

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL
REPUBLICII MOLDOVA
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 616.211/.216-002-006.5-036.12:612.015.39(043.2)

ISTRATENCO ALA

**IMPACTUL STRESULUI OXIDATIV ÎN PATOGENIA
RINOSINUZITEI CRONICE POLIPOASE**

321.16 - OTORINOLARINGOLOGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2021

Teza a fost elaborată la Catedra de otorinolaringologie a
Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Conducător științific:

CABAC Vasile, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Consultant științific:

VIȘNEVSCHI Anatolie, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

Referenți oficiali:

MANIUC Mihail, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

SARAFOLEANU Caius Codruț, doctor în științe medicale, profesor universitar (UMF „Carol Davila”, București, România)

Componența consiliului științific specializat:

VETRICEAN Sergiu, președinte, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

ABABII Polina, secretar, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

GUDUMAC Valentin, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

COBZEANU Mihail Dan, doctor în științe medicale, profesor universitar (UMF „Gr. T. Popa”, Iași, România)

TUDOR Elena, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

Susținerea va avea loc la 30.06.2021, ora 14:00, în regim mixt: meet.google.com/bqb-qedz-zio, în ședința Consiliului științific specializat D 321.16-21-17 din cadrul Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (MD-2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165).

Teza de doctor în științe medicale și rezumatul pot fi consultate la biblioteca IP Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (<http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/17200>) și pe pagina web a ANACEC.

Rezumatul a fost expedit la data de 29.05.2021

Secretar științific al Consiliului științific specializat

ABABII Polina,

doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Conducător științific

CABAC Vasile,

doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Consultant științific

VIȘNEVSCHI Anatolie,

doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

Autor,

ISTRATENCO Ala

© Istratenco Ala, 2021

CUPRINS

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| REPERE CONCEPTUALE ALE LUCRĂRII..... | 4 |
| CONȚINUTUL TEZEI..... | 8 |
| 1. CONSIDERAȚII ASUPRA INTERVENȚIEI STRESULUI OXIDATIV ȘI INFLAMAȚIEI ÎN PATOGENIA RINOSINUZITEI CRONICE POLIPOASE..... | 8 |
| 2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE..... | 8 |
| 3. EVALUAREA MARKERILOR STRESULUI OXIDATIV, SISTEMULUI ANTIOXIDANT, DERIVAȚILOR OXIDULUI NITRIC ȘI PATTERN-ULUI INFLAMATOR | 11 |
| 3.1 Determinarea statutului oxidant și antioxidant la pacienții incluși în studiu | 11 |
| 3.2 Estimarea impactului statutului oxidant și antioxidant în RSCP | 11 |
| 3.3 Aprecierea derivaților oxidului nitric la pacienții incluși în studiu..... | 12 |
| 3.4 Estimarea profilului citokinic..... | 12 |
| 3.5 Sinteza capitolului 3 | 13 |
| 4. CORELAREA MANIFESTĂRILOR CLINICE ȘI CALITĂȚII VIEȚII CU MARKERII STRESULUI OXIDATIV, SISTEMULUI ANTIOXIDANT ȘI PATTERN-UL INFLAMATOR..... | 14 |
| 4.1 Cuantificarea aspectelor clinico-funcționale și calității vieții pacienților din loturile de studiu..... | 14 |
| 4.2 Corelarea markerilor stresului oxidativ și sistemului antioxidant cu aspectele clinico-funcționale și scorul calității vieții..... | 16 |
| 4.3 Corelarea valorilor citokinelor cu aspectele clinico-funcționale ale pacienților incluși în studiu..... | 17 |
| 4.4 Corelarea valorilor citokinelor cu markerii stresului oxidativ | 18 |
| 4.5 Sinteza capitolului 4..... | 19 |
| 5. CUANTIFICAREA ASPECTELOR HISTOPATOLOGICE ALE MUCOASEI RINOSINUZALE CU PATTERN-UL INFLAMATOR ȘI STRESUL OXIDATIV ÎN POLIPOZĂ NAZALĂ | 19 |
| 5.1 Descrierea aspectului histopatologic al speciimenelor de țesut prelevate de la pacienții cu polipoză nazală..... | 19 |
| 5.2 Distribuirea pattern-ului inflamator în dependență de aspectul histopatologic al polipilor nazali | 20 |
| 5.3 Determinarea markerilor stresului oxidativ în polipii nazali în conformitate cu aspectul histopatologic..... | 21 |
| 5.4 Sinteza capitolului 5 | 21 |
| CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI | 22 |
| BIBLIOGRAFIE | 25 |
| LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE LA TEMA TEZEI..... | 28 |
| ADNOTARE | 30 |

REPERE CONCEPTUALE ALE LUCRĂRII

Actualitatea și importanța problemei abordate

Rinosinuzita cronică polipoasă (RSCP) sau altfel numită Polipoza nazală (PN) este o patologie inflamatorie a mucoasei rinosinuzale, soldată cu formarea polipilor nazali, rebeli deseori la tratament, manifestându-se printr-o rată mare de creștere recidivantă. RSCP reprezintă o problemă majoră de sănătate, frecvent întâlnită în practica otorinolaringologică. Prevalența RSCP în populația generală variază de la 1-4% [1-5]. În studiile efectuate pe cadavre prevalența RSCP atinge 40-42% [3]. În structura morbidității patologiei organelor ORL, frecvența RSCP recidivante constituie 20-40% [5-7]. Aproximativ 20% pacienți se prezintă cu patologie necontrolată în pofida tratamentului medicamentos și ablației chirurgicale moderne [6].

RSCP este considerată cea mai severă manifestare a rinosinuzitei, reprezentând un stadiu final al inflamației cronice a peretelui lateral al cavității nazale, care se manifestă clinic prin obstrucție nazală, rinoree anterioară/posterioară, hiposmie/anosmie, cefalee, infecții respiratorii recurente, dereglări de somn [3, 8-11]. RSCP induce un impact negativ semnificativ asupra calității vieții [11, 12], manifestându-se prin efecte socio-economice enorme. Pacienții cu RSCP manifestă diverse dereglări de somn într-o proporție semnificativ de mare (60-75%) comparativ cu populația generală (8-18%). Dereglările de somn conduc la un declin considerabil al calității vieții, fiind responsabile de afectarea funcției cognitive și apariția depresiei [13].

Costurile anuale pentru tratamentul medicamentos al RSC ating cifre enorme [11, 14, 15]. Costul indirect, legat de pierderea zilelor de muncă, este cu mult mai mare decât cel direct. RSCP afectează calitatea vieții pacienților mai mult decât alte patologii cronice grave cum ar fi insuficiența cardiacă congestivă, boala coronariană, bronhopneumopatia cronică obstructivă [11, 14, 15].

Tratamentul RSCP reprezintă o problemă medicală de mare actualitate. Tratamentul existent rămâne a fi unul nesatisfăcător, procesul patologic exprimându-se printr-o tendință mare de recidivare, estimată la 20-40% [5-7]. RSCP trebuie abordată primar ca o patologie cu posibilitatea de a fi tratată medicamentos, tratamentul chirurgical ameliorând starea și facilitând medicația nazală. Unica metodă de tratament medicamentos cu eficacitate demonstrată este reprezentată de glucocorticosteroizi (GCS), dar acestea induc o serie de reacții adverse și nu întotdeauna previn recidivarea. Pacienții cu RSCP recidivantă prezintă un răspuns limitat la tratamentul existent, rămânând gravi și necontrolați terapeutic, supunându-se de nenumărate ori intervențiilor chirurgicale, care reduc și mai mult calitatea vieții. Prezența polipilor nazali și a comorbidităților, ca astmul bronșic, patologia respiratorie exacerbată de aspirină este frecvent asociată cu „dificultatea de a le trata” [11, 16].

Cauzele care determină persistența inflamației cronice cu formarea polipilor nazali nu sunt pe deplin elucidate în pofida numeroaselor cercetări în domeniu [2, 3, 5, 7, 8, 10, 11]. RSCP este o patologie multifactorială, inflamația deținând unul din cele mai importante roluri [2-8, 10, 11, 17, 18]. În studiile recente se stipulează despre implicarea stresului oxidativ (SO) în RSCP [5, 8-10, 19-24]. Stresul oxidativ este termenul folosit pentru afecțiunile produse de speciile reactive de oxigen (SRO), care poartă un caracter distructiv și patogenetic. În esență se produce o dereglare a balanței prooxidante/antioxidante în favoarea prooxidanților (Sies, 1993), care duce la injuria celulelor, moartea lor, lezarea țesutului subiacent și instalarea procesului cronic inflamator [5, 25, 26]. Studiile recente stipulează și despre implicarea oxidului nitric (NO) și a derivaților oxidului nitric (DNO) în patogenia mai multor boli, inclusiv RSCP [27-31].

În ultima perioadă se acordă atenție clasificării RSCP în dependență de endotipul său. Cercetările din ultimul deceniu s-au axat pe problema distingării fenotipurilor RSC la nivel

molecular și celular, deci, pe determinarea endotipului. Categorisirea endotipică a RSC se bazează pe mecanismele patofiziologice de dezvoltare, fiind determinate de tipul inflamației sinonazale și profilul citokinic. La nivel mondial există o eterogenitate de distribuire a endotipurilor RSC. Se estimează că RSCP cu inflamația de tip 2 reprezintă >80% cazuri în Europa și SUA [32], pe când în țările estice predomină RSCP cu inflamația de tip 1. Cauzele acestei eterogenități nu sunt pe deplin elucidate. Este cert că identificarea endotipului RSC este utilă în prezicerea cursului natural al bolii, în determinarea metodei optime de tratament – medicamentos sau chirurgical și în selectarea pacienților pentru tratamentul cu remedii biologice [32], inclusiv a celor cu comorbidități, ce determină așa-numita „dificultate de a trata”.

Înțelegerea mecanismelor etiopatogenetice ale RSCP preced problema depistării metodelor alternative de tratament, dar și de management. În Republica Moldova până în prezent nu s-au efectuat studii de identificare a endotipurilor predominante de RSC, inclusiv cu PN, nu s-a evaluat SO de la nivelul rinosinuzal. Stabilirea impactului SO în patogenia RSCP credem că va aduce plusvaloare nivelului cunoașterii problemei patogeniei RSCP, ce va permite realizarea unor direcții noi de abordare terapeutică, țintite pentru RSCP refractară la tratamentul existent, RSCP recidivantă și asociată cu comorbidități, care determină „dificultatea de a trata”.

Scopul lucrării: Cercetarea implicației stresului oxidativ și inflamației oxidative în patogenia RSCP în vederea optimizării managementului și atitudinii terapeutice.

Obiective:

1. Aprecierea valorilor serice și rinosinuzale ale markerilor SO, sistemului antioxidant, DNO și profilului citokinic pro- și antiinflamator la pacienții incluși în studiu;
2. Estimarea manifestărilor clinico-funcționale și calității vieții pacienților incluși în studiu și corelarea lor cu valorile markerilor SO, sistemului antioxidant, DNO și pattern-ul inflamator;
3. Relevarea asocierii dintre profilul citokinic și markerii SO, sistemului antioxidant și DNO la pacienții incluși în studiu;
4. Stabilirea modificărilor histopatologice ale mucoasei rinosinuzale și corelarea lor cu valorile markerilor SO, sistemului antioxidant și pattern-ul inflamator;
5. Elucidarea rolului SO și inflamației oxidative în rinosinuzita cronică polipoasă, în vederea optimizării managementului și atitudinii terapeutice.

Ipoteza nulă: Proporția cazurilor expuse la factorul potențial de risc studiat – *Stresul Oxidativ*, este egală cu proporția persoanelor de control.

Sinteza metodologiei de cercetare. Pentru realizarea studiului a fost utilizată metodologia cercetărilor epidemiologice analitice de tip caz-control retrospectiv și prospectiv. Metodele de investigare utilizate în studiu au fost *generale* (chestionarea anamnestică și cercetarea documentației medicale), *speciale* (examinarea clinică ORL, determinarea scorului VAS (visual analog scale) pentru obstucția nazală, rinoree și tulburările de miros, aprecierea scorului total SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test), determinarea funcției olfactive, examinarea endoscopică a cavității nazale și imagistică prin CT (Computed Tomography) a sinusurilor paranazale), *examenul histopatologic* al țesuturilor de ablație chirurgicală și *metode de laborator* (determinarea concentrației serice și rinosinuzale ale markerilor SO, DNO și unor citokine). Protocolul studiului a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (Proces verbal Nr 30 din 29.03.2016).

Rezultatele obținute au fost analizate prin utilizarea soft-ului SPSS, versiunea 22.0. Un $p < 0,05$ a fost considerat a fi statistic semnificativ.

Noutatea și originalitatea științifică: A fost realizat un studiu complex, retrospectiv-prospectiv, caz-control pentru stabilirea impactului SO în patogenia RSCP cu elucidarea corelațiilor dintre acesta și aspectele clinico-funcționale, calitatea vieții pacienților, precum și aspectele histopatologice ale specimenelor de polipi nazali. A fost stabilit în premieră endotipul predominant de RSCP în Republica Moldova prin evaluarea profilului citokinic seric și tisular și prin cuantificarea aspectelor histopatologice ale mucoasei rinosinuzale.

Problema științifică importantă soluționată din domeniul respectiv: Studiul a demonstrat impactul SO, ca factor de risc, în patogenia RSCP, oxidanții de la nivelul tisular fiind mai majorați și activitatea antioxidantă mai redusă la pacienții cu RSCP comparativ cu pacienții din grupul de control. S-a stabilit tipul inflamației predominante, respectiv endotipul predominant pentru Republica Moldova, cea ce prezintă interes pentru strategiile terapeutice, precum și pentru pronosticul recurențelor RSCP.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării: Studiul realizat are un aport științific important prin alinierea cercetării autohtone la cea internațională, prezentând un suport științific care orientează spre noi direcții de cercetare în domeniul RSC, legate de diagnosticul endotipurilor RSC și tratamentul medicamentos, ținut al pacienților cu RSCP. Rezultatele obținute ale cercetării se vor utiliza în planificarea măsurilor de profilaxie a recurențelor RSCP, precum și în inițierea unui management terapeutic oportun al pacienților cu RSCP și comorbidități, ce induc așa-numita „dificultate de a trata”.

Rezultatele cercetării au fost implementate în activitatea specialiștilor practicieni din cadrul secțiilor și cabinetelor consultative de otorinolaringologie ale IMSP SCR „Timofei Moșneaga” și IMSP SCM „Sfânta Treime”, oferind suport metodologic în tratamentul pacienților cu RSCP, precum și în activitatea didactică a Catedrei de otorinolaringologie a USMF „Nicolae Testemițanu”. Au fost înregistrate 3 acte de implementare a rezultatelor.

Aprobarea rezultatelor: Materialele tezei au fost prezentate la diferite foruri științifice naționale și internaționale: Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților, Chișinău 2016, 2017, 2019, 2020; Conferința Națională a Societății de Otorinolaringologie „Metode și tehnici contemporane de tratament și diagnostic ORL”, Chișinău, 2016; Conferința științifico-practică „Importanța clinică a tehnologiilor de laborator – actualități și perspective” din cadrul expoziției științifico-practice MoldMedizin and MoldDent, Chișinău, 2016; Congresul Național de Otorinolaringologie și Chirurgie Cervico-Facială cu Participare Internațională, România, Băile Felix, Oradea 2016; Conferința Moldo-Română a tinerilor medici, rezidenți și doctoranzi, Chișinău, 2017; Conferința științifico-practică „Probleme fundamentale ale medicinei de laborator – actualități și perspective” din cadrul expoziției științifico-practice MoldMedizin and MoldDent, Chișinău 2017; Al 42-lea Conventus ORL Latina & al 4-lea Congres al Societății Române de Rinologie, România, Sinaia, 2017; XXXth Marius Plouzhnikov International Conference of Young Otorhinolaryngologists, Санкт-Петербург, 2018; VIIIth Annual International Scientific-Practical Conference „Medicine Pressing Questions”, Azerbaijan, Baku, 2019; 5th Congress of the Romanian Rhinology Society, Eforie Nord, Constanța, România, 2019; 4th National Conference of the Romanian Association of Laboratory Medicine with International Participation, România, Târgu-Mureș, 2020;

Teza a fost discutată și aprobată în cadrul ședinței Catedrei de otorinolaringologie a USMF „Nicolae Testemițanu” din 26 noiembrie 2020 (proces verbal nr. 6) și la ședința Seminarului Științific de Profil din 17 decembrie 2020 (proces verbal nr. 1).

Publicații la tema tezei. Rezultatele obținute sunt publicate în 14 lucrări științifice, dintre care: 5 articole în reviste științifice recenzate (inclusiv 4 fără coautori), 3 articole în culegeri naționale și 9 teze ale comunicărilor științifice prezentate la foruri naționale și internaționale.

Volumul și structura tezei. Teza este scrisă în limba română cu titlu de manuscris. Este expusă pe 123 pagini text de bază, tehnoredactate la calculator și conține: introducere, rezumatul în limba română, rusă și engleză, lista abrevierilor, revista literaturii (capitolul I), materialul și metodele de cercetare (capitolul II), 3 capitole cu rezultate proprii și discuții ale lor, concluzii și recomandări practice, bibliografie, anexe, declarația pe propria răspundere și CV-ul autorului. Bibliografia conține 237 referințe. Materialul iconografic conține 30 de tabele, 39 de figuri și 7 anexe.

Cuvinte-cheie: rinosinuzita cronică polipoasă, polipoza nazală, stres oxidativ, oxidanți, antioxidanți, citokine proinflamatorii, citokine antiinflamatorii, endotip.

CONȚINUTUL TEZEI

1. CONSIDERAȚII ASUPRA INTERVENȚIEI STRESULUI OXIDATIV ȘI INFLAMAȚIEI ÎN PATOGENIA RINOSINUZITEI CRONICE POLIPOASE

Capitolul 1 prezintă o sinteză a literaturii de specialitate, având drept scop evidențierea acelor aspecte, care să reliefeze actualitatea cercetării efectuate. În *subcapitolul 1* este reflectat stadiul actual al cunoașterii cu privire la problema RSCP din prisma actualităților etiopatogene, clinico-diagnostice, histopatologice și atitudinii terapeutice; RSCP s-a dovedit a fi o afecțiune multifactorială, cu patogenia incomplet elucidată. RSCP se atestă ca o entitate cu un scor diminuat al calității vieții, cu efecte socio-economice enorme, dificil de tratat și cu o rată de recurență mare în pofida existenței terapiilor contemporane medicamentoase și chirurgicale, rămânând o provocare pentru medicii din prisma managementului terapeutic oportun și prevenirii recurențelor. Tratamentul RSCP rămâne o problemă medicală de mare actualitate. RSCP trebuie abordată primar ca o patologie cu posibilitatea de a fi tratată medicamentos, tratamentul chirurgical ameliorând doar starea și facilitând medicația nazală. Unica metodă de tratament medicamentos cu eficacitate demonstrată este reprezentată de GCS. În curs de studiere și aplicare este terapia cu agenți biologici. O temă de discuție importantă o prezintă patogenia RSCP. Este stipulat că RSCP este o patologie multifactorială, inflamația deținând unul din cele mai importante roluri. În dependență de tipul inflamației predominant – tip 2 sau tip 1, RSC se clasifică în endotipuri – RSC fără PN, RSCP eozinofilică și RSCP non-eozinofilică, cea ce prezintă interes pentru stabilirea tacticii de tratament și evaluarea pronosticului. Răspândirea neuniformă a endotipurilor RSCP implică mai multe întrebări nesoluționate. Până în prezent în Republica Moldova nu există studii, care ar fi stabilit endotipul predominant de RSCP.

În *subcapitolul 2* este reflectată noțiunea de SO și sistem antioxidant (cu aspectele sale fiziopatologice, sursele de proveniență, mecanismele de injurie), inflamație oxidativă și stres nitrozativ cu implicarea acestora în patogenia RSCP, precum și influența unor tratamente medicamentoase folosite în RSCP, asupra statutului oxidant și antioxidant. Cercetările științifice reflectă aspectele patogenetice de implicare a SO (prin SRO) și SN (prin SRN) în RSCP prin perturbări ale peroxidării lipidelor, oxidării proteinelor, precum și ale mecanismelor de apărare antioxidante. Inflamația rinosinuzală favorizată de SRO și formarea de polipi nazali poate fi prevenită prin blocarea, eliminarea sau facilitarea degradării SRO prin acționarea cu AO, care se presupune că pot avea rol preventiv în PN. Investigarea markerilor SO, SN, sistemului antioxidant, precum și citokinelor inflamatorii, așa cum apar descrise în literatura de specialitate, și încercarea de a corela valorile lor cu aspectele clinice ale pacienților cu PN a constituit punctul de plecare pentru formularea unor ipoteze, ce au stat la baza studiului constatativ.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

În vederea cercetării impactului SO în patogenia RSCP, s-a proiectat un studiu analitic, de tip caz-control, desfășurat în perioada anilor 2016-2019. Protocolul studiului a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (Proces verbal Nr 30 din 29.03.2016). Studiul a fost realizat în cadrul secției Chirurgie Funcțională, Fonoaudiologie și Recuperare ORL a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”. În studiu au fost recrutați 86 pacienți cu suferință rinosinuzală. Subiecții de studiu cu polipi nazali sunt numiți *cazuri* și subiecții de studiu fără polipi nazali sunt numite *persoane de control*. Volumul eșantionului reprezentativ a fost determinat după formula:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2} \quad [33], \text{ unde:}$$

P_0 = proporția expușilor din grupul de control (proporția pacienților cu patologie rinosinuzală cronică) - (grupul neexpus). SO se așteaptă să apară în 40,0% de cazuri ($P_0=0,4$).

P_1 = valoarea estimată a proporției expușilor din grupul cazurilor (pacienților cu RSCP) - presupunem că acest indicator va fi mărit de 2 ori ($P_1=0,8$)

$$P = (P_0 + P_1)/2 = 0,6$$

Z_{α} – valoarea tabelară. Când „ α ” – pragul de semnificație este de 5%, atunci coeficientul $Z_{\alpha}=1,96$

Z_{β} – valoarea tabelară. Când „ β ” – puterea statistică a comparației este de 95,0%, atunci coeficientul $Z_{\beta} = 1,65$

f = Proporția subiecților, care se așteaptă să abandoneze studiul din diferite motive $q = 1/(1-f)$, $f=10,0\%$ (0,1).

Introducând datele în formulă, am obținut n - volumul eșantionului reprezentativ, egal cu 43. Deci, numărul minim de pacienți incluși în studiu trebuia să fie de 43 pentru fiecare lot. Pentru cercetare au fost create două loturi:

- *Lotul cazurilor L_1* , care a inclus 43 de pacienți cu RSCP;
- *Lotul de control L_0* , care a inclus 43 de pacienți cu DSN și HC;

Persoanele de control selectate au fost identice cazurilor în ceea ce privește simptomul de bază - obstrucția nazală și potențialul de expunere – SO.

Criterii generale de includere în studiu au fost următoarele:

- ✓ Criteriile EP₃OS de definire a RSCP la adult (EP₃OS 2012, 2020) [2, 34];
- ✓ Diagnosticul de rinită cronică hipertrofică sau deviație a septului nazal cu scorul VAS pentru obstrucția nazală, comparabil cu cel din RSCP;
- ✓ Vârsta > 18 ani;
- ✓ Consimțământul informat obținut de a participa la studiu.

Selecția cazurilor: Criteriile de includere în lotul de cazuri au fost criteriile Ghidului E₃POS de definire a rinosinuzitei (inclusiv polipozei nazale) la adult [2, 34]. *Selecția controlului:* Pacienții din lotul de control au fost selectați aleatoriu din aceeași secție, aceștia prezentându-se pentru intervenție chirurgicală programată de septoplastie sau turbinoplastie.

Criterii de excludere din studiu au fost următoarele:

- ✓ Vârsta < 18 ani;
- ✓ Sarcina și lactația;
- ✓ Persoane care suferă de boli cronice grave (hepatice, renale, cardiovasculare, respiratorii, oncologice, diabet zaharat, etilism cronic);
- ✓ Utilizarea recentă (ultimele 2 săptămâni) a unor remedii medicamentoase cu proprietăți antioxidante;
- ✓ Utilizarea recentă (ultimele 4 săptămâni) a GCS topici sau sistemici;
- ✓ Refuzul de a participa la studiu.

Ipoteza nulă: Proporția cazurilor expuse la factorul potențial de risc studiat – SO, este egală cu proporția persoanelor de control.

Metodele de investigare aplicate pe itinerarul cercetării. În vederea verificării validității ipotezelor și atingerii obiectivelor, am aplicat următoarele metode și instrumente: metodele de investigare generale (chestionarea anamnestică și cercetarea documentației medicale), speciale

(examinarea clinică ORL, determinarea scorului VAS pentru obstucția nazală, rinoree și tulburările de miros, aprecierea scorului total SNOT-22, determinarea funcției olfactive, examinarea prin metoda instrumentală endoscopică și imagistică CT), examenul histopatologic și metode de laborator (determinarea concentrației serice și rinosinuzale de markeri ai SO, sistemului antioxidant, DNO și profilului citokinic).

Metode de laborator. Analizele de laborator s-au efectuat în Laboratorul Științific Central al USMF „Nicolae Testemițanu”. Sânge venos și specimene de țesut au fost prelevate de la pacienți. Fragmente de polipi nazali au fost recoltate de la pacienții cu RSCP și fragmente de mucoasă nazală au fost recoltate de la pacienții cu DSN și HC. Specimenele de ser și țesut au fost păstrate la temperatura -40°C până la efectuarea analizelor de laborator.

Aprecierea markerilor SO (diladehida malonică (MDA) [35, 36] și produșii proteici de oxidare avansată (AOPP) [37]), sistemului antioxidant (superoxid dismutaza (SOD) [38], catalaza (CAT) [36, 39], glutationul redus (GSH) [40], glutation peroxidaza (GPO) [41], glutation-S-transferaza (GST) [42], glutation reductaza (GR) [43]) și DNO (nitriții, nitrații, oxidul nitric) [42]) s-a efectuat conform protocoalelor de laborator, determinându-se nivelul în serul pacienților și în omogenatele de polipi nazali și mucoasă nazală de control. Aprecierea concentrației serice și tisulare a citokinelor TNF- α , IL-1 β și IL-10 s-a efectuat cu ajutorul kit-urilor «*BEKTOP BECT*», Rusia, a IL-6 cu „*DIAsource IL-6-EASIA kit*”, Belgia și a TGF- β 1 cu „*DRG TGF- β 1 ELISA*”, Germania.

Analiza statistică a rezultatelor s-a efectuat utilizând pachetul software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), versiunea 22.0. Datele au fost exprimate prin media aritmetică (M) și eroarea standard (ES). S-au aplicat următoarele teste: Testul Kolmogorov–Smirnov, testul chi-square, testul T pentru eșantioane independente (Independent sample T-test), testul Mann Whitney-U, testul ANOVA și Kruskal-Wallis. S-a folosit o procedură de testare post-hoc pentru comparații multiple - Tukey după One-Way Anova. Gradul de corelare dintre două variabile a fost estimat prin prisma coeficientului Pearson r. Pentru estimarea riscului relativ s-a folosit *odds ratio* – OR în baza tabelelor de contingență „2x2” și regresia logistică. Un $p < 0,05$ a fost considerat statistic semnificativ.

Caracterizarea generală a loturilor de pacienți incluși în studiu

Cercetarea a inclus 86 pacienți cu patologie rinosinuzală cronică: 56 bărbați (65,1%) și 30 femei (34,9%). Vârsta medie a pacienților a fost de $40,88 \pm 14,43$ ani, variând de la 19 la 76 ani. În lotul cazuri din 43 pacienți cu RSCP, 26 au fost bărbați (60,5%) și 17 femei (39,5%). În lotul de control din 43 pacienți, 30 au fost bărbați (69,8%) și 13 femei (30,2%). Vârsta medie a pacienților în lotul de cazuri a fost $48,09 \pm 2,07$ ani ($95\%_{CI}$ 43,92 – 52,27), variând de la 22 la 76 ani; și în lotul de control a fost $33,67 \pm 1,74$ ani ($95\%_{CI}$ 30,15 – 37,19), variând de la 19 la 65 ani. Diferențe semnificative statistic dintre loturile de studiu la analiza parametrilor sex, domiciliu, consum curent de alcool, status alergic, recidive ale patologiei rinosinuzale, tipul de vasoconstrictor utilizat și scorul VAS pentru obstucția nazală nu s-au identificat ($p > 0,05$). Vârsta medie a pacienților din lotul cazuri a fost mai mare semnificativ decât a pacienților din lotul de control ($p < 0,001$). Numarul de fumători și nefumători a fost diferit în grupurile de studiu ($p = 0,007$). Numărul intervențiilor chirurgicale suportate, conform datelor anamnestice, a fost diferit în loturile de studiu, identificându-se un număr mai mare în lotul de cazuri ($p = 0,005$). Diferențe semnificative s-au atestat la analiza scorului VAS pentru rinoreea nazală, scorului VAS pentru tulburările olfactive și scorului total SNOT-22 ($p < 0,05$ pentru toate).

3. EVALUAREA MARKERILOR STRESULUI OXIDATIV, SISTEMULUI ANTIOXIDANT, DERIVAȚILOR OXIDULUI NITRIC ȘI PATTERN-ULUI INFLAMATOR

3.1 Determinarea statutului oxidant și antioxidant la pacienții incluși în studiu

În cadrul actualului studiu s-a propus evaluarea statutului oxidant prin analiza serică și tisulară a concentrației dialdehidei malonice (MDA) – radical liber, rezultat din peroxidarea lipidelor și produșilor proteici de oxidare avansată (AOPP), rezultatele fiind sumarizate în Tabelul 3.1.

Tabelul 3.1. Nivelul seric și tisular al parametrilor ce evaluează statutul oxidant

| Parametri | Lot de cazuri (N ₁ =43) | Lot de control (N ₂ =43) | Valoarea p |
|-------------------|------------------------------------|-------------------------------------|---------------------|
| MDAs, μM/L | 13,07±0,33 | 11,58±0,22 | 0,001 [†] |
| MDA t, μM/g.prot. | 1346,33±50,59 | 797,38±39,57 | <0,001 [†] |
| AOPPs, μM/L | 19,14±1,12 | 12,73±0,76 | <0,001 [†] |
| AOPPt, μM/g.prot. | 643,28±49,64 | 378,14±22,30 | <0,001 [*] |

Notă: Concentrația parametrilor evaluați este prezentată prin media±ES; Testul statistic aplicat: * - independent sample T-test; † - Mann Whitney-U test.

În cadrul studiului a fost evaluat statutul antioxidant la pacienții din ambele loturi la nivel seric și tisular, acesta fiind reprezentat de următorii parametri: activitatea antioxidantă totală, superoxid dismutaza, catalaza, glutation-S-transferaza, glutation reductaza, glutation peroxidaza – antioxidanți enzimatici și glutationul redus – antioxidant intracelular. Rezultatele analizei statistice a acestor parametri sunt prezentate în Tabelul 3.2.

Tabelul 3.2. Activitatea serică și tisulară a parametrilor ce evaluează statutul antioxidant

| Parametri | Lot de cazuri (N ₁ =41) | Lot de control (N ₂ =41) | Valoarea p |
|--------------------|------------------------------------|-------------------------------------|---------------------|
| AAOTs, mM/L | 0,56±0,34 | 1,29±0,16 | <0,001 [†] |
| AAOTt, μM/g. prot. | 24,19±1,38 | 44,86±2,83 | <0,001 [*] |
| SOD, U.C | 697,45±22,28 | 905,68±26,54 | <0,001 [*] |
| SOD, U.C/g.prot. | 6,39±0,36 | 9,49±0,46 | <0,001 [*] |
| CATs, μM/s/L | 8,22±0,24 | 10,79±0,37 | <0,001 [*] |
| CATt, nM/s/g.prot. | 155,52±11,24 | 276,83±17,98 | <0,001 [†] |
| GSHs, μM/L | 3,91±0,14 | 4,74±0,16 | <0,001 [†] |
| GPOs, nM/s/L | 227,74±10,70 | 329,84±15,30 | <0,001 [*] |
| GPOt, μM/s/g.țesut | 4,51±0,32 | 16,84±0,86 | <0,001 [*] |
| GSTs, nM/s/L | 7,84±0,48 | 12,50±0,83 | <0,001 [†] |
| GSTt, μM/s/g.prot. | 445,06±33,66 | 729,04±51,87 | <0,001 [*] |
| GRs, nM/s/L | 374,75±10,44 | 424,68±10,56 | <0,001 [†] |
| GRt, nM/s/g.prot. | 29,26±1,50 | 50,32±1,98 | <0,001 [*] |

Notă: Concentrația parametrilor evaluați este prezentată prin media±ES; Testul statistic aplicat: * - independent sample T-test; † - Mann Whitney-U test.

3.2 Estimarea impactului statutului oxidant și antioxidant în RSCP

În cadrul actualului studiu s-a evaluat impactul posibilor factori de risc asupra dezvoltării polipilor nazali. S-a măsurat prevalența factorului de risc - activitatea oxidantă (AO) locală, estimată din valorile MDA_t prin transformarea acestora din variabile continue în variabile ordinale și activitatea antioxidantă (AAO) locală, estimată din valorile variabilelor continue AAOT_t, prin transformarea acestora în variabile ordinale). Măsura asocierii care se calculează din aceste studii - raportul cotelor (Odds Ratio), estimează riscul relativ. Mărimea asocierii ne arată cât de mare este legătura etiologică (relația de cauzalitate) dintre factorul de risc (SO) și efect (RSCP).

Inițial s-a efectuat o analiză univariată a factorului de risc - AO locală și AAO locală și efect (PN) prin tabele de contingență „2x2”. S-au calculat OR pentru AO locală și AAO locală. S-a determinat că AO la pacienții cu RSCP reprezintă un factor de risc puternic (OR=26,979, 95%CI 8,500-85,632). Diferența dintre grupuri a fost semnificativă, $\chi^2(1)=39,201$, $p<0,001$. S-a determinat că AAO la pacienții cu RSCP reprezintă, mai degrabă, un factor de protecție (OR=0,094, 95%CI 0,033-0,263), deoarece este mai mic riscul de a face PN la pacienții expuși, decât la cei neexpuși. Diferența dintre grupuri a fost semnificativă, $\chi^2(1)=23,124$, $p<0,001$.

Din rezultatele obținute la regresia logistică, se observă că factorul de risc -AO locală își menține statutul de factor de risc semnificativ statistic (OR=43,509, 95%CI 8,864-213,572), cu o diferență dintre loturi semnificativă, $\chi^2(1)=21,603$, $p<0,001$. Deci, putem conchide că acesta reprezintă un factor de risc independent pentru RSCP. AAO locală își menține semnificativ statutul de factor de protecție (OR=0,072, 95%CI 0,016-0,317), cu o diferență dintre loturi semnificativă, $\chi^2(1)=12,078$, $p<0,001$.

Domiciliul urban al pacienților ar constitui un factor de risc pentru RSCP din considerentele majorării nivelului de poluare, care influențează statutul oxidant (OR=3,115, 95%CI 0,653-14,866), cu o diferență dintre loturi nesemnificativă, $\chi^2(1)=2,030$, $p=0,154$. Fumatul ar constitui, de asemenea, un factor de risc pentru dezvoltarea RSCP din considerentele că influențează creșterea statutului oxidant (OR=1,833, 95%CI 0,404-8,316), cu o diferență dintre loturi nesemnificativă, $\chi^2(1)=0,617$, $p=0,432$. Activitatea profesională ar reprezenta un factor de risc pentru RSCP (OR=2,544, 95%CI 0,554-11,668), cu o diferență dintre loturi nesemnificativă, $\chi^2(1)=1,443$, $p=0,230$.

3.3 Aprecierea derivaților oxidului nitric la pacienții incluși în studiu

Ideea în jurul căreia se structurează unul din obiectivele studiului se referă la descifrarea mecanismelor ce determină implicarea NO și derivaților săi (nitriți și nitrați $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$) în RSCP. Au fost evaluate nivelul seric și tisular al NO și $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$. Tabelul 3.3 reflectă concentrațiile medii serice și tisulare ale NO și $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ în loturile de studiu.

Tabelul 3.3. Concentrația serică și tisulară de NO și $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ în loturile de studiu

| Parametri | Lot de cazuri (N ₁ =43) | Lot de control (N ₂ =43) | Valoarea p |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------|
| NOs, $\mu\text{M/L}$ | 44,08±1,53 | 41,87±1,53 | 0,309* |
| NO t, $\mu\text{M/g.prot.}$ | 0,77±0,06 | 1,94±0,11 | <0,001† |
| $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ s, $\mu\text{M/L}$ | 62,50±1,81 | 61,72±1,72 | 0,574† |
| $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ t, $\mu\text{M/g.prot.}$ | 1,11±0,06 | 2,67±0,12 | <0,001† |

Notă: Concentrația de NO și $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ este prezentată prin media±ES; Testul statistic aplicat: * - independent sample T-test; † - Mann Whitney-U test.

3.4 Estimarea profilului citokinic

Cazurile de RSCP par a fi asociate cu un proces inflamator, părtinitor de limfocitele Th1, Th2 sau Th17, cu creșterea unor citokine proinflamatorii, inclusiv IL-4, IL-5, IL-13, IL-17A, IFN- γ , IL-33 și IL-25 [44]. Dereglarea expresiei unui număr de citokine, printre care IL-1, IL-2, IL-10 și TNF- α a fost detectat într-un număr impunător de patologii, inclusiv patologii inflamatorii. Datele literaturii sugerează că citokinele sunt mediatorii-cheie ai inflamației și răspunsului imun, asociat inclusiv și cu RSCP. În acest studiu ne-am propus să evaluăm niște citokine proinflamatorii și antiinflamatorii pentru a elucida unele aspecte patogenetice ale RSCP, studiind ulterior asocierea lor cu SO. Tabelul 3.4 prezintă datele evaluării nivelului citokinelor proinflamatorii IL-6, IL-1 β și TNF- α .

Tabelul 3.4. Concentrația citokinelor proinflamatorii în loturile de studiu

| Parametri | Lot de cazuri (N ₁ =43) | Lot de control (N ₂ =43) | Valoarea p |
|----------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------|
| IL-6 serică, pg/ml | 99,48±2,28 | 89,20±1,60 | 0,004† |
| IL-1β tisulară, pg/g.prot. | 0,18±0,008 | 0,11±0,004 | <0,001* |
| TNF-α tisular, pg/g.prot. | 1,39±0,11 | 0,45±0,04 | <0,001* |

Notă: Concentrația citokinelor este prezentată prin media±ES; Testul statistic aplicat: * - independent sample T-test; † - Mann Whitney-U test.

Mecanisme efective de control al răspunsului imun sunt necesare pentru eliminarea patogenului fără cauzarea injuriei gazdei. Expresia sporită a citokinelor imunosupresoare TGF-β și IL-10, secretate de limfocitele Treg, se cunoaște că joacă un rol crucial în menținerea autotoleranței, prevenind în același timp răspunsurile consumative la agenții patogeni prin suprimarea activității celulelor imune patogene [44]. În studiul nostru ne-am propus să evaluăm nivelul tisular al TGF-β și IL-10 în loturile de studiu. Tabelul 3.5 prezintă datele evaluării citokinelor antiinflamatorii IL-10 și TGF-β la pacienții din loturile de studiu.

Tabelul 3.5. Concentrația citokinelor antiinflamatorii în loturile de studiu

| Parametri | Lot de cazuri (N ₁ =43) | Lot de control (N ₂ =43) | Valoarea p |
|----------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------|
| IL-10 tisulară, pg/g.prot. | 1,59±0,10 | 0,85±0,09 | <0,001* |
| TGF-β1 tisular, pg/g.prot. | 0,93±0,03 | 0,63±0,02 | <0,001† |

Notă: Concentrația citokinelor este prezentată prin media±ES; Testul statistic aplicat: * - independent sample T-test; † - Mann Whitney-U test.

3.5 Sinteza capitolului 3

În cadrul actualului studiu s-au evaluat concentrațiile oxidanților – MDA, AOPP și activitatea antioxidanților – AAOT, SOD, CAT, GSH, GPx, GST, GRx atât la nivel seric, cât și tisular, demonstrându-se diferențe semnificative dintre grupurile de studiu. Nivelul de oxidanți serici și tisulari s-a dovedit a fi mai mare în lotul pacienților cu RSCP comparativ cu cei din lotul de control și activitatea antioxidanților serici și tisulari s-a dovedit a fi mai mare în grupul de control, comparativ cu lotul de RSCP. Aceste rezultate stipulează despre existența dezechilibrului dintre oxidanți/antioxidanți, în favoarea oxidanților, manifestat prin SO.

Analiza de evaluare a impactului oxidanților majorați asupra dezvoltării RSCP a relevat atât prin metoda de calculare a OR prin tabelele de contingență „2x2”, cât și prin metoda regresiei logistice, că aceștea reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea RSCP. Viceversa, analiza de evaluare a impactului antioxidanților asupra dezvoltării RSCP a relevat că aceștea reprezintă, mai degrabă, factori de protecție. Analiza influenței fumatului, noxelor profesionale și domiciliului urban (din considerentul prezenței particulelor poluante mai multe în mediul urban) asupra dezvoltării RSCP a relevat că aceste condiții sunt niște factori de risc (OR>1), doar ca fără diferențe semnificative dintre grupurile de studiu (p>0,05), cea ce necesită studii ulterioare mai ample. Din cele stipulate putem conchide că există dovezi întemeiate legate de impactul SO în patogenia RSCP și antioxidanții pot avea un rol preventiv în injuria tisulară mediată de RL în țesutul polipos nazal. Măsurarea in vivo a SO este una complicată. Metode de măsurare practice și fezabile încă mai sunt investigate.

RSCP este caracterizată prin tulburări ale metabolismului NO, cea ce poate determina reglarea defectuoasă a creșterii tisulare. Evaluarea nivelului seric de DNO nu aduce plusvaloare managementului PN. NO nazal la pacienții cu PN provine din activitatea NOS-2 inductibile din mucoasa rinosinuzală inflamată și din activitatea normală constitutivă a NOS-3. Scăderea

paradoxală a NO și NO₂⁻+NO₃⁻ tisular la pacienții cu PN sugerează despre dereglarea permeabilității ostimulu sinusului maxilar de către țesutul polipos, împiedicând difuzarea NO în cavitatea nazală; Nivelul crescut de oxidanți și activitatea scăzută de antioxidanți, precum și DNO pot fi importanți în patogenia RSCP. Căile biologice complexe ale reacțiilor redox, dar și ale metabolismului NO în căile respiratorii superioare, în special cele implicate în patogenia RSCP, necesită investigații suplimentare.

În RSCP a fost observată o producere substanțială de IL-6, citokină proinflamatorie, cu rol important în patofiziologia PN, descris ca răspuns imun adaptativ prin inducerea proliferării și activării limfocitelor B și recruitment-ul neutrofilelor, precum și prin implicarea în suprareglarea proliferării celulare și controlul parțial al mișcării ciliare. Pacienții cu RSCP au prezentat o concentrație mai mare a citokinelor proinflamatorii TNF- α și IL-1 β , aceasta sugerând despre instalarea unei inflamații neutrofilice. În RSCP a fost observată o producere substanțială de IL-10, citokină cu proprietăți antiinflamatorii pronunțate, esențială în reglarea răspunsului imun. IL-10 joacă rol important în polipogeneză, contribuind la patogenia multifactorială a acesteia. În studiul realizat s-a determinat în lotul cazuri un nivel semnificativ mai mare al TGF- β ₁, factor profibrotic cu importanță majoră în patogenia RSCP. TGF- β ₁ induce mecanismul de remodelare și creștere celulară, stimulând fibroza (prin atragerea celulelor stromale), angiogeneza și acumularea de matrice extracelulară. Inflamația din RSCP, mediată de hipoxie, conduce la creșterea TGF- β ₁, care mediază procesul de tranziție epitelială-mezenchimală. Efectele imunomodulatoare ale IL-10 și TGF- β se suprapun, ambele suprimând funcțiile limfocitelor T. Supresorii semnalizării citokinelor sunt majorați în mucoasa pacienților cu RSCP și aceasta poate fi interpretat ca răspuns compensator la nivelul ridicat de citokine din mucoasa deja inflamată.

Sumarizând cele prezentate, putem conchide că rezultatele evaluării pattern-ului citokinic la pacienții incluși în studiu arată că atât citokinele proinflamatorii, cât și cele antiinflamatorii joacă rol crucial în patogenia RSCP. Concentrația crescută a citokinelor tip Th2 (IL-6, IL-10), tip Th1 (TNF- α , IL-1 β), precum și Treg (TGF- β ₁) sugerează despre un dezechilibru al limfocitelor Th1/Th2/Treg, manifestat prin răspuns imun eterogen, cu instalarea unei inflamații de tip mixt, preponderent neutrofilice. Deslușirea rolului citokinelor în patologie și sănătate poate avea implicație clinică directă prin dezvoltarea noilor direcții de cercetare și strategii specifice terapeutice. Studii suplimentare, care ar evalua funcția imunologică a citokinelor în RSCP, sunt necesare de a fi efectuate în viitor.

4. CORELAREA MANIFESTĂRILOR CLINICE ȘI CALITĂȚII VIEȚII CU MARKERII STRESULUI OXIDATIV, SISTEMULUI ANTIOXIDANT ȘI PATTERN-UL INFLAMATOR

4.1 Cuantificarea aspectelor clinico-funcționale și calității vieții pacienților din loturile de studiu

Cuantificarea subiectivă a severității suferinței rinosinuzale. Pacienții din ambele loturi de studiu au fost invitați să-și evalueze severitatea unor simptome cu ajutorul scalei VAS de la 0 la 10 cm. Ei unanim au prezentat în 100% cazuri obstrucție nazală.

Evaluarea obstrucției nazale prin scala VAS. În lotul cazuri s-a determinat un nivel mediu al scorului VAS pentru obstrucția nazală de 8,28 \pm 0,161 (95%_{CI} 7,95-8,60) vs lotul de control de 7,81 \pm 0,150 (95%_{CI} 7,51-8,12). Nu s-a identificat diferență semnificativă statistic dintre scorul mediu al VAS pentru obstrucția nazală în loturile de studiu. (Figura 4.1.A).

Evaluarea rinoreei prin scala VAS. În lotul cazuri s-a determinat un nivel mediu al scorului VAS pentru rinoree de $7,30 \pm 0,209$ (95%CI 6,88-7,72) vs lotul de control de $4,81 \pm 0,439$ (95%CI 3,93-5,70). S-a identificat diferență semnificativă statistic dintre scorul mediu al VAS pentru rinoree în loturile de studiu. (Figura 4.1.B).

Evaluarea tulburărilor de miros prin scala VAS. În lotul cazuri s-a determinat un nivel mediu al scorului VAS pentru tulburările de miros de $8,35 \pm 0,266$ (95%CI 7,81-8,89) vs lotul de control de $1,47 \pm 0,343$ (95%CI 0,77-2,16). S-a identificat diferență semnificativă statistic dintre scorul mediu al VAS pentru tulburările de miros în loturile de studiu. (Figura 4.1.C).

Evaluarea scorului total SNOT-22. În lotul cazuri s-a determinat un nivel mediu al scorului SNOT-22 de $61,79 \pm 2,42$ (95%CI 56,90-66,68) vs lotul de control de $50,30 \pm 2,33$ (95%CI 45,61-55,0). S-a identificat diferență semnificativă statistic în loturile de studiu (Figura 4.1.D).

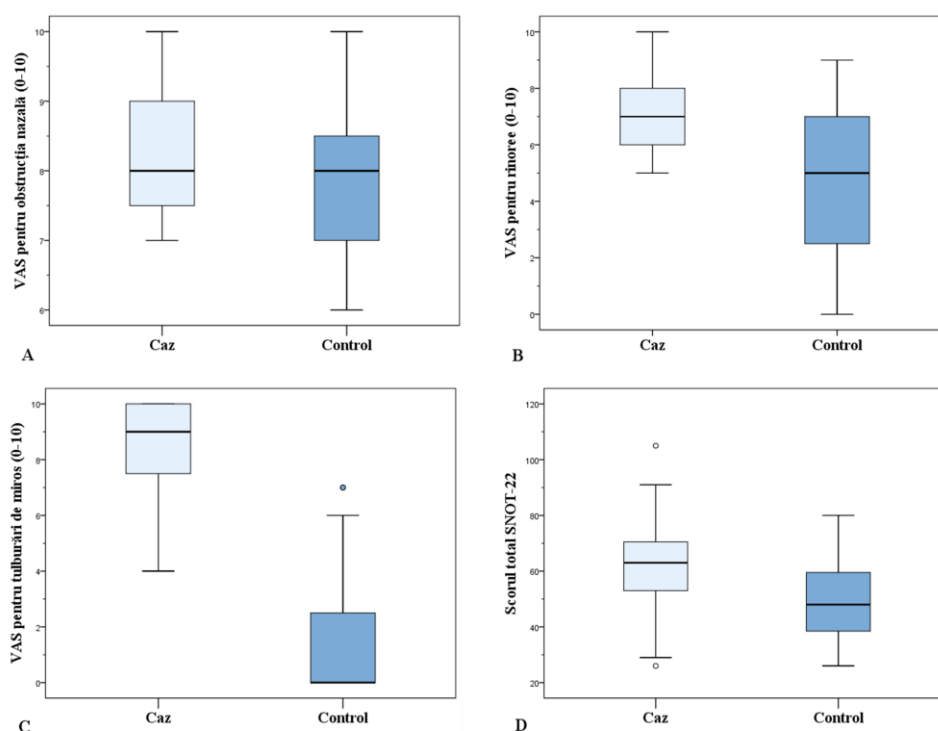


Fig. 4.1. Distribuția valorilor scorului VAS pentru obstrucția nazală (A), pentru rinoree (B), pentru tulburările olfactive (C) și scorului SNOT-22 (D) în loturile de studiu

Cuantificarea obiectivă a severității suferinței rinosinuzale la pacienții cu polipoză nazală. Din totalul de 86 pacienți recrutați în studiu, 71 (82,6%) au prezentat DSN. În lotul de control ponderea pacienților cu DSN a fost mai mare semnificativ ($\chi^2=13,647$, $p<0,001$), fiind prezentă la 42 (97,7%) pacienți, comparativ cu lotul de cazuri la 29 (67,7%) pacienți.

În urma statisticii descriptive, observând un număr mare de pacienți cu DSN în lotul de cazuri, am sugerat că această deformitate al septului nazal ar putea fi un factor de risc pentru dezvoltarea polipilor nazali din considerentul instalării hipoxiei tisulare pe partea deviată, cea ce ar favoriza în final instalarea SO. Pentru a verifica această ipoteză s-a efectuat analiză multivariabilă și anume regresia logistică. Din rezultatele obținute la regresia logistică, se observă că presupusul factor de risc – DSN nu își adeverește statutul de factor de risc (OR=0,074, 95%CI 0,007-0,787), cu o diferență dintre grupuri semnificativă, $\chi^2(1)=4,659$, $p=0,031$ (Tabelul 4.1). Prin urmare putem concluziona că DSN nu reprezintă un factor de risc independent pentru RSCP.

Evaluarea funcției olfactive. În urma evaluării semi-cantitative a funcției olfactive la pacienții incluși în studiu s-a determinat că aceasta este afectată într-o măsură mai mare la pacienții cu RSCP, respectiv aceștea prezentând normosmie în numai 4 cazuri (9,3%), hiposmie în 30 cazuri (69,8%) și anosmie în 9 cazuri (20,9%). Deci, pacienți cu tulburări de miros în lotul cazuri s-au dovedit a fi 39 (90,7%). S-a atestat diferență semnificativă statistic dintre grupurile de studiu cu privire la tulburările de miros ($\chi^2=32,133$, $p<0,001$). Pacienți cu anosmie nu au fost identificați în grupul de control și pacienți cu normosmie au fost 26 (60,5%).

Evaluarea scorului endoscopic Lund-Kennedy și scorului CT Lund-Mackay. Examenul endoscopic nazal a relevat prezența polipilor nazali, edemului și rinoreei la pacienții cu RSCP. Scorul endoscopic Lund-Kennedy și scorul imagistic Lund-Mackay a fost evaluat la pacienții din lotul de cazuri. Valorile medii ale scorului endoscopic s-au identificat de a fi $9,28\pm 0,386$ (95%CI 8,50-10,06) și valorile medii ale scorului imagistic CT s-au identificat de a fi $14,23\pm 0,521$ (95%CI 13,18-15,28). Analizând datele clinice subiective și obiective, s-a efectuat analiza corelațională Pearson, pentru a vedea dacă există asociere între ele la pacienții din loturile de studiu. Din analiza corelațională se observă că severitatea RSCP, evaluată subiectiv prin scala VAS de către pacienți, corelează semnificativ pozitiv cu datele obținute la examenul endoscopic și imagistic CT.

Analizând corelația dintre scorul VAS pentru obstrucția nazală și scorul endoscopic total Lund-Kennedy și scorul imagistic Lund-Mackay, s-a determinat existența unor corelații moderate pozitive ($r=0,533$, $p<0,001$) și respectiv ($r=0,610$, $p<0,001$), cea ce semnifică că cu cât sunt mai severe semnele obstrucției nazale, cu atât mai afectat este aspectul endoscopic al mucoasei rinosinuzale și cel imagistic CT. Evaluând corelația dintre scorul VAS pentru rinoree și scorurile endoscopic și imagistic, s-a obținut o corelație nesemnificativă slab pozitivă pentru scorul endoscopic ($r=0,256$, $p=0,097$) și o corelație semnificativă moderată pozitivă pentru scorul CT ($r=0,442$, $p=0,003$). Analizând asocierea dintre scorul VAS pentru tulburările olfactive și scorurile Lund-Kennedy și Lund-Mackay, s-a obținut o corelație semnificativă moderată pozitivă pentru scorul endoscopic ($r=0,598$, $p<0,001$) și respectiv una semnificativă moderată pozitivă pentru scorul CT ($r=0,302$, $p=0,049$). La evaluarea asocierii scorului total SNOT-22 cu scorul endoscopic s-a determinat prezența corelației moderate pozitive ($r=0,338$, $p=0,027$) și la evaluarea asocierii cu scorul CT s-a determinat prezența corelației moderate pozitive ($r=0,313$, $p=0,041$).

4.2 Corelarea markerilor stresului oxidativ și sistemului antioxidant cu aspectele clinico-funcționale și scorul calității vieții

Pentru a stabili dacă influențează markerii SO aspectele clinice ale pacienților cu PN, a fost efectuată analiza corelațională cu determinarea coeficientului de corelație Pearson r.

A fost efectuată analiza corelațională a nivelului seric și tisular al MDA și NO și activității serice și tisulare ale SOD și CAT, și unele manifestări clinice, raportate atât de pacient (VAS pentru obstrucția nazală, tulburările olfactive și scorul total SNOT-22), cât și cele vizualizate endoscopic și imagistic. Analiza coeficientului Pearson r dintre manifestările clinice și markerii serici și tisulari la pacienții din lotul de control a identificat existența unor corelații slabe cu un $p>0,05$ pentru toate asocierile. Rezultate diferite au fost obținute în lotul de cazuri.

Analiza corelațională dintre unele manifestări clinice și valorile serice ale MDA și NO, și activitatea serică a SOD și CAT în lotul de cazuri a relevat existența unor corelații slabe, nesemnificative din punct de vedere statistic ($p>0,05$).

Corelații moderate pozitive s-au atestat la analiza MDA și VAS pentru obstrucția nazală ($r=0,427$, $p=0,041$), VAS pentru tulburările de miros ($r=0,412$, $p=0,006$) și scorul total SNOT-22

($r=0,470$, $p=0,001$), aceasta semnificând că nivele mai mari de oxidant MDA_t conduc la intensificarea manifestărilor clinice respective și scăderea calității vieții.

Corelații moderate negative s-au atestat la analiza SOD_t și VAS pentru obstrucția nazală ($r=-0,358$, $p=0,018$), VAS pentru tulburările de miros ($r=-0,409$, $p=0,007$), scorul total SNOT-22 ($r=-0,456$, $p=0,002$) și scorul endoscopic Lund-Kennedy ($r=-0,337$, $p=0,027$), aceasta semnificând că activitatea mai mare a antioxidantului SOD_t conduce la diminuarea simptomatologiei clinice respective și scorului calității vieții pacienților. Între SODs și SOD_t s-a atestat o asociere moderată pozitivă semnificativă ($r=0,327$, $p=0,032$), deci o creștere a activității serice de SOD poate conduce și la o creștere activității tisulare de antioxidant SOD.

La analiza corelației dintre CAT_t și aspectele clinice, numai pentru indicatorul calității vieții – scorul SNOT-22, s-a evidențiat prezența unei asocieri moderate negative ($r=-0,372$, $p=0,014$), deci scorul calității vieții pacienților cu PN depinde invers proporțional de activitatea tisulară a CAT.

Studierea corelației dintre NO tisular și unele manifestări clinice ale pacienților cu RSCP a relevat existența corelațiilor moderate negative pentru obstrucția nazală ($r=-0,385$, $p=0,011$), pentru tulburările de miros ($r=-0,527$, $p<0,001$) și pentru scorul endoscopic Lund-Kennedy ($r=-0,636$, $p<0,001$), în ultimul caz această corelație apropiându-se de una puternică.

4.3 Corelarea valorilor citokinelor cu aspectele clinico-funcționale ale pacienților incluși în studiu

Evaluarea corelațiilor în lotul de control dintre citokinele proinflamatorii și aspectele clinice ale pacienților nu a identificat existența corelațiilor semnificative statistic ($p>0,05$), acestea fiind neglijabile. Comparativ cu lotul de control, în lotul de cazuri s-au identificat unele corelații semnificative.

Valorile IL-6 au manifestat existența corelațiilor semnificative cu obstrucția nazală – corelație moderată pozitivă, cu tendința spre puternică ($r=0,613$, $p<0,001$), cu tulburările de miros – corelație moderată pozitivă ($r=0,331$, $p=0,030$) și cu scorul total SNOT-22 ($r=0,343$, $p=0,024$). Deci, valorile mai mari ale IL-6 agravează simptomatologia pacienților cu RSCP. Nu putem să lasăm nedescrisă corelația pozitivă moderată-puternică dintre nivelul IL-6 și TNF- α tisular ($r=0,697$, $p<0,001$), cea ce prezintă interes patogenetic.

Dintre valorile TNF- α și obstrucția nazală, și scorul total SNOT-22 s-au identificat asocieri pozitive. S-a identificat corelație moderată pozitivă dintre TNF- α tisular și obstrucția nazală ($r=0,571$, $p<0,001$) și TNF- α tisular și scorul SNOT-22 ($r=0,373$, $p=0,014$). Deci, nivelul mai mare a TNF- α agravează obstrucția nazală și calitatea vieții pacienților cu RSCP.

La evaluarea corelației dintre IL-1 β și simptomatologie s-a identificat o corelație moderată pozitivă cu tulburările de miros ($r=0,303$, $p=0,048$). Nivelul de IL-1 β a demonstrat prezența asocierilor pozitive cu IL-6 serică și TNF- α , iar acestea din urmă au demonstrat prezența corelațiilor cu obstrucția nazală și scorul SNOT-22. Prin urmare, putem conchide că citokinele proinflamatorii corelează pozitiv cu simptomatologia pacienților cu RSCP, aceasta devenind mai severă la creșterea concentrației lor.

Analiza corelațională dintre citokinele antiinflamatorii și aspectele clinice ale pacienților din lotul de control nu a identificat existența corelațiilor semnificative statistic ($p>0,05$), acestea fiind neglijabile. În lotul de cazuri, comparativ cu lotul de control, s-au identificat unele corelații semnificative.

Analiza corelațională dintre citokinele antiinflamatorii și simptomatologie a relevat existența asocierii semnificative dintre TGF- β și obstrucția nazală – asociere pozitivă moderată ($r=0,522$, $p<0,001$) și tulburările de miros – asociere pozitivă moderată ($r=0,388$, $p=0,010$). La analiza asocierii dintre IL-10 și simptomatologie nu s-au evidențiat corelații semnificative. Trebuie de remarcat ca valoarea coeficientului r pentru tulburările de miros și scorul SNOT-22 a fost una negativă, cea ce ar însemna că valori mai mari ale IL-10 ar diminua severitatea patologiei.

Analiza corelațională a datelor obiective – scor Lund-Kennedy și scor Lund-Mackay au relevat existența corelațiilor semnificative cu citokinele proinflamatorii IL-6 serică și TNF- α tisular la pacienții cu RSCP.

Între scorul endoscopic Lund-Kennedy și IL-6 serică, și TNF- α s-au identificat corelații moderate pozitive, semnificative statistic ($r=0,590$, $p<0,001$) și ($r=0,446$, $p=0,003$). Între scorul imagistic Lund-Mackay și TNF- α , de asemenea, s-a identificat o asociere pozitivă, moderată ($r=0,517$, $p<0,001$). Deci, un nivel mai mare de TNF- α conduce la un scor endoscopic și imagistic mai mare, cea ce reflectă severitatea procesului patologic, exprimat prin inflamație.

Efectuând analiza corelațională dintre citokinele antiinflamatorii și datele clinice obiective ale pacienților cu PN, s-au identificat corelații semnificative dintre scorul endoscopic și imagistic CT și dintre TGF- β . Obținând corelații moderate pozitive dintre TGF- β tisular și scorul endoscopic ($r=0,414$, $p=0,006$), și TGF- β tisular și scorul imagistic CT ($r=0,527$, $p<0,001$), putem afirma că o concentrație mai mare de TGF- β conduce la o imagine atât endoscopică, cât și imagistică CT mai severă. Prin urmare, putem conchide că TGF- β , un factor de creștere cu proprietăți antiinflamatorii, poate fi implicat în procesul de polipogeneză, probabil prin fenomenul de remodelare tisulară.

4.4 Corelarea valorilor citokinelor cu markerii stresului oxidativ

Unul din obiectivele majore ale actualului studiu a fost de stabili, dacă există legătură dintre valorile citokinelor proinflamatorii și antiinflamatorii și unii indici relevanți ai SO. În lotul de control nu s-au obținut relații de asociere dintre citokinele inflamației și markerii SO ($p>0,05$), corelațiile obținute fiind neglijabile. Spre deosebire de lotul de control, în lotul de cazuri s-au identificat unele asocieri de legătură semnificative statistic.

S-a identificat corelație semnificativă dintre nivelul IL-6 serice și MDA_t – corelație moderată pozitivă ($r=0,509$, $p<0,001$) și dintre nivelul IL-6 serice și NO_t – corelație moderată negativă ($r=-0,339$, $p=0,026$). O creștere a nivelului IL-6 se manifestă prin nivel crescut de MDA_t cu efect de injurie locală. O creștere a nivelului IL-6 se asociază cu o scădere a nivelului NO_t, cu efect de protecție, probabil din cauza efectului indirect, datorat inflamației, ce duce la obturarea ostiumului sinusului maxilar de către țesutul inflammat și polipos, împiedicând astfel difuzarea NO în țesuturile nazale.

S-a identificat corelație semnificativă și dintre nivelul TNF- α tisular și MDA_t, și activitatea SOD_t. Nivelul TNF- α tisular corelează moderat pozitiv cu valorile MDA_t ($r=0,349$, $p=0,022$), deci concentrație mai mare a TNF- α tisular se asociază cu concentrație mai mare a MDA_t la pacienții cu PN. Nivelul TNF- α tisular corelează moderat negativ cu activitatea SOD_t ($r=-0,304$, $p=0,047$), deci valori mai mari ale citokinei proinflamatorii TNF- α se asociază cu activitatea mai mică a SOD, marker antioxidant de apărare. O corelație negativă se observă și dintre TNF- α și NO_t, doar că este una nesemnificativă.

Efectuând analiza corelațională dintre citokinele antiinflamatorii și markerii SO, s-au obținut corelații semnificative dintre nivelul tisular al TGF- β și SOD_t – corelație moderată negativă ($r=-0,432$, $p=0,004$) și dintre nivelul tisular al TGF- β și NO_t – corelație moderată negativă ($r=-$

0,463, $p=0,002$). Prin aceasta se estimează că concentrația mai mare de TGF- β tisular se asociază cu o concentrație mai mică a SODt și respectiv și a nivelul de NOt.

4.5 Sinteza capitolului 4

Semnele clinice subiective – obstrucția nazală, rinoreea și tulburările de miros, corelează pozitiv cu aspectele obiective la pacienții cu RSCP. Instrumentul psihometric VAS poate fi utilizat ca metodă eficientă, rapidă și economă în evaluarea severității patologiei rinosinuzale. Prezența polipilor nazali poate accentua semnificativ simptomele subiective și caracteristicile obiective ale mucoasei sinonazale. S-a determinat că între semnele clinice subiective și markerii serici ai SO ca MAD, SOD, CAT și NO nu există asociere de corelație, deci nu pot fi folosiți ca biomarkeri pentru aprecierea severității patologiei rinosinuzale. Unicul marker seric, care a demonstrat existența corelației moderate pozitive cu SODt a fost SODs. Deci, activitatea serică mai mică a SOD determină activitate mai mică a SODt, prin urmare o diminuare a AAO locale sinonazale. SODs poate fi propusă ca un indicator al apărării sinonazale împotriva efectelor distrugătoare ale SRO.

Semnele clinice subiective corelează în următoarele moduri cu markerii SO: (1) obstrucția nazală, tulburările de miros și scorul SNOT-22 corelează pozitiv cu MDA; (2) obstrucția nazală, tulburările de miros și scorul SNOT-22 corelează negativ cu SODt; (3) scorul total SNOT-22 corelează negativ cu CAT; (4) obstrucția nazală și tulburările de miros corelează negativ cu NOt; Aspectele clinice obiective corelează în următoarele moduri cu markerii SO: (1) scorul Lund-Kennedy corelează pozitiv cu MDA și (2) negativ cu SODt și (3) negativ cu NOt.

O direcție a actualului studiu a fost de a determina asocierea dintre pattern-ul citokinic al inflamației și markerii SO prin evaluarea și a asocierii cu datele clinico-funcționale. S-au observat următoarele rezultate: IL-6, TNF- α și IL-1 β corelează pozitiv cu VAS pentru obstrucția nazală (IL-6, TNF- α), VAS pentru tulburările de miros (IL-6, IL-1 β) și scorul total SNOT-22 (IL-6, TNF- α); Deci, severitatea RSCP este determinată de pattern-ul citokinic al inflamației. TGF- β corelează pozitiv cu scorul VAS pentru obstrucția nazală și tulburările de miros, cea ce susține ipoteza implicării TGF- β în polipogeneză prin procesele de remodelare tisulară. IL-6 corelează pozitiv cu scorul endoscopic și CT, cea ce susține ideea implicării inflamației în polipogeneză. TGF- β corelează pozitiv cu scorul Lund-Kennedy și Lund-Mackay, cea ce completează ipoteza anterioară de implicare a TGF- β în formarea polipilor nazali, evaluați endoscopic și la CT. IL-6 corelează pozitiv cu MDA și negativ cu NOt; TNF- α corelează pozitiv cu MDA și negativ cu activitatea SODt; TGF- β corelează negativ cu activitatea SOD și nivelul NOt. Aceste rezultate sprijină complexitatea polipogenezii, manifestate primordial prin inflamație care favorizează SO, manifestat prin dezechilibrul dintre oxidanți și antioxidanți, în favoarea oxidanților, ce induc injuria țesuturilor sinonazale cu menținerea inflamației și formarea de polipi, care obturează ostiumul sinusului maxilar, cea ce dereglează permeabilitatea acestuia cu blocarea propagării NO din sinusurile maxilare în cavitatea nazală.

5. CUANTIFICAREA ASPECTELOR HISTOPATOLOGICE ALE MUCOASEI RINOSINUZALE CU PATTERN-UL INFLAMATOR ȘI STRESUL OXIDATIV ÎN POLIPOZĂ NAZALĂ

5.1 Descrierea aspectului histopatologic al specimenelor de țesut prelevate de la pacienții cu polipoză nazală

Din totalul pacienților din lotul de cazuri, examenul histopatologic al țesuturilor prelevate în timpul ESS (Endoscopic Sinus Surgery) a fost efectuat la 24 pacienți. Din punct de vedere histopatologic, polipii nazali au fost încadrați în polipi alergici, descriși în 11 cazuri (45,83%), polipi fibro-inflamatori, descriși în 10 cazuri (41,67%) și polipi cu hiperplazia glandelor sero-mucoase, descriși în 3 cazuri (12,50%). Reprezentarea grafică a distribuției pe cazuri a polipilor nazali este dată în graficul de tip „pie” (Figura 5.1).

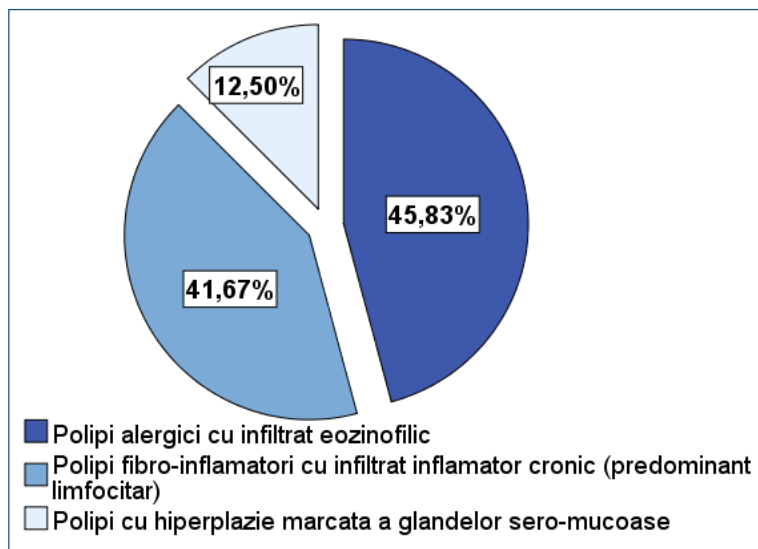


Fig. 5.1. Distribuția tipurilor de polipi nazali în dependență de infiltratul celular în RSCP

În urma studiului descriptiv s-a observat că polipii alergici și fibro-inflamatori predomină la pacienții incluși în studiu. Pentru a verifica dacă există diferențe semnificative statistice dintre tipurile de polipi nazali descriși la pacienți s-a efectuat testul χ^2 pentru un singur eșantion. Rezultatele testului ($\chi^2=4,750$, $p=0,093$) semnifică că nu există diferență semnificativă statistic dintre tipurile de polipi, deci, putem afirma că în lotul de pacienți predomină un tip combinat de polipi nazali sau unul mixt.

5.2 Distribuirea pattern-ului inflamator în dependență de aspectul histopatologic al polipilor nazali

Pentru cuantificarea tipului de inflamație la pacienții cu RSCP, s-au analizat citokinele proinflamatorii și antiinflamatorii în dependență de aspectul histopatologic al specimenelor de țesut sinonazal. Rezultatele analizei statistice sunt expuse în Tabelul 5.1.

Tabelul 5.1. Concentrația citokinelor proinflamatorii și antiinflamatorii în polipii nazali

| Parametri | Polipi alergici (N=11) | Polipi fibro-inflamatori (N=10) | Polipi cu hiperplazia glandelor sero-mucoase (N=3) | Valoarea p |
|----------------------------|------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------|
| TNF- α , pg/g.prot. | 1,00 \pm 0,106 | 2,295 \pm 0,174 | 1,482 \pm 0,288 | <0,001 [†] |
| IL-6, pg/ml | 92,286 \pm 2,303 | 118,704 \pm 5,035 | 99,560 \pm 6,540 | <0,001* |
| IL-1 β , pg/g.prot. | 0,170 \pm 0,012 | 0,201 \pm 0,019 | 0,157 \pm 0,029 | 0,274* |
| TGF- β , pg/g.prot. | 0,827 \pm 0,030 | 1,082 \pm 0,077 | 1,010 \pm 0,056 | 0,01 [†] |
| IL-10, pg/g.prot. | 1,021 \pm 0,163 | 1,75 \pm 0,217 | 2,308 \pm 0,523 | 0,004 [†] |

Notă: Nivelul citokinelor este prezentat prin media \pm ES; Testul statistic aplicat: * - ANOVA; † - Kruskal-Wallis;

Pentru a evalua diferențele dintre cele 3 tipuri de polipi și nivelul TNF- α , s-a utilizat o procedură de testare post-hoc și deoarece datele nu au fost omogene, s-a folosit un test independent de distribuție – comparația în perechi. S-au înregistrat diferențe semnificative statistic dintre polipii alergici și fibro-inflamatori ($p < 0,001$). Pentru a evalua diferențele dintre cele 3 tipuri de polipi, raportat la nivelul de IL-6, s-a utilizat o procedură de testare post-hoc din cadrul testului ANOVA. Ca rezultat, s-au înregistrat diferențe semnificative statistic dintre polipii alergici și fibro-inflamatori ($p < 0,001$). Pentru a analiza diferențele dintre cele 3 tipuri de polipi și nivelul TGF- β , s-a utilizat o procedură de testare post-hoc și deoarece datele nu au fost omogene, s-a folosit un test independent de distribuție – comparația în perechi. S-au înregistrat diferențe semnificative statistic dintre polipii alergici și cei fibro-inflamatori ($p = 0,003$). Pentru a analiza diferențele dintre cele 3 tipuri de polipi și nivelul IL-10, s-a utilizat o procedură de testare post-hoc și deoarece datele nu au fost omogene, s-a folosit un test independent de distribuție – comparația în perechi. S-au înregistrat diferențe semnificative statistic dintre polipii alergici și cei fibro-inflamatori ($p = 0,005$) și între polipii alergici și cei cu hiperplazie marcată a glandelor sero-mucoase ($p = 0,009$).

5.3 Determinarea markerilor stresului oxidativ în polipii nazali în conformitate cu aspectul histopatologic

Un obiectiv al prezentului studiu a fost de a compara (în dependență de aspectul histopatologic) distribuția markerilor SO în cele 3 tipuri de polipi nazali. Rezultatele sumare ale analizei statistice sunt redate în Tabelul 5.2. Rezultatul testului ne-a permis să stabilim că nu există diferențe cu semnificație statistică dintre cele 3 tipuri de polipi nazali.

Tabelul A 5.2. Concentrația markerilor stresului oxidativ în polipii nazali, categorizați după aspectul histopatologic

| Parametri | Polipi alergici (N=11) | Polipi fibro- inflamatori (N=10) | Polipi cu hiperplazia glandelor sero-mucoase (N=3) | Valoarea p |
|-----------------------------|---------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------|
| MDA, $\mu\text{M/g.prot.}$ | 1241,44 \pm 68,02 | 1559,98 \pm 136,35 | 1592,13 \pm 0,029 | 0,096* |
| AOPP, $\mu\text{M/g.prot.}$ | 630,95 \pm 75,33 | 529,50 \pm 98,55 | 791,41 \pm 69,37 | 0,334* |
| SOD, UC/g.prot. | 6,87 \pm 0,75 | 5,63 \pm 0,61 | 6,00 \pm 0,45 | 0,419* |
| AAOT, $\mu\text{M/g.prot.}$ | 22,95 \pm 2,54 | 23,18 \pm 2,85 | 25,88 \pm 3,48 | 0,865* |

Notă: Concentrația markerilor este prezentată prin media \pm ES; Testul statistic aplicat: * - ANOVA;

5.4 Sinteza capitolului 5

O altă direcție de cercetare a actualei teze a constat în cuantificarea aspectului histopatologic cu pattern-ul inflamator și SO. Deci, la pacienții din lotul de cazuri s-a identificat o prezență rară a polipilor de tip alergic, cea ce reprezintă un fenomen atipic și contrazice studiile realizate de alți cercetători din arealul vestic, care susțin ideea predominării infiltratului eozinofilic, indiferent de statusul atopic al pacientului. A fost identificat aleator un studiu realizat în România, în care rezultatele par să fie asemănătoare cu cele obținute în cadrul actualului studiu. La pacienții cu RSCP incluși în studiu s-au identificat atât polipi de tip alergic, cât și de tip fibro-inflamator în proporții mari, aproximativ comparabile (45,83% vs 41,67%). Pentru a stabili cauza acestor discordanțe mai sunt necesare studii ulterioare, orientate în această direcție. Ponderea polipilor cu hiperplazie marcată a glandelor sero-mucoase corespunde cu datele studiilor identificate în literatura de specialitate.

În urma evaluării imunoexpresiei țesutului polipos în dependență de tipul histopatologic al polipilor nazali s-au determinat diferențe semnificative statistic pentru TNF- α , IL-6 și pentru IL-10, TGF- β . Evaluarea post-hoc a stabilit prezența diferențelor semnificative dintre polipii alergici și fibro-inflamatori, raportat la nivelul de IL-6, TNF- α , IL-10, TGF- β , acestea fiind mai scăzute în țesutul polipos de tip alergic, comparativ cu țesutul polipos de tip fibro-inflamator. Această descoperire ne-a permis să atribuim tipului de polipi nazali un model specific de inflamație: pentru polipii fibro-inflamatori – inflamația de tip 1 și pentru polipii alergici – inflamația de tip 2, cea ce prezintă importanță în tratamentul și supravegherea pacienților cu RSCP.

În urma estimării statutului redox al țesutului polipos prin cuantificarea markerilor oxidanți și antioxidanți în dependență de aspectul histopatologic al polipilor nazali s-a constatat că nu există diferențe semnificative statistic dintre tipul de polipi nazali și nivelul markerilor oxidanți și activitatea antioxidantă, cu toate că în rezultatele evaluării SO la pacienții incluși în studiu, descrise în capitolul 3 al tezei, se atestă că la pacienții din lotul de cazuri nivelul de oxidanți este mai mare și activitatea antioxidantilor este mai mică, comparativ cu lotul de control. Aceste descoperiri ne permit să evidențiem că SO este prezent în țesutul polipos nazal, indiferent de aspectul histopatologic al acestora.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

Concluzii generale

1. S-au determinat diferențe semnificative dintre loturile de studiu al nivelului seric și tisular al oxidanților (MDA, AOPP), care s-au dovedit a fi mai mari în lotul de cazuri ($p < 0,001$) și activitatea antioxidantilor (AAOT, SOD, CAT, GSH, GPx, GST), care s-a dovedit a fi mai mare în lotul de control ($p < 0,001$), aceasta sugerând despre existența dezechilibrului dintre oxidanți/antioxidanți, în favoarea oxidanților în RSCP. Oxidanții majorați reprezintă factor de risc pentru RSCP (OR=26,979, $p < 0,001$), pe când antioxidanții - factor de protecție (OR=0,094, $p < 0,001$). Nu s-au identificat diferențe semnificative dintre loturi la evaluarea DNO serici ($p > 0,05$). Deci, evaluarea lor nu aduce plusvaloare managementului PN. S-a identificat o scădere paradoxală a NOt și NO₂⁻+NO₃⁻ ($p < 0,001$) în RSCP, aceasta sugerând despre dereglarea permeabilității ostimului sinusului maxilar de către polipii nazali. În lotul de cazuri s-a determinat o producere semnificativă a IL-6 ($p = 0,004$), TNF- α și IL-1 β ($p < 0,001$), aceasta sugerând despre inflamația neutrofilică, precum și o producere semnificativă a IL-10 și TGF- β 1 ($p < 0,001$), interpretată ca răspuns compensator la nivelul ridicat de citokine proinflamatorii. Nivelul crescut al citokinelor tip Th2 (IL-6, IL-10), tip Th1 (TNF- α , IL-1 β) și Treg (TGF- β 1) sugerează despre dezechilibrul limfocitelor Th1/Th2/Treg, manifestat prin răspuns imun eterogen.

2. Semnele clinice subiective (obstrucția nazală, rinoreea, tulburările de miros), apreciate prin scorul VAS, corelează pozitiv cu aspectele obiective (scorul Lund-Kennedy și Lund-Mackay) ($p < 0,05$) în RSCP. S-a determinat că între semnele clinice subiective și markerii serici MAD, NO, SOD, CAT nu există asociere de corelație (r - neglijabil, $p > 0,05$), deci aceștea nu pot fi folosiți pentru aprecierea severității RSCP. Între SODs și SODt s-a determinat o corelație moderată pozitivă ($p = 0,032$). Deci, SODs poate fi propusă ca indicator al apărării locale împotriva SRO. Obstrucția nazală, tulburările de miros și scorul SNOT-22 corelează pozitiv cu MDA_t ($p < 0,05$) și negativ cu SOD_t ($p < 0,05$). Obstrucția nazală și tulburările de miros corelează negativ cu NOt ($p < 0,05$). Scorul Lund-Kennedy corelează negativ cu activitatea SOD_t ($p = 0,027$) și NOt

($p < 0,001$). Deci, valorile mai mari ale oxidanților și mai mici ale activității antioxidanților pot determina severitatea RSCP. S-a identificat că nivelul citokinelor proinflamatorii corelează pozitiv cu obstrucția nazală (IL-6, TNF- α), tulburările de miros (IL-6, IL-1 β) și scorul SNOT-22 (IL-6, TNF- α) ($p < 0,05$ pentru toate); Prin urmare, severitatea RSCP este determinată de pattern-ul citokinic al inflamației. Nivelul TGF- β corelează pozitiv cu obstrucția nazală și tulburările de miros ($p < 0,05$), cea ce susține ipoteza implicării TGF- β în polipogeneză prin remodelarea tisulară. Nivelul IL-6 și TGF- β corelează pozitiv cu scorul Lund-Kennedy și Lund-Mackay ($p < 0,05$), cea ce susține ideea implicării inflamației în procesul de polipogeneză sinonazală.

3. În studiul dat s-a identificat că nivelul IL-6 corelează pozitiv cu nivelul MDA_t ($p < 0,001$) și negativ cu nivelul NO_t ($p = 0,026$); TNF- α corelează pozitiv cu nivelul MDA_t ($p = 0,022$) și negativ cu activitatea SOD_t ($p = 0,047$). Aceste rezultate sprijină complexitatea polipogenezei, manifestate primordial prin inflamație care favorizează SO. Nivelul TGF- β corelează negativ cu activitatea SOD ($p = 0,004$) și nivelul NO_t ($p = 0,002$). Aceste rezultate susțin ideea că obturarea ostiumului sinusului maxilar de către țesutul polipos și mucoasa rinosinuzală modificată, dereglează permeabilitatea acestuia cu blocarea propagării NO din sinusurile maxilare în cavitatea nazală.

4. În urma examenului histopatologic s-au identificat polipi de tip alergic cu infiltrat predominant eozinofilic în 45,83% cazuri și de tip fibro-inflamator în 41,67% cazuri. În urma evaluării imunoexpresiei țesutului polipos în dependență de tipul histopatologic al polipilor nazali, s-au determinat diferențe semnificative statistic pentru TNF- α , IL-6, IL-10, TGF- β ($p < 0,05$). S-au identificat diferențe semnificative dintre polipii alergici și fibro-inflamatori, raportat la nivelul de IL-6, TNF- α , IL-10, TGF- β , acestea fiind mai scăzute în țesutul polipos de tip alergic, comparativ cu țesutul polipos de tip fibro-inflamator ($p < 0,05$). Această descoperire ne-a permis să atribuim tipului de polipi nazali un model specific de inflamație: pentru polipii fibro-inflamatori – inflamația de tip 1 și pentru polipii alergici – inflamația de tip 2, cea ce prezintă interes în tratamentul și supravegherea pacienților cu RSCP. S-a constatat că nu există diferențe semnificative dintre tipul de polipi nazali și nivelul markerilor SO ($p > 0,05$). Aceste descoperiri ne permit să afirmăm că SO este prezent în țesutul polipos nazal, indiferent de aspectul histopatologic.

5. Problema științifică soluționată în teză s-a rezumat la demonstrarea impactului SO în patogenia RSCP. Din punct de vedere practic, o astfel de constatare ar putea pune accentul pe optimizarea tratamentului pacienților cu RSCP prin includerea remediilor antioxidante ca și adjuvanți pentru prevenirea efectelor de injurie ale RL, pe lângă tratamentul principal, selectat în baza constatării endotipului RSCP – eozinofilic sau non-eozinofilic; Căile biologice complexe ale reacțiilor redox și metabolismului NO, precum și ale homeostaziei imune în căile respiratorii superioare, în special cele implicate în patogenia RSCP, mai necesită investigații suplimentare.

Recomandări practice

1. Pentru un management mai bun al pacientului cu patologie cronică rinosinuzală, în special al pacientului cu RSCP, este utilă implementarea de către medici practicieni otorinolaringologi, dar și medici de familie a instrumentului psihometric VAS – scala vizual analogă, pentru elucidarea severității simptomatologiei pacienților.

2. Este utilă implementarea de către medici practicieni otorinolaringologi a chestionarului „SNOT-22” (Sino-Nasal-Outcome-Test-22) pentru aprecierea calității vieții

pacienților cu patologie cronică rinosinuzală, pentru aprecierea eficacității și evoluției tratamentului, acesta aplicându-se pre- și post-tratament.

3. Se încurajează aplicarea pe o scară mai largă de către medicii practicieni otorinolaringologi a categorisirii polipilor nazali după scorul endoscopic Lund-Kennedy și scorul imagistic CT Lund-Mackay pentru optimizarea managementului și tratamentului pacienților cu RSC, inclusiv cu PN.

4. Măsurarea de NO nazal, care reflectă concentrația de NO tisular, poate fi recomandată în practica medicului practician otorinolaringolog pentru monitorizarea non-invazivă a pacienților cu RSCP eozinofilică și non-eozinofilică, precum și a pacienților cu RSCP, care prezintă comorbidități, cum ar fi astmul bronșic, rinita alergică, pentru aprecierea permeabilității ostiumului sinusului maxilar.

5. Aprecierea activității SOD serice, care corelează pozitiv cu activitatea tisulară a SOD, poate fi recomandată în practica medicului practician otorinolaringolog pentru aprecierea gradului de apărare antioxidant de la nivelul tisular sinonazal, astfel ajustând tratamentul adjuvant cu remedii antioxidante.

6. Se recomandă efectuarea obligatorie a examenului histopatologic al țesuturilor polipoase de ablație chirurgicală, obținute în timpul ESS, pentru aprecierea tipului de polipi nazali și orientarea ulterioară în tratamentul postoperator al pacientului cu RSCP. Ideal ar fi efectuarea imunohistochemiei țesuturilor de ablație chirurgicală pentru aprecierea endotipului RSCP, dar metoda este una costisitoare și neasigurată de Compania Națională de Asigurări în Medicină.

7. Se recomandă de a include remedii antioxidante în tratamentul pacientului cu patologie rinosinuzală cronică, inclusiv RSCP eozinofilică și non-eozinofilică, pentru sporirea rezistenței locale antioxidante a țesuturilor rinosinuzale, dar și pentru prevenirea recurențelor.

BIBLIOGRAFIE

1. Lund V, Cohen N, Desrosiers M, Jones N, Wang D. *Epos 3* 2007;2007.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020*. *Rhinology* 2020;58:1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
3. Newton JR, Ah-See KW. *A review of nasal polyposis*. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2008;4:507–12. <https://doi.org/10.3329/bjo.v14i2.3285>.
4. Pearlman AN, Chandra RK, Conley DB, Kern RC. Epidemiology of nasal polyps. In: Önerci TM, Ferguson BJ, editors. *Nasal Polyposis Pathog. Med. Surg. Treat.*, Springer; 2010, p. 9–15. https://doi.org/10.1007/978-3-642-11412-0_2.
5. **Istratenco A.** *Oxidative stress-related pathophysiology in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: research challenges*. *Romanian Journal of Rhinology* 2019;9:71–7. <https://doi.org/10.2478/rjr-2019-0008>.
6. Wagenmann M, Scheckenbach K, Chaker AM. *Endotypes in Chronic Rhinosinusitis: Biomarkers Based on a Mechanistic Insight for Targeted Treatment?*. *ORL; Journal for Oto-Rhino-Laryngology and Its Related Specialties* 2017;79:78–84. <https://doi.org/10.1159/000455721>.
7. **Istratenco A.** *Correlation between nitric oxide levels and clinical features in patients with nasal polyposis*. *Moldovan Medical Journal* 2020;63:51–7. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3958563>.
8. Cekin E, Ipcioglu OM, Erkul BE, Kapucu B, Ozcan O, Cincik H, et al. *The association of oxidative stress and nasal polyposis*. *The Journal of International Medical Research* 2009;37:325–30.
9. Sagit M, Erdamar H, Saka C, Yalcin S, Akin I. *Effect of antioxidants on the clinical outcome of patients with nasal polyposis*. *The Journal of Laryngology & Otology* 2011;125:811–5. <https://doi.org/10.1017/S0022215111001149>.
10. Cheng YK, Tsai MH, Lin CD, Hwang GY, Hang LW, Tseng GC, et al. *Oxidative stress in nonallergic nasal polyps associated with bronchial hyperresponsiveness*. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006;61:1290–8. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01228.x>.
11. **Istratenco A.** *Rolul stresului oxidativ în rinosinuzita cronică polipoasă: perspective noi ale paradigmei vechi*. *Buletinul Academiei de Stiinte a Moldovei* 2017;2:36–43.
12. Bengtsson C, Lindberg E, Jonsson L, Holmström M, Sundbom F, Hedner J, et al. *Chronic rhinosinusitis impairs sleep quality: Results of the GA2LEN study*. *Sleep* 2017;40. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw021>.
13. Mahdavinia M, Schleimer RP, Keshavarzian A. *Sleep disruption in chronic rhinosinusitis*. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 2017;15:457–65. <https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1294063>.
14. Bhattacharyya N, Orlandi RR, Grebner J, Martinson M. *Cost burden of chronic rhinosinusitis: a claims-based study*. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2011;144:440–5. <https://doi.org/10.1177/0194599810391852>.
15. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Ashok Kumar K, Kramper M, et al. *Clinical practice guideline (update): adult sinusitis*. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2015;152:S1–39. <https://doi.org/10.1177/0194599815572097>.
16. Lopez-Chacon M, Mullol J, Pujols L. *Clinical and biological markers of difficult-to-treat severe chronic rhinosinusitis*. *Current Allergy and Asthma Reports* 2015;15:19. <https://doi.org/10.1007/s11882-015-0520-6>.
17. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Ashok Kumar K, Kramper M, et al. *Clinical Practice Guideline (Update): Adult Sinusitis*. *Otolaryngology -- Head and Neck Surgery* 2015;152:S1–39. <https://doi.org/10.1177/0194599815572097>.
18. Kirtsreesakul V. *Update on nasal polyps: Etiopathogenesis*. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2005;88:1966–72.
19. **Istratenco A.** Does oxidative stress involve in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps? *Med. Rev. „Young Dr. Azerbaijan”*. VIII Annu. Int. Sci. Conf. „Medicine Press. Quest. Baku, Azerbaijan. ISSN 978-9952-8279-6-4., Baku, Azerbaijan: 2019, p. 89–90.
20. Veyseller B, Aksoy F, Ertaş B, Keskin M, Özturan O, Yildirim YS, et al. *A new oxidative stress*

- marker in patients with nasal polyposis: Advanced oxidation protein products (AOPP). *B-ENT* 2010;6:105–9.
21. Bozkus F, San I, Ulas T, Iynen I, Yesilova Y, Guler Y, et al. *Evaluation of total oxidative stress parameters in patients with nasal polyps*. *Acta Otorhinolaryngologica Italica : Organo Ufficiale Della Società Italiana Di Otorinolaringologia e Chirurgia Cervico-Facciale* 2013;33:248–53.
 22. **Istratenco A**, Cabac V, Vişnevschi A. Rinosinuzita cronică polipoasă și stresul oxidativ: considerații patogenice. *Congr. Național Otorinolaringol. și Chir. Cervico-Facială, Băile Felix, 19-22 Octombrie, 2016*, p. 60.
 23. **Istratenco A**, Cabac V, Polovei V. The role of oxidative stress in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a new perspective of an old paradigm. *42nd Conv. Soc. ORL Lat. 4th Congr. Rom. Rhinol. Soc. Abstr. B.*, 2017, p. 31.
 24. **Istratenco A**. Rinosinuzita cronică polipoasă și stresul oxidativ. *Culeg. rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor Cercet. Conferința științifico-practică consacrată zilelor USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2016, p. 78.
 25. Frijhoff J, Winyard PG, Zarkovic N, Davies SS, Stocker R, Cheng D, et al. *Clinical Relevance of Biomarkers of Oxidative Stress*. *Antioxidants & Redox Signaling* 2015;23:1144–70. <https://doi.org/10.1089/ars.2015.6317>.
 26. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. *Oxidative stress and antioxidant defense*. *World Allergy Organization Journal* 2012;5:9–19. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3182439613>.
 27. Serrano C, Valero A, Picado C. *Nasal nitric oxide*. *Archivos de Bronconeumologia* 2004;40:222–30. <https://doi.org/10.1157/13060347>.
 28. Tamashiro E, Banks CA, Cohen NA. New Areas for Investigation: Nitric Oxide. In: Önerci TM, Ferguson BJ, editors. *Nasal Polyposis Pathog. Med. Surg. Treat.*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010, p. 175–83. https://doi.org/10.1007/978-3-642-11412-0_20.
 29. Lee JM, Mcknight CL, Aves T, Yip J, Grewal AS, Gupta S. *Nasal nitric oxide as a marker of sinus mucosal health in patients with nasal polyposis*. *International Forum of Allergy and Rhinology* 2015;5:894–9. <https://doi.org/10.1002/alr.21598>.
 30. Liu C, Zheng M, He F, Wang X, Zhang L. *Role of exhaled nasal nitric oxide in distinguishing between chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps*. *American Journal of Rhinology and Allergy* 2017;31:389–94. <https://doi.org/10.2500/ajra.2017.31.4480>.
 31. Lee JM, McKnight CL, Aves T, Yip J, Grewal AS, Gupta S. *Nasal nitric oxide as a marker of sinus mucosal health in patients with nasal polyposis*. *International Forum of Allergy & Rhinology* 2015;5:894–9. <https://doi.org/10.1002/alr.21598>.
 32. Cardell LO, Stjärne P, Jonstam K, Bachert C. *Endotypes of chronic rhinosinusitis: Impact on management*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2020;145:752–6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.01.019>.
 33. Spinei L, Ștefăneț S, Moraru C, Copcelea A, Boderscova L. *Noțiuni de bază de epidemiologie și metode de cercetare*. Chisinau: Casa editorial-poligrafică Bons Offices; 2006.
 34. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012*. *Rhinology Supplement* 2012;23:3 p preceding table of contents, 1–298. <https://doi.org/10.4193/Rhino12.000>.
 35. Gudumac V, Tagadiuc O, Andronache L, Știrba O, Pantea V. *Procedeu de dozare a dialdehidei malonice în materialul biologic. Certificat de inovator nr. 5157 din 14.12.2012.*, n.d.
 36. Gudumac V, Tagadiuc O, Rîvneac V, Sardari V, Pantea V. *Investigații biochimice. Volumul II. Micrometode. Elaborare metodică*. Chișinău: 2010.
 37. Gudumac V, Tagadiuc O, Andronache L, Știrba O, Sardari V. *Procedeu de dozare a produșilor proteici de oxidare avansată. Certificat de inovator nr. 5164 din 14.12.2012.*, n.d.
 38. Tagadiuc O, Gudumac V, Pantea V. *Procedeu de dozare a activității superoxid dismutazei. Certificat de inovator nr. 4891 din 15.07.2010.*, n.d.
 39. Baciu E, Nastas I. *Procedeu de determinare a activității catalazei. Certificat de inovator nr. 3122 din 09.11.1996.*, n.d.
 40. Andronache L. *Protocoale standardizate de cercetare a metabolismului glutatonic (ghid practic)*, 2014.
 41. Tagadiuc O, Andronache L, Știrba O, Sardari V, Pantea V. *Determinarea glutatonei peroxidazei*.

- Certificat de inovator nr. 5161 din 26.10.2012.*, n.d.
42. Tagadiuc O, Sardari V, Andronache L, Știrba O, Pantea V. *Determinarea glutation-S-transferazei (GST). Certificat de inovator nr.5163 din 29.10.2012.*, n.d.
 43. Gudumac V, Tagadiuc O, Andronache L, Știrba O, Sardari V. *Determinarea glutation reductazei în eritrocite și ser sangvin. Certificat de inovator nr. 5172 din 06.11.2012.*, n.d.
 44. Xu J, Han R, Kim DW, Mo JH, Jin Y, Rha KS, et al. *Role of interleukin-10 on nasal polypogenesis in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps.* PLoS ONE 2016;11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161013>.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE LA TEMA TEZEI

1. Articole în reviste științifice

1.1. în reviste din străinătate recunoscute

- 1.1.1 ISTRATENCO, A. Oxidative stress-related pathophysiology in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: research challenges. În: *Romanian Journal of Rhinology*. 2019, 9(34), pp. 71-79. ISSN 2069-6523, DOI: <https://doi.org/10.2478/rjr-2019-0008>.
- 1.1.2 CABAC, V., POLOVEI, V., ISTRATENCO, A. Empty nose syndrome. În: *Romanian Journal of Rhinology*. 2017, 7(27), pp. 135-140. ISSN 2069-6523, DOI: <https://doi.org/10.1515/rjr-2017-0015>.

1.2. în revistele științifice din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei:

- categoria B

- 1.2.1. ISTRATENCO, A. Rolul stresului oxidativ în rinosinuzita cronică polipoasă: perspective noi ale paradigmei vechi (Revista literaturii). În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017, 2(54), pp. 36-43. ISSN: 1857-0011.
- 1.2.2. ISTRATENCO, A. Nivelul seric și tisular al oxidului nitric la pacienții cu rinosinuzită cronică polipoasă. În: *Moldovan Journal of Health Sciences. Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2020. ISSN: 2345-1467.

- categoria B+

- 1.2.3. ISTRATENCO, A. Correlation between nitric oxide levels and clinical features in patients with nasal polyposis. In: *Moldovan Medical Journal*. 2020, 63(3), pp. 51-57. ISSN: 2537-6373. DOI: [10.5281/zenodo.3958563](https://doi.org/10.5281/zenodo.3958563).

2. Teze în culegeri științifice

2.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

- 2.1.1. ISTRATENCO, A., CABAC, V., VIȘNEVȘCHI, A. Rinosinuzita cronică polipoasă și stresul oxidativ: considerații patogenice. În: *Volum de rezumate/Abstract book. Congresul Național de Otorinolaringologie și Chirurgie Cervico-Facială cu Participare Internațională*. România, Băile Felix, Oradea, 2016, p. 60. ISSN: 2537 – 3277, ISSN-L: 2537 – 3277.
- 2.1.2. ISTRATENCO, A., CABAC, V., POLOVEI, V. The role of oxidative stress in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a new perspective of an old paradigm. In: *Abstract book: Romanian Journal of Rhinology - Al 42-lea Conventus ORL Latina & al 4-lea Congres al Societății Române de Rinologie*. Sinaia, Romania, Volume 7, Supplement 1, 2017, p. 31, ISSN: 2069 – 6523.
- 2.1.3. ISTRATENCO, A. Oxidative stress and chronic rhinosinusitis with nasal polyps: research challenges. In: *„Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae (Журнал оториноларингологии и респираторной патологии)”. XXXth Marius Plouzhnikov International Conference of Young Otorhinolaryngologists*. Санкт-Петербург, 2018, 24(2), pp 27-28. ISSN: 2310-3825.
- 2.1.4. ISTRATENCO, A. Does oxidative stress involve in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps? În: *Medical review „Young doctors of Azerbaijan”. VIII Annual International Scientific-Practical Conference „Medicine Pressing Questions”, Baku, Azerbaijan, 2019, Vol. 6, pp. 89-90. ISSN: 978-9952-8279-6-4.*

2.1.5. ISTRATENCO, A. et al. Evaluarea oxidului nitric la pacienții cu polipoză nazală. În: *Romanian Journal of Laboratory Medicine*. Târgu-Mureș, România, 2020, 28(4), supliment 1, pp. 86-87. ISSN: 1841-6624, ISSN online: 2284-5623.

2.2. în lucrările conferințelor științifice naționale

2.2.1. ISTRATENCO, A. Rinosinuzita cronică polipoasă și stresul oxidativ: considerații patogenice. În: *Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători. Conferința științifico-practică consacrată zilelor USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2016, p. 78. ISBN: 978-9975-82-029-5.

2.2.2. ISTRATENCO, A. Oxidul nitric: nou domeniu de investigare în rinosinuzita cronică polipoasă. În: *Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători. Conferința științifică anuală consacrată aniversării a 90-a de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemițanu*. Chișinău, 2017, p.113. ISBN: 978-9975-82-064-6.

2.2.3. ISTRATENCO, A. Rolul TNF- α în patogenia rinosinuzitei cronice polipoase. În: *Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători. Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților*. Chișinău, 2019, p.129. ISBN: 978-9975-82-148-3.

2.2.4. ISTRATENCO, A. Evaluarea nivelului seric și tisular al oxidului nitric la pacienții cu polipoză nazală. În: *Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători. Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2020, p.53. CZU: 61:378.661(478-25)(082)=135.1=111.

ADNOTARE

Istratenco Ala. „Impactul stresului oxidativ în patogenia rinosinuzitei cronice polipoase”.
Teză de doctor în științe medicale. Chișinău, 2021.

Structura tezei: introducere, 5 capitole, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie din 239 titluri, 123 pagini text de bază, 30 tabele, 39 figuri, 7 anexe. Rezultatele obținute sunt publicate în 14 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: rinosinuzita cronică polipoasă, polipoza nazală, stres oxidativ, oxidanți, antioxidanți, citokine proinflamatorii, citokine antiinflamatorii, endotip.

Domeniul de studiu: otorinolaringologie.

Scopul studiului: Cercetarea implicației stresului oxidativ (SO) și inflamației oxidative în patogenia rinosinuzitei cronice polipoase (RSCP) în vederea optimizării atitudinii terapeutice.

Obiectivele tezei: Aprecierea valorilor serice și rinosinuzale ale markerilor SO, sistemului antioxidant, derivaților oxidului nitric (DNO) și profilului citokinic pro- și antiinflamator la pacienții incluși în studiu; Estimarea manifestărilor clinico-funcționale și calității vieții pacienților incluși în studiu și corelarea lor cu valorile markerilor SO, sistemului antioxidant, DNO și pattern-ului inflamator; Relevarea asocierii dintre profilul citokinic și markerii SO, sistemului antioxidant și DNO la pacienții incluși în studiu; Stabilirea modificărilor histopatologice ale mucoasei rinosinuzale și corelarea lor cu valorile markerilor SO, sistemului antioxidant și pattern-ul inflamator; Elucidarea rolului SO și inflamației oxidative în RSCP, în vederea optimizării managementului și atitudinii terapeutice.

Noutatea și originalitatea științifică: A fost realizat un studiu complex, retrospectiv-prospectiv, caz-control pentru stabilirea impactului SO și inflamației oxidative în patogenia RSCP cu elucidarea corelației dintre SO, sistemul antioxidant, DNO și aspectele clinico-funcționale și calitatea vieții pacienților, precum și stabilirea în premieră a endotipului predominant de RSCP în Republica Moldova prin evaluarea pattern-ului inflamator seric și tisular și cuantificarea aspectelor histologice ale mucoasei rinosinuzale.

Problema științifică importantă soluționată din domeniul respectiv: Studiul a demonstrat impactul SO și inflamației oxidative, ca factor de risc, în patogenia RSCP. S-a stabilit tipul inflamației predominante, respectiv endotipul predominant pentru Republica Moldova, cea ce prezintă interes în strategiile terapeutice și pronosticul recurențelor.

Semnificația teoretică: Studiul reprezintă un suport științific important, ce orientează spre noi direcții de cercetare în domeniu, legate de diagnosticul endotipurilor RSC și tratamentul medicamentos, ținut al pacienților cu RSCP.

Valoarea aplicativă a lucrării: Rezultatele cercetării se vor utiliza în planificarea măsurilor de profilaxie a recurențelor RSCP, precum și a managementului terapeutic oportun al pacienților cu RSCP și comorbidități, ce induc „dificultatea de a trata”.

Rezultatele cercetării au fost implementate în activitatea specialiștilor practicieni din cadrul secțiilor și cabinetelor consultative de otorinolaringologie, oferind suport metodologic în tratamentul pacienților cu RSCP, precum și în activitatea didactică a Catedrei de otorinolaringologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Au fost înregistrate 3 acte de implementare a rezultatelor.

РЕЗЮМЕ

Истратенко Алла. «Влияние оксидативного стресса на патогенез хронического полипозного риносинусита». Диссертация кандидата медицинских наук. Кишинев, 2021.

Структура работы: введение, 5 глав, общие выводы и практические рекомендации, библиография – 239 наименований, 123 страницы основного текста, 30 таблиц, 39 рисунков, 7 приложения. Полученные результаты опубликованы в 14 научных работах.

Ключевые слова: хронический полипозный риносинусит, полипоз носа, оксидативный стресс, оксиданты, антиоксиданты, провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины, эндотип.

Область исследования: Оториноларингология.

Цель исследования: Исследование влияния оксидативного стресса (ОС) и воспаления на патогенез хронического полипозного риносинусита (ХПРС) с целью улучшения терапевтического подхода.

Задачи исследования: Оценка сывороточных и тканевых значений ОС, антиоксидантной системы, производных оксида азота (ПОА), про- и противовоспалительного цитокинового профиля пациентов включенных в исследование; Выявление клинико-функциональных проявлений и показателей качества жизни пациентов и их корреляции со значениями маркеров ОС, антиоксидантной системы, ПОА и воспалительным паттерном; Выявление связи между профилем цитокинов и маркерами ОС, антиоксидантной системы и ПОА у пациентов включенных в исследование; Установление гистологических изменений слизистой риносинусальной оболочки и их корреляция со значениями маркеров ОС, антиоксидантной системы и воспалительным паттерном; Выяснение роли ОС и воспаления в ХПРС для улучшения терапевтического подхода.

Новизна и оригинальность исследования: Было проведено комплексное ретроспективно-проспективное исследование случай-контроль для установления влияния ОС и воспаления на патогенез ХПРС с выяснением корреляции между ОС, антиоксидантной системы, ПОА, воспалительным паттерном и клинико-функциональными аспектами и качеством жизни пациентов, а также для установления впервые в Республике Молдова преобладающего эндотипа ХПРС путем оценки сывороточных и тканевых показателей цитокинового профиля и квантификации гистологических аспектов слизистой риносинусальной оболочки.

Научная проблема, решенная в данной области: Исследование, продемонстрировало влияние ОС и воспаления как одного из основных факторов риска патогенеза ХПРС. Был установлен тип преобладающего воспаления и, соответственно, преобладающий эндотип для Республики Молдова, который представляет интерес для терапевтических стратегий и прогноза рецидивов.

Теоретическое значение. Исследование представляет собой важное научное содействие, которое ориентирует на новые направления исследований в этой области, связанные с диагностикой эндотипов ХПРС и целевым медикаментозным лечением.

Практическое значение работы. Результаты исследования будут использованы при планировании мер по предотвращению рецидива ХПРС, а также для своевременного терапевтического ведения пациентов с ХПРС и сопутствующими заболеваниями, которые вызывают «трудности в лечении».

Результаты исследования были внедрены в деятельность практикующих специалистов консультативных кабинетов и ЛОР отделениях, оказывая методическую поддержку в лечении пациентов с ХПРС, а также в дидактической деятельности ЛОР кафедры Государственного Университета Медицины и Фармации «Николая Тестемицану». Были разработаны 3 акта по ведению результатов в медицинскую практику.

SUMMARY

Istratenco Ala. „The impact of oxidative stress in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps”. PhD thesis in medicine. Chisinau, 2021.

Structure of the thesis: introduction, 5 chapters, general conclusions and recommendations, bibliography with 239 references, 123 pages of the basic text, 30 tables, 39 figures and 7 annexes. The results of the research are presented in 14 scientific publications.

Keywords: chronic rhinosinusitis with nasal polyps, nasal polyposis, oxidative stress, oxidants, antioxidants, proinflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines, endotype.

Study domain: otorhinolaryngology.

Aim of the study: Research on the involvement of oxidative stress (OS) and oxidative inflammation in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) in order to optimize the therapeutic attitude.

Objectives: Assessment of serum and sinonasal markers of OS, antioxidant system, nitric oxide derivatives (NOD) and pro- and anti-inflammatory cytokines; Estimation of clinical and functional manifestations, and quality of life of patients and their correlation with the markers of OS, antioxidant system, NOD and inflammatory pattern; Finding of the association between the inflammatory pattern and markers of OS, antioxidant system and NOD; Determination of the histopathological changes of the sinonasal mucosa and their correlation with the markers of OS, antioxidant system and the inflammatory pattern; Elucidation of the role of OS and inflammation in CRSwNP in order to optimize the therapeutic attitude.

Novelty and scientific originality: A complex retrospective-prospective case-control study was performed to establish the impact of OS and oxidative inflammation in the pathogenesis of CRSwNP including the elucidation of the correlation between OS, antioxidant system, NOD, the inflammatory pattern and clinical and functional aspects, and quality of life of patients. It was established the predominant endotype of CRSwNP for the first time in the Republic of Moldova by evaluating serum and tissue cytokine profile and by quantifying the histopathological aspects of the sinonasal mucosa.

Scientific problem solved in the respective field. The study demonstrated the impact of OS and oxidative inflammation on the pathogenesis of CRSwNP. The type of predominant inflammation was established, respectively the predominant endotype for the Republic of Moldova, which is of interest in therapeutic strategies and the prognosis of recurrences.

The theoretical significance of the study. The study represents an important scientific support, which opens ways towards new research directions in the field, related to the diagnosis of CRS endotypes and the targeted drug treatment of patients with CRSwNP.

Applicative value of the study. The research results will be used in the planning of measures for the prophylaxis of CRSwNP recurrences, as well as the optimal therapeutic management of patients with CRSwNP and comorbidities, which induce "difficulty to treat".

Scientific results are implemented in the activity of otorhinolaryngologists from ENT (Ear Nose Throat) departments and consultative offices, providing methodological support in the treatment of patients with CRSwNP, as well as in the didactic activity of the Department of Otorhinolaryngology of State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu". Three acts of implementation of our results were recorded.

ISTRATENCO ALA

**IMPACTUL STRESULUI OXIDATIV ÎN PATOGENIA
RINOSINUZITEI CRONICE POLIPOASE**

321.16 - OTORINOLARINGOLOGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 27.05.2021

Formatul hârtiei 60x84 1/16

Hârtie ofset. Tipar ofset.

Tiraj 50 ex.

Coli de tipar: 2.0

Comanda nr.

Tipografia