

АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

О.С. Годованець

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: новонароджений, гіпоксія, гіпоксично-ішемічне ураження, вільнорадикальне окиснення, антиоксидантна система захисту.

Буковинський медичний вісник.
2025. Т. 29, № 2 (114). С. 91-98.

DOI: 10.24061/2413-
0737.29.2.114.2025.15

E-mail:
godovanec.oleksij@bsmu.edu.ua



Резюме. Баланс механізмів вільнорадикального окиснення та антиоксидантної системи захисту є важливою умовою адаптації організму при переході до нових умов існування після народження. Вплив гіпоксії за умов морфо-функціональної незрілості в передчасно народжених дітей (ПНД) є причиною розвитку порушень внутрішньоклітинного метаболізму, що спричиняє дисметаболічний дистрес-синдром, який є предиктором розвитку тяжких форм соматичної дисфункції в постнатальному періоді. Формування розладів фізичного, нервово-психічного розвитку, розвиток функціональної та хронічної патології у дітей у подальші роки життя є наслідком перенесеного гіпоксичного ураження організму після народження.

Мета дослідження – вивчити діагностичну цінність маркерів вільнорадикального окиснення та антиоксидантної системи захисту організму в передчасно народжених при перинатальній патології, за умов пологового стресу та гіпоксії, на основі дослідження пуповинної крові.

Матеріал і методи. Основну групу склали 38 дітей, народжених при терміні гестації 32-34 тижні, які мали клінічні прояви перинатальної патології тяжкого ступеня; групу порівняння склали 27 умовно здорових ПНД гестаційним віком при народженні від 35 до 37 тижнів, показники додаткових методів обстеження яких слугували контрольними для порівняння результатів новонароджених основної дослідної групи. Критеріями виключення були: термін гестації, вік дитини при народженні 37 повних тижнів і більше, маса тіла 2500 г і більше, наявність ознак внутрішньоутробної інфекції та природжених вад розвитку. Проаналізовано особливості адаптації дітей після народження і патологічні стани раннього неонатального періоду з урахуванням провідної симптоматики захворювань. Проаналізовано особливості адаптації дітей після народження і патологічні стани раннього неонатального періоду з урахуванням провідної симптоматики захворювань. Додаткові методи дослідження включали комплекс показників ВРО та АОСЗ, а саме: рівень малонового альдегіду та окиснювальної модифікації білків; рівень церулоплазміну, каталази, HS-груп, активність глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, глутатіон-S-трансферази та глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Обстеження проведено із дотриманням основних положень про права людини та біомедицину. Статистична обробка отриманих даних проведена з використанням ліцензованих програм Statistica (StatSoft Inc., Version 7), Microsoft Excel (AtteStat, Version 12.5) та MedCalc Software (Version 16.1).

ANALYSIS OF OXIDATIVE STRESS INDICATORS IN PERINATAL PATHOLOGY IN PREMATURE INFANTS

O.S. Godovanets

Key words: newborn, hypoxia, hypoxic-ischaemic injury, free radical oxidation, antioxidant defense system.

Bukovinian Medical Herald. 2025.
V. 29, № 2 (114). P. 91-98.

Resume. The balance between free radical oxidation mechanisms and the antioxidant defense system is an important condition for the body's adaptation to new conditions of existence after birth. The effect of hypoxia in conditions of morpho-functional immaturity in premature babies (PB) is the cause of the development of intracellular metabolism disorders, which causes dysmetabolic distress – a syndrome that is a predictor of the development of severe forms of somatic dysfunction in the postnatal period. The formation of disorders of

Оригінальні дослідження

physical and neuropsychological development, as well as the development of functional and chronic pathology in children in later years of life, is a consequence of hypoxic damage to the body after birth.

The aim of the study was to investigate the diagnostic value of markers of free radical oxidation and the body's antioxidant defense system in premature infants with perinatal pathology under conditions of birth stress and hypoxia based on the study of umbilical cord blood.

Material and methods. The main group consisted of 38 children born at 32-34 weeks of gestation who had clinical manifestations of severe perinatal pathology; the comparison group consisted of 27 conditionally healthy PNDs with a gestational age at birth of 35 to 37 weeks, whose additional examination results served as controls for comparison with the results of the newborns in the main study group. The exclusion criteria were: gestational age of 37 full weeks or more at birth, body weight of 2500 g or more, signs of intrauterine infection and congenital malformations. The characteristics of children's adaptation after birth and pathological conditions of the early neonatal period were analysed, taking into account the leading symptoms of diseases. The characteristics of children's adaptation after birth and pathological conditions of the early neonatal period were analysed, taking into account the leading symptoms of diseases. Additional research methods included a set of indicators of VRO and AOSZ, namely: malondialdehyde and oxidative modification of proteins; ceruloplasmin, catalase, HS groups, glutathione peroxidase, glutathione reductase, glutathione-S-transferase, and glucose-6-phosphate dehydrogenase activity. The examination was conducted in compliance with the basic provisions on human rights and biomedicine. Statistical processing of the obtained data was performed using licensed software Statistica (StatSoft Inc., Version 7), Microsoft Excel (AtteStat, Version 12.5) and MedCalc Software (Version 16.1).

Вступ. При переході від внутрішньоутробного до позаутробного існування, за умов пологового оксидативного стресу (ОС), в організмі новонароджених відбуваються складні метаболічні зміни, зокрема активація системи вільнорадикального окиснення (ВРО) та ланок антиоксидантної системи захисту (АОСЗ) [1, 2, 3]. Упродовж декількох хвилин після народження парціальний тиск кисню (P_{aO_2}) за фізіологічних умов збільшується з 3,3 кПа (25–35 мм рт. ст.) до 10,5 кПа (80–90 мм рт. ст.). Цей процес відбувається зазвичай у доношених дітей приблизно за 5 хвилин, у недоношених – за 7–8 хвилин, що сприяє становленню самостійного дихання та перебудові кровообігу. Фізіологічно кисень відіграє ключову роль в енергозабезпеченні клітин та синтезі аденозинтрифосфату (АТФ) у ході процесів окиснювального фосфорилування. Дефіцит кисню є важливим фактором порушення функціонування та ушкодження клітин і тканин організму, саме тому гіпоксію розглядають як загальний енергетичний дистрес-синдром [4, 5, 6]. Патогенез гіпоксії багатогранний, характеризується складною динамікою, широким спектром поліорганных і функціонально-метаболічних порушень на молекулярному, клітинному, органному та системному рівнях. Чисельні дані літератури свідчать про розвиток у дітей, внаслідок гіпоксичного ушкодження організму в перинатальному періоді, резидуальної неврогенної, психічної, соматичної та опорно-рухової недостатності у подальші роки життя [7, 8, 9, 10].

Збалансованість характеру взаємодії прооксидантних та антиоксидантних механізмів в організмі дитини, яка народжується, до певної міри визначає характер адаптації до умов позаутробного життя. Сучасні дані клініко-молекулярних досліджень свідчать, що ОС, поряд із механізмами ексайтотоксичності та запалення, є одним із провідних механізмів гіпоксичного ушкодження організму, що призводить до формування функціональної та хронічної патології у подальші роки життя [5, 6, 11]. Недостатня активність компонентів АОСЗ відіграє суттєву роль у формуванні клінічних проблем адаптації в недоношених дітей у ранньому неонатальному періоді. Саме це зумовлює доцільність проведення досліджень для виявлення критичного рівня показників, які супроводжують розвиток тяжких клінічних проявів перинатальної патології за умов морфофункціональної незрілості при передчасному народженні.

Для зниження частоти і тяжкості ускладнень, викликаних гіпоксією, актуальним є розробка та впровадження в практику неонатології методів ранньої діагностики дисбалансу системи ВРО та АОСЗ організму, порушення функціонування яких спричиняє зміни молекулярної організації і функції біологічних мембран, викликає недостатність мітохондріального окиснення. Структурна перебудова клітинних мембран може бути як ефективною ланкою регуляції адаптаційних процесів, так і елементом пошкодження при гіпоксії, за умов стресової ситуації [12, 13]. Механізм АОСЗ є одним з основних ланок загального адаптаційного синдрому, який сприяє сталості гомеостазу організму, за умов пологового

стресу, що може бути як фізіологічним явищем, так і спричиняти тяжкі форми перинатальної патології при передчасному народженні дітей [8,9]. Залишаються недостатньо вивченими аспекти впливу ОС на формування короткочасної та довготривалої адаптації організму за умов гіпоксії у передчасно народжених дітей.

Мета роботи – вивчити діагностичну цінність маркерів вільнорадикального окиснення та антиоксидантної системи захисту організму в передчасно народжених при перинатальній патології, за умов пологового стресу та гіпоксії, на основі дослідження пуповинної крові.

Матеріал і методи дослідження. Проведено порівняльну оцінку показників ВРО та АОСЗ організму у ПНД, які мали клінічні форми перинатальної патології. Основну групу склали 38 дітей, народжених при терміні гестації 32-34 тижні, які мали клінічні прояви перинатальної патології тяжкого ступеня; групу порівняння склали 27 умовно здорових ПНД, гестаційним віком при народженні від 35 до 37 тижнів, показники додаткових методів обстеження яких слугували контрольними для порівняння результатів новонароджених основної дослідної групи. Критеріями виключення були: термін гестації, вік дитини при народженні 37 повних тижнів і більше, маса тіла 2500 г і більше, наявність ознак внутрішньоутробної інфекції та природжених вад розвитку. Проаналізовано особливості адаптації дітей після народження і патологічні стани раннього неонатального періоду з урахуванням провідної симптоматики захворювань.

Маса тіла, у середньому, при народженні у дітей І групи становила ($1821,1 \pm 51,85$) г, довжина тіла – ($42,2 \pm 0,33$) см, обвід голови – ($29,7 \pm 0,26$) см, обвід грудної клітки – ($27,6 \pm 0,24$) см. Маса тіла, у середньому, при народженні у дітей II групи була ($2251,5 \pm 34,14$) г, довжина тіла – ($43,7 \pm 0,08$) см, обвід голови – ($29,8 \pm 0,20$) см та обвід грудної клітки – ($27,6 \pm 0,20$) см. Дослідження відповідності ознак морфофункціональної зрілості дітей гестаційного віку при народженні проводилися з використанням шкали Баллард та таблицями перцентилів. Для оцінки порушень адаптації та загального стану дітей використовувався метод клінічного обстеження новонароджених з урахуванням бальної оцінки за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилини життя. Клінічне спостереження за дітьми в неонатальному періоді проводилося згідно з діючими рекомендаціями міжнародних і національних протоколів. Перелік захворювань раннього неонатального періоду включав визначення клінічних діагнозів згідно з МКХ Х перегляду. У ході роботи вивчено характер соматичної та акушерської патології у матерів, а також особливості перебігу вагітності та пологів.

Дослідження показників ВРО включало визначення рівня МА в еритроцитах (Young I.S., 1991), який є кінцевим продуктом ПОЛ, та ступеня ОМБ у плазмі крові (Мещишен І.Ф., 1998). Стан АОСЗ оцінювали

шляхом визначення вмісту HS-груп (Мещишен І.Ф., 2002], рівня ЦП (КФ 1.16.3.1) (Бабенко Г.О., 1999), КТ (КФ 1.11.1.6) (Goth L., 1991), активності ГП (КФ 1.11.1.9), ГР (КФ 1.8.1.7) (Howard S.A., 1998), ГСТ (КФ 2.5.1.18) (Habig H.W., 1974) та Г6ФДГ (Alegre M., 1988). Дослідження виконані на базі профільних біохімічних лабораторій Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

Обстеження дітей проводилося із дотриманням основних положень Good Clinical Practice (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.), Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012 р.) та схвалено Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (Протокол №1 від 21.09.2023 р.). На проведення досліджень отримана інформована згода батьків пацієнтів після роз'яснення мети і завдань дослідження.

Статистична обробка отриманих даних проведена з використанням ліцензованих програм Statistica (StatSoft Inc., Version 7), Microsoft Excel (AtteStat, Version 12.5) та MedCalc Software (Version 16.1). Процедури, логіка та інтерпретація одержаних результатів аналізу базувалися на основних положеннях медичної та біологічної статистики. При нормальному розподілі величин (критерій Шапіро-Уїлка $> 0,05$) використані параметричні методи статистики з розрахунком середньої арифметичної величини (M) та похибки репрезентативності середньої величини (m). Порівняння кількісних показників з нормальним розподілом проведено з використанням t-критерію Стюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. До основної групи дослідження увійшли 38 новонароджених, гестаційним віком 32-34 тижні, які мали клінічні прояви перинатальної патології тяжкого ступеня; контрольну групу склали 27 умовно-здорових ПНД із терміном гестації при народженні від 35 до 37 тижнів. Оцінка стану дітей при народженні в основної групи засвідчила тяжкі порушення гострої неонатальної адаптації. Зокрема, за показниками середня оцінка за шкалою Апгар на 1-й хв була ($4,8 \pm 0,20$) балів, на 5-й хв – ($6,0 \pm 0,06$) балів, при цьому, з оцінкою за шкалою Апгар на 1-й хвилині життя 4-6 балів народилося 27 дітей (71,1%), 8 дітей (21,1%) народилися з оцінкою 0-3 бали. Слід відзначити, що 9 дітей даної групи (23,7%) народилися із задовільною оцінкою за шкалою Апгар на 1-й хвилині життя, але впродовж перших двох діб стан їх значно погіршився.

На першому тижні життя у всіх дітей основної групи спостереження були ознаки респіраторного дистрес-синдрому. Оцінка за шкалою Downes 1-3 бали була у 10 (26,3%) випадків, 4-7 балів – у 22 (57,9%) випадків, більше 7 балів – у 6 (15,8%) випадків. Прояви неонатальної жовтяниці виявлені в 17 дітей (44,7%)

Оригінальні дослідження

даної групи. У 4 дітей (10,5%) відзначалися ускладнення з розвитком клінічних ознак пневмонії. На фоні морфофункціональної незрілості (МФН) у всіх новонароджених основної групи виявлені ознаки дисфункції центральної нервової системи (ЦНС). Зокрема, у 16 (42,1%) дітей відзначалися прояви гіпоксично-ішемічного ураження (ГІУ) ЦНС, у 4 (10,5%) дітей – крововиливи, у 18 (47,4%) дітей виставлений діагноз неонатальної енцефалопатії (НЕ). При цьому, 25 (65,6%) новонароджених мали синдром церебрального пригнічення, 6 (15,8%) дітей – синдром церебральної збудливості, 5 (13,2%) дітей – синдром вегетативної дисфункції, у 4 (10,5%) дітей діагностовано судомний синдром.

Клінічний перебіг перинатальної патології в новонароджених основної групи характеризувався неврологічними розладами, зокрема: ступор – 14 (36,8%) випадків або кома – 10 (26,3%) випадків; відсутність або знижена реакція на огляд – відповідно у 18 (47,4%) та 20 (52,6%) випадків; відсутність крику – у 15 (39,5%) дітей; слабкий крик – у 23 (60,5%) дітей; значно виражена дистальна флексія – у 36 (94,7%) дітей, атонія – у 2 (5,3%) дітей. Відсутність смоктального рефлексу спостерігалась у 24 (63,2%) випадків, його значне послаблення – у 14 (36,8%) випадків; рефлекс Моро – у 17 (44,7%) випадків, рефлекс Робінсона – у 20 (52,6%) випадків; зниження або відсутність фотореакції – відповідно у 10 (26,3%) та у 4 (10,5%) дітей; у 12 (31,6%) новонароджених відзначено вертикальний ністагм, у 17 (44,7%) дітей – великорозмахистий тремор підборіддя та кінцівок. Тяжкі гемодинамічні розлади діагностовані у 26 (68,4%) випадків, дихальні розлади – у 37 (97,4%) випадків; порушення харчової толерантності – у 28 (73,7%) випадків.

Показники ранньої неонатальної адаптації після народження у дітей II групи були задовільними. Середня оцінка за шкалою Апгар на 1-й хв складала $(6,7 \pm 0,08)$ балів, на 5-й хв – $(7,1 \pm 0,09)$ балів. Новонароджені цієї групи не мали порушень адаптації в постнатальному періоді, знаходились на сумісному перебуванні з матір'ю та отримували виключно грудне вигодовування.

Збалансованість характеру взаємодії прооксидантних та антиоксидантних механізмів в організмі новонароджених визначає характер адаптації до умов позаутробного життя. ОС є одним із головних механізмів гіпоксичного ураження організму, що за умов неконтрольованого підвищення продукції вільних радикалів призводить до порушень внутрішньоклітинного обміну, спричиняючи деструкцію клітинних мембран [14, 15]. Знижена активність антиоксидантної системи захисту (АОСЗ) відіграє значну роль при формуванні проблем адаптації у ПНД у постнатальному періоді. Обґрунтованим є проведення наукових досліджень для визначення критичного рівня, чутливості та специфічності маркерів порушень внутрішньоклітинного обміну, для покращення можливостей

діагностики субклінічних порушень та призначення відповідної терапевтичної корекції.

У ході досліджень вивчені особливості показників ВРО та АОСЗ у ПНД перинатальної патології порівняно з контрольною групою новонароджених, які мали задовільну адаптацію після народження. Клінічні прояви перинатальної патології, за умов пологового стресу, у новонароджених основної групи супроводжувалися значно більш високим рівнем МА у сироватці крові – відповідно $(28,04 \pm 0,41)$ мкмоль/л в основній групі та $(17,95 \pm 0,13)$ мкмоль/л у контрольній групі ($p < 0,0001$). Критичний рівень підвищення показника МА при тяжкому стані новонароджених складав $> 18,86$ мкмоль/л (AUC 0,933 при $< 0,0001$; 95% ДІ 0,933 - 1,000; ЧТ 100,00%, СП 100,00%). Рівень ОМБ у сироватці крові дітей основної групи складав $(1,33 \pm 0,04)$ Е/г білка при показнику контрольної групи – $(0,76 \pm 0,02)$ Е/г білка. Критичним рівнем ОМБ при тяжкому стані новонароджених було підвищення показника $> 0,94$ Е/г білка (AUC 0,933 при $< 0,0001$; 95% ДІ 0,933 - 1,000; ЧТ 100,00%, СП 100,00%).

За результатами досліджень, встановлена вірогідна зворотна кореляційна залежність між рівнем МА ($r = -0,78$, $p < 0,05$), інтенсивністю ОМБ та гестаційним віком дітей при народженні ($r = -0,62$, $p < 0,05$). Це засвідчує той факт, що при меншому гестаційному віку в новонароджених відзначається більш значна активація процесів ВРО, що супроводжується змінами білкового обміну. Відомо, що показник ОМБ є складовою багатьох ланок, які управляють процесами синтезу, окиснення білків та протеолітичною активністю. У механізмах внутрішньоклітинного вільнорадикального пошкодження визначальними вважаються реакції металокаталізуючого окиснення. Будь-яка система, що утворює пероксид водню і відновлює Fe^{3+} до Fe^{2+} або Cu^{2+} до Cu^{+} , може спричиняти вибірккову модифікацію білків, які мають металозв'язуючу ділянку. Процеси, які впливають на клітинний рівень H_2O_2 , Fe^{3+} та Cu^{2+} , також можуть бути факторами значних метаболічних порушень. Підвищена активація ланок ВРО в організмі, за умов гіпоксичного ураження, при передчасному народженні може бути причиною дестабілізації фосфоліпідного шару клітинних мембран [10-13].

Результати досліджень показали, що активація процесів ВРО в організмі новонароджених основної групи супроводжувалася недостатністю ланок АОСЗ. Порівняння отриманих даних з урахуванням створених груп спостереження представлені в таблиці.

Аналіз даних (табл.) засвідчив вірогідні відмінності між показниками АОСЗ у новонароджених груп порівняння. Вміст ЦП показав значне зниження показника порівняно в новонароджених основної групи з контрольною – відповідно $(24,80 \pm 0,40)$ та $(59,04 \pm 1,07)$ Е/г білка ($p < 0,0001$), що вказує на недостатність функціонування даного ферменту при тяжких порушеннях адаптації. За даними літератури, функцією ЦП відновлює супероксидні радикали в крові до кисню й води, тим самим захищаючи від

пошкодження фосфоліпідної структури клітинних мембран. Він задіяний у процесі окиснення серотоніну, катехоламінів, поліамінів, поліфенолів, перетворює Fe^{2+} у Fe^{3+} , виконує роль універсальної

зовнішньоклітинної пастки для ВР, є фактором нейроендокринної регуляції й природного захисту організму за умов гіпоксичного стресу [14, 15].

Таблиця

Особливості показників АОСЗ у ПНД при перинатальній патології порівняно з контрольною групою (M±m)

Показники	Групи порівняння	
	Основна група (n=38)	Контрольна група (n=25)
ЦП плазми, Е/г білка	24,80±0,40*	59,04±1,07
КТ плазми крові, Е/хв·г білка	1,94±0,11*	5,25±0,08
НС-групи плазми крові, мкмоль/г білка	0,84±0,05*	1,67±0,08
ГП еритроцитів, мкмоль/хв·Нв	82,25±0,38*	94,23±0,53
GST плазми, мкмоль/хв·мг білка	6,33±0,10*	4,93±0,05
ГР еритроцитів, мкмоль/хв·Нв	1,78±0,11*	3,46±0,06
Г6ФДГ еритроцитів, мкмоль/хв·Нв	4,91±0,06*	6,53±0,06

Примітка: * - вірогідні відмінності порівняно з контролем, $p < 0,0001$

Активність КТ у сироватці крові новонароджених основної групи також суттєво відрізнялася у дітей основної та контрольної групи, відповідно складаючи (1,94±0,11 та 5,25±0,08) Е/хв·г білка ($p < 0,0001$). КТ міститься переважно у пероксисомах клітин, є гемовмісним ферментом, задіяним у знешкодженні нерадикальної активної форми кисню H_2O_2 [15].

Найважливішою системою захисту організму від продуктів ВРО є система глутатіону і глутатіонзалежних ферментів. Глутатіон є редокс-системою, що захищає організм від токсичної дії пероксидів. Інтенсифікація ПОЛ в організмі за умов стресу спричиняє певний дефіцит глутатіону, що супроводжується окисненням білкових НС-груп [17]. У ході досліджень відзначено значне зниження рівня НС-груп плазми крові - відповідно (0,84±0,05 та 1,67±0,08) мкмоль/г білка ($p < 0,0001$) у новонароджених основної та контрольної групи спостереження. Дефіцит НС-груп у плазмі крові при тяжких формах перинатальної патології у ПНД підтверджує недостатній рівень активності системи глутатіону, що зумовлено зниженою продукцією за умов морфофункціональної незрілості організму, а також значним розпадом при надходженні великої кількості ВР [18].

Суттєву роль у захисті організму новонароджених від токсичної дії різноманітних пероксидів відіграють ферменти глутатіонові системи - ГП та GST. Основна частина ГП локалізована в цитозолі, інша - у мітохондріях. Зменшення рівня ГП супроводжується недостатньою стійкістю організму до окисного ушкодження, що є предиктором розвитку вільнорадикальних хвороб. Аналіз результатів дослідження показав значно знижену активність ГП у дітей основної групи порівняно з контрольною - відповідно (82,25±0,38 та 94,23±0,53) мкмоль/хв·Нв ($p < 0,0001$). Відзначаючи функціональну роль ГП у захисті організму за умов підвищеного ВРО, фермент вважається одним із найважливіших компонентів АОСЗ організму [19].

Ферментативна активність GST у плазмі крові новонароджених основної групи також була зниженою порівняно з показниками контрольної групи - відповідно (6,33±0,10 та 4,93±0,05) мкмоль/хв·мг білка ($p < 0,0001$). GST є ферментом, який міститься переважно у цитозолі клітин. Головною функцією GST є захист клітин від продуктів ПОЛ шляхом їх відновлення за рахунок приєднання до субстрату молекули глутатіону або нуклеофільного заміщення гідрофобних груп. GST вважається важливим компонентом АОСЗ при захисті організму від ендогенних метаболітів, які утворюються внаслідок ОС [17, 18].

Відновлення глутатіону відбувається шляхом окиснення глюкозо-6-фосфату та 6-фосфоглюконату в пентозно-фосфатному циклі, що, у свою чергу, забезпечує утворення НАДФН [19, 20]. У регенерації глутатіону задіяні також ферменти ГР та Г6ФД. За результатами досліджень, активності зазначених показників показали суттєві відмінності з урахуванням створених груп порівняння: рівень ГР еритроцитів при тяжкому стані новонароджених був (1,78±0,11) мкмоль/хв·Нв порівняно з контрольною групою - (3,46±0,06) мкмоль/хв·Нв ($p < 0,0001$); рівень Г6ФД відповідно (4,91±0,06 та 6,53±0,06) мкмоль/хв·Нв ($p < 0,0001$). Узагальнюючи отримані дані слід зауважити, що за умов гіпоксичного ушкодження у ПНД відзначається недостатність процесів репаративного біосинтезу в організмі, у тому числі за рахунок недостатності системи глутатіону та глутатіонзалежних ферментів.

Головним завданням аналізу панелі маркерів ВРО та АОСЗ при тяжких формах перинатальної патології у ПНД було створення скринінгової моделі з урахуванням чутливості, специфічності та прогностичної значущості показників ($p < 0,05$). Оцінка результатів проводилася з урахуванням значень довірчого інтервалу: 0,9 - 1 - відмінно, 0,8 - 0,9 - дуже добре; 0,7 - 0,8 - добре, 0,6-0,7 - середнє, 0,5 - 0,6 - незадовільно. Відповідно до сучасних концепцій,

Оригінальні дослідження

визначення діагностичної цінності показників, найвищий рівень біомаркера відносно гіпотези повинен мати ЧТ – 100,0 % та СП – 100,0 %. Результати аналізу показників ВРО та АОСЗ засвідчили значні зміни, що підтверджують особливості функціонування про- та антиоксидантних механізмів за умов гіпоксії та пологового стресу при передчасному народженні дітей, їх значущість для формування тяжкості перебігу перинатальної патології.

Для визначення селективних маркерів показників АОСЗ, які дозволили оптимізувати стратегію визначення недостатності ланок АОСЗ організму за умов гіпоксичного ураження у ПНД, проведено аналіз ROC-кривих, AUROC, а також показників чутливості та специфічності. Лабораторним підтвердженням тяжкого гіпоксичного ураження організму при перинатальній патології у ПНД визначено критичні рівні наступних показників ВРО та АОСЗ організму:

- підвищення рівня МА сироватки крові при пороговому значенні $>18,86$ мкмоль/л (AUC 0,933 при $<0,0001$; ЧТ 100,00%, СП 100,00%);

- підвищення рівня ОМБ сироватки крові при пороговому значенні $>0,94$ Е/г білка (AUC 0,933 при $<0,0001$; ЧТ 100,00%, СП 100,00%);

- зниження рівня ЦП плазми при пороговому значенні $\leq 29,3$ Е/г білка (AUC 1,000 при $<0,0001$; ЧТ 100,00%, СП 100,00%);

- зниження рівня КТ плазми крові при пороговому значенні $\leq 2,83$ Е/хв.г білка (AUC 1,000 при $<0,0001$; ЧТ 100,00%, СП 100,00%);

- зменшення рівня HS-груп плазми крові при пороговому значенні $\leq 1,29$ мкмоль/г білка (AUC 0,913 при $<0,0001$; ЧТ 100,00%, СП 84,00%);

- зменшення рівня ГП еритроцитів при пороговому значенні $\leq 85,4$ мкмоль/хв•Нв (AUC 1,000 при $<0,0001$; ЧТ 100,00%, СП 100,00%);

- збільшення рівня GST плазми при пороговому значенні $>5,18$ мкмоль/хв•мг білка (AUC 0,997 при $<0,0001$; ЧТ 100,00%, СП 96,00%);

- зменшення рівня ГР еритроцитів при пороговому значенні $\leq 2,57$ мкмоль/хв•Нв (AUC 0,999 при $<0,0001$; ЧТ 96,43%, СП 96,00%);

- зменшення рівня Г6ФДГ еритроцитів при пороговому значенні $\leq 5,36$ мкмоль/хв•Нв (AUC 1,000 при $<0,0001$; ЧТ 100,00%, СП 100,00%).

Таким чином, результати проведених досліджень засвідчили значні порушення прооксидантної та антиоксидантної системи захисту організму за умов гіпоксії та пологового стресу в ПНД, що підтверджує певні особливості обміну, починаючи з порушень внутрішньоклітинного рівня, що є предиктором високого ризику цитолізу. Це зумовлює доцільність обґрунтування відповідної корекції об'єму та напрямків терапевтичного втручання з використанням засобів, що сприятимуть підвищенню активності АОСЗ, для збереження структури і функції клітинних мембран, зменшення ризику апоптозу та некрозу. Це сприятиме запобіганню розвитку тяжких форм соматичної дисфункції у ПНД, за умов гіпоксичного ураження та пологового стресу.

Висновки

1. Недостатність ланок АОСЗ при підвищеній активності ВРО у ПНД зумовлює підвищену чутливість організму до негативної дії гіпоксії під час народження, зменшуючи можливості адаптації, за умов пологового стресу, що сприяє розвитку тяжких форм перинатальної патології.

2. Діагностичними маркерами дисбалансу ВРО та АОСЗ у новонароджених є підвищений рівень МА та ОМБ, зниження рівня ЦП КТ, HS-груп та активності ферментів ГП, GST, Г6ФДГ та ГР.

3. Визначення порушень на рівні внутрішньоклітинного обміну спрямовано на діагностику соматичної дисфункції на доклінічному рівні, що дозволить обґрунтувати напрямки терапевтичної корекції для запобігання розвитку тяжких форм перинатальної патології.

Список літератури

1. Сарапук ІМ, Павлишин ГА, Боршевська-Корнацька МК, Кліщ ОВ. Проблеми виходжування передчасно народжених немовлят та можливості їх вирішення. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;1:23-3. DOI: 10.11603/24116-4944.2020.1.11479.
2. Disdier C, Stonestreet BS. Hypoxic-ischemic-related cerebrovascular changes and potential therapeutic strategies in the neonatal brain. J Neurosci Res. 2020;98(7):1468-84. DOI: 10.1002/jnr.24590.
3. Яблонь ОС, Бондаренко ТВ, Власенко ВО, Бедрій НМ, Шовкопляс НА. Ураження головного мозку у передчасно народжених дітей - пацієнтів відділення інтенсивної терапії новонароджених. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2022;12(1):4-8. DOI: 10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.1.
4. Ohuma E, Moller A-B, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhateeb L, Lewin A, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. Lancet. 2023;402(10409):1261-71. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00878-4.
5. Baburamani AA, Ek CJ, Walker DW, Castillo-Melendez M. Vulnerability of the developing brain to hypoxic-ischemic damage: contribution of the cerebral vasculature to injury and repair? Front Physiol. 2012;3:424. DOI: 10.3389/fphys.2012.00424.
6. Яблонь ОС, Саврун ТІ, Назарчук НМ, Сергета ДП, Холод ЛП, Дзема ІО. Особливості перебігу неонатального періоду у передчасно народжених дітей з масою тіла <1500 г залежно від стану плаценти. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(2):37-44. DOI: 10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.4.
7. Koehn LM, Chen X, Logsdon AF, Lim YP, Stonestreet BS. Novel Neuroprotective Agents to Treat Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Inter-Alpha Inhibitor Proteins. Int J Mol Sci. 2020;21(23):9193. DOI: 10.3390/ijms21239193.
8. Tipple TE, Ambalavanan N. Oxygen Toxicity in the Neonate: Thinking Beyond the Balance. Clin Perinatol. 2019;46(3):435-47. DOI: 10.1016/j.clp.2019.05.001.
9. Edwards AB, Anderton RS, Knuckey NW, Meloni BP. Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Neuroprotective Peptide

- Therapies: A Case for Cationic Arginine-Rich Peptides (CARPs). *Brain Sci.* 2018;8(8):147. DOI: 10.3390/brainsci8080147.
10. Perez M, Robbins ME, Revhaug C, Saugstad OD. Oxygen radical disease in the newborn, revisited: Oxidative stress and disease in the newborn period. *Free Radic Biol Med.* 2019;142:61-72. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.035.
 11. Lembo C, Buonocore G, Perrone S. Oxidative Stress in Preterm Newborns. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(11):1672. DOI: 10.3390/antiox10111672.
 12. Perrone S, Laschi E, Buonocore G. Biomarkers of oxidative stress in the fetus and in the newborn. *Free Radic Biol Med.* 2019;142:23-31. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.034.
 13. Vento M. Oxidative stress in the perinatal period. *Free Radic Biol Med.* 2019;142:1. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.07.028.
 14. Lee JW, Davis JM. Future applications of antioxidants in premature infants. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23(2):161-6. DOI: 10.1097/MOP.0b013e3283423e51.
 15. Millar LJ, Shi L, Hoerder-Suabedissen A, Molnár Z. Neonatal Hypoxia Ischaemia: Mechanisms, Models, and Therapeutic Challenges. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:78. DOI: 10.3389/fncel.2017.00078.
 16. Wang Y, Wu Y, Li T, Wang X, Zhu C. Iron Metabolism and Brain Development in Premature Infants. *Front Physiol.* 2019;10:463. DOI: 10.3389/fphys.2019.00463.
 17. Moore TA, Ahmad IM, Zimmerman MC. Oxidative Stress and Preterm Birth: An Integrative Review. *Biol Res Nurs.* 2018;20(5):497-512. DOI: 10.1177/1099800418791028.
 18. Perrone S, Santacroce A, Longini M, Proietti F, Bazzini F, Buonocore G. The Free Radical Diseases of Prematurity: From Cellular Mechanisms to Bedside. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:7483062. DOI: 10.1155/2018/7483062.
 19. Reid GK, Berardinelli AJ, Ray L, Jackson AR, Neish AS, Hansen JM, et al. Timing of developmental reduction in epithelial glutathione redox potential is associated with increased epithelial proliferation in the immature murine intestine. *Pediatr Res.* 2017;82(2):362-69. DOI: 10.1038/pr.2017.49.
 20. Quispe RL, Jaramillo ML, Galant LS, Engel D, Dafre AL, Teixeira da Rocha JB, et al. Diphenyl diselenide protects neuronal cells against oxidative stress and mitochondrial dysfunction: Involvement of the glutathione-dependent antioxidant system. *Redox Biol.* 2019;20:118-29. DOI: 10.1016/j.redox.2018.09.014.

References

1. Sarapuk IM, Pavlyshyn HA, Borshevska-Kornatska MK, Klisch OV. Problemy vykhodzhuvannya peredchasno narodzhennykh nemovliat ta mozhlyvosti yikh vyryshennia [Problems of caring for premature babies and possible solutions]. *Aktual'ni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekologii.* 2020;1:23-30. DOI: 10.11603/24116-4944.2020.1.11479. (in Ukrainian).
2. Disdier C, Stonestreet BS. Hypoxic-ischemic-related cerebrovascular changes and potential therapeutic strategies in the neonatal brain. *J Neurosci Res.* 2020;98(7):1468-84. DOI: 10.1002/jnr.24590.
3. Yablon' OS, Bondarenko TV, Vlasenko VO, Bedrii NM, Shovkopliash NA. Urazhennia holovnoho mozku u peredchasno narodzhennykh ditei - patsientiv viddilennia intensyvnoi terapii novonarodzhennykh [Brain damage in premature infants - patients of the neonatal intensive care unit]. *Neonatalogiia, khirurgiia ta perynatal'na medytsyna.* 2022;12(1):4-8. DOI: 10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.1. (in Ukrainian).
4. Ohuma E, Moller A-B, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhateeb L, Lewin A, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet.* 2023;402(10409):1261-71. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00878-4.
5. Baburamani AA, Ek CJ, Walker DW, Castillo-Melendez M. Vulnerability of the developing brain to hypoxic-ischemic damage: contribution of the cerebral vasculature to injury and repair? *Front Physiol.* 2012;3:424. DOI: 10.3389/fphys.2012.00424.
6. Yablon' OS, Savrun TI, Nazarchuk NM, Serheta DP, Kholod LP, Dzema IO. Osoblyvosti perebihu neonatal'noho periodu u peredchasno narodzhennykh ditei z masoiu tila < 1500 h zalezno vid stanu platsenty [Features of the neonatal period in premature babies with a body weight < 1500 g depending on the condition of the placenta]. *Neonatalogiia, khirurgiia ta perynatal'na medytsyna.* 2020;10(2):37-44. DOI: 10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.4. (in Ukrainian).
7. Koehn LM, Chen X, Logsdon AF, Lim YP, Stonestreet BS. Novel Neuroprotective Agents to Treat Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Inter-Alpha Inhibitor Proteins. *Int J Mol Sci.* 2020;21(23):9193. DOI: 10.3390/ijms21239193.
8. Tiple TE, Ambalavanan N. Oxygen Toxicity in the Neonate: Thinking Beyond the Balance. *Clin Perinatol.* 2019;46(3):435-47. DOI: 10.1016/j.clp.2019.05.001.
9. Edwards AB, Anderton RS, Knuckey NW, Meloni BP. Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Neuroprotective Peptide Therapies: A Case for Cationic Arginine-Rich Peptides (CARPs). *Brain Sci.* 2018;8(8):147. DOI: 10.3390/brainsci8080147.
10. Perez M, Robbins ME, Revhaug C, Saugstad OD. Oxygen radical disease in the newborn, revisited: Oxidative stress and disease in the newborn period. *Free Radic Biol Med.* 2019;142:61-72. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.035.
11. Lembo C, Buonocore G, Perrone S. Oxidative Stress in Preterm Newborns. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(11):1672. DOI: 10.3390/antiox10111672.
12. Perrone S, Laschi E, Buonocore G. Biomarkers of oxidative stress in the fetus and in the newborn. *Free Radic Biol Med.* 2019;142:23-31. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.034.
13. Vento M. Oxidative stress in the perinatal period. *Free Radic Biol Med.* 2019;142:1. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.07.028.
14. Lee JW, Davis JM. Future applications of antioxidants in premature infants. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23(2):161-6. DOI: 10.1097/MOP.0b013e3283423e51.
15. Millar LJ, Shi L, Hoerder-Suabedissen A, Molnár Z. Neonatal Hypoxia Ischaemia: Mechanisms, Models, and Therapeutic Challenges. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:78. DOI: 10.3389/fncel.2017.00078.
16. Wang Y, Wu Y, Li T, Wang X, Zhu C. Iron Metabolism and Brain Development in Premature Infants. *Front Physiol.* 2019;10:463. DOI: 10.3389/fphys.2019.00463.
17. Moore TA, Ahmad IM, Zimmerman MC. Oxidative Stress and Preterm Birth: An Integrative Review. *Biol Res Nurs.* 2018;20(5):497-512. DOI: 10.1177/1099800418791028.
18. Perrone S, Santacroce A, Longini M, Proietti F, Bazzini F, Buonocore G. The Free Radical Diseases of Prematurity: From Cellular Mechanisms to Bedside. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:7483062. DOI: 10.1155/2018/7483062.

Оригінальні дослідження

19. Reid GK, Berardinelli AJ, Ray L, Jackson AR, Neish AS, Hansen JM, et al. Timing of developmental reduction in epithelial glutathione redox potential is associated with increased epithelial proliferation in the immature murine intestine. *Pediatr Res.* 2017;82(2):362-69. DOI: 10.1038/pr.2017.49.
20. Quispe RL, Jaramillo ML, Galant LS, Engel D, Dafre AL, Teixeira da Rocha JB, et al. Diphenyl diselenide protects neuronal cells against oxidative stress and mitochondrial dysfunction: Involvement of the glutathione-dependent antioxidant system. *Redox Biol.* 2019;20:118-29. DOI: 10.1016/j.redox.2018.09.014.

Відомості про автора

Годованець Олексій Сергійович – канд. мед. наук, доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1474-7642>. ResearcherID: B-1224-2017.

Information about the author

Oleksii Godovanets - MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatology Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1474-7642>. ResearcherID: B-1224-2017.

*Надійшла до редакції 08.05.25 р.
Підписано до друку 27.06.2025 р.
© О.С. Годованець, 2025*