

УДК: 618.396-008.9-085.275
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.3.25.2017.7

ОСОБЛИВОСТІ МЕХАНІЗМІВ
АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ
У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ
ЗА УМОВ ПОЛОГОВОГО
ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ

О.С. Годованець

Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»
(м. Чернівці, Україна)

Резюме

Вступ. Універсальною реакцією, яка супроводжує стресові ситуації в організмі, є реакція оксидативного стресу. Зокрема подібний стан є характерним під час народження дитини у зв'язку з кардинальною зміною умов існування – переходу від внутрішньоутробного до зовнішньоутробного існування. Адаптація новонародженого за умов пологового оксидативного стресу залежить від балансу ланок прооксидантної та антиоксидантної систем, які при фізіологічному перебігу вагітності та пологів працюють за принципом зворотнього зв'язку. Цей механізм може бути як фізіологічним, так і руйнівним за умов гіпоксії та при передчасному народженні внаслідок морфо-функціональної незрілості організму.

Мета. Дослідити особливості функціонування ланок прооксидантної та антиоксидантної системи захисту організму у передчасно народжених дітей з урахуванням тяжкості перебігу перинатальної патології.

Матеріали і методи. І групу склали 100 передчасно народжених дітей, які мали клінічні прояви порушень адаптації в ранньому неонатальному періоді на фоні морфо-функціональної незрілості. Зокрема, ІА підгрупу склали діти, які мали клінічні ознаки неонатальної патології середнього ступеня тяжкості (49 осіб); ІВ підгрупу – діти, що мали тяжкий стан при народженні (51 особа). ІІ групу склали умовно здорові передчасно народжені діти (27 осіб). Загальна кількість обстежених новонароджених дітей – 127 осіб.

Тяжкість стану новонароджених визначалася з урахуванням особливостей адаптації при народженні та динаміки перебігу захворювань. Оскільки патологія, що вивчалася, була досить неоднорідною, для уникнення непослідовності в трактуванні отриманих результатів і додаткових статистичних похибок був використаний загальний методологічний підхід, який передбачав розподіл дітей в підгрупах не за нозологічними формами, а за ступенем тяжкості загального стану, що визначався за клінічними ознаками та з використанням стандартизованої оцінки та «Шкалою гострої фізіології новонародженого» та «Бальною оцінкою ступеня важкості новонародженого».

Проведено дослідження показників про- та антиоксидантної систем організму: ступеня окислювальної модифікації білків, вмісту HS-груп у крові, рівня церулоплазміну та активності каталази. Дослідження проводилися впродовж 2013 - 2016 рр. на базі відділень інтенсивної терапії новонароджених міських клінічних пологових будинків №1 та №2 м. Чернівці, з використанням можливостей бохімічної лабораторії кафедри біоорганічної та біологічної хімії та клінічної біохімії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна).

Медико - соціальні дані анамнезу матерів, інформацію про особливості перебігу вагітності та пологів, результати клінічного обстеження новонароджених, а також дані додаткових параклінічних методів дослідження вносили в комп'ютерний банк даних. Аналіз статистичних даних проведений з використанням пакету прикладних програм для проведення медико-біологічних досліджень «STATGRAPHICS» (2001; 2005).

Результати дослідження. Вивчено показники вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту організму за умов пологового оксидативного стресу у новонароджених з урахуванням гестаційного віку та тяжкості стану за умов перинатальної патології. Виявлено підвищення активності показників прооксидантної системи при недостатності ланок антиоксидантного захисту організму при тяжких формах перинатальної патології у передчасно народжених дітей. Неконтрольоване підсилення процесів вільнорадикального окиснення у перші доби життя при недостатній активності антиоксидантної системи захисту порушує структуру і функції клітинних мембран, зумовлюючи цитолітичний синдром, що призводить до зростання ризику розвитку різноманітних патологічних станів, зменшуючи можливість адаптації організму новонародженого до позаутробних умов існування. Зроблено висновок про доцільність використання вище зазначених показників для оцінки ступеня тяжкості анте-/інтранатальної гіпоксії, прогнозування її шкідливих наслідків для здоров'я й збереження якості життя.

Висновки.

1. При переході новонародженого до самостійного дихання зростає активність окисно-відновних процесів в організмі, що спричиняє швидке утворення активних форм кисню.

2. Неконтрольоване підсилення процесів вільнорадикального окиснення у перші доби життя дитини при недостатній активності антиоксидантної системи захисту у передчасно народжених дітей знижує резерви адаптації новонародженого до нових умов існування, спричиняючи розвиток різноманітних патологічних станів.

3. Для оцінки глибини та тяжкості гіпоксичного ушкодження організму дітей у випадку їх передчасного народження доцільно використовувати дослідження показників вільнорадикального окиснення та антиоксидантної системи захисту для визначення ризику порушень адаптації в ранньому неонатальному періоді.

Ключові слова: новонароджений, передчасне народження, пологовий оксидативний стрес, гіпоксія, вільнорадикальне окиснення, антиоксидантна система захисту, реактивні форми кисню.

Вступ

Універсальною реакцією, яка супроводжує стресові ситуації організму, є реакція оксидативного стресу (ОС). Для запуску реакцій, необхідних для пристосування за умов екстремальної ситуації при передачі сигналів від первинних посередників беруть участь реактивні форми кисню (reactive oxygen species (ROS)). Зокрема ROS

утворюються як побічні продукти нормальної активності клітинних метаболітів. [1]

В організмі існують два шляхи утилізації кисню: оксидазний, який пов'язаний з окисненням енергетичних субстратів, що реалізується кінцевою ланкою – цитохромоксидазою, та оксигеназний, що передбачає включення одного, двох або трьох атомів кисню у молекулу субстрату. При

цьому проходить утворення високотоксичних продуктів вільнорадикального окиснення (ВРО), серед яких - супероксид-аніон радикал O_2^- , пергідроксильний радикал HO_2^- , гідроксильний радикал O_2 , пероксидний аніон O_{22}^- , пероксид H_2O_2 тощо. [2, 3, 4] У захисті клітин від руйнівних ефектів ROS беруть участь такі ферменти, як супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза і каталаза та ін. [1, 5, 6] Виділено сім провідних чинників, які сприяють переключенню оксидазного шляху на оксигеназний, серед яких: надлишок катехоламінів і продуктів неповного окиснення за умов ОС; надлишок донорів електронів при ішемії, гіпоксії, реоксигенації (відновлюючих піридиннуклеотидів); інактивація ферментних і неферментних антиокиснювальних продуктів; накопичення ненасичених полієнових ліпідів, що легко піддаються впливу ROS; накопичення металовмісних комплексів перемінної валентності; інфільтрація поліморфноядерних лейкоцитів (ПМЯЛ) в осередках ушкодження та медіаторний вибух. [7, 8, 9, 10]

При переході від внутрішньоутробного до зовнішньоутробного існування під час народження в організмі новонародженої дитини характерним є розвиток реакцій пологового ОС внаслідок кардинальної зміни умов існування організму, що супроводжується надходженням великої концентрації кисню, впливом чисельних зовнішніх подразників, а також, значною перебудовою метаболічних процесів, що підтверджено багатьма науковими працями, зокрема експериментальних та клінічних досліджень. [11, 12, 13, 14, 15] Таким чином, адаптація новонародженого за умов пологового ОС залежить від балансу ланок прооксидантної системи (ПОС) та антиоксидантної системи захисту (АОСЗ), що за умов фізіологічного перебігу вагітності та пологів працюють за принципом зворотнього зв'язку [10, 13]. Цей механізм є одним з провідних, що забезпечує адаптацію організму дитини після народження, та, відповідно, може стати руйнівним при реалізації факторів анте- та перинатального ризику, зокрема у передчасно народжених дітей.

Метою роботи було дослідити особливості функціонування ланок прооксидантної та антиоксидантної системи захисту організму у передчасно народжених дітей з урахуванням тяжкості перебігу перинатальної патології.

Матеріал і методи дослідження

Згідно до запланованих мети і завдань наукової роботи, з урахуванням гестаційного віку, ступеня зрілості, особливостей адаптації новонароджених на першому тижні життя було сформовано наступні групи спостереження:

I групу склали 100 передчасно народжених дітей, які мали клінічні прояви порушень адаптації в ранньому неонатальному періоді на фоні морфофункціональної незрілості. Зокрема, IA підгрупу склали діти, які мали клінічні ознаки неонатальної патології середнього ступеня тяжкості (49 осіб); IB підгрупу – діти, що мали тяжкий стан при народженні (51 особа). II групу склали умовно здорові передчасно народжені діти (27 осіб). Загальна кількість обстежених новонароджених дітей - 127 осіб.

Перелік захворювань раннього неонатального періоду в дітей груп спостереження включав клінічні діагнози згідно МКХ 10. Оцінка відповідності ознак ступеня морфо – функціональної зрілості дітей гестаційному віку при народженні проводилася за шкалою Баллард та таблицями перцентилів. Перебіг раннього неонатального періоду у дітей вивчався, враховуючи дані анамнезу вагітності та пологів, соматичного статусу в матерів груп спостереження. Для узагальнення даних, відповідно до груп спостереження, проведений аналіз обмінних карт вагітних (Ф № 113/о), історій пологів (Ф № 096/о) та карт розвитку новонароджених (Ф № 097/о).

Для оцінки стану здоров'я дітей в динаміці використовувалися загальноприйняті методики, зокрема проводилася оцінка адаптації при народженні за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилині життя, а також, клініко-параклінічне спостереження в неонатальному періоді. Тяжкість стану новонароджених визначалася з урахуванням особливостей адаптації та перебігу захворювань. Оскільки патологія, що вивчалася, була досить неоднорідною, для уникнення непослідовності в трактуванні отриманих результатів і додаткових статистичних похибок був використаний загальний методологічний підхід, який передбачав розподіл дітей в підгрупах не за нозологічними формами, а за ступенем тяжкості загального стану, що визначався за клінічними ознаками та з використанням стандартизованої оцінки за «Шкалою гострої фізіології новонародженого» (ШГФН) [15] та «Бальною оцінкою ступеня важкості новонародженого» (БОСВН). [16]

Дослідження показників про- та антиоксидантної систем організму включали: ступінь ОМБ за методикою Є.Є. Дубініної, С.О. Бурмістрова та спів. [17] у модифікації І.Ф. Мешишена [18, 19, 20]; вміст HS-груп у крові за методикою І.Ф. Мешишена, Н.Г. Григор'євої [21]; рівень церулоплазміну (ЦП) за методикою В.Г. Колб, В.С. Кавишнікова [22]; активність каталази (КТ) за методикою М.А. Корольок та спів. [23]. При обстеженні дітей використовувалися мікрометоди, що дозволяло проводити дослідження із застосуванням невеликих об'ємів крові. Відбір крові здійснювався у кількості 1,0 мл з периферичної вени, при цьому додавали 0,1 мл (500 Од) гепарину, розведеного на 0,4 мл 0,9% NaCl. Шляхом центрифугування гепаринизованої крові при 3 тис. об./хв. відокремлювали плазму, яку заморозували в пробірках при температурі -120С.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень GCP (1996 рік), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 4 квітня 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. (із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 523 від 12.07.2012 р.)

Дослідження проводилися впродовж 2013 - 2016 рр. на базі відділень інтенсивної терапії новонароджених міських клінічних пологових будинків №1 та №2 м.Чернівці, з використанням

можливостей біохімічної лабораторії кафедри біо-органічної та біологічної хімії та клінічної біохімії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна).

Медико - соціальні дані анамнезу матерів, інформацію про особливості перебігу вагітності та пологів, результати клінічного обстеження новонароджених, а також дані додаткових параклінічних методів дослідження вносили в комп'ютерний банк даних з використанням пакету прикладних програм для проведення медико-біологічних досліджень «STATGRAPHICS» (2001; 2005) на персональному комп'ютері Pentium MMX CPU та методів клінічної епідеміології. Вірогідна відмінність статистичних показників визначалася за допомогою критерія Стьюдента «t» (оцінка відмінностей між абсолютними величинами) та методом кутового перетворення Фішера «φ» (оцінка відмінностей між відносними величинами).

Результати та їх обговорення

Наукові публікації різних років свідчать про суттєву роль у розвитку плода та адаптації новонародженого соматичної патології, особливостей перебігу антенатального періоду та пологів у матері [24, 25, 26]. Порушення структури та функцій фетоплацентарної системи на фоні погіршення якості здоров'я материнського організму створює стресорні умови для плода, які викликають початкову стимуляцію його адаптаційних систем з подальшим їх виснаженням, що може спричинити як народження дитини раніше фізіологічного терміну гестації.

Аналіз даних анамнезу, соматичного та акушерсько-гінекологічного статусу жінок (I група), а саме тих, що народили передчасно, надав змогу визначити певні характерні фактори ризику, що умовляють порушення адаптації у дітей за умов морфо-функціональної незрілості. Найбільш часто вказана патологія спостерігалася при народженні дітей від повторної вагітності (46,9%) та пологів (37,2%) матерями віком старше 30 років (15,2%), які мали поєднану соматичну та гінекологічну патологію: інфекції TORCH-комплексу (22,8%), кольпіт (20,7%), хронічний аднексит (16,6%), хронічний пієлонефрит (15,7%), гострі респіраторні вірусні захворювання (11,8%), вегето-судинну дистонію (13,8%). Ризик гіпоксичного ураження ЦНС зростав на фоні обтяженого акушерського анамнезу матері, а саме наявності самовільних викиднів (11,7%) та штучного переривання вагітності (14,5%). Ускладнення перебігу гестаційного періоду, які мали особливо несприятливий вплив на формування неврологічних функцій у недоношених дітей, представлені хронічною ПН у 38,6% випадків та анемією вагітних II-III ступеня у 11,0% випадків. Зростання ризику гіпоксичного ураження ЦНС відмічалось при народженні дітей шляхом кесарського розтину за ургентними показами (13,8%).

Отримані результати свідчать, що порушення адаптації новонароджених у ранньому неонатальному періоді можуть бути спричинені як несприятливим фоном соматичної патології у матері, так і реалізацією шкідливого впливу анте- та/або

перинатальних факторів ризику. Адаптація материнського організму, його природній фізіологічний зв'язок із внутрішньоутробним плодом або навпаки, наявність порушень взаємовідносин, має суттєвий вплив на характер імунобіологічної реакції організму дитини в ранньому неонатальному періоді.

Тому профілактика синдромів дизадаптації та тяжкої нозологічної патології у дітей в ранньому неонатальному періоді повинна передбачати своєчасне лікування у жінок соматичної патології, санацію осередків хронічної інфекції та лікування ускладнень гестаційного періоду. Основним положенням при цьому повинно бути «відношення до внутрішньоутробного плода, як до пацієнта». Суттєву роль в адаптації новонародженого відіграє адекватність плану ведення пологів клінічній ситуації, відповідність обраного методу стану роділлі та функціональним можливостям дитини, яка народжується.

Визначення показників здоров'я для дитини будь-якого віку включає відповідність розвитку віковим нормам та можливість адекватно переборювати граничні та патологічні стани, характерні для організму впродовж росту та розвитку. Концепція «здоров'я новонародженої дитини» на наш погляд повинна включати поняття його оптимальної адаптації до зміни умов зовнішнього середовища та оцінку резервів адаптаційних механізмів на та віддалену перспективу.

Проблеми адаптації новонароджених I групи були зумовлені морфо-функціональною незрілістю організму при народженні внаслідок передчасного народження, а також, реалізацією анте- / перинатальних факторів ризику. Так, гестаційний вік 36 дітей I A підгрупи спостереження (73,5%) склав 35-37 тижнів, 11 дітей (22,5%) - 32-34 тижня, 2 дітей (4,1%) - 29-31 тиждень. Середня маса тіла при народженні у дітей даної групи склала $2091,6 \pm 48,09$ г, довжина тіла – $43,4 \pm 0,15$ см, обвід голови – $30,6 \pm 0,30$ см, обвід огруддя – $28,2 \pm 0,31$ см.

Оцінка за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилини життя у дітей I A підгрупи складала відповідно $6,2 \pm 0,13$ та $7,0 \pm 0,05$ балів. Вивчення соматичного статусу новонароджених дітей I A підгрупи спостереження виявило клінічні прояви респіраторного дистресу у 44 дітей (89,7%). Оцінка дихальних розладів за шкалою Downes 1-3 бали відмічена у 24 дітей (49,0%). У 20 дітей даної підгрупи спостереження (40,7%) оцінка дихальної недостатності склала 4-7 балів. Прояви кон'югаційної жовтяниці встановлені у 39 дітей (79,6%).

У 34 дітей IA підгрупи спостереження (69,3%) були встановлені клінічні прояви неонатальної енцефалопатії. При цьому, відмічалися виражені ознаки тяжких форм гіпоксичного ураження: у 12 дітей (24,5%) – геморагічного, у 3 дітей (6,1%) – метаболічного ушкодження ЦНС. У дітей даної підгрупи спостерігалися стійкі неврологічні розлади: летаргія (77,6%) або виражений неспокій (22,4%), значно знижена реакція на огляд та зовнішні подразники (85,7%), значно послаблений (77,6%) або болісно високий крик (24,4%), виражена дистальна флексія (61,2%), значно знижений м'язевий тонус (65,3%). Відмічалось значне по-

слаблення смоктального рефлексу (65,3%), відсутність другої фази рефлекса Моро (61,5%), значне послаблення рефлексу Робінсона (57,1%), міоз (38,5%), індукований крупнорозмашистий тремор підборіддя та кінцівок (24,5%), еквіваленти судом (26,9%). У 3 дітей (6,1%) відзначалися прояви вегето-вісцеральних розладів (ціаноз, мармуровість, зригування), у 1 дитини (2,0%) більш стійкі прояви гемодинамічних, у 20 дітей (40,8%) - дихальних, у 7 дітей (14,3%) - гастро-інтестинальних розладів впродовж раннього неонатального періоду. Поряд з неврологічними розладами, у дітей ІА підгрупи відмічалися екстраневральні прояви неонатальної енцефалопатії: зниження перистальтики – у 7 дітей (14,3%), збільшення розмірів печінки – у 18 дітей (36,7%), набряки – у 16 дітей (32,7%).

Загальний стан дітей І В підгрупи спостереження впродовж раннього неонатального періоду був оцінений як тяжкий за рахунок основних захворювань, зокрема, у 35,3% новонароджених були діагностовані різні форми геморагічного ураження ЦНС, у 31,4% - синдром дихальних розладів важкого ступеня, у 23,5% - неонатальна енцефалопатія, у 9,8% - тяжка асфіксія в пологах. 9 дітей даної групи обстеження (17,7%) померли впродовж неонатального періоду, з них 5 новонароджених (9,8%) – на першому тижні життя. Основним клінічним діагнозом у 7 дітей (13,7%) були пневмопатії, які супроводжувалися клінічними ознаками тяжкої неонатальної енцефалопатії, у 2 дітей (3,9%) були виявлені внутрішньошлуночкові крововиливи.

У ІВ підгрупі спостереження 19 дітей (37,3%) народилися у терміні гестації 35-37 тижнів. Гестаційний вік 20 дітей (39,2%) склав 32-34 тижні, 10 дітей (19,6%) - 29-31 тиждень, 2 дітей (3,9%) - 28 тижнів. Середня маса тіла при народженні у дітей даної групи склала $1821,1 \pm 51,85$ г, довжина тіла – $42,2 \pm 0,33$ см, обвід голови – $29,7 \pm 0,26$ см, обвід огруддя – $27,6 \pm 0,24$ см.

Результати оцінки стану новонароджених дітей за шкалою Апгар показали тяжкі порушення процесів гострої адаптації у дітей ІВ підгрупи спостереження. Так, середня оцінка за шкалою Апгар на 1 хвилині життя складала $5,4 \pm 0,20$ бала, на 5 хвилині життя - $7,0 \pm 0,06$ бала. При цьому, з оцінкою за шкалою Апгар на 1 хвилині життя 4-6 балів народилося 24 дитини (47,1%), 7 дітей (13,7%) народилися з оцінкою за шкалою Апгар на 1 хвилині життя 0-3 бали. Слід відмітити, що 13 дітей даної групи (25,5%) народилися з задовільною оцінкою за шкалою Апгар на 1 хвилині життя, але впродовж перших діб їх стан значно погіршився, зокрема з розвитком (ПОН).

Результати спостереження новонароджених впродовж раннього неонатального періоду показали, що у 100,0% дітей ІВ підгрупи (51 особа) були прояви респіраторного дистресу. Оцінка за шкалою Downes 1-3 бали була відповідно у 21,6% випадків (11 осіб), 4-7 балів – відповідно у 47,1% випадків (24 особи), більше 7 балів – відповідно у 31,4% випадків (16 дітей). У 1 дитини даної групи (2,0%) були діагностовані ознаки діабетичної фетопатії. У 4 дітей (7,8%) перебіг ранньої неонатальної адаптації ускладнився розвитком постреанімаційного ендобронхіту та пнев-

монії. Аналіз даних клінічних проявів ураження ЦНС у дітей ІВ підгрупи показав, що у 16 дітей (31,4%) відмічалися прояви гіпоксично-ішемічного ураження. Геморагічне ураження ЦНС спостерігалось у 31 дитини даної групи (60,8%), у 4 дітей (7,8%) виявлені ознаки метаболічного ураження ЦНС. Клінічна симптоматика у новонароджених ІВ підгрупи характеризувалася стійкими тяжкими неврологічними розладами: ступором (66,7%) або комою (29,4%), відсутністю (19,5%) або значно зниженою реакцією на огляд та зовнішні подразники (81,5%), відсутністю (29,4%) або слабким криком (71,6%), значно вираженою дистальною флексією (90,2%) або атонією (9,8%). Відмічалися відсутність (19,5%) або значно ослаблений смоктальний рефлекс (81,5%), рефлекс Моро (57,7%) та Робінсона (57,7%), зниження (34,4%) або відсутність фотореакції (9,8%), постійний вертикальний ністагм (29,4%) та спонтанний крупнорозмашистий тремор підборіддя та кінцівок (36,7%). У 4 дітей (7,8%) спостерігалися судоми. Відмічалися тяжкі прояви вегето-вісцеральних (13,7%), гемодинамічних (42,3%), дихальних (31,4%) та гастро-інтестинальних (33,3%) розладів. У новонароджених даної підгрупи частіше, ніж в попередній, були діагностовані екстраневральні прояви гіпоксичного ураження ЦНС: зниження перистальтики кишківника (21 дитина (41,2%)), збільшення розмірів печінки (31 дитина (60,8%)), набряки (18 дітей (35,3%)), пригнічення серцевих тонів (16 дітей (31,4%)). У 4 дітей даної групи спостереження (7,8%) відмічалися ознаки геморагічного синдрому.

Загальний стан 27 дітей ІІ (контрольної) групи характеризувався відносно задовільним перебігом періоду ранньої неонатальної адаптації. Гестаційний вік 24 дітей даної групи (88,9%) склав 35-37 тижнів, 3 дітей (11,1%) – 32-34 тижня. Середня маса тіла при народженні у дітей групи порівняння склала $2243,0 \pm 39,55$ см, довжина тіла – $43,9 \pm 0,07$ см, обвід голови – $30,6 \pm 0,25$ см, обвід огруддя – $29,9 \pm 0,22$ см. Середня оцінка за шкалою Апгар на 1 хвилині життя у новонароджених складала $6,8 \pm 0,08$ балів, на 5 хвилині – відповідно $7,2 \pm 0,09$ балів.

Узагальнюючи дані клінічної характеристики обстежених передчасно народжених дітей необхідно відмітити, що формування тяжкості стану на фоні перинатальної патології корелює з більш вираженими проявами МФН систем органів. Зокрема це підтверджено нами встановленими високою рівня зворотніми кореляційними залежностями між ступенем тяжкості клінічних проявів гіпоксичної енцефалопатії у передчасно народжених дітей та гестаційним віком ($r = -0,83$, $p < 0,05$), масою тіла при народженні ($r = -0,77$, $p < 0,05$). Результати неврологічного обстеження передчасно народжених дітей показали, що прояви гіпоксичної енцефалопатії більш тяжкого ступеня супроводжуються збільшенням частоти ознак геморагічного та метаболічного ураження ЦНС, а також поглибленням тяжкості порушень як загально клінічних (свідомості, комунікабельності, крику, серцебиття, дихання, перистальтики), так і специфічних неврологічних симптомів (пози, м'язевого тону, рефлексів, очної симптоматики, наявність судом).

Як побічні продукти нормальної активності клітинних метаболітів за умов гіпоксії утворюються реактивні види кисню (reactive oxygen species (ROS)). Генерація ROS в організмі внаслідок окисно-відновних реакцій (ОВР) проходить постійно. Однак за патологічних умов, зокрема пологового ОС, гіпоксії відмічається підвищення їх реактогенної активності в організмі, що спричиняє окисну модифікацію біополімерів - білків, ліпідів, нуклеїнових кислот та вуглеводів [12, 13]. Продукти ПОЛ та ОМБ мають безпосередній шкідливий вплив на клітини. ROS та інші вільні радикали пошкоджують зовнішню та внутрішню клітинні мембрани, у тому числі мембрани лізосом, чому сприяє й розвиток ацидозу. Внаслідок впливу на лізосоми проходить вивільнення гід-

ролітичних ферментів, які саме й спричиняють ураження клітинних мембран [14, 15]. Гіпоксія та стресові ситуації призводять до порушення балансу у бік підвищення активації вільнорадикального окиснення. Це пов'язано зі швидким виснаженням системи антиоксидантного захисту організму.

Нами проведено визначення рівня показників системи вільнорадикального окиснення (ВРО) у дітей груп спостереження відповідно тяжкості стану та гестаційному віку при народженні. Визначено ступінь ОМБ та деякі показники АОСЗ, у тому числі, активність каталази, рівень церулоплазміну, HS-груп еритроцитів і плазми крові. Показники ступеня ОМБ та АОСЗ у крові новонароджених дітей контрольної групи спостереження представлені у табл.1.

Таблиця 1

Показники ступеня ОМБ та АОСЗ у крові новонароджених дітей у перші Здоби життя

Показники	I група		II група
	IA підгрупа	IB підгрупа	
	M ± m	M ± m	M ± m
Ступінь ОМБ (Е/1г білка)	79,9 ± 3,32 ¹	104,1 ± 2,91 ^{1,2}	62,5 ± 1,59
Церулоплазмін (Е/1г білка)	36,9 ± 3,12 ¹	26,7 ± 1,59 ^{1,2}	61,8 ± 2,87
Каталаза плазми крові (Е/хв.1г білка)	2,6 ± 0,29 ¹	1,0 ± 0,12 ^{1,2}	5,0 ± 0,22
HS групи плазми крові (мкмоль / 1г білка)	1,2 ± 0,08 ¹	0,8 ± 0,06 ^{1,2}	1,4 ± 0,06
HS групи еритроцитів (МкМШ/1мл ер.маси)	0,9 ± 0,06	0,8 ± 0,04	1,0 ± 0,04

Примітка: ¹ - вірогідна відмінність показників підгруп IA, IB з показниками II групи, $p < 0,05$;

² - вірогідна відмінність показників між підгрупами IA, IB, $p < 0,05$;

Результати досліджень показали, що у новонароджених I групи відмічалася вірогідна різниця показників ВРО та АОСЗ порівняно з умовно здоровими передчасно народженими дітьми. Відмічено помірне підвищення інтенсивності ОМБ у новонароджених, які мали середню тяжкість стану та значне підвищення у дітей при тяжкому загальному стані – відповідно 79,9±3,32 та 104,1±2,91 Е/г білка при нормі у дітей II групи 62,5±1,59 Е/г білка, $p < 0,05$. Отримані дані вказують на те, що тяжкі форми перинатальної патології у передчасно народжених дітей супроводжується більш значною інтенсифікацією процесів ОМБ, що спричиняє суттєві порушення білкового обміну в організмі.

Рівень ЦП у крові новонароджених IA підгрупи складав 36,9 ± 3,12 Е/г білка, IB підгрупи - 26,7±1,59 Е/г білка при показнику у дітей II групи - 61,8±2,87 Е/г білка, $p < 0,05$. Зниження рівня ЦП свідчить за недостатність його продукції та відповідно – активності у випадках значної тяжкого стану новонародженого. Низький рівень ЦП у плазмі крові новонароджених дітей зумовлює підвищену чутливість мембран еритроцитів до пероксидного впливу, що сприяє цитолітичному синдрому.

Активність КТ у плазмі крові новонароджених складала відповідно 2,6 ± 0,29 та 1,0 ± 0,12 Е/хв.г білка при показнику у контрольній групі 5,0±0,22 Е/хв.г білка, $p < 0,05$. За даними літератури КТ інгібує передачу сигналів від первинних посередників у ланках ОС. Недостатній рівень КТ може свідчити про порушення даного механізму у передчасно народжених дітей.

Рівень HS-груп в еритроцитах новонароджених складав відповідно 0,9±0,06 та 0,8±0,04 МкМШ/1мл ер.маси при показнику в контрольній групі 1,0±0,04 МкМШ/1мл ер.маси, $p < 0,05$. Рівень HS-груп у плазмі крові новонароджених сягав у підгрупах спостереження - 1,2 ± 0,08 та 0,8 ± 0,06 мкмоль/г білка при нормі в контролі - 1,4±0,06 мкмоль/г білка, $p < 0,05$. За даними літератури, HS-групи є важливими компонентами функціональної активності білків, їх каталітичної та рецепторної активності, функціонування мембранних структур та взаємодії зі зовнішнім середовищем клітин (ефекти гормонів, токсинів), різноманітних видів активного транспорту, діяльності цитоскелету та поділу клітин. Прогресивне зменшення рівня показника HS-груп при зростанні тяжкості стану новонароджених мабуть свідчить про те, що за умов гіпоксії на фоні морфо-функціональної незрілості організму є певна недостатність функції даної ланки антиоксидантного захисту організму, що поглиблює комплексні порушення білкового обміну в організмі.

Вивчення характеру кореляційної залежності між компонентами ВРО та АОСЗ показало, що однією з причин розвитку важких порушень адаптації організму у недоношених дітей є поєднана недостатність антиоксидантного впливу ЦП та КТ плазми крові. Нами встановлена зворотня кореляційна залежність між гестаційним віком дітей та інтенсивністю ОМБ ($r = -0,52$, $p < 0,001$) та позитивна кореляційна залежність між гестаційним віком активністю КТ плазми крові ($r = 0,55$, $p < 0,001$),

Таким чином, встановлені зміни вивчених показників вільнорадикального окиснення та

антиоксидантного захисту організму свідчать про суттєві зміни прооксидантних та антиоксидантних механізмів за умов пологового оксидативного стресу у передчасно народжених дітей, які розвивалися за умов внутрішньоутробної гіпоксії, що зумовлює порушення білкового обміну в організмі, наслідком чого є порушення структури і функції клітинних мембран та цитолітичний синдром, наслідком чого є формування тяжких форм захворювань у ранньому неонатальному періоді.

Висновки

1. При переході новонародженого до самостійного дихання зростає активність окисно-відновних процесів в організмі, що спричиняє швидке утворення активних форм кисню.

2. Неконтрольоване підсилення процесів вільнорадикального окиснення у перші доби життя дитини при недостатній активності антиоксидант-

ної системи захисту у передчасно народжених дітей знижує резерви адаптації новонародженого до нових умов існування, спричиняючи розвиток різноманітних патологічних станів.

3. Для оцінки глибини та тяжкості гіпоксичного ушкодження організму дітей у випадку їх передчасного народження доцільно використовувати дослідження показників вільнорадикального окиснення та антиоксидантної системи захисту для визначення ризику порушень адаптації в ранньому неонатальному періоді.

Перспективи подальших досліджень

Необхідні подальші комплексні клініко-експериментальні дослідження процесів вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту організму новонароджених для визначення їх ролі у розвитку патологічних станів, що виникають у перші дні життя дитини, а також можливостей використання засобів метаболічної корекції.

Література

1. Bhattacharyya, Asima, et al. "Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases." *Physiological reviews* 94.2 (2014): 329-354
2. Gallardo, Juan Manuel, et al. "Maternal obesity increases oxidative stress in the newborn." *Obesity* 23.8 (2015): 1650-1654.
3. Malti, N., et al. "Oxidative stress and maternal obesity: feto-placental unit interaction." *Placenta* 35.6 (2014): 411-416.
4. Yin, Jie, et al. "Birth oxidative stress and the development of an antioxidant system in newborn piglets." *Free radical research* 47.12 (2013): 1027-1035.
5. Schieber, Michael, and Navdeep S. Chandel. "ROS function in redox signaling and oxidative stress." *Current biology* 24.10 (2014): R453-R462.
6. Хижнева, О. А., М. А. Дерхо, and Т. И. Серeda. "Ферменты крови животных, подвергнутых комбинированному воздействию сульфата кадмия и вибрации." *Актуальные проблемы научной мысли: сб. ст. межд. науч.-практ. конф.* (2014).
7. Sies, Helmut. "Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine." *Redox biology* 4 (2015): 180-183.
8. Sies, Helmut. "Role of metabolic H₂O₂ generation Redox signaling and oxidative stress." *Journal of Biological Chemistry* 289.13 (2014): 8735-8741.
9. Li, Huige, Sven Horke, and Ulrich Förstermann. "Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis." *Atherosclerosis* 237.1 (2014): 208-219.
10. Yin, Jie, et al. "Birth oxidative stress and the development of an antioxidant system in newborn piglets." *Free radical research* 47.12 (2013): 1027-1035.
11. Marchetto, Nicole M., et al. "Prenatal stress and newborn telomere length." *American journal of obstetrics and gynecology* 215.1 (2016): 94-e1.
12. Vidal, Adriana C., et al. "Maternal stress, preterm birth, and DNA methylation at imprint regulatory sequences in humans." *Genetics & epigenetics* 6 (2014): 37.
13. Кулакова, Валерия Андреевна, et al. "Прогнозирование гипоксически-ишемических поражений мозга плода при оценке оксиданто-антиоксидантного статуса беременных накануне родов." *Современные проблемы науки и образования* 1-1 (2015).
14. Plotnikov, Egor Y., et al. "The Role of Oxidative Stress in Acute Renal Injury of Newborn Rats Exposed to Hypoxia and Endotoxin." *The FEBS Journal* (2017).
15. D.K. Richardson, J.E. Gray, M.C. McCormick et al. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics* 91 (1993): 617-623.
16. Мельникова Н.И., Долецкий А.С., Острейков И.Ф. Оценка тяжести и интенсивная терапия новорождённых в отделении реанимации. *Анестезиология и реаниматология* 1 (2004): 8-12.
17. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А. и др. Окислительная модификация белка сыворотки крови человека. Метод её определения. *Вопросы медицинской химии* 41:1 (1995): 24-26.
18. Мецишен І.Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми (сироватки крові) Буковинський медичний вісник 2.1 (1998): 156-158.
19. Мецишен І.Ф., Польовий В.П. Механізм окислювальної модифікації білків Буковинський медичний вісник 3.1 (1999) 196-204.
20. Мецишен І.Ф., Яремій І.М. Особливості обміну речовин у дітей. Чернівці: БДМА (2003): 108.
21. Мецишен І.Ф., Григор'єва Н.П. Метод кількісного визначення HS-груп у крові Буковинський медичний вісник 6.2 (2002) 190-192.
22. Колб В.Г., Кавышников В.С. *Справочник по клинической биохимии.* -Минск, (1982): 311.
23. Королью М.А., Иванова Л.И., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело* 1 (1988):16-19.
24. Скрипниченко, Ю. П., et al. "Статистика преждевременных родов." *Проблемы репродукции* 4 (2014): 11-14.
25. Азарова, Ева Владимировна, et al. "Ранняя неонатальная адаптация: этиологические, патогенетические и клинические аспекты." *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН* 1 (2015).
26. Попова, А. С., et al. "Состояние энергетического обмена у новорожденных в норме и при развитии нарушений адаптации в раннем постнатальном периоде." *Клиническая лабораторная диагностика* 1 (2013).

**ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМОВ
АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ
У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ
В УСЛОВИЯХ РОДОВОГО
ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА**

А.С.Годованец

**Высшее государственное учебное заведение
Украины «Буковинский государственный
медицинский университет»
(г. Черновцы, Украина)**

Резюме

Введение. Универсальной реакцией, сопровождающей стрессовые ситуации в организме, является реакция оксидативного стресса. В частности, подобное состояние характерно при рождении ребенка в связи с кардинальным изменением условий существования – переходе от внутриутробного к внеутробному существованию. Адаптация новорожденного в условиях родового оксидативного стресса зависит от баланса звеньев прооксидантной и антиоксидантной систем, которые при физиологическом течении беременности и родов работают по принципу обратной связи. Этот механизм может быть как физиологическим, так и разрушительным в условиях гипоксии и при преждевременном рождении вследствие морфо-функциональной незрелости организма.

Цель. Исследовать особенности функционирования звеньев прооксидантной и антиоксидантной системы защиты организма у преждевременно рожденных детей с учетом тяжести перинатальной патологии.

Материалы и методы. I группу составили 100 недоношенных детей, имевших клинические проявления нарушений адаптации в раннем неонатальном периоде на фоне морфо-функциональной незрелости. В частности, IA подгруппу составили дети, которые имели клинические признаки неонатальной патологии средней степени тяжести (49 человек) IB подгруппу - дети, имевшие тяжелое состояние при рождении (51 человек). II группу составили условно здоровые преждевременно рожденные дети (27 человек). Общее количество обследованных новорожденных детей - 127 человек.

Тяжесть состояния новорожденных определялась с учетом особенностей адаптации при рождении и динамики течения заболеваний. Поскольку изучавшаяся патология была достаточно неоднородной, во избежание непоследовательности в трактовке полученных результатов и дополнительных статистических погрешностей был использован общий методологический подход, который предусматривал распределение детей в подгруппах не по нозологическим формам, а по степени тяжести общего состояния, которая определялась по клиническим признакам, а также, с использованием стандартизированной оценки "Шкалы острой физиологии новорожденного" и "Бальной оценки степени тяжести новорожденного".

Проведено исследование показателей про- и антиоксидантной систем организма: степени окислительной модификации белков, содержания HS-групп в крови, уровня церулоплазмينا и активности каталазы. Исследования проводились в течение 2013 - 2016 гг. на базе отделения интенсивной терапии новорожденных городских клинических родильных домов №1 и №2 Черновцы, с использованием возможностей биохимической лаборатории кафедры биоорганической и биологической химии и клинической биохимии Высшего государственного учебного заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет" (г. Черновцы, Украина).

Медико-социальные данные анамнеза матерей, информацию об особенностях течения беременности и родов, результаты клинического обследования новорожденных, а также данные дополнительных

**FEATURES OF THE MECHANISMS
OF ANTIOXIDANT PROTECTION
IN PREMATURELY BORN CHILDREN
IN CONDITIONS OF GENERIC
OXIDATIVE STRESS**

O. Godovanets

**Higher State Educational Establishment of Ukraine
"Bukovinian State
Medical University"
(Chernivtsi, Ukraine)**

Summary

Introduction. A universal reaction which accompanying stressful situations in the body is the reaction of oxidative stress. In particular, this condition is typical for the childbirth in connection with a cardinal change of the conditions of existence - the transition from intrauterine to extrauterine existence. Adaptation of the newborn in terms of generic oxidative stress depends from the balance of the pro-oxidant and antioxidant systems, which, in the physiological course of pregnancy and childbirth, works on the principle of feedback. This mechanism can be both physiological and destructive in conditions of hypoxia and premature birth due to the morpho-functional immaturity of the organism.

Goal. To investigate the features of the functioning of the pro-oxidant and antioxidant defense systems in prematurely born children, taking into account the severity of perinatal pathology.

Materials and methods.

The 1st group comprised 100 premature infants who had clinical manifestations of adaptation disorders in the early neonatal period against the background of morpho-functional immaturity. In particular, IA subgroups were children who had clinical signs of neonatal pathology of moderate severity (49 people). IB subgroup - children who had a difficult birth condition (51 people). Group II consisted of conditionally healthy prematurely born children (27 people). The total number of examined newborns was 127.

The severity of the condition of newborns was determined taking into account the peculiarities of adaptation at birth and the dynamics of the course of diseases. Since the pathology studied it was rather heterogeneous, in order to avoid inconsistency in the interpretation of the results and additional statistical errors, a general methodological approach was used, which provided for the distribution of children in subgroups not in terms of nosological forms but in terms of the severity of the general condition, which determined by clinical signs, and , using a standardized assessment of the "Scale of Acute Physiology of the Newborn" and "Ball evaluation of the severity of newborns th. "

The parameters of the pro and antioxidant systems of the organism examined: the degree of oxidative modification of proteins, the content of HS-groups in the blood, the level of ceruloplasmin, and the activity of catalase. The research was conducted during 2013 - 2016. on the basis of intensive care unit of neonatal city clinical maternity hospitals №1 and №2 Chernivtsi, using the possibilities of the biochemical laboratory of the department of bioorganic and biological chemistry and clinical biochemistry of the Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovina State Medical University" (Chernovtsy, Ukraine).

Medico-social data of the mother's history, information on the features of the course of pregnancy and childbirth, the results of a clinical examination of newborns, as well as data from additional paraclinical methods of research added to a computer data bank. The analysis of statistical data was carried out using a package of applied programs for conducting biomedical research "STATGRAPHICS" (2001, 2005).

Results of the study. The parameters of free radical oxidation and antioxidant protection of the organism under

параclinical methods of research were entered into a computer database. Analysis of statistical data was conducted using the application programs for the conduct of medico-biological research "STATGRAPHICS" (2001; 2005).

Results of research. Indicators of free radical oxidation and antioxidant protection of the organism in conditions of perinatal oxidative stress in newborns with gestational age, age and severity of the condition of perinatal pathology. An increase in the activity of indicators of the prooxidant system in case of deficiency of antioxidant defense units in severe forms of perinatal pathology in premature infants has been revealed. Uncontrolled enhancement of the processes of free radical oxidation in the first day of life with insufficient activity of the antioxidant defense system disrupts the structure and function of cell membranes, causing a cytolytic syndrome, leading to an increased risk of various pathological conditions, reducing the ability of the newborn to adapt to extrauterine conditions of life. The conclusion is made about the expediency of using the above indicators to assess the severity of ante / intranatal hypoxia, predicting its harmful effects on health and preserving the quality of life.

Conclusions

1. During the transition of the newborn to independent breathing, the activity of oxidation-reduction processes in the body increases, which leads to an enhanced formation of reactive oxygen species.

2. Uncontrolled strengthening of processes of free radical oxidation in the first day of life of a child with insufficient activity of the antioxidant defense system in prematurely born children reduces the reserves of adaptation of the organism to new conditions of existence, causes the development of various pathological conditions.

3. To assess the depth and severity of hypoxic damage to children in case of premature birth, it is advisable to use the study of free radical oxidation and antioxidant protection systems to determine the risk of adaptation disorders in the early neonatal period.

Key words: Newborn; Premature Birth; Generic Oxidative Stress; Hypoxia; Free Radical Oxidation; Antioxidant Defense System; Reactive Oxygen Species (ROS).

Контактна інформація:

Годованець Олексій Сергійович - к.мед.н., доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна).

Контактна адреса: площа Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.

Контактний телефон:

+380505606138

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

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1474-7642>

Контактная информация:

Годованец Алексей Сергеевич - к.мед.н., доцент кафедры педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (г. Черновцы, Украина).

Контактный адрес: площадь Театральная, 2, г., Черновцы, 58002, Украина.

Контактный телефон: +380505606138

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

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1474-7642>

Contact Information:

Godovanets O. - Ph.D., Associate Professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of the Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine)

Contact address: 2 Teatralna Square, Chernivtsi, 58002, Ukraine.

Contact phone: +380505606138

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

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1474-7642>

Надійшло до редакції 14.04.2017
Підписано до друку 18.08.2017