

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ

УДК: 618.5:616.831-001.8-02-092-08-053.31

DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.1.51.2024.3

О. С. ГодованецьБуковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ КЛІТИННОГО
ЕНЕРГЕТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ
ОРГАНІЗМУ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ
ДІТЕЙ ПРИ ВАЖКИХ ФОРМАХ
ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Резюме

Характер постнатальної адаптації новонароджених, їх подальший ріст, розвиток, стан здоров'я і якість життя багато в чому залежать від благополуччя внутрішньоутробного розвитку та зрілості при народженні. Передчасне народження за умов гіпоксії є причиною суттєвих метаболічних порушень в організмі, супроводжується високим ризиком розвитку важкої органної дисфункції, що потребує проведення поглиблених досліджень для уточнення особливостей внутрішньоклітинного обміну речовин з метою подальшого удосконалення методів діагностики та лікування новонароджених з різними формами перинатальної патології.

Мета дослідження. Вивчити тенденції змін показників енергетичного обміну у передчасно народжених дітей при важких формах перинатальної патології для дослідження можливостей їх використання у якості додаткових критеріїв гіпоксичного ураження організму за умов морфо-функціональної незрілості.

Матеріали і методи дослідження. Проведено клініко-лабораторне обстеження 68 новонароджених гестаційним віком від 32 до 34 тижнів з важкими формами перинатальної патології; групу порівняння склали 27 умовно здорових новонароджених дітей гестаційним віком від 34 до 37 тижнів. Критерії включення до основної дослідної групи: термін гестації при народженні від 32 до 34 тижнів, клінічні ознаки перинатальної патології важкого ступеня. Критерії виключення: термін гестації при народженні < 32 та ≥ 37 тижнів, діагностовано вроджені вади розвитку та септичні стани. Перелік захворювань визначено згідно Міжнародній класифікації хвороб X перегляду. Досліджено наступні лабораторні показники сироватки крові: рівень лактату, гліцерол-3-фосфатдегідрогенази (ГФДГ) (КФ 1.1.99.5), сукцинатдегідрогенази (СДГ), НАДН-дегідрогенази (НАДНД) (КФ 1.6.5.3); розраховано коефіцієнт електронно-транспортного ланцюга (ЕТЛ). Лабораторні дослідження здійснювалися з використанням мікрометодик.

Наукові дослідження виконані з дотриманням 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 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.). Протокол наукового дослідження Комісії з питань біомедичної етики БДМУ від 12.09.2015 року. Інформована письмова згода від батьків пацієнтів була отримана перед початком дослідження з роз'ясненням мети, завдань та методів лабораторного дослідження.

Статистична обробка результатів здійснювалася з використанням програмного забезпечення «STATISTICA» (StatSoft Inc., USA, Version 10). Порівняння кількісних показників з нормальним розподілом проведено за допомогою t-критерію Стьюдента, вірогідність відмінностей вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Комплекс досліджень проведено у межах виконання запланованих тем науково-дослідних робіт кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету: «Удосконалення напрямків прогнозування, діагностики і лікування перинатальної патології у новонароджених та дітей раннього віку, оптимізація схем катамнестичного спостереження та реабілітації» (Державний реєстраційний номер 0115U002768, термін виконання 01.2015 р. – 12.2019 р.) та «Хронобіологічні й адаптаційні аспекти та особливості вегетативної регуляції при патологічних станах у дітей різних вікових груп» (Державний реєстраційний номер 0122U002245, термін виконання 01.2020 р. – 12.2024 р.)

Результати. У новонароджених основної групи, порівняно з контролем, виявлено вірогідне зниження показників ГФДГ та СДГ, що свідчить про значні порушення активності ферментів дихального ланцюга та пояснює недостатність засвоєння кисню в організмі на клітинному та тканинному рівні, зумовлюючи важкість стану новонароджених. Визначення рівня ГФДГ та СДГ в динаміці спостереження у дітей засвідчило деяке покращення даних показників. При важкому стані новонароджених виявлено значне підвищення показника НАДНД, при подальшому вірогідному зростанні його рівня у динаміці спостереження. Розрахунки коефіцієнту ЕТЛ у пуповинній крові показали суттєве зниження даного показника порівняно з контрольною групою. Виявлені порушення внутрішньоклітинного енергетичного обміну за умов гіпоксії свідчать за доцільність проведення комплексних наукових досліджень з метою вивчення можливостей проведення відповідної фармакологічної корекції для підвищення ефективності лікування при важких формах перинатальної патології у передчасно народжених дітей.

Висновки: 1. Результатами досліджень виявлено суттєве зниження показників ГФДГ та СДГ при підвищеному рівні НАДНД та коефіцієнту ЕТЛ, що підтверджує наявність суттєвих порушень внутрішньоклітинного енергетичного обміну та процесів мітохондріального окиснення. 2. Своєчасне виявлення метаболічних порушень з визначенням показників мітохондріального окиснення, зокрема енергетичного обміну, є актуальним напрямком удосконалення діагностичних заходів при важких формах перинатальної патології у передчасно народжених дітей, у патогенезі яких гіпоксичне ураження організму.

Ключові слова: новонароджені; передчасно народжені діти; гіпоксія; мітохондріальна недостатність; енергетичний обмін.

Вступ

За даними державного закладу «Центр медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України», починаючи з 2013 року показники народжуваності в Україні мають тенденцію до зниження, найбільший спад спостерігається починаючи з 2022 року. Якщо у 2021 році було народжено 273 772 дитини, у 2022 році – 206 032 дитини, то у 2023 році – 187 387, що майже на 32,0 % менше порівняно з 2021 роком.

Слід відмітити також, що зберігається тенденція до значної частоти передчасних пологів із народженням дітей гестаційного віку від 22 до 37 тижнів. Загалом кількість передчасно народжених дітей у світі становить приблизно 10 %, що вважається однією з основних причин неонатальної захворюваності та смертності [1]. У післявоєнний час підвищення показників народжуваності прогнозовано не очікується, що обумовлено зокрема об'єктивним погіршенням економічних умов та соціальною нестабільністю в країні, тому на сьогодні вельми важливим є збереження життя та здоров'я кожної дитини.

Характер постнатальної адаптації новонароджених, їх подальший ріст, розвиток, стан здоров'я і якість життя багато в чому залежать від благополуччя внутрішньоутробного розвитку та зрілості при народженні. Передчасне народження за умов гіпоксії є причиною суттєвих метаболічних порушень в організмі, супроводжується високим ризиком розвитку важкої органної дисфункції, що потребує проведення поглиблених досліджень для уточнення особливостей внутрішньоклітинного обміну речовин з метою подальшого удосконалення методів діагностики та лікування новонароджених з різними формами перинатальної патології.

Несприятливий вплив гіпоксії вважається універсальним фактором ушкодження організму в дітей при реалізації несприятливих факторів впродовж антенатального, інтранатального та постнатального періодів. Наслідком гіпоксії є формування гіпоксично-ішемічного ураження (ГІУ) організму з розвитком неонатальної енцефалопатії (НЕ). За даними літератури, у країнах з низьким і середнім рівнем доходу населення показники НЕ сягають 10-20 на 1000 живонароджених дітей. Незважаючи на результати впровадження сучасних рекомендацій, які базуються на результатах наукових досліджень останніх років, важка НЕ залишається однією з провідних причин смертності у ранньому неонатальному періоді, а також, важких психоневрологічних наслідків з формуванням дитячої інвалідності у подальші роки життя [1,2]. Найбільше це стосується категорії передчасно народжених дітей, що обумовлено особливостями адаптації організму за умов морфо-функціональної незрілості та негативним впливом факторів перинатального ризику.

Молекулярні і клінічні механізми формування ГІУ у новонароджених активно обговорюються у наукових джерелах останніх років [3, 4]. На тлі недостатності кровообігу в організмі дитини виникають різного роду дисметаболічні зміни, зокрема порушення внутрішньоклітинного енергетичного обміну, що спричиняє мітохондріальну дисфункцію. Неконтрольована активація ланок вільнорадикального окиснення (ВРО) при недостатності механізмів антиоксидантного захисту

(АОЗ) спричиняє розвиток глутамінергічної ексайтотоксичності, апоптоз та некроз клітин [2, 5].

Для обґрунтування рекомендацій з метою підвищення ефективності терапевтичних заходів при важких формах перинатальної патології у передчасно народжених дітей є доцільним проведення комплексних досліджень, які передбачають вивчення особливостей внутрішньоклітинного енергетичного обміну в організмі за умов гіпоксії. Отримані результати дозволять удосконалити підходи до лабораторної діагностики в ранньому неонатальному періоді, що сприятиме зниженню показників перинатальної, неонатальної та малюкової смертності, попередженню розвитку функціональних та хронічних захворювань, збереження якості життя пацієнтів.

Мета дослідження. Вивчити тенденції змін показників енергетичного обміну у передчасно народжених дітей при важких формах перинатальної патології для дослідження можливостей їх використання у якості додаткових критеріїв гіпоксичного ураження організму за умов морфо-функціональної незрілості.

Матеріали і методи дослідження

Проведено клініко-лабораторне дослідження 68 новонароджених гестаційним віком від 32 до 34 тижнів, які мали клінічні ознаки захворювань важкого ступеня в ранньому неонатальному періоді. Групу порівняння склали 27 умовно здорових дітей з гестаційним віком при народженні від 34 до 37 тижнів.

Критерії включення до основної дослідної групи: термін гестації при народженні від 32 до 34 тижнів, клінічні ознаки перинатальної патології важкого ступеня. Критерії виключення: термін гестації при народженні < 32 та ≥ 37 тижнів, діагностовано вроджені вади розвитку та септичні стани. Перелік захворювань визначено згідно Міжнародній класифікації хвороб X перегляду.

Стан внутрішньоклітинного енергетичного обміну оцінювали шляхом лабораторного визначення у лімфоцитах крові показників: гліцерол-3-фосфатдегідрогенази (ГФДГ) (КФ 1.1.99.5), сукцинатдегідрогенази (СДГ) (КФ 1.3.99.1) та НАДН-дегідрогенази (НАДНД) (КФ 1.6.5.3); у сироватці крові визначався показник лактату. Використовували показники СДГ, ГФДГ та НАДНД, розраховували коефіцієнт електронно-транспортного ланцюга (ЕТЛ) = СДГ-ГФДГ+НАДНД. Лабораторні дослідження здійснювалися з використанням мікрометодик. Забір пуповинної крові проводився у кількості 1,0 мл, до якої додавали 0,1 мл (500 Од) гепарину, розведеного 0,4 мл 0,9 % NaCl у співвідношенні 1:4. Шляхом центрифугування гепаринізованої крові при 3 тис. об./хв. відокремлювали плазму, яку заморожували в пробірках при температурі –120С.

Наукові дослідження виконані з дотриманням 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 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.). Протокол наукового дослідження Комісії з питань біомедичної етики БДМУ від 12.09.2015 року. Інформована письмова згода від батьків пацієнтів була отримана перед початком дослідження з роз'ясненням мети, завдань та методів лабораторного дослідження.

Статистична обробка результатів здійснювалася з використанням програмного забезпечення «STATISTICA» (StatSoft Inc., USA, Version 10). Порівняння кількісних показників з нормальним розподілом проведено за допомогою t-критерію Стюдента, вірогідність відмінностей вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Комплекс досліджень проведено у межах виконання запланованих тем науково-дослідних робіт кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету: «Удосконалення напрямків прогнозування, діагностики і лікування перинатальної патології у новонароджених та дітей раннього віку, оптимізація схем катамnestичного спостереження та реабілітації» (Державний реєстраційний номер 0115U002768, термін виконання 01.2015 р. – 12.2019 р.) та «Хронобіологічні й адаптаційні аспекти та особливості вегетативної регуляції при патологічних станах у дітей різних вікових груп» (Державний реєстраційний номер 0122U002245, термін виконання 01.2020 р. – 12.2024 р.)

Результати дослідження та їх обговорення

Сучасні дані наукової літератури свідчать про суттєві проблеми стану здоров'я та зниження якості життя у дітей, які перенесли важкі форми гіпоксичного ураження внаслідок впливу на організм негативних факторів протягом антенатального, перинатального та постнатального періодів. Особливо це стосується категорії передчасно народжених дітей, які у значному відсотку випадків мали в анамнезі клінічні прояви тривалої соматичної дисфункції після народження та, відповідно, високий ризик формування функціональної та органічної патології з відхиленнями фізичного та нервово – психічного розвитку.

Перехід від внутрішньоутробного до зовнішньоутробного періоду життя після перетискання пуповини у новонародженого характеризується складними фізіологічними змінами в організмі, що супроводжуються активацією стреслімітуючих систем для забезпечення становлення самостійного дихання та перебудови кровообігу [6, 7]. Переважно впродовж декількох хвилин після народження парціальний тиск кисню (P_{aO_2}) у дітей збільшується з 3,3 кПа (25-35 мм рт. ст.) до 10,5 кПа (80-90 мм рт. ст.), зокрема через 5 хвилин – у доношених та через 7-8 хвилин – у передчасно народжених. Дефіцит кисню в організмі у постнатальному періоді є важливим фактором порушень внутрішньоклітинного обміну, спричиняючи тканинну, органну та системну дисфункцію. Негативний вплив гіпоксії на організм розглядається як загальний енергетичний дистрес – синдром, який потребує поглиблених наукових досліджень для уточнення глибини порушень з урахуванням важкості стану новонароджених [8, 9].

У сучасній науковій літературі є достатньо даних щодо ураження нервової системи, порушень фізичного, нервово – психічного розвитку та частоти соматичної патології у дітей внаслідок перенесеної гіпоксії при реалізації несприятливих факторів в антенатальному, перинатальному та постнатальному періодах [10]. Зазначено високу ймовірність зниження якості життя пацієнтів за рахунок розвитку резидуальної неврогенної, психічної та опорно – рухової дисфункції, незважаючи на проведену інтенсивну терапію у гострому періоді захворювань раннього неонатального періоду – часу, який вважається найбільш критичним щодо становлення основних адаптаційних механізмів організму після народження.

У ході виконання наукової роботи нами було проаналізовано клініко-параклінічні особливості адаптації 68 передчасно народжених дітей гестаційним віком від 32 до 34 тижнів, які мали клінічні прояви перинатальної патології важкого ступеня, зокрема вивчено тенденції змін деяких показників внутрішньоклітинного енергетичного обміну, порівняно з результатами обстеження у 27 умовно здорових новонароджених гестаційним віком від 34 до 37 тижнів.

Антропометричні показники дітей основної групи дослідження при народженні: маса тіла $1547,83 \pm 141,48$ г, довжина тіла – $35,96 \pm 1,24$ см, обвід голови – $30,43 \pm 1,92$ см, обвід огруддя – $27,90 \pm 2,07$ см. Антропометричні показники новонароджених групи порівняння відповідно: маса тіла $2243,0 \pm 39,55$ см, довжина – $43,9 \pm 0,07$ см, обвід голови – $30,6 \pm 0,25$ см, обвід огруддя – $29,9 \pm 0,22$ см.

Важкість стану у новонароджених основної дослідної групи була обумовлена респіраторним дистрес-синдромом (РДС) та ГТУ центральної нервової системи (ЦНС) /НЕ у всіх 68 випадках (100,0 %); у 17 дітей (25,0 %) було діагностовано гостру асфіксію; у 18 дітей (26,47 %) підтверджено антенатальне ураження плоду. Клінічно у 28 випадках (41,18 %) в дітей основної групи спостерігався синдром збудження, у 40 випадках (58,82 %) – синдром пригнічення; у 3 дітей (4,41 %) було діагностовано гідроцефальний синдром. Деякі новонароджені мали ознаки геморагічного ураження ЦНС, зокрема у 35 дітей (51,47 %) за даними нейросонаграфії було виявлено субепендимальний крововилив I-II ст., у 12 дітей (17,67 %) – внутрішньошлуночковий крововилив. Окрім того, важкість стану дітей даної групи була обумовлена синдромом вегето-вісцеральної дисфункції, що супроводжувалося суттєвими дисметаболічними змінами на тлі морфо-функціональної незрілості організму. У 23 новонароджених (33,82 %) було діагностовано синдром поліорганної невідповідності, у 12 дітей (17,65 %) виявлено набряк головного мозку. Із загальної кількості новонароджених даної групи 37 дітей (54,41 %) потребували тривалої штучної вентиляції легенів, що обумовлено дихальною недостатністю важкого ступеню. У 36 дітей (52,94 %) була загроза реалізації внутрішньоутробного інфікування з урахуванням анамнезу вагітності та пологів у матері.

Новонароджені групи порівняння мали задовільний характер перебігу ранньої неонатальної адаптації, незважаючи на наявність певної кількості антенатальних факторів ризику. Діти перебували в палаті спільного з матір'ю, отримували виключно грудне вигодовування.

У ході виконання наукових досліджень нами вивчено показники енергетичного обміну в новонароджених з важкими формами перинатальної патології порівняно з показниками в групі дітей, які мали задовільний

перебіг ранньої неонатальної адаптації. Оцінку показників було проведено також в динаміці спостереження новонароджених впродовж перших двох тижнів життя. Отримані результати представлені у табл.

Таблиця

Показники енергетичного обміну у передчасно народжених дітей груп порівняння

Показники	Контрольна група	Основна група	
		1 доба	12-14 доба
	M±m	M±m	M±m
Лактат (ммоль/л)	7,22±0,45	7,31±0,75	5,46±0,46*#
ГФДГ (мкм ²)	4,58±0,31	1,69±0,16*	3,62±0,28*#
СДГ (мкм ²)	11,10±0,02	6,59±0,63*	8,42±0,80*#
НАДНД (мкм ²)	5,78±0,55	9,36±0,85*	15,92±1,31*#
Коефіцієнт ЕТЛ (у.о.)	22,70±1,77	11,79±1,02*	22,13±1,88#

Примітка: * – вірогідна відмінність показників порівняно з контролем, $p < 0,05$;

– вірогідна відмінність показників у дітей основної групи в динаміці спостереження, $p < 0,05$.

Результати дослідження показали дещо вищий рівень лактату в крові пуповини у дітей основної групи, порівняно з контрольною, однак вірогідної відмінності показників відмічено не було. Показники лактату в динаміці спостереження новонароджених засвідчили вірогідне зниження рівня лактату, що супроводжувалося клінічними ознаками стабілізації стану новонароджених. Важливість визначення даного показника у сироватці крові в дітей при народженні підтвержені рядом досліджень та практичним досвідом. За даними SHAN, Prakesh S., et al., 2022 [11], рН артерії пуповини $\leq 7,1$ ммоль/л, який корелює з рівнем лактату, і надлишок буферних основ (BE) ≤ -12 ммоль/л асоціює з більш ніж 2,5-кратною ймовірністю смерті новонародженого, а рівень лактату в артеріальній або венозній крові пуповини < 3 ммоль/л асоціює з менш ніж 2,5-кратною ймовірністю смерті. Показник рівня лактату в артерії пуповини < 3 ммоль/л також асоціює з низькою ймовірністю розвитку важких форм неврологічної патології у передчасно народжених дітей. За даними Американського коледжу акушерів і гінекологів та Американської академії педіатрії, рівень рН пуповинної артеріальної крові $< 7,0$ і/або фактичний надлишок буферних основ (BE) < -12 ммоль/л є загальноприйнятими пороговими значеннями для визначення патологічного ацидозу і вважаються предикторами підвищеного ризику судомного синдрому, розвитку ГЕ та церебрального паралічу в дитячому віці [12].

Результати досліджень показали, що у новонароджених основної групи, порівняно з контролем, відмічалось вірогідне зниження рівня ГФДГ – $1,69 \pm 0,16$ та $4,58 \pm 0,31$ мкм² ($p < 0,05$) та показника СДГ – $6,59 \pm 0,63$ та $11,10 \pm 0,02$ мкм² ($p < 0,05$). Отримані дані вказують на значні порушення активності ферментів дихального ланцюга мітохондрій, обумовлюючи недостатність засвоєння кисню на клітинному рівні, що поглиблює важкість стану передчасно народжених дітей. Беручи до уваги важливість даної ланки патологічного процесу при відсутності фармакологічної корекції, спрямованої на нормалізацію ланок внутрішньоклітинного обміну, можна певною мірою пояснити недостатню ефективність традиційних методів лікування. Визначення

рівня ГФДГ та СДГ в динаміці спостереження у дітей засвідчило деяке покращення показників – відповідно $3,62 \pm 0,28$ мкм² та $8,42 \pm 0,80$ мкм², але вони залишалися вірогідно нижчими порівняно з показниками, характерними для стабільного стану новонароджених, навіть при визначенні їх на момент народження.

При важкому стані передчасно народжених дітей виявлено значне підвищення показника НАДНД, порівняно з контрольними показниками – відповідно $9,36 \pm 0,85$ та $5,78 \pm 0,55$ мкм² ($p < 0,05$), при вірогідному зростанні його рівня у динаміці спостереження – до $15,92 \pm 1,31$ мкм². Недавні дослідження щодо активності НАДНД виявили дві незалежні та експериментально відмінні активності цього ферменту. З одного боку, даний білок сприяє функціонуванню мітохондріального дихання, спрямовуючи електрони до дихального ланцюга; з іншого боку, підвищена активація НАДНД може призвести до активації проапоптичних механізмів у мітохондріях, що є причиною загибелі клітин шляхом апоптозу. Припускається, що у даному випадку можна говорити про певний механізм окисно-відновних процесів, який ймовірно здатен перемикає умови на бінарне рішення щодо життя і смерті клітин, які мають порушений метаболізм [13].

Розрахунки коефіцієнту ЕТЛ у пуповинній крові при важкому стані новонароджених показали суттєве зниження даного показниками порівняно з контрольною групою – відповідно $11,79 \pm 1,02$ та $22,70 \pm 1,77$ у.о., ($p < 0,05$). За даними літератури, порушення процесів фосфорилування за умов стресової ситуації, яким є ішемія та реперфузія, призводять до пригнічення клітинного дихання, змінюючи проміжні потенціали мітохондріальної мембрани. Це призводить до, надмірного утворення АФК та клітинного апоптозу [14, 15, 16]. Визначення коефіцієнту ЕТЛ у дітей основної групи в динаміці спостереження на тлі інтенсивної терапії показало стабілізацію даного показника – $22,13 \pm 1,88$ у.о., що корелювало зі стабілізацією загального стану новонароджених.

Дослідження процесів мітохондріального окиснення та їх порушень є важливим для розуміння розвитку патологічних процесів за умов гіпоксії в орга-

нізмі. Мітохондрії є внутрішньоклітинними органами, основною функцією яких є забезпечення клітин енергією у вигляді АТФ, що продукується дихальним ланцюгом, що локалізується на внутрішній мітохондріальній мембрані. Основними етапами клітинного дихання є: гліколіз, окиснення пірувату, цикл Кребса (цикл три карбонових кислот) та окиснювальне фосфорилування. Найважливішим фактором, який негативно впливає на функціонування мітохондрій в організмі, вважається окиснювальний стрес – стан, обумовлений підвищеною активністю ланок вільно радикального окиснення (ВРО) при недостатності механізмів системи АОЗ організму. [5, 6, 17, 18]

Первинна енергетична недостатність призводить до значного зниження АТФ та збільшення продукції лактату. Інактивація АТФ-залежних насосів викликає надмірний приплив іонів натрію в цитоплазму, що зумовлює набряк клітин. Одночасне збільшення внутрішньоклітинного кальцію має також значні негативні наслідки, посилюючи набряк, ішемію, мікросудинні пошкодження та некроз. Фаза вторинної енергетичної недостатності розпочинається через 6-48 годин після початкової травми. Механізмами вторинної енергетичної недостатності є зростання активності ОС, екзатоксичність, запалення та порушення функцій мітохондрій. Підвищений рівень ВР призводить до пошкодження клітинних мембран, апоптозу або некрозу клітин [19, 20, 21].

За даними літератури, порушення енергетичного обміну у мітохондріях спричиняють активацію процесів ВРО. Феномен ішемії-реперфузії, що виникає за умов перинатальної асфіксії, викликає збільшення продукції активних форм кисню (АФК), активацію пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), окисної модифікації білків (ОМБ) та, відповідно, стимуляцію механізмів, що ініціюють апоптоз або некроз клітин. Вважається, що ОС є особливо шкідливим для мозку новонароджених [22, 23]. Результати, отримані під час реоксигенації

з використанням високих концентрацій кисню також виявили наявність дисфункції мітохондрій, що супроводжувалося зростанням АФК. Результати наукових досліджень показують, що передчасно народжені діти, на відміну від доношених новонароджених, мають недостатність клітинного енергетичного забезпечення та знижену активність системи АОЗ, що при підвищеному рівні продуктів ВРО провокує розвиток цитолітичного синдрому. [24, 25]

На нашу думку, доцільним є проведення комплексних наукових досліджень внутрішньоклітинного обміну у передчасно народжених дітей для удосконалення методів діагностики та вивчення можливостей фармакологічної корекції метаболічних порушень у гострому періоді захворювань неонатального періоду, у патогенезі яких гіпоксичне ураження організму.

Висновки

1. Результатами досліджень виявлено суттєве зниження показників ГФДГ та СДГ при підвищеному рівні НАДНД та коефіцієнту ЕТЛ, що підтверджує наявність суттєвих порушень внутрішньоклітинного енергетичного обміну та процесів мітохондріального окиснення.

2. Своєчасне виявлення метаболічних порушень з визначенням показників мітохондріального окиснення, зокрема енергетичного обміну, є актуальним напрямком удосконалення діагностичних заходів при важких формах перинатальної патології, в патогенезі яких гіпоксичне ураження організму, у передчасно народжених дітей.

Перспективи подальших досліджень: Комплексне дослідження особливостей внутрішньоклітинного енергетичного обміну, системи вільнорадикального окиснення та антиоксидантної системи захисту для визначення функціонального значення мітохондрій при гіпоксичному ураженні організму в передчасно народжених дітей.

Література:

1. Lembo C, Buonocore G, Perrone S. Oxidative Stress in Preterm Newborns. *Antioxidants* (Basel). 2021; 10(11):1672. doi: 10.3390/antiox10111672
2. Piešová M, Mach M. Impact of perinatal hypoxia on the developing brain. *Physiol Res*. 2020;69(2):199-213. doi: 10.33549/physiolres.934198
3. Millar LJ, Shi L, Hoerder-Suabedissen A, Molnár Z. Neonatal Hypoxia Ischaemia: Mechanisms, Models, and Therapeutic Challenges. *Front Cell Neurosci*. 2017[cited 2022; Jan 17];11:78. doi: 10.3389/fncel.2017.00078
4. Greco P, Nencini G, Piva I, Scioscia M, Volta CA, Spadaro S, et al. Pathophysiology of hypoxic-ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. *Acta Neurol Belg*. 2020;120(2):277-88. doi: 10.1007/s13760-020-01308-3
5. Bale G, Mitra S, de Roeber I, Sokolska M, Price D, Bainbridge A, et al. Oxygen dependency of mitochondrial metabolism indicates outcome of newborn brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019;39(10):2035-47. doi: https://doi.org/10.1177/0271678X18777928
6. 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
7. Wu, Shiqi, et al. «A ferroptosis defense mechanism mediated by glycerol-3-phosphate dehydrogenase 2 in mitochondria.» *Proceedings of the National Academy of Sciences* 119.26 (2022): e2121987119. doi https://doi.org/10.1073/pnas.2121987119
8. Rai M, Carter SM, Shefali SA, Mahmoudzadeh NH, Pepin R, Tennessen JM. The *Drosophila melanogaster* enzyme glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 is required for oogenesis, embryonic development, and amino acid homeostasis. *G3* (Bethesda). 2022; Jul 29;12(8): jkac115. doi: 10.1093/g3journal/jkac115
9. Hillman NH, Kallapur SG, Jobe AH. Physiology of transition from intrauterine to extrauterine life. *Clin Perinatol*. 2012;39(4):769-83. doi: 10.1016/j.clp.2012.09.009
10. Rousset CI, Baburamani AA, Thornton C, Hagberg H. Mitochondria and perinatal brain injury. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25(Suppl 1):35-8. doi: 10.3109/14767058.2012.666398
11. Shah PS, Barrett J, Claveau M, Cieslak Z, Makary H, Monterrosa L, Sherlock R, Yang J, McDonald SD; Canadian Neonatal Network; Canadian Preterm Birth Network Investigators. Association of umbilical cord blood gas values with mortality and severe

- neurologic injury in preterm neonates <29 weeks' gestation: a national cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2022; Jul;227(1):85.e1-85.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2022.01.001
12. Yilmaz A, Cebi MN, Yilmaz G, Karacaoglu G, Aydin SN, Perk Y, Vural M. Long-term neurodevelopmental effects of exclusively high cord lactate levels in term newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023; Dec;36(2):2284115. doi: 10.1080/14767058.2023.2284115
13. Herrmann JM, Riemer J. Apoptosis inducing factor and mitochondrial NADH dehydrogenases: redox-controlled gear boxes to switch between mitochondrial biogenesis and cell death. *Biol Chem.* 2020; Aug 25;402(3):289-297. doi: 10.1515/hsz-2020-0254
14. Kalpage HA, Wan J, Morse PT, Zurek MP, Turner AA, Khobeir A, Yazdi N, Hakim L, Liu J, Vaishnav A, Sanderson TH, Recanati MA, Grossman LI, Lee I, Edwards BFP, Hüttemann M. Cytochrome c phosphorylation: Control of mitochondrial electron transport chain flux and apoptosis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2020; Apr;121:105704. doi: 10.1016/j.biocel.2020.105704
15. 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; Nov 9;3:424. doi: 10.3389/fphys.2012.00424
16. Saugstad OD. Oxygenation of the newborn. The impact of one molecule on newborn lives. *J Perinat Med.* 2022 Jul 13;51(1):20-26. doi: 10.1515/jpm-2022-0259
17. Cannavò L, Perrone S, Viola V, Marseglia L, Di Rosa G, Gitto E. Oxidative Stress and Respiratory Diseases in Preterm Newborns. *Int J Mol Sci.* 2021; Nov 19;22(22):12504. doi: 10.3390/ijms222212504
18. Dantas GN, Santarosa BP, Santos VH, Hooper HB, Micai RA, Sinzato YK, Damasceno DC, da Silva AA, Benesi FJ, Gonçalves RC. Oxidative stress biomarkers in newborn calves: Comparison among artificial insemination, in vitro fertilization and cloning. *Anim Reprod Sci.* 2020; Aug;219:106538. doi: 10.1016/j.anireprosci.2020.106538
19. Moore, T. A., Ahmad, I. M., & Zimmerman, M. C. Oxidative stress and preterm birth: an integrative review. *Biological research for nursing.* 2018 20(5), 497-512.
20. de Almeida VO, Pereira RA, Amantéa SL, Rhoden CR, Colvero MO. Neonatal diseases and oxidative stress in premature infants: an integrative review. *J Pediatr (Rio J).* 2022; Sep-Oct;98(5):455-462. doi: 10.1016/j.jped.2021.11.008
21. Falsaperla R, Lombardo F, Filosco F, Romano C, Saporito MAN, Puglisi F, Piro E, Ruggieri M, Pavone P. Oxidative Stress in Preterm Infants: Overview of Current Evidence and Future Prospects. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020 Jul 7;13(7):145. doi: 10.3390/ph13070145
22. Simon-Szabo Z, Fogarasi E, Nemes-Nagy E, Denes L, Croitoru M, Szabo B. Oxidative stress and peripartum outcomes (Review). *Exp Ther Med.* 2021; Jul;22(1):771. doi: 10.3892/etm.2021.10203
23. Perrone S, Laschi E, Buonocore G. Oxidative stress biomarkers in the perinatal period: Diagnostic and prognostic value. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020; Apr;25(2):101087. doi: 10.1016/j.siny.2020.101087
24. Graziosi A, Perrotta M, Russo D, Gasparroni G, D'Egidio C, Marinelli B, Di Marzio G, Falconio G, Mastropasqua L, Li Volti G, Mangifesta R, Gazzolo D. Oxidative Stress Markers and the Retinopathy of Prematurity. *J Clin Med.* 2020; Aug 21;9(9):2711. doi: 10.3390/jcm9092711
25. González-Candia A, Arias PV, Aguilar SA, Figueroa EG, Reyes RV, Ebensperger G, Llanos AJ, Herrera EA. Melatonin Reduces Oxidative Stress in the Right Ventricle of Newborn Sheep Gestated under Chronic Hypoxia. *Antioxidants (Basel).* 2021; Oct 22;10(11):1658. doi: 10.3390/antiox10111658

SOME FEATURES OF CELLULAR ENERGY SUPPLY OF THE BODY IN PREMATURE INFANTS WITH SEVERE FORMS OF PERINATAL PATHOLOGY

O. S. Godovanets

**Bukovinian Sate Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)**

Summary.

The nature of postnatal adaptation of newborns, their further growth, development, health status and quality of life largely depend on the well-being of intrauterine development and maturity at birth. Premature birth under hypoxia causes significant metabolic disorders in the body, is accompanied by a high risk of severe organ dysfunction, which requires in-depth research to clarify the features of intracellular metabolism in order to further improve methods of diagnosis and treatment of newborns with various forms of perinatal pathology.

Aim of the research. To study the trends of changes in energy metabolism in premature infants with severe forms of perinatal pathology to investigate the possibility of using them as additional criteria of hypoxic damage to the body in conditions of morphological and functional immaturity.

Materials and methods. Clinical and laboratory examinations were performed on 68 newborns with severe forms of perinatal pathology at the gestational age of 32 to 34 weeks; the comparison group consisted of 27 conditionally healthy newborns at the gestational age of 34 to 37 weeks. Inclusion criteria for the main study group: gestational age at birth from 32 to 34 weeks, clinical signs of severe perinatal pathology. Exclusion criteria: gestational age at birth < 32 and ≥ 37 weeks, diagnosed congenital malformations and septic conditions. The list of diseases was determined according to the International Classification of Diseases, X Revision. The following blood serum laboratory parameters were studied: lactate level, glycerol-3-phosphate dehydrogenase (GPDH) (EC 1.1.99.5), succinate dehydrogenase (SDH), NADH dehydrogenase (NADH) (EC 1.6.5.3); the electron transport chain coefficient (ETC) was calculated. Laboratory studies were performed using micromethods.

The study was conducted in accordance with the provisions of GCP (1996), the Convention of the Council of Europe on Human Rights and Biomedicine (April 4, 1997), the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (1964-2008), Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated September 23, 2009 (as amended by Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 523 dated July 12, 2012). Protocol of scientific research of the Biomedical Ethics Committee of BSMU dated September 12, 2015. Informed written

consent was obtained from the parents of the patients before the study with an explanation of the purpose, objectives and methods of laboratory testing.

Statistical processing of the results was performed using STATISTICA software (StatSoft Inc., USA, version 10). Comparison of quantitative indicators with normal distribution was performed using Student's t-test, and the probability of differences was considered statistically significant at $p < 0.05$.

The complex of studies was conducted within the framework of the planned research topics of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of the Bukovinian State Medical University: «Improvement of the areas of prognosis, diagnostics and treatment of perinatal pathology in newborns and infants, optimization of the schemes of catamenial observation and rehabilitation» (State registration No. 0115U002768, term of execution 01.2015-12.2019) and «Chronobiological and adaptive aspects and features of vegetative regulation in pathological conditions in children of different age groups» (State registration No. 0122U002245, term of execution 01.2020-12.2024).

Results. In newborns of the main group, in comparison with the control group, a significant decrease in GFDH and SDH was found, which indicates a significant impairment of the activity of enzymes of the respiratory chain and explains the lack of oxygen absorption in the body at the cellular and tissue level, causing the severity of the condition of newborns. Determination of the level of GPDH and SDH in the dynamics of observation in children showed some improvement in these indicators. In the severe condition of newborns, a significant increase in the NADPH index was found, with a further probable increase in its level in the dynamics of observation. Calculations of ETC coefficient in cord blood showed a significant decrease of this indicator in comparison with the control group. The identified disorders of intracellular energy metabolism under hypoxia indicate the expediency of conducting comprehensive scientific research to study the possibilities of appropriate pharmacological correction to improve the effectiveness of treatment of severe forms of perinatal pathology in premature infants.

Conclusions: 1. The results of the study revealed a significant decrease in GPDH and SDH at elevated levels of NADPH and ETC coefficient, which confirms the presence of significant disturbances in intracellular energy metabolism and mitochondrial oxidation processes. 2. Timely detection of metabolic disorders with the determination of mitochondrial oxidation, in particular energy metabolism, is an important area for improving diagnostic measures in severe forms of perinatal pathology in preterm infants with hypoxic damage to the body in the pathogenesis.

Key words: Neonates; Preterm Infants; Hypoxia; Mitochondrial Insufficiency; Energy Metabolism.

Контактна інформація:

Годованець Олексій Сергійович – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

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

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

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58170685700>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/B-1224-2017>

Contact Information:

Oleksii Godovanets – MD, PhD, Associate professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatology Medicine, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

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

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

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/B-1224-2017>

Надійшло до редакції 12.12.2023 р.

Підписано до друку 15.02.2024 р.

