

УДК: 618.396-06:616.891:612.015.3-053.32

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.1.55.2025.3

О. С. Годованець, Ю. М. НечитайлоБуковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)**ОСОБЛИВОСТІ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННОГО
ЕНЕРГЕТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ,
ПРООКСИДАНТНОЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ
СИСТЕМИ ЗА УМОВ ПОЛОГОВОГО СТРЕСУ
У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ****Резюме**

Особливості адаптації та стану здоров'я дітей від народження залежать від здатності регулюючих систем організму щодо пристосування до умов позаутробного існування. Морфо-функціональна незрілість при передчасному народженні є предиктором розвитку порушень адаптації. Неприятливий вплив перинатальної гіпоксії спричиняє розвиток перинатальної патології, що потребує розуміння патофізіологічних механізмів для призначення своєчасних діагностичних та лікувальних заходів.

Мета дослідження. Визначити контрольні показники внутрішньоклітинного енергетичного обміну, прооксидантної системи та системи антиоксидантного захисту організму у дітей гестаційним віком 34-36/6 тижнів, за умов задовільної адаптації при народженні.

Матеріали і методи дослідження. Проведено клініко-лабораторне дослідження 50 дітей гестаційним віком від 34 до 36/6 тижнів, які мали задовільний стан при народженні. Додаткові лабораторні дослідження включали показники: енергетичного обміну (гліцерол-3-фосфатдегідрогеназа, сукцинатдегідрогеназа, НАДН-дегідрогеназа лімфоцитів крові; лактат, піруват сироватки крові; коефіцієнт аеробного дихання, коефіцієнт електронно-транспортного ланцюга); прооксидантної системи (малоновий альдегід, окиснювальна модифікація білків плазми крові); антиоксидантної системи захисту організму (каталаза, церулоплазмін, HS-групи, глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, глутатіон-S-трансфераза). Дослідження проведено із дотриманням положень про права людини та біомедицину (протокол наукового дослідження від 12.09.2015 р.) На участь у дослідженні отримана інформована згода батьків дитини. Статистична обробка проведена з використанням ліцензованих програм «Statistica» (StatSoft Inc., Version 7), Microsoft Excell (AtteStat, Version 12.5) та MedCalc Software (Version 16.1). Порівняння кількісних показників з нормальним розподілом проведено з використанням t-критерію Стюдента, вірогідність відмінностей вважалася статистично значущою при $p < 0,05$. Дослідження проведені в рамках планових науково-дослідних робіт кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету.

Результати та їх обговорення. Проведено аналіз клінічних особливостей адаптації новонароджених гестаційним віком 34 до 36/6 тижнів. Незважаючи на наявність соматичної патології, факторів ризику з боку матері під час вагітності та пологів, стан дітей при народженні оцінювався у межах 8-10 балів. Відповідно становлення функції зовнішнього дихання, серцево-судинної системи та інших систем органів проходило задовільно, що свідчило за фізіологічний характер відповіді основних регулюючих систем організму. Проведено аналіз показників внутрішньоклітинного обміну, зокрема внутрішньоклітинного енергетичного забезпечення, прооксидантної та антиоксидантної системи захисту, які можна використовувати у якості контрольних для оцінки тяжкості метаболічних порушень у передчасно народжених дітей за умов гіпоксії при перинатальній патології. Своєчасне виявлення змін на субклінічному рівні дозволить провести корекцію терапевтичних заходів для попередження розвитку клінічних проявів дизадаптації в неонатальному періоді, що сприятиме розвитку віддалених наслідків гіпоксичного ураження у подальшому періоді розвитку.

Висновки: 1. Показники внутрішньоклітинного енергетичного обміну, прооксидантної та антиоксидантної системи захисту можуть бути рекомендовані для підтвердження норм фізіологічної адаптації організму у передчасно народжених дітей. 2. Діагностика дисметаболічних змін на клітинному рівні сприятиме своєчасному виявленню патології на субклінічному етапі її розвитку, що дозволить обґрунтувати відповідну корекцію терапевтичних заходів. 3. Виявлення порушень обміну речовин за умов гіпоксії при передчасному народженні спрямовано на попередження віддалених наслідків перинатальної патології у подальші роки життя.

Ключові слова: новонароджені; передчасно народжені діти; гіпоксія; мітохондріальна недостатність; енергетичний обмін; прооксидантна система; система антиоксидантного захисту організму.

Вступ

Особливості постнатальної адаптації передчасно народжених дітей мають безпосередній вплив на їх подальший психофізичний розвиток та стан здоров'я. Формування адаптаційних процесів організму залежить від внутрішньоутробного розвитку та ступеня зрілості при народженні. Неприятливий вплив гіпоксії в антенатальному, перинатальному періодах та постнатально спричиняє значні дисметаболічні зміни в організмі, наслідком чого є розвиток поєднаних органних дисфункцій, клінічним проявом яких є синдром поліорганної невідповідності [1, 2].

Наслідком гіпоксичного ушкодження центральної нервової системи є неонатальна енцефалопатія (НЕ). У країнах із середнім та низьким рівнем доходу населення частота НЕ сягає 10-20 на 1000 живонароджених. Найбільш тяжкі форми НЕ можуть бути причинами неонатальної смертності або, при виживанні, розвитку важкої неврологічної патології у подальші роки життя [3, 4]. Особливо негативні наслідки відмічаються у дітей при передчасному народженні, що обумовлено особливостями адаптації за умов гіпоксії та морфо-функціональної незрілості організму.

Клініко-молекулярні механізми гіпоксичного ураження організму новонароджених, їх діагностика та лікування активно обговорюються у сучасних наукових джерелах [3, 4, 5]. Відзначено, що недостатність кровообігу за умов гіпоксії викликає суттєві метаболічні порушення, починаючи зі змін внутрішньоклітинного обміну, є причиною цитолітичного синдрому. Недостатній рівень енергетичного забезпечення, антиоксидантної системи захисту (АОСЗ) організму за умов підвищеної активації вільнорадикального окиснення (ВРО) призводить до розвитку глутамінергічної ексайтотоксичності, клітинному апоптозу та некрозу [6, 7, 8]. Найбільш широко використовуваною матрицею для оцінки механізмів адаптації організму в недоношених дітей є пуповинна кров, оскільки це дозволяє проводити аналіз необхідних біомаркерів не поглиблюючи дистресу за рахунок додаткового втручання для проведення досліджень.

Включення до комплексу діагностичних заходів рекомендацій щодо визначення порушень внутрішньоклітинного обміну за умов гіпоксії у передчасно народжених дітей надасть змогу виявлення змін на етапі їх доклінічного розвитку, що дозволить обґрунтувати відповідні методи терапевтичної корекції, сприяючи підвищенню ефективності лікування у гострому періоді захворювань, з метою профілактики розвитку віддалених наслідків гіпоксичного ураження за умов морфо-функціональної незрілості при народженні.

Мета дослідження. Визначити контрольні показники внутрішньоклітинного енергетичного обміну, прооксидантної системи та системи антиоксидантного захисту організму у дітей гестаційним віком 34-36/6 тижнів за умов задовільної адаптації при народженні.

Матеріали і методи дослідження

Для визначення контрольних показників внутрішньоклітинного енергетичного обміну, а також, ВРО та АОСЗ організму проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 50 новонароджених дітей гестаційним віком від 34 до 36/6 тижнів, які вважалися умовно здоровими. Критерії включення: гестаційний вік при народженні 34-36/6 тижнів, оцінка за шкалою Апгар 8-10 балів при народженні, відсутність клінічних ознак порушень адаптації, інформаційна згода батьків дитини на участь у дослідженні. Критерії виключення: гестаційний вік < 34 та ≥ 37 тижнів, оцінка за шкалою Апгар менше 8 балів при народженні, клінічні ознаки дизадаптації при народженні, відсутність інформаційної згоди батьків.

Комплекс дослідження показників енергетичного обміну передбачав: рівень 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 лімфоцитах крові; рівень лактату та пірувату у сироватці крові; проводився розрахунок коефіцієнтів аеробного дихання (АД) та електронно-транспортного ланцюга (ЕТЛ). Перелік показників ВРО та АОСЗ організму включав: рівень малонового

альдегіду (МА) та окиснювальної модифікації білків (ОМБ) у плазмі крові; активність каталази (КТ), рівень церулоплазміну (ЦП), HS-груп еритроцитів і плазми крові, активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФДГ), глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР) та глутатіон-S-трансферази (ГСТ). 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 -12°C.

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 pp.), 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.). Перед початком дослідження отримана інформована письмова згода від батьків пацієнтів на участь дитини у дослідженні. Протокол наукового дослідження затверджений Комісією з питань біомедичної етики БДМУ від 12.09.2015 року.

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 $p < 0,05$.

Дослідження виконувалися в рамках затверджених 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 дослідження та їх обговорення

На сучасному етапі розвитку неонатології доказано, що розвиток значних проблем постнатальної адаптації у новонароджених пов'язаний з наслідками гіпоксії і морфо-функціональної незрілості за умов передчасного народження. Реалізація несприятливих чинників в антенатальному періоді та під час пологів, що супроводжується гіпоксією за умов морфо-функціональної незрілості організму, окрім патологічних станів періоду новонародженості, створює умови для розвитку відхилень подальшого психо-фізичного розвитку та виникнення соматичної патології у подальші роки життя. Таким чином, спостерігається висока ймовірність зни-

ження якості життя пацієнтів внаслідок порушень основних адаптаційних механізмів організму після народження, незважаючи на проведену інтенсивну терапію у гострому періоді захворювань неонатального періоду.

Перехід від внутрішньоутробного до зовнішньоутробного існування передбачає складні фізіологічні зміни в організмі, що супроводжуються активацією стреслімітуючих систем для забезпечення становлення самостійного дихання та перебудови кровообігу. Дефіцит кисню в організмі є найважливішим фактором порушень внутрішньоклітинного обміну, спричиняючи клітинну, тканинну, органну та системну дисфункцію з формуванням важких форм перинатальної патології. За даними літератури, шкідлива дія гіпоксії на організм проявляється як загальний енергетичний дистрес – синдром, який потребує проведення наукових досліджень для уточнення кореляційних зв'язків глибини порушень внутрішньоклітинного обміну та тяжкості стану новонароджених [8, 9]. Експериментальні та клінічні дослідження надають переконливі докази зв'язку між тяжкістю первинної біоенергетичної кризи та поганим неврологічним прогнозом внаслідок гіпоксичного ураження. Стратегія лікування гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГПЕ) вимагає чіткого розуміння механізмів клітинної смерті, керованих ішемією-реперфузією, що визначає ступінь реперфузійного пошкодження мозку та має пролонгований характер, продовжуючи свою негативну дію після народження дитини [10, 11].

Недоношені новонароджені не мають добре розвинених механізмів антиоксидантного захисту, що робить їх більш вразливими до пошкоджень, спричинених оксидативним стресом. Основними причинами такої вразливості є гіпоксично-гіпероксичне пошкодження, недостатність антиоксидантного захисту організму та високий рівень вільного заліза. Перехід від внутрішньоутробного до позаутробного середовища значно збільшує продукцію вільних радикалів, що за фізіологічних умов регулюється АОСЗ організму. При порушенні цієї регуляції виникає оксидативний стрес (ОС) через накопичення надмірної кількості активних форм кисню (АФК). Внаслідок надмірного утворення чи порушення інактивації АФК, або при поєднанні обох зазначених факторів відмічається нездатність АОСЗ відновлювати пошкодження, що вважається патологічною формою ОС [12, 13].

Основну групу у ході дослідження для формування контрольних показників у новонароджених склали 50 дітей, які народилися у термін гестації 34-36/6 тижнів, вважалися майже доношеними та не мали будь-яких порушень адаптації впродовж раннього неонатального періоду. Серед даної групи новонароджених було 23 хлопчиків (46,0%) та 27 дівчат (54,0%). Антропометричні показники у дітей при народженні були наступними: маса тіла $2364,00 \pm 113,67$ см, довжина – $45,21 \pm 0,75$ см, обвід голови – $31,59 \pm 0,71$ см, обвід огруддя – $30,51 \pm 1,46$ см.

Аналіз особливостей соматичного та акушерсько-гінекологічного анамнезу матерів показав, що у 13 випадках (26,0%) вагітність була першою, у 39 (78,0%) повторною. Природнім шляхом народилися 36 дітей

(72,0%), 11 дітей (22,0%) – при плановому кесаревому розтині, 3 дітей (6,0%) – при ургентному кесаревому розтині. Незначна кількість жінок – до 6,0% відповідно мали захворювання серцево-судинної, ендокринної системи та сечовидільної системи, а також гастроінтестинальну патологію; у 6,0% матерів було діагностовано анемію II та III ступеня, 8,0% жінок перенесли під час вагітності гострі вірусні інфекції. Обтяжений акушерський анамнез, зокрема непліддя, мали 6,45% жінок. Гінекологічні захворювання були представлені в поодиноких випадках істміко-цервікальною недостатністю (3,22%), вагінітом (6,45%) та TORCH-інфекціями (3,22%). Перебіг вагітності у в одному випадку (3,22%) був ускладнений плацентарною недостатністю та у двох випадках (6,45%) – загрозою викидня. Дистрес плоду було діагностовано у 6,45% випадків, відповідно по одному випадку (3,22%) відзначено передчасний розрив плідних оболонок, аномальне передлежання плоду і передчасне відшарування нормально розташованої плаценти.

Оцінка адаптації новонароджених за шкалою Апгар складала у середньому на 1-й хвилині $6,85 \pm 0,24$ бали, на 5-й хвилині – $8,32 \pm 0,35$ бали. Незважаючи на наявність певної кількості факторів ризику під час вагітності та пологів у матері, діти не мали будь-яких клінічних ознак порушеної адаптації після народження, що надало обґрунтування для включення їх у ході виконання досліджень до контрольної групи. Діти перебували в палаті спільного з матір'ю, отримували виключно грудне вигодовування. Час перебування у родопомічному закладі у середньому склав $3,86 \pm 0,32$ доби. Новонароджені були виписані додому під спостереження лікаря педіатра чи сімейного лікаря.

Адаптація дітей при народженні передбачає розуміння переходу організму від етапу внутрішньоутробного до зовнішньоутробного існування, що передбачає відповідну активацію фізіологічних механізмів за участю регуляторних систем зі становленням самостійного дихання та перебудовою кровообігу. Мітохондрії є внутрішньоклітинними органелами, основною функцією яких є забезпечення клітин енергією у вигляді АТФ, що продукується дихальним ланцюгом, який локалізується на внутрішній мітохондріальній мембрані. Мітохондріальна енергетична адаптація передбачає збереження основних процесів, які підтримують здатність клітин і організму в цілому до виживання шляхом регулювання дихальної здатності мітохондрій. Порушення функцій мітохондрій за умов гіпоксії спричиняє розвиток клітинної, тканинної, органної та системної патології. Таким чином, основою системних порушень в організмі вважається загальний енергетичний дистрес – синдром [14, 15, 16]. Тому дослідження процесів мітохондріального окиснення та їх порушень є дуже актуальним та важливим науковим напрямком для розуміння розвитку патологічних процесів в організмі за умов гіпоксії, тим більше у передчасно народжених дітей. Результати показників рівнів лактату, пірувату та співвідношення лактат/піруват у новонароджених контрольної групи представлені у табл. 1.

Таблиця 1

Рівень лактату, пірувату та співвідношення лактат/піруват у сироватці пуповинної крові ПНД контрольної групи (M±m)

Показники	Контрольна група (n=50)
Лактат (ммоль/л)	7,22±0,45
Піруват (ммоль/л)	4,58±0,31
Лактат/Піруват	9,64±1,60

Важливість визначення рівня лактату у крові новонароджених підтверджені рядом досліджень та практичним досвідом роботи. Вважається, що рівень лактату в артерії пуповини <3 ммоль/л асоціює з низькою ймовірністю розвитку неврологічної патології у передчасно народжених дітей. 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 факторами підвищеного ризику судинного синдрому, розвитку ГІЕ та церебрального паралічу в дитячому віці [7, 9, 16]. Піруват утворюється внаслідок переробки білків та вуглеводів і слугує джерелом енергії для клітин. Він вважається ключовим метаболітом вуглеводного обміну, який задіяний в циклі Кребса, за допомогою якого клітини виробляють енергію у вигляді АТФ. Співвідношення вмісту лактату й пірувату у сироватці крові вважається параметром виміру співвідно-

шення аеробних та анаеробних процесів. Збільшення співвідношення показнику лактат/піруват є свідчить за недостатність енергопостачання клітин та підтверджує домінування в організмі саме анаеробних метаболічних процесів [17, 18]. Враховуючи вище зазначене, дослідження показників лактату, пірувату та співвідношення лактат/піруват у сироватці пуповинної крові ПНД є дуже важливим для оцінки адаптаційних процесів під час народження. Виявлення порушень кисневого забезпечення у новонароджених дозволить провести своєчасну терапевтичну корекцію для забезпечення ефективної адаптації організму до умов позаутробного існування.

Проведені дослідження передбачали вивчення деяких показників ферментативної активності, які характеризують особливості енергетичного обміну як ефективності мітохондріального дихання. Отримані показники контрольної групи новонароджених представлені у табл. 2.

Таблиця 2

Показники енергетичного обміну у сироватці пуповинної крові ПНД контрольної групи (M±m)

Показники	Контрольна група (n=50)
СДГ (мкм ²)	3,76±0,35
ГФДГ (мкм ²)	5,78±0,55
НАДНД (мкм ²)	22,70±1,77

Ферментний статус лімфоцитів за показниками СДГ та ГФДГ є важливим, оскільки вважається універсальним індикатором стану організму на цитохімічному рівні. Визначення показників СДГ та ГФДГ дозволяє опосередковано оцінити резервні можливості адаптації, оскільки вони характеризують енергетичний потенціал клітин, зокрема їхня активність характеризує функцію клітинної ланки імунного захисту та є віддзеркаленням метаболічних порушень [9, 19]. Огляд даних наукової літератури щодо змін НАДНД показали дві експериментально відмінні та незалежні функції даного ферменту. Відзначається, що даний білок, з одного боку, спрямовуючи електрони до дихального ланцюга може сприяти активації мітохондріального дихання, з іншого боку, неконтрольоване зростання активності НАДНД може бути тригером проапоптичних механізмів у мітохондріях, що спричиняє загибель клітин шляхом апоптозу [14].

Баланс взаємодії про- та антиоксидантних механізмів в організмі дитини при народженні є одним з факторів повноцінної адаптації до умов позаутробного життя. Сучасні клініко-молекулярні дослідження показують, що поряд із механізмами ексайтотоксичності та запалення, ОС є одним з провідних механізмів формування тяжкості гіпоксичного ураження організму, що призводить у подальшому до формування функціональної та хронічної патології [12, 20]. При утворенні АМК під час транспорту електронів у мітохондріальному ди-

хальному ланцюжку повноцінне функціонування АОСЗ попереджає ураження клітинних структур. Дефіцит антиоксидантів за умов підвищеної продукції преоксидантів призводить до неконтрольованої активації вільнорадикальних і пероксидних реакцій з пошкодженням мембрани мітохондрій. Це спричиняє патологічні зміни структури й функції клітинних мембран систем органів, викликаючи тяжкі клінічні прояви дисадаптації у ПНД за умов реалізації антенатальних та перинатальних факторів ризику. [21, 22]

Отримані показники ВРО та АОСЗ організму в новонароджених дітей контрольної групи представлені в таблиці 3.

Синтез ферментів АОСЗ, поряд із загальною регуляторною відповіддю організму, можуть змінюватися як якісно, так і кількісно, залежно від активності ОС, що має кореляційну залежність з факторами ризику порушень адаптації при народженні та ступенем морфо-функціональної зрілості дитини. Вважається, що антиоксидантний потенціал плода значно нижчий, ніж у дітей старшого віку. У тому числі, доказана знижена ферментативна активність, які відповідають за інактивацію вільних радикалів (ВР). Результати опублікованих наукових досліджень свідчать, активність збільшення гестаційного віку при народженні корелює зі зростанням компонентів АОСЗ, зокрема відмічається підвищення активності ГП, КТ і СОД [23, 24].

Таблиця 3

Показників ВРО та АОСЗ у ПНД контрольної групи ($M \pm m$)

Показники	Контрольна група (n=50)
МА, мкмоль/л	15,3 $\pm$ 0,77
ОМБ, Е/г	63,4 $\pm$ 1,48
ЦП плазми, Е/г білку	61,8 $\pm$ 2,87
КТ плазми крові, Е/хв·г білку	5,0 $\pm$ 0,22
HS-групи еритроцитів, мкмоль/мл ер.маси	1,0 $\pm$ 0,04
HS-групи плазми крові, мкмоль/г білку	1,4 $\pm$ 0,06
ГП еритроцитів, мкмоль/хв·Нв	96,2 $\pm$ 4,81
GST плазми, мкмоль/хв·мг білку	5,3 $\pm$ 0,27
Г6ФДГ еритр., мкмоль/хв·Нв	6,3 $\pm$ 0,32
ГР еритроцитів, мкмоль/хв·Нв	3,6 $\pm$ 0,18

За даними літератури, ЦП є універсальним знешкоджувачем ВР. Він відновлює в крові супероксидні радикали до кисню та води, тим самим захищаючи від пошкодження фосфоліпідні структури мембран. ЦП може окиснювати різні субстрати, зокрема, катехоламіни, поліаміни, поліфеноли, серотонін, а також, перетворювати Fe^{2+} у Fe^{3+} . ЦП виконує роль універсальної позаклітинної пастки ВР і є одним з факторів нейроендокринної регуляції та природного захисту організму за умов гіпоксичного стресу [25]. КТ є гемвісним ферментом, локалізованим переважно у пероксисомах клітин, яка задіяна у знешкодженні нерадикальної активної форми кисню H_2O_2 . У окисненому стані КТ може діяти у якості пероксидази, каталізуючи окиснення спиртів та альдегідів, а також власно виступати джерелом утворення АМК [12, 25].

Найважливішою системою захисту організму від АФК є система глутатіону та глутатіонзалежних ферментів. Глутатіон є найважливішою редокс-системою, яка захищає організм від токсичної дії пероксидів. За умов стресової ситуації під час пологів для ПНД характерний саме глутатіондефіцитний стан, який супроводжується інтенсифікацією ПОЛ та окисненням білкових HS-груп [22, 23]. Ферменти ГП та GST приймають участь у захисті організму від токсичної дії пероксидів за умов гіпоксії. Основна частина ГП локалізована в цитозолі, інша – у мітохондріях. При зниженні рівня ГП відмічається недостатня стійкість організму до пошкодження ВР, що є причиною розвитку вільнорадикальних захворювань. Відновлення глутатіону відбувається за рахунок окиснення глюкозо-6-фосфату та 6-фосфоглюконату в пентозо-фосфатному циклі, що у свою чергу забезпечує утворення НАДФН. У регенерації глутатіону з окисненої у відновлену форму задіяні ферменти такі ферменти, як Г6ФД та ГР.

Посилення ОС при вторинній енергетичній недостатності, фаза якої розпочинається через 6-48 годин після початку гіпоксичної травми, характеризується посиленням ексатотоксичності, запалення та поглибленням мітохондріальної недостатності. Ішемія та реперфузія за умов гіпоксії, порушення процесів фосфорилування при передчасному народженні, спричиняють недостатність ланок мітохондріального дихання, що провокує надмірне неконтрольоване утворення

АФК [24]. Таким чином, дисбаланс механізмів антиоксидантного захисту при підвищеній активації ВРО є основною причиною, що провокує розвиток клітинного апоптозу та некрозу, що супроводжується клінічними ознаками тяжкої перинатальної патології та сприяє умовам формування її віддалених наслідків у подальші роки життя. Результати наукових досліджень засвідчують, що недоношені діти, на відміну від доношених, мають недостатність клітинного енергетичного забезпечення та знижену активність системи АОЗ, що при підвищеному рівні продуктів ВРО більш активно провокує розвиток цитолітичного синдрому. Вважається, що ОС є особливо шкідливим для мозку ПНД [25, 26].

Отримані результати наукових досліджень, представлені у роботі, вказують на необхідність продовження у подальшому комплексних наукових досліджень для визначення та обговорення критеріїв оцінки показників енергетичного обміну, показників ВРО та АОСЗ організму у ПНД для удосконалення методів діагностики та лікування у гострому періоді захворювань неонатального періоду та профілактики розвитку віддалених наслідків гіпоксичного ураження організму.

Висновки

1. Показники внутрішньоклітинного енергетичного обміну, прооксидантної та антиоксидантної системи захисту можуть бути рекомендовані для підтвердження норм фізіологічної адаптації організму у передчасно народжених дітей.

2. Діагностики дисметаболических змін на клітинному рівні сприятиме своєчасному виявленню патології на субклінічному етапі її розвитку, що дозволить обґрунтувати відповідну корекцію терапевтичних заходів.

3. Виявлення порушень обміну речовин за умов гіпоксії при передчасному народженні спрямовано на попередження віддалених наслідків перинатальної патології у подальші роки життя.

Перспективи подальших досліджень: Вивчення можливостей впровадження комплексу показників енергетичного забезпечення, системи вільнорадикального окиснення та антиоксидантної системи захисту у практичну неонатологію.

Література

1. Millar LJ, Shi L, Hoerder-Suabedissen A, Molnár Z. Neonatal Hypoxia Ischaemia: Mechanisms, Models, and Therapeutic Challenges. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:78. DOI: <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00078> PMID: 28533743; PMCID: PMC5420571.
2. 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: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00878-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00878-4) PMID: 37805217.
3. 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: <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00424> PMID: 23162470; PMCID: PMC3493883.
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: <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01308-3> PMID: 32112349
5. Piešová M, Mach M. Impact of perinatal hypoxia on the developing brain. *Physiol Res.* 2020;69(2):199-213. DOI: <https://doi.org/10.33549/physiolres.934198> PMID: 32199007; PMCID: PMC8565942.
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: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.035> PMID: 30954546; PMCID: PMC6791125.
7. Lembo C, Buonocore G, Perrone S. Oxidative Stress in Preterm Newborns. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(11):1672. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox10111672> PMID: 34829543; PMCID: PMC8614893
8. Годованець ОС. Маркери внутрішньоклітинного енергетичного забезпечення за умов гіпоксії у передчасно народжених дітей. *Здоров'я дитини – Zdorov'e Rebenka.* 2024;19(6):354-61. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.6.2024.1739>
9. Stoieva T, Titkova O, Sytnik V, Kartashova V, Synenko V, Radiuk, L. Коррекция метаболических нарушений при вторичном ацетонемическом синдроме в условиях острой респираторной вирусной инфекции у детей. *Здоровье ребенка.* 2021;13(8):736-42. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.8.2018.154153>
10. Maïza A, Hamoudi R, Mabondzo A. Targeting the Multiple Complex Processes of Hypoxia-Ischemia to Achieve Neuroprotection. *Int J Mol Sci.* 2024;25(10):5449. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25105449> PMID: 38791487; PMCID: PMC11121719.
11. Garcia-Martínez T, Gornatti DG, Ortiz M, Cañellas G, Heine-Suñer D, Vives-Bauzá C. The Triad of Blood-Brain Barrier Integrity: Endothelial Cells, Astrocytes, and Pericytes in Perinatal Stroke Pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2025;26(5):1886. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26051886> PMID: 40076511; PMCID: PMC11900453.
12. Perrone S, Tataranno ML, Beretta V, Buonocore G, Gitto E. Oxidative Stress in Fetuses and Newborns. *Antioxidants (Basel).* 2024;13(10):1157. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox13101157> PMID: 39456411; PMCID: PMC11505219.
13. S. Ten V, Stepanova AA, Ratner V, Neginskaya M, Niatsetskaia Z, Sosunov S, et al. Mitochondrial Dysfunction and Permeability Transition in Neonatal Brain and Lung Injuries. *Cells.* 2021;10(3):569. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10030569> PMID: 33807810; PMCID: PMC7999701.
14. 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;402(3):289-97. DOI: <https://doi.org/10.1515/hsz-2020-0254> PMID: 32769219.
15. 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;12(8):jkac115. DOI: <https://doi.org/10.1093/g3journal/jkac115> PMID: 35536221; PMCID: PMC9339270.
16. 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: <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.666398> PMID: 22348594.
17. Shah PS, Joynt C, Håkansson S, Narvey M, Navér L, Söderling J et al. Infants Born to Mothers Who Were SARS-CoV-2 Positive during Pregnancy and Admitted to Neonatal Intensive Care Unit. *Neonatology.* 2022;119(5):619-28. DOI: <https://doi.org/10.1159/000526313> PMID: 36088904; PMCID: PMC9747725.
18. Yilmaz A, Cebi MN, Yilmaz G, Karacaoglu G, Aydin SN, Perk Y, et al. Long-term neurodevelopmental effects of exclusively high cord lactate levels in term newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023;36(2):2284115. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2023.2284115> PMID: 37989542.
19. Shah PS, Barrett J, Claveau M, Cieslak Z, Makary H, Monterrosa L, et al. 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;227(1):85.e1-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.01.001> PMID: 34999082.
20. Kalpage HA, Wan J, Morse PT, Zurek MP, Turner AA, Khobeir A et al. Cytochrome c phosphorylation: Control of mitochondrial electron transport chain flux and apoptosis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2020;121:105704. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2020.105704> PMID: 32023432; PMCID: PMC7044036.
21. Saugstad OD. Oxygenation of the newborn. The impact of one molecule on newborn lives. *J Perinat Med.* 2022;51(1):20-6. doi: <https://doi.org/10.1515/jpm-2022-0259> PMID: 35848535.
22. 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;22(22):12504. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms222212504> PMID: 34830385; PMCID: PMC8625766.
23. 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;98(5):455-62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2021.11.008> PMID: 34953780; PMCID: PMC9510798.
24. González-Candia A, Arias PV, Aguilar SA, Figueroa EG, Reyes RV, Ebensperger G, et al. Melatonin Reduces Oxidative Stress in the Right Ventricle of Newborn Sheep Gestated under Chronic Hypoxia. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(11):1658. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox10111658> PMID: 34829529; PMCID: PMC8614843.
25. Graziosi A, Perrotta M, Russo D, Gasparroni G, D'Egidio C, Marinelli B, et al. Oxidative Stress Markers and the Retinopathy of Prematurity. *J Clin Med.* 2020;9(9):2711. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9092711> PMID: 32825796; PMCID: PMC7563779.
26. Dantas GN, Santarosa BP, Santos VH, Hooper HB, Micai RA, Sinzato YK, et al. Oxidative stress biomarkers in newborn calves: Comparison among artificial insemination, in vitro fertilization and cloning. *Anim Reprod Sci.* 2020;219:106538. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2020.106538> PMID: 32828412.

FEATURES OF INTRACELLULAR ENERGY METABOLISM, PRO-OXIDANT AND ANTIOXIDANT SYSTEMS UNDER BIRTH-RELATED STRESS IN PRETERM INFANTS

O. Godovanets, Yu. Nechytailo

Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)**Summary.**

The adaptation and health status of children from birth depend on the ability of the body's regulatory systems to adjust to extrauterine conditions. Morphofunctional immaturity in preterm birth is a predictor of impaired adaptation. The adverse effects of perinatal hypoxia contribute to perinatal pathology, necessitating an understanding of pathophysiological mechanisms to guide timely diagnostic and therapeutic interventions.

Aim of the study. To establish reference values for intracellular energy metabolism, pro-oxidant activity, and antioxidant defense systems in preterm infants with a gestational age of 34-36% weeks exhibiting satisfactory postnatal adaptation.

Materials and methods. A clinical and laboratory study was conducted in 50 preterm infants (gestational age 34-36% weeks) with satisfactory birth conditions. Laboratory assessments included: energy metabolism (glycerol-3-phosphate dehydrogenase, succinate dehydrogenase, NADH dehydrogenase in blood lymphocytes; serum lactate/pyruvate; aerobic respiration ratio, electron transport chain efficiency); pro-oxidant system (malondialdehyde, oxidative protein modification in blood plasma); antioxidant defense system (catalase, ceruloplasmin, SH-groups, glucose-6-phosphate dehydrogenase, glutathione peroxidase, glutathione reductase, glutathione-S-transferase).

The study adhered to biomedical ethics guidelines (research protocol approved 12.09.2015), with informed parental consent. Statistical analysis was performed using licensed software (*Statistica v.7, Microsoft Excel with AtteStat v.12.5, MedCalc v.16.1*). Normally distributed quantitative data were compared via Student's t-test; $p < 0.05$ was considered statistically significant. The study was part of planned research at the Department of Pediatrics, Neonatology, and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University.

Results and discussion. Clinical adaptation features were analyzed in preterm neonates (34-36% weeks). Despite somatic pathology and maternal risk factors during pregnancy/delivery, infants had Apgar scores of 8-10. Respiratory, cardiovascular, and other systems adapted physiologically, indicating adequate regulatory responses. Analyzed parameters of intracellular metabolism (energy supply, pro-/antioxidant systems) may serve as reference values to assess metabolic dysfunction severity in preterm infants under hypoxic conditions. Early detection of subclinical changes enables therapeutic correction, preventing neonatal dysadaptation and mitigating long-term hypoxic sequelae.

Conclusions: 1. Intracellular energy metabolism, pro-oxidant, and antioxidant parameters may confirm physiological adaptation norms in preterm infants. 2. Cellular-level dysmetabolism diagnostics facilitate early subclinical pathology detection, justifying targeted therapeutic adjustments. 3. Identifying hypoxia-induced metabolic disturbances in preterm birth aims to prevent long-term perinatal pathology consequences.

Key words: Newborns; Preterm Infants; Hypoxia; Mitochondrial Dysfunction; Energy Metabolism; Pro-Oxidant System; Antioxidant Defense System.

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>

Нечитайло Юрій Миколайович – д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: Yunech02@i.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3050-961X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57218173927>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/B-4404-2017>

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>

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

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

Yuriy Nechytailo – MD, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: Yunech02@i.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3050-961X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57218173927>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/B-4404-2017>



Надійшло до редакції 27.01.2025 р.
Підписано до друку 20.03.2025 р.