

# РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ

УДК 616-053.31:616.8-009-074:616-053.31-083.98

DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.6

Г. А. Павлишин, І. М. Саранук, У. В. Сатурська

БІОМАРКЕРИ НЕОНАТАЛЬНОГО  
ТА МАТЕРИНСЬКОГО СТРЕСУ  
У ВІДДІЛЕННІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ  
НОВОНАРОДЖЕНИХТернопільський національний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського  
МОЗ України (м. Тернопіль, Україна)

## Резюме.

Лікування новонароджених у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТН) супроводжується багатофакторним стресовим навантаженням, яке несприятливо позначається як на фізичному, психологічному стані немовлят, так і на психоемоційному стані їхніх матерів. У зв'язку з цим набуває актуальності застосування неінвазивних методів дослідження біомаркерів стресу.

**Мета дослідження** – оцінити неонатальний та материнський стрес у ВІТН шляхом визначення показників функціонального стану симпатoadреналої та серотонінергічної систем, проаналізувати фактори, що його індукують.

**Матеріали та методи.** У дослідження було включено 117 новонароджених, що знаходилися на лікуванні у ВІТН обласного перинатального центру. Дітей було поділено на 3 групи залежно від їх гестаційного віку при народженні: перша група – (< 32 тижнів) – глибоко недоношені (ГНН) – 35 дітей, друга група – (≥ 32 тижнів) – помірно та пізні недоношені (ПНН) – 61 дитина, третя група – доношені новонароджені – 21 дитина. Вивчали такі біомаркери стресу, як 5-гідроксіндолоцтова кислота (5-НІАА) – метаболіт серотоніну, функціональний маркер серотонінергічної системи та слинна альфа-амілаза (sAA) – біомаркер симпато-адреналої системи, що відображає реакцію симпатичного відділу вегетативної нервової системи на стрес. Інформовану згоду на участь у дослідженні отримано від батьків усіх дітей. Роботу виконано з дотриманням принципів Гельсінської декларації. Дослідження схвалено комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України (протокол № 73 від 03 квітня 2023 року). Статистичну обробку даних проведено за допомогою програми «STATISTICA 13.0. WINDOWS» з розрахунком медіани (Me), верхнього (Uq) та нижнього (Lq) квартилю. Для порівняння числових характеристик з неправильним розподілом величин використовували U-тест Манна-Уїтні (для двох незалежних груп), тест Краскела-Уолліса (для трьох незалежних груп) й критерій Вількоксона (W) – для двох залежних груп. Дані вважали достовірними при  $p < 0,05$ . Наукове дослідження виконано у межах науково-дослідної роботи «Оцінка неонатального та батьківського стресу у відділенні інтенсивної терапії новонароджених, способи їх корекції», № державної реєстрації 0123U100063, терміни виконання: 12.2022 р. – 11.2025 р.

**Результати дослідження та їх аналіз.** У ГНН рівень 5-НІАА у сечі зростав після контакту «шкіра до шкіри» (КШШ) з 2,064 [1,423; 3,402] до 4,366 [2,592, 9,468] мг/л ( $p=0,008$ ), у групі ПНН – з 2,247 [1,530; 3,217] до 5,001 [2,812; 9,567] мг/л ( $p < 0,001$ ), у доношених з 2,452 [1,861; 5,587] до 4,293 [3,565; 8,420] мг/л, проте дані не були статистично достовірними ( $p=0,075$ ). Зниження рівня 5-НІАА асоціювалося з такими неонатальними станами у передчасно народжених немовлят, як низька оцінка за шкалою Апгар (< 7 балів), потреба в реанімації, введенні сурфактанту; штучною вентиляцією легень, внутрішньошлунковими крововиливами, некротизуючим ентероколітом, відкритою артеріальною протокою, анемією, неонатальною жовтяницею, що потребувала корекції фототерапією. У групі дітей < 32 тижнів слинна альфа-амілаза після КШШ знижувалася з 52,74 [38,54; 107,10] до 19,65 [15,15; 26,98] од/мл ( $p=0,001$ ), у дітей ≥ 32 тижнів – з 71,49 [34,98; 106,46] до 23,51 [17,39; 34,36] од/мл ( $p < 0,001$ ), у доношених – з 84,24 [61,25; 101,03] до 31,37 [25,62; 42,78] од/мл ( $p < 0,005$ ); у матерів новонароджених відповідно – у групі ГНН рівень sAA знижувався з 88,85 [51,66; 109,90] до 34,13 [23,59; 57,45] од/мл ( $p=0,033$ ), у ПНН – з 68,85 [42,30; 98,64] до 25,03 [17,30; 29,59] од/мл ( $p < 0,001$ ), а у матерів доношених дітей – з 79,34 [54,21; 92,77] до 38,29 [22,88; 47,50] од/мл ( $p < 0,005$ ). Грудне вигодовування у ВІТН додатково знижувало рівень материнського стресу, при цьому sAA до КШШ у матерів становив 49,20 [28,19; 75,64] од/мл, порівняно з тими, що годували дитину сумішшю 105,90 [80,41; 148,10] од/мл ( $p=0,046$ ).

**Висновок.** Контакт «шкіра до шкіри» та спільне перебування матері й дитини у ВІТН є доказовими методами, які ефективно знижують рівень стресу як у матерів, так і в новонароджених, що відображається за допомогою маркерів активності серотонінергічної та симпатоадреналої систем. Також виявлено зв'язок неонатальної захворюваності з підвищеним рівнем стресу. Грудне вигодовування передчасно народжених немовлят у ВІТН асоціюється зі значним зниженням материнського стресу.

**Ключові слова:** неонатальний стрес; материнський стрес, контакт «шкіра до шкіри» (КШШ), відділення інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН), 5-гідроксіндолоцтова кислота (5-НІАА), слинна альфа-амілаза (sAA).

## Вступ

Лікування новонароджених у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТН) є важливим компонентом сучасної неонатальної допомоги, особливо для передчасно народжених дітей [1, 2]. Однак умови ВІТН пов'язані з численними несприятливими впливами як на фізичний та психоемоційний стан немовлят, так і на психологічне благополуччя їх матерів [3, 4]. У сучасних досліджен-

нях значну увагу приділяють вивченню біомаркерів стресу, які дозволяють оцінити його рівень об'єктивно й визначити вплив на стан здоров'я [5, 6].

Дослідження гормонів стресу у новонароджених та матерів у ВІТН набуває особливої актуальності через високу вразливість цієї популяції до дії різноманітних стресових факторів [7]. Неінвазивне визначення маркерів стресу у біологічних рідинах, таких як слина та

сеча, дозволяє оцінювати реакцію на стресові фактори без додаткового травмування дитини [6].

Рівень 5-гідроксіндолаоцтової кислоти (5-НІАА) в біологічних рідинах відображає інтенсивність метаболізму серотоніну та функціональний стан серотонінергічної нейротрансмісії [8]. У новонароджених серотонінергічна система характеризується функціонально незрілістю, що зумовлює її підвищену чутливість до перинатальних стресових чинників [9].

Слинна альфа-амілаза (sAA) є неінвазивним біомаркером активності симпат-адреналової системи, що відображає реакцію організму на стрес-індуковану активацію вегетативної нервової системи (симпатичного відділу) і широко застосовується у психофізіологічних дослідженнях для оцінки реакції на стресові стимули [10, 11].

**Мета дослідження** – оцінити неонатальний та материнський стрес у ВІТН шляхом визначення показників функціонального стану симпатoadреналової та серотонінергічної систем, проаналізувати фактори, що його індукують.

### Матеріали та методи

У дослідження було включено 117 новонароджених, що знаходились на лікуванні у ВІТН ТОКПЦ «Мати і дитина». Дітей було поділено на 3 групи залежно від їх гестаційного віку при народженні: до першої групи (< 32 тижнів) – глибоко недоношені (ГНН) увійшли 35 дітей; до другої групи (> 32 тижнів) – помірно та пізні недоношені (ПНН) – 61 дитина; до третьої групи – доношені новонароджені – 21 дитина.

Для кількісного визначення концентрації біомаркерів стресу у біологічних рідинах: 5-НІАА у сечі новонароджених та sAA у слині новонароджених та їх матерів використовували імуноферментний аналіз (ІВЛ

International GmbH, Гамбург, Німеччина). Забір слини та сечі у новонароджених, а також слини у їх матерів здійснювали до та після контакту «шкіра до шкіри» (КШШ) чи спільного перебування з матір'ю протягом не менше 60 хвилин на добу впродовж 7 днів. Інформовану згоду на участь у дослідженні отримано від батьків усіх дітей. Роботу виконано з дотриманням принципів Гельсінської декларації. Дослідження схвалено комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України (протокол № 73 від 03 квітня 2023 року).

Статистичну обробку даних проведено за допомогою програми «STATISTICA 13.0. WINDOWS» з розрахунком медіани (Me), верхнього (Uq) та нижнього (Lq) квартилю. Для порівняння числових характеристик з неправильним розподілом величин використовували U-тест Манна-Уїтні (для двох незалежних груп), тест Краскела-Уолліса (для трьох незалежних груп) й критерій Вілкоксона (W) – для двох залежних груп. Дані вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

Наукове дослідження виконано у межах науково-дослідної роботи «Оцінка неонатального та батьківського стресу у відділенні інтенсивної терапії новонароджених, способи їх корекції», № державної реєстрації 0123U100063, терміни виконання: 12.2022 р. – 11.2025 р.

### Результати дослідження та їх обговорення

Проведено детальний аналіз ante- та інтра- та постнатальних факторів, а також порівняння їх між групами новонароджених. Зокрема серед материнських факторів у всіх досліджуваних групах найбільш поширеними були обтяжений акушерський анамнез у матері (викидні, завмерлі вагітності, ускладнення під час попередніх вагітностей), дисфункція плаценти, анемія, соматичні патології (Табл. 1).

Таблиця 1

Загальна характеристика немовлят відповідно до гестаційного віку – материнські фактори

Показник, [n (%)]	< 32 тижнів (ГНН), n=35	> 32 тижнів (ПНН), n=61	Доношені новонароджені, n=21	Критерій Краскела-Уолліса, p
Вагітність				
1	12 (34,29)	18 (29,51)	10 (47,62)	H=2,26; p=0,323
≥ 2	23 (65,71)	43 (70,49)	11 (52,38)	
Пологи				
1	15 (42,86)	26 (42,62)	10 (47,62)	H=0,16; p=0,919
≥ 2	20 (57,14)	35 (57,38)	11 (52,38)	
Природні пологи	12 (34,29)	17 (27,87)	14 (66,67)	H=10,16; p=0,006*
Кесарський розтин	23 (65,71)	44 (72,13)	7 (33,33)	
Вагітність:				
Одноплідна	28 (80,00)	38 (62,30)	21 (100,00)	H=12,38; p=0,002*
Багатоплідна	7 (20,00)	23 (37,70)	0 (0,00)	
Обтяжений акушерський анамнез	20 (57,14)	35 (57,38)	5 (23,81)	H=7,26; p=0,027*
Екстракорпоральне запліднення	5 (14,29)	10 (16,39)	0 (0,0)	H=3,82; p=0,148
Прееклампсія, гестаційна гіпертензія	7 (20,0)	22 (36,07)	5 (23,81)	H=3,10; p=0,212
Дисфункція плаценти	26 (74,29)	49 (80,33)	16 (76,19)	H=0,52; p=0,778
Анемія	12 (34,29)	30 (49,18)	12 (57,14)	H=3,20; p=0,202
Багатоводдя	8 (22,86)	12 (19,67)	5 (23,81)	H=0,22; p=0,894
Маловоддя	2 (5,71)	6 (9,84)	1 (4,76)	H=0,83; p=0,656
ГРВІ	5 (14,29)	15 (24,59)	8 (38,1)	H=4,08; p=0,130
Соматична патологія	17 (48,57)	30 (49,18)	11 (52,38)	H=0,08; p=0,959
Захворювання щитоподібної залози	7 (20,0)	10 (16,39)	4 (19,04)	H=0,22; p=0,898
Гестаційний діабет	5 (14,29)	1 (1,64)	0 (0,0)	H=8,62; p=0,013*
Інфекція СВШ	0 (0,0)	6 (9,84)	4 (19,04)	H=6,31; p=0,043*
Хронічна TORCh-інфекція	2 (5,71)	1 (1,64)	0 (0,0)	H=2,13; p=0,344
Гінекологічні інфекції	0 (0,0)	4 (6,56)	1 (4,76)	H=2,33; p=0,312
Кровотеча, гематома	10 (28,57)	19 (31,15)	4 (19,04)	H=1,12; p=0,570
Дистрес плода	6 (17,14)	13 (21,31)	2 (9,52)	H=1,48; p=0,476

Примітка 1. H – критерій Краскела-Уолліса, p – достовірність для критерію Краскела-Уолліса.

Примітка 2. \* – статистично достовірні результати.

Серед неонатальних факторів у групах ГНН та ПНН найчастіше зустрічалися оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині < 7 балів, потреба у реанімації після народження, введенні сурфактанту; респіраторний дистрес-синдром (РДС), некротизуючий ентероколіт (НЕК),

внутрішньошлункові крововиливи (ВШК II, III, IV ступеня), анемія з потребою гемотрансфузії, СРАР-терапія. У всіх групах новонароджених також часто зустрічалися патологічна неврологічна симптоматика, неонатальний сепсис, жовтяниця (Табл. 2).

Таблиця 2

Загальна характеристика немовлят відповідно до гестаційного віку – неонатальні фактори

Показник, [n (%)]	< 32 тижнів (ГНН), n=35	> 32 тижнів (ПНН), n=61	Доношені новонароджені, n=21	Критерій Краскела-Уолліса, p
Стать хлопчик	25 (71,43)	35 (57,38)	10 (47,62)	H=3,39; p=0,184
дівчинка	10 (25,57)	26 (42,62)	11 (52,38)	
Оцінка по шкалі Апгар на 1-й хв < 7	26 (74,29)	15 (24,59)	6 (28,57)	H=24,08; p=0,000*
Оцінка по шкалі Апгар на 5-й хв < 7	11 (31,43)	4 (6,56)	5 (23,81)	H=10,43; p=0,005*
Реанімаційні заходи після народження	24 (68,57)	11 (18,03)	4 (19,05)	H=27,67; p=0,000*
Респіраторний дистрес-синдром	35 (100,0)	37 (60,66)	0 (0,0)	H=55,02; p=0,000*
Сурфактант	22 (62,86)	3 (4,92)	1 (4,76)	H=47,30; p=0,000*
Бронхолегенва дисплазія	16 (45,71)	1 (1,64)	0 (0,0)	H=40,06; p=0,000*
Ранній сепсис	6 (17,14)	4 (6,56)	3 (14,29)	H=2,76; p=0,252
Пізній сепсис	15 (42,86)	24 (39,34)	9 (42,86)	H=0,15; p=0,929
Некротизуючий ентероколіт	13 (37,14)	18 (29,51)	1 (4,76)	H=7,16; p=0,028*
Неврологічна симптоматика (судоми, збудження, пригнічення, кома)	35 (100,0)	53 (86,89)	20 (95,23)	H=5,65; p=0,059
Внутрішньошлунковий крововилив (II, III, IV ст.)	15 (42,86)	9 (14,75)	5 (23,81)	H=9,35; p=0,009*
Неонатальна жовтяниця	19 (54,29)	51 (83,61)	10 (47,62)	H=13,82; p=0,001*
Відкрита артеріальна протока	12 (34,29)	9 (14,75)	1 (4,76)	H=8,79; p=0,012*
Ретинопатія	16 (45,71)	8 (13,11)	0 (0,0)	H=20,92; p=0,000*
Анемія	18 (51,43)	20 (32,79)	2 (9,09)	H=10,27; p=0,006*
СРАР	34 (97,14)	44 (72,13)	7 (33,33)	H=26,68; p=0,000*
ШВЛ	17 (48,57)	7 (11,48)	8 (38,1)	H=16,74; p=0,000*

Примітка 1. H – критерій Краскела-Уолліса, p – достовірність для критерію Краскела-Уолліса.

Примітка 2. \* – статистично достовірні результати. Таблиця 3. Асоціація рівня 5-НІАА у сечі до КШШ у дітей різного гестаційного віку з наявністю певних факторів неонатального анамнезу

Було проведено дослідження ефективності КШШ, як основного методу корекції стресу у ВІТН для недоношених новонароджених та спільного перебування з матір'ю для доношених новонароджених шляхом аналізу рівня 5-НІАА та sAA.

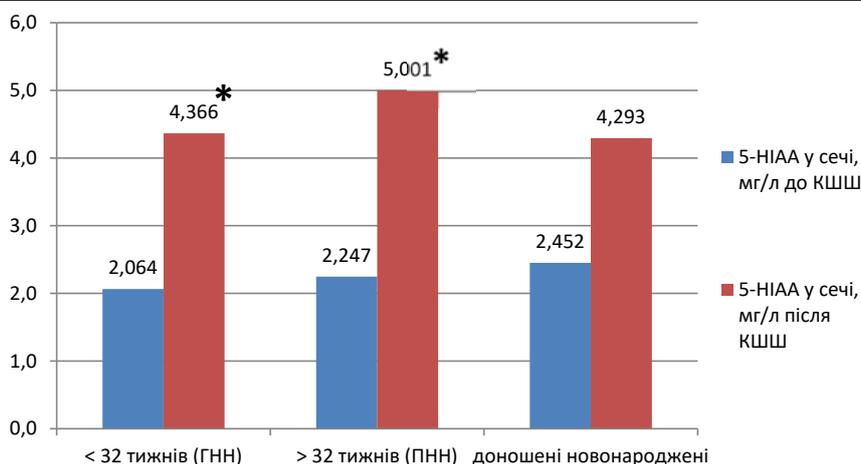
Проведений аналіз метаболіту серотоніну – 5-НІАА у сечі новонароджених дозволив оцінити вплив контакту «шкіра до шкіри» з матір'ю на активність серотонінергічної системи як одного з компонентів стресової відповіді у дітей різного гестаційного віку. У групі новонароджених < 32 тижнів рівень 5-НІАА до КШШ становив 2,064 [1,423; 3,402] мг/л. Після КШШ – його значення зростало до 4,366 [2,592; 9,468] мг/л (p=0,008), що свідчить про активацію метаболізму серотоніну та зменшення стресового навантаження. Аналогічний вплив простежувався у групі дітей ≥ 32 тижнів гестації: рівень 5-НІАА підвищився з 2,247 [1,530; 3,217] мг/л до 5,001 [2,812; 9,567] мг/л (p<0,001). Це підкреслює високу чутливість серотонінергічної системи немовлят до заспокійливого впливу контакту з матір'ю під час лікування у ВІТН. У доношених новонароджених спостерігалася тенденція до зростання рівня метаболіту (з 2,452 [1,861; 5,587] мг/л до 4,293 [3,565; 8,420] мг/л) після спільного перебування з матір'ю, однак зміни не досягли статистичної значущості (p=0,075). Це може бути пов'язано з уже сформованими компенсаторними механізмами регуляції стресу (Рис. 1).

Встановлено зв'язок рівнів 5-НІАА з певними факторами неонатального анамнезу. Зокрема виявлена асоціація рівня 5-НІАА у сечі новонародженого з оцінкою

за шкалою Апгар на 1 хвилині. Новонароджені, у яких вона була <7 балів, мали нижчі показники 5-НІАА до КШШ порівняно з тими, у яких було >7 балів у групах ГНН – 1,830 [1,418; 2,701] мг/л і 3,027 [1,710; 4,432] мг/л (p=0,048) та ПНН – 1,651 [1,220; 2,499] мг/л і 2,572 [1,736; 4,694] мг/л (p=0,042). У групі доношених новонароджених ця тенденція не прослідковувалася. Нижчий рівень 5-НІАА також асоціювався із оцінкою за шкалою Апгар на 5 хвилині <7 балів, проте ці дані не підтверджувались статистично, що може бути пов'язано з малою кількістю дітей, у яких на 5 хвилині оцінка за шкалою Апгар була <7 балів (Табл. 3).

У групі глибоко недоношених дітей, яким проводились реанімаційні заходи, медіанний рівень 5-НІАА у сечі становив 1,812 [1,414; 2,407] мг/л порівняно 2,994 [1,813; 3,709] мг/л (p=0,046) у дітей, які не потребували реанімаційних заходів. У групі помірно недоношених немовлят цей показник становив 1,400 [1,064; 1,783] мг/л і 2,619 [1,869; 4,694] мг/л (p=0,003), у немовлят, яким не проводились реанімаційні заходи.

Медіанні рівні 5-НІАА були достовірно нижчими у новонароджених < 32 тижнів гестації з такими постнатальними факторами, як введення сурфактанту, ВШК (II, III, IV ступеня). Так у дітей, яким введено сурфактант, показник 5-НІАА становив 1,607 [1,414; 2,407] мг/л тоді, як у тих, які не потребували – 2,994 [1,813; 3,709] мг/л (p=0,044). У новонароджених з ВШК відзначався нижчий рівень 5-гідроксиіндолооцтової кислоти у сечі – 1,423 [1,174; 2,407] мг/л порівняно з дітьми без ВШК, у яких цей показник становив 2,392 [1,813; 3,644] мг/л (p=0,041).



**Рис. 1.** Вплив КШШ на рівень 5-НІАА у новонароджених різного гестаційного віку

Примітка. \* –  $p$  (до та після КШШ)  $< 0,05$ .

**Таблиця 3**

**Асоціація рівня 5-НІАА у сечі до КШШ у дітей різного гестаційного віку з наявністю певних факторів неонатального анамнезу**

Фактори неонатального анамнезу	Так (+)/ ні (-)	5-НІАА у сечі до КШШ, мг/л Ме [Lq; Uq]		
		< 32 тижнів (ГНН)	> 32 тижнів (ПНН)	доношені новонароджені
Оцінка по шкалі Апгар на 1 хв < 7	+	1,830 [1,418; 2,701]	1,651 [1,220; 2,499]	2,428 [1,861; 5,587]
	-	3,027 [1,710; 4,432]	2,572 [1,736; 4,694]	3,114 [1,805; 5,994]
	$p$	$p=0,048^*$	$p=0,042^*$	$p=0,095$
Оцінка по шкалі Апгар на 5 хв < 7	+	1,563 [1,414; 3,268]	2,499 [1,291; 6,085]	2,428 [1,861; 5,587]
	-	2,374 [1,607; 3,644]	2,243 [1,530; 3,217]	3,114 [1,805; 5,994]
	$p$	$p=0,310$	$p=0,094$	$p=0,948$
Реанімація після народження	+	1,812 [1,414; 2,407]	1,400 [1,064; 1,783]	2,452 [1,158; 8,213]
	-	2,994 [1,813; 3,709]	2,619 [1,869; 4,694]	3,102 [2,075; 5,230]
	$p$	$p=0,046^*$	$p=0,003^*$	$p=0,135$
Введення сурфактанту	+	1,607 [1,414; 2,407]	1,405 [1,405; 1,405]	8,213 [8,213; 8,213]
	-	2,994 [1,813; 3,709]	2,373 [1,541; 3,589]	2,440 [1,861; 4,873]
	$p$	$p=0,044^*$	$p=0,995$	$p=1,000$
ВШК	+	1,423 [1,174; 2,407]	1,551 [0,826; 2,247]	2,452 [1,550; 5,715]
	-	2,392 [1,813; 3,644]	2,510 [1,530; 3,960]	3,209 [2,396; 4,788]
	$p$	$p=0,041^*$	$p=0,169$	$p=0,074$
НЕК	+	2,110 [1,688; 2,839]	1,530 [1,291; 2,239]	-
	-	2,064 [1,399; 3,590]	2,634 [1,765; 5,193]	-
	$p$	$p=0,783$	$p=0,042^*$	-
Неонатальна жовтяниця + фототерапія	+	1,830 [1,422; 3,644]	2,212 [1,519; 3,078]	1,861 [1,223; 5,715]
	-	2,344 [1,607; 2,994]	3,044 [2,247; 7,140]	3,221 [2,396; 5,230]
	$p$	$p=0,838$	$p=0,048^*$	$p=0,098$
ВАП	+	1,812 [1,423; 2,407]	1,291 [0,845; 1,508]	1,223 [1,223; 1,223]
	-	2,374 [1,422; 3,709]	2,510 [1,765; 4,327]	3,114 [2,288; 5,587]
	$p$	$p=0,371$	$p=0,033^*$	$p=1,000$
Анемія з потребою в гемотрансфузії	+	1,830 [1,422; 3,268]	1,508 [1,220; 2,572]	1,158 [1,158; 1,158]
	-	2,345 [1,607; 3,644]	2,608 [1,952; 5,193]	3,114 [2,288; 5,587]
	$p$	$p=0,501$	$p=0,028^*$	$p=1,000$
ШВЛ	+	1,812 [1,414; 2,374]	1,177 [1,133; 1,220]	2,440 [2,364; 3,775]
	-	2,410 [1,607; 3,709]	2,499 [1,551; 3,960]	3,990 [1,861; 5,715]
	$p$	$p=0,118$	$p=0,049^*$	$p=0,068$

Примітка 1.  $p$  – достовірність для  $U$ -тесту Манна-Уїтні.

Примітка 2. \* – статистично достовірні результати.

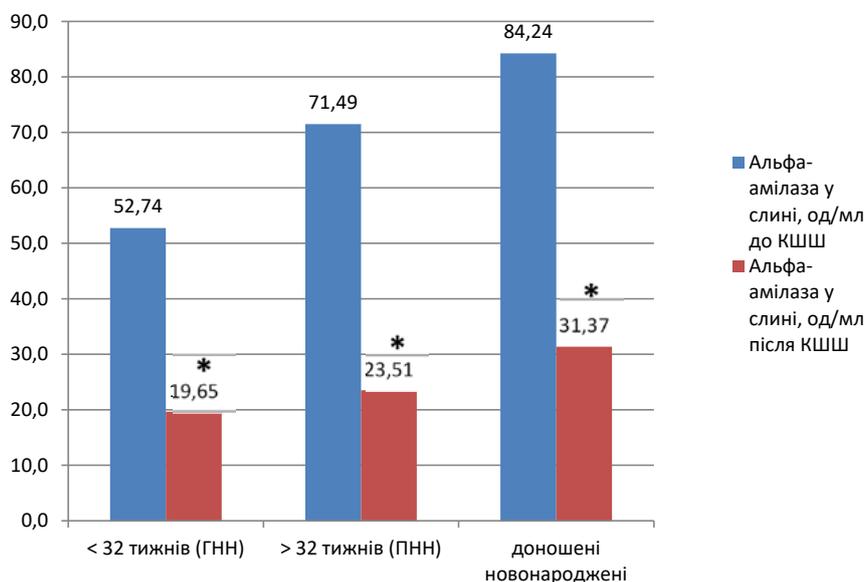
У групі помірно недоношених новонароджених з ознаками НЕКу, відкритої артеріальної протоки (ВАП), неонатальною жовтяницею з потребою фототерапії, анемією з потребою гемотрансфузії спостері-

галися низькі показники 5-НІАА. Так, у немовлят з некротизуючим ентероколітом рівень 5-НІАА у сечі становив 1,530 [1,291; 2,239] мг/л, тоді як у дітей без ознак НЕКу – 2,634 [1,765; 5,193] мг/л ( $p=0,042$ ). У дітей із

неонатальною жовтяницею, яка потребувала фототерапії рівень 5-НІАА становив 2,212 [1,519; 3,078] мг/л, тоді як у немовлят без проявів жовтяниці – 3,044 [2,247; 7,140] мг/л ( $p=0,048$ ). У новонароджених з ВАП рівень 5-НІАА – 1,291 [0,845; 1,508] мг/л порівняно з дітьми без ознак ВАПу – 2,510 [1,765; 4,327] мг/л ( $p=0,033$ ). У дітей з анемією новонароджених рівень 5-НІАА у сечі був 1,508 [1,220; 2,572] мг/л, тоді як у дітей без анемії – 2,608 [1,952; 5,193] мг/л ( $p=0,028$ ). Медіанний рівень 5-НІАА у групі ПНН, яким проводилась штучна вентиляція легень (ШВЛ), був достовірно нижчим – 1,177 [1,133; 1,220] мг/л, ніж у дітей без ШВЛ – 2,499 [1,551; 3,960] мг/л ( $p=0,049$ ).

Аналізували рівень слинної альфа-амілази для оцінки активності симпато-адреналової системи та ефективності КШШ, як методу зменшення впливу стресу у ВІТН. У немовлят, народжених < 32 тижнів гестації, базовий рівень альфа-амілази становив 52,74

[38,54; 107,10] од/мл. Після КШШ його значення достовірно знижувалося – до 19,65 [15,15; 26,98] од/мл ( $p=0,001$ ), що свідчить про суттєве зменшення симпатичної активації й покращення регуляції стресової відповіді. У групі немовлят із гестаційним віком  $\geq 32$  тижнів рівень альфа-амілази зменшувався з 71,49 [34,98; 106,46] од/мл до 23,51 [17,39; 34,36] од/мл ( $p<0,001$ ), що підтверджує високу ефективність КШШ у зниженні стресу в передчасно народжених дітей. У доношених малюків вихідний рівень альфа-амілази був вищим порівняно з недоношеними – 84,24 [61,25; 101,03] од/мл, однак після спільного перебування з матір'ю також спостерігалось достовірне його зниження до 31,37 [25,62; 42,78] од/мл ( $p<0,005$ ). Це вказує на універсальність антистресового ефекту КШШ та спільного перебування з матір'ю (для доношених малюків), що проявляється незалежно від ступеня зрілості новонародженого (Рис. 2).



**Рис. 2. Вплив КШШ на рівень стресу – визначення альфа-амілази у слині новонародженого**

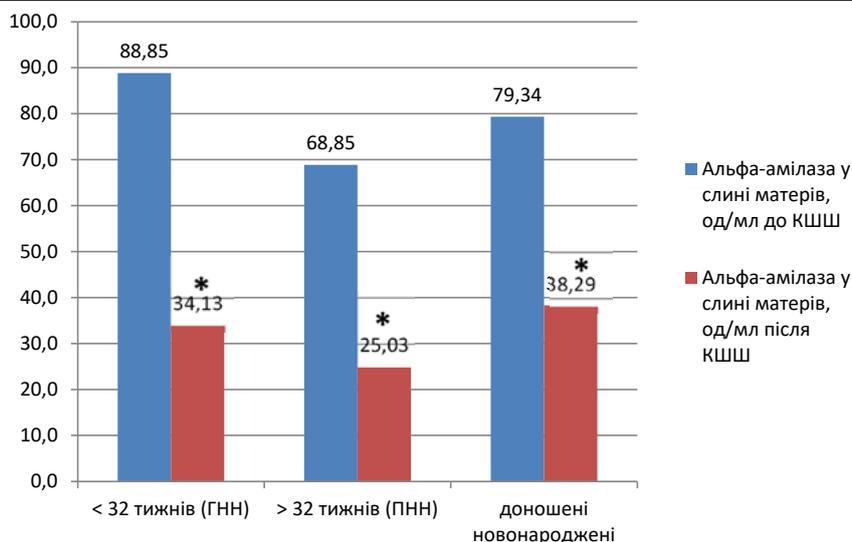
Примітка. \* –  $p$  (до та після КШШ)  $< 0,05$ .

У матерів немовлят < 32 тижнів гестації, базовий рівень альфа-амілази у слині становив 88,85 [51,66; 109,90] од/мл. Після КШШ його значення достовірно знизилось до 34,13 [23,59; 57,45] од/мл ( $p=0,033$ ), що свідчить про ефективне зменшення симпатичної активації та зниження рівня стресу. У групі матерів немовлят з гестаційним віком  $\geq 32$  тижнів спостерігалось аналогічне достовірне зниження альфа-амілази: з 68,85 [42,30; 98,64] од/мл до 25,03 [17,30; 29,59] од/мл ( $p<0,001$ ), що підтверджує високу ефективність КШШ у регуляції стресової відповіді. У матерів доношених новонароджених вихідний рівень альфа-амілази був 79,34 [54,21; 92,77] од/мл, після спільного перебування з матір'ю спостерігалось достовірне його зниження до 38,29 [22,88; 47,50] од/мл ( $p<0,005$ ). Таким чином, КШШ та спільне перебування з новонародженим забезпечує достовірне зменшення рівня альфа-амілази у слині матерів у всіх досліджуваних групах, що відображає ефективне зниження стресу та симпатичної активації (Рис. 3).

Встановлено, що рівень sAA у матерів, які годували немовлят < 32 тижнів гестації грудним молоком був

нижчим – 49,20 [28,19; 75,64] од/мл, порівняно з тими, які не годували 105,90 [80,41; 148,10] од/мл ( $p=0,046$ ). У групах помірно недоношених та доношених новонароджених спостерігалась така ж тенденція, проте дані не були статистично достовірними.

У нашому дослідженні встановлено, що КШШ та спільне перебування з матір'ю призводять до достовірних змін рівня біомаркерів стресової відповіді у новонароджених різного гестаційного віку, що узгоджується з сучасними даними літератури [12, 13]. Зокрема, рівні метаболіту серотоніну 5НІАА у сечі значно підвищувався після КШШ у ГНН ( $p=0,008$ ) та ПНН ( $p<0,001$ ), тоді як у доношених спостерігалась подібна, проте статистично недостовірна тенденція ( $p=0,075$ ). Отримані результати свідчать про високу чутливість серотонінергічної системи передчасно народжених дітей до позитивного впливу фізичного контакту з матір'ю, що узгоджується з дослідженнями, які демонструють активну адаптацію гіпоталамогіпофізарнонаднирничкової осі у ранньому неонатальному періоді під впливом материнської присутності [13].



**Рис. 3. Вплив КШШ на рівень стресу матерів – визначення альфа-амілази у слині**

Примітка. \* –  $p$  (до та після КШШ)  $< 0,05$ .

Результати щодо зниження рівня лабораторних маркерів стресу після КШШ та спільного перебування з матір'ю узгоджуються з даними літератури, які підтверджують ефективність даного методу для передчасно народжених немовлят. Наукові дослідження свідчать про зниження рівня кортизолу, маркера стресу, та підвищення рівнів стрес-протекторних гормонів, зокрема окситоцину й мелатоніну, після контакту «шкіра до шкіри», що свідчить про загальний антистресовий ефект цієї практики у ВІГН [14].

Встановлений у нашому дослідженні зв'язок між рівнями 5НІАА у новонароджених та низькою оцінкою за шкалою Апгар (<7 балів), потребою в реанімаційних заходах, ШВЛ та наявністю неонатальних патологій підтверджує порушення активності серотонінергічної системи у немовлят, які перебувають у ВІГН. Водночас, ці результати чітко демонструють ефективність контакту «шкіра до шкіри» та активного залучення батьків до догляду за новонародженим у ВІГН, що підтверджується зниженням рівнів маркерів стресу у немовлят та покращенням наслідків їх виходжування та лікування [15].

Аналіз рівнів слинної альфаамілази у новонароджених, що перебували у ВІГН та їх матерів додатково підтвердив, що КШШ у передчасно народжених та спільне перебування з матір'ю для доношених новонароджених призводить до достовірного зниження активності симпатoadреналової системи і зменшення маркерів стресу. Отримані результати узгоджуються з даними нещодавніх досліджень, які демонструють, що КШШ знижує рівень кортизолу у немовлят, водночас покращуючи емоційний стан і зменшуючи тривожність у матерів після передчасних пологів [16]. Крім того, виявлене зниження маркерів стресу у матерів, які годують грудним молоком у ВІГН підтверджує сприятливі психофізіологічні ефекти грудного вигодовування [17, 18].

Результати нашого дослідження сприяють поглибленому розумінню механізмів позитивного впливу КШШ та спільного перебування з матір'ю на серотонінергічну та симпатoadреналову системи, як у новонароджених, так і їх матерів. Отримані дані узгоджуються з даними міжнародних досліджень, що підтверджують позитивний вплив цієї методики, зокрема це відобра-

жається у зниженні рівнів маркерів стресу. Описані результати підтверджують важливість активного раннього впровадження методів корекції стресу у практику ВІГН для оптимізації неонатального догляду та покращення психоемоційного благополуччя матерів [13, 19].

### Висновок

Контакт «шкіра до шкіри» та спільне перебування матері й дитини у ВІГН є доказовими методами, які ефективно знижують рівень стресу як у матерів, так і в новонароджених, що відображається за допомогою маркерів активності серотонінергічної та симпатoadреналової систем. Також виявлено зв'язок неонатальної захворюваності з підвищеним рівнем стресу. Грудне вигодовування передчасно народжених немовлят у ВІГН асоціюється із значним зниженням материнського стресу.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження планується спрямувати на розширення когорти новонароджених, що дозволить провести більш детальний аналіз маркерів стресу у групах дітей різного гестаційного віку, а також розробити та впровадити доказові стратегії корекції стресу.

### Внесок співавторів у підготовку матеріалів наукової статті:

Концептуалізація: Галина Павлишин, Ірина Сарапук, Уляна Сатурська;

Наукове керівництво (супервізія): Галина Павлишин;  
Методологія: Галина Павлишин, Ірина Сарапук, Уляна Сатурська;

Формальний аналіз та дослідження: Галина Павлишин, Ірина Сарапук, Уляна Сатурська;

Підготовка оригінального проекту рукопису: Уляна Сатурська;

Написання, рецензування та редагування: Галина Павлишин, Ірина Сарапук.

**Конфлікт інтересів:** Галина Павлишин: немає. Ірина Сарапук: немає. Уляна Сатурська: немає.

**Використання штучного інтелекту.** При проведенні дослідження та підготовці рукопису штучний інтелект не використовувався.

**Фінансування:** це дослідження не отримало жодного цільового гранту від фінансуючих установ державного, комерційного чи неприбуткового секторів.

### Література:

1. Molloy EJ, El-Dib M, Soul J, Juul S, Gunn AJ, Bender M, et al. Neuroprotective therapies in the NICU in preterm infants: present and future (Neonatal Neurocritical Care Series). *Pediatr Res.* 2024;95(5):1224-36. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41390-023-02895-6> PMID: 38114609; PMCID: PMC11035150.
2. Velasco Arias JM, Peres AM, Escandell Rico FM, Solano-Ruiz MC, Gil-Guillen VF, Noreña-Peña A. Developmental-Centered Care in Preterm Newborns: Scoping Review. *Children (Basel).* 2025;12(6):783. DOI: <http://doi.org/10.3390/children12060783> PMID: 40564741; PMCID: PMC12191547.
3. Séaussau A, Munos P, Gire C, Tosello B, Carchon I. Neonatal Care Unit Interventions on Preterm Development. *Children (Basel).* 2023;10(6):999. DOI: <http://doi.org/10.3390/children10060999> PMID: 37371231; PMCID: PMC10297482.
4. Wang LL, Ma JJ, Meng HH, Zhou J. Mothers' experiences of neonatal intensive care: A systematic review and implications for clinical practice. *World J Clin Cases.* 2021;9(24):7062-72. DOI: <http://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i24.7062> PMID: 34540961; PMCID: PMC8409189.
5. Rouatbi H, Zigabe S, Gkiougki E, Vranken L, Van Linthout C, Seghaye MC. Biomarkers of neonatal stress assessment: A prospective study. *Early Hum Dev.* 2019;137:104826. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.104826> PMID: 31362253.
6. Peña-Bautista C, Escrig R, Lara I, García-Blanco A, Cháfer-Pericás C, Vento M. Non-invasive monitoring of stress biomarkers in the newborn period. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019;24(4):101002. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.siny.2019.04.002> PMID: 30981693.
7. Ten Barge JA, Baudat M, Meesters NJ, Kindt A, Joosten EA, Reiss IKM, et al. Biomarkers for assessing pain and pain relief in the neonatal intensive care unit. *Front Pain Res (Lausanne).* 2024;5:1343551. DOI: <http://doi.org/10.3389/fpain.2024.1343551> PMID: 38426011; PMCID: PMC10902154.
8. Lenchner JR, Santos C. Biochemistry, 5 Hydroxyindoleacetic Acid. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [update 2023 May 1; cited 2026 Jan 6]. Available to: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551684/>
9. Brummelte S, Mc Glanaghy E, Bonnin A, Oberlander TF. Developmental changes in serotonin signaling: Implications for early brain function, behavior and adaptation. *Neuroscience.* 2017;342:212-31. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.02.037> PMID: 26905950; PMCID: PMC5310545.
10. Ali N, Nater UM. Salivary Alpha-Amylase as a Biomarker of Stress in Behavioral Medicine. *Int J Behav Med.* 2020;27(3):337-42. DOI: <http://doi.org/10.1007/s12529-019-09843-x> PMID: 31900867; PMCID: PMC7250801.
11. Eghbalian F, Ahmadpanah M, Seif MA, Khadem P, Saati Asr MH. The Relationship between Anxiety and Salivary Alpha-Amylase Levels in Mothers of Neonates Admitted to the Neonatal Intensive Care Unit. *Iran J Child Neurol.* 2023;17(2):55-61. DOI: <http://doi.org/10.22037/ijcn.v17i2.34910> PMID: 37091474; PMCID: PMC10114266.
12. Durmaz A, Sezici E, Akkaya DD. The effect of kangaroo mother care or skin-to-skin contact on infant vital signs: A systematic review and meta-analysis. *Midwifery.* 2023;125:103771. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.midw.2023.103771> PMID: 37454580.
13. Forde D, Fang ML, Miaskowski C. A Systematic Review of the Effects of Skin-to-Skin Contact on Biomarkers of Stress in Preterm Infants and Parents. *Adv Neonatal Care.* 2022;22(3):223-30. DOI: <http://doi.org/10.1097/ANC.0000000000000905> PMID: 34054011; PMCID: PMC9150851.
14. Pavlyshyn H, Sarapuk I, Horishna I, Slyva V, Skubenko N. Skin-to-skin contact to support preterm infants and reduce NICU-related stress. *Int J Dev Neurosci.* 2022;82(7):639-45. DOI: <http://doi.org/10.1002/jdn.10216> PMID: 35850037.
15. Cañadas DC, Perales AB, Casado Belmonte MDP, Martínez RG, Carreño TP. Kangaroo mother care and skin-to-skin care in preterm infants in the neonatal intensive care unit: A bibliometric analysis. *Arch Pediatr.* 2022;29(2):90-9. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.arcped.2021.11.007> PMID: 34955302.
16. Cong S, Wang R, Fan X, Song X, Sha L, Zhu Z, et al. Skin-to-skin contact to improve premature mothers' anxiety and stress state: A meta-analysis. *Matern Child Nutr.* 2021;17(4):e13245. DOI: <http://doi.org/10.1111/mcn.13245> PMID: 34258864; PMCID: PMC8476413.
17. Nagel EM, Howland MA, Pando C, Stang J, Mason SM, Fields DA, et al. Maternal Psychological Distress and Lactation and Breastfeeding Outcomes: a Narrative Review. *Clin Ther.* 2022;44(2):215-27. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.11.007> PMID: 34937662; PMCID: PMC8960332.
18. Mizuhata K, Taniguchi H, Shimada M, Hikita N, Morokuma S. Effects of Breastfeeding on Stress Measured by Saliva Cortisol Level and Perceived Stress. *Asian Pac Isl Nurs J.* 2020;5(3):128-38. DOI: <http://doi.org/10.31372/20200503.1100> PMID: 33324730; PMCID: PMC7733634.
19. Ionio C, Ciuffo G, Landoni M. Parent-Infant Skin-to-Skin Contact and Stress Regulation: A Systematic Review of the Literature. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(9):4695. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijerph18094695> PMID: 33924970; PMCID: PMC8124223.

## BIOMARKERS OF NEONATAL AND MATERNAL STRESS IN THE NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT

*H. Pavlyshyn<sup>1</sup>, I. Sarapuk<sup>1</sup>, U. Saturdayska<sup>1</sup>*

**I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine  
(Ternopil, Ukraine)**

### Summary.

Treatment of newborns in neonatal intensive care units (NICUs) is associated with exposure to multifactorial stressors, which adversely affect the physical and psychological status of infants as well as the psycho-emotional state of their mothers. In this context, the use of non-invasive assessment of stress biomarkers has gained increasing importance.

**Aim.** To evaluate neonatal and maternal stress in the NICU by measuring indicators of sympathoadrenal and serotonergic system function and to analyze stress-inducing factors.

**Materials and Methods.** The study included 117 newborns admitted to the NICU of the regional perinatal center. The infants were divided into three groups according to gestational age at birth: Group 1 – extremely and very preterm infants (EVPI), <32 weeks,

n = 35; Group 2 – moderate and late preterm infants (MLPI),  $\geq 32$  weeks, n = 61; Group 3 – term newborns, n = 21. The following stress biomarkers were measured: 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA), a serotonin metabolite and functional marker of the serotonergic system; and salivary alpha-amylase (sAA), a biomarker of the sympathoadrenal system activity reflecting the sympathetic division of the autonomic nervous system response to stress. Written informed consent was obtained from the parents of all participants. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the Bioethics Committee of I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine (Protocol No. 73, April 3, 2023). Statistical analysis was conducted using STATISTICA 13.0 software (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Medians (Me), upper quartiles (Uq), and lower quartiles (Lq) were calculated. For comparison of numerical variables with non-normal distribution, the Mann-Whitney U test (for two independent groups), the Kruskal–Wallis test (for three independent groups), and the Wilcoxon signed-rank test (for two dependent groups) were applied. Statistical significance was set at  $p < 0.05$ . The research project was entitled «Assessment of neonatal and parental stress in the neonatal intensive care unit and methods of its correction», State registration No. 0123U100063, the study period was December 2022 – November 2025.

**Results.** In extremely preterm infants, urinary 5-HIAA levels increased after skin-to-skin contact (SSC) from 2.064 [1.423; 3.402] to 4.366 [2.592; 9.468] mg/L ( $p = 0.008$ ). In the moderate and late preterm group, levels increased from 2.247 [1.530; 3.217] to 5.001 [2.812; 9.567] mg/L ( $p < 0.001$ ). In term infants, 5-HIAA levels increased from 2.452 [1.861; 5.587] to 4.293 [3.565; 8.420] mg/L; however, this change was not statistically significant ( $p = 0.075$ ). Decreased 5-HIAA levels in preterm infants were associated with low Apgar scores ( $< 7$  points), need for resuscitation, surfactant administration, mechanical ventilation, intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, patent ductus arteriosus, anemia, and neonatal jaundice requiring phototherapy. In infants  $< 32$  weeks' gestation, sAA levels after SSC decreased from 52.74 [38.54; 107.10] to 19.65 [15.15; 26.98] U/mL ( $p = 0.001$ ). In infants  $\geq 32$  weeks, sAA levels decreased from 71.49 [34.98; 106.46] to 23.51 [17.39; 34.36] U/mL ( $p < 0.001$ ). In term infants, sAA levels decreased from 84.24 [61.25; 101.03] to 31.37 [25.62; 42.78] U/mL ( $p < 0.005$ ). Maternal sAA levels decreased correspondingly: in mothers of extremely and very preterm infants from 88.85 [51.66; 109.90] to 34.13 [23.59; 57.45] U/mL ( $p = 0.033$ ); in mothers of moderate and late preterm infants from 68.85 [42.30; 98.64] to 25.03 [17.30; 29.59] U/mL ( $p < 0.001$ ); and in mothers of term infants from 79.34 [54.21; 92.77] to 38.29 [22.88; 47.50] U/mL ( $p < 0.005$ ). Breastfeeding in the NICU was associated with additional reduction in maternal stress: maternal sAA levels before SSC were 49.20 [28.19; 75.64] U/mL in breastfeeding mothers compared with 105.90 [80.41; 148.10] U/mL in mothers who formula-fed their infants ( $p = 0.046$ ).

**Conclusions.** Skin-to-skin contact and rooming-in in the NICU are evidence-based interventions that effectively reduce stress in both mothers and newborns, as indicated by changes in markers of serotonergic and sympathoadrenal system activity, whereas neonatal morbidity is associated with increased stress levels. Breastfeeding of preterm infants in the NICU is associated with a significant reduction in maternal stress.

**Keywords:** Neonatal Stress; Maternal Stress; Skin-to-skin Contact; Neonatal Intensive Care Unit; 5-hydroxyindoleacetic Acid (5-HIAA); Salivary Alpha-amylase (sAA).

#### Контактна інформація:

**Павлишин Галина Андріївна** – д. мед. Н, професор, завідувач кафедри педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (м. Тернопіль, Україна)

**e-mail:** pavlishin@tdmu.edu.ua

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0003-4106-2235>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57192925001>

**ResearcherID:** <http://www.researcherid.com/rid/H-2220-2018>

**Сарапук Ірина Мирославівна** – д. мед. Н, професор кафедри педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (м. Тернопіль, Україна)

**e-mail:** prostoirusya@ukr.net

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0003-4206-0995>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57199328723>

**ResearcherID:** <http://www.researcherid.com/rid/KCJ-8321-2024>

**Сатурська Уляна Володимирівна** – аспірант кафедри педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (м. Тернопіль, Україна)

**e-mail:** satureska\_uv@tdmu.edu.ua

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0008-7227-367X>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57842553700>

#### Contact Information:

**Halyna Pavlyshyn** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics No. 2, I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine (Ternopil, Ukraine)

**e-mail:** pavlishin@tdmu.edu.ua

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0003-4106-2235>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57192925001>

**ResearcherID:** <http://www.researcherid.com/rid/H-2220-2018>

**Sarapuk Iryna** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Pediatrics No. 2, I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine (Ternopil, Ukraine)

**e-mail:** prostoirusya@ukr.net

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0003-4206-0995>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57199328723>

**ResearcherID:** <http://www.researcherid.com/rid/KCJ-8321-2024>

**Satureska Uliana** – PhD student, Department of Pediatrics No. 2, I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine (Ternopil, Ukraine)

**e-mail:** satureska\_uv@tdmu.edu.ua

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0008-7227-367X>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57842553700>

Поступило до редакції: 08 січня 2026 р.  
Затверджено до друку: 23 лютого 2026 р.  
Опубліковано: 27 березня 2026 р.

