

УДК 616-053.13/.31:616.1]:616.15-053.31  
DOI

©Ю. Д. Годованець, А. І. Перижняк

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

## СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЗАХИСТУ ОРГАНІЗМУ В НОВОНАРОДЖЕНИХ З ПОРУШЕННЯМИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ

СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЗАХИСТУ ОРГАНІЗМУ В НОВОНАРОДЖЕНИХ З ПОРУШЕННЯМИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ. У статті проаналізовано результати дослідження показників системи вільнорадикального окиснення та антиоксидантної системи захисту організму в новонароджених з порушеннями функціонального стану серцево-судинної системи за умов патологічного пологового стресу. Доцільність визначення показників вищезазначених систем дозволить своєчасно діагностувати антиоксидантну недостатність на субклітинному рівні, наслідками якої є порушення функції систем органів за умов гіпоксії при перинатальній патології.

СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА У НОВОРОЖДЕННЫХ С НАРУШЕНИЯМИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ. В статье проанализированы результаты исследования показателей системы свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы защиты организма у новорожденных с нарушениями функционального состояния сердечно-сосудистой системы в условиях патологического родового стресса. Целесообразность определения показателей вышеуказанных систем позволит своевременно диагностировать антиоксидантную недостаточность на субклеточном уровне, последствиями которой является нарушение функции систем органов в условиях гипоксии при перинатальной патологии.

ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEM OF THE NEWBORNS' ORGANISM WITH FUNCTIONAL CARDIOVASCULAR SYSTEM DISORDER ON THE BACKGROUND PERYNATAL PATHOLOGY. The article analyzes the results of a study of indicators of free radical oxidation and antioxidant defense system in newborns with impaired function of the cardiovascular system in conditions of pathological birth stress. Determination of these systems will help to diagnose the antioxidant deficiency at the subcellular level. And prevent its consequences, which are dysfunction of the organ systems in the conditions of hypoxia in the perinatal pathology.

**Ключові слова:** новонароджений, серцево-судинна система, вільнорадикальне окиснення, антиоксидантна система захисту організму.

**Ключевые слова:** новорожденный, сердечно-сосудистая система, свободнорадикальное окисление, антиоксидантная система защиты организма.

**Key words:** newborn, the cardiovascular system, free radical oxidation, antioxidant defense system.

**ВСТУП.** До поширених патологічних станів перинатального періоду належать внутрішньоутробна гіпоксія плода й асфіксія новонародженого [2], що знаходить своє відображення у порушенні діяльності всіх органів і систем організму. Немає жодної іншої вікової групи, що настільки підлягає впливу гіпоксії, як новонароджені діти. Патогенез гіпоксії характеризується широким спектром органних і функціонально-метаболічних порушень, які супроводжують її на молекулярному, клітинному та органному рівнях [8, 19]. Найбільш значущими ланками патогенезу гіпоксії є зміни внутрішньоорганного кровотоку, енергетичний дефіцит у клітинах і метаболічні порушення. Тривала внутрішньоутробна гіпоксія викликає глибокі дисметаболічні зміни в організмі плода, знижує резерви адаптації у новонародженої дитини [15]. Окремі стани, що виникають у перинатальний період, не тільки займають провідне місце в причинах дитячої смертності, але вважаються передумовою розвитку багатьох захворювань від народження, можуть бути причиною ранньої дитячої інвалідності.

На другому місці після ураження центральної нервової системи за умов гіпоксії у новонароджених є кардіоваскулярні порушення, зумовлені ішемією міокарда, гемодинамічними, вегетативними і дисметаболічними змінами на субклітинному та клітинному рівнях [18]. Вважають, що в

період новонародженості серцево-судинна система (ССС) є одним з основних індикаторів адаптивних можливостей організму за умов пологового оксидативного стресу (ОС) [6, 16]. Найбільш значні зміни з боку зазначеної системи органів відмічають у дітей як один із проявів поліорганної дисфункції при перинатальній патології тяжкого ступеня. У неонатальний період рання діагностика і своєчасна терапевтична корекція здатні запобігти розвитку віддалених несприятливих наслідків порушень [1, 7], що визначає актуальність проблеми клінічних та функціональних досліджень у галузі неонатальної кардіології.

Баланс показників вільнорадикального окиснення (ВРО) та антиоксидантної системи захисту (АОСЗ) є однією з ланок фізіологічної адаптації організму новонародженого за умов пологового ОС. Ланки АОСЗ – важливий механізм адаптаційного синдрому організму, адекватність реакцій цієї системи є одним із критеріїв підтримки сталості гомеостазу [12, 21]. Саме тому актуальними є розробка та впровадження у практику неонатології методів діагностики дисбалансу системи ВРО/АОСЗ, що спрямовані на попередження розвитку тяжких форм порушень адаптації та нозологічних форм патології в дітей у ранній неонатальний період. Внаслідок активації перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та накопичення вільних радикалів відбуваються порушення структурно-функціональної

цілісності клітинних мембран, вивільнення лізосомальних ферментів, що призводять до клінічно значущих патологічних станів в організмі [3, 17].

Метою роботи було проведення аналізу показників системи ВРО/АОСЗ у новонароджених із проявами кардіоваскулярних порушень за умов перинатальної патології.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження новонароджених дітей, які мали клінічні форми перинатальної патології різного ступеня тяжкості. I групу склали 65 дітей, загальний стан яких був середнього ступеня тяжкості, II групу – 57 дітей, в яких спостерігали ознаки перинатальної патології тяжкого ступеня, контрольну (III групу) – 60 новонароджених, які мали фізіологічний перебіг раннього неонатального періоду. Проводили аналіз обмінних карт вагітних (Ф № 113/о), історій пологів (Ф № 096/о) і карт розвитку новонароджених (Ф № 097/о).

Особливості перебігу ранньої неонатальної адаптації у дітей вивчали з урахуванням загальноприйнятих методів клінічного обстеження, а також з використанням стандартизованої оцінки за шкалою гострої фізіології новонароджених (D. K. Richardson, 1993) і шкали бальної оцінки ступеня тяжкості новонароджених (Н. І. Мельникова, 2004).

З метою вивчення показників про- та антиоксидантної систем визначено показники системи ВРО (рівень маломолекулярного діальдегіду (МДА) в еритроцитах, окиснювальної модифікації білків (ОМБ) у плазмі крові) й показники АОСЗ організму (активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Гл-6-ФДГ), глутатіонпероксидази (ГП) і глутатіонредуктази (ГР) в еритроцитах, рівень церулоплазміну (ЦП), HS-груп, а також активність каталази (КТ), глутатіон-S-трансферази (GST),  $\gamma$ -глутамілтрансферази (ГГТ) у плазмі крові). Аналіз виконано за загальноприйнятими методиками на базі лабораторії кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії Буковинського державного медичного університету.

Дослідження виконували з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000) та наказу МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690.

Статистичну обробку отриманих даних проведено на персональному комп'ютері із застосуванням пакета прикладних програм для виконання медико-біологічних досліджень «STATISTICA» (StatSoft Inc., USA, 2010). Ймовірність відмінностей між середніми величинами оцінено з використанням коефіцієнта «t» Стьюдента при двосторонньому тесті, для затвердження достовірності відмінностей враховували загальноприйнятую величину ймовірності «p» при  $p < 0,05$ . Достовірність відмінностей між відносними величинами визначали за методом кутового перетворення Фішера «ф».

#### **РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.**

Групи новонароджених були порівнянні за статтю та антропометричними показниками. Розподіл новонароджених за статтю мав такий вигляд: у I групі було 38 хлопчиків (58,0 %) і 27 дівчаток (42,0 %), у II групі – 37 хлопчиків (65,0 %) і 20 дівчаток (35,0 %), в III групі – 33 хлопчики

(55,0 %) і 27 дівчаток (45,0 %),  $p > 0,05$ . Маса тіла дітей у I групі складала (3140,8 $\pm$ 166,49) г, у II – (3510,6 $\pm$ 170,18) г та в III – (3337,6 $\pm$ 166,95) г. Показники довжини тіла новонароджених становили для I групи (52,3 $\pm$ 2,61) см, для II групи – (53,15 $\pm$ 2,62) см, для III групи – (51,7 $\pm$ 2,67) см відповідно. Показники обводу голови й огруддя дітей груп спостереження суттєво не відрізнялись та склали в I групі (34,1 $\pm$ 1,81) і (33,8 $\pm$ 1,71) см, у II групі – (34,4 $\pm$ 1,64) і (33,9 $\pm$ 1,73) см при (33,4 $\pm$ 1,65) та (32,9 $\pm$ 1,75) см у контролі,  $p > 0,05$ .

Адаптацію дітей при народженні оцінено з використанням шкали Апгар на перших хвиликах життя. Відповідно, у новонароджених I групи оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині становила (6,9 $\pm$ 1,06) бала, на 5-й хвилині – (7,7 $\pm$ 0,83) бала, у новонароджених II групи – (5,7 $\pm$ 1,85) і (6,8 $\pm$ 1,26) бала відповідно, у новонароджених III групи – (7,6 $\pm$ 0,68) і (8,5 $\pm$ 0,68) бала.

Проявами перинатальної патології у новонароджених I групи були: у 29 дітей (44,62 %) – неонатальна енцефалопатія, ознаками якої в 23 випадках був синдром пригнічення, що супроводжувався помірною вегетативною дисфункцією і малим церебральним дефіцитом, у 2 випадках – синдром збудливості, а в 4 випадках – синдром вегетовісцеральних порушень. У 14 дітей виявлено антенатальне ураження плода (21,54 %), в 10 випадках (15,38 %) дітям встановлено діагноз гемолітичної хвороби новонароджених за системою ABO і Rh-фактора, в 4 випадках (6,15 %) – гострої асфіксії, у 4 дітей (6,15 %) виявлено синдром дихальних розладів змішаного генезу, в 2 випадках (3,08 %) – уроджену пневмонію, в 1 дитині (1,54 %) – множинні уроджені вади розвитку і в 1 дитині (1,54 %) – пологову травму. Серед супутньої патології у 3 дітей (4,62 %) було виявлено спінальну травму, в 37 новонароджених (56,92 %) була загроза реалізації внутрішньоутробного інфікування.

Тяжкість стану дітей II групи в 29 випадках (50,88 %) була зумовлена неонатальною енцефалопатією, в 12 випадках (21,05 %) – гострою асфіксією, у 7 дітей (12,28 %) було діагностовано синдром дихальних розладів змішаного генезу, в 5 дітей (8,77 %) виявлено антенатальне ураження плода, у 2 дітей (3,51 %) – уроджену пневмонію, в 2 випадках (3,51 %) відзначали синдром аспірації меконію.

Супутня патологія у новонароджених цієї групи була представлена в 36 випадках загрозою реалізації внутрішньоутробного інфікування (63,16 %), у 2 дітей (3,51 %) було діагностовано пологову травму, в 1 дитині (1,75 %) – пневмомедіастинум, у 3 дітей – морфофункціональну незрілість (5,26 %), 4 дітей народилися маловагими до терміну гестації (7,02 %). Ускладненнями клінічних проявів патології в дітей цієї групи виступали: поліорганна недостатність – у 8 випадках (14,21 %) та синдром ДВЗ – у 4 випадках (7,02 %).

Вивчення факторів ризику соматичного та акушерсько-гінекологічного анамнезу в матерів показало деякі відмінності з урахуванням тяжкості стану новонароджених. Порівняльна характеристика частоти соматичних захворювань у жінок основних груп спостереження показала істотний відсоток патології ССС у II групі порівняно з I групою – 26 (45,61 %) і 17 осіб (26,15 %) відповідно,  $p < 0,05$ , в тому числі: вегетосудинна дистонія – 15 (26,32 %), уроджені вади серця і пролапс мітрального клапана – 5 (8,77 %), гіпертензія – 2 (3,51 %) проти даних I обстежуваної групи:

вегетосудинна дистонія – 11 (16,92 %), уроджені вади серця і пролапс мітрального клапана – 1 (1,54 %) і відсутність випадків гіпертензії. Також отримані результати свідчили про значну частоту випадків ендокринної патології у матерів груп спостереження, зокрема дифузного нетоксичного зоба I-II ст. Так, у групі новонароджених, які мали тяжкі форми перинатальної патології, відзначали найвищий показник – 15 (26,31 %), що було достовірно вище як порівняно з I групою – 7 випадків (10,77 %), так і порівняно з контрольною групою – 4 випадки (6,67 %).

Серед окремих нозологічних форм патології, що спостерігалася у жінок основних груп дослідження, слід відзначити значний відсоток таких захворювань, як: патологія дихальної системи (відповідно, у II групі – 7 випадків (12,28 %), у I групі – 9 випадків (13,85 %) і в III групі – 4 випадки (6,67 %)), патологія сечовидільної системи (12 випадків (21,05 %) у II групі, 8 випадків (12,31 %) в I групі, 7 випадків (11,67 %) в III групі), кольпіт і вагініт (у 7 осіб (12,28 %) II групи, у 4 осіб (6,15 %) I групи, у 3 осіб (5 %) III групи), а також носійство уреазплазми (відповідно, 5 осіб (8,77 %) при тяжкому стані дітей II групи проти 3 осіб (4,62 %) I групи при 2 (3,33 %) у контролі). Отримані дані також показали, що значну кількість у списку супутньої патології в жінок становила анемія, відсоток якої істотно не відрізнявся в групах спостереження, а саме: 27 випадків (47,37 %) – у II групі, 27 випадків (41,54 %) – у I групі і 24 випадки (40,0 %) – у III групі.

Також виявлено значний відсоток хронічної гінекологічної патології: у II групі – 14 осіб (24,54 %), в I групі – 6 осіб (9,23 %), в III групі – 4 особи (6,67 %),  $p < 0,05$ . Контамінація організму жінок умовно-патогенною мікрофлорою була найбільш характерна для жінок II групи спостереження – 22 особи (38,60 %) порівняно із 7 особами (10,77 %) в I групі,  $p < 0,05$ , та 5 особами (8,33 %) в III контрольній групі,  $p < 0,05$ .

При вивченні особливостей перебігу пологів у матерів основних груп відзначено значний відсоток патології в II групі спостереження. Зокрема, у 2 випадках (3,51 %) відмічали дискоординацію пологової діяльності, у 7 випадках (12,28 %) – дистрес плода; амніотомію проведено в 5 випадках (8,77 %), епізіотомію – у 5 випадках (8,77 %); у 3 випадках (5,26 %) було накладено вихідні акушерські лещата, у 4 випадках (7,02 %) проведено вакуумну екстракцію плода. Слід зазначити, що в 8 випадках (14,03 %) у новонароджених мало місце обвиття пуповиною навколо шиї. Відмічено, що в II групі 21 дитина (36,84 %) народилася шляхом операції екстреного кесаревого розтину, що було достовірно частіше, ніж у I групі – 15 випадків (23,08 %) і III групі (плановий кесарів розтин) – 5 випадків (8,33 %).

Внаслідок негативного впливу гіпоксії у плода та новонародженого порушується вегетативна регуляція серця і судин, у тому числі коронарних, виникають зміни енергетичного обміну міокарда, що призводить до зниження його скорочувальної функції. За нашими спостереженнями, провідною клінічною ознакою, що свідчила про порушення функціонального стану ССС при перинатальній патології, у дітей II групи була зміна кольору шкірних покривів, яка спостерігалася у 84,21 % випадків, а саме: ціаноз/акроціаноз шкірних покривів – 36 (63,16 %) проти 28 випадків (43,08 %) у I групі,  $p < 0,05$ ; блідість і/або мармуровість шкірних покривів – 12 (21,05 %) проти 7 випадків (10,77 %) у I групі. У 36 дітей (63,16 %) II групи відзначали приглушеність тонів серця, що було достовірно частіше, ніж у I групі – 12 дітей (18,46 %),  $p < 0,05$ . Спостереження за дітьми в ранній неонатальній період показало значний відсоток гіпотензії в I і II групах спостереження – відповідно, 12 (18,46 %) і 19 (33,33 %) випадків,  $p < 0,05$ . Зміни ритму серця, пов'язані з порушенням автоматизму, мали тимчасовий характер і були виявлені більш ніж у половини дітей II групи, а саме: аритмії, тахікардія – 26 випадків (45,61 %) і брадикардія – 5 випадків (8,77 %), для порівняння у новонароджених I групи – 14 випадків (21,54 %) та 2 випадки (3,08 %) відповідно.

Враховуючи той факт, що коректний висновок щодо ролі системи ВРО/АОСЗ у патогенезі формування функціональних порушень ССС у новонароджених за умов перинатальної патології можна зробити лише на основі комплексного дослідження основних її компонентів, було вивчено показники, які характеризують різні ланки вказаних систем, враховуючи використання мікрометодик. Як кінцевий продукт ПОЛ було досліджено рівень МДА в еритроцитах та рівень ОМБ у плазмі крові. Отримані нами результати досліджень показали, що у новонароджених I та II дослідних груп спостерігали високу активність ПОЛ, про що свідчили збільшений вміст МДА в еритроцитах та високий рівень ОМБ у плазмі крові. Результати досліджень представлено в таблиці 1.

Вищенаведені дані вказують на те, що зростання тяжкості перинатальної патології, яке супроводжувалося збільшенням в організмі показників ВРО, мало вірогідні відмінності між групами спостереження.

Для характеристики ПОЛ, що є основним біохімічним процесом, який регулює функціонально-структурний стан мембран клітин та їх цілісність, часто проводять визначення МДА як кінцевого продукту ПОЛ, деяких амінокислот і нуклеотидів. Це ендогенний альдегід, який утворюється в результаті метаболізму арахідоно-

Таблиця 1. Рівень показників ВРО у дітей, народжених з ознаками порушень функціонального стану ССС у ранній неонатальній період (M±m)

Показник	III група (n=60)	Дослідна група	
		I група (n=57)	II група (n=65)
МДА еритроцитів, мкмоль/л	15,1±0,77	25,14±1,31*	34,97±1,83*^
ОМБ плазми, о.о.г/мл (λ37онм)	1,39±0,07	1,81±0,09*	2,66±0,14*^

Примітки. Тут в наступній таблиці:

- \* – вірогідні відмінності порівняно з контролем,  $p < 0,05$ .
- ^ – вірогідні відмінності між I та II дослідними групами,  $p < 0,05$ .

вої та інших поліненасичених жирних кислот. У процесі подальших біохімічних перетворень він окиснюється до діоксиду вуглецю або вступає у взаємодію з фосфоліпідами, амінокислотами та нуклеїновими кислотами. На сьогодні МДА використовують як маркер ОС [5]. За даними літератури, концентрація МДА в плазмі крові віддзеркалює активність процесів ПОЛ. У ході досліджень відзначено підвищення рівня МДА порівняно з контролем – (15,10±0,77) мкмоль/л, при патології середньої тяжкості – до (25,14±1,31) мкмоль/л та зростання більш ніж у 2 рази за умов тяжкої патології – (34,97±1,83) мкмоль/л,  $p < 0,05$ . Виявлене вірогідне підвищення рівня МДА відповідно до зростання тяжкості перинатальної патології свідчить про те, що механізми ВРО, мабуть, залучені до патогенезу формування, у тому числі ступеня тяжкості кардіоваскулярних порушень.

За даними літератури, ОМБ відіграє ключову роль у молекулярних механізмах ОС, при цьому є найбільш раннім його маркером [10, 13]. Згідно із сучасними уявленнями, запропоновано такі механізми ОМБ. Перший механізм ОМБ – кон'югація ліпідних пероксидів з амінокислотними залишками гістидину, цистеїну і лізину в білках. Другий механізм – окиснення з участю АФК з утворенням карбонільних похідних, а також дисульфідів, цистеїн-сульфенових, -сульфінової або -сульфонової кислот, сульфоксиду метіоніну. Останнім часом до ОМБ запропоновано відносити глікування та глікооксидацію лізинових і аспарагінового залишків. Отримані нами результати свідчать про суттєве збільшення у сироватці крові дітей груп спостереження вмісту продуктів ОМБ, що вірогідно відрізнялося як від контрольних показників III групи, так і між I та II групами спостереження. Так, за умов фізіологічної адаптації у новонароджених III групи показник ОМБ становив (1,39±0,07) о.о.г/мл, зростання тяжкості стану супроводжувалося збільшенням рівня ОМБ, відповідно, у I та II групах спостереження – до (1,81±0,09) та (2,66±0,14) о.о.г/мл,  $p < 0,05$ .

Отримані результати визначення показників АОСЗ у дітей груп спостереження представлено у таблиці 2.

Згідно з результатами наших досліджень, рівень ЦП у плазмі крові дітей I та II дослідних груп мав вірогідні відмінності порівняно з III контрольною – (253,83±13,65) мг/л. При цьому за умов середньої тяжкості він підвищувався до (455,74±224,65) мг/л, а при тяжкому ступені перинатальної патології відбувалось суттєве зниження рівня показника – до (162,7±8,14) мг/л ( $p < 0,05$ ), що, ймовірно,

свідчить про прогресуюче зниження його функціональних резервів в організмі при тяжкому стані новонародженого.

Активність КТ у сироватці крові новонароджених груп спостереження також мала вірогідні відмінності порівняно з показниками контрольної групи. Однак, на відміну від попереднього показника, зростання активності КТ відбувалося у кореляції зі зростанням тяжкості перенесеної перинатальної патології. Так, якщо за умов фізіологічної адаптації у дітей III групи рівень активності КТ у сироватці крові складав (11,66±0,61) мкмоль/хв·л, то у новонароджених I та II груп він збільшувався, відповідно, до (32,53±1,73) і (43,46±2,19) мкмоль/хв·л,  $p < 0,05$ .

За даними літератури, відновлення пероксидів пов'язане з окисненням глюкозо-6-фосфату та 6-фосфоглюконату в пентозо-фосфатному циклі окиснення вуглеводів, що, у свою чергу, забезпечує утворення НАДФН, який є необхідним для відновлення глутатіону. Як свідчать результати наших досліджень, активність ферменту Гл-6-ФДГ суттєво зростала у новонароджених I групи – до (11,57±0,60) мкмоль/хв·Нв та знижувалася у дітей II групи – до (5,16±0,26) мкмоль/хв·Нв при нормі в контролі (6,16±0,33) мкмоль/хв·Нв,  $p < 0,05$ . Таким чином, визначення активності Гл-6-ФДГ, яка є одним з ферментів забезпечення процесів репаративного біосинтезу в організмі за умов гіпоксії, досить інформативне при визначенні стану АОСЗ організму новонароджених.

Було вивчено також рівень HS-груп у плазмі крові новонароджених з ознаками порушень функціонального стану ССС за умов перинатальної патології. Аналіз отриманих даних показав, що рівень HS-груп у дітей при народженні має тенденцію до зниження відповідно до зростання ступеня тяжкості патології. Так, якщо у новонароджених III групи він складав (0,78±0,04) мкмоль/л, новонароджених I групи – (0,46±0,02) мкмоль/л, то у дітей II групи знизився до рівня (0,32±0,02) мкмоль/л,  $p < 0,05$ . Зменшення вмісту HS-груп у плазмі крові знижувало активність АОСЗ у даної групи дітей, що може бути наслідком як недостатнього рівня продукування відновленого глутатіону, так і збільшення його витрати при інактивації вільними радикалами.

Вивчення активності ГГТ у сироватці крові новонароджених з ознаками порушень функціонального стану ССС за умов перинатальної патології свідчило про зростання показника відповідно до тяжкості стану. Так, якщо у I групі активність ГГТ дещо підвищувалася порівняно з дітьми

Таблиця 2. Особливості показників АОСЗ у дітей з ознаками порушень функціонального стану ССС у ранній неонатальний період (M±m)

Показник	III група (n=60)	Дослідна група	
		I група (n=57)	II група (n=65)
ЦП плазми, мг/л	253,83±13,65	455,74±22,65*	162,70±8,74*^
КТ сироватки, мкмоль/хв·л	11,66±0,61	32,53±1,73*	43,46±2,19*^
HS-групи плазми, мкмоль/л	0,78±0,04	0,46±0,02*	0,32±0,02*^
Гл-6-ФДГ еритр., мкмоль/хв·Нв	6,16±0,33	11,57±0,60*	5,16±0,26*^
ГГТ плазми крові, од./л	87,7±4,43	90,21±4,57	94,8±4,83
GST плазми, мкмоль/хв·мг білка	5,46±0,29	15,84±0,82*	12,08±0,61*^
ГП еритроцитів, мкмоль/хв·Нв	95,8±2,42	135,55±6,43*	81,03±4,10*^
ГР еритроцитів, мкмоль/хв·Нв	3,58±0,12	4,35±0,21*	4,08±0,21*^

III групи –  $(87,70 \pm 4,43)$  та  $(90,21 \pm 4,57)$  од./л відповідно, то у II групі відмічали тенденцію до більш значного підвищення показника – до  $(94,80 \pm 4,83)$  од./л,  $p > 0,05$ . Отже, отримані нами результати свідчать про збільшення активності ферменту ГГТ в організмі новонароджених з порушенням загального стану різного ступеня тяжкості, що, найімовірніше, знижує функції глутатіонової ланки антиоксидантного захисту організму в зв'язку з тим, що високий рівень ГГТ викликає зниження забезпеченості глутатіоном, що підсилює продукування вільних радикалів і провокує оксидативний стрес [9, 20]. За даними літератури, активація гамма-глутамілтрансферази може бути пов'язана з відривом цього ферменту від мембрани, на якій він знаходиться, і накопиченням його в цитоплазмі [14], таке явище вважають прямим наслідком оксидативного стресу.

Глутатіон-S-трансферази – сімейство ферментів, які каталізують приєднання трипептиду глутатіону до ендогенних або чужорідних речовин, що мають електрофільні функціональні групи. Ці ферменти відіграють важливу роль у нейтралізації токсичного впливу різноманітних сполук та метаболізмів багатьох чужорідних для організму й ендогенних з'єднань. За даними наших досліджень, активність GST у дітей I групи сягала  $(15,84 \pm 0,82)$  мкмоль/хв·мг білка, тобто мала тенденцію до підвищення за умов середньої тяжкості стану, а в II групі при тяжкому стані новонароджених показник знижувався та складав  $(12,08 \pm 0,61)$  мкмоль/хв·мг білка,  $p < 0,05$ , при нормі в контролі  $(5,46 \pm 0,29)$  мкмоль/хв·мг білка,  $p < 0,05$ .

Дослідження активності ГП в еритроцитах крові новонароджених груп спостереження показало підвищення показника в I групі –  $(135,55 \pm 6,43)$  мкмоль/хв·Нв та, навпаки, зниження у II групі –  $(81,03 \pm 4,10)$  мкмоль/хв·Нв при рівні у дітей III групи –  $(95,8 \pm 2,42)$  мкмоль/хв·Нв, що мало вірогідні відмінності як з контрольною групою, так і між I та II дослідними групами,  $p < 0,05$ . При зменшенні рівня ГП знижується стійкість організму до окисного ушкодження, що спричиняє розвиток в організмі вільнорадикальної патології і тому вважається одним з найважливіших компонентів системи антиоксидантного захисту.

Глутатіонредуктазу часто розглядають в асоціації з глутатіонпероксидазою, оскільки активність останньої значною мірою залежить від вмісту відновленого глутатіону. Спільну дію цих ферментів включено до механізмів захисту організму від перекису водню та органічних перекисів. ГР переважно міститься у розчинній частині клітини. За результатами наших досліджень, показник ГР в еритроцитах новонароджених складав: у дітей I групи –  $(4,35 \pm 0,21)$  мкмоль/хв·Нв, у дітей II групи –  $(4,08 \pm 0,21)$  мкмоль/хв·Нв, у дітей III групи –  $(3,58 \pm 0,12)$  мкмоль/хв·Нв,  $p < 0,05$ . Таким чином, активність даного ферменту мала тенденцію до підвищення у новонароджених I групи, це, найімовірніше, свідчить про те, що організм намагається забезпечити адекватне від-

новлення глутатіону при середній тяжкості стану, а в дітей II групи з тяжким перебігом перинатальної патології спостерігали зниження показника, що вказує на виснаження даної ланки глутатіонової системи антиоксидантного захисту організму.

Таким чином, результати наших досліджень показали, що за умов кисневої недостатності у новонароджених з ознаками постгіпоксичного ураження ССС на фоні перинатальної патології відмічали значні порушення фізіологічної взаємодії прооксидантної та антиоксидантної систем організму, а саме: підвищення рівня МДА еритроцитів, ОМБ плазми та зниження антиоксидантної активності ферментів системи глутатіону (GST, ГР, ГП, Гл-6-ФДГ), зменшення рівня HS-груп плазми, ЦП та зростання рівня КТ і ГГТ.

Динаміка активності антиоксидантної системи характеризується початковим зростанням досліджуваних показників при загальному стані новонароджених середньої тяжкості, що, ймовірно, пов'язано з компенсаторною реакцією організму на вплив оксидативного стресу внаслідок гіпоксії. Високий вміст даного ферменту може призводити до швидкого вичерпання енергетичних резервів клітин [11]. Однак при тяжкому стані дітей II дослідної групи спостерігали зниження активності GST, ГР, ГП, Гл-6-ФДГ, що може бути пов'язано з виснаженням ферментної активності глутатіонової ланки системи антиоксидантного захисту внаслідок пошкодження їх активними формами кисню [4]. Отже, ризик тяжкої перинатальної патології виникає за умов значного дисбалансу вищевказаних ланок АОСЗ.

**ВИСНОВКИ.** 1. У новонароджених з ознаками гіпоксичного ураження ССС за умов перинатальної патології виявлено порушення балансу показників ВРО/АОСЗ організму на фоні пологового ОС.

2. Випадки перинатальної патології середнього ступеня тяжкості характеризуються підвищенням активності системи ПОЛ та АОСЗ, тоді як у дітей з перинатальною патологією тяжкого ступеня діагностовано більш достовірне збільшення показників ПОЛ та недостатність ланок АОСЗ.

3. Своєчасно встановлені порушення в системі ВРО/АОСЗ у новонароджених з порушеннями функціонального стану ССС при перинатальній патології, у комплексі із загальноприйнятими лабораторними методами діагностики, сприятимуть вдосконаленню методів прогнозування та виявлення тяжких форм дизадаптації дітей у ранній неонатальний період.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Оскільки на сучасному етапі не сформовано єдиної думки неонатологів щодо реалізації антигіпоксичного ефекту ряду фармакологічних препаратів, які застосовують при критичних станах у новонароджених, доцільним є подальший науковий пошук в даному напрямку для вирішення питань стосовно доцільності включення до комплексу лікування препаратів метаболічної дії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Безкаравайный Б. А. Особенности сердечного ритма у недоношенных новорожденных с перинатальным поражением центральной нервной системы / Б. А. Безкаравайный, Г. А. Соловьева // *Здоровье ребенка*. – 2010. – № 3. – С. 116–119.
2. Постгипоксическая ишемия миокарда у новорожденных детей: диагностика и терапия тяжелых форм / Ю. Н. Белова, А. А. Тарасова, В. Н. Подкопаев, И. Ф. Острейков // *Анестезиология и реаниматология*. – 2012. – № 1. – С. 65–68.
3. Особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности у детей раннего возраста с задержкой нервно-психического развития и перинатального поражения ЦНС в анамнезе / Е. А. Воробьева, Н. В. Долотова, О. Ю. Кочерова [и др.] // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2011. – Т. 18, № 1. – С. 49–51.
4. Колішецька М. А. Роль порушень процесів перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту в бронхах морських свинок у ранній період формування експериментальної бронхіальної астми / М. А. Колішецька // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2013. – Т. 1 (104), вип. 4. – С. 143–146.
5. Кудрявцева Ю. В. Катарактогенез и старение хрусталика: коррекция нарушений : автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук / Ю. В. Кудрявцева. – Н. Новгород, 2015. – 20 с.
6. Лашина Н. Б. Дифференциальная диагностика поражений миокарда инфекционного и гипоксического генеза у новорожденных детей (обзор литературы) / Н. Б. Лашина // *Мед. панорама*. – 2010. – № 8. – С. 23–28.
7. Лашина Н. Б. Комплексная оценка состояния миокарда у доношенных новорожденных при плановом абдоминальном родоразрешении : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / Н. Б. Лашина. – Минск, 2014. – 24 с.
8. Литвицкий П. Ф. Клиническая патофизиология / П. Ф. Литвицкий. – М. : Практическая медицина, 2015. – 776 с.
9. Лобода А. Н. Содержание g-глутамилтранспептидазы в сыворотке крови и моче у новорожденных как показатель нарушения функции почек вследствие асфиксии / А. Н. Лобода, В. Э. Маркевич // *Клиническая медицина*. – 2014. – Т. 6, № 4. – С. 102–107.
10. Маніщенкова Ю. О. Окислювальна модифікація білків у хворих з коморбідною патологією / Ю. О. Маніщенкова, О. А. Орлова, Л. В. Шкала // *Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можасва*. – 2010. – Т. 11, № 1. – С. 119–122.
11. Маркевич В. Е. Антиоксидантний захист недоношених новонароджених у разі гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи / В. Е. Маркевич, І. В. Тарасова, В. О. Петрашенко // *Здоровье ребенка*. – 2011. – № 2 (29). – С. 107–110.
12. Нагорная Н. В. Оксидативный стресс: влияние на организм человека, методы оценки / Н. В. Нагорная, Н. А. Четверик // *Здоровье ребенка*. – 2010. – № 2(23). – С. 140–145.
13. Нетюхайло Л. Г. Активні форми кисню (огляд літератури) / Л. Г. Нетюхайло, С. В. Харченко // *Young Scientist*. – 2014. – № 9 (12). – С. 131–135.
14. Активность ферментов системы глутатиона в почках крыс при чрезмерных физических нагрузках [Электронный ресурс] / Е. А. Чигринский, В. Д. Конвай, Е. С. Ефременко, М. И. Соснин // *Современные проблемы науки и образования*. – 2014. – № 4. – Режим доступа к ресурсу : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=13884>.
15. Damian Hutter, John Kingdom, and Edgar Jaeggi. Causes and Mechanisms of Intrauterine Hypoxia and Its Impact on the Fetal Cardiovascular System: A Review [електронний ресурс] / *International Journal of Pediatrics*, 2010, Article ID 401323, 9 pages. doi:10.1155/2010/401323. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ijpedi/2010/401323/>
16. Developmental Programming of Cardiovascular Dysfunction by Prenatal Hypoxia and Oxidative Stress / A. Dino Giussani, Emily J. Camm, Youguo Niu [et al.] // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7(2). e31017. doi:10.1371/journal.pone.0031017
17. Eloisa Gitto, Gabriella D'Angelo, Erika Cusumano and Russel J. Reiter (2012). *Oxidative Stress of Newborn, Complementary Pediatrics*, Dr. Öner Özdemir (Ed.), ISBN: 978-953-51-0155-0, InTech, DOI: 10.5772/32062.
18. Emily R. Pfeiffer, Jared R. Tangney, Jeffrey H. Omens, and Andrew D. McCulloch. *Biomechanics of Cardiac Electromechanical Coupling and Mechanoelectric Feedback/ Journal of Biomechanical Engineering*. 2014; Vol. 136: 0210071 – 02100711
19. Gregg L. Semenza. *Oxygen Sensing, Hypoxia-Inducible Factors, and Disease Pathophysiology* / L. Gregg Semenza // *Pathology: Mechanisms of Disease*. – 2014. – Vol. 9. P. 47–71.
20. Effect of therapeutic hypothermia on oxidative stress and outcome in term neonates with perinatal asphyxia: a randomized controlled trial / R. Joy, F. Pournami, A. Bethou // *J. Trop Pediatr*. – 2013. – Vol. 59(1). – P. 17–22, doi.org/10.1093/tropej/fms036
21. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health / V. Lobo, A. Patil, A. Phatak, N. Chandra // *Pharmacogn. Rev.* – 2010. – Vol. 4(8). – P. 118–126.

Отримано 09.02.16