

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ СИСТЕМИ ГЛУТАТІОНУ ТА ГЛУТАТІОН-ЗАЛЕЖНИХ ФЕРМЕНТІВ В ОРГАНІЗМІ ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ЗА УМОВ ПОЛОГОВОГО ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ

О.С. Годованець, Л.В. Агафонова

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

Ключові слова:
новонароджений,
пологовий
оксидативний
стрес, гіпоксія,
вільнорадикальне
окиснення,
антиоксидантна
система захисту,
глутатіон та
глутатіонзалежні
ферменти.

Клінічна та
експериментальна
патологія Т.17, №4
(66). С.28-37.

DOI:10.24061/1727-
4338.XVII.4.66.2018.185

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

Стан оксидативного стресу (ОС) під час народження є універсальною реакцією новонародженої дитини, що завдяки чому формується певний рівень короточасної та довготривалої адаптації організму під час переходу від внутрішньоутробного до постнатального існування. Розвиток реакцій ОС у передчасно народжених дітей (ПНД), які мають ознаки морфо-функціональної незрілості (МФН), має певні особливості, зокрема недостатність ланок антиоксидантної системи захисту організму (АОСЗ) при підвищеному рівні прооксидантних механізмів. За умов реалізації перинатальних чинників ризику, у патогенезі яких гіпоксія, виникають суттєві гомеостатичні порушення зі змінами функціонального стану систем органів, що відповідають за адаптацію організму до нових умов існування. Порушення механізмів формування довготривалої адаптації є предиктором розвитку функціональної та хронічної патології у подальші роки життя, створює ризик зниження якості життя.

Мета роботи - дослідити особливості функціонування ланок прооксидантної системи (ПОС) та системи глутатіону та глутатіонзалежних ферментів, яка є однією із систем АОСЗ організму, у передчасно народжених дітей з урахуванням ступеня тяжкості перинатальної патології.

Матеріал і методи. З урахуванням гестаційного віку, ступеня зрілості та особливостей адаптації на першому тижні життя проведено клініко-лабораторне обстеження ПНД. Групи спостереження сформовані відповідно до загального стану новонароджених з урахуванням ступеня тяжкості перинатальної патології. Групу порівняння склали умовно здорові новонароджені з гестаційним віком 34-46 тижнів, результати обстеження яких слугували контрольними показниками для порівняння результатів обстеження основних дослідних груп. Оцінка ступеня зрілості дітей при народженні проводилася з урахуванням відповідності морфо-функціональних ознак до гестаційного віку за шкалою Баллард та стандартними перцентильними таблицями. Оцінка адаптації здійснювалась з урахуванням бальної оцінки за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилинах життя, проводилося динамічне клініко-лабораторне спостереження дітей впродовж раннього неонатального періоду. Клінічні діагнози відповідають загальним рекомендаціям МКХ 10 перегляду. Дослідження показників ВРО, системи глутатіону та глутатіонзалежних ферментів проведено за загальноприйнятими методиками. Обстеження новонароджених дітей проводилося за наявності інформаційної згоди батьків, із дотриманням основних положень Good Clinical Practice (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.), Наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 690 від 23.09.2009 р. (зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012 р.) та схвалено Комісією з питань біомедичної етики Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет". Статистична обробка отриманих даних здійснена з використанням прикладних програм для проведення медико-біологічних досліджень Statistica (StatSoft Inc., Version 7), Microsoft Excell (AtteStat, Version 12.5) та MedCalc Software (Version 16.1). Процедура, логіка та інтерпретація одержаних результатів базувалися на загальноприйнятих положеннях медичної та біологічної статистики.

Результати. Вивчено показники вільнорадикального окиснення (ВРО) та системи глутатіону як однієї з ланок АОСЗ організму за умов пологового ОС у передчасно народжених дітей з урахуванням тяжкості перебігу перинатальної патології. Проведено аналіз клінічних проявів дизадаптації у новонароджених у кореляції із соматичним та акушерсько-гінекологічним анамнезом у матерів. Виявлені найбільш критичні нозології, які супроводжуються суттєвим дисбалансом ланок ПОС та

АОСЗ організму. Зокрема, відзначено підвищення активності показників малонового альдегіду (МА) як кінцевого продукту пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та окислювальної модифікації білків (ОМБ) при недостатності ланок системи глутатону та глутатіонзалежних ферментів як однієї з механізмів АОСЗ організму. Неконтрольоване підвищення процесів ВРО у перші доби життя дитини при недостатній активності АОСЗ призводить до порушень структури і функції клітинних мембран, зумовлюючи цитолітичний синдром, зростання патологічних синдромів та нозологічної патології, зменшуючи резервні можливості адаптації новонародженого до позаутробних умов існування.

Висновки. 1. Перехід на самостійне дихання у передчасно народжених дітей характеризується надмірною активністю окисно-відновних процесів в організмі, що призводить до утворення значної кількості активних форм кисню при недостатності механізмів антиоксидантного захисту, зокрема системи глутатіону та глутатіонзалежних ферментів. 2. Незбалансованість прооксидантно-антиоксидантних механізмів на фоні морфо-функціональної незрілості організму у перші доби життя дитини спричиняє порушення формування короткочасної та довготривалої адаптації організму в ранньому неонатальному періоді, що є ризиком розвитку функціональної та хронічної патології у подальші роки життя. 3. Очікувана передбачуваність порушень адаптації в ранньому неонатальному періоді у дітей, народжених з малим гестаційним віком, пов'язана з наявністю соматичних захворювань у матері, проблемами вагітності та пологів, що потребує поглибленого вивчення для удосконалення підходів за наявності ризиків передчасних пологів.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА И ГЛУТАТИОНЗАВИСИМЫХ ФЕРМЕНТОВ В ОРГАНИЗМЕ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ ПРИ РОДОВОМ ОКСИДАТИВНОМ СТРЕССЕ

А.С. Годованец, Л.В. Агафонова

Состояние оксидативного стресса (ОС) при рождении является универсальной реакцией новорожденного ребенка, позволяет сформировать определенный уровень кратковременной и долговременной адаптации организма при переходе от внутриутробного к постнатальному существованию. Развитие реакций ОС у преждевременно родившихся детей (ПРД), имеющих признаки морфо-функциональной незрелости (МФН), имеет определенные особенности, в частности недостаточность звеньев антиоксидантной системы защиты (АОСЗ) организма при повышенном уровне прооксидантных механизмов. При реализации перинатальных факторов риска, в патогенезе которых гипоксия, развиваются значительные гомеостатические нарушения с изменениями функционального состояния систем органов, отвечающих за адаптацию организма к новым условиям существования. Нарушение механизмов формирования долговременной адаптации является предиктором развития функциональной и хронической патологии в последующие годы жизни, создает риск снижения качества жизни.

Цель работы. Исследовать особенности функционирования звеньев прооксидантной системы (ПОС) и системы глутатиона и глутатионзависимых ферментов, которая является одной из систем АОСЗ организма, у недоношенных детей с учетом степени тяжести перинатальной патологии.

Материал и методы. С учетом гестационного возраста, степени зрелости и особенностей адаптации на первой неделе жизни было проведено клиничко-лабораторное обследование ПРД. Группы наблюдения сформированы с учётом общего состояния новорожденных, принимая во внимание степень тяжести перинатальной патологии. Группу сравнения составили условно здоровые новорожденные с гестационным возрастом 34-46 недель, результаты обследования которых послужили контрольными показателями для сравнения результатов обследования основных групп исследования. Оценка степени зрелости детей при рождении проводилась с учетом соответствия морфо-функциональных признаков гестационному возрасту по шкале Баллард и стандартным перцентильным таблицам. Оценка адаптации проводилась с учетом бальной оценки по шкале Ангар на 1 и 5 минутах жизни, проводилось динамическое клиничко-лабораторное наблюдение детей на протяжении раннего неонатального периода. Клинические диагнозы соответствуют общепринятым рекомендациям МКБ 10 пересмотра.

Ключовые слова:
новорожденный, родовой оксидативный стресс, гипоксия; свободно-радикальное окисление, антиоксидантная система защиты, глутатион и глутатионзависимые ферменты.

Клиническая и экспериментальная патология Т.17, №4 (66). С.28-37.

Исследование показателей свободнорадикального окисления, системы глутатиона и глутатионзависимых ферментов проведено по общепринятым методикам. Обследование новорожденных детей проведено при наличии информационного согласия родителей, с соблюдением основных положений Good Clinical Practice (1996 г.), Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (1997 г.), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научных медицинских исследований с участием человека (1964-2008 гг.), Приказа Министерства здравоохранения (МЗ) Украины № 690 от 23.09.2009 г. (с изменениями, внесенными согласно Приказу МЗ Украины № 523 от 12.07.2012 г.) и одобрено Комиссией по вопросам биомедицинской этики Высшего государственного учебного заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет". Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием прикладных программ для проведения медико-биологических исследований Statistica (StatSoft Inc., Version 7), Microsoft Excell (AtteStat, Version 12.5) и MedCalc Software (Version 16.1). Процедуры, логика и интерпретация полученных результатов базировались на общепринятых положениях медицинской и биологической статистики.

Результаты. Изучены показатели СРО и системы глутатиона как одного из звеньев АОСЗ организма в условиях родильного ОС у недоношенных детей с учетом тяжести перинатальной патологии. Проведен анализ клинических проявлений дисадаптации у новорожденных в корреляции с соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом матерей. Выявлены наиболее критические нозологии, которые сопровождаются существенным дисбалансом звеньев ПОС и АОСЗ организма. В частности, отмечено повышение активности показателей малонового альдегида (МА) как конечного продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) и окислительной модификации белков (ОМБ) при недостаточности звеньев системы глутатиона и глутатионзависимых ферментов как одного из механизмов АОСЗ организма. Неконтролируемое повышение процессов СРО в первые сутки жизни ребенка при недостаточной активности АОСЗ приводит к нарушениям структуры и функции клеточных мембран, вызывая цитолитический синдром, развитие патологических синдромов и нозологической патологии, уменьшая резервные возможности адаптации новорожденного к внеутробным условиям существования.

Выводы. 1. Переход на самостоятельное дыхание у преждевременно родившихся детей характеризуется чрезмерной активностью окислительно-восстановительных процессов в организме, что приводит к образованию значительного количества активных форм кислорода при недостаточности механизмов антиоксидантной защиты, в частности системы глутатиона и глутатионзависимых ферментов. 2. Несбалансированность прооксидантно-антиоксидантных механизмов на фоне морфо-функциональной незрелости организма в первые сутки жизни ребенка приводит к нарушению формирования кратковременной и долгосрочной адаптации организма в раннем неонатальном периоде, является риском развития функциональной и хронической патологии в последующие годы жизни. 3. Ожидаемая предсказуемость нарушений адаптации в раннем неонатальном периоде у детей, рожденных при малом гестационном возрасте, связанная с наличием соматических заболеваний у матери, проблемами беременности и родов, требует углубленного изучения для совершенствования подходов при наличии риска преждевременных родов.

Key words:
newborn,
maternal
oxidative stress,
hypoxia, free
radical oxidation,
antioxidant
defense system,
glutathione and
glutathione-

PECULIARITIES OF FUNCTIONING OF THE SYSTEM OF GLUTATHIONE AND GLUTATHIONE-DEPENDENT ENZYMES IN THE ORGANISM OF CHILDREN BORN PREMATURELY UNDER CONDITIONS OF PUERPERAL OXIDATIVE STRESS

O.S. Godovanets, L.V. Agafonova

The state of oxidative stress (OS) during the birth is a universal response of a newborn child, which allows forming a certain level of a short-term and long-term adaptation of the body moving from prenatal to postnatal existence. The development of OS responses in children born prematurely (CBP) with signs of morphological and functional immaturity (MFI) has certain features, in particular, the lack of links to the body's antioxidant protection system (BASP) at elevated levels of prooxidant mechanisms. Under conditions of the perinatal risk factors, in the pathogenesis of which there is hypoxia, there are significant homeostatic disorders with changes in the functional state of the organs

responsible for adapting the organism to new living conditions. Violations of the mechanisms of the formation of a long-term adaptation are a predictor of the development of functional and chronic pathology in further life, which creates a risk of lowering the quality of life.

Objective. To study the peculiarities of the functioning of the prooxidant system (POS) and glutathione and glutathione-dependent enzymes systems, which is one of the systems of BASP of the organism, in children born prematurely, taking into account the severity of perinatal pathology.

Material and methods. A clinical and laboratory examination of CBP was conducted concerning the gestational age, degree of maturity and adaptation peculiarities in the first week of life. Observational groups have been formed according to the general condition of newborns taking into account the severity of perinatal pathology. The comparison group consisted of conditionally healthy newborns with a gestational age of 34-46 weeks, the results of which served as benchmarks for comparing the results of the survey of the main experimental groups. Assessment of the degree of children's maturity at birth has been made taking into account the compliance of morphological and functional signs of gestational age on the Ballard scale with standard percentile tables. Assessment of adaptation has been carried out taking into account the score on the Apgar scale for 1 and 5 minutes of life, and a dynamic clinical and laboratory observation of children has been conducted during the early neonatal period. Clinical diagnoses are in line with the general guidelines of ICD 10. Investigations of indicators of FRO, glutathione and glutathione-dependent enzymes have been performed according to generally accepted methods. The examination of newborn babies has been carried out with the informed consent of the parents, in compliance with the main provisions of the Good Clinical Practice (1996), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (1997), the Helsinki Declaration of the World Medical Association on the ethical principles of conducting scientific medical research with the participation of a person (1964-2008), the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated September 23, 2009 (amended in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 523 dated 12.07.2012) and approved by the Commission on issues of biomedical ethics of the Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University". The statistical processing of the obtained data has been carried out using the statistical programs for the medical and biological research Statistica (StatSoft Inc., Version 7), Microsoft Excell (AtteStat, Version 12.5) and MedCalc Software (Version 16.1). Procedures, logic and interpretation of the obtained results have been based on generally accepted provisions of medical and biological statistics.

Results. The results of free radical oxidation (FRO) and glutathione system as one of the links of the BASP of the organism in the conditions of the puerperal OS in children born prematurely have been studied, taking into account the severity of the course of perinatal pathology. The analysis of clinical manifestations of dysadaptation in newborns in correlation with somatic and obstetric and gynecological anamnesis in mothers has been carried out. The most critical nosologies have been revealed, which are accompanied by a significant imbalance between links of the POS and BASP of the organism. In particular, an increase in the activity of indicators of malonic aldehyde (MA) as a final product of peroxide oxidation of lipids (POL) and oxidation modification of proteins (OMP) with insufficiency of the links of the glutathione system and glutathione-dependent enzymes as one of the mechanisms of BASP of the organism has been noted. The first days of the life of a child showed an uncontrolled increase in FRO processes, which with inadequate BASP activity leads to violations of the structure and function of cell membranes, causing cytolytic syndrome, the growth of pathological syndromes and nosological pathology, reducing the reserve capacity of adaptation of the newborn to extra-fetal living conditions.

Conclusions. 1. The transition to independent breathing in premature newborns is accompanied by excessive activity of oxidation reduction processes in the organism, which leads to the formation of a significant number of active forms of oxygen, which is accompanied by a lack of antioxidant defense mechanisms, in particular, glutathione and glutathione-dependent enzymes. 2. The imbalance of prooxidant and antioxidant mechanisms against a background of morphofunctional immaturity of an organism in the first days of life of a newborn causes a violation of the formation of a short-term and long-term adaptation of the organism in the early neonatal period, which is a risk of the functional and chronic pathology development in further life. 3. Expected predictability of

dependent enzymes.

Clinical and experimental pathology. Vol.17, №4 (66). P.28-37.

adaptation disorders in the early neonatal period in children born with small gestational age is associated with the mother's somatic diseases, pregnancy and childbirth problems, which requires in-depth study to improve approaches with the risk of premature delivery.

Вступ

Стан оксидативного стресу (ОС) є універсальною реакцією організму, яка супроводжує будь-яку стресову ситуацію. Розвиток реакцій ОС обумовлений зміною умов існування при народженні, що супроводжується чисельним впливом факторів зовнішнього середовища. Фізіологічно відбувається адаптація організму, що супроводжується певними гомеостатичними змінами. Це підтверджено даними багатьох експериментальних та клінічних наукових досліджень [1, 2].

За фізіологічних умов система "вільнорадикальне окиснення (ВРО) - антиоксидантна система захисту (АОСЗ)" в організмі добре збалансована і працює за принципом зворотного зв'язку. Збільшення рівня антиокислювачів призводить до зниження процесів ВРО. Це, у свою чергу, змінює властивості ліпідних мембран: у них з'являються легкоокислюючі фракції, які прискорюють процеси пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та окислювальної модифікації білків (ОМБ) [3]. При цьому спостерігається посилене споживання ендогенних оксидантів і система повертається до вихідного рівня. Сталість природної АОСЗ є одним з основних показників нормального гомеостазу та є важливою частиною загального адаптаційного синдрому.

В організмі передчасно народжених дітей (ПНД) за умов пологового стресу утворюється значна кількість реактивних форм кисню (reactive oxygen species (ROS)), які з'являються внаслідок викиду катехоламінів та надмірної активації пероксидних процесів. Умови фізіологічної адаптації характеризуються помірним збільшенням активності ВРО, що зумовлює певні зміни проникливості клітинних мембран, функцій іонних каналів та рецепторів. Це забезпечує адекватну відповідь систем органів на зміну умов зовнішнього середовища шляхом підтримки клітинного метаболізму, синтезу простогландинів, тромбоксанів та стероїдних гормонів, зі створенням балансу процесів збудження та гальмування у периферичних нервових волокнах і центральній нервовій системі (ЦНС). Стресорна реакція супроводжується збільшенням рівня цитозольного Ca^{2+} з активацією протеолітичних ферментів та фосфоліпази, що сприяє розвитку адекватної запальної відповіді, знищенню пошкоджених молекул та білків, підсиленню оновленого синтезу [4, 5].

Ефективне функціонування цих процесів в організмі плода та новонародженого можливе лише при достатній активності стрес-лімітуючої системи - АОСЗ [5]. Механізми АОСЗ в організмі можуть реалізуватися шляхом або зниження рівня ROS за рахунок обриву ланцюгів вільнорадикальних реакцій, що забезпечує специфічна ферментативна та неферментативна антиоксидантна система, або усунення пула металів зі змінною валентністю внаслідок зв'язування їх з білками та низькомолекулярними сполуками. Існує поняття "структурного антиоксидантного ефекту", яким є комплекс властивостей ліпідного бішару мембран, обмежуючих доступ ROS, каталізаторів ВРО, радикальних

інтермедіатів, полієнових фосфоліпідів, що спрямовано на збереження клітинного метаболізму [3].

Однією з потужних антиоксидантних систем є система глутатіону та глутатіонзалежних ферментів, яка захищає організм від різноманітних пероксидів [5]. Функціонування глутатінової системи запобігає окисненню білкових HS-груп шляхом детоксикації токсичних речовин ендо- та екзогенного походження за участю глутатіонпероксидази та глутатіонтрансферази; безпосереднього зв'язування з іонами важких металів. Відновлений глутатіон може взаємодіяти з HS-групами білків, утворюючи змішані дисульфіди, у такий спосіб захищаючи їх від окиснення. Крім того, відновлений глутатіон бере участь у регенерації фізіологічно-активних речовин (антиоксидантів), які впливають на вміст окиснювальних агентів. Рівень білкових HS-груп у живому організмі є показником структурних змін білкових молекул та віддзеркалює активність відновленого глутатіону [6].

Отже, рівень адаптації організму новонародженої дитини за умов пологового ОС залежить від балансу ланок ВРО та АОСЗ, які за умов фізіологічного терміну гестації при народженні працюють за принципом зворотного зв'язку [5, 7]. Передчасне народження дитини при реалізації шкідливих чинників вагітності та пологів у матері, наявність морфо-функціональної незрілості організму сприяє формуванню тяжких клінічних проявів дизадаптації з розвитком поліорганної невідповідності (ПОН), у найбільш важких випадках є причиною летального кінця.

Мета роботи

Дослідити особливості функціонування ланок прооксидантної системи (ПОС) та системи глутатіону та глутатіонзалежних ферментів, яка є однією із систем АОСЗ організму, у передчасно народжених дітей з урахуванням ступеня тяжкості перинатальної патології.

Матеріал та методи дослідження

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

I групу склали 55 ПНД дітей, які мали відносно задовільний стан адаптації після народження; II групу - 45 дітей з помірними порушеннями адаптації; III групу - 50 ПНД, які мали клінічні прояви дизадаптації тяжкого ступеня. Групу порівняння (IV групу) сформували з 30 умовно здорових ПНД. Загальна кількість обстежених новонароджених - 180 осіб.

Оцінка відповідності ступеня зрілості дітей проводилася з урахуванням морфо-функціональних ознак гестаційному віку при народженні за шкалою Баллард та стандартними перцентильними таблицями. Для оцінки загального стану дітей при народженні використаний

Клінічна та експериментальна патологія. 2018. Т.17, №4 (66)

загальноприйнятий метод клінічного обстеження з урахуванням бальної оцінки за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилини життя, проводилося динамічне клініко-лабораторне спостереження впродовж першого тижня життя Накази МОЗ України №№ 225, № 484, № 255, № 234.

Перелік захворювань у дітей в ранньому неонатальному періоді містив клінічні діагнози згідно з Міжнародною класифікацією хвороб X перегляду. Для узагальнення даних, відповідно до створених груп спостереження, проведено аналіз обмінних карт вагітних, історій пологів та історій розвитку новонароджених. Ступінь тяжкості у новонароджених визначався з урахуванням стандартних підходів до клінічної оцінки загального стану в дітей, зокрема використовувалася шкала гострої фізіології новонароджених з перинатальним розширенням - Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension (SNAP-PE). [8] Оскільки патологія раннього неонатального періоду була досить неоднорідною, для уникнення непослідовності в трактуванні отриманих результатів і додаткових статистичних похибок використано загальний методологічний підхід, який передбачав розподіл дітей у групах не за нозологічними формами, а саме за ступенем тяжкості загального стану новонародженого.

До переліку досліджень системи ВРО увійшли показники малонового альдегіду (МА) як кінцевого продукту пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та вмісту ОМБ у плазмі крові. Визначення показників АОСЗ містили дослідження системи глутатіону та глутатіонзалежних ферментів: вміст HS-груп у крові, активність GST, GP, та GP [9-14]. Під час обстеження дітей використовували мікрометоди, що дало змогу проводити дослідження із застосуванням мінімального об'єму крові. Відбір крові здійснювався у кількості 1,0 мл з периферичної вени, до якої додавали 0,1 мл (500 Од) гепарину, розведеного на 0,4 мл 0,9% NaCl. Шляхом центрифугування гепаринизованої крові при 3 тис. об./хв. відокремлювали плазму, яку заморожували в пробірках при температурі 12°C.

Обстеження новонароджених дітей проводили із дотриманням основних положень Good Clinical Practice (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.), Наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 690 від 23.09.2009 р. (зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012 р.) та схваленого Комісією з питань біомедичної етики Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет".

Обстеження дітей здійснювали за наявності інформаційної згоди батьків після відповідного пояснення мети та методів дослідження, необхідного обсягу матеріалу для виконання лабораторних тестів.

Дослідження проводили впродовж 2014 - 2017 рр. на базі неонатологічних відділень міського клінічного педіатричного будинку з використанням можливостей лабораторії кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії Вищого державного навчального за-

кладу України "Буковинський державний медичний університет" (м. Чернівці, Україна).

Дані анамнезу матерів, інформацію про особливості перебігу вагітності та пологів, результати клінічного обстеження новонароджених, а також дані додаткових параклінічних методів дослідження вносили в комп'ютерний банк даних з використанням ліцензованого пакета прикладних програм для проведення медико-біологічних досліджень Statistica (StatSoft Inc., Version 7), Microsoft Excell (AtteStat, Version 12.5) та MedCalc Software (Version 16.1). Процедури, логіка та інтерпретація одержаних результатів математично-статистичного аналізу базувалися на загальноприйнятих положеннях медичної та біологічної статистики [15, 16].

За умов нормального розподілу величин (критерій Шапіро-Уїлка $>0,05$ при кількості досліджень ≥ 30) застосовано параметричні методи статистики з розрахунком середньої арифметичної величини (M) та похибки репрезентативності середньої величини (m). Порівняння кількісних показників з нормальним розподілом проведено з використанням t-критерію Ст'юдента. Порівняння відносних величин здійснено за допомогою точного критерію Фішера. Різницю параметрів вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

У I групі 38 дітей (69,1%) народилися у терміні гестації 35-37 тижнів; 17 дітей (30,9%) - 32-34 тижні. Середня маса тіла при народженні у дітей I-ої групи становила 2162,6 36,35 г, довжина тіла - 42,8 0,09 см, обвід голови - 30,6 0,20 см та обвід огруддя - 27,7 0,20 см. Середня оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині життя у новонароджених I групи була 6,8 0,06 балів, на 5-й хвилині - 7,2 0,06 балів. Вивчення соматичного стану новонароджених даної групи показало, що у 14 дітей (25,5%) при народженні спостерігалися прояви дихальних розладів, оцінка яких за шкалою Downes складала 1-3 бали, які купірувалися протягом перших 2-х діб життя. У 25 дітей (45,5%) виявлено прояви кон'югаційної жовтяниці.

Гестаційний вік 36 дітей II групи спостереження (80,0%) становив 35-37 тижнів, 7 дітей (15,6%) - 32-34 тижні, 2 дітей (4,4%) - 29-31 тижнів. Середня маса тіла при народженні у дітей вказаної групи була 2192,6 48,09 г, довжина тіла - 42,4 0,15 см, обвід голови - 31,6 0,31 см, обвід огруддя - 27,2 0,30 см.

Оцінка загального стану дітей II групи при народженні засвідчила більш значні порушення адаптації порівняно з новонародженими I групи. Зокрема, оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині життя дітей II-ої групи становила 5,3 0,13 балів, що вірогідно менше порівняно з показниками I групи. Середня оцінка за шкалою Апгар на 5-й хвилині становила 6,9 0,05 балів, що вірогідно не відрізнялося від показника I групи. Слід відзначити, що, порівняно з попередньою групою, діти II групи вірогідно частіше були народжені у стані асфіксії помірного ступеня з оцінкою за шкалою Апгар на 1-5 хвилинах життя 4-6 балів.

У ранньому неонатальному періоді у новонароджених дітей II групи відзначалися клінічні прояви респіраторного дистресу - 34 випадки (75,6%). Оцінка дихаль-

них розладів за шкалою Downes 1-3 бали відзначена у 24 дітей (53,3%). У 18 дітей II групи (40,0%) прояви дихальної недостатності були оцінені у 4-7 балів. Ознаки кон'югаційної жовтяниці встановлені у 29 випадках (64,4%). У III групі спостереження 18 дітей (36,0%) народилися у терміні гестації 35-37 тижнів, 20 дітей (40,0%) - у гестаційному віці 32-34 тижні, 10 дітей (20,0%) - з гестаційним віком 29-31 тиждень, 2 дітей (4,0%) - з гестаційним віком 28 тижнів. Середня маса тіла при народженні у дітей даної групи становила 1831,1 51,85 г, довжина тіла - 41,2 0,33 см, обвід голови - 28,6 0,26 см, обвід груддя - 26,6 0,24 см.

Загальний стан дітей III групи спостереження впродовж раннього неонатального періоду був тяжким, що зумовлено реалізацією несприятливих чинників в антенатальному періоді або під час пологів. У 23 новонароджених основним клінічним діагнозом була асфіксія тяжкого ступеня (46,0%), у 24 дітей (48,0%) - респіраторний дистрес синдром (РДС), у 2 дітей (4,0%) - гемолітична хвороба новонароджених (ГХН), у 1 дитини (2,0%) - неонатальний сепсис. 7 дітей вказаної групи обстеження (14,0%) померли в ранньому неонатальному періоді.

Результати оцінки адаптації за шкалою Апгар засвідчили про тяжкий стан дітей від народження. Так, середня оцінка за шкалою Апгар на 1 хвилині життя у дітей цієї групи становила 5,4 0,20 бала, на 5 хвилині - 7,0 0,06 балів. Слід зауважити, що 8 дітей (16,0%) народжені з оцінкою за шкалою Апгар на 1 хвилині життя 0-3 бали, 25 дітей (50,0%) - з оцінкою 4-6 балів. 15 дітей цієї групи (30,0%), незважаючи на помірні порушення адаптації при народженні, мали погіршення стану протягом раннього неонатального періоду за рахунок пролонгованих гіпоксичних ушкоджень з розвитком ПОН.

Клінічне спостереження за дітьми впродовж раннього неонатального періоду показало у всіх випадках розвиток респіраторного дистресу. Оцінка за шкалою Downes 1-3 бали була у 12 осіб (24,0%), 4-7 балів - у 25 осіб (50,0%), більше 7 балів - у 13 випадків (26,0%). Прояви неонатальної жовтяниці виявлено у 27 дітей (54,0%). У 3 новонароджених (6,0%) були ознаки діабетичної фетопатії. У 7 дітей (14,0%) ранній неонатальний період ускладнився розвитком постранімаційного ендобронхіту та пневмонії.

Загальний стан 30 дітей IV групи (група порівняння) був відносно задовільним від народження, без суттєвих особливостей перебігу ранньої неонатальної адаптації. Діти народжені в терміні гестації від 34 до 37 тижнів. Середня маса тіла при народженні становила 2244,0 36,52 см, довжина тіла - 43,8 0,07 см, обвід голови - 31,9 0,25 см, обвід груддя - 30,0 0,23 см. Середня оцінка за шкалою Апгар на 1 хвилині життя у дітей цієї групи була 6,8 0,08 бала, на 5 хвилині - відповідно 7,3 0,10 бала.

Структурно-функціональні порушення фетоплацентарного комплексу внаслідок погіршення стану здоров'я вагітної жінки спричиняють стрес для внутрішньоутробного плода, викликаючи активацію з подальшим виснаженням адаптаційних систем організму, що може бути як одним із факторів передчасного народження, так і формування системних порушень з розвитком

функціональної та органічної патології. Аналіз даних соматичного та акушерсько-гінекологічного анамнезу в матерів обстежених дітей дозволив встановити ряд перинатальних факторів ризику, які зумовили розлади становлення короточасної та довготривалої адаптації після народження.

З урахуванням створених груп дослідження, враховуючи тяжкість стану новонароджених, слід відзначити, що підвищення ризику передчасного народження зі значними порушеннями адаптації корелює з більшим середнім віком жінок на час пологів, наявністю екстрагенітальної патології, високою частотою обтяженого акушерського анамнезу та ускладненнями пологів. Зокрема, у матерів III групи спостереження, порівняно з іншими групами, виявлено більшу частоту гострих станів та хронічних соматичних захворювань (гострі респіраторно-вірусні інфекції, вегето-судинна дистонія, хронічний пієлонефрит, хронічний аднексит). Серед ускладнень вагітності в жінок III групи частіше спостерігалася анемія II-III ступеня. Пологи шляхом кесарського розтину за ургентними показами (тяжка прееклампсія, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, прогресуюча гіпоксія плода) проведені вірогідно частіше саме в жінок цієї групи. На нашу думку, умови тяжкої внутрішньоутробної гіпоксії плода, яка виникла внаслідок значних порушень функцій ФПК, могли спричинити на тлі передчасного народження та глибокої МФН організму зрив механізмів компенсації за умов пологового стресу з розвитком синдромів дизадаптації та тяжкої перинатальної патології в ранньому неонатальному періоді.

Інтенсивність оксидативного стресу (ОС) організму новонароджених залежить від балансу прооксидантних та антиоксидантних механізмів, які за фізіологічних умов перебігу вагітності та пологів працюють за принципом зворотного зв'язку. Захисні механізми АОСЗ забезпечують сталість гомеостазу організму, що є одним з механізмів загального адаптаційного синдрому [17, 18].

Реактивні види кисню (reactive oxygen species (ROS)) утворюються як побічні продукти нормальної активності клітинних метаболітів. Генерація ROS внаслідок окисно-відновних реакцій проходить постійно. Однак за патологічних умов, зокрема пологового ОС, гіпоксії, на фоні морфо-функціональної незрілості, відзначається підвищення їх реактогенної активності в організмі, що спричиняє окисну модифікацію біополімерів: білків, ліпідів, нуклеїнових кислот та вуглеводів. Продукти ПОЛ та ОМБ мають безпосередній шкідливий вплив на клітини. ROS та інші вільні радикали пошкоджують зовнішню та внутрішню мембрани, у тому числі мембрани лізосом, чим сприяють й розвитку ацидозу. Внаслідок впливу на лізосоми проходить вивільнення гідролітичних ферментів, які саме й спричиняють ураження клітинних мембран [19].

За умов пологового ОС в організмі ПНД виявлено підвищену активність процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та окисної модифікації білків (ОМБ). ПОЛ є основним біохімічним процесом, який регулює функціонально-структурний стан мембран клітин та її

цілісність. У якості маркера ОС в організмі використовують визначення МА як кінцевого продукту ПОЛ [18]. МА - це ендogenous альдегід, який утворюється в результаті метаболізму арахідонової та інших поліненасичених жирних кислот, а також у процесі подальших біохімічних перетворень окиснюється до діоксиду вуглецю або вступає у взаємодію з фосфоліпідами, амінокислотами та нуклеїновими кислотами. Рівень МА, за даними досліджень у новонароджених III групи, які мали найбільшу тяжкість стану, становив $47,5 \pm 2,38$ мкмоль/л, що було вірогідно вищим порівняно з показниками інших груп дослідження - відповідно $33,9 \pm 1,70$ мкмоль/л у дітей II групи, $26,5 \pm 1,33$ мкмоль/л - у дітей I групи та $14,1 \pm 0,75$ мкмоль/л - у дітей контрольної групи (IV група) ($p < 0,05$ III: I, II, IV).

Дослідження показника ОМБ у новонароджених III групи також засвідчило значно вищий рівень показника порівняно з іншими групами. Зокрема, при рівні ОМБ у плазмі крові новонароджених III групи $3,95 \pm 0,20$ о.о.г/мл (?37нм), активність показника у II групі становила $2,66 \pm 0,14$ о.о.г/мл, у I групі - $1,81 \pm 0,09$ о.о.г/мл при

нормі в контролі (IV група) - $1,39 \pm 0,07$ о.о.г/мл ($p < 0,05$ III: I, II, IV). За даними літератури, показник ОМБ є складовою частиною багатьох факторів, які управляють синтезом і окисненням білків в організмі, з одного боку, та активністю різноманітних протеаз, з іншого боку. За даними літератури, збільшення активності ВРО призводить до ушкодження клітинних мембран, інактивації ферментів, інгібування мітозу клітин з накопиченням біологічно інертних полімерів [20, 21]. Виявлене вірогідне підвищення рівня МА в кореляції зі зростанням тяжкості загального стану ПНД підтверджує той факт, що механізми ВРО задіяні у патогенезі різних форм перинатальної патології за умов пологового ОС та гіпоксії.

Активация процесів ВРО у новонароджених за умов пологового ОС при перинатальній патології супроводжувалась певною недостатністю механізмів АОСЗ, що вірогідно підтверджувалося відмінностями показників сироватки крові з урахуванням тяжкості перебігу перинатальної патології. Отримані дані щодо показників системи глутатіону та глутатіонзалежних ферментів представлені у таблиці.

Таблиця

Показники антиоксидантної системи захисту організму у передчасно народжених дітей

| Показники | IV група | Дослідні групи | | |
|--------------------------------|------------------|--------------------|---------------------------|------------------------|
| | | I група | II група | III група |
| HS-групи плазми, мкмоль/л | $0,8 \pm 0,04$ | $0,5 \pm 0,02^*$ | $0,3 \pm 0,01^{*\wedge}$ | $0,2 \pm 0,01^{*0}$ |
| ГГТ, од/л | $108,9 \pm 9,87$ | $124,8 \pm 8,47^*$ | $71,7 \pm 6,77^{*\wedge}$ | $64,0 \pm 3,20^{*0\#}$ |
| ГП еритроцитів, мкмоль/хв·Нв | $95,8 \pm 2,42$ | $135,6 \pm 6,43^*$ | $81,0 \pm 4,10^{*\wedge}$ | $74,2 \pm 3,70^{*0\#}$ |
| ГР еритроцитів, мкмоль/хв·Нв | $3,58 \pm 0,12$ | $4,35 \pm 0,05^*$ | $4,1 \pm 0,21^*$ | $3,5 \pm 0,17^{*0}$ |
| GST плазми, мкмоль/хв·мг білка | $5,5 \pm 0,29$ | $15,8 \pm 0,82^*$ | $12,1 \pm 0,61^{*\wedge}$ | $10,2 \pm 0,51^{*0\#}$ |

Примітки: * - вірогідна відмінність з показниками групи порівняння, $p < 0,05$; \wedge - вірогідна відмінність показників I-ої та II-ої груп спостереження, $p < 0,05$; 0 - вірогідна відмінність показників I-ої та III-ої груп спостереження, $p < 0,05$; $\#$ - вірогідна відмінність показників II-ої та III-ої груп спостереження, $p < 0,05$

Визначення вмісту HS-груп у плазмі крові новонароджених показало зменшення показника відповідно до зростання тяжкості стану, що може бути наслідком як недостатнього рівня продукції відновленого глутатіону (ГлHS), так і збільшення його витрати при інактивації вільних радикалів. Зниження вмісту в крові HS - груп, за даними літератури, переконливо засвідчує абсолютну недостатність антиоксидантного захисту клітин за умов гіпоксичного впливу [19].

Розпад і ресинтез ГлHS відбувається у γ -глутамільному циклі, роботу якого запускає фермент ГГТ. ГГТ локалізований на зовнішній стороні цитоплазматичної мембрани певних типів клітин і забезпечує перенесення γ -глутамільного залишку на АК, уможливаючи її транспорт у клітину [Zhao M, 2016]. Надалі, внаслідок каскаду реакцій за участю ГГТ, утворюються цистеїн і гліцин, що використовуються для продукування глутатіону, замикаючи γ -глутамільний цикл. Вивчення активності ГГТ у сироватці крові ПНД засвідчило деяке початкове зростання показника за умов задовільної клінічної та експериментальної патології. 2018. Т.17, №4 (66)

адаптації та понижений рівень - при помірних порушеннях та тяжкому стані новонароджених.

Важливим компонентом глутатіонової ланки АОСЗ організму є ГП. Основна частина ГП локалізована в цитозолі, решта - у мітохондріях. ГП служить каталізатором реакції відновлення перекисних ліпідів за допомогою глутатіону, прискорюючи цей процес. ГП більш чутлива до низьких концентрацій перекису водню, який здатна руйнувати. При зменшенні рівня ГП знижується стійкість організму до окисного ушкодження, що спричиняє розвиток вільнорадикальної патології. Дослідження активності ГП в еритроцитах крові у новонароджених груп спостереження показало підвищення показника ГП при відносно задовільному рівні адаптації та прогресивне зменшення - при помірних порушеннях та тяжкому стані.

ГР - фермент класу оксидоредуктаз, який бере участь у відновленні (звільненні) зв'язаного глутатіону, що виступає як коензим в біохімічних реакціях, відіграє важливу роль у механізмах обміну білків, збільшує пул

вітамінів А і С, та ін. [22]. За результатами наших досліджень, показник ГР в еритроцитах крові у новонароджених мав помірне підвищення за умов відносно задовільної адаптації та зниження - при середніх та тяжких формах перинатальної патології.

Важливим компонентом системи АОЗ організму, особливо при захисті від ендогенних метаболітів, утворених внаслідок ОС, є сімейство ферментів глутатіон S-трансфераз (GST), які каталізують приєднання трипептиду глутатіону до ендогенних або чужорідних речовин, які мають електрофільні функціональні групи. Отже, ці ферменти відіграють важливу роль у нейтралізації токсичного впливу різноманітних сполук [18]. За нашими спостереженнями, у новонароджених мало місце деяке підвищення показника GST за умов відносно задовільної адаптації та певне зменшення його рівня за умов середньої тяжкості й тяжкого стану новонароджених.

Отже, патологічні реакції пологового ОС в організмі ПНД призводять до порушення балансу у бік підвищення активації ВРО. При цьому відзначається швидке виснаження АОЗ, зокрема системи глутатіону та глутатіонзалежних ферментів, коли процеси ВРО виходять з-під контролю і набувають патологічного характеру. Наслідком цього у ПНД є порушення становлення процесів короткочасної та довготривалої адаптації організму, що є предиктором формування функціональної та хронічної патології у подальші роки життя.

Висновки

1. Перехід на самостійне дихання у передчасно народжених дітей характеризується надмірною активністю окисно-відновних процесів в організмі, що призводить до утворення значної кількості активних форм кисню при недостатності механізмів антиоксидантного захисту, зокрема системи глутатіону та глутатіонзалежних ферментів.

2. Незбалансованість прооксидантно-антиоксидантних механізмів на фоні морфо-функціональної незрілості організму у перші доби життя дитини спричиняє порушення формування короткочасної та довготривалої адаптації організму в ранньому неонатальному періоді, що є ризиком розвитку функціональної та хронічної патології у подальші роки життя.

3. Очікувана передбачуваність порушень адаптації в ранньому неонатальному періоді у дітей, народжених з малим гестаційним віком, пов'язана з наявністю соматичних захворювань у матері, проблемами вагітності та пологів, що потребує поглибленого вивчення для удосконалення підходів за наявністю ризиків передчасних пологів.

Перспективи подальших досліджень

Необхідні подальші комплексні клініко-експериментальні дослідження для поглибленого вивчення процесів вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту у передчасно народжених дітей для визначення їх патофізіологічної ролі у розвитку патологічних станів у ранньому неонатальному періоді, а також доцільності використання препаратів метаболічної корекції.

Джерела фінансування: робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вишого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет" на тему: "Удосконалення напрямків прогнозування, діагностики і лікування перинатальної патології у новонароджених та дітей раннього віку, оптимізація схем катамнестичного спостереження та реабілітації", № держреєстрації: 0115U002768, термін виконання: 2015 - 2019 рр.

Конфлікт інтересів: автори не заявляли будь-якого конфлікту інтересів.

Список літератури

1. Tatarano ML, Perrone S, Buonocore G. Plasma biomarkers of oxidative stress in neonatal brain injury. *Clin Perinatol*. 2015;42(3):529-39. doi: 10.1016/j.clp.2015.04.011
 2. Zhao M, Zhu P, Fujino M, Zhuang J, Guo H, Sheikh IA, et al. Oxidative stress in hypoxic-ischemic encephalopathy: molecular mechanisms and therapeutic strategies. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2016[cited 2018Nov25];17(12):E2078. Available from: <http://www.mdpi.com/1422-0067/17/12/2078>doi: 10.3390/ijms17122078
 3. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Heidarzadeh M, Avan A, Ghayour-Mobarhan M, Ferns GA. The value of serum pro-oxidant/antioxidant balance in the assessment of asphyxia in term neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(13):1556-61. doi: 10.1080/14767058.2016.1209655
 4. Margaritelis NV, Veskoukis AS, Paschalis V, Vrabas IS, Dipla K, Zafeiridis A, et al. Blood reflects tissue oxidative stress: a systematic review. *Biomarkers*. 2015;20(2):97-108. doi: 10.3109/1354750X.2014.1002807
 5. EL Bana SM, Maher SE, Gaber AF, Aly SS. Serum and urinary malondialdehyde (MDA), uric acid, and protein as markers of perinatal asphyxia. *Electron Physician*[Internet]. 2016[cited 2018Nov21];8(7):2614-19. Available from:<http://www.e physician.ir/2016/2614.pdf>doi: 10.19082/2614
 6. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: a review. *Eur J Med Chem*. 2015;97:55-74. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.04.040
 7. Richardson DK, Gray JE, McCormick MC, Workman K, Goldmann DA. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics*. 1993;91(3):617-23.
 8. Мещишен ІФ, Григор'єва НІ. Метод кількісного визначення HS - груп у крові. *Буковинський медичний вісник*. 2002; 6(2):190-2.
 9. Мещишен ІФ, Хавич ОО, Григор'єва НІ. Глутатіонова система організму людини (огляд літератури). *Хист*. 1997;1:265-73.
 10. Мещишен ІФ. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові. *Буковинський медичний вісник*. 1998;2(1):156-8.
 11. Дубинина ЕЕ, Бурмистров СО, Ходов ДА, Поротов ІГ. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод её определения. *Вопросы медицинской химии*. 1995; 41(1):24-6.
 12. Власова СН, Шабуніна ЕІ, Переслегіна ІА. Активність глутатіонзалежних ферментів еритроцитів при хронічних захворюваннях печені у дітей. *Лабораторное дело*. 1990; 8:19-21.
 13. Habig HW, Pabs MJ, Jacoby WB. Glutathione S-transferase. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem*. 1974;249(22):7130-9.
 14. Флетчер Р, Флетчер С, Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Москва: Медиа Сфера; 1998. 352 с.
 15. Москаленко ВФ, редактор. Біостатистика. Київ: Книга плюс; 2009. 184 с. (in Ukrainian).
 16. Schieber M, Chandel NS. ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Curr Biol*[Internet]. 2014[cited 2018Nov27]; 24(10):R453-62. Available from: <https://kopernio.com/>
- Клінічна та експериментальна патологія. 2018. Т.17, №4 (66)

viewer?doi=10.1016/j.cub.2014.03.034&route=6doi: 10.1016/j.cub.2014.03.034

17.Espinosa-Diez C, Miguel V, Mennerich D, Kietzmann T, Sanchez-Perez P, Cadenas S, et al. Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. *Redox Biol.* 2015;6:183-97. doi: 10.1016/j.redox.2015.07.008

18.Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. *JAMA Pediatrics.* 2015;169(4):397-403. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3269

References

1.Tatarano ML, Perrone S, Buonocore G. Plasma biomarkers of oxidative stress in neonatal brain injury. *Clin Perinatol.* 2015; 42(3):529-39. doi: 10.1016/j.clp.2015.04.011

2.Zhao M, Zhu P, Fujino M, Zhuang J, Guo H, Sheikh IA, et al. Oxidative stress in hypoxic-ischemic encephalopathy: molecular mechanisms and therapeutic strategies. *Int J Mol Sci*[Internet]. 2016[cited 2018Nov25];17(12):E2078. Available from: <http://www.mdpi.com/1422-0067/17/12/2078>doi: 10.3390/ijms17122078

3.Boskabadi H, Zakerhamidi M, Heidarzadeh M, Avan A, Ghayour-Mobarhan M, Ferns GA. The value of serum pro-oxidant/antioxidant balance in the assessment of asphyxia in term neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(13):1556-61. doi: 10.1080/14767058.2016.1209655

4.Margaritelis NV, Veskoukis AS, Paschalis V, Vrabas IS, Dipla K, Zafeiridis A, et al. Blood reflects tissue oxidative stress: a systematic review. *Biomarkers.* 2015;20(2):97-108. doi: 10.3109/1354750X.2014.1002807

5.EL Bana SM, Maher SE, Gaber AF, Aly SS. Serum and urinary malondialdehyde (MDA), uric acid, and protein as markers of perinatal asphyxia. *Electron Physician*[Internet]. 2016[cited 2018 Nov21];8(7):2614-19. Available from:<http://www.ephysician.ir/2016/2614.pdf>doi: 10.19082/2614

6.Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: a review. *Eur J Med Chem.* 2015;97: 55-74. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.04.040

7.Richardson DK, Gray JE, McCormick MC, Workman K, Goldmann DA. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics.* 1993; 91(3):617-23.

8.Meschyshen IF, Hryhor'ieva NP. Metod kil'kisnoho

vyznachennia HS - hrup u krovii [Method of quantitative determination of HS - groups in blood]. *Bukovinian Medical Herald.* 2002;6(2):190-2. (in Ukrainian).

9.Meschyshen IF, Khavych OO, Hryhor'ieva NP. Hlutationova systema orhanizmu liudyny (ohljad literatury) [Glutathione system of the human body (review of literature)]. *Khyst.* 1997;1:265-73. (in Ukrainian).

10.Meschyshen IF. Metod vyznachennia oksyliuval'noi modifikatsii bilkiv plazmy (syrovatky) krovii[Method of determination of oxidative modification of plasma proteins (serum)]. *BukovinianMedicalHerald.* 1998;2(1):156-8. (in Ukrainian).

11.Dubinina EE, Burmistrov SO, Khodov DA, Porotov IG. Okislitel'naya modifikatsiya belkov syvorotki krovii cheloveka, metod ee opredeleniya [Oxidative modification of human serum proteins, method of its determination]. *Voprosy meditsinskoj khimii.* 1995;41(1):24-6.(in Russian).

12.Vlasova SN, Shabunina EI, Pereslegina IA. Aktivnost' glutationzavisimykh fermentov eritrotsitov pri khronicheskikh zabolevaniyakh pecheni u detey [The activity of glutathione-dependent erythrocyte enzyme synchroni cliver disease in children]. *Laboratornoe delo.* 1990;8:19-21. (in Russian).

13. HabigHW, PabsMJ, JacobyWB. GlutathioneS-transferase. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem.* 1974;249(22):7130-9.

14.Fletcher R, Fletcher S, Vagner E. Klinicheskaya epidemiologiya. Osnovy dokazatel'noy meditsiny [Clinical epidemiology. Basics of evidence-based medicine]. Moscow: Media Sfera; 1998. 352 p.(in Russian).

15.Moskalenko VF, redaktor. Biostatystyka [Biostatistics]. Kiev: Knyha plius; 2009. 184 p. (in Ukrainian).

16.Schieber M, Chandel NS. ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Curr Biol*[Internet]. 2014[cited 2018Nov27]; 24(10):R453-62. Available from: <https://kopernio.com/viewer?doi=10.1016/j.cub.2014.03.034&route=6> doi: 10.1016/j.cub.2014.03.034

17. Espinosa-Diez C, Miguel V, Mennerich D, Kietzmann T, Sanchez-Perez P, Cadenas S, et al. Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. *Redox Biol.* 2015;6:183-97. doi: 10.1016/j.redox.2015.07.008

18. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. *JAMA Pediatrics.* 2015;169(4):397-403. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3269

Відомості про авторів:

Годованець О.С. - к. мед. н., доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини, Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м.Чернівці

Агафонова Л.В. - завідувач відділення інтенсивної терапії новонароджених МКМУ "Клінічний пологовий будинок №2", м.Чернівці

Информация об авторах:

Годованец А.С. - к. мед. н., доцент кафедры педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины, Высшее государственное учебное заведение Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы

Агафонова Л.В. - заведующая отделением интенсивной терапии новорожденных ГКМЗ "Клинический родильный дом №2", г. Черновцы

Information about authors:

Godovanets O.S. - candidate of medical sciences, associate professor, department of pediatrics, neonatology and perinatal medicine, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovina State Medical University", Chernivtsi

Agafonova L.V. - head of the department of intensive care of newborns city clinical medical establishment "Clinical Maternity Hospital №2", Chernivtsi

Стаття надійшла до редакції 16.11.2018

Рецензент – проф. Т.В. Сорокман

© О.С. Годованець, Л.В.Агафонова, 2018