

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ДАВИДЕНКО АЛІНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 616-053.31-06:616.831/832-001.8/-.005.4-02:616-008.9-055.26]:616-07-048.78

ДИСЕРТАЦІЯ

**«Удосконалення діагностики, прогнозування та катamnестичного
спостереження за новонародженими з гіпоксично-ішемічним ураженням
центральної нервової системи, які народились від матерів з метаболічним
синдромом»**

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ А.В. Давиденко

Науковий керівник – **Похилько Валерій Іванович**, професор кафедри педіатрії № 1 із неонатологією ПДМУ МОЗ України, доктор медичних наук, заслужений лікар України, лауреат Національної премії України ім. Бориса Патона

Полтава - 2025

АНОТАЦІЯ

Давиденко А.В. «Удосконалення діагностики, прогнозування та катamnестичного спостереження за новонародженими з гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи, які народились від матерів з метаболічним синдромом». – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (галузь знань 22 «Охорона здоров'я»). – Полтавський державний медичний університет, МОЗ України, Полтава, 2025.

Дисертаційна робота присвячена виконанню наукового завдання, яке полягало в удосконаленні діагностики, прогнозування та катamnестичного спостереження за немовлятами з гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи, які народились від матерів із метаболічним синдромом, на підставі вивчення захворюваності, нервово-психічного та фізичного розвитку немовлят, а також впливу порушень обміну оксиду азоту, перекисного окислення ліпідів та поліморфізму генів *eNOS*, rs1799983 (G894T), *IL1B*, rs1143634 (C3953T) пари «мати-дитина» на розвиток ГІУ ЦНС та інших несприятливих наслідків.

На сьогодні асфіксія залишається однією з найважливіших проблем охорони здоров'я в багатьох країнах світу, оскільки зростає значна кількість захворювань, пов'язаних із цим станом. Нині проведені чисельні багатопланові дослідження, які зосереджуються на вивченні ранніх та віддалених несприятливих наслідків тяжкої гіпоксії та тяжкої ГІЕ. Водночас, дослідження щодо клініко-метаболічних особливостей станів, пов'язаних із гіпоксією, у немовлят, які народилися від матерів із метаболічним синдромом (МС), обмаль. Учені повідомляють, що при помірній ГІЕ у 25 % немовлят розвивається довгострокова інвалідність, при цьому раннє виявлення відхилень розвитку дитини та своєчасне застосування запобіжних абілітаційно-реабілітаційних заходів може значно зменшити інвалідизацію немовлят, які мали асфіксію при народженні. Ця проблема актуалізується для

дітей, які народилися від матерів із МС, оскільки саме внутрішньоутробні умови формують подальший розвиток дитини. Незважаючи на досягнення фундаментальної науки, результати клінічних досліджень і багаторічний практичний досвід, дотепер залишається чимало суперечливих та нерозв'язаних питань щодо внеску материнських та неонатальних генотипів, ролі ендотеліальної дисфункції в розвитку ранніх та віддалених несприятливих наслідків дії гіпоксії/ішемії на плід під час вагітності та пологів. Остаточно нез'ясованими залишаються чутливі біомаркери точного передбачення розвитку ранніх та віддалених несприятливих наслідків, пов'язаних із асфіксією; відсутні стандарти та алгоритми катamnестичного спостереження за немовлятами, які народилися з асфіксією від матерів із МС.

Усе вищезазначене зумовило мету дослідження – удосконалення діагностики, прогнозування, катamnестичного спостереження за немовлятами з ГІЕ, які народились від матерів із метаболічним синдромом, на підставі вивчення захворюваності, нервово-психічного та фізичного розвитку немовлят, а також впливу порушень обміну оксиду азоту, перекисного окислення ліпідів, сіалових кислот та поліморфізму генів *eNOS*, rs1799983 (G894T), *IL1B*, rs1143634 (C3953T) пари «мати-дитина» на розвиток ГІУ ЦНС та інших несприятливих наслідків.

Задля реалізації мети було вивчено сучасні погляди на причинно-наслідкові зв'язки генетичних, перинатальних чинників матері та розвитку гіпоксичного ураження ЦНС в її дитини упродовж першого року життя, чинні підходи до прогнозування та діагностики, а також внеску дитячих генотипів генів *eNOS*, rs1799983 (G894T), *IL1B*, rs1143634 (C3953T) у розвиток даного стану; з'ясовано захворюваність, фізичний розвиток дітей, які народились від жінок із МС, при народженні та упродовж першого року життя; вивчено особливості обміну азоту за рівнем нітратів та нітритів у сечі при народженні та упродовж першого року життя; особливості МДА та сіалових кислот у 6 місяців життя, а також внесок материнських та неонатальних генотипів *eNOS*, rs1799983 (G894T), *IL1B*, rs1143634 (C3953T) у розвиток несприятливих

наслідків, також обґрунтовано алгоритм катамнестичного спостереження за дітьми, які народилися з асфіксією від матерів із МС.

Проведено проспективне дослідження, яке включало клінічне оцінювання та спостереження за дітьми упродовж перших 9 місяців життя. Безпосередньо оцінювання та обстеження були проведено у два етапи. На першому етапі дослідження типу «випадок-контроль» включено 125 дітей, які лікувались упродовж 2022-2024 років у Полтавській обласній клінічній лікарні імені М.В. Скліфосовського. У першу групу ввійшли немовлята, народжені матерями з МС, і які мали ГІЕ (n=45), у другу групу – немовлята, які народились від матерів без МС і без проявів ГІЕ (n=79). У свою чергу перша група була розподілена на дві підгрупи: підгрупа 1А (30 дітей) включала передчасно народжених немовлят з ГІЕ, підгрупа 1-Б (15 дітей) – доношених новонароджених з ГІЕ. Відповідно було сформовано і 2 підгрупи другої групи 2А (n=19) та 2Б (n=60). На цьому етапі проведено також генетичне дослідження 45 пар «мати-дитина» першої групи та 60 пар «мати-дитина» другої групи.

На II етапі дослідження проведено оцінювання стану немовлят у 9 місячному віці у 27 з 45 немовлят першої групи та у 18 немовлят другої групи. Решта немовлят як першої, так і другої групи переїхали в інше місце або їхні батьки відмовились від спостереження та проведення додаткових лабораторних обстежень.

Під час дослідження вивчено клініко-антропометричні дані дітей упродовж перших 9 місяців життя, зокрема захворюваність, фізичний розвиток за шкалами Фентона, та шкалою співставлення маси до довжини тіла за стандартами ВООЗ із визначенням середніх значень, перцентилей; стан гемодинаміки за клінічними та ехокардіографічними показниками, особливості обміну оксиду азоту (за даними рівня нітратів та нітритів у сечі) при народженні та у 6 місяців життя дитини, малоновий діальдегід та сіалові кислоти в сечі немовлят у 6 місяців життя; проаналізовано зв'язок між двома функціональними SNP *eNOS*, rs1799983 (G894T), *IL1B*, rs1143634 (C3953T) та

низкою перинатальних, клінічних та метаболічних показників, які під час дослідження виявилися ключовими в розвитку гіпоксичних уражень ЦНС у немовлят упродовж перших 9 місяців життя дитини.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою стандартних методів описової статистики та простого й множинного логістичного регресійного аналізу, зокрема за Пуасоном (розраховували Coef. та його 95% ДІ). Усі результати вважали вірогідними, якщо $p < 0,05$, проте звертали увагу й на показники при рівні достовірності $p < 0,1$, оскільки за деякими показниками дослідження проводилося в невеликих вибірках дітей. Прогностичну цінність клінічних, метаболічних та інших показників оцінювали за допомогою ROC-кривої, визначаючи площу під нею за допомогою пакета прикладних програм STATA 14.0.

За підсумками дослідження показано, що в матерів дітей із ГІЕ, порівняно з матерями дітей без ГІЕ, достовірно частіше під час вагітності та пологів діагностували: прееклампсію, сідничне передлежання (у матерів, які народили передчасно та своєчасно), слабкість пологової діяльності, передчасне вилиття навколоплідних вод, відшарування плаценти та амніотомія (у матерів, які народили в строк), операцію кесаревого розтину, анемію (у матерів, які народили передчасно), тобто стани, які впливають на стан плода і відповідно на стан дитини при народженні.

Подальші наші дослідження показали, що оцінка за шкалою Апгар на 1 та 5 хвиликах була майже однаковою як у передчасно народжених, так і доношених новонароджених першої групи (відповідно 5,83 та 5,8 бали, $p = 0,809$ та 6,7 і 7,47 бали, $p = 0,529$). Слід зазначити, що в доношених немовлят досліджуваних груп рН при народженні достовірно не відрізнявся, в той час як у передчасно народжених немовлят 1 групи рН був достовірно нижчим за рН немовлят другої групи (7,19 проти 7,3, $p = 0,024$). Подібні зміни констатовано і для показника ВЕ.

У немовлят 1 групи перебіг ГІЕ супроводжувався ураженням декількох органів та систем, що підтверджується клінічними та інструментальними

показниками. Так, з боку нервової системи з майже однаковою частотою діагностувався в передчасно народжених та доношених новонароджених синдром пригнічення (73,3 % та 60 %, $p=0,362$), м'язова дистонія (40,0 % та 26,7 %, $p=0,514$), судоми (20,0 % та 33,3 %, $p=0,464$), при цьому на НСГ перивентрикулярний набряк діагностувався частіше серед доношених новонароджених, ніж серед передчасно народжених немовлят (53,3 % проти 20,0 %, $p=0,067$), індекс резистентності (ІР) був майже однаковим на першу добу життя ($p=0,1882$), але з відмінним розподілом показника (викиди значень до максимальних та мінімальних у передчасно народжених із ГІЕ та нормальний розподіл значень ІР у доношених новонароджених із ГІЕ та вищими значеннями ІР при виписці передчасно народжених дітей, ніж доношених новонароджених).

З боку органів дихання майже з однаковою частотою у передчасно народжених та доношених новонароджених діагностувався синдром дихальних розладів, частота застосування респіраторної підтримки та майже однаковою була її тривалість ($4,26 \pm 0,7$ діб та $5,47 \pm 1,26$ діб, $p=0,414$). У той же час з боку серцево-судинної системи (ССС) у доношених дітей із ГІЕ, порівняно з передчасно народженими дітьми з ГІЕ, достовірно частіше спостерігались серцева недостатність (СН) (46,67 % та 13,3 %; $p=0,026$), введення лікарських засобів для корекції артеріальної гіпотензії (40,0 % та 13,33 %; $p=0,051$). Проте в передчасно народжених немовлят із ГІЕ, відносно передчасно народжених немовлят без ГІЕ, середній АТ був достовірно вищим ($42,16 \pm 1,03$ мм рт.ст., проти $32,65 \pm 1,66$ мм рт.ст.; $p < 0,001$), ЧСС – достовірно нижчою ($141,03 \pm 1,9$ уд. за хв. проти $154,3 \pm 2,95$ уд. за хв.; $p=0,0008$); фракція викиду та скоротлива здатність міокарда (за ехокардіографічними даними) були достовірно вищими (відповідно $75,53 \pm 0,51$ проти $64,13 \pm 3,38$; $p=0,031$) та $40,73 \pm 0,46$ проти $32,9 \pm 2,34$; $p=0,007$) на тлі однакових вищевказаних показників у групі доношених немовлят.

Наші подальші дослідження підтверджують поліорганність ураження при ГІЕ. Так, у передчасно народжених немовлят із ГІЕ, відносно передчасно

народжених немовлят без ГІЕ, на першу добу життя зберігаються вища активність АСТ (66,84 Од/л проти 39,13 Од/л; $p=0,055$) і АЛТ (31,92 Од/л проти 17,2 Од/л; $p=0,049$), що ми пояснюємо впливом не тільки гіпоксії/ішемії, але й наявністю МС у матері, оскільки на 6 добу життя рівні активності АЛТ та АСТ у цих дітей стають майже однаковими. Якщо в доношених новонароджених на першу добу життя рівні досліджуваних метаболітів (АЛТ, АСТ, креатинін, лактатдегідрогеназа, глюкоза) були однаковими, то на 6 добу життя активність АСТ у немовлят із ГІЕ була достовірно вищою за немовлят без ГІЕ. Також звертає увагу пролонгація порушень кислотно-лужного складу крові в немовлят досліджуваних груп, оскільки в передчасно народжених немовлят із ГІЕ відносно передчасно народжених немовлят без ГІЕ рівні рН на шосту 6 добу життя є нижчими (7,25 проти 7,37; $p=0,01$), а у доношених немовлят із ГІЕ, відносно немовлят без ГІЕ, рівні pCO_2 є вищими, а рівні ВЕ є нижчими.

Отримані дані дають підстави вважати, що ГІЕ у доношених немовлят супроводжується комплексом уражень інших органів та систем, у той час як у передчасно народжених дітей більшість клінічних проявів стосується нервової системи. Ми вважаємо, що при появі таких симптомів у передчасно народжених немовлят слід урахувувати перш за все гіпоксичний генез таких проявів, а не пояснювати їх тільки незрілістю органів та систем, оскільки несвоєчасні виявлення та корекція ранніх проявів можуть призвести вже до розвитку віддалених несприятливих наслідків.

У немовлят із ГІЕ, поряд із гемодинамічними змінами, що свідчать про ендотеліальну дисфункцію, виявлено достовірно вищі рівні нітратів та нітритів у сечі передчасно народжених із ГІЕ відносно немовлят без ГІЕ (відповідно $3,95 \pm 0,72$ нмоль/л проти $2,16 \pm 0,17$ нмоль/л, $p=0,042$ та $1,76 \pm 0,35$ нмоль/л проти $0,80 \pm 0,06$ нмоль/л, $p=0,025$) та достовірно вищі рівні нітритів у доношених немовлят із ГІЕ, відносно доношених немовлят без ГІЕ ($1,62 \pm 0,10$ проти $0,76 \pm 0,15$, $p=0,042$). Значні відмінності в середньому значенні нітратів та нітритів у сечі у дітей із ГІЕ, відносно немовлят без ГІЕ стало підґрунтям

для з'ясування ролі вищевказаних метаболітів як у розвитку безпосередньо ГІЕ й її проявів, так і для встановлення зв'язку між рівнем нітратів/нітритів та іншими біохімічними маркерами. Так, вищий рівень нітратів та нітритів достовірно асоціюється з розвитком ГІЕ (відповідно нітрати ВШ=4,2; $p=0,005$ та нітрити ВШ=220,0; $p=0,003$) та перивентрикулярним набряком ВШ=0,009, $p=0,093$.

Подальший аналіз зв'язку (скорегований на гестаційний вік) між рівнем нітратів/нітритів у сечі та лічильними змінними, що свідчать про функціонування ССС, дозволив виявити достовірні асоціації між рівнем нітратів та середнім АТ при народженні (Coef=0,041; $p=0,017$), між рівнем нітритів та середнім АТ (Coef=0,09; $p=0,006$) на першу добу життя, достовірний зворотний зв'язок між рівнем нітритів та скоротливою здатністю міокарда (Coef=0,09; $p=0,006$); достовірний зв'язок нітратів/нітритів з рН, на 6 добу життя (Coef= -2,88, $p=0,04$ та Coef=-0,01, $p<0,001$), рівнів нітритів з креатиніном (Coef=-0,10, $p<0,001$) та з ЛДГ (Coef=0,04, $p<0,001$), що свідчить про залучення нітратів/нітритів у патофізіологічні шляхи розвитку поліорганних уражень у немовлят із ГІЕ та пролонгацію цих порушень упродовж раннього неонатального періоду. Отже, зважаючи на це, вважаємо за потрібне включити визначення нітратів та нітритів, АЛТ, АСТ, креатину, ЛДГ у план спостереження за новонародженими, які народилися з асфіксією від матерів із МС.

На II етапі дослідження встановлено особливості фізичного та нервово-психічного розвитку немовлят, які народились із ГІЕ від матерів із МС упродовж перших 9 місяців життя, а також виявлення особливостей обміну оксиду азоту (за рівнем нітратів та нітритів в сечі) та ПОЛ (за рівнем МДА) та сіалових кислот у 6 місяців життя дитини.

Найчастішим станом як серед доношених, так і серед передчасно народжених немовлят, були ГІУ ЦНС (відповідно 88,2% та 60%) і затримка психомоторного розвитку (відповідно 17,6% та 20,0%), причому з відсутністю достовірних відмінностей у частоті виявлення даної патології в доношених та

передчасно народжених дітей. Отримані результати ми розглядаємо з двох позицій. З одного боку, досить вагома відсоткова кількість немовлят із ГПУ ЦНС може бути зумовлена рішенням лікарів поставити даний діагноз ґрунтуючись на наявності в дитини діагнозу помірної або тяжкої ГПЕ в ранньому неонатальному періоді, оскільки на сьогодні остаточно не визначені об'єктивні маркери даного стану. З іншого боку, майже в 20% дітей, які мали ГПЕ в ранньому неонатальному періоді, зафіксовано затримку психомоторного розвитку у 9 місячному віці, яка в подальшому може призвести до обмеження функціонування таких дітей.

Оцінювання фізичного розвитку дітей упродовж першого півріччя життя за графіком Фентона показало, що в немовлят першої групи медіанне значення перцентилі маси тіла при народженні було достовірно більшим за медіанне значення перцентилі маси тіла дітей другої групи, що ми пояснюємо наявним МС у матерів дітей 1 групи. Одержані результати досліджень підтверджуються і нашими попередніми дослідженнями та низкою робіт інших науковців щодо наявності зв'язку між МС матері та масою дитини при народженні. Проте аналіз перцентилі показника співвідношення маси і довжини тіла за стандартами ВООЗ у дітей при народженні не виявив достовірних відмінностей у значеннях даного показника, але зафіксовано більшу дисперсію значень показника співвідношення маси і довжини тіла відносно його медіанного значення. Так, міжквартильний інтервал показника співвідношення маси до довжини у немовлят першої групи майже вдвічі більший за міжквартильний інтервал немовлят другої групи (відповідно $Q_1-Q_3=80\%$ проти $Q_1-Q_3=43\%$), а показники дисперсії становили 1609,468 та 744,355. У той же час, міжквартильний інтервал перцентилі маси тіла при народженні у дітей першої групи становив лише 32% та у дітей другої групи 43%, відповідно дисперсії дорівнювали 774,92 та 699,16, тобто були майже однаковими.

Якщо в цілому аналізувати динаміку міжквартильного інтервалу перцентилі маси тіла у дітей першої групи, то вона становила 32% при

народженні, 31‰ у 6 місяців життя та 51‰ у 9 місяців життя, у той час як міжквартильний інтервал співвідношення маси до довжини становив відповідно 80‰, 64‰ та 66‰. Аналогічні тенденції отримано і для показника дисперсії, який для перцентилі маси тіла становив відповідно 774.92, 852.53 та 1130.62, а для співвідношення маси тіла до довжини 1609.45, 1006.34 та 1173.45.

Крім того, застосування даної шкали співвідношення маси тіла до довжини демонструє краще виявлення і досить значну кількість немовлят, які мають значення менше за 10‰ та більше 80‰. Так, за період спостереження кількість дітей 1 групи, які були оцінені $\leq 10\%$ за шкалою співвідношення маси до довжини за стандартами ВООЗ залишається сталою (відповідно 40,7% при народженні 22,2% у 6 місяців та 18,5% у 9 місяців життя) на тлі спадної динаміки таких дітей у 2 групі (відповідно 44,4%, 0% та 5,5%). Також відмічено позитивну динаміку кількості дітей 1 групи більше за 80‰ (22,2%, 25,9% та 37,4%) на тлі достовірного зменшення кількості таких дітей у 2 групі (22,2%, 5,5% та 0%), тобто наявність МС у матері та ГІЕ при народженні є чинниками, які призводять до порушення фізичного розвитку упродовж першого року життя. Як відомо, більші значення дисперсії свідчать про більші відхилення значень випадкової величини від центру розподілу, в нашому випадку від медіанного значення перцентилі маси тіла та співвідношення маси до довжини. З клінічної точки зору саме максимальні відхилення від визначеного середнього значення є аномальними або є відхиленнями від норми. Зважаючи на краще виявлення саме таких викидів, ми вважаємо за доцільне застосовувати шкалу співвідношення маси до довжини при рутинному оцінюванні дітей, які народилися від матерів з МС, для визначення фізичного розвитку немовлят упродовж першого року життя. Отже, діти, які народилися з ГІЕ від матерів із МС, потребують ретельного оцінювання фізичного розвитку за шкалою співвідношення маси до довжини з метою раннього виявлення порушень та своєчасного застосування корекції харчування і фізичного навантаження на дитину.

Дослідження показників обміну оксиду азоту за рівнем нітратів, нітритів у групах обстежуваних дітей показало, що у малюків першої групи у 6-місячному віці як медіанне значення концентрації нітритів було достовірно вищим, ніж у дітей другої групи (Me 2,73 ($Q_1=1,97$; $Q_3=3,34$) нмоль/л проти 1,21 ($Q_1=1,21$; $Q_3=1,52$) нмоль/л, $p<0,001$), так і медіанне значення концентрації нітратів також було достовірно вищим за медіанне значення концентрації нітратів у сечі дітей другої групи 5,47 ($Q_1=4,25$; $Q_3=6,69$) нмоль/л проти 2,43 ($Q_1=2,13$; $Q_3=2,74$) нмоль/л, $p<0,001$. За період спостереження у немовлят 1 групи медіанне значення концентрації нітритів достовірно підвищився з 1,52 нмоль/л до 2,73 нмоль/л ($p=0,003$). У немовлят другої групи медіанне значення концентрації також підвищилося з 0,61 нмоль/л до 1,21 нмоль/л ($p<0,001$), але, як було показано вище, рівень нітритів у сечі не досягав рівня нітритів у дітей першої групи.

На відміну від динаміки змін нітритів у немовлят обстежених груп, медіанне значення концентрації нітратів достовірно підвищився в групі дітей з ГІУ ЦНС з 3,65 нмоль/л до 5,47 нмоль/л, $p=0,010$. У дітей другої групи медіанне значення концентрації нітратів дещо підвищилося але на рівні статистичної значущості - менше за 0,1. З'ясовано, що саме вищий рівень нітратів та нітритів у немовлят у 6-місячному віці асоціюється з розвитком ГІУ ЦНС (ВШ 2,7, $p=0,002$ та ВШ=6,7, $p=0,003$), при чому дитина з вищими рівнями нітритів має більші шанси мати ГІУ ЦНС.

У патофізіологічних шляхах розвитку ГІЕ вагому роль відіграє реоксигенація та реперфузія попередньо ішемізованих тканин, що призводить до активації каскаду вільно-радикальних реакцій окислення, зокрема, утворення вільних радикалів кисню, що характеризується підвищеними рівнями МДА. При цьому саме сіалові кислоти є тим ключем або перемикачем, який контролює вроджену імунну відповідь у ЦНС і захищає її від травматичних ушкоджень та інфекційних патогенів. Ми припустили, що вищевказані зміни можуть більшою мірою реалізуватися в немовлят із ГІЕ. У нашому дослідженні виявлено дещо вищий рівень сіалових кислот у дітей

першої групи, відносно дітей другої групи (0,27 ммоль/л проти 0,12 ммоль/л, $p=0,073$). При цьому сіалові кислоти достовірно асоціюються з рівнем нітратів (Coef.=0,753, $p=0,062$) та МДА (Coef. 1,28, $p=0,014$). І хоча рівень достовірності становить $p<0.1$, ми вважаємо, що потрібні подальші дослідження на більшій когорті пацієнтів для з'ясування остаточної ролі сіалових кислот у розвитку та пролонгації гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС у малюків упродовж першого року життя.

Завданням на наступному етапі дослідження стало встановлення зв'язку між двома материнськими та неонатальними функціональними поліморфічними генотипами *eNOS*, rs1799983 (G894T), *IL1B*, RS1143634 (C3953T) генів та низкою перинатальних, клінічних і метаболічних показників, які, за нашими даними, виявилися достовірними маркерами розвитку ГІУ ЦНС у немовлят, упродовж першого півріччя життя дитини.

За нашими даними, розвиток ГІЕ не асоціюється з жодним генотипом досліджуваних генів, проте, на виникнення тяжких неонатальних станів більшою мірою впливає наявність поліморфного генотипу *eNOS* гена (rs1799983 SNP) матері, ніж наявність таких генотипів у дитини, оскільки нами отримано достовірні зв'язки (після корекції на дію прееклампсії, передчасного розриву плодових оболонок та операцій кесаревого розтину) материнського поліморфного генотипу з такими показниками як:

- потреба застосування ШВЛ під час первинної реанімації, оскільки ВШ у рецесивній моделі успадкування (TT& GG-GT) становить 6,30, $p=0,031$;
- розвиток ДР, оскільки ВШ у рецесивній моделі успадкування (TT& GG-GT) становить 12,21, $p=0,001$, а у кодомінантній моделі успадкування (GT & GG) - 8,27, $p=0,008$;
- розвиток СН, оскільки ВШ у рецесивній моделі (TT& GG-GT) становить 5,66, $p=0,031$; у наддомінантній моделі (GT&GG-TT) - ВШ 0,09, $p=0,032$; у кодомінантній моделі успадкування - ВШ 0,11, $p=0,052$. На тлі таких зв'язків материнських генотипів із розвитком вищевказаних станів з боку дитини підвищує її шанси генотип TT гену *eNOS*, rs1799983 (G894T),

мати дихальні розлади в ранньому неонатальному періоді відносно дітей із генотипами GG-GT у рецесивній моделі успадкування (TT& GG-GT) – ВШ становить 5,05 (95% ДІ 1,01-25,22), $p=0,048$;

- визначено вплив материнських генотипів на ендотеліальну дисфункцію немовлят, яка виявляється порушеннями в них гемодинаміки, що підтверджується достовірним зворотнім зв'язком систолічного АТ дитини на 1 добу життя дитини з материнським генотипом GG гену *eNOS* у кодомінантній, ($p=0,053$) та наддомінантній (GT& GG-TT) моделях успадкування ($p=0,058$) після корекції на ГВ та між систолічним АТ дитини та материнським генотипом СТ гена *IL1B* у кодомінантній моделі СТ&СС ($p=0,028$), у доміантній моделі GT-TT&GG ($p=0,036$), та в наддомінантній моделі ($p=0,028$), а також зворотній зв'язок середнього АТ із генотипом гена *IL1B* у наддомінантній моделі успадкування, після корекції на ГВ ($p=0,037$).

Немовлята з генотипом СС гена *IL1B* (С3953Т, rs1143634) мають вищі рівні сіалових кислот у крові на 6 місяць життя, ніж немовлята з генотипом СТ або ТТ (0,27 ммоль/л проти 0,15 ммоль/л, $p=0,077$). Отже, ми припускаємо, що діти носії Т-алелю можуть бути більш сприйнятливими до реалізації дії травми, інфікування та інших патологічних станів, що виникають в ЦНС.

Виявлення основних клініко-метаболічних змін у немовлят досліджуваних груп стало підґрунтям для розроблення прогностичних моделей щодо розвитку ГІЕ, ГІУ ЦНС та затримки нервово-психічного розвитку. Що стосується прогнозування розвитку ГІЕ, то з найкращими операційними характеристиками виявилися моделі, що містять рівень нітритів, ГВ та рівень АЛТ (перша модель) та рівень нітритів, ГВ та рівень АСТ (друга модель), зокрема площа під ROC кривою в першій моделі становила - 0,9952, а в другій - 0,9279, тому визначення нітритів у сечі є оптимальним біомаркером щодо прогнозування розвитку ГІЕ упродовж раннього неонатального періоду.

Стосовно прогнозування ГІУ ЦНС немовлят у 9 місячному віці, то прогностична модель, що включає оцінку за шкалою Апгар β -1,02, $p=0,021$,

ШВЛ (β 2,11 (95% ДІ 0,24-3,98), $p=0,027$, анемія матері β -1,7 (95% ДІ -3,92-0,413), $p=0,113$, має площу під ROC кривою 0,8837, чутливість 85,19%, специфічність 83,33%, ППЗ – 88,46%, НПЗ – 78,95%. У той же час при прогнозуванні затримки психомоторного розвитку з'ясувалось, що тільки тривалість ШВЛ має достовірний прогностичний коефіцієнт (β 0,31 (95% ДІ 0,11-0,50), площа під ROC становить 0,9180).

Порівняння прогностичної цінності окремих достовірних прогностичних коефіцієнтів показало, що тривалість ШВЛ має краще прогностичну цінність, ніж оцінка за шкалою Апгар, (відповідні площі під ROC кривою– 0,7479 (0,614-0,882 проти 0,1893 (0,053-0,325), $p<0,001$; рівень нітратів у сечі має однакову прогностичну цінність із рівнем нітритів у сечі дітей у 6 місяців життя (відповідні площі під ROC кривою 0,8817 (0,758-1,00) та 0,8993 (0,789-1,00), $p=0,2204$).

Отримані результати дозволили розширити наукові знання щодо впливу материнських клініко-генетичних факторів ризику, зокрема МС та варіантів генів *eNOS* (G894T, rs1799983), *IL1B* (C3953T, rs1143634) на клінічні, антропометричні та метаболічні особливості перебігу ГІУ ЦНС у дітей упродовж півріччя життя й визначити профіль ключових факторів ризику гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС та роль обміну азоту, МДА та сіалових кислот у його розвитку, підкреслюючи єдність та послідовність комплексної дії материнських, дитячих та постнатальних чинників у розвитку гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС.

Стратегія оптимізації медичної допомоги дітям, які народились із асфіксією від матерів із МС, має бути комплексною і ґрунтуватись на результатах детального анамнестичного, клінічного, генетичного та метаболічного моніторингу. Тому до алгоритму спостереження за станом таких дітей пропонується включити:

1. На антенатальному етапі – визначення варіантів генів *eNOS* (G894T, rs1799983), *IL1B* (C3953T, rs1143634) у матері.
2. На неонатальному етапі у дітей, які народилися з оцінкою за шкалою

Апгар менше за 7 балів:

- визначення рівня АЛТ, АСТ, ЛДГ, креатинін, гази крові на 1 та 6 добу життя в разі госпіталізації дитини;
- визначення рівня нітратів/нітритів у сечі на 2 добу життя;
- контроль АТ упродовж раннього неонатального періоду;
- догляд за дитиною з мінімально швидким відлученням дитини від ШВЛ, переважне застосування неінвазивних методів респіраторної підтримки;
- варіанти генів *eNOS* (G894T, rs1799983), *IL1B* (C3953T, rs1143634);
- оцінювання фізичного розвитку за шкалою зіставлення маси тіла до довжини за стандартами ВООЗ;
- скеровування дитини в центри катамнестичного спостереження.

3. Під час катамнестичного спостереження:

- визначення рівня нітратів/нітритів, сіалових кислот, МДА в сечі в 6 місяців життя;
- оцінювання фізичного розвитку за шкалою зіставлення маси тіла до довжини за стандартами ВООЗ упродовж усього періоду катамнестичного спостереження;
- оцінювання нервово-психічного розвитку за шкалами.

Ключові слова: новонароджені, прогнозування, нітрати та нітрити, малоновий діальдегід, сіалові кислоти, гени *eNOS* (G894T, rs1799983) та *IL1B* (C3953T, rs1143634), катамнестичне спостереження, неонатальна захворюваність, гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, ендотеліальна дисфункція, несприятливі наслідки, передчасно народжені діти.

ABSTRACT

Davydenko A.V. «Improvement of diagnosis, prognostication, and follow-up observation of newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy born to mothers with metabolic syndrome» – Qualification scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation for obtaining Doctor of Philosophy (PhD) Degree in speciality 222– Medicine – Poltava State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2025.

Actuality. The dissertation is devoted to solving a scientific problem related to the improvement of diagnosis, prognostication, and follow-up observation of newborns with hypoxic-ischemic brain injury born to mothers with metabolic syndrome (MetS). The research is based on studying the incidence, neuropsychological and physical development of infants, as well as the contribution of nitric oxide metabolism disorders, lipid peroxidation, and gene polymorphisms *eNOS*, rs1799983 (G894T), *IL1B*, rs1143634 (C3953T) in mother-child pairs to the development of hypoxic-ischemic brain injury and other adverse outcomes. Asphyxia remains one of the most pressing global healthcare challenges, as it contributes to a significant burden of diseases associated with this condition. Numerous comprehensive studies have been conducted, focusing on the early and long-term adverse outcomes of severe hypoxia and severe hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). However, research on the clinical and metabolic characteristics of hypoxia-related conditions in newborns born to mothers with MetS remains limited. Scientists report that in cases of moderate HIE, 25% of newborns develop long-term disability. Early detection of developmental abnormalities and timely implementation of preventive habilitation and rehabilitation measures can significantly reduce the incidence of disability in newborns who experienced asphyxia at birth.

This issue is particularly relevant for children born to mothers with MetS, as intrauterine conditions play a crucial role in shaping the child's future development. Despite advancements in fundamental science, clinical research findings, and

extensive practical experience, many controversial and unresolved questions remain regarding the contribution of maternal and neonatal genotypes, as well as the role of endothelial dysfunction in the development of early and long-term adverse consequences of hypoxia/ischemia exposure on the fetus during pregnancy and childbirth. Sensitive biomarkers for the accurate prediction of early and long-term adverse outcomes associated with asphyxia have not yet been fully identified. Moreover, there are no established standards or algorithms for follow-up observation of newborns who experienced asphyxia and were born to mothers with MetS.

All of the above has determined the *aim of this study*—to improve the diagnosis, prognostication, and follow-up observation of newborns with asphyxia born to mothers with MetS by investigating the incidence, neuropsychological and physical development of infants, as well as the contribution of nitric oxide metabolism disorders, lipid peroxidation, sialic acids, and gene polymorphisms *eNOS*, rs1799983 (G894T), *IL1B*, rs1143634 (C3953T) in the mother-child pair to the development of HIE and other adverse outcomes.

To achieve this aim, the study examined current perspectives on the causal relationships between maternal genetic and perinatal factors and the development of HIE in their children during the first year of life, existing approaches to prognostication and diagnosis, as well as the contribution of neonatal *eNOS*, rs1799983 (G894T), *IL1B*, rs1143634 (C3953T) genotypes to the development of this condition. The study determined the incidence and physical development of children born to women with MetS at birth and during the first year of life. It also analyzed nitrogen metabolism based on urinary nitrate and nitrite levels at birth and throughout the first year of life, as well as malondialdehyde (MDA) and sialic acid levels at six months of age. Additionally, the study assessed the role of maternal and neonatal *eNOS*, rs1799983 (G894T), *IL1B*, rs1143634 (C3953T) polymorphisms in the development of adverse outcomes and substantiated an algorithm for the follow-up observation of children born with asphyxia to mothers with MetS.

Research methods. A prospective study was conducted, which included clinical evaluation and follow-up observation of children during the first nine months of life. The assessment and examination were carried out in two stages.

The *first stage* was a case-control study, including 125 children who were treated between 2022 and 2024 at the Municipal Enterprise «Poltava Regional Clinical Hospital named after M.V. Sklifosovskyy of Poltava regional Council». The participants were divided into two groups. The first group consisted of newborns born to mothers with MetS who had HIE (n=45). The second group consisted of newborns born to mothers without metabolic syndrome and without signs of HIE (n=79). Furthermore, group 1 was subdivided into two subgroups: subgroup 1A (n=30) included preterm infants with HIE, subgroup 1B (n=15) included full-term newborns with HIE. In turn, Group 2 was subdivided into: subgroup 2A (n=19), which included preterm infants without HIE, subgroup 2B (n=60), which included full-term newborns without HIE. At this stage, genetic studies were conducted in 45 mother-child pairs from first group and 60 mother-child pairs from second group.

At the *second stage* of the study, an assessment of infants at the age of nine months was conducted in 27 out of 45 infants from Group 1 (i.e., those born with asphyxia to mothers with MetS) and 18 infants from Group 2. The remaining infants from both groups either relocated or their parents declined further observation and additional laboratory examinations.

The study analyzed clinical and anthropometric data of children during the first nine months of life, including morbidity, physical development based on Fenton growth charts and WHO weight-for-length standards, with calculations of mean values and percentiles. Additionally, hemodynamic status was assessed using clinical and echocardiographic parameters. The study also examined nitric oxide metabolism (based on urinary nitrate and nitrite levels) at birth and at six months of age, MDA and sialic acid levels in urine at six months of age. Furthermore, the study analyzed the association between two functional single nucleotide polymorphisms (SNPs)—*eNOS* (rs1799983, G894T) and *IL1B* (rs1143634, C3953T)—and a range of perinatal, clinical, and metabolic parameters that were identified as key

contributors to the development of hypoxic-ischemic brain injury in infants during the first nine months of life.

Statistical processing of the data was performed using standard methods of descriptive statistics and simple and multiple logistic regression analysis, including Poisson (Coef. and its 95% CI were calculated). All results were considered significant if $p < 0.05$. The prognostic value of anamnestic, metabolic and other parameters was assessed using the ROC curve, determining the area under it using the STATA 14.0 software package.

Results. The study findings demonstrated that, compared to mothers of infants without HIE, mothers of infants with HIE were significantly more frequently diagnosed with the following conditions during pregnancy and childbirth: preeclampsia, breech presentation (both in preterm and term deliveries), uterine inertia, premature rupture of membranes, placental abruption, and amniotomy (in mothers who delivered at term). Additionally, in mothers who delivered preterm, there was a higher incidence of cesarean section and anemia. These conditions directly impact fetal well-being and, consequently, the neonatal condition at birth.

Our further research demonstrated that the Apgar scores at 1 and 5 minutes were nearly identical in both preterm and full-term newborns of the first group (5.83 and 5.8 points, $p = 0.809$, and 6.7 and 7.47 points, $p = 0.529$). It should be noted that in full-term infants of the studied groups, the pH at birth did not differ significantly, whereas in preterm infants of the first group, the pH was significantly lower compared to the infants of the second group (7.19 vs. 7.3, $p = 0.024$). Similar changes were observed for the base excess parameter.

In newborns of the first group, the course of HIE was accompanied by multi-organ involvement, as confirmed by clinical and instrumental indicators. Regarding the nervous system, depression syndrome was diagnosed with nearly the same frequency in both preterm and full-term newborns (73.3% and 60%, $p = 0.362$), as well as muscle dystonia (40.0% and 26.7%, $p = 0.514$) and seizures (20.0% and 33.3%, $p = 0.464$). Notably, periventricular edema on neurosonography was more frequently detected in full-term newborns than in preterm infants (53.3% vs. 20.0%,

$p=0.067$). The resistance index (RI) was almost identical on the first day of life ($p=0.1882$), but its distribution differed, with extreme values (both maximal and minimal) observed in preterm newborns with HIE, whereas full-term newborns with HIE exhibited a normal distribution. Additionally, RI values were higher at discharge in preterm newborns compared to full-term infants.

Regarding the respiratory system, respiratory distress syndrome was diagnosed with nearly the same frequency in both preterm and full-term newborns, as was the need for respiratory support and its duration (4.26 ± 0.7 days vs. 5.47 ± 1.26 days, $p=0.414$). At the same time, in the cardiovascular system, full-term infants with HIE, compared to preterm infants with HIE, exhibited a significantly higher incidence of heart failure (HF) (46.67% vs. 13.3% ; $p=0.026$) and required vasoactive medication for arterial hypotension correction more frequently (40.0% vs. 13.33% ; $p=0.051$). However, among preterm newborns with HIE, compared to preterm newborns without HIE, the mean blood pressure was significantly higher (42.16 ± 1.03 mmHg vs. 32.65 ± 1.66 mmHg; $p<0.001$), while the heart rate was significantly lower (141.03 ± 1.9 vs. 154.3 ± 2.95 ; $p=0.0008$). Additionally, ejection fraction and myocardial contractility (according to echocardiographic data) were significantly higher (75.53 ± 0.51 vs. 64.13 ± 3.38 ; $p=0.031$ and 40.73 ± 0.46 vs. 32.9 ± 2.34 ; $p=0.007$), while these parameters remained similar in the full-term newborn group.

Our further research confirms the multi-organ involvement in HIE. In preterm newborns with HIE, compared to preterm newborns without HIE, higher AST (66.84 U/L vs. 39.13 U/L; $p=0.055$) and ALT (31.92 U/L vs. 17.2 U/L; $p=0.049$) activity persisted on the first day of life, which we attribute not only to hypoxia/ischemia but also to the presence of maternal MetS, as ALT and AST activity levels became nearly identical by the sixth day of life. While in full-term newborns, the levels of the studied metabolites (ALT, AST, creatinine, lactate dehydrogenase, glucose) were similar on the first day of life, by the sixth day, AST activity in infants with HIE was significantly higher than in those without HIE. Notably, there was a prolonged disturbance in the acid-base balance in the studied groups, as preterm

newborns with HIE had significantly lower pH levels on the sixth day of life compared to preterm newborns without HIE (7.25 vs. 7.37; $p=0.01$). Additionally, in full-term newborns with HIE, compared to those without HIE, $p\text{CO}_2$ levels were higher, while base excess levels were lower.

The obtained data suggest that HIE in full-term newborns is accompanied by a complex of multi-organ involvement, whereas in preterm infants, most clinical manifestations primarily affect the nervous system. We believe that when such symptoms appear in preterm newborns, their hypoxic origin should be considered first, rather than attributing them solely to organ and system immaturity. Failure to timely identify and correct early manifestations may lead to the development of long-term adverse outcomes.

In newborns with HIE, along with hemodynamic changes indicative of endothelial dysfunction, significantly higher levels of nitrates and nitrites in urine were detected in preterm infants with HIE compared to those without HIE (3.95 ± 0.72 nmol/L vs. 2.16 ± 0.17 nmol/L, $p=0.042$, and 1.76 ± 0.35 nmol/L vs. 0.80 ± 0.06 nmol/L, $p=0.025$). Additionally, significantly higher nitrite levels were observed in full-term newborns with HIE compared to full-term newborns without HIE (1.62 ± 0.10 nmol/L vs. 0.76 ± 0.15 nmol/L, $p=0.042$). The substantial differences in the mean levels of urinary nitrates and nitrites in infants with HIE, compared to those without HIE, provided the basis for investigating the role of these metabolites in both the development of HIE itself and its clinical manifestations, as well as for determining the association between nitrate/nitrite levels and other biochemical markers. Notably, higher levels of nitrates and nitrites were significantly associated with the development of HIE (OR for nitrates = 4.2, $p=0.005$; OR for nitrites = 220.0, $p=0.003$) and periventricular edema (OR = 0.009, $p=0.093$).

Further analysis of the association (adjusted for gestational age) between urinary nitrate/nitrite levels and numerical variables reflecting cardiovascular system function revealed significant correlations. Specifically, a significant association was found between nitrate levels and mean blood pressure at birth (Coef = 0.041; $p = 0.017$) and between nitrite levels and mean blood pressure on the first

day of life (Coef = 0.09; $p = 0.006$). Additionally, a significant inverse relationship was observed between nitrite levels and myocardial contractility (Coef = -0.09; $p = 0.006$). Moreover, a significant association was found between nitrate/nitrite levels and pH on the sixth day of life (Coef = -2.88; $p = 0.04$ and Coef = -0.01; $p < 0.001$), between nitrite levels and creatinine (Coef = -0.10; $p < 0.001$), and between nitrite levels and LDH (Coef = 0.04; $p < 0.001$). These findings suggest the involvement of nitrates and nitrites in the pathophysiological mechanisms of multi-organ damage in newborns with HIE, contributing to the prolongation of these disturbances during the early neonatal period. Considering these results, we propose incorporating the assessment of nitrate and nitrite levels, ALT, AST, creatinine, and LDH into the monitoring plan for newborns with asphyxia born to mothers with MetS.

At the second stage of the study, the characteristics of physical and neuropsychological development in infants born with HIE to mothers with MetS were assessed during the first nine months of life. Additionally, specific features of nitric oxide metabolism (based on urinary nitrate and nitrite levels), lipid peroxidation (assessed by MDA levels), and sialic acid levels at six months of age were investigated.

The most common conditions among both full-term and preterm infants were HIE (88.2% and 60%) and delayed psychomotor development (17.6% and 20.0%), with no statistically significant differences in the frequency of these conditions between the two groups. These findings can be interpreted from two perspectives. On the one hand, the relatively high percentage of infants diagnosed with HIE may be attributed to clinicians' decision to establish this diagnosis based on the presence of moderate or severe HIE in the early neonatal period, given the current lack of objective biomarkers for this condition. On the other hand, nearly 20% of infants who experienced HIE in the early neonatal period exhibited psychomotor developmental delay at nine months of age, which may subsequently lead to functional limitations in these children.

Assessment of the physical development of infants during the first six months of life using the Fenton growth chart demonstrated that the median percentile of birth

weight in the first group was significantly higher than in the second group. This finding is attributed to the presence of maternal MetS in the mothers of infants in the first group. The obtained results are consistent with our previous research and a number of studies by other researchers indicating an association between maternal MetS and neonatal birth weight.

However, an analysis of the weight-to-length percentile ratio at birth, according to WHO standards, did not reveal significant differences between the groups. Nevertheless, a greater dispersion of weight-to-length ratio values relative to the median was observed. Specifically, the interquartile range (IQR) of the weight-to-length ratio in infants of the first group was nearly twice as large as that of the second group ($Q1-Q3 = 80\text{‰}$ vs. $Q1-Q3 = 43\text{‰}$), with variance values of 1609.468 and 744.355. At the same time, the IQR for birth weight percentiles was 32‰ in the first group and 43‰ in the second group, with variances of 774.92 and 699.16, indicating similar variability.

Analyzing the overall dynamics of the interquartile range for birth weight percentiles in the first group, it was 32‰ at birth, 31‰ at six months, and 51‰ at nine months of life. In contrast, the interquartile range for the weight-to-length ratio was 80‰, 64‰, and 66‰. Similar trends were observed in variance values, which for birth weight percentiles were 774.92, 852.53, and 1130.62, while for the weight-to-length ratio, they were 1609.45, 1006.34, and 1173.45.

Moreover, the application of this body mass-to-length ratio scale demonstrates improved detection and a significant proportion of infants with values below the 10th percentile and above the 80th percentile. During the observation period, the proportion of infants in Group 1 assessed as ≤ 10 th percentile according to the WHO body mass-to-length ratio standards remained relatively stable (40.7% at birth, 22.2% at 6 months, and 18.5% at 9 months of life), whereas a declining trend was observed in Group 2 (44.4%, 0%, and 5.5%). Additionally, a positive trend was noted in the number of infants in Group 1 exceeding the 80th percentile (22.2%, 25.9%, and 37.4%), alongside a significant reduction in such infants in Group 2

(22.2%, 5.5%, and 0%). This suggests that maternal MetS and HIE at birth are factors contributing to impaired physical development during the first year of life.

As is well known, higher variance values indicate greater deviations of a random variable from the center of distribution, which in this case refers to the median percentile of body mass and the body mass-to-length ratio. From a clinical perspective, the most extreme deviations from the defined mean are considered abnormal or indicative of deviations from the norm. Given the improved detection of such outliers, we consider it appropriate to use the body mass-to-length ratio scale in the routine assessment of infants born to mothers with MetS to evaluate physical development throughout the first year of life.

Thus, infants with HIE born to mothers with MetS require thorough assessment of their physical development specifically using the body mass-to-length ratio scale to enable early identification of growth disturbances and timely implementation of nutritional and physical activity interventions.

The study of nitric oxide metabolism based on nitrate and nitrite levels in the examined groups of children revealed that, at 6 months of age, the median nitrite concentration in infants from Group 1 was significantly higher than in those from Group 2 (Me = 2.73 [Q1 = 1.97; Q3 = 3.34] nmol/L vs. 1.21 [Q1 = 1.21; Q3 = 1.52] nmol/L, $p < 0.001$). Similarly, the median nitrate concentration was also significantly higher in Group 1 compared to Group 2 (Me = 5.47 [Q1 = 4.25; Q3 = 6.69] nmol/L vs. 2.43 [Q1 = 2.13; Q3 = 2.74] nmol/L, $p < 0.001$).

During the observation period, the median nitrite concentration in Group 1 infants significantly increased from 1.52 nmol/L to 2.73 nmol/L ($p = 0.003$). In Group 2 infants, the median nitrite concentration also increased from 0.61 nmol/L to 1.21 nmol/L ($p < 0.001$); however, as previously noted, the nitrite levels in urine did not reach those observed in Group 1.

Unlike the changes in nitrite concentrations, the median nitrate concentration in infants with HIE significantly increased from 3.65 nmol/L to 5.47 nmol/L ($p = 0.010$). In Group 2, the median nitrate concentration showed a slight increase, but it did not reach statistical significance ($p < 0.1$). It was determined that higher nitrate

and nitrite levels in infants at 6 months of age are associated with the development of HIE (OR = 2.7, $p = 0.002$ for nitrates and OR = 6.7, $p = 0.003$ for nitrites), with elevated nitrite levels being a stronger predictor of HIE.

In the pathophysiological mechanisms of HIE development, reoxygenation and reperfusion of previously ischemic tissues play a crucial role, leading to the activation of a cascade of free radical oxidation reactions, particularly the generation of reactive oxygen species, which is characterized by elevated levels of MDA. At the same time, sialic acids serve as a key regulator or switch that controls the innate immune response in the central nervous system, protecting it from traumatic injury and infectious pathogens. We hypothesized that these changes may be more pronounced in infants with HIE.

Our study revealed a slightly higher level of sialic acids in infants from Group 1 compared to those in Group 2 (0.27 mmol/L vs. 0.12 mmol/L, $p = 0.073$). Moreover, sialic acids were significantly associated with nitrate levels (Coef. = 0.753, $p = 0.062$) and MDA levels (Coef. = 1.28, $p = 0.014$). Although the significance level was $p < 0.1$, we believe that further research on a larger cohort of patients is necessary to determine the definitive role of sialic acids in the development and progression of HIE in infants during the first year of life.

The next stage of our study aimed to establish the association between two maternal and neonatal functional polymorphic genotypes—*eNOS* rs1799983 (G894T) and *IL1B* rs1143634 (C3953T)—and a range of perinatal, clinical, and metabolic parameters, which, based on our findings, were identified as significant biomarkers for the development of HIE in infants during the first six months of life.

According to our data, the development of HIE is not associated with any specific genotype of the studied genes. However, the presence of the maternal polymorphic genotype of the *eNOS* gene (rs1799983 SNP) has a greater impact on the occurrence of severe neonatal conditions than the presence of these genotypes in the infant. This conclusion is supported by significant associations (after adjusting for the effects of preeclampsia, premature rupture of membranes, and cesarean section) between the maternal polymorphic genotype and the following indicators:

– The need for mechanical ventilation (MV) during primary resuscitation, as the OR in the recessive inheritance model (TT vs. GG-GT) is 6.30, $p = 0.031$.

– The development of respiratory distress (RD), where the OR in the recessive model (TT vs. GG-GT) is 12.21, $p = 0.001$, and in the codominance inheritance model (GT vs. GG) is 8.27, $p = 0.008$.

– The development of heart failure (HF), where the OR in the recessive model (TT vs. GG-GT) is 5.66, $p = 0.031$; in the overdominance model (GT-GG vs. TT), OR = 0.09, $p = 0.032$; and in the codominance model, OR = 0.11, $p = 0.052$.

In addition to these associations between maternal genotypes and the above-mentioned conditions, the TT genotype of the *eNOS* gene (rs1799983, G894T) in the infant increases the likelihood of early neonatal respiratory disorders compared to infants with GG-GT genotypes. In the recessive inheritance model (TT vs. GG-GT), the OR is 5.05 (95% CI 1.01–25.22), $p = 0.048$.

Furthermore, maternal genotypes influence endothelial dysfunction in newborns, which manifests as hemodynamic disturbances. This is confirmed by a significant inverse correlation between the infant's systolic blood pressure on the first day of life and the maternal GG genotype of the *eNOS* gene in the codominance ($p = 0.053$) and overdominance (GT-GG vs. TT, $p = 0.058$) inheritance models, after adjusting for breastfeeding. Additionally, there is a significant inverse correlation between the infant's systolic blood pressure and the maternal CT genotype of the *IL1B* gene in the codominance (CT-CC, $p = 0.028$), dominant (GT-TT vs. GG, $p = 0.036$), and overdominance ($p = 0.028$) models. Moreover, an inverse correlation was found between mean arterial pressure and the *IL1B* gene genotype in the overdominance inheritance model, after adjusting for breastfeeding ($p = 0.037$).

Newborns with the CC genotype of the *IL1B* gene (C3953T, rs1143634) exhibit higher serum sialic acid levels at six months of life compared to those with the CT or TT genotypes (0.27 mmol/L vs. 0.15 mmol/L, $p = 0.077$). Therefore, we hypothesize that T-allele carriers may be more susceptible to trauma, infection, and other pathological conditions affecting the central nervous system.

The identification of key clinical and metabolic changes in the studied neonatal groups served as the basis for developing predictive models for the risk of HIE and neurodevelopmental delay.

Regarding HIE prediction, the models with the best operational characteristics included: Model I: Nitrite levels, breastfeeding status, and ALT levels. Model II: Nitrite levels, breastfeeding status, and AST levels. The area under the ROC curve (AUC) was 0.9952 for Model I and 0.9279 for Model II, indicating that urinary nitrite levels are an optimal biomarker for predicting HIE in the early neonatal period.

For predicting hypoxic-ischemic brain injury at 9 months of age, the best model included: Apgar score ($\beta = -1.02$, $p = 0.021$), Mechanical ventilation (MV) ($\beta = 2.11$, 95% CI: 0.24–3.98, $p = 0.027$), Maternal anemia ($\beta = -1.7$, 95% CI: -3.92–0.413, $p = 0.113$). This model had an AUC of 0.8837, with a sensitivity of 85.19%, a specificity of 83.33%, a positive predictive value of 88.46%, and a negative predictive value of 78.95%. For predicting psychomotor development delay, only MV duration demonstrated a statistically significant predictive coefficient ($\beta = 0.31$, 95% CI: 0.11–0.50), with an AUC of 0.9180.

Comparing the prognostic value of significant predictive coefficients, MV duration had a better predictive capacity than the Apgar score (AUC: 0.7479 [0.614–0.882] vs. 0.1893 [0.053–0.325], $p < 0.001$). Moreover, urinary nitrate levels had a comparable predictive value to urinary nitrite levels at 6 months of life (AUC: 0.8817 [0.758–1.00] vs. 0.8993 [0.789–1.00], $p = 0.2204$).

Conclusions. The obtained results have expanded scientific knowledge regarding the influence of maternal clinical and genetic risk factors, particularly MetS and gene variants of *eNOS* (G894T, rs1799983) and *IL1B* (C3953T, rs1143634), on the clinical, anthropometric, and metabolic characteristics of hypoxic-ischemic brain injury progression in children during the first six months of life. Additionally, these findings allowed for the identification of key risk factors associated with hypoxic-ischemic brain injury and the role of nitrogen metabolism, MDA and sialic acids in its development, emphasizing the interconnected and

sequential influence of maternal, neonatal, and postnatal factors in the pathogenesis of hypoxic-ischemic brain injury.

Practical significance of the results. The optimization strategy for medical care in asphyxiated newborns from mothers with MetS should be comprehensive and based on detailed anamnestic, clinical, genetic, and metabolic monitoring. Therefore, we propose the following observation algorithm for these children:

1. Antenatal stage:

- Determination of maternal gene variants: *eNOS* (G894T, rs1799983) and *IL1B* (C3953T, rs1143634).

2. Neonatal stage (for newborns with an Apgar score <7):

- Measurement of ALT, AST, LDH, creatinine, and blood gases on days 1 and 6 (if hospitalized).
- Assessment of urinary nitrite/nitrate levels on day 2 of life.
- Blood pressure monitoring throughout the early neonatal period.
- Minimization of mechanical ventilation duration and preferential use of non-invasive respiratory support.
- Genetic analysis of neonatal *eNOS* (G894T, rs1799983) and *IL1B* (C3953T, rs1143634) variants.
- Evaluation of physical development using the WHO weight-for-length growth standards.
- Referral to follow-up care centers for continuous monitoring.

3. Follow-up monitoring:

- Measurement of urinary nitrite/nitrate, sialic acids, and MDA levels **at** six months of life.
- Longitudinal assessment of physical growth according to WHO weight-for-length standards.
- Neurodevelopmental evaluation using standardized assessment scales.

Keywords: neonates, prediction, nitrates and nitrites, malondialdehyde, sialic acids, *eNOS* gene (G894T, rs1799983) and *IL1B* gene (C3953T, rs1143634), follow-up

monitoring, neonatal morbidity, hypoxic-ischemic brain injury, endothelial dysfunction, adverse outcomes, preterm infants.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ	33
ВСТУП	36
РОЗДІЛ 1. ЧИННІ ПРАКТИКИ ДІАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗУВАННЯ ТА КАТАМНЕСТИЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА НОВОНАРОДЖЕНИМИ З ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНИМ УРАЖЕННЯМ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ	46
1.1. Перинатальна асфіксія. Епідеміологія ГІЕ та наслідки для дітей	46
1.2. Основні патофізіологічні шляхи дії ГІ на ЦНС новонароджених та біомаркери розвитку ранніх та віддалених несприятливих наслідків пов'язаних із ГІ	48
1.3. Роль генетичної детермінанти в патофізіологічних шляхах розвитку клінічних синдромів, пов'язаних із гіпоксією/ішемією, у немовлят	59
1.4. Стратегії з удосконалення медичної допомоги новонародженим із ГІЕ	65
Висновки до розділу 1	69
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	70
2.1. Загальна організація і дизайн дослідження	70
2.2. Стандартні клінічні, інструментальні та лабораторні методи дослідження	76
2.3. Спеціальні дослідження	78
2.4. Статистичні методи і статистичний аналіз отриманих результатів дослідження	86
2.5. Дотримання вимог біоетики	87
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ТА МЕТАБОЛІЧНІ МАРКЕРИ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ В ДОНОШЕНИХ	88

ТА ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ НЕМОВЛЯТ, ЯКІ НАРОДИЛИСЬ ВІД МАТЕРІВ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

3.1 Особливості перебігу вагітності й пологів матерів дітей обстежених груп	88
3.2. Стан немовлят при народженні та частота клінічних синдромів, пов'язаних із асфіксією серед дітей обстежених груп	91
3.3. Зміни метаболічних показників у немовлят залежно від наявності ГІЕ в ранньому неонатальному періоді	98
3.4. Зв'язок рівня нітратів у сечі з ранніми несприятливими наслідками та метаболічними маркерами в дітей обстежуваних груп	103
Висновки до розділу 3	107
РОЗДІЛ 4. НЕРВОВО-ПСИХІЧНИЙ, ФІЗИЧНИЙ РОЗВИТОК ТА ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ В НЕМОВЛЯТ ІЗ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНИМ УРАЖЕННЯМ ЦНС УПРОДОВЖ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ	112
4.1. Захворюваність та фізичний розвиток немовлят, які мали ГІЕ в неонатальному періоді	112
4.2. Неврологічна захворюваність немовлят, які мали ГІЕ в неонатальному періоді	118
4.3. Особливості метаболізму (за рівнем нітратів, нітритів, малонового діальдегіду та сіалових кислот) у немовлят	120
Висновки до розділу 4	126
РОЗДІЛ 5. ВПЛИВ МАТЕРИНСЬКИХ ТА НЕОНАТАЛЬНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНІВ <i>ENOS</i> (G894T, RS1799983), <i>IL1B</i> (C3953T, RS1143634) ТА ЇХ МІЖГЕННИХ ВЗАЄМОДІЙ НА КЛІНІЧНІ ТА МЕТАБОЛІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГІУ ЦНС УПРОДОВЖ ПІВРІЧЧЯ ЖИТТЯ	130

5.1. Вплив поліморфізму материнських та дитячих генів <i>eNOS</i> (G894T, RS1799983), <i>IL1B</i> (C3953T, RS1143634) на розвиток ГІЕ в ранньому неонатальному періоді	130
5.2. Вплив поліморфізму генів <i>eNOS</i> (rs1799983 SNP) та <i>IL1B</i> (C3953T, rs1143634) на метаболічний профіль немовлят із ГІЕ в ранньому неонатальному періоді	149
5.3. Вплив поліморфізму генів <i>eNOS</i> (rs1799983 SNP) та <i>IL1B</i> (C3953T, rs1143634) на метаболічний профіль немовлят із ГІУ ЦНС в 6-9 місячному віці	155
Висновки до розділу 5	160
РОЗДІЛ 6. ОБГОВОРЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ТА ОБГРУНТУВАННЯ УДОСКОНАЛЕНОГО АЛГОРИМУ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ДІТЬМИ З ГІУ ЦНС, ЯКІ НАРОДИЛИСЬ ВІД МАТЕРІВ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ	162
6.1. Обговорення одержаних результатів та прогнозування розвитку ГІЕ у немовлят обстежених груп	164
6.2. Прогнозування розвитку ГІУ ЦНС та затримки нервово-психічного розвитку в немовлят 6 місячного віку	171
Висновки до розділу 6	180
ВИСНОВКИ	182
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	186
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	187
ДОДАТОК А. СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА З ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЇ Й ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ	220
ДОДАТОК Б. УПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ	223

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
ТЕРМІНІВ**

АГ	—	артеріальна гіпотензія
АлТ	—	аланінамінотрансфераза
АсТ	—	аспартатамінотрансфераза
АТ	—	артеріальний тиск
ВООЗ	—	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВШ	—	відношення шансів
ВШК	—	внутрішньошлуночковий крововилив
ГВ	—	гестаційний вік
ГЕБ	—	гематоенцефалічний бар'єр
ГІ	—	гіпоксія/ішемія
ГІЕ	—	гіпоксично-ішемічна енцефалопатія
ГІУ ЦНС	—	гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС
ДІ	—	довірчі інтервали
ДН	—	дихальна недостатність
ДНК	—	дезоксирибонуклеїнова кислота
ІЛ-1 β	—	інтерлейкін-1 β
ІМТ	—	індекс маси тіла
ІР	—	індекс резистентності
КДО	—	кінцевий діастолічний об'єм
КДР	—	кінцево-діастолічний розмір
КЛС	—	кисотно-лужний стан
КСО	—	кінцево-систолічний об'єм
КСР	—	кінцево-систолічний розмір
КР	—	кесарів розтин
ЛГ	—	лікувальна гіпотермія
ЛДГ	—	лактатдегідрогеназа

МДА	—	малоновий діальдегід
МС	—	метаболічний синдром
МКХ	—	Міжнародна класифікація хвороб
НСЕ	—	нейрон-специфічна енолаза
ПЛР	—	полімеразна ланцюгова реакція
ПМА	—	передня мозкова артерія
ПОЛ	—	перекисне окислення ліпідів
ПРПО	—	передчасний розрив плідних оболонок
РДС	—	респіраторний дистрес-синдром
САТ	—	середній артеріальний тиск
СДР	—	синдром дихальних розладів
СІ	—	серцевий індекс
СМТ	—	співставлення маси до тіла
ССЗ	—	серцево-судинні захворювання
ССС	—	серцево-судинна система
УЗД	—	ультразвукова діагностика
УІ	—	ударний індекс
УО	—	ударний об'єм
ФВ	—	фактори викиду
ЦНС	—	центральна нервова система
ЦПТ	—	церебральний перфузійний тиск
ЧСС	—	частота серцевих скорочень
ШВЛ	—	штучна вентиляція легень
ACOG	—	Американський коледж акушерів і гінекологів
AUC	—	площа під ROC-кривою
BE	—	надлишок лугів (base excess)
Coef.	—	коефіцієнт зв'язку регресійного аналізу Пуассона

iNOS	—	індуцибельна синтаза оксиду азоту
M	—	середнє значення
Me	—	медіана
NO	—	оксид азоту
NOS	—	NO-синтаза
eNOS	—	ендотеліальна NOS
nNOS	—	нейронна NOS
O ₂	—	кисень
P	—	ймовірність похибки при відхиленні від нульової гіпотези
pO ₂	—	парціальний тиск кисню в крові
pCO ₂	—	парціальний тиск вуглекислого газу у крові
Q	—	квартиль
ROC-крива	—	receiver operating characteristic (робоча характеристика приймача)
TNFβ	—	фактор некрозу пухлини
Z	—	показник стандартного відхилення
‰	—	перцентиль

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Незважаючи на прогрес у перинатальній допомозі, асфіксія залишається серйозною проблемою неонатології та педіатрії. Кожні двоє немовлят із 1000 піддаються дії гіпоксії/ішемії (ГІ) при народженні, що призводить до розвитку гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЕ) та порушень нервово-психічного розвитку, що, у свою чергу, лягає тягарем на все життя для батьків і суспільства [21]. Учені свідчать, що будь-який стрес, до якого належить і гіпоксична/ішемічна подія в передчасно народжених немовлят може призвести до гірших наслідків неврологічного розвитку [1]. Більшість досліджень зосереджується на смерті, церебральному паралічі і когнітивних порушеннях при ГІЕ [2], але ступінь неврологічних порушень у немовлят з помірною асфіксією остаточно не з'ясований, оскільки такі діти мають варіабельні наслідки, що ускладнює прогноз [3-5].

Нині проведені чисельні багатопланові дослідження, що зосереджуються на вивченні ранніх та віддалених несприятливих наслідків тяжкої ГІЕ, в той же час дослідження щодо клініко-метаболічних особливостей станів, пов'язаних із помірною асфіксією, в немовлят, які народилися від матерів із метаболічним синдромом (МС), обмаль. Установлено, що метаболічний стан матері під час вагітності відіграє важливу роль у програмуванні раннього періоду життя плода, але менше відомо про подальший вплив цього програмування на розвиток дитини в більш віддаленому періоді [6], хоча продемонстровано значні асоціації МС матері з нервово-психічним і психомоторним розвитком дітей [7-10]. Отже, поєднання МС матері з ГІЕ її дитини може мати гірші наслідки для розвитку дитини.

Незважаючи на значну кількість наукових праць, присвячених вивченню патофізіологічних процесів, які виникають при ГІ, точні механізми, що лежать в основі розвитку даного стану, не зовсім зрозумілі. На сьогодні доведено роль реперфузійного ушкодження, запалення, окислювального стресу, мітохондріальної дисфункції, ексайтотоксичності, фероптозу, стресу

ендоплазматичного ретикулуму та апоптозу у виникненні та прогресуванні ГІЕ [11-14]. Проте дослідники свідчать, що активні патологічні процеси після гіпоксично-ішемічного ураження можуть тривати протягом місяців і навіть років. Ця фаза включає механізми стійкого запалення й епігенетичних змін, які призводять до порушень нейрогенезу [15]. Унаслідок впливу ГІ виникає асептичне запалення з подальшим виділенням цитокінів, NO, які потенціюють ушкодження ЦНС. Доведено зв'язок сіалових кислот із NO та прозапальними цитокінами, зокрема показано, що сіалові кислоти та її полімери запускають активацію мікроглії, окисне ушкодження, мікрогліальний фагоцитоз нейронів і накопичення окислених ліпідів і білків, послаблюють продукцію NO в мікроглії і знижують рівні TNF α та IL-1 β [16], при цьому синтез NO в збідненій сіаловими кислотами мікроглії збільшується при делеції гена ST8Sia 4 [17-19]. З точки зору прогнозування та запобігання розвитку нейродегенеративних захворювань у новонароджених дітей, які мали гіпоксично-ішемічні події, сіалові кислоти є перспективними та потребують подальших досліджень. Наявність G894T варіантів гена *eNOS* знижує NO та призводить до ендотеліальної дисфункції [20], проте, у немовлят ці процеси залишаються нез'ясованими.

Отже, дотепер залишається чимало суперечливих та нерозв'язаних питань щодо внеску материнських та неонатальних генотипів, ролі ендотеліальної дисфункції в розвиток ранніх та віддалених несприятливих наслідків дії гіпоксії/ішемії на плід та дитину. Остаточно нез'ясованими залишаються чутливі біомаркери точного передбачення розвитку ранніх та віддалених несприятливих наслідків, пов'язаних із асфіксією; відсутні стандарти та алгоритми катамнестичного спостереження за немовлятами, які народилися з асфіксією від матерів із МС. На вивчення вказаних питань та удосконалення на цій основі катамнестичного спостереження за немовлятами, які народились з асфіксією від матерів із МС, і присвячена дана робота.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №1 із неонатологією Полтавського державного медичного університету МОЗ

України: «Розробити клініко-лабораторні критерії, методи прогнозування та запобігання метаболічним порушенням у дітей раннього віку». Державний реєстраційний номер 0120U102856, роки виконання 2020/2024 рр.

Мета дослідження: удосконалення діагностики, прогнозування, катамнестичного спостереження за немовлятами з ГПЕ, які народились від матерів із метаболічним синдромом, на підставі вивчення захворюваності, нервово-психічного та фізичного розвитку немовлят, а також внеску порушень обміну оксиду азоту, перекисного окислення ліпідів, сіалових кислот та поліморфізму генів *eNOS*, rs1799983 (G894T), *IL1B*, rs1143634 (C3953T) пари мати-дитина в розвиток ГІУ ЦНС та інших несприятливих наслідків.

Завдання дослідження

1. З'ясувати сучасні погляди на причинно-наслідкові зв'язки перинатальних ускладнень матері та розвитку гіпоксичного ураження ЦНС в її дитини упродовж першого року життя, чинні підходи до прогнозування та діагностики, а також внеску генетичної детермінанти в розвиток даного стану.

2. Визначити особливості перинатального анамнезу, клінічного та метаболічного профілю немовлят, які народились від матерів із МС, і в яких було діагностовано ГПЕ в ранньому неонатальному періоді.

3. Установити стан здоров'я, нервово-психічний, фізичний розвиток немовлят із ГПЕ, які народились від матерів із МС, а також дослідити особливості обміну оксиду азоту (за рівнем нітратів та нітритів у сечі) та ПОЛ (за рівнем МДА та сіалових кислот) упродовж перших 9 місяців життя немовлят.

4. Визначити вплив материнських та неонатальних варіантів генів *eNOS* (G894T, rs1799983), *IL1B* (C3953T, rs1143634) та їх міжгенних взаємодій на розвиток несприятливих наслідків, зумовлених асфіксією, в немовлят обстежених груп упродовж першого півріччя життя.

5. Ідентифікувати найбільш вагомні клінічні та метаболічні показники, що асоціюються з розвитком ГПЕ у ранньому неонатальному періоді, ГІУ ЦНС упродовж першого півріччя життя та розробити на цій основі прогностичні моделі розвитку даних станів.

6. Обґрунтувати й удосконалити алгоритм катамнестичного спостереження за новонародженими дітьми, які народились від матерів із МС і які мали ГПЕ в ранньому неонатальному періоді.

Об'єкт дослідження: діти з ГПЕ, які народилися від матерів із МС.

Предмет дослідження: фізичний та нервово-психічний розвиток, захворюваність, гемодинаміка, обмін оксиду азоту, малонового діальдегіду (МДА), сіалові кислоти, поліморфізм генів *eNOS* (G894T, rs1799983), *IL1B* (C3953T, rs1143634), група ризику, прогнозування, діагностика, катамнестичне спостереження.

Методи дослідження:

- системний аналіз – для вивчення наукових джерел, розробки програми та її етапів, вибору методів дослідження, аналізу всіх аспектів комплексного впливу анамнестичних, клінічних, метаболічних, генетичних чинників на розлади ЦНС гіпоксичного генезу в немовлят упродовж першого півріччя життя;
- епідеміологічний – для вивчення зв'язку між материнськими, дитячими, метаболічними, генетичними факторами ризику й розладами ЦНС гіпоксичного генезу в немовлят упродовж першого півріччя життя;
- клінічні – для клінічного обстеження дітей і оцінювання нервово-психічного, фізичного розвитку та діагностики захворювань;
- лабораторні – для вивчення кислотно-лужного стану крові, біохімічних біомаркерів, показників обміну оксиду азоту та ПОЛ;
- генетичний – для вивчення впливу поліморфізму материнських та неонатальних генів *eNOS* (G894T, rs1799983), *IL1B* (C3953T, rs1143634);
- інструментальні – для аналізу даних ехокардіографічних та нейросонографічних досліджень і виявлення відхилень;
- медико-статистичний – для аналізу результатів дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів

Уперше:

- встановлено вплив низки варіантів генотипів *eNOS* гена (rs1799983 SNP) матері на розвиток тяжких синдромів у її дитини в ранньому неонатальному

періоді, зокрема на застосування штучної вентиляції легень під час проведення первинної реанімації новонародженого (ВШ 6,30, $p=0,031$ у рецесивній моделі успадкування TT&GG-GT), на розвиток дихальних розладів (ВШ 12,21, $p=0,001$ у рецесивній моделі успадкування та ВШ 8,27, $p=0,008$ у кодомінантній моделі успадкування GT&GG), серцевої недостатності (ВШ 5,66, $p=0,031$ у рецесивній моделі успадкування), а також вплив генотипу *eNOS* гена дитини на розвиток дихальних розладів у ранньому неонатальному періоді (ВШ 5,05, $p=0,048$ у рецесивній моделі успадкування);

- визначено вплив низки варіантів генотипів матері на гемодинамічну адаптацію її дитини відразу після народження, що підтверджується достовірним зворотнім зв'язком систолічного АТ дитини на 1 добу життя дитини з материнським генотипом GG гена *eNOS* у кодомінантній, ($p=0,053$) та наддомінантній (GT& GG-TT) моделях успадкування ($p=0,058$) та між систолічним АТ дитини та материнським генотипом СТ гена *IL1B* у кодомінантній моделі СТ&СС ($p=0,028$), у доміантній моделі GT-TT&GG ($p=0,036$) та в наддомінантній моделі ($p=0,028$), що слід розглядати як формування ендотеліальної дисфункції у немовлят з ГІЕ, які народились від матерів з МС;

- доведено роль нітратів/нітритів та сіалових кислот у пролонгації патофізіологічних процесів, ініційованих дією гіпоксії/ішемії, що призводить до розвитку несприятливих наслідків у немовлят упродовж першого року життя, і підтверджується вищими рівнями нітратів, нітритів та сіалових кислот у дітей з ГІУ ЦНС, відносно дітей без ГІУ ЦНС, при цьому сіалові кислоти достовірно асоціюються з рівнем нітратів (Coef.=0,753, $p=0,06$), МДА (Coef. 1,28, $p=0,014$) та з генотипом гена *IL1B* (C3953T, rs1143634) у доміантній моделі успадкування (СТ-TT&СС);

- визначено несприятливу динаміку упродовж перших 9 місяців життя кількості немовлят з ГІЕ, які народилися від матерів із МС, і які мають відхилення у фізичному розвитку, зокрема майже сталою залишається відсоткова кількість дітей у 1 групі, які були оцінені $\leq 10\%$ за шкалою

співвідношення маси до довжини за стандартами ВООЗ, при народженні, у 6 та 9 місяців життя (відповідно 40,7%, 22,2% та 18,5%), на тлі достовірної спадної динаміки таких дітей у 2 групі (44,4%, 0% та 5,5%), також підйомною є динаміка відсоткової кількості дітей, які були оцінені більше за 80%, у 1 групі (відповідно 22,2%, 25,9% та 37,4%) на тлі достовірного зменшення кількості таких дітей у 2 групі (відповідно 22,2%, 5,5% та 0%).

- обґрунтовано доцільність включення в чинний алгоритм спостереження за новонародженими з ГІЕ, які народились від матерів із МС, таких діагностичних досліджень: визначення варіантів генів *eNOS* (G894T, RS1799983), *IL1 β* (C3953T, RS1143634) у матері та дитини, визначення рівня нітратів/нітритів, сіалових кислот у сечі на 2 добу життя та у 6 місяців дитини, а також скеровування немовлят у центри катамнестичного спостереження, оцінювання фізичного розвитку за шкалою співставлення маси тіла до довжини за стандартами ВООЗ із народження і упродовж усього періоду катамнестичного спостереження.

Набули подальшого розвитку знання щодо:

- особливостей мультиорганних клінічних проявів ГІЕ в передчасно народжених та доношених новонароджених, особливостей ранньої адаптації немовлят, які народились від матерів із МС;
- особливостей гемодинаміки у немовлят з ГІЕ залежно від наявності МС у матері на підставі дослідження клінічних та ехокардіографічних показників;
- переваг оцінювання немовлят за шкалою співвідношення маси до довжини за стандартами ВООЗ при народженні та під час катамнестичного спостереження;
- частоту віддалених несприятливих наслідків у немовлят з ГІЕ, які народилися від матерів з МС;
- особливостей метаболічного профілю та біомаркерів розвитку ГІЕ у новонароджених
- прогнозування розвитку ГІЕ, ГІУ ЦНС та затримки нервово-психічного розвитку за клінічними, генетичними, біохімічними прогностичними змінними з

визначенням операційних характеристик діагностичних тестів.

Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що вони стали підґрунтям для:

- розроблення алгоритму спостереження за дітьми з ГІЕ, які народились від матерів із МС, упродовж раннього неонатального періоду;
- розроблення прогностичних моделей щодо розвитку ранніх та віддалених несприятливих наслідків;
- розроблення алгоритму катамнестичного спостереження за дітьми з ГІЕ, які народились від матерів із МС;
- обґрунтування доцільності проведення генетичних досліджень із метою визначення поліморфізму гена *eNOS* та *IL1B* у парі «мати-дитина».

Упровадження отриманих результатів здійснено

– у діяльність відділень патології новонароджених та відділень інтенсивної терапії новонароджених: КНП «Черкаська обласна лікарня Черкаської обласної ради» (акт впровадження 06.12.2024 р.), КНП «Міська лікарня медичної Кропивницької міської ради» (акт впровадження від 05.12.24 р.), КНМТ «Кременчуцький перинатальний центр II рівня» (акт упровадження від 28.11.24 р.), КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» (акт впровадження від 10.12.24 р.), КП «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства та дитинства» (акт впровадження від 12.12.24 р.), КНП ХОР «Обласний клінічний перинатальний центр» (акт впровадження від 11.12.24 р.), КНП «Міська дитяча лікарня № 5» ЗМР (акт впровадження від 29.11.24 р.);

– при внесенні змін до навчальної програми з підготовки спеціалістів на до- та післядипломному етапах: на кафедрі педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією Полтавського державного медичного університету (витяг із протоколу № 4 від 9.09.2024 р.), кафедрі педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету (витяг із протоколу № 4 від 22.11.2024 р.), кафедрі педіатрії 3 та неонатології Дніпровського державного медичного університету (витяг із протоколу № 4 від 22.10.2024 р.), кафедри

педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (витяг із протоколу № 5 від 12.11.2024 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням і особисто виконаною науковою працею авторки. Авторкою самостійно проведено літературний пошук і опрацьовано дані іноземної та вітчизняної літератури з цієї тематики, обґрунтовано актуальність обраної теми, визначено мету й завдання дослідження, розроблено його програму, обрано адекватні методи дослідження, визначено предмет дослідження, розроблено спеціальні анкети для збору інформації, виконано викопіювання первинної документації, сформовано групи дітей, забезпечено організацію і проведення клінічного, лабораторного й генетичного обстеження немовлят, проведено статистичну обробку одержаних даних із використанням пакету ліцензованих прикладних програм STATA версії 14 для Windows («StataCorp», Техас, США) і MSExcelXP, проведено їхню систематизацію й аналіз, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки і практичні рекомендації. У дисертації використано власні наукові публікації, у т.ч. написані в співавторстві, в яких дисертантці належать ідея публікації, отримання й обробка результатів, підготовка публікації до друку. Науковий керівник, співробітники кафедри педіатрії №1 із неонатологією та кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Полтавського державного медичного університету, завідувач і лікарі відділення анестезіології та інтенсивної терапії КП «Полтавської обласної клінічної лікарні імені М. В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», Центру спеціалізованої педіатричної допомоги; лікарі дитячої консультативної поліклініки Центру спеціалізованої педіатричної допомоги м. Полтава забезпечували консультативну, методологічну й організаційну допомогу у виконанні дослідження. Молекулярно-генетичні дослідження виконано у Державному закладі «Референс-центр із молекулярної діагностики Міністерства охорони здоров'я України» (м. Київ). Біохімічне дослідження сечі виконано в науковій лабораторії на базі кафедри патофізіології (завідувач – проф. В. Костенко) Полтавського державного медичного університету.

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень і основні положення роботи оприлюднено на науково-практичних конференціях: Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука 2023» (м.Полтава, 1 грудня 2023 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Досягнення експериментальної та клінічної медицини» пам'яті професора Олександра Васильовича Катрушова, (м.Полтава, 19 травня 2023р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю V Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика: «Новітні технології в перинатальній практиці, педіатричній службі, медичній освіті та виклики сьогодення», (м.Полтава, 17-18 листопада 2023 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю VI Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика «Актуальні питання стратегій організації перинатальної допомоги, педіатричної служби та медичної освіти в Україні в сучасних умовах», (м.Полтава 15-16 листопада 2024 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Новітні технології в педіатричній науці, практиці, сімейній медицині та освіті» присвячена пам'яті академіка НАМН України Б.Я. Резніка, (м.Одеса,18-20 квітня 2024 р.); XXV Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання), (м.Київ, 18 – 20 вересня 2023 р.); VIII Педіатричному конгресі з міжнародною участю «Здоров'я дитини», (м.Львів, 13-14 грудня 2024); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Медична наука-2024», (м.Полтава, 5 грудня 2024 р.).

Публікації. Результати дисертаційної роботи відображені в 9 наукових працях, із них 2 статті у фахових виданнях України, 2 – у виданні, що індексується в Scopus, 1 – у виданні, що входить до наукометричної бази Web of Science, 4 – публікації в матеріалах наукових конференцій в Україні.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 236 сторінках друкованого тексту, з яких 146 сторінок займає основний текст. Робота складається з чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури. Список

використаних джерел літератури містить 261 найменування (кирилицею та латиницею). Роботу ілюстровано 70 таблицями і 19 рисунками.

РОЗДІЛ 1

КЛІНІКО-МЕТАБОЛІЧНЕ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ГІПОКСИЧНИХ УРАЖЕНЬ У ДІТЕЙ УПРОДОВЖ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ ТА СУЧАСНІ АЛГОРИТМИ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА НИМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Перинатальна асфіксія. Епідеміологія ГІЕ та наслідки для дітей

Перинатальна асфіксія – термін, який використовується для визначення порушень кровотоку або газообміну плода у внутрішньоутробному періоді. Щороку в усьому світі фіксується приблизно 4 мільйонів неонатальних смертей, причиною яких є асфіксія при народженні. Поширеність перинатальної асфіксії становить приблизно 2 випадки на 1000 пологів у країнах із високим рівнем доходу [21] та до 100-250 випадків на 1000 пологів у країнах, що розвиваються [22]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), перинатальна асфіксія займає третє місце серед причин смертності новонароджених (23%) та становить 8% від усіх випадків смерті дітей віком до 5 років [23], при цьому саме асфіксія та ГІЕ залишаються основними неврологічними причинами інвалідності та смертності новонароджених дітей. Щороку асфіксія новонароджених стає причиною смерті майже 600 000 дітей, а також призводить до значних ускладнень, таких як церебральний параліч, епілепсія, затримка психомоторного розвитку та когнітивні розлади, із частотою несприятливих наслідків від 2 до 26 випадків на 1000 новонароджених [24]. Не є винятком й Україна, про що свідчать результати досліджень вітчизняних науковців [25,26].

Частота тривалих неврологічних розладів залежить від тяжкості ГІЕ. При тяжкій ГІЕ рівень смертності становить від 25 % до 50 % [27,12], більшість смертей відбувається в перші дні після народження. За даними науковців у 60 % немовлят, які мали помірну або тяжку гіпоксію/ішемію (ГІ), виникають серйозні довгострокові ускладнення, такі як психічні розлади, судоми, порушення навчання, церебральний параліч (10–20%), порушення мови, проблеми із зором і слухом (близько 40 %) [28]. При помірній дії ГІ в 75 % новонароджених

самостійно відновлюються фізіологічні функції, в той час як у 25 % немовлят розвивається довгострокова інвалідність. У таких немовлят спостерігаються значні порушення пам'яті, зорова чи моторна дисфункція та підвищена гіперактивність [12]. Але ці стани частіше виникають у передчасно народжених дітей, оскільки дія ГІ на незрілий мозок може спричинити значну захворюваність, смертність і призвести до тривалого неврологічного дефіциту, включаючи церебральний параліч, епілепсію, інтелектуальний дефіцит, серйозні труднощі з навчанням, мовні, моторні та поведінкові розлади [27,29].

При легкому ступені захворювання прогноз сприятливий і спонтанне одужання можливе для всіх дітей. Новонароджені з легкою ГІЕ зазвичай не мають вищих ризиків моторних або когнітивних порушень.

У більшості випадків діагноз ГІЕ важко довести, тому він припускається на основі різноманітних маркерів, які відображають гіпоксію та ішемію.

Згідно з даними Американського коледжу акушерів і гінекологів (ACOG) [30], основними критеріями перинатальної гіпоксично-ішемічної події є: (1) зовнішній вигляд, пульс, гримаса, показник активності, дихання, Апгар нижче за 5 балів через 5 і 10 хвилин життя; (2) рН артерії пуповини менше 7,0 та/або дефіцит лугів дорівнює або перевищує 12 ммоль/л; (3) нейровізуалізаційні докази гострої травми головного мозку, виявлені на магнітно-резонансній томографії або магнітно-резонансній спектроскопії, і (4) наявність поліорганної недостатності [31]. У той же час автори свідчать, що візуалізація зазвичай проводиться в перші два тижні життя і не підходить для швидкої діагностики. В умовах перинатальних центрів України, більшість із яких не мають нейровізуалізаційного обладнання, така діагностична послуга також є майже недоступною.

Ймовірність асфіксії при народженні враховується в кожному випадку, коли новонародженому надається реанімаційна допомога. Однак, остаточний діагноз асфіксії має бути встановлений ретроспективно, з урахуванням даних анамнезу та діагностичних ознак, які проявляються упродовж перших 72 годин

життя дитини. Це означає, що точний діагноз може бути встановлений не раніше четвертого дня після народження.

Шкала Апгар, створена V. Apgar у 1952 році, залишається важливим інструментом для первинної оцінки стану новонародженого одразу після народження. Вона допомагає розв'язати питання необхідності проведення новонародженому заходів із первинної реанімації. Проте на думку більшості дослідників, цей метод не є достатнім для визначення ступеня тяжкості ГІЕ і прогнозування подальшого неврологічного розвитку новонародженого [32].

Для оцінки тяжкості ГІЕ використовують шкалу Sarnat. Шкала Сарната (Sarnat Grading Scale of HIE), розроблена Sarnat H.B. та Sarnat M.S. у 1976 році. Вона поєднує клінічну оцінку та данні електроенцефалограми (ЕЕГ) [33].

Для оцінки ступеня тяжкості ГІЕ також використовується клінічна шкала Томпсона (Thompson encephalopathy score, TS). Попередні дослідження підтвердили її високу чутливість і специфічність стосовно прогнозування несприятливих наслідків, таких як смертність або тяжка інвалідність. У 2016 році Dalip Kumar показав, що існує статистично значуща кореляція між оцінкою за шкалою Томпсона в перший день життя і рівнем захворюваності, а також виявив сильну кореляцію між оцінкою ГІЕ та смертністю [34]. У дослідженні Mendler M. R. показано, що шкала Томпсона є ефективним інструментом для прогнозування довготривалих наслідків у доношених новонароджених, які перенесли контрольовану гіпотермію після асфіксії [35]. Вищі бали за цією шкалою суттєво пов'язані з несприятливим прогнозом.

1.2. Основні патофізіологічні шляхи дії ГІ на ЦНС новонароджених та біомаркери розвитку ранніх та віддалених несприятливих наслідків пов'язаних із ГІ

Різні фактори можуть спричинити ГІ, зокрема материнські (помилки лікаря як у веденні пологів, так і в лікуванні, інфекції), внутрішньоутробні (інсульт, затримка росту плода, інфекція, неправильне лікування новонародженого) або плацентарні/маткові (передлежання плаценти, відшарування плаценти,

плацентарна недостатність, маловоддя або багатоводдя, випадіння пуповини, розрив матки або пуповини [36,37].

Упродовж багатьох років проводяться дослідження, спрямовані на ідентифікацію надійних клінічних факторів ризику, за якими можна прогнозувати розвиток ранніх та віддалених наслідків після гіпоксичної/ішемічної події, що відбулася в перинатальному періоді. Огляд літератури дозволив нам виявити основні клінічні фактори розвитку ГІЕ, перш за все, з точки зору подальшого прогнозування розвитку несприятливих наслідків. Серед факторів ризику ми виділили:

- аномальний перебіг пологів як незалежний фактор ризику помірної або тяжкої ГІЕ [38,39];
- забруднення амніотичної рідини [40,41], особливо в поєднанні з екстремим кесаревим розтином [42];
- передчасний розрив навколоплідних оболонок, неправильне положення плоду [43];
- внутрішньоматкова кровотеча;
- запальні, інфекційні ураження плаценти, плацентарна недостатність, що виникає внаслідок гестозу, антифосфоліпідного синдрому та інших тромбофілічних станів, стресі, ожирінні [44];
- соматична патологія матері, зокрема: хвороби серцево-судинної системи, хронічні захворювання нирок, аутоімунні хвороби, захворювання щитовидної залози, ожиріння матері, цукровий діабет [45].

Проте маловідомо про роль МС у розвитку гіпоксично-ішемічних подій під час вагітності та пологів та в подальшому розвитку дитини. Вагітні жінки з МС мають підвищений ризик народження дітей завеликими до маси при народженні та передчасні пологи [46,47]. Встановлено, що метаболічний стан матері під час вагітності відіграє важливу роль у програмуванні раннього періоду життя плода, але менше відомо про подальший вплив цього програмування на розвиток дитини вже після народження [48]. Є нові докази щодо індивідуальних материнських метаболічних факторів, таких як індекс маси тіла [49,50], рівень

глюкози, холестерину [51] та артеріальний тиск [52], які можуть змінювати ключові сигнальні шляхи розвитку мозку через метаболізм енергії та модуляцію росту клітин плода [53]. Імовірно, що ця дисфункція, у свою чергу, впливає не лише на результати народження та здоров'я [54-56], але й на нервово-психічний розвиток дитини [57]. Установлено, що наявність метаболічного ризику в матері під час вагітності пов'язана з виконавчою функцією, поведінкою контролю імпульсів [58], мовними навичками [59], психомоторним розвитком [60], спілкуванням [61] і психічним здоров'ям [62] у їхніх дітей. У роботі Kwok J. зі співавторами продемонстровано значні асоціації МС із нервово-психічним розвитком дітей, зокрема з доменом «Грамотність» у віці 5 років [8]. Отже, МС матері та асфіксія при народженні мають спільні несприятливі наслідки і можна припустити, що ці два чинники можуть підвищувати шанси дитини мати несприятливий неврологічний розвиток.

Незважаючи на докази зв'язку між профілями метаболічного здоров'я матері та результатами розвитку дитини, існує прогалина в розумінні біологічних шляхів, що лежать в основі такого зв'язку. Невивченою ділянкою в дослідженнях на людях є біологічний інтерфейс матері та новонародженого. Використовуючи маркери пуповинної крові як проксі кардіометаболічного стану здоров'я дитини, можна потенційно визначити часові асоціації, коли новонароджений ще не зазнав прямого впливу інших впливів навколишнього середовища, таких як освіта чи стосунки з однолітками. Це має вирішальне значення для розмежування гестаційної біології та впливу навколишнього середовища та потенційно може бути біомаркером для можливої траєкторії розвитку нервової системи дитини [63].

Патогенетичні механізми, що лежать в основі ГІЕ, є складними і перебувають у центрі уваги як поточних, так і майбутніх досліджень. Основним патогенетичним чинником розвитку даного стану є гіпоксія з подальшим критичним зменшенням мозкового кровотоку, в результаті виникає зниження церебрального перфузійного тиску (ЦПТ). Ряд досліджень свідчить про те, що ЦПТ у новонароджених майже не залежить від артеріального тиску (АТ) [64],

хоча інші літературні джерела стверджують про порушення механізмів ауторегуляції при гіпоксичному ураженні та залежності кровоплину від АТ. Гіпоперфузія в поєднанні з гіпоксією призводить до каскаду подій, включаючи ацидоз, вивільнення медіаторів запалення та утворення вільних радикалів. Ці біохімічні речовини призводять до втрати нормальної церебральної ауторегуляції та дифузного ураження мозку. За умови тривалої ішемії настає виснаження компенсаторних механізмів. Артеріальну гіпертензію змінює гіпотензія, що призводить до зменшення церебральної перфузії, зниження рівня мозкового кровотоку до критичного рівня та зростання внутрішньоклітинного енергодефіциту. Точний характер ушкодження залежить від тяжкості та тривалості гіпоксії та ступеня дозрівання мозку. У дітей мієлінові волокна більш метаболічно активні, отже, більш вразливі до ГІЕ [65].

На сьогодні всебічно досліджені такі процеси як, енергетична недостатність, запалення, апоптотичний каскад, ексайтотоксичність, активація мікроглії та астроцитів, гіперзбудливість рецепторів N-метил-d-аспарагінової кислоти (NMDA), порушення мітохондрій та окислювальний стрес, а також відстрочена смерть клітин після ГІ [66-68]. Під час гіпоксії клітини компенсують енергетичний дефіцит шляхом підвищення церебрального кровотоку та активацією анаеробного метаболізму. З усіх патогенетичних шляхів нашу увагу привернули дослідження, спрямовані на вивчення енергетичної недостатності та пов'язаного з нею окислювального стресу.

Енергетична недостатність. Декілька умов можуть призвести до порушення кровотоку до мозку, що призводить до недостатнього постачання мозку киснем і поживними речовинами, необхідними для підтримання високих енергетичних потреб цього органу [69]. Після ГІ енергетична недостатність призводить до порушення активного мембранного транспорту і, як наслідок, деполяризації мембрани та вивільнення глутамату. Його накопичення в синаптичній щілині призводить до посилення ексайтотоксичності, що завершується цитотоксичним набряком, активацією запальних і апоптотичних шляхів і, нарешті, загибеллю нейронів [70]. Ці події можуть призвести до стійких

наслідків у мозку новонародженого: до епілепсії, церебрального паралічу, розумової затримки, моторних і сенсорних порушень або навіть смерті [71].

На початковому етапі ушкодження структур головного мозку виникає первинна енергетична недостатність через критичне зниження мозкового кровообігу та рівня парціального тиску кисню (PO_2), з подальшою загибеллю клітин головного мозку. Це фаза первинного ушкодження, наслідком якої є підвищення концентрації внутрішньоклітинного кальцію, що призводить до посилення токсичності накопиченого оксиду азоту (NO), ушкодження мітохондрій і мікросудин із подальшим наростанням набряку мозку, ішемії та загибелі клітин шляхом некрозу й патологічного апоптозу.

Після реперфузії виникає вторинна енергетична недостатність, яка може тривати від 6 до 48 год. Друга фаза енергетичної недостатності характеризується незворотним збільшенням продукції нейротрансмітерів і вільних радикалів, асептичним запаленням та відтермінованою смертю клітин шляхом апоптозу [69]. Третя фаза ГІУ ЦНС є тривалішою за попередні, оскільки активні патологічні процеси відбуваються протягом місяців і навіть років після гіпоксично-ішемічного ушкодження. Ця фаза включає механізми стійкого запалення й епігенетичних змін, які призводять до порушень нейрогенезу. Унаслідок впливу гіпоксичного ураження виникає асептичне запалення з подальшим виділенням цитокінів, NO, які потенціюють ушкодження ЦНС [15]. У кінцевому рахунку ця фаза призводить до зниження пластичності та зменшення кількості нейронів [11]. Тому, ідентифікація маркерів третинної енергетичної недостатності та розроблення на її основі стратегії зменшення патофізіологічних проявів даного стану дозволить розширити терапевтичне вікно, суттєво підвищити сприятливі ефекти нейропротекції в цих немовлят і, отже, мати позитивний вплив на довгостроковий результат.

Вивченню ролі порушень енергетичного обміну та процесів мітохондріального окиснення в розвитку перинатальної патології в передчасно народжених немовлят присвячені і роботи вітчизняних науковців [72].

Окислювальний стрес. Поряд із низкою патофізіологічних шляхів саме

окислювальний стрес є раннім і стійким фактором, що призводить до розвитку ГІЕ [73,74]. Окислювальний стрес є тригером багатьох запальних каскадів, і раннє відновлення нормального внутрішньоклітинного окислювально-відновного потенціалу пом'якшує клінічні прояви ГІ. У патофізіологічних механізмах розвитку ГІЕ важливу роль відіграють процеси реоксигенації та реперфузії ішемізованих тканин, які запускають каскад вільнорадикальних окислювальних реакцій, зокрема, інтенсивне утворення вільних кисневих радикалів. Вільні радикали можуть спричиняти ушкодження клітин шляхом перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), яке можна оцінити шляхом вимірювання рівня малонового діальдегіду (МДА) [75]. При травматичному ураженні ЦНС ушкодження, спричинене активними формами кисню, визначає початок ПОЛ, що характеризується підвищеними рівнями МДА [76,77]. Даний метаболіт реагує з кількома функціональними групами на білках, ліпопротеїнах і ДНК. Взаємодія МДА з ДНК демонструє потенційну генотоксичність – утворення адуктів ДНК, які викликають мутації та зміни в експресії генів.

Глутатіон є основним внутрішньоклітинним антиоксидантом, який поглинає активні форми кисню і необхідний для виживання клітин [78]. Підвищене вироблення супероксиду та пероксидів ліпідів зберігається протягом кількох днів або тижнів після помірної та тяжкої ГІ, зі значним виснаженням глутатіону в смугастому тілі, гіпокампі, корі головного мозку та мозочку [79-81]. Крім того, зниження глутатіону потенціює токсичність глутамату та загибель клітин [82,83]. Вважається, що збільшення внутрішньоклітинних резервів антиоксидантів у мозку після ГІ може бути ключовим фактором для зупинення прогресування загибелі нервових клітин і покращення нейропротекції для немовлят із ГІЕ [84].

Роль медіаторів запалення. Разом із активацією ПОЛ у розвитку ГІЕ важливу роль відіграє й запалення [85], активація якого може відбуватися внаслідок впливу NO [86]. Дія гіпоксії та ішемії на мікроглію призводить до синтезу цитокінів, інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β), фактору некрозу пухлини β (TNF β), які є ключовими цитокінами ранньої відповіді, що виділяються клітинами

центральної нервової системи.

Активність IL-1 β призводить до продукції специфічних протеаз та розвитку апоптозу. Надмірна активація TNF α має прямий токсичний ефект, а також шляхом активації ендотеліально-лейкоцитарної адгезії молекул викликає мікроваскулярне ушкодження та васкулярну інфільтрацію з вивільненням цитотоксичних факторів, активних форм O₂ та цитокінів [87].

Попередні дослідження показали, що IL-1 β і TNF- α є цитокінами ранньої відповіді при ушкодженні нейронів [88]. Підвищена експресія TNF- α індукуює нейтрофільну інфільтрацію, що збільшує проникність ендотеліоцитів і активує матриксні металопротеїнази, які ушкоджують гематоенцефалічний бар'єр, що призводить до набряку та дегенерації нейронів і гліальних клітин [89], тоді як IL-1 β діє головним чином через транскрипційну активацію гена індукцибельної синтази оксиду азоту (iNOS) і утворення NO, тим самим посилюючи ушкодження мозку [90]. Активація цих цитокінів зберігається навіть у дітей, які мали ГПЕ в шкільному віці, що підтверджує вплив даного стану на розвиток нервової системи [91,92]. Підвищена експресія TNF- α також призводить до збільшення розщеплення каспази-3 і апоптозу нейронів [93]. Отже, TNF- α бере участь не тільки в нейрональному запаленні, але також в індукції апоптозу при дії ГІ. Дисбаланс між про- та протизапальними цитокінами, внаслідок ушкодження після дії ГІ, також призводить до подальшого порушення мієлінізації, збільшенню продукції прозапальних цитокінів і пригніченню рівня протизапальних цитокінів [94]. Активованій астроцит (астрогліоз) відіграє як позитивну, так і негативну роль у регуляції цитокінів після травми мозку [95]; активована мікроглія має подібні ефекти, експресуючи як прозапальні, так і протизапальні медіатори залежно від ступеня та тривалості нанесеного ураження [66, 96, 97,98]. У дослідженні Dumbuya JS зі співавторами показано, що TNF- α та IL-1 β підвищувалися після ГІ в експериментальній моделі [99].

Відомо, що в умовах гіпоксії та запалення цитокін IL-1 β активує індукцибельну NO-синтазу, що різко збільшує вироблення NO, і, відповідно, потенціює ушкодження головного мозку після ішемічної перинатальної асфіксії

[100]. У дослідженні *in vitro* було показано, що стимуляція продукції IL-1 β знижувала рівень експресії eNOS в ендотеліальних клітинах аорти людини [101]. Підвищені рівні IL-1 β спостерігали в новонароджених із асфіксією, що супроводжувалося порушенням церебрального метаболізму та подальшою затримкою розвитку [102].

Роль синтази оксиду азоту. Доведено, що зміни церебрального кровотоку при ГІЕ тісно пов'язані з дією NO. Роль NO в патогенезі ішемічного ушкодження мозку є суперечливою: дана молекула може виявляти як нейропротекторні, так і нейротоксичні властивості, що залежать від ізоформи NO-синтази (NOS) та типу клітин, які продукують NO.

Оксид азоту є кінцевим продуктом перетворення L-аргініну конститутивними та неконститутивними ізоформами NOS. NOS міститься в ендотеліальних клітинах, астроцитах, нейронах. Існують 3 ізоформи NOS: nNOS (нейронна NOS), яка регулює синаптогенез та ремоделювання і залежить від Ca²⁺; eNOS (ендотеліальна NOS), яка регулює судинний тонус, особливо вазодилатацію, і залежить від Ca²⁺; iNOS (індуцибельна NOS) наявна в макрофагах та астроцитах, індукується цитокінами, незалежна від Ca²⁺. nNOS і eNOS є конституційними типами ферментів і забезпечують синтез оксиду азоту в нормальних умовах [103]. iNOS активується у відповідь на патогенні подразники та виробляє значно вищі рівні NO, відіграючи важливу роль у запаленні тканин і захисті організму. Активація NMDA-рецепторів викликає продукцію nNOS, що призводить до утворення NO, ушкодженню нейронної ДНК, а її вплив із супероксидом через пероксинітрит викликає продукування гідроксильних вільних радикалів.

Оксид азоту є важливим регулятором у багатьох системах, включаючи судинний ендотелій і гладком'язові клітини, макрофаги та нейрони [104]. Знижена продукція NO призводить до персистуючої легеневої гіпертензії новонароджених [105]. Низька концентрація нітритів у плазмі крові протягом перших хвилин і годин після народження може бути зумовлена кількома факторами. Передчасно народжені діти мають дефіцит L-аргініну, що

призводить до зниження синтезу NO. У новонароджених також вища концентрація асиметричного диметиларгініну (ADMA), ендогенного інгібітора NOS, у порівнянні з дорослими [106]. Таким чином, низький рівень L-аргініну та підвищена концентрація ADMA можуть призвести до низької активності eNOS у новонароджених, що призводить до зниження рівня нітритів у плазмі крові після народження. В експериментальних дослідженнях показано, що NO може відігравати ключову роль у розвитку неонатального гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку [107].

При окислювальному стресі NO, що продукується nNOS, призводить до загибелі нейронів, спричиняючи ушкодження мітохондрій, втрату енергії та подальше порушення кальцієвого гомеостазу. Ендотеліальна форма NOS має нейропротекторну функцію, яка реалізується через NO-опосередковане посилення перфузії мозку [20]. Продукція NO регулюється геном eNOS, шляхом зміни його експресії або активності ферменту eNOS. Наявність G894T варіантів гена *eNOS* знижує NO та призводить до ендотеліальної дисфункції. Зниження рівня NO призводить до вазоконстрикції, сповільнення кровотоку та подальшої гіпоксії. Аніони NO_2^- та NO_3^- є кінцевими продуктами метаболізму оксиду азоту в організмі людини [108]. Зниження рівня нітратів і нітритів внаслідок дефіциту NO потенційно свідчить про ішемію судин і вазоспазм, а також про тяжкість окислювального стресу. Ендотеліальна дисфункція, що проявляється втратою нейроваскулярних протективних функцій NO, може суттєво призвести до розвитку когнітивних розладів.

Роль сіалових кислот у розвитку уражень нервової системи. В останні роки все більше уваги приділяється вивченню ролі сіалових кислот у розвитку уражень нервової системи. В цьому плані проведено перспективні обнадійливі дослідження. Вроджена імунна відповідь використовує різні механізми для зупинення поширення інфекцій, такі як слизові оболонки, фізичні бар'єри, захисні клітини та білки [109]. Гематоенцефалічний бар'єр зазвичай обмежує доступ антитіл і лейкоцитів в центральну нервову систему, зокрема в головний, спинний мозок і сітківку. Як відомо, мікроглія є основними фагоцитами ЦНС.

Сіалові кислоти та її полімери виявляються на більшості клітинних поверхонь і секретованих молекулах організму, проте ЦНС має найвищу їх концентрацію [110]. Сіалові кислоти відіграють важливу роль у саморозпізнаванні та регуляції клітин імунної системи [111]. На сьогодні вже доведено, що саме залишки сіалової кислоти на поверхні клітин мозку є молекулами, що сигналізують про присутність «неушкодженого себе» і пригнічують вроджену імунну відповідь. Отже, залишки сіалової кислоти можуть перешкоджати атаці мікроглії на неушкодженого себе [16].

У здоровому мозку вроджена імунна відповідь мікроглії знаходиться в неактивному, «виключеному» стані, який називають «відпочинком» або «гомеостатичним». Однак навіть у цьому стані мікрогліальні процеси є дуже активними та постійно перевіряють ЦНС на предмет небезпеки - наявності патогенів або ушкоджень [112]. При появі сигналів про небезпеку вроджена імунна відповідь стає активною, тобто включається, і мікроглія переходить у різні «активовані» фенотипи. Безпосередньо сіалові кислоти та її похідні опосередковують взаємодію між клітинами та призводять до передачі сигналів за допомогою стеричного та електростатичного виключення, тобто сіалові кислоти та їх похідні є ключовими учасниками міграції та запалення. Активована мікроглія може: (а) втягувати свої відростки і, як наслідок, ставати рухливою; (б) вивільняти активні форми кисню та азоту для знищення патогенів; (в) вивільняти хемокіни і цитокіни, залучаючи та активуючи інші імунні клітини (наприклад, моноцити і Т-лімфоцити); д) ставати високофагоцитарною для видалення патогенів, мертвих або відмираючих нейронів [113]. Однак, надмірний фагоцитоз або запалення можуть включатися до патогенетичних шляхів розвитку інсульту, черепно-мозкових травм, епілепсії, інфекцій мозку, шизофренії та нейродегенеративних захворювань [114].

З'ясовано основні ланки цих процесів. Так, відомо, що сіалілювання клітинної поверхні, що розпізнається імунозалежними рецепторами, діє як головний інгібітор уроджених імунних реакцій у ЦНС, тоді як надмірне розщеплення залишків сіалової кислоти та, як наслідок, зменшення або

відсутність цього інгібітору може спровокувати накопичення ліпідів, агрегацію білків, запалення та нейродегенерацію [16, 115].

З'ясувалося, що роль сіалових кислот є набагато ширшою. Вони беруть участь у регуляції синаптогенезу, нейрогенезу, клітинної проліферації та міграції, клітинної адгезії та керування аксонами та модулюють функції вродженого імунітету [116-120] й надалі відіграють важливу роль у навчанні та пам'яті [121]. Крім того, зв'язують та буферизують нейротрофічні фактори, фактори росту, нейротрансмітери та цитокіни [122,123]. Сіалові кислоти можуть інгібувати активацію комплементу шляхом модуляції ключових функцій системи комплементу під час імунного контролю та гомеостазу [16]. Нещодавні дослідження показали, що сіалілювання є критичним для захисту тканини плода від атаки материнського комплементу [124], але точний механізм захисного ефекту сіалових кислот на плід досі не з'ясовано.

В аспекті нашого дослідження цікавими є дані щодо зв'язку сіалових кислот з NO та прозапальними цитокінами. Так у роботі Klaus C. зі співавторами показано, що сіалові кислоти та їхні полімери запускають активацію мікроглії, окисне ушкодження, мікрогліальний фагоцитоз нейронів і накопичення окислених ліпідів і білків, послаблюють продукцію NO в мікроглії і знижують рівні TNF α та IL-1 β [16]. При цьому синтез NO в збідненій сіаловими кислотами мікроглії підвищується при делеції гена ST8Sia 4 [17, 18,19].

Учені висунули загальну концепцію подальших досліджень, спрямовану на пошук метаболітів, які посилюють інгібуючий ефект сіалових кислот, щоб уникнути надмірного запального, комплементного та радикально-опосередкованого ушкодження нервових клітин [16]. Із точки зору прогнозування та запобігання розвитку нейродегенеративних захворювань у новонароджених дітей, які мали гіпоксично-ішемічні події, сіалові кислоти є перспективними та потребують подальших досліджень.

1.3. Роль генетичної детермінанти в патофізіологічних шляхах розвитку клінічних синдромів, пов'язаних із гіпоксією/ішемією, у немовлят

Вивчення первинної структури генома відкрило нові можливості для розуміння патофізіологічних змін при асфіксії, дозволивши припустити, що генетичні чинники можуть відігравати певну роль у розвитку гіпоксичних уражень органів і систем. Гени та їхні поліморфні варіанти визначають індивідуальні особливості реакцій організму на вплив різних зовнішніх факторів. Поліморфізм генів, який призводить до відсутності певного білка або до синтезу ферментів зі зміненою, зазвичай зниженою, активністю, є однією з причин значної індивідуальної варіабельності реакцій органів і систем на екзо- або ендогенні впливи.

Як було показано вище, зміни експресії різних ізоформ NOS, відсутність або гіперпродукція NO призводять до дисбалансу активних форм азоту та кисню. Дослідження Honold J, Pusser NL, Nathan L. показали, що NO виробляється у більшій кількості в судинах новонароджених, ніж у дорослих [125]. Зниження рівня нітратів і нітритів внаслідок дефіциту NO потенційно свідчить про ішемію судин і вазоспазм, а також про тяжкість окислювального стресу [126].

Концентрація ендотеліальної NO-синтази знижується при запаленні, гіпоксії, ендотеліальній дисфункції та надалі призводить до зниження рівня NO та формування ендотеліальної дисфункції [127,128].

Установлено зв'язок тяжкої ГІЕ з порушенням адекватної функції та структури клітин ендотелію судин головного мозку. Утворення NO регулюється шляхом зміни експресії чи активності ферменту eNOS.

Продукція NO контролюється геном eNOS. Ген *eNOS* розташований на хромосомі 7q35-36 і складається з 26 екзонів. Серед 15 алельних варіантів цього гена три варіанти поліморфізму є найбільш впливовими: трансверсія T-786→C у промоторі, трансверсія G894→T в екзоні 7, а також міні-сателітний повтор в інтроні 4 (4a/b) [129].

Внесок поліморфізму гена *eNOS* у сприйнятливості до певних станів добре вивчено в дорослих. Так, у мета-аналізі показано, що як алель T rs1799983 (G894T), підвищують сприйнятливості особи до гіпертензії [130]. Доведено, що основними молекулярними змінами, спричиненими ендотеліальною дисфункцією є інгібування виробництва оксиду азоту (NO), безпосередньо втручаючись у функції *eNOS*, інактивуючи *eNOS* шляхом посилення регуляції кавеоліну-1 та знижуючи транспортні системи L-аргініну для синтезу *eNOS*–NO шляхом пригнічення сімейства транспортерів катіонних амінокислот [131]. Причиною гіпертензії є окислювальний стрес, що призводить до збільшення ендогенного інгібітора *eNOS* асиметричного диметиларгініну [132].

Алельний поліморфізм у екзоні 7 (G894→T) гена *eNOS* значною мірою призводить до розвитку есенціальної артеріальної гіпертензії у дітей та підлітків [133]. Наявність алеля C у положенні 786 промотору призводить до зниження його активності, а відсутність ферменту *eNOS*, яка має місце при цьому, є причиною зниження синтезу та виділення оксиду азоту та дисфункції ендотелію. Новонароджені з генотипами GT/TT мають знижену продукцію NO в плазмі порівняно з новонародженими з генотипом GG. Ряд досліджень показали зв'язок поліморфізму гена *eNOS* із виникненням дитячого церебрального паралічу [100]. Інший поліморфізм гена *eNOS* 922A/G (rs1800779) продемонстрував асоціацію з ішемічним інсультом. Також відомо що, поліморфізм (rs2070744) *eNOS* є предиктором підвищеного ризику розвитку бронхолегеневої дисплазії та ГІЕ у передчасно народжених дітей [134]. Таким чином, дослідження варіабельності поліморфізмів *eNOS* демонструють генетичний зв'язок із багатьма судинними захворюваннями людини, такими як ішемічна хвороба серця захворювання та цереброваскулярні захворювання [135].

Отже, функціональні поліморфізми *eNOS* гена можуть служити потенційними біомаркерами сприйнятливості до ГІУ ЦНС. Було виявлено кілька поліморфізмів *eNOS*, пов'язаних із асфіксією. Однонуклеотидний поліморфізм (SNP) *eNOS* rs1799983 (G894T) в екзоні 7 викликає заміну глутамату на аспаратат (Glu298Asp) і впливає на структуру та активність *eNOS*, тим самим зменшуючи

доступність NO [136]. Виходячи з різних причин ендотеліальної дисфункції, є обмежені дані, що вказують на вплив поліморфізму *eNOS* на ГІЕ.

Ген *IL1β* кодує цитокін ІЛ-1-бета, який регулює імунні реакції та запальні процеси. ІЛ-1 був одним з перших відкритих цитокінів, що відіграє ключову роль у регуляції запалення та імунітету. Баланс між виробництвом, експресією та інгібуванням ІЛ-1 є важливим фактором, що впливає на розвиток запальної реакції. ІЛ-1β має значну роль у процесах нейрозапалення та нейродегенерації після гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЕ). Дослідження показали, що поліморфізм промотора *IL1β* (rs1143623) асоціюється з більш важкими аномаліями, які виявляються при МРТ, і новонароджені, які мають хоча б один поліморфний алель, мають вищий ризик ураження базальних гангліїв на основі даних МРТ. Існує доведений зв'язок між генетичними варіаціями у шляхах запалення та ступенем ушкодження мозку в новонароджених [137].

За даними наукових джерел, люди, що є гомо- або гетерозиготами за високоактивним алелем *IL-1β* (С3953Т), мають відповідно у 4 і 2 рази вищий рівень продукції цього цитокіну порівняно з носіями нормального варіанту гена. Дослідження свідчать, що серед новонароджених, які перенесли асфіксію або хронічну внутрішньоутробну гіпоксію, частота носійства *IL-1β*-3953Т зростає під впливом гіпоксії. Генотипи ІЛ-1β-3953ТТ, а також алелі ІЛ-1β-511Т та ІЛ-1β-3953Т підвищують ризик нейронального ушкодження [138]. Дані досліджень також свідчать, що ІЛ-1β є одним з основних факторів, які зумовлюють розвиток запалення та подальшого ушкодження мозку в новонароджених із енцефалопатією. У доношених новонароджених підвищений системний і цереброспинальний ІЛ-1β у перші дні життя був пов'язаний із порушенням церебрального метаболізму та затримкою розвитку у віці 2 років [139]. У недоношених немовлят із надзвичайно низькою масою при народженні хронічно підвищений циркулюючий ІЛ-1β протягом перших 2 тижнів після народження був пов'язаний із порушенням нейророзвитку у віці 2 років [140].

1.3. Біомаркери ураження органів та систем гіпоксично_ішемічного генезу

За останні десятиліття було опубліковано низку досліджень, які присвячені вивченню біомаркерів розвитку ГІЕ [141,142]. У нещодавньому систематичному огляді визначено найбільш перспективні біомаркери спинномозкової рідини для прогнозування ГІЕ, серед яких є креатинкіназа, ксантиноксидаза, фактор росту ендотелію судин, нейрон-специфічна енолаза, супероксиддисмутаза та малоновий діальдегід [143]. В інших наукових працях також показано, що НСЕ є потенційним біомаркером із високою надійністю в прогнозуванні розвитку ГІЕ у новонароджених [144].

Останніми роками все більше з'являється робіт, у яких висвітлюються нові біомаркери, серед яких є Протеїн S100B [145]. Білок S100 – це кальцій-зв'язуючий білок, що складається з 2 мономерів, α і β , які наявні в різних клітинах і зосереджені в основному в гліальних клітинах центральної нервової системи. Білок S100 переважно вивільняється з астрогліальних клітин після гіпоксично-ішемічного ушкодження мозку [146]. Підвищений рівень білка S100 β у плазмі крові протягом 24 годин після народження асоціюється з підвищеним ушкодженням головного мозку за даними МРТ. Доведено зв'язок нейроспецифічної еналази (НСЕ) й протеїну S-100 з віддаленими наслідками ГІЕ. Установлено, що S100 був підвищений у сечі новонароджених із несприятливими наслідками в перші 48 годин життя, а в тяжких випадках – у перші 24 години. Білок S100 β у новонароджених, які страждають від ГІЕ II-III стадій, виявився підвищеним у пуповинній крові при народженні. Концентрація S100 β позитивно пов'язана з тяжкістю захворювання, ризиком негативних наслідків з боку нервової системи та навіть смертю [147]. Підвищені рівні НСЕ корелювали з несприятливими результатами в перші 72 години [148]. У систематичному огляді Inês Caramelo зі співавторами зазначено, що НСЕ та S100- β є потенційними біомаркерами, оскільки вони корелюють із несприятливими наслідками ГІЕ. Проте необхідні додаткові дослідження, щоб визначити чутливість і специфічність цього підходу для його валідації для

клінічної практики [149].

З'ясовано асоціації між асфіксією та маркерами оксидативного стресу, такими як лактат, піруват, співвідношення лактат-піруват у передчасно народжених немовлят [150]. Найбільш вивченим метаболітом є лактат, який, як повідомлялося, в перші 6 годин життя був вищим у сечі немовлят із ГІЕ порівняно з дітьми контрольної групи. Крім того, новонароджені з тяжкою ГІЕ мали вищий рівень лактату в пуповинній крові та плазмі при народженні, ніж діти контрольної групи. Проте рівні цього метаболіту не змінювалися суттєво в цільній крові або сироватці в перші години життя [151]. Da Silva і Hemneber наводять дані, що рівень лактату понад 9 ммоль/л в крові в новонароджених після інтранатальної асфіксії на 30 хвилині після народження корелює з тяжкою ГІЕ [152].

Для точної оцінки тяжкості ГІЕ в неонатальному догляді стали застосовувати так звані omics-підходи, які зробили значний внесок у розуміння складної патофізіології ГІЕ. Так, в експериментальних моделях показано значні зміни в метаболомі крові після ГІЕ, при цьому спостерігається особливо швидке відновлення ліпідного обміну. Значні зміни метаболітів ліпідів спостерігалися через 3 години ГІЕ, включаючи збільшення церамідів, карнітинів, певних жирних кислот, фосфохолінів і фосфоетаноламінів, на тлі зменшення сфінгомієлінів та N-ацилетаноламіну [153].

Для оцінки наслідків ГІЕ розглядаються біомаркери травми мозку. Білки, специфічні для центральної нервової системи (ЦНС), є компонентами нервової тканини, і після ушкодження ЦНС ці білки виділяються в біологічні рідини (спинномозкова рідина, кров, сеча, слюзи, слина), тому їх можна використовувати як маркери ушкодження мозку. Науковці свідчать, що маркерні білки, специфічні для ЦНС, рано експресуються в біологічних рідинах після ушкодження мозку та формують унікальні біохімічні профілі. Як наслідок, ці маркери можуть бути індикатором для скринінгу травм головного мозку в немовлят, моніторингу прогресування захворювання, визначення ділянки ушкодження мозку та оцінки ефективності нейропротекторних заходів [154], а

також можуть допомогти диференціювати легку, помірну та тяжку енцефалопатію [155].

Також були оцінені зміни в кількості клітин крові як підхід до визначення біомаркерів. У новонароджених із помірно/важкою ГПЕ було виявлено збільшення кількості ядерних червоних кров'яних клітин у пуповинній крові, але не було виявлено різниць у нейтрофілах або білих кров'яних клітинах [156]. Рівні тромбоцитів не показали значних різниць при порівнянні новонароджених із високими рівнями С-реактивного білка, але були знижені в групі дітей із ГПЕ порівняно з дітьми групи порівняння. Окрім того, вивчалися рівні електролітів у сироватці крові. Одне дослідження показало, що рівні натрію, кальцію та селену були знижені в дітей із ГПЕ, в той час як рівні калію були підвищені [157]. Оскільки ці підходи до виявлення біомаркерів є новими, через відсутність підтверджувальних даних від різних авторів, не можна зробити об'єктивний висновок щодо використання зазначених субстанцій як потенційних біомаркерів.

Деякі цитокіни вивільняються при гострому ГПЕ, і їхній потенціал, як ранніх і точних біомаркерів, інтенсивно досліджується. Інтерлейкін IL-6 та IL-1 β у пуповинній крові виявилися достовірно пов'язаними з електроенцефалограмою (ЕЕГ) та тяжкістю ГПЕ. Однак роль запальних цитокінів залишається обмеженою через свою недостатню специфічність, оскільки інші причини запалення, такі як інфекційні ураження також спричиняють цитокінову відповідь. Підвищений рівень прозапальних цитокінів у новонароджених корелює зі ступенем гіпоксичного ураження та відображає характер метаболічних змін і адаптаційних реакцій немовлят до гіпоксії в перші дні життя. Зокрема, рівень IL-6 у дітей, які перенесли асфіксію, суттєво перевищує аналогічний показник у здорових новонароджених, а його зниження відбувається повільніше, особливо у випадках тяжкої асфіксії. Рівень IL-1 β також значно вищий у дітей із асфіксією і його концентрація особливо виражена при тяжких формах ураження. Ці особливості свідчать про можливість використання прозапальних цитокінів як маркерів для оцінки ступеня гіпоксично-ішемічного ураження у новонароджених [158].

Метаболіти є перспективними кандидатами для діагностики ГПЕ, але потребують подальших досліджень. Повідомляється, що креатинін і сечовина були підвищені в зразках сироватки крові групи ГПЕ через 48 годин [149].

Отже науковці роблять висновок, що на сьогодні немає точних і об'єктивних клінічних та лабораторних інструментів з високою чутливістю і специфічністю для діагностики ГПЕ в новонароджених. Були запропоновані деякі додаткові аналізи крові для оцінки функції печінки та нирок і підтвердження діагнозу, але їм бракує нейронної специфічності [159].

1.4. Стратегії з удосконалення медичної допомоги новонародженим із ГПЕ

Наукові джерела зазначають позитивну тенденцію щодо зниження частоти асфіксії новонароджених, що пов'язано із профілактичними заходами, вдосконаленням протоколів лікування і підвищенням ефективності реанімаційних та інтенсивних терапевтичних втручань [160]. Наразі відсутній єдиний стандарт діагностики, що дозволяв би точно визначати етіологію та прогноз асфіксії при народженні. Результати систематичних оглядів показують, що навіть серед новонароджених, які пройшли лікування за допомогою гіпотермії, рівень смертності становить 24-38%, а когнітивні порушення, церебральний параліч та епілепсія діагностуються в значній частини тих, що вижили [161]. Високі показники смертності та захворюваності наголошують на важливості раннього початку лікування, активного використання нейромоніторингу для виявлення та лікування судом, а також розробки нових підходів до лікування поліорганної недостатності.

Більшість нейропротекторних методів у лікуванні ГПЕ, в першу чергу спрямовані на зменшення руйнівного впливу вторинної енергетичної недостатності на мозок. Методи лікування, які застосовують в експериментальних дослідженнях у тварин з ГПЕ, як правило, спрямовані на зменшення оксидативного стресу, антагоністичного вивільнення збуджувальних нейромедіаторів або блокаду рецепторів, протизапальні ефекти, імуномодуляцію

або зменшення апоптозу. Нині єдиним методом із доведеним нейропротекторним ефектом є лікувальна гіпотермія (ЛГ). Ряд авторів вважають, що нейропротекторна дія ЛГ полягає в активації каспази-3, яка, у свою чергу, викликає деградацію ДНК, характерну для апоптозу. Навіть якщо ЛГ розпочато за межами терапевтичного вікна рівень смертності зменшувався на 76 %, а рівень тяжких наслідків ГІЕ на 64 % [162]. Отже, ЛГ підвищує відсоток виживання після перенесеної тяжкої ГІЕ та знижує ризик розвитку церебрального паралічу в дітей.

Лікувальна гіпотермія (ЛГ) є найбільш широко використовуваним стандартним лікуванням неонатального ГІЕ [163,164] шляхом інгібування запальних каскадів, зниження виробництва активних форм кисню, інгібування апоптозу, ендогенного нейропротекторного ефекту, зниження концентрації вільних радикалів і нейромедіаторів, таких як глутамат, глутамін, ГАМК та аспартат [165], тоді як інші повідомляють про неефективність та/або побічні ефекти [166-168].

Лікувальна гіпотермія є єдиною схваленою терапією для лікування ГІЕ, але її можна застосовувати лише у доношених немовлят [169]. Крім того, ЛГ є лише частково захисною і в основному послаблює травму лише після помірної ГІЕ [170,171]. Крім того, ЛГ вимагає спеціального і дорогого обладнання та інвестицій, що може бути важко для лікарень у країнах із низьким рівнем доходу населення [172]. Лікувальна гіпотермія забезпечує значну нейропротекцію для половини новонароджених із неускладненою ГІЕ, але не при ГІЕ, ускладненій хоріоамніонітом [173-175]. Немає доказів того, що ад'ювантна терапія в поєднанні з ТГ покращує віддалені результати. Тривають численні випробування різних ад'ювантних методів лікування з метою подальшого покращення результатів для немовлят із ГІЕ [176].

На підтримку висновків щодо немовлят із ГІЕ, які отримували ЛГ, експериментальні дослідження також свідчать про те, що гіпотермія не є нейропротекторною після впливу тяжкої ГІ. Проведення ЛГ знижує ризик смерті та тяжкої інвалідності після неонатальної ГІ лише на 12–15% через 18 місяців

після інсульту та є неефективною для великої кількості новонароджених [177]. Однак інша терапія, крім підтримувальної, для лікування травм головного мозку в недоношених дітей, які зазнали впливу ГІ, не застосовується. У даній когорті немовлят із точки зору запобігання виникнення неврологічного дефіциту важливе значення мають особливості догляду за такими дітьми [178].

Були досліджені потенційні нейропротекторні стратегії, спрямовані на різні шляхи, що призводять до загибелі нейрональних клітин у відповідь на гіпоксично-ішемічний інсульт, включаючи гіпотермію, еритропоедин, магній, алопуринол, ксенон, мелатонін, фактори росту (G-CSF, SCF, Epo), барбітурати, статини, а також стовбурові клітини в різних тваринних моделях неонатального ГІЕ [179-181].

У наш час досліджено кілька нейропротекторних медикаментозних препаратів, таких як мелатонін, сульфат магнію та алопуринол [182], але їхня ефективність є суперечливою.

Нині розробляється значна кількість нейропротекторних методів лікування з метою запобігання вторинному ушкодженню, в той час, регенеративній терапії приділяється мало уваги. Однак, окрім повідомлень про ефективне використання багатьох ліків для запобігання загибелі нейронних клітин на моделях тварин, досі відсутні підтверджувальні дані клінічних випробувань. І запалення, і аномалії ГЕБ призводять до незворотного ушкодження нейронів. Існує велика клінічна потреба в ефективних терапевтичних втручаннях проти неонатальної ГІЕ. Основним обмеженням попередніх невдалих підходів є їхня зосередженість або на нейронному відділі, або на гематоенцефалічному бар'єрі (ГЕБ), без урахування динамічної взаємодії між цими двома біологічними системами, яка погіршує активність нейронів [183,184]. Ці факти свідчать про те, що шкідливі перехресні перешкоди між нейронами та ендотеліальними клітинами ГЕБ ЦНС при ГІ пов'язані з гіршими функціональними результатами та мають бути центральним ключем у розробці ліків.

Гіпокарбія в ранньому неонатальному періоді також може призвести до несприятливих короткострокових і віддалених результатів, тому життєво

важливо ретельно контролювати рівень pCO_2 у цих немовлят і розглядати стратегії підтримки рівня pCO_2 у межах норми [185].

У низці наукових праць доведено ефективність N-ацетилцистеїну у зменшенні окислювального стресу в тварин і людей [186]. Даний препарат покращує виживання клітин у експериментальних та клінічних дослідженнях при різних видах окислювального стресу [187-191]. Продемонстровано, що одночасне застосування N-ацетилцистеїну та гіпотермії має кращі результати порівняно з застосуванням лише з гіпотермією у новонароджених тварин, які піддалися дії тяжкої ГІ [192].

В експериментальній роботі Lowe D.W показано ефективність застосування кальцитріолу разом із N-ацетилцистеїну та гіпотермією, що виявлялося зниженням нейрозапалення та покращенням нейропротекції [193]. Активний вітамін Д є нейростероїдом, який бере участь у мієлінізації, нейропластичності та нормальному розвитку ЦНС [194]. На тлі протизапальних ефектів, які добре досліджені, кальцитріол також індукує синтез глутатіонредуктази, ферменту, відповідального за регенерацію глутатіону з окисленого дисульфїду глутатіону, підвищуючи, таким чином, його активність [195-197]. Отже, вважають, що застосування вітаміну Д разом із N-ацетилцистеїном синергічно збільшить рівень глутатіону, зменшить окислювальний стрес і покращить результати розвитку в новонароджених із тяжкою та ускладненою ГІЕ [193,198].

Проведені дослідження, які оцінювали еритропоетин як доповнення до ЛТ. Механізм, за допомогою якого еритропоетин здійснює нейропротекторну дію, є складними і до кінця не вивченими. ЕПО зменшує запалення та загибель клітин, зв'язуючись із ЕПО-рецепторами [199]. У роботі українських учених показано поліпшення когнітивного розвитку недоношених дітей при ранньому профілактичному призначенні рекомбінантного людського еритропоетину. У доношених новонароджених застосування еритропоетину в ранні терміни після перенесеної гіпоксії/ішемії зменшує ризики розвитку церебрального паралічу і когнітивних порушень [200].

Гостре гіпоксично-ішемічне ушкодження призводить до активації NMDA-рецепторів через деполяризацію нейронів, а ксенон інгібує NMDA-сигналізацію і, таким чином, може відігравати певну роль у зменшенні гострого ушкодження клітин. Хоча дослідження на моделі асфіксії при народженні поросят свідчать про користь комбінованого методу лікування гіпотермією та ксеноном [201]. У дослідженні за участю 92 новонароджених автори дійшли висновку, що ксенон навряд чи посилює нейропротекторні ефекти ЛГ після асфіксії при народженні. Крім того, ксенон є інертним газом, який дорогий і вимагає спеціалізованої системи доставки [202]. У зв'язку з цим нині розглядаються альтернативні методи терапії аргоном. Це ще один значно дешевший інертний газ, який продемонстрував значну нейропротекцію при дослідженнях на тваринах із ГПЕ. Broad та інші автори показали посилення гіпотермічної нейропротекції при застосуванні аргону та зменшення загибелі клітин головного мозку, покращення результатів ЕЕГ при комбінованому лікуванні аргоном та ЛГ. Крім того, як ксенон, так і аргон добре проникають через гематоенцефалічний бар'єр [203].

Із відкриттям великої кількості терапевтичних мішеней під час лікування ГПЕ з'явився потенціал для комбінованої та додаткової терапії чинниками, які можуть впливати та запобігати патофізіологічному процесу на різних етапах. Отже, терапія спрямована на запобігання вторинної та третинної фази ушкодження сприяла б зниженню неврологічних наслідків після ГПЕ та зменшенню неонатальної смертності [204].

Висновок. Аналіз літературних джерел показав актуальність теми, ряд робіт демонструють генетичну детермінанту розвитку ураження центральної нервової системи новонароджених. Генний поліморфізм є одним із предикторів патофізіологічних процесів, що зумовлюють ураження ЦНС. Тому виникає необхідність подальшого вивчення та ідентифікації генетично зумовлених факторів ризику маркерів ГПЕ в новонароджених із метою прогнозування розвитку та подальшого перебігу захворювань, індивідуалізації лікувальної тактики та розробки генетичного паспорта пацієнта.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна організація і дизайн дослідження

Для досягнення головної мети дослідження розроблено спеціальну програму з використанням системного аналізу, системного підходу й комплексу клінічних, лабораторних, інструментальних і генетичних досліджень, якою передбачалося виконання поставлених завдань із застосуванням відповідного методологічного інструментарію, що забезпечило можливість отримання достатньо повної інформації для оцінювання стану об'єкта дослідження.

Методологія і методика дослідження будувалися на засадах Консенсусу з біо- і медичної етики [205] та принципах доказової медицини.

Перший етап дослідження передбачав вивчення сучасного погляду на дію поєднаного впливу МС матері та ГЕ в їхніх дітей на ранні та віддаленні несприятливі наслідки, з акцентом на вивченні сучасних діагностичних методів дослідження, у тому числі генетичних, що дозволяють на ранніх етапах прогнозувати та виявляти несприятливі наслідки, а також на аналізі сучасних стандартів катамнестичного спостереження за такими дітьми. *Ключовими словами* для пошуку необхідної літератури було обрано такі: фізичний та нервово-психічний розвиток, захворюваність, гемодинаміка, обмін оксиду азоту, МДА, сіалові кислоти, поліморфізм генів *eNOS* (G894T, rs1799983), *IL1B* (C3953T, rs1143634), група ризику, прогнозування, діагностика, катамнестичне спостереження.

Другий етап програми охоплював вибір напрямку, визначення мети й завдання, об'єкта й предмета дослідження, обґрунтування його методів і обсягу. При виборі напрямку дослідження й визначенні мети за основу взято результати наукових розробок останніх років із біомедичної статистики.

Інформаційну базу дослідження сформовано зі спеціально розроблених анкет, які заповнювали шляхом викопіювання даних із первинних документів: «Історії пологів» (ф. № 96/о), «Обмінної карти пологового будинку, пологового

відділення лікарні» (ф. № 113/о), «Карти розвитку новонародженого» (ф. № 097/о) та «Історії розвитку дитини» (ф. 112/о).

Метою *третього етапу* дослідження стало встановлення особливостей перебігу вагітності й пологів матерів та частоти виникнення ранніх несприятливих наслідків, змін метаболічних маркерів розвитку ГІЕ у їхніх дітей залежно від наявності або відсутності в матері МС та ГІЕ у їхніх дітей. Одержані дані стали підґрунтям для розроблення вдосконаленого алгоритму катамнестичного спостереження за новонародженими дітьми.

На цьому етапі проведено перехресне дослідження, в яке включено загалом 125 новонароджених, які народилися в Полтавській обласній клінічній лікарні імені М.В. Скліфосовського. У дослідження включено і передчасно народжених і доношених немовлят, оскільки за даними науковців жінки з МС частіше народжують передчасно [206-208].

Було сформовано дві групи: в першу групу ввійшли немовлята з ГІЕ, народжені матерями з МС (n=45), у другу групу – немовлята без проявів ГІЕ, які народились від матерів без МС (n=79). У свою чергу перша група була розподілена на дві підгрупи: підгрупа 1А (30 дітей) включала передчасно народжених немовлят із ГІЕ, підгрупа 1-Б (15 дітей) – доношених новонароджених із ГІЕ. Другу групу розподілено на підгрупу 2А (19 дітей), яка включала передчасно народжених дітей без ГІЕ, та підгрупу 2Б (60 дітей), яка включала доношених немовлят без ГІЕ.

Медико-демографічні показники немовлят, включених у дослідження, представлено в табл. 2.1.

Таблиця 2.1.

Медико-демографічна характеристика дітей, включених у дослідження

Показники	Перша група		Друга група		р
	Група 1А (n=30)	Група 1Б (n=15)	Група 2А (n=19)	Група 2Б (n=60)	
Стать, п (%):					

Продовження таблиці 2.1

хлопчики	17 (56,67)	11 (73,33)	17 (89,47)	30 (50,0)	0,025 0,149 [#]
дівчатка	13 (43,33)	4 (26,67)	2 (10,53)	30 (50,0)	
Маса при народженні (г), M $\pm$ m	1575 $\pm$ 111,60	3343,3 $\pm$ 154,7	2080 $\pm$ 128,9	3340,5 $\pm$ 58,7	0,005 0,986 [#]
Термін гестації (тижн.), M $\pm$ m	30,23 $\pm$ 0,56	37,86 $\pm$ 0,36	32,94 $\pm$ 0,45	38,93 $\pm$ 0,18	0,0005 0,0120

Примітка: * – р між групами 1А та 2А; # - р між групами 1Б та 2Б

Критеріями віднесення матерів до групи з МС стали наявність трьох або більше з наступних критеріїв: високий кров'яний тиск > 130 на 85 мм рт.ст., гіпертригліцеридемія $> 1,7$ ммоль/л, низький рівень ЛПВЩ: $< 1,3$ ммоль/л, ожиріння, висока глюкоза в крові натще $> 5,5$ ммоль/л [209].

Діагностичні критерії ГІЕ групи новонароджених були такими: помірна або тяжка асфіксія при народженні, включаючи оцінку за шкалою Апгар ≤ 7 за 1 хвилину та ≤ 7 за 5 хвилин, та/або ацидемія пуповинної артерії; неврологічні симптоми, що з'явилися незабаром після народження і тривали більше 24 годин, такі як зміни свідомості (підвищена збудливість, млявість, кома), зміни м'язового тону (підвищення або зниження), аномальні примітивні рефлексії (ослаблення або зникнення смоктального та інших рефлексів), судоми, ознаки ураження стовбура головного мозку (зміни в ритмі дихання, зміни зіниць, затримка реакції на світло).

Критерії включення дітей у дослідження: (1) наявність у матері метаболічного синдрому; (2) відповідність діагностичним критеріям гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, згідно з галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я; (3) лікування у відділенні постінтенсивного лікування Полтавської обласної клінічної лікарні імені М.В. Скліфосовського; (4) демографічна інформація та клінічні характеристики всіх новонароджених були повними.

Критерії виключення були такими: (1) тяжка серцева, печінкова та ниркова дисфункції при народженні; (2) гематологічні або вроджені захворювання; (3) новонароджені з судомами, спричинені дисбалансом електролітів (гіпокальціємія, гіпоглікемія тощо), пологовою травмою, а також ушкодженням мозку, спричиненими внутрішньоутробними інфекціями, спадковими метаболічними захворюваннями та іншими вродженими захворюваннями; (4) проведення лікувальної гіпотермії.

Предметом дослідження на даному етапі стали: синдроми та хвороби з боку нервової системи, органів дихання, серцево-судинної системи, особливості гемодинаміки, лабораторні та інструментальні показники, що підтверджують з одного боку ураження вищевказаних органів та систем, а з іншого – є маркерами МС матері.

Спосіб пологів розділено на природні пологи та кесарів розтин. Усі ускладнення вагітності та пологів були класифіковані як дихотомічні змінні, що склалися з «Так» або «Ні».

Стан здоров'я й особливості ранньої адаптації новонароджених визначали за такими показниками:

- стан новонароджених із оцінкою за шкалою Апгар на 1-5 хвилинах, потребою в проведенні заходів первинної реанімації новонароджених, штучної вентиляції легень, гемодинамічної підтримки тощо;
- стан гемодинаміки за клінічними показниками (ЧСС, АТ) та ехокардіографічними показниками;
- особливості ентерального і парентерального харчування;
- визначення обміну оксиду азоту за рівнями нітратів і нітритів у сечі.

Знижену толерантність до ЕХ визначали за критеріями, викладеними у наказі МОЗ «Ентеральне харчування недоношених немовлят» (наказ МОЗ № 870 від 05.05.2021 року).

Метою *четвертого етапу* стало встановлення стану здоров'я, нервово-психічного, фізичного розвитку немовлят, які народились із ГІЕ від матерів із МС, а також особливостей обміну оксиду азоту (за рівнем нітратів та нітритів у

сечі) та ПОЛ (за рівнем МДА та сіалових кислот) упродовж перших 9 місяців життя.

Усім батькам дітей першої та другої груп дослідження було рекомендовано спостереження в центрі катамнестичного спостереження, проте лише 27 із 45 немовлят першої групи та 18 дітей другої групи регулярно відвідували центр катамнестичного спостереження, мали всі необхідні клінічні та лабораторні дослідження відповідно до дизайну дослідження та індивідуального плану спостереження за дитиною, розробленого лікарем катамнестичного спостереження. Тому остаточне клінічне оцінювання стану немовлят проведено в 9 місячному віці в 27 із 45 немовлят першої групи, тобто в дітей, у яких народились від матерів із МС, і в яких у ранньому неонатальному періоді діагностовано помірну або тяжку ГІЕ. У цій групі дітей 17 немовлят були передчасно народженими, а 10 немовлят – доношеними. Що стосується другої групи, то катамнестичне спостереження було проведено у 18 немовлят другої групи. Решта немовлят як першої, так і другої груп переїхали в інше місце або їхні батьки відмовились від спостереження та проведення додаткових лабораторних обстежень.

Аналізували неврологічну захворюваність немовлят у 9 місяців життя, зокрема наявність ГІУ ЦНС, вентрикулоділятації за даними УЗД, затримку психомоторного розвитку, епілепсію та гідроцефальний синдром.

Фізичний розвиток немовлят оцінювали упродовж перших 9 місяців життя за графіками Фентона і за Z-шкалою співвідношення маси й довжини тіла за стандартами ВООЗ [210]. Розраховували середнє значення перцентилі як для показника маси тіла, так і для показника співвідношення маси тіла до довжини.

Значення від 10 до 90 перцентилі вважалися середніми показниками фізичного розвитку. Значення перцентилі менше за 10% та більше за 90% вважалися величинами, що свідчать про розвиток нижче або вище за середнього.

З'ясовували динаміку показників, які характеризують фізичний розвиток за єдиними уніфікованими шкалами ВООЗ, порівнюючи перцентилі показників при народженні та у 9-місячному віці.

Метаболізм обміну оксиду азоту (за рівнем нітратів, нітритів), ПОЛ (за рівнем МДА) та сіалових кислот вивчали у 16 немовлят 6 місячного віку, які народились від матерів з МС, і які мали ГІЕ в ранньому неонатальному періоді, та в 14 немовлят другої групи.

Метою *п'ятого етапу* дослідження стало встановлення зв'язку функціональних генотипів двох генів – *eNOS*, rs1799983 (G894T), *IL1B*, rs1143634 (C3953T) – з низкою перинатальних, клінічних і метаболічних показників, які під час дослідження виявилися ключовими в розвитку гіпоксичних уражень ЦНС у немовлят упродовж перших 9 місяців життя дитини. Для досягнення мети даного етапу дослідження було поставлено два завдання. По-перше, проаналізувати зв'язки як материнських, так і дитячих генотипів гена *eNOS*, rs1799983 (G894T) та гена *IL1B*, rs1143634 із низкою ранніх клінічних та метаболічних проявів ГІЕ – упродовж раннього неонатального періоду, а по-друге – з низкою клінічних та метаболічних проявів ГІУ ЦНС у віддаленому періоді – у дев'ять місяців життя.

Було досліджено асоціації кожного досліджуваного варіанта генотипу з низкою клінічних та метаболічних показників у таких генетичних моделях успадкування:

- кодомінантна модель (TT&GG, GT&GG гена *eNOS* (rs1799983 SNP) та TT&CC, CT&CC гена *IL1B* (C3953T, rs1143634);
- домінантна модель (GT-TT&GG гена *eNOS* (rs1799983 SNP) та CT-TT&CC гена *IL1B* (C3953T, rs1143634);
- рецесивна модель (TT&GG-GT гена *eNOS* (rs1799983 SNP) та TT&CC-CT гена *IL1B* (C3953T, rs1143634);
- наддомінантна модель (GT&GG-TT гена *eNOS* (rs1799983 SNP) та CT&CC-TT гена *IL1B* (C3953T, rs1143634).

На *шостому етапі* обґрунтовано доцільність удосконалення алгоритму катамнестичного спостереження за новонародженими дітьми з гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС від матерів із МС. Для цього проведено:

- визначення немовлят, які мають вищі ризики ГІУ ЦНС та затримки психомоторного розвитку шляхом ідентифікації материнських і дитячих чинників, що достовірно асоціюються з розвитком даних станів. Для цього проаналізовано анамнестичні, клінічні, гемодинамічні, метаболічні (у т.ч. обмін оксиду азоту), генетичні чинники та побудовано на цій основі прогностичні моделі розвитку ГІЕ упродовж раннього неонатального періоду та ГІУ ЦНС у немовлят 6-місячного віку.

Після ідентифікації достовірних прогностичних чинників щодо розвитку несприятливих ранніх та віддалених несприятливих наслідків упродовж першого року життя з'ясовано операційні характеристики діагностичного тесту кожного з критеріїв.

На результатах дослідження III-VI етапів дослідження розроблено удосконалений алгоритм катамнестичного спостереження за дітьми з ГІЕ.

2.2. Стандартні клінічні, інструментальні та лабораторні методи дослідження

Методичною основою наукової роботи був комплекс сучасних методів дослідження, адекватних меті та поставленим завданням: системного аналізу, бібліосемантичний, епідеміологічний, статистичний, клінічний, генетичний, лабораторно-інструментальний (рис. 2.1.).

Системний аналіз як метод системного підходу застосовували на всіх етапах дослідження і використовували під час виконання роботи для розв'язання прикладних, практичних завдань, для вивчення наукових джерел, розробки програми та її етапів, вибору методів дослідження, аналізу всіх аспектів впливу материнських, генетичних чинників на фізичний розвиток і стан здоров'я немовлят як у ранньому неонатальному періоді, так і упродовж перших 9 місяців життя, а також обґрунтування на цій основі удосконаленого алгоритму катамнестичного спостереження за дітьми з ГІЕ, які народились від матерів із МС.

Бібліосемантичний метод використовували для дослідження сучасного погляду на причини, патогенез, прогнозування, пролонгацію клінічних проявів гіпоксичного ураження й запобігання розвитку несприятливих наслідків у немовлят із ГІЕ, які народились від матерів із МС, шляхом вивчення наукових літературних джерел і електронних баз даних.

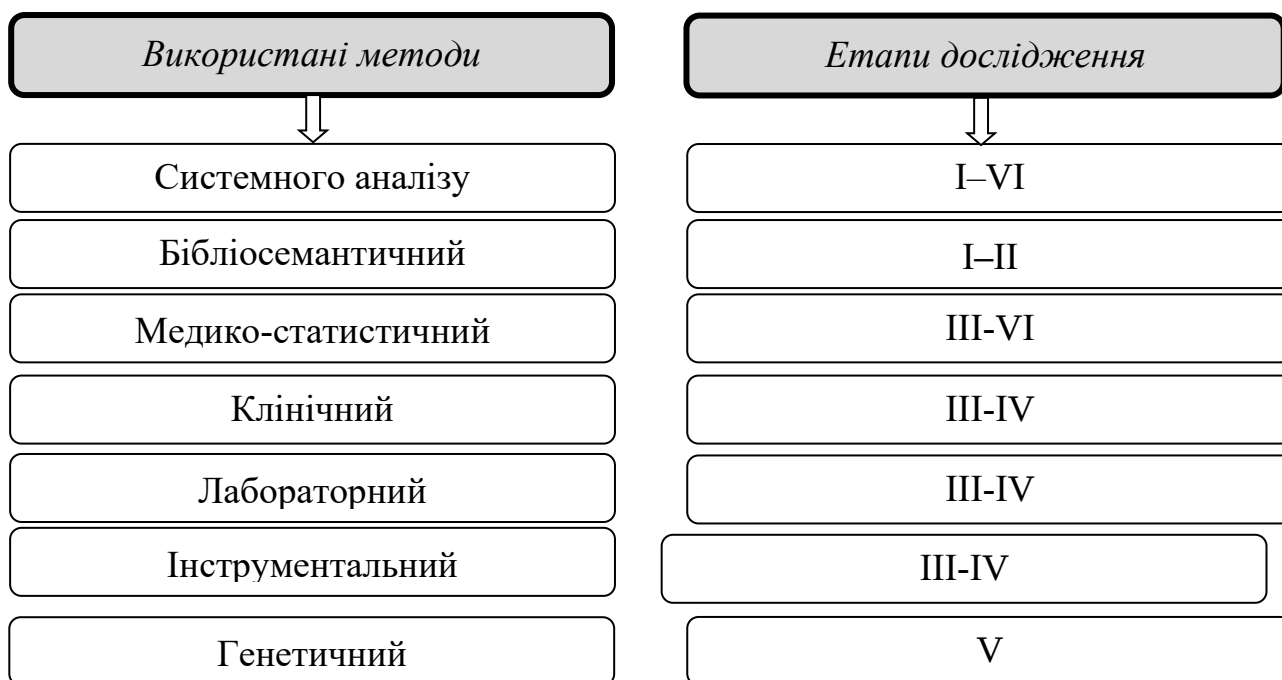


Рисунок 2.1. – Методична база дослідження

Клінічні методи використовували при обстеженні дітей для оцінювання стану здоров'я дітей відразу після народження, особливостей гемодинаміки, дихальних розладів, клінічних проявів гіпоксичних уражень головного мозку як у ранньому неонатальному періоді, так і віддаленому періодах (упродовж першого року життя).

Артеріальний тиск вимірювали залежно від стану дитини, але не менше, ніж тричі за добу, розраховували середнє значення за добу, для аналізу використовували систолічний артеріальний тиск (САТ), діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) та середній артеріальний тиск (СрАТ).

Клініко-антропометричні обстеження проводили для оцінювання фізичного розвитку немовлят. *Антропометричні дослідження* проводили в усіх дітей через дві години після народження згідно з наказом МОЗ України 04.04.2005 № 152 «Протокол медичного догляду за здоровою новонародженою

дитиною». Для вимірювання ваги дітей використовували ваги для новонароджених. Визначення перцентилей ваги за Фентоном і показника співвідношення маси і довжини тіла за шкалою ВООЗ розраховували за калькулятором ВООЗ [211].

Нервово-психічний розвиток оцінювали за формою Хаммерсміт [212], а розвиток дитини за Мюнхенською функціональною діагностикою розвитку дитини [213].

Біохімічні аналізи: у всіх дітей, включених у дослідження проводили обстеження відповідно до чинних наказів МОЗ, зокрема чинного наказу МОЗ із первинної реанімації новонароджених.

2.3. Спеціальні дослідження

Методика визначення нітратів та нітритів у сечі – концентрацію нітритів досліджували шляхом визначення діазосполук, що утворилися в реакції з сульфаніловою кислотою, з подальшим проведенням реакції з α -нафтиламіном (Реактив Грісса-Ілосвая), під час якої утворюються похідні червоного кольору (азобарвники). Інтенсивність забарвлення є пропорційною концентрації нітритів. Концентрація нітратів визначалась за приростом концентрації нітритів після відновлення нітратів до нітритів сірчанокислим гідразином. Для визначення концентрації нітратів та нітритів використовували аліквоти сечі по 0,2 мл [214, 215].

Методика спектрофотометричного визначення концентрації вільного малонового діальдегіду заснована на специфічній реакції малонового діальдегіду із 1-метил-2-фениліндолом у суміші метанолу та ацетонітриту з утворенням хромогену (карбоціановий барвний) помаранчевого кольору з максимальним світлопоглинанням на довжині хвилі 586 нм [216].

Методика визначення сіалових кислот у сечі за реакцією з оцтво-сірчанокислим реактивом (реакція Гесса) заснована на тому, що сіалові кислоти, які являють собою похідні нейрамінової кислоти, звільняються унаслідок гідролізу глікопротеїдів сечі й утворюють забарвлену сполуку при нагріванні з

оцтво-сірчаноокислим реактивом (реакція Гесса). Уміст сіалових кислот визначали за допомогою побудови графіка залежності абсорбції від концентрації [217].

Молекулярно-генетичні методи. Геномну ДНК екстрагували з букального епітелію за допомогою комерційного набору «Quick-DNA Miniprep Plus Kit» («Zymo Research», США). Перед початком виділення готували проби, для цього промивали щіточку зі зразком в центрифужній пробірці за допомогою суміші з 200 мкл BioFluid&Cell Buffer(Red) та 200 мкл DNA Elution Buffer до якої, після промивання щіточки, додавали 20 мкл щойно приготованого розчину Proteinase K. Ретельно перемішували вміст кожної пробірки за допомогою вортекса та інкубували отриману суміш при температурі 55°C протягом 10 хвилин. Після інкубування до суміші додавали еквівалентний об'єм Genomic Binding Buffer (420 мкл) та знову ретельно перемішували за допомогою вортекса. Готову суміш із центрифужних пробірок переносили в попередньо промарковані колонки Zymo-Spin IC-XL у колекторних пробірках, потім центрифугували протягом 1 хв при 12000 об. Колонки переставляли в нові колекторні пробірки і додавали 400 мкл DNA Pre-Wash Buffer. Повторювали центрифугування за тих же умов та знову переносили колонки в чисті пробірки. Після, в кожну колону почергово вносили спочатку 700 мкл, потім 200 мкл g-DNA Wash Buffer, центрифугуючи після кожного разу протягом 1 хв при 12000 об. Переставляли колонки в чисті центрифужні пробірки та додавали по 50 мкл DNA Elution Buffer безпосередньо на фільтр колонки. Колонки інкубували протягом 5 хвилин за кімнатної температури. З метою елюції ДНК центрифугували протягом 1 хв при 14000 об. Отримані зразки містили ультрарозчинну ДНК високої концентрації, що використовувалася для постановки полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Визначення генотипів за варіантами генів *eNOS* G894T (rs1799983) та *IL1B* C3953T (rs1143634) проводили за допомогою ПЛР із наступним ПДРФ (поліморфізм довжини рестрикційних фрагментів) аналізом [218, 219]. Досліджувані ділянки генів ампліфікували із використанням комерційного набору «DreamTaq Green PCR MasterMix» («Thermo Scientific», США) та

специфічних олігонуклеотидних праймерів («Metabion», Німеччина). Послідовності праймерів та співвідношення реактивів, яке визначалося згідно інструкції виробника до застосованого комерційного набору, наведено у табл.2.2; 2.3.

Таблиця 2.2.

Послідовності олігонуклеотидних праймерів (5' – 3')

Ген (варіант)	Послідовності олігонуклеотидних праймерів (5' – 3')
<i>eNOS</i> (G894T)	F - AAGGCAGGAGACACTGATGGA
	R - CCCAGTCAATCCCTTTGGTGCT
<i>IL1B</i> (C3953T)	F - TTCAGTTCATATGGACCAGA
	R - GTTGTCATCAGACTTTGACC

Таблиця 2.3.

Інструкція виробника до застосованого комерційного набору

Ген (варіант)	№	Компонент реакційної суміші	Об'єм
<i>eNOS</i> (G894T), <i>IL1B</i> (C3953T)	1	Dream Taq Green PCR MasterMix	12,5 µl
	2	Праймер F	0,3 µl
	3	Праймер R	0,3 µl
	6	DEPC-очищена вода	9,9 µl
	7	ДНК	2 µl
	Загальний об'єм:		25 µl

Реакція ампліфікації проводилася в термоциклері «FlexCycler BU» (Analytik Jena, Німеччина) за схемою (табл. 2.4).

Таблиця 2.4.

Схема реакції ампліфікації

Ген (варіант)	Етап	Температура	Час	Кількість циклів
<i>eNOS</i> (G894T)	Передплавлення	95°C	2 хв.	X 35
	Плавлення	94°C	45 с.	
	Відпал	64°C	45 с.	

Продовження таблиці 2.4

	Синтез	72°C	45 с.	
	Пролонгація синтезу	72°C	2 хв.	
<i>IL1B</i> (C3953T)	Передплавлення	94°C	2 хв.	X 35
	Плавлення	94°C	30 с.	
	Відпал	54°C	30 с.	
	Синтез	72°C	30 с.	
	Пролонгація синтезу	72°C	2 хв.	

Продукти ампліфікації фрагментів ДНК підлягали подальшому гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеаз рестрикції MboI та TaqI («Thermo Scientific», США). Готували рестрикційну суміш, склад компонентів якої наведено в табл.2.5.

Таблиця 2.5.

Склад компонентів рестрикційної суміші

Ген (варіант)	Реагенти	Кіль- ть	Розмір рестрикційних фрагментів
<i>eNOS</i> (G894T)	10хБуфер R	1 µl	Генотип GG: 137 та 320 п.н. Генотип GT: 137, 320 та 457 п.н. Генотип TT: 457 п.н.
	Рестриктаза MboI	1 µl	
	DEPC-очищена вода	8 µl	
	Амплікон	5 µl	
<i>IL1B</i> (C3953T)	10хБуфер TaqI	1 µl	Генотип CC: 114 та 135 п.н. Генотип CT: 114, 135 та 249 п.н. Генотип TT: 249 п.н.
	Рестриктаза TaqI	1 µl	
	DEPC-очищена вода	8 µl	
	Амплікон	5 µl	

Реакцію рестрикції проводили в твердотільному мікротермостаті протягом 16 годин при температурі 37°C для варіанта G894T гена *eNOS* та при 65°C для варіанта C3953T гена *IL1B*. Для варіанта G894T гена *eNOS* реакцію зупиняли підвищенням температури до 65°C упродовж 20 хвилин.

Розмір фрагментів рестрикції аналізували в 3% агарозному гелі (агароза фірми «Cleaver Scientific», Великобританія), з додаванням бромистого етидію співставляючи з маркером молекулярної ваги GeneRuler 50 bp DNA Ladder

(«Thermo Scientific», США). Візуалізацію результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми Vitran.

При дослідженні варіанта G894T гена *eNOS* алель Т мав довжину 457 п.н., а алель С – 137 та 320 п.н. (рис. 2.2.), а для варіанта С3953Т гена *IL1B* алель Т мав довжину 249 п.н., а алель С – 114 та 135 п.н. (рис. 2.3.).

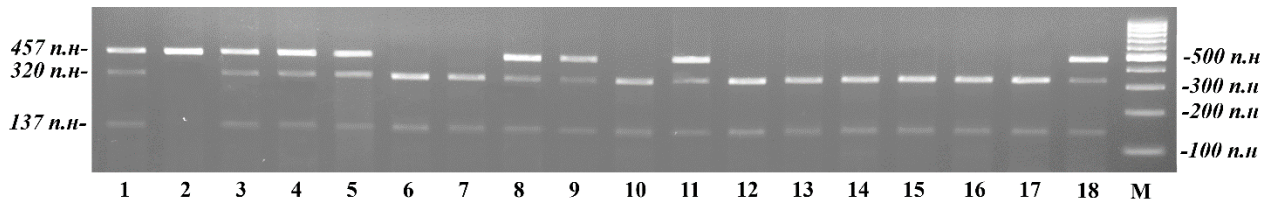


Рис.2.2. Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів за варіантом G894T гена *eNOS*. Зразки 1, 3-5, 8, 9, 11, 18 – генотип GT; зразок 2 – генотип TT; зразки 6, 7, 10, 12-17 – генотип GG; М – маркер молекулярної ваги

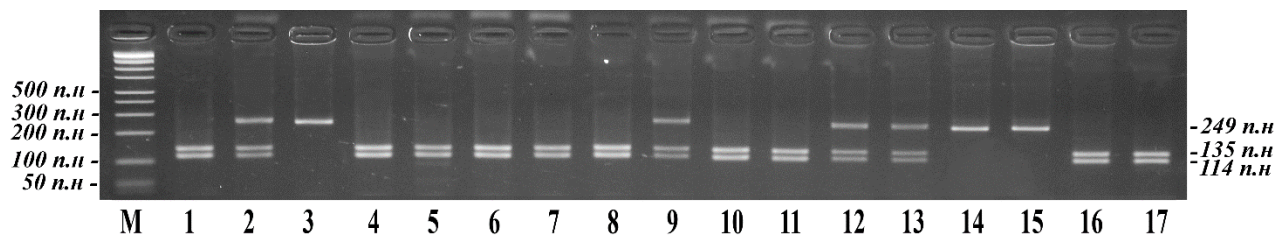


Рис.2.3. Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів за варіантом С3953Т гена *IL1B*. М –маркер молекулярної ваги; зразки 1, 4-8, 10, 11, 16, 17 – генотип СС; зразки 2, 9, 12, 13 – генотип СТ; зразки 3, 14, 15 – генотип ТТ

Інструментальні методи. Оцінювання стану серцевої та церебральної гемодинаміки дослідження току крові проводили за допомогою ультразвукового апарата "LOGIQ Book XP" у режимі «сірої шкали», кольорової та спектральної доплерометрії за загальноприйнятою методикою. Основні показники центральної гемодинаміки – кінцево-діастолічний (КДО), кінцево-сistolічний (КСО), фракція викиду (ФВ), ударний об'єм (УО), ударний індекс (УІ), визначали за формулами, які пропонують посібники з ехокардіографії [220,221].

У режимі імпульсно-хвильової доплерометрії проводили послідовну локацію магістральних судин мозку: передньої та середньої мозкової артерій. Числовими характеристиками артеріального церебрального кровообігу було

обрано найбільш поширені й значущі параметри, а саме: $V_{\max}$ (м/с) – максимальна (пікова) швидкість кровотоку під час систоли та $V_{\min}$ (м/с) – мінімальна (кінцева) швидкість кровотоку в діастолу. На базі зазначених параметрів обчислювали відносні показники:

- індекс резистентності Pourcelot (RI): $RI = (V_{\max} - V_{\min})/V_{\max}$;
- систоло-діастолічне відношення (S/D): $S/D = V_{\max}/V_{\min}$.

Нормальними значеннями індексу резистентності ІР вважали $<0,65$ або $>0,8$ у середній церебральній і у передній мозковій артерії [222].

Перелік обстежень та кількість дітей представлено в табл.2.6.

Таблиця 2.6.

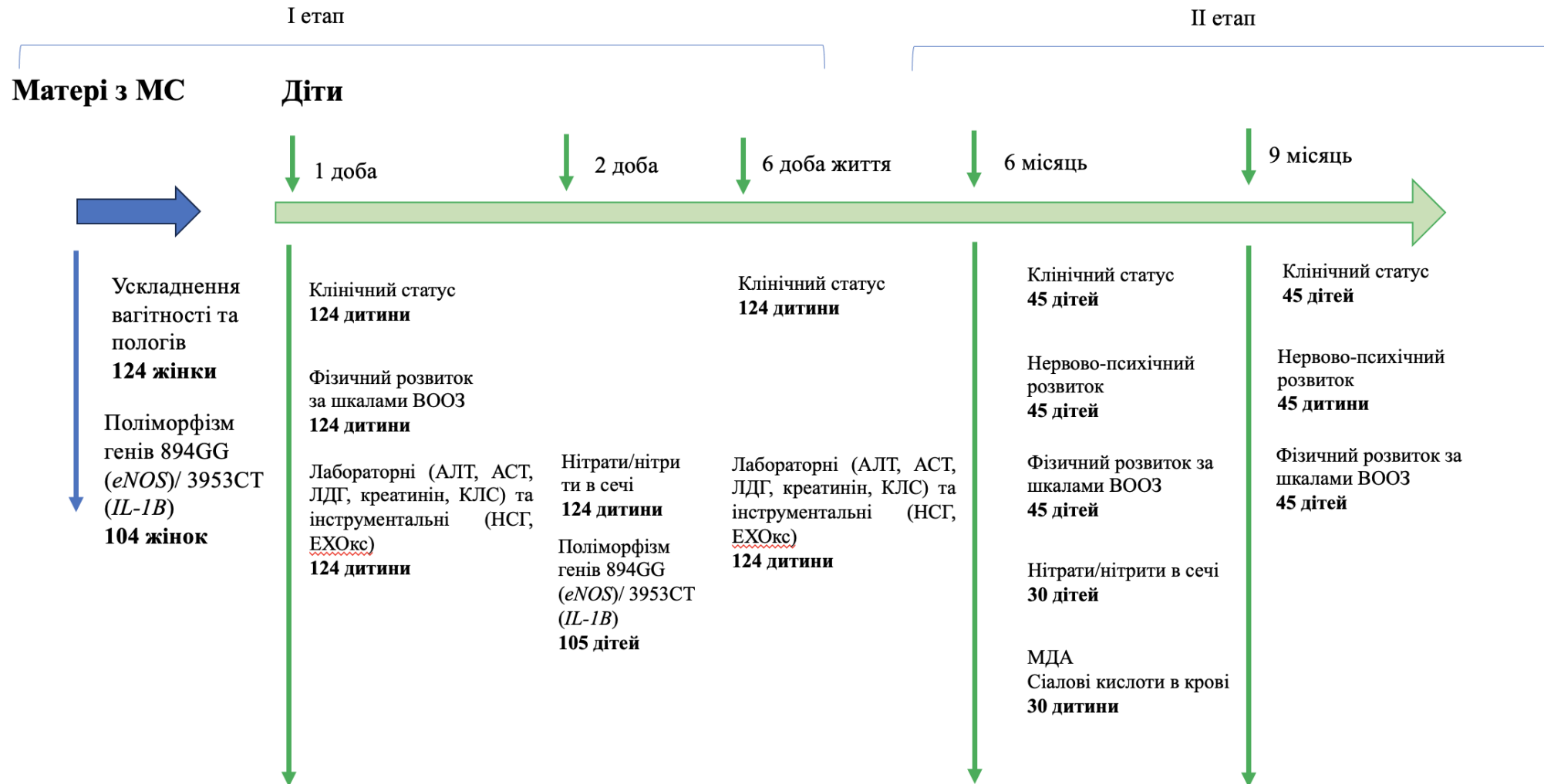
Кількість обстежених дітей і спектр досліджень, які проводилися під час виконання дослідження

Показники	Кількість матерів	Кількість немовлят
Оцінювання перинатального анамнезу (перебіг та пологів)	124	
Оцінювання клінічного стану		
- упродовж раннього неонатального періоду;		124
- упродовж перших 6-9 місяців життя		45
Визначення особливостей ентерального харчування		124
Оцінка фізичного розвитку за шкалою Фентона (перцентилі), співвідношення маси до довжини за шкалами ВООЗ (перцентилі та Z – стандартне відхилення)		
- при народженні;		124
- упродовж перших 6-9 місяців життя		45

Продовження таблиці 2.6.

Визначення газів крові відразу після народження та упродовж перших 6 місяців життя		124
Загальноклінічні показники		124
Визначення АЛТ, АСТ, ЛДГ, креатиніну упродовж перших 6 діб життя		124
Визначення нітратів та нітритів в сечі - на 1- 2 добу життя; - упродовж 6-9 місяця життя		124 30
Визначення МДА та сіалових кислот у сироватці упродовж 6-9 місяця життя		30
Визначення гемодинаміки за ехокардіографічними показниками		124
Визначення поліморфізму <i>eNOS</i> (G894T rs1799983 SNP)	104	105
Визначення поліморфізму <i>IL1B</i> (C3953T, rs1143634)	104	105

Загальний дизайн дослідження представлено на рис.2.4



2.4. Статистичні методи і статистичний аналіз отриманих результатів дослідження

Для обробки кількісних величин використовували традиційні методи параметричної та непараметричної статистики; для аналізу якісних ознак, що виражалися в основному у відсотках, було застосовано непараметричні методи. За допомогою методів параметричної статистики перевіряли нормальність розподілу кількісних ознак із використанням критерію Колмогорова-Смирнова; рівність генеральних дисперсій із використанням критерію Фішера.

За нормального розподілу даних використовували основні статистичні характеристики, а саме: середнє значення (M) для визначення центральної тенденції; стандартну похибку середнього значення (m) для точності оцінки середньої; довірчий інтервал (ДІ) для визначення 95% інтервалу середньої.

Гіпотези щодо рівності генеральних середніх перевіряли з використанням двостороннього t-критерію Стюдента. Визначення t-критерію дозволило знайти ймовірність того, що середні значення кількісних ознак, розраховані для різних груп, належать до однієї й тієї ж сукупності. Якщо ця вірогідність становить $p < 0,05$, то ці вибірки належать до двох різних сукупностей, оскільки їхні середні значення достовірно відрізняються. Навпаки, якщо знайдена ймовірність вища за 0,05, то ці вибірки належать до однієї сукупності, оскільки немає достовірної різниці між їхніми середніми значеннями.

За ненормального розподілу центральну тенденцію визначали за допомогою медіани (Me), квартиля (Q), дисперсію.

Порівняння відносних, або виражених у відсотках, величин виконували за допомогою критерію Фішера; порівняння кількісних показників із ненормальним розподіленням при непов'язаних вибірках – за допомогою критерію Манна-Уїтні (критерій U).

Зв'язки між дихотомічними змінними, а саме клінічними синдромами (ГІЕ, потреба застосування ШВЛ під час проведення первинної реанімації новонароджених, ДН, СН, які розвинулись упродовж раннього неонатального періоду, ГІУ ЦНС, яка діагностована упродовж перших 6-9 місяців життя

дитини), застосовували множинний логістичний регресійний аналіз після корекції на ГВ, операцію кесаревого розтину та ПРПО, тобто чинників, які найбільше впливають на стан дитини при народженні.

Зв'язки між лічильними змінними визначали за множинним логістичним регресійним аналізом за Пуасоном після корекції на ГВ дитини.

Після ідентифікації достовірних факторів ризику розробляли прогностичні моделі з подальшим оцінюванням операційних характеристик зазначених моделей і виявлення з них моделі з найвищою площею під ROC-кривою за допомогою пакету прикладних програм STATA 14.0.

Отже, розроблена програма дослідження, обраний методичний інструментарій і обсяги забезпечили розв'язання поставлених завдань, отримання достовірних результатів, покладених в основу наукового дослідження щодо вдосконалення алгоритму спостереження за передчасно народженими дітьми від матерів із ожирінням.

2.5. Дотримання вимог біоетики

Усі дослідження виконано з дотриманням прав безпеки пацієнтів, зі збереженням морально-етичних норм, прав і канонів людської гідності відповідно до основних положень GCP (1996 р.) Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи виконання наукових медичних досліджень за участі людини (1964/2000 рр.) і наказу МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690, що підтверджено комісією з етичних питань та біоетики Полтавського державного медичного університету (протокол №233 від 21.12.2024 р.).

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ТА МЕТАБОЛІЧНІ МАРКЕРИ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ В ДОНОШЕНИХ ТА ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ НЕМОВЛЯТ, ЯКІ НАРОДИЛИСЬ ВІД МАТЕРІВ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

3.1. Особливості перебігу вагітності й пологів матерів дітей обстежених груп

Як представлено в табл. 3.1, середній вік матерів дітей в обстежуваних групах достовірно не відрізнявся. Місце проживання (місто або село) також було майже однаковим. Що стосується перебігу вагітності, то у матерів дітей із ГІЕ прееклампсія діагностувалась достовірно частіше, ніж серед матерів дітей без ГІЕ. Слід зазначити, що такі достовірні відмінності стосувалися як матерів передчасно народжених, так і матерів доношених дітей. На нашу думку, саме прееклампсія матері спричиняла передчасне народження дитини з подальшим розвитком у неї ГІЕ. Серед матерів першої групи, які народили передчасно, достовірно частіше, ніж серед матерів другої групи, зафіксовано анемію вагітних.

Таблиця 3.1.

Особливості перебігу вагітності в матерів обстежуваних груп дітей

Показники	Перша група		Друга група		р
	Група 1А (n=30)	Група 1Б (n=15)	Група 2А (n=19)	Група 2Б (n=60)	
Середній вік (роки), Me (Q ₁ -Q ₃)	29 (25-32)	25 (23-30)	26 (24-32)	28 (25-32)	0,413* 0,621 [#]
Місце проживання					
місто, n (%)	18 (60,0)	10 (66,67)	11 (57,89)	37 (61,67)	0,880* 0,775
село, n (%)	12 (40,0)	5 (33,33)	8 (42,11)	23 (38,33)	
Паритет вагітності					

Продовження таблиці 3.1

перша, n (%)	17 (56,67)	7 (46,67)	10 (52,63)	34 (56,67)	0,922*
друга, n (%)	8 (26,67)	5 (33,33)	6 (31,58)	14 (23,33)	0,740#
третя та більше, n (%)	5 (16,67)	3 (20,0)	3 (15,79)	12 (20,0)	
Прееклампсія, n (%)	12 (40,0)	6 (40,0)	2 (10,53)	9 (15,0)	0,026* 0,030#
Загроза переривання вагітності, n (%)	15 (50,0)	3 (20,0)	8 (42,11)	7 (11,67)	0,590* 0,408#
Анемія, n (%)	11 (36,7)	2 (13,3)	2 (10,53)	11 (18,33)	0,053* 0,491#
Фетоплацентарна недостатність, n (%)	9 (30,0)	4 (26,67)	5 (26,32)	10 (16,67)	0,523* 0,460#
Багатоводдя, n (%)	7 (23,33)	3 (20,0)	4 (21,05)	4 (6,67)	0,571* 0,138#

Примітка: * – р між групами 1А та 2А; # - р між групами 1Б та 2Б

Нами не отримано достовірних відмінностей між матерями обстежених груп у паритеті пологів. Більше 60 % жінок в усіх групах народжували вперше (табл.3.2). Слід зазначити, що слабкість пологової діяльності, відшарування плаценти, амніотомія достовірно частіше констатувалась серед матерів групи 1Б, ніж серед матерів групи 2Б. Сідничне передлежання плода достовірно частіше виявлялося серед матерів першої групи, ніж серед матерів другої групи, причому такі відмінності констатовано як для матерів, які народили передчасно, так і для матерів, які народили вчасно.

Що стосується передчасного вилиття навколоплідних вод, то даний стан достовірно частіше виявлявся в матерів, які передчасно народили дітей, без ГІЕ, ніж у матерів, які передчасно народили дітей, але з ГІЕ.

Операцію кесаревого розтину виконували достовірно частіше матерям групи 1А, ніж матерям групи 2А, достовірної різниці між матерями групи 1Б та 2Б нами не отримано.

Таблиця 3.2.

Особливості перебігу пологів у матерів обстежуваних груп дітей, п (%)

Показники	Перша група		Друга група		р
	Група 1А (n=30)	Група 1Б (n=15)	Група 2А (n=19)	Група 2Б (n=60)	
Паритет пологів					
1	20 (66,7)	10 (66,7)	12 (63,2)	39 (65,0)	0,557*
2	6 (20,0)	5 (33,3)	6 (31,6)	10 (16,7)	0,109 [#]
3 та більше	4 (13,3)	0	1 (5,3)	11 (18,3)	
Слабкість пологової діяльності	1 (3,3)	4 (26,7)	1 (5,3)	3 (5,0)	0,630* 0,026 [#]
Передчасне вилиття навколоплідних вод	3 (10,0)	3 (20,0)	8 (42,1)	2 (3,3)	0,009* 0,052 [#]
Відшарування плаценти	5 (16,7)	2 (13,3)	0	0	0,708* 0,038 [#]
Амніотомія	2 (6,7)	2 (13,3)	0	0	0,515* 0,038 [#]
Сідничне передлежання	10 (33,3)	5 (33,3)	0	1 (1,67)	0,004* 0,001 [#]
Пологи					
вагінальні пологи	8 (26,7)	9 (60,0)	11 (57,9)	46 (76,7)	0,039*
кесарів розтин	22 (73,3)	6 (40,0)	8 (42,1)	14 (23,3)	0,207

Примітка: * – р між групами 1А та 2А; # – р між групами 1Б та 2Б

Отже, матері дітей із ГІЕ, ніж матері без ГІЕ, достовірно частіше мали ускладнення вагітності, такі як пreeклampsія та анемія, ускладнення пологів, – слабкість пологової діяльності, відшарування плаценти, а також частіше потребували проведення амніотомії та операції кесаревого розтину. Але ми зважаємо на те, що саме гіпоксична подія під час пологів могла спричинити проведення операції кесаревого розтину за екстреними показаннями. Про

асоціації кесаревого розтину та ГІЕ свідчать роботи й інших науковців [38]. Крім того, за даними науковців прееклампсія в жінок із супутнім ожирінням зумовлює передчасне народження дітей та ризик розвитку у них асфіксії [44].

Тому, одним із шляхів зменшення частоти помірної або важкої ГІЕ, спричиненої патологічним перебігом пологів, є покращення моніторингу за перебігом вагітності та пологів для своєчасного застосування відповідних заходів лікування.

3.2. Стан немовлят при народженні та частота клінічних синдромів, пов'язаних із асфіксією серед дітей обстежених груп

Дослідження показало, що немовлята першої групи мали достовірно нижчі бали за шкалою Апгар на першій та п'ятій хвилинах, ніж немовлята другої групи. Причому середнє значення оцінки за шкалою Апгар не відрізнялось між передчасно народженими та доношеними новонародженими першої групи як на першій хвилині ($p=0,809$), так і на п'ятій хвилині ($p=0,529$) (табл.3.3).

Таблиця 3.3.

Оцінка за шкалою Апгар та частота застосування ШВЛ під час проведення заходів із первинної реанімації новонароджених

Показники	Перша група		Друга група		p
	Група 1А (n=30)	Група 1Б (n=15)	Група 2А (n=19)	Група 2Б (n=60)	
Перша хвилина (бали), $M \pm m$	5,83 $\pm$ 0,23	5,8 $\pm$ 0,52	7,05 $\pm$ 0,05	7,9 $\pm$ 0,11	<0,001* 0,0009#
П'ята хвилина (бали), $M \pm m$	6,7 $\pm$ 0,14	7,2 $\pm$ 0,34	7,47 $\pm$ 0,12	8,8 $\pm$ 0,10	<0,001* 0,0003#
Штучна вентиляція легень, n (%)	5 (16,7)	7 (46,7)	0	0	0,060* <0,001#

Примітка: * – p між групами 1А та 2А; # - p між групами 1Б та 2Б

Діти першої групи достовірно частіше потребували застосування ШВЛ під час проведення первинної реанімації новонароджених.

Частота основних клінічних симптомів та синдромів, пов'язаних із асфіксією, серед доношених та передчасно народжених дітей мала незначні відмінності. Так, у доношених дітей достовірно частіше, ніж у передчасно народжених дітей, діагностували серцеву недостатність (46,7 % проти 13,3 %). Найчастіше в доношених немовлят першої групи діагностували синдром пригнічення, синдром дихальних розладів, серцеву недостатність, судоми та м'язову дистонію. Серед передчасно народжених немовлят найпоширенішими станами були синдром пригнічення, м'язова дистонія та судоми (табл.3.4). Частота олігоурії та харчової інтолерантності була однаковою як серед доношених, так і серед передчасно народжених немовлят.

Таблиця 3.4.

Частота основних клінічних симптомів та синдромів, пов'язаних із асфіксією, серед дітей обстежених груп n (%)

Показники	Перша група		p
	Група 1А (n=30)	Група 1Б (n=15)	
Судоми	6 (20,0)	5 (33,3)	0,464
Синдром пригнічення	22 (73,3)	9 (60,0)	0,362
М'язова дистонія	12 (40,0)	4 (26,7)	0,514
Серцево-судинна недостатність	4 (13,3)	7 (46,7)	0,026
Синдром дихальних розладів	22 (73,3)	9 (60,0)	0,497
Олігоурія	3 (10,0)	3 (20,0)	0,384
Харчова інтолерантність	6 (20,0)	3 (20,00)	0,998

У нашому дослідженні дихальні розлади стали превалючим клінічним синдромом. Як відомо, найбільш адекватним критерієм його тяжкості є потреба в застосуванні респіраторної підтримки. Серед доношених дітей із ГІЕ 60,0% немовлят потребували застосування респіраторної підтримки, серед передчасно народжених – 73,3 %, $p=0,497$.

На рис. 3.1. представлено розподіл немовлят за тривалістю респіраторної підтримки, яка серед доношених та серед передчасно народжених немовлят достовірно не відрізнялася ($p=0,414$).

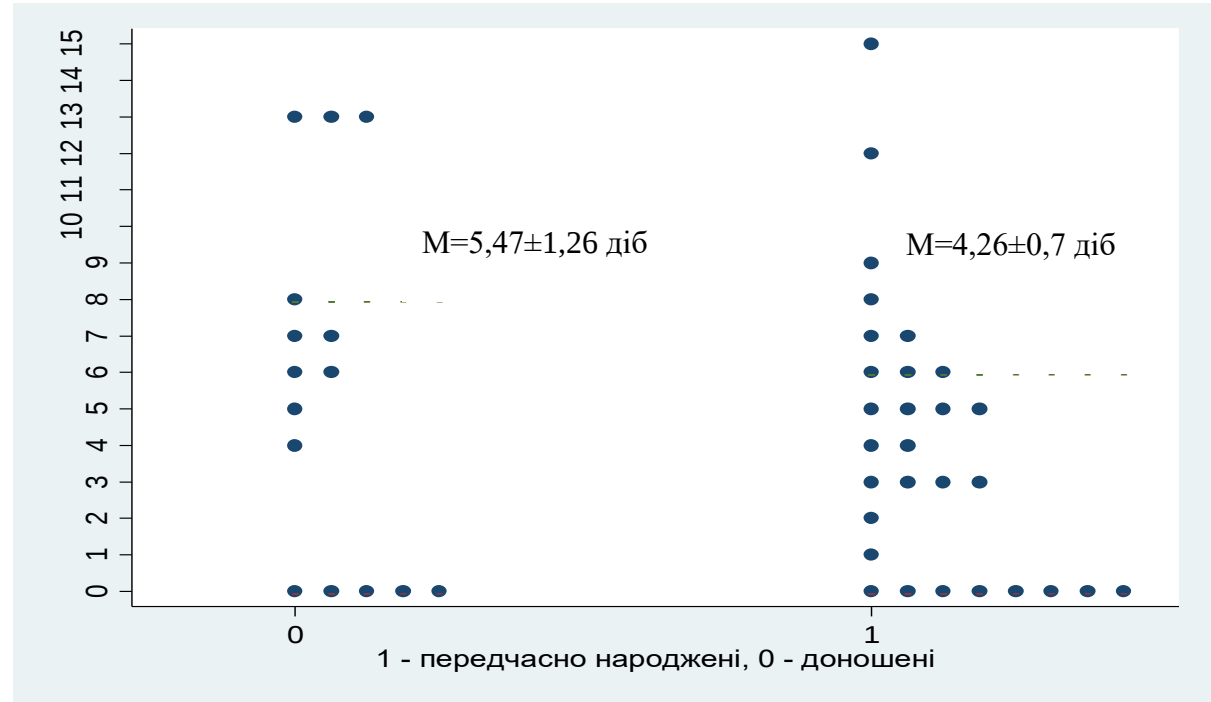


Рис.3.1. Розподіл немовлят із ГІЕ за тривалістю респіраторної підтримки

Для оцінки ступеня тяжкості змін із боку нервової системи проаналізовано дані НСГ немовлят із ГІЕ (табл.3.5).

Таблиця 3.5.

Частота нейросонографічних змін серед немовлят обстежуваних груп, n (%)

Показники	Перша група		p
	Група 1А (n=30)	Група 1Б (n=15)	
Перивентрикулярний набряк	6 (20,0)	8 (53,33)	0,067
Субепіндемальні кісти	9 (30,0)	3 (20,0)	0,510
Вентрикулодилатація	3 (10)	1 (6,67)	0,593
Гідроцефальний синдром	4 (13,3)	2 (13,3)	0,429
ВШК I-II	6 (20,0)	2 (13,3)	0,458

Перивентрикулярний набряк частіше виявлявся в доношених дітей із ГІЕ, ніж у передчасно народжених дітей із ГІЕ. Щодо інших станів, то достовірної різниці в їхній частоті між доношеними та передчасно народженими дітьми нами не отримано.

На нинішній час встановлено прогностичну цінність індексу резистентності [220]. Цікавими виявились наші дані щодо ІР передньої мозкової артерії (ПМА). Так, середні значення даного показника в передчасно народжених та доношених дітей із ГІЕ достовірно не відрізнялися ($p=0,1882$), проте, як свідчить розподіл індексу резистентності в обстежуваних групах, то серед передчасно народжених дітей його значення наближалися до максимальних значень (0,8) або до мінімальних (0,6), проте, серед доношених новонароджених даний показник наближався до серединних, тобто нормальних значень (рис.3.2).



Рис. 3.2. Розподіл індексу резистентності ПМА на другу добу життя серед дітей обстежуваних груп

При виписці зі стаціонару розподіл ІР дещо змінився, і в передчасно народжених немовлят із ГІЕ середнє значення даного показника стало

Продовження таблиці 3.6

Серцева недостатність	4 (13,33)	7 (46,67)	0,026
Застосування лікарських засобів для корекції артеріальної гіпотензії	4 (13,33)	6 (40,0)	0,051

Стосовно середнього значення Сер.АТ, то в групі передчасно народжених немовлят з ГІЕ даний показник був достовірно вищим за аналогічний показник в групі передчасно народжених немовлят без ГІЕ, $p < 0,001$ (рис.3.4). У групі доношених дітей таких відмінностей не зафіксовано.

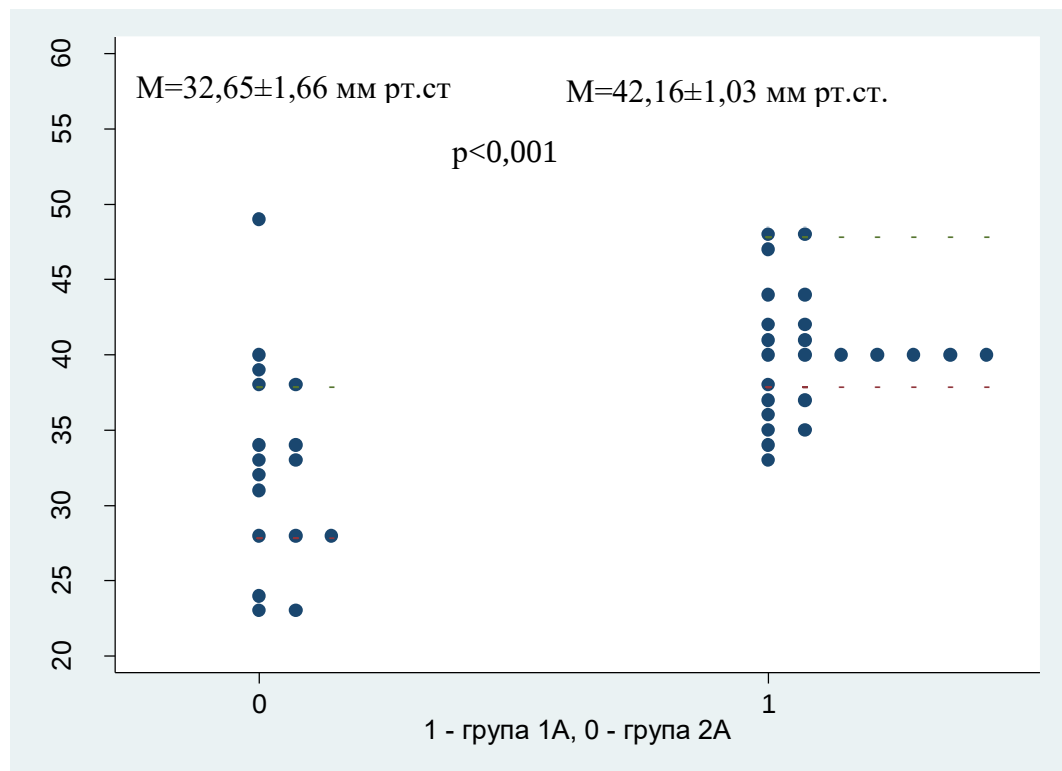


Рис. 3.4. Розподіл передчасно народжених немовлят за середнім артеріальним тиском на першу добу життя

Подібні відмінності між дітьми обстежуваних груп отримані і для такого показника як ЧСС. Як представлено на рис. 3.5., середнє значення ЧСС серед передчасно народжених дітей із ГІЕ, було достовірно нижчим, ніж серед передчасно народжених дітей без ГІЕ ($p = 0,0008$). Слід зазначити, що показники ЧСС у немовлят перебували в межах вікової норми.

Якщо аналізувати гемодинамічні зміни за даними ехокардіографії, то в групі передчасно народжених немовлят із ГІЕ фракція викиду та скоротлива здатність були достовірно вищими за аналогічні показники в групі передчасно народжених дітей без ГІЕ, у групі доношених немовлят таких відмінностей не виявлено (табл.3.7).

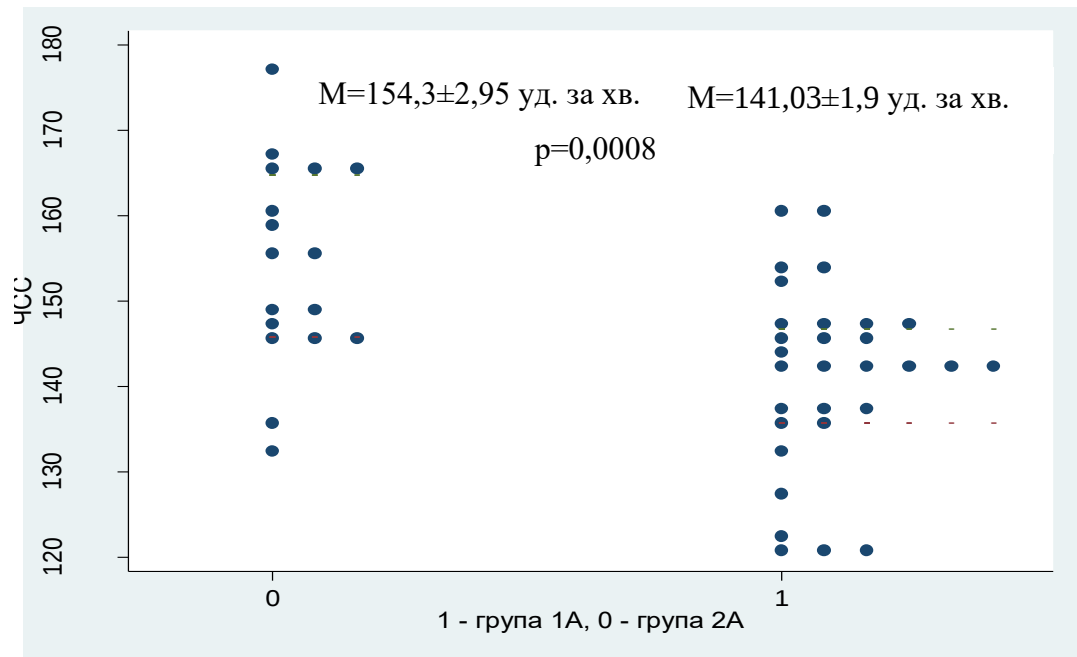


Рис. 3.5. Розподіл передчасно народжених немовлят за ЧСС на першу добу життя

Таблиця 3.7

Середні значення ехокардіографічних показників у дітей обстежуваних груп, $M \pm m$

Показники	Перша група		Друга група		p
	Група 1А (n=30)	Група 1Б (n=15)	Група 2А (n=19)	Група 2Б (n=60)	
КСР, (см.)	1,00±0,08	1,11±0,037	1,04±0,31	1,0±0,032	0,754* 0,654#
КДР, (см.)	1,35±0,04	1,49±0,68	1,48±0,1	1,7±0,01	0,269* 0,201#

Продовження таблиці 3.7

Фракція викиду, (%)	75,53±0,51	71,13±0,96	64,13±3,38	68,23±7,2	0,031* 0,757 [#]
Скоротлива здатність міокарда (%),	40,73±0,46	38,73±0,91	32,9±2,34	35,59±5,59	0,007* 0,674 [#]

Примітка: * – р між групами 1А та 2А; # - р між групами 1Б та 2Б

Як відомо, тривалість лікування у відділенні ІТ є показником, який прямо свідчить про тяжкість стану немовлят. Усі діти з ГІЕ лікувалися у відділенні ІТ, причому тривалість лікування передчасно народжених немовлят була дещо вищою, ніж доношених, але ці відмінності були не достовірними. Так, у групі передчасно народжених немовлят із ГІЕ середнє значення даного показника становило $11,07 \pm 0,23$ доби, а серед доношених немовлят - $8,33 \pm 1,32$ доби, $p=0,1829$.

Отже, ГІЕ в доношених немовлят супроводжується поліорганим ураженням, у той час як у передчасно народжених дітей більшість клінічних проявів ГІЕ стосується переважно нервової системи. Результати наших досліджень збігаються з даними інших вітчизняних науковців щодо мультиорганих проявів асфіксії [224,225]. Ми вважаємо, що при появі таких симптомів у передчасно народжених немовлят слід урахувати перш за все гіпоксичний генез таких проявів, а не пояснювати їх тільки незрілістю органів та систем, оскільки несвоєчасні виявлення та корекція ранніх проявів вже можуть призвести до розвитку віддалених несприятливих наслідків.

3.3. Зміни метаболічних показників у немовлят залежно від наявності ГІЕ в ранньому неонатальному періоді

Вивченню ранніх маркерів ГІЕ присвячено багато робіт, але досліджень, які б вивчали порушення обміну оксиду азоту при даному стані в доношених та передчасно народжених немовлят, обмаль, тому метою даного етапу

дослідження стало встановлення ролі порушень обміну азоту в патогенетичних шляхах розвитку ГІЕ.

Гіпоксія/ішемія в ранньому неонатальному періоді виникає внаслідок недостатнього кровопостачання мозку в поєднанні з нижчими за норму концентраціями кисню в артеріальній крові [69]. Зменшення оксигенації головного мозку викликає каскад його ушкоджень, що призводить до тривалих розладів функціонування головного мозку немовляти. Як було показано у розділі 1, саме дефіцит кисню запускає каскад патофізіологічних процесів, одним із яких є порушення обміну оксиду азоту.

Як відомо, основним критерієм ГІЕ в доношених новонароджених є порушення кислотно-лужного стану крові. У нашому дослідженні рівень рН та ВЕ на 1 добу життя в передчасно народжених із ГІЕ були достовірно меншими за аналогічний показник передчасно народжених немовлят без ГІЕ, в той же час серед групи доношених немовлят таких відмінностей нами не отримано (табл.3.8). Слід зазначити, що нижчий рівень рН у передчасно народжених немовлят із ГІЕ, відносно немовлят без ГІЕ, спостерігався й на 6 добу життя. Рівень ВЕ на 6 добу життя серед доношених немовлят із ГІЕ залишався достовірно нижчим за показник доношених немовлят другої групи.

Таблиця 3.8

Показники кислотно-лужного стану крові на 1 та 6 добу життя в дітей обстежуваних груп, М (95% ДІ)

Показники	Перша група		Друга група		p
	Група 1А (n=30)	Група 1Б (n=15)	Група 2А (n=19)	Група 2Б (n=60)	
рН на 1 добу	7,19 (7,15-7,24)	7,21 (7,12-7,29)	7,3 (7,21-7,38)	7,3 (7,26-7,34)	0,024* 0,373 [#]
рН на 6 добу	7,25 (7,22-7,29)	7,3 (7,25-7,34)	7,37 (7,27-7,48)	7,36 (7,25-7,47)	0,031* 0,121 [#]

Продовження таблиці 3.8

pCO ₂ на 1 добу	46,40 (41,05-51,75)	45,75 (37,26-54,24)	29,82 (21,45-38,21)	25,95 (19,15-71,5)	0,002* 0,028#
pCO ₂ на 6 добу	42,43 (38,46-46,39)	40,94 (33,27-48,61)	34,52 (16,74-52,31)	27,03 (13,17-40,88)	0,256* 0,019#
ВЕ на 1 добу	-9,8 (-11,59-(-8,01))	-5,91 (-10,11-(-1,71))	-5,56 (-8,13-(-2,98))	-4,4 (-19,64-10,84)	0,006* 0,529#
ВЕ на 6 добу	-7,24 (-10,28-0,09)	-6,4 (-8,9-(-4,03))	-5,1 (-10,3-0,09)	-3,4 (-4,39-(-2,4))	0,303* 0,018#

Примітка: * – р між групами 1А та 2А; # – р між групами 1Б та 2Б

Що стосується pCO₂, то на першу добу даний показник як у доношених, так і у передчасно народжених немовлят першої групи достовірно був вищим за показник дітей другої групи. Проте на 6 добу життя в групі передчасно народжених немовлят таких відмінностей нами не отримано, а в групі доношених немовлят такі відмінності ще зберігалися.

Нашими попередніми дослідженнями [226, 227] показано, що при ГІЕ страждають внутрішні органи внаслідок обмеженого надходження кисню та розвитку енергетичного дистресу. Так, у роботі М. Karlsson зазначено, що наявність підвищеного рівня ЛДГ є предиктором розвитку ГІЕ в новонароджених у перші 12 годин після народження [228]. Тому ми дослідили рівень ЛДГ, як ферменту, який бере участь у процесах гліколізу, тобто процесі, при якому утворення енергії може відбуватися без кисню. АЛТ та АСТ також належать до метаболічних біомаркерів, які свідчать про рівень метаболізму та ураження клітин.

Як свідчать дані, представлені в табл.3.9, на першу добу життя в передчасно народжених немовлят із ГІЕ рівень АСТ та АЛТ був достовірно вищим за таких дітей без ГІЕ. У доношених немовлят рівні АЛТ та АСТ були вже майже однаковими й достовірно не відрізнялися в дітей за умови наявності або відсутності ГІЕ. Проте у нашому дослідженні рівень креатиніну був

достовірно вищим у доношених дітей із ГІЕ, ніж у доношених дітей без ГІЕ ($p=0,011$). У групі передчасно народжених немовлят таких відмінностей нами не отримано.

Таблиця 3.9

Середні значення метаболічних показників, що свідчать про ураження внутрішніх органів, пов'язаних із асфіксією, у дітей обстежуваних груп на першу добу життя, М (95% ДІ)

Показники	Перша група		Друга група		p
	Група 1А (n=30)	Група 1Б (n=15)	Група 2А (n=19)	Група 2Б (n=60)	
ЛДГ, Од/л	914,7 (771,7-1057,7)	776,1 (707,84-844,37)	1408,7 (241,3-3058,8)	1029,5 (676,8-8824,7)	0,412* 0,751#
АСТ, (Од/л)	66,84 (39,09-94,6)	72,89 (30,91-114,87)	39,13 (31,35-46,91)	47,66 (38,94-56,39)	0,055* 0,220#
АЛТ, (Од/л)	31,92 (17,68-46,16)	32,04 (7,17-58,57)	17,2 (12,95-21,45)	37 (5,28-68,71)	0,049* 0,767#
Креатинін (ммоль/л)	67,83 (58,51-77,15)	73,2 (58,56-87,83)	67,62 (59,85-75,39)	50,33 (33,42-67,24)	0,971* 0,011#
Глюкоза ммоль/л	3,70 (3,00-4,4)	4,31 (3,21-5,41)	3,93 (3,19-4,67)	4,58 (3,39-5,51)	0,677* 0,251#

Примітка: * – p між групами 1А та 2А; # - p між групами 1Б та 2Б

Таблиця 3.10

Середні значення метаболічних показників, що свідчать про ураження внутрішніх органів, серед дітей обстежених груп на шосту добу життя, М (95% ДІ)

Показники	Перша група		Друга група		p
	Група 1А (n=30)	Група 1Б (n=15)	Група 2А (n=19)	Група 2Б (n=60)	
ЛДГ, Од/л	776,1	-	1029	-	0,751*

	(707,8-844,37)		(854,3-1234,1)		
АСТ, (Од/л)	60,7 (50,09-71,3)	72,73 (48,37-97,09)	43,83 (21,45-66,21)	44,0 (22,34-65,65)	0,130* 0,034#
АЛТ, (Од/л)	16,67 (13,52-18,81)	42,86 (1,57-87,3)	22 (5,74-38,25)	35 (28,43-41,57)	0,419* 0,711#
Креатинін (ммоль/л)	72,26 (61,53-82,99)	62,22 (48,32-76,11)	77 (52,28-101,7)	67,33 (33,33-168,0)	0,698* 0,850#
Глюкоза (ммоль/л)	3,66 (3,07-4,26)	3,99 (3,34-5,63)	3,96 (3,39-4,53)	3,65 (3,3-4,05)	0,522* 0,692#

Примітка: * – р між групами 1А та 2А; # - р між групами 1Б та 2Б

Гіпоглікемія часто трапляється в немовлят, які отримали розширену реанімацію, й пов'язана з гіршими клінічними результатами [229,230], але в нашому дослідженні ми не отримали достовірних відмінностей у рівнях глюкози на першу-другу добу життя. Стосовно інших показників, то на шосту добу життя нами не отримано достовірних відмінностей між групами дітей.

Як було показано вище, найчастішим клінічним несприятливим наслідком є дихальні розлади. Причиною розвитку такого стану може бути відсутність зменшення легеневого судинного опору при народженні. Легеневе судинне перелаштування при народженні вимагає взаємодії декількох вазоактивних медіаторів, основним із яких є оксид азоту. Крім того, даний метаболіт поряд із іншими (інтерлейкіни, фактор некрозу пухлини альфа (ФНП), вільні радикали) відграє ключову роль і в проникненості ГЕБ унаслідок гіпоксії [231]. Зважаючи на це, ми дослідили рівень нітратів у сечі серед немовлят обстежених груп.

У нашому дослідженні рівень нітритів у сечі в передчасно народжених немовлят із ГІЕ був достовірно вищим за рівень нітритів передчасно народжених немовлят без ГІЕ ($p=0,025$), подібні зміни нами отримано і для

доношених немовлят – вищий рівень нітритів у немовлят із ГІЕ (табл. 3.11). Що стосується нітратів, то констатовано їх достовірно вищий рівень у групі передчасно народжених немовлят із ГІЕ, ніж у групі немовлят без ГІЕ. Проте серед доношених немовлят таких відмінностей нами не отримано.

Таблиця 3.11

**Середні значення нітратів та нітритів у сечі дітей обстежених груп,
M±m**

Показники	Перша група		Друга група		р
	Група 1А (n=30)	Група 1Б (n=15)	Група 2А (n=19)	Група 2Б (n=60)	
Нітрити, (нмоль/л)	1,76±0,35	1,62±0,10	0,80±0,06	0,76±0,152	0,025* 0,042#
Нітрати, (нмоль/л)	3,95±0,72	3,44±0,31	2,16±0,17	1,97±0,456	0,036* 0,127#

Примітка: * – р між групами 1А та 2А; # – р між групами 1Б та 2Б

Отже, дослідження показало такі відмінності між дітьми з ГІЕ та дітьми без ГІЕ в значеннях таких метаболітів:

- серед передчасно народжених немовлят – достовірно нижчі рівні рН, ВЕ на першу добу життя та рН шосту 6 добу життя, а також вищі рівні рСО₂, АСТ і АЛТ на першу добу життя;
- серед доношених новонароджених – достовірно нижчі рівні ВЕ на першу добу життя та вищі рівні рСО₂ на першу та шосту добу життя, а також креатиніну на першу добу життя, АСТ на шосту добу життя;
- достовірно вищі рівні нітритів як серед передчасно народжених, так і доношених новонароджених та достовірно вищі рівні нітратів серед передчасно народжених немовлят.

3.4. Зв'язок рівня нітратів у сечі з ранніми несприятливими наслідками та метаболічними маркерами в дітей обстежуваних груп

Значні відмінності в середньому значенні нітратів та нітритів у сечі в дітей із ГІЕ, відносно немовлят без ГІЕ стало підґрунтям для з'ясування ролі

вищевказаних метаболітів як у розвитку безпосередньо ГІЕ й її проявів, так і для встановлення зв'язку між рівнем нітратів/нітритів та іншими біохімічними маркерами. Зважаючи на відмінності між дітьми обстежених груп щодо їхнього гестаційного віку, доведення зв'язку відбувалося за допомогою множинного логістичного регресійного аналізу з корекцією на ГВ дитини, що мінімізувало вплив останнього на остаточні результати нашого дослідження.

Як свідчать дані, представлені в табл. 3.12, вищий рівень нітратів та нітритів достовірно асоціюється з розвитком ГІЕ (відповідно ВШ=4,2; $p=0,005$ та ВШ=22,0; $p=0,003$).

Таблиця 3.12

Зв'язок нітратів/нітритів у сечі з розвитком ГІЕ та окремих її проявів серед дітей обстежуваних груп за множинним логістичним регресійним аналізом після корекції на гестаційний вік дитини

Симптоми та синдроми (так/ні)	Нітрати (нмоль/л)			Нітрити (нмоль/л)		
	ВШ	95% ДІ	p	ВШ	95% ДІ	p
ГІЕ	4,25	1,53-11,7	0,005	22,0	6,65-72,03	0,003
Судомний синдром	0,88	0,46-1,69	0,715	0,81	0,23-2,92	0,756
Синдром пригнічення	1,25	0,65-2,42	0,494	1,46	0,40-5,29	0,562
М'язова дистонія	1,16	0,61-2,23	0,637	1,28	0,35-4,71	0,704
Перивентрикулярний набряк	0,34	0,08-1,44	0,145	0,009	0,0004-2,16	0,093
ВШК	1,66	0,58-4,81	0,344	0,12	0,02-1,54	0,118
Серцева недостатність	1,14	0,54-2,41	0,724	1,31	0,29-5,74	0,719
Олігоурія	1,54	0,82-2,86	0,170	1,72	0,53-5,55	0,365
Респіраторні розлади	1,25	0,63-2,49	0,526	1,38	0,35-5,46	0,643
Харчова інтолерантність	0,805	0,38-1,67	0,562	0,39	0,05-2,88	0,352

Слід зазначити, що вище відношення шансів спостерігається між рівнем нітритів та розвитком ГІЕ, ніж між рівнем нітратів та розвитком ГІЕ. Стосовно інших клінічних проявів ГІЕ, то нами не отримано достовірного зв'язку між

рівнем нітратів/нітритів на 1-2 добу життя та окремими проявами ГПЕ за множинним регресійним логістичним аналізом.

Подальший аналіз зв'язку між рівнем нітратів/нітритів у сечі та лічильними змінними, які свідчать про функціонування ССС, кровоток у головному мозку та загальний стан пацієнта в цілому (за рівнем тривалості респіраторної підтримки та тривалості перебування у ВІТН), дозволив виявити достовірні асоціації Сер.АТ на першу добу життя з рівнями нітратів та (Coef=0,041; $p=0,017$) нітритів (Coef=0,09; $p=0,006$). Також виявлено достовірний зворотний зв'язок між рівнем нітритів у сечі та скоротливою здатністю міокарда (Coef=0,09; $p=0,006$). Проте нами не виявлено достовірних асоціацій між рівнем нітратів/нітритів та іншими лічильними показниками, що представлені в табл.3.13, та характеризують функцію серцево-судинної системи та кровоток у головному мозку.

Таблиця 3.13

Зв'язок між рівнем нітратів/нітритів та низкою показників за множинним логістичним регресійним аналізом за Пуасоном після корекції на гестаційний вік дитини

Показники	Нітрати (нмоль/л)			Нітрити (нмоль/л)		
	Coef	95 % ДІ	p	Coef	95 % ДІ	p
Тривалість РП (діб)	0,076	-0,032-0,18	0,167	0,056	-0,17-0,28	0,633
Тривалість лікування в ІТ (діб)	0,041	-0,03-0,117	0,277	0,016	-0,14-0,17	0,843
ІР ПМА при виписці	0,013	-0,029-0,32	0,931	0,02	-0,61-0,66	0,943
Сер.АТ (мм рт.ст)	0,041	0,007-0,07	0,017	0,091	0,027-0,16	0,006
КСР (см)	-0,02	-2,3-0,22	0,886	-0,03	-0,51-0,45	0,909
КДР (см)	-0,03	-0,24-0,18	0,806	-0,06	-0,48-0,36	0,786
Фракція викиду (%)	0,017	-0,01-0,04	0,226	0,039	-0,01-0,09	0,150
Скоротлива здатність міокарда (%)	0,025	-0,01-0,06	0,168	0,064	-0,007-0,1	0,07

Дослідженням доведено достовірний зв'язок (після корекції на ГВ) між (табл.3.14):

- рівнем нітратів у сечі та рН на 6 добу (Coef=-2,88; p=0,04);
- рівнем нітритів у сечі та ЛДГ (Coef=0,12; p<0,001), АСТ (Coef=-0,11; p=0,002) та АЛТ (Coef=-0,24; p<0,001) на першу добу життя та рН (Coef=-0,01; p<0,001), ЛДГ (Coef=0,04; p<0,001), креатиніном (Coef=-0,10; p<0,001) на 6 добу життя.

Таблиця 3.14

Зв'язок між рівнем нітратів/нітритів та низкою біохімічних біомаркерів за множинним логістичним регресійним аналізом за Пуасоном після корекції на гестаційний вік дитини

Біомаркери	Нітрати (нмоль/л)			Нітрити (нмоль/л)		
	Coef	95% ДІ	p	Coef	95% ДІ	p
рН на 1 добу	0,36	-1,59-2,31	0,718	0,007	-0,18-0,19	0,994
рН на 6 добу	-2,88	-5,12-(-0,34)	0,04	-0,01	-0,02-0,06	<0,001
рСО ₂ на 1 добу	-0,009	-0,03-0,009	0,324	-0,05	-0,13-0,03	0,214
рСО ₂ на 6 добу	-0,005	-0,02-0,019	0,957	0,04	-0,04-0,11	0,370
ВЕ на 1 добу	0,014	-0,06-0,09	0,685	0,02	-0,08-0,13	0,642
ВЕ на 6 добу	-0,017	-0,06-0,02	0,407	-0,02	-0,08-0,04	0,631
ЛДГ (Од/л) на 1 добу	-0,005	-0,004-0,004	0,979	0,12	0,11-0,14	<0,001
ЛДГ (Од/л) на 6 добу	0,003	-0,006-0,01	0,493	0,04	0,03-0,06	<0,001
АСТ (Од/л) на 1 добу	-0,003	-0,011-0,004	0,424	-0,11	-0,18-(-0,03)	0,002
АСТ (Од/л) на 6 добу	0,002	-0,005-0,009	0,575	0,03	-0,03-0,09	0,327
АЛТ (Од/л) на 1 добу	-0,004	-0,02-0,009	0,553	-0,24	-0,36-(-0,12)	<0,001
АЛТ (Од/л) на 6 добу	-0,001	-0,02-0,016	0,905	-0,05	-0,16-0,05	0,351
Креатинін (ммоль/л) на 1 добу	0,004	-0,004-0,014	0,318	0,46	-0,007-0,09	0,092
Креатинін (ммоль/л) на 6 добу	-0,002	-0,009-0,005	0,563	-0,10	-0,16-(-0,46)	<0,001

Висновки до розділу 3

1. У матерів дітей із ГІЕ, порівняно з матерями дітей без ГІЕ, під час вагітності та пологів достовірно частіше діагностували такі стани:
 - преєклампсію – серед матерів, які народили передчасно (40,0 % та 10,53 %, $p=0,026$) та серед матерів, які народили в строк (40,0 % та 15,0 %; $p=0,030$);
 - анемію – серед матерів, які народили передчасно (36,7 % та 10,53 %, $p=0,053$);
 - слабкість пологової діяльності – серед матерів, які народили в строк (26,7 % та 5,0 %; $p=0,026$);
 - передчасне вилиття навколоплідних вод – серед матерів, які народили в строк (20,0 % та 3,3 %; $p=0,052$);
 - відшарування плаценти та амніотомія – серед матерів, які народили в строк (13,3 % та 0 %; $p=0,038$);
 - сідничне передлежання – серед матерів, які народили передчасно (33,3 % та 0 %; $p=0,004$) та серед матерів, які народили в строк (33,3 % та 1,7 %; $p=0,001$);
 - операцію кесаревого розтину – серед матерів, які народили передчасно (73,3 % та 42,1 %; $p=0,039$).
2. У немовлят досліджуваних груп поряд із ГІЕ діагностувалися ураження інших органів та систем, що підтверджується клінічними та інструментальними показниками, зокрема:
 - з боку нервової системи – з майже однаковою частотою діагностувався у передчасно народжених та доношених новонароджених синдром пригнічення (73,3 % та 60 %, $p=0,362$), м'язова дистонія (40,0 % та 26,7 %, $p=0,514$), судоми (20,0 % та 33,3 %, $p=0,464$), при цьому на НСГ перивентрикулярний набряк діагностувався частіше серед доношених новонароджених, ніж серед передчасно народжених немовлят (53,3 % проти 20,0 %, $p=0,067$), ІР був майже однаковим на першу добу життя ($p=0,1882$), але з

відмінним розподілом показника (викиди значень до максимальних та мінімальних у передчасно народжених із ГІЕ та нормальний розподіл значень ІР у доношених новонароджених із ГІЕ) та вищими значеннями ІР при виписці передчасно народжених дітей, ніж доношених новонароджених;

- з боку органів дихання – майже з однаковою частотою в передчасно народжених та доношених новонароджених діагностувався синдром дихальних розладів (73,3 % та 60,0 %, $p=0,497$), частота застосування респіраторної підтримки (73,3 % та 60,0%, $p=0,497$), та майже однаковою була її тривалість ($4,26 \pm 0,7$ діб та $5,47 \pm 1,26$ діб, $p=0,414$);
 - з боку ССС – серед доношених дітей із ГІЕ, порівняно з передчасно народженими дітьми з ГІЕ, достовірно частіше спостерігались СН (46,67 % та 13,3 %; $p=0,026$), уведення лікарських засобів для корекції артеріальної гіпотензії (40,0 % та 13,33 %; $p=0,051$), у той же час Сер.АТ у передчасно народжених немовлят із ГІЕ був достовірно вищим за аналогічний показник передчасно народжених немовлят без ГІЕ ($42,16 \pm 1,03$ мм рт.ст., проти $32,65 \pm 1,66$ мм рт.ст.; $p<0,001$), проте ЧСС достовірно нижчою ($141,03 \pm 1,9$ уд. за хв. проти $154,3 \pm 2,95$ уд. за хв.; $p=0,0008$); у групі передчасно народжених немовлят із ГІЕ фракція викиду та скоротлива здатність були достовірно вищими за аналогічні показники в групі передчасно народжених дітей без ГІЕ (відповідно $75,53 \pm 0,51$ проти $64,13 \pm 3,38$; $p=0,031$) та $40,73 \pm 0,46$ проти $32,9 \pm 2,34$; $p=0,007$); у групі доношених немовлят таких відмінностей не виявлено;
 - тривалість лікування передчасно народжених та доношених новонароджених у ВІТН достовірно не відрізнялась.
3. У немовлят досліджуваних груп виявлено метаболічні маркери поліорганного ураження ЦНС гіпоксичного генезу, зокрема:
- у передчасно народжених немовлят із ГІЕ, відносно передчасно народжених немовлят без ГІЕ – достовірно нижчі рівні рН (7,19 проти

7,3; $p=0,024$), BE (-9,8 проти -5,56; $p=0,006$) на першу добу життя та pH (7,25 проти 7,37; $p=0,031$) на шосту 6 добу життя, а також вищі рівні pCO_2 (46,4 проти 29,82; $p=0,002$), АСТ (66,84 Од/л проти 39,13 Од/л; $p=0,055$) і АЛТ (31,92 Од/л проти 17,2 Од/л; $p=0,049$) на першу добу життя;

- у доношених новонароджених – достовірно нижчі рівні BE (-6,4 проти -3,4; $p=0,018$) на шосту добу життя та вищі рівні pCO_2 на першу (45,75 проти 25,95; $p=0,028$) та шосту (40,94 проти 27,03; $p=0,019$) доби життя, а також креатиніну (73,2 ммоль/л проти 50,33 ммоль/л; $p=0,011$) на першу добу життя, АСТ (72,73 Од/л проти 44,0 Од/л; $p=0,034$) на шосту добу життя.

4. У немовлят із ГІЕ виявлено зміни обміну оксиду азоту за рівнем нітратів та нітритів у сечі на 2 добу життя, зокрема:

- достовірно вищі рівні нітратів у передчасно народжених немовлят із ГІЕ відносно передчасно народжених немовлят без ГІЕ (3,95 нмоль/л проти 2,16 нмоль/л, $p=0,036$), при цьому рівень нітратів достовірно асоціюється з розвитком ГІЕ за множинним логістичним регресійним аналізом після корекції на ГВ (ВІШ 4,25, $p=0,005$) та Сер.АТ на першу добу життя (Coef 0,041, $p=0,017$) за множинною регресією за Пуассоном після корекції на ГВ дитини;
- достовірно вищі рівні нітритів як у передчасно народжених, так і доношених новонароджених із ГІЕ відносно немовлят без ГІЕ (відповідно 1,76 нмоль/л проти 0,80 нмоль/л; $p=0,025$ та 1,62 нмоль/л проти 0,76 нмоль/л; $p=0,042$), при цьому рівень нітритів достовірно асоціюється з розвитком ГІЕ (ВІШ 22,0, $p=0,003$) за множинним логістичним регресійним аналізом після корекції на ГВ та сер.АТ на першу добу життя (Coef=0,091, $p=0,006$) та скоротливою здатністю міокарда (Coef=0,064, $p=0,07$) за множинною регресією за Пуассоном після корекції на ГВ дитини.

5. Виявлено достовірний зв'язок (скорегований на гестаційний вік) нітратів/нітритів з рН, на 6 добу життя (Coef= -2,88, $p=0,04$ та Coef=-0,01, $p<0,001$), рівнів нітритів із креатиніном (Coef=-0,10, $p<0,001$) та з ЛДГ (Coef=0,04, $p<0,001$), що свідчить про залучення нітратів/нітритів у патофізіологічні шляхи розвитку поліорганичних уражень у немовлят із ГІЕ та пролонгацію цих порушень упродовж раннього неонатального періоду.

Матеріали розділу опубліковано в наукових працях:

1. Давиденко А.В. Дослідження метаболічного профілю та нейропротекція у дітей із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. Програма науково-практичної конференції з міжнародною участю VI Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика «Актуальні питання стратегій організації перинатальної допомоги, педіатричної служби та медичної освіти в Україні в сучасних умовах», 15-16 листопада 2024 р., Полтава, 2024. С.11. *(Здобувачем проведено літературний пошук, проведення дослідження та виступ на конференції).*
2. Похилько В. І., Ковальова О. М., Цвіренко С.М., Чернявська Ю. І., Давиденко А. В. Вивчення впливу поліморфізму гена *eNOS* і показників обміну оксиду азоту в передчасно народжених дітей та неонатальні наслідки від матерів із метаболічним синдромом. Програма науково-практичної конференції з міжнародною участю «Новітні технології в педіатричній науці, практиці, сімейній медицині та освіті», присвячена пам'яті академіка НАМН України Б.Я. Резніка, 18-20 квітня 2024 р., Одеса, 2024. С.10. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, аналіз результатів).*
3. Похилько В., Цвіренко С., Чернявська Ю., Ковальова О., Давиденко А. Погляд на маркери перинатального ураження ЦНС у когорті передчасно народжених з ГІЕ. Програма науково-практичної конференції з міжнародною участю VI Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика: «Актуальні питання стратегій організації

перинатальної допомоги, педіатричної служби та медичної освіти в Україні в сучасних умовах», 15-16 листопада 2024 р., Полтава, 2024. С.8. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, аналіз результатів).*

4. Похилько В., Цвіренко С., Чернявська Ю., Давиденко А. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія: погляди на предиктори перинатального ураження у новонароджених. Програма VIII Педіатричного конгресу з міжнародною участю «Здоров'я дитини», 13-14 грудня 2024. Львів, 2024. С. 8. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, аналіз результатів).*

РОЗДІЛ 4

НЕРВОВО-ПСИХІЧНИЙ, ФІЗИЧНИЙ РОЗВИТОК ТА ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ У НЕМОВЛЯТ З ГІПОКСИЧНО- ІШЕМІЧНИМ УРАЖЕННЯМ ЦНС УПРОДОВЖ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ

У розділі 1 наведено дані щодо зв'язку між гіпоксично/ішемічною подією в перинатальному періоді та гіршими наслідками неврологічного розвитку немовлят. Тому метою даного етапу дослідження стало встановлення фізичного та нервово-психічного розвитку немовлят із ГІЕ, які народилися від матерів із МС, упродовж перших 9 місяців життя, а також виявлення особливостей обміну оксиду азоту (за рівнем нітратів та нітритів у сечі), ПОЛ (за рівнем МДА) та сіалових кислот у 6 місяців життя дитини.

4.1. Фізичний розвиток немовлят, які мали ГІЕ в неонатальному періоді

Результати наукових досліджень свідчать про зв'язки МС у матері та народженням дитини із завеликою [232, 233] або замалою масою [234, 235] при народженні. У роботі Scheidl ТВ зі співавторами наведено дані щодо пролонгації таких порушень упродовж першого року життя дітей і в більш старшому віці [236]. Особливо це стосується передчасно народжених немовлят [237]. Тому ми проаналізували динаміку фізичного розвитку дитини упродовж перших 9 місяців життя за двома шкалами – за графіками Фентона, і за шкалою співвідношення маси й довжини тіла за стандартами ВООЗ [210].

Оцінювання фізичного розвитку дітей упродовж першого півріччя життя за графіком Фентона показало, що в немовлят першої групи медіанне значення перцентилі маси тіла при народженні було достовірно більшим за медіанне значення перцентилі маси тіла дітей другої групи – відповідно 94,5 ‰ ($Q_1=68; Q_3=100$) проти 61 ‰ ($Q_1=37; Q_3=80$), $p<0,001$. Як представлено на рис.4.1. значення перцентилі маси тіла при народженні дітей першої групи були сконцентровані на вищих значеннях. Дані відмінності можуть бути

зумовлені й наявним МС у матері. Одержані результати досліджень підтверджуються і нашими попередніми дослідженнями та низкою робіт інших науковців щодо наявності зв'язку між МС матері та масою дитини при народженні [238,239].

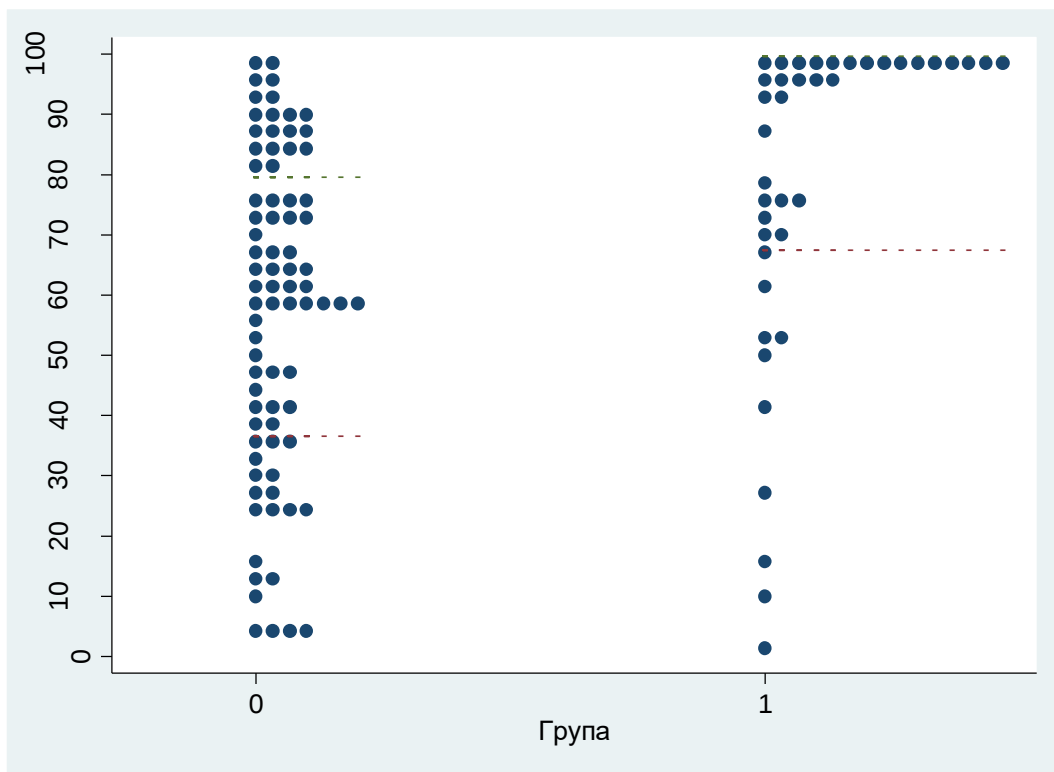


Рис.4.1. Розподіл дітей обстежуваних груп за перцентилями маси тіла при народженні (1 – перша група, - 0 – друга група)

Зважаючи на ненормальний розподіл маси тіла при народженні подальший аналіз показників, що характеризують фізичний розвиток дітей, відбувався непараметричними методами, зокрема розраховували медіану, першу та третю квартилі, міжквартильний інтервал та дисперсію.

Аналіз перцентилі показника співвідношення маси й довжини тіла за стандартами ВООЗ у дітей при народженні не виявив достовірних відмінностей у значеннях даного показника. Медіанне значення в першій групі становило відповідно 27 % ($Q_1=3; Q_3=83$), та в другій групі 14 % ($Q_1=1; Q_3=44$), $p=0,706$. Проте, як представлено на рис. 4.2., зафіксовано більше розсіяння значень показника співвідношення маси і довжини тіла відносно його медіанного значення. Так, міжквартильний інтервал показника

співвідношення маси до довжини в немовлят першої групи майже вдвічі більший за міжквартильний інтервал немовлят другої групи ($Q_1-Q_3=80\%$ проти $Q_1-Q_3=43\%$). Подібні відмінності виявлено і для показника дисперсії, оскільки вони становили відповідно 1609,468 та 744,355. Що стосується статистичних показників перцентилі маси тіла при народженні, то міжквартильний інтервал у дітей першої групи становив лише 32% та у дітей другої групи 43%, відповідно дисперсії дорівнювали 774,92 та 699,16.

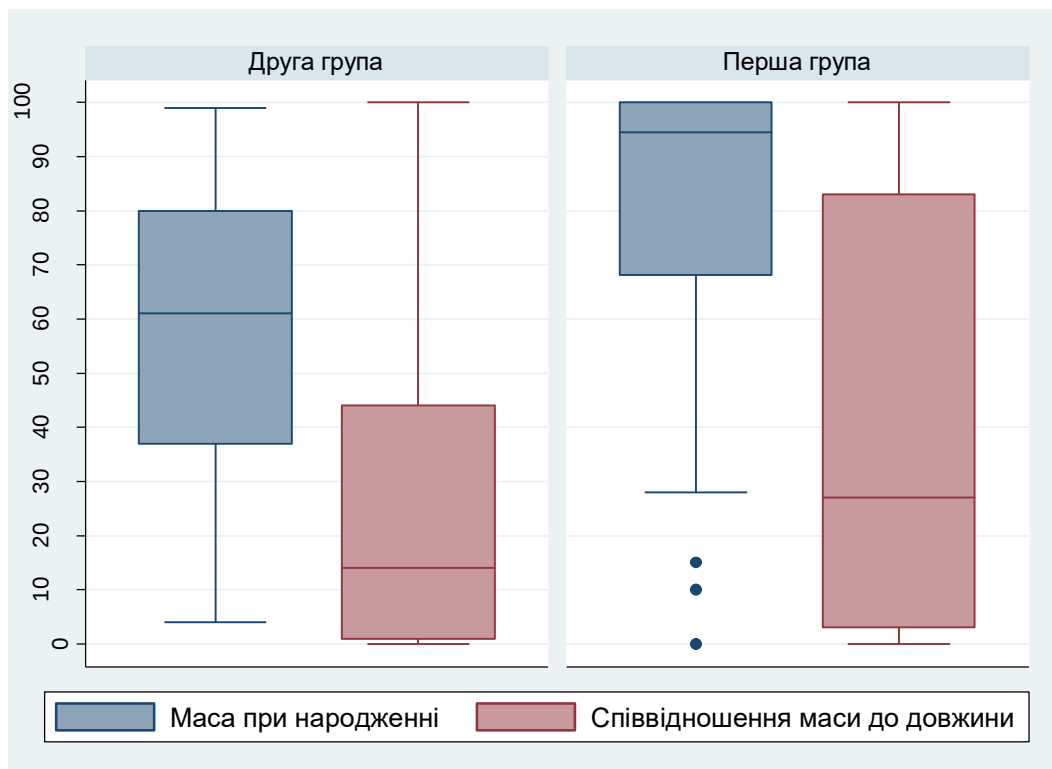


Рис. 4.2. Перцентилі маси тіла та співвідношення маси до довжини в дітей обстежуваних груп при народженні

При цьому слід зазначити, якщо дисперсії перцентилі маси тіла та перцентилі співвідношення маси до тіла в дітей другої групи були майже однаковими, то у дітей другої групи відрізнялися майже вдвічі.

Аналіз даних показників у дітей 6 місячного віку засвідчив, що медіанне значення перцентилі маси тіла дорівнювало 38% ($Q_1=23$; $Q_3=54$) у дітей першої групи та 26,5% ($Q_1=10$; $Q_3=48$) у дітей другої групи ($p=0,3506$), тобто на відміну від показників при народженні перцентилі маси тіла між дітьми першої та другої груп у 6-місячному віці достовірно не відрізнялися (рис.4.3).

Як і при оцінюванні даних показників при народженні, констатовано майже однакові міжквартильні інтервали перцентилі маси тіла ($Q_1-Q_3=31\%$ проти $Q_1-Q_3=38\%$) та дисперсії (852,53 та 698,0) у дітей першої та другої груп.

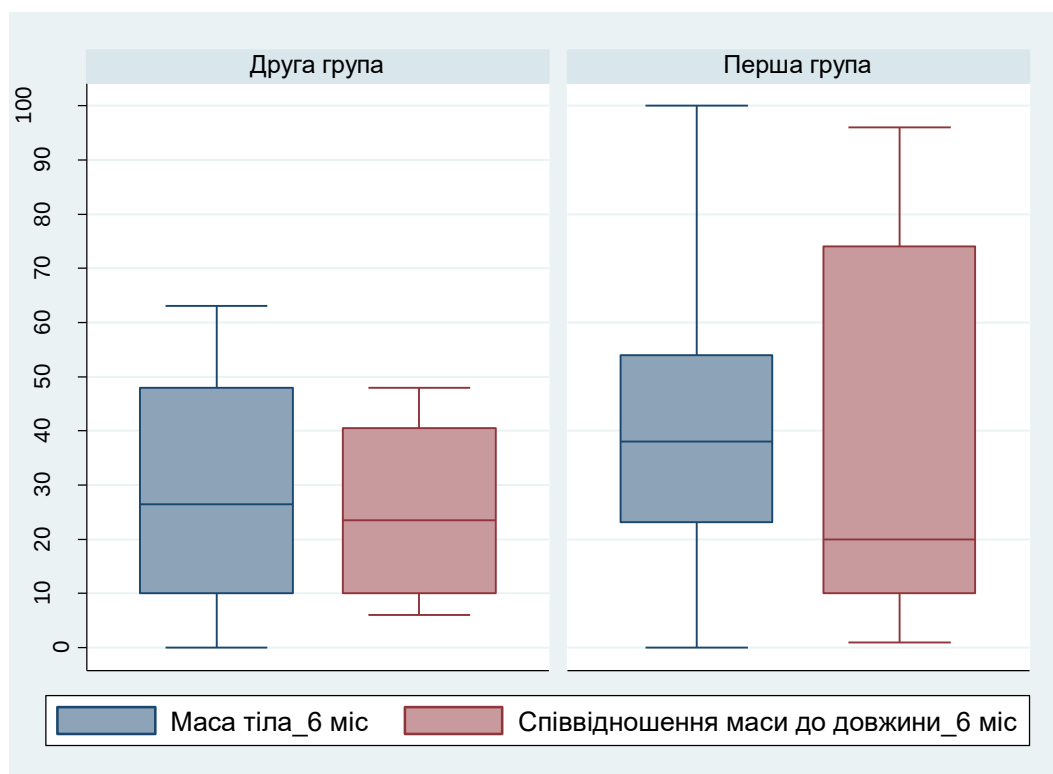


Рис.4.3. Перцентилі маси тіла та співвідношення маси до довжини в дітей обстежуваних груп у 6 місяців життя

Якщо аналізувати перцентилі співвідношення маси до довжини в дітей 6 місячного віку, то нами також не виявлено достовірних відмінностей. Так, медіанне значення перцентилі співвідношення маси до довжини дорівнювало 20% ($Q_1=10$; $Q_3=74$) у дітей першої групи та 23,5% ($Q_1=10$; $Q_3=40,5$) у дітей другої групи, $p=0,465$. Проте на відміну від перцентилі маси тіла дітей у 6 місячному віці, констатовано суттєві відмінності між дітьми першої та другої груп міжквартильного інтервалу перцентилі співвідношення маси до довжини ($Q_1-Q_3=64\%$ проти $Q_1-Q_3=30,5\%$) та дисперсії (1006,339 та 358,25).

Аналіз даних показників у дітей 9 місячного віку засвідчив, що медіанне значення перцентилі маси тіла дорівнювало 23% ($Q_1=11$; $Q_3=62$) у дітей першої групи та 48,5% ($Q_1=20$; $Q_3=80,5$) у дітей другої групи, $p=0,372$ (рис.4.4). Як і при оцінюванні даних показників при народженні та у 6

місячному віці, констатовано майже однакові міжквартильні інтервали (Q_1 - $Q_3=51\%$ проти Q_1 - $Q_3=60,5\%$) та дисперсії (1130,62 та 1268,25) перцентилі маси тіла у дітей першої та другої груп.

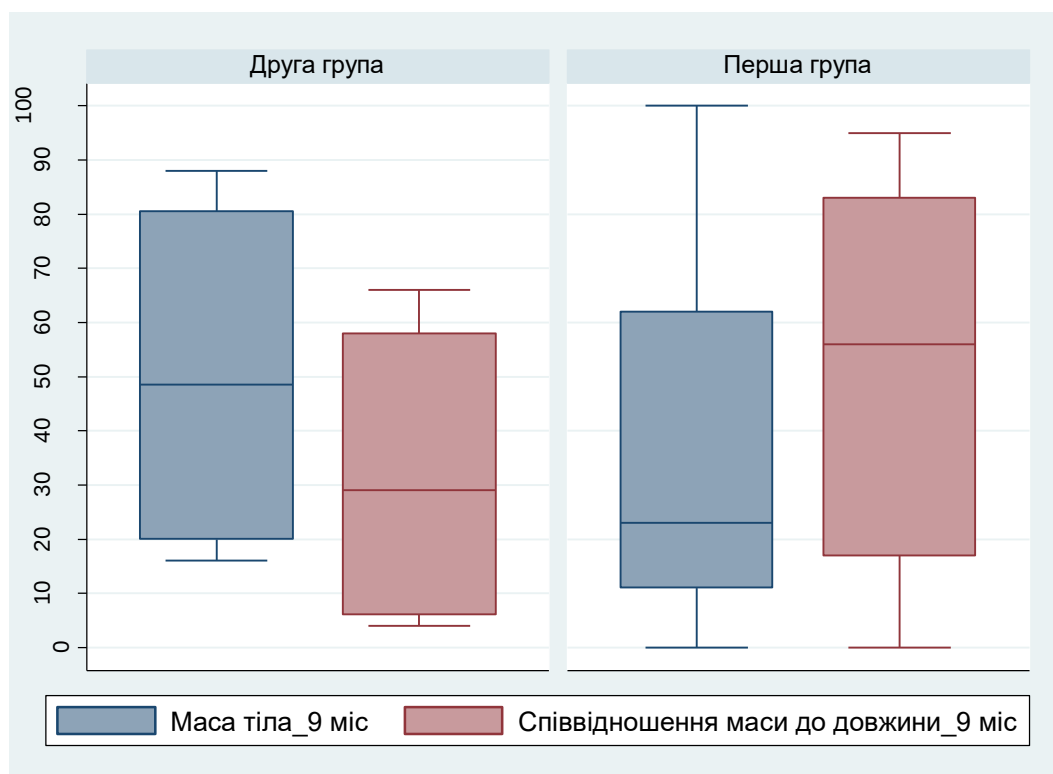


Рис. 4.4. Перцентилі маси тіла та співвідношення маси до довжини в дітей обстежуваних груп у 9 місяців життя

У дітей 9 місячного віку медіанне значення перцентилі співвідношення маси тіла до довжини дорівнювало 56‰ ($Q_1=17$; $Q_3=83$) у дітей першої групи та 29‰ ($Q_1=6$; $Q_3=58$) у дітей другої групи, при цьому міжквартильний інтервал (Q_1 - $Q_3=66\%$ проти Q_1 - $Q_3=52\%$) та дисперсія (1173,45 та 946,6667) у дітей першої групи були більші за аналогічні показники другої групи.

Якщо в цілому аналізувати динаміку міжквартильного інтервалу маси тіла в дітей першої групи, то вона становила 32‰ при народженні, 31‰ у 6 місяців життя та 51‰ у 9 місяців життя, в той час як міжквартильний інтервал співвідношення маси до довжини становив відповідно 80‰, 64‰ та 66‰. Аналогічні тенденції отримано і для показника дисперсії, який для перцентилі маси тіла становив відповідно 774,92, 852,53 та 1130,62, а для співвідношення маси тіла до довжини 1609,45, 1006,34 та 1173,45. Як відомо, більші значення

дисперсії свідчать про більші відхилення значень випадкової величини від центру розподілу, в нашому випадку від медіанного значення перцентилі маси тіла та співвідношення маси до довжини. З клінічної точки зору саме максимальні відхилення від визначеного середнього значення є аномальними і є відхиленнями від норми. Зважаючи на краще виявлення саме таких викидів, ми вважаємо за доцільне застосовувати шкалу співвідношення маси до довжини при рутинному оцінюванні дітей, які народилися від матерів з МС, для визначення фізичного розвитку немовлят упродовж першого року життя. Крім того, застосування даної шкали демонструє досить вагому кількість немовлят, які мають значення менше за 10% та більше 80% (табл.4.1). Так, за нашими даними майже 30% немовлят у 6 місяців та 37% немовлят у 9-місячному віці першої групи були оцінені вище за $\geq 80\%$ за шкалою співвідношення маси до довжини за стандартами ВООЗ. І хоча ми не отримали достовірного збільшення кількості таких дітей при їх оцінюванні в 6 та 9 місяців, слід звернути увагу на тенденцію до збільшення кількості таких дітей. Сталою залишається і кількість дітей, які були оцінені $\leq 10\%$ за шкалою співвідношення маси до довжини за стандартами ВООЗ у 6 та 9 місяців життя. У той же час, якщо порівнювати динаміку таких дітей серед пацієнтів 2 групи, то вона є негативною – зменшення кількості дітей оцінених $\leq 10\%$ та $\geq 80\%$, тобто наявність МС у матері та ГІЕ у її дитини є чинниками, які призводять до порушення фізичного розвитку упродовж першого року життя.

Таблиця 4.1

Кількість немовлят із відхиленнями у фізичному розвитку при оцінюванні за шкалою співвідношення маси до довжини

	При народженні			6 місяців			9 місяців		
	1 група n=27	2 група n=18	p	1 група n=27	2 група n=18	p	1 група n=27	2 група n=18	p
$\leq 10\%$	11 (40,7)	8 (44,4)	0,523	6 (22,2)	-	0,121	5 (18,5)	1 (5,5)	0,103

Продовження таблиці 4.1

≥80‰	6	4	0,637	7	1	0,084	10	0	0,013
	(22,2)	(22,2)		(25,9)	(5,5)		(37,04)		

За даними науковців, серед дітей, які народилися від матерів із ознаками МС, спостерігалася як надмірна [240-242], так і повільніше [243] додавання у вазі упродовж першого року життя, порівняно з дітьми, народженими від матерів без МС. Ураховуючи вплив темпу збільшення ваги немовлят у перші кілька місяців життя на подальші результати здоров'я, вчені закликають ретельно моніторувати додавання у вазі упродовж раннього віку в немовлят, народжених жінками з ожирінням та діабетом [244].

Отже, діти з ГІЕ, які народилися від матерів із МС, потребують ретельного оцінювання фізичного розвитку за шкалою співвідношення маси до довжини з метою раннього виявлення порушень та своєчасного застосування корекції харчування і фізичного навантаження на дитину. Про важливість оцінювання фізичного розвитку немовлят, які мали перинатальну патологію, свідчать й інші автори [245, 246], звертаючи особливу увагу на стратегії харчування, які повинні застосовуватися в дітей високого ризику [247, 248].

4.2. Неврологічна захворюваність немовлят, які мали ГІЕ в неонатальному періоді

Спостереження за дітьми показало, що жодна дитина з другої групи, у 6-місячному та 9-місячному віці не мала неврологічних порушень, тому з'ясування частоти неврологічної патології проводилось у дітей першої групи. Цілком логічно, що найчастішим станом як серед доношених, так і серед передчасно народжених немовлят, були ГІУ ЦНС (відповідно 88,2% та 60%) і затримка психомоторного розвитку (відповідно 17,6% та 20,0%), причому з

відсутністю достовірних відмінностей у частоті виявлення даної патології в дітей групи 1А та групи 1Б (табл. 4.2.).

Таблиця 4.2

**Частота неврологічних захворювань серед дітей першої групи п
(%)**

Показники	Перша група		р
	Група 1А (n=17)	Група 1Б (n=10)	
ГІУ ЦНС	15 (88,24)	6 (60,0)	0,112
Затримка психомоторного розвитку	3 (17,65)	2 (20,0)	0,628
Епілепсія	0	1 (10,0)	0,393

Отримані результати ми розглядаємо з двох позицій. По-перше, на рішення лікарів поставити діагноз ГІУ ЦНС може впливати наявність у дитини діагнозу помірної або тяжкої ГІЕ в ранньому неонатальному періоді, оскільки на сьогодні остаточно не визначені об'єктивні маркери даного стану. Але, з іншого боку, майже у 20% дітей, які мали ГІЕ в ранньому неонатальному періоді, зафіксовано затримку психомоторного розвитку у 9 місячному віці. В однієї доношеної дитини зафіксовано епілепсію. Слід зазначити, що спостереження за дітьми відбувалося за чинними галузевими стандартами, в яких відсутні рекомендації щодо догляду за дітьми, які мали ГІЕ в ранньому неонатальному періоді.

Якщо аналізувати нейросонографічні дані в обстежених немовлят, то у двох передчасно народжених дітей та в однієї доношеної дитини констатовано вентрикулодилатацію та в однієї доношеної дитини – гідроцефальний синдром (табл.4.3).

Таблиця 4.3.

Результати НСГ-обстежень дітей першої групи, n (%)

Показники	Перша група		p
	Група 1А (n=17)	Група 1Б (n=10)	
Вентрикулодилатація	2 (11,76)	1 (10,0)	0,697
Гідроцефальний синдром	0	1 (10,0)	0,393

Отже, серед обстежених дітей до 20%, як доношених так і передчасно народжених немовлят, у 9 місячному віці мають затримку нервово-психічного розвитку, що актуалізує потребу удосконалення спостереження за дітьми з ГІЕ, які народилися від матері з МС.

4.3. Особливості метаболізму (за рівнем нітратів, нітритів, малонового діальдегіду та сіалових кислот) у немовлят

Метою даного етапу дослідження стало дослідження особливостей метаболізму (за рівнем нітратів, нітритів, МДА та сіалових кислот) у немовлят 6 місячного віку, які народились від матерів із МС, і які мали ГІЕ в ранньому неонатальному періоді.

Дослідження нітратів/нітритів у групах обстежуваних дітей показало, що в малюків першої групи в 6-місячному віці медіанне значення концентрації нітритів було достовірно вищим, ніж у дітей другої групи (Me 2,73 ($Q_1=1,97$; $Q_3=3,34$) нмоль/л проти 1,21 ($Q_1=1,21$; $Q_3=1,52$) нмоль/л, $p<0,001$). Слід зазначити, що на 1-2 добу життя в дітей першої групи медіанне значення концентрації нітритів також було достовірно вищим, ніж у немовлят другої групи (1,52 ($Q_1=1,21$; $Q_3=1,98$) нмоль/л проти 0,61 ($Q_1=0,61$; $Q_3=0,91$) нмоль/л, $p<0,001$). Цікавими виявилися дані щодо динаміки рівня нітритів сечі в дітей першої та другої груп упродовж терміну спостереження. Як представлено на рис.4.5 у немовлят першої групи медіанне значення концентрації нітритів достовірно підвищився з 1,52 нмоль/л до 2,73 нмоль/л ($p=0,003$). У немовлят

другої групи медіанне значення концентрації також підвищилося з 0,61 нмоль/л до 1,21 нмоль/л ($p < 0,001$), але, як було показано вище, рівень нітритів у сечі не досягав рівня нітритів у дітей першої групи.

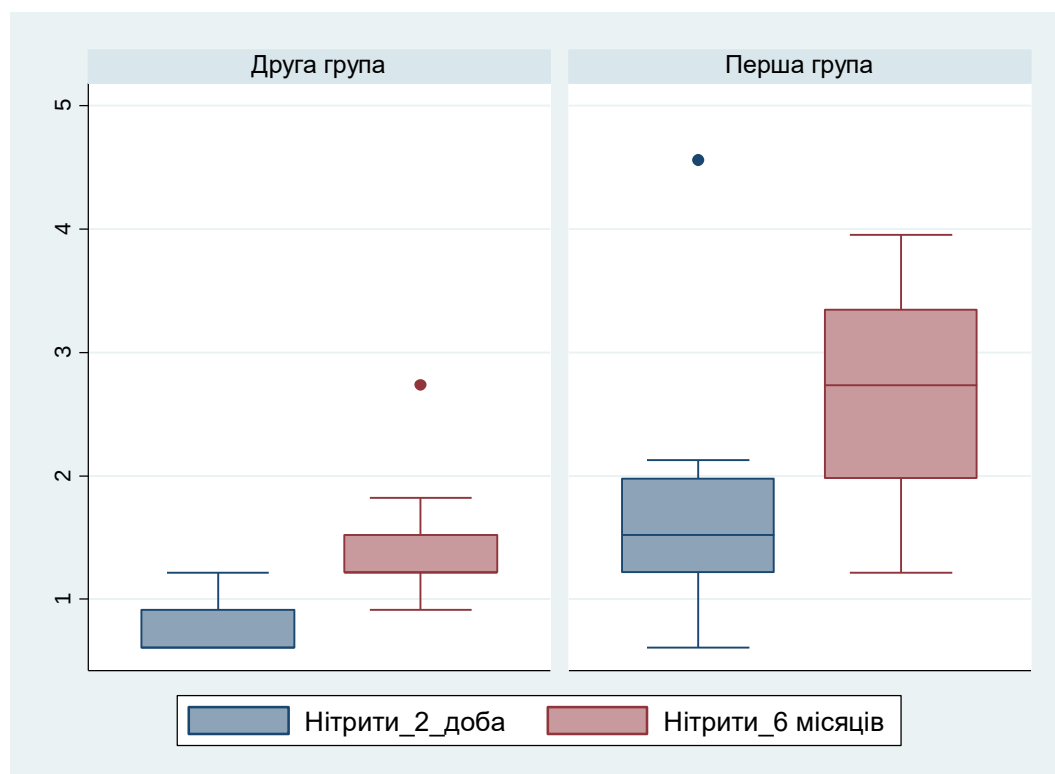


Рис.4.5. Динаміка змін рівнів нітритів у немовлят обстежуваних груп

Що стосується нітратів, то в немовлят першої групи медіанне значення концентрації нітратів у сечі дітей у 6-місячному віці життя було також достовірно вищим за медіанне значення концентрації нітратів у сечі дітей другої групи 5,47 ($Q_1=4,25$; $Q_3=6,69$) нмоль/л проти 2,43 ($Q_1=2,13$; $Q_3=2,74$) нмоль/л, $p < 0,001$ (рис.4.6). У цих же дітей на 2 добу життя також спостерігалися достовірні відмінності в рівнях нітратів у сечі. Так, якщо в немовлят першої групи на 2 добу життя він становив 3,65 ($Q_1=2,28$; $Q_3=4,25$) нмоль/л, то в немовлят другої групи 1,82 ($Q_1=1,52$; $Q_3=2,43$) нмоль/л, $p=0,001$. На відміну від динаміки змін нітритів у немовлят обстежуваних груп, медіанне значення концентрації нітратів достовірно підвищився в групі дітей із ГІУ ЦНС із 3,65 нмоль/л до 5,47 нмоль/л, $p=0,010$. У дітей другої групи медіанне значення концентрації нітратів дещо підвищилося з 1,82 нмоль/л до 2,43

нмоль/л, $p=0,08$, але це підвищення було на межі статистичної значущості - менше за 0,1.

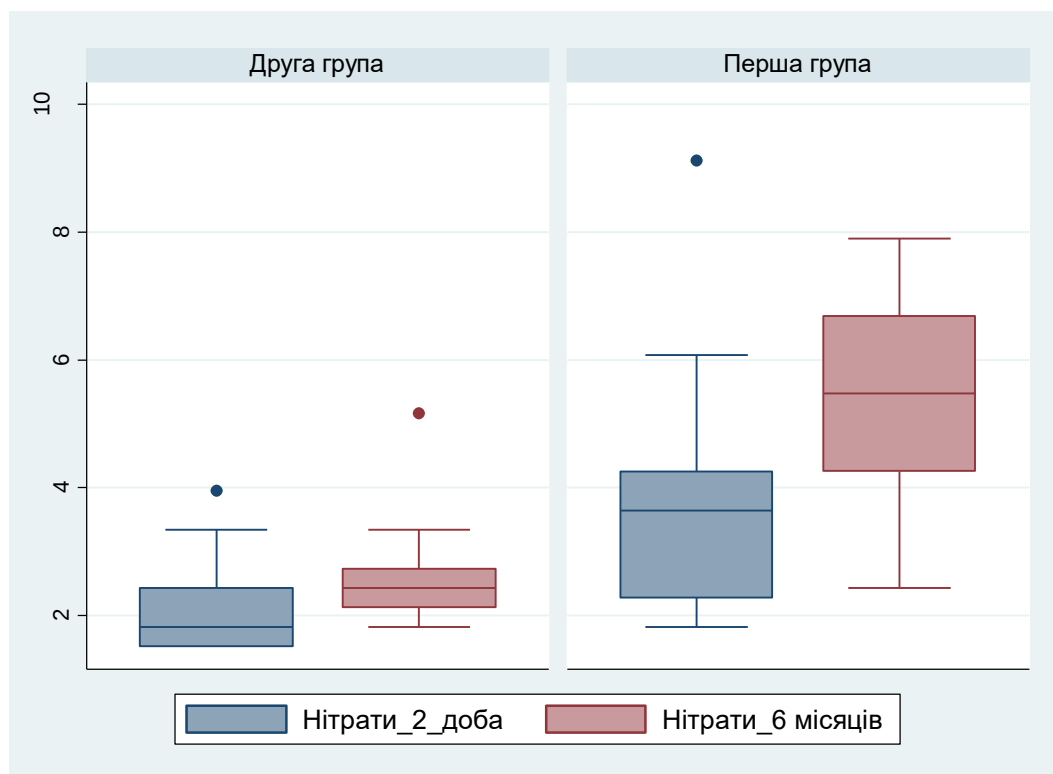


Рис.4.6. Динаміка змін рівнів нітратів у немовлят обстежуваних груп

Наступним питанням, яке нас цікавило, стало встановлення зв'язків між рівнем нітратів і нітритів та наявністю в 6 місячному віці дитини ГІУ ЦНС. З'ясувалось, що вищий рівень нітратів та нітритів у немовлят у цьому віці асоціюється з розвитком ГІУ ЦНС (табл.4.4), при чому дитина з вищими рівнями саме нітритів має більші шанси мати ГІУ ЦНС.

Таблиця 4.4

Асоціації між розвитком ГІУ ЦНС у 9 місячному віці та рівнями нітратів/нітритів на першу добу життя та на 9 місяць життя

	ВШ	95% ДІ	p
Нітрати сечі на 1-2 добу життя (нмоль/л)	1,06	0,17-6,41	0,947
Нітрити сечі на 6-9 міс. життя (нмоль/л)	6,71	1,88-23,98	0,003
Нітрати сечі на 1-2 добу життя (нмоль/л)	1,18	0,43-3,22	0,750
Нітрати сечі на 6-9 міс. життя (нмоль/л)	2,70	1,42-5,14	0,002

Ми отримали достовірно вищий рівень нітратів та нітритів у сечі в дітей віком 6-9 місяців із ГІЕ, ніж у здорових дітей.

На думку науковців, у дітей із асфіксією у відповідь на гіпоксію підвищується продукування ($\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$), що допомагає підтримувати кальцієвий гомеостаз клітин і захищає їх від ушкоджень [249]. Але за тривалого гіпоксичного стану продукування ($\text{NO}^- + \text{NO}^-$) із L-аргініну ослаблюється. На нашу думку, вищий рівень концентрацій нітритів і нітратів у дітей із ГІЕ упродовж першого півріччя життя може вказувати на пролонгацію підвищеної активності оксиду азоту в організмі, що є важливим показником функціонування ендотеліальної системи. Ця зміна може бути прямим доказом адаптації ендотеліальної системи до постнатальних умов, підвищення метаболічних процесів і розвитку імунної відповіді. Наші результати в поєднанні з даними інших авторів вказують на підвищену екскрецію оксиду азоту в більш старшому віці [250]. Даний результат може свідчити про те, що в дітей із ускладненим неонатальним періодом може бути підвищений метаболізм NO для адекватної перфузії. Надалі така активація може бути компенсаторною відповіддю організму на ушкодження тканин, зумовлене початковим гіпоксично-ішемічним ураженням, вказуючи на наявність тривалої ендотеліальної дисфункції.

У патофізіологічних шляхах розвитку ГІЕ вагому роль відіграє реоксигенація та реперфузія попередньо ішемізованих тканин, що призводить до активації каскаду вільнорадикальних реакцій окислення, зокрема, утворення вільних радикалів кисню [251]. Вільні радикали можуть спричиняти ушкодження клітин шляхом перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), яке можна оцінити шляхом вимірювання рівня МДА [252]. Його високий період напіврозпаду та реакційна здатність дозволяють йому діяти як усередині, так і поза клітинами, а взаємодія з білками та ДНК зумовлює його роль у різних патофізіологічних процесах. При травматичному ураженні центральної нервової системи (ЦНС), ушкодження, спричинене активними формами

кисню, визначає початок ПОЛ і характеризується підвищеними рівнями малонового діальдегіду [69].

Для з'ясування ролі запалення в розвитку ГІЕ нашу увагу привернули сіалові кислоти, оскільки саме ці сполуки є тим ключем або перемикачем, який контролює вроджену імунну відповідь у ЦНС, яка формується в мікроглії [16]. На сьогодні відомо, що мікрогліальні клітини відіграють ключову роль у розвитку мозку, дозріванні та гомеостазі, реагуючи на інфекцію, травму чи інші патологічні стани, перетворюючись на макрофагоподібні клітини з функцією вродженого імунного захисту, який можна регулювати за допомогою сіалілювання [116, 117].

Вказані вище зміни можуть більшою мірою реалізуватися в матерів із МС, оскільки метаболічні розлади матері створюють внутрішньоутробне метаболічне середовище, яке негативно впливає на розвиток плода і, ймовірно, відіграє важливу роль у програмуванні метаболічних порушень у дорослому житті [236]. Отримавши такі результати ми припустили, що навіть у такому віці в немовлят може пролонгуватися оксидативний дистрес, який зумовлює клінічну картину ГІУ ЦНС. Для доведення нашого припущення в дітей дослідних груп ми визначили МДА та сіалові кислоти. На сьогодні визначення МДА для контролю процесів ПОЛ застосовується навіть у передчасно народжених немовлят [253].

У нашому дослідженні виявлено дещо вищий рівень сіалових кислот у дітей першої групи, відносно дітей другої групи. І хоча рівень достовірності становить $p < 0,1$, ми вважаємо, що потрібні подальші дослідження на більшій когорті пацієнтів для з'ясування остаточної ролі сіалових кислот у розвитку та пролонгації ГІУ ЦНС у малюків упродовж першого року життя (табл.4.5).

Таблиця 4.5.

Рівні МДА та сіалових кислот у дітей 6-місячного віку, Me (Q₁; Q₃)

Показники	Перша група (n=16)	Друга група (n=14)	p
МДА (мкмоль/л)	1,86 (1,29-2,58)	1,85 (0,9-2,25)	0,349
Сіалові кислоти (ммоль/л)	0,27 (0,01-0,36)	0,12 (0,05-0,26)	0,073

Щодо МДА, то нами не отримано достовірних відмінностей у його концентрації серед дітей обстежуваних груп.

Наступним кроком нашого дослідження стало вивчення асоціацій між рівнем нітратів у сечі та концентрацією МДА й сіалових кислот. Дослідження виявило достовірний прямий зв'язок між МДА та сіаловими кислотами як при бінарному логістичному регресійному аналізі (Coef. 1,28 95 % ДІ (0,26-2,29), $p=0,014$), так і при множинному регресійному аналізі за Пуассоном після корекції на гестаційний вік дитини (Coef. 1,27 (95% ДІ 0,25-0,29; $p=0,014$). Також нами виявлено зв'язок на рівні достовірності $p<0,1$ між рівнем нітратів у сечі в дітей обстежуваних груп та концентрацією сіалових кислот (Coef. 0,753, $p=0,062$) за бінарним логістичним аналізом за Пуассоном (табл.4.6).

Таблиця 4.6.

Зв'язки між концентрацією нітратів у сечі та рівнем МДА і сіалових кислот (за бінарною регресією Пуассона)

Показники	Coef.	(95 % ДІ)	p
МДА (мкмоль/л)	0,055	-0,062-0,173	0,359
Сіалові кислоти (ммоль/л)	0,753	-0,038-1,545	0,062

У той же час нами не отримано достовірного зв'язку між рівнем нітритів у сечі та рівнем МДА й сіалових кислот (за бінарною регресією Пуассона) в дітей обстежуваних груп (табл.4.7).

Таблиця 4.7

**Зв'язки між концентрацією нітритів у сечі та рівнем МДА й
сіалових кислот (за бінарною регресією Пуассона)**

Показники	Coef.	(95 % ДІ)	p
МДА	0,047	-0,12-0,21	0,576
Сіалові кислоти	0,67	-0,45-1,80	0,239

Висновки

1. Установлено, що найчастішими станами як серед доношених, так і серед передчасно народжених немовлят, були ГІУ ЦНС (відповідно 88,2% та 60%) і затримка психомоторного розвитку (відповідно 17,6% та 20,0%), із відсутністю достовірних відмінностей у частоті виявлення даної патології між дітьми групи 1А та групи 1Б. В однієї доношеної дитини діагностовано епілепсію. За даними нейросонографічного дослідження в однієї дитини діагностовано вентрикулодилатацію та в іншій дитини – гідроцефальний синдром.

2. Оцінювання фізичного розвитку дітей показало, що:

- у немовлят 1 групи медіанне значення перцентилі маси тіла при народженні було достовірно більшим за медіанне значення перцентилі маси тіла дітей другої групи, що ми пояснюємо наявним МС у матерів дітей 1 групи. Проте, не виявлено достовірних відмінностей у значеннях перцентилі показника співвідношення маси й довжини тіла за стандартами ВООЗ, але зафіксовано більше розсіяння значень показника співвідношення маси і довжини тіла щодо його медіанного значення. Зокрема, міжквартильний інтервал показника співвідношення маси до довжини в немовлят першої групи майже вдвічі більший за міжквартильний інтервал немовлят другої групи ($Q_1-Q_3=80\%$ проти $Q_1-Q_3=43\%$), відповідні показники дисперсії становили 1609,468 та 744,355. Стосовно показника

перцентилі маси тіла при народженні, то міжквартильний інтервал у дітей першої групи становив лише 32‰ та у дітей другої групи 43‰, відповідно дисперсії дорівнювали 774,92 та 699,16;

- у дітей 9 місячного віку як при оцінюванні при народженні, так при оцінюванні в 6 місячному віці, наявні майже однакові міжквартильні інтервали ($Q_1-Q_3=51‰$ проти $Q_1-Q_3=60,5‰$) та дисперсії (1130,62 та 1268,25) перцентилі маси тіла в дітей першої та другої груп;
- динаміка міжквартильного інтервалу перцентилі маси тіла в дітей першої групи, становила 32‰ при народженні, 31‰ у 6 місяців життя та 51‰ у 9 місяців життя, в той час як міжквартильний інтервал перцентилі співвідношення маси до довжини становив відповідно 80‰, 64‰ та 66‰. Аналогічні тенденції отримано і для показника дисперсії, який для перцентилі маси тіла становив відповідно 774,92, 852,53 та 1130,62, а для перцентилі співвідношення маси тіла до довжини 1609,45, 1006,34 та 1173,45;
- застосування шкали співвідношення маси тіла до довжини демонструє досить вагомий кількість немовлят, які мають значення менше за 10‰ та більше 80‰, зокрема майже 26% немовлят у 6 місяців та 37% немовлят у 9-місячному віці першої групи були оцінені вище за $\geq 80‰$ за шкалою співвідношення маси до довжини за стандартами ВООЗ. І хоча ми не отримали достовірного збільшення кількості таких дітей при їх оцінюванні в 6 та 9 місяців, слід звернути увагу на тенденцію до збільшення кількості таких дітей;
- сталою залишається кількість дітей 1 групи, які були оцінені $\leq 10‰$ за шкалою співвідношення маси до довжини за стандартами ВООЗ при народженні, в 6 та 9 місяців життя (відповідно 40,7%, 22,2% та 18,5%) на тлі негативної динаміки серед пацієнтів 2 групи відповідно 44,4%, 0% та 5,5%);
- тенденція до збільшення кількості дітей 1 групи $\geq 80‰$ (22,2%, 25,9% та 37,4%) на тлі достовірного зменшення кількості таких дітей у 2

групі (22,2%, 5,5% та 0%), тобто наявність МС у матері та ГІЕ при народженні є чинниками, які призводять до порушення фізичного розвитку упродовж першого року життя.

3. Аналіз метаболічного профілю в немовлят 6 місячного віку показав, що:

- медіанне значення концентрації нітритів у дітей 1 групи було достовірно вищим, ніж у дітей другої групи (Me 2,73 ($Q_1=1,97$; $Q_3=3,34$) нмоль/л проти 1,21 ($Q_1=1,21$; $Q_3=1,52$) нмоль/л, $p<0,001$). Що стосується нітратів, то в немовлят першої групи медіанне значення концентрації нітратів у сечі дітей у 6-місячному віці життя було також достовірно вищим за медіанне значення концентрації нітратів у сечі дітей другої групи 5,47 ($Q_1=4,25$; $Q_3=6,69$) нмоль/л проти 2,43 ($Q_1=2,13$; $Q_3=2,74$) нмоль/л, $p<0,001$. На відміну від динаміки змін нітритів у немовлят обстежених груп, медіанне значення концентрації нітратів достовірно підвищився в групі дітей із ГІУ ЦНС із 3,65 нмоль/л до 5,47 нмоль/л, $p=0,010$. У дітей другої групи медіанне значення концентрації нітратів дещо підвищилося з 1,82 нмоль/л до 2,43 нмоль/л, $p=0,08$, але це підвищення було на межі статистичної значущості - менше за 0,1;
- у дітей першої групи був дещо вищий рівень сіалових кислот, відносно дітей другої групи (0,27 ммоль/л проти 0,12 ммоль/л, $p=0,073$). При цьому сіалові кислоти достовірно асоціюються з рівнем нітратів (Coef.=0,753, $p=0,062$) та МДА (Coef. 1,27, $p=0,014$) після корекції на ГВ дитини. І хоча рівень достовірності становить $p<0.1$, ми вважаємо, що потрібні подальші дослідження на більшій когорті пацієнтів для з'ясування остаточної ролі сіалових кислот у розвитку та пролонгації гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС у малюків упродовж першого року життя.

Матеріали розділу опубліковано у наукових працях:

1. Ковальова О., Похилько В., Чернявська Ю., Цвіренко С., Россоха З., Давиденко А. Особливості метаболізму (за рівнем нітратів, нітритів, малонового діальдегіду та сілових кислот) у немовлят 6 – 9 місячного віку, які народилися від матерів з метаболічним синдромом і які мали гіпоксично-ішемічну енцефалопатію в ранньому неонатальному періоді. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;14(4):56–64.56–64. doi: 10.24061/2413-4260.XIV.4.54.2024.8
2. Давиденко А.В., Похилько В.І., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Жук Л.А. Дослідження показників метаболізму оксиду азоту, малонового діальдегіду, сілових кислот та варіантів гена *eNOS* (*rs1799983*) у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією після лікування L-карнітином. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024;24(3):4–9. doi: 10.31718/2077-1096.24.3.4
3. Давиденко А.В., Похилько В.І. Аналіз концентрації малонового діальдегіду у сечі новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. Матеріали конгресу анестезіологів України, КАН-2024. Pain, anaesthesia & intensive care. 2024. (3):108. С. 68–69.

РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ МАТЕРИНСЬКИХ ТА НЕОНАТАЛЬНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНІВ *eNOS* (G894T, RS1799983), *IL1B* (C3953T, RS1143634) НА КЛІНІЧНІ ТА МЕТАБОЛІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГІУ ЦНС У ДІТЕЙ

Завданням на цьому етапі дослідження стало встановлення зв'язку материнських та неонатальних функціональних поліморфічних генотипів *eNOS*, rs1799983 (G894T), *IL1B*, rs1143634 (C3953T) генів з низкою перинатальних, клінічних і метаболічних показників, які, за нашими даними (розділ 4), є достовірними маркерами розвитку ГІУ ЦНС у немовлят.

У дослідження включено 45 пар «мати-дитина» першої групи та 60 пар «мати-дитина» другої групи. У дослідження включено було 1 двійню, тому генетичне дослідження проведено у 44 матерів та 45 дітей першої групи.

Зважаючи на те, що нами отримано достовірні відмінності в частоті ускладнень під час вагітності між матерями обстежуваних груп, а саме в частоті розвитку прееклампсії, ПРПО і операцій КР, проведено множинний логістичний регресійний аналіз із корекцією на дію цих перинатальних чинників для мінімізації їх впливу на остаточні результати нашого дослідження.

5.1. Вплив поліморфізму генів *eNOS*, *IL1B* на розвиток ГІЕ в немовлят у ранньому неонатальному періоді

Серед матерів першої групи частоти генотипів *eNOS* rs1799983 (G894T) становили відповідно: 43,18 % для GG, 43,18 % для GT і 13,64 % для TT, а для матерів другої групи відповідно: 53,33 % для GG, 41,67 % для GT і 5,0 % для TT (табл. 5.1)

Таблиця 5.1

Асоціації між генотипами гена *eNOS* матерів та розвитком ГІЕ в їх дітей у різних моделях успадкування[#]

Модель	Генотип	ГІЕ так, n=44 n (%)	ГІЕ ні, n=60 n (%)	ВШ (95 % ДІ)	p
Кодомінантна	GG	19 (43,18)	32 (53,33)	1,0	
	GT	19 (43,18)	25 (41,67)	0,46 (0,10-2,06)	0,316*
	TT	6 (13,64)	3 (5,0)	2,11 (0,18-24,03)	0,547*
Домінантна	GG	19 (43,18)	32 (53,33)	1,0	0,487
	GT-TT	25 (56,82)	28 (46,67)	0,62 (0,16-2,37)	
Рецесивна	GG- GT	38 (86,36)	57 (95,0)	1,0	0,356
	TT	6 (13,64)	3 (5,0)	2,84 (0,31-26,1)	
Наддомінантна	GG-TT	25 (56,82)	35 (58,33)	1,0	0,206
	GT	19 (43,18)	25 (41,67)	0,41 (0,10-1,63)	

Примітки: #- тут і далі в табл. 5.2-5.16 – за множинним логістичним регресійним аналізом після корекції на операції кесаревого розтину, ПРПО та ГВ дитини

* відносно генотипу GG

Додатково ми дослідили роль кожної моделі успадкування (кодомінантної, домінантної, рецесивної та наддомінантної) в ризику розвитку ГІЕ.

При оцінці генетичного ризику ГІЕ нами не виявлено достовірного зв'язку наявності в дитини ГІЕ з материнським генотипом *eNOS* гена в жодній із досліджуваних моделей успадкування.

Серед дітей із ГІЕ частоти генотипів *eNOS* rs1799983 (G894T) становили відповідно: 37,78 % для GG, 55,56 % для GT і 6,67 % для TT, а для немовлят без ГІЕ відповідно: 50,0 % для GG, 41,67 % для GT і 8,33 % для TT (табл. 5.2).

При оцінці генетичного ризику ГІЕ нами не виявлено достовірного зв'язку ГІЕ з генотипом *eNOS* гена дитини в жодній із досліджуваних моделей успадкування.

Таблиця 5.2

Асоціації між генотипами гена *eNOS* дітей та розвитком у них ГІЕ в різних моделях успадкування

Модель	Генотип	ГІЕ так, n=45 n (%)	ГІЕ ні, n=60 n (%)	ВШ (95% ДІ)	P*
Кодомінантна	GG	17 (37,78)	30 (50,0)	1,0	
	GT	25 (55,56)	25 (41,67)	1,28 (0,33-4,90)	0,719*
	TT	3 (6,67)	5 (8,33)	0,48 (0,03-6,78)	0,587*
Домінантна	GG	17 (37,78)	30 (50,0)	1,0	0,847
	GT-TT	28 (62,22)	30 (50,0)	1,13 (0,31-4,21)	
Рецесивна	GG- GT	42 (93,33)	55 (91,67)	1,0	0,995
	TT	3 (6,67)	5 (8,33)	1,00 (0,11-8,53)	
Наддомінантна	GG-TT	20 (44,45)	35 (58,33)	1,0	0,853
	GT	25 (55,56)	25 (41,67)	1,13 (0,31-4,09)	

Примітка *відносно генотипу GG

Подібний аналіз проведено й для гена *IL1B* (C3953T, rs1143634). Як представлено в табл. 5.3, відсутній достовірний зв'язок між досліджуваними генотипами матерів та ГІЕ в їхніх дітей у жодній із досліджуваних моделей успадкування.

Таблиця 5.3

Асоціації між генотипами гена *IL1β* матерів та розвитком ГІЕ в їхніх дітей у різних моделях успадкування

Модель	Генотип	ГІЕ так, n=44 n (%)	ГІЕ ні, n=60 n (%)	ВШ (95 % ДІ)	P
Кодомінантна	CC	31 (70,45)	32 (53,33)	1,0	
	CT	12 (27,27)	25 (41,67)	0,34 (0,08-1,38)	0,133*
	TT	1 (2,27)	3 (5,0)	0,10 (0,04-26,48)	0,419*

Продовження таблиці 5.3

Домінантна	СС	31 (70,45)	32 (53,33)	1,0	0,106
	СТ-ТТ	13 (29,55)	28 (46,67)	0,31 (0,08-1,27)	
Рецесивна	СС- СТ	43 (97,73)	57 (95,0)	1,0	0,535
	ТТ	1 (2,27)	3 (5,0)	0,07 (0,001-28,2)	
Наддомінантна	СС-ТТ	32 (72,73)	35 (58,33)	1,0	0,150
	СТ	12 (27,27)	25 (41,67)	0,35 (0,08-1,45)	

Примітка *відносно генотипу СС

Також нами не виявлено достовірного зв'язку досліджуваних генотипів гена *IL1B* дітей із розвитком у них ГІЕ в жодній моделі успадкування (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Асоціації між генотипами гена *IL1B* дітей та розвитком у них ГІЕ в різних моделях успадкування

Модель	Генотип	ГІЕ так, n=45 n (%)	ГІЕ ні, n=60 n (%)	ВШ (95 % ДІ)	P
Кодомінантна	СС	31 (68,89)	35 (58,33)	1,0	0,498*
	СТ	12 (26,67)	20 (33,33)	0,60 (0,14-2,61)	
	ТТ	2 (4,44)	5 (8,33)	0,15 (0,05-4,05)	
Домінантна	СС	31 (68,89)	35 (58,33)	1,0	0,345
	СТ-ТТ	14 (31,11)	25 (41,67)	0,52 (0,13-2,01)	
Рецесивна	СС- СТ	43 (95,56)	55 (91,67)	1,0	0,283
	ТТ	2 (4,44)	5 (8,33)	0,20 (0,01-3,67)	
Наддомінантна	СС-ТТ	33 (73,33)	40 (66,67)	1,0	0,632
	СТ	12 (26,67)	20 (33,33)	0,70 (0,17-2,94)	

Примітка *відносно генотипу СС

Далі нами було оцінено ефект варіантів генів *eNOS* та *IL1B* на перебіг неонатального періоду в новонароджених обстежуваних груп, на ризики

розвитку неонатальних синдромів і потребу в медичних утручаннях. Одним із критеріїв тяжкості стану дитини при ГІЕ є потреба в проведенні ШВЛ під час первинної реанімації новонароджених. Як представлено в табл.5.5 немовлята з генотипом ТТ гена *eNOS* у рецесивній материнській моделі достовірно частіше, ніж немовлята з генотипами GG-GT, потребували застосування ШВЛ під час проведення первинної реанімації новонароджених. А шанси застосування ШВЛ під час первинної реанімації дітей, які народились від матерів з генотипом ТТ, в шість разів є вищими, ніж дітей, які народились від матерів з генотипом GG або GT ($p=0,031$).

Таблиця 5.5

Асоціації між генотипами гена *eNOS* матерів та потребою застосування ШВЛ у їхніх дітей під час проведення первинної реанімації в різних моделях успадкування

Модель	Генотип	ШВЛ так, n=11 n (%)	ШВЛ ні, n=93 n (%)	ВШ (95 % ДІ)	P
Кодомінантна	GG	5 (45,45)	46 (49,46)	1,0	0,237*
	GT	2 (18,18)	42 (45,16)	0,45 (0,12-1,67)	
	TT	4 (36,36)	5 (5,38)	4,47 (0,61-0,84)	
Домінантна	GG	5 (45,45)	46 (49,46)	1,0	0,699
	GT -TT	6 (54,55)	47 (50,54)	0,80 (0,26-2,46)	
Рецесивна	GG-GT	7 (63,64)	88 (94,62)	1,0	0,031
	TT	4 (36,36)	5 (5,38)	6,30 (1,18-33,68)	
Наддомінантна	GG -TT	9 (81,82)	51 (54,84)	1,0	0,076
	GT	2 (18,18)	42 (45,16)	0,31 (0,09-1,12)	

Примітка *відносно генотипу GG

Також ми звертаємо увагу на більші шанси дітей, які народились від матерів із генотипом ТТ *eNOS* гена відносно дітей, які народились від матерів

із генотипом GG *eNOS* гена, щодо застосування ШВЛ під час первинної реанімації на рівні достовірності $p < 0,1$ у кодомінантній моделі успадкування.

Що стосується впливу генотипів *eNOS* обстежуваних дітей на застосування в них ШВЛ під час первинної реанімації, то достовірного зв'язку між цими показниками нами не отримано в жодній моделі успадкування (табл.5.6).

Таблиця 5.6

Асоціації між генотипами гена *eNOS* (rs1799983 SNP) дітей та потребою застосування в них ШВЛ під час проведення первинної реанімації в різних моделях успадкування

Модель	Генотип	ШВЛ так, n=12 n (%)	ШВЛ ні, n=93 n (%)	ВШ (95% ДІ)	p
Кодомінантна	GG	3 (27,27)	44 (51,16)	1,0	-
	GT	8 (72,73)	42 (48,84)	1,24 (0,40-3,84)	0,707*
	TT	1 (25,0)	7 (13,73)	1,58 (0,16-15,82)	0,693*
Домінантна	GG	3 (27,27)	44 (51,16)	1,0	0,682
	GT -TT	9 (75,0)	49 (52,69)	1,26 (0,42-3,73)	
Рецесивна	GG-GT	11 (91,67)	86 (92,47)	1,0	0,846
	TT	1 (25,0)	7 (13,73)	1,22 (0,16-9,51)	
Наддомінантна	GG -TT	4 (33,33)	51 (54,84)	1,0	0,757
	GT	8 (72,73)	42 (48,84)	1,19 (0,40-3,5)	

Примітка *відносно генотипу GG

Одержані дані свідчать про роль материнських поліморфних генотипів у ранній адаптації новонароджених, зокрема в частоті застосування ШВЛ під час реанімації – критерію, який є найбільш об'єктивним та свідчить про стан дитини відразу після народження.

У той же час, дослідження щодо з'ясування зв'язку між материнськими та неонатальними генотипами *IL1B* гена та застосуванням у їхніх дітей ШВЛ

під час первинної реанімації не виявило достовірного зв'язку (табл.5.7 та табл.5.8).

Таблиця 5.7

Асоціації між генотипами гена *IL1B* матерів та потребою застосування у їхніх дітей ШВЛ під час проведення первинної реанімації в різних моделях успадкування

Модель	Генотип	ШВЛ так, n=11 n (%)	ШВЛ ні, n=93 n (%)	ВШ (95 % ДІ)	p
Кодомінантна	СС	8 (72,73)	55 (59,14)	1,0	-
	СТ	3 (27,27)	3 (27,27)	0,67 (0,21-2,17)	0,506*
	ТТ	0	4 (4,30)	0,81 (0,05-13,69)	0,888*
Домінантна	СС	8 (72,73)	55 (59,14)	1,0	0,516
	СТ-ТТ	3 (27,27)	38 (40,86)	0,68 (0,22-2,15)	
Рецесивна	СС- СТ	11 (100)	89 (95,7)	1,0	0,966
	ТТ	0	4 (4,30)	0,94 (0,6-15,5)	
Наддомінантна	СС-ТТ	8 (72,73)	59 (63,44)	1,0	0,519
	СТ	3 (27,27)	34 (36,56)	0,68 (0,21-2,2)	

Примітка *відносно генотипу СС

Таблиця 5.8

Асоціації між генотипами гена *IL1B* дітей та потребою застосування у них ШВЛ під час проведення первинної реанімації в різних моделях успадкування

Модель	Генотип	ШВЛ так, n=12 n (%)	ШВЛ ні, n=93 n (%)	ВШ (95 % ДІ)	P*
Кодомінантна	СС	8 (66,67)	58 (62,37)	1,0	-
	СТ	4 (33,33)	28 (30,11)	0,64 (0,18-2,21)	0,482
	ТТ	0	7 (7,53)	1,72 (0,21-13,88)	0,607

Продовження таблиці 5.8

Домінантна	CC	8 (66,67)	58 (62,37)	1,0	0,655
	CT-TT	4 (33,33)	35 (37,63)	0,77 (0,25-2,38)	
Рецесивна	CC- CT	12 (100)	86 (92,47)	1,0	0,536
	TT	0	7 (7,53)	1,88 (0,25-13,91)	
Наддомінантна	CC-TT	8 (66,67)	65 (69,89)	1,0	0,428
	CT	4 (33,33)	28 (30,11)	0,61 (0,18-2,06)	

Примітка *відносно генотипу CC

Зважаючи на роль материнських генотипів *eNOS* гена в потребі застосування ШВЛ під час первинної реанімації в їхніх дітей, нами проаналізовано зв'язки між вищевказаними генотипами та розвитком у дитини дихальних розладів у ранньому неонатальному періоді. Як свідчать дані дослідження, представлені в табл.5.9, діти, які народились від матерів із генотипом TT *eNOS* гена, мають у 12 раз вищу ймовірність розвитку дихальних розладів у ранньому неонатальному періоді, відносно дітей, які народилися від матерів із генотипами GG або GT, у рецесивній моделі ($p=0,001$), та у 8 разів – відносно дітей, які народилися від матерів із генотипом GG у кодомінантній моделі ($p=0,008$).

Таблиця 5.9

**Асоціації між генотипами гена *eNOS* матерів із розвитком ДР у
їхніх дітей у різних моделях успадкування**

Модель	Генотип	ДР так, n=15 n (%)	ДР ні, n=89 n (%)	ВШ (95 % ДІ)	p
Кодомінантна	GG	7 (46,7)	44 (49,44)	1,0	-
	GT	3 (20,0)	41 (46,07)	0,35 (0,08-1,56)	0,170*
	TT	5 (33,3)	4 (4,49)	8,27 (1,74-39,26)	0,008*
Домінантна	GG	7 (46,7)	44 (49,44)	1,0	0,950
	GT -TT	8 (53,33)	45 (50,56)	0,96 (0,312-2,98)	

Продовження таблиці 5.9

Рецесивна	GG-GT	10 (66,67)	85 (95,51)	1,0	0,001
	TT	5 (33,3)	4 (4,49)	12,21 (2,67-55,8)	
Наддомінантна	GG -TT	12 (80,0)	48 (53,96)	1,0	0,168
	GT	3 (20,0)	41 (46,07)	0,21 (0,26-195,9)	

Примітка *відносно генотипу GG

Але, на відміну від відсутності зв'язків між генотипами *eNOS* гена у дітей та проведенням ШВЛ під час первинної реанімації новонароджених, нами отримано достовірні асоціації між вказаними генотипами у дітей та розвитком дихальних розладів у ранньому неонатальному періоді. Так, шанси дитини з генотипом TT у розвитку дихальних розладів у ранньому неонатальному періоді є в 5 разів вищими за дітей із генотипами GG або GT у рецесивній моделі (табл.5.10). Слід вважати, що відразу після народження, TT-генотип *eNOS* гена дитини доєднується до патофізіологічних механізмів розвитку дихальних розладів у немовлят у більш пізньому періоді.

Таблиця 5.10

Асоціації між генотипами гена *eNOS* дітей із розвитком у них дихальних розладів в різних моделях успадкування

Модель	Генотип	ДН так, n=15 n (%)	ДН ні, n=90 n (%)	ВШ (95 % ДІ)	p
Кодомінантна	GG	7 (46,67)	40 (44,44)	1,0	-
	GT	5 (33,33)	45 (50,0)	0,58 (0,16-2,02)	0,395*
	TT	3 (20,0)	5 (5,56)	4,34 (0,75-25,08)	0,101*
Домінантна	GG	7 (46,67)	40 (44,44)	1,0	0,795
	GT -TT	8 (53,33)	50 (55,56)	0,86 (0,28-2,62)	
Рецесивна	GG-GT	12 (80,0)	85 (94,44)	1,0	0,048
	TT	3 (20,0)	5 (5,56)	5,05 (1,01-25,22)	
Наддомінантна	GG -TT	10 (66,67)	45 (50,0)	1,0	0,179
	GT	5 (33,33)	45 (50,0)	0,44 (0,13-1,44)	

Примітка *відносно генотипу GG

Що стосується гена *IL1B* гена, то нами не отримано достовірного зв'язку між материнськими та неонатальними генотипами з розвитком дихальних розладів у дітей у ранньому неонатальному періоді (табл.5.11 і табл.5.12).

Таблиця 5.11

Асоціації між генотипами гена *IL1B* матерів із розвитком дихальних розладів у їхніх дітей у різних моделях успадкування

Модель	Генотип	ДР так, n=15 n (%)	ДР ні, n=89 n (%)	ВШ (95 % ДІ)	p
Кодомінантна	СС	10 (66,67)	53 (59,55)	1,0	-
	СТ	4 (26,67)	33 (37,08)	0,69 (0,19-2,45)	0,576*
	ТТ	1 (6,67)	3 (3,37)	1,96 (0,18-21,49)	0,580*
Домінантна	СС	10 (66,67)	53 (59,55)	1,0	0,743
	СТ-ТТ	5 (33,33)	36 (40,45)	0,82 (0,25-2,66)	
Рецесивна	СС- СТ	14 (93,33)	86 (96,63)	1,0	0,509
	ТТ	1 (6,67)	3 (3,37)	2,21 (0,21-23,49)	
Наддомінантна	СС-ТТ	11 (73,33)	56 (62,92)	1,0	0,544
	СТ	4 (26,67)	33 (37,08)	0,68 (0,19-2,35)	

Примітка *відносно генотипу СС

Таблиця 5.12

Асоціації між генотипами гена *IL1B* дітей із розвитком у них дихальних розладів у різних моделях успадкування

Модель	Генотип	ДР так, n=15 n (%)	ДР ні, n=90 n (%)	ВШ (95 % ДІ)	P
Кодомінантна	СС	10 (66,67)	56 (62,22)	1,0	
	СТ	4 (26,67)	28 (31,11)	0,81 (0,23-2,87)	0,747*
	ТТ	1 (6,67)	6 (6,67)	1,18 (0,12-11,52)	0,882*
Домінантна	СС	10 (6,67)	56 (62,22)	1,0	0,798

Продовження таблиці 5.12

	СТ-ТТ	5 (33,33)	34 (37,78)	0,86 (0,27-2,76)	
Рецесивна	СС- СТ	14 (93,33)	84 (93,33)	1,0	0,882
	ТТ	1 (6,67)	6 (6,67)	1,18 (0,12-10,88)	
Наддомінантна	СС-ТТ	11 (73,33)	62 (68,89)	1,0	0,731
	СТ	4 (26,67)	28 (31,11)	0,80 (0,23-2,78)	

Примітка *відносно генотипу СС

Далі ми проаналізували асоціації між генотипами досліджуваних генів та розвитком СН у немовлят у ранньому неонатальному періоді. Як свідчать дані, представлені в табл.5.13, діти, які народились від матерів із генотипом ТТ *eNOS* гена, мають у 5,6 разів вищі шанси мати СН, відносно дітей, які народилися від матерів із генотипами GG або GT у рецесивній моделі успадкування ($p=0,031$). Відповідно виявлено негативний достовірний зв'язок між розвитком СН у дітей та материнським генотипом GT у наддомінантній (GT&GG-ТТ) і кодомінантній (GT& GG) моделях успадкування.

Таблиця 5.13

Асоціації між генотипами гена *eNOS* серед матерів із розвитком СН у їхніх дітей у різних моделях успадкування

Модель успадкування	Генотип	СН так, n=11 n (%)	СН ні, n=93 n (%)	ВШ (95 % ДІ)	p
Кодомінантна	GG	7 (63,64)	44 (47,31)	1,0	
	GT	1 (9,09)	43 (46,24)	0,11 (0,01-1,01)	0,052*
	ТТ	3 (27,27)	6 (6,45)	3,23 (0,65-16,09)	0,152*
Домінантна	GG	7 (63,64)	44 (47,31)	1,0	0,248
	GT -ТТ	4 (36,36)	49 (52,69)	0,45 (0,12-1,72)	
Рецесивна	GG-GT	8 (72,73)	87 (93,55)	1,0	0,031
	ТТ	3 (27,27)	6 (6,45)	5,66 (1,16-27,43)	
Наддомінантна	GG -ТТ	10 (90,91)	50 (53,76)	1,0	0,032
	GT	1 (9,09)	43 (46,24)	0,09 (0,01-0,80)	

Примітка *відносно генотипу GG

Що стосується генотипів *eNOS* гена серед дітей, то нами не отримано достовірних відмінностей між дітьми досліджуваних груп та не отримано достовірних асоціацій між вказаними генотипами та розвитком у них СН в усіх моделях успадкування (табл.5.14).

Таблиця 5.14

Асоціації між генотипами *eNOS* гена дітей із розвитком у них СН у різних моделях успадкування

Модель	Генотип	СН так, n=11 n (%)	СН ні, n=94 n (%)	ВШ (95 % ДІ)	p
Кодомінантна	GG	6 (54,55)	41 (43,62)	1,0	
	GT	3 (27,27)	47 (50,00)	0,40 (0,09-1,74)	0,222*
	TT	2 (18,18)	6 (6,38)	2,49 (0,39-15,9)	0,334*
Домінантна	GG	6 (54,55)	41 (43,62)	1,0	0,462
	GT -TT	5 (45,45)	53 (56,38)	0,62 (0,18-2,19)	
Рецесивна	GG-GT	9 (81,82)	88 (93,62)	1,0	0,162
	TT	2 (18,18)	6 (6,38)	3,51 (0,60-20,53)	
Наддомінантна	GG -TT	8 (72,73)	47 (50,0)	1,0	0,144
	GT	3 (27,27)	47 (50,00)	0,35 (0,08-1,43)	

Примітка *відносно генотипу GG

Як свідчать дані, представлені в (табл.5.15 та табл.5.16), відсутні достовірні відмінності в частоті розвитку СН у немовлят залежно від материнського і неонатального генотипів гена *IL1B* гена, також відсутній достовірний зв'язок СН дитини з її генотипом та генотипом матері за всіма моделями успадкування гена *IL1B*.

Таблиця 5.15

Асоціації між генотипами гена *IL1B* матерів із розвитком СН у їхніх дітей у різних моделях успадкування

Модель	Генотип	СН так, n=11 n (%)	СН ні, n=93 n (%)	ВШ (95 % ДІ)	p
Кодомінантна	СС	9 (81,82)	54 (58,06)	1,0	-
	СТ	2 (18,18)	35 (37,63)	0,36 (0,07-1,77)	0,208*
	ТТ	0	4 (4,3)	-	0,127*
Домінантна	СС	9 (81,82)	54 (58,06)	1,0	0,163
	СТ-ТТ	2 (18,18)	39 (41,94)	0,32 (0,06-1,58)	
Рецесивна	СС- СТ	11 (100)	89 (95,7)	-	0,483
	ТТ	0	4 (4,3)	-	
Наддомінантна	СС-ТТ	9 (81,82)	58 (62,37)	1,0	0,242
	СТ	2 (18,18)	35 (37,63)	0,38 (0,08-1,90)	

Примітка *відносно генотипу СС

Таблиця 5.16

Асоціації між генотипами гена *IL1B* (С3953Т, rs1143634) серед дітей із розвитком у них СН у різних моделях успадкування

Модель	Генотип	СН так, n=11 n (%)	СН ні, n=94 n (%)	ВШ (95 % ДІ)	p
Кодомінантна	СС	6 (54,55)	60 (63,83)	1,0	-
	СТ	4 (36,36)	28 (29,79)	1,45 (0,38-5,59)	0,588*
	ТТ	1 (9,09)	6 (6,38)	2,18 (0,21-22,92)	0,516*
Домінантна	СС	6 (54,55)	60 (63,83)	1,0	0,522
	СТ-ТТ	5 (45,45)	34 (36,17)	1,51 (0,43-5,36)	
Рецесивна	СС- СТ	10 (90,91)	88 (93,62)	1,0	0,676
	ТТ	1 (9,09)	6 (6,38)	1,61 (0,17-15,09)	
Наддомінантна	СС-ТТ	7 (63,64)	66 (70,21)	1,0	0,652
	СТ	4 (36,36)	28 (29,79)	1,35 (0,36-5,00)	

Примітка *відносно генотипу СС

Для більш детального розуміння впливу досліджуваних як материнських, так і дитячих генотипів, на становлення гемодинаміки в ранньому неонатальному періоді, нами проведено дослідження зв'язку між середнім значенням систолічного АТ (лічильна змінна) за першу добу життя та досліджуваними генотипами (ординарна змінна) за множинним логістичним регресійним аналізом за Пуасоном після корекції на ГВ дитини. За нашими даними немовлята, які народились від матерів із генотипом GT *eNOS* гена, мають достовірно нижчий показник САТ, і достовірний зворотній зв'язок із САТ, відносно дітей, які народились від матерів із генотипом GG у кодомінантній ($p=0,053$) та наддомінантній моделях успадкування, $p=0,058$ (табл.5.17).

Таблиця 5.17

**Асоціації між генотипами гена *eNOS* гена матерів із САТ їхніх дітей
у різних моделях успадкування[#]**

Модель	Генотип	САТ (мм рт. ст.) ($M \pm m$)	Coef	95 %ДІ	p
Кодомінантна	GG	63,7 $\pm$ 2,06	1,0	-	-
	GT	57,68 $\pm$ 1,35	-0,08	-0,16-0,001	0,053*
	TT	63,33 $\pm$ 2,68	-0,02	-0,14-0,09	0,651*
Домінантна	GG	63,7 $\pm$ 2,06	1,0	-	-
	GT -TT	59,04 $\pm$ 1,28	-0,06	-0,14-0,01	0,094
Рецесивна	GG-GT	60,71 $\pm$ 1,31	1,0	-	-
	TT	63,33 $\pm$ 2,68	0,012	-0,09-0,2	0,824
Наддомінантна	GG -TT	63,64 $\pm$ 1,67	1,0	-	-
	GT	57,68 $\pm$ 1,35	-0,08	-0,15-0,003	0,058

Примітки: # - тут і табл.5.17 – 5.24 - за множинним регресійним аналізом за Пуасоном після корекції на ГВ

*відносно генотипу GG

Що стосується дітей, то нами не отримано достовірних асоціацій між генотипами *eNOS* та середнім значенням САТ у них упродовж першої доби життя (табл.5.18).

Таблиця 5.18

Асоціації генотипів гена *eNOS* дітей з їхнім САТ у різних моделях успадкування

Модель	Генотип	САТ (мм рт. ст.) (M±m)	Coef	95 % ДІ	p
Кодомінантна	GG	62,17±2,43	1,0	-	-
	GT	59,64±1,18	-0,04	-0,11-0,04	0,320
	TT	64,33±5,36	0,005	-0,14-0,16	0,940
Домінантна	GG	62,17±2,43	1,0	-	-
	GT-TT	60,14+1,19	-0,03	-0,11-0,04	0,384
Рецесивна	GG-GT	60,67+1,21	1,0	-	-
	TT	64,33±5,36	0,03	-0,11-0,18	0,641
Наддомінантна	GG-TT	62,5+2,17	1,0	-	-
	GT	59,64±1,18	-0,04	-0,11-0,03	0,278

*відносно генотипу GG

Дослідження генотипів гена *IL1B* у матерів та дітей обстежуваних груп виявило дещо інші зв'язки з САТ, ніж такі зв'язки з генотипами гена *eNOS*. Так, аналіз зв'язку генотипів матері з рівнем САТ виявив наявність достовірного зворотного зв'язку між генотипом СТ матерів та САТ у їхніх дітей, тобто немовлята, які народились від матерів із Т-алелю, мають достовірно вищі шанси мати нижчі цифри САТ (табл.5.19). Також констатовано достовірний зворотний зв'язок САТ дитини з генотипом СТ в кодомінантній моделі (СТ&СС), $p=0,028$, домінантній моделі (СТ-TT&СТ), $p=0,036$ та наддомінантній моделі, $p=0,028$.

Таблиця 5.19

Асоціації генотипів гена *IL1B* (C3953T, rs1143634) матерів із САТ їхніх дітей у різних моделях успадкування

Модель	Генотип	САТ (мм рт. ст.) (M±m)	Coef	95%ДІ	p
Кодомінантна	СС	62,74±1,41	1,0	-	-
	СТ	56,75±2,00	-0,09	-0,18-(-0,01)	0,028*

	ТТ	61,0±1,87	-0,008	-0,26-0,25	0,950*
Домінантна	СС	62,74±1,41	1,0	-	-
	СТ-ТТ	57,07±1,87	-0,09	-0,17-(-0,006)	0,036
Рецесивна	СС-СТ	61,07±1,21	1,0	-	-
	ТТ	61,0±1,87	0,01	-0,23-0,27	0,886
Наддомінантна	СС-ТТ	62,69±1,36	1,0		
	СТ	56,75±2,00	-0,09	-0,18-(-0,01)	0,028

*відносно генотипу СС

Що стосується впливу генотипів гена *IL1B* (С3953Т, rs1143634) дітей на рівень у них САТ, то нами не виявлено достовірного зв'язку даного показника з досліджуваними генотипами при всіх моделях успадкування (табл.5.20).

Таблиця 5.20

**Асоціації генотипів гена *IL1B* (С3953Т, rs1143634) у дітей із їхнім
САТ у різних моделях успадкування**

Модель	Генотип	САТ (мм рт. ст.) (M±m)	Coef	95%ДІ	p
Кодомінантна	СС	60,51±1,29	1,0	-	-
	СТ	61,91±2,96	0,02	-0,06-0,11	0,561
	ТТ	61,0±1,01	-0,008	-0,19-0,17	0,925
Домінантна	СС	60,51±1,29	1,0	-	-
	СТ-ТТ	61,78±2,52	0,01	-0,06-0,09	0,637
Рецесивна	СС-СТ	60,91±1,23	1,0	-	-
	ТТ	61,0±1,01	-0,02	-0,20-0,16	0,814
Наддомінантна	СС-ТТ	60,54±1,21	1,0	-	-
	СТ	61,91±2,96	0,03	-0,06-0,11	0,545

*відносно генотипу СС

Зважаючи на клінічну значущість в оцінюванні стану немовлят середнього АТ, ми проаналізували зв'язки материнських та дитячих генотипів досліджуваних генів з Ср.АТ у немовлят. Як свідчать дані, представлені у

табл.5.21, виявлено достовірний зворотний зв'язок у наддомінантній моделі, тобто серед дітей обстежуваних груп найвищі шанси мати знижений Ср.АТ мають діти, які народились від матерів із генотипом GT відносно немовлят із генотипами GG -TT.

Таблиця 5.21

**Асоціації генотипів гена *eNOS* (rs1799983 SNP) матерів із Ср.АТ
їхніх дітей в різних моделях успадкування**

Модель	Генотип	СрАТ (мм рт. ст.) (M±m)	Coef	95%ДІ	p
Кодомінантна	GG	45,31±1,8	1,0	-	-
	GT	41,05±1,36	-0,08	-0,18-0,017	0,108*
	TT	45,0±1,89	-0,03	-0,16-0,11	0,686*
Домінантна	GG	45,31±1,8	1,0	-	-
	GT -TT	42,0±1,16	-0,06	-0,15-0,02	0,160
Рецесивна	GG-GT	43,18±1,17	1,0	-	-
	TT	45,0±1,89	0,01	-0,11-0,14	0,856
Наддомінантна	GG -TT	45,21±1,42	1,0	-	-
	GT	41,05±1,36	-0,09	-0,18-(-0,005)	0,037

*відносно генотипу GG

Що стосується дітей, то нами не отримано достовірних відмінностей у рівнях Ср.АТ серед дітей обстежуваних груп залежно від генотипу гена *eNOS* при різних моделях успадкування. Також нами не виявлено достовірного зв'язку між генотипами гена *eNOS* дітей із їхнім Ср.АТ в різних моделях успадкування (табл.5.22).

Цікавими виявилися дані щодо впливу генотипів гена *IL1B* на Ср.АТ дітей обстежених груп. Так, нами не виявлено достовірного зв'язку між генотипами матерів та Ср.АТ їх дітей у жодній моделі успадкування (табл.5.23).

Таблиця 5.22

**Асоціації генотипів гена *eNOS* (rs1799983 SNP) дітей із їхнім Ср.АТ
в різних моделях успадкування**

Модель	Генотип	СрАТ (мм рт. ст.) (M±m)	Coef	95 %ДІ	p
Кодомінантна	GG	44,52±2,14	1,0	-	-
	GT	42,36±1,09	-0,05	-0,14-0,04	0,308*
	TT	42,67±4,97	-0,08	-0,27-0,11	0,398*
Домінантна	GG	44,52±2,14	1,0	-	-
	GT-TT	42,39±1,07	-0,05	-0,14-0,04	0,282
Рецесивна	GG-GT	43,24±1,08	1,0	-	-
	TT	42,67±4,97	-0,04	-0,22-,014	0,695
Наддомінантна	GG-TT	44,25±1,92	1,0	-	-
	GT	42,36±1,09	-0,04	-0,13-0,05	0,393

*відносно генотипу GG

Таблиця 5.23

**Асоціації генотипів гена *IL1B* (C3953T, rs1143634) матерів із СрАТ
їхніх дітей в різних моделях успадкування**

Модель	Генотип	СрАТ (мм рт. ст.) (M±m)	Coef	95% ДІ	p
Кодомінантна	CC	43,61±1,36	1,0	-	-
	CT	42,92±1,57	-0,01	-0,11-0,08	0,795*
	TT	44,0±1,0	0,04	-0,26-0,34	0,815*
Домінантна	CC	43,61±1,36	1,0	-	-
	CT -TT	43,0±1,45	-0,01	-0,11-0,08	0,839
Рецесивна	CC-CT	43,42±1,06	1,0	-	-
	TT	44,0±1,0	0,03	-0,27-0,33	0,831
Наддомінантна	CC -TT	43,62±1,31	1,0	-	-
	CT	42,92±1,57	-0,01	-0,11-0,09	0,780

*відносно генотипу CC

У той же час, ми звертаємо увагу на наявність зворотного зв'язку рівня Ср.АТ дітей із їхнім генотипом СТ у кодомінантній моделі (СТ&СС) та наддомінантній моделі (СС-ТТ&СТ), а також у дітей із генотипом СТ-ТТ (СТ-ТТ&СС) у домінантній моделі. І хоча ми отримали достовірність на рівні значущості $p < 0,1$, ми звертаємо увагу на наші дослідження, які потребують подальшого вивчення на більшій категорії дітей (табл.5.24).

Таблиця 5.24

Асоціації генотипів гена *IL1B* (C3953T, rs1143634) дітей із їхнім СрАТ у різних моделях успадкування

Модель	Генотип	СрАТ (мм рт. ст.) ($M \pm m$)	Coef	95%ДІ	p
Кодомінантна	СС	42,0 $\pm$ 1,10	1,0	-	-
	СТ	46,0 $\pm$ 2,53	0,09	-0,006-0,19	0,066*
	ТТ	45,0 $\pm$ 4,1	0,06	-0,15-0,27	0,583*
Домінантна	СС	42,0 $\pm$ 1,10	1,0	-	-
	СТ-ТТ	42,0 $\pm$ 1,10	0,09	-0,008-0,18	0,072
Рецесивна	СС-СТ	43,11 $\pm$ 1,08	1,0	-	-
	ТТ	45,0 $\pm$ 4,1	0,02	-0,19-0,23	0,841
Наддомінантна	СС-ТТ	42,18 $\pm$ 1,05	1,0	-	-
	СТ	46,0 $\pm$ 2,53	0,09	-0,008-0,18	0,074

*відносно генотипу СС

Отже, упродовж раннього неонатального періоду саме поліморфізм материнських та неонатальних генів як *eNOS* (rs1799983 SNP), так і в *IL1B* (C3953T, rs1143634), зумовлюють стан дитини при народженні, її адаптацію до гіпоксичної події і, зрештою, впливають на тяжкість ГІЕ.

5.2. Вплив поліморфізму генів *eNOS* (rs1799983 SNP) та *IL1B* (C3953T, rs1143634) на метаболічний профіль немовлят із ГІЕ в ранньому неонатальному періоді

У розділі 3 висвітлено результати наших досліджень, які стосуються змін метаболічних маркерів при ГІЕ, зокрема показано, що в передчасно народжених немовлят із гіпоксією були достовірно вищі рівні АЛТ, АСТ, креатиніну на першу добу життя, рівень АСТ на шосту добу життя та достовірно вищі рівні нітратів і нітритів як серед передчасно народжених, так і доношених новонароджених із ГІЕ, порівняно з немовлятами без ГІЕ. Якщо вивченню причин АЛТ, АСТ, креатиніну присвячено значну кількість досліджень і доведено їхню роль у патогенетичних шляхах розвитку ГІЕ, то роль нітратів і нітритів, особливо в дітей, які народились від матерів із МС, остаточно не з'ясовано. Тому, завданням на цьому етапі дослідження стало вивчення зв'язку між поліморфізмом генів *eNOS* та *IL1B* та рівнями нітратів і нітритів у сечі немовлят на 2 добу життя дитини.

Дослідженням доведено відсутність достовірних асоціацій материнських та неонатальних генотипів гена *eNOS* (rs1799983 SNP) із рівнем нітритів у сечі в немовлят обстежуваних груп на 2 добу життя в усіх моделях успадкування (табл.5.25, рис.5.26).

Таблиця 5.25

Асоціації генотипів гена *eNOS* матерів із рівнем нітритів у сечі їхніх дітей у різних моделях успадкування[#]

Модель	Генотип	Нітрити, (нмоль/л) (M±m)	Coef	95 %ДІ	p
Кодомінантна	GG	1,72±0,201	1,0	-	
	GT	1,68±0,32	-0,008	-0,98-0,97	0,987*
	TT	1,82±0,20	0,17	-1,69-2,04	0,853*
Домінантна	GG	1,72±0,201	1,0	-	0,991
	GT-TT	1,70±0,27	0,005	-0,96-0,97	

Продовження таблиці 5.25

Рецесивна	GG- GT	1,69±0,25	1,0	-	0,819
	TT	1,82±0,20	0,14	-1,08-1,37	
Наддомінантна	GG-TT	1,76±0,11	1,0	-	0,892
	GT	1,68±0,32	-0,06	-0,87-0,75	

Примітки: # тут і далі табл.5.26-5.32 за множинним регресійним аналізом за Пуассоном після корекції на ГВ)

*відносно генотипу GG

Таблиця 5.26

Асоціації генотипів гена *eNOS* дітей із рівнем нітритів в їхній сечі в різних моделях успадкування

Модель	Генотип	Нітрити (нмоль/л) (M±m)	Coef	95 % ДІ	p
Кодомінантна	GG	1,82±0,304	1,0	-	-
	GT	1,67±0,29	-0,08	-1,03-0,87	0,873*
	TT	1,82±0,304	0,40	-1,89-2,70	0,729*
Домінантна	GG	1,82±0,304	1,0	-	0,884
	GT-TT	1,68±0,27	-0,07	-1,01-0,87	
Рецесивна	GG- GT	1,70±0,24	1,0	-	0,870
	TT	1,82±0,304	0,13	-1,48-1,75	
Наддомінантна	GG-TT	1,67±0,29	1,0	-	0,830
	GT	1,67±0,29	-0,09	-0,94-0,75	

*відносно генотипу GG

Що стосується гена *IL1B* (C3953T, rs1143634), то нами також не виявлено достовірного зв'язку між генотипами гена *IL1B* (C3953T, rs1143634) матерів із рівнем нітритів у сечі їхніх дітей в усіх моделях успадкування (табл.5.27).

Таблиця 5.27

**Асоціації генотипів гена *IL1B*) матерів із рівнем нітритів у сечі
їхніх дітей у різних моделях успадкування**

Модель	Генотип	Нітроти (нмоль/л) (M±m)	Coef	95% ДІ	p
Кодомінантна	СС	1,92±0,36	1,0	-	
	СТ	1,43±0,17	-0,36	-1,19-0,46	0,388*
	ТТ	1,68±0,31	0,14	-1,47-1,76	0,840
Домінантна	СС	1,92±0,36	1,0	-	0,388
	СТ-ТТ	1,43±0,17	-0,36	-1,18-0,46	
Рецесивна	СС- СТ	1,43±0,17	1,0	-	0,705
	ТТ	1,68±0,31-	0,41	-1,79-2,80	
Наддомінантна	СС-ТТ	1,92±0,36	1,0	-	0,388
	СТ	1,43±0,17	-0,36	-1,18-0,46	

*відносно генотипу СС

Нами не отримано достовірного зв'язку між генотипами гена *IL1B* (С3953Т, rs1143634) із нітритами в сечі дітей в усіх моделях успадкування (табл.5.28).

Таблиця 5.28

**Асоціації генотипів гена *IL1B* (С3953Т, rs1143634) дітей із рівнем
нітритів у їхній сечі в різних моделях успадкування**

Модель	Генотип	Нітроти (нмоль/л) (M±m)	Coef	95%ДІ	p
Кодомінантна	СС	1,85±0,33	1,0	-	-
	СТ	1,58±0,24	-0,24	-1,16-0,66	0,596*
	ТТ	0,912±0,35	-0,78	-2,90-1,33	0,468*
Домінантна	СС	1,85±0,33	1,0	-	0,472
	СТ-ТТ	1,47±0,23	-0,32	-1,19-0,55	
Рецесивна	СС- СТ	1,76±0,23	1,0	-	0,527

Продовження таблиці 5.28

	ТТ	0,912±0,35	-0,67	-2,76-1,41	
Наддомінантна	СС-ТТ	1,76±0,31	1,0	-	0,709
	СТ	1,58±0,24	-0,17	-1,07-0,73	

*відносно генотипу СС

Подібними виявилися й результати нашого дослідження щодо впливу поліморфних варіантів досліджуваних генів на рівень нітратів у сечі немовлят на 2 добу життя. Так, в усіх моделях успадкування констатовано відсутність достовірного зв'язку між генотипами гена *eNOS* (rs1799983 SNP) матерів та рівнем нітратів в сечі у їхніх дітей (табл.5.29).

Таблиця 5.29

Асоціації генотипів гена *eNOS* (rs1799983 SNP) матерів із рівнем нітратів у сечі їхніх дітей у різних моделях успадкування

Модель	Генотип	Нітрати (нмоль/л) (M±m)	Coef	95 %ДІ	p
Кодомінантна	GG	4,25±0,92	1,0	-	-
	GT	3,51±0,63	-0,16	-0,79-0,47	0,622*
	TT	4,10±0,15	0,29	-0,99-1,58	0,655*
Домінантна	GG	4,25±0,92	1,0	-	0,683
	GT-TT	3,60±0,53	-0,13	-0,75-0,49	
Рецесивна	GG- GT	3,67±0,52	1,0	-	0,493
	TT	4,10±0,15	0,29	-0,54-1,13	
Наддомінантна	GG-TT	4,19±1,14	1,0	-	0,437
	GT	3,51±0,63	-0,21	-0,75-0,32	

*відносно генотипу GG

Також відсутні достовірні асоціації між генотипами гена *eNOS* дітей із рівнем нітратів у їхній сечі на другу добу життя (рис.5.30).

Таблиця 5.30

Асоціації генотипів гена *eNOS* (rs1799983 SNP) дітей із рівнем нітратів у їхній сечі в різних моделях успадкування

Модель	Генотип	Нітрати (нмоль/л) (M±m)	Coef	95 %ДІ	p
Кодомінантна	GG	4,25±1,15	1,0	-	-
	GT	3,57±0,56	-0,15	-0,77-0,48	0,642*
	TT	3,95±1,1	0,92	-1,04-2,28	0,467*
Домінантна	GG	4,25±1,15	1,0	-	0,666
	GT-TT	3,6±0,52	-0,13	-0,76-0,49	
Рецесивна	GG- GT	3,71±0,49	1,0	-	0,680
	TT	3,95±1,1	0,23	-0,87-1,34	
Наддомінантна	GG-TT	4,18±0,82	1,0	-	0,552
	GT	3,57±0,56	-0,17	-0,73-0,39	

*відносно генотипу GG

Наші дослідження показали відсутність достовірних асоціацій між материнськими та неонатальними генотипами гена *IL1B* (C3953T, rs1143634) із рівнем нітратів у сечі дітей немовлят обстежуваних груп (табл. 5.31 та табл. 5.32)

Таблиця 5.31

Асоціації генотипів гена *IL1B* матерів із рівнем нітратів у сечі їхніх дітей у різних моделях успадкування

Модель	Генотип	Нітрати (нмоль/л) (M±m)	Coef	95%ДІ	p
Кодомінантна	CC	4,63±0,51	1,0	-	
	CT	3,53±0,47	-0,37	-0,93-0,17	0,180*
	TT	3,34±0,31	-0,35	-0,95-0,15	
Домінантна	CC	4,63±0,51	1,0	-	

Продовження таблиці 5.31

	СТ-ТТ	3,51±0,44	-0,33	-0,91-0,2	0,116
Рецесивна	СС- СТ	4,14±0,36			
	ТТ	3,34±0,31	0,36	-0,89-0,21	0,276
Наддомінантна	СС-ТТ	3,53±0,47	1,0	-	
	СТ	4,56±0,49	-0,44	-0,99-0,23	0,280

*відносно генотипу СС

Таблиця 5.32

Асоціації генотипів гена *IL1B* (С3953Т, rs1143634) дітей із рівнем нітратів у їхній сечі в різних моделях успадкування

Модель	Генотип	Нітрати (нмоль/л) (M±m)	Coef	95 % ДІ	p
Кодомінантна	СС	3,92±0,64	1,0	-	
	СТ	3,64±0,74	-0,20	-0,81-0,40	0,511*
	ТТ	2,13±0,85	-0,70	-2,09-0,68	0,321*
Домінантна	СС		1,0	-	0,355
	СТ-ТТ	3,39±0,66	-0,27	-0,85-0,31	
Рецесивна	СС- СТ	3,83±0,49	1,0	-	0,375
	ТТ		0,62	-1,99-0,75	
Наддомінантна	СС-ТТ	3,75±0,60	1,0	-	0,659
	СТ		-0,13	-0,73-0,46	

*відносно генотипу СС

Отже, розвиток ГІЕ не асоціюється з жодним генотипом досліджуваних генів, проте на розвиток тяжких неонатальних станів більшою мірою впливає наявність поліморфного генотипу *eNOS* (rs1799983 SNP) матері, ніж наявність таких генотипів у дитині, оскільки нами отримано достовірні зв'язки материнського поліморфного генотипу з такими показниками як потреба застосування респіраторної підтримки під час первинної реанімації, розвиток ДР, СН у неонатальному періоді та показниками, що характеризують системну

гемодинаміку дитини, а у дітей зв'язок тільки з СН та САТ на 1 добу життя. У той же час, аналізуючи зв'язки між поліморфними генотипами гена *IL1B* (C3953T, rs1143634) досліджуваними показниками, то материнський генотип асоціюється тільки з САТ, а неонатальний - зі Ср.АТ на 1 добі життя.

5.3. Вплив поліморфізму генів *eNOS* (rs1799983 SNP) та *IL1B* (C3953T, rs1143634) на клініко-метаболічний профіль немовлят із ГІУ ЦНС

Як показано в розділі 4, у 77,8% немовлят першої групи в 9 місячному віці був наявний діагноз ГІУ ЦНС та у 18,5% немовлят – затримка психомоторного розвитку. Тому саме ці два клінічні стани було обрано для вивчення зв'язку між їхньою наявністю та поліморфними генами в дитини. Дані, представлені в табл.5.33, свідчать про відсутність достовірних асоціацій між генотипами гена *eNOS* дітей обстежуваних груп із розвитком у них затримки психомоторного розвитку в 9-місячному віці за різними моделями успадкування.

Таблиця 5.33

Асоціації між генотипами гена *eNOS* дітей із затримкою психомоторного розвитку в 9-місячному віці в різних моделях успадкування

Модель	Генотип	Затримка так, n=5 n (%)	Затримка ні, n=22 n (%)	ВІШ (95 % ДІ)	P
Кодомінантна	GG	1 (20,0)	6 (27,27)	1,0	-
	GT	3 (60,0)	15 (68,18)	1,2 (0,08-73,3)	0,69,3
	TT	1 (20,0)	1 (4,55)	6,0 (0,04-54,7)	0,416
Домінантна	GG	1 (20,0)	6 (27,27)	1,0	0,739
	GT -TT	4 (80,0)	16 (72,73)	1,5 (0,14-16,27)	
Рецесивна	GG-GT	21 (95,45)	4 (80,0)	1,0	0,274
	TT	1 (20,0)	1 (4,55)	5,25 (0,3-102,4)	
Наддомінантна	GG -TT	2 (40,0)	7 (31,8)	1,0	0,727
	GT	3 (60,0)	15 (68,2)	0,7 (0,09-5,2)	

Примітка *відносно генотипу GG

Подібні результати отримані й при вивченні зв'язку між генотипами гена *IL1B* (C3953T, rs1143634) дітей із розвитком у них затримки психомоторного розвитку в 9-місячному віці в різних моделях успадкування (табл.5.34)

Таблиця 5.34

Асоціації між генотипами гена *IL1B* дітей із затримкою психомоторного розвитку у 9-місячному віці в різних моделях успадкування

Модель	Генотип	Затримка так, n=5 n (%)	Затримка ні, n=22 n (%)	ВШ (95 % ДІ)	P
Кодомінантна	CC	2 (40,0)	16 (72,73)	1,0	-
	CT	2 (40,0)	5 (22,7)	2,26 (0,14-25,65)	0,306
	TT	1 (4,55)	1 (20,0)	8,0 (0,07-66,5)	0,284
Домінантна	CC	2 (40,0)	0	1,0	0,161
	CT -TT	3 (60,0)	0	4,0 (0,53-30,16)	
Рецесивна	CC-CT	4 (80,0)	21 (95,45)	1,0	0,274
	TT	1 (20,0)	1 (4,55)	5,25 (0,27-102,4)	
Наддомінантна	CC -TT	3 (60,0)	17 (77,27)	1,0	0,434
	CT	2 (40,0)	5 (22,7)	2,27 (0,29-17,57)	

Примітка *відносно генотипу CC

Надалі проаналізовано зв'язки між генотипами досліджуваних генів та наявністю в дітей у 9-місячному віці ГІУ ЦНС. Так, за нашими даними відсутній достовірний зв'язок між наявністю в дитини ГІУ ЦНС із досліджуваними генотипами гена *eNOS* (rs1799983 SNP) та гена *IL1B* (C3953T, rs1143634) у жодній моделі з досліджуваних моделей успадкування (табл.5.35 та табл.5.36).

Таблиця 5.35

**Асоціації між генотипами гена *eNOS* дітей із ГІУ ЦНС у різних
моделях успадкування**

Модель	Генотип	ГІУ ЦНС так, n=21 n (%)	ГІУ ЦНС ні, n=6 n (%)	ВШ (95 % ДІ)	P
Кодомінантна	GG	6 (28,6)	1 (16,7)	1,0	
	GT	14 (66,7)	4 (66,7)	0,58 (0,05-6,37)	0,659
	TT	1 (4,76)	1 (16,7)	0,16 (0,005-5,45)	0,314
Домінантна	GG	6 (28,6)	1 (16,7)	1,0	0,563
	GT -TT	15 (71,4)	5 (83,33)	0,5 (0,05-5,22)	
Рецесивна	GG-GT	20 (95,2)	5 (83,3)	1,0	0,355
	TT	1 (4,76)	1 (16,7)	0,25 (0,01-4,73)	
Наддомінантна	GG -TT	7 (33,3)	2 (33,3)	1,0	1,00
	GT	14 (66,7)	4 (66,7)	1,0 (0,14-6,85)	

Примітка *відносно генотипу GG

Таблиця 5.36

**Асоціації між генотипами гена *IL1B* дітей із ГІУ ЦНС у різних
моделях успадкування**

Модель	Генотип	ГІУ ЦНС так, n=21 n (%)	ГІУ ЦНС ні, n=6 n (%)	ВШ (95 % ДІ)	P
Кодомінантна	CC	14 (66,67)	4 (66,67)	1,0	-
	CT	6 (28,6)	1 (16,67)	1,71 (0,15-18,7)	0,659
	TT	1 (4,76)	1 (16,67)	0,28 (0,01-5,66)	0,411
Домінантна	CC	14 (66,67)	4 (66,67)	1,0	1,0
	CT -TT	7 (33,3)	2 (33,3)	1,0 (0,15-6,85)	
Рецесивна	CC-CT	20 (95,24)	5 (83,33)	1,0	0,355
	TT	1 (4,76)	1 (16,67)	0,25 (0,0-4,72)	
Наддомінантна	CC -TT	15 (71,43)	5 (83,3)	1,0	0,563
	CT	6 (28,6)	1 (16,67)	2,0 (0,19-20,9)	

Примітка *відносно генотипу CC

Для вивчення зв'язку між варіантами генів *eNOS* та концентрацією нітратів, нітритів, МДА та сіалових кислот у сечі дітей було сформовано дві групи. Першу групу (n=21) склали діти – носії алеля Т гена *eNOS* (G894T, rs1799983), а другу групу (n=9) – діти з генотипом GG. Для вивчення зв'язку між варіантами генів *IL1B* та концентрацією нітратів, нітритів, МДА та сіалових кислот у сечі дітей також сформовано дві групи. Першу групу (n=11) склали діти – носії алеля Т гена *IL1B* (C3953T, rs1143634), а другу групу (n=19) – діти з генотипом CC.

Дослідження показало відсутність достовірних відмінностей у рівнях нітратів, нітритів, сіалових кислот та МДА в дітей у 6 місяців життя з різними варіантами генів *eNOS* (G894T, rs1799983) (табл. 5.37).

Таблиця 5.37

Концентрація нітритів, нітратів, МДА та сіалових кислот у сечі дітей залежно від генотипу гена *eNOS* у домінантній моделі, М (95% ДІ)

Показники	Генотип GT або TT (n=21)	Генотип GG (n=9)	p
Нітрити сечі (нмоль/л)	2,09 (1,68-2,52)	2,06 (1,19-2,92)	0,929
Нітрати сечі (нмоль/л)	4,15 (3,32-4,98)	4,01 (2,25-5,78)	0,8780
МДА (мкмоль/л)	2,26 (1,53-2,98)	1,78 (1,00-2,56)	0,3406
Сіалові кислоти (ммоль/л)	0,19 (0,13-0,26)	0,29 (0,07-0,51)	0,3626

Нами не виявлено достовірних відмінностей у рівнях нітритів, нітратів та МДА в сечі обстежуваних дітей залежно від генотипів гена *IL1B* (C3953T, rs1143634), проте слід звернути увагу на вищу (на рівні $p < 0,1$) концентрацію сіалових кислот у дітей із генотипом CC, ніж у дітей із генотипом CT або TT (табл.5.38).

Концентрація нітратів, нітритів, МДА та сіалових кислот у сечі дітей залежно від генотипу гена *IL1B* у домінантній моделі, М (95% ДІ)

Показники	Генотип СТ або ТТ (n=11)	Генотип СС (n=19)	p
Нітрити сечі (нмоль/л)	2,07 (1,45-2,69)	2,09 (1,61-2,58)	0,9493
Нітрати сечі (нмоль/л)	4,09 (2,83-5,34)	4,12 (3,14-5,11)	0,959
МДА (мкмоль/л)	2,00 (1,05-2,95)	2,18 (1,46-2,9)	0,7455
Сіалові кислоти (ммоль/л)	0,15 (0,06-0,24)	0,27 (0,16-0,38)	0,077

У нашому дослідженні рівень сіалових кислот у малюків із генотипом СС гена *IL1B* (С3953Т, rs1143634) був дещо вищим, ніж у малюків, які є носіями Т-алелі даного гена. На сьогодні відомо, що сіалові кислоти є компонентами глікопротеїнів і гліколіпідів, які входять до складу клітинних мембран, і їхнє вивільнення в кровоток та екскреція з сечею можуть бути ознакою пошкодження тканин під час гіпоксії. Також проведені клінічні та експериментальні дослідження демонструють, що сіалові кислоти є ключовим регулятором біології імунної клітини, від кровотворення до ефекторних функцій, при цьому даний метаболіт із потужними біофізичними характеристиками динамічно модулюється під час розвитку ЦНС [116, 117, 254]. Сіалові кислоти можуть інгібувати активацію комплементу шляхом модуляції ключових функцій системи комплементу під час імунного контролю та гомеостазу вродженої імунної відповіді ЦНС [16], зв'язують та буферизують нейротрофічні фактори, фактори росту, нейротрансмітери та цитокіни [113, 123]. Тобто ми припускаємо, що носії Т-алелю можуть бути більш сприйнятливими до реалізації дії травми, інфікування та інших патологічних станів.

Ураховуючи особливості когорти пацієнтів – неможливість повторних заборів крові в новонароджених дітей із міркувань безпеки пацієнта та враховуючи принципи біоетики, визначення показників обміну оксиду азоту

концентрації МДА та сіалових кислот у сечі може бути корисним методом для оцінки оксидативного стресу в немовлят та моніторингу відповіді на новітні впроваджені методи лікування ГІЕ.

Висновки до розділу 5

1. Показано відсутність достовірних зв'язків наявності в дитини ГІЕ та/або ГІУ ЦНС та/або затримки психомоторного розвитку з жодним із материнських та неонатальних функціональних поліморфічних генотипів *eNOS*, rs1799983 (G894T) та *IL1 β* , RS1143634 (C3953T) генів у досліджуваних моделях успадкування.

2. Шанси дитини, які народилась від матері з генотипом ТТ гена *eNOS*, rs1799983 (G894T), у застосуванні ШВЛ під час первинної реанімації новонароджених є вищими, ніж у дітей, які народились від матерів із генотипами GG-GT у рецесивній моделі успадкування (ТТ& GG-GT) – ВШ становить 6,30 (95% ДІ 1,18-33,68), $p=0,031$.

3. Шанси дитини, яка народилась від матері з генотипом ТТ гена *eNOS*, rs1799983 (G894T), мати дихальні розлади в ранньому неонатальному періоді є вищими, ніж у дітей, які народились від матерів із генотипами GG-GT у рецесивній моделі успадкування (ТТ& GG-GT) – ВШ становить 12,21 (95% ДІ 2,67-55,83), $p=0,001$, у кодомінантній моделі успадкування GT & GG - ВШ становить 8,27 (1,74-39,26), $p=0,008$.

4. Шанси дитини з генотипом ТТ гена *eNOS*, rs1799983 (G894T) мати дихальні розлади в ранньому неонатальному періоді є вищими, ніж у дітей із генотипами GG-GT у рецесивній моделі успадкування (ТТ& GG-GT) – ВШ становить 5,05 (95% ДІ 1,01-25,22), $p=0,048$.

5. Шанси дитини, які народилась від матері з генотипом ТТ гена *eNOS*, rs1799983 (G894T), мати СН у ранньому неонатальному періоді є вищими, ніж у дітей, які народились від матерів із генотипами GG-GT у рецесивній моделі успадкування (ТТ& GG-GT) – ВШ становить 5,66 (95% ДІ 1,16-27,43), $p=0,031$. Відповідно, в наддомінантній моделі успадкування шанси дитини, яка народилась від матерів із GT є нижчими за у дітей, які народились від матерів

із GG -ТТ генотипами – ВШ становить 0,09 (95% ДІ 0,01-0,80), $p=0,032$, а також у кодомінантній моделі успадкування шанси дитини, яка народилась від матерів із GT є нижчими за дітей, які народились від матерів із GG генотипом – ВШ становить 0,11 (0,01-1,01), $p=0,052$.

6. Немовлята, які народились від матерів із генотипом GT *eNOS* гена, мають достовірно нижчий показник САТ, і достовірний зворотній зв'язок відносно дітей, які народились від матерів із генотипом GG кодомінантній моделі успадкування, після корекції на ГВ ($p=0,053$) та наддомінантній моделі успадкування, $p=0,058$. Подібні зміни отримані і для гена *IL1 β* (C3953T, rs1143634), оскільки виявлено достовірний зворотній зв'язок за множинним регресійним аналізом за Пуасоном (після корекції на ГВ) між САТ та материнським генотипом СТ гена *IL1 β* у кодомінантній моделі ($p=0,028$), у доміантній моделі ($p=0,036$), та в наддомінантній моделі ($p=0,028$).

7. Немовлята, які народились від матерів із генотипом GT *eNOS* гена, мають достовірно нижчий показник СрАТ, і достовірний зворотній зв'язок відносно дітей, які народились від матерів із генотипом GG -ТТ наддомінантній моделі успадкування, після корекції на ГВ ($p=0,037$).

8. Немовлята з генотипом СТ гена *IL1 β* (C3953T, rs1143634) мають достовірно нижчий СрАТ у наддомінантній, доміантній та кодомінантній моделях успадкування на рівні достовірності $p<0,1$.

9. Показано відсутність достовірних зв'язків між рівнями нітратів у сечі дітей на другу добу життя та в 6-місячному віці з жодним із материнських та неонатальних функціональних поліморфічних генотипів гена *eNOS*, rs1799983 (G894T) та гена *IL1 β* , RS1143634 (C3953T) генів у досліджуваних моделях успадкування.

10. Немовлята з генотипом СС гена *IL1 β* (C3953T, rs1143634) мають вищі рівні сіалових кислот у крові на 6 місяць життя, ніж немовлята з генотипом СТ або ТТ на рівні достовірності $p<0,1$.

Матеріали розділу опубліковано в наукових працях:

1. Cherniavska Y., Davydenko A., Pokhylko V., Fishchuk L., Rossokha Z. Preliminary study of the influence of maternal and neonatal *NOS3* (*rs1799983*), *IL1B* (*rs1143634*) genes variants and their intergenic interaction on the development of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns in the context of treatment planning. *Wiadomości Lekarskie Medical Advances*. 2024. 77(12 VOLUME LXXVII, ISSUE 12, DECEMBER. P. 2373–2380.
2. Давиденко А.В. Генний поліморфізм як предиктор розвитку захворюваності у дітей. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2022 (22):3-4. С. 225-230. doi: 10.31718/2077-1096.22.3.4.225
3. Давиденко А.В., Похилько В.І. Особливості неонатального періоду у новонароджених з поліморфними варіантами гена *eNOS*. Матеріали конгресу анестезіологів України КАН 2023. *Pain, anaesthesia & intensive care*.2023 (3):104. С. 71.
4. Давиденко А.В. Роль поліморфізму гена *eNOS* в розвитку гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. Матеріали конгресу анестезіологів України КАН 2022. *Pain, anaesthesia & intensive care*. 2022 (3):100. С. 42.
5. Похилько В. І., Ковальова О. М., Цвіренко С.М., Чернявська Ю. І., Давиденко А. В. Вивчення впливу поліморфізму гена *eNOS* і показників обміну оксиду азоту у передчасно народжених дітей та неонатальні наслідки від матерів з метаболічним синдромом. Програма науково-практичної конференції з міжнародною участю «Новітні технології в педіатричній науці, практиці, сімейній медицині та освіті» присвячена пам'яті академіка НАМН України Б.Я. Резніка, 18-20 квітня 2024 р., Одеса, 2024.С.10.
6. Похилько В.І., Давиденко А.В., Россоха З.І., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І. Роль материнсько-фетальних міжгенних взаємодій *eNOS* (*rs1799983*) та *IL1B* (*rs1143634*) у розвитку гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у новонароджених. Програма XXVI Всеукраїнської

науково-практичної конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання), 18 – 20 вересня 2024 р. Київ, 2024. С.17.

7. Davydenko AV, Pokhylko VI. Особливості неонатального періоду у новонароджених з поліморфними варіантами гена *eNOS*. Матеріали конгресу анестезіологів України КАН 2023. *Pain, anaesthesia & intensive care*. 2023;3(104):71.

РОЗДІЛ 6

ОБГОВОРЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ТА ОБГРУНТУВАННЯ УДОСКОНАЛЕНОГО АЛГОРИМУ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ДІТЬМИ З ГІУ ЦНС, ЯКІ НАРОДИЛИСЬ ВІД МАТЕРІВ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

6.1. Прогнозування розвитку ГІЕ в немовлят обстежуваних груп упродовж раннього неонатального періоду та удосконалені компоненти діагностично-лікувального алгоритму

Як було показано в розділі 1, розвиток гіпоксичних уражень головного мозку залишається в центрі уваги вчених упродовж багатьох років. З'являються все нові і нові біомаркери прогнозування подальших уражень головного мозку, встановлюються нові патофізіологічні шляхи, які пояснюють розвиток тих чи інших наслідків гіпоксичного ураження під час пологів, приділяючи значну роль епігенетичному імпринтингу. Зважаючи на дані науковців щодо поширення жінок із МС серед вагітних, дослідження такого плану стають ще більш актуальними. Метою нашого дослідження стало встановлення ролі оксиду азоту, ПОЛ та генів, які його кодують, у пролонгації гіпоксичного ураження ЦНС у немовлят після ГІЕ. За своїм дизайном наше дослідження було проспективним, але на кожному етапі було визначенні свої завдання, виконання яких потребувало застосування досліджень типу «випадок-контроль». Зважаючи на неоднорідність групи дітей за ГВ для коректної інтерпретації отриманих даних було застосовано множинний логістичний регресійний аналіз із обов'язковою корекцією на ГВ.

У розділі 3 показано, що матері дітей із ГІЕ достовірно частіше мали ускладнений перебіг вагітності, такі як прееклампсія та анемія, а також ускладнений перебіг пологів, такі як слабкість пологової діяльності, відшарування плаценти, амніотомія. Матерям немовлят, які мали ГІЕ, частіше виконувалась операція кесаревого розтину. Що стосується клінічних проявів ГІЕ в їхніх дітей, то клінічна картина була поліорганною, причому як у

доношених, так і у передчасно народжених дітей, проте з деякими відмінностями між цими групами дітей у частоті розвитку визначених нами станів. Цілком логічно, що найпоширенішою патологією були прояви з боку нервової системи. Так, частота синдрому пригнічення, судом як серед доношених так і серед передчасно народжених були майже однаковими. За даними нейросонографічного дослідження в доношених немовлят відносно передчасно народжених немовлят достовірно частіше виявляли перивентрикулярний набряк. Крім того, розподіл значень показника ІР передньомозкової артерії показав, що серед передчасно народжених дітей його значення наближалися до максимальних значень або до мінімальних, проте серед доношених новонароджених даний показник наближався до серединних значень. При виписці зі стаціонару розподіл ІР дещо змінювався, і у передчасно народжених немовлят із ГІЕ середнє значення даного показника ставало вже достовірно вищим за аналогічний показник доношених немовлят.

На другому місці за частотою були дихальні розлади, причому частота розвитку даного синдрому, частота застосування респіраторної підтримки, а також її тривалість достовірно не відрізнялися між доношеними та передчасно народженими дітьми.

На третьому місці за частотою зафіксовано серцево-судинну недостатність, яка достовірно частіше діагностувалася в доношених немовлят, ніж у передчасно народжених (46,7% проти 13,3%, $p=0,026$). Підтверджує це і зміни СрАТ, значення якого визначалось як середнє усіх вимірів у однієї дитини упродовж першої доби. Так, у групі передчасно народжених немовлят із ГІЕ даний показник був достовірно вищим за аналогічний показник у групі передчасно народжених немовлят без ГІЕ, $p<0,001$, у той час у групі доношених дітей таких відмінностей не отримано. Якщо аналізувати гемодинамічні зміни за даними ехокардіографії, то в групі передчасно народжених немовлят із ГІЕ фракція викиду та скоротлива здатність міокарда були достовірно вищими за аналогічні показники в групі передчасно народжених дітей без ГІЕ, у групі доношених немовлят таких відмінностей не

виявлено. Отже, за нашими даними системна гемодинаміка доношених немовлят є більш чутливою до дії гіпоксії, ніж системна гемодинаміка передчасно народжених немовлят.

Отримані дані дають підстави вважати, що ГІЕ в доношених немовлят супроводжується комплексом уражень інших органів та систем, у той час як у передчасно народжених дітей більшість клінічних проявів стосується нервової системи. Ми вважаємо, що при появі таких симптомів у передчасно народжених немовлят слід урахувати перш за все гіпоксичний генез таких проявів, а не пояснювати їх тільки незрілістю органів та систем, оскільки несвоєчасні виявлення та корекція ранніх проявів можуть призвести до розвитку віддалених несприятливих наслідків.

Для вирішення одного із завдань нашого дослідження, а саме розроблення прогностичної моделі розвитку ГІЕ в доношених та передчасно народжених немовлят, було дослідження їхнього метаболічного профілю, який також підтверджує поліорганні прояви ГІЕ.

Нами виявлено, що на першу добу життя в передчасно народжених немовлят із ГІЕ рівень АСТ та АЛТ був достовірно вищим за передчасно народжених немовлят без ГІЕ. У той же час у доношених немовлят рівні АЛТ та АСТ були вже майже однаковими й достовірно не відрізнялися в дітей за умови наявності або відсутності ГІЕ. Проте на 6 добу життя вже спостерігалися достовірно вищі рівні АСТ серед доношених немовлят із ГІЕ, відносно немовлят без ГІЕ ($p=0,034$), що свідчить, на нашу думку, про пролонгацію дії гіпоксичного ураження та зниження компенсаторних можливостей дитини в протидії гіпоксії.

Ураховуючи наші дослідження щодо поліорганних ушкоджень при гіпоксичному ураженні нашу увагу привернуло питання щодо вивчення ролі оксиду азоту в патогенетичних шляхах розвитку ГІЕ та її клінічних проявах, оскільки судинна перебудова при народженні вимагає взаємодії декількох вазоактивних медіаторів, основним із яких є оксид азоту. Крім того, даний метаболіт поряд із іншими (інтерлейкіни, фактор некрозу пухлини альфа,

вільні радикали) відграє ключову роль і в проникненні ГЕБ унаслідок гіпоксії [231]. Зважаючи на це, ми дослідили рівень нітратів/нітритів у сечі серед немовлят обстежених груп.

У нашому дослідженні рівень нітритів у сечі в передчасно народжених немовлят із ГІЕ був достовірно вищим за рівень нітратів передчасно народжених немовлят без ГІЕ ($p=0,025$), подібні зміни нами отримано і для доношених немовлят – вищий рівень нітритів у немовлят із ГІЕ, ніж у доношених немовлят без ГІЕ. Що стосується нітратів, то констатовано їхній достовірно вищий рівень у групі передчасно народжених немовлят із ГІЕ, ніж у групі немовлят без ГІЕ. Проте серед доношених немовлят таких відмінностей нами не отримано.

Грунтуючись на отриманих даних, ми розробили прогностичні моделі розвитку ГІЕ в ранньому неонатальному періоді. Після аналізу метаболічних маркерів щодо розвитку ГІЕ, з'ясувалося, що після корекції на ГВ та активність АЛТ або АСТ, рівень як нітратів, так і нітритів у сечі є достовірними прогностичними маркерами розвитку ГІЕ у передчасно народжених та у доношених немовлят. (табл.6.1, табл.6.2).

Таблиця 6.1

**Прогностичні моделі розвитку ГІЕ, що базуються на визначенні
нітратів у сечі**

	ВШ (95% ДІ)	β (95% ДІ)	p
<i>I модель</i>			
Нітрати	208,2 (1,17- 3712,5)	5,33 (0,15- 10,52)	0,044
ГВ (тижні)	0,611 (0,31-1,21)	-0,49 (-1,17-0,19)	0,159
АЛТ	0,634 (0,38-1,05)	-0,45 (-0,95-0,05)	0,076
<i>II модель</i>			
Нітрати	3,18 (1,09-9,266)	1,16 (0,09-2,23)	0,033
ГВ (тижні)	0,98 (0,95-1,02)	-0,05 (-0,34-0,25)	0,736
АСТ	0,95 (0,71-1,27)	-0,01 (-0,05-0,02)	0,459

Таблиця 6.2

**Прогностичні моделі розвитку ГІЕ, що базуються на визначення
нітритів у сечі**

	ВШ (95% ДІ)	β (95% ДІ)	p	Площа над ROC
<i>III модель</i>				
Нітрити	1,86 (1,80-1,92)	157,2 (129,5-184,8)	0,000	0,8966
ГВ (тижні)	0,0002 (0.00018-0.0003)	-8,23 (-8,61-(-7,85))	0,0001	0,411
АЛТ	0,0004 (0.000061-0.0035)	-7,67 (-9,69-(-5,63))	0,00006	0,1923
<i>IV модель</i>				
Нітрити	3,18 (1,09-9.266)	4,64 (1,17-8,10)	0,009	0,8966
ГВ (тижні)	0,98 (0,95-1.02)	-0,19 (-0,61-0,23)	0,381	0,411
АСТ	0,95 (0.71-1.27)	-0,006 (-0,05-0,04)	0,765	0,3678

Як показано на рис. 6.2 найвищу площу під ROC кривою має прогностична модель, що містить рівень нітритів, активність АСТ та ГВ дитини, на тлі досить високих значень в інших досліджуваних прогностичних моделях.

Якщо аналізувати операційні характеристики прогностичних моделей, то як свідчать дані, представлені у табл.6.3., найвищі чутливість, специфічність, ППЗ, НПЗ констатовано в четвертій прогностичній моделі, яка містить такі критерії: рівень нітритів у сечі, ГВ та АСТ.

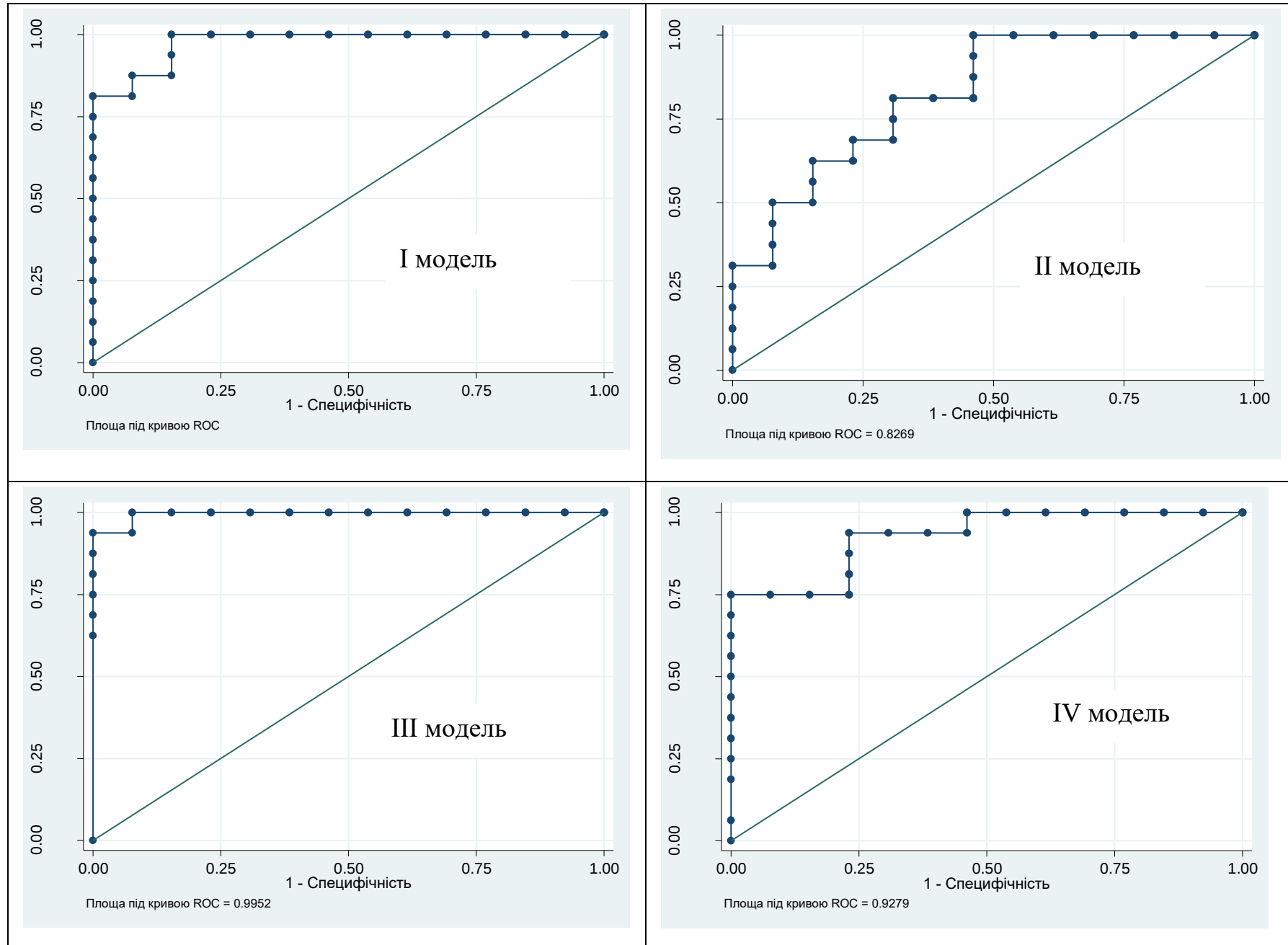


Рис. 6.1. ROC - криві прогностичних моделей (I-IV)

Таблиця 6.3

**Операційні характеристики прогностичних моделей щодо розвитку
ГІЕ (%)**

	I модель	2 модель	3 модель	4 модель
Чутливість	75,0	93,75	75,0	93,75
Специфічність	69,23	84,62	76,92	92,31
Позитивне предиктивне значення	75,00	88,24	80,00	93,75
Негативне предиктивне значення	69,23	91,67	71,43	92,31
Коректно класифіковане	72,41	89,66	75,86	93,10

Кращу діагностичну цінність визначення нітритів відносно нітритів підтверджує і порівняння ROC кривих щодо прогнозування розвитку ГІЕ окремо за рівнем нітратів та нітритів. Як свідчать дані, представлені на рис.6.2, рівень нітритів має достовірно більшу площу під ROC кривою.

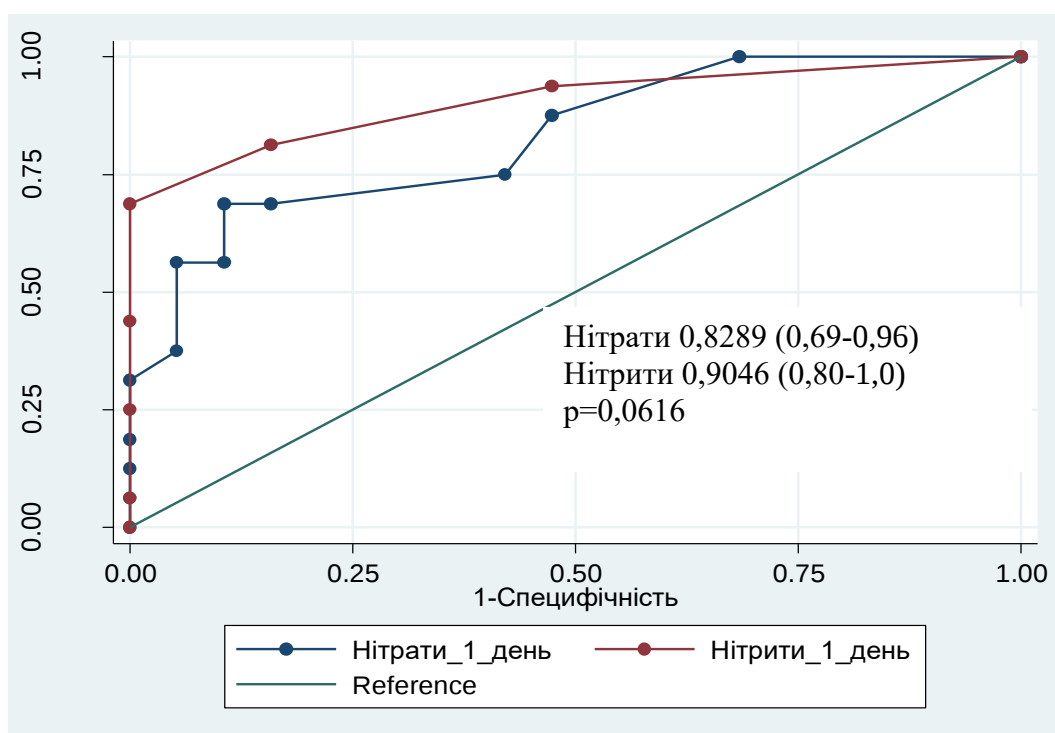


Рис.6.2. ROC криві визначення нітратів та нітритів у сечі на 2 добу життя дитини в прогностичній моделі розвитку ГІЕ

Отже, з досліджуваних моделей достовірними факторами ризику розвитку ГПЕ є рівень нітритів та рівень АЛТ. Ми припускаємо, що саме вищий рівень АЛТ може бути зумовлений наявним МС матері, оскільки в недавніх наукових роботах показано, що макросомний розвиток плода можна передбачити за аномальними результатами АЛТ у першому триместрі вагітності [255]. Тому новонароджені, які народилися з ГПЕ від матерів із МС потребують обов'язкового контролю АЛТ та АСТ під час раннього неонатального періоду. Крім того, визначення нітритів у сечі є оптимальним біомаркером щодо прогнозування розвитку ГПЕ упродовж раннього неонатального періоду.

6.2. Прогнозування розвитку неврологічних наслідків у немовлят обстежуваних груп упродовж першого року життя та удосконалення катамнестичного спостереження за дітьми, які мали ГПЕ після народження

Спостереження за немовлятами, які мали ГПЕ було продовжено упродовж перших 9 місяців життя.

Дослідження показало, що серед групи передчасно народжених немовлят 88,24% мали ГПУ ЦНС, а серед доношених – 60%, і хоча ми не отримали достовірних відмінностей у частоті даного стану між обстежуваними групами, що може бути зумовлено у тому числі й малою вибіркою дітей, ми акцентуємо увагу на важливості спостереження безпосередньо за передчасно народженими дітьми. Ми не отримали відмінностей між доношеними й передчасно народженими дітьми в розвитку такого стану як затримка психомоторного розвитку (відповідно 17,65 % та 20,0 %) та вентрикулоділяція (11,76% та 10,0%). Серед групи доношених дітей у однієї дитини розвинулась епілепсія, у іншій однієї дитини – гідроцефальний синдром.

Цікавими виявилися дані, що стосуються фізичного розвитку немовлят. Так, у немовлят першої групи медіанне значення перцентилі маси тіла при

народженні було достовірно більшим за перцентилі дітей другої групи – відповідно 94,5 % проти 61%, $p < 0,001$. У той же час, при порівнянні середнього значення перцентилі показника співвідношення маси до довжини в дітей обстежуваних груп при народженні, ми не отримали достовірних відмінностей його значень між дітьми першої групи та другої груп.

У шестимісячному віці міжквартильний інтервал перцентилі показника співвідношення маси до довжини в дітей першої групи був достовірно більшим за аналогічний показник дітей першої групи, що свідчить про більші варіації й наявність, таким чином, немовлят як із великими, так і малими його значеннями. У той час показник перцентилі маси тіла достовірно не відрізнявся між дітьми обстежуваних груп. Таким чином, оцінювання фізичного розвитку немовлят за шкалою співвідношення маси до довжини є кращим інструментом для спостереження за немовлятами з ГПЕ, які народилися від матерів із МС.

Дослідженням виявлено несприятливу динаміку упродовж перших 9 місяців життя кількості немовлят із ГПЕ, які народилися від матерів із МС, і які мають відхилення у фізичному розвитку, зокрема зростаючою є динаміка кількості дітей, більше за 80%, оцінених за шкалою співвідношення маси до довжини за стандартами ВООЗ, у 1 групі на тлі достовірного зменшення кількості таких дітей у 2 групі, а також сталою залишається відсоткова кількість дітей 1 групи, які були оцінені $\leq 10\%$, на тлі достовірного зменшення кількості таких дітей у 2 групі. Отже поєднання МС матері та ГПЕ дитини призводить до появи відхилень у фізичному розвитку дітей упродовж перших 9 місяців життя.

Зважаючи на мету дослідження нами було проаналізовано та побудовані прогностичні моделі розвитку ГІУ ЦНС у немовлят у 9 місячному віці. Для цього проведено було множинний логістичний регресійний аналіз скоригований на ГВ дитини при народженні. З'ясувалось, що достовірними факторами ризику ГІУ ЦНС є оцінка за шкалою Апгар на 5 хв. життя та застосування ШВЛ

Таблиця 6.4

Прогностичні моделі розвитку ГІУ ЦНС немовлят у 9 місячному віці

Фактори ризику	ВШ (95% ДІ)	β (95% ДІ)	p
Оцінка за шкалою Апгар	0,71 (0,51-0,99)	-0.34 (-0.67-(-0.01))	0,043
ШВЛ	3,81 (1,26-11,47)	1,34 (0,23-2,44)	0,018
Анемія матері	0,17 (0,01-1,51)	-1,7 (-3,92-0,413)	0,113
_cons	1.41 (0.12-15.63)	0.34 (-2.05-2.47)	0,777

Операційні характеристики даної прогностичної моделі є такими: площа над ROC 0,8044 (рис.6.3), чутливість 0%, специфічність 100%, ППЗ – 0%, НПЗ – 80% коректно класифіковане 84,44%.

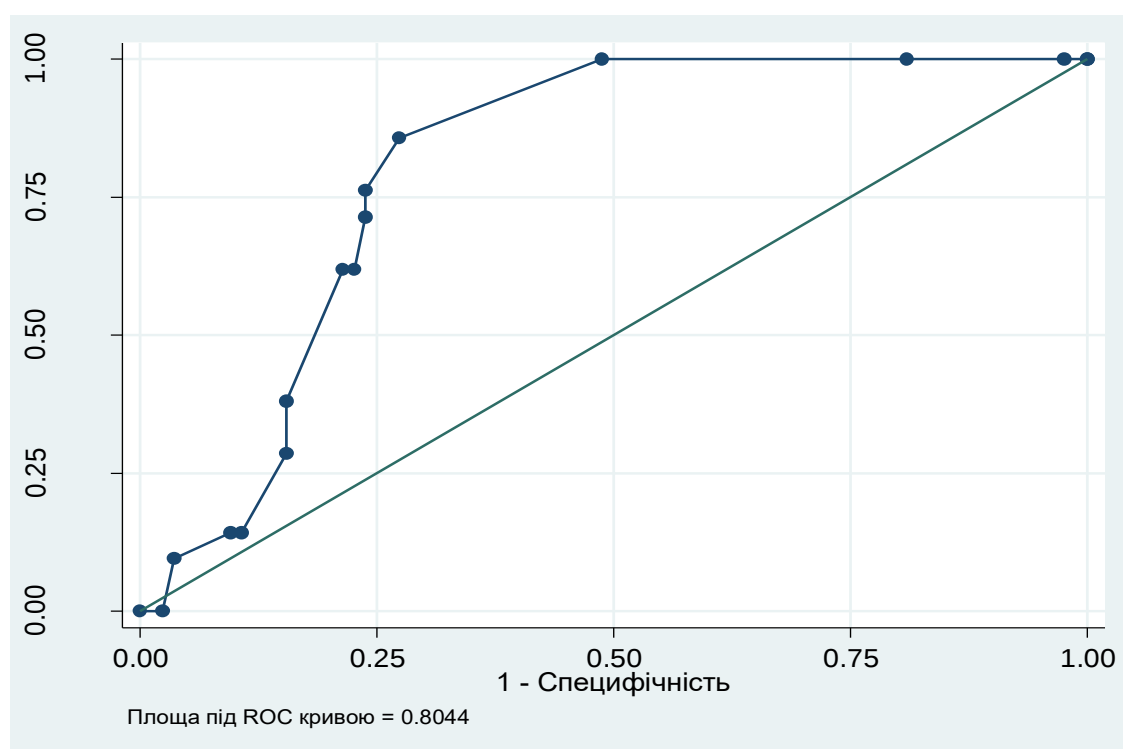


Рис.6.3. ROC крива прогностичної моделі розвитку ГІУ ЦНС у немовлят у 9 місячному віці

Наше дослідження показало досить вагому кількість дітей, які в 9 місячному віці мали затримку нервово-психічного розвитку. З'ясувалось, що найбільшу прогностичну значущість мають оцінка за шкалою Апгар та

тривалість ШВЛ. Усі діти із затримкою нервово-психічного розвитку мали ШВЛ, гіпертензію, синдром м'язової дистонії, тому надалі ці показники були виключено з прогностичних моделей.

Таблиця 6.5

**Прогностичні моделі розвитку затримки нервово-психічного
розвитку немовлят у 6-9 місячному віці**

	ВШ (95% ДІ)	β (95% ДІ)	p	Площа над ROC
<i>I модель</i>				
Апгар на 5 хв.	0,81 (0,30-2,18)	-0,21 (-1,19-0,78)	0,683	-
ШВЛ_тривалість	1,31 (1,01-1,69)	0,27 (0,01-0,53)	0,039	-
_cons	0,06 (0,00001-2220,9)	-2,68 (-10,76-5,39)	0,515	-
Площа над ROC моделі				0,9170
<i>II модель</i>				
ШВЛ_тривалість	1,35 (1,11-1,65)	0,31 (0,11-0,50)	0,002	
_cons	0,01 (0,002-0,069)	-4,35 (-6,02-(-2,66))	0,000	0,9180
Площа над ROC моделі				0,9180

Порівняння діагностичної цінності окремих достовірних прогностичних коефіцієнтів показало, що тривалість ШВЛ має кращу діагностичну цінність, ніж оцінка за шкалою Апгар, оскільки площа під ROC кривою при застосуванні шкали Апгар становить 0,1893 (0,053-0,325), а при застосуванні тривалості ШВЛ – 0,7479 (0,614-0,882), $p < 0,001$ (рис.6.4).

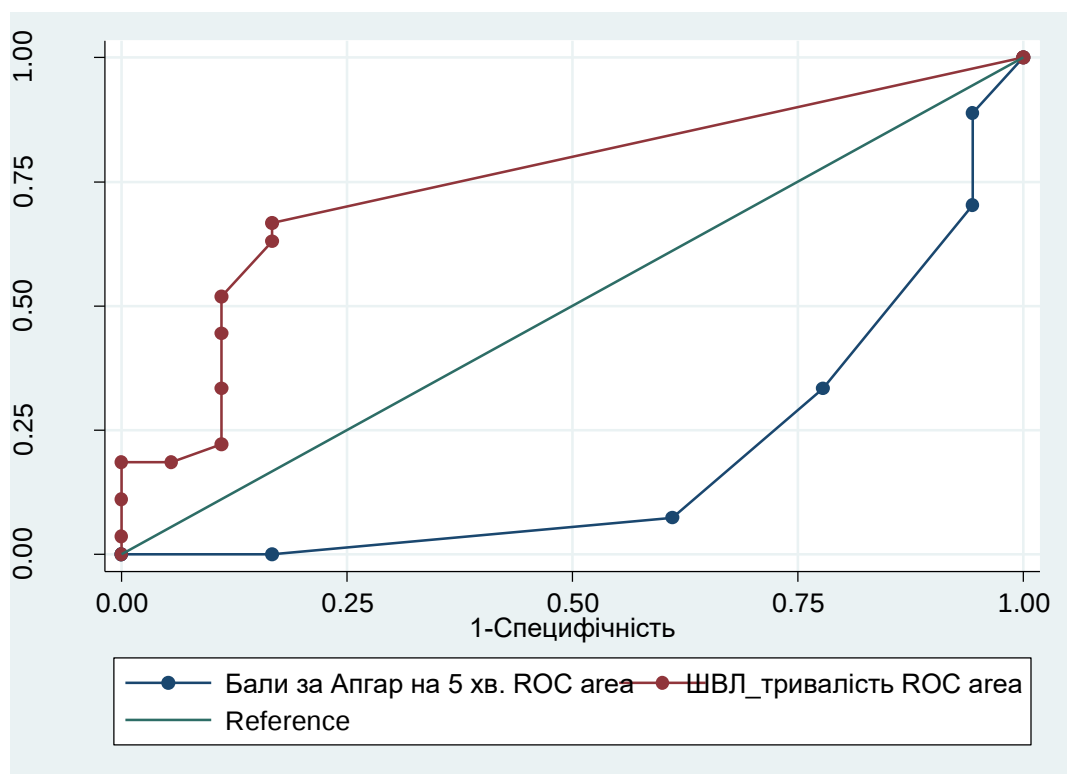


Рис. 6.4. ROC криві балів за Апгар та тривалості ШВЛ щодо розвитку ГІУ ЦНС у 9 місяців життя дитини

Що стосується метаболічних змін у немовлят 6-9 місячного віку, то з'ясувалося, що в малюків із ГІУ ЦНС концентрація нітратів та нітритів була значно вищою, ніж у дітей без ГІУ ЦНС. Слід підкреслити, що рівні нітратів та нітритів у 6 місячному віці, порівняно з рівнем на 1-2 добу життя достовірно підвищилися в групі дітей із ГІУ ЦНС, а у дітей без ГІУ ЦНС залишилися майже на тому ж самому рівні. У немовлят із ГІУ ЦНС рівень нітритів достовірно підвищився з 1,71 нмоль/л до 2,69 нмоль/л ($p=0,003$). У немовлят другої групи він також підвищився з 0,8 нмоль/л до 1,39 нмоль/л ($p<0,001$), але, як було показано вище, рівень нітритів у сечі не досягав рівня нітритів у дітей першої групи. З'ясовано, що саме вищий рівень нітратів та нітритів у немовлят у 6-місячному віці асоціюється з розвитком ГІУ ЦНС (ВШ 2,7, $p=0,002$ та ВШ=6,7, $p=0,003$), при чому дитина з вищими рівнями нітритів має більші шанси мати ГІУ ЦНС.

Діагностична значущість визначення нітратів та нітритів у 6 місячному віці у прогностичної моделі розвитку ГІУ ЦНС у немовлят у 9 місячному віці

є високою, причому площі під ROC кривими щодо визначення нітратів та визначення нітритів достовірно не відрізняються (рис.6.5).

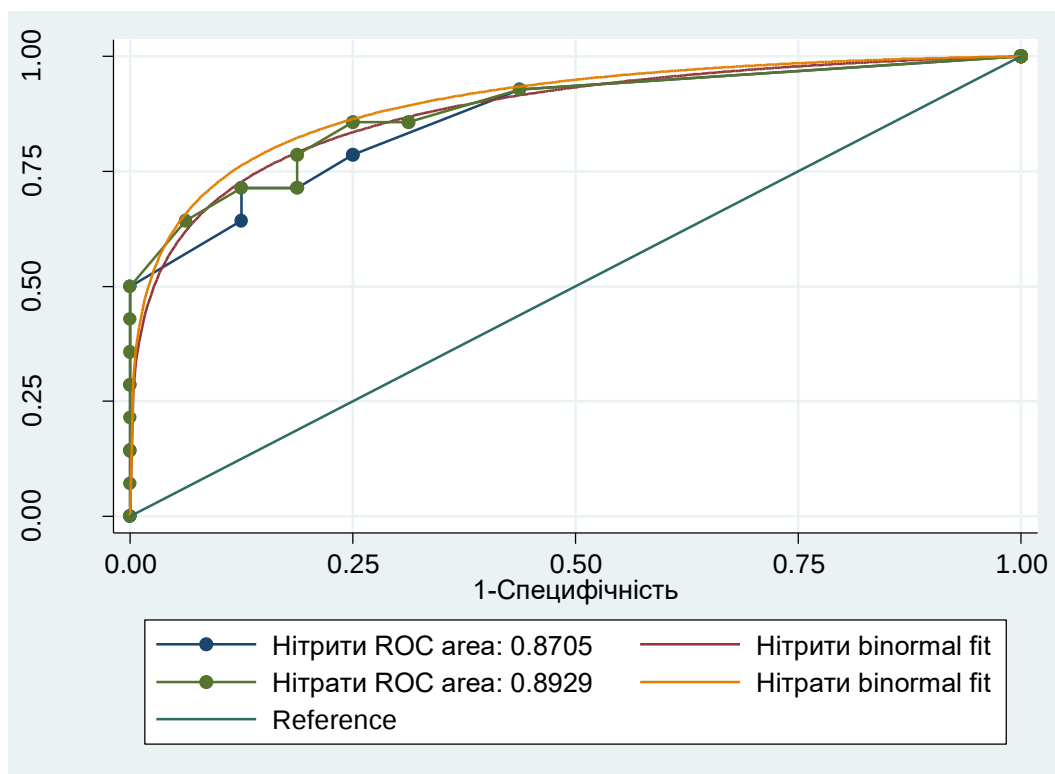


Рис. 6.5. ROC криві визначення нітратів та нітритів у сечі в 6 місяців життя дитини в прогностичній моделі розвитку ГІУ ЦНС у немовлят у 9 місячному віці

Ми звертаємо увагу на дещо вищий рівень сіалових кислот у дітей першої групи, відносно дітей другої групи. І хоча рівень достовірності становить $p < 0,1$, ми вважаємо, що потрібні подальші дослідження на більшій когорті пацієнтів для з'ясування остаточної ролі сіалових кислот у розвитку та пролонгації гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС у малюків упродовж першого року життя.

Ми отримали достовірно вищий рівень нітратів та нітритів у сечі в дітей віком 6-9 місяців із ГІЕ, ніж у здорових дітей. На нашу думку, вищий рівень концентрацій нітритів і нітратів у дітей із ГІЕ упродовж першого півріччя життя може вказувати на пролонгацію підвищеної активності оксиду азоту в організмі, що є важливим показником функціонування ендотеліальної системи. Ця зміна може бути прямим доказом адаптації ендотеліальної

системи до постнатальних умов, підвищення метаболічних процесів та розвитку імунної відповіді. Наші результати в поєднанні з даними інших авторів [250] вказують на підвищену екскрецію оксиду азоту у більш старшому віці. Даний результат може свідчити про те, що в дітей із ускладненим неонатальним періодом може бути підвищений метаболізм NO для адекватної перфузії. Надалі така активація може бути компенсаторною відповіддю організму на ушкодження тканин, зумовлене початковим гіпоксично-ішемічним ураженням, указуючи на наявність тривалої ендотеліальної дисфункції.

Що стосується МДА, то нами не отримано достовірних відмінностей у його концентрації серед дітей обстежуваних груп. У дослідженні Schlenzig та ін. було виявлено вищу концентрацію МДА в немовлят, які потребували штучної вентиляції легень [256]. Дослідження Seif El Dein та ін. встановило кореляцію між стадіями тяжкості за шкалою Sarnat та рівнем МДА в сироватці крові. У новонароджених із підвищеним рівнем МДА частіше спостерігалися судоми, II-III стадії за шкалою Sarnat, триваліший термін перебування в стаціонарі [257]. Дослідження Fulia та ін. стверджує, що новонароджені, які перенесли асфіксію, мали значно вищі рівні МДА та NO в плазмі крові, ніж здорові немовлята [258]. Наразі існують переконливі докази того, що посилене утворення NO внаслідок експресії індукцибельної ізоформи NO-синтази відіграє важливу роль при асфіксії, шоці та запаленні [259]. Ми отримали достовірний зв'язок між рівнем МДА та концентрацією сіалових кислот при множинному регресійному аналізі за Пуассоном після корекції на гестаційний вік дитини. Це підтверджує думку щодо єдності двох важливих патофізіологічних шляхів - ПОЛ та запалення [260].

Нашими попередніми дослідженнями з'ясовано роль поліморфізму гена *eNOS* і порушень обміну азоту в розвитку ГІУ ЦНС, зокрема доведено достовірний зв'язок між підвищенням рівня нітратів і нітритів у сечі з розвитком даного стану в ранньому неонатальному періоді, причому відсоткова кількість немовлят із поліморфним геном була достовірно більшою

серед передчасно народжених немовлят із ГІУ ЦНС, ніж серед немовлят без даного стану [261].

У даному дослідженні ми дослідили вплив материнських та неонатальних варіантів генів *eNOS* (G894T, rs1799983), *IL1 β* (C3953T, rs1143634) та їхніх міжгенних взаємодій на розвиток несприятливих наслідків, зумовлених асфіксією, у немовлят обстежуваних груп, упродовж першого півріччя життя. Генетичне дослідження виявило більший вплив (після корекції на дію перинатальних чинників) материнських варіантів, ніж генотипу дитини гена *eNOS*, rs1799983 (G894T), на низку ранніх несприятливих наслідків. Так, нами виявлено достовірні асоціації материнського генотипу даного гена з асфіксією при народженні, що потребувало застосування ШВЛ під час первинної реанімації. Дихальні розлади та серцева недостатність на тлі лише достовірного зв'язку генотипу дитини з розвитком у неї дихальних розладів (рис.6.6).

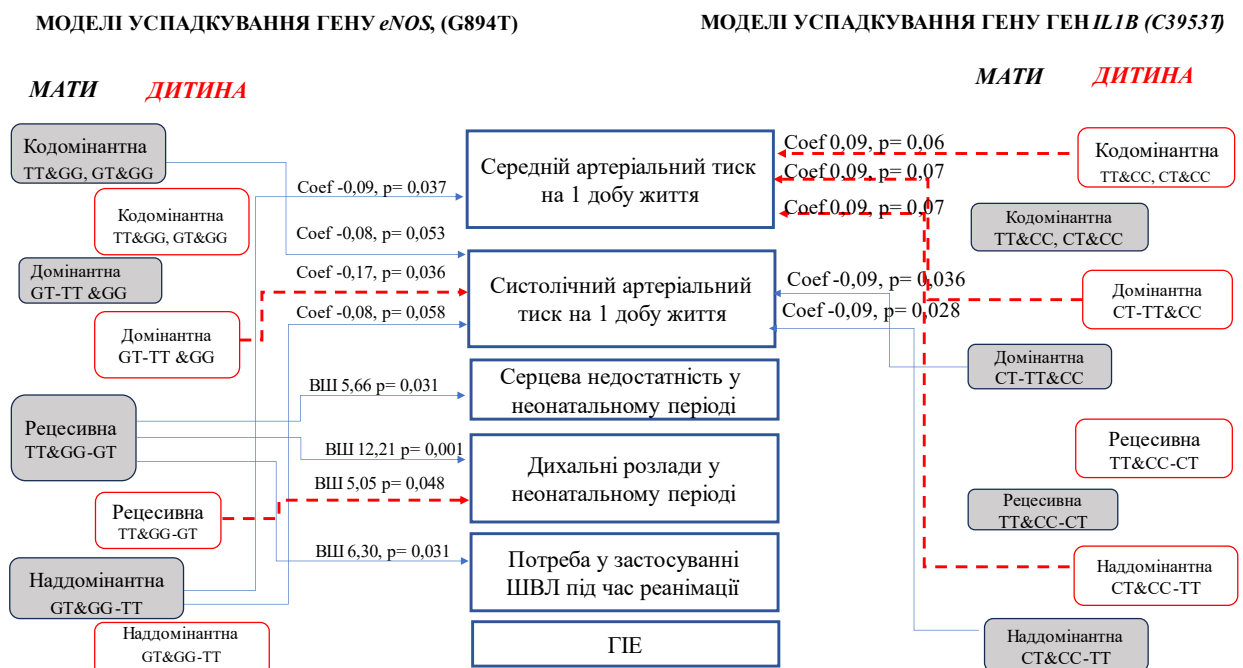


Рис.6.6. Асоціації варіантів материнських та неонатальних досліджуваних генів із неонатальними станами дитини

Водночас визначено майже рівнозначний вплив материнських та неонатальних генотипів, але вже двох досліджуваних генів, на гемодинаміку дитини, що підтверджується достовірним зворотнім зв'язком: систолічного

АТ дитини з материнським генотипом гена *eNOS* у кодомінантній і наддомінантній моделях успадкування та з материнським генотипом гена *IL1 β* у доміантній моделі і в наддомінантній моделі, а також систолічного АТ дитини з її генотипом гена *eNOS*, та середнього АТ – з генотипом гену *IL1 β*

Вивчення змін метаболічного профілю дитини, материнських та неонатальних генотипів досліджуваних генів дозволило нам розширити наукові знання щодо певних патофізіологічних шляхів енергетичної недостатності при гіпоксії/ішемії. Як представлено на рис. 6.7., відразу після народження поряд з іншими патофізіологічними постгіпоксичними каскадами вагому роль відіграє ендотеліальна дисфункція, яка є генетично зумовленою і яка призводить до розвитку ГІЕ та поліорганної недостатності.

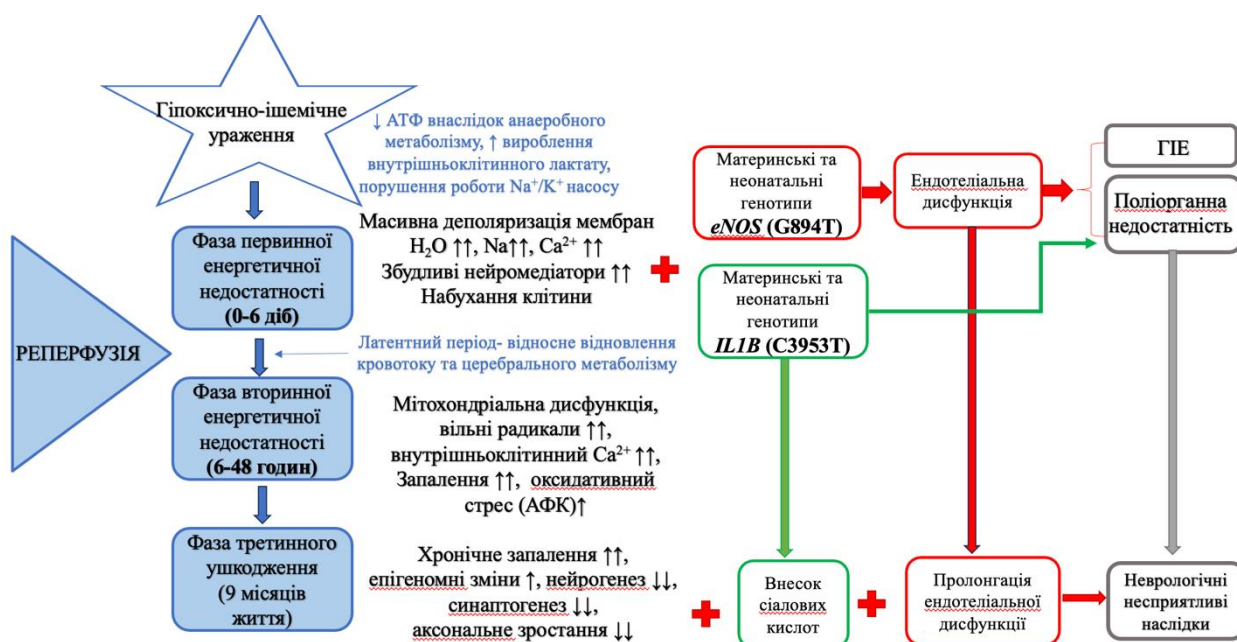


Рис. 6.6. Роль досліджуваних генотипів та метаболічних процесів у загальній схемі патофізіологічних шляхів розвитку ГІУ ЦНС

Ця ендотеліальна дисфункція спостерігається також у немовлят 6 місячного віку життя, тому ми припускаємо, що саме вона потенційно може впливати й на пролонгацію гіпоксичного ураження ЦНС і зумовлювати розвиток несприятливих віддалених наслідків. У свою чергу, діти з деякими варіантами гена *IL1 β* , носії алелі Т, можуть бути більш схильними до розвитку поліорганної недостатності в ранньому неонатальному періоді та до

хронічного запалення в більш пізньому періоді, як ми вважаємо, за рахунок підвищення рівня сіалових кислот. Згідно з останніми науковими даними сіалові кислоти відіграють ключову роль у функціонуванні мікроглії головного мозку, і відповідно, захисті його від ушкоджень різного генезу.

Висновки до розділу 6

1. Показано, що найкращі операційні характеристики мають прогностичні моделі розвитку ГІЕ, що містять рівень нітритів, ГВ та рівень АЛТ (І модель) та рівень нітритів, ГВ та рівень АСТ (друга модель), зокрема площа під ROC кривою в першій моделі становила 0,9952, а в другій 0,9279, тому визначення нітритів у сечі є оптимальним біомаркером щодо прогнозування розвитку ГІЕ упродовж раннього неонатального періоду.

2. Установлено, що найкращі операційні характеристики мають прогностичні моделі розвитку ГІУ ЦНС немовлят у 9 місячному віці, що включають оцінку за шкалою Апгар (β -1,02, $p=0,021$, ШВЛ (β 2,11 (95% ДІ 0,24-3,98), $p=0,027$, анемія матері β -1,7 (95% ДІ -3,92-0,413), $p=0,113$, має площу під ROC кривою 0,8837, чутливість 85,19%, специфічність 83,33%, ППЗ – 88,46%, НПЗ – 78,95%. У той же час при прогнозуванні затримки психомоторного розвитку з'ясувалось, що тільки тривалість ШВЛ має достовірний прогностичний коефіцієнт (β 0,31 (95% ДІ 0,11-0,50), площа під ROC становить 0,9180.

3. Порівняння прогностичної цінності окремих достовірних прогностичних коефіцієнтів показало, що:

- тривалість ШВЛ має кращу прогностичну цінність, ніж оцінка за шкалою Апгар, оскільки площа під ROC кривою при застосуванні шкали Апгар становить 0,1893 (0,053-0,325), а при застосуванні тривалості ШВЛ – 0,7479 (0,614-0,882), $p<0,001$;
- рівень нітратів або нітритів у сечі має однакову прогностичну цінність у 6 місяців життя, оскільки при застосуванні нітратів площа

під ROC кривою становить 0,8817 (0,758-1,00), а при застосуванні нітритів 0,8993 (0,789-1,00), $p=0,2204$.

ВИСНОВКИ

1. Визначено, що ранні клінічні прояви ГІЕ серед доношених та передчасно народжених дітей дещо відрізнялися, зокрема серед передчасно народжених дітей з ГІЕ найчастішими синдромами були: синдром пригнічення (73,3%), дихальна недостатність, що потребувала ШВЛ (73,3%), м'язова дистонія (40,0%), судомний синдром (20,0%), то серед доношених немовлят синдром пригнічення (60,0%), дихальна недостатність (60,0%), застосування ШВЛ під час проведення заходів з первинної реанімації новонароджених (46,7%), серцева недостатність (46,7%), що потребувала застосування симпатоміметиків (40,0%), судомний синдром (33,3%). Тривалість ШВЛ та тривалість лікування у відділенні ІТ достовірно між передчасно народженими та доношеними новонародженими не відрізнялась.
2. Показано, що на першу добу життя у передчасно народжених немовлят рівень АСТ та АЛТ був достовірно вищим у передчасно народжених немовлят з ГІЕ, ніж у таких дітей без ГІЕ немовлят. У той же час у доношених немовлят рівні АЛТ та АСТ були вже майже однаковими і достовірно не відрізнялися у дітей за умови наявності або відсутності ГІЕ. Проте на 6 добу життя вже спостерігалися достовірно вищі рівні АСТ серед доношених немовлят з ГІЕ, відносно немовлят без ГІЕ ($p=0,034$), що свідчить на нашу думку про пролонгацію дії гіпоксичного ураження та зменшення компенсаторних можливостей дитини в протидії гіпоксії. Після корекції на ГВ та активність АЛТ або АСТ рівень нітратів в сечі є достовірним прогностичним маркером розвитку ГІЕ як у передчасно народжених так і у доношених немовлят, при цьому площа під ROC кривою в моделі, що включають такі змінні перемінні як рівень нітратів в сечі, ГВ та АЛТ або АСТ становить 0,82
3. Рівень нітритів в сечі у передчасно народжених немовлят з ГІЕ був достовірно вищим за рівень нітратів передчасно народжених немовлят без ГІЕ ($p=0,025$), подібні зміни нами отримано і для доношених

немовлят – вищий рівень нітритів у немовлят з ГІЕ. Що стосується нітратів, то констатовано їх достовірно вищий рівень в групі передчасно народжених немовлят з ГІЕ, ніж в групі немовлят без ГІЕ. Проте серед доношених немовлят таких відмінностей не отримано. Найвищі чутливість, специфічність, ППЗ, НПЗ констатовано у прогностичній моделі, яка містить такі критерії: рівень нітратів в сечі, ГВ та АСТ.

4. Доведено, що серед групи передчасно народжених немовлят 88,24% з них мали ГІУ ЦНС у 6 місяців життя, а серед доношених – 60%, затримку психомоторного розвитку (відповідно 17,65% та 20,0%), вентрикулоділяція (11,76% та 10,0%). Серед групи доношених дітей в однієї дитини розвинулась епілепсія, та іншої однієї дитини – гідроцефальний синдром.
5. У шестимісячному віці міжквартильний інтервал перцентилі показника співвідношення маси до довжини у дітей з ГІУ ЦНС був достовірно більшим за аналогічний показники дітей без ГІЕ, що свідчить про більші варіації фізичного розвитку наявності немовлят як із великими, так і з малими його значеннями, що є підставами для впровадження оцінювання фізичного розвитку немовлят за шкалою співвідношення маси до довжини в алгоритм катамнестичного спостереження за немовлятами з ГІЕ, які народилися від матерів з МС.
6. З'ясовано прогностичні моделі розвитку ГІУ ЦНС у немовлят-6 місячного віку, що включає оцінку за шкалою Апгар β (95% ДІ) -1,02 (-1,89-(-0,15), $p=0,021$, проведення ШВЛ ,11 (0,24-3,98), $p=0,027$, з високими операційними характеристиками Чутливість 85,19%, Специфічність 83,33%, ППЗ – 88,46%, НПЗ – 78,95% Коректно класифіковане 84,44%, а порушення нервово-психічного розвитку: ШВЛ_тривалість -4,35 (-6,02-(-2,66), $p=0,001$, площа над 0,7479
7. Показано вищий рівень нітратів (5,41 vs 2,62; $p<0,001$) та нітритів (2,69 vs. 1,39; $p<0,001$) у дітей від матерів з метаболічним синдромом у відновному періоді ГІЕ, що може вказувати на прогресування

патологічних процесів, викликаних гіпоксичним ураженням або ж свідчити про адаптивні механізми відновлення після ушкодження тканин головного мозку. Також було виявлено достовірний прямий зв'язок між рівнем нітратів та концентрацією сіалових кислот (Coef. 0,753, $p=0,062$) та між МДА та концентрацією сіалових кислот в сечі у дітей обстежуваних груп (Coef. 1,27 (95% ДІ 0,25-0,29; $p=0,014$). При цьому ці зміни не асоціювалися з поліморфними варіантами генів *eNOS* (G894T, rs1799983) та *IL1B* (C3953T, rs1143634).

8. У всіх групах дослідження частоти генотипів *eNOS* rs1799983 (G894T) серед дітей з ГІЕ становили відповідно: 43,18 % для GG, 43,18 % для GT і 13,64 % для TT, а для немовлят без ГІЕ відповідно: 53,33 % для GG, 41,67 % для GT і 5,0 % для TT. Шанси застосування ШВЛ під час первинної реанімації дітей, які народились від матерів з генотипом TT в шість разів є вищими, ніж дітей, які народились від матерів з генотипом GG або GT ($p=0,031$); діти, які народились від матерів з генотипом TT *eNOS* гену, мають в 12 раз вищі шанси розвитку ДН ранньому неонатальному періоді відносно дітей, які народилися від матерів з генотипами GG або GT ($p=0,001$), та в у 8 разів – відносно дітей, які народилися від матерів з генотипом GG ($p=0,008$); шанси дитини з генотипом TT у розвитку ДН в ранньому неонатальному періоді є в 5 разів вищими за дітей з генотипами GG або GT; діти, які народились від матерів з генотипом TT *eNOS* гену мають в 5,6 разів вищі шанси мати СН, відносно дітей, які народилися від матерів з генотипами GG або GT. немовлята, які народились від матерів з генотипом GT *eNOS* гену, мають достовірно нижчий показник САТ, і достовірний зворотній зв'язок відносно дітей, які народились від матерів з генотипом GG, $p=0,053$. Аналіз зв'язку генотипів матері з рівнем САТ виявив наявність достовірного зворотного зв'язку між генотипом СТ гену *IL1B* (C3953T, rs1143634) матерів та САТ у їх дітей, тобто немовлята, які народились від матерів з генотипом СТ гену *IL1B* (C3953T, rs1143634), мають

достовірно вищі шанси мати нижчі цифри САТ. Також при домінантній та наддомінантній моделях успадкування гену *IL1B* (C3953T, rs1143634) констатовано достовірний зворотній зв'язок з САТ (відповідно $p=0,036$ та $p=0,028$).

9. Доведено значущість міжгенної материнської комбінації генотипів 894GG/3953CT за генами *eNOS* та *IL1B* та міжгенної комбінації генотипів неонатальний 894GG (*eNOS*)/материнський 3953CT (*IL-1B*) у розвитку у новонароджених ГІЕ. У новонароджених з ГІЕ були виявлені асоціації материнського та неонатального генотипів 894TT за геном *eNOS* з розвитком тяжкої асфіксії, брадикардії та дихальної недостатності.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Додатково до чинного алгоритму спостереження за новонародженими, включити:

1. На антенатальному етапі – визначення варіантів генів *eNOS* (G894T, rs1799983), *IL1 β* (C3953T, rs1143634) у матері.

2. На неонатальному етапі в дітей, які народилися з оцінкою за шкалою Апгар менше за 7 балів:

- визначення рівня АЛТ, АСТ, ЛДГ, креатиніну на 1 та 6 добу життя;
- визначення рівня нітратів/нітритів у сечі на 2 добу життя;
- контроль АТ упродовж раннього неонатального періоду;
- догляд за дитиною з мінімально швидким відлученням дитини від ШВЛ, переважне застосування неінвазивних методів респіраторної підтримки;
- варіанти генів *eNOS* (G894T, RS1799983), *IL1 β* (C3953T, RS1143634);
- оцінювання фізичного розвитку за шкалою зіставлення маси тіла до довжини за стандартами ВООЗ;
- скеровування дитини у центри катамнестичного спостереження.

3. Під час катамнестичного спостереження:

- визначення рівня нітратів/нітритів, сіалових кислот, МДА в сечі в 6 місяців життя;
- оцінювання фізичного розвитку за шкалою зіставлення маси тіла до довжини за стандартами ВООЗ упродовж усього періоду катамнестичного спостереження;
- оцінювання нервово-психічного розвитку за шкалами.

Список літератури

1. Pavlyshyn H, Sarapuk I, Kozak K. The relationship between neonatal stress in preterm infants and developmental outcomes at the corrected age of 24-30 months. *Front Psychol.* 2024 May 22;15:1415054. doi: 10.3389/fpsyg.2024.1415054.
2. Schreglmann M, Ground A, Vollmer B, Johnson MJ. Systematic review: long-term cognitive and behavioural outcomes of neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in children without cerebral palsy. *Acta Paediatr.* 2020 Jan;109(1):20-30. doi: 10.1111/apa.14821.
3. van Handel M, Swaab H, de Vries LS, Jongmans MJ. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review. *Eur J Pediatr.* 2007 Jul;166(7):645-54. doi: 10.1007/s00431-007-0437-8.
4. Pin TW, Eldridge B, Galea MP. A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009 May;13(3):224-34. doi: 10.1016/j.ejpn.2008.05.001.
5. Ndjapa-Ndamkou C, Govender L, Bhoora S, Chauke L The role of the placenta in perinatal asphyxia, neonatal encephalopathy, and neurodevelopmental outcome: A review. *Afr J Reprod Health.* 2023 Jan;27(1):107-118. doi: 10.29063/ajrh2023/v27i1.10.
6. Manokhina I, Del Gobbo GF, Konwar C, Wilson SL, Robinson WP. Review: placental biomarkers for assessing fetal health. *Hum Mol Genet.* 2017;26(R2):R237–R245. doi: 10.1093/hmg/ddx210.
7. Scott SR, Manczak EM. Metabolic proteins at birth predict early childhood mental health symptoms. *Dev Psychobiol.* 2022;64(2):e22248. doi: 10.1002/dev.22248.
8. Kwok J, Speyer LG, Soursou G, Murray AL, Fanti KA, Auyeung B. Maternal metabolic syndrome in pregnancy and child development at age 5: exploring mediating mechanisms using cord blood markers. *BMC Med.* 2023 Apr 3;21(1):124. doi: 10.1186/s12916-023-02835-5.

9. Camprubi Robles M, Campoy C, Garcia Fernandez L, Lopez-Pedrosa JM, Rueda R, Martin MJ. Maternal diabetes and cognitive performance in the offspring: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Nov 13;10(11):e0142583. doi: 10.1371/journal.pone.0142583
10. Krakowiak P, Walker CK, Bremer AA, Baker AS, Ozonoff S, Hansen RL, et al. Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics*. 2012;129(5):e1121–e1128. doi: 10.1542/peds.2011-2583.
11. John Sieh Dumbuya, Lu Chen, Jang-Yen Wu, and Bin Wang. The role of G-CSF neuroprotective effects in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE): current status *J Neuroinflammation*. 2021; 18: 55. doi: 10.1186/s12974-021-02084-4
12. Millar LJ, Shi L, Hoerder-Suabedissen A, et al. Neonatal Hypoxia Ischaemia: mechanisms, models, and therapeutic challenges. *Front Cell Neurosci*. 2017;11:78. doi: 10.3389/fncel.2017.00078
13. Yang M, Wang K, Liu B, Shen Y, Liu G. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Pathogenesis and Promising Therapies. *Mol Neurobiol*. 2024 Jul 29. doi: 10.1007/s12035-024-04398-9.
14. Greco P, Nencini G, Piva I, Scioscia M, Volta CA, Spadaro S, Neri M, Bonaccorsi G, Greco F, Cocco I, Sorrentino F, D'Antonio F, Nappi L Pathophysiology of hypoxic-ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. *Acta Neurol Belg*. 2020 Apr;120(2):277-288. doi: 10.1007/s13760-020-01308-3.
15. Kleuskens DG, Gonçalves Costa F, Annink KV, van den Hoogen A, Alderliesten T, Groenendaal F, Benders MJN, Dudink J. Pathophysiology of Cerebral Hyperperfusion in Term Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Systematic Review for Future Research. *Front Pediatr*. 2021 Feb 2;9:631258. doi: 10.3389/fped.2021.631258.
16. Klaus Christine, Huan Liao, David H Allendorf, Guy C Brown, Harald Neumann Sialylation acts as a checkpoint for innate immune responses in the

- central nervous system *Glia*. 2021 Jul;69(7):1619-1636. doi: 10.1002/glia.23945. Epub 2020 Dec 19.
17. Werneburg S, Buettner FFR, Erben L, Mathews M, Neumann H, Mühlenhoff M, et al.. Polysialylation and Lipopolysaccharide-Induced Shedding of E-Selectin Ligand-1 and Neuropilin-2 by Microglia and THP-1 Macrophages. *Glia* (2016) 64(8):1314–30. doi: 10.1002/GLIA.23004
 18. Rawal P, Zhao L. Sialometabolism in brain health and Alzheimer's disease. *Front Neurosci*. 2021 Mar 30;15:648617. doi: 10.3389/fnins.2021.648617.
 19. Vaithianathan T, Matthias K, Bahr B, Schachner M, Suppiramaniam V, Dityatev A, et al.. Neural cell adhesion molecule-associated polysialic acid potentiates alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptor currents. *J Biol Chem*. 2004 Nov 12;279(46):47975-84. doi: 10.1074/jbc.M407138200.
 20. van Ierssel SH, Conraads VM, Van CraenenbroeckEM, et al. Endothelial dysfunction in acute braininjury and the development of cerebral ischemia. *JNeurosci Res*. 2015;93(6):866-872.doi:10.1002/jnr.23566.
 21. Fleiss B., Gressens P. Neuroprotection of the preterm brain. *Handb. Clin. Neurol*. 2019;162:315–328. doi: 10.1016/b978-0-444-64029-1.00015-1.
 22. Perin J, Mulick A, Yeung D, Villavicencio F, Lopez G, Strong KL, Prieto-Merino D, Cousens S, Black RE, Liu L. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022 Feb;6(2):106-115. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00311-4.
 23. Demisse M, Tadesse R, Kerebeza K, Alemayehu Y, Hoyiso D, Yeheyis T. Birth asphyxia and its associated factors among newborns at a tertiary hospital: evidence from Southern Ethiopia. *Afr Health Sci*. 2023 Sep;23(3):132-140. doi: 10.4314/ahs.v23i3.17.
 24. Pin TW, Eldridge B, Galea MP. A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009 May;13(3):224-34. doi: 10.1016/j.ejpn.2008.05.001.

25. Знаменська ТК, Марушко РВ, Дудіна ОО, Воробйова ОВ. Основні тенденції стану здоров'я новонароджених України. Сучасна педіатрія.Україна. 2022;(2):5-14.
26. Ковальова О, Дудник С, Похилько В, Чернявська Ю, Цвіренко С, Давиденко А. Перинатальна асфіксія та її наслідки: виклики сьогодення в Україні. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;14(2):12-8. doi: 10.24061/2413-4260. XIV.2.52.2024.2
27. Maïza A.,¹ Rifat Hamoudi,^{2,3,4} and Aloïse Mabondzo^{1,*} Targeting the Multiple Complex Processes of Hypoxia-Ischemia to Achieve Neuroprotection Int J Mol Sci. 2024 May; 25(10): 5449. doi: 10.3390/ijms25105449
28. Pappas A., Shankaran S., McDonald S.A., Vohr B.R., Hintz S.R., Ehrenkranz R.A., Tyson J.E., Yolton K., Das A., Bara R., et al. Cognitive Outcomes After Neonatal Encephalopathy. Pediatrics. 2015;135:624–634. doi: 10.1542/peds.2014-1566.
29. Kharoshankaya L., Stevenson N.J., Livingstone V., Murray D.M., Murphy B.P., Ahearne C.E., Boylan G.B. Seizure burden and neurodevelopmental outcome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. Dev. Med. Child Neurol. 2016;58:1242–1248. doi: 10.1111/dmcn.13215.
30. The Task Force on Neonatal Encephalopathy. The American College of Obstetricians and Gynecologists Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Pediatrics. 2014;133:e1482–e1488. doi: 10.1542/peds.2014-0724.
31. Rasineni GK, Panigrahy N, Rath SN, Chinnaboina M, Konanki R, Chirla DK, et al. Diagnostic and therapeutic roles of the "Omics" in hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates. Bioengineering (Basel, Switzerland) 2022;9:498.
32. Alamneh YM, Negesse A, Aynalem YA, Shiferaw WS, Gedefew M, Tilahun M, Hune Y, Abebaw A, Biazin Y, Akalu TY. Risk Factors of Birth Asphyxia among Newborns at Debre Markos Comprehensive Specialized Referral Hospital, Northwest Ethiopia: Unmatched Case-Control Study. Ethiop J

- Health Sci. 2022 May;32(3):513-522. doi: 10.4314/ejhs.v32i3.6.
33. Sarnat HB, Flores-Sarnat L, Fajardo C, Leijser LM, Wusthoff C, Mohammad K. Sarnat Grading Scale for Neonatal Encephalopathy after 45 Years: An Update Proposal. *Pediatr Neurol.* 2020 Dec;113:75-79. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.08.014.
 34. Bhagwani DK, Sharma M, Dolker S, Kothapalli S. To Study the Correlation of Thompson Scoring in Predicting Early Neonatal Outcome in Post Asphyxiated Term Neonates. *J Clin Diagn Res.* 2016 Nov;10(11):SC16-SC19. doi: 10.7860/JCDR/2016/22896.8882.
 35. Mendler MR, Mendler I, Hassan MA, Mayer B, Bode H, Hummler HD. Predictive Value of Thompson-Score for Long-Term Neurological and Cognitive Outcome in Term Newborns with Perinatal Asphyxia and Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Undergoing Controlled Hypothermia Treatment. *Neonatology.* 2018;114(4):341-347. doi: 10.1159/000490721.
 36. Peebles P.J., Duello T.M., Eickhoff J.C., McAdams R.M. Antenatal and intrapartum risk factors for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J. Perinatol.* 2020;40:63–69. doi: 10.1038/s41372-019-0531-6.
 37. Locatelli A., Lambicchi L., Incerti M., Bonati F., Ferdico M., Malguzzi S., Torcasio F., Calzi P., Varisco T., Paterlini G. Is perinatal asphyxia predictable? *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20:186–194. doi: 10.1186/s12884-020-02876-1.
 38. Wang Yiran, corresponding author¹ Yaodong Zhang,¹ Shuying Luo,¹ and Kaijuan Wang² Gender-specific association of multiple risk factors with neonatal moderate or severe hypoxic ischemic encephalopathy: a cross-sectional study *Ital J Pediatr.* 2024; 50: 169. doi: 10.1186/s13052-024-01748-0
 39. Torbenson VE, Tolcher MC, Nesbitt KM, et al. Intrapartum factors associated with neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: a case-controlled study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):415. 10.1186/s12884-017-1610-3
 40. Chen XX, Chen HX, Jiang DC. Maternal and fetal risk factors for neonatal

- hypoxic-ischemic encephalopathy: a retrospective study. *Int J Gen Med*. 2023;16:537–45. 10.2147/IJGM.S394202
41. Wang JR, Tao EF, Mo MJ, et al. Perinatal risk factors influencing neonatal hypoxic ischemic encephalopathy in Southern China: a case-control study. *Am J Perinatol*. 2021;38(S01):e182–6.
 42. Piro E, Serra G, Schierz IAM, et al. Fetal growth restriction: a growth pattern with fetal, neonatal and long-term consequences. *EuroMediterranean Biomed J*. 2019;14(9):38–44.
 43. Arnáez J, Vega C, García-Alix A, Gutiérrez EP, Caserío S, Jiménez MP, Castañón L, Esteban I, Hortelano M, Hernández N, Serrano M, Prada T, Diego P, Barbadillo F; Grupo ARAHIP. Programa multicéntrico para la atención integral del recién nacido con agresión hipóxico-isquémica perinatal (ARAHIP) [Multicenter program for the integrated care of newborns with perinatal hypoxic-ischemic insult (ARAHIP)]. *An Pediatr (Barc)*. 2015 Mar;82(3):172-82. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2014.05.006.
 44. Nelson KB, Bingham P, Edwards EM, Horbar JD, Kenny MJ, Inder T, Pfister RH, Raju T, Soll RF. Antecedents of neonatal encephalopathy in the Vermont Oxford Network Encephalopathy Registry. *Pediatrics*. 2012 Nov;130(5):878-86. doi: 10.1542/peds.2012-0714.
 45. Hill MG, Reed KL, Brown RN; Perinatal asphyxia from the obstetric standpoint. Newborn Brain Society Guidelines and Publications Committee. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2021 Aug;26(4):101259. doi: 10.1016/j.siny.2021.101259
 46. Mulder JWCM, Kusters DM, Roeters van Lennep JE, Hutten BA. Lipid metabolism during pregnancy: consequences for mother and child. *Curr Opin Lipidol*. 2024 Jun 1;35(3):133-140. doi: 10.1097/MOL.0000000000000927.
 47. Jayasinghe IU, Agampodi TC, Dissanayake AK, Agampodi SB. Early pregnancy metabolic syndrome and risk for adverse pregnancy outcomes: findings from Rajarata Pregnancy Cohort (RaPCo) in Sri Lanka. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023 Apr 5;23(1):231. doi: 10.1186/s12884-023-

05548-y.

48. Manokhina I, Del Gobbo GF, Konwar C, Wilson SL, Robinson WP. Review: placental biomarkers for assessing fetal health. *Hum Mol Genet.* 2017;26(R2):R237–R245. doi: 10.1093/hmg/ddx210.
49. Зелінка-Хобзей ММ, Тарасенко КВ. Ендотеліальна дисфункція, як патогенетична основа акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням. *Вісник проблем біології і медицини.* 2019;1(2):34-40. doi: 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-34-40
50. Тарасенко КВ. Особливості перебігу вагітності та характеристика акушерської патології у жінок з ожирінням різного ступеня та фізіологічною масою тіла. *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2020;5(6):182-7. doi: 10.26693/jmbs05.06.182.
51. Bartels Ä, O'Donoghue K. Cholesterol in pregnancy: a review of knowns and unknowns. *Obstet Med.* 2011;4(4):147–151. doi: 10.1258/om.2011.110003.
52. Hakala JO, Kayja P, Markus J, Pia S, Mika K, Terho L, et al. Cardiovascular risk factor trajectories since childhood and cognitive performance in midlife: the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation.* 2021 May 18;143(20):1949-61. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052358
53. Palinski W. Effect of maternal cardiovascular conditions and risk factors on offspring CVD. *Circulation.* 2014;129(20):2066–2077. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001805.
54. Perak AM, Lancki N, Kuang A, Labarthe DR, Allen NB, Shah SH, et al. Associations of maternal cardiovascular health in pregnancy with offspring cardiovascular health in early adolescence. *JAMA.* 2021;325(7):658. doi: 10.1001/jama.2021.0247.
55. Похилько ВІ, Ковальова ОМ, Чернявська ЮІ, Климчук ЮЮ, Яковенко ОВ. Особливості серцево-судинної адаптації у новонароджених, які народились від матерів з метаболічним синдромом. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2021;11(4(42)):9-14. doi: 10.24061/2413-4260.XI.4.42.2021.2

56. Staley JR, Bradley J, Silverwood RJ, Howe LD, Tilling K, Lawlor DA, et al. Associations of blood pressure in pregnancy with offspring blood pressure trajectories during childhood and adolescence: findings from a prospective study. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*. 2015;4(5):e001422. doi: 10.1161/JAHA.114.001422.
57. Buss C, Entringer S, Wadhwa PD. Fetal programming of brain development: intrauterine stress and susceptibility to psychopathology. *Sci Signal*. 2012;5(245). 10.1126/scisignal.2003406.
58. Thompson JR, Gustafsson HC, DeCapo M, Takahashi DL, Bagley JL, Dean TA, et al. Maternal diet, metabolic state, and inflammatory response exert unique and long-lasting influences on offspring behavior in non-human primates. *Front Endocrinol*. 2018 Apr 23;9:161. doi: 10.3389/fendo.2018.00161
59. Torres-Espinola FJ, Berglund SK, García-Valdés LM, Segura MT, Jerez A, Campos D, et al. Maternal obesity, overweight and gestational diabetes affect the offspring neurodevelopment at 6 and 18 months of age – a follow up from the PREOBE cohort. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0133010. doi: 10.1371
60. Camprubi Robles M, Campoy C, Garcia Fernandez L, Lopez-Pedrosa JM, Rueda R, Martin MJ. Maternal diabetes and cognitive performance in the offspring: a systematic review and meta-analysis. Meyre D, editor. *PLOS ONE*. 2015;10(11):e0142583. doi: 10.1371/journal.pone.0142583.
61. Krakowiak P, Walker CK, Bremer AA, Baker AS, Ozonoff S, Hansen RL, et al. Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics*. 2012;129(5):e1121–e1128. doi: 10.1542/peds.2011-2583.
62. Scott SR, Manczak EM. Metabolic proteins at birth predict early childhood mental health symptoms. *Dev Psychobiol*. 2022;64(2):e22248. doi: 10.1002/dev.22248.
63. Czamara D. The maternal immunome as a potential biomarker for the child's neurodevelopmental trajectory. *Biol Psychiatry*. 2020;87(10):868–869. doi:

- 10.1016/j.biopsych.2020.03.001.
64. Tyszczuk L, Meek J, Elwell C, Wyatt JS. Cerebral blood flow is independent of mean arterial blood pressure in preterm infants undergoing intensive care. *Pediatrics*. 1998 Aug;102(2 Pt 1):337-41. doi: 10.1542/peds.102.2.337.
 65. Massaro AN, Govindan RB, Vezina G, Chang T, Andescavage NN, Wang Y, Al-Shargabi T, Metzler M, Harris K, du Plessis AJ. Impaired cerebral autoregulation and brain injury in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *J Neurophysiol*. 2015 Aug;114(2):818-24. doi: 10.1152/jn.00353.2015.
 66. Qin X, Cheng J, Zhong Y, et al. Mechanism and treatment related to oxidative stress in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Front Mol Neurosci*. 2019;12(88) Published 2019 Apr 11. 10.3389/fnmol.2019.00088.
 67. Zhao M, Zhu P, Fujino M, Zhuang J, Guo H, Sheikh I, Zhao L, Li XK. Oxidative stress in hypoxic-ischemic encephalopathy: molecular mechanisms and therapeutic strategies. *Int J Mol Sci*. 2016 Dec 10;17(12):2078. doi: 10.3390/ijms17122078.
 68. Kochanek PM, Jackson TC, Ferguson NM, Carlson SW, Simon DW, Brockman EC, Ji J, Bayır H, Poloyac SM, Wagner AK, Kline AE, Empey PE, Clark RS, Jackson EK, Dixon CE. Emerging therapies in traumatic brain injury. *Semin Neurol*. 2015 Feb;35(1):83-100. doi: 10.1055/s-0035-1544237.
 69. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. *JAMA Pediatr*. 2015;169:397–403. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3269.
 70. Gunn AJ, Thoresen M. Neonatal encephalopathy and hypoxic-ischemic encephalopathy. *Handb Clin Neurol*. 2019;162:217–237. doi: 10.1016/B978-0-444-64029-1.00010-2.
 71. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Yolton K, et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *NEJM*. 2012;366:2085–2092. doi: 10.1056/NEJMoa1112066.
 72. Годованець ОС. Деякі особливості клітинного енергетичного

- забезпечення організму у передчасно народжених дітей при важких формах перинатальної патології. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;14(1):17-23. doi: 10.24061/2413-4260. XIV.1.51.2024.3.
73. Liu J.Q., Lee T.F., Chen C., Bagim D.L., Cheung P.Y. N-acetylcysteine improves hemodynamics and reduces oxidative stress in the brains of newborn piglets with hypoxia-reoxygenation injury. *J Neurotrauma*. 2010 Oct;27(10):1865-73. doi: 10.1089/neu.2010.1325.
 74. Awad N., Khatib N., Ginsberg Y., Weiner Z., Maravi N., Thaler I, et al. N-acetyl-cysteine (NAC) attenuates LPS-induced maternal and amniotic fluid oxidative stress and inflammatory responses in the preterm gestation. *Am. J Obstet Gynecol*. 2011 May;204(5):450.e15-20. doi: 10.1016/j.ajog.2011.01.030.
 75. Liu X, Ma Y, Wei X, et al. Neuroprotective effect of licochalcone A against oxygen-glucose deprivation/reperfusion in rat primary cortical neurons by attenuating oxidative stress injury and inflammatory response via the SIRT1/Nrf2 pathway. *J Cell Biochem*. 2018 Apr;119(4):3210–3219. doi: 10.1002/jcb.26477
 76. Fang Y, Zheng Y, Gao Q, Pang M, Wu Y, Feng X, Tao X, Hu Y, Lin Z, Lin W. Activation of the Nrf2/Keap1 signaling pathway mediates the neuroprotective effect of Perillyl alcohol against cerebral hypoxic-ischemic damage in neonatal rats. *Redox Rep*. 2024 Dec;29(1):2394714. doi: 10.1080/13510002.2024.2394714.
 77. Popa-Wagner A, Mitran S, Sivanesan S, et al. ROS and brain diseases: the good, the bad, and the ugly. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:963520. doi: 10.1155/2013/963520.
 78. Rae C.D., Williams S.R. Glutathione in the human brain: Review of its roles and measurement by magnetic resonance spectroscopy. *Anal. Biochem*. 2017;529:127–143. doi: 10.1016/j.ab.2016.12.022.
 79. Adams L.E., Moss H.G., Lowe D.W., Brown T., Wiest D.B., Hollis B.W., Singh I., Jenkins D.D. NAC and Vitamin D Restore CNS Glutathione in

- Endotoxin-Sensitized Neonatal Hypoxic-Ischemic Rats. *Antioxidants*. 2021;10:489. doi: 10.3390/antiox10030489.
80. Sanchez-Illana A., Thayyil S., Montaldo P., Jenkins D., Quintas G., Oger C., Galano J.M., Vigor C., Durand T., Vento M., et al. Novel free-radical mediated lipid peroxidation biomarkers in newborn plasma. *Anal. Chim. Acta*. 2017;996:88–97. doi: 10.1016/j.aca.2017.09.026
 81. Munoz Maniega S., Cvorovic V., Chappell F.M., Armitage P.A., Marshall I., Bastin M.E., Wardlaw J.M. Changes in NAA and lactate following ischemic stroke: A serial MR spectroscopic imaging study. *Neurology*. 2008;71:1993–1999. doi: 10.1212/01.wnl.0000336970.85817.4a.
 82. Franco R., Bortner C.D., Schmitz I., Cidlowski J.A. Glutathione depletion regulates both extrinsic and intrinsic apoptotic signaling cascades independent from multidrug resistance protein 1. *Apoptosis*. 2014;19:117–134. doi: 10.1007/s10495-013-0900-0.
 83. Quintana-Cabrera R., Bolanos J.P. Glutathione and gamma-glutamylcysteine in the antioxidant and survival functions of mitochondria. *Biochem. Soc. Trans.* 2013;41:106–110. doi: 10.1042/BST20120252.
 84. Shih A.Y., Johnson D.A., Wong G., Kraft A.D., Jiang L., Erb H., Johnson J.A., Murphy T.H. Coordinate regulation of glutathione biosynthesis and release by Nrf2-expressing glia potently protects neurons from oxidative stress. *J. Neurosci.* 2003;23:3394–3406. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-08-03394.2003.
 85. Mas-Bargues C, Escrivá C, Dromant M, Borrás C, Viña J. Lipid peroxidation as measured by chromatographic determination of malondialdehyde. Human plasma reference values in health and disease. *Arch Biochem Biophys*. 2021 Sep 30;709:108941. doi: 10.1016/j.abb.2021.108941.
 86. Soufli I, Toumi R, Rafa H, et al. Overview of cytokines and nitric oxide involvement in immuno-pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2016;7(3):353-360. doi:10.4292/wjgpt.v7.i3.353.

87. Greco P, Nencini G, Piva I, Scioscia M, Volta CA, Spadaro S, Neri M, Bonaccorsi G, Greco F, Cocco I, Sorrentino F, D'Antonio F, Nappi L. Pathophysiology of hypoxic-ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. *Acta Neurol Belg.* 2020 Apr;120(2):277-288. doi: 10.1007/s13760-020-01308-3
88. Sun Y, Calvert JW, Zhang JH. Neonatal hypoxia/ischemia is associated with decreased inflammatory mediators after erythropoietin administration. *Stroke.* 2005 Aug;36(8):1672-8. doi: 10.1161/01.STR.0000173406.04891.8c.
89. Borjini N, Sivilia S, Giuliani A, et al. Potential biomarkers for neuroinflammation and neurodegeneration at short and long term after neonatal hypoxic-ischemic insult in rat. *J Neuroinflammation.* 2019 Oct 28;16(1):194. doi: 10.1186/s12974-019-1595-0.
90. Ziemka-Nalecz M, Jaworska J, Zalewska T. Insights into the neuroinflammatory responses after neonatal hypoxia-ischemia. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2017 Aug 1;76(8):644-54. doi: 10.1093/jnen/nlx046.
91. Zareen Z, Strickland T, Eneaney VM, et al. Cytokine dysregulation persists in childhood post neonatal encephalopathy. *BMC Neurol.* 2020 Mar 30;20(1):115. doi: 10.1186/s12883-020-01656-w.
92. Aslam S, Molloy EJ. Biomarkers of multiorgan injury in neonatal encephalopathy. *Biomark Med.* 2015;9(3):267-75. doi: 10.2217/bmm.14.116.
93. Yang YN, Su YT, Wu PL, et al. Granulocyte colony-stimulating factor alleviates bacterial-induced neuronal apoptotic damage in the neonatal rat brain through epigenetic histone modification. *Oxid Med Cell Longev.* 2018 Feb 1;2018:9797146. doi: 10.1155/2018/9797146..
94. Sisa C, Agha-Shah Q, Sanghera B, Carno A, Stover C, Hristova M. Properdin: a novel target for neuroprotection in neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Front Immunol.* 2019 Nov 29;10:2610. doi: 10.3389/fimmu.2019.02610
95. Welcome MO. Neuroinflammation in CNS diseases: molecular mechanisms and the therapeutic potential of plant derived bioactive molecules. *Pharma Nutr.* 2020;11:100176.

96. Riljak V, Kraf J, Daryanani A, Jiruška P, Otáhal J. Pathophysiology of perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy - biomarkers, animal models and treatment perspectives. *Physiol Res*. 2016 Dec 22;65(Suppl 5):S533-S545. doi: 10.33549/physiolres.933541
97. Liu F, McCullough LD. Inflammatory responses in hypoxic ischemic encephalopathy. *Acta Pharmacol Sin*. 2013;34(9):1121–1130. doi: 10.1038/aps.2013.89.
98. Chaparro-Huerta V, Flores-Soto ME, Merin Sigala ME, et al. Proinflammatory cytokines, enolase and S-100 as early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy following perinatal asphyxia in newborns. *Pediatr Neonatol*. 2017 Feb;58(1):70-6. doi: 10.1016/j.pedneo.2016.05.001
99. Dumbuya JS, Chen L, Shu SY, et al. G-CSF attenuates neuroinflammation and neuronal apoptosis via the mTOR/p70S6 signaling pathway in neonatal hypoxia-ischemia rat model. *Brain Res*. 2020 Jul 15;1739:146817. doi: 10.1016/j.brainres.2020.146817.
100. Torres-Merino S, Moreno-Sandoval HN, Thompson-Bonilla MDR, et al. Association Between rs3833912/rs16944 SNPs and Risk for Cerebral Palsy in Mexican Children. *Mol Neurobiol*. 2019;56(3):1800-1811. doi:10.1007/s12035-018-1178-6.
101. Hu S, Pi Q, Luo M, et al. Contribution of the NLRP3/IL-1 β axis to impaired vasodilation in sepsis through facilitation of eNOS proteolysis and the protective role of melatonin. *Int Immunopharmacol*. 2021;93:107388. doi:10.1016/j.intimp.2021.107388.
102. Okazaki K, Nakamura S, Koyano K, et al. Neonatal asphyxia as an inflammatory disease: Reactive oxygen species and cytokines. *Front Pediatr*. 2023;11:1070743. doi:10.3389/fped.2023.1070743.
103. Cherniavska YI, Pokhylko VI, Znamenska TK, Vorobiova OV, Hasiuk NI. Effect of enos gene polymorphism on the course of early onset bacterial

- infections in premature infants. *Wiad Lek.* 2020;73(6):1237-1240.
104. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin.* 2020 Apr;36(2):307-321. doi: 10.1016/j.ccc.2019.12.009. PMID: 32172815; PMCID: PMC9015729.
 105. Dollberg S, Warner BW, Myatt L. Urinary nitrite and nitrate concentrations in patients with idiopathic persistent pulmonary hypertension of the newborn and effect of extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr. Res.* 37:31-34.
 106. Kavurt S, Demirel N, Bas AY, Ulubas Isik D, Ozcan B, Aydemir O. Increased ADMA levels are associated with poor pulmonary outcome in preterm neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Apr;30(7):864-869. doi: 10.1080/14767058.2016.1190332.
 107. Hamada Y, Hayakawa T, Hattori H, Mikawa H. Inhibitor of nitric oxide synthesis reduces hypoxic-ischemic brain damage in the neonatal rat. *Pediatr Res.* 1994 Jan;35(1):10-4. doi: 10.1203/00006450-199401000-00003.
 108. Pappas G, Wilkinson ML, Gow AJ. Nitric oxide regulation of cellular metabolism: Adaptive tuning of cellular energy. *Nitric Oxide.* 2023 Feb 1;131:8-17. doi: 10.1016/j.niox.2022.11.006.
 109. Yatim KM, Lakkis FG. A Brief Journey Through the Immune System. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Jul 7;10(7):1274-81. doi: 10.2215/CJN.10031014.
 110. Schnaar, R. L., Gerardy-Schahn, R., & Hildebrandt, H. Sialic acids in the brain: Gangliosides and polysialic acid in nervous system development, stability, disease, and regeneration. *Physiol Rev.* 2014 Apr;94(2):461-518. doi: 10.1152/physrev.00033.2013.
 111. Varki A, Gagneux P. Multifarious Roles of Sialic Acids in Immunity. *Ann N Y Acad Sci.* 2012 Apr;1253(1):16-36. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06517.x.
 112. Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science.* 2005 May 27;308(5726):1314-8. doi: 10.1126/science.1110647.
 113. Sato C, Kitajima K. Disialic, oligosialic and polysialic acids: distribution,

- functions and related disease. *J Biochem.* 2013 Aug;154(2):115-36. doi: 10.1093/jb/mvt057.
114. Vilalta, A, Brown, GC. Neurophagy, the phagocytosis of live neurons and synapses by glia, contributes to brain development and disease. *FEBS J.* 2018 Oct;285(19):3566-3575. doi: 10.1111/febs.14323.
 115. Sytnyk V, Leshchyns'ka I, Schachner M. Neural Cell Adhesion Molecules of the Immunoglobulin Superfamily Regulate Synapse Formation, Maintenance, and Function. *Trends Neurosci.* 2017 May;40(5):295-308. doi: 10.1016/j.tins.2017.03.003.
 116. Puigdemívol M, Allendorf DH, Brown GC. Sialylation and Galectin-3 in microglia-mediated neuroinflammation and neurodegeneration. *Front Cell Neurosci.* 2020 Jun 9;14:162. doi: 10.3389/fncel.2020.00162.
 117. Liao H, Klaus C, Neumann H. Control of innate immunity by sialic acids in the nervous tissue. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 31;21(15):5494. doi: 10.3390/ijms21155494.
 118. Karlstetter M, Kopatz J, Aslanidis A, Shahraz A, Caramoy A, Linnartz-Gerlach B, et al. Polysialic acid blocks mononuclear phagocyte reactivity, inhibits complement activation, and protects from vascular damage in the retina. *EMBO Mol Med.* 2017 Feb;9(2):154-66. doi: 10.15252/emmm.201606627.
 119. Kiermaier E, Moussion C, Veldkamp CT, Gerardy-Schahn R, de Vries I, Williams LG, et al. Polysialylation controls dendritic cell trafficking by regulating chemokine recognition. *Science.* 2016 Jan 8;351(6269):186-90. doi: 10.1126/science.aad0512.
 120. Lübbers J, Rodríguez E, van Kooyk Y. Modulation of immune tolerance via siglec-sialic acid interactions. *Frontiers in Immunology.* 2018 Dec 7;9:2807. doi: 10.3389/fimmu.2018.02807.
 121. Hildebrandt H, Dityatev A. Polysialic Acid in Brain Development and Synaptic Plasticity. In: *SialoGlyco Chemistry and Biology I. Topics in Current Chemistry.* Vol 366. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013. p. 55-96.

- doi: 10.1007/128_2013_446.
122. Sato C, Kitajima K. Sialic Acids in Neurology. *Adv Carbohydr Chem Biochem*. 2019;76:1-64. doi: 10.1016/bs.accb.2018.09.003.
 123. Sumida M, Hane M, Yabe U, Shimoda Y, Pearce OM, Kiso M, et al. Rapid trimming of cell surface polysialic acid (polysia) by exovesicular sialidase triggers release of preexisting surface neurotrophin. *J Biol Chem*. 2015 May 22;290(21):13202-14. doi: 10.1074/jbc.M115.638759.
 124. Abeln M, Albers I, Peters-Bernard U, Fläcksig-Schulz K, Kats E, Kispert A, et al. Sialic acid is a critical fetal defense against maternal complement attack. *The Journal of Clinical Investigation*. 2019 Jan 2;129(1):422-36. doi: 10.1172/JCI99945.
 125. Honold J, Pusser NL, Nathan L, Chaudhuri G, Ignarro LJ, Sherman MP. Production and excretion of nitrate by human newborn infants: neonates are not little adults. *Nitric Oxide*. 2000 Feb;4(1):35-46. doi: 10.1006/niox.1999.0267.
 126. Farkouh CR, Merrill JD, Ballard PL, Ballard RA, Ischiropoulos H, Lorch SA. Urinary metabolites of oxidative stress and nitric oxide in preterm and term infants. *Biol Neonate*. 2006;90(4):233-42. doi: 10.1159/000093633.
 127. Asadova TA. The role of endothelial synthase (eNOS) in the pathogenesis of hypoxic- ischemic injuries brain damage in premature infants. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2021;(2):262-5.
 128. Тарасенко KB, Ліхачов ВК, Громова АМ, Тарановська ОО. Патогенетичне значення інсулінорезистентності та ендотеліальної дисфункції у розвитку ускладнень вагітності у жінок з ожирінням та прееклампсією. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2021;6(2):108-14. doi: 10.26693/jmbs06.02.108.
 129. Ostafiichuk SO, Prudnikov PM, Volosovskiy PR, Zabolotnov VO, Boichuk OH, Henyk NI. Associations of ENOS GLU298ASP (G894T) endothelial dysfunction gene polymorphisms with metabolic disorders in pathological

- pregnancy. *Wiad Lek.* 2022;75(5 pt 2):1362-1369. doi: 10.36740/WLek202205224.
130. Xie X, Shi X, Xun X, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene single nucleotide polymorphisms and the risk of hypertension: a meta-analysis involving 63,258 subjects. *Clin Exp Hypertens.* 2017;39(2):175–182. doi: 10.1080/10641963.2016.1235177.
 131. Chen Z, D S Oliveira S, Zimnicka AM, Jiang Y, Sharma T, Chen S, et al. Reciprocal regulation of eNOS and caveolin-1 functions in endothelial cells. *Mol Biol Cell.* 2018 May 15;29(10):1190-1202. doi: 10.1091/mbc.E17-01-0049.
 132. Stühlinger MC, Stanger O. Asymmetric dimethyl-L-arginine (ADMA): a possible link between homocyst(e)ine and endothelial dysfunction. *Curr Drug Metab.* 2005 Feb;6(1):3-14. doi: 10.2174/1389200052997393.
 133. Erbs S, Baither Y, Linke A, Adams V, Shu Y, Lenk K, et al. Promoter but not exon 7 polymorphism of endothelial nitric oxide synthase affects training-induced correction of endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003 Oct 1;23(10):1814-9. doi: 10.1161/01.ATV.0000090128.11465.18.
 134. Kuzmanić Samija R, Primorac D, Resić B, Lozić B, Krzelj V, Tomasović M, et al. Association of NOS3 tag polymorphisms with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Croat Med J.* 2011 Jun;52(3):396-402. doi: 10.3325/cmj.2011.52.396.
 135. MacLeod MJ, Dahiyat MT, Cumming A, Meiklejohn D, Shaw D, St Clair D. No association between Glu/Asp polymorphism of NOS3 gene and ischemic stroke. *Neurology.* 1999 Jul 22;53(2):418-20. doi: 10.1212/wnl.53.2.418.
 136. Shankarishan P, Borah PK, Ahmed G, Mahanta J. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and the risk of hypertension in an Indian population. *Biomed Res Int.* 2014;2014:793040. doi: 10.1155/2014/793040.

137. Esih K, Goričar K, Rener-Primec Z, Dolžan V, Soltirovska-Šalamon A. CARD8 and IL1B polymorphisms influence mri brain patterns in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Antioxidants* (Basel). 2021 Jan 12;10(1):96. doi: 10.3390/antiox10010096.
138. Perrone S, Weiss MD, Proietti F, Rossignol C, Cornacchione S, Bazzini F, Calderisi M, Buonocore G, Longini M. Identification of a panel of cytokines in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Cytokine*. 2018 Nov;111:119-124. doi: 10.1016/j.cyto.2018.08.011.
139. Kelly SB, Green E, Hunt RW, Nold-Petry CA, Gunn AJ, Nold MF, Galinsky R. Interleukin-1: an important target for perinatal neuroprotection? *Neural Regen Res*. 2023 Jan;18(1):47-50. doi: 10.4103/1673-5374.341044.
140. O'Shea TM, Allred EN, Kuban KC, Dammann O, Paneth N, Fichorova R, Hirtz D, Leviton A; Extremely Low Gestational Age Newborn (ELGAN) Study Investigators. Elevated concentrations of inflammation-related proteins in postnatal blood predict severe developmental delay at 2 years of age in extremely preterm infants. *J Pediatr*. 2012 Mar;160(3):395-401.e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.08.069.
141. Douglas-Escobar M, Weiss M. Biomarkers of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. *Front Neurol*. 2012;3:144. doi: 10.3389/fneur.2012.00144.
142. Li R, Lee JK, Govindan RB, Graham EM, Everett AD, Perin J, Vezina G, Tekes A, Chen MW, Northington F, Parkinson C, O'Kane A, McGowan M, Krein C, Al-Shargabi T, Chang T, Massaro AN. Plasma Biomarkers of Evolving Encephalopathy and Brain Injury in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr*. 2023 Jan;252:146-153.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2022.07.046.
143. Shi Z, Luo K, Deol S, Tan S. A systematic review of noninflammatory cerebrospinal fluid biomarkers for clinical outcome in neonates with perinatal hypoxic brain injury that could be biologically significant. *J Neurosci Res*. 2022 Dec;100(12):2154-2173. doi: 10.1002/jnr.24801.

144. Cakir U, Ceran B, Tayman C. Two Useful Umbilical Biomarkers for Therapeutic Hypothermia Decision in Patients with Hypoxic Ischemic Encephalopathy with Perinatal Asphyxia: Netrin-1 and Neuron Specific Enolase. *Fetal Pediatr Pathol.* 2022 Dec;41(6):977-986. doi: 10.1080/15513815.2022.2041778.
145. Li M, Ye M, Zhang G. Aberrant expression of miR-199a in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy and its diagnostic and prognostic significance when combined with S100B and NSE. *Acta Neurol Belg.* 2021 Jun;121(3):707-714. doi: 10.1007/s13760-020-01408-0.
146. Fletcher-Sandersjö A, Lindblad C, Thelin EP, Bartek J Jr, Sallisalmi M, Elmi-Terander A, Svensson M, Bellander BM, Broman LM. Serial S100B Sampling Detects Intracranial Lesion Development in Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Front Neurol.* 2019 May 16;10:512. doi: 10.3389/fneur.2019.00512.
147. Zaigham M, Lundberg F, Olofsson P. Protein S100B in umbilical cord blood as a potential biomarker of hypoxic-ischemic encephalopathy in asphyxiated newborns. *Early Hum Dev.* 2017 Sep;112:48-53. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2017.07.015.
148. Massaro AN, Wu YW, Bammler TK, Comstock B, Mathur A, McKinstry RC, et al. Plasma biomarkers of brain injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2018 Mar;194:67-75.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.10.060.
149. Caramelo I, Coelho M, Rosado M, Cardoso CMP, Dinis A, Duarte CB, Grãos M, Manadas B. Biomarkers of hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review. *World J Pediatr.* 2023 Jun;19(6):505-548. doi: 10.1007/s12519-023-00698-7.
150. Pavlyshyn H, Sarapuk I, Kozak K, Klishch O. Diagnostic value of markers of oxidative stress and metabolic disorders in preterm infants in the early neonatal period. *Paediatrica Croatica.* 2021;65(1):7-12.
151. Wu TW, Tamrazi B, Hsu KH, Ho E, Reitman AJ, Borzage M, Blüml S,

- Wisnowski JL. Cerebral Lactate Concentration in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: In Relation to Time, Characteristic of Injury, and Serum Lactate Concentration. *Front Neurol*. 2018 May 11;9:293. doi: 10.3389/fneur.2018.00293.
152. da Silva S, Hennebert N, Denis R, Wayenberg JL. Clinical value of a single postnatal lactate measurement after intrapartum asphyxia. *Acta Paediatr*. 2000 Mar;89(3):320-3.
 153. Eldarov C, Starodubtseva N, Shevtsova Y, Goryunov K, Ionov O, Frankevich V, et al. Dried blood spot metabolome features of ischemic-hypoxic encephalopathy: a neonatal rat model. *Int J Mol Sci*. 2024 Aug 15;25(16):8903. doi: 10.3390/ijms25168903.
 154. Lv H, Wang Q, Liu F, Jin L, Ren P, Li L. A biochemical feedback signal for hypothermia treatment for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: focusing on central nervous system proteins in biofluids. *Front Pediatr*. 2024 May 3;12:1288853. doi: 10.3389/fped.2024.1288853.
 155. Celtik C, Acunaş B, Oner N, Pala O. Neuron-specific enolase as a marker of the severity and outcome of hypoxic ischemic encephalopathy. *Brain Dev*. 2004 Sep;26(6):398-402. doi: 10.1016/j.braindev.2003.12.007.
 156. Peeples ES. MicroRNA therapeutic targets in neonatal hypoxic-ischemic brain injury: a narrative review. *Pediatr Res*. 2023 Mar;93(4):780-788. doi: 10.1038/s41390-022-02196-4.
 157. Basu P, Som S, Das H, Choudhuri N. Electrolyte status in birth asphyxia. *Indian J Pediatr*. 2010 Mar;77(3):259-62. doi: 10.1007/s12098-010-0034-0
 158. Boskabadi H, Maamouri G, Zakerihamidi M, Bagheri F, Mashkani B, Mafinejad S, Faramarzi R, Boskabadi A, Khodashenas E, Heidari E, Rakhshanizadeh F. Interleukin-6 as A Prognostic Biomarker in Perinatal Asphyxia. *Iran J Child Neurol*. 2021 Summer;15(3):119-130. doi: 10.22037/ijcn.v15i3.21773.
 159. Rasineni GK, Panigrahy N, Rath SN, Chinnaboina M, Konanki R, Chirla DK, et al. Diagnostic and therapeutic roles of the "Omics" in hypoxic-ischemic

- encephalopathy in neonates. *Bioengineering* (Basel, Switzerland) 2022;9:498. doi: 10.3390/bioengineering9100498.
160. Iribarren I, Hilario E, Álvarez A, Alonso-Alconada D. Neonatal multiple organ failure after perinatal asphyxia. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2022 Oct;97(4):280.e1-280.e8. doi: 10.1016/j.anpede.2022.08.010
 161. Moran P, Sullivan K, Zanelli SA, Burnsed J. Single-Center Experience with Therapeutic Hypothermia for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Infants with <36 Weeks' Gestation. *Am J Perinatol*. 2024 Sep;41(12):1680-1687. doi: 10.1055/a-2251-6317.
 162. Fasce J, Novoa JM, Toso P, García-Alix A. Estado actual de la Hipotermia Terapéutica en la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica [Current status of Therapeutic Hypothermia in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy]. *Andes Pediatr*. 2021 Dec;92(6):831-837. Spanish. doi: 10.32641/andespediatr.v92i6.4024.
 163. Dereymaeker A, Matic V, Vervisch J, Cherian PJ, Ansari AH, De Wel O, et al. Automated EEG background analysis to identify neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia at risk for adverse outcome: A pilot study. *Pediatr Neonatol*. 2019 Feb;60(1):50-8. doi: 10.1016/j.pedneo.2018.03.010.
 164. Romeo DM, Bompard S, Serrao F, Leo G, Cicala G, Velli C, et al. Early neurological assessment in infants with hypoxic ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *J Clin Med*. 2019 Aug 18;8(8):1247. doi: 10.3390/jcm8081247.
 165. Lee CYZ, Chakranon P, Lee SWH. Comparative efficacy and safety of neuroprotective therapies for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2019 Oct 25;10:1221. doi: 10.3389/fphar.2019.01221.
 166. McDonald CA, Djuliannisaa Z, Petraki M, Paton MCB, Penny TR, Sutherland AE, et al. Intranasal delivery of mesenchymal stromal cells protects against neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Int J Mol Sci*. 2019 May

- 17;20(10):2449. doi: 10.3390/ijms20102449.
167. Reiss J, Sinha M, Gold J, Bykowski J, Lawrence SM. Outcomes of infants with mild hypoxic ischemic encephalopathy who did not receive therapeutic hypothermia. *Biomed Hub*. 2019 Oct 10;4(3):1-9. doi: 10.1159/000502936.
 168. Zhang W, Zhu L, An C, Wang R, Yang L, Yu W, et al. The blood brain barrier in cerebral ischemic injury – disruption and repair. *Brain Hemorrhages*. 2020;1(1):34-53. doi: 10.1016/j.hest.2019.12.004.
 169. Shankaran S, Barnes PD, Hintz SR, Laptook AR, Zaterka-Baxter KM, McDonald SA, et al. Brain injury following trial of hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012 Nov;97(6):F398-404. doi: 10.1136/archdischild-2011-301524.
 170. Bonifacio SL, Hutson S. The term newborn: evaluation for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clin Perinatol*. 2021 Aug;48(3):681-95. doi: 10.1016/j.clp.2021.05.014.
 171. Silveira RC, Procianoy RS. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Pediatr*. 2015 Nov-Dec;91(6 Suppl 1):S78-83. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.07.004.
 172. Pedroza-García KA, Calderón-Vallejo D, Quintanar JL. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: Perspectives of neuroprotective and neuroregenerative treatments. *neuropediatrics*. 2022 Dec;53(6):402-17. doi: 10.1055/s-0042-1755235.
 173. Osredkar D, Sabir H, Falck M, Wood T, Maes E, Flatebø T, et al. Hypothermia does not reverse cellular responses caused by lipopolysaccharide in neonatal hypoxic-ischaemic brain injury. *Dev Neurosci*. 2015;37(4-5):390-7. doi: 10.1159/000430860.
 174. Falck M, Osredkar D, Maes E, Flatebo T, Wood TR, Sabir H, et al. Hypothermic neuronal rescue from infection-sensitised hypoxic-ischaemic brain injury is pathogen dependent. *Dev Neurosci*. 2017;39(1-4):238-47. doi: 10.1159/000455838.
 175. Barks JD, Liu YQ, Shangguan Y, Li J, Pfau J, Silverstein FS. Impact of indolent

- inflammation on neonatal hypoxic-ischemic brain injury in mice. *Int J Dev Neurosci*. 2008 Feb;26(1):57-65. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2007.08.005.
176. Huntingford SL, Boyd SM, McIntyre SJ, Goldsmith SC, Hunt RW, Badawi N. Long-Term Outcomes Following Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Clin Perinatol*. 2024 Sep;51(3):683-709. doi: 10.1016/j.clp.2024.04.008.
 177. Martinello K., Hart A.R., Yap S., Mitra S., Robertson N.J. Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed*. 2017 Jul;102(4):346–358. doi: 10.1136/archdischild-2015-309639.
 178. Pavlyshyn H, Sarapuk I, Tscherning Ch, Slyva V. Developmental care advantages in preterm infants management. *Journal of Neonatal Nursing*. 2023;29(1):117-22. doi: 10.1016/j.jnn.2022.03.008
 179. Dixon BJ, Reis C, Ho WM, Tang J, Zhang JH. Neuroprotective strategies after neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Int J Mol Sci*. 2015;16(9):22368-401. doi: 10.3390/ijms160922368.
 180. Singhi S, Johnston M. Recent advances in perinatal neuroprotection. *F1000Res*. 2019 Nov 29;8:F1000 Faculty Rev-2031. doi: 10.12688/f1000research.20722.1.
 181. Koehler RC, Yang ZJ, Lee JK, Martin LJ. Perinatal hypoxic-ischemic brain injury in large animal models: Relevance to human neonatal encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018 Dec;38(12):2092-111. doi: 10.1177/0271678X18797328.
 182. Kaandorp JJ, Derks JB, Oudijk MA, Torrance HL, Harmsen MG, Nikkels PG, et al. Antenatal allopurinol reduces hippocampal brain damage after acute birth asphyxia in late gestation fetal sheep. *Reprod Sci*. 2014 Feb;21(2):251-9. doi: 10.1177/1933719113493516.
 183. Gordon GR, Choi HB, Rungta RL, Ellis-Davies GC, MacVicar BA. Brain metabolism dictates the polarity of astrocyte control over arterioles. *Nature*. 2008 Dec 11;456(7223):745-9. doi: 10.1038/nature07525.
 184. Cauli B, Tong XK, Rancillac A, Serluca N, Lambolez B, Rossier J, et al.

- Cortical GABA interneurons in neurovascular coupling: relays for subcortical vasoactive pathways. *J Neurosci*. 2004 Oct 13;24(41):8940-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3065-04.2004.
185. Devi U, Pullattayil AK, Chandrasekaran M. Hypocarbica is associated with adverse outcomes in hypoxic ischaemic encephalopathy (HIE). *Acta Paediatr*. 2023 Apr;112(4):635-41. doi: 10.1111/apa.16679.
 186. Wang X, Svedin P, Nie C, Lapatto R, Zhu C, Gustavsson M, et al. N-acetylcysteine reduces lipopolysaccharide-sensitized hypoxic-ischemic brain injury. *Ann Neurol*. 2007 Mar;61(3):263-71. doi: 10.1002/ana.21066.
 187. Katz M, Won SJ, Park Y, Orr A, Jones DP, Swanson RA, et al. Cerebrospinal fluid concentrations of N-acetylcysteine after oral administration in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015 May;21(5):500-3. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.02.020.
 188. Holmay MJ, Terpstra M, Coles LD, Mishra U, Ahlskog M, Oz G, et al. N-Acetylcysteine boosts brain and blood glutathione in Gaucher and Parkinson diseases. *Clin Neuropharmacol*. 2013;36(4):103-6. doi: 10.1097/WNF.0b013e31829ae713.
 189. Du L, Empey PE, Ji J, Chao H, Kochanek PM, Bayır H, et al. Probenecid and N-Acetylcysteine prevent loss of intracellular glutathione and inhibit neuronal death after mechanical stretch injury in Vitro. *J Neurotrauma*. 2016 Oct 15;33(20):1913-1917. doi: 10.1089/neu.2015.4342.
 190. Mahmoud SM, Abdel Moneim AE, Qayed MM, El-Yamany NA. Potential role of N-acetylcysteine on chlorpyrifos-induced neurotoxicity in rats. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2019 Jul;26(20):20731-20741. doi: 10.1007/s11356-019-05366-w.
 191. Park D, Shin K, Choi EK, Choi Y, Jang JY, Kim J, et al. Protective effects of N-acetyl-L-cysteine in human oligodendrocyte progenitor cells and restoration of motor function in neonatal rats with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015:764251. doi: 10.1155/2015/764251.

192. Nie X, Lowe DW, Rollins LG, Bentzley J, Fraser JL, Martin R, et al. Sex-specific effects of N-acetylcysteine in neonatal rats treated with hypothermia after severe hypoxia-ischemia. *Neurosci Res.* 2016 Jul;108:24-33. doi: 10.1016/j.neures.2016.01.008.
193. Lowe D.W., Fraser J.L., Rollins L.G., Bentzley J., Nie X., Martin R., Singh I., Jenkins D. Vitamin D improves functional outcomes in neonatal hypoxic ischemic male rats treated with N-acetylcysteine and hypothermia. *Neuropharmacology.* 2017 Sep 1;123:186-200. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.06.004.
194. Gomez-Pinedo U., Cuevas J.A., Benito-Martin M.S., Moreno-Jimenez L., Esteban-Garcia N., Torre-Fuentes L., Matias-Guiu J.A., Pytel V., Montero P., Matias-Guiu J. Vitamin D increases remyelination by promoting oligodendrocyte lineage differentiation. *Brain Behav.* 2020 Jan;10(1):e01498. doi: 10.1002/brb3.1498.
195. George N., Kumar T.P., Antony S., Jayanarayanan S., Paulose C.S. Effect of vitamin D3 in reducing metabolic and oxidative stress in the liver of streptozotocin-induced diabetic rats. *Br. J. Nutr.* 2012;108:1410–1418. doi:10.1017/S0007114511006830.
196. Jain S.K., Micinski D. Vitamin D upregulates glutamate cysteine ligase and glutathione reductase, and GSH formation, and decreases ROS and MCP-1 and IL-8 secretion in high-glucose exposed U937 monocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013;437:7–11. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.06.004.
197. Jain S.K., Micinski D., Huning L., Kahlon G., Bass P.F., Levine S.N. Vitamin D and L-cysteine levels correlate positively with GSH and negatively with insulin resistance levels in the blood of type 2 diabetic patients. *Eur J. Clin. Nutr.* 2014;68:1148–1153. doi: 10.1038/ejcn.2014.114
198. Kajta M, Makarewicz D, Ziemińska E, Jantas D, Domin H, Lasoń W, et al. Neuroprotection by co-treatment and post-treating with calcitriol following the ischemic and excitotoxic insult in vivo and in vitro. *Neurochem Int.*

- 2009 Sep;55(5):265-74. doi: 10.1016/j.neuint.2009.03.010.
199. Digicaylioglu M, Lipton SA. Erythropoietin-mediated neuroprotection involves cross-talk between Jak2 and NF-kappaB signalling cascades. *Nature*. 2001 Aug 9;412(6847):641-7. doi: 10.1038/35088074.
 200. Tantsiura LD. Perinatal asphyxia: the cell death mechanisms and the neuroprotective effects of erythropoietin. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*. 2020;10(1):56-62. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.1.35.2020.8>
 201. Azzopardi D, Robertson NJ, Bainbridge A, Cady E, Charles-Edwards G, Deierl A, et al. Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): a proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016 Feb;15(2):145-53. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00347-6.
 202. Faulkner SD, Downie NA, Mercer CJ, Kerr SA, Sanders RD, Robertson NJ. A xenon recirculating ventilator for the newborn piglet: developing clinical applications of xenon for neonates. *Eur J Anaesthesiol*. 2012 Dec;29(12):577-85. doi: 10.1097/EJA.0b013e3283583c4b.
 203. Broad KD, Fierens I, Fleiss B, Rocha-Ferreira E, Ezzati M, Hassell J, et al. Inhaled 45-50% argon augments hypothermic brain protection in a piglet model of perinatal asphyxia. *Neurobiol Dis*. 2016 Mar;87:29-38. doi: 10.1016/j.nbd.2015.12.001.
 204. Znamenska TK, Maruhko RV, Dudina OO, Vorobiova OV, Polyanska LO. Analysis of the integral efficiency of medical aid for newborn in Ukraine. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*. 2024;14(1):5-11. doi: 10.24061/2413-4260. XIV.1.51.2024.1
 205. Пиріг Л, редактор. Підручник з лікарської етики. пер. з 2-го англ. вид. 2009 р. Українське видання БФ «Третє Тисячоліття»; 2009. 136 с.
 206. Su XJ, Huang SJ, Li X, Du QL. Prepregnancy overweight and obesity are associated with an increased risk of preterm birth in Chinese women. *Obes facts*. 2020;13(2):237-44. doi: 10.1159/000506688.

207. Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, Edstedt Bonamy AK, Persson M, Wikström AK, et al. Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA*. 2013 Jun 12;309(22):2362-70. doi: 10.1001/jama.2013.6295.
208. Rinaudo P, Wang E. Fetal programming and metabolic syndrome. *Annu Rev Physiol*. 2012;74:107-30. doi: 10.1146/annurev-physiol-020911-153245.
209. dos Prazeres Tavares H, Arantes MA, Tavares SBMP, Abbade JF, dos Santos DCDM, Calderon IM, et al. Metabolic syndrome and pregnancy, its prevalence, obstetrical and newborns complications. *Open J Obstet Gynecol*. 2015;5(11):618-25. doi: 10.4236/ojog.2015.511087.
210. de Onis M, Onyango A, Borghi E, Siyam A, Blössner M, Lutter C; WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Worldwide implementation of the WHO Child Growth Standards. *Public Health Nutr*. 2012 Sep;15(9):1603-10. doi: 10.1017/S136898001200105
211. Chou JH, Roumiantsev S, Singh R. PediTools Electronic Growth Chart Calculators: Applications in Clinical Care, Research, and Quality Improvement. *J Med Internet Res*. 2020 Jan 30;22(1):e16204. doi: 10.2196/16204
212. Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) [Internet]. Mac Keith Press; 2023 [updated 2023 Feb 6; cited 2025 Feb 22]. Available from: https://www.mackeith.co.uk/wp-content/uploads/2023/02/Hammersmith-Infant-Neurological-Examination-HINE-description-update_13.02.2023FINAL.pdf
213. Suri S. Neurological assessment in the first two years of life. *Arch Dis Child*. 2009;94:510-600. <https://doi.org/10.1136/adc.2009.157768>.
214. Gaston B, Reilly J, Drazen JM, Fackler J, Ramdev P, Arnette D, Mullins ME, Sugarbaker DJ, Chee C, Singel DJ, Loscalzo J, Stamler JS. S-nitrosothiols in human airways. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Dec 1;90(23):10957-61. doi: 10.1073/pnas.90.23.10957.
215. Akimov OY, Kostenko VO. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and

- fluoride. Ukr Biochem J. 2016 Nov-Dec;88(6):70-75. doi: 10.15407/ubj88.06.070.
216. Gérard-Monnier D, Erdelmeier I, Régnard K, Moze-Henry N, Yadan JC, Chaudière J. Reactions of 1-methyl-2-phenylindole with malondialdehyde and 4-hydroxyalkenals. Analytical applications to a colorimetric assay of lipid peroxidation. Chem Res Toxicol. 1998 Oct;11(10):1176-83. doi: 10.1021/tx9701790.
 217. Беркало ЛВ, Бобович ОВ, Боброва НО, Гейко ОО, Кайдашев ІП, Куценко ЛО, та ін. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині. Кайдашев ІП, редактор. Полтава: Полімет; 2003. 320 с.
 218. Safarinejad MR, Shafiei N, Safarinejad S. The role of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) T-786C, G894T, and 4a/b gene polymorphisms in the risk of idiopathic male infertility. Mol Reprod Dev. 2010 Aug;77(8):720-7. doi: 10.1002/mrd.21210.
 219. Bitner A, Kalinka J. IL-1 β , IL-6 promoter, TNF- α promoter and IL-1RA gene polymorphisms and the risk of preterm delivery due to preterm premature rupture of membranes in a population of Polish women. Arch Med Sci. 2010 Aug 30;6(4):552-7. doi: 10.5114/aoms.2010.14467.
 220. Lalzad A, Wong F, Schneider M. Neonatal Cranial Ultrasound: Are Current Safety Guidelines Appropriate? Ultrasound Med Biol. 2017 Mar;43(3):553-60. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.11.002.
 221. Cantinotti M, Scalese M, Giordano R, Assanta N, Marchese P, Franchi E, Viacava C, Koestenberger M, Jani V, Kutty S. A statistical comparison of reproducibility in current pediatric two-dimensional echocardiographic nomograms. Pediatr Res. 2021 Feb;89(3):579-590. doi: 10.1038/s41390-020-0900-z.
 222. Zamora C, Tekes A, Alqahtani E, Kalayci OT, Northington F, Huisman TA. Variability of resistive indices in the anterior cerebral artery during fontanel compression in preterm and term neonates measured by transcranial duplex

- sonography. J Perinatol. 2014 Apr;34(4):306-10. doi: 10.1038/jp.2014.11.
223. Сурков ДМ. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія в доношених новонароджених: сучасний стан проблеми. Медицина невідкладних станів. 2019;(3):33–41. doi:10.22141/2224-0586.3.98.2019.165475.
 224. Бабінцева АГ, Годованець ЮД. Досвід профілактики ренальних дисфункцій у доношених новонароджених із тяжкою перинатальною патологією. Перинатология и педиатрия. 2015;(4): 54-60. doi: 10.15574/PP.2015.64.54.
 225. Altit G, Bonifacio SL, Guimaraes CV, Sivakumar G, Yan B, Chock V, Van Meurs K, Bhombal S. Altered biventricular function in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy: a case-control echocardiographic study. Cardiol Young. 2023 Sep;33(9):1587-1596. doi: 10.1017/S1047951122002839.
 226. Коробка ОВ. Гостре ураження нирок у доношених новонароджених після асфіксії та роль поліморфізму *ACE*, *AGT2R1*, *eNOS* генів у його розвитку / О.В. Коробка // Сучасна педіатрія. – 2016. – №4 (76). – С. 109-112.
 227. Коробка ОВ, Белорус АІ, Гасюк НІ, Ковальов ВО, Ковальова ОМ. Дискусійні питання щодо прогнозування та діагностики гіпоксично-ішемічного ураження міокарду при асфіксії у новонароджених. Неонатологія, хірургія, перинатальна медицина. 2016;6(1):27-33. doi: 10.24061/2413-4260.VI.1.19.2016.5.
 228. Lactate dehydrogenase predicts hypoxic ischaemic encephalopathy in newborn infants: a preliminary study / M. Karlsson, E. Wiberg-Itzel, E. Chakkarapani [et al.] // Acta Paediatr. – 2010. – Vol. 99. – P. 1139–1144.
 229. Tan JKG, Minutillo C, McMichael J, Rao S. Impact of hypoglycaemia on neurodevelopmental outcomes in hypoxic ischaemic encephalopathy: a retrospective cohort study. BMJ Paediatr Open. 2017;1:e000175. Doi: 10.1136/bmjpo-2017-000175.
 230. Pinchefsky EF, Hahn CD, Kamino D, Chau V, Brant R, Moore AM, et al. Hyperglycemia and Glucose Variability Are Associated with Worse Brain

- Function and Seizures in Neonatal Encephalopathy: A Prospective Cohort Study. *J Pediatr.* 2019;209:23–32. Doi: 10.1016/j.jpeds.2019.02.027.
231. McAdams R.M. The role of cytokines and inflammatory cells in perinatal brain injury / R.M. McAdams, S.E.Juul // *Neurol. Res. Int.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 561494.
 232. Kaul P, Savu A, Yeung RO, Ryan EA. Association between maternal glucose and large for gestational outcomes: Real-world evidence to support Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) study findings. *Diabet Med.* 2022 Jun;39(6):e14786. doi: 10.1111/dme.14786.
 233. Grieger JA, Bianco-Miotto T, Grzeskowiak LE, Leemaqz SY, Poston L, McCowan LM, et al. Metabolic syndrome in pregnancy and risk for adverse pregnancy outcomes: A prospective cohort of nulliparous women. *PLoS Med.* 2018 Dec 4;15(12):e1002710. doi: 10.1371/journal.pmed.1002710.
 234. Stang J, Huffman LG. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: obesity, reproduction, and pregnancy outcomes. *J Acad Nutr Diet.* 2016 Apr;116(4):677-91. doi: 10.1016/j.jand.2016.01.008
 235. Howell KR, Powell TL. Effects of maternal obesity on placental function and fetal development. *Reproduction.* 2017 Mar;153(3):R97-R108. doi: 10.1530/REP-16-0495.
 236. Scheidl TB, Brightwell AL, Easson SH, Thompson JA. Maternal obesity and programming of metabolic syndrome in the offspring: searching for mechanisms in the adipocyte progenitor pool. *BMC Med.* 2023 Feb 13;21(1):50. doi: 10.1186/s12916-023-02730-z.
 237. Markopoulou P, Papanikolaou E, Analytis A, Zoumakis E, Siahianidou T. Preterm Birth as a Risk Factor for Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease in Adult Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr.* 2019 Jul;210:69-80.e5. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.02.041.
 238. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ* 2017356j1.
 239. McLennan NM, Hazlehurst J, Thangaratinam S, Reynolds

- RM.ENDOCRINOLOGY IN PREGNANCY: Targeting metabolic health promotion to optimise maternal and offspring health. *Eur J Endocrinol*. 2022 Apr 29;186(6):R113-R126. doi: 10.1530/EJE-21-1046.
240. Logan KM, Emsley RJ, Jeffries S, Andrzejewska I, Hyde MJ, Gale C, et al. Development of Early Adiposity in Infants of Mothers With Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2016 Jun;39(6):1045-51. doi: 10.2337/dc16-0030.
 241. Uebel K, Pusch K, Gedrich K, Schneider KT, Hauner H, Bader BL. Effect of maternal obesity with and without gestational diabetes on offspring subcutaneous and preperitoneal adipose tissue development from birth up to year-1. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014 Apr 11;14:138. doi: 10.1186/1471-2393-14-138.
 242. Слюсарєва АВ. Асоціації між метаболічними факторами ризику в матері та передчасним народженням завеликої до гестаційного віку дитини. Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021;21(2):82-6. doi: 10.31718/2077-1096.21.2.82.
 243. Parker M, Rifas-Shiman SL, Belfort MB, Taveras EM, Oken E, Mantzoros C, et al. Gestational glucose tolerance and cord blood leptin levels predict slower weight gain in early infancy. *J Pediatr*. 2011 Feb;158(2):227-33. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.07.052.
 244. Wang G, Johnson S, Gong Y, Polk S, Divall S, Radovick S, et al. Weight Gain in Infancy and Overweight or Obesity in Childhood across the Gestational Spectrum: a Prospective Birth Cohort Study. *Sci Rep*. 2016 Jul 15;6:29867. doi: 10.1038/srep29867.
 245. Бєлова ОО. Постнатальний фізичний розвиток дітей з дуже малою та надзвичайно малою масою тіла. *Современная педиатрия*. 2015;8(72):50-3.
 246. Плеханова ТМ, Харитоновна ОН, Перехрест ІМ. Особливості фізичного розвитку недоношених немовлят на першому році життя *Медичні*

- перспективи. 2017;22(2 Ч 1):58-60.
247. Похилько ВІ, Цвіренко СМ, Соловійова ГО, Чернявська ЮІ. Вплив забезпечення нутрієнтами в пренатальному і грудному віці на розвиток ожиріння у дітей . Сучасна педіатрія. 2016;(7):106-11.
 248. Добрянський ДО. Стратегії харчування, що забезпечують оптимальний постнатальний фізичний розвиток передчасно народжених немовлят. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2015;5(1):10-8.
 249. Bezrukov LO. Neonatology: study guide. Chernivtsi, 2000; p. 235.
 250. Tsukahara H, Hiraoka M, Hori C, Tsuchida S, Hata I, Nishida K, Kikuchi K, Sudo M. Urinary nitrite/nitrate excretion in infancy: comparison between term and preterm infants. *Early Hum Dev.* 1997 Jan 3;47(1):51-6. doi: 10.1016/s0378-3782(96)01768-9.
 251. Tasoulis MK, Douzinas EE. Hypoxemic reperfusion of ischemic states: an alternative approach for the attenuation of oxidative stress mediated reperfusion injury. *J Biomed Sci.* 2016 Jan 19;23:7. doi: 10.1186/s12929-016-0220-0.
 252. Mas-Bargues C, Escrivá C, Dromant M, Borrás C, Viña J. Lipid peroxidation as measured by chromatographic determination of malondialdehyde. Human plasma reference values in health and disease. *Arch Biochem Biophys.* 2021 Sep 30;709:108941. doi: 10.1016/j.abb.2021.108941
 253. Garofoli F, Franco V, Accorsi P, Albertini R, Angelini M, Asteggiano C, et al. Fate of melatonin orally administered in preterm newborns: Antioxidant performance and basis for neuroprotection. *J Pineal Res.* 2024 Jan;76(1):e12932. doi: 10.1111/jpi.12932.
 254. Villanueva-Cabello TM, Gutiérrez-Valenzuela LD, Salinas-Marín R, López-Guerrero DV, Martínez-Duncker I. Polysialic Acid in the Immune System. *Front Immunol.* 2022 Feb 11;12:823637. doi: 10.3389/fimmu.2021.823637.
 255. Bulut AN, Ceyhan V, Dolanbay M. Can alanine aminotransferase measured in early pregnancy predict macrosomia? *J Obstet Gynaecol.* 2022 Aug;42(6):1799-802. doi: 10.1080/01443615.2022.2039905

256. Schlenzig JS, Bervoets K, von Loewenich V, Böhles H. Urinary malondialdehyde concentration in preterm neonates: is there a relationship to disease entities of neonatal intensive care? *Acta Paediatr.* 1993 Feb;82(2):202-5. doi: 10.1111/j.1651-2227.1993.tb12639.x.
257. Seif El Dein HM, Fahmy N, El Din ZE, Morgan M, Fattah MA, Elatawy SS. Correlation between increased serum malondialdehyde and spectrum of cranial ultrasonography findings in hypoxic ischemic encephalopathy: could it be used as a predictor of disease severity? *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2020;51(1):250. doi: 10.1186/s43055-020-00369-x.
258. Fulia F, Gitto E, Cuzzocrea S, Reiter RJ, Dugo L, Gitto P, Barberi S, Cordaro S, Barberi I. Increased levels of malondialdehyde and nitrite/nitrate in the blood of asphyxiated newborns: reduction by melatonin. *J Pineal Res.* 2001 Nov;31(4):343-9. doi: 10.1034/j.1600-079x.2001.310409.x.
259. Feelisch M, Lundberg JO, Isakson BE, Kelm M, Cortese-Krott MM. Red blood cell and endothelial eNOS independently regulate circulating nitric oxide metabolites and blood pressure. *Circulation.* 2021 Sep 14;144(11):870-89. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049606
260. Aytekin I, Aksit H, Sait A, Kaya F, Aksit D, Gokmen M, Baca AU. Evaluation of oxidative stress via total antioxidant status, sialic acid, malondialdehyde and RT-PCR findings in sheep affected with bluetongue. *Vet Rec Open.* 2015 Jun 10;2(1):e000054. doi: 10.1136/vetreco-2014-000054.
261. Kovalova OM, Cherniavska YuI, Pokhylko VI, Akimov OYe, Sliusareva AV. The effect of eNOS gene polymorphism and nitric oxide metabolism indicators on the neonatal consequences in premature babies born from mothers with metabolic syndrome. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine.* 2023; 13(3):44-51. doi: 10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.6.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ І
ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Cherniavska Y, Davydenko A, Pokhylko V, Fishchuk L, Rossokha Z. Preliminary study of the influence of maternal and neonatal NOS3 (rs1799983), IL1B (rs1143634) genes variants and their intergenic interaction on the development of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns in the context of treatment planning. Wiad Lek. 2024;77(12):2373-2380. doi: 10.36740/WLek/197108. **(Scopus Q3)** *(Здобувачем проведено збір клінічних даних, їх аналіз, збір лабораторного матеріалу, статистична обробка даних, написання та оформлення статті).*
2. Ковальова О., Похилько В., Чернявська Ю., Цвіренко С., Россоха З., Давиденко А. Особливості метаболізму (за рівнем нітратів, нітритів, малонового діальдегіду та сіалових кислот) у немовлят 6 – 9 місячного віку, які народилися від матерів з метаболічним синдромом і які мали гіпоксично-ішемічну енцефалопатію в ранньому неонатальному періоді. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;14(4):56–64. doi: 10.24061/2413-4260.XIV.4.54.2024.8 **(Scopus Q4)** *(Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку).*
3. Ковальова О., Дудник С., Похилько В., Чернявська Ю., Цвіренко С., Давиденко А. Перинатальна асфіксія та її наслідки: виклики сьогодення в Україні. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;14(2):12–18. doi: 10.24061/2413-4260.XIV.2.52.2024.2 **(Scopus Q4)** *(Здобувачем разом з Ковальова, О., Дудник, С., Похилько, В., Чернявська, Ю., Цвіренко, С., проведено літературний пошук, їх аналіз, статистична обробка даних, написання та оформлення статті).*
4. Давиденко А.В. Генний поліморфізм як предиктор розвитку захворюваності у дітей. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник

- Української медичної стоматологічної академії. 2022;22(3-4):225–230. doi: 10.31718/2077-1096.22.3.4.225 *(Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, аналіз результатів, підготовку статті до друку)*.
5. Давиденко А.В., Похилько В.І., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Жук Л.А. Дослідження показників метаболізму оксиду азоту, малонового діальдегіду, сіалових кислот та варіантів гена *eNOS* (rs1799983) у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією після лікування L-карнітином. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024;24(3):4–9. doi: 10.31718/2077-1096.24.3.4 *(Автором проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз, підготовлено текст статті)*.
 6. Давиденко А.В. Генний поліморфізм, як фактор ризику розвитку ускладнень у неонатальному періоді. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Медична наука-2023». 1 грудня 2023 р., Полтава. С. 26-27. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, аналіз результатів, підготовку тез до друку та виступ на конференції)*.
 7. Давиденко А.В., Похилько В.І. Особливості неонатального періоду у новонароджених з поліморфними варіантами гена *eNOS*. Матеріали конгресу анестезіологів України КАН 2023. Pain, anaesthesia & intensive care.2023 (3)104. С. 71. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, аналіз результатів, підготовку тез до друку)*.
 8. Давиденко А.В. Роль поліморфізму гена *eNOS* в розвитку гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. Матеріали конгресу анестезіологів України КАН 2022. Pain, anaesthesia & intensive care. 2022. (3)100. С. 42. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, аналіз результатів, підготовку тез до друку)*.
 9. Давиденко А.В., Похилько В.І. Аналіз концентрації малонового діальдегіду у сечі новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. Матеріали конгресу анестезіологів України, КАН-2024. Pain, anaesthesia &

intensive care. 2024 (3)108. С. 68–69. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, аналіз результатів, підготовку тез до друку. Співавтори: проф. В. Похилько - редакція тексту тез та керівництво дослідженням).*

УПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ

«Затверджую»

Генеральний директор
КП «Волинське обласне
територіальне медичне
об'єднання захисту
материнства і дитинства»
Горавська І.І.



Горавська І.І.
«12» вересня 2024 р.

Акт впровадження

Назва пропозиції для впровадження: Удосконалення спостереження та лікування новонароджених і дітей, які народились від матерів з метаболічним синдромом.

1. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Давиденко А.В., Похилько В.І., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Жук Л.А.

Джерело інформації: «Дослідження показників метаболізму оксиду азоту, малонового діальдегіду, сілових кислот та варіантів гена *ENOS* (RS1799983) у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією після лікування L-карнітином». Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. Том 24 № 3(87), 2024. – С 4-9. DOI 31718/2077-1096.24.3.4

2. Де і коли впроваджено: *КП Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства і дитинства, відділення акушерського та перинатального термату новонароджених*

5. Загальна кількість обстежених хворих: 20

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 20

відсутність ефекту (кількість спостережень) – -

7. **Ефективність від впровадження:** визначення генетичних факторів ризику метаболічних порушень у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією за рівнем оксиду азоту, малонового діальдегіду, сілових кислот, варіантів гена *eNOS* дозволяє здійснювати персоналізовані методики лікування, а призначення L-карнітину сприяє відновленню енергетичного метаболізму мітохондрій нейрональних клітин, покращуючи їх енергетичний потенціал.

8. **Зауваження, пропозиції:** активно впроваджувати методики предикції метаболічних порушень та мітохондріальної недостатності у новонароджених та дітей з метою їх медикаментозної корекції.

Відповідальний за впровадження:

Горавська І.І.

ЗАТВЕРДЖУЮ
генеральний директор КНП ХОР «ОКЛ»
Руслан ВРАГОВ

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

« 10 » грудня 2024 р.

Акт впровадження

Назва пропозиції для впровадження: Удосконалення спостереження та лікування новонароджених і дітей, які народились від матерів з метаболічним синдромом.

1. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Давиденко А.В., Похилько В.І., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Жук Л.А.

Джерело інформації: «Дослідження показників метаболізму оксиду азоту, малонового діальдегіду, сіалових кислот та варіантів гена *ENOS (RS1799983)* у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією після лікування L-карнітином». Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. Том 24 № 3(87), 2024. – С 4-9. DOI 31718/2077-1096.24.3.4

2. Де і коли впроваджено: КНП ХОР „Обласна клінічна лікарня“

5. Загальна кількість обстежених хворих: 24

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 24

відсутність ефекту (кількість спостережень) – —

7. Ефективність від впровадження: визначення генетичних факторів ризику метаболічних порушень у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією за рівнем оксиду азоту, малонового діальдегіду, сіалових кислот, варіантів гена *eNOS* дозволяє здійснювати персоналізовані методики лікування, а призначення L-карнітину сприяє відновленню енергетичного метаболізму мітохондрій нейрональних клітин, покращуючи їх енергетичний потенціал.

8. Зауваження, пропозиції: активно впроваджувати методики предикції метаболічних порушень та мітохондріальної недостатності у новонароджених та дітей з метою їх медикаментозної корекції.

Відповідальний(і) за впровадження:

Медичний директор з перинатальної допомоги Харківської Обласної Клінічної Лікарні
Железняков О.Ю.
Доцент кафедри педіатрії № 1 та неонатології ХНМУ Бойченко А.Д.



Акт впровадження

Назва пропозиції для впровадження: Удосконалення спостереження та лікування новонароджених і дітей, які народились від матерів з метаболічним синдромом.

1. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Давиденко А.В., Похилько В.І., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Жук Л.А.

Джерело інформації: «Дослідження показників метаболізму оксиду азоту, малонового діальдегіду, сіалових кислот та варіантів гена *ENOS (RS1799983)* у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією після лікування L-карнітином». Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. Том 24 № 3(87), 2024. – С 4-9. DOI 31718/2077-1096.24.3.4

2. Де і коли впроваджено: ЖНМТ „Кременьгучинський перинатальний центр” П.Лівею, відслідковується імплементується через мережу новонароджених.

5. Загальна кількість обстежених хворих: 18

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 18

відсутність ефекту (кількість спостережень) – -

7. Ефективність від впровадження: визначення генетичних факторів ризику метаболічних порушень у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією за рівнем оксиду азоту, малонового діальдегіду, сіалових кислот, варіантів гена *eNOS* дозволяє здійснювати персоналізовані методики лікування, а призначення L-карнітину сприяє відновленню енергетичного метаболізму мітохондрій нейрональних клітин, покращуючи їх енергетичний потенціал.

8. Зауваження, пропозиції: активно впроваджувати методики предикції метаболічних порушень та мітохондріальної недостатності у новонароджених та дітей з метою їх медикаментозної корекції.

Відповідальний за впровадження:

Зав. ЖНМТ Чернявська Л.

Затверджую

Директор КНП ХОР "ОКПЦ", д.мед.н.

 Н.М. Пасієшвілі«18» листопада 2024 р.**Акт впровадження**

Назва пропозиції для впровадження: Удосконалення спостереження та лікування новонароджених і дітей, які народились від матерів з метаболічним синдромом.

1. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Давиденко А.В., Похилько В.І., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Жук Л.А.

Джерело інформації: «Дослідження показників метаболізму оксиду азоту, малонового діальдегіду, сілових кислот та варіантів гена *ENOS (RS1799983)* у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією після лікування L-карнітином». Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. Том 24 № 3(87), 2024. – С 4-9. DOI 31718/2077–1096.24.3.4

2. Де і коли впроваджено: Комунальне Некомерційне Підприємство Харківської Обласної Ради «Обласний Клінічний Перинатальний Центр», відділення інтенсивної терапії новонароджених, листопад 2024 р. – листопад 2025 р.

3. Загальна кількість обстежених хворих: 19

4. Результати застосування методу:

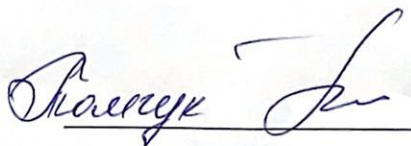
позитивний ефект (кількість спостережень) – 19

відсутність ефекту (кількість спостережень) – —

5. Ефективність від впровадження: визначення генетичних факторів ризику метаболічних порушень у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією за рівнем оксиду азоту, малонового діальдегіду, сілових кислот, варіантів гена *eNOS* дозволяє здійснювати персоналізовані методики лікування, а призначення L-карнітину сприяє відновленню енергетичного метаболізму мітохондрій нейрональних клітин, покращуючи їх енергетичний потенціал.

6. Зауваження, пропозиції: активно впроваджувати методики предикції метаболічних порушень та мітохондріальної недостатності у новонароджених та дітей з метою їх медикаментозної корекції.

Відповідальний за впровадження:



ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КНП «Міська лікарня
швидкої медичної допомоги»

Кропивницької міської ради»

Людмила РОМАНІВ

«05» вересня 20 24 р.

Акт впровадження

Назва пропозиції для впровадження: Удосконалення спостереження та лікування новонароджених і дітей, які народились від матерів з метаболічним синдромом.

1. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Давиденко А.В., Похилько В.І., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Жук Л.А.

Джерело інформації: «Дослідження показників метаболізму оксиду азоту, малонового діальдегіду, сіалових кислот та варіантів гена *ENOS* (RS1799983) у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією після лікування L-карнітином». Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. Том 24 № 3(87), 2024. – С 4-9. DOI 31718/2077-1096.24.3.4

2. Де і коли впроваджено: КНП «Міська лікарня швидкої медичної допомоги» Кропивницької міської ради, відділення новонароджених №2**5. Загальна кількість обстежених хворих:** 18**6. Результати застосування методу:**

позитивний ефект (кількість спостережень) – 18

відсутність ефекту (кількість спостережень) – —

7. Ефективність від впровадження: визначення генетичних факторів ризику метаболічних порушень у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією за рівнем оксиду азоту, малонового діальдегіду, сіалових кислот, варіантів гена *eNOS* дозволяє здійснювати персоналізовані методики лікування, а призначення L-карнітину сприяє відновленню енергетичного метаболізму мітохондрій нейрональних клітин, покращуючи їх енергетичний потенціал.

8. Зауваження, пропозиції: активно впроваджувати методики предикції метаболічних порушень та мітохондріальної недостатності у новонароджених та дітей з метою їх медикаментозної корекції.

Відповідальний за впровадження:



Тетяна ОЗИМАЙ



ЗАТВЕРДЖУЮ

*Заступник керівного
директора з акушерства-
гінекології та дитинства*
М. Вануша Н.М.
06 грудня 2024 р.

Акт впровадження

Назва пропозиції для впровадження: Удосконалення спостереження та лікування новонароджених і дітей, які народились від матерів з метаболічним синдромом.

1. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Давиденко А.В., Похилько В.І., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Жук Л.А.

Джерело інформації: «Дослідження показників метаболізму оксиду азоту, малонового діальдегіду, сіалових кислот та варіантів гена *ENOS (RS1799983)* у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією після лікування L-карнітином». Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. Том 24 № 3(87), 2024. – С 4-9. DOI 31718/2077-1096.24.3.4.

2. Де і коли впроваджено: *Впровадження відбулося в період новонароджених та дітей дошкільного віку в КНП, Черкаська обласна лікарня Черкаської обласної ради.*5. Загальна кількість обстежених хворих: 5

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) 5

відсутність ефекту (кількість спостережень) —

7. Ефективність від впровадження: визначення генетичних факторів ризику метаболічних порушень у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією за рівнем оксиду азоту, малонового діальдегіду, сіалових кислот, варіантів гена *eNOS* дозволяє здійснювати персоналізовані методики лікування, а призначення L-карнітину сприяє відновленню енергетичного метаболізму мітохондрій нейрональних клітин, покращуючи їх енергетичний потенціал.

8. Зауваження, пропозиції: активно впроваджувати методики предикції метаболічних порушень та мітохондріальної недостатності у новонароджених та дітей з метою їх медикаментозної корекції.

Відповідальний за впровадження

Вілен Б.Р.



Акт впровадження

Назва пропозиції для впровадження: Удосконалення спостереження та лікування новонароджених і дітей, які народились від матерів з метаболічним синдромом.

1. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Давиденко А.В., Похилько В.І., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Жук Л.А.

Джерело інформації: «Дослідження показників метаболізму оксиду азоту, малонового діальдегіду, сілових кислот та варіантів гена *ENOS* (RS179983) у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією після лікування L-карнітином». Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. Том 24 № 3(87), 2024. – С 4-9. DOI 31718/2077-1096.24.3.4

2. Де і коли впроваджено: КНП „Лісова” дитячий лікарня № 3 МР
всесвітньою практикою новонароджених

5. Загальна кількість обстежених хворих: 12

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 14

відсутність ефекту (кількість спостережень) – -

7. Ефективність від впровадження: визначення генетичних факторів ризику метаболічних порушень у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією за рівнем оксиду азоту, малонового діальдегіду, сілових кислот, варіантів гена *eNOS* дозволяє здійснювати персоналізовані методики лікування, а призначення L-карнітину сприяє відновленню енергетичного метаболізму мітохондрій нейрональних клітин, покращуючи їх енергетичний потенціал.

8. Зауваження, пропозиції: активно впроваджувати методики предикції метаболічних порушень та мітохондріальної недостатності у новонароджених та дітей з метою їх медикаментозної корекції.

Відповідальний за впровадження:

Зав. ВПН Р.Р.



Акт впровадження

Назва пропозиції для впровадження: Удосконалення спостереження та лікування новонароджених і дітей, які народились від матерів з метаболічним синдромом.

Установа, розробник, автор: Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Давиденко А.В., Похилько В.І., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Жук Л.А.

Джерело інформації: «Дослідження показників метаболізму оксиду азоту, малонового діальдегіду, сіалових кислот та варіантів гена *ENOS (RS1799983)* у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією після лікування L-карнітином». Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. Том 24 № 3(87), 2024. – С 4-9. DOI 31718/2077–1096.24.3.4

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра педіатрії №1 та неонатології ХНМУ

Форма впровадження: Дані авторів впроваджені під час викладання наступних тем: «Особливості адаптації передчасно народжених дітей. Організація виходжування дітей»; «Асфіксія новонароджених»; «Хвороби органів дихання у новонароджених»; «Гемолітична хвороба новонароджених. Геморагічна хвороба новонароджених»; «Внутрішньоутробні інфекції новонароджених (TORCH-інфекції)». Бактеріальні інфекції у новонароджених; «Сепсис новонароджених». «Вади розвитку плода», «Цукровий діабет у дітей».

Термін впровадження: листопад 2024 р. – листопад 2025 р

Зауваження, пропозиції: Включення викладеної у джерелі інформації до матеріалів лекційних та практичних занять зі здобувачами вищої освіти 5 курсу ОІПП Педіатрія сприяє підвищенню рівня фахової підготовки з питань неонатології.

Відповідальні за впровадження: к.мед.н., доц. Маліч Т.С., д.мед.н., доц. Бойченко А.Д.

Обговорено і затверджено на засіданні кафедри та неонатології, протокол № 4 від 22 листопада 2024 р.

Завідувач кафедри педіатрії №1
та неонатології

"22" _____ 2024 р.

Маргарита Гончарь

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ПРОРЕКТОР закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я.Горбачевського
Міністерства охорони здоров'я України,
доктор медичних наук,
професор "12"  2024 р.

Акт впровадження

Назва пропозиції для впровадження: Удосконалення спостереження та лікування новонароджених і дітей, які народились від матерів з метаболічним синдромом.

Установа, розробник, автор: Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії №1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Давиденко А.В., Похилько В.І., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Жук Л.А.

Джерело інформації: «Дослідження показників метаболізму оксиду азоту, малонового діальдегіду, сіалових кислот та варіантів гена *ENOS* (*RS1799983*) у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією після лікування L-карнітином». Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. Том 24 № 3(87). 2024. – С 4-9. DOI 31718/2077–1096.24.3.4

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра педіатрії №1 із неонатологією

Форма впровадження: Дані авторів впроваджені під час викладання наступних тем: «Діти з малою масою при народженні. Етіологічні фактори передчасних пологів і народження дітей з малою вагою. Анатомо-фізіологічні особливості. Принципи виходжування та вигодовування маловагових дітей», «Фактори перинатального ризику. Формування патології у новонароджених. Вплив медикаментів на плід. Вади розвитку плода», «Цукровий діабет у дітей»

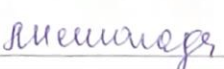
Термін впровадження: листопад 2024 р. – квітень 2025 р.

Зауваження, пропозиції: Включення викладеної у джерелі інформації до матеріалів практичних занять зі здобувачами вищої освіти 6 курсу ОПП Педіатрія (вибіркова дисципліна «Актуальні питання неонатології») сприяє підвищенню рівня фахової підготовки з питань неонатології.

Відповідальні за впровадження: проф. Павлишин Г.А., доц. Саранук І.М.

Обговорено і затверджено на засіданні кафедри педіатрії №5 від 12 листопада 2024 р.

Завідувач кафедри педіатрії №2

"12"  2024 р.



Галина Павлишин

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з наукової роботи Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор

Олександр ГУДАР'ЯН

"25" жовтня 2024 р.

Акт впровадження

Назва пропозиції для впровадження: Удосконалення спостереження та лікування новонароджених і дітей, які народились від матерів з метаболічним синдромом.

Установа, розробник, автор: Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Давиденко А.В., Похилько В.І., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Жук Л.А.

Джерело інформації: «Дослідження показників метаболізму оксиду азоту, малонового діальдегіду, сіалових кислот та варіантів гена *ENOS (RS1799983)* у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією після лікування L-карнітином». Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. Том 24 № 3(87), 2024. – С 4-9. DOI 31718/2077–1096.24.3.4

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра педіатрії №1 із неонатологією

Форма впровадження: Дані авторів впроваджені під час викладання наступних тем: «Діти з малою масою при народженні. Етіологічні фактори передчасних пологів і народження дітей з малою вагою. Анатомо-фізіологічні особливості. Принципи виходжування та вигодовування маловагових дітей», «Фактори перинатального ризику. Формування патології у новонароджених. Вплив медикаментів на плід. Вади розвитку плода», «Цукровий діабет у дітей»

Термін впровадження: жовтень 2024 р. – квітень 2025 р.

Зауваження, пропозиції: Включення викладеної у джерелі інформації до матеріалів лекційних та практичних занять зі здобувачами вищої освіти 5 курсу ОПП Педіатрія сприяє підвищенню рівня фахової підготовки з питань неонатології.

Відповідальні за впровадження: д.мед.н. проф. Мавропуло Т

Обговорено і затверджено на засіданні кафедри педіатрії 3 та неонатології, протокол № 4 від 25 жовтня 2024 р.

Завідувачка кафедри педіатрії 3 та неонатології

"25" жовтня 2024 р.

Тетяна МАВРОПУЛО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Полтавського державного медичного університету, професор

В.М. Дворник
"19" _____ 2024 р.



Акт впровадження

Назва пропозиції для впровадження: Удосконалення спостереження та лікування новонароджених і дітей, які народились від матерів з метаболічним синдромом.

Установа, розробник, автор: Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Давиденко А.В., Похилько В.І., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Жук Л.А.

Джерело інформації: «Дослідження показників метаболізму оксиду азоту, малонового діальдегіду, сіалових кислот та варіантів гена *ENOS* (*RS1799983*) у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією після лікування L-карнітином». Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. Том 24 № 3(87), 2024. – С 4-9. DOI 31718/2077–1096.24.3.4

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра педіатрії №1 із неонатологією

Форма впровадження: Дані авторів впроваджені під час викладання наступних тем: «Діти з малою масою при народженні. Етіологічні фактори передчасних пологів і народження дітей з малою вагою. Анатомо-фізіологічні особливості. Принципи виходжування та вигодовування маловагових дітей», «Фактори перинатального ризику. Формування патології у новонароджених. Вплив медикаментів на плід. Вади розвитку плода», «Цукровий діабет у дітей»

Термін впровадження: жовтень 2024 р. – квітень 2025 р.

Зауваження, пропозиції: Включення викладеної у джерелі інформації до матеріалів лекційних та практичних занять зі здобувачами вищої освіти 5 курсу ОПП Педіатрія сприяє підвищенню рівня фахової підготовки з питань неонатології.

Відповідальні за впровадження: к.мед.н. доц. Цвіренко С.М., к.мед.н. доц. Фастовець М.М.

Обговорено і затверджено на засіданні кафедри педіатрії №1 із неонатологією, протокол № 4 від 9 жовтня 2024 р.

Завідувач кафедри педіатрії №1
із неонатологією

"19" _____ 2024 р.



Світлана ЦВІРЕНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Полтавського державного медичного університету, професор

В.М. Дворник

" 19 "

2024 р.

Акт впровадження

Назва пропозиції для впровадження: Удосконалення спостереження та лікування новонароджених і дітей, які народились від матерів з метаболічним синдромом.

Установа, розробник, автор: Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Давиденко А.В., Похилько В.І., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Жук Л.А.

Джерело інформації: «Дослідження показників метаболізму оксиду азоту, малонового діальдегіду, сіалових кислот та варіантів гена *ENOS (RS1799983)* у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією після лікування L-карнітином». Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. Том 24 № 3(87), 2024. – С 4-9. DOI 31718/2077-1096.24.3.4

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра педіатрії №1 із неонатологією

Форма впровадження: Дані авторів впроваджені під час викладання наступних тем: «Особливості метаболічної адаптації недоношених новонароджених Оцінка стану адаптації дитини з малою і дуже малою масою тіла при народженні.», «Діабетична фетопатія. Особливості догляду за дітьми з великою масою тіла», «Фактори, що негативно впливають на плід. Вплив медикаментів на плід»

Термін впровадження: жовтень-грудень 2024

Зауваження, пропозиції: Включення викладеної у джерелі інформації до матеріалів практичних та семінарських занять з лікарями-інтернами з фаху «Педіатрія» та курсантами циклів тематичного удосконалення з фаху «Неонатологія» сприяє підвищенню рівня фахової підготовки з питань неонатології.

Відповідальні за впровадження: к.мед.н. доц. Цвіренко С.М., к.мед.н. доц. Соловйова Г.О.

Обговорено і затверджено на засіданні кафедри педіатрії №1 із неонатологією, протокол № 4 від 9 жовтня 2024 р.

Завідувач кафедри педіатрії №1
із неонатологією

Світлана ЦВІРЕНКО

" 19 " _____ 2024р.

«Затверджую»
 В.о. Генерального директора
 КНП «Чернівецький обласний
 перинатальний центр»
 Чернівецької обласної ради
 Любов ГОДНЮК
 «0» «12» 2025 р.

Акт впровадження

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Удосконалення спостереження та лікування новонароджених і дітей, які народились від матерів з метаболічним синдромом.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**
 Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Давиденко А.В., Похилько В.І., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Жук Л.А.
3. **Джерело інформації:** «Дослідження показників метаболізму оксиду азоту, малонового діальдегіду, сіалових кислот та варіантів гена *ENOS (RS1799983)* у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією після лікування L-карнітином». Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. Том 24 № 3(87), 2024. – С 4-9. DOI 31718/2077–1096.24.3.4
4. **Де і коли впроваджено:** КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр» Чернівецької обласної ради, відділення інтенсивної терапії новонароджених
5. **Загальна кількість обстежених хворих:** 11
6. **Результати застосування методу:**
 позитивний ефект (кількість спостережень) – 11
 відсутність ефекту (кількість спостережень) – 0
7. **Ефективність від впровадження:** визначення генетичних факторів ризику метаболічних порушень у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією за рівнем оксиду азоту, малонового діальдегіду, сіалових кислот, варіантів гена *eNOS* дозволяє удосконалити підходи з урахуванням персоналізованих методик лікування. Використання препарату L-карнітин сприяє відновленню енергетичного метаболізму мітохондрій нейрональних клітин, покращуючи їх енергетичний потенціал.
8. **Зауваження, пропозиції:** активно впроваджувати методики профілактики метаболічних порушень та мітохондріальної недостатності у новонароджених та дітей шляхом медикаментозної корекції.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення інтенсивної терапії новонароджених



Олена КУРИК

«Затверджую»
Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Буковинського державного медичного університету
доцент



Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ

«10» 2025 р.



Акт впровадження

Назва пропозиції для впровадження: Удосконалення спостереження та лікування новонароджених і дітей, які народились від матерів з метаболічним синдромом.

Установа, розробник, автор: Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Давиденко А.В., Похилько В.І., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Жук Л.А.

Джерело інформації: «Дослідження показників метаболізму оксиду азоту, малонового діальдегіду, сіалових кислот та варіантів гена *ENOS (RS1799983)* у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією після лікування L-карнітином». Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. Том 24 № 3(87), 2024. – С 4-9. DOI 31718/2077-1096.24.3.4

1. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету.

2. **Форма впровадження:** Дані авторів впроваджені під час викладання наступних тем: «Особливості метаболічної адаптації недоношених новонароджених Оцінка стану адаптації дитини з малою і дуже малою масою тіла при народженні», «Діабетична фетопатія. Особливості догляду за дітьми з великою масою тіла».

3. **Термін впровадження:** жовтень 2024 р. - січень 2025 р.

4. **Зауваження, пропозиції:** Зауважень немає. Включення викладеної у джерелі інформації до матеріалів лекцій, семінарських та практичних занять з лікарями-слухачами циклів тематичного удосконалення лікарів в системі післядипломної освіти та БПР з фаху «Неонатологія», «Педіатрія», «Дитяча анестезіологія» сприяє підвищенню рівня знань та фахової підготовки з питань катамнестичного спостереження та реабілітації дітей з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією на тлі вроджених метаболічних порушень.

Відповідальні за впровадження: д.мед.н. професор Годованець Ю.Д., д.мед.н., професор Бабінцева А.Г.

Обговорено і затверджено на засіданні кафедри педіатрії №1 із неонатологією, протокол № 9 від 26.12.2024 р.

Завідувач кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини БДМУ
д.мед.н., професор



Юрій НЕЧИТАЙЛО