

УДК: [618.33-005.4+618.5-001.8]-098-053.31

В.Е.Маркевич, В.О.Петрашенко

**ВПЛИВ ГІПОКСІЇ НА МІКРОЕЛЕМЕНТНИЙ БАЛАНС ТА  
АНТИОКСИДАНТНИЙ ЗАХИСТ НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ**

Сумський державний університет, медичний інститут,  
кафедра педіатрії з курсом медичної генетики

**ВСТУП**

Найбільшою проблемою в неонатології є гіпоксичні ушкодження головного мозку. Особливо велике значення має гіпоксичне ураження недоношених новонароджених, у яких воно в 10-15 разів частіше постає причиною загибелі дітей. Гіпоксія плода спричиняє порушення мітохондріального окислювального фосфорилування [1]. При цьому відбувається активування анаеробного метаболізму глюкози, зниження продукції макроергів, порушення активності АТФ-ази та деполяризація пресинаптичних мембран [2]. Такі процеси призводять до підвищення внутрішньоклітинної концентрації кальцію, який у свою чергу запускає безліч біохімічних каскадів, що активують протеази, фосфоліпази, ендонуклеази, які викликають апоптоз клітини. Крім того, іони кальцію спричиняють утворенню вільних радикалів та активують перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) [3]. ПОЛ на фоні гіпоксії викликає активацію антиоксидантної системи організму, до складу якої входить і мідьміська оксидаза церулоплазмін (ЦП). Церулоплазмін відноситься до білків, які містять катіони міді перемінної валентності. Він включає у собі 90-95% іонів міді сироватки крові та є одним з основних антиоксидантів плазми [4]. Антирадикальні властивості ЦП пояснюються його здатністю зв'язувати катіони металів

та супероксидні радикали, інгібувати активні кисневі метаболіти, попереджувати окислення ліпідів [5].

У випадку гіпоксії плода відбувається превалювання катаболізму ендогенних білків, порушення мікроциркуляції, утруднення функціонування механізмів елімінації з крові продуктів метаболізму [6]. Відомо, що важливими каталізаторами біохімічних реакцій є мікроелементи (МЕ). Аналіз сучасних даних літератури показав, що мікроелементи відіграють виключну роль у процесах росту, розвитку та адаптації дітей. Кожна патологія у дітей має свій мікроелементний портрет, який відображає участь окремих компонентів у патогенезі [7]. Особливо важливі вони для життєдіяльності недоношених дітей [8]. Недоношені діти найбільш чутливі до недостатності МЕ у зв'язку з високим рівнем обмінних процесів. Їх дефіцит призводить до порушення функціонування органів та систем організму, змін метаболізму [9].

Вплив гіпоксії на мікроелементний баланс та антиоксидантний захист недоношених новонароджених залишається не дослідженим.

## **МЕТА РОБОТИ**

За показниками концентрації у сироватці та еритроцитах міді (Cu), заліза (Fe), цинку (Zn) та вмісту церулоплазмину у плазмі крові дослідити стан мікроелементного забезпечення та антиоксидантної системи у недоношених новонароджених на фоні гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС.

## **МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ**

Матеріалом для дослідження була периферійна венозна кров новонароджених, яку брали шляхом венепункції зранку натщесерце.

Концентрацію церулоплазміну у плазмі і МЕ (заліза, міді, цинку) у сироватці крові та еритроцитах визначали у 26 умовно здорових недоношених новонароджених (УЗНН) – група порівняння та 73 недоношених із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, які були поділені на три групи: I група - 33 дитини з легким ураженням ЦНС, II група - 16 малюків із важким гіпоксично-ішемічним ураженням та малою масою тіла, III група - 24 новонароджених із важким ураженням ЦНС та дуже малою масою тіла.

Ступінь важкості гіпоксії визначався з урахуванням перебігу вагітності та пологів, стану після народження (оцінки за шкалою Апгар, наявності ознак порушення функцій центральної нервової системи, дихальної, серцево-судинної та сечовидільної систем протягом перших трьох діб життя), лабораторних (показники сечовини та креатиніну в крові, клінічний аналіз сечі, рН крові) та інструментальних (УЗД) даних.

Для визначення МЕ у сироватці та еритроцитах застосовували атомно-абсорбційний спектрофотометр С-115МІ, оснащений комп'ютерною приставкою для автоматичного обчислення вмісту МЕ виробництва НВО Selmi (Україна).

Рівень церулоплазміну визначався імунотурбодиметричним методом, в основі якого лежить специфічна турбодиметрична реакція між анти-церулоплазміном поліклональною антисироваткою та антигеном при оптимальній рН, з використанням наборів реактивів фірми «SENTINEL CH» (Італія).

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася за допомогою програм Excel та Statistica 6.0. Використовувалися методи варіаційної статистики, придатні для медико - біологічних досліджень. Визначали середньоарифметичне ( $M$ ), похибку середньоарифметичного ( $m$ ). За допомогою критерію Ст'юдента ( $t$ ) та перевірки рівності генеральних дисперсій із використанням критерію Фішера визначали показник достовірності ( $P$ ).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній гестаційний вік і маса тіла при народженні у групах малюків становили відповідно  $33,77 \pm 0,26$  тижнів і  $2024 \pm 32,1$  г у I групі,  $33,16 \pm 0,58$  тижнів та  $2015,48 \pm 34,2$  г - у II і  $28,88 \pm 0,72$  тижнів та  $1126,48 \pm 24,3$  г у III групі. До групи порівняння увійшли діти, маса тіла яких була  $2194,8 \pm 81,11$  г, народжені у термін  $35,26 \pm 0,51$  тижнів.

Перебіг вагітності без патологічних відхилень спостерігався лише у 34,8% матерів I групи, 27,8% жінок II групи та 13,5% породіль III групи. У 48,0% матерів, які народили умовно здорових недоношених новонароджених, вагітність перебігала фізіологічно.

Через природні пологові шляхи народжено 86,9% малюків I групи, 83,3% дітей II групи та 78,8% новонароджених III групи. Решта дітей – народжені шляхом кесарського розтину. Частота кесарського розтину у групі порівняння складала 12,0%.

У клінічній картині гострого періоду хвороби у новонароджених I групи домінував синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості (84,1%). Основним клінічним синдромом гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС у дітей II та III, на противагу I групі, у 83,3% та 90,4% випадків відповідно був синдром пригнічення.

Перинатальна гіпоксія у значній мірі ускладнює перебіг раннього неонатального періоду у недоношених малюків та створює преморбідний фон для розвитку патологічних станів та хвороб. Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС знижує захисні механізми новонароджених та призводить до порушення ранньої адаптації малюків. Структура захворюваності протягом неонатального періоду наведена у таблиці 1.

Таблиця 1

### Частота патологічних станів неонатального періоду

| Патологічний стан                              | I група       | II група      | III група | Група порівняння |
|--|---------------|---------------|-----------|------------------|
| Зартимка внутрішньоутробного розвитку плода, % | 23,2<br>p2*** | 27,5<br>p2*** | -         | 14,0             |
| Гемолітична хвороба новонароджених, %          | 13,0          | 8,6           | 7,7       | 7,0              |

|  |               |                        |                                  |      |
|--|---------------|------------------------|----------------------------------|------|
| Респіраторий дистрес синдром, %          | 10,1<br>p3**  | 44,4<br>p**,<br>p3***  | 92,3<br>p***,<br>p1***,<br>p3*** | -    |
| Неонатальна жовтяниця, %                 | 23,2          | 14,3                   | 32,2<br>p3*                      | 12,0 |
| Рання анемія недоношених, %              | 5,8<br>p3*    | 8,6<br>p3*             | 13,5<br>p3**                     | -    |
| Дихальна недостатність II-III ступеня, % | 14,4<br>p3*** | 55,5<br>p***,<br>p3*** | 92,3<br>p***,<br>p1**,<br>p3***  | -    |
| Виразково-некротичний ентероколіт, %     | -             | 8,6<br>p*, p3*         | 13,5<br>p**, p3**                | -    |
| Реалізація інфекції, %                   | 34,8<br>p3*** | 44,4<br>p3***          | 46,2<br>p3***                    | -    |
| Відкриті фетальні комунікації, %         | 14,4<br>p3*** | 18,4<br>p3**           | 13,5<br>p3**                     | -    |
| Синдром поліорганної недостатності, %    | -             | 22,2<br>p***,<br>p3*** | 34,6<br>p***,<br>p3***           | -    |
| Постгіпоксична кардіопатія, %            | 13,0<br>p3**  | 16,7<br>p3**           | 17,3<br>p3***                    | -    |
| Бронхо-легенева дисплазія, %             | -             | 8,6<br>p*, p3*         | 13,5<br>p**, p3**                | -    |

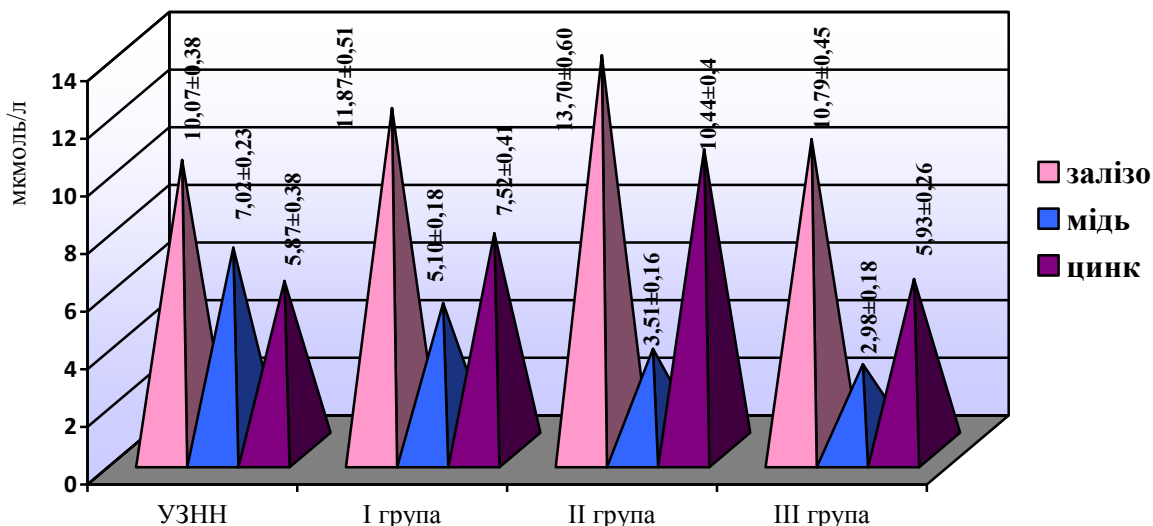
Примітки: p- достовірність відносно I групи;  
p1- достовірність відносно II групи;  
p2- достовірність відносно II групи;  
p3- достовірність відносно групи порівняння;  
\*- p<0,05, \*\*-p<0,01, \*\*\*-p<0,001.

При визначенні рівня заліза у недоношених новонароджених встановлено, що у малюків з малою масою тіла на фоні гіпоксичного ураження ЦНС спостерігалось достовірне зростання концентрації даного МЕ у сироватці крові порівняно з УЗНН. Легка гіпоксія спричиняла збільшення сироваткового пулу заліза на 18% відносно групи порівняння (p<0,01). Поряд із тим, свого максимального значення рівень Fe досягав при гіпоксії важкого ступеня у дітей з малою масою тіла. Він був у 1,4 рази більшим, ніж в УЗНН (p<0,001) та достовірно зростав відносно дітей I групи. Слід також зауважити, що у передчасно народжених III групи концентрація цього МЕ достовірно не відрізнялася від групи порівняння та була на 27% меншою, ніж у малюків з малою масою тіла на фоні

тяжкої гіпоксії ( $p < 0,001$ ) (рис.1). Це можна пояснити тим, що маса тіла недоношених новонароджених III групи була майже удвічі меншою, ніж у інших групах, а отже рівень об'єму циркулюючої крові у дітей даної групи також нижчий, тож і вміст МЕ у біосередовищах буде зниженим відносно дітей з більшою масою тіла на фоні тотожної патології.

Показники сироваткового вмісту цинку мали односпрямовану динаміку з показниками заліза. Рівень Zn у сироватці крові недоношених новонароджених достовірно підвищувався у разі збільшенням ступеня тяжкості гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС на 16% та 78% відповідно у малюків з малою масою тіла при гіпоксії легкого та важкого ступеня ( $p < 0,01$  та  $p < 0,001$ ). Разом із тим, у недоношених малюків з дуже малою масою тіла на фоні важкої гіпоксії концентрація цього МЕ була у 1,7 рази меншою порівняно з дітьми з малою масою тіла ( $p < 0,001$ ) та достовірно не відрізнялася від групи порівняння (рис.1).

Рівень міді у сироватці крові недоношених новонароджених на фоні гіпоксії у малюків усіх груп був достовірно нижчим, ніж в УЗНН. Так, при гіпоксичному ураженні ЦНС легкого ступеня сироваткова концентрація Cu у дітей I групи була на 38% меншою відносно групи порівняння ( $p < 0,001$ ). Ще більш глибокий дефіцит даного МЕ спостерігався у передчасно народжених на фоні важкого гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС. Так, вміст міді у сироватці крові дітей II групи був майже удвічі меншим відносно УЗНН та у 1,5 рази знижувався порівняно із новонародженими I групи ( $p < 0,001$ ). Найбільш низький показник сироваткової концентрації Cu відмічався у недоношених малюків з дуже малою масою тіла на фоні важкої гіпоксії. Він був у 2,4 та 1,7 рази меншим, ніж в УЗНН та дітей I групи відповідно ( $p < 0,001$ ) та на 18% знижувався порівняно з новонародженими II групи ( $p < 0,05$ ) (рис.1).



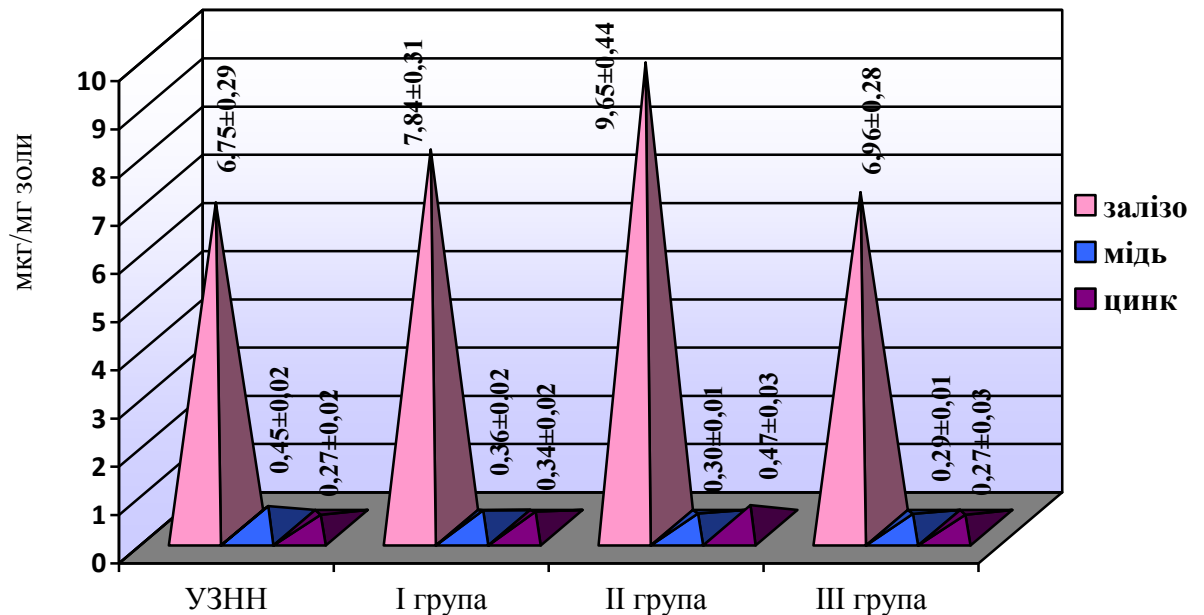
**Рисунок 1. Вміст мікроелементів у сироватці крові новонароджених у разі гіпоксичного ураження ЦНС (мкмоль/л)**

У дітей із гіпоксією зміни мікроелементного балансу відбувалися і в еритроцитах. У передчасно народжених малюків вміст Fe у разі гіпоксичного ураження достовірно зростав на 16% та 43% відповідно до ступеня зростання тяжкості гіпоксії ( $p < 0,05$  та  $p < 0,001$ ). Та на фоні важкої гіпоксії у дітей з малою масою тіла він був на 23% меншим, ніж у малюків з легкою гіпоксією ( $p < 0,001$ ). Еритроцитарний пул заліза у малюків з дуже малою масою тіла на фоні важкої гіпоксії не відрізнявся від групи порівняння, але був достовірно нижчим, ніж у новонароджених I та II групи (рис.2).

Рівень цинку в еритроцитах передчасно народжених малюків мав схожу динаміку з сироватковою концентрацією. Перинатальна гіпоксія призводила до збільшення вмісту Zn в еритроцитах дітей. Ця різниця достовірно збільшувалася на фоні зростання ступеня тяжкості ураження ЦНС. Так, у разі важкої гіпоксії у малюків II групи концентрація цинку в еритроцитах була у 1,7 рази більшою порівняно з УЗНН ( $p < 0,001$ ) та зростала на 38% відносно дітей I групи ( $p < 0,001$ ) (рис.2).

Концентрація міді в еритроцитах недоношених новонароджених на фоні гіпоксії, навпаки, достовірно знижувалася у малюків усіх груп порівняно з УЗНН. Так, у

передчасно народжених її рівень при легкій гіпоксії знижувався на 26% ( $p < 0,01$ ). А на фоні тяжкої гіпоксії був у 1,5 рази нижчим за показник групи порівняння ( $p < 0,001$ ) та зменшувався на 17% відносно малюків I групи ( $p < 0,05$ ) (рис.2).



**Рисунок 2. Вміст мікроелементів в еритроцитах новонароджених у разі гіпоксичного ураження ЦНС, мкг/мг золи**

Показники співвідношення МЕ наведені в таблиці 2,3.

Таблиця 2

**Коефіцієнти співвідношення мікроелементів у сироватці крові новонароджених у разі гіпоксії**

|       | УЗНН<br>n=26 | I група<br>n=33                       | II група<br>n=16           | III група<br>n=24   |
|-------|--------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------|
| Fe/Cu | 1,482 ± 0,08 | 2,396 ± 0,16<br>p***, p1***,<br>p2*** | 4,05 ± 0,27<br>p***        | 3,94 ± 0,30<br>p*** |
| Fe/Zn | 1,926 ± 0,15 | 1,804 ± 0,11<br>p1***                 | 1,322 ± 0,05<br>p***, p2** | 1,98 ± 0,21         |
| Zn/Cu | 0,846 ± 0,05 | 1,548 ± 0,1<br>p***, p1***, p2**      | 3,059 ± 0,16<br>p***, p2** | 2,22 ± 0,19<br>p*** |

Примітки: p- достовірність відносно I групи порівняння;  
p1- достовірність відносно II групи;  
p2- достовірність відносно III групи;  
\*-  $p < 0,05$ , \*\*-  $p < 0,01$ , \*\*\*-  $p < 0,001$ .



Коефіцієнти співвідношення Fe/Cu та Zn/Cu в сироватці крові малюків на фоні гіпоксії були достовірно вищими за показники здорових новонароджених. Такий дисбаланс МЕ виникав за рахунок достовірного збільшення концентрації заліза та зниження рівня міді у дітей із перинатальним ураженням ЦНС. Слід зауважити, що коефіцієнти співвідношення вищезгаданих МЕ у недоношених новонароджених у разі гіпоксії збільшувалися майже вдвічі, порівняно із УЗНН.

Коефіцієнт Fe/Zn зменшувався у малюків з малою масою тіла на фоні важкого гіпоксичного ураження ЦНС у 1,5 рази відносно групи порівняння.

Таблиця 3

**Коефіцієнти співвідношення мікроелементів в еритроцитах новонароджених у разі гіпоксії**

|       | УЗНН<br>n=26 | I група<br>n=33        | II група<br>n=16        | III група<br>n=24  |
|-------|--------------|------------------------|-------------------------|--------------------|
| Fe/Cu | 16,599±1,3   | 24,745±2,0<br>p**, p1* | 35,53±4,53<br>p***      | 27,13±3,01<br>p*** |
| Fe/Zn | 30,201±2,6   | 27,199±2,2             | 22,53±2,22<br>p*, p2*   | 30,84±2,59         |
| Zn/Cu | 0,663±0,07   | 1,095±0,1<br>p***, p1* | 1,698±0,24<br>p***, p2* | 1,000±0,12<br>p*   |

Примітки: p- достовірність відносно I групи порівняння;  
p1- достовірність відносно II групи;  
p2- достовірність відносно III групи;  
\*- p<0,05, \*\*- p<0,01, \*\*\*- p<0,001.

В еритроцитах новонароджених, що перенесли перинатальну гіпоксію, як і в сироватці крові, спостерігалось достовірне збільшення коефіцієнтів співвідношення Fe/Cu та Zn/Cu (табл. 3).

У передчасно народжених II групи коефіцієнт співвідношення Fe/Zn на фоні важкої гіпоксії знижувався на 34% відносно групи порівняння та достовірно відрізнявся від малюків III групи (табл. 3).

Отже, у сироватці крові та еритроцитах недоношених новонароджених у разі гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС виникає дисбаланс життєво важливих МЕ, який маніфестує низькими показниками концентрації міді та підвищеним вмістом заліза та цинку порівняно з умовно здоровими малюками.

Для передчасно народжених характерний значний дисбаланс Fe відносно інших МЕ. Підвищений вміст цього МЕ у дітей на фоні гіпоксії може бути обумовлений погіршенням його мобілізації органами кровотворення. Метаболізм заліза тісно пов'язаний з обміном інших МЕ в організмі. Дисбаланс його може виникати у випадках порушеннях метаболізму інших МЕ [10].

Схожа динаміка спостерігалася і з боку цинку. Цинк є важливим ростовим фактором. Він потрібен для діяльності більш ніж 100 ферментів, які пов'язані з обміном вуглеводів, білків, енергетичним обміном, синтезом нуклеїнових кислот, біосинтезом гема, транспортом вуглекислого газу та ін. [5]. Підвищення цинку в сироватці, еритроцитах новонароджених на фоні тяжкої гіпоксії призводить до активації карбоангідрази, оскільки цей МЕ є її коферментом [8]. Карбоангідраза каталізує перетворення карбоксида у вугільну кислоту ( $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{H}_2\text{CO}_3$ ), яка в подальшому дисоціює ( $\text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ ). Підвищення рівня іонів водню приводить до ацидозу як одного з проявів гіпоксії.

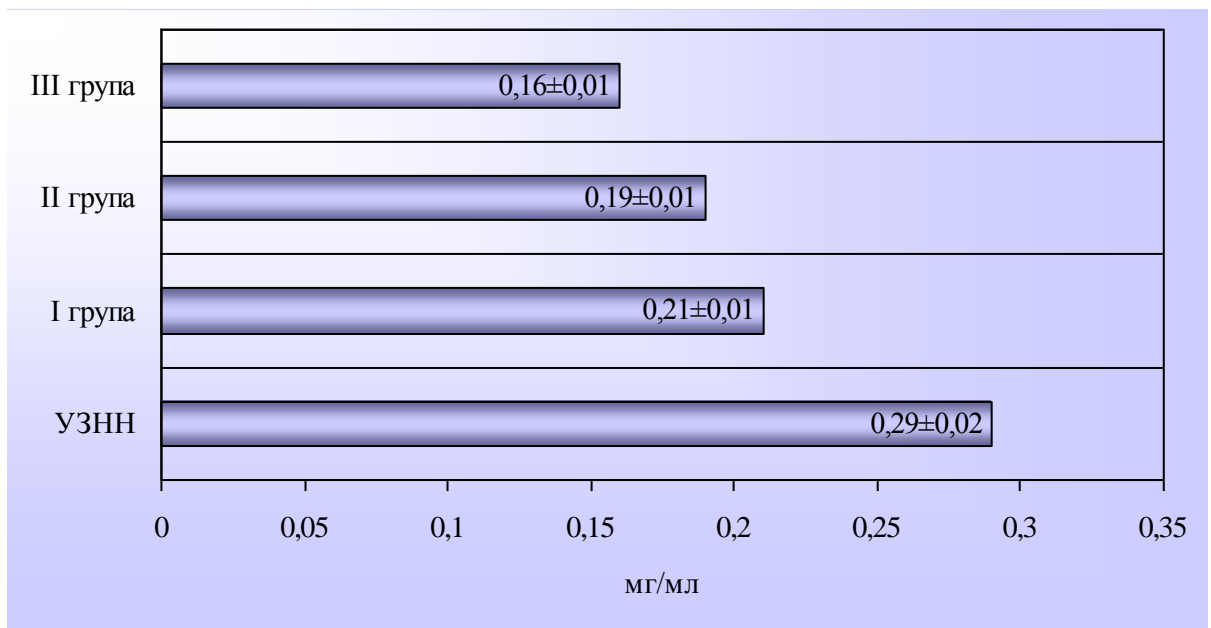
Цинк є конкурентом міді у процесах абсорбції у кишечнику, тому при підвищенні його концентрації рівень міді знижується.

Таким чином, показники концентрації та коефіцієнти співвідношення Fe, Cu, Zn в сироватці крові та еритроцитах свідчать про наявність дисбалансу цих МЕ у дітей на фоні

гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС. Тому перинатальну гіпоксію слід віднести до факторів високого ризику розвитку мікроелементозу.

Відомо, що іони міді входять до складу одного з антиоксидантних ферментів плазми крові – церулоплазміну: 3 з них утворюють центри, які приймають участь у процесах передачі електронів, а решта 3 – формують центр, що приймає участь у каталітичному циклі супероксиддисмутази, яка забезпечує видалення супероксидних радикалів

При визначенні рівня церулоплазміну у сироватці крові встановлено, що його рівень в умовно здорових недоношених новонароджених становив  $0,29 \pm 0,02$  мг/мл (рисунок 3). На фоні гіпоксії легкого ступеня концентрація цього ферменту в сироватці крові знижувалася на 28% порівняно зі здоровими дітьми ( $p < 0,001$ ) (рисунок 3). Отже, навіть незначне гіпоксичне ураження ЦНС у недоношених новонароджених призводить до напруження антиоксидантної системи організму, що у свою чергу знижує адаптаційні можливості передчасно народжених. Перинатальна гіпоксія тяжкого ступеня у новонароджених II групи призводила до виснаження цього антиоксиданту – вміст церулоплазміну зменшувався у 1,5 рази порівняно з показником в УЗНН ( $p < 0,001$ ). Крім того, його концентрація на фоні важкої гіпоксії була на 10% меншою відносно дітей з легкою гіпоксією ( $p < 0,05$ ) (рисунок 3). Концентрація церулоплазміну у недоношених малюків з дуже малою масою тіла на фоні важкої гіпоксії була достовірно нижчою відносно малюків усіх груп. Так, рівень цього ферменту у дітей даної групи був у 1,8 рази меншим, ніж в УЗНН ( $p < 0,001$ ) та на 31% і 18% знижувався відносно недоношених I ( $p < 0,01$ ) та II групи ( $p < 0,05$ ) відповідно.



**Рисунок 3. Концентрація церулоплазміну в сироватці крові недоношених дітей на фоні гіпоксії**

Таким чином, на фоні важкої гіпоксії відбувається пригнічення активності одного з основних компонентів антиоксидантної системи плазми крові - церулоплазміну.

Цікавим є дослідження кореляції між концентрацією церулоплазміну та рівнем міді у сироватці крові, оскільки 90-95% міді знаходиться в організмі у складі цього ферменту.

Показники парної кореляції вмісту церулоплазміну та міді в сироватці крові наведені в таблиці 4.

Таблиця 4

**Показники парної кореляції  $r_{xy}$  вмісту церулоплазміну та міді в сироватці крові**

|          | УЗНН<br>n=16   | I група<br>n=33 | II група<br>n=16 | III група<br>n=15 |
|----------|----------------|-----------------|------------------|-------------------|
| $r_{xy}$ | 0,68<br>p<0,05 | 0,62<br>p<0,01  | 0,66<br>p<0,01   | 0,64<br>p<0,01    |

Дослідження показників парної кореляції рівня церулоплазміну та міді у сироватці крові дозволило встановити, що для недоношених дітей властивим є позитивний зв'язок середнього ступеня.

Таким чином, гіпоксичне ураження ЦНС призводить до значного виснаження як сироваткового, та і еритроцитарного пулів міді. Активне засвоєння міді організмом новонароджених відбувається за рахунок білків та амінокислот. Абсорбована мідь зв'язується з альбуміном та транскупреїном і транспортується до печінки, де відбувається її включення до складу церулоплазміну. У недоношених новонароджених у разі гіпоксії відбувається ураження гепатоцитів з порушенням білковосинтетичної функції печінки та зниження синтезу альбуміну та транскупреїну. Це призводить до зниження засвоєння міді та метаболізму її у печінці, що проявляється зменшенням синтезу церулоплазміну [5].

Крім того, у випадку гіпоксичного ураження в організмі дитини відбувається активація анаеробного гліколізу зі зниженням продукції АТФ. Порушення синтезу макроергів викликає деполаризацію пресинаптичних мембран та накопичення кальцію всередині клітин. Підвищення рівня іонів кальцію спричиняє утворення вільних радикалів, які активують перекисне окислення ліпідів мембран, викликають важкий ацидоз та подальший апоптоз клітин. У здорових малюків церулоплазмін активно зв'язує супероксидні радикали, які вивільняються при фагоцитозі. Крім того, він інгібує лізосомальні ферменти, які виходять з клітин під час їх деструкції. Недостатність синтезу церулоплазміну через незрілість білковосинтетичної функції печінки у недоношених призводить до зниження антирадикальної здатності білків інгібувати активні кисневі метаболіти, попереджувати окислення ліпідів у мембранах. Вільні радикали та продукти ПОЛ, у свою чергу, чинять токсичний вплив на гепатоцити печінки та ще у більшій мірі порушують синтетичну функцію печінки, зокрема її можливість щодо синтезу ферментів антиоксидантної системи. Таким чином, формується порочне патогенетичне коло:

недостатня білковосинтетична функція печінки у недоношених → зниження білків антиоксидантної системи → порушення дезактивації продуктів ПОЛ → активація протеаз, ліпаз, вільних радикалів → токсичний вплив на гепатоцити → ще більше пригнічення синтезу антиоксидантних білків.

Отже, у недоношених новонароджених на фоні гіпоксичного ураження ЦНС відбувається порушення антиоксидантних механізмів захисту, що потребує подальшої розробки корекції цього патологічного стану.

## **ВИСНОВКИ**

1. Перинатальна гіпоксія призводить до виникнення значного дисбалансу есенціальних мікроелементів, що є чинником розвитку мікроелементозу у новонароджених.
2. Перебіг перинатальної гіпоксії, особливо гіпоксії важкого ступеня, призводить до виникнення дефіциту сироваткового і тканинного вмісту міді та пригнічення активності одного з важливих плазмових факторів антиоксидантної системи крові – церулоплазміну.
3. Актуальним є питання розробки методів корекції дефіциту міді та церулоплазміну у недоношених новонароджених у разі гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС.

## Література

1. Никонов В.В. Метаболическая терапия гипоксических состояний / В.В.Никонов, А.Ю. Павленко // Медицина неотложных состояний. - № 3-4. – 2009.- С.22-23.
2. Matthew V.Covey. Pathophysiology of Perinatal Hypoxia – Ischemia and the Prospects for Repair from Endogenous and Exogenous Stem Cells / Matthew V.Covey, Steven W.Levison // Neo Reviews. – Vol.7. – No.7. – 2006. – P.353-362.
3. Ізюмець О.І. Терапія новонароджених з гіпоксично-ішемічним пошкодженням ЦНС при застосуванні комплексної терапії з використанням цитиколіну / О.І. Ізюмець, В.М. Дудник, І.В. Іщук, М.В. Добіжа, С.О. Паненко, Л.В. Сафонюк, Л.І. Лайко // Перинатологія і педіатрія. - №1(41). – 2010. – С.97-99.
4. Sedlak Eric. Role of Copper in Thermal Stability of Human Ceruloplasmin / Eric Sedlak, Gabriel Zoldak, Pernilla Wittung-Stafshede // Biophysical Journal. – Vol.94. – Issue 4. – 2008. – P.1384-1391.
5. Чайка В.К. Роль микроэлементов в становлении иммунокомпетентности новорожденных./ В.К. Чайка, Ю.А.Батман // Неонатология – 2007. - №1 (4) – С.85-89.
6. Яцик Г.В. Лікування метаболічних порушень при гіпоксико-ішемічній енцефалопатія у доношених новонароджених / Г.В Яцик// Современная педиатрия. – 2007. – №3. – С.33-37.
7. Роль нирок у забезпеченні мікроелементного балансу вагітних жінок та їх новонароджених дітей / В.Е.Маркевич, І.В.Тарасова, Л.О.Турова [та ін.] // Здоровье ребенка. – 2009. - №6 (21). – С.37-41.
8. Сенькевич О.А. Микроэлементный дисбаланс в формировании патологии маловесных новорожденных на Дальнем Востоке: автореф. дисс. на соискание

ученой степени доктора мед. наук : спец. 14.00.09 «Педиатрия»/ О.А. Сенькевич – Хабаровск, 2009. – 43 с.

9. Kurl S. Pre-and post-discharge feeding of very preterm infants: impact on growth and bone mineralization/ S.Kurl, K.Heinonen, E.Lausimies // Clin. Physiol. Func. Imagin. – 2003. – № 23(9). - P. 176-182.
10. Маркевич В.Е. Перинатальна гіпоксія – фактор виникнення мікроелементозу у новонароджених / В.Е. Маркевич, І.В. Тарасова // Вісник СумДУ. – 2009. - №1, том 2. – С. 124-131.



## **РЕЗЮМЕ**

Стаття присвячена дослідженню мікроелементного забезпечення та антиоксидантної системи недоношених новонароджених дітей з гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС. Для визначення концентрації мікроелементів (заліза, цинку, міді) використовували метод атомно-абсорбційної спектрофотометрії. Встановлено, що перинатальна гіпоксія є чинником розвитку мікроелементозу у недоношених новонароджених та призводить до значного виснаження церулоплазміну як одного з антиоксидантів, що потребує розробки принципів корекції.

Ключові слова: мікроелемент, церулоплазмін, гіпоксія, недоношений новонароджений.

## **ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИИ НА МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЙ БАЛАНС И АНТИОКСИДАНТНУЮ ЗАЩИТУ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ**

В.Э.Маркевич, В.А.Петрашенко

## **РЕЗЮМЕ**

Статья посвящена исследованию микроэлементного обеспечения и антиоксидантной защиты недоношенных новорожденных детей при гипоксически-ишемическом поражении ЦНС. Для определения концентрации микроэлементов (железа, цинка, меди) использовали метод атомно-абсорбционной спектрофотометрии. Установлено, что перинатальная гипоксия является причиной развития микроэлементоза у недоношенных новорожденных и приводит к значительному истощению церулоплазмينا как одного из антиоксидантов, что требует разработки методов коррекции.

Ключевые слова: микроэлемент, церулоплазмин, гипоксия, недоношенный новорожденный.

**EFFECT OF HYPOXIA ON MICROELEMENT BALANCE AND  
ANTIOXIDANT PROTECTION OF PREMATURE INFANTS**

V.Markevich, V.Petrashenko

Sumy State University,Medical Institute,

Department of Pediatrics with Course of Medical Genetics

**SUMMURY**

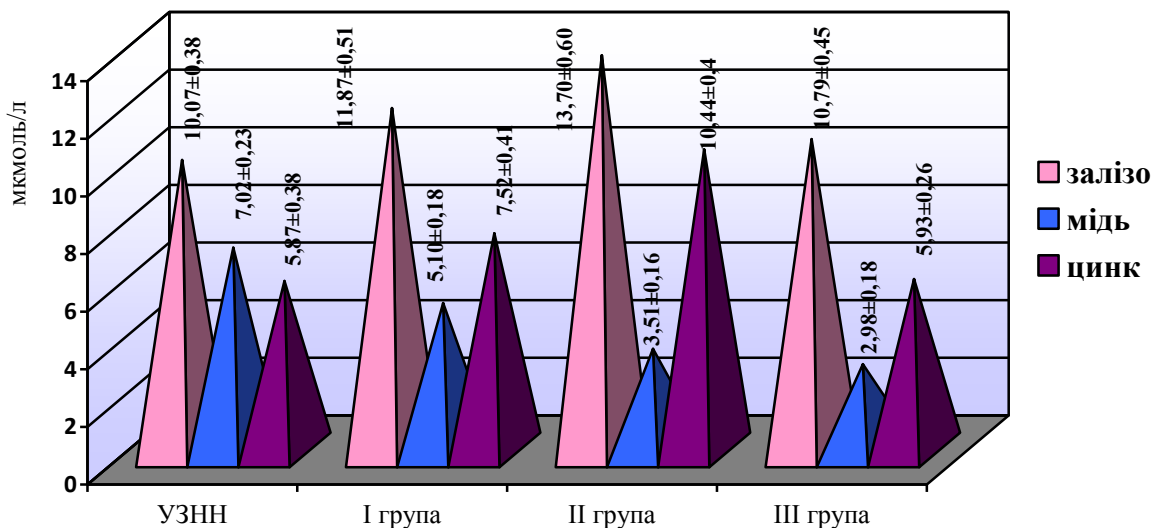
The article is devoted the study of the antioxidant system at preterm birth newborns, suffering perinatal hypoxia. Tension of the system of antioxidant defence was estimated on indexes by the concentrations of copper and ceruloplasmin in blood. It is set that over a perinatal hypoxia brings to considerable exhaustion of copper and ceruloplasmin as antioxidants, that requires development of principles of correction.

Keywords: hypoxia, preterm birth newborns, copper, ceruloplasmin.

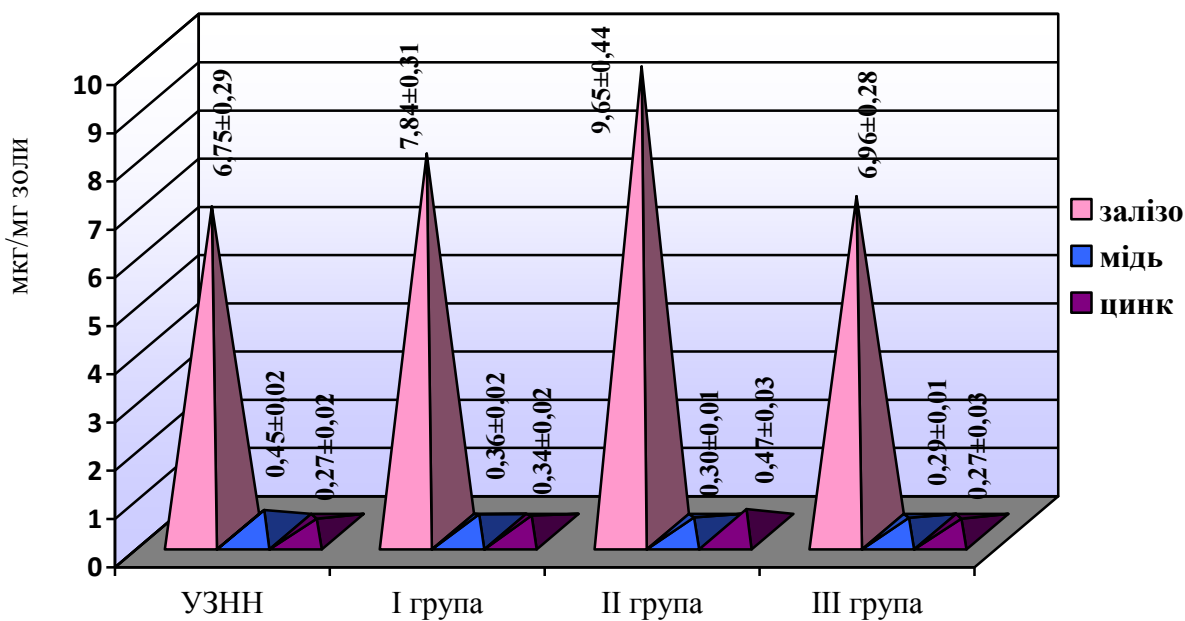
## Частота патологічних станів неонатального періоду

| Патологічний стан                              | I група       | II група               | III група                        | Група порівняння |
|--|---------------|------------------------|----------------------------------|------------------|
| Зартимка внутрішньоутробного розвитку плода, % | 23,2<br>p2*** | 27,5<br>p2***          | -                                | 14,0             |
| Гемолітична хвороба новонароджених, %          | 13,0          | 8,6                    | 7,7                              | 7,0              |
| Респіраторий дистрес синдром, %                | 10,1<br>p3**  | 44,4<br>p**,<br>p3***  | 92,3<br>p***,<br>p1***,<br>p3*** | -                |
| Неонатальна жовтяниця, %                       | 23,2          | 14,3                   | 32,2<br>p3*                      | 12,0             |
| Рання анемія недоношених, %                    | 5,8<br>p3*    | 8,6<br>p3*             | 13,5<br>p3**                     | -                |
| Дихальна недостатність II-III ступеня, %       | 14,4<br>p3*** | 55,5<br>p***,<br>p3*** | 92,3<br>p***,<br>p1**,<br>p3***  | -                |
| Виразково-некротичний ентероколіт, %           | -             | 8,6<br>p*, p3*         | 13,5<br>p**, p3**                | -                |
| Реалізація інфекції, %                         | 34,8<br>p3*** | 44,4<br>p3***          | 46,2<br>p3***                    | -                |
| Відкриті фетальні комунікації, %               | 14,4<br>p3*** | 18,4<br>p3**           | 13,5<br>p3**                     | -                |
| Синдром поліорганної недостатності, %          | -             | 22,2<br>p***,<br>p3*** | 34,6<br>p***,<br>p3***           | -                |
| Постгіпоксична кардіопатія, %                  | 13,0<br>p3**  | 16,7<br>p3**           | 17,3<br>p3***                    | -                |
| Бронхо-легенева дисплазія, %                   | -             | 8,6<br>p*, p3*         | 13,5<br>p**, p3**                | -                |

Примітки: p- достовірність відносно I групи;  
 p1- достовірність відносно II групи;  
 p2- достовірність відносно II групи;  
 p3- достовірність відносно групи порівняння;  
 \*- p<0,05, \*\*-p<0,01, \*\*\*-p<0,001.



**Рисунок 1. Вміст мікроелементів у сироватці крові новонароджених у разі гіпоксичного ураження ЦНС (мкмоль/л)**



**Рисунок 2. Вміст мікроелементів в еритроцитах новонароджених у разі гіпоксичного ураження ЦНС, мкг/мг золи**

Таблиця 2

**Коефіцієнти співвідношення мікроелементів у сироватці крові новонароджених у разі гіпоксії**

|       | УЗНН<br>n=26 | I група<br>n=33                     | II група<br>n=16         | III група<br>n=24 |
|-------|--------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------|
| Fe/Cu | 1,482±0,08   | 2,396±0,16<br>p***, p1***,<br>p2*** | 4,05±0,27<br>p***        | 3,94±0,30<br>p*** |
| Fe/Zn | 1,926±0,15   | 1,804±0,11<br>p1***                 | 1,322±0,05<br>p***, p2** | 1,98±0,21         |
| Zn/Cu | 0,846±0,05   | 1,548±0,1<br>p***, p1***, p2**      | 3,059±0,16<br>p***, p2** | 2,22±0,19<br>p*** |

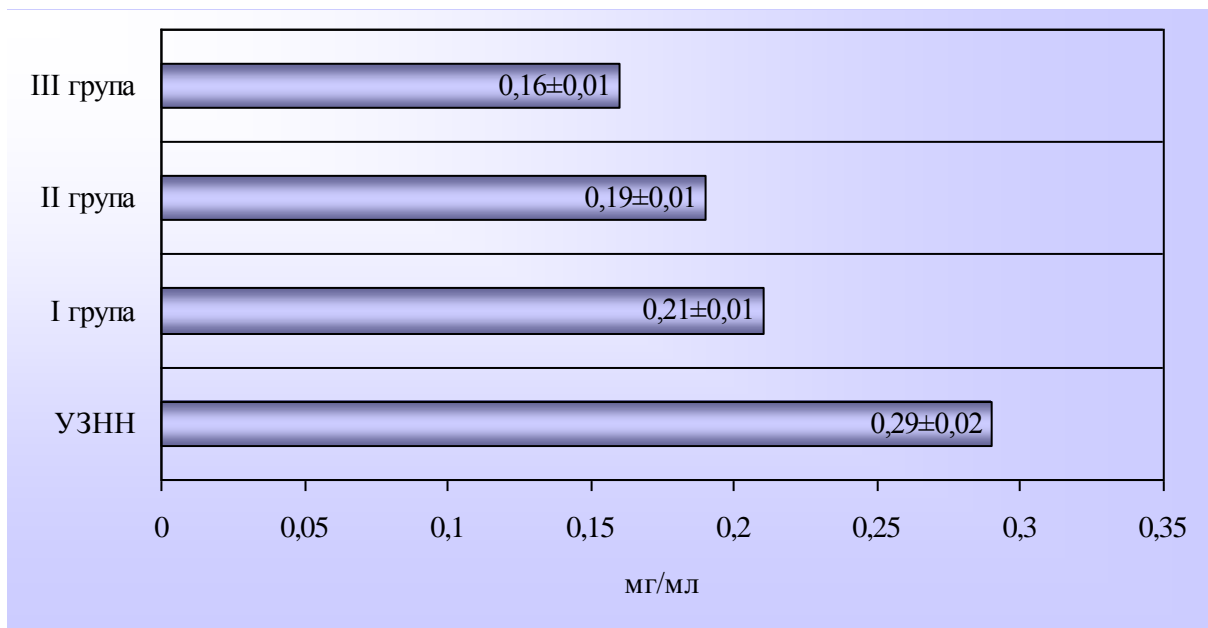
Примітки: p- достовірність відносно I групи порівняння;  
p1- достовірність відносно II групи;  
p2- достовірність відносно III групи;  
\*- p<0,05, \*\*- p<0,01, \*\*\*- p<0,001.

Таблиця 3

**Коефіцієнти співвідношення мікроелементів в еритроцитах новонароджених у разі гіпоксії**

|       | УЗНН<br>n=26 | I група<br>n=33        | II група<br>n=16        | III група<br>n=24 |
|-------|--------------|------------------------|-------------------------|-------------------|
| Fe/Cu | 16,599±1,3   | 24,745±2,0<br>p**, p1* | 35,53±4,53<br>p***      | 27,13±3,01<br>p** |
| Fe/Zn | 30,201±2,6   | 27,199±2,2             | 22,53±2,22<br>p*, p2*   | 30,84±2,59        |
| Zn/Cu | 0,663±0,07   | 1,095±0,1<br>p***, p1* | 1,698±0,24<br>p***, p2* | 1,000±0,12<br>p*  |

Примітки: p- достовірність відносно I групи порівняння;  
p1- достовірність відносно II групи;  
p2- достовірність відносно III групи;  
\*- p<0,05, \*\*- p<0,01, \*\*\*- p<0,001.



**Рисунок 3. Концентрація церулоплазміну в сироватці крові недоношених дітей на фоні гіпоксії**

Таблиця 4

**Показники парної кореляції  $r_{xy}$  вмісту церулоплазміну та міді в сироватці крові**

|          | УЗНН<br>n=16   | I група<br>n=33 | II група<br>n=16 | III група<br>n=15 |
|----------|----------------|-----------------|------------------|-------------------|
| $r_{xy}$ | 0,68<br>p<0,05 | 0,62<br>p<0,01  | 0,66<br>p<0,01   | 0,64<br>p<0,01    |