

УДК 616-056.2-053.2(477.52)
КП
№ держреєстрації 0117U004937
Інв. №

Міністерство освіти і науки України
Сумський державний університет (СумДУ)
40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2, тел. (0542)39-23-88
e-mail: info@sci.sumdu.edu.ua

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
д-р фіз.-мат. наук, професор

_____ А.М. Черноус

ЗВІТ

ПРО НАУКОВО-ДОСЛІДНУ РОБОТУ

**РЕГІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ЗДОРОВ'Я ТА РІВНІВ
ЗАХВОРЮВАНОСТІ СЕРЕД ДІТЕЙ
(остаточний)**

Керівник НДР
д-р. мед. наук, професор

О.І. Сміян

2020

Рукопис закінчено 28 лютого 2020 року

Результати цієї роботи розглянуто науковою радою СумДУ, протокол від
___. 2020 р. № __

СПИСОК АВТОРІВ

Керівник роботи

Д-р мед. наук, професор

28.02.2020 р.

О.І. Сміян
вступ, розділи 2–4,
аналіз і узагальнення
результатів дослідження
висновки**Виконавці:**

д-р мед. наук, професор

28.02.2020 р.

С.В. Попов
розділ 3

канд. мед. наук, доцент

28.02.2020 р.

В.А. Горбась
вступ, розділи 2–4
аналіз і узагальнення
результатів дослідження

канд. мед. наук, доцент

28.02.2020 р.

Т.П.Бинда
розділ 1

канд. мед. наук, доцент

28.02.2020 р.

П.І.Січненко
розділ 2

канд. мед. наук, асистент

28.02.2020 р.

О.Г. Васильєва
розділ 3

канд. мед. наук, асистент

28.02.2020 р.

К.О. Сміян
розділ 2

канд. мед. наук, доцент

28.02.2020 р.

В.О. Петрашенко
розділи 1,2

канд. мед. наук, доцент

28.02.2020 р.

І.Е. Зайцев
розділ 1

канд. мед. наук, доцент

28.02.2020 р.

М.П. Загородній
розділ 4

канд. мед. наук, доцент

28.02.2020 р.

О.К. Редько
розділ 3

канд. мед. наук, асистент

28.02.2020 р.

С.М. Касян
розділ 4

асистент

28.02.2020 р.

І.І. Школьна
розділи 1-4

РЕФЕРАТ

Звіт про НДР: 87 с., 6 табл., 222 джерел.

ВОЛОССЯ, ДІТИ, ЕСЕНЦІАЛЬНІ МІКРОЕЛЕМЕНТИ, НЕДОНОШЕНИЙ НОВОНАРОДЖЕНИЙ, ПЕРЕДЧАСНІ ПОЛОГИ, ПЛІД, ТОКСИЧНІ МІКРОЕЛЕМЕНТИ.

Об'єкт дослідження - особливості вмісту та балансу мікроелементів у новонароджених залежно від гестаційного віку.

Метою дослідження є вивчення вмісту та балансу есенціальних та токсичних мікроелементів у системі мати-плацента-новонароджений у разі невиношування вагітності з метою поглиблення знання етіології та патогенезу для розробки методів корекції.

Метод дослідження - статистичний аналіз результатів дослідження рівнів есенціальних (Fe, Cu, Co, Zn, Mg, Mn) і токсичних (Cr, Cd, Pb, Ni) мікроелементів у біосередовищах (плацента, волосся матері та дитини) методом атомно-абсорбційної спектрофотометрії. За допомогою растрової електронної мікроскопії вивчені структурні особливості волосся матерів і їхніх дітей.

Результати НДР впроваджені в практичну роботу лікарів акушер-гінекологів та неонатологів Сумської області.

Прогнозні припущення щодо розвитку об'єкта дослідження - пошук оптимальної схеми розробки методів корекції лікування новонароджених дітей з дисбалансом мікроелементів у системі мати-плацента-новонароджений у разі невиношування вагітності.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	5
ВСТУП	6
1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	10
1.1. Біологічна роль мікроелементів в організмі людини	10
1.2. Значущість есенціальних і токсичних мікроелементів у функціонуванні системи мати–плацента–плід	18
1.3. Роль есенціальних і токсичних мікроелементів у невиношуванні вагітності	22
2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	26
2.1 Дизайн дослідження та критерії включення/ виключення	26
2.2. Методи дослідження	27
2.2.1. Клінічні методи	27
2.2.2. Лабораторні методи	28
2.2.3. Ультрамiкроскопія	29
2.2.4. Статистичний аналіз	30
3 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ДІТЕЙ І ЇХНІХ МАТЕРІВ	31
4 АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	39
ВИСНОВКИ	63
СПИСОК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ	65

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

ДММТ	- дуже мала маса тіла
ЕММТ	- екстремально мала маса тіла
МЕ	- мікроелементи
ММТ	- мала маса тіла
МОЗ	- Міністерство охорони здоров'я
Cd	- кадмій
Co	- кобальт
Cr	- хром
Cu	- мідь
Fe	- залізо
Mg	- магній
Mn	- марганець
Ni	- нікель
Pb	- свинець
Zn	- цинк

ВСТУП

У сучасній перинатології та неонатології особливу увагу спеціалісти приділяють дітям, народженим передчасно.

З 1 січня 2007 року в Україні впроваджені світові критерії перинатального періоду, живонароджуваності та мертвонароджуваності. Згідно з рекомендаціями ВООЗ дитина, народжена з 22 тижня гестації, вважається є життєздатною. У зв'язку з цим були впроваджені заходи Загальнодержавної програми “Національний план дій щодо реалізації конвенції ООН про права дитини”, державної програми “Репродуктивне здоров'я нації” та національного проекту “Нове життя – нова якість охорони материнства та дитинства”. Завдяки цим проектам було створено перинатальні центри третього рівня спеціалізованої медичної допомоги та впроваджені всесвітньо визнані медичні технології [42].

У структурі перинатальної смертності в Україні в 2014 році 35,6% дітей померло в ранній неонатальний період, а втрати в антенатальний та інтранатальний період склали 64,3%. Серед показників смертності дітей у стаціонарі у віці до 1 року, на стани, пов'язані із перинатальним періодом, припадає більше 40 дітей на 10000 живонароджених, що значно більше за показники летальності від інших захворювань [20, 21]. Саме недоношені новонароджені входять до основної групи ризику інвалідизації дитячого віку [61, 167].

Однією з причин невиношування вагітності є порушення макро- та мікроелементного балансу в системі мати-плацента-плід. У зв'язку із великою швидкістю обмінних процесів недоношені новонароджені особливо чутливі до нестачі, надлишку чи дисбалансу мікронутрієнтів [31]. Особливо це актуально в умовах погіршення екологічної ситуації, індустріалізації та урбанізації, що призводить до накопичення в організмі токсичних речовин, у тому числі і важких металів. У свою чергу це призводить до виснаження адаптаційних реакцій фетоплацентарної системи та перинатальної патології. Через порушення функціонування фетоплацентарної системи відбувається

використання елементів-двійників, які схожі за молекулярною масою, але не здатні забезпечувати фізіологічні функції тканин і органів. Так, надмірне надходження до організму свинцю, кадмію і нікелю може призвести до дефіциту міді і цинку [19, 43].

Вплив екологічних чинників на організм людини потребує детального вивчення, адже забруднене повітря, ґрунт, їжа та вода потрапляють до організму і впливають на його функціонування. Особливо вразливими є вагітні жінки та діти. Недоношені діти входять до групи високого ризику розвитку мікроелементозів [17, 29, 54].

Мало вивченою є роль мікроелементів на різних етапах внутрішньоутробного розвитку, а наявні дані, описані у світовій літературі, потребують узагальнення та систематизації.

Тому існує нагальна потреба у вивченні мікроелементного забезпечення недоношених новонароджених із екстремально малою, дуже малою та малою масою тіла, котрі народились у різні терміни гестаційного процесу, з метою встановлення можливих причин передчасних пологів.

Мета і завдання дослідження

Мета дослідження – вивчити вміст та баланс есенціальних та токсичних мікроелементів у системі мати-плацента-новонароджений у разі невиношування вагітності з метою поглиблення знання етіології та патогенезу для розробки методів корекції.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості клінічного перебігу вагітності, пологів, перинатального періоду в разі передчасних пологів та виділити чинники розвитку мікроелементозу.
2. Вивчити роль плаценти в мікроелементному забезпеченні плода на різних етапах гестації.
3. Проаналізувати особливості вмісту та балансу мікроелементів у волоссі матерів, котрі народили передчасно.

4. Дослідити забезпеченість мікроелементами недоношених новонароджених із малою, дуже малою та екстремально малою масою тіла шляхом вивчення їх умісту у волоссі.
5. Вивчити особливості структури волосся жінок та їх недоношених новонароджених.
6. Дослідити та проаналізувати вміст та баланс мікроелементів у матерів та їхніх новонароджених, які народилися зі ЗВУР, шляхом вивчення їх умісту в плаценті та волоссі.

Об'єкт дослідження – мікроелементний гомеостаз у вагітних жінок, їхніх передчасно народжених дітей та новонароджених зі ЗВУР.

Предмет дослідження – вміст і баланс мікроелементів у плаценті і волоссі недоношених новонароджених, дітей зі ЗВУР та їхніх матерів, а також морфологічні особливості волосся в цих жінок та їхніх новонароджених.

Методи дослідження – клінічні, лабораторні, атомно-абсорбційної спектрофотометрії, медико-статистичні, ультрамікроскопічний.

Наукова новизна отриманих результатів

Уперше був досліджений мікроелементний вміст та баланс у системі мати-плацента-плід та опрацьована концепція значущості дисбалансу мікроелементів як одного із важливих факторів невиношування вагітності в разі передчасних пологів у різні терміни гестаційного процесу. Досліджено стан депонуючої та транспортної функції плаценти стосовно есенціальних та токсичних мікроелементів у разі невиношування вагітності. Досліджені та зіставлені структурні особливості волосся у вагітних жінок, що народили недоношених новонароджених з малою, дуже малою, екстремально малою масою тіла.

Доповнені наукові дані щодо забезпеченості есенціальними мікроелементами (Fe, Cu, Co, Zn, Mg, Mn) організму жінок, котрі народили передчасно, а також мали дітей зі ЗВУР, шляхом визначення їх у волоссі.

Набули подальшого розвитку дані щодо вмісту та балансу токсичних мікроелементів (Cr, Cd, Pb, Ni) у волоссі породіль та їхніх дітей із перебігом вагітності в разі невиношування та ЗВУР.

Уперше досліджені особливості структури волосся матерів та їхніх дітей, які народилися зі ЗВУР, за допомогою ультрамікроскопічного дослідження.

Практичне значення отриманих результатів

Отримані нормативні показники умісту есенціальних МЕ у волоссі жінок, що народили здорових новонароджених.

Напрацьовані особливості вмісту і балансу МЕ у волоссі матерів і їхніх недоношених новонароджених дітей залежно від гестаційного віку, що можуть бути використані в практиці акушерства та гінекології, неонатології, педіатрії.

Запропоновано визначення вмісту мікроелементів (Fe, Cu, Co, Zn, Mg, Mn, Cd, Cr, Pb, Ni) у волоссі матерів з метою діагностики та корекції мікроелементозу на допологовому етапі для запобігання передчасних пологів.

Теоретичні положення та напрацьовані рекомендації дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес на кафедрі педіатрії кафедри акушерства та гінекології Медичного інституту Сумського державного університету та на кафедрі дитячих хвороб Приватного вищого навчального закладу «Київський медичний університет».

Розроблені удосконалення діагностики впроваджені в практику комунального некомерційного підприємства Сумської обласної ради «Обласна клінічна дитяча лікарня», комунального закладу Сумської обласної ради «Обласний клінічний перинатальний центр», комунального некомерційного підприємства «Клінічний пологовий будинок Пресвятої Діви Марії» міста Суми, комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча лікарня №2» міста Одеси, Державний заклад "Український медичний Центр реабілітації матері та дитини Міністерства охорони здоров'я України" міста Одеси, дитячої клінічної лікарні №5 Святошинського району міста Києва.

Отримані дані можуть бути використані в роботі лікарів-педіатрів, сімейних лікарів.

1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Біологічна роль мікроелементів в організмі людини

Дослідження мікроелементного (МЕ) статусу організму в нормі та в разі патології є актуальним. МЕ беруть участь в обміні речовин: білковому, жировому, вуглеводному та беруть участь в окисно-відновних процесах. Вони входять до складу гормонів, ферментів, вітамінів, антитіл та впливають на клітинний поділ і біосинтез нуклеїнових кислот. Есенціальним є елемент, за відсутності або нестачі якого організм призупиняє ріст та розвиток та нездатен завершити життєвий цикл. Відновлення надходження такого елемента повертає організм до нормальної життєдіяльності [39]. МЕ регулюють більш, ніж 50000 біохімічних процесів, виконують функцію кофакторів ферментів та необхідні для функціонування всіх систем організму. У природі існує 92 хімічні елементи, з них 81 знайдено в організмі людини, а 12 – називають структурними, оскільки вони на 99% формують організм людини. У природі хімічні елементи ніколи не взаємодіють поодиноці, тому важливу роль відіграє співвідношення їх концентрацій [4, 22].

Біологічна система МЕ гомеостазу збалансована і залежить від стабільності синтезу, структури і функції білкового матриксу, що містить неорганічні компоненти. Дисбаланс МЕ гомеостазу відображає порушення структурних та метаболічних функцій організму [196]. Есенціальні МЕ (Cu, Fe, Zn, Cr, Mg, Mn і т.п.) мають важливе значення для біохімічних і фізіологічних функцій організму людини.

Залізо, цинк, мідь, кобальт, магній та марганець – це метали, які мають важливе значення для здоров'я людини. В організмі всі МЕ знаходяться в певному балансі, тому порушення одного може спричинити втрату іншого. Їх дефіцит може стати причиною багатьох захворювань [107, 210].

Серед есенціальних МЕ найбільш інтенсивно вивчається залізо [190]. В організмі залізо перебуває в структурі гемоглобіну і міоглобіну, ферментів гемової або негемової структури [47]. Воно необхідне для забезпечення

життєво важливих функцій організму людини. Fe відіграє роль у біосинтезі білків, що транспортують кисень. Найбільша кількість Fe знаходиться в гемоглобіні (близько 70%) і міоглобіні (близько 15%). Крім того, Fe відіграє важливу роль в утворенні ферментів, які беруть участь у транспорті електронів і окисно- відновлювальних процесах. У продуктах харчування залізо перебуває в тривалентному стані (Fe^{3+}). У шлунку, де рН нижче 4, Fe^{3+} дисоціює і взаємодіє з низькомолекулярними сполуками, такими як фруктоза, аскорбінова кислота, лимонна кислота і амінокислоти. Цей процес дозволяє трьохвалентному Fe залишатися розчинним при нейтральному рН, наприклад, у тонкій кишці. Тільки 5-10%, або приблизно 1,0 мг заліза, що надійшли з їжею, абсорбується у вигляді двовалентного заліза (Fe^{2+}) у дванадцятипалій кишці, де рівень рН нижчий [66]. Клітини слизової оболонки окислюють двовалентне залізо в тривалентне. Він транспортується з клітин кишківника в плазму за допомогою трансферину і накопичується в депо у вигляді гемосидерину чи феритину. Цинк і оксалати зменшують усмоктування заліза, у той час як амінокислоти – збільшують [47].

Дефіцит заліза в організмі може бути спричинений підвищеною втратою заліза (кровотечі, пухлини шлунково-кишкового тракту, тривалі менструальні кровотечі, пухлини матки і т.п.), недостатнім його засвоєнням, збільшенням потреб (статеве дозрівання, вагітність, період лактації) і недостатнім споживанням із їжею [115]. Дефіцит Fe може призводити до передчасних пологів, народження дітей з малою масою тіла, затримки внутрішньоутробного росту і розвитку. Крім того, його нестача є основною причиною анемії у світі [68]. Близько 30% населення світу страждають на анемію, з них близько 50% випадків пов'язані з дефіцитом заліза, недостатність якого вважається найпоширенішою серед усіх поживних речовин, що надходять до організму [46, 115]. Цікаво, що в розвинених країнах, дефіцит Fe в організмі людини пов'язують із забрудненням атмосфери та ґрунту свинцем. Залізо і свинець використовують один і той же маршрут для всмоктування з кишківника, тому абсорбція Pb зростає на противагу Fe. Накопичення свинцю в організмі

призводить до порушення синтезу гемоглобіну і подальшого розвитку анемії [139, 204].

Мідь відносять до найпоширеніших хімічних елементів організму людини [84]. В організмі дорослої людини вміст цього МЕ складає 80-150 мг і існує в двох формах – відновленій і окисненій. Остання зустрічається частіше. Мідь необхідна для утворення червоних кров'яних тілець і входить до складу гемоціаніну. Вона сприяє передачі нервових імпульсів, впливаючи на функцію мембран нервових клітин [82].

Одна з основних функцій міді – каталізувати окисно-відновні реакції, що важливо для активності багатьох ферментів. Цей МЕ, як кофактор, входить до складу проліл- та лізил гідроксилаз, ферментів, які беруть участь у синтезі колагену. Мідь також каталізує супероксиддисмутазу і цитохром с-оксидазу, які відіграють важливу роль у боротьбі з оксидативним стресом, пов'язаним з вагітністю. Вона бере участь у процесі синтезу гемоглобіну, входить до складу церулоплазміну, який каталізує окиснення заліза (з Fe^{2+} до Fe^{3+}). Також мідь може бути антиоксидантом та зменшує кількість вільних радикалів, які можуть пошкодити клітини і ДНК [100]. Окислювально-відновний потенціал Cu^{2+} відіграє ключову роль в енергетичному обміні. Мідь бере участь у перенесенні електронів у каскадному ланцюгу клітинного дихання [126]. Вона відіграє важливу роль у процесах формування мієліну, кровотворенні, остеогенезі, кератинізації та пігментації волосся [113]. Дефіцит Cu може розвинутиися при надмірному надходженні до організму Mn, Pb та Cd, які в тій чи іншій мірі є її функціональними антагоністами [43].

Цинк – есенціальний МЕ, вміст якого в організмі людини досягає 2 г [154]. Він присутній в еритроцитах, лейкоцитах, кістках, м'язах, печінці, підшлунковій та передміхуровій залозах. Zn є важливим компонентом ферментів, що беруть участь у синтезі вуглеводів, ліпідів, білків і нуклеїнових кислот, а також у транспортних і метаболічних процесах [146].

Він є каталітичним компонентом більш ніж 200 ферментів і структурним компонентом нуклеотидів, білків і гормонів. Він забезпечує синтез білка і метаболізм нуклеїнових кислот [141].

Zn бере участь у синтезі багатьох гормонів. Він є активним антиоксидантом, що забезпечує детоксикацію, зменшуючи трансфер міді та важких металів із кишківника в кров [175]. Існує ряд доказів, що ME має противірусну активність щодо герпесу [176].

Цинк бере участь у процесах росту і репродукції, клітинному метаболізмі та має мембраностабілізуючу активність [5]. У зв'язку з тим, що Zn не здатен до накопичення, його дефіцит в організмі дитини може розвинутися досить швидко та гальмувати ріст та розвиток [23, 221].

Мідь конкурує з цинком щодо зв'язування з альбумінами сироватки крові. А зниження кальцію, заліза, марганцю, магнію впливає на абсорбції цинку в кишківнику [221].

Кобальт є одним із есенціальних ME, який входить до складу вітаміну B₁₂ і є компонентом металотіонеїнів, таких як метіонін амінопептидаза II і нітрилгідратаза. Він відіграє важливе значення в репарації мієлінових оболонок, підвищує ефективність транспорту глюкози з крові до клітин. Кобальт підвищує здатність організму засвоювати залізо і стимулює вироблення еритроцитів. Організм людини містить близько 1,5 мг кобальту незалежно від віку. Найбільші концентрації цього металу містяться в м'язах, кістках, печінці і нирках [219]. Амінокислоти зменшують, а залізо збільшує абсорбцію кобальту [194]. Дефіцит цього ME пов'язаний з дефіцитом вітаміну B₁₂ [199]. Адже кобальт необхідний для біосинтезу вітаміну B₁₂, дефіцит якого під час вагітності та лактації може призвести до несприятливих наслідків як для матері, так і дитини [193]. Кобальт зв'язується з плазматичним трансферином, білком, що зв'язує залізо, марганець та мідь із різним афінітетом [206]. Цей метал конкурує з залізом щодо рецепторів трансферину і утворення стабільного комплексу з гемоглобіном [194, 201]. Солі кобальту стимулюють виділення еритропоетину, що впливає на процес гемопоезу [91]. Co²⁺ стабілізує індукований гіпоксією фактор-альфа 1 (HIF-1 α) і є антагоністом Fe²⁺, який разом з молекулярним киснем є есенціальним кофактором для пролілгідроксилаз, що руйнують HIF-1 α [162].

Магній є другим із найбільш поширених внутрішньоклітинних катіонів і відіграє важливу роль у метаболізмі глюкози, в основному за рахунок впливу на активність тирозинкінази, шляхом перенесення фосфату від АТФ до білка. Він діє як кофактор під час процесу фосфорилування глюкози [111, 217]. Магній бере участь у синтезі і метаболізмі катехоламінів, ацетилхоліну і більшості нейропептидів у тканинах головного мозку [15]. Цей МЕ відіграє важливу роль у регуляції артеріального тиску. Він впливає на кальцієві канали гладкої мускулатури судин і призводить до зменшення їх спазму і подальшим зниженням периферичного і центрального судинного опору, у результаті чого знижується артеріальний тиск [142].

Марганець – есенціальний МЕ, який присутній у невеликих кількостях в організмі. Найбільша його кількість знаходиться в кістках, печінці і підшлунковій залозі. Марганець бере участь у жировому і вуглеводному обміні й абсорбції кальцію. Він необхідний для нормального функціонування ЦНС і бере участь у синтезі гормонів щитоподібної залози та інтерферонів. Марганецьвмісні ензими разом з вітаміном К беруть участь у процесі згортання крові. Він є складовою частиною марганецьзалежної супероксиддисмутази, яка є потужним антиоксидантом, та глікозилтрансферази, яка має важливе значення для розвитку кісткової і сполучної тканин [145, 168]. Метаболізм марганцю схожий на метаболізм заліза. У разі дефіциту останнього абсорбція марганцю збільшується [144]. У чоловіків, як правило, абсорбція Mn менша через кращу здатність акумулювати залізо на противагу жінкам [96].

Споживання кальцію, міді і фосфору знижує поглинання марганцю. Цинк і кобальт, можуть також перешкоджати його абсорбції. Оптимальне поглинання марганцю відбувається за відсутності інших МЕ [174].

У високих дозах марганець проявляє нейротоксичний ефект, що пов'язано з дофамінергічною дизрегуляцією, селективним руйнуванням допамінергічних нейронів, а також експресією дофаміну, його рецепторів і транспортних білків [104].

Метали, які мають щільність більше 5 г/см³ і атомну масу 63,5 - 200,6, називають важкими [203]. Більшість важких металів (Cr, Cd, Pb, Ni і т.п.)

вважаються шкідливими, бо є токсичними, не піддаються біохімічному розпаду, мають тривалий період напіврозпаду в ґрунті і накопичуються в живих організмах шляхом надходження з їжею чи повітрям [107]. Токсичність МЕ залежить від багатьох факторів, у тому числі фізико-хімічних властивостей металів (دوزи, хімічної форми, розчинності, валентності, електрохімічних характеристик, здатності реагувати з біологічними лігандами), а також від стану організму (віку, статі, генетики, стану імунної системи, способу життя – зловживання алкоголем, паління тощо) [72].

Широке використання важких металів у промисловості, сільському господарстві, медицині викликало їх поширення в навколишньому середовищі та занепокоєння з приводу їхнього потенційного шкідливого впливу на здоров'я людини. Існує три способи доступу важких металів до організму: аліментарний (з їжею та водою), транскутанний і аерогенний. Їх токсична дія полягає в стимуляції утворення вільних радикалів і реактивних похідних кисню в організмі, що викликає оксидативний стрес і призводить до пероксидного окиснення ліпідів клітинних мембран. Це призводить до порушення транспорту речовин, ушкодження клітин та порушення функції генетичного матеріалу клітин [107, 210].

Важкі метали, такі як свинець, нікель і кадмій, накопичуються в жирових клітинах, кістках, залозах внутрішньої секреції, волоссі і в центральній нервовій системі, що часто призводить до негативних наслідків для здоров'я [210].

У результаті природних процесів та активності людини хром зустрічається в трьохвалентній та шестивалентній формі [133]. Cr^{3+} є есенціальним елементом і відіграє важливу роль у метаболізмі глюкози і холестерину та потенціює дію інсуліну, але надмірне його споживання може мати несприятливий вплив на здоров'я людини [74, 89]. Трьохвалентний хром є менш мобільним і адсорбується частинками ґрунту. Cr^{6+} більш токсичний, порівняно з трьохвалентним [155]. Надмірне надходження його до організму впливає на окисно-відновлювальні процеси і гідролітичні реакції, перешкоджаючи нормальній ферментативній активності, а також призводить до

денатурації білків і преципітації нуклеїнових кислот [79, 159]. Досліди на тваринах показали, що токсичність Сг призводить до пошкодження ДНК і окисидативного стресу в печінці та нирках [166].

Надлишок кадмію призводить до несприятливих наслідків для здоров'я людини [58]. МЕ широко використовується в гальванотехніці, а також у виробництві промислових фарб і деяких типів батарей [212]. Він надходить до організму аерогенним шляхом у вигляді оксиду, хлориду, фториду, сульфїду, карбонату і ацетату. Абсорбується переважно через дихальні шляхи (близько 50%), а 1-10% – через шлунково-кишковий тракт. Незначна кількість МЕ надходить транскутанним шляхом. З повітрям до організму людини надходить близько 0,5 мкг кадмію на день [58, 218].

Свинець є високотоксичним металом. З атмосфери, ґрунту і води (поверхневі і підземні води) свинець надходить до рослин і через харчовий ланцюг і питну воду потрапляє в організм людини [161]. У природі свинець зустрічається, головним чином, у вигляді сульфату, карбонату і мінералів галенїту, церуситу й англезиту. Щороку промисловість виробляє близько 2,5 млн тонн свинцю у всьому світі. Як забруднювач, він є ключовою екологічною проблемою через присутність в усіх аспектах навколишнього середовища і біологічних системах. Джерелами забруднення свинцем є продукти згоряння металургійної і хімічної промисловості. Рв надходить до організму через дихальні шляхи, шкіру і шлунково-кишковий тракт. Свинець з питної води всмоктується краще, ніж з їжі. Згідно з дослідженнями, дорослі абсорбують від 35% до 50% металу. Відсоток поглинання свинцю для дітей може бути більший, ніж 50%. Після потрапляння до організму людини він розподіляється в органах, таких як мозок, нирки і печінка. Майже 95% свинцю осїдає у вигляді нерозчинного фосфату в кістках скелета. Із кісток він може ремобілізуватись у кров під час вагітності, впливаючи на плід. Симптоми і наслідки отруєння свинцем, в основному, пов'язані з центральною нервовою системою і шлунково-кишковим трактом [210].

Свинець також може призвести до втрати апетиту, втоми, анемії, артеріальної гіпертензії, ниркової недостатності та порушення репродуктивної

функції. Він здатен викликати серйозні наслідки для здоров'я дітей. Особливо це стосується ЦНС, що призводить до поведінкових змін, таких як скорочення тривалості концентрації уваги, наявність антисоціальної поведінки, зниження рівня навчальних навичок. При більш високих рівнях впливу, свинець пошкоджує тканини мозку, наслідком чого є судоми, кома і навіть смерть [97, 134].

У зв'язку з впровадженням новітніх технологій в сучасному світі все більшу увагу до себе привертає нікель. Він не накопичується в тканинах, а потрапляє до організму аліментарним та аерогенним шляхами. Особливо високі рівні нікелю серед працівників металургії. Встановлено, що злоякісні новоутворення дихальних шляхів у працівників заводів з очищення нікелю були пов'язані з вдиханням з'єднань Ni, таких як Ni_3S_2 , NiO, а також $NiSO_4$. Крім того, контакт з парами нікелю може призвести до набряку головного мозку і печінки, подразнення слизових оболонок очей та верхніх дихальних шляхів [78]. В експериментальному дослідженні на щурах показано, що нікель у підвищених концентраціях знижує використання глюкози периферичними тканинами, активує гліколіз у печінці, що призводить до гіпоглікемічного стану [12, 108].

Під час вагітності особливо важливим є підтримання мікроелементного гомеостазу, адже його баланс необхідний для нормальної життєдіяльності як матері, так і плода. Достатній запас поживних речовин, у тому числі і МЕ, необхідний для задоволення потреб матері і дитини, а також для родорозршення. Внутрішньоутробний розвиток плода асоціюється з МЕ забезпеченням матері. Недостатнє надходження МЕ до організму може порушити баланс між потребами матері і плода. Особливо це стосується молодих жінок, які завагітніли менш, ніж через два роки після настання менархе, та матерів, у яких інтервал між пологами склав менше 18 місяців. Низькі запаси поживних речовин перших пов'язані з активним використанням резервів для власного росту, а других – з коротким інтервалом, під час якого організм не встиг поповнити депо есенціальних МЕ [141].

Важливість МЕ балансу під час вагітності досі недооцінюється, хоча численні дослідження показують, що вони мають вирішальне значення для розвитку плода [56, 73, 83]. В останні роки з'явилося багато досліджень, присвячених ролі МЕ у функціонуванні органів і систем дитячого організму [6, 202, 205]. Вплив низьких доз поллютантів на організм є серйозною проблемою сьогодення, особливо в дітей і вагітних жінок, адже саме ця підгрупа населення є найбільш уразливою [54].

Отже, МЕ відіграють велике значення в життєдіяльності організму людини та забезпечують його функціонування. Разом з тим активний розвиток промисловості, урбанізація та проблеми екології спонукають до подальшого вивчення ролі МЕ на організм людини та підтримки здоров'я як окремого організму, так і популяції в цілому.

1.2 Значущість есенціальних і токсичних мікроелементів у функціонуванні системи мати–плацента–плід

Під час вагітності організм жінки потребує більшої кількості мікронутрієнтів, щоб забезпечити потреби плода [127]. Слід забезпечити жінку достатньою кількістю макро- і мікроелементів для функціонування фізіологічних процесів і забезпечення здоров'я плода [70, 73]. Плацента забезпечує плід поживними речовинами, у тому числі і МЕ (Fe, Cu, Co, Zn, Mg, Mn) та виконує роль дезінтоксикаційного бар'єру, запобігаючи транспорту токсичних речовин до нього (Cr, Cd, Pb, Ni) [209].

Плацента – високо спеціалізований орган організму людини, який відіграє важливу роль у розвитку та підтримці вагітності та поєднує в собі транспортну, захисну, ендокринну і метаболічну функції [81, 103, 123]. Вона є посередником обміну різних ендогенних і екзогенних речовин між матір'ю і плодом [132]. Центральне місце в забезпеченні цієї функції є багат шарова мембранна структура, яка складається з синцитіотрофобласта та ендотелію фетальних капілярів, які розділені тонким інтерстицієм. Цей спеціалізований бар'єр відділяє материнський міжворсинчатий простір від фетального

кровообігу і відповідає за регулювання швидкості і селективності плацентарного транспорту. Патологічні зміни структури і функції плаценти призводять до таких ускладнень вагітності, як прееклампсія, затримка внутрішньоутробного росту і розвитку плода та передчасні пологи [192, 198].

Вагітність як фізіологічний стан пов'язана з більш високою потребою у Fe у зв'язку із ростом і розвитком плода, плаценти, а також зі збільшенням еритроцитарної маси матері [109, 181].

Залізо під час вагітності мобілізується з материнського депо. Його трансфер до плода відбувається впродовж усього терміну вагітності, але більшість фетального Fe накопичується в третьому триместрі. Кількість МЕ, що передається від матері до плода, збільшується і направлена проти градієнта концентрації на користь останнього [95]. Якщо на момент зачаття в організмі матері його рівень недостатній, то це може призвести до залізодефіцитної анемії, наслідки якої пов'язані з передчасними пологами та затримкою внутрішньоутробного розвитку плода. Збільшення рівня сироваткового феритину в другому і третьому триместрах вагітності є предиктором ранніх передчасних пологів [187]. Навіть помірний дефіцит МЕ в організмі матері знижує запаси заліза в плода, що призводить до залізодефіцитного стану при народженні [178]. Діти, народжені від матерів з дефіцитом заліза і низьким рівнем феритину у сироватці, також мають низький рівень останнього, що вказує на обмежені можливості накопичувати Fe із виснажених материнських депо [122].

Уміст Fe має важливе значення для системи «мати–плацента–плід» в процесі родорозрішення, адже він впливає на обмін речовин у тканинах матки, проникність плацентарного бар'єру, стан матково-плацентарного кровообігу та регулює тонус судин і м'язів матки [43].

Під час вагітності концентрація міді в сироватці крові матері збільшується, що пояснюється підвищеними потребами плода в цьому МЕ, збільшенням естрогенів у крові вагітної, підвищенням синтезу церулоплазміну та зниженням біліарної екскреції [49, 76, 214]. Високий рівень Cu в сироватці крові матері також є шкідливими, адже з цим станом пов'язане порушення

розвитку ЦНС плода і підвищений ризик спонтанних абортів [214]. Під час внутрішньоутробного розвитку починається активне депонування міді [189]. На ранніх термінах вагітності вона транспортується через плаценту за участю специфічних транспортерів. Трансфер міді через плаценту також залежить від транспорту заліза, але цей механізм досі не досліджений [117].

Встановлено, що на початку другого триместру вагітності в сироватці крові жінок із фізіологічним і патологічним перебігом вагітності статистично значущих відмінностей умісту Cu не виявляється [181, 216].

Достатній запас цинку в організмі матері має велике значення для внутрішньоутробного розвитку плода. Білки, що містять цинк, відіграють особливу роль у передачі генетичної інформації [1]. Цей МЕ бере участь у процесах регуляції структури та функції хроматину, експресії генів необхідних для ембріогенезу [93]. Цинк зберігається в печінці плода [106]. Транспорт і накопичення металу в печінці опосередковано металотіонеїнами. [86]. У вагітних жінок дефіцит цинку призводить до розвитку хронічної внутрішньоутробної гіпоксії, а в подальшому – до гіпотрофії плода [26, 152]. Спорідненість металу до плаценти не змінюється ні з гестаційним віком, ні з низьким рівнем у плазмі крові матері. У плода дефіцит цинку спостерігається в разі важкого його дефіциту у матері [86].

Стосовно кобальту, у дослідженнях *in vitro*, його сполуки викликають пошкодження ДНК, ДНК-білкових зшивок, генні мутації, анеуплоїдії [213]. Цей метал конкурує з залізом щодо рецептора трансферину і утворення стабільного комплексу з гемоглобіном [194].

За важливої ролі в регуляції кров'яного тиску не дивно, що дефіцит магнію пов'язаний з прееклампсією, гіпертонічними розладами вагітності, які характеризуються значно нижчими рівнями Mg в сироватці крові вагітних, ніж у невагітних жінок [207]. У більш пізні терміни вагітності магній впливає на ініціацію маткової скоротливості, що може бути причиною переривання вагітності. Тому низькі його рівні в організмі є маркером для вагітних з високим ризиком передчасних пологів [142, 198]. Уміст Mg в плода наприкінці вагітності вищий, ніж у матері, що пов'язано з більшими фетальними

потребами. Плацентарний активний транспорт МЕ в материнсько-фетальному напрямку відбувається, головним чином, у пізніх термінах вагітності [165].

Марганець проникає через плаценту за допомогою активних транспортних механізмів [145]. У вагітних жінок, як правило, рівень Mn крові зростає, особливо в другому триместрі, а високі рівні його в крові матері вказують на підвищену біологічну потребу під час вагітності і його біологічну роль у розвитку плода [71, 168].

Особливої уваги заслуговує вивчення впливу токсичних МЕ на плід та перебіг вагітності, оскільки більшість із них здатні проникати через плацентарний бар'єр, та перешкоджати нормальному функціонуванню плаценти, та впливати на ріст і розвиток плода [44].

Cr здатен проникати через плаценту, а його надмірна концентрація в організмі матері впливає на внутрішньоутробний розвиток плода. Якщо рівень хрому в крові жінок, які проживають на забрудненій металом території підвищується, то він здатен проникати через плацентарний бар'єр [59, 85].

Плацента здатна накопичувати кадмій та захищати плід від його токсичної дії [60, 150]. Концентрація Cd в плаценті вища, ніж у пуповинній крові та крові вагітних жінок, і нижча в крові матері в порівнянні з пуповинною кров'ю [69].

Свинець, шляхом пасивної дифузії, здатен проникати через плаценту до плода [121, 138, 182]. Підвищення матриксних металопротеїназ, спричинених впливом пренатального Pb, може генерувати аномалії плаценти, передчасні пологи та аборти [50].

А ось нікель накопичується плацентою до певної міри, а потім безперервно проникає через плацентарний бар'єр до плода [200]. Він має потужний імунотоксичний, гемотоксичний та нейротоксичний ефекти, а також впливає на репродуктивну функцію [78]. Уміст нікелю в сироватці крові коливається в межах 0,002-0,017 мкмоль/л [18]. Дослідники повідомляють про високий рівень МЕ в породіль різного репродуктивного віку, що народжують уперше [30].

Разом з тим роль МЕ в перебігу вагітності та їх вплив на формування плода залишається недостатньо вивченими. Надзвичайно важливим є дослідження МЕ балансу у вагітних жінок у ході гестаційного процесу, ролі плаценти в якості бар'єра для МЕ в нормі та в разі патологічних змін. Зовсім не вивченим залишається питання взаємодії есенціальних та токсичних МЕ в системі мати-плацента-плід.

1.3 Роль есенціальних і токсичних мікроелементів у невиношуванні вагітності

Проблема невиношування залишається однією з найбільш значущих у сучасній перинатології та педіатрії, адже лише в 2010 році 14,9 мільйонів дітей народилися передчасно, що еквівалентно 11,1% усім живонародженим новонародженим у світі [51, 160]. Понад мільйон із цих дітей померли, головним чином, через тяжкі ускладнення, пов'язані з передчасним народженням. Частота передчасних пологів, за даними авторів, різниться: у Європі 5–9%, США – 12–13%, в Україні – 15–23% [37]. Недоношеність – це провідна причина смерті на першому місяці життя й один із факторів у більш ніж 75% випадків смертей у неонатальному періоді [160]. Найвищий відсоток смертності і захворюваності припадає на дітей, народжених у термін гестації менше 32 тижнів, хоча частка цих новонароджених складає 16% від усіх недоношених новонароджених [63].

Пренатальний і неонатальний періоди розвитку багато в чому визначають майбутній стан здоров'я і якість життя людини [116]. А у світі на частку неонатальної смертності припадає понад 40% загального числа дитячих смертей у віці до п'яти років [102].

Напружений метаболізм у дітей забезпечує нормальний ріст і розвиток організму і потребує постійного і достатнього надходження поживних речовин, у тому числі і МЕ. Порушення процесів надходження мікронутрієнтів призводить до зменшення їх ендогенних депо та розвитку дефіцитних станів, які супроводжують різноманітні патології дитячого організму [8, 32]. А група

захворювань, викликані недостатністю, надлишком чи дисбалансом МЕ, носять назву мікроелементози [28].

В організмі новонародженої дитини накопичено близько 1 г заліза. З них близько 600 мг надходять з харчового раціону матері, а 400 мг мають надходити з депо породіллі [64].

Недоношені новонароджені більш сприйнятливі до дефіциту заліза через недостатнє його накопичення при народженні, частий забір крові протягом перших тижнів життя і пришвидшений ріст після народження [118]. Дефіцит МЕ при народженні та залізодефіцитна анемія можуть мати довгостроковий негативний вплив на когнітивний і психомоторний розвиток дитини, незважаючи на лікування препаратами заліза [140]. Проте, потенційні ризики перевантаження залізом і недостатньо розвинені антиоксидантні механізми в недоношених дітей виступають проти безладного споживання препаратів заліза [65, 177].

Наприкінці вагітності створюється депо міді в плаценті, головному мозку, селезінці та печінці плода. Остання містить понад 50% загальної кількості МЕ. На першому році життя збільшуються потреби організму в Cu, так як відбувається активний ріст і розвиток мозку та скелету дитини, і саме в цей період дуже важливим є адекватне його засвоєння [77].

У передчасно народжених дітей зростає ризик розвитку дефіциту міді внаслідок недостатнього накопичення її в печінці [222]. Синтез церулоплазміну в недоношених дітей починається з 6-12 тижнів життя, а в доношених – раніше, так як у передчасно народжених новонароджених рівень міді нижчий при народженні [172].

Мідь, кадмій і свинець є функціональними антагоністами цинку. При їх надлишковому поступленні рівень цинку в організмі знижується [43]. Ризик дефіциту цинку збільшується в недоношених немовлят і в дітей з малою масою для гестаційного віку [98]. Дослідження показують, що додавання цинку до раціону матері під час вагітності призводить до зниження кількості випадків передчасних пологів [220]. Уміст цинку знижується під час вагітності в результаті гормональної супресії, а також через фолати заліза, які зменшують

всмоктування Zn. Запаси його швидко нормалізуються після пологів. Концентрація цинку у волоссі залишається на низькому рівні впродовж 2-3 років після пологів. Так як Zn є компонентом ферментів, важливих для росту плода, то його недостатність може бути причиною передчасних пологів, затримки внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУР), вроджених вад розвитку ЦНС та опорно-рухової системи [128, 141].

Концентрація магнію в сироватці крові вища в недоношених новонароджених дітей і в дітей з низькою масою тіла при народженні [149].

Деякі автори не виявили будь-яких змін у рівнях магнію в перший тиждень життя дитини [191]. Інші дослідники заявили, що концентрація його спочатку зростає, а згодом стабілізується [163].

У дітей у неонатальному і постнатальному періодах рівень марганцю збільшується в зв'язку з підвищенням шлунково-кишкової абсорбції та зниженням активності процесів елімінації з організму [137]. Плід і новонароджений мають більш високий ступінь ризику розвитку токсичного впливу Mn через неповноцінне функціонування гомеостатичних механізмів щодо марганцю [53].

Деякі дослідження показують взаємозв'язок між рівнем Mn у крові матері і масою тіла при народженні дитини [62, 147, 148]. У матерів, що народили дітей зі ЗВУР, спостерігаються низькі рівні марганцю в крові на фоні більш високих рівнів у пуповинній крові [62].

Плід та новонароджений більш уразливі до екологічних загроз, ніж дорослі [57]. У дослідженнях на тваринах було показано, що хром має ембріотоксичні та фетотоксичні ефекти, зокрема впливає на масу тіла плода та може сприяти розвитку вад нервової трубки та опорно-рухової системи [92, 124, 215]. Дослідження показали, що ризик розвитку вроджених вад, малої маси тіла при народженні і передчасні пологи значно вище у немовлят, що проживають поблизу забруднених хромом районах [59, 90].

Кадмій, навіть при низьких концентраціях у навколишньому середовищі, може становити значний ризик для здоров'я. Особливо чутливі до токсичної дії кадмію плід та новонароджений. Абсорбція його в шлунково-кишковому тракті

вищезазначеного МЕ може досягати 37% в дитячому віці порівняно з 5% у дорослих [67]. Експозиція вищевказаного МЕ корелює зі зниженням рівня білка S100P у плаценті і зі збільшенням плацентарної експресії мРНК KISS1, що асоціюється з більш малою масою тіла при народженні [55, 87].

Свинець пуповинної крові виступає в якості негативного предиктора щодо маси тіла, зросту та окружності голови при народженні [75, 209]. Він може потенційно погіршувати нормальний ріст кісток плода, конкуруючи з кальцієм за депонування в кістковій тканині [173].

Таким чином, роль МЕ в разі невиношування вагітності досліджена недостатньо. На сьогодні існують лише фрагментарні дослідження щодо особливостей умісту і балансу як есенціальних, так і токсичних МЕ в плода в ході гестаційного процесу. Особливо це стосується нікелю, дослідження впливу якого на матір та плід є дуже перспективним у зв'язку з розвитком металургії та хімічної промисловості.

2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження та критерії включення / виключення

Дисертаційна робота виконана в Сумському державному університеті на кафедрі педіатрії. Забір матеріалу для дослідження проводився на базі Сумського міського клінічного пологового будинку Пресвятої Діви Марії та Сумського обласного клінічного перинатального центру.

У період з 2012 по 2016 рік було проведено комплексне обстеження 65 жінок та їхніх новонароджених дітей. Їх було поділено на групи згідно з гестаційним віком та масою тіла при народженні, керуючись наказом МОЗ України від 29.08.2006 №584 [38], директивами ВОЗ щодо класифікації недоношених новонароджених [160]. Також для формування досліджуваних груп були використані центильні криві параметрів розвитку Фентон [94].

До групи I увійшли жінки та їхні новонароджені, котрі народилися з екстремально малою масою тіла (ЕММТ) у термін гестації 24-28 тижнів.

Породіллі та їхні діти, які народились із дуже малою масою тіла (ДММТ) у термін гестації 29-31 тиждень, увійшли до групи II.

Групу III склали матері та їхні новонароджені, які народилися з малою масою тіла (ММТ) у термін гестації 32-36 тижнів.

Окремо розглядали жінок та їхніх дітей, котрі народились у термін >37 тижнів із затримкою внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) (група IV) та матерів і їхніх дітей, які народились із фізіологічним перебігом гестаційного процесу у термін >37 тижнів (група V). У кожній групі було по 13 пар мати-дитина.

Був використаний системний підхід до комплексного аналізу анамнестичних, клінічних, антропометричних, лабораторних, інструментальних та математично- статистичних даних.

Критерії включення досліджуваних:

Жінки були різного репродуктивного віку, соціально-економічного стану, рівня освіти та характеру харчування. Матері суттєво не відрізнялись за

екологічно-географічною зоною проживання та не мали професійних шкідливостей. До дослідження були включені передчасно народжені новонароджені, а також діти зі ЗВУР на першу добу життя, матері яких надали інформовану згоду на участь у ньому.

Критерії виключення досліджуваних:

З дослідження були виключені матері, які мали спадкові патології обміну, гостру хірургічну чи психіатричну патологію, соматичне захворювання у фазі декомпенсації/загострення. Недоношених новонароджених зі ЗВУР, дітей із множинними вродженими вадами розвитку, хромосомними аномаліями та із відсутністю інформованої згоди від матері не включали в дослідження.

Дослідження будувалося на принципах, зазначених у Гельсінській декларації з подальшими доповненнями [183], та було схвалено на засіданні комісії з біоетики Медичного інституту Сумського державного університету (Протокол № 1/10 від 02.10.2018 року).

2.2 Методи дослідження

2.2.1 Клінічні методи

Клінічний метод застосовували в новонароджених дітей, які перебували в Сумському міському клінічному пологовому будинку Пресвятої Діви Марії та Сумському обласному клінічному перинатальному центрі. Проводилась оцінка загального стану дитини, реєстрували антропометричні показники (масу тіла та зріст) та морфофункціональну зрілість. За допомогою центильних кривих параметрів розвитку Фентон [94] визначали відповідність антропометричних даних гестаційному віку дитини.

Було клінічно обстежено матерів досліджуваних груп. Проведено збір акушерсько-гінекологічного анамнезу, проаналізовано перебіг вагітності та пологів породіль досліджуваних груп (“Індивідуальна карта вагітної і породіллі” (форма № 111/о). Проаналізовано *anamnesis vitae* жінок, антропометричні дані, соціально-економічний стан, дані загального огляду та обстеження профільними спеціалістами (за необхідності), лабораторного та інструментального обстеження під час вагітності (УЗД-діагностика).

2.2.2 Лабораторні методи

Забір біоматеріалу було проведено в ранньому неонатальному періоді (перша доба життя).

Визначали рівень МЕ в біосередовищах (плацента, волосся матері та дитини) методом атомно-абсорбційної спектрофотометрії.

Забір зразків тканини плаценти здійснювали гострим скальпелем з її центральної частини в 65 породіль. Забраний матеріал зважували перед дослідженням, потім висушували в сушильній шафі за температури 105⁰ С до постійної ваги. У фарфорових тиглях висушений гомогенат клітин плаценти поміщали до муфельної печі при температурі 450⁰ С. Визначали вагу отриманого попелу і розчиняли його в 10% розчині соляної та азотної кислоти, після чого доводили бідистильованою водою до певного об'єму.

Уміст МЕ визначали за допомогою атомно-абсорбційної спектрофотометрії на спектрофотометрі С-115М1 виробництва НВО «Selmi» (Україна). Метод атомно-абсорбційної спектрофотометрії заснований на явищі поглинання світла вільними атомами хімічних елементів. Кожному МЕ властива певна довжина хвилі випромінювання, при якому відбувається атомне поглинання. За допомогою полум'яного атомізатора досліджувана проба переходить у стан атомного пару. Як джерело світла використовуються різні вузькопосмуговані джерела світла. Внаслідок просвічування джерелом світла шар атомного пару випромінює відповідну для кожного МЕ довжину хвилі, при цьому відбувається перехід атомів основного не збудженого рівня на більш високі збуджені рівні. Монохроматор фіксує цей процес і передає на фотоприймач, який реєструє отриманий електросигнал і після обробки результат виводиться на дисплей [195].

Забір волосся проводили в перший день після пологів у матері і дитини, після стабілізації їх стану та отримання письмової згоди матері на відбір проби для дослідження.

Усі матері дітей, які брали участь у дослідженні, проживали в останні 5 років в однакових клімато-географічних умовах (м. Суми та Сумська область).

Забір матеріалу проводили в матерів, чиє волосся не підлягало фарбуванню та дії токсичних хімічних сполук.

За допомогою ножиць з тупими кінцями волосся зрізали з потиличної ділянки на 2 мм від кореня та поміщали в пакет з застібкою zip-lock.

Для вивчення хімічного складу волосся зважували з точністю до 0,001 г. Потім зразки спалювали в порцелянових тиглях у муфельній печі за температури 450°C для видалення органічної матриці. Отриманий попіл розчиняли в суміші соляної (2 мл) та азотної (1 мл) кислот та доводили об'єм розчину до 10 мл бідистильованою водою. Методом полуменевої атомізації визначали вміст заліза (довжина хвилі – 248,3 нм), міді (довжина хвилі – 324,8 нм), кобальту (довжина хвилі – 240,7 нм), цинку (довжина хвилі – 213,9 нм), магнію (довжина хвилі – 285,2 нм), марганцю – (довжина хвилі – 279,5 нм), хрому (довжина хвилі – 357,9 нм), кадмію (довжина хвилі – 228,8 нм), свинцю (довжина хвилі – 283,3 нм) та нікелю (довжина хвилі – 232,0 нм). Отриманий розчин аналізували на спектрофотометрі С115-М1. Електросигнал реєструвався і після обробки результат висвічувався на екрані.

2.2.3 Ультрамiкроскопія

Нами було виконано ультрамiкроскопічне дослідження волосся за допомогою растрової електронної мiкроскопії. Відбір волосся здійснювали за описаною вище методикою. Суть вищезазначеного дослідження полягає в отриманні зображення об'єкта шляхом поточної взаємодії електронного пучка з поверхнею досліджуваного матеріалу. У зв'язку з тим, що при нормальному атмосферному тиску електронний пучок сильно розсіюється, тиск у вакуумній камері растрового електронного мiкроскопа має бути 10^{-5} торр і більше. Від джерела електронів формується електронний пучок у вигляді сфокусованого зонда, який проходить через систему управління електродів, що зміщують його по поверхні досліджуваного зразка по траєкторії, яка утворює растр.

При взаємодії пучка електронів з поверхнею досліджуваного зразка виникає реакція у відповідь, яка реєструється датчиками. У подальшому цей

сигнал використовується для модуляції яскравості електронного пучка в електронно-променевої трубки монітора. Від фізичних властивостей поверхні досліджуваного зразка буде залежати величина вторинного сигналу, яка змінюється від однієї точки до іншої. Як результат, на дисплеї з'являється зображення поверхні матеріалу, що відображає топографію відповідної фізичної властивості досліджуваного зразка.

Растрову електронну мікроскопію волосся проводили таким чином: середню частину волосся фіксували на графітових столиках. Перед переглядом у растровому мікроскопі зразки напилювали вуглецем у вакуумному універсальному пості «ВУП-5», поміщали в растровий електронний мікроскоп із камерою низького вакууму "РЭМ 102". Потім вимірювали діаметр волосся та вивчали його морфологічні особливості. Досліджуваний матеріал документували у вигляді цифрових фотографій та зберігали на електронному носії.

2.2.4. Статистичний аналіз

Усі отримані результати дослідження були оброблені з використанням методів варіаційної статистики, за допомогою програми Excel пакета Microsoft Office, Statistica 6.1 та GraphPad software [25]. Методи варіаційної статистики, що були використані, придатні для медико-біологічних досліджень.

Для всіх показників визначали значення вибіркової середньої вибірки (M), її дисперсію та похибку середньої (m). Для визначення типу розподілу використовували діаграми з кривою нормального розподілу (колокол Гауса) та тест Колмогорова–Смирнова. У разі доведення гіпотези нормального закону розподілу даних показник достовірності (p) визначали за допомогою критерію Ст'юдента (t), вважаючи за достовірне ймовірність помилки менше, ніж 5 % ($p \leq 0,05$). Якщо розподіл відрізнявся від нормального, показник достовірності (p) визначали за допомогою критерію Вілкоксона та вважали за достовірне ймовірність помилки менше, ніж 5 % ($p \leq 0,05$).

Отримані цифрові дані наведені на графіках та в таблицях.

3 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ДІТЕЙ ТА ЇХНІХ МАТЕРІВ

Під клінічним спостереженням знаходилося 65 пар мати-новонароджений, які перебували в Сумському міському клінічному пологовому будинку Пресвятої Діви Марії та Сумському обласному клінічному перинатальному центрі. Основну групу склали 39 пар мати -дитина, які народилися передчасно з ЕММТ, ДММТ та ММТ у різні терміни гестаційного процесу. Також до дослідження включені матері і їхні новонароджені зі ЗВУР та породіллі і їхні ЗН.

Середній гестаційний вік при народженні в групі I становив $26,23 \pm 0,43$ тижнів, у II – $30,62 \pm 0,14$ тижнів, у групі III складав $34,54 \pm 0,39$ тижнів. Середній термін гестації в новонароджених групи IV складав $38,23 \pm 0,34$ тижнів, у V – $39,38 \pm 0,42$ тижнів.

Розподіл дітей за статтю в усіх групах обстежених був подібний, що свідчить про коректність їх формування.

Серед жінок, котрі народили дітей з ЕММТ, переважали мешканці міста Суми (76,9%), тоді як решта (23,1%) – жителі сіл та районів Сумської області. Стосовно жінок груп II і III, то мешканців обласного центру було менше – 53,8% і 61,5% відповідно, що може свідчити про вплив факторів зовнішнього середовища на перебіг та тривалість вагітності. Щодо матерів груп IV та V, то жителів міста Суми нараховувалося 84,6% та 69,2% відповідно.

Зі збільшенням гестаційного віку зменшувався показник народження дітей у неповних сім'ях, коли в родині був відсутнім батько, – 61,5%, 38,5% та 23,1% у I, II та III групах відповідно. Серед жінок групи II і III зареєстрований шлюб мали 38,5%, а в групі I – 23,1%. Це дає змогу віднести соціальний стан до факторів ризику невиношування. Щодо матерів груп IV та V, то в зареєстрованому шлюбі перебувало 69,2% і 84,6% відповідно.

Відповідно до гестаційного віку при народженні змінювались і антропометричні показники: маса та довжина тіла, обвід голови та грудної клітки, що наведено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Характеристика обстежених дітей, котрі народились передчасно та зі ЗВУР

Показник	Група I (n=13)	Група II (n=13)	Група III (n=13)	Група IV (n=13)	Група V (n=13)
Стать жіноча, %	53,8±14,4	69,2±13,3	69,2±13,3	76,9±12,2	53,8±14,4
Стать чоловіча, %	46,2±14,4	30,8±13,3	30,8±13,3	23,1±12,2	46,2±14,4
Маса тіла, г	995,38±80,82 p ¹ =0,0001; p ² =0,0001	1708,46±66,89 p ³ =0,0002	2286,92±115,28	2365±50,6 p ⁴ =0,0001	3468,46±161,73
Зріст, см	37,15±1,27 p ¹ =0,0004; p ² =0,0001	42,62±0,43 p ³ =0,0004	45,46±0,53	46,3±0,6 p ⁴ =0,0001	51±0,49
Окружність голови, см	24,92±0,57 p ¹ =0,0001; p ² =0,0001	28,92±0,35 p ³ =0,0002	31,11±0,35	30,92±0,25 p ⁴ =0,0001	34,53±0,36
Окружність грудної клітки, см	23,69±0,52 p ¹ =0,0001; p ² =0,0001	27,62±0,35 p ³ =0,0001	29,88±0,34	29,15±0,25 p ⁴ =0,0001	33,38±0,38

Примітки:

p¹ – достовірність різниці показників відносно групи I відносно групи II;
 p² – достовірність різниці показників відносно групи I відносно групи III;
 p³ – достовірність різниці показників відносно групи II відносно групи III;
 p⁴ – достовірність різниці показників відносно групи IV відносно групи V.

Для оцінки ступеня зрілості всі діти були оцінені за шкалою Баллард.

Усі діти групи I були народжені через природні пологові шляхи. Лише одна дитина групи II народилася за допомогою кесаревого розтину (7,69%). У групі дітей з ММТ (група III) відсоток дітей, народжених шляхом кесаревого розтину, становив 15,4%. Частка дітей, котрі народилися через природні статеві шляхи, сягала 84,62% та 92,3% у групах IV та V відповідно.

Важливу роль для нормальних процесів росту та розвитку дитини має перебіг антенатального періоду. Вивченню особливостей акушерсько-гінекологічного анамнезу, стану здоров'я вагітної жінки приділяли велику увагу, оскільки вони могли вплинути на процес виношування.

Аналізуючи анамнестичні дані, встановили, що серед матерів дітей із ДММТ достовірно було більше тих, хто завагітнів та народжував уперше. Показники оцінки наведені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 – Акушерсько-гінекологічний анамнез породіль

Кількість подій	Група I (n=13)	Група II (n=13)	Група III (n=13)	Група IV (n=13)	Група V (n=13)
Кількість вагітностей в анамнезі, %					
1	38,5±14 p ¹ =0,0496	76,9±12,2	46,2±14	38,5±14	61,5±14
2	15,4±10,4	23,1±12,2	23,1±12,2	15,4±10,4	15,4±10,4
3	30,8±13,3	-	15,4±10,4	30,8±13,3	-
4	7,69±7,69	-	-	7,69±7,69	30,8±13,3
5	7,69±7,69	-	7,69±7,69	7,69±7,69	-
6	-	-	7,69±7,69	-	-
Кількість пологів в анамнезі, %					
1	46,2±14 p ¹ =0,0081	92,31±7,69	61,5±14	46,2±14	69,2±13,3
2	46,2±14 p ¹ =0,0239	7,69±7,69	30,8±13,3	46,2±14	23,1±12,2
3 і більше	7,69±7,69	-	7,69±7,69	7,69±7,69	7,69±7,69
Штучні аборти в анамнезі, %					
Штучні аборти в анамнезі, %	23,1±12,2	15,4±10,4	-	38,5±14	15,4±10,4
Мимовільне переривання вагітності в анамнезі, %					
Мимовільне переривання вагітності в анамнезі, %	23,1±12,2	-	30,8±13,3	23,1±12,2	-
Інфекційно-запальні захворювання геніталій, %:					
-ерозія шийки матки, %	53,8±14,4	46,2±14	46,2±14	38,5±14	15,4±10,4
-бактеріальний вагіноз, %	7,69±7,69	7,69±7,69	-	15,4±10,4	-
-кольпіт, %	30,8±13,34	38,5±14	53,8±14,4	53,8±14,4	23,1±12,2

Примітки:

p¹ – достовірність різниці показників відносно групи I відносно групи II.

Мимовільне переривання вагітності мали 23,1% жінок першої групи, 30,8% породіль третьої. У групі жінок, які народили дітей зі ЗВУР (група IV), 38,5% мали в анамнезі переривання вагітності у ранні терміни.

Аналіз антенатального онтогенезу дітей представлений у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3 – Аналіз антенатального онтогенезу недоношених новонароджених та дітей зі ЗВУР, $P \pm s$

Показник	Група I (n=13)	Група II (n=13)	Група III (n=13)	Група IV (n=13)	Група V (n=13)
Особливості перебігу вагітності, %					
Загроза переривання вагітності	84,6±10,4 $p^1=0,0408$; $p^2=0,0001$	46,2±14,4	15,4±10,4	38,5±14	-
Гестози	61,5±14	46,2±14,4	30,8±13,3	46,2±14,4 $p^4=0,0268$	7,69±7,69
Багато-, маловоддя	38,5±14	30,8±13,3	7,69±7,69	30,8±13,3	7,69±7,69
Гіперплазія плаценти	46,2±14,4	30,8±13,3	15,4±10,4	53,8±14,4 $p^4=0,0408$	15,4±10,4
Аномально низька плацентажія, передлежання плаценти	38,5±14	15,4±10,4	23,1±12,2	7,69±7,69	-
Екстрагенітальна патологія, %					
Загострення хронічних запальних захворювань	76,9±12,2 $p^1=0,0496$; $p^2=0,0047$	38,5±14	23,1±12,2	61,5±14 $p^4=0,0496$	23,1±12,2
Анемія вагітних	92,3±7,69 $p^2=0,0025$	76,9±12,2 $p^3=0,0496$	38,5±14	61,5±14 $p^4=0,0142$	15,4±10,4
Гострі респіраторні захворювання під час вагітності	61,5±14 $p^2=0,0496$	30,8±13,3	23,1±12,2	46,2±14,4	15,4±10,4
Вегето-судинна дистонія	38,5±14	30,8±13,3	38,5±14	23,1±12,2	15,4±10,4
Ендокринна патологія	46,2±14,4	15,4±10,4	23,1±12,2	23,1±12,2	-

Примітки:

p^1 – достовірність різниці показників відносно групи I відносно групи II;
 p^2 – достовірність різниці показників відносно групи I відносно групи III;
 p^3 – достовірність різниці показників відносно групи II відносно групи III;
 p^4 – достовірність різниці показників відносно групи IV відносно групи V.

Серед матерів, які народили дітей з ЕММТ у термін гестації 24-28 тижнів відмічали високий відсоток тих, котрі мали загрози переривання вагітності в

анамнезі. Порівняно з жінками груп II і III він був у 1,8 та 5,4 разу відповідно вищий.

У жінок групи I відмічали високий відсоток загострення хронічних запальних хвороб (у тому числі бронхіту, пієлонефриту та гастриту), що вдвічі частіше, ніж у матерів групи II і втричі - порівняно з жінками групи III. Матері, які народили дітей з ММТ, у 2 та 2,4 разу рідше страждали на анемію вагітних, ніж жінки груп II і I відповідно. Гострі респіраторні захворювання під час вагітності перенесли 61,5% жінок групи I, що в 2,7 разу більше, ніж у групі III.

Таким чином, у жінок, які народили в більш ранні терміни гестації, частіше спостерігалася наявність екстрагенітальної патології і обтяжений гінекологічний анамнез, що призводило до порушення репродуктивної функції, а сукупність цих факторів була передумовою до формування ускладнень гестаційного процесу.

У перебігу вагітності жінок, які народили дітей зі ЗВУР, переважали гестози та гіперплазія плаценти. Слід зазначити, що загострення запальних процесів у цих матерів спостерігалась у 2,7 разу, а анемія вагітних у 4 рази частіше, ніж у жінок, котрі народили ЗН.

Актуальним залишається питання внутрішньоутробного інфікування. Під час обстеження на TORCH-інфекції вагітних групи I виявлено, що 38,5% з них мали негативний результат, тоді як решта (61,5%) – не були обстеженими. У 46,2% жінок групи II результати дослідження на TORCH-інфекції були негативними, тоді як у матерів групи III цей відсоток становив 23,1%. Поряд з тим 53,8% жінок групи II і 76,9% групи III не проходили обстеження.

Щодо окремо досліджуваної групи матерів, які народили дітей зі ЗВУР (група IV), то відсоток необстежених на хвороби, що передаються вертикальним шляхом передачі, сягав 76,9%, решта мали негативний результат. Тобто проблема відсутності дослідження на TORCH-інфекції була типовою і для жінок групи IV.

Відразу після народження, на першій та п'ятій хвилині, усі діти були оцінені за шкалою Апгар. Якщо на п'ятій хвилині оцінки результат становив

менше 7 балів, то додаткові оцінювання за шкалою Апгар проводили кожні 5 хвилин до отримання 7 балів або до 20-ї хвилини життя дитини.

Привертають увагу достовірні відмінності між досліджуваними групами показників оцінки за шкалою Апгар (табл. 3.4.). І хоча застосування шкали є суб'єктивним критерієм, який характеризує загальний стан новонароджених, слід зазначити, що в дітей, котрі народились у більш пізні терміни гестації і з більшою масою тіла, вітальні показники були вищі. Це свідчить про морфофункціональну незрілість глибоконедоношених дітей. Стосовно дітей зі ЗВУР, то середні показники на 5 хвилині були на 12,5% нижчі, ніж у ЗН.

Таблиця 3.4 – Оцінка новонароджених за шкалою Апгар

Хвилина життя	Група I (n=13)	Група II (n=13)	Група III (n=13)	Група IV (n=13)	Група V (n=13)
Перша	3,9±0,22 p ¹ =0,0001; p ² =0,0001	6,2±0,34 p ³ =0,0235	7,38±0,35	7,46±0,22	8,08±0,29
П'ята	5,2±0,15 p ¹ =0,0001; p ² =0,0001	6,9±0,29 p ³ =0,0033	8,15±0,25	8,07±0,21 p ⁴ =0,0042	9,08±0,24
Десята	7,23±0,12 p ¹ =0,0001	8,38±0,14			

Примітки:

p¹ – достовірність різниці показників відносно групи I відносно групи II;
p² – достовірність різниці показників відносно групи I відносно групи III;
p³ – достовірність різниці показників відносно групи II відносно групи III;
p⁴ – достовірність різниці показників відносно групи IV відносно групи V.

Усі недоношені новонароджені одразу після народження отримали неонатологічну допомогу, керуючись наказами МОЗ України наказом МОЗ України №312 від 8.06.2007 року та №225 від 28.03.2014 року. Респіраторну підтримку у вигляді штучної вентиляції легенів потребували 92,3% новонароджених першої групи, 69,2% – другої, 15,4% третьої групи. Усі діти груп IV та V були киснево незалежними. Новонародженим проводили штучну вентиляцію легень у режимах A/C, SIMV/IMV, SIMV/PSV, PSV, CPAP за загальноприйнятими схемами та відповідно до тяжкості загального стану,

показників лабораторних та інструментальних методів дослідження. Середня тривалість проведення штучної вентиляції для дітей групи I склала $8,9 \pm 0,3$ дня, а для новонароджених груп II та III – $6,7 \pm 0,4$ та $2,4 \pm 0,1$ дня відповідно.

Структура захворюваності протягом неонатального періоду наведена в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5 – Особливості перебігу раннього неонатального періоду новонароджених, $P \pm s$

Патологічний стан	Група I (n=13)	Група II (n=13)	Група III (n=13)	Група IV (n=13)	Група V (n=13)
Респіраторний дистрес-синдром, %	$92,3 \pm 7,69$ $p^1=0,0323$; $p^2=0,0001$	$46,2 \pm 14,4$ $p^3=0,0268$	$7,69 \pm 7,69$	-	-
Асфіксія помірна, %	$23,1 \pm 12,2$ $p^2=0,0008$	$53,8 \pm 14,4$	$84,6 \pm 10,4$	-	-
Асфіксія важка, %	$69,2 \pm 13,3$	$38,5 \pm 14$	-	-	-
Внутрішньоутробна інфекція, %	$46,2 \pm 14,4$	$38,5 \pm 11,4$	$30,8 \pm 13,3$	-	-
Виразково-некротичний ентероколіт, %	$15,4 \pm 10,4$	$7,69 \pm 7,69$	-	-	-
Гіпербілірубінемія, %	$53,8 \pm 14,4$	$38,5 \pm 14$	$23,1 \pm 12,2$	$15,4 \pm 10,4$	-
Синдром поліорганної недостатності, %	$30,8 \pm 13,3$	$15,4 \pm 10,4$	-	-	-

Примітки:

- p^1 – достовірність різниці показників відносно групи I відносно групи II;
- p^2 – достовірність різниці показників відносно групи I відносно групи III;
- p^3 – достовірність різниці показників відносно групи II відносно групи III;
- p^4 – достовірність різниці показників відносно групи IV відносно групи V.

Основними ланками терапії дітей, що народилися передчасно, були забезпечення температурного режиму, вигодовування, адекватна респіраторна підтримка, етіотропне, патогенетичне та симптоматичне медикаментозне лікування. Щодо підтримки теплового балансу, то вона реалізувалася шляхом виходжування передчасно народжених дітей у кувезах (100,0% немовлят I, 53,8

% та 15,4% дітей II та III груп відповідно) та за допомогою метода «Матинкенгуру» (46,2% та 84,6% дітей II та III груп відповідно).

Усім дітям досліджуваних груп було проведено нейросонографічне обстеження головного мозку.

За його результатами, у ранньому неонатальному періоді в передчасно народжених дітей групи I перивентрикулярну лейкомаляцію виявляли в 76,9% випадків. У немовлят групи II перивентрикулярна лейкомаляція складала 61,5% випадків. Субпендимальні кісти в діаметрі 3-5 мм виявляли в 38,5% і 23,1% дітей груп I і II відповідно.

У 30,8% дітей групи III вже у перші доби життя виявляли підвищення ехоцильності перивентрикулярних відділів.

Внутрішньошлуночкові крововиливи III-IV ступеня спостерігали в 46,2% дітей групи I та 23,1% немовлят групи II.

Як видно з таблиці 3.6., зміни низки лабораторних показників у крові передчасно народжених залежать від гестаційного віку дитини, що обумовлено їх анатомо-фізіологічними та метаболічними особливостями.

Таблиця 3.6 – Лабораторне обстеження дітей, які народились передчасно у ранньому неонатальному періоді, $M \pm m$

Показник	Група I (n=13)	Група II (n=13)	Група III (n=13)
Гемоглобін, г/л	150,2±3,8 $p^1=0,0409$; $p^2=0,0001$	160,7±3,03 $p^3=0,0123$	171,6±2,65
Еритроцити, $10^{12}/л$	4,3±0,1 $p^2=0,0001$	4,45±0,07 $p^3=0,0001$	5,05±0,09
Лейкоцити, $10^9/л$	14,1±1,09	12,9±0,36	13,2±1,06
Юні, %	1,61±0,2	1,89±0,16	2,1±0,1
Паличкоядерні, %	7,06±0,26	7,1±0,3	6,93±0,38
Сегментоядерні, %	39,4±2,08	41,6±1,46	42,1±1,13
Моноцити, %	8,45±0,36	8,68±0,34	8,76±0,55
Лімфоцити, %	39,3±2,46	35,66±1,07	38,42±1,05
Еозинофіли, %	4,44±0,32	3,96±0,27	3,61±0,14
Базофіли, %	1,73±0,22 $p^1=0,0207$;	1,15±0,08	1,1±0,1

	$p^2=0,0155$		
Білірубін, мкмоль/л	118,4±15,4 $p^1=0,0177$; $p^2=0,0499$	162,3±7,75	153,86±8,01
Білок загальний, г/л	47,22±0,96 $p^1=0,0028$; $p^2=0,0001$	51,14±0,68	53,08±0,74
Аланінамінотрансфераза, ммоль/л	0,38±0,03	0,4±0,02	0,4±0,02
Аспартатамінотрансфераза, ммоль/л	0,43±0,03	0,38±0,02	0,37±0,02
Креатинін, мкмоль/л	77,2±1,2 $p^1=0,0001$; $p^2=0,0001$	93,6±2,36	92,13±1,15
Сечовина, ммоль/л	6,77±0,65	10,12±2,62	7,1±0,96
Глюкоза, ммоль/л	3,33±0,02	3,26±0,03	3,25±0,04
Натрій, ммоль/л	133,68±1,39	133,8±1,25	134,02±1,61
Калій, ммоль/л	5,22±0,32	5,21±0,18	5,15±0,12
Кальцій, ммоль/л	2,1±0,08	2,2±0,12	1,99±0,03
Хлор, ммоль/л	103,01±1,96	105,99±1,21	106,1±1,01

Примітки:

p^1 – достовірність різниці показників відносно групи I відносно групи II;

p^2 – достовірність різниці показників відносно групи I відносно групи III;

p^3 – достовірність різниці показників відносно групи II відносно групи III;

4 АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проблема невиношування є однією з найбільш значущих у перинатології і провідною причиною перинатальної захворюваності і смертності. Відповідно до даних ВООЗ, щороку у світі 15 мільйонів дітей народжуються передчасно [160, 208].

З метою вивчення факторів ризику передчасних пологів на різних етапах гестаційного процесу, дослідження особливостей перебігу вагітності, пологів, стану плода та новонародженого під клінічним спостереженням знаходилося 39 передчасно народжених новонароджених, що перебували в Сумському міському клінічному пологовому будинку Пресвятої Діви Марії та Сумському обласному клінічному перинатальному центрі.

Внаслідок негативного впливу ксенобіотиків та поллютантів на організм матері та плода все більшої уваги потребує вивчення проблеми гестаційних мікроелементозів, негативна дія яких зростає через несприятливі соціально-економічні та біологічні фактори. Ембріон та плід особливо чутливі до дії цих факторів [4, 22, 30, 39]. Мікроелементози здатні формуватись у внутрішньоутробному періоді, оскільки поллютанти здатні інтенсивно накопичуватись у плаценті, проникати до плода і депонуватись у його організмі [39, 110, 119, 121]. Тому проблема вивчення вмісту та балансу МЕ в ході гестації як у вагітних жінок, так і в плода, є надзвичайно актуальною.

Вирішальну роль для нормального росту та подальшої адаптації передчасно народжених новонароджених має перебіг антенатального періоду. Тому особливої уваги заслуговує вивчення стану здоров'я вагітної жінки, особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу та перебігу вагітності, що безпосередньо впливає на виношування.

Маса тіла новонародженої дитини є важливим показником, що відображає внутрішньоутробний ріст та розвиток. Нами було окремо розглянуто 13 новонароджених зі ЗВУР та 13 ЗН для кращого розуміння процесів невиношування вагітності та народження дітей з різною масою тіла на різних етапах внутрішньоутробного розвитку. ЗВУР плода є актуальною

проблемою сучасної перинатології. За даними різних дослідників, він зустрічається серед 16,4% пологів країн, що розвиваються, і 7-11% розвинених країн [80, 112]. Серед ускладнень неонатального періоду ЗВУР посідає основне місце в Україні. Маса тіла новонародженої дитини є показником, що відображає внутрішньоутробний розвиток, а динаміка її кривої – його адаптаційні можливості впродовж першого року життя [11, 33]. Мала маса тіла для гестаційного віку (small-for-gestational-age) може спостерігатись у доношених (37-42 тижні), переношених (більше 42 тижнів) і передчасно народжених новонароджених (менше 37 повних тижнів гестації). Для ЗВУР характерно різноманіття причин як з боку матері та плоду, так і плаценти [3]. Слід зауважити, що до етіологічних факторів передчасних пологів також відносять різноманітну патологію як з боку плаценти, так і материнські, плодові та соціально-біологічні фактори. І досить часто невиношування та ЗВУР можуть поєднуватися, так як мають спільні етіологічні фактори та стани ризику. Тому наша задача полягала у вивченні функціонування плаценти стосовно МЕ, забезпечення ними матері і організму плода.

Аналізуючи перебіг антенатального періоду, встановлено, що матері, котрі народили дітей із ЕММТ, мали в анамнезі високий відсоток загроз переривання вагітності, загострення хронічних запальних захворювань, анемію та гострі респіраторні вірусні інфекції. Тобто патологічний перебіг вагітності зустрічався з більшою частотою в жінок, котрі народили глибоконедоношених дітей.

У жінок, які народили дітей зі ЗВУР, частіше відмічали гестози, наявність екстрагенітальної патології (загострення хронічних запальних захворювань та анемію вагітних). При ультразвуковому дослідженні частіше відмічали гіперплазію плаценти (53,8%). Як відомо, гіперплазія плаценти – це збільшення товщини та об'єму плацентарної тканини, що пов'язано з дією компенсаторних та патологічних факторів. На сьогодні єдиної одиниці виміру розмірів цього органу немає. Серед показників для вивчення росту і розвитку плацентарної тканини використовують такі виміри: форма, товщина та діаметр плацентарного диску, розташування пуповини відносно нього і маса плаценти.

Дослідники припускають, що збільшення товщини плацентарного диску знижує її функціональну здатність внаслідок таких процесів як зниження трансферної перфузії зі сторони матері через аномальну будову міжворсинчатого простору, збільшення плацентарного метаболізму та підвищення опору плаценти (унаслідок підвищеного розгалуження фетальних артеріол) призводить до підсиленої роботи серця плода і обмеження в поживних речовинах [185]. Тобто товщина та об'єм плаценти впливають на її функціонування та на ріст і розвиток плода.

Прогресивне розгалуження чи дроблення ворсистого дерева плаценти збільшує товщину плацентарного диску. Чим більш складну будову воно має, тим менші показники внутрішньоплацентарної перфузії [52]. Отже, збільшення товщини та / чи об'єму впливає на транспортну функцію та може обмежувати плід у кисні та поживних речовинах, у тому числі МЕ.

Тобто порушення функціонування плаценти має найбільший вплив в антенатальному періоді дітей зі ЗВУР, адже саме цей орган відіграє одну з головних функцій внутрішньоутробного транспорту поживних речовин, що підтверджується багатьма дослідженнями вчених. Як відомо, фетоплацентарна недостатність супроводжується ускладненнями вагітності, як-от ранні гестози, загроза переривання вагітності, анемії вагітних, наявність інфекційних захворювань. За наявності одного з факторів ризику розвитку ЗВУР підвищується в 2 рази, при їх поєднанні – у 5 – 8 разів [13, 153, 164, 186].

Найбільше першенароджуючих жінок та тих, хто завагітнів уперше, було серед матерів, які народили дітей з ДММТ у термін гестації 29-31 тиждень (92,31%).

Проблема інфікування збудниками, для яких властивий вертикальний механізм передачі, наразі також залишається актуальною, адже вони мають високу тропність до тканин і органів плода, здатні викликати органічні порушення, дисбаланс розвитку та призводити до передчасних пологів. Найбільше занепокоєння викликає високий відсоток матерів, які народили передчасно та не пройшли обстеження на TORCH – інфекції (від 53,8% – до 76,9%), що потребує покращення обстеження вагітних жінок. Високим є і

відсоток необстежених матерів, що народили дітей зі ЗВУР (76,9%). Тобто низький рівень обстеження майбутніх матерів підвищує ризик народження дітей раніше встановленого терміну та з малою масою тіла для гестаційного терміну.

Зі зменшенням маси тіла при народженні збільшувалася важкість перебігу раннього неонатального періоду. Так, серед дітей із ЕММТ вдвічі більше було тих, котрі мали респіраторний дистрес-синдром порівняно з новонародженими з ДММТ. У високого відсотка дітей із ЕММТ (69,2%) діагностували важку асфіксію. Асфіксію помірного ступеня достовірно втричі частіше спостерігали в новонароджених із ММТ порівняно з дітьми з ЕММТ. Тобто морфо-функціональна незрілість організму дітей, народжених у більш ранні терміни гестації, має вплив на важкість перебігу раннього неонатального періоду.

Оскільки фізіологічне функціонування плаценти забезпечує внутрішньоутробний ріст та розвиток плода і слугує сполучною ланкою в материнсько-фетальному обміні, то на детальну увагу заслуговує вивчення її ролі в гестаційних процесах. Так, при дослідженні умісту заліза в плаценті встановлено, що найнижчі показники виявляли серед жінок, котрі народили дітей з ЕММТ у термін гестації 24-28 тижнів. Тоді як у тих, котрі народили дітей з ДММТ, рівень Fe майже вдвічі більший, що може бути пов'язано з активним депонуванням МЕ саме до терміну 29-31 тижнів і підготовкою пулу плацентарного заліза до активного його використання на завершальних етапах гестаційного розвитку. Проте в плаценті жінок, котрі народили дітей з ММТ в 32-36 тижнів, уміст заліза зменшився на 44% порівняно з групою матерів, які народили новонароджених з ДММТ у термін 29-31 тижнів. Тобто разом з активним ростом і розвитком плода в третьому триместрі збільшується і фетальна потреба в залізі, що й відображає його зменшення в плацентарному депо.

Уміст Fe в плаценті жінок, які народили дітей зі ЗВУР, майже вдвічі більший, ніж у тих, хто народив ЗН. МЕ відіграє дуже важливу роль у клітинних процесах, у тому числі рості і розвитку. Як відомо, більшість

фетального заліза накопичується в плода в третьому триместрі вагітності і надходить до нього навіть проти градієнта концентрації [95]. Тобто патологія плаценти, яка ускладнює пасаж МЕ від матері до плода, може сприяти виникненню синдрому ЗВУР. Патологія плаценти, що часто супроводжує ЗВУР плода, очевидно, сприяє порушенню трансферу Fe.

Найвищий рівень міді спостерігається в плаценті матерів, що народили дітей з ДММТ. Тобто депонування МЕ відбувається до 29-31 тижня, після чого він рухається в бік плода і тим самим задовольняє значні фетальні потреби в ньому.

Щодо вмісту міді в плаценті породіль, що народили дітей зі ЗВУР, то її середні показники лише в 1,27 разу більші, ніж у жінок, що народили ЗН ($p > 0,05$).

Кобальт відносять до есенціальних МЕ, який здатен підвищувати засвоєння заліза організмом та стимулює еритропоез. Встановлено, що плацента накопичує Co впродовж усього гестаційного процесу. При цьому найвищі показники отримані в матеріалі жінок, які народили ЗН, а найнижчі в тих, котрі народили дітей з ЕММТ у термін 24-28 тижнів. Слід зазначити, що плацента здатна захищати плід від значної експозиції кобальту шляхом його накопичення, тим самим захищає плід від його надлишкової дії [194].

У групі жінок, які народили новонароджених зі ЗВУР уміст кобальту в плаценті був лише в 1,2 разу більшим, ніж у матерів ЗН ($p > 0,05$).

Як відомо, цинк є незамінним МЕ, який безпосередньо впливає на процеси росту та розвитку плода. Найнижчий показник умісту Zn у плаценті відмічається в породіль, які народили дітей з ММТ у термін гестації 32-36 тижнів, тоді як його рівень у матерів глибоконедоношених дітей втричі більший. Так як активний ріст організму плода відбувається наприкінці третього триместру вагітності, то й потреба в цинку збільшується в цей термін. Плацента ж акумулює МЕ в більш ранні терміни для подальшого трансферу на завершальних етапах гестаційного розвитку [5, 221]. Крім того, інші вчені повідомляють, що ризик дефіциту Zn збільшується в недоношених та в дітей з малою масою тіла для гестаційного віку [98].

Стосовно умісту цинку в плаценті жінок, що народили дітей зі ЗВУР, то вони в 2,5 разу більші, порівняно з показниками ЗН ($p > 0,05$).

Найнижчий рівень плацентарного Mg відмічається у плаценті породіль, що народили дітей з ММТ у термін 32-36 тижнів. У них показники більш ніж у 1,5 разу нижчі, ніж у матерів, що народили дітей з ЕММТ та ДММТ. В окремо розглянутій групі породіль, котрі народили ЗН, рівень плацентарного магнію неухильно зменшується. Тобто зменшення вмісту магнію в плаценті пов'язане із більшим терміном гестації та масою дитини при народженні. Інші дослідники також виявили, що активний трансплацентарний трансфер Mg до плода відбувається, головним чином, у пізніх термінах вагітності [165].

Відповідно до літературних даних, марганець проникає через плаценту за допомогою активних транспортних процесів [145]. Нами встановлено, що інтенсивне його депонування в плаценті відбувається аж до 32-36 тижня гестації. Найменший його уміст спостерігали в плаценті жінок, які народили новонароджених з ЕММТ у термін гестації 24-28 тижнів, що в 2,4 разу менше, ніж у жінок, які народили дітей з ММТ.

У групі жінок, які народили ЗН, уміст Mn був більш ніж удвічі нижчий, порівняно з показниками матерів, що народили дітей з ММТ. Тобто спостерігається інтенсивне депонування марганцю плацентою до 32-36 тижня гестації, а згодом його активне використання плодом.

Середній рівень марганцю в плаценті жінок, які народили новонароджених зі ЗВУР, був у 1,73 разу менший, ніж у групі ЗН ($p > 0,05$).

Важливе значення в обміні есенціальних МЕ має не тільки їхній уміст, а й баланс (співвідношення). Дисбаланс МЕ може призвести до мікроелементозів та до розвитку дефіцитних станів, які можуть впливати на процеси росту та розвитку плода, а також порушувати фізіологічний перебіг вагітності.

У різні терміни гестаційного процесу плацента виявляла високу напруженість та динамізм функціонування відносно вмісту та балансу есенціальних МЕ. Динаміка показників умісту есенціальних МЕ різниться. Так, у парах МЕ Fe/Co, Cu/Co, Zn/Mn та Mg/Mn відбувається зменшення показників ($p < 0,05$) зі збільшенням маси тіла дитини при народженні з 24 по 36 тижень

гестації. Ці зміни обумовлені збільшенням депонуючої функції плаценти стосовно кобальту та марганцю до 36 тижня гестації.

Тоді як у парах Fe/Mg, Cu/Mg та Co/Mg відмічається збільшення показників співвідношення зі збільшенням гестаційного терміну з 24 по 36 тиждень, а в парах Fe/Zn, Co/Zn та Co/Mn – тенденція до збільшення ($p < 0,1$). Плацентарні рівні Mg і Zn вичерпуються до кінця третього триместра, що й пояснює дисбаланс МЕ. Інші дослідники зазначають, що активний транспорт магнію у фетальному напрямку відбувається на завершальних етапах гестації, а цинк є важливим «ростовим фактором», дефіцит якого виявляють у передчасно народжених новонароджених та в дітей із малою масою тіла для гестаційного віку [98, 165]. Вищенаведене свідчить про надзвичайно високий динамізм та напруженість умісту та балансу есенціальних МЕ, що може суттєвим чином змінюватися в разі різноманітних уражень плаценти.

Щодо балансу МЕ у плаценті матерів, що народили дітей зі ЗВУР, то в парах МЕ Fe/Cu і Fe/Mg спостерігається збільшення показників більш ніж удвічі ($p < 0,05$) порівняно з ЗН. Тоді як показники в парах Cu/Zn і Co/Zn більш ніж у 7 разів вищі ($p < 0,05$), а в співвідношенні Fe/Zn – у 17 разів ($p < 0,05$), порівняно зі значеннями в плаценті жінок, що народили ЗН. Отже, серед МЕ в плаценті домінували Fe, Cu, і Zn, що свідчить про високу напруженість і динамізм умісту і балансу вищезазначених есенціальних елементів у разі розвитку ЗВУР.

Встановлений позитивний взаємозв'язок середньої сили в парах Cu-Mn ($r_{xy}=0,5732$, $p < 0,05$) у плаценті матерів, які народили дітей з ЕММТ у 24-28 тижнів гестації, та Mg-Mn ($r_{xy}=0,5855$, $p < 0,05$) у породіль, котрі народили новонароджених з ММТ у термін 32-36 тижнів, а в парах Mg-Mn жінок, що народили дітей з ДММТ ($r_{xy}=0,8272$, $p < 0,01$), та Zn-Mn у матерів, які народили немовлят з ММТ ($r_{xy}=0,8097$, $p < 0,05$) – сильний позитивний зв'язок. Ці показники свідчать про синергізм взаємодії у вказаних парах МЕ. Нами встановлено, що має місце вплив Mn на депонування Cu, Mg та Zn. Інші дослідники повідомляють про взаємозв'язок між рівнем марганцю в крові матері і масою тіла при народженні дитини [147]. Відомо, що Mn відіграє

важливу роль в якості кофактора для багатьох ферментативних процесів. Він також бере участь у функціонуванні антиоксидантних ферментів, таких як супероксиддисмутаза, і активує глікозилтрансферазу, яка має важливе значення для розвитку кісткової і сполучної тканини [145, 168].

У плаценті матерів, які народили дітей зі ЗВУР, виявили позитивну кореляцію середньої сили в парі Co-Mn ($r_{xy}=0,573$, $p<0,05$), а в парі Cu-Cr ($r_{xy}=0,7407$, $p<0,01$) – сильний позитивний зв'язок.

Окрім того, неможливо не враховувати вплив токсичних МЕ на плід. Незважаючи на те, що плацента дійсно слугує бар'єром для поллютантів і шкідливих речовин, порушення її морфофункціонування може бути причиною порушення здоров'я плода. А оскільки в останні десятиріччя вчені особливо увагу приділяють глобальній техногенній безпеці, особливого інтересу набуває питання впливу поллютантів, у тому числі токсичних МЕ на організм плода, та спроможності людського організму захистити своїх нащадків.

Хром відноситься до МЕ, що здатні чинити токсичну дію на організм, порушуючи його функціонування. У плаценті його рівень з вихідного для 24-28 тижнів гестації ($4,4\pm 1,1$ мкг/г) депонувався та досягав свого максимального значення в 32-36 тижнів гестаційного розвитку. В окремо дослідженій групі матерів, що народили ЗН, показники вмісту хрому були в 3,5 разу меншими, ніж у тих, які народили дітей з ММТ, і майже однаковими з тими, котрі народили глибоконедоношених дітей. Це може бути пов'язаним з втратою плацентою функції бар'єру щодо Cr та трансфером його до плода на завершальному етапі внутрішньоутробного розвитку. Це підтверджують висновки вчених про те, що якщо рівень хрому в організмі жінок, які проживають на території з високим умістом металу в довкіллі, підвищується, то він здатен проникати через плацентарний бар'єр [59, 85]. Проте наші дані доводять, що в когорті жінок, які досліджувалися, плацента слугує бар'єром відносно хрому впродовж усієї гестації і лише на завершальних етапах внутрішньоутробного розвитку втрачає цю функцію.

У плаценті жінок, які народили дітей зі ЗВУР, середній уміст Cr більш ніж у 5 разів вище, ніж у групі породіль, які народили ЗН ($p<0,05$).

Підвищені концентрації Cd виявлені в плацентах матерів, що народили дітей з низькою масою тіла [7]. У переважній більшості МЕ потрапляє до організму аерогенним шляхом, зокрема з активним та пасивним тютюнопалінням. За даними дослідників, плацента здатна акумулювати Cd та захищати плід від його токсичної дії. Уміст кадмію в плаценті жінок, що народили дітей з ЕММТ та ДММТ, є майже однаковим ($0,0039 \pm 0,001$ мкг/г та $0,004 \pm 0,001$ мкг/г відповідно), але в матеріалі породіль, які народили дітей з ММТ 32-36 тижнів гестації, його рівень більш як у 1,5 разу вищий. Тобто очевидним є факт накопичення МЕ плацентою зі збільшенням терміну вагітності. Але встановлено, що в плаценті жінок, які народили доношених ЗН, рівень Cd є нижчим, ніж у тих, хто народив передчасно. Імовірно, жінки з фізіологічною вагітністю мали менший вплив токсичного МЕ на організм. Кадмій здатен впливати на продукцію плацентарного прогестерону, який, у свою чергу, знижує активність стероїдогенезу і, таким чином, впливає на ріст і розвиток плода [151]. Окрім того, можна говорити і про ослаблення бар'єрної функції плаценти відносно Cd та трансфером його через пуповинну кров до плода на завершальних етапах гестації.

Стосовно рівня кадмію в плаценті жінок, які народили дітей зі ЗВУР, то він у 5,7 разу більший, ніж у матерів, які народили ЗН ($p < 0,05$). Адже відомо, що плацента здатна накопичувати кадмій та захищати плід від його токсичної дії [60, 150]. Тобто, стосовно кадмію плацента не втрачає функції щодо захисту плода. Слід також зазначити, що в 30,77% матерів, які народили дітей зі ЗВУР, МЕ не визначався, тоді як у групі породіль, які народили ЗН, цей показник склав 69,23%. Так як кадмій надходить до організму переважно аерогенним шляхом і в більшості випадків через активне та пасивне паління [58], то не дивно, що наявність МЕ в плаценті ЗН виявляється з меншою частотою.

Свинець є дуже токсичним МЕ, який шляхом пасивної дифузії здатен проникати через плаценту до плода. Його показники вмісту в плаценті матерів, котрі народили дітей з ЕММТ у 24-28 тижнів, є найнижчими. З плином терміну гестації у плацентах породіль, котрі народили дітей з ДММТ та ММТ, рівень свинцю збільшився в 1,8 разу, після чого залишався сталим та не мав

достовірних змін показників, що збігається з даними інших дослідників, які вказують, що плацента має низьку бар'єрну функцію щодо вищевказаного МЕ [138]. Але в 23,1% досліджуваних плацент породіль, які народили дітей з ММТ у термін 32-36 тижнів, Pb взагалі не визначався. Це може свідчити як про відсутність експозиційного контакту з МЕ, так і про повну відсутність плацентарного бар'єру відносно нього.

Середній уміст Pb у плаценті жінок, які народили дітей зі ЗВУР, у 1,73 разу менший, ніж у групі матерів, які народили ЗН ($p > 0,05$).

Щодо нікелю, то його рівень у плацентах жінок, що народили передчасно, майже не змінний. У роботах інших дослідників було відмічено, що рівень Ni у крові матері нижчий, ніж у пуповинній крові, що свідчить про те, що він здатен безперервно проникати через плацентарний бар'єр до плода [130]. У матерів, які народили ЗН, рівень нікелю є найнижчим серед досліджених нами груп. Плацента стабільно функціонує стосовно Ni, підтримуючи відносно однаковий його рівень, та має слабку бар'єрну функцію відносно нього, і тому не здатна захистити плід від його надмірної кількості.

А ось рівень нікелю в плаценті матерів у 3,5 разу більший, ніж у групі ЗН ($p < 0,05$). У 30,77% жінок досліджуваної групи МЕ не виявляли. Результати збігаються з даними інших вчених, де вміст Ni в плаценті жінок, які народили дітей зі ЗВУР, становить $0,78 \pm 0,06$ мкг/г [7].

Цікавими є зміни показників співвідношення в парі МЕ Cr/Ni. Адже їхні значення в плаценті породіль, які народили дітей з ЕММТ, були вп'ятеро нижчими, ніж у тих, хто народив новонароджених з ДММТ. У плаценті жінок, які народили дітей з ММТ, цей показник більший втричі, ніж у тих, котрі народили новонароджених з ДММТ у термін 29-31 гестаційний тиждень. Таким чином, зміни балансу у вищезазначеній парі МЕ обумовлені процесами, які переважно відбувалися за рахунок здатності плаценти до накопичення хрому, адже вона слугує незначним захисним бар'єром стосовно нікелю.

Щодо токсичних МЕ у плаценті матерів, які народили дітей зі ЗВУР, то було виявлено 15-кратне збільшення показника в парі Cr/Pb на противагу значенню в групі ЗН.

У матерів, котрі народили дітей передчасно, окрім малої товщини волосся, відмічаються зміни його структури: деформації поверхні та країв, наявність розривів, заглиблен та тріщин, тонкі рогові лусочки і нечіткий кутикулярний малюнок. При чому наявність вищенаведених змін у волоссі матерів залежить від гестаційного терміну: чим він більший, тим менш виражені зміни. Це може бути результатом дефіциту та дисбалансу мікронутрієнтів, що беруть участь у формуванні структури волосся жінок та, разом, є однією з причин передчасних пологів.

Волосся передчасно народжених дітей також притаманні певні особливості структури. У глибоконедоношених новонароджених наявна деформація поверхні волосся з місцями тріщин і заглиблень, а рогові лусочки тонкі і не чіткі, що може бути пов'язано зі структурною незрілістю. Діти, які народились у більш пізній гестаційний термін, мають менш виражені зміни.

А ось волосся жінок та їхніх дітей, які народилися зі ЗВУР, також стоншене і має суттєві структурні зміни у вигляді глибоких розривів і злущень рогових лусочок, пошкоджених, розпушених країв та втрати щільних контактів між кутикулярними лусочками, що цілком може бути наслідком нестачі МЕ, що беруть участь у формуванні структури волосся та водночас можуть бути одним із чинників ЗВУР.

Середні показники вмісту заліза в різні терміни гестаційного процесу у волоссі як у матерів, так і в їхніх дітей майже не різняться. Хоча спостерігається різниця між рівнем Fe у волоссі матерів і їхніх дітей. У жінок, які народили немовлят з ЕММТ та ДММТ, показник умісту цього МЕ у волоссі в 1,3 разу вищий, ніж у їхніх новонароджених. У породіль, що народили дітей з ММТ, уміст заліза має тенденцію до збільшення в 1,24 разу, порівняно з їхніми дітьми ($p < 0,1$). Це, можливо, свідчить про більшу потребу плода у вищезгаданому МЕ саме на більш пізніх термінах гестації. Згідно з нашими дослідженнями плацентарне депо заліза зменшується до 32-36 тижня гестації, що, ймовірно, і характеризує збільшені потреби в ньому. Адже залізо під час вагітності мобілізується з материнського депо, а його трансфер до плода

відбувається впродовж усього терміну вагітності. Більшість фетального Fe накопичується в третьому триместрі [95].

У волоссі матерів, що народили дітей зі ЗВУР, рівень заліза лише на 10% менший, ніж у тих, котрі народили ЗН. Тоді як у волоссі дітей, народжених зі ЗВУР, уміст Fe в 1,65 разу вищий, ніж у ЗН.

Рівні заліза у волоссі породіль суттєво не різнилися порівняно з їхніми дітьми зі ЗВУР ($p > 0,05$). А ось середні показники ME у волоссі ЗН були майже вдвічі менші, ніж у їхніх матерів. Тобто за приблизно однакових показників вмісту ME у волоссі породіль (тих, котрі народили дітей зі ЗВУР та ЗН) рівні його в плаценті майже вдвічі більші в новонароджених зі ЗВУР, а у волоссі дітей – у 1,65 разу. Така захисна реакція може бути пов'язана з перерозподілом заліза в тканинах та направленні на біосинтез білків, які транспортують кисень в організмі. Адже близько 80% заліза при народженні міститься в гемоглобіні. При цьому пріоритет у ME для еритропоезу набагато більший за всі інші тканинні процеси. У разі збільшення об'єму крові організм потребує 3,47 мг заліза на 1 г синтезованого гемоглобіну [129].

Стосовно рівня міді у волоссі жінок, то він був відносно сталий у різні терміни гестаційного процесу. Слід зауважити, що Cu у волоссі передчасно народжених дітей накопичується в ході внутрішньоутробного розвитку. У той же час відмічаються більш високі показники вмісту міді в матерів, порівняно з їхніми новонародженими, незалежно від терміну гестації. Дослідники стверджують, що трансфер міді через плаценту зростає протягом гестації [76]. Це підтверджують наші результати, адже в групі матерів, які народили дітей з ЕММТ, уміст міді в 2,3 разу більший, ніж у їхніх новонароджених ($p < 0,001$), а в групах породіль, які народили немовлят з ДММТ та ММТ – у 1,5 та 1,3 разу більше ($p < 0,01$) відповідно, що, можливо, пов'язано зі зниженням депонуючої функції плаценти стосовно вищезгаданого ME та трансфером його до плода в більш пізні терміни гестації.

Уміст Cu у волоссі жінок, які народили дітей зі ЗВУР і ЗН, не різниться. Схожа ситуація і у волоссі дітей, народжених зі ЗВУР, де рівень міді лише в 1,1 разу менший, порівняно зі ЗН. Відсутність змін показників Cu у волоссі як

новонароджених дітей зі ЗВУР, так і їхніх матерів може свідчити про майже однакове надходження та депонування МЕ. Слід відмітити, що в групі ЗВУР показники Cu у волоссі матерів у 1,3 разу вищі ($p < 0,05$), а в групі ЗН – у 1,2 разу ($p < 0,05$). Така внутрішньогрупова різниця рівнів Cu у волоссі породіль та їхніх новонароджених дітей свідчить про однаковий перерозподіл МЕ в тканинах їх організму.

Як у волоссі жінок, так і їхніх передчасно народжених дітей відзначалося незначне накопичення цинку до 29-31 гестаційного тижня, після чого в 32-36 тижнів наявне достовірне збільшення вмісту вищевказаного МЕ. Слід зазначити, що незалежно від терміну гестаційного процесу в матерів уміст цинку у волоссі достовірно більший, ніж у їхніх передчасно народжених дітей. Тобто чим у більш пізній термін гестації народжені діти, тим більші показники вмісту цинку у волоссі мають вони та їхні матері. Це підтверджують і дослідження інших авторів, які повідомляють, що ризик дефіциту цинку збільшується в передчасно народжених немовлят і в дітей, що народилися з малою масою для гестаційного віку, а додавання МЕ до раціону вагітних жінок призводить до зниження кількості випадків передчасних пологів [98, 220]. Уміст цинку в організмі матерів знижується під час вагітності в результаті гормональної супресії, а також внаслідок впливу фолатів заліза, які зменшують всмоктування Zn. Так як цинк є компонентом ферментів, важливих для росту плода, то його недостатність у новонароджених може бути причиною передчасних пологів, ЗВУР, вроджених вад ЦНС та опорно-рухової системи [128, 141].

У волоссі матерів, котрі народили новонароджених зі ЗВУР, показники цинку майже не різнилися з умістом у породіль, які народили доношених ЗН. У волоссі новонароджених також показники Zn майже не різнилися. Але вміст цинку у волоссі жінок у 1,3 разу більший, ніж у їхніх новонароджених зі ЗВУР ($p < 0,05$). У породіль групи порівняння рівень МЕ в 1,4 разу більший, порівняно з їхніми ЗН ($p < 0,05$). Відомо, що цинк є ростовим фактором, що забезпечує функцію багатьох ферментних систем, а збільшення його рівнів у плаценті породіль, які народили дітей зі ЗВУР, та сталий рівень у волоссі матерів та їхніх

новонароджених може свідчити про однаковий перерозподіл МЕ у вищевказаній біотканині.

Найбільший уміст Со відмічається у волоссі жінок, які народили дітей з ЕММТ, тоді як у матерів, що народили новонароджених з ДММТ і ММТ, його рівень у 1,8 та 3,3 рази менший ($p < 0,05$).

Тобто жінки, які народжують у більш пізній термін гестації, мають менший уміст кобальту у волоссі. Це свідчить, що в жінок, які народили передчасно, спостерігається поступове виснаження депо Со. Можливо, це пов'язано з підвищеними потребами плода, зі збільшенням маси тіла і гестаційним віком.

Уміст кобальту у волоссі дітей з ЕММТ та ДММТ майже не різниться. Але найнижчі його рівні спостерігаються в новонароджених з ММТ, що народились у термін гестації 32-36 тижнів, які в 1,6 рази менші, порівняно з показниками груп порівняння ($p < 0,05$).

Коефіцієнт співвідношення $Co_{\text{матері}} / Co_{\text{дитини}}$ різниться. У групі жінок і їхніх дітей з ММТ його показники найнижчі ($1,31 \pm 0,06$), а в породіль і їхніх новонароджених з ЕММТ – найбільші ($2,67 \pm 0,37$), що може свідчити про здатність плаценти накопичувати МЕ, захищаючи плід від його надлишкової дії.

Уміст Со у волоссі породіль, які народили дітей зі ЗВУР, у 1,2 рази менший, ніж у тих, хто народив ЗН. Стосовно показників умісту Со у волоссі новонароджених зі ЗВУР, то вони в 1,36 рази менші, ніж у групі ЗН ($p < 0,05$). У волоссі матерів, які народили дітей зі ЗВУР, рівень кобальту більш ніж удвічі вищий, порівняно з їхніми дітьми. Тоді як у матерів ЗН показники в 1,8 рази більші, ніж у їхніх дітей. Тобто очевидно, що відбувається порушення трансферу кобальту за рахунок його депонування в плаценті на фоні незначного дефіциту МЕ в організмі жінок, які народили дітей зі ЗВУР.

Середні показники вмісту магнію у волоссі групи матерів, які народили дітей з ЕММТ у термін 24-28, тижнів мають тенденцію до зменшення в 1,19 рази порівняно з показниками жінок, котрі народили дітей з ДММТ у термін 29-31 тижень ($p < 0,1$). Найвищий показник вищезазначеного МЕ спостерігаємо в

групі породіль, які народили дітей з ММТ у термін 32-36 тижнів, який у 1,4 та 1,6 разу більший, порівняно з групами матерів, які народили новонароджених з ЕММТ та ДММТ відповідно.

Тобто рівень магнію у волоссі матерів нижчий у тих, котрі народили немовлят з ЕММТ і ДММТ, на що вказують дані інших дослідників, які стверджують, що низькі рівні Mg в організмі жінки свідчать про високий ризик передчасних пологів [142, 197].

У волоссі дітей, котрі народилися з ЕММТ у термін гестації 24-28 тижнів, середній рівень магнію найнижчий серед усіх досліджуваних груп передчасно народжених новонароджених. Найвищі показники Mg наявні у волоссі недоношених дітей з ММТ ($p > 0,05$).

У волоссі новонароджених, які народилися з ММТ у термін 32-36 тижнів, вміст магнію в 1,3 разу менший, ніж у їхніх матерів ($p < 0,05$). Тобто рівень магнію у волоссі дітей відносно сталий протягом гестації, а ось його вміст у матерів достовірно збільшувався до 32-36 тижня.

Щодо показників вмісту магнію у волоссі дітей, народжених зі ЗВУР ($20,21 \pm 2,26$ мкг/г), то вони в 1,16 разу менші, ніж у групі ЗН ($p > 0,05$). Як у досліджуваній групі, так і в групі порівняння показники вмісту магнію в матерів у 1,4 разу достовірно більші, ніж у їхніх дітей, що, вірогідно, свідчить про однаковий перерозподіл МЕ при трансфері плацентою та депонуванні у волоссі.

Найбільший рівень Mn відмічається у волоссі передчасно народжених дітей, котрі народилися з ММТ у термін 32-36 тижнів, а в групах немовлят з ЕММТ та ДММТ – у 2 та 1,5 разу меншим ($p < 0,05$) відповідно.

Найнижчі показники рівнів марганцю спостерігаються у волоссі групи породіль, які народили дітей з ЕММТ у термін гестації 24-28 тижнів ($0,44 \pm 0,03$ мкг/г), що в 1,8 та 2 рази менше, ніж у матерів, котрі народили немовлят з ДММТ та ММТ ($p < 0,05$) відповідно.

У всіх досліджуваних групах рівень Mn у волоссі дітей менший, ніж у їхніх матерів, а саме: у групі дітей з ЕММТ у 1,9 разу ($p < 0,05$), а новонароджених з ДММТ та ММТ – у 2,6 та 1,88 разу ($p < 0,05$) відповідно.

Коефіцієнт співвідношення в парі $Mn_{\text{матері}}/Mn_{\text{дитини}}$ найбільший у групі новонароджених з ДММТ, які народились у термін гестації 29-31 тиждень ($3,02 \pm 0,43$), що в 1,6 та 1,5 разу більше, порівняно з групами жінок та їхніх дітей з ЕММТ та ММТ ($p < 0,05$) відповідно, що може свідчити про активне накопичення плацентою марганцю саме в цей термін внутрішньоутробного розвитку.

Рівень марганцю у волоссі матерів, які народили дітей зі ЗВУР, у 1,5 разу менший, порівняно з жінками, які народили ЗН ($p < 0,05$). Середній рівень Mn у волоссі дітей досліджуваної групи в 2,2 разу менше, ніж у ЗН ($p < 0,05$). У групі ЗВУР показники вмісту марганцю у волоссі матерів у 2,3 разу більші, ніж у їхніх дітей ($p < 0,05$). Тоді як у групі порівняння у волоссі породіль рівень ME в 1,5 рази вищий, порівняно з їхніми ЗН ($p < 0,05$).

Таким чином, для новонароджених зі ЗВУР характерне значне накопичення плацентою заліза та вищі показники його вмісту у волоссі дітей. Показники Co та Mg майже не змінюються як у плаценті, так і волоссі матерів і їхніх дітей, що свідчить про однаковий перерозподіл ME в біосередовищах організму. У волоссі дітей зі ЗВУР значно менші показники Co на фоні незначного дефіциту ME у волоссі їхніх матерів. Рівні цинку у волоссі жінок і їхніх дітей майже не різнилися зі ЗН. Наявний дефіцит марганцю як у волоссі матерів, так і їхніх дітей, народжених зі ЗВУР, на фоні збільшення його рівнів у плаценті. Тобто у цих новонароджених має місце дисбаланс есенціальних ME – Fe , Co та, особливо, Mn .

Серед досліджених 15 пар співвідношень есенціальних ME у волоссі матерів, які народили передчасно, достовірне підвищення показників зі збільшенням гестаційного терміну встановлено у парах Fe/Co та Cu/Co , а зменшення – Fe/Zn , Fe/Mn , Cu/Zn , Cu/Mg , Cu/Mn , Co/Zn , Co/Mg , Co/Mn , Zn/Mn . Тобто наявна значна роль кобальту в підтримці балансу есенціальних ME . Також важливу роль у гомеостазі ME мають Zn та Mn . Слід зауважити, що в парах Zn/Mg , Fe/Mg та Mg/Mn спостерігаються зміни, характерні для коливання умісту магнію у волоссі породіль з плином гестаційного процесу.

У волоссі передчасно народжених дітей відмічено збільшення показників співвідношення МЕ зі збільшенням гестаційного терміну в парах Fe/Co, Cu/Co та Cu/Zn. Так, у парі МЕ Fe/Co в групі дітей, які народилися з ММТ у термін 32-36 тижнів, показник у 2,3 разу більший, ніж у групі немовлят, народжених з ЕММТ у термін 24-28 тижнів гестації ($p < 0,05$). У парі МЕ Cu/Co найбільше значення спостерігається в групі дітей, котрі народилися з ММТ, котре в 3,5 та 2,3 разу більше, ніж у групах новонароджених з ЕММТ та ДММТ I та II ($p < 0,05$) відповідно. А в парі Cu/Zn найменше значення відмічається в групі новонароджених з ЕММТ, що в 1,25 разу менше, ніж у групі дітей, котрі народилися з ДММТ у термін гестації 29-31 тиждень ($p < 0,05$). Це свідчить про те, що зниження кобальту та підвищення рівнів міді в ході внутрішньоутробного розвитку відіграє важливу роль у цих процесах.

Спостерігається зниження показників співвідношення МЕ зі збільшенням гестаційного терміну в парах Fe/Cu, Fe/Zn, Fe/Mn, Co/Zn, Co/Mg, Co/Mn, Zn/Mn та Mg/Mn. Так, у парі Fe/Cu у групі дітей з ЕММТ показник у 1,4 разу більший, ніж у групі немовлят з ММТ I ($p < 0,05$). У парі МЕ Fe/Zn у волоссі новонароджених, що народилися з ММТ у термін 32-36 тижнів, показник у 1,2 разу менший, ніж у групі передчасно народжених дітей з ДММТ ($p < 0,05$). Щодо пари співвідношення МЕ Fe/Mn, то в недоношених з ЕММТ значення були в 1,7 разу вищі, порівняно з показниками у волоссі дітей, народжених з ММТ ($p < 0,05$). Слід зауважити, що показник співвідношення МЕ в парі Fe/Mn вищий у дітей, порівняно з їхніми матерями в 1,4, 2,4 та 1,6 разу у групах новонароджених з ЕММТ ДММТ та ММТ ($p < 0,05$) відповідно.

У групі передчасно народжених дітей, що народилися з ММТ, відмічаються найменші показники в парах МЕ Co/Zn та Co/Mg. Стосовно пар МЕ Co/Mn, Zn/Mn та Mg/Mn, то найнижчі значення знаходимо також у волоссі дітей із ММТ, які в 2,5, 1,5 та 1,6 разу менші, порівняно зі значеннями в групі немовлят з ЕММТ ($p < 0,05$) відповідно.

Зважаючи на результати співвідношення есенціальних МЕ у волоссі недоношених новонароджених дітей, підвищення показників зі збільшенням гестаційного терміну відмічаємо в парах Fe/Co, Cu/Co та Cu/Zn, а зменшення –

Fe/Cu, Fe/Zn, Fe/Mn, Co/Zn, Co/Mg, Co/Mn, Zn/Mn та Mg/Mn. Це свідчить про те, що досить значну роль у процесах підтримки гомеостазу МЕ відіграє зменшення кобальту та підвищення міді та марганцю у волоссі передчасно народжених новонароджених.

У волоссі породіль, що народили дітей зі ЗВУР, показники співвідношення в парах МЕ Cu/Mn та Zn/Mn у 1,7 і 1,5 разу більші, порівняно з матерями ЗН ($p < 0,05$) відповідно. Також у волоссі жінок, які народили дітей зі ЗВУР, у парі Fe/Mn відмічається тенденція до збільшення в 1,5 разу, порівняно з показниками матерів ЗН ($p < 0,1$). З огляду на це, важливу роль у розвитку ЗВУР має дефіцит марганцю у волоссі породіль досліджуваної групи.

У волоссі дітей зі ЗВУР показники в парі Co/Zn у 1,5 разу менші, порівняно з групою ЗН ($p < 0,05$). Такі зміни, імовірно, пов'язані з більш високими рівнями кобальту у волоссі дітей, народжених зі ЗВУР. У парах Fe/Cu, Fe/Co, Fe/Zn та Fe/Mg показники в 1,9, 2,8, 1,7 та 2,2 разу більші порівняно з групою ЗН. Імовірно, такі зміни пов'язані з більш високими рівнями заліза у волоссі новонароджених досліджуваної групи. Також збільшення показників співвідношення есенціальних МЕ у волоссі дітей, народжених зі ЗВУР, відмічається в парах Cu/Mn, Zn/Mn та Mg/Mn більш ніж удвічі, що пов'язано з меншим умістом марганцю в досліджуваній групі. Щодо показників пари Fe/Mn, то вони в 3,6 разу більші у волоссі дітей, народжених зі ЗВУР, ніж у групі порівняння ($p < 0,05$), що є результатом більших показників умісту заліза та менших марганцю у волоссі новонароджених досліджуваної групи. Тобто на показники співвідношення есенціальних МЕ волосся дітей, народжених зі ЗВУР, найбільший вплив мали підвищений уміст заліза та дефіцит марганцю.

При внутрішньогруповому аналізі співвідношення МЕ показники в парах Fe/Mn та Zn/Mn достовірно більші в дітей зі ЗВУР порівняно з їхніми матерями, що є свідченням значного впливу дефіциту марганцю в новонароджених на баланс есенціальних МЕ.

Також досліджено коефіцієнти кореляції (r_{xy}) в 15 пар есенціальних МЕ в породіль та їхніх передчасно народжених новонароджених.

Наявна позитивна кореляція середньої сили в парі Fe-Zn ($r_{xy}=0,7367$, $p<0,05$) у волоссі групи матерів, які народили новонароджених з ММТ у термін гестації 32-36 тижнів.

При вивченні значень кореляції (r_{xy}) у волоссі немовлят встановлений сильний позитивний взаємозв'язок у парі Fe-Cu ($r_{xy}=0,9535$, $p<0,001$) у дітей, які народилися з ЕММТ у термін гестації 24-28 тижнів. Тобто на ранніх стадіях розвитку плода є сильний зв'язок між умістом заліза та міді. Відомо, що мідь має пряме відношення до процесів дихання, так як є одним з ключових ферментів «дихального ланцюга» перенесення електронів. Цитохром-С-оксидаза в якості кофакторів містить іон міді та гем. Тому їх можна вважати фізіологічними синергістами [179]. Окрім того, аналіз генома людини вказав на існування 9 мідьзалежних білків, які належать до чотирьох функціональних груп, до яких, окрім цитохром-С-оксидази, входять металоредуктаза STEAR, супероксиддисмутаза і гефестин [14].

У новонароджених з ДММТ відмічено позитивну кореляцію середньої сили в парах Fe-Zn та Cu-Mn ($r_{xy}=0,6403$, $p<0,05$ та $r_{xy}=0,6946$, $p<0,05$ відповідно). Синергізм між залізом і цинком забезпечує реакцію клітин на гіпоксію. Еглінін-1, відомий також як «пролілгідроксилаза 2 фактора гіпоксії», є сенсором кисню в клітині. При зв'язуванні однієї молекули кисню еглінін включає гідроксилування пролінових залишків фактора гіпоксії (HIF-1), позначаючи цей білок для убіквітін-залежної деградації і тим самим модулює реакцію на гіпоксію [114]. Ферменти NO-синтетази необхідні для синтезу однієї з важливих сигнальних молекул – оксиду азоту. Оксид азоту II є нейромедіатором і вазодилітатором. Він синтезується NO-синтетазами з аргініну з реакції $L\text{-аргінін} + \text{НАДФ} + \text{H}^+ + \text{O}_2 = \text{цитрулін} + \text{окис азоту} + \text{НАДФ}^+$. Іон заліза є частиною каталітичного центру в складі гему, а іон цинку необхідний для стабілізації просторової структури ферменту [184]. Щодо синергізму між міддю та марганцем, то літературних даних мало і питання активно вивчається. Але відомо, що Cu і Mn є складовою частиною ферменту супероксиддисмутази. Існують декілька ізоформ ферменту: цитозольна, мітохондріальна і екстрацелюлярна. Мідь є кофактором цитозольного

ізоферменту, а марганець – мітохондріального. Супероксиддисмутаза є ендогенним акцептором вільних кисневих радикалів, надмірне накопичення яких в клітині може вплинути на ряд кисеньзалежних патологічних процесів (гіпоксія, запалення, інтоксикація і ін.) [10, 40]. Тобто як марганецьвмісна, так і мідьвмісна форма ізоферментів є активним антиоксидантом, і їх функція спрямована на захист клітин організму від дії супероксидних аніон-радикалів.

У волоссі дітей з ММТ встановили кореляцію середньої сили в парах Fe-Mg та Co-Mg ($r_{xy}=0,6718$, $p<0,05$ та $r_{xy}=0,7577$, $p<0,05$ відповідно).

Тоді як відмічено сильний позитивний зв'язок у парах Fe_{матерів}-Fe_{дітей} ($r_{xy}=0,9676$, $p<0,001$), Co_{матерів}-Co_{дітей} ($r_{xy}=0,9306$, $p<0,001$), Zn_{матерів}-Zn_{дітей} ($r_{xy}=0,9026$, $p<0,001$) у волоссі жінок та їхніх дітей, народжених зі ЗВУР.

Велике значення в рості і розвитку плода мають токсичні МЕ. Так, у волоссі жінок, які народили передчасно у термін гестації 24-31 тиждень, спостерігаються значно вищі показники вмісту хрому у волоссі, порівняно з матерями, які народили дітей з ММТ у термін 32-36 тижнів. У волоссі новонароджених найбільші показники Cr відмічаються в групі дітей, котрі народилися з ДММТ у термін гестації 29-31 тиждень, а найнижчі – у групі новонароджених з ММТ. Це, можливо, пов'язано з покращенням депонуючої функції плаценти відносно Cr у більш пізні терміни внутрішньоутробного розвитку.

У той час як показники вмісту хрому у волоссі матерів групи ЗВУР майже не різнилися від рівнів МЕ у групі порівняння. Це може свідчити про однакову експозицію, накопичення та перерозподіл МЕ в організмі породіль. У волоссі дітей досліджуваної групи вміст хрому в 1,45 разу менше, ніж у ЗН ($p<0,05$), що є результатом підвищеного депонування МЕ плацентою.

Стосовно кадмію, то найвищі значення його вмісту знаходили у волоссі матерів і їхніх дітей, які народилися з ЕММТ, а найменші – у породіль і їхніх немовлят з ММТ. Тобто чим у більш пізній термін гестації народжені діти, тим менший рівень Cd знаходиться у волоссі новонароджених і породіль. Хоча плацента здатна накопичувати кадмій та захищати плід від його токсичної дії, але її незрілість чи порушення функціонування на ранніх етапах

внутрішньоутробного розвитку може призвести до накопичення кадмію в організмі дитини [28, 60, 150].

Середні рівні кадмію у волоссі жінок групи ЗВУР майже не різнилися з групою ЗН, що свідчить про однакову експозицію та вплив МЕ на організм матерів. Стосовно вмісту Cd у волоссі новонароджених зі ЗВУР, то його рівень у 1,5 рази більший, ніж у ЗН ($p > 0,05$). Уміст кадмію в породіль, що народили дітей зі ЗВУР, лише в 1,27 разу більший, ніж у їхніх дітей ($p > 0,05$). У волоссі ЗН кадмію вдвічі менше, ніж у їхніх матерів ($p < 0,05$). Тобто за майже однакового вмісту МЕ у волоссі жінок, у плаценті та волоссі дітей зі ЗВУР його рівень більший.

Як відомо, кадмій і цинк тісно пов'язані з металлотіонеїном – білком, що зв'язує Cd і сприяє трансферу Zn і Cu. Коли клітини трофобласта піддаються впливу кадмію, індукується металлотіонеїн, який сприяє депонуванню цинку в плаценті, що призводить до зменшення його вмісту в організмі плода [151, 170]. Тобто вплив токсичних МЕ на організм вагітної може призвести до порушення плацентарного гомеостазу заліза, цинку і міді з порушенням їх трансферу до плода.

Стосовно нікелю, то в жінок та дітей, які народилися з ЕММТ у термін 24-28 тижнів, рівень МЕ найвищий, а найнижчі показники спостерігаються в породіль і новонароджених з ММТ. Це, можливо, залежить від особливостей функціонування плаценти на ранніх стадіях, що може призводити до накопичення токсичного Ni в плода.

А ось рівень Ni у волоссі жінок, які народили дітей зі ЗВУР лише на 30% менший, ніж у групі матерів ЗН ($p > 0,05$). Середній рівень нікелю у волоссі новонароджених дітей майже не різнився. Відомо, що нікель накопичується плацентою до певної міри, а потім безперервно проникає до плода [200].

Рівні вмісту свинцю не показують достовірних змін як у волоссі матерів так і їхніх дітей. Pb надходить до організму людини, головним чином, через споживання забруднених МЕ води та повітря, після чого накопичується органами. Майже 95% свинцю осідає у вигляді нерозчинного фосфату в кістках скелета і може бути ремобілізований у кров під час вагітності [161, 210]. Таким

чином, як видно з показників вмісту свинцю у волоссі жінок, він надходить та накопичується організмом матерів у різні терміни гестаційного процесу майже в однаковій кількості. Уміст МЕ у волоссі передчасно народжених дітей також не різниться. Різниця показників свинцю між умістом у волоссі матерів та їхніх дітей також була не достовірною, що свідчить про низьку бар'єрну та депонуючу функцію плаценти відносно вищезгаданого МЕ. Це підтверджують і роботи інших дослідників, які свідчать, що свинець шляхом пасивної дифузії здатен проникати через плаценту до плода [121, 138, 182]. В інших роботах стверджується, що пренатальний вплив МЕ здатен підвищувати рівень матриксних протеїназ, які генерують аномалії плаценти, що призводить до абортів та передчасних пологів [50].

У волоссі жінок рівень Pb у 1,5 разу вищий, ніж у їхніх дітей зі ЗВУР ($p > 0,05$). Високі рівні свинцю у волоссі породіль та їхніх новонароджених, можливо, пов'язані з більшою експозицією МЕ з навколишнього середовища на організм матерів під час гестаційного процесу. Пренатальний вплив свинцю може спричинити підвищення рівня матриксних металопротеїназ, які здатні генерувати аномалії плаценти, передчасні пологи та аборти [50].

Таким чином, у волоссі породіль, які народили дітей у більш ранні терміни гестації, знаходили достовірно вищі показники Cr та Ni. Можливо, це пов'язано з перерозподілом МЕ в організмі жінок. Адже, як відомо, з плином гестації організм жінки зазнає суттєвих змін. Так, згідно з даними дослідників, на 20 тижні вагітності загальна прибавка маси тіла вагітної жінки становить 4000 г, з яких 300 г приходить на масу плода, 170 г на плаценту і 250 г на навколоплідні води. У 30 тижнів гестації загальна прибавка маси тіла матері становить 8500 г, з яких 1500 г припадає на масу плода, 430 г – на плаценту і 600 г на амніотичну рідину. У жінок з терміном гестації 40 тижнів середня прибавка маси тіла становить 12500 г, з них 3300 г приходить на плід, 650 г – на плаценту, і 800 г припадає на масу навколоплідних вод [119]. Із вищезазначеного слід відмітити, що достовірно нижчі показники вмісту Cr та Ni на пізніх етапах гестації, імовірно, пов'язані з перерозподілом МЕ зі збільшенням тканин жіночого організму.

Щодо показників співвідношення 6 пар токсичних МЕ, а саме Cr/Cd, Cr/Pb, Cr/Ni, Pb/Ni, Pb/Cd, Ni/Cd у волоссі матерів та їхніх передчасно народжених новонароджених, то достовірну різницю показників було виявлено в парі Cr/Cd у волоссі дітей, які народилися передчасно. У немовлят, що народилися з ЕММТ, показник у 4,3 та 12 разів менший, ніж у групі в тих, хто народився з ДММТ та ММТ II та III ($p < 0,05$) відповідно, що свідчить про домінування кадмію в організмі глибоконедоношених дітей.

У парі МЕ Cr/Pb волосся матерів, що народили дітей з ЕММТ, відмічено, що показник співвідношення в 1,7 разу менше порівняно з жінками, які народили дітей з ДММТ у термін 29-31 тиждень ($p < 0,05$). Це свідчить про значне накопичення токсичного Pb у разі раннього невиношування.

У волоссі породіль, що народили дітей зі ЗВУР, показник співвідношення у парі Cr/Pb у 2,6 разу менший, ніж у матерів ЗН ($p < 0,05$). У волоссі дітей, котрі народилися зі ЗВУР показник співвідношення Cr/Pb у 3,2 разу менший, ніж у групі порівняння.

У парі Pb/Ni волосся жінок, котрі народили новонароджених зі ЗВУР показник співвідношення втричі більший, ніж у породіль, які народили доношених ЗН. А у волоссі дітей досліджуваної групи показник співвідношення в парі Pb/Ni у 4,8 разу вищий, ніж у новонароджених групи порівняння. Такі зміни показників співвідношення МЕ, імовірно, пов'язані з достовірно більшим умістом свинцю як у волоссі матерів, так і їхніх доношених дітей, народжених зі ЗВУР, внаслідок більшої експозиції МЕ матерів та неспроможності плаценти протистояти цьому.

Відмічено наявну кореляцію середньої сили в парах МЕ $Cd_{\text{дітей}}-Pb_{\text{дітей}}$, $Pb_{\text{дітей}}-Ni_{\text{дітей}}$, $Cr_{\text{матерів}}-Cr_{\text{дітей}}$, $Cd_{\text{матерів}}-Pb_{\text{дітей}}$, $Pb_{\text{матерів}}-Pb_{\text{дітей}}$ та сильний позитивний зв'язок у $Cd_{\text{матерів}}-Cd_{\text{дітей}}$ та $Ni_{\text{матерів}}-Ni_{\text{дітей}}$ у разі ЗВУР.

Отже, підвищений уміст Fe у волоссі новонароджених і зниження Co та Mn, зниження вмісту Cu, Co, Zn, Mg і Mn у дітей відносно їхніх матерів, зменшення вмісту Mg і Mn, підвищений уміст токсичного свинцю у волоссі матерів і їхніх дітей та низькі показники вмісту хрому в новонароджених формують МЕ портрет у разі розвитку ЗВУР.

ВИСНОВКИ

1. Одним із факторів невиношування вагітності як чинника розвитку мікроелементозу в новонароджених дітей є соціальний статус сім'ї. Інфекційно-запальні та неінфекційні захворювання жінок, ускладнений перебіг вагітності слугують умовами для розвитку передчасного народження дітей. Від особливостей перебігу антенатального періоду залежить маса тіла новонародженої дитини. Маса тіла при народженні впливає на перебіг раннього неонатального періоду, наявність ускладнень в якому може призводити до мікроелементного дисбалансу.

2. Плацента забезпечує високу напруженість і динамізм функціонування щодо есенціальних МЕ. Уміст Fe, Cu та Zn у плаценті досягав максимальних значень у 29-31 тижнів гестації, а Mn – у 32-36 тижнів. Рівень Co збільшувався, а Mg, навпаки, зменшувався протягом вагітності. У ході гестації суттєво змінюються співвідношення есенціальних МЕ.

3. Плацента слугує бар'єром для токсичних МЕ (Cr, Cd, Pb, Ni). Хром та кадмій накопичуються до 36 тижня гестації, після чого вони транспортуються до плода. Свинець накопичується до 29-31 тижня, після чого в плаценті утримується його сталий рівень. Рівень Ni є стабільним протягом вагітності. У плаценті матерів дітей зі ЗВУР уміст Cr, Cd і Ni у 5,3, 5,7 і 3,5 разів був більшим порівняно із їх умістом у плаценті матерів ЗН. Підвищений уміст заліза в плаценті матерів дітей зі ЗВУР слід розглядати як механізм протидії накопиченню і впливу токсичних Cr, Cd і Ni.

4. У волоссі жінок, які народили передчасно, рівень Fe був сталим у різні терміни гестації, відзначалася тенденція до зменшення Cu і Co та низькі показники Zn і Mn у матерів дітей із ЕММТ. Показники Mg значно нижчі у матерів дітей із ЕММТ та ДММТ. Встановлена значна роль кобальту, цинку і марганцю в гомеостазі есенціальних МЕ.

5. Рівень есенціальних МЕ (Fe, Cu, Zn, Co, Mn) у волоссі недоношених менший, порівняно з матерями. Найбільша різниця встановлена для вмісту Co і Mn у разі ЕММТ та ДММТ, що свідчить про недостатність функції плаценти

щодо забезпечення ними плода. У волоссі новонароджених із ЕММТ за вмістом домінувало залізо, що пов'язано з його високими потребами на ранніх етапах розвитку плода.

6. Уміст токсичних МЕ у волоссі матерів був вищим, ніж у їхніх передчасно народжених дітей, що певною мірою свідчить про наявність бар'єрної функції плаценти, яка була найбільш значущою відносно Cr та Cd.

7. Структура волосся недоношених залежить від гестаційного віку. Для дітей з ЕММТ властива деформація поверхні волосся з місцями тріщин і заглиблень, а рогові лусочки є тонкими і не чіткими. Менш вираженими були зміни в дітей, які народились у більш пізній гестаційний термін.

8. У дітей спостерігали дисбаланс умісту есенціальних МЕ: підвищення рівня Fe ($27,19 \pm 2,42$ мкг/г) і зниження Co та Mn ($0,052 \pm 0,007$ мкг/г та $0,24 \pm 0,028$ мкг/г відповідно). У волоссі новонароджених зі ЗВУР відмічено зростання показників співвідношення в парах Fe/Cu, Fe/Co, Fe/Zn, Fe/Mg, Cu/Mn, Zn/Mn та Mg/Mn, що пов'язано з дисбалансом умісту Fe та Mn завдяки більш високим показникам заліза та низьким марганцю. Показники в парах Fe/Mn та Zn/Mn більші в дітей порівняно з матерями, що є свідченням значного впливу дефіциту Mn у новонароджених на баланс інших есенціальних МЕ.

ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАНЬ

1. Абатуров А. Е. Микроэлементный баланс и противoinфекционная защита у детей / А. Е. Абатуров // Здоровье ребенка. – 2008. – Том 1, №10 – С. 47-50.
2. Антонова Л. К. Оценка физического развития недоношенных детей (обзор литературы) / Л. К. Антонова, Н. И. Куликова, Е. А. Блинецова // Верхневолжский медицинский журнал. – 2017. Том 16, №1. – С. 34-37.
3. Аряев Н. Л., Циунчик Ю.Г. Принципы диагностики и лечения ЗВУР и гипотрофии. / Н. Л.Аряев, Ю. Г. Циунчик // Монография. Одесса: Ярослав, 2005. – 255 с.
4. Біологічна роль макро- та мікроелементів в організмі дитини. Діагностика диселементозів / Н. В. Нагорна, О. В. Бордюгова, Г. В. Дубова [та ін.] // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2010. –№3(21). – С. 99-104.
5. Біологічна роль цинку і необхідність забезпечення адекватного рівня його споживання людиною / М. Д. Тронько, М. О. Полумбрик, В. М. Ковбаса [та ін.] // Вісн. НАН України. – 2013. – №6. – С. 21-31.
6. Большова О. В. Вміст есенціальних мікроелементів у волоссі дітей з низькорослістю внаслідок соматотропної недостатності / О. В. Большова, В. Г. Пахомова // Scientific journal “Science Rise”. – 2016. – Том 4, №3(21). – С. 58-64. doi: 10.15587/2313-8416.2016.67690.
7. Венцківський Б. М. Вміст важких металів у біологічних субстратах системи «мати-плацента-плід» за синдрому затримки розвитку плоду / Б. М. Венцківський, С. В. Осадчук // Ліки України. – 2010. – Том 3, №12. – С. 38-41.
8. Вильямс Е. А. Микроэлементозы у детского населения мегаполиса: эпидемиологическая характеристика и возможности профилактики / Е. А. Вильямс, Д. В. Турчанинов, М. С. Турчанинова // Педиатрия. – 2011. – Том 90, №1. – С. 96-101.
9. Вітамінно-мінеральна забезпеченість дітей Харківського регіону / Т. В. Фролова, О. В. Охупкіна, О. В. Отаманова [та ін.] // Здоровье ребенка. – 2016. – Том 5, №73. – С. 50-54.

10. Волыхина В. Е. Супероксиддисмутазы: структура и свойства / В. Е. Волыхина, Е. В. Шафрановская // Вестник ВГМУ. – 2009. – Том 8, №4. – С. 1-18.
11. Гаргин В. В. Морфофункциональные особенности сердец у плодов и новорожденных с задержкой внутриутробного развития в сроке гестации 27-35 недель/ В. В. Гаргин, М. С. Мирошниченко // Перинатология и педиатрия. – 2010. - №2 (42). С. 130- 132.
12. Глущенко Н. В. Особливості енергетичного та мікроелементного забезпечення дітей, хворих на цукровий діабет, та їх корекція: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд..мед. наук: спец. 14.00.10 «Педіатрія» / Н. В. Глущенко. – Київ, 2012. – 21 с.
13. Горбатенко О. О. Статистичний аналіз екологічних та медико-біологічних факторів ризику первинної фетоплацентарної недостатності в умовах урбанізованого міста / О. О. Горбатенко // ПАГ. – 2001. – №1. – С. 61-63.
14. Громова О. А. Анализ молекулярных механизмов воздействия железа (II), меди, марганца в патогенезе железодефицитной анемии / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, А. К. Хаджидис // Клиническая фармакология и фармакоэкономика – 2010. – Т. 1.– С. 1–8.
15. Громова О. А. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии. / Громова О. А., Кудрин А. В. – М.: Алев-В; 2001. – 300 с.
16. Гуревич К. Г. Нарушение обмена микроэлементов и их коррекция / К. Г. Гуревич // Фарматека. – 2001. – №3. – С. 45-53.
17. Делягин В. М. Дефицит витаминов и минералов у детей / В. М. Делягин // Российский педиатрический журнал. – 2006. –№1. – С. 48-52.
18. Зайцев И. В. Уровень содержания тяжелых металлов в плаценте женщин и пуповине новорожденных Астраханской области / И. В. Зайцев, О. Е. Зайцева // Вестник Астраханского государственного университета. – 2004. – Том 2, №21. – С. 172-177.
19. Значение и роль микроэлементов в физиологии и патологии человека : [учеб. пособие для студ. мед. вузов] / М. В. Федосенко, Р. Р. Ширяев, О. А.

Громова [и др.]. – ГОУ ВПО Ивановская гос. мед. академия. Иваново, 2005. – 123 с.

20. Квашнина Л. В. Дети первых пяти лет жизни: динамика составляющих в контексте достижения целей тысячелетия.. Часть 2. / Л. В. Квашнина, Е. Е. Шунько, И. Н. Матвиенко // Педиатрия. Восточная Европа. – 2016. – Том 4, №3. – С. 363-377.

21. Квашнина Л. В. Дети первых пяти лет жизни: основные показатели в контексте достижения Целей тысячелетия в Украине. Часть 1. / Л. В. Квашнина, И. Н. Матвиенко // Педиатрия. Восточная Европа. – 2016. – Том 4, №2. – С. 222-230.

22. Квашніна Л. В. Мікро- та макроелементний гомеостаз і проблеми дисмікроелементозів в дитячому віці / Л. В. Квашніна, В. П. Родіонов, В. В. Рачковська // Перинатология и педиатрия. – 2008. – Том 3, №35. – С. 91–97.

23. Козаченко В. Дефицит цинка у детей / В. Козаченко. – LAP Lambert Academic Publishing, 2011 – 156 с.

24. Ландышева И. Ю. Состояние здоровья новорожденных в Москве в 2000–2006 гг. / И. Ю. Ландышева // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – Т. 3, №2. – С. 20–26.

25. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: МОРИОН, 2001. – 408 с.

26. Лизин М. А. Роль мікроелементів у вагітних жінок при затримці внутрішньоутробного розвитку і росту плоду / М. А. Лизин // Галицький лікарський вісник. – 2001. – Т. 8, № 1. – С. 55–57

27. Лобанова Ю. Н. Особенности элементного состава волос детей, проживающих в разных городах России / Ю. Н. Лобанова // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2002. – №4. – С. 51-52.

28. Макро- та мікроелементи (обмін, патологія та методи визначення): монографія / М. В. Погорелов, В. І. Бумейстер, Г. Ф. Ткач, С. Д. Бончев, В. З. Сікора, Л. Ф. Суходуб, С. М. Данильченко – Суми: Вид-во СумДУ, 2010. – 147 с.

29. Маркевич В. В. Гестационная динамика содержания и баланса эссенциальных микроэлементов в сыворотке крови и эритроцитах женщин разного репродуктивного возраста, рожаящих впервые / В. В. Маркевич // Здоровье женщины. – 2016. – Том 10, №116 – С. 49-52. doi: 10.15574/HW.2016.116.49.
30. Маркевич В. В. Уміст токсичних мікроелементів у біосередовищах вагітних жінок різного репродуктивного віку, що народжують уперше / В. В. Маркевич // Perinatologiya i pediatriya. – 2016. – Том 3, №67. – С. 72-75.
31. Маркевич В. Е. Вплив гіпоксії на мікроелементний баланс та антиоксидантний захист недоношених новонароджених / В. Е. Маркевич, В. О. Петрашенко // Сучасна педіатрія. – 2011. – Том 4, №38. – С. 164-168.
32. Маркевич, В. Е. Порухення мікроелементного балансу у дітей / В. Е. Маркевич, А. М. Лобода // Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина. – 2009. – №1. – С. 117-123.
33. Маркін Л. Б. Удосконалена шкала комплексної оцінки стану плода при затримці його росту / Л. Б.Маркін, З. З.Филипів // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. - №2. – С.54-58.
34. Марушко Ю. В. Вміст хрому у волоссі дітей / Ю. В. Марушко, О. Л. Туринська // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2014. – №2. – С. 47-49.
35. Накопичення кадмію та його вплив на організм дитини / Ю. В. Марушко, О. Л. Туринська, Т. І. Олефір [та ін.] // Здоровье ребенка. – 2010. – Том 5, №26. – С. 49-52.
36. Одинаева Н. Д. Макро- и микроэлементы: анализ волос недоношенных новорожденных / Н. Д. Одинаева, Г. В. Яцык, А. В. Скальный // Микроэлементы в медицине. – 2002. – Том 3, №1. – С. 63-66.
37. Перспективи лікування загрози передчасних пологів із застосуванням сублінгвальної форми мікронізованого прогестерону / Г. І. Резніченко Н. Ю. Резніченко, В. Ю. Потебня [та ін.] // Здоровье женщины. – 2016. – №7. – С. 28-32.

38. Про затвердження Протоколу медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні. [Наказ № 584 МОЗ України від 29.08.2006 року]. К., 2006. – 40 с. – (Нормативні правові документи).
39. Скальный А. В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение). – М.: КМК, 1999. – 210 с.
40. Тишкова О. Г. Процессы свободнорадикального окисления в патогенезе неразвивающейся беременности / О. Г. Тишкова, Л. В. Дикарева, Д. Л. Теплый [и др.] // *Естественные науки*. – 2013. – № 4. – С. 072-077.
41. Фролова Т. В. Регіональні особливості накопичення магнію у волоссі дітей з порушенням фібрилогенезу / Т. В. Фролова, О. В. Охупкіна, Е. П. Медведєва // *Актуальні питання акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики*. – 2014. – №27. – С. 617-626.
42. Цілі розвитку тисячоліття. Україна: 2000–2015. Національна доповідь. – К., 2015. – 124 с.
43. Чайка В. К. Роль микроэлементов в становлении иммунокомпетентности новорожденных / В. К. Чайка, Ю. А. Батман, В.Л. Пиклун // *Здоровье ребенка*. – 2007. – Том 1, №4 – С. 85-89.
44. Школьна І. І. Вміст та баланс токсичних мікроелементів у плаценті залежно від гестаційного віку / І. І. Школьна, В. Е. Маркевич // *Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки*. – 2016. – № 4. – С. 73-79.
45. Шунько Е. Е. Биоэлементный портрет новорожденных с очень низкой массой тела и их матерей / Е. Е. Шунько, Е. А. Белова, С. В. Фус // *Педиатрия. Восточная Европа*. – 2016. – Том 4, №1. – С. 18-28.
46. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010 / N. J. Kassebaum, R. Jasrasaria, M. Naghavi [et al.] // *Blood*. – 2014. – Vol. 123, №5. – P. 615-624. doi: 10.1182/blood-2013-06-508325.
47. Abbaspour N. Review on iron and its importance for human health / N. Abbaspour, R. Hurrell, R. Kelishadi // *J Res Med Sci*. – 2014. – Vol. 19, №2. – P. 164-176.
48. Accumulation of lead, zinc, and copper in scalp hair of residents in a longterm irrigation area downstream of the Second Songhua River, Northeast China / Hui

Zhu, Lili Zhu, Baixing Yan [et al.] // *Human and ecological Risk Assessment: An International Journal*. – 2014. – Vol. 20, №1. – P. 137-149.

49. Alebic-Juretic A. Plasma copper concentrations in pathological pregnancies / A. Alebic-Juretic, A. Frkovic // *J. Trace Elem. Med. Biol.* – 2005. – Vol. 19, №2-3. – P. 191-194.

50. Altered expressions of MMP-2, MMP-9, and TIMP-2 in placentas from women exposed to lead / E. González-Puebla, C. González-Horta, R. Infante-Ramírez [et al.] // *Hum Exp Toxicol.* – 2012. – Vol. 31, №7. – P. 662–670. doi: 10.1177/0960327111431706.

51. Application of ICD-PM to preterm-related neonatal deaths in the UK and South Africa / E. R. Allanson, J. P. Vogel, Ö. Tunçalp [et al.] // *BLOG*. – 2016. – Vol. 123, №12. – P. 2029–2036. doi: 10.1111/1471-0528.14245.

52. Are placental lakes of any clinical significance? / M. O. Thompson, S. K. Vines, J. Aquilina [et al.] // *Placenta*. – 2002. – Vol. 23, №8-9. – P. 685-690.

53. Aschner M. Manganese dosimetry: species differences and implications for neurotoxicity / M. Aschner, K. M. Erikson, D. C. Dorman // *Crit Rev Toxicol.* – 2005. – Vol. 35, №1. – P. 1-32.

54. Association of arsenic, cadmium and manganese exposure with neurodevelopment and behavioural disorders in children: a systematic review and meta-analysis / M. Rodríguez-Barranco, M. Lacasaña, C. Aguilar-Garduño [et al.] // *Sci. Total Environ.* – 2013. – Vol. 454-455. – P. 562-577. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.03.047.

55. Associations of cadmium, bisphenol A and polychlorinated biphenyl co-exposure in utero with placental gene expression and neonatal outcomes / X. Xu, Y. M. Chung, F. Lu [et al.] // *Reprod Toxicol.* – 2015. – Vol. 52. – P. 62-70. doi: 10.1016/j.reprotox.2015.02.004.

56. Baig S. Studies on Zn, Cu, Mg, Ca and Phosphorous in maternal and cord blood / S. Baig, N. U. Hasnain, Q. Ud-din // *J Pak Med Assoc.* – 2003. – Vol. 53, №9. – P. 417-422.

57. Barker D. J. The developmental origins of adult disease / D. J. Barker // *J Am Coll Nutr.* – 2004. – Vol. 23. – P. 588-595.

58. Bernhoft R. A. Cadmium toxicity and treatment. / R. A. Bernhoft // *The Scientific World Journal*. – 2013. – Vol. 2013 – P. 394652. doi: 10.1155/2013/394652.
59. Berry M. Birth weight reduction associated with residence near a hazardous waste landfill / M. Berry, F. Bove // *Environmental Health Perspectives*. – 1997. – Vol. 105, №8. – P. 856-861.
60. Biomonitoring of lead, cadmium, total mercury, and methylmercury levels in maternal blood and in umbilical cord blood at birth in South Korea / Yu-Mi Kim, Jin-Young Chung, Hyun Sook An [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2015. – Vol. 12, №10. – P. 13482–13493. doi: [10.3390/ijerph121013482](https://doi.org/10.3390/ijerph121013482).
61. Birth weight- and fetal weight-growth restriction\$ impact on neurodevelopment / I. G. Streimish, R. A. Ehrenkranz, E. N. Allred [et al.] // *Early Hum Dev*. – 2012. – Vol. 88, №9. – P. 765-771.
62. Blood manganese concentrations and intrauterine growth restriction / M. Vige, K. Yokoyama, F. Ramezanzadeh [et al.] // *Reprod Toxicol*. – 2008. – Vol. 25, №2. – P. 219-223. doi: 10.1016/j.reprotox.2007.11.011.
63. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births / H. Blencowe, S. Cousens, D. Chou [et al.] // *Reprod Health*. – 2013. – Vol. 10(Suppl 1:S2). – P. 1-14. doi: [10.1186/1742-4755-10-S1-S2](https://doi.org/10.1186/1742-4755-10-S1-S2).
64. Bothwell T. H. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them / T. H. Bothwell // *Am J Clin Nutr*. – 2000. – Vol. 72(Suppl 1). – P. 257-264.
65. Brain susceptibility to oxidative stress in the perinatal period / S. Perrone, L. Tataranno, G. Stazzoni // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2015. – Vol. 28(Suppl 1). – P. 2291-2295. doi: 10.3109/14767058.2013.796170.
66. Brissot P. Iron metabolism and related genetic diseases: A cleared land, keeping mysteries / P. Brissot, O. Loreal // *Journal of Hepatology*. – 2016. – Vol. 64, №2. – P. 505-515. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.009.
67. Cadmium interacts with the transport of essential micronutrients in the mammary gland - a study in rural Bangladeshi women / M. Kippler, B. Lønnerdal,

- W. Goessler [et al.] // Toxicology. – 2009. – Vol. 257, №1-2. – P. 64-69. doi: 10.1016/j.tox.2008.12.009.
68. Camaschella C. Iron-deficiency anemia / C. Camaschella // The New England Journal of Medicine. – 2015. – Vol. 372, №19. – P. 1832-1843. doi: 10.1056/NEJMra1401038.
69. Castro J. Lead and cadmium in maternal blood and placenta in pregnant women from a mining-smelting zone of Peru and transfer of these metals to their newborns / J. Castro, D. López de Romaña, P. Bedregal // Journal of Toxicology and Environmental Health Sciences. – 2013. – Vol. 5, №8. – P. 156-165. doi: 10.5897/JTEHS2013.0276.
70. Cetin I. Role of micronutrients in the periconceptional period / I. Cetin, C. Berti, S. Calabrese // Hum Reprod Update. – 2010. – Vol. 16, №1. – P. 80-95. doi: 10.1093/humupd/dmp025.
71. Changes in blood manganese levels during pregnancy in iron supplemented and non supplemented women / K. Tholin, B. Sandström, R. Palm [et al.] // J Trace Elem Med Biol. – 1995. – Vol. 9, №1. – P. 13-17.
72. Characteristic levels of heavy metals in canned tuna fish overview / M. Mahalakshmi, S. Balakrishnan, K. Indira [et al.] // Journal of Toxicology and Environmental Health Sciences. – 2012. – Vol. 4, №2. – P. 43-45. doi: 10.5897/JTEHS11.079.
73. Christian P. Maternal micronutrient deficiency, fetal development, and the risk of chronic disease / P. Christian, C. P. Stewart // J Nutr. – 2010. – Vol. 140. – P. 437-445. doi: 10.3945/jn.109.116327.
74. Chromium is not an essential trace element for mammals: effects of a “low-chromium” diet / K. R. Di Bona, S. Love, N. R. Rhodes [et al.] // J Biol Inorg Chem. – 2011. – Vol. 16, №3. – P. 381-390. doi: 10.1007/s00775-010-0734-y.
75. Concentration of lead, mercury, cadmium, aluminum, arsenic and manganese in umbilical cord blood of jamaican newborns / M. H. Rahbar, M. Samms-Vaughan, A. S. Dickerson [et al.] // Int J Environ Res Public Health. – 2015. – Vol. 12, №5. – P. 4481-4501. doi: 10.3390/ijerph120504481.

76. Copper and iron transport across the placenta: Regulation and interactions / H. J. McArdle, H. S. Andersen, H. Jones [et al.] // *J Neuroendocrinol.* – 2008. – Vol. 20, №4. – P. 427–431. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01658.x.
77. Copper deficiency presenting as metabolic bone disease in extremely low birth weight shot-gut infants / M. L. Marquardt, S. L. Done, M. Sandrock [et al.] // *Pediatrics.* – 2012. – Vol. 130, №3. – P. 695-698. doi: 10.1542/peds.2011-1295.
78. Das K. K. Nickel, its adverse health effects & oxidative stress / K. K. Das, S. N. Das, S. A. Dhundasi // *Indian Journal of Medical Research.* – 2008. – Vol. 128, №4. – P. 412-425.
79. De Flora S. Threshold mechanisms and site specificity in chromium (VI) carcinogenesis / S. De Flora // *Carcinogenesis.* – 2000. – Vol. 21, №4. – P. 533-541.
80. Decreased expression of GLUT4 in male CG-IUGR rats may play a vital role in their increased susceptibility to diabetes mellitus in adulthood / C. Duan, M. Liu, H. Xu [et al.] // *Acta Biochimica et Biophysica Sinica (Shanghai).* – 2016. – Vol. 48, №10. – P. 872–882.
81. Desforges M. Placental nutrient supply and fetal growth / M. Desforges, C. P. Sibley // *Int. J. Dev. Biol.* – 2010. – Vol. 54, №2-3. – P. 377-390. doi: 10.1387/ijdb.082765md.
82. Design and optimization of drugs used to treat copper deficiency / M. Cakic, Z. Mitic, G. Nikolic [et al.] // *Expert Opin Drug Discov.* – 2013. – Vol. 8, №10. – P. 1253-1263. doi: 10.1517/17460441.2013.825245.
83. Determination of maternal serum zinc, iron, calcium and magnesium during pregnancy in pregnant women and umbilical cord blood and their association with outcome of pregnancy / F. Khoushabi, M. R. Shadan, A. Miri [et al.] // *Mater Sociomed.* – 2016. – Vol. 28, №2. – P. 104-107. doi: 10.5455/msm.2016.28.104-107.
84. Dietary copper and human health: Current evidence and unresolved issues / M. Bost, S. Houdart, M. Oberli [et al.] // *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* – 2016. – Vol. 35. – P. 107-115. doi: 10.1016/j.jtemb.2016.02.006.

85. Dingbang C. Whole blood trace element content study of 170 pair neonate and lying-in woman / C. Dingbang, H. Jiaming, H. Renqiu // *Guangdong Trace Elements Science*. – 1995. – Vol. 2. – P. 55-59.
86. Donangelo C. M. Maternal Zinc Intakes and Homeostatic Adjustments during Pregnancy and Lactation / C. M. Donangelo, J. C. King // *Nutrients*. – 2012. – Vol. 4, №7. – P. 782-798. doi: [10.3390/nu4070782](https://doi.org/10.3390/nu4070782).
87. Downregulation of placental S100P is associated with cadmium exposure in Guiyu, an e-waste recycling town in China / Q. Zhang, T. Zhou, X. Xu [et al.] // *Sci. Total Environ.* – 2011. – Vol. 410-411. – P. 53-58. doi: [10.1016/j.scitotenv.2011.09.032](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.09.032).
88. Duverger O. To grow or not to grow: Hair morphogenesis and human genetic hair disorders / O. Duverger, M. I. Morasso // *Semin Cell Dev Biol.* – 2014. – Vol. 25-26. – P. 22–23. doi: [10.1016/j.semcdb.2013.12.006](https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2013.12.006).
89. Eastmond D. A. Trivalent chromium assessing the genotoxic risk of an essential trace element and widely used human and animal nutritional supplement / D. A. Eastmond, J. T. MacGregor, R. S. Slesinski // *Crit. Rev. Toxicol.* – 2008. – Vol. 38, №3. – P. 173-190. doi: [10.1080/10408440701845401](https://doi.org/10.1080/10408440701845401).
90. Eizaguirre-Garcia D. Congenital anomalies in Glasgow between 1982 and 1989 and chromium waste / D. Eizaguirre-Garcia, C. Rodriguez-Andres, G. C. Walt // *J Public Health Med.* – 2000. – Vol. 22, №1. – P. 54-58.
91. Erythropoietin over-expression protects against diet-induced obesity in mice through increased fat oxidation in muscles / P. Hojman, C. Brolin, H. Gissel [et al.] // *PLoS ONE*. – 2009. – Vol. 4, №6. – P. e5894. doi: [10.1371/journal.pone.0005894](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005894).
92. Exposure of pregnant mice to chromium picolinate results in skeletal defects in their offspring / M. Bailey, J. Boohaker, R. Sawyer [et al.] // *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* – 2006. – Vol. 77, №3. – P. 244-249.
93. Falchuk K. H. The molecular basis for the role of zinc in developmental biology / K. H. Falchuk // *Mol Cell Biochem.* – 1998. – Vol. 188, №1-2. – P. 41-48.

94. Fenton T. R. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants / T. R. Fenton, J. H. Kim // *BMC Pediatrics*. – 2013. – Vol. 13, №1. – P. 59. doi: [10.1186/1471-2431-13-59](https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-59).
95. Fetal iron levels are regulated by maternal and fetal Hfe genotype and dietary iron / S. Balesaria, R. Hanif, M. F. Salama [et al.] // *Haematologica*. – 2012. – Vol. 97, №5. – P. 661–669. doi: [10.3324/haematol.2011.055046](https://doi.org/10.3324/haematol.2011.055046).
96. Finley J. W. Sex affects manganese absorption and retention by humans from a diet adequate in manganese / J. W. Finley, P. E. Johnson, L. K. Johnson // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 1994. – Vol. 60, №6. – P. 949-955.
97. Flora G. Toxicity of lead: a review with recent updates / G. Flora, D. Gupta, A. Tiwari // *Interdisciplinary Toxicology*. – 2012. – Vol. 5, № 2. – P. 47-58. doi: [10.2478/v10102-012-0009-2](https://doi.org/10.2478/v10102-012-0009-2).
98. Frequency of symptomatic zinc deficiency in very low birth weight infants / K. Wulf, A. Wilhelm, M. Spielmann [et al.] // *Klin. Padiatr*. – 2013. – Vol. 225, №1. – P. 13-17. doi: [10.1055/s-0032-1312610](https://doi.org/10.1055/s-0032-1312610).
99. Furdon S.A. Scalp hair characteristics in newborn infant / S. A. Furdon, D. A. Clark // *Adv Neonatal Care*. – 2003. – Vol. 3, №6. – P. 286–296.
100. Gaetke L. M. Copper toxicity, oxidative stress, and antioxidant nutrients / L. M. Gaetke, C. K. Chow // *Toxicology*. – 2003. – Vol. 189, №1-2. – P. 147-163.
101. Gareri J. Implications for drug exposure determination / J. Gareri, G. Koren // *Forensic Sci Int*. – 2010. – Vol. 196, №1-3. – P. 27-31. doi: [10.1016/j.forsciint.2009.12.024](https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2009.12.024).
102. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000 / L. Liu, H. L. Johnson, S. Cousens [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379, №9832. – P. 2151–2161. doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)60560-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60560-1).
103. Growth and function of the normal human placenta / N. M. Gude, C. T. Roberts, B. Kalionis [et al.] // *Thromb. Res*. – 2004. – Vol. 114, №5-6. – P. 397-407.
104. Guilarte T. M. Manganese neurotoxicity: new perspectives from behavioral, neuroimaging, and neuropathological studies in humans and non-human primates /

T. M. Guilarte // Front Aging Neurosci. – 2013. – Vol. 5. – P. 23. doi: 10.3389/fnagi.2013.00023.

105. Hair toxic and essential trace elements in children with autism spectrum disorder / A. V. Skalny, N. V. Simashkova, T. P. Klyushnik [et al.] // Metab Brain Dis. . – 2017. – Vol. 32. – P. 195. doi: 10.1007/s11011-016-9899-6.

106. Hambidge K. M. Zinc, low birth weight, and breastfeeding / K. M. Hambidge, N. F. Krebs // Pediatrics. – 2003. – Vol. 112. – P. 1419-1420.

107. Heavy metals and living systems: An overview / R. Singh, N. Gautam, A. Mishra [et al.] // Indian Journal of Pharmacology. – 2011. – Vol. 43, №3. – P. 246-253. doi: 10.4103/0253-7613.81505.

108. Heavy metals, islet function and diabetes development / Y. W. Chen, C. Y. Yang, C. F. Huang [et al.] // Islets. – 2009. – Vol. 1. №3. – P. 169-176. doi: 10.4161/isl.1.3.9262.

109. Hepcidin and iron homeostasis during pregnancy / M. D. Koenig, L. Tussing-Humphreys, J. Day [et al.] // Nutrients. – 2014. – Vol. 6, №8. – P. 3062-3083. doi: 10.3390/nu6083062.

110. Human placenta as a biomarker of environmental toxins exposure – Long-Term Morphochemical Monitoring, Recent Advances in Research on the Human Placenta / M. Zadrozna, B. Nowak, M. Żoźnierek [et al.] // InTech, 2012. – pp.19-52.

111. Hypomagnesemia a risk factor in diabetic retinopathy / P. McNair, C. Chrstiansen, S. Madsbad [et al.] // Diabetes. – 1978. – Vol. 27, №11. – P. 1075-1077.

112. Imdad A. Nutritional management of the low birth weight/ preterm infant in community settings: a perspective from the developing world / A. Imdad, Z. A. Bhutta // Journal of Pediatrics. – 2012. – Vol. 162, №3. – P. 107–114. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.060.

113. Influence of copper on early development: Prenatal and postnatal considerations / J. J. Uriu-Adams, R. E. Scherr, L. Lahoue [et al.] // Biofactors. – 2010. – Vol. 36, №2. – P. 136-152. doi: 10.1002/biof.85.

114. Inhibition of the catalytic activity of hypoxia-inducible factor-1alpha-prolyl-hydroxylase 2 by a MYND-type zinc finger / K. O. Choi, T. Lee, N. Lee Aquilina [et al.] // *Mol Pharmacol.* – 2005. – Vol. 68, №6. – P. 1803-1809.
115. Interactions of iron with manganese, zinc, chromium, and selenium as related to prophylaxis and treatment of iron deficiency / G. Bjørklund, J. Aaseth, A. A. Skalny [et al.] // *J Trace Elem Med Biol.* – 2017. – Vol. 41. – P. 41-53. doi: 10.1016/j.jtemb.2017.02.005.
116. Investigation of urine proteome of preterm newborns with respiratory pathologies / N. L. Starodubtseva, A. S. Kononikhin, A. E. Bugrova [et al.] // *Journal of Proteomics.* – 2016. – Vol. 149. – P. 31-37. doi: 10.1016/j.jprot.2016.06.012.
117. Iron deficiency during pregnancy affects postnatal blood pressure in the rat / L. Gambling, S. Dunford, D. I. Wallace [et al.] // *J Physiol.* – 2003. – Vol. 552(Pt 2) – P. 603- 610. doi: [10.1113/jphysiol.2003.051383](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.051383).
118. Iron requirements of infants and toddlers / M. Domellöf, C. Braegger, C. Campoy [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2014. – Vol. 58, №1. – P. 119-129. doi: 10.1097/MPG.0000000000000206.
119. Iyengar G. V. Human placenta as a 'dual' biomarker for monitoring fetal and maternal environment with special reference to potentially toxic trace elements. Part 1: physiology, function and sampling of placenta for elemental characterisation / G. V. Iyengar, A. Rapp // *Sci Total Environ.* – 2001. – Vol. 280, №1-3. – P. 195-206.
120. Iyengar G. V. Human placenta as a 'dual' biomarker for monitoring fetal and maternal environment with special reference to potentially toxic trace elements. Part 2: essential minor, trace and other (non-essential) elements in human placenta / G. V. Iyengar, A. Rapp // *Sci Total Environ.* – 2001. – Vol. 280, №1-3. – P. 207-219.
121. Iyengar G. V. Human placenta as a 'dual' biomarker for monitoring fetal and maternal environment with special reference to potentially toxic trace elements. Part 3. Toxic trace elements in placenta and placenta as a biomarker for these elements / G. V. Iyengar, A. Rapp // *Science of the Total Environment.* – 2001. – Vol. 280, №1-3. – P. 221–238.

122. Jaime-Perez J. C. Sub-optimal fetal iron acquisition under a maternal environment / J. C. Jaime-Perez, J. L. Herrera-Garza, D. Gomez-Almaguer // Arch Med Res. – 2005. – Vol. 36, №5. – P. 598–602.
123. Jones H. N. Regulation of placental nutrient transport - a review / H. N. Jones, T. L. Powell, T. Jansson // Placenta. – 2007. – Vol. 28, №8-9. – P. 763-774.
124. Junaid M. Chromium fetotoxicity in mice during late pregnancy / M. Junaid, R. Murthy, D. Saxena // Vet Hum Toxicol. – 1995. – Vol. 37, №4. – P. 320-323.
125. Jung H. J. Ultrastructural Characteristics of Neonate Scalp Hair / H. J. Jung, B. S. Chang // Indian Journal of Science and Technology. – 2016. – Vol. 9, №26. – P. 1–7. doi: [10.17485/ijst/2016/v9i26/97412](https://doi.org/10.17485/ijst/2016/v9i26/97412).
126. Kies C. Copper Bioavailability and Metabolism / C. Kies. – Springer Science & Business Media, 2012. – 307 p. doi: [10.1007/978-1-4613-0537-8](https://doi.org/10.1007/978-1-4613-0537-8).
127. King J. C. Physiology of pregnancy and nutrient metabolism / J. C. King // Am J Clin. Nutr. – 2000. – Vol. 71(5 Suppl). – P. 1218-1225.
128. King J. C. Determinants of maternal zinc status during pregnancy / J. C. King // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – Vol.71, Suppl 5. – P. 1334-1343.
129. Kling P. J. Iron Homeostasis in Pregnancy, the Fetus, and the Neonate / P. J. Kling, C. L. Coe // NeoReviews. – 2016. – Vol. 17, №11. – P. 657-664.
130. Klopov V. P. Levels of heavy metals in women residing in the Russian arctic / V. P. Klopov // International Journal of Circumpolar Health. — 1998. — Vol. 57, Suppl 1. — P. 582-585.
131. Kosanovic M. Quantitative analysis of toxic and essential elements in human hair. Clinical validity of results / M. Kosanovic, M. Jokanovic // Environ Monit Assess. – 2011. – Vol. 174, №1-4. – P. 635-643. doi: [10.1007/s10661-010-1484-6](https://doi.org/10.1007/s10661-010-1484-6).
132. Lager S. Regulation of nutrient transport across the placenta / S. Lager, T. L. Powell // J Pregnancy. – 2012. – Vol. 2012. – P. 179827. doi: [10.1155/2012/179827](https://doi.org/10.1155/2012/179827).
133. Lazo P. Determination of Cr (VI) in environmental samples evaluating Cr (VI) impact in a contaminated area / P. Lazo // Journal of International Environmental Application and Science. – 2009. – Vol. 4, №2. – P. 207-213.
134. Lead exposure increases blood pressure by increasing angiotensinogen expression / J. Jiao, M. Wang, Y. Wang [et al.] // J Environ Sci Health A Tox

Hazard Subst Environ Eng. – 2016. – Vol. 51, №5. – P. 434-439. doi: 10.1080/10934529.2015.1120537.

135. Lee J. Hairy tale of signaling in hair follicle development and cycling / J. Lee, T. Tumber // Semin Cell Dev Biol. – 2012. – Vol. 23, №8. – P. 906–916. doi: 10.1016/j.semcdb.2012.08.003.

136. Levels of five metals in male hair from urban and rural areas of Chongqing, China / M. J. He, S. Q. Wei, Y. X. Sun [et al.] // Environ Sci Pollut Res Int. – 2016. – Vol. 23, №21. – P. 22163-22171.

137. Longitudinal manganese and copper balances in young infants and preterm infants fed on breast-milk and adapted cow's milk formulas / K. Dorner, S. Dziadzka, A. Hohn [et al.] // Br J Nutr. – 1989. – Vol. 61, №3. – P. 559-572.

138. Low level of lead can induce phosphatidylserine exposure and erythrophagocytosis: a new mechanism underlying lead-associated anemia W. H. Jang, K. M. Lim, K. Kim [et al.] // Toxicological Sciences. – 2011. – Vol. 122, №1. – P. 177-184. doi: 10.1093/toxsci/kfr079.

139. Low prevalence of iron and vitamin A deficiency among Cambodian women of reproductive age / F. T. Wieringa, P. Sophonneary, S. Whitney [et al.] // Nutrients. – 2014. – Vol. 8, №4. – P. 197. doi: 10.3390/nu8040197.

140. Lozoff B. Iron deficiency and child development / B. Lozoff // Food Nutr Bull. – 2007. – Vol. 28(4 Suppl). – P. 560-571.

141. Macro-, micro- and trace elements concentrations in mother's and newborn's hair and its impact on pregnancy outcome: a review / P. Krajewski, A. Chudzik, M. Pokrzywnicka [et al.] // Archives of Perinatal Medicine. – 2009. – Vol. 15, №2. – P. 67-71.

142. Magnesium supplementation to prevent high blood pressure in pregnancy: a randomised placebo control trial / M. Bullardo, N. Ödman, A. Nestler [et al.] // Arch Gynecol Obstet. – 2013. – Vol. 288, №6. – P. 1269-1274. doi: 10.1007/s00404-013-2900-2.

143. Magos L. The assessment of the contribution of hair to methyl mercury excretion / L. Magos, T. W. Clarkson // Toxicol Lett. – 2008. – Vol. 182, №1-3. – P. 48-49. doi: 10.1016/j.toxlet.2008.08.010.

144. Manganese and its role in biological processes / G. T. Babcock, W. Hoganson, S. Gelpke [et al.] // Met Based Drugs. – 2000. – Vol. 7, №3. – P. 167. doi: [10.1155/MBD.2000.167](https://doi.org/10.1155/MBD.2000.167).
145. Manganese neurotoxicity: a focus on the neonate / K. M. Erikson, K. Thompson, J. Aschner [et al.] // Pharmacol. Ther. – 2007. – Vol. 113, №2. – P. 369-377. doi: [10.1016/j.pharmthera.2006.09.002](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2006.09.002).
146. Maret W. Zinc biochemistry: from a single zinc enzyme to a key element of life / W. Maret // Advances in Nutrition. – 2013. – Vol. 4, №1. – P. 82-91. doi: [10.3945/an.112.003038](https://doi.org/10.3945/an.112.003038).
147. Maternal blood manganese level and birth weight: a MOCEH birth cohort study / J. H. Eum, H. K. Cheong, E. H. Ha [et al.] // Environ Health. – 2014. – Vol. 13, №1. – P. 31. doi: [10.1186/1476-069X-13-31](https://doi.org/10.1186/1476-069X-13-31).
148. Maternal blood manganese levels and infant birth weight / A. R. Zota, A. S. Ettinger, M. Bouchard [et al.] // Epidemiology. – 2009. – Vol. 20, №3. – P. 367–373. doi: [10.1097/EDE.0b013e31819b93c0](https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31819b93c0).
149. Mehta Y. Factors associated with changes in magnesium levels in asymptomatic neonates: a Longitudinal analysis / Y. Mehta, C. Shitole, M. S. Setia // Iran J Pediatr. – 2016. – Vol. 26, №1. – P. 2662. doi: [10.5812/ijp.2662](https://doi.org/10.5812/ijp.2662).
150. Mercury, cadmium, and lead levels in human placenta: a systematic review M. D. Esteban-Vasallo, N. Aragonés, M. Pollan [et al.] // Environmental Health Perspectives. – 2012. – Vol. 120, №10. – P. 1369-1377. doi: [10.1289/ehp.1204952](https://doi.org/10.1289/ehp.1204952).
151. Metals in human placenta: focus on the effects of cadmium on steroid hormones and leptin / S. Stasenko, E. M. Bradford, M. Piasek [et al.] // Journal of Applied Toxicology. – 2010. – Vol. 30, №3. – P. 242–253.
152. Micronutrients and fetal growth / C. H. Fall, C. S. Yajnik, S. Rao [et al.] // Journal of Nutrition. – 2003. – Vol. 133, №5. – P. 1747-1756.
153. Miller J. Fetal growth restriction / J. Miller, S. Turan, A. A. Baschat // Seminars in Perinatology. – 2008. – Vol. 32, №4. – P. 274–280. doi: [10.1053/j.semperi.2008.04.010](https://doi.org/10.1053/j.semperi.2008.04.010).
154. Mills C. F. Zinc in human biology / C. F. Mills. – New York: Springer Science & Business Media, 2013. – 388 p.

155. Mitigation measures for chromium-VI contaminated groundwater - The role of endophytic bacteria in rhizofiltration / H. Dimitroula, E. Syranidou, E. Manousaki [et al.] // *Journal of Hazardous Materials*. – 2015. – Vol. 281. – P. 114-120. doi: 10.1016/j.jhazmat.2014.08.005.
156. Molina-Villalba I. Biomonitoring of arsenic, cadmium, lead, manganese and mercury in urine and hair of children living near mining and industrial areas / I. Molina-Villalba, M. Lacasaña, M. Rodríguez-Barranco [et al.] // *Chemosphere*. – 2015. – Vol. 124. – P. 83-91. doi: 10.1016/j.chemosphere.2014.11.016.
157. Morgan T. K. Placental insufficiency is a leading cause of preterm labor / T. K. Morgan // *NeoReviews*. – 2014. – Vol. 15, №12. – P. 518–525.
158. Morgan T. K. Role of the placenta in preterm birth: A Review / T. K. Morgan // *Am J Perinatol*. – 2016. – Vol. 33, №3. – P. 258–266. doi: 10.1055/s-0035-1570379.
159. Moukarzel A. Chromium in parenteral nutrition: too little or too much? / A. Moukarzel // *Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 137(5 Suppl). – P. 18-28. doi: 10.1053/j.gastro.2009.08.048.
160. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications / H. Blencowe, S. Cousens, M. Z. Oestergaard [et al.] // *Lancet*. – 2012. Vol. 379, №9832. – P. 2162–2172. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4.
161. Needleman H. Lead poisoning. Annual review of medicine / H. Needleman // *Annual Review of Medicine*. – 2004. – Vol. 55. – P. 209-222.
162. Neuroprotective effect of cobalt chloride on hypobaric hypoxia-induced oxidative stress / K. Shrivastava, D. Shukla, A. Bansal [et al.] // *Neurochem. Int*. – 2008. – Vol. 52, №3. – P. 368-375.
163. Noone D. Serum magnesium in the first week of life in extremely low birth weight infants / D. Noone, E. Kieran, E. J. Molloy // *Neonatology*. – 2012. – Vol. 101, №4. – P. 274-277. doi: 10.1159/000335240.
164. Norman M. Preterm birth attenuates association between low birth weight and endothelial dysfunction / M. Norman, H. Martin // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108, №8. – P. 996-1001.

165. Ohata Y. Current concepts in perinatal mineral metabolism / Y. Ohata, K. Ozono, T. Michigami // *Clin Pediatr Endocrinol.* – 2016. – Vol. 25, №1. – P. 9-17. doi: 10.1297/cpe.25.9.
166. Oxidative stress, DNA damage, and antioxidant enzyme activity induced by hexavalent chromium in sprague-dawley rats / A. K. Patlolla, C. Barnes, C. Yedjou [et al.] // *Environ Toxicol.* – 2009. – Vol. 24, №1. – P. 66-73. doi: 10.1002/tox.20395.
167. Paneth N. The role of the intrauterine and perinatal environment in the cerebral palsy / N. Paneth, S. Korzeniewski, Ting Hong // *Neo Reviews.* – 2005. – Vol. 6. – P. 133-140.
168. Physiologically based pharmacokinetic modeling of fetal and neonatal manganese exposure in humans: describing manganese homeostasis during development / M. Yoon, J. D. Schroeter, A. Nong [et al.] // *Toxicol Sci.* – 2011. – Vol. 122, №2. – P. 297-316. doi: 10.1093/toxsci/kfr141.
169. Placental gene expression of the placental growth factor (PlGF) in intrauterine growth restriction / J. G. Joó, J. Rigó, B. Börzsönyi [et al.] // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* – 2016. – Vol. 5. – P. 1-5. doi: [10.1080/14767058.2016.1219993](https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1219993).
170. Placental lead and its interaction with some essential metals among women from Lucknow, India / J. Singh, V. K. Singh, M. Anand [et al.] // *Asian Journal of Medical Sciences.* – 2010. – Vol. 1, №2. – P. 32–36. doi: 10.3126/ajms.v1i2.3199
171. Placental villous hypermaturation is associated with idiopathic preterm birth / T. K. Morgan, J. E. Tolosa, L. Mele [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2013. Vol. 26, №7. – P. 647–653. doi: [10.3109/14767058.2012.746297](https://doi.org/10.3109/14767058.2012.746297).
172. Plasma ascorbate and ceruloplasmin levels in Thai premature infants / P. Boonsiri, C. Panthongviriyakul, P. Kiatchoosakun [et al.] // *J Med Assoc Thai.* – 2005. – Vol. 88, №2. – P. 205-218.
173. Potula V. Calcitropic hormones, bone turnover, and lead exposure among female smelter workers / V. Potula, A. Henderson, V. V. Kaye // *Arch Environ Occup Health.* – 2005. – Vol. 60, №4. – P. 195-204.

174. Prasad A. S. Essential and toxic element: trace elements in human health and disease / A. S. Prasad. – Elsevier, 2013. – 534 p.
175. Prasad A. S. Zinc: an antioxidant and anti-inflammatory agent: role of zinc in degenerative disorders of aging / A. S. Prasad // *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. – 2014. – Vol. 28, №4. – P. 364-371. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.07.019.
176. Prophylactic, therapeutic and neutralizing effects of zinc oxide tetrapod structures against herpes simplex virus type-2 infection / T. E. Antoine, Y. K. Mishra, J. Trigilio [et al.] // *Antiviral Research*. – 2012. – Vol. 96, №3. – P. 363-375. doi: 10.1016/j.antiviral.2012.09.020.
177. Rao R. Iron therapy for preterm infants / R. Rao, M. K. Georgieff // *Clin Perinatol*. – 2009. – Vol. 36, №1. – P. 27-42. doi: [10.1016/j.clp.2008.09.013](https://doi.org/10.1016/j.clp.2008.09.013).
178. Rao R. Perinatal aspects of iron metabolism / R. Rao, M. Georgieff // *Acta Paediatr Suppl*. – 2002. – Vol. 91, №438. – P. 124–129.
179. Reeves P. G. Copper deficiency reduces iron absorption and biological half-life in male rats / P. G. Reeves, L. C. DeMars // *J. Nutr*. – 2004. – Vol. 134, №8. – P. 1953-1957.
180. Reference values for hair minerals of Polish students / K. Chojnacka, A. Zielińska, H. Górecka [et al.] // *Environ Toxicol Pharmacol*. – 2010. – Vol. 29, №3. – P. 314-319. doi: 10.1016/j.etap.2010.03.010.
181. Relationships between parameters of iron metabolism and serum concentrations of copper and selenium in women with normal and problem pregnancies / T. Petkova-Marinova, B. Ruseva, B. Atanasova [et al.] // *Merit Research Journal of Medicine and Medical Sciences*. – 2016. – Vol. 4, №8. – P. 406-414.
182. Relationships between trace element concentrations in chorionic tissue of placenta and umbilical cord tissue: Potential use as indicators for prenatal exposure / M. Sakamoto, A. Yasutake, J. L. Domingo [et al.] // *Environment International*. – 2013. – Vol. 60. – P. 106-111. doi: 10.1016/j.envint.2013.08.007.

183. Rickham P. P. Human experimentation. Code of ethics of the world medical association declaration of Helsinki / P. P. Rickham // *Br. Med. J.* –1964. – Vol. 2 (5402). – P. 177.
184. Role of bound zinc in dimer stabilization but not enzyme activity of neuronal nitric-oxide synthase / B. Hemmens, W. Goessler, K. Schmidt [et al.] // *J Biol Chem.* – 2000. – Vol. 275, №46. – P. 35786-35791.
185. Salafia C. M. Placenta and fetal growth restriction / C. M. Salafia, A. K. Charles, E. M. Maas // *Clin Obstet Gynecol.* – 2006. – Vol. 49, №2. – P. 236-256.
186. Salam R. A. Impact of intrauterine growth restriction on long-term health / R. A. Salam, J. K. Das, Z. A. Bhutta // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care.* – 2014. – Vol. 17, №3. – P. 249–254. doi: 10.1097/MCO.0000000000000051.
187. Scholl T.O. Anemia, iron and pregnancy outcome / T. O. Scholl, T. Reilly // *J. Nutr.* – 2000. – Vol. 130(2S Suppl) – P. 443-447.
188. Seitchik J. Total body water and total body density of pregnant women / J. Seitchik // *Obstet Gynecol.* – 1967. – Vol. 29, №2. – P. 155-166.
189. Serum copper and zinc levels in mothers and cord blood of their newborn infants with neural tube defects: a case-control study / D. Zeyrek, M. Soran, A. Cakmak [et al.] // *Indian Pediatr.* – 2009. – Vol. 46, №8. – P. 675-670.
190. Serum hepcidin levels in Bulgarian population / V. E. Manolov, B. D. Atanasova, M. G. Velizarova [et al.] // *Clin Lab.* – 2014. – Vol. 60, №12. – P. 2001-2006.
191. Serum magnesium levels in the newborn and older child / P. C. Bajpai, D. Sugden, A. Ramos [et al.] // *Arch Dis Child.* – 1966. – Vol. 41, №218. – P. 424-427.
192. Sibley C. P. Understanding placental nutrient transfer – why bother? New biomarkers of fetal growth / C. P. Sibley // *J. Physiol.* – 2009. – Vol. 587(Pt 14). – P. 3431–3440. doi: 10.1113/jphysiol.2009.172403.
193. Siddiqua T. J. Vitamin B12 Deficiency in Pregnancy and Lactation: Is there a Need for Pre and Postnatal Supplementation? / T. J. Siddiqua, L. H. Allen, R. Raqib

[et al.] // *Journal of Nutritional Disorders and Therapy*. – 2014. – Vol. 4. – P. 142. doi:10.4172/2161-0509.1000142.

194. Simonsen L. O. Cobalt metabolism and toxicology-a brief update / L. O. Simonsen, H. Harbak, P. Bennekou // *Science of the Total Environment*. –2012. – Vol. 432. – P. 210-215. doi: 10.1016/j.scitotenv.2012.06.009.

195. Skoog D. A. Principles of instrumental analysis / D. A. Skoog, F. J. Holler, S. R. Crouch. – 6th ed. – Canada: Thomson Brooks/Cole, 2007. – 1039 p.

196. Soroko S. I. Age and gender features of the content of macro and trace elements in the organisms of children from the European North / S. I. Soroko, I. A. Maximova, O. V. Protasova // *Human Physiology*. – 2014. – Vol. 40, №6. – P. 603-612. doi: 10.1134/S0362119714060115.

197. Spencer B. H. Essentiality of trace element micronutrition in human pregnancy: a systematic review / B. H. Spencer, J. J. Vanderlelie, A. V. Perkins // *Journal of Pregnancy and Child Health*. – 2015. – Vol. 2, №3. – P. 157. doi: 10.4172/2376-127X.1000157.

198. Spencer R. N. Treatment of poor placentation and the prevention of associated adverse outcomes – what does the future hold? / R. N. Spencer, D. J. Carr, A. L. David // *Prenat Diagn*. – 2014. – Vol. 34, №7. – P. 677-684. doi: 10.1002/pd.4401.

199. Stabler S. P. Vitamin B12 deficiency / S. P. Stabler // *New England Journal of Medicine*. – 2013. – Vol. 368, №21. – P. 2041-2042. doi: 10.1056/NEJMc1304350.

200. Stojanovic D. The exposure of the foetus and the breast-fed newborn of women smokers to carcinogenic element nickel / D. Stojanovic, D. Nikic // *Facta Universitatis, Series: Medicine and Biology*. – 2005. – Vol. 12, №2. – P. 89-92.

201. Strachan S. Trace element / S. Strachan // *Curr Anaesth Crit Care*. – 2010. – Vol. 21. – P. 44-48.

202. Suliburska J. A comparison of levels of select minerals in scalp hair samples with estimated dietary intakes of these minerals in women of reproductive age / J. Suliburska // *Biol Trace Elem Res*. – 2011. – Vol. 144, №1-3. – P. 77-85. doi: 10.1007/s12011-011-9034-9.

203. The effective electrolytic recovery of dilute copper from industrial wastewater / T. C. Chen, R. Priambodo, R. L. Huang [et al.] // *Journal of Waste Management*. – 2013. – Vol. 2013. – P. 1–6.
204. The high prevalence of anemia in cambodian children and women cannot be satisfactorily explained by nutritional deficiencies or hemoglobin disorders / F. T. Wieringa, M. Dahl, C. Chamnan [et al.] // *Nutrients*. – 2016. – Vol. 8, №6. – P. 348. doi: [10.3390/nu8060348](https://doi.org/10.3390/nu8060348).
205. The levels of calcium and magnesium, and of selected trace elements, in whole blood and scalp hair of children with growth retardation / H. Ozmen, S. Akarsu, F. Polat [et al.] // *Iran J Pediatr*. – 2013. – Vol. 23, №2. – P. 125-130.
206. The regulation of cellular iron metabolism / A. C. Chua, R. M. Graham, D. Trinder [et al.] // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci*. – 2007. – Vol. 44, №5-6. – P. 413-459.
207. The role of calcium, magnesium, and zinc in pre-eclampsia / S. Jain, P. Sharma, S. Kulshreshtha [et al.] // *Biol Trace Elem Res*. – 2010. – Vol. 133, №2. – P. 162-170. doi: [10.1007/s12011-009-8423-9](https://doi.org/10.1007/s12011-009-8423-9).
208. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity / S. Beck, D. Wojdyla, L. Say [et al.] // *Bull World Health Organ*. – 2010. – Vol. 88, №1. – P. 31-38. doi: [10.2471/BLT.08.062554](https://doi.org/10.2471/BLT.08.062554).
209. Toxic and essential elements in placentas of Swedish women / K. Osman, A. Akesson, M. Berglund [et al.] // *Clin. Biochem*. – 2000. – Vol. 33, №2. – P. 131-138.
210. Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals / M. Jaishankar, T. Tseten, N. Anbalagan [et al.] // *Interdisciplinary Toxicology*. – 2014. – Vol. 7, №2. – P. 60-72. doi: [10.2478/intox-2014-0009](https://doi.org/10.2478/intox-2014-0009).
211. Trace element biomonitoring in hair of school children from a polluted area by sector field inductively coupled plasma mass spectrometry / E. J. Drobysheva, N. D. Solovyev, N. B. Ivanenko [et al.] // *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. – 2017. – Vol. 39. – P. 14-20. doi: [10.1016/j.jtemb.2016.07.004](https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.07.004).
212. Trace elements in seminal plasma of men from infertile couples / W. Guzikowski, M. I. Szyrkowska, H. Motak-Pochrzęst [et al.] // *Arch Med Sci*. – 2015. – Vol. 11, №3. – P. 591-598. doi: [10.5114/aoms.2015.52363](https://doi.org/10.5114/aoms.2015.52363).

213. Update on the genotoxicity and carcinogenicity of cobalt compounds / D. Lison, M. De Boeck, V. Verougstraete [et al.] // Occup Environ Med. – 2001. – Vol. 58, №10. – P. 619–625.
214. Updating of normal levels of copper, zinc and selenium in serum of pregnant women / S. Alvarez, S. G. Castañón, M. L. Ruata [et al.] // J Trace Elem Med Biol. – 2007. – Vol. 21(Suppl. 1) – P. 49-52.
215. Upreti R.K. Gut microflora & toxic metals: chromium as a model / R. K. Upreti, R. Shrivastava, U. C. Chaturvedi // Indian J Med Res. – 2004. – Vol. 119, №2 – P. 49-59.
216. Variations of serum copper values in pregnancy / J. Vukelić, A. Kapamadzija, D. Petrović [et al.] // Srp Arh Celok Lek. – 2012. – Vol. 140, №1–2. – P. 42-46.
217. Volpe S.L. Magnesium in disease prevention and overall health / S. L. Volpe // Adv Nutr. – 2013. – Vol. 4, №3. – P. 378-383. doi: 10.3945/an.112.003483.
218. Vukićević T. Toksični efekti kadmijuma / T. Vukićević // Acta Medica Medianae. – 2012. – Vol. 51, №4. – P. 65-70. doi: 10.5633/amm.2012.0410s
219. Yamada K. Cobalt: its role in health and disease / K. Yamada. – Met. Ions Life Sci., Springer Netherlands, 2013. – C. 295–320. doi: 10.1007/978-94-007-7500-89.
220. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome / E. Ota, M. Mori, P. Middleton // Cochrane Database Syst. Rev. – 2015. – Vol. 2, №2. – P. CD000230. doi: 10.1002/14651858.CD000230.pub4.
221. Zinc supplementation for preventing mortality, morbidity and growth failure in children aged 6 month to 12 years of age / E. Mayo-Wilson, J.A. Junior, A. Imdad [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2014. – Issue 5. Art. No.: CD009384. doi: 10.1002/14651858.CD009384.pub2.
222. Zinc, copper, selenium and manganese blood levels in preterm infants / L. D. Marriott, K. D. Foote, A. C. Kimber [et al.] // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2007. – Vol. 92, №6. – P. 494-501. doi: 10.1136/adc.2006.107755.