

**ВМІСТ НІКЕЛЮ ТА СВИНЦЮ У БІОСЕРЕДОВИЩАХ  
ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ЯК ПРЕДИКТОР  
ВИНИКНЕННЯ ГІПОКСИЧНО-ШЕМІЧНОГО УРАЖЕННЯ ЦНС**

## ЗМІСТ

Вступ.....	3
Огляд літератури.....	5
Матеріали і методи дослідження.....	8
Результати та їх обговорення.....	10
Висновки.....	23
Список використаних джерел.....	25

## ВСТУП

### Актуальність теми

Гіпоксія плода та новонародженого, асфіксія посідають особливе місце серед факторів, що вражають ЦНС [23].

Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС (ГІУ ЦНС) залишається однією з актуальних медико-соціальних проблем сучасної неонатології та неврології.. Ці ураження визначають надзвичайну актуальність даної проблеми, оскільки у подальшому вони сприяють розвитку тяжких захворювань – дитячих церебральних паралічів, порушення формування мови, соціальній дезадаптації, тощо [10]. Високий рівень смертності немовлят із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, а також значна питома вага цієї патології у структурі дитячої інвалідності обумовлюють актуальність даної проблеми [4, 10, 23, 29]

У зв'язку з погіршенням соціально-екологічної ситуації у сучасних умовах виникає дефіцит та дисбаланс мікроелементів, що призводить до порушення у різних системах організму, оскільки мікроелементи відіграють важливу роль у забезпеченні функціонування імунної, нервової та кровотворної систем [6, 8, 11, 12, 13, 15, 22].

Адекватна доставка кисню клітинам дуже важлива для всіх аеробних організмів, що пов'язано з його участю у окислювальному фосфорилуванні та у ряді ферментативних процесів [26].

Функціональні зміни в організмі жінки під час вагітності, післяпологової адаптації та лактації суттєво залежать від вмісту в біосередовищах не лише есенціальних, а й токсичних МЕ. Особливе місце займає вплив свинцю та нікелю, що здійснюється на етапах: вагітність – пологи – перинатальний та постнатальний періоди розвитку [ 6, 8, 12, 13,15 ].

Встановлено, що свинець гальмує нормальний перебіг більшості метаболічних процесів, особливо, якщо його вплив починається в перинатальному періоді. Функціональна роль нікелю в організмі характеризується переважно його

токсичними властивостями та здатністю посилювати перекисне окислення ліпідів, порушувати обмін жирів і вуглеводів, змінювати концентрацію біологічно активних амінів у сироватці крові та формених елементах.

Таким чином, комплексна оцінка мікроелементного балансу, клініко-анамнестичних та параклінічних даних у разі ГІУ ЦНС новонароджених дозволить запровадити у клінічну практику ранні критерії неінвазивної діагностики і дасть можливість прогнозування розвитку ДЦП. Це може знизити малюкову захворюваність та інвалідність дітей, що має важливе економічне і соціальне значення.

### **Мета дослідження**

Визначити вміст нікелю та свинцю у біосередовищах новонароджених та у системі мати-плацента-плід у разі гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС та вивчити його предикторські властивості у формуванні ГІУ ЦНС.

Встановлена мета реалізована шляхом вирішення наступних завдань:

1. Дослідити забезпечення нікелем та свинцем у системі мати-плацента-плід в умовах фізіологічної вагітності та у разі ГІУ ЦНС.
2. Дослідити вміст нікелю та свинцю у біосередовищах новонароджених, що перенесли гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС (ГІУ ЦНС).
3. Вивчити предикторські властивості нікелю та свинцю у формуванні ГІУ ЦНС.

**Об'єкт дослідження** – доношені новонароджені діти, вагітні жінки.

**Предмет дослідження** – вміст мікроелементів у сироватці, еритроцитах та сечі новонароджених, а також у системі мати-плацента-плід у разі перинатального гіпоксично-ішемічного ураженням ЦНС.

### **Методи дослідження:**

1. Клінічні;
2. Аналіз медичної документації;
3. Лабораторні методи (метод атомно-абсорбційної спектрофотометрії);
4. Статистичні.

## **ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**

Асфіксія є безпосередньою причиною високої перинатальної захворюваності, смертності та інвалідизації новонароджених не тільки в Україні, але і в світі. Глобальні оцінки фатальних випадків, пов'язаних з асфіксією, коливаються від 0,7 до 1,2 мільйона з 4 000000 усіх смертей новонароджених [14, 17].

За даними ВООЗ гіпоксія викликає 23% всіх смертей новонароджених дітей і є причиною 8-10% смерті у випадках її наслідків у дітей до п'ятирічного віку. Ризик смерті чи тяжкої інвалідизації у дітей, які вижили, з помірним чи тяжким гіпоксичним ураженням ЦНС становить майже 60% [9, 14, 17, 18, 20, 28, 33].

На теперішній час в Україні зберігається не лише велика кількість дітей-інвалідів, але й відмов батьків від дітей. Як рапортує Міністерство соціальної політики України (2013) у країні проживає 92865 дітей-сиріт та дітей, позбавлених батьківського піклування. Однією з основних причин відмов від дітей є стан їх здоров'я, оскільки у 94,6% дітей, які поступають на виховання до будинків дитини, виявлено відставання у фізичному та психічному розвитку [21].

Останнім часом велику медико-соціальну значимість набуває проблема раннього виявлення та комплексної реабілітації дітей з психічними порушеннями (порушення аутистичного спектру) та новонароджених груп ризику [21].

Рівень інвалідності поряд із показниками малюкової смертності, захворюваності, фізичного розвитку та медико-демографічними процесами є базовим індикатором стану здоров'я дитячого населення, що відображає рівень економічного та соціального благополуччя країни. За даними експертів ВООЗ

кількість дітей з обмеженими життєвими та соціальними функціями складає близько 10% населення земної кулі. При цьому частка тяжких інвалідів у останнє десятиріччя залишається стабільною і складає 2-3% від дитячої популяції. Якщо брати до уваги дітей із дефектами розумового та фізичного розвитку, які не відносяться до інвалідів, але потребують спеціальних умов виховання та навчання, ця цифра значно зростає [21].

Гіпоксичний вплив на адаптацію новонародженого у перші дні життя призводить до змін обмінних процесів та функцій ЦНС. У процес залучається не тільки ЦНС, а і весь організм у цілому, де виникають серйозні зміни на біохімічному, клітинному, молекулярному рівнях, а тривале кисневе голодування може призвести до ураження генетичного апарату клітини [26, 28].

Гіпоксію розглядають як загальний енергетичний дистрес-синдром організму, що спричиняє розвиток клінічних проявів хронічної внутрішньоутробної гіпоксії плода [9, 18]. Патологічні механізми дезадаптації зі зниженням надходження кисню та глюкози до плода, запуск яких розпочинається внутрішньоутробно, реалізуються клінічними проявами дезадаптації новонародженого на фоні пологового стресу. Порушення, які виникають внаслідок цього в організмі, мають проградієнтний характер, продовжуючи свою негативну дію і після народження [21].

Аналіз сучасних літературних джерел показав, що мікроелементи відіграють виключну роль у процесах росту, розвитку та адаптації дітей [6, 15, 20]. Кожна патологія у дітей має свої мікроелементні особливості. При деяких патологічних станах відбувається селективне накопичення в організмі дітей певних мікроелементів [13].

Мікроелементи важливі як причина захворювань, викликаних їх дефіцитом, дисбалансом або прямою токсичністю [22]. На теперішній час добре вивчені загальні механізми дії ксенобіотиків: генотоксичність (порушення структури та процесів репарації ДНК, нестабільність хромосом, хромосомні аберації); ферментотоксичність (за рахунок зв'язування SH-груп ферментів або витіснення есенціальних металів із металоферментів); мембранопатологічна дія [22].

У разі дії важких металів процес ПОЛ порушується і відбувається утворення надлишкової кількості перекисів ліпідів, які мають властивість пошкоджувати клітинні мембрани. Вільні радикали, що утворюються при активації ПОЛ змінюють хімічний склад, фізичні властивості, проникність та структуру біологічних мембран. При цьому забруднення природного середовища важкими металами викликає, крім прямої токсичної дії, розвиток елемент-дефіцитних станів, пов'язаних з вмістом в організмі біогенних та життєво необхідних елементів, таких як магній, цинк, залізо, селен та ін. Багато важких металів, виступаючи антагоністами цих елементів, можуть викликати значні порушення мінерального обміну [20, 22].

Стабільність хімічного складу організму є одною з найважливіших й обов'язкових умов його нормального функціонування. Відхилення у вмісті хімічних елементів, що викликані екологічними, професійними, кліматогеографічними факторами чи захворюваннями призводять до широкого спектру порушень у стані здоров'я [ 6, 8, 11, 16].

За даними багатьох літературних джерел свинець є одним з найбільш токсичних і небезпечних важких металів, що включений до списку пріоритетних забруднювачів навколишнього середовища. На організм людини цей МЕ виявляє виражену мутагенну, ферментопатичну, мембранотоксичну, канцерогенну та тератогенну дію [20, 22]. Під впливом свинцю виникає розбалансованість і нестабільність геному [26].

Серед багаточисельних «мішеней» свинцю особливе положення займають антиоксидантні системи, оскільки порушення балансу між утворенням і дезактивацією вільно-радикальних комплексів приводить до розвитку окислювального стресу з подальшою загрозою пошкодження генома і мембран клітки. Індукований свинцем окислювальний стрес є важливою ланкою його генотоксичного ефекту, який діє на молекулярному, клітинному, органному і популяційному рівнях біологічної організації [26, 28].

Зокрема, свинець порушує синтез гема і глобіну, ушкоджує мембрани еритроцитів, приводить до розвитку остеопорозу і токсичного ураження центральної нервової системи і внутрішніх органів.

Надлишок свинцю може викликати нейропатію, оскільки внаслідок хронічної дії мікроелементу відбувається демієлінізація периферичних нервів та дегенерація аксонів [26].

Окрім токсичного впливу на різні органи та клітини, Pb зумовлює дисбаланс есенційних мікроелементів в організмі. Надлишок свинцю викликає зниження заліза, цинку та хрому, тому що є їхнім антагоністом [12, 22].

Біологічна дія нікелю на живий організм пояснюється тим, що він бере участь в структурній організації і функціонуванні основних клітинних компонентів - ДНК, РНК і білка. Цей МЕ сприяє всмоктуванню заліза в травному тракті, так як приймає участь у ферментативному механізмі, що перетворює 3-х валентне залізо в 2-х валентне, що легко засвоюється [20].

Таким чином, дослідження ролі таких МЕ, як нікель та свинець у розвитку ГПУ ЦНС та розвитку його віддалених наслідків є дуже перспективним.

## **МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Проведено визначення нікелю та свинцю у сироватці крові та еритроцитах 30 вагітних жінок та їх 30 новонароджених із ГПУ ЦНС. Групу контролю становили 30 жінок із фізіологічним перебігом вагітності та їх 30 здорових доношених новонароджених (ЗДН). Усі новонароджені з діагнозами ГПУ ЦНС народилися у стані асфіксії та відповідали розробленим критеріям включення: згідно з наказом № 225 МОЗ України «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні» від 28.03.2014 р. та за МКХ–10. З метою об'єктивізації клінічних ознак перинатального ураження ЦНС та спостереження за трансформацією виявлених структурних церебральних порушень усім новонародженим



проводилася нейросонографія та доплерографія. Гестаційний вік обстежених складав 38 і більше тижнів.

Матеріалом для дослідження була периферійна венозна кров породіль із фізіологічним перебігом вагітності та матерів, що народили дітей із гіпоксією, зразки плаценти цих жінок, кров та сеча здорових доношених новонароджених та дітей із ГІУ ЦНС.

Для визначення вмісту МЕ у сечі проводили її забір у стерильний посуд під час сечовипускання після туалету зовнішніх статевих органів. Для виключення впливу на екскрецію МЕ добових ритмів досліджували лише ранкову порцію сечі, яку збирали з 8-ої до 10-ої години ранку. У вказаних біосередовищах досліджували вміст МЕ: свинцю та нікелю.

Кров для досліджень брали шляхом венепункції натщесерце з 8.00 до 9.00 години ранку.

Вміст МЕ у сироватці крові та сечі визначали шляхом додавання до 1 мл сироватки або сечі по 1 мл соляної та азотної кислоти і доводили бідистильованою водою до певного об'єму.

Для визначення вмісту МЕ у біосередовищах (сироватка крові, еритроцити, сеча) використовували метод атомно-абсорбційної спектрофотометрії на спектрофотометрі С-115М1 виробництва НВО «Selmi» (Україна).

Використовувалися методи варіаційної статистики, придатні для медико-біологічних досліджень. Для визначення предикторських властивостей нікелю та свинцю застосовували неоднорідну процедуру Вальда-Генкіна, суть якого базується на розрахунку відношення правдоподібності послідовно для ознак, які упорядковуються за зменшенням інформативності (прогностичні коефіцієнти), при цьому відношення правдоподібності покроково порівнюються. [3].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

### Мікроелементна забезпеченість у системі мати-плацента-плід

Функціональні зміни в організмі жінки під час вагітності, післяпологової адаптації та лактації суттєво залежать від вмісту в біосередовищах не лише есенціальних, а й токсичних МЕ. Особливе місце займає вплив свинцю та нікелю, що здійснюється на етапах: вагітність – пологи – перинатальний та постнатальний періоди розвитку [6, 8, 11-13, 15, 20].

Встановлено, що свинець гальмує нормальний перебіг більшості метаболічних процесів, особливо, якщо його вплив починається в перинатальному періоді. Функціональна роль нікелю в організмі характеризується переважно його токсичними властивостями та здатністю посилювати перекисне окислення ліпідів, порушувати обмін жирів і вуглеводів, змінювати концентрацію біологічно активних амінів у сироватці крові та формених елементах [6, 8, 11-13, 15, 22].

Погіршення екологічної ситуації в сучасних умовах призводить до підвищення навантаження на організм токсичних речовин, зокрема важких металів, які призводять до виснаження адаптаційних реакцій фетоплацентарної системи і перинатальної патології [22]. В свою чергу, новонароджені з перинатальною патологією мають високий ризик виникнення порушень обміну мікроелементів [6, 8, 11-13, 15, 20].

Вплив мікроелементів на репродуктивну функцію жінки та розвиток плода, участь у метаболічній адаптації новонародженого, особливо на фоні посиленого екологічного пресингу вивчені недостатньо. Потребують дослідження питання забезпечення токсичними мікроелементами системи мати-плацента-плід-новонароджений.

Аналіз вмісту МЕ у сироватці крові матерів та у сироватці пуповинної крові показує, що відмінностей вмісту нікелю та свинцю немає (табл. 1).

**Таблиця 1****Вміст мікроелементів у сироватці крові матерів та у пуповинній крові**

МЕ, мкмоль/л	Сироватка вагітних	Сироватка пуповинної крові
Ni $\times 10^{-3}$	$0,6 \pm 0,04$ n = 15	$0,5 \pm 0,09$ n=12
Pb	$0,08 \pm 0,004$ n=30	$0,1 \pm 0,01$ n=30

Це свідчить про те, що такі токсичні МЕ, як свинець та нікель без перешкодно проникають через плаценту до організму плода.

Слід прийти до висновку, що у вагітних жінок у сироватці крові наявні високі концентрації свинцю та нікелю. Сироватка крові плода також містить досить велику кількість цих токсичних МЕ.

Вміст МЕ в еритроцитах матерів та еритроцитах пуповинної крові порівняно з вмістом у сироватці крові має свої відмінності. Так, вміст мікроелементів у еритроцитах пуповинної крові є нижчим, ніж в еритроцитах матері, а саме, свинцю – у 2 рази, нікелю – у 2,6 рази (табл. 2).

**Таблиця 2****Вміст мікроелементів у плаценті, еритроцитах крові матерів та у пуповинній крові**

МЕ, мкг/мг золи	Плацента	Еритроцити матері	Еритроцити дитини
Ni	$0,091 \pm 0,001$	$0,086 \pm 0,003$	$0,029 \pm 0,002$ p <sub>1</sub>
Pb	$0,51 \pm 0,06$	$0,58 \pm 0,08$	$0,25 \pm 0,024$ p <sub>1</sub>
	n=30	n=30	n=30

Примітка. p - достовірність різниці показників плаценти та еритроцитів матері (p<0,001);

p<sub>1</sub>-достовірність різниці показників в еритроцитах матері та дитини (p<0,001);

Таким чином, для еритроцитів плода властивий більш низький вміст токсичних МЕ свинцю і нікелю.

Певний інтерес викликає динаміка змін концентрацій МЕ у сироватці материнської крові, плаценті та еритроцитах пуповинної крові, оскільки вона дозволяє оцінити функцію депо (індекс накопичення) та бар'єрну функцію (індекс проникнення) плаценти.

Певну інформацію можна отримати при вивченні розташування досліджених МЕ в порядку зменшення їх концентрації у сироватці крові, еритроцитах та плаценті матерів та дітей.

Проведений аналіз показав, що при фізіологічній вагітності порядок розташування МЕ що до їх вмісту у сироватці крові матерів є таким, як і в сироватці крові новонароджених, а саме:  $Pb > Ni$ . В еритроцитах матерів та їх дітей розташування мікроелементів є таким же  $Pb > Ni$  – в еритроцитах матері, та  $Pb > Ni$  в еритроцитах новонароджених.

Як наведено вище, для свинцю та нікелю властиві високі як індекси проникнення, так і накопичення. Окрім того, його вміст в еритроцитах матерів високий, як видно з ряду розташування МЕ. Це, можливо, пов'язано зі значно більшою тривалістю життя еритроцитів матерів ніж новонароджених, що обумовлює його накопичення.

Порядок розташування МЕ за їх вмістом у плаценті наступний:  $Pb > Ni$ .

Отже, плацента виконує важливу роль у забезпеченні мікроелементного балансу плода. Їй властиві бар'єрна та функція депо. Бар'єрна функція не реалізується відносно свинцю, а відносно нікелю вона значно більша. Найбільш високі показники плацентарного депонування властиві для нікелю.

Дослідження вмісту МЕ в системі мати-плацента-плід-новонароджений встановили, що сироватковий вміст свинцю та нікелю був, навпаки, у 2,6 та у 1,2 рази відповідно більшим, ніж у жінок із фізіологічною вагітністю (табл.3).

Таблиця 3

**Вміст мікроелементів у сироватці крові жінок із фізіологічним перебігом вагітності і жінок, що народили дітей із ГПУ ЦНС та їх новонароджених**

МЕ (мкмоль/л)	Сироватка матерів, що народили ЗДН	Сироватка матерів, що народили дітей із ГПУ ЦНС	Сироватка (пуповинна кров) ЗДН	Сироватка (пуповинна кров) новонароджених із ГПУ ЦНС
Ni x10 <sup>-3</sup>	0,60±0,04	0,73±0,04 p	0,50±0,09	0,81±0,04 p <sub>2</sub>
Pb	0,08 ± 0,004	0,21 ± 0,02 p <sub>3</sub>	0,10±0,01	0,26±0,02 p <sub>2</sub>
	n=30	n=30	n=30	n=30

Примітка. p-достовірність різниці показників сироватки матерів із фізіологічним перебігом вагітності і сироватки матерів, які народили дітей із ГПУ ЦНС (p<0,05);

p<sub>1</sub> – достовірність різниці показників сироватки матерів та дітей із ГПУ ЦНС (p<0,01);

p<sub>2</sub> – достовірність різниці показників сироватки ЗДН та новонароджених із ГПУ ЦНС (p<0,001).

У ЗДН вміст нікелю та свинцю у сироватці був таким же, як у їхніх матерів. У новонароджених із ГПУ ЦНС - нікелю в 1,1 рази менше порівняно з їхніми матерями, тоді як середній показник вмісту свинцю дещо збільшувався.

При порівнянні вмісту МЕ у сироватці крові новонароджених встановлено, що концентрація нікелю на 38,2% більшою проти ЗДН, вміст свинцю був у 2,6 рази більшим на відміну від ЗДН (табл. 4).

Отже, в сироватці крові вагітних жінок, що народили дітей із ГПУ ЦНС знаходили підвищений вміст свинцю і нікелю. У сироватці крові новонароджених із ГПУ ЦНС, вміст свинцю та нікелю був у середньому у 2 рази вищим порівняно із ЗДН.

В еритроцитах крові матерів, що народили дітей із ГПУ ЦНС вміст нікеля був на 42,6%, а свинцю на 7,9% більшим, ніж у здорових жінок (табл.4).

Таблиця 4

**Вміст мікроелементів в еритроцитах матерів та їх новонароджених**

МЕ мкг/ мг золи	Еритроцити матерів із фізіологічним перебігом вагітності	Еритроцити матерів, що народили дітей із ГПУ ЦНС	Еритроцити (пуповинна кров) ЗДН	Еритроцити (пуповинна кров) новонароджених із ГПУ ЦНС
-----------------------	--	---	---------------------------------------	--

Продовження табл.4

Ni	0,086±0,003	0,15±0,009 P <sub>3</sub>	0,029±0,002 P <sub>2</sub>	0,044±0,004 P <sub>1</sub> ,P <sub>3</sub>
Pb	0,58±0,006	0,63±0,027	0,25±0,024 P <sub>2</sub>	0,41±0,040 P <sub>3</sub>
	n=30	n=30	n=30	n=30

Примітка. p- достовірність різниці показників еритроцитів матерів з фізіологічним перебігом вагітності та еритроцитів матерів, що народили дітей із ГІУ ЦНС (p<0,001);

p<sub>1</sub>- достовірність різниці показників еритроцитів ЗДН та новонароджених із ГІУ ЦНС (p<0,01);

p<sub>2</sub>-достовірність різниці показників в еритроцитах матерів із фізіологічним перебігом вагітності та їх ЗДН (p<0,001);

p<sub>3</sub>- достовірність різниці показників еритроцитів матерів, які народили дітей із ГІУ ЦНС та їх новонароджених (p<0,001).

Вміст МЕ в еритроцитах новонароджених із ГІУ ЦНС мав відмінності від ЗДН. Так, середній рівень нікелю та свинцю був достовірно більшим (у середньому 40%), від такого у ЗДН (табл. 4).

Зважаючи на такі особливості вмісту МЕ у сироватці та еритроцитах у матерів, що народили дітей із гіпоксією та їхніх новонароджених, закономірно виникає потреба у вивченні ролі плаценти в забезпеченні мікроелементного балансу системи мати-плацента-плід.

Таблиця 5

## Показники трансплацентарної міграції МЕ

МЕ	Індекс проникнення (%)		Індекс накопичення (%)	
	ГІУ ЦНС	ЗДН	ГІУ ЦНС	ЗДН
Ni	54,2	83,3	325,5	275,8
Pb	145,2	125	246,1	204

Індекс проникнення для нікелю був на 34,9% меншим, ніж у групі контролю, проте індекс накопичення був більшим на 15,3%.

Концентрація свинцю в плацентах жінок, що народили дітей із ГІУ ЦНС, мала тенденцію до збільшення, порівняно із плацентами жінок, що народили ЗДН. Так, для цього МЕ індекс проникнення через плаценту при гіпоксії був більшим, ніж у випадку фізіологічної вагітності і складав 145,2% проти 125,0%, індекс накопичення теж був дещо вищим і становив 246,1% проти 204%.

Отримані дані свідчать про порушення існуючих у плаценті механізмів захисту при нормоксичних умовах розвитку плода.

Таким чином, дисбаланс МЕ у новонароджених із ГПУ ЦНС, зумовлений порушеннями транспортної та депонуючої функції плаценти. У плаценті вагітних жінок, що народили дітей із ГПУ ЦНС виявляється дисбаланс МЕ. Ефективність плацентарного бар'єру відносно токсичного свинцю та нікелю є низькою, що призводить до проникнення цих металів у організм плода та посилює негативний вплив гіпоксії. У свою чергу, пошкодження мембранних структур клітини, яке відбувається на фоні мікроелементного дисбалансу, супроводжується гемокоагуляційними порушеннями, зниженою здатністю плаценти поглинати кисень, що є одним із чинників гіпоксії та зриву компенсаторно – адаптаційних механізмів у фетоплацентарному комплексі, та сприяє виникненню хронічної внутрішньоматкової гіпоксії плода.

Свинець має можливість проникати через гемато-енцефалічний бар'єр та значну гастроінтестинальну абсорбцію, тому новонароджені відносяться до найбільш сприйнятливої до забруднення цим МЕ частки населення [22]. Рівень свинцю в сироватці відноситься до індикаторів короткотривалої взаємодії [20, 22].

Вміст свинцю у сироватці пуповинної крові ЗДН становив  $0,10 \pm 0,01$  мкмоль/л, а в еритроцитах досягав рівня  $0,25 \pm 0,024$  мкг/мг попелу. У неонатальному періоді показники його вмісту у сироватці крові мали тенденцію до збільшення, а в еритроцитах – до його зменшення (табл. 6).

**Таблиця 6**

**Вміст свинцю у біосередовищах доношених дітей із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС**

Патологія	Доба життя	Сироватка, мкмоль/л	Еритроцити, мкг/мг попелу	Сеча, мкмоль/л
ЗДН	При народженні	$0,10 \pm 0,01$ n=30 ДІ 0,08-0,12	$0,25 \pm 0,024$ n=30 ДІ 0,2-0,30	$0,112 \pm 0,01$ n=20 ДІ 0,092-0,132
	7-а доба	$0,14 \pm 0,03$ n=5 ДІ 0,08-0,20	$0,25 \pm 0,024$ n=5 ДІ 0,2-0,30	$0,128 \pm 0,02$ n=16 ДІ 0,088-0,168
	1 місяць	$0,16 \pm 0,02$ n=5 ДІ 0,12-0,20	$0,24 \pm 0,02$ n=5 ДІ 0,2-0,28	$0,134 \pm 0,02$ n=15 ДІ 0,094-0,174

Продовження табл..5

ГПУ ЦНС	При народженні	0,26±0,02 n=30 p***	0,41±0,04 n=30 p***	0,085±0,002 n=30 p*
	7-а доба	0,38±0,02 n=28 p***	0,46±0,003 n=28 p***	0,086±0,002 n=28 p***
	1 місяць	0,46±0,03 n=26 p***	0,51±0,003 n=26 p***	0,089±0,001 n=26 p*

Примітка. p- достовірність показників відносно ЗДН.

\* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001.

При дослідженні концентрації свинцю в сироватці дітей із ГПУ ЦНС з'ясовано, що його рівень на 7-му добу життя перевищував такий у здорових доношених новонароджених в 2,7 рази (p<0,05).

Враховуючи здатність даного елемента проникати через плаценту та викликати гіпоксію, високий вміст свинцю у дітей із ГПУ ЦНС, не є дивним. На кінець першого місяця життя у всіх групах дітей зберігалися зміни, встановлені наприкінці раннього неонатального періоду.

Отже, високий рівень свинцю в сироватці крові свідчить про можливу роль даного токсичного мікроелемента в патогенезі гіпоксії.

Біомаркером впливу надлишку свинцю є його вміст в еритроцитах, який зростає пропорційно накопиченню цього токсичного металу в м'яких тканинах, та відображає наявність тривалого контакту з даним мікроелементом [11-12, 20, 22].

Встановлено, що всі новонароджені із гіпоксією на 7-му добу життя мали високий вміст свинцю в еритроцитах, який в 1,9 рази перевищував такий у ЗДН (табл. 7). Протягом неонатального періоду для всіх дітей із ГПУ ЦНС властивою була тенденція до зростання насиченості еритроцитів свинцем, в той час як у здорових дітей його еритроцитарний рівень залишався сталим.

Високий вміст свинцю в еритроцитах дітей із гіпоксією, наявний вже при народженні, свідчить про трансплацентарне проникнення даного токсичного МЕ та можливість їх негативного впливу на перебіг вагітності і сприяє формуванню ХФПН. Сталий вміст цього МЕ в еритроцитах протягом неонатального періоду може свідчити про продовження його надходження до організму дитини вже після народження.



Протягом неонатального періоду концентрація свинцю у сечі ЗДН мала тенденцію до підвищення ( $0,112 \pm 0,01$  мкмоль/л та  $0,134 \pm 0,02$  мкмоль/л на 1-у добу та у 1 місяць життя відповідно).

У доношених із ГПУ ЦНС на першу добу життя концентрація свинцю у сечі була в 1,3 рази меншою, ніж у групі порівняння. Наприкінці 1-го місяця життя концентрація цього МЕ у сечі цих дітей була нижчою на 32,8%. У новонароджених із ГПУ ЦНС порівняно з групою контролю, втрати свинцю з сечею на першу добу життя були у 1,15 рази меншими (табл. 6).

Вміст нікелю у сироватці пуповинної крові ЗДН становив  $0,50 \pm 0,09$  мкмоль/л, а в еритроцитах досягав рівня  $0,029 \pm 0,002$  мкг/мг попелу. У неонатальному періоді показники його вмісту у сироватці та еритроцитах крові мали тенденцію до збільшення (табл. 7).

**Таблиця 7**

**Вміст нікелю у біосередовищах доношених дітей із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС**

Патологія	Доба життя	Сироватка, мкмоль/л $10^{-3}$	Еритроцити, мкг/мг попелу	Сеча, мкмоль/л
ЗДН	При народженні	$0,50 \pm 0,09$ n=30 ДІ 0,32-0,68	$0,029 \pm 0,002$ n=30 ДІ 0,025-0,033	$0,047 \pm 0,002$ n=20 ДІ 0,045-0,051
	7-а доба	$0,54 \pm 0,02$ n=5 ДІ 0,5-0,58	$0,031 \pm 0,003$ n=5 ДІ 0,025-0,037	$0,051 \pm 0,004$ n=16 ДІ 0,043-0,059
	1 місяць	$0,58 \pm 0,02$ n=5 ДІ 0,54-0,62	$0,035 \pm 0,003$ n=5 ДІ 0,025-0,041	$0,053 \pm 0,002$ n=15 ДІ 0,049-0,057
ГПУ ЦНС	При народженні	$0,81 \pm 0,04$ n=30 p**	$0,017 \pm 0,0014$ n=30 p***	$0,031 \pm 0,002$ n=30 p***
	7-а доба	$0,83 \pm 0,02$ n=28 p***	$0,018 \pm 0,0014$ n=28 p***	$0,036 \pm 0,002$ n=28 p***
	1 місяць	$0,87 \pm 0,05$ n=26 p***	$0,023 \pm 0,0019$ n=26 p**	$0,038 \pm 0,001$ n=26 p***

Примітка. p- достовірність показників відносно ЗДН.

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ .

Вже при народженні у сироватці крові доношених новонароджених із ГІУ ЦНС спостерігали збільшення вмісту нікелю в 1,6 рази на відміну від ЗДН. Ні за біологічною дією схожий з залізом. Він приймає участь в гемопоезі, сприяє всмоктуванню заліза в шлунково-кишковому тракті, перетворюючи його з тривалентного в двовалентне. Отже, підвищений його вміст в сироватці крові дітей із гіпоксією, очевидно, пов'язаний з синергізмом його дії відносно заліза. Показники вмісту цього МЕ у сироватці крові протягом неонатального періоду мали тенденцію до збільшення, але наприкінці місяця залишались достовірно нижчими ніж у групі контролю.

В еритроцитах пуповинної крові, навпаки від сироватки крові дітей із гіпоксією відбувалось зменшення вмісту нікелю на 41,4% в порівнянні з групою контролю. Рівень цього МЕ в еритроцитах крові новонароджених, що перенесли ГІУ ЦНС у динаміці неонатального періоду мав тенденцію до збільшення, але залишався на кінець місяця на 34,3% меншим у порівнянні зі ЗДН (табл.7).

Протягом неонатального періоду концентрація нікелю у сечі ЗДН мала тенденцію до підвищення ( $0,047 \pm 0,002$  мкмоль/л та  $0,053 \pm 0,002$  мкмоль/л на 1-у добу та в 1 місяць життя відповідно).

У доношених із ГІУ ЦНС на першу добу життя концентрація нікелю у сечі була в 1,51 рази меншою, ніж у групі порівняння. Наприкінці 1-го місяця концентрація цього МЕ у сечі цих дітей була нижчою на 28,3%. У новонароджених із ГІУ ЦНС порівняно з групою контролю, втрати нікелю з сечею на першу добу життя були у 1,7 рази меншими. (табл. 7).

Таким чином, обмін нікелю у новонароджених із гіпоксією у неонатальному періоді характеризується наявністю значного його еритроцитарного дефіциту. Сироватка крові дітей із ГІУ ЦНС, навпаки, була перевантажена цим МЕ. При підвищеному рівні токсичного нікелю в дію може вступати феномен ферментотоксичності, коли за рахунок зв'язування SH-груп ферментів або витіснення есенційних металів із мелалоферментів відбувається накопичення цього МЕ [20].

Таким чином, для новонароджених із гіпоксією властивим є високий вміст свинцю в сироватці та еритроцитах, сироватково-еритроцитарний дисбаланс вмісту нікелю

Загальною особливістю вмісту свинцю та нікелю в сечі новонароджених із ГПУ ЦНС є незначна елімінація цих токсичних МЕ через нирки протягом всього неонатального періоду. Вказані порушення можуть призводити до кумуляції даних токсичних елементів, спричиняти формування різноманітних захворювань та впливати на фізичний і психомоторний розвиток дітей.

Для створення прогностичного алгоритму були використані предикторські властивості мікроелементного гомеостазу (вміст Ni та Pb у біосередовищах новонароджених та їх матерів).

Для кожного із факторів ризику, що аналізувалися був розрахований прогностичний коефіцієнт (ПК) та індекс інформативності (І).

Прогнозування за допомогою алгоритму здійснюють шляхом алгебраїчного складання ПК до моменту досягнення прогностичного порогу, який для 95% ( $p < 0,05$ ) рівня надійності складає  $\sum \text{ПК} \geq 13,0$ , а для 99% ( $p < 0,01$ ) -  $\sum \text{ПК} \geq 20,0$ . Якщо біля суми ПК знак «плюс» - прогнозують розвиток ДЦП, а якщо знак «мінус» - відкидають можливість розвитку ДЦП на 1 році життя.

У випадку, якщо після суми ПК всіх ознак алгоритму прогностичний поріг не досягається, то прогноз невизначений.

Прогностичні властивості особливостей мікроелементного гомеостазу показані в табл. 8

**Таблиця 8**

**Прогностична значимість вмісту мікроелементів у сироватці крові**

Показник	Градації показника	ПК	І
Pb у сироватці крові матері, мкмоль/л	$\geq 0,09$	+16,1	10,99
	$\leq 0,08$	-12,8	
Pb у сироватці крові новонародженого, мкмоль/л	$\geq 0,26$	+15,1	7,40
	$\leq 0,10$	-11,8	
Ni у сироватці крові матері, мкмоль/л	$\geq 0,73$	+10,1	10,82
	$\leq 0,61$	-9,8	
Ni у сироватці крові новонародженого, мкмоль/л	$\geq 0,62$	+14,1	8,6
	$\leq 0,51$	-12,8	

Як видно з табл. 8 вміст усіх мікроелементів у сироватці крові виявив дуже високу прогностичну інформативність ( $\bar{I} \geq 6,0$ ). При цьому про розвиток ДЦП свідчили більш нормативного вміст Ni ( $\geq 0,73$  мкмоль/л) та ( $\geq 0,62$  мкмоль/л) у сироватці крові матері та новонародженого відповідно а також різко виражене збільшення рівня Pb ( $\geq 0,09$  мкмоль/л) та ( $\geq 0,26$  мкмоль/л) у сироватці крові матері та новонародженого відповідно.

Вміст мікроелементів в еритроцитах та плаценті також виявив високу прогностичну значимість (табл. 9).

**Таблиця 9**

**Прогностична значимість вмісту мікроелементів в еритроцитах**

Показник	Градації показника	ПК	$\bar{I}$
Pb у еритроцитах крові матері, мкг/мг попелу	$\geq 0,63$ 0,58-0,62 $\leq 0,57$	+11,8 +3,8 -12,0	8,44
Pb у еритроцитах крові новонародженого, мкг/мг попелу	$\geq 0,41$ 0,40-0,30 $\leq 0,24$	+7,0 +3,4 -13,1	7,44
Pb у плаценті, мкг/мг попелу	$\geq 0,68$ 0,51-0,6 $\leq 0,50$	+9,0 +2,3 -8,1	10,82
Ni у еритроцитах крові матері, мкг/мг попелу	$\geq 0,15$ 0,086-0,09 $\leq 0,19$	+11,8 +3,8 -12,0	7,44
Ni у еритроцитах крові новонародженого, мкг/мг попелу	$\geq 0,044$ 0,03-0,02 $\leq 0,02$	+9,0 +2,3 -8,1	7,06
Ni у плаценті, мкг/мг попелу	$\geq 0,52$ 0,51-0,092 $\leq 0,090$	+13,0 +2,6 -13,0	8,44

При цьому дуже високі ( $\bar{I} \geq 6,0$ ) предикторські властивості були характерні для Pb ( $\bar{I} = 7,44-10,82$ ) та Ni ( $\bar{I} = 7,06-8,44$ ). Згідно табл. 9 розвиток ДЦП визначають вміст у еритроцитах крові матерів:  $Pb \geq 0,63$  мкг/мг попелу,  $Ni \geq 0,15$  мкг/мг попелу, вміст у еритроцитах крові новонароджених:  $Pb \geq 0,41$  мкг/мг попелу,  $Ni \geq 0,044$  мкг/мг попелу та вміст у плаценті:  $Pb \geq 0,50$  мкг/мг попелу,  $Ni \geq 0,52$  мкг/мг попелу.

Прогностичні властивості вмісту МЕ у сечі представлені в табл. 10.

**Таблиця 10****Прогностична значимість вмісту мікроелементів у сечі**

Показник	Градації показника	ПК	І
Рb у сечі новонародженого, мкмоль/л	$\leq 0,115$	+16,1	13,42
	0,071-0,09	+7,0	
	$\geq 0,10$	-12,8	
Ni у сечі новонародженого, мкмоль/л	$\leq 0,50$	+12,0	12,82
	0,046-0,031	+6,0	
	$\geq 0,035$	-16,2	

З табл. 10 видно, що всі МЕ виявили дуже високу прогностичну інформативність (12,82-15,0). Про розвиток ДЦП свідчать: низький рівень Рb ( $\leq 0,11$  мкмоль/л) та Ni ( $\leq 0,50$  мкмоль/л).

Таким чином, чим менший вміст МЕ, що виводяться із сечею із організму, тим більша вірогідність розвитку ДЦП у хворого.

Порівняння рангових позицій прогностичної значимості МЕ у сечі та інших середовищах показало, що якщо між еритроцитами та сироватковою крові коефіцієнт рангової кореляції був негативним ( $P_s = -0,37$ ), то між сироваткою крові та сечею він був позитивним та складав  $P_s = +0,51$ . Це вказує на близькість рангових структур прогностичної значимості МЕ у сироватці крові та сечі.

Всі види обстеження новонароджених виявили достатню прогностичну інформативність, що стало основою для включення їх в узагальнюючий алгоритм прогнозу розвитку ДЦП (табл.11).

**Таблиця 11****Алгоритм прогнозу розвитку ДЦП у доношених новонароджених із гіпоксично-ішемічним ураженнями ЦНС**

Показник	Градації показника	ПК	І
Рb у сечі новонародженого, мкмоль/л	$\leq 0,115$	+16,1	13,42
	0,071-0,09	+7,0	
	$\geq 0,10$	-12,8	
Ni у сечі новонародженого, мкмоль/л	$\leq 0,50$	+12,0	12,82
	0,046-0,031	+6,0	
	$\geq 0,035$	-16,2	
Рb у сироватці крові матері, мкмоль/л	$\geq 0,09$	+16,1	10,99
	$\leq 0,08$	-12,8	

Продовження табл.11

Ni у сироватці крові матері, мкмоль/л	$\geq 0,73$ $\leq 0,61$	+10,1 -9,8	10,82
Pb у плаценті, мкг/мг попелу	$\geq 0,68$ 0,51-0,6 $\leq 0,50$	+9,0 +2,3 -8,1	10,82
Ni у плаценті, мкг/мг попелу	$\geq 0,52$ 0,51-0,092 $\leq 0,090$	+13,0 +2,6 -13,0	8,44

Примітка. Знак «плюс» свідчить про розвиток ДЦП, а знак «мінус» заперечує вірогідність розвитку ДЦП.

Апробація алгоритму на групі обстеження (n=38) показала, що правильні прогнози з надійністю  $\geq 95\%$  установлені у 32 (84,2%) хворих, а з надійністю  $\geq 99\%$  - у 30 (78,9%) хворих. Помилкових прогнозів не було відмічено (0%). Дані апробації свідчать про високу надійність розробленого алгоритму.

Величина прогностичної значимості показників алгоритму дає можливість оцінити ступінь розвитку ДЦП. Перше рангове місце за ступенем інформативності у доношених новонароджених із ГРУ ЦНС займають мікроелементози ( $\bar{I}=15,0$ , ПК=+16,1).

## ВИСНОВКИ

1. У біосередовищах вагітних жінок, у разі фізіологічного перебігу вагітності, визначався пріоритетний токсичний мікроелемент – свинець, який набагато гірше нікелю затримується у плаценті, тому у внутрішньоутробному періоді плід більш вразливий до його токсичного впливу. Баланс мікроелементів у плода та здорових доношених новонароджених мав значні відмінності відносно матерів, що обумовлює особливості співвідношення мікроелементів у його біосередовищах.

Властива плаценті бар'єрна та функція депонування були суттєво порушені у випадках народження дітей в умовах гіпоксії.

У жінок із фізіологічним перебігом вагітності бар'єрна функція була низькою відносно нікелю (83,3%), та, особливо, свинцю (125%). Функція депонування у них була найбільшою для нікелю (275,8%), свинцю (204,0%).

У когорті жінок, що народили дітей з гіпоксичним ураженням ЦНС у плаценті спостерігалось зниження бар'єрної функції відносно свинцю (145,2%), що до нікелю, виявляли підвищення бар'єрної функції майже на 35% (54,2%) у порівнянні з групою контролю. Функція депонування у них зростала стосовно нікелю (325,5%) та свинцю (246,1%). Це свідчить про порушення у плаценті фізіологічних механізмів захисту.

2. Встановлено, що діти, що перенесли ГІУ ЦНС, мають підвищену сироваткову та еритроцитарну концентрацію свинцю. Слід зауважити, що Pb визначався у сироватці та еритроцитах крові всіх пацієнтів та його рівень мав незначний діапазон коливань від 0,18 до 0,47 мкмоль/л у сироватці та 0,34 до 0,52 мкг/мг попелу у еритроцитах відповідно. Високий вміст свинцю в еритроцитах дітей із гіпоксією, наявний вже при народженні, свідчить про трансплацентарне проникнення даного токсичного МЕ та можливість його негативного впливу на перебіг вагітності, що сприяє формуванню ХФПН.

У сироватці пуповинної крові доношених новонароджених із ГІУ ЦНС спостерігали збільшення вмісту нікелю в 1,6 рази. Показники вмісту цього МЕ у сироватці крові на другому тижні життя залишались достовірно вищими ніж у групі контролю. При підвищеному рівні токсичного нікелю в дію може вступати феномен

ферментотоксичності, коли за рахунок зв'язування SH-груп ферментів або витіснення есенційних металів із мелалоферментів відбувається накопичення цього МЕ.

В еритроцитах пуповинної крові, навпаки від сироватки крові дітей із гіпоксією відбувалось зменшення вмісту нікелю на 41,4% в порівнянні з групою контролю. Рівень цього МЕ в еритроцитах крові новонароджених, що перенесли ГПУ ЦНС у динаміці неонатального періоду мав тенденцію до збільшення, але залишався на 30-у добу життя на 34,3% меншим у порівнянні зі ЗДН. Ні за біологічною дією схожий із Fe. Він приймає участь в гемопоезі, сприяє всмоктуванню заліза в шлунково - кишковому тракті, перетворюючи його з тривалентного в двовалентне. Отже, знижений його вміст у еритроцитах крові дітей із гіпоксією, може сприяти розвитку дефіциту заліза.

Загальною особливістю вмісту свинцю та нікелю в сечі новонароджених із ГПУ ЦНС є незначна елімінація цих токсичних МЕ через нирки протягом всього неонатального періоду. Вказані порушення можуть призводити до кумуляції даних токсичних елементів, спричиняти формування різноманітних захворювань та впливати на фізичний і психомоторний розвиток дітей.

3. Використання предикторських властивостей мікроелементного складу пуповинної крові у комплексі з клініко-анамнестичними показниками у доношених новонароджених із ГПУ ЦНС, дозволяє створити алгоритм прогнозування розвитку ДЦП наприкінці першого життя, оскільки перше рангове місце за ступенем інформативності займає мікроелементози ( $\bar{I}=15,0$ ,  $PK=+16,1$ ).

Неінвазивний метод визначення вмісту мікроелементів у сечі доцільно використовувати для прогнозування ДЦП, у зв'язку з його дуже високою інформативністю ( $I = 15,0$ ). Так, ризик розвитку ДЦП у доношених новонароджених із ГПУ ЦНС прогнозує вміст у сечі Pb ( $\leq 0,115$  мкмоль/л) та Ni ( $\leq 0,50$  мкмоль/л).



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антипкін Ю. Г. Перспективи розвитку перинатальної медицини / Ю. Г. Антипкін, Т. К. Знаменська, О. О. Дудіна // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2015. – Т.5, №3 (17). – С. 5-16.
2. Грищенко В. И. Перинатальное гипоксическое поражение ЦНС плода: профилактика и реабилитационная терапия в период ранней новорожденности / В. И. Грищенко, О. В. Мерцалова, О. В. Лазуренко // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 1. – С. 88–90.
3. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер . – Л. : Медицина., 1978. – 296 с.
4. Знаменська Т.К. Діагностика гіпоксично-ішемічного ушкодження головного мозку в недоношених новонароджених в гострому періоді / Т.К. Знаменська, Л.Г. Кирилова, В.Б. Швейкіна // Перинатологія и педиатрия. – 2013. – №3 (54). – С. 26-31.
5. Знаменська Т. К. Особливості мозкової гемодинамики і стану мозкових структур у новонароджених, які перенесли асфіксію / Т. К. Знаменська, О. О. Лошак // Перинатологія и педиатрия. - 2006. - №3 (27). - С. 54-55.
6. Значення дефіциту та дисбалансу мікроелементів у системі мати-плацента-плід у новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку / В. Е.Маркевич, Л. О.Турова, І. В.Тарасова [та ін.] // ПАГ. – 2009. – № 6 – С. 12-15.
7. Капшученко Н. С. Кровоток в стріарних артеріях у доношених немовлят з різним ступенем асфіксії при народженні. / Н. С. Капшученко // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2015. – Т. 5, №3 (17). – С. 35-39.
8. Квашніна Т. В. Мікро- та мікроелементний гомеостаз і проблеми дисмікроелементозів в дитячому віці / Т.В. Квашніна, В.П. Родіонов, В. В. Рачковська // Перинатологія и педиатрия. – 2008. - № 3 (35). – С. 91-96.
9. Кислова Ю. О. Рання діагностика гіпоксично-ішемічного ушкодження центральної нервової системи у недоношених дітей та профілактика несприятливих

наслідків: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.00.10 “Педіатрія” / Ю. О. Кислова. – К., 2010. - 20 с.

10. Клименко Т.М. Перинатальное гипоксическое поражение центральной нервной системы: современный взгляд на проблему / Т.М. Клименко, И.В. Тарасова, С.Н. Касян // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т.8, №4.- С.33-37.

11. Лобода А. М. Мікроелементні порушення у дітей / А. М. Лобода // Современная педиатрия. – 2009. – №1 (23). – С. 89-92.

12. Марушко Ю. В. Значення мікроелементозів і змін вмісту окремих мікроелементів для клінічної практики / Ю. В. Марушко, О. Л. Таринська, О. О. Лісоченко // Здоров'я України. – 2009. – №4/1. – С. 40-41.

13. Нагорна Н. В. Біологічна роль макро- та мікроелементів в організмі дитини. Діагностика, корекція та профілактика диселементозів / Н. В. Нагорна, Г. В. Дубова, В. В. Алферов [та ін.] // Методичні рекомендації. – К., 2010. – 36 с.

14. Овчаренко С. С. Биохимическая характеристика системного воспалительного ответа у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении / С. С. Овчаренко, Н. М. Межирова, Г. Д. Кравцова // Здоровье ребенка. - 2014. - №1 (52). – С. 134-138.

15. Порушення мікроелементного гомеостазу у недоношених новонароджених із перинатальними гіпоксичними ураженнями ЦНС / Т. М. Клименко, В. Е. Маркевич, І. В. Тарасова [та ін.] // ПАГ. – 2012. - №5. – С. 9-11.

16. Последствия перинатальных поражений центральной нервной системы: дискуссионные вопросы / А. П. Волосовец, С. П. Кривоустов, И. А. Логинова [та ін.] // Здоровье ребенка. - 2008. - №4 (13). - С. 101-106.

17. Похілько В. І. Асфіксія у новонароджених: патогенез, діагностика та лікування (клініко-експериментальні дослідження): дис. доктора мед. наук: 14.01.10 “Педіатрія” / Похілько Валерій Іванович. – Київ, 2010. – 435 с.

18. Сміян І. С. Нейрофункціональні методи дослідження та оцінка метаболічного обміну в діагностиці гіпоксичних уражень нервової системи у

новонароджених / І. С. Сміян, Г. А.Павлішин, А. О.Сковронська // Перинатологія и педиатрія. – 2010. - № 3(43). - С.11-13.

19. Сковронська А. О. Клініко-патогенетичне обґрунтування методів ранньої діагностики гіпоксично-ішемічних уражень нервової системи у новонароджених: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.00.10 “Педіатрія” / А. О. Сковронська. – Тернопіль, 2012. - 20 с.

20. Тарасова І.В. Мікроелементний дисбаланс у новонароджених із перинатальною патологією: діагностика та прогноз: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня доктора мед. наук: 14.01.10 “Педіатрія” / І.В. Тарасова. – Харків, 2013. – 36 с.

21. Яблонь О. С. Віддалені наслідки гіпоксично-ішемічної енцефалопатії новонароджених. / О. С. Яблонь, Т. В. Бондаренко // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2015. – Т. 5, №3 (17). – С. 50-55.

22. Afridi H. I. Evaluation of toxic metals in biological samples (scalp hair, blood and urine) of steel mill workers by electrothermal atomic absorption spectrometry / H. I. Afridi, T. G. Kazi, M. K. Jamali [et al.] // Toxicol. Ind. Health. – 2006. – Vol. 22, N 9. – P.381-393.

23. Antenatal and intrapartum risk factors for perinatal asphyxia: A case control study / B. Gane, B.V. Bhat, [et al.] // Curr. Pediatr. Res. – 2013. – N 17 (2). – P. 119-122.

24. Gunnar F. Nordberg Hand book of the toxicology of metals /F. Gunnar Nordberg, A. Bruse. Fowler Monica Nordberg, Lars Friberg. – Copyright, 2003. – 909 p.

25. Electrothermal atomic absorption spectrophotometry of nickel in tissue homogenates /F.W. Sunderman, A. Marzouk, M.C. Crisostomo [et all] // Annals of Clinical and Laboratory Science. – 2001. - Vol. 15, N 4.- P. 299-307.

26. Hoenig M. R. Hypoxia inducible factor-1 alpha, endothelial progenitor cell, monocytes, cardiovascular risk, wound healing, cobalt and hydralazine: a unifying hypothesis / M. R. Hoenig, C. Bianchi, F. W. Sellke // Curr. Drug Targets. – 2008. – Vol. 9, N 5. – P. 422-435.

27. Joakim Ek, D'Angelo B., Baburamani A. A. Brain barrier properties and cerebral blood flow in neonatal mice exposed to cerebral hypoxia-ischemia / Ek Joakim, B. D'Angelo, A.A. Baburamani // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. - 2015. – N 35. -P. 818-827.

28. Lukyanova L.D., Sukoyan G.V., Kirova Y.I. Role of proinflammatory factors, nitric oxide, and some parameters of lipid metabolism in the development of immediate adaptation to hypoxia and HIF-1 $\alpha$  accumulation // *Bull. Exp. Biol. Med.* — 2013. — Vol. 154, N 5. — P. 597–601.

29. Morgun A.V. Perinatal lesion of the central nervous system: damage and possibilities of restoring the blood-brain barrier / A.V.Morgun, N.V.Kuvacheva, E.D.Khilazheva, Ya.V.Gorina, T.E.Taranushenko, E.A.Pozhilenkova, A.B.Salmina // *Clinical Practice in Pediatrics*. – 2015. - Vol. 10, №4. – P. 29-37.

30. Sabolic I. Common mechanisms in nephropathy induced by toxic metals / I. Sabolic. // *Nephron Physiol.* – 2006. – T. 104, N 3. – P. 107-114.

31. The Common wealth Fund and the Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) Preconception Health and Health Care Initiative. Improving Primary and Interconception Care for Women in Medicaid: Peer- to-Peer (P2P) Learning for State Agencies. - 2012. – 20 p.

32. The effectiveness of regionalization of perinatal care services - a systematic review / A. Rashidian, A.H. Omidvari, Y.Vali [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* - 2014. – Vol. 128, N. 10. - P. 872-885.

33. The Global Alliance to Prevent Prematurity and Stillbirth Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (3 of 7): evidence for effectiveness of interventions / F.C. Barros, Z.A. Bhutta, M.Batra [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth* - 2010 - Vol. 10, N. 1. - P. 3-15.