

doi: 10.25005/2074-0581-2023-25-2-192-200

ОКИСЛИТЕЛЬНО-АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС ОРГАНИЗМА НОВОРОЖДЁННЫХ ДЕТЕЙ ПРИ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

К.И. ИСМОИЛОВ¹, Ш.С. МУЗАФФАРОВ¹, А.М. САБУРОВА²

¹ Кафедра детских болезней № 2, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

² Кафедра биохимии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

Цель: изучить состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) организма доношенных и недоношенных новорождённых детей (НД) на фоне специфических внутриутробных инфекций (ВУИ).

Материал и методы: обследовано 80 НД со специфическими ВУИ. Первую группу составили 48 (60%) доношенных и недоношенных НД с тяжёлым течением специфической ВУИ, а вторую группу – 32 (40%) доношенных и недоношенных ребёнка с очень тяжёлым течением ВУИ. Контрольную группу составили 30 относительно здоровых НД, в том числе 22 доношенных и 8 поздних недоношенных (рождённых в 34-37 недель гестации) детей. Состояние ПОЛ и АОЗ изучено определением уровней малонового диальдегида (МДА), супероксиддисмутазы (СОД), аскорбиновой (АК) и сиаловых (СК) кислот. Иммуноферментный анализ сыворотки крови НД с ВУИ и их матерей был проведён в парных сыворотках, где были определены IgG, IgM и авидность (%) возбудителей ВУИ.

Результаты: анализ эпидемиологических данных на TORCH-инфекции у наблюдаемых НД обнаружил диагностические титры цитомегаловирусной инфекции (91,3%), герпеса (70,4%), токсоплазмоза (50,1%) и хламидиоза (43,4%). Сравнительный анализ уровней МДА в первой и контрольной группах показал статистически значимую разницу ($p < 0,05$). Ещё более выраженная разница в уровнях МДА, также статистически значимая ($p < 0,05$), имела место при сравнении второй и контрольной групп. В отношении уровней СОД, АК и СК получена статистически значимая разница в их значениях при сравнении каждой из групп детей с ВУИ с контрольной группой ($p < 0,001$). При сравнении уровней указанных маркеров между первой и второй группами также получена статистически значимая разница в их значениях ($p < 0,05$), кроме уровней сиаловой кислоты, где эта разница была статистически незначима ($p > 0,05$).

Заключение: у НД со специфической ВУИ получены статистически значимые изменения показателей ПОЛ и АОЗ по сравнению с НД контрольной группы. Ферментные и неферментные антиоксидантные показатели могут выступать диагностически значимыми параметрами для раннего прогнозирования инфекционных процессов в организме НД. Выявленные нарушения состояния ПОЛ и АОЗ у НД с ВУИ, наряду с этиотропным лечением, диктуют необходимость проведения своевременной и адекватной антиоксидантной терапии.

Ключевые слова: гомеостаз, перекисное окисление липидов, внутриутробные инфекции, антиоксидантная защита, цикл трёхкарбоновых кислот.

Для цитирования: Исмоилов КИ, Музаффаров ШС, Сабурова АМ. Окислительно-антиоксидантный статус организма новорождённых детей при специфических внутриутробных инфекциях. *Вестник Авиценны*. 2023;25(2):192-200. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-2-192-200>

OXIDANT AND ANTIOXIDANT STATUS IN NEONATES WITH SPECIFIC INTRAUTERINE INFECTIONS

K.I. ISMOILOV¹, SH.S. MUZAFFAROV¹, A.M. SABUROVA²

¹ Department of Pediatric Diseases № 2, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

² Department of Biochemistry, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Objective: To evaluate lipid peroxidation (LPO) and antioxidant defense (AOD) system in full-term and preterm neonates with specific intrauterine infections (IUI).

Methods: Eighty full-term and preterm newborns with specific IUI were examined; 48 of them (60%) with a severe course of IUI, and 32 (40%) with an extremely severe IUI course. The control group included 30 relatively healthy newborns, including 22 full-term and 8 late premature (born at 34-37 weeks of gestation) neonates. The state of LPO and AOD was assessed by the levels of malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), ascorbic (AA), and sialic (SA) acids. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) of blood serum of newborns with IUI and their mothers was carried out in paired sera, with IgG, IgM, and avidity level (%) of IUI pathogens determined.

Results: Analysis of epidemiological data on TORCH infection in the examined neonates revealed diagnostic titers of cytomegalovirus infection (91.3%), herpes (70.4%), toxoplasmosis (50.1%), and chlamydia (43.4%). Comparative analysis of MDA level in the first and control groups showed a statistically significant difference ($p < 0.05$); while its comparison between the 2nd and control group showed even higher level difference ($p < 0.05$). The levels of SOD, AA and SA in the 1st and 2nd groups were highly significantly different from the control group ($p < 0.001$). All these tests showed significant differences between the 1st and the 2nd group ($p < 0.05$), except for the levels of sialic acid ($p > 0.05$).

Conclusion: In neonates with specific IUI, statistically significant changes in LPO and AOD parameters were obtained compared with the control group. Enzymatic and non-enzymatic antioxidant parameters can be diagnostically significant for early prediction of infectious processes in the body of a newborn. The revealed changes in the LPO and AOD indicators in the neonates with IUI, dictate the need for timely and adequate antioxidant therapy along with etiotropic treatment.

Keywords: Homeostasis, lipid peroxidation, intrauterine infections, antioxidant defense, tricarboxylic acid cycle.

For citation: Ismoilov KI, Muzaffarov ShS, Saburova AM. Okislitel'no-antioksidantnyy status organizma novorozhdyonnykh detey pri spetsificheskikh vnutriutrobnykh infektsiyakh [Oxidant and antioxidant status in neonates with specific intrauterine infections]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2023;25(2):192-200. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-2-192-200>

ВВЕДЕНИЕ

Согласно результатам, представленных исследователями ВОЗ, ежегодно на фоне внутриутробного инфицирования болеют более 7 миллионов детей первых лет жизни, из них погибают более 600000 в неонатальном периоде и грудном возрасте. Данные цифры являются значительными в контексте младенческой смертности в мире среди детей до 5 лет [1-3].

Современные клинические и фундаментальные исследования в области клеточной физиологии и патофизиологии подтверждают, что роль свободнорадикального окисления в процессе клеточного метаболизма является значимой. На этом фоне активизируется метаболизм ряда веществ, таких как белки, липиды, нуклеиновые кислоты, и усиливается синтез простагландинов, с помощью которых регулируется проницаемость эндотелия сосудов и клеточной биомембраны [3, 4].

Все дети рождаются в состоянии дислипидемии, и при этом минимальное воздействие патогенных микроорганизмов приводит к активации процессов ПОЛ и образованию активных форм кислорода (АФК), что является важным звеном в развитии дезадаптационного синдрома в раннем неонатальном периоде [5].

Изучение состояния ПОЛ при бактериальной пневмонии у НД показало, что в течение инфекционного процесса в их организме существенную роль играет МДА, который значительно влияет на ионные показатели клеточной биомембраны организма, изменяя её функцию [6]. Наряду с этим, на фоне гипоксии и анаэробного гликолиза происходит активация процессов липопероксидации, что выражается грубыми метаболическими нарушениями, которые могут быть прогностическими показателями тяжести патологического процесса, связанного с гипоксическими явлениями [7, 8].

В связи с тем, что на фоне ВУИ организм больных НД во внутриутробном и постнатальном периодах претерпевает существенную клеточную гипоксию смешанного генеза, развивается дисбаланс кислотно-основного и ионного равновесия, отмечаются симптомы метаболической диссоциации, и начинается процесс образования свободных радикалов, что приводит к окислительному стрессу в клетках [8]. В то же время, процесс свободнорадикального окисления и степень активности АОЗ у НД на фоне ВУИ не подвергался специальному изучению, что диктует целесообразность проведения настоящего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить состояние ПОЛ и АОЗ организма доношенных и недоношенных НД на фоне специфических ВУИ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 80 НД со специфической ВУИ, госпитализированных в отделении патологии новорождённых Национального медицинского центра Республики Таджикистан «Шифобахш» с 2019 по 2021 гг. Контрольную группу состав-

INTRODUCTION

According to WHO data, every year more than 7 million children in the first years of life get sick on the background of intrauterine infection, and more than 600,000 of them die in the neonatal period and infancy. These figures are significant in the context of infant mortality in the world among children under 5 years of age [1-3].

Modern clinical and fundamental studies in the field of cellular physiology and pathophysiology confirm a significant role of free radical oxidation in cellular metabolism. It activates protein, lipid, and nucleic acids metabolism, and enhances the synthesis of prostaglandins, which regulate the permeability of the vascular endothelium and cell membranes [3, 4].

Dyslipidemia of neonates combined with minimal impact of pathogenic microorganisms leads to activation of LPO and the formation of reactive oxygen species (ROS), which is an important link in the development of a disadaptation syndrome in the early neonatal period [5].

In newborns with bacterial pneumonia, MDA plays a significant role, changing the ionic parameters of cell membranes and affecting their function [6]. Along with this, on the background of hypoxia and anaerobic glycolysis, activation of LPO results in major metabolic disorders which may serve as prognostic indicators of the severity of the hypoxia-associated pathological processes [7, 8].

Pronounced cellular hypoxia of mixed genesis in the perinatal period causes an acid-base and ionic disbalance, metabolic dissociation, and the formation of free radicals, leading to oxidative stress in cells [8]. LPO and AOD in neonates with IUI have not been subjected in detail, which justifies the expediency of this research.

PURPOSE OF THE STUDY

To assess the level of LPO and AOD in full-term and preterm neonates with the specific IUI.

METHODS

The study included 80 newborns with specific IUI, hospitalized in the neonatal pathology department of the National Medical Center of the Republic of Tajikistan "Shifobakhsh" from 2019 to 2021. The control group consisted of 30 relatively healthy neonates, including 22 full-term and 8 late preterm (born at 34-37 weeks of gestation) age- and gender-matched children.

The general condition of the patients and the severity of their disease were assessed using the modified NEOMOD scale and according to the results of clinical and laboratory investigations. According to this scale, the children were divided into two groups (Fig. 1).

The first group consisted of 48 (60%) full-term and premature neonates with a severe course of specific IUI, while the sec-

вили 30 относительно здоровых НД, в том числе 22 доношенных и 8 поздних недоношенных (рождённых в 34-37 недель гестации) детей, сопоставимых по возрасту и полу с исследуемыми клиническими группами.

Общее состояние больных детей и степень тяжести заболевания у них оценивались с использованием модифицированной шкалы NEOMOD и по результатам клинико-лабораторных показателей. Согласно данной шкале дети были разделены на две группы (рис. 1).

Первую группу составили 48 (60%) доношенных и недоношенных НД с тяжёлым течением специфической ВУИ, а вторую группу – 32 (40%) доношенных и недоношенных ребёнка с очень тяжёлым течением ВУИ. Общее количество доношенных НД было 54 (67,5%), недоношенных – 26 (32,5%).

Диагноз устанавливался на основании акушерского анамнеза, анамнеза жизни ребёнка, клинико-лабораторных данных, подтверждался с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с обнаружением специфических антител против определённых возбудителей ВУИ в сыворотке крови НД и их матерей.

Помимо рутинных методов исследования (изучение анамнестических и клинико-лабораторных данных, результаты осмотра, оценка физического развития, результаты микробиологических исследований крови, определение маркёров TORCH-инфекций, биохимические показатели сыворотки крови, уровни электролитов в крови, посевы крови и кала на микрофлору) было проведено исследование оксидантной и антиоксидантной систем организма НД.

Материалом для исследования была сыворотка венозной крови. Исследование показателей ПОЛ и АОЗ проводились на базе кафедры биохимии Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино. Содержание МДА оценивалось с помощью реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой по методу Стальной ИД и Гаришвили ТГ [9]. Активность ферментного антиоксиданта – СОД – определялась по методу Fried R (1975), где оценивалась способность фермента тормозить аэробное восстановление нитросинего тетразолия до формазана [9, 10]. Уровень неферментного антиоксиданта – АК – определялся по методу Соколовского ВВ. Содержание компонента клеточных мембран – СК – определялось с помощью реакции с тиобарбитуровой кислотой или колориметрическим методом Гесса.

Исследование было одобрено Комиссией по этике Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино (протокол № 10 от 8 октября 2019 г.).

Статистический анализ полученных результатов проведён с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows 8.0 (StatSoft Inc., USA, 2008) и онлайн калькулятора для расчёта статистических критериев (<http://medstatistic.ru/>

ond group included 32 (40%) full-term and premature newborns with an extremely severe course of IUI. The total number of full-term newborns was 54 (67.5%), preterm ones – 26 (32.5%).

The diagnosis was established on the basis of an obstetric anamnesis, an anamnesis of the child's life, clinical and laboratory data, and was confirmed by ELISA with the detection of specific antibodies against certain IUI pathogens in the blood serum of neonates and their mothers.

In addition to routine examination methods (study of anamnestic, clinical and laboratory data, physical examination results, assessment of physical development, results of microbiological blood tests, determination of markers of TORCH infections, biochemical parameters of blood serum, electrolyte levels in the blood, cultures of blood and feces for microflora) a study of the oxidant and antioxidant systems of the neonates was carried out.

The material for the study was venous blood serum. The study of LPO and AOD indicators was carried out on the basis of the Department of Biochemistry of the Avicenna Tajik State Medical University. The level MDA was assessed using the reaction with 2-thiobarbituric acid according to the method of Stalnaya ID and Garishvili TG [9]. The activity of the SOD was determined by the method of Fried R (1975), with an assessment of its inhibition of the aerobic reduction of nitroblue tetrazolium to formazan [9, 10]. The level of non-enzymatic antioxidant – AA – was determined by the method of Sokolovsky VV. The level of SA was determined by reaction with thiobarbituric acid or by the Hess colorimetric method.

The study was approved by the Ethics Committee of the Avicenna Tajik State Medical University (protocol No. 10 of October 8, 2019).

Statistical analysis of the obtained results was performed using the Statistica for Windows 8.0 software package (StatSoft Inc., USA, 2008) and an online calculator for statistical criteria (<http://medstatistic.ru/calculators.html>). Quantitative indicators were presented as $M \pm \sigma$, where M is the mean value, and σ is the standard deviation. Nonparametric Mann-Whitney tests were used to compare data between two independent groups. Multiple comparisons for dependent samples were carried out using the Kruskal-Wallis H-test. Differences in indicators were considered statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

In the early stages of pregnancy, the observed mothers showed the following pathological conditions: threatened miscarriage (83.4%), early toxicosis (81.0%), inflammatory diseases of the genitourinary system (77.9%), and symptomatic arterial

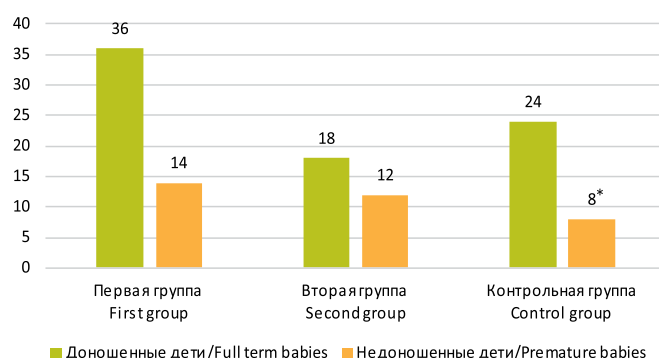


Рис. 1 Распределение наблюдаемых детей по гестационному возрасту. * – относительно здоровые поздние недоношенные НД, рождённые в сроки 34-37 недель гестации, по весу и длине соответствующие сроку гестации, без признаков дыхательных нарушений и находящиеся на грудном вскармливании

Fig. 1 Distribution of children under observation by gestational age. * – relatively healthy late preterm neonates, born at 34-37 weeks of gestation, breastfed, with weight and height corresponding to the gestational age, without signs of respiratory disorders

calculators.html). Количественные показатели представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое и σ – стандартное отклонение. Для сравнения данных между двумя независимыми группами были использованы непараметрические критерии Манна-Уитни. Множественные сравнения для зависимых выборок проведены по H -критерию Крускала-Уоллиса. Различия показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На ранних сроках беременности у наблюдаемых матерей имели место следующие патологические состояния: угроза прерывания беременности (83,4%), ранние токсикозы (81,0%), воспалительные заболевания мочеполовой системы (77,9%) и симптоматическая артериальная гипертензия (55,8%). В конце II и III триместров у женщин имелись признаки умеренной (71,4%) и тяжёлой (38,6%) преэклампсии в виде отёков на ногах (35,3%), повышения артериального давления до критических цифр (21,4%), рвоты (68,5%), а в 2 (8%) наблюдениях отмечались приступы эклампсии.

Анализ акушерского анамнеза женщин показал тесную взаимосвязь инфекционно-воспалительных заболеваний и гестационных гипертензивных нарушений, которые существенно влияют на плод и считаются, как особое звено развития внутриутробной хронической гипоксии. В соответствии с исследованиями ряда авторов при инфекционно-воспалительных заболеваниях у беременных женщин происходит активация функции клеток, продуцирующих Th1-цитокин, увеличение количества провоспалительных веществ, рост уровня антиангиогенных протеинов, повышение интенсивности экспрессии генов сосудисто-эндотелиального фактора роста с рецептором VEGFR1 и дисфункция эндотелия сосудов, которые являются основой для развития плодово-плацентарных нарушений и служат пусковым механизмом развития внутриутробной гипоксии плода [11].

Анализ эпидемиологических данных на TORCH-инфекции у матерей наблюдаемых новорождённых обнаружил диагностические титры цитомегаловирусной инфекции (97,3%), герпеса (89,5%), хламидиоза (54,3%) и токсоплазмоза (61,5%). Эпидемиологические данные, представленные международными исследователями, подтверждают повсеместное распространение цитомегаловирусной и герпетической инфекций в пределах от 40% до 100% среди женщин репродуктивного возраста [2, 3]. Наши данные по этим возбудителям у наблюдаемых женщин являются сопоставимыми с данными международных эпидемиологических исследований. Однако следует отметить, что у наших исследуемых женщин в большинстве случаев были выявлены случаи осложнённого течения инфекционного процесса и сочетание инфекционных возбудителей, что, скорее всего, было связано с неудовлетворительным качеством медицинского мониторинга в антенатальном периоде, традиционно-обрядной зависимостью молодых матерей от семьи мужа и состоянием здоровья мужа. Важно подчеркнуть, что в большинстве случаев (86,5%) отцы наблюдаемых НД являлись трудовыми мигрантами, а результаты анкетирования матерей подтвердили неблагоприятные жилищно-бытовые условия мужей во время трудовой миграции. Кроме того, почти 40% наблюдаемых женщин подтвердили, что их мужья получали лечение на стационарном и амбулаторном уровнях по поводу инфекционных заболеваний мочеполовой системы.

Среди наблюдаемых нами новорождённых 32 (40%) были от I беременности, 28 (35%) – от II и 12 (15%) – от III и выше беременностей. При этом все наблюдаемые нами дети родились в

гипертензия (55,8%). At the end of the 2nd and 3rd trimesters, women had signs of moderate (71,4%) and severe (38,6%) pre-eclampsia in the form of low limbs edema (35,3%), critical levels of increased blood pressure (21,4%), vomiting (68,5%), and eclampsia (8%).

An analysis of the obstetric anamnesis of women showed a close relationship between infectious and inflammatory diseases and gestational hypertensive disorders, which significantly affected the fetus and were considered as a specific link in the development of chronic intrauterine hypoxia. In accordance with studies by a number of authors, pregnant women with infectious and inflammatory diseases exhibit activation of Th1 cells, an increase in the number of pro-inflammatory substances, an elevation of the level of anti-angiogenic proteins, an increase in the intensity of gene expression of the vascular endothelial growth factor (VEGF) with the VEGF-R1 receptor, and vascular endothelial dysfunction, which are the basis for the formation of fetal-placental disorders and serve as a trigger for the development of intrauterine fetal hypoxia [11].

Analysis of epidemiological data on TORCH infections in mothers of observed newborns revealed diagnostic titers of cytomegalovirus infection (97,3%), herpes (89,5%), chlamydia (54,3%), and toxoplasmosis (61,5%). Epidemiological data presented by some researchers confirm the widespread prevalence of cytomegalovirus and herpetic infections ranging from 40% to 100% among women of reproductive age [2, 3]. Our results on these pathogens prevalence in observed women were comparable with data from international epidemiological studies. However, it should be noted that in most cases the women enrolled in our study had a complicated course of the infectious process and a combination of infectious agents, which was most likely due to the unsatisfactory quality of medical monitoring in the antenatal period, the traditional ritual dependence of young mothers on the husband's family and husband's health. It is important to emphasize that in most cases (86,5%) the fathers of the observed neonates were labor migrants, and the results of the survey of mothers confirmed the unfavorable living conditions of husbands during labor migration. In addition, almost 40% of the observed women confirmed that their husbands received inpatient and outpatient treatment for infectious diseases of the genitourinary system.

Among the newborns under our observation, 32 (40%) were from the 1st pregnancy, 28 (35%) from the 2nd, and 12 (15%) from the 3rd and subsequent pregnancies. At the same time, all the children we observed were born with asphyxia of varying severity. According to the Apgar scale, 42 (52,5%) were rated at 6-7 points, 30 (37,5%) – 4-5 points, and 8 (10%) neonates – 1-3 points. It is known that intrauterine hypoxia and asphyxia during childbirth are the leading mechanisms for the development of the disadaptation syndrome and act as the main cause of death of newborns in the early and late neonatal periods [12].

Neonates in our study were hospitalized with the following diagnoses: intrauterine pneumonia of a mixed nature – 72 (90,1%); enterocolitis – 66 (82,5%); omphalitis – 22 (27,5%); meningitis and meningoencephalitis – 18 (22,5%); small for gestational age – 68 (85,0%); neonatal hyperbilirubinemia, not associated with Rh and blood group conflict – 52 (65,5%); pyelonephritis – 8 (10,0%) and conjunctivitis – 38 (47,5%). In 6 (7,5%) cases, fetal hepatitis was diagnosed and in 1 (1,25%) case, thrombocytopenic purpura with various hemorrhagic skin rashes was found. In 6 (7,5%) observed sick children, congenital carditis was found.

состоянии асфиксии разной степени тяжести. По шкале Апгар на 6-7 баллов оценены 42 (52,5%), 4-5 баллов – 30 (37,5%) и 1-3 балла – 8 (10%) НД. Известно, что внутриутробная гипоксия и асфиксия при родах являются ведущими механизмами развития синдрома дезадаптации и выступают как основная причина смерти новорождённого ребёнка в раннем и позднем неонатальном периодах [12].

НД были госпитализированы со следующими диагнозами: внутриутробная пневмония смешанного характера – 72 (90,0%); энтероколит – 66 (82,5%); омфалит – 22 (27,5%); менингит и менингоэнцефалит – 18 (22,5%); несоответствие массы тела с гестационным возрастом – 68 (85,0%); гипербилирубинемия новорождённых, не связанная с резусным и групповым конфликтом – 52 (65,5 %); пиелонефрит – 8 (10,0%) и конъюнктивит – 38 (47,5%). В 6 (7,5%) случаях был диагностирован фетальный гепатит и в 1 (1,25%) случае имела место тромбоцитопеническая пурпура с различными геморрагическими высыпаниями на коже. У 6 (7,5%) наблюдаемых больных детей был обнаружен врождённый кардит.

Данные по обнаруженным диагностически значимым титрам антител к вирусным и бактериальным возбудителям ВУИ по результатам ИФА сыворотки крови НД представлены на рис. 2.

Дети были госпитализированы в отделение патологии новорождённых на 3-28 сутки после рождения. У наблюдаемых пациентов при поступлении отмечались одышка (82,7%), цианоз носогубного треугольника (75,3%) с серо-бледным оттенком кожи (46,4%), выраженный акроцианоз (42,7%), холодные на ощупь конечности (38,3%), участие вспомогательной дыхательной мускулатуры грудной клетки и крыльев носа в акте дыхания (35,8%), втяжение уступчатых мест грудной клетки при вдохе (35,7%) и выдохе (28,9%), вздутие живота (25,6%) и снижение оксигенации кожных покровов при пульсоксиметрии (23,3%).

Оксидативный стресс является пусковым механизмом в развитии клеточной гипоксии, однако на фоне вышеуказанных клинических симптомов ускоряется процесс образования свободных радикалов, которые способствуют интенсификации процессов липопероксидации в результате которого повреждается липидный слой биомембран клеток [13, 14]. Полиеновые липиды биомембран являются мишенями для ряда эндотоксических веществ, таких как кислородные радикалы и лизосомальные гидролитические ферменты, под действием которых образуются липидные структуры и высокоактивные энзимоподобные вещества, приводящие к атаке молекул биополимеров. В процессе данной реакции имеют значение не только первичные продукты ПОЛ – диеновые конъюгаты, но и промежуточные продукты свободно-радикального окисления липидов, такие как, например, МДА.

Наше исследование показало, что ПОЛ у НД с ВУИ имеет специфические особенности, и данные особенности были выражены в сыворотке крови детей обеих групп детей с ВУИ. Сравнительный анализ уровней МДА в первой и контрольной группах показал статистически значимую разницу ($p < 0,05$). Ещё более выраженная разница в уровнях МДА, также статистически значимая ($p < 0,05$), получена при сравнении второй и контрольной групп (рис. 3).

Вышеперечисленные изменения подтверждают агрессивность оксидативного стресса и расстройств клеточного метаболизма, развившихся на фоне хронической клеточной гипоксии. Интенсивность образования свободных радикалов наблюдалась в обеих группах детей с ВУИ, при этом более выраженное ускорение процессов липидной пероксидации было отмечено у недоношенных НД с очень тяжёлым течением ВУИ. С большой вероятностью это свидетельствует об ограничениях адаптационных ресурсов

Данные на обнаруженные диагностически значимые титры антител к вирусным и бактериальным возбудителям ВУИ в ИФА тестах показаны на рис. 2.

Дети были госпитализированы в отделение патологии новорождённых на 3-28 дни после рождения. При поступлении, они имели одышку (82,7%), цианоз носогубного треугольника (75,3%) с бледно-серой кожей (46,4%), тяжёлый акроцианоз (42,7%), холодные конечности (38,3%), участие вспомогательных дыхательных мышц и носовых крыльев в акте дыхания (35,8%), втяжение грудной клетки при вдохе (35,7%) и выдохе (28,9%), вздутие живота (25,6%) и низкая оксигенация, как определено пульсоксиметрией (23,3%).

Оксидативный стресс является триггером в развитии клеточной гипоксии, однако, на фоне вышеуказанных клинических симптомов, образование свободных радикалов ускоряется, что способствует интенсификации ЛПО, в результате которой повреждается липидный слой мембран клеток. Полиеновые липиды биомембран являются мишенями для ряда эндотоксических веществ, таких как кислородные радикалы и лизосомальные гидролитические ферменты, под действием которых образуются липидные структуры и высокоактивные энзимоподобные вещества, приводящие к атаке молекул биополимеров. В процессе данной реакции имеют значение не только первичные ЛПО продукты (диеновые конъюгаты), но также промежуточные продукты свободнорадикального окисления липидов, такие как МДА, играют значительную роль.

Наше исследование показало, что ЛПО у новорождённых с ВУИ отличалось от двух групп пациентов. Уровень МДА был значительно выше у новорождённых первой группы по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Ещё более высокая разница в уровнях МДА ($p < 0,05$) была отмечена между второй клинической и контрольными группами (рис. 3).

Вышеуказанные изменения подтверждают агрессивность оксидативного стресса и клеточных метаболических нарушений, развившихся на фоне хронической клеточной гипоксии. Интенсивность образования свободных радикалов наблюдалась в обеих группах детей с ВУИ, при этом более выраженное ускорение процессов липидной пероксидации было отмечено у недоношенных новорождённых с очень тяжёлым течением ВУИ. С большой вероятностью это свидетельствует об ограничениях адаптационных ресурсов

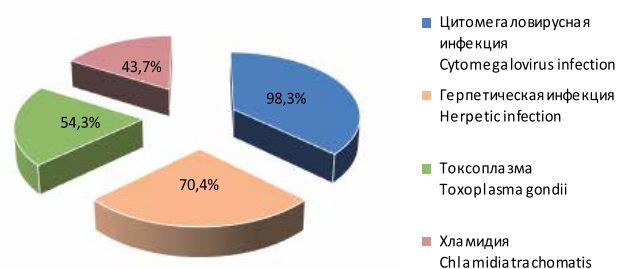
Наше исследование показало, что ПОЛ у НД с ВУИ имеет специфические особенности, и данные особенности были выражены в сыворотке крови детей обеих групп детей с ВУИ. Сравнительный анализ уровней МДА в первой и контрольной группах показал статистически значимую разницу ($p < 0,05$). Ещё более выраженная разница в уровнях МДА, также статистически значимая ($p < 0,05$), получена при сравнении второй и контрольной групп (рис. 3).

Таблица представляет про- и антиоксидативные показатели в исследуемой группе детей.

Как следует из таблицы, для всех исследованных показателей, статистически значимая разница была получена при сравнении

Рис. 2 Показатели ИФА на TORCH-инфекцию у НД

Fig. 2 ELISA indicators for TORCH infection in neonates



организма у этих групп НД и быстром истощении компенсаторных механизмов организма на фоне гипоксических явлений.

В одном из исследований были изучены уровни МДА в сыворотке крови организма НД, проживающих в зоне повышенной радиации, и эти уровни оказались схожими с нашими данными [15]. Данный факт схожести свидетельствует о зависимости уровня МДА не только от причины возникновения интенсификации оксидации липидов, но и о продолжительности оксидативного стресса в организме НД во внутри- и внеутробном периодах развития.

В табл. представлены оксидативные и антиоксидативные показатели у обследованного контингента детей.

Как видно из табл., по всем исследованным показателям получена статистически значимая разница в их значениях при сравнении каждой из групп детей с ВУИ с контрольной группой ($p_1 < 0,001$). При сравнении уровней указанных маркёров между первой и второй группами также получена статистически значимая разница в их значениях ($p_2 < 0,05$), кроме уровней СК, где эта разница была статистически незначима ($p_2 > 0,05$).

Как известно, СОД является энзимной структурой и защищает клетку от повреждающего действия АФК. Помимо этого, данный фермент является предиктором органического поражения клеток и тканей [8, 14, 15]. По мнению ряда авторов, в ответ на активацию инфекционных агентов и воздействие продуктов их жизнедеятельности повышается уровень свободнорадикальных соединений, высвобождающихся из активированных иммунокомпетентных клеток в организме матери и из плацентарной ткани [5, 11, 16]. Долгосрочное воздействие свободнорадикальных веществ, оксидативный стресс и непрерывное накопление недоокисленных продуктов в организме плода и НД с ВУИ приводят к истощению АОЗ организма, гипоксическому повреждению липидного слоя биомембран эритроцитов, развитию гемической гипоксии, развивающейся на фоне разрушения фетального гемоглобина плода и деструкции других мембранных структур организма НД. Вышеперечисленные изменения в начале процесса, т.е. во внутриутробном периоде, могут сопровождаться повышением уровня СОД, но на фоне продолжительной манифестации ВУИ во внутри- и внеутробном периодах этот показатель в сыворотке крови постепенно снижается. Это свидетельствует об истощении адаптационных ресурсов и АОЗ организма НД с ВУИ [16].

Наряду с ферментными антиоксидантами, в организме существует ряд неферментных антиоксидантных субстратов, таких как АК и СК, которые активно участвуют в процессе деактивации

both groups of children with IUI and the control group ($p_1 < 0,001$). When comparing the levels of these indicators between the first and second groups, a statistically significant difference ($p_2 < 0,05$) was also found, except for the levels of SA ($p_2 > 0,05$).

It is known that SOD is an enzyme protecting the cells from the damaging effect of ROS. In addition, this enzyme is a predictor of organic damage to cells and tissues [8, 14, 15]. According to some authors, in response to the activation of infectious agents and exposure to their metabolic products, the level of free radical compounds released from activated immunocompetent cells in the mother's body and from the placenta increases [5, 11, 16]. Long-term exposure to free radicals, oxidative stress, and the continuous accumulation of under-oxidized products in the body of the fetus and neonates with IUI lead to depletion of the body's AOD, hypoxic damage to the lipid layer of erythrocyte biomembranes, the development of hemic hypoxia that occurs on the background of the fetal hemoglobin breakdown and destruction of other membrane structures of the newborns. Initially, during prenatal development, the above changes may be accompanied by a temporary increase in the level of SOD, which will gradually decrease on the background of a prolonged IUI later in the perinatal period. This indicates the depletion of adaptive resources of the AOD system of neonates with IUI [16].

Рис. 3 Показатели МДА у НД по группам (мкмоль/л); p – статистическая значимость различий показателей у детей разных исследуемых групп ($p < 0,05$) по U-критерию Манна-Уитни

Fig. 3 MDA values in neonates ($\mu\text{mol/l}$); p – statistical significance of differences in indicators in children of different study groups ($p < 0,05$) according to the Mann-Whitney U-test

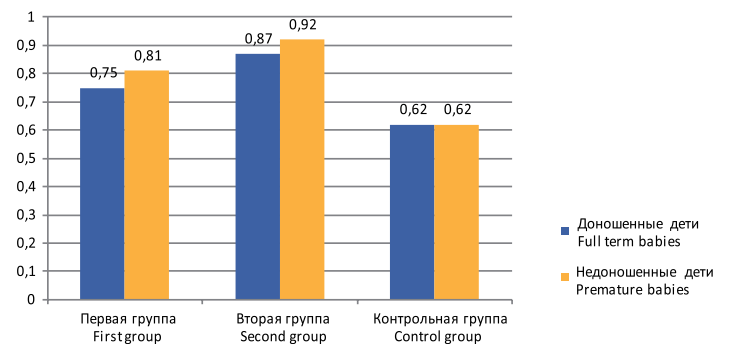


Таблица Оксидативные и антиоксидативные показатели в сыворотке крови у НД со специфической ВУИ

Table Pro- and antioxidative indicators in the blood serum of neonates with specific IUI

Группа Group	СОД, Ед/мл SOD, u/ml	АК, мкмоль/мл AA, $\mu\text{mol/ml}$	СК, мкмоль/мл SA, $\mu\text{mol/ml}$
Контрольная Control (n=30)	16.5±0.5	55.3±2.0	1.8±0.01
Первая First (n=48)	9.1±0.02 $p_1 < 0,001$	25.7±0.7 $p_1 < 0,001$	3.1±0.01 $p_1 < 0,001$
Вторая Second (n=32)	6.1±0.04 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	17.1±0.03 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	3.45±0.2 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$
p	<0.001	<0.001	<0.001

Примечания: p – статистическая значимость различий показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p_1 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с контрольной группой; p_2 – статистическая значимость различий показателей второй группы по сравнению с первой группой (по U-критерию Манна-Уитни)

Notes: p – statistical significance of differences in indicators between groups (according to the Kruskal-Wallis H-test); p_1 – statistical significance of the difference in indicators compared with the control group; p_2 – statistical significance of differences in the indicators of the second group compared to the first group (according to the Mann-Whitney U-test)

АФК и интенсивно работают в пользу АОЗ организма. На фоне оксидативного стресса и гипоксических явлений, развившихся в результате патологических состояний, отмечается неустойчивость содержания этих субстратов в сыворотке крови [15].

Due L et al (2022) изучили сиалосодержащие вещества в плаценте женщин-матерей НД и подтвердили значимость определения неферментного антиоксиданта – СА – в пользу ранней диагностики инфекционно-воспалительного процесса в организме плода в дородовом периоде [17]. Таким образом, исходя из результатов нашего исследования и вышеперечисленных научных работ, СА можно считать биомаркером раннего подтверждения существования воспалительного процесса в ante- и постнатальном периодах.

Проведённое нами исследование по изучению некоторых параметров ПОЛ и АОЗ показало, что процесс свободнорадикальной пероксидации при ВУИ начинается во внутриутробном периоде, когда организм матери агрессивно реагирует на реактивацию инфекционного возбудителя. После рождения, на фоне хронической формы гипоксии и затяжного течения инфекционного процесса, организм недоношенных и доношенных НД со специфической ВУИ находится в состоянии ещё более существенной гипоксии и гипоксемии. Изменения в содержании МДА, СОД, АК и СК свидетельствовали о нарушении клеточного метаболизма, интенсификации свободнорадикального окисления в клетках, расстройстве ионного обмена в клеточных мембранах, которые клинически проявлялись изменением функции органов и систем, поражённых в результате манифестации вирусных и бактериальных возбудителей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У НД со специфической ВУИ получены статистически значимые изменения показателей ПОЛ и АОЗ по сравнению с НД контрольной группы. Ферментные и неферментные антиоксидантные показатели могут выступать диагностически значимыми параметрами для раннего прогнозирования инфекционных процессов в организме НД. Выявленные нарушения состояния ПОЛ и АОЗ у НД с ВУИ, наряду с этиотропным лечением, диктуют необходимость проведения своевременной и адекватной антиоксидантной терапии.

[17]. Thus, based on the results of our study and the above research, SA can be considered a biomarker for early diagnosis of an inflammatory process in the ante- and postnatal periods.

Our study of LPO and AOD showed that the process of free radical peroxidation in IUI begins in the prenatal period when the mother's body reacts aggressively to the reactivation of an infectious agent. After birth, on the background of chronic hypoxia and protracted infection, the body of premature and full-term neonates with specific IUI undergoes even more pronounced hypoxia and hypoxemia. Changes in MDA, SOD, AA, and SA levels indicate a disruption of cellular metabolism, intensification of free radical oxidation in cells, and disturbance of the ion exchange in cell membranes, which are clinically manifested by dysfunction of organs and systems affected by the viral and bacterial pathogens.

CONCLUSION

In neonates with specific IUI, statistically significant changes in LPO and AOD indicators were obtained compared with newborns in the control group. Enzymatic and non-enzymatic antioxidants may be diagnostically significant markers for the early prediction of infectious processes in the body of neonates. The revealed disturbances in the LPO and AOD in newborns with IUI underlie the importance of timely and adequate antioxidant therapy along with etiotropic treatment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кравченко ЕН, Куклина ЛВ. Внутриутробные инфекции в структуре ранней неонатальной смертности. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;3:97-100. <https://doi.org/0.20333/2500136-2020-3-97-100>
2. Гулиев НД. Уровень неонатальной заболеваемости детей, родившихся с внутриутробной инфекцией. *Медицинские новости*. 2019;7:62-5.
3. Westover AJ. Effects of intrauterine infection or inflammation on fetal lung development. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2013;39(9):824-6. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2012.05742.x>
4. Лысенко ИМ. Современные принципы диагностики внутриутробных инфекций у детей. *Вестник ВГМУ*. 2014;4:70-7.
5. Jauniaux E, Burton GJ. The role of oxidative stress in placental-related diseases of pregnancy. *Gynecology, Obstetrics, Biology and Reproductology*. 2016;8:775-85. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.02.012>
6. Рахмонова ПЭ, Тиллоева ФХ, Набиев ЗН. Некоторые аспекты перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты новорождённых с острой

REFERENCES

1. Kravchenko EN, Kuklina LV. Vnutriutrobnye infektsii v structure ranney neonatal'noy smertnosti [Intrauterine infections in the structure of early neonatal mortality]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2020;3:97-100. <https://doi.org/0.20333/2500136-2020-3-97-100>
2. Guliev ND. Uroven' neonatal'noy zabolevaemosti detey, rodivshikhsya s vnutriutrobnoy infektsiyey [The level of neonatal morbidity in children born with intrauterine infection]. *Meditsinskie novosti*. 2019;7:62-5.
3. Westover AJ. Effects of intrauterine infection or inflammation on fetal lung development. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2013;39(9):824-6. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2012.05742.x>
4. Lysenko IM. Sovremennyye printsipy diagnostiki vnutriutrobnykh infektsiy u detey [Modern principles for diagnosing intrauterine infections in children]. *Vestnik VGMU*. 2014;4:70-7.
5. Jauniaux E, Burton GJ. The role of oxidative stress in placental-related diseases of pregnancy. *Gynecology, Obstetrics, Biology and Reproductology*. 2016;8:775-85. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.02.012>
6. Rakhmonova PE, Tilloeva FK, Nabiev ZN. Nekotorye aspekty perekisnogo okisleniya lipidov i antioksidantnoy zashchity novorozhdyonnykh s ostroy

- пневмонией. *Вестник Академии медицинских наук Таджикистана*. 2016;4:82-5.
7. Курчак ХБ, Коржынский ЮС, Микитин ЯМ, Фицала ОМ. Состояние перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты у новорожденных, нуждающихся в проведении искусственной вентиляции лёгких. *Здоровье ребёнка*. 2013;7:178-81.
 8. Ломова НА. Молекулярно-генетические предикторы врождённой инфекции при задержке роста плода. *Медицинский совет*. 2016;17:156-9. <https://doi.org/10.21518/2079.701X.2016-17-156-159>
 9. Стальная ИД, Гаришвили ТГ. *Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты*. В: «Современные методы в биохимии». Москва, РФ: Медицина; 1977: с. 66-8.
 10. Андреева ЛИ, Кожемякина АА, Кишкун АА. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. *Лабораторное дело*. 1988;11:41-3.
 11. Ишугина НА, Андриевская ИА. Роль продуктов перекисного окисления липидов в развитии железодефицитной анемии при цитомегаловирусной инфекции у беременных первого триместра. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2020;76:68-73. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-76-68-73>
 12. Лоскутова ЕВ, Воронцова ИВ, Вахитов ХМ, Валева ИХ, Поляков ОИ. Состояние системы липопероксидации у недоношенных новорожденных, перенёвших перинатальную гипоксию. *Российский Вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63:5.
 13. Гаврилова ОА. Особенности процесса перекисного окисления липидов в норме и при некоторых патологических состояниях у детей. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;4:15-9.
 14. Perez M, Robbins ME, Revhaug C, Saugstad OD. Oxygen radical disease in the newborn, revisited: Oxidative stress and disease in the newborn period. *Free Radical Biology and Medicine*. 2019;142:61-72. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.035>
 15. Бадалова ЗА, Додхоев ДС, Насырджанова ХР. Уровень активных форм кислорода у детей до 5 лет, проживающих в зоне повышенного радиационного фона. *Вестник Авиценны*. 2017;4:492-6. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2017-19-4-492-496>
 16. Ремнёва ОВ, Фадеева НИ, Кореновский ЮВ, Колядо ОВ. Предикторы тяжёлой церебральной ишемии у недоношенных новорожденных. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(3):15-21. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-3-15-21>
 17. Die L, Jing L, Fang Y, Yunchao S, Jiaoying Ch, Qi Zh. Risk factors and postnatal biomarkers for acute placental inflammatory lesions and intrauterine infections in preterm infants. *European Journal of Pediatrics*. 2022;181:3429-38.
 7. Kurchak KhB, Korzhynskiy YuS, Mikitin YaM, Fitsala OM. Sostoyaniye perekisnogo okisleniya lipidov i sistemy antioksidantnoy zashchity u novorozhdyonnykh, nuzhdayushchikhsya v provedenii iskusstvennoy ventilatsii lyogkikh [The state of lipid peroxidation and antioxidant defense systems in newborns requiring mechanical ventilation]. *Zdorov'e rebyonka*. 2013;7:178-81.
 8. Lomova NA. Molekulyarno-geneticheskie prediktory vrozhdyonnoy infektsii pri zaderzhke rosta ploda [Molecular genetic predictors of congenital infection in fetal growth retardation]. *Meditinskiy sovet*. 2016;17:156-9. <https://doi.org/10.21518/2079.701X.2016-17-156-159>
 9. Stalnaya ID, Garishvili TG. *Metod opredeleniya malonovogo dial'degida s pomoshch'yu tiobarbiturovoy kisloty* [Method for the determination of malondialdehyde using thiobarbituric acid]. V: "Sovremennyye metody v biokhimii". Moscow, RF: Meditsina; 1977. P. 66-8.
 10. Andreeva LI, Kozhemyakina AA, Kishkun AA. Modifikatsiya metoda opredeleniya perekisey lipidov v teste s tiobarbiturovoy kislotoy [Modification of the method for determining lipid peroxides in the test with thiobarbituric acid]. *Laboratornoe delo*. 1988;11:41-3.
 11. Ishutina NA, Andrievskaya IA. Rol' produktov perekisnogo okisleniya lipidov v razvitii zhelezodefitsitnoy anemii pri tsitomegalovirusnoy infektsii u beremennykh pervogo trimestra [Role of product of peroxidation of the lipids in development of iron-deficiency anemia in first trimester of pregnancy period]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2020;76:68-73. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-76-68-73>
 12. Loskutova EV, Vorontsova IV, Vakhitov KhM, Valeeva IKH, Polyakov OI. Sostoyaniye sistemy lipoperoksidatsii u nedonoshennykh novorozhdyonnykh, perenyosshikh perenatal'nyuyu gipoksiyu [The state of the lipid peroxidation system in premature newborns after perinatal hypoxia]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2018;63:5.
 13. Gavrilova OA. Osobennosti protsessa perekisnogo okisleniya lipidov v norme i pri nekotorykh patologicheskikh sostoyaniyakh u detey [Features of the process of lipid peroxidation in normal and in some pathological conditions in children]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;4:15-9.
 14. Perez M, Robbins ME, Revhaug C, Saugstad OD. Oxygen radical disease in the newborn, revisited: Oxidative stress and disease in the newborn period. *Free Radical Biology and Medicine*. 2019;142:61-72. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.035>
 15. Badalova ZA, Dodkhoev DS, Nasyrdzhanova KhR. Uroven' aktivnykh form kisloroda u detey do 5 let, prozhivayushchikh v zone povyshennogo radiatsionnogo fona [The level of reactive oxygen species in children under 5 years of age living in a zone of increased background radiation]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2017;4:492-6. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2017-19-4-492-496>
 16. Remnyova OV, Fadeeva NI, Korenovskiy YuV, Kolyado OV. Prediktory tyazholyoy tserebral'noy ishemii u nedonoshennykh novorozhdyonnykh [Predictors of severe cerebral ischemia in preterm infants]. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2019;4(3):15-21. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-3-15-21>
 17. Die L, Jing L, Fang Y, Yunchao S, JiaoyingCh, Qi Zh. Risk factors and postnatal biomarkers for acute placental inflammatory lesions and intrauterine infections in preterm infants. *European Journal of Pediatrics*. 2022;181:3429-38.

И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Исмоилов Комилджон Исроилович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры детских болезней № 2, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0000-0003-2431-1551
SPIN-код: 6886-8004
Author ID: 847074
E-mail: ismoilov52@inbox.ru

Музаффаров Шамшод Сабохиддинович, соискатель кафедры детских болезней № 2, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0000-0002-5719-1114
SPIN-код: 2992-4034
Author ID: 1112803
E-mail: sha.zavr@mail.ru

AUTHOR INFORMATION

Ismoilov Komildzhon Isroilovich, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Pediatric Diseases № 2, Avicenna Tajik State Medical University
ORCID ID: 0000-0003-2431-1551
SPIN: 6886-8004
Author ID: 847074
E-mail: ismoilov52@inbox.ru

Muzaffarov Shamshod Sabokhiddinovich, Competitor of the Department of Pediatric Diseases № 2, Avicenna Tajik State Medical University
ORCID ID: 0000-0002-5719-1114
SPIN: 2992-4034
Author ID: 1112803
E-mail: sha.zavr@mail.ru

Сабурова Анна Мухаммадиевна, доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры биохимии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0000-0002-5719-1114
SPIN-код: 9132-9748
Author ID: 425954
E-mail: 20@tajmedun.tj

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Музаффаров Шамшод Сабохиддинович
соискатель кафедры детских болезней № 2, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139
Тел.: +992 (939) 307344
E-mail: sha.zavr@mail.ru

Saburova Anna Mukhammadievna, Doctor of Biological Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Biochemistry, Avicenna Tajik State Medical University
ORCID ID: 0000-0002-5719-1114
SPIN: 9132-9748
Author ID: 425954
E-mail: 20@tajmedun.tj

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Muzaffarov Shamshod Sabokhiddinovich
Competitor of the Department of Pediatric Diseases № 2, Avicenna Tajik State Medical University

734003, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Rudaki Ave., 139
Tel.: +992 (939) 307344
E-mail: sha.zavr@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ИКИ
Сбор материала: МШС, САМ
Статистическая обработка данных: МШС
Анализ полученных данных: ИКИ, МШС, САМ
Подготовка текста: МШС
Редактирование: ИКИ, САМ
Общая ответственность: ИКИ

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: IKI
Data collection: MShS, SAM
Statistical analysis: MShS
Analysis and interpretation: IKI, MShS, SAM
Writing the article: MShS
Critical revision of the article: IKI, SAM
Overall responsibility: IKI

Поступила 02.02.23
Принята в печать 25.05.23

Submitted 02.02.23
Accepted 25.05.23