

1

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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ЯКОВЕНКО ОКСАНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 616-053.32/36:616-056.52-036/-084

ДИСЕРТАЦІЯ

**«Прогнозування та запобігання виникненню надмірної ваги та
ожиріння у немовлят раннього віку, які народились завеликими до терміну
гестації»**

22 «Охорона здоров'я»

228 «Педіатрія»

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

_____ О.В. Яковенко

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

Полтава - 2026

АНОТАЦІЯ

Яковенко О.В. **«Прогнозування та запобігання виникненню надмірної ваги та ожиріння у немовлят раннього віку, які народились завеликими до терміну гестації»**. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 22 «Охорона здоров'я» (галузь знань 228 «Педіатрія»). – Полтавський державний медичний університет, МОЗ України, Полтава, 2026.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню наукового завдання – удосконаленню прогнозування ризику формування надмірної ваги тіла та обґрунтуванню персоналізованої багатокомпонентної сімейно-орієнтованої програми їх запобігання у дітей, народжених завеликими до терміну гестації (ЗТГ), на підставі вивчення особливостей перинатального періоду, неонатальної адаптації, фізичного розвитку, метаболічного статусу, оксидативного стресу та поліморфізму генів VDR (rs731236) і NOS3 (rs1799983) протягом першого року життя.

Ожиріння та пов'язані з ним метаболічні порушення належать до актуальних медико-соціальних проблем, передумови яких можуть формуватися ще у внутрішньоутробному періоді та ранньому дитинстві. Народження дитини ЗТГ асоціюється з підвищеним ризиком метаболічних розладів, а в подальшому – надмірної ваги тіла, ожиріння та кардіометаболічних порушень. Водночас несприятливий метаболічний фенотип формується лише у частини таких дітей, що зумовлює необхідність раннього визначення індивідуального ризику.

Недостатньо вивченими залишаються механізми раннього метаболічного програмування, зокрема роль оксидативного стресу, системи оксиду азоту та генетичних чинників у формуванні надмірної ваги тіла у дітей, народжених ЗТГ. Це обґрунтовує необхідність комплексного вивчення

перинатальних, неонатальних, метаболічних і генетичних предикторів для ранньої стратифікації ризику та персоналізації профілактичних заходів.

Для досягнення поставленої мети вивчено епідеміологічні тенденції народження дітей, ЗТГ, у Полтавській області, особливості перинатального періоду, неонатальної адаптації, фізичного розвитку, метаболічного статусу та оксидативного стресу протягом першого року життя, а також роль поліморфізму генів *VDR* (rs731236) і *NOS3* (rs1799983). На підставі отриманих результатів удосконалено прогнозування ризику формування надмірної ваги тіла та обґрунтовано персоналізовану багатокомпонентну сімейно-орієнтовану програму її запобігання.

Дослідження проведено у два етапи. На першому етапі, для оцінки епідеміологічних тенденцій, виконано ретроспективне когортне дослідження, що охопило 17 474 дітей, народжених у пологових стаціонарах Полтавської області упродовж 2023–2025 рр. Для порівняльного аналізу частоти ранніх несприятливих наслідків сформовано основну групу ($n=498$), до якої увійшли новонароджені, ЗТГ, і групу порівняння ($n=2987$) – немовлята з вагою тіла в межах 10–90-го перцентиля.

На другому етапі проведено проспективне дослідження 66 дітей, народжених ЗТГ, які протягом першого року життя перебували під щомісячним катамнестичним спостереженням. Оцінювали особливості неонатальної, нутритивної, гемодинамічної адаптації, захворюваності, фізичний розвиток за графіками Фентона та показником співвідношення ваги до довжини (вага/довжина) відповідно до стандартів ВООЗ, показники метаболізму оксиду азоту (нітрити, нітрати) й оксидативного стресу (малоновий діальдегід (МДА), сіалові кислоти). Досліджували асоціації поліморфізму генів *VDR* (rs731236) і *NOS3* (rs1799983) з особливостями неонатальної адаптації, фізичного розвитку, захворюваності та метаболічного профілю дітей.

Статистичну обробку даних проводили із застосуванням методів описової статистики. На першому етапі середні значення порівнювали за

допомогою двостороннього t-критерію Стьюдента, на другому – використовували стандартизовану різницю середніх (SMD), яку інтерпретували як відсутню ($<0,1$), малу ($0,1-0,2$), помірну ($0,2-0,5$) або значну ($>0,5$). Для порівняння якісних (категоріальних) показників застосовували точний критерій Фішера, для оцінювання асоціацій – множинну логістичну регресію та регресію Пуассона з корекцією на гестаційний вік. Дискримінаційну здатність моделей оцінювали за допомогою ROC-аналізу в програмі Stata 14.0.

За результатами епідеміологічного дослідження встановлено, що упродовж 2023–2025 рр. у Полтавській області частота народження дітей з вагою ≥ 4000 г зросла з 5,93 % до 7,05 %, $p < 0,001$, а дітей із макросомією (вага ≥ 4500 г) залишилась майже на тому ж самому рівні (0,65 % та 0,92 % $p = 0,067$). Серед дівчат частота народження дітей з вагою ≥ 4000 г збільшилася з 4,20 % до 5,26 % ($p = 0,036$) за відсутності змін частоти макросомії. Натомість серед хлопців достовірно зросла частота народження дітей як з вагою ≥ 4000 г (з 7,48 % до 8,75 %; $p = 0,040$), так і з макросомією (з 0,84 % до 1,36 %; $p = 0,034$).

Серед материнських чинників лише артеріальна гіпертензія достовірно асоціювалася з підвищеним ризиком народження дитини з макросомією (Coef.=0,034; 95% ДІ 0,016–0,057; $p < 0,001$), тоді як інші досліджувані фактори такого зв'язку не мали.

Доведено, що діти, народжені ЗТГ, порівняно з новонародженими з вагою тіла в межах 10–90-го перцентилля, мають вищий ризик перелому ключиці (ВШ=6,09; 95 % ДІ 2,40–15,42; $p < 0,001$) та уражень периферичної нервової системи (ВШ=3,16; 95 % ДІ 2,26–4,42; $p < 0,001$). Після корекції на оцінку за шкалою Апгар на 1-й і 5-й хвилині у дітей ЗТГ зберігався підвищений ризик неонатальної гіпоглікемії (код P70.4; ВШ=1,86; $p = 0,028$), гемодинамічних порушень адаптації (код P29; ВШ=2,03; $p = 0,001$) та проблем із вигодовуванням новонародженого (код P92; ВШ=7,58; $p < 0,001$), що підтверджує наявність внутрішньоутробного метаболічного дисбалансу й

порушень неонатальної адаптації.

Отримані результати свідчать, що народження дитини ЗТГ є значущим предиктором ранніх несприятливих неонатальних наслідків і повинно враховуватися під час формування груп ризику та планування персоналізованих профілактичних заходів.

Результати проспективного дослідження показали, що у віці 9 місяців у 53 дітей показник вага/довжина відповідав 10–85-му перцентилю та/або вага тіла – 10–90 перцентилю (перша група), тоді як у 13 дітей показник вага/довжина перевищував 85-й перцентиль та/або вага тіла – 90 перцентиль (друга група). У дітей 2-ої групи, відносно немовлят 1-ої групи, гестаційний вік були нижчими, однак перцентиль ваги тіла при народженні та перцентиль показника вага/довжина були вищими (відповідно 92,23 проти 72,77 перцентилі; $SMD=0,847$ та 51,38 проти 27,29 перцентилі; $SMD=0,608$)

Формування надмірної ваги у дітей першого року життя асоціювалося з несприятливим перебігом вагітності. У матерів таких дітей відносно матерів першої групи достовірно частіше реєстрували захворювання нирок ($p=0,049$), фетоплацентарну недостатність ($p=0,049$), інфекційні стани ($p=0,032$) та відшарування плаценти ($p=0,023$), що підтверджує роль плацентарної дисфункції та внутрішньоутробного метаболічного програмування у формуванні порушень нутритивного статусу плода.

У дітей 2-ої групи встановлено більш виражені порушення ранньої неонатальної адаптації: нижчі оцінки за шкалою Апгар на 1 та 5 хв. ($SMD=0,740$ та $SMD=1,035$), вищу частоту та тривалість штучної вентиляції легень (відповідно $p=0,028$ та $SMD=0,545$), більшу частоту легеневої гіпертензії ($p=0,020$) та синдрому пригнічення ($p<0,001$).

Ентеральне харчування (ЕХ) в обох групах розпочинали з перших діб життя. Діти 2-ої групи достовірно частіше потребували інфузії амінокислот (84,62 % проти 41,51 %; $p=0,011$), яку розпочинали пізніше ($SMD=0,533$) та проводили триваліше ($SMD=0,441$), що свідчить про більш виражену потребу немовлят 2-ої групи в парентеральній нутритивній підтримці.

Отримані результати свідчать, що в дітей, у яких у подальшому формується надмірна вага тіла, вже в ранньому неонатальному періоді спостерігаються більш виражені порушення адаптаційних процесів.

У дітей 2-ої групи вже в ранньому неонатальному періоді встановлено ознаки активації системи оксиду азоту, посилення процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та розвитку оксидативного стресу, що підтверджувалося достовірно вищими, порівняно з дітьми 1-ої групи, рівнями нітритів ($1,92 \pm 1,11$ проти $1,43 \pm 0,42$ нмоль/л; $SMD=0,588$), нітратів ($4,29 \pm 2,19$ проти $2,99 \pm 0,98$ нмоль/л; $SMD=0,760$), МДА ($3,96 \pm 2,55$ проти $2,12 \pm 1,13$ мкмоль/л; $SMD=0,934$) та сіалових кислот ($0,55 \pm 0,57$ проти $0,312 \pm 0,295$; $SMD=0,526$) в сечі.

У подальшому, у віці 9 місяців, у дітей 2-ої групи зберігалися підвищені рівні нітритів ($SMD=0,705$) та нітратів ($SMD=0,704$) порівняно з дітьми 1-ої групи, що свідчить про стійкі зміни метаболізму оксиду азоту. Водночас у цій групі спостерігався нижчий рівень МДА ($SMD=0,782$) – маркера ПОЛ, що може відображати вікову перебудову окисно-відновних процесів та формування специфічного метаболічного профілю у дітей із надмірною вагою тіла.

Порівняльний аналіз соматичної захворюваності упродовж першого року життя показав, що статистично значущі відмінності між дітьми досліджуваних груп встановлено лише щодо частоти анемії, яку реєстрували у 38,46 % дітей 2-ої групи проти 9,43 % у 1-ої групи ($p=0,020$).

Виявлені вже в ранньому неонатальному періоді зміни показників оксидативного стресу та метаболізму оксиду азоту у дітей 2-ої групи можуть відображати ранні механізми метаболічного програмування та передувати порушенням нутритивного статусу. Їх вікова динаміка протягом першого року життя свідчить про перебудову окисно-відновних і метаболічних процесів, клінічне значення якої потребує подальшого вивчення. Встановлені клініко-метаболічні особливості стали підґрунтям для дослідження генетичних чинників, асоційованих із неонатальною адаптацією,

оксидативним стресом, фізичним розвитком та метаболічним програмуванням.

Для виключення впливу вихідних антропометричних відмінностей аналіз асоціацій проводили у групах, зіставних за вагою тіла при народженні та гестаційним віком. Так, для поліморфізму *VDR* порівнювали носіїв генотипу TT ($n=30$) та носіїв С-алеля ($n=36$), які не відрізнялися за вагою тіла при народженні ($SMD=0,084$) та гестаційним віком ($SMD=0,010$). Аналогічно для поліморфізму *NOS3* порівнювали носіїв GG генотипу ($n=29$) та носіїв Т-алеля ($n=37$), які також були зіставними за вагою тіла ($SMD=0,092$) при народженні і гестаційним віком ($SMD=0,187$).

Показано, що С-алель поліморфізму *VDR* TaqI (rs731236) асоціюється з особливостями фізичного розвитку та оксидативним статусом дітей протягом першого року життя. У неонатальному періоді С-алель асоціювався з вищим рівнем МДА (Coef.=0,90; $p=0,020$) та лейкоцитів (Coef.=0,321; $p<0,001$). У віці 9 місяців носійство С-алеля асоціювалося з вищим перцентилем показника вага/довжина ($p<0,001$), а у його носіїв встановлено нижчий рівень МДА ($1,69\pm0,78$ проти $2,91\pm1,67$ мкмоль/л; $SMD=0,94$) та вищий рівень сіалових кислот ($0,26\pm0,24$ проти $0,17\pm0,18$ ммоль/л; $SMD=0,39$).

Поліморфізм гена *NOS3* (rs1799983) асоціювався з особливостями фізичного розвитку, нутритивної, гемодинамічної та метаболічної адаптації, а також захворюваності дітей. Носійство генотипу TT асоціювалося з вищими перцентилями ваги тіла (Coef.=0,141; $p=0,011$) та показника вага/довжина при народженні (Coef.=0,191; $p=0,022$). Асоціація з показником вага/довжина зберігалася статистично значущою протягом першого року життя (6 місяців: Coef.=0,628; $p<0,001$; 9 місяців: Coef.=0,425; $p=0,001$), що свідчить про можливу роль *NOS3* у формуванні траєкторій постнатального фізичного розвитку. Найбільш виражені міжгрупові відмінності стосувалися:

– нутритивної адаптації – у дітей-носіїв Т-алеля ентеральне харчування розпочинали пізніше ($1,36\pm1,08$ проти $0,97\pm0,08$ доби; $SMD=0,514$) та частіше реєстрували прояви зниженої толерантності до їжі;

– гемодинамічної адаптації – у носіїв Т-алеля визначали нижчий діастолічний артеріальний тиск ($SMD=0,534$);

– метаболічної адаптації – у неонатальному періоді носії генотипу GG мали вищі рівні МДА ($4,39\pm1,30$ проти $2,87\pm2,31$ мкмоль/л; $SMD=-0,808$) та тенденцію до вищих рівнів нітратів ($4,26\pm1,99$ проти $3,60\pm1,87$ нмоль/л; $SMD=-0,338$), а у віці 9 місяців — вищий рівень сіалових кислот ($0,39\pm0,35$ проти $0,18\pm0,15$ ммоль/л; $SMD=-0,797$), що свідчить про вікову динаміку асоціацій *NOS3* з окисно-відновними та метаболічними процесами;

– захворюваності — носійство Т-алеля асоціювалося з несприятливими клінічними наслідками: незалежно від гестаційного віку ризик легеневої гіпертензії зростав майже у 7 разів ($ВШ=6,91$; $p=0,003$), а частота перинатального ураження ЦНС серед носіїв генотипів TT/GT була вищою порівняно з носіями GG генотипу ($54,05\%$ проти $27,59\%$; $p=0,045$).

На завершальному етапі дослідження визначено найбільш інформативні предиктори формування надмірної ваги тіла у дітей віком 9 місяців. Серед антенатальних чинників найбільше прогностичне значення мали анемія матері ($\beta =1,98$; $p=0,032$), фетоплацентарна недостатність ($\beta =1,3$; $p=0,047$), преєклампсія ($\beta =1,76$; $p=0,053$). За результатами ROC-аналізу найвищу прогностичну цінність мала анемія матері ($AUC=0,7232$), дещо нижчу — преєклампсія ($AUC=0,7062$) та фетоплацентарна недостатність ($AUC=0,6398$). Відмінностей між ROC-кривими не встановлено ($\chi^2=0,58$; $p=0,7484$), що свідчить про порівнянну прогностичну інформативність цих чинників.

Серед неонатальних предикторів найбільш інформативними були гестаційний вік ($\beta=-0,30$; $p=0,001$), легенева гіпертензія ($\beta=1,74$; $p=0,033$), анемія ($\beta=1,79$; $p=0,015$) та необхідність інфузії амінокислот ($\beta=0,43$; $p=0,056$), що підтверджує значення особливостей раннього неонатального періоду у формуванні подальшої траєкторії фізичного розвитку. Найвищу дискримінаційну здатність продемонструвала необхідність інфузії

амінокислот ($AUC=0,7264$); для легеневої гіпертензії та анемії AUC становила відповідно 0,6778 та 0,6451.

Найвищу прогностичну здатність серед досліджених чинників продемонстрував генетичний маркер – С-алель *VDR* TaqI (rs731236) ($\beta=5,06$; $AUC=0,8665$), що відповідає високій дискримінаційній здатності щодо прогнозування надмірної ваги тіла у віці 9 місяців. Отримані результати обґрунтовують перспективність включення С-алеля *VDR* TaqI (rs731236) до комплексної моделі раннього прогнозування ризику надмірної ваги тіла у дітей, народжених ЗТГ, та підтверджують вагомий внесок генетичної детермінованості у формування індивідуальної траєкторії постнатального фізичного розвитку.

На підставі встановлених клініко-анамнестичних та генетичних предикторів науково обґрунтовано персоналізовану багатокомпонентну сімейно-орієнтовану програму запобігання розвитку надмірної ваги тіла у дітей, народжених завеликими до терміну гестації, яка передбачає:

1. Прогнозування ризику розвитку надмірної ваги тіла (формування групи підвищеного ризику)

- раннє формування груп підвищеного ризику ще у пологовому стаціонарі на підставі сукупної оцінки клініко-анамнестичних, антропометричних, неонатальних та, за можливості, генетичних предикторів;
- урахування особливостей перебігу вагітності, зокрема анемії матері, прееклампсії, фетоплацентарної недостатності в анамнезі, під час визначення індивідуального ризику;
- урахування гестаційного віку дитини, особливостей ранньої неонатальної адаптації, зокрема нутритивної та гемодинамічної, наявності легеневої гіпертензії, гемодинамічної нестабільності, анемії, потреби в інфузії амінокислот;

- використання генетичних маркерів *VDR* (rs731236) та *NOS3* (rs1799983) для уточнення індивідуального ризику розвитку надмірної ваги тіла (за наявності технічної можливості).

2. Запобігання розвитку надмірної ваги тіла:

- динамічний моніторинг фізичного розвитку з оцінкою траєкторії росту та щомісячним визначенням показника співвідношення ваги тіла до довжини як основного інструменту раннього виявлення дітей із ризиком формування надмірної ваги тіла;
- індивідуалізацію вигодовування, спрямовану на запобігання надмірному білковому навантаженню, підтримку виключно грудного вигодовування, а за його відсутності — використання адаптованих молочних сумішей відповідно до сучасних рекомендацій;
- стимулювання віково-відповідної рухової активності та профілактика малорухомої поведінки відповідно до рекомендацій ВООЗ;
- навчання батьків принципам відповідального вигодовування, профілактики надмірного харчування, формування здорових харчових звичок і оптимальної рухової активності дитини;
- диференційований обсяг профілактичних заходів залежно від індивідуального рівня ризику, визначеного за клініко-анамнестичними, неонатальними та генетичними предикторами;
- довготривале катамнестичне спостереження дітей групи підвищеного ризику з корекцією профілактичних заходів відповідно до динаміки фізичного розвитку.

Ключові слова: передчасно народжені діти, перинатальне ураження центральної нервової системи, легенева гіпертензія, оксидативний стрес, метаболічний синдром, катамнестичне спостереження, розвиток, віддалені наслідки, ген *VDR* (rs731236), ген *NOS3* (rs1799983), прогнозування та запобігання надмірної ваги та ожиріння.

SUMMARY

Yakovenko O.V. **"Prediction and prevention of overweight and obesity in infants born large for gestational age."** – Qualification research work on a manuscript basis.

Dissertation for the academic degree of Doctor of Philosophy in the specialty 22 "Healthcare" (field of knowledge 228 "Pediatrics"). – Poltava State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2026.

The dissertation addresses the scientific task of improving the prediction of overweight risk and substantiating a personalized, multicomponent, family-oriented prevention program for children born large for gestational age (LGA). This is based on a study of perinatal characteristics, neonatal adaptation, physical development, metabolic status, oxidative stress, and polymorphisms of the *VDR* (rs731236) and *NOS3* (rs1799983) genes during the first year of life.

Obesity and associated metabolic disorders represent major medical and public health challenges, the precursors of which can develop as early as the intrauterine period and early childhood. Being born LGA is associated with an increased risk of metabolic disorders and, subsequently, overweight, obesity, and cardiometabolic disturbances. However, an adverse metabolic phenotype develops in only a subset of such children, necessitating the early assessment of individual risk.

The mechanisms underlying early metabolic programming – specifically the roles of oxidative stress, the nitric oxide system, and genetic factors in the development of excess body weight among LGA children – remain insufficiently understood. This underscores the need for a comprehensive study of perinatal, neonatal, metabolic, and genetic predictors to enable early risk stratification and the personalization of preventive measures.

To achieve this aim, the study examined epidemiological trends regarding the birth of LGA infants in the Poltava region, as well as characteristics of the perinatal period, neonatal adaptation, physical development, metabolic status, and

oxidative stress during the first year of life; the roles of *VDR* (rs731236) and *NOS3* (rs1799983) genes polymorphisms were also investigated. Based on the findings, the prediction of excess body weight risk was refined, and a personalized, multicomponent, family-oriented prevention program was substantiated.

The study was conducted in two stages. In the first stage, a retrospective cohort study was performed to assess epidemiological trends, covering 17 474 children born in maternity facilities in the Poltava region between 2023 and 2025. To compare the incidence of early adverse outcomes, a study group (n=498) comprising LGA newborns and a comparison group (n=2 987) comprising infants with birth weights between the 10th and 90th percentiles were formed.

In the second stage, a prospective study was conducted on 66 LGA children, who underwent monthly follow-up monitoring during their first year of life. Assessments covered neonatal, nutritional, and hemodynamic adaptation; morbidity; physical development (using Fenton charts and the weight-to-length indicator in accordance with WHO standards); and markers of nitric oxide metabolism (nitrites, nitrates) and oxidative stress (malondialdehyde (MDA), sialic acids). Associations between *VDR* (rs731236) and *NOS3* (rs1799983) gene polymorphisms and the children's neonatal adaptation, physical development, morbidity, and metabolic profiles were investigated.

Statistical data processing involved descriptive statistics methods. In the first stage, mean values were compared using the two-sided Student's t-test; in the second stage, the standardized mean difference (SMD) was used, interpreted as negligible (<0.1), small (0.1–0.2), moderate (0.2–0.5), or large (>0.5). Fisher's exact test was used to compare qualitative indicators, while multiple logistic regression and Poisson regression (adjusted for gestational age) were employed to establish associations. The predictive value of the models was assessed using ROC analysis in Stata 14.0.

An epidemiological study found that between 2023 and 2025 proportion of births of infants weighing $\geq 4,000$ g in the Poltava region rose from 5.93 % to 7.05 % ($p < 0.001$), whereas the rate of macrosomia (birth weight $\geq 4,500$ g)

remained virtually unchanged (0.65 % vs 0.92 %; $p=0.067$). Among female infants, the rate of births with weight $\geq 4,000$ g increased from 4.20 % to 5.26 % ($p=0.036$), with no change in the macrosomia rate. In contrast, among male infants, there was a statistically significant increase in the rate of both infants weighing $\geq 4,000$ g (from 7.48 % to 8.75 %; $p=0.040$) and those with macrosomia (from 0.84 % to 1.36 %; $p=0.034$).

Among maternal factors, only arterial hypertension was significantly associated with an increased risk of delivering an infant with macrosomia (Coef.=0.034; 95 % CI 0.016 – 0.057; $p<0.001$), while the other factors studied showed no such association.

It has been demonstrated that LGA infants compared to newborns with body weight within the 10th–90th percentiles, have a higher risk of clavicle fracture (OR=6.09; 95 % CI 2.40–15.42; $p<0.001$) and peripheral nervous system injuries (OR=3.16; 95 % CI 2.26–4.42; $p<0.001$). After adjusting for Apgar scores at 1 and 5 minutes, LGA infants continued to show an increased risk of neonatal hypoglycemia (code P70.4; OR=1.86; $p=0.028$), hemodynamic adaptation disorders (code P29; OR=2.03; $p=0.001$), and neonatal feeding difficulties (code P92; OR=7.58; $p<0.001$), confirming the presence of intrauterine metabolic imbalance and impaired neonatal adaptation.

The results indicate that the birth of an LGA infant is a significant predictor of early adverse neonatal outcomes and should be taken into account when defining risk groups and planning personalized preventive measures.

Results from a prospective study showed that at 9 months of age, 53 infants had a weight-for-length ratio between the 10th and 85th percentiles and/or a body weight between the 10th and 90th percentiles (Group 1), whereas 13 infants had a weight-for-length exceeding the 85th percentile and/or a body weight exceeding the 90th percentile (Group 2). Compared to infants in Group 1, those in Group 2 had a lower gestational age; however, their birth weight percentile (92.23 vs. 72.77; SMD=0.847) and weight-for-length percentile (51.38 vs. 27.29; SMD=0.608) were higher.

The development of overweight in infants during their first year of life was associated with an adverse pregnancy course. Compared to mothers in Group 1, mothers of infants in Group 2 showed a significantly higher incidence of renal disease ($p=0.049$), fetoplacental insufficiency ($p=0.049$), infectious conditions ($p=0.032$), and placental abruption ($p=0.023$); these findings are consistent with a potential role of placental dysfunction and intrauterine metabolic programming in the development of fetal nutritional status abnormalities.

Infants in Group 2 exhibited more pronounced disturbances in early neonatal adaptation: lower Apgar scores at 1 and 5 minutes ($SMD=0.740$ and $SMD=1.035$), a higher frequency ($p=0.028$) and longer duration of mechanical ventilation ($SMD=0.545$), and a higher incidence of pulmonary hypertension ($p=0.020$) and depression syndrome ($p<0.001$).

Enteral feeding (EF) was initiated in both groups during the first days of life. Infants in the second group required amino acid infusions significantly more often (84.62% vs. 41.51% ; $p=0.011$); these infusions were initiated later ($SMD=0.533$) and administered for a longer duration ($SMD=0.441$), indicating a more pronounced need for parenteral nutritional support in this group.

The results indicate that infants who subsequently develop excess body weight exhibit more pronounced disturbances in adaptive processes as early as the neonatal period.

In the second group, signs of nitric oxide system activation, intensified lipid peroxidation (LPO), and oxidative stress development were observed during the early neonatal period; this was confirmed by significantly higher levels—compared to the first group—of nitrites (1.92 ± 1.11 vs. 1.43 ± 0.42 nmol/L; $SMD=0.588$), nitrates (4.29 ± 2.19 vs. 2.99 ± 0.98 nmol/L; $SMD=0.760$), MDA (3.96 ± 2.55 vs. 2.12 ± 1.13 μ mol/L; $SMD=0.934$), and sialic acids (0.55 ± 0.57 vs. 0.312 ± 0.295 ; $SMD=0.526$).

Subsequently, at the age of 9 months, children in the second group continued to exhibit elevated levels of nitrites ($SMD=0.705$) and nitrates ($SMD=0.704$) compared to those in the first group, indicating persistent alterations in nitric oxide

metabolism. At the same time, this group showed lower levels of MDA (SMD=0.782) – a marker of LPO – which may reflect age-related restructuring of redox processes and the development of a specific metabolic profile in overweight children.

A comparative analysis of somatic morbidity during the first year of life revealed statistically significant differences between the study groups only regarding the incidence of anemia; this condition was recorded in 38.46 % of children in the second group compared to 9.43 % in the first group ($p=0.020$).

The alterations in oxidative stress markers and nitric oxide metabolism observed in the second group as early as the neonatal period may reflect early mechanisms of metabolic programming and precede disturbances in nutritional status. The age-related dynamics of these parameters during the first year of life indicate a restructuring of redox and metabolic processes, the clinical significance of which requires further study. The identified clinical and metabolic characteristics served as a basis for investigating genetic factors associated with neonatal adaptation, oxidative stress, physical development, and metabolic programming.

To eliminate the influence of baseline anthropometric differences, the association analysis was conducted in groups comparable in terms of birth weight and gestational age. Specifically, for the *VDR* polymorphism, carriers of the TT genotype ($n=30$) were compared with carriers of the CC/CT genotypes ($n=36$); the groups did not differ in birth weight (SMD=0.084) or gestational age (SMD=0.010). Similarly, for the *NOS3* polymorphism, carriers of the GG genotype ($n=29$) and carriers of the T-allele ($n=37$) were also comparable in terms of birth weight (SMD=0.092) and gestational age (SMD=0.187).

It was shown that the C-allele of the *VDR* TaqI polymorphism (rs731236) is associated with physical development characteristics and oxidative status in children during their first year of life. During the neonatal period, the C allele was associated with higher MDA (Coef.=0.90; $p=0.020$) and leukocyte levels (Coef.=0.321; $p<0.001$). At 9 months of age, carriage of the C allele was

associated with a higher weight-for-length percentile ($p < 0.001$), while C-allele carriers had lower MDA levels (1.69 ± 0.78 vs. 2.91 ± 1.67 $\mu\text{mol/L}$; $\text{SMD} = 0.94$) and higher sialic acid levels (0.26 ± 0.24 vs. 0.17 ± 0.18 mmol/L ; $\text{SMD} = 0.39$).

The *NOS3* gene polymorphism (rs1799983) was associated with characteristics of physical development, nutritional, hemodynamic, and metabolic adaptation, as well as morbidity in children. Carriage of the TT genotype was associated with higher percentiles for body weight (Coef.=0.141; $p = 0.011$) and the weight-to-length at birth (Coef.=0.191; $p = 0.022$). The association with the weight-to-length remained statistically significant throughout the first year of life (6 months: Coef.=0.628; $p < 0.001$; 9 months: Coef.=0.425; $p = 0.001$), suggesting a potential role for *NOS3* in shaping postnatal physical growth trajectories. The most pronounced intergroup differences concerned:

- nutritional adaptation: in the T-allele carriers, enteral feeding was initiated later (1.36 ± 1.08 vs. 0.97 ± 0.08 days; $\text{SMD} = 0.514$), and signs of reduced feeding tolerance were recorded more frequently;

- hemodynamic adaptation: lower diastolic blood pressure was observed in T-allele carriers ($\text{SMD} = 0.534$);

- metabolic adaptation: in the neonatal period, carriers of the GG genotype exhibited higher levels of MDA (4.39 ± 1.30 vs. 2.87 ± 2.31 $\mu\text{mol/L}$; $\text{SMD} = -0.808$) and a trend toward higher nitrate levels (4.26 ± 1.99 vs. 3.60 ± 1.87 nmol/L ; $\text{SMD} = -0.338$), while at 9 months of age, they showed higher levels of sialic acids (0.39 ± 0.35 vs. 0.18 ± 0.15 mmol/L ; $\text{SMD} = -0.797$), indicating age-related dynamics in the associations of *NOS3* with redox and metabolic processes;

- morbidity: carriage of the T-allele was associated with adverse clinical outcomes; after adjustment for gestational age, the risk of pulmonary hypertension increased nearly sevenfold ($\text{OR} = 6.91$; $p = 0.003$), and the incidence of perinatal CNS injury among carriers of the TT/GT genotypes was higher compared to carriers of the GG genotype (54.05 % vs. 27.59 %; $p = 0.045$).

In the final analytical stage, the predictors with the greatest discriminative ability for the development of overweight in 9-month-old children were identified.

Among antenatal factors, maternal anemia ($\beta = 1.98$; $p = 0.032$), fetoplacental insufficiency ($\beta = 1.3$; $p = 0.047$), and preeclampsia ($\beta = 1.76$; $p = 0.053$) held the greatest prognostic significance. ROC analysis revealed that maternal anemia had the highest prognostic value (AUC = 0.7232), followed by preeclampsia (AUC = 0.7062) and fetoplacental insufficiency (AUC = 0.6398), which showed slightly lower values. No significant differences were found between the ROC curves ($\chi^2 = 0.58$; $p = 0.7484$), indicating comparable prognostic informativeness among these factors.

Among neonatal predictors, the most informative were gestational age ($\beta = -0.30$; $p = 0.001$), pulmonary hypertension ($\beta = 1.74$; $p = 0.033$), anemia ($\beta = 1.79$; $p = 0.015$), and the need for amino acid infusion ($\beta = 0.43$; $p = 0.056$); this confirms the importance of early neonatal period characteristics in shaping the subsequent trajectory of physical development. The need for amino acid infusion demonstrated the highest discriminative ability (AUC = 0.7264), while the AUC values for the anemia and pulmonary hypertension were 0.6778 and 0.6451.

Among the studied factors, the genetic marker – the *VDR* TaqI (rs731236) C-allele – demonstrated the highest predictive performance ($\beta=5.06$; AUC=0.8665), indicating a high ability to discriminate and predict excess body weight at 9 months of age. These results justify the potential value of including the *VDR* TaqI (rs731236) C-allele in a comprehensive model for the early prediction of excess body weight risk in LGA children and confirm the significant contribution of genetic factors to the individual trajectory of postnatal physical development.

Based on the identified clinical, anamnestic, and genetic predictors, a personalized, multicomponent, family-oriented program has been scientifically substantiated to prevent overweight in children born large for gestational age; this program entails:

1. Predicting the risk of developing overweight (identifying a high-risk group)

- early identification of high-risk groups while still in the maternity hospital, based on a combined assessment of clinical, anamnestic, anthropometric, neonatal, and – where possible – genetic predictors;
- consideration of pregnancy characteristics – specifically maternal anemia, preeclampsia, fetoplacental insufficiency, when determining individual risk;
- consideration of gestational age of the infant, characteristics of early neonatal adaptation (specifically nutritional and hemodynamic), presence of pulmonary hypertension, hemodynamic instability, anemia, and the need for amino acid infusion;
- use of *VDR* (rs731236) and *NOS3* (rs1799983) genetic markers to refine the individual risk of developing excess body weight (subject to technical feasibility).

2. Prevention of overweight development:

- dynamic monitoring of physical development, including assessment of growth trajectory and monthly determination of the weight-for-length as the primary tool for early identification of infants at risk of developing excess body weight;
- individualization of feeding practices aimed at preventing excessive protein intake and supporting exclusive breastfeeding, or – in its absence – the use of adapted infant formulas in accordance with current guidelines;
- promotion of age-appropriate physical activity and prevention of sedentary behavior in line with WHO recommendations;
- educating parents on the principles of responsive feeding, prevention of overfeeding, and the establishment of healthy eating habits and optimal physical activity for the child;
- differentiated preventive measures based on individual risk levels determined by clinical/anamnestic, neonatal, and genetic predictors;
- long-term follow-up of infants at high risk, with adjustment of preventive measures based on the dynamics of physical development.

Keywords: preterm infants, perinatal central nervous system injury, pulmonary hypertension, oxidative stress, metabolic syndrome, follow-up, development, long-term outcomes, *VDR* gene (rs731236), *NOS3* gene (rs1799983), prediction and prevention of overweight and obesity.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ	23
ВСТУП	26
РОЗДІЛ 1. ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ НАДМІРНОЇ ВАГИ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯ У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ: СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ	36
1.1. Епідеміологічні тенденції народження дітей, завеликих до терміну гестації, та їх ранні й віддалені наслідки.....	36
1.2. Фактори ризику народження дитини завеликої до терміну гестації та ранні й віддалені наслідки.....	38
1.3. Метаболічне програмування та формування ризику ожиріння в наступних поколіннях: сучасні уявлення про механізми.....	41
1.4. Сучасні дані щодо асоціацій поліморфізму гена рецептора вітаміну Д (VDR) та гена ендотеліальної NO-синтази (NOS3) з метаболічними наслідками у дітей.....	47
1.5. Прогнозування ризику розвитку надмірної ваги тіла й ожиріння та сучасні підходи до їх запобігання.....	54
Висновки до розділу 1.....	58
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	61
2.1. Дотримання вимог біоетики.....	61
2.2. Дизайн дослідження та його інформаційна база	61
2.3. Клінічні, інструментальні, лабораторні та генетичні методи дослідження	67
2.4. Статистичні методи і статистичний аналіз отриманих результатів дослідження.....	69
РОЗДІЛ 3. ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ТЕНДЕНЦІЇ НАРОДЖЕННЯ ДІТЕЙ З ВАГОЮ ТІЛА ≥ 4000 г ТА РАННІ НЕОНАТАЛЬНІ НАСЛІДКИ У НЕМОВЛЯТ, ЗАВЕЛИКИХ ДО ТЕРМІНУ	72

ГЕСТАЦІЇ.....	
3.1. Динаміка народження дітей з вагою ≥ 4000 г, та дітей із макросомією в Полтавській області у 2023–2025 роках.....	72
3.2. Частота та структура ранніх несприятливих наслідків у дітей, народжених завеликими до терміну гестації.....	76
Висновки до розділу 3.....	91
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ НЕОНАТАЛЬНОЇ АДАПТАЦІЇ, ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ, ЗАХВОРЮВАНOSTІ ТА МЕТАБОЛІЧНОГО СТАТУСУ ДІТЕЙ, НАРОДЖЕНИХ ЗАВЕЛИКИМИ ДО ТЕРМІНУ ГЕСТАЦІЇ.....	94
Висновки до розділу 4.....	110
РОЗДІЛ 5. АСОЦІАЦІЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ <i>VDR</i> (RS731236) ТА <i>NOS3</i> (RS1799983) З ОСОБЛИВОСТЯМИ НЕОНАТАЛЬНОЇ АДАПТАЦІЇ, ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ ТА ЗАХВОРЮВАНOSTІ ДІТЕЙ, НАРОДЖЕНИХ ЗАВЕЛИКИМИ ДО ТЕРМІНУ ГЕСТАЦІЇ, ПРОТЯГОМ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ.....	112
5.1. Особливості неонатальної адаптації, фізичного розвитку, захворюваності та метаболічного профілю дітей залежно від поліморфізму (rs731236) гена <i>VDR</i>	114
5.2. Особливості неонатальної адаптації, фізичного розвитку, захворюваності та метаболічного профілю дітей залежно від поліморфізму (rs1799983 SNP) гена <i>NOS3</i>	128
Висновки до розділу 5.....	144
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ: ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ НАДМІРНОЇ ВАГИ ТІЛА ТА ОБҐРУНТУВАННЯ ПЕРСОНАЛІЗОВАНОЇ ПРОГРАМИ ЇЇ ЗАПОБІГАННЯ У ДІТЕЙ, НАРОДЖЕНИХ ЗАВЕЛИКИМИ ДО ТЕРМІНУ ГЕСТАЦІЇ.....	147
6.1. Визначення критеріїв ризику та прогнозування розвитку	147

надмірної ваги тіла у дітей, народжених завеликими до терміну гестації.....	
6.2. Обґрунтування персоналізованої програми запобігання формуванню надмірної ваги тіла у дітей, народжених завеликими до терміну гестації.....	156
Висновки до розділу 6.....	161
ВИСНОВКИ.....	164
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	168
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	170
Додаток А. ПЕРСОНАЛІЗОВАНА БАГАТОКОМПОНЕНТНА СІМЕЙНО-ОРІЄНТОВАНА ПРОГРАМА ЗАПОБІГАННЯ РОЗВИТКУ НАДМІРНОЇ ВАГИ ТІЛА У ДІТЕЙ, НАРОДЖЕНИХ ЗАВЕЛИКИМИ ДО ТЕРМІНУ ГЕСТАЦІЇ.....	201
Додаток Б. СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА З ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЇ Й ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ.....	214
Додаток В. УПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ.....	216

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, ТЕРМІНІВ

АлТ	—	аланінамінотрансфераза
АсТ	—	аспартатамінотрансфераза
АТ	—	артеріальний тиск
ВООЗ	—	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВШ	—	відношення шансів
ГВ	—	гестаційний вік
ДІ	—	довірчі інтервали
ДН	—	дихальна недостатність
ДНК	—	дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕСОЗ	—	електронна система охорона здоров'я
ЕХ	—	ентеральне харчування
ЗТГ	—	завеликі до терміну гестації
ІР	—	індекс резистентності
КДО	—	кінцевий діастолічний об'єм
КСО	—	кінцево-сistolічний об'єм
ЛДГ	—	лактатдегідрогеназа
МДА	—	малоновий діальдегід
МКХ-10	—	Міжнародна класифікація хвороб
МРІ	—	масово-ростовий індекс
МС	—	метаболічний синдром
НК 025_21	—	Національний класифікатор. Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я. НК 025_21
НК 026_21	—	Національний класифікатор. Класифікатор медичних інтервенцій. НК 026_21
нШВЛ	—	неінвазивна штучна вентиляція легень

Показник вага/довжина	—	показник відношення ваги тіла до довжини тіла
ПОЛ	—	перекисне окислення ліпідів
САТ	—	систоличний артеріальний тиск
СМА	—	середня мозкова артерія
СрАТ	—	середній систолічний артеріальний тиск
СРБ	—	С-реактивний білок
ССЗ	—	серцево-судинні захворювання
ССС	—	серцево-судинна система
ЦНС	—	центральна нервова система
ЦД	—	цукровий діабет
ЧСС	—	частота серцевих скорочень
УЗД	—	ультразвукова діагностика
ШВЛ	—	штучна вентиляція легень
AUROC	—	площа під ROC-кривою
BE	—	надлишок або дефіцит буферних основ крові
Coef.	—	коефіцієнт зв'язку регресійного аналізу Пуассона
β	—	прогностичний коефіцієнт
M	—	середнє значення
Me	—	медіана
NO	—	оксид азоту
NOS	—	NO-синтаза
NOS3	—	ген NOS3
eNOS	—	ендотеліальна NOS
p	—	ймовірність похибки при відхиленні від нульової гіпотези
pH	—	водневий показник

ROC-аналіз	— Receiver Operating Characteristic analysis, аналіз характеристичних кривих
Q	— кватиль
SD	— standard deviation – стандартне відхилення
SMD	— standardized mean difference — стандартизована різниця середніх.
VDR	— рецептор вітаміну Д
VDR (TaqI)	— ген рецептору вітаміну Д

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Ожиріння та пов'язані з ним метаболічні порушення належать до найважливіших медико-соціальних проблем сучасності, а передумови їх формування можуть закладатися ще у внутрішньоутробному періоді та ранньому дитинстві [1]. Особливої уваги потребують діти, народжені завеликими до терміну гестації (ЗТГ), частота народження яких пов'язана, зокрема, зі зростанням поширеності ожиріння, метаболічних порушень і гестаційного цукрового діабету серед жінок репродуктивного віку [2].

Сучасні дослідження свідчать, що народження ЗТГ асоціюється з підвищеним ризиком неонатальної захворюваності [3], а в подальшому – з формуванням надмірної ваги тіла, ожиріння та кардіометаболічних порушень [4]. Водночас несприятливий метаболічний фенотип формується лише у частини таких дітей, що свідчить про багатофакторність його розвитку та необхідність раннього визначення індивідуального ризику.

Відповідно до концепції фетального та раннього постнатального програмування, подальша траєкторія фізичного розвитку та кардіометаболічний ризик визначаються складною взаємодією перинатальних, нутритивних, метаболічних і генетичних чинників [5].

Сучасні дослідження свідчать, що генетичні варіанти *VDR* та *NOS3* можуть впливати на формування оксидативного стресу, системного запалення, особливості росту та метаболічного профілю дитини, однак більшість наявних даних отримані в популяціях дорослих або дітей старшого віку [6,7]. Проте недостатньо вивченими залишаються особливості неонатальної адаптації та метаболічного програмування дітей, народжених ЗТГ, зокрема роль оксидативного стресу, системи оксиду азоту та генетичних чинників. Обмеженими є дані щодо значення поліморфізму генів *VDR* і *NOS3* у формуванні метаболічного профілю та траєкторії фізичного розвитку таких дітей протягом першого року життя.

Сучасні підходи до профілактики дитячого ожиріння акцентують увагу на перших 1000 днях життя як критичному періоді для формування подальшого метаболічного здоров'я [8]. У зв'язку з цим актуальним є комплексне вивчення перинатальних, неонатальних, метаболічних і генетичних чинників у дітей, народжених ЗТГ, для визначення предикторів формування надмірної ваги тіла, розроблення моделей раннього прогнозування та обґрунтування персоналізованих профілактичних заходів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №1 із неонатологією Полтавського державного медичного університету МОЗ України: «Розробити та впровадити систему медико-психологічного супроводу для новонароджених груп ризику з формування хронічної захворюваності, інвалідності та затримки розвитку». Державний реєстраційний номер 0117U004538, роки виконання 2017-2019 рр.; «Розробити удосконалений алгоритм діагностичних досліджень, генетичних маркерів для раннього виявлення та вивчення метаболічних порушень, захворювань і системи лікувально-профілактичних заходів у новонароджених та дітей». Державний реєстраційний номер 0120U102856, роки виконання 2020/2024 рр.; «Розробити удосконалений алгоритм діагностичних, генетичних, досліджень для раннього вивчення метаболічних порушень, захворювань та системи профілактичних і лікувальних заходів у новонароджених та дітей, реєстраційний номер 0120U102856, роки виконання 2025/2029 рр.

Мета дослідження: Удосконалити прогнозування ризику формування надмірної ваги тіла й ожиріння та запобігання їх виникненню у дітей раннього віку, народжених завеликими до терміну гестації, на підставі комплексного вивчення особливостей перебігу перинатального періоду, процесів неонатальної адаптації, фізичного розвитку, метаболічного статусу, показників оксидативного стресу та поліморфізма генів *VDR* (rs731236) і *NOS3* (rs1799983).

Завдання дослідження:

1. Узагальнити сучасні наукові дані щодо етіопатогенетичних механізмів розвитку надмірної ваги тіла й ожиріння у дітей раннього віку, а також підходів до прогнозування ризику та запобігання їх розвитку.

2. Встановити епідеміологічні тенденції народження дітей із вагою тіла при народженні ≥ 4000 г у Полтавській області впродовж 2023–2025 років, а також визначити частоту і структуру ранніх несприятливих наслідків у новонароджених, завеликих до терміну гестації.

3. Оцінити особливості нутритивної, гемодинамічної та метаболічної адаптації дітей, народжених завеликими до терміну гестації, у неонатальному періоді, а також їх фізичний розвиток, метаболічний статус та захворюваність упродовж першого року життя.

4. Визначити асоціації поліморфізму генів *VDR* (rs731236) та *NOS3* (rs1799983) з особливостями неонатальної адаптації, фізичного розвитку, захворюваності та метаболічного профілю дітей протягом першого року життя.

5. Визначити критерії підвищеного ризику формування надмірної ваги тіла у дітей раннього віку, народжених завеликими до терміну гестації, шляхом розроблення прогностичних моделей та на їх основі обґрунтувати алгоритм виявлення немовлят групи підвищеного ризику.

6. Обґрунтувати персоналізовану багатокомпонентну сімейно-орієнтовану програму запобігання розвитку надмірної ваги тіла у дітей, народжених завеликими до терміну гестації.

Об'єкт дослідження: новонароджені, зокрема передчасно народжені, які народилися завеликими до терміну гестації.

Предмет дослідження: фізичний розвиток, захворюваність, оксидативний стрес, метаболічні розлади, поліморфізм генів *VDR* (rs731236) та *NOS3* (rs1799983), ранні та віддалені наслідки, прогнозування, запобігання, катамнестичне спостереження.

Методи дослідження:

— системний аналіз — для вивчення наукових джерел, розробки програми та її етапів, вибору методів дослідження, аналізу всіх аспектів комплексного

впливу анамнестичних, клінічних, метаболічних, генетичних чинників на формування надмірної ваги у дітей, які народилися ЗТГ;

- епідеміологічний – для вивчення динаміки народження дітей, які народились ЗТГ;
- клінічні – для клінічного обстеження дітей, оцінювання їх фізичного розвитку та діагностики захворювань;
- лабораторні – для вивчення біохімічних біомаркерів, показників обміну оксиду азоту та перекисного окислення ліпідів;
- генетичний – для вивчення асоціації поліморфізму генів *VDR* (rs731236) та *NOS3* (rs1799983);
- інструментальні – для аналізу даних ехокардіографічних та нейросонографічних досліджень і виявлення відхилень;
- медико-статистичний – для аналізу результатів дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів

Уперше:

- встановлено сучасні регіональні тенденції народження дітей із вагою тіла понад 4000 г у 2023–2025 роках та доведено зростання частоти їх народження на тлі високої частоти ранніх порушень неонатальної адаптації та несприятливих перинатальних наслідків, що обґрунтовує необхідність удосконалення підходів до раннього спостереження за цією категорією дітей.;

- визначено комплекс антенатальних, неонатальних і генетичних предикторів формування надмірної ваги тіла протягом першого року життя та встановлено їх прогностичну інформативність, зокрема показано прогностичне значення анемії матері, фетоплацентарної недостатності, преєклампсії та репродуктивних втрат в анамнезі, а також передчасного народження, легеневої гіпертензії, анемії та необхідності парентеральної нутритивної підтримки у новонародженого; встановлено високу прогностичну здатність С-алеля *VDR* TaqI (rs731236) щодо формування надмірної ваги тіла у віці 9 місяців ($AUC=0,8665$), яка перевищувала прогностичну здатність окремих досліджених антенатальних і неонатальних чинників, що обґрунтовує комплексний підхід до раннього

прогнозування надмірної ваги тіла у дітей, народжених ЗТГ, із урахуванням антенатальних, неонатальних та генетичних детермінант.

– встановлено асоціації носійства С-алеля поліморфізму *VDR* (rs731236) з особливостями фізичного розвитку та оксидативно-метаболічного статусу дітей протягом першого року життя: в неонатальному періоді С-алель асоціюється з вищим рівнем МДА та нижчим рівнем лейкоцитів, у віці 9 місяців – з вищим перцентилем показника вага/довжина ($p < 0,001$), а у його носіїв встановлено нижчий рівень МДА та вищий рівень сіалових кислот.

– встановлено асоціації поліморфізму rs1799983 гена *NOS3* з особливостями фізичного розвитку, гемодинамічної адаптації та оксидативно-метаболічного статусу дітей протягом першого року життя: генотип ТТ асоціювався з вищими перцентилями ваги тіла (Coef.=0,141; $p=0,011$) та показника вага/довжина при народженні (Coef.=0,191; $p=0,022$) зі збереженням останньої асоціації протягом першого року життя ($p < 0,001$); носійство Т-алелі – з майже 7-разовим підвищенням ризику легеневої гіпертензії незалежно від гестаційного віку (ВШ=6,91; $p=0,003$), а генотип-асоційовані відмінності рівнів МДА (SMD=–0,81), нітратів (SMD=–0,34) і сіалових кислот (SMD=–0,80) свідчать про можливий зв'язок генетичної варіабельності *NOS3* з особливостями окисно-відновних і метаболічних процесів у ранньому віці.

– обґрунтовано наукові засади визначення груп ризику розвитку надмірної ваги тіла у дітей, народжених завеликими до терміну гестації, на основі розробленого алгоритму прогнозування та персоналізованої багатокомпонентної сімейно-орієнтованої програми запобігання розвитку надмірної ваги тіла, що включає контроль білкового навантаження в неонатальному періоді та протягом перших двох років життя, підтримку грудного вигодовування, систематичний моніторинг траєкторії росту дитини, стимулювання віково-відповідної фізичної активності та реалізацію освітньо-поведінкових утручань, спрямованих на модифікацію поведінкових моделей батьків.

Набули подальшого розвитку знання щодо:

- частоти та структури несприятливих перинатальних і ранніх неонатальних наслідків у дітей, народжених завеликими до терміну гестації, та встановлено, що порівняно з дітьми, народженими з вагою тіла, відповідною гестаційному віку, вони мають підвищений ризик пологового травматизму, перинатального ураження нервової системи, внутрішньоутробної гіпоксії, порушень гемодинамічної та метаболічної адаптації, гіпоглікемії й потреби у тривалішій респіраторній підтримці.
- особливостей та вікової динаміки оксидативного статусу й метаболізму оксиду азоту у дітей, народжених завеликими до терміну гестації, зокрема зміни рівнів МДА, нітритів, нітратів і сіалових кислот, що обґрунтовують участь оксидативного стресу та ендотеліально-метаболічних механізмів у процесах раннього метаболічного програмування.

Доповнено наукові дані щодо ранніх предикторів формування надмірної ваги тіла у дітей, народжених завеликими до терміну гестації, та встановлено, що більш інформативним маркером її розвитку протягом першого року життя є не абсолютна вага тіла при народженні, а показник вага/довжина та його перцентильна оцінка.

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

- визначення критеріїв ризику та прогнозування розвитку надмірної ваги тіла у дітей, народжених завеликими до терміну гестації;
- розроблення персоналізованої програми запобігання розвитку надмірної ваги тіла у дітей, народжених завеликими до терміну гестації;
- обґрунтування доцільності проведення генетичних досліджень із метою визначення поліморфізмів генів *VDR (TaqI)* та *NOS3 (rs1799983)*.

Упровадження отриманих результатів здійснено

у діяльність відділень інтенсивної терапії новонароджених для дітей ЦСПД КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В.Скляфосовського ПОР», Перинатальний центр «Полтавська обласна клінічна лікарня ім.

М.В.Скліфосовського ПОР», КНП «Міський клінічний пологовий будинок №2» Чернівецької міської ради, м.Чернівці, КП «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства і дитинства» Волинської обласної ради, відділення патології новонароджених, КНП «Дитяча міська лікарня №5» Запорізької міської ради, КНП «Черкаська обласна лікарня Черкаської обласної ради», КНП «Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина», КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», КНМТ «Кременчуцький перинатальний центр II рівня», КНП «Міська лікарня медичної допомоги» Кропивницької міської ради, КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня» ВОР, КП «Дитяча міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», КНТ «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР, КНП «ТМО «Здорова родина» ЗОР, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства національної академії медичних наук України»;

при внесенні змін до навчальної програми з підготовки спеціалістів на до- та післядипломному етапах: кафедрі педіатрії № 3 та неонатології Дніпровського державного медичного університету, кафедрі педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, кафедрі педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету, на кафедрі педіатрії № 1 із неонатологією Полтавського державного медичного університету, кафедрі педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кафедрі госпітальної педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням і особисто виконаною науковою працею авторки. Авторкою самостійно проведено літературний пошук і опрацьовано дані іноземної та вітчизняної літератури з цієї тематики, обґрунтовано актуальність обраної теми, визначено мету й завдання дослідження, розроблено його програму, обрано адекватні методи дослідження, визначено предмет дослідження, розроблено спеціальні анкети для збору інформації, виконано

викопіювання первинної документації, сформовано групи дітей, забезпечено організацію і проведення клінічного, лабораторного й генетичного обстеження немовлят, проведено статистичну обробку одержаних даних із використанням пакету ліцензованих прикладних програм STATA версії 14 для Windows («StataCorp», Техас, США) і MSExcelXP, проведено їхню систематизацію й аналіз, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки і практичні рекомендації. У дисертації використано власні наукові публікації, у т.ч. написані в співавторстві, в яких дисертантці належать ідея публікації, отримання й обробка результатів, підготовка публікації до друку. Науковий керівник, співробітники кафедри педіатрії №1 із неонатологією Полтавського державного медичного університету, завідувач і лікарі перинатального центру КП «Полтавської обласної клінічної лікарні імені М. В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», Центру спеціалізованої педіатричної допомоги; лікарі дитячої консультативної поліклініки Центру спеціалізованої педіатричної допомоги м. Полтава забезпечували консультативну, методологічну й організаційну допомогу у виконанні дослідження. Молекулярно-генетичні дослідження виконано у Державному закладі «Референс-центр із молекулярної діагностики Міністерства охорони здоров'я України» (м. Київ). Біохімічне дослідження сечі виконано в науковій лабораторії на базі кафедри патофізіології (завідувач – проф. В. Костенко) Полтавського державного медичного університету.

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень і основні положення роботи оприлюднено на науково-практичних конференціях: Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Медицина – 2018» (16 листопада 2018 р., м. Полтава); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети» (21–22 лютого 2019 р., м. Полтава); науково-практичній конференції «Реалії надання перинатальної допомоги в умовах реформи галузі охорони здоров'я України» (29–30 листопада 2019 р., м. Полтава); науково-практичній конференції «Актуальні педіатричні питання

громадського здоров'я» 2020 р., м. Полтава.); Всеукраїнській науково-практичній онлайн-конференції з міжнародною участю. 7-му Педіатричному конгресі з міжнародною участю «Здоров'я дитини» (20–21 жовтня 2023 р., Львів–Вільнюс); науково-практичній конференції з міжнародною участю V Полтавські перинатальні читання імені Н. М. Максимовича-Амбодика «Новітні технології в перинатальній практиці, педіатричній службі, медичній освіті та виклики сьогодення» (17–18 листопада 2023, м. Полтава); XXVIII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання) (16–18 вересня 2026 р., м. Львів).

Публікації. Результати дисертаційної роботи відображені в 11 наукових працях, із них 5 статті у фахових виданнях України, 1 – у виданні, що індексується в Scopus, 1 – у виданні, що входить до наукометричної бази Web of Science, 1 – публікації в матеріалах наукових конференцій в Україні; 1 – у патенті на корисну модель: «Мультимодальний візуальний, цифрово-аналоговий пристрій неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику» № 152681 від 29.03.2023. Бюл.№13; 1 – у свідоцтві про реєстрацію авторського права на твір: «Предиктори розвитку критичного стану у дітей із захворюваннями органів дихання при проведенні їм інтенсивної терапії.» №97788 від 03.06.2020; 1 – у реєстраційній картці технології: «Технологія мультимодального візуального цифро-аналогового пристрою неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику» грудень 2024 рік; 1 – у науковій (науково-технологічній) продукції, призначену для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я «Мультимодальний візуальний, цифро-аналоговий пристрій неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику». Реєстр №25/10/24. Випуск 10. від 11. Квітня 2024 рік.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 261 сторінках машинописного тексту, з яких 169 сторінки займає основний текст. Робота складається з трьох розділів власних досліджень, аналізу й обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури. Список

використаних джерел літератури містить 266 найменування (30 сторінок), із яких усі латиницею. Роботу ілюстровано 59 таблицями і 8 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ НАДМІРНОЇ ВАГИ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ: СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ

1.1. Епідеміологічні тенденції народження дітей, завеликих до терміну гестації, та їх ранні й віддалені наслідки

Метаболічні захворювання, такі як ожиріння та цукровий діабет, разом із пов'язаними з ними кардіометаболічними ускладненнями, становлять одну з провідних глобальних проблем громадського здоров'я, особливо серед дітей та підлітків. Ранній дебют метаболічних захворювань призводить до зниження якості життя, підвищення захворюваності та ризику передчасної смерті, супроводжується значними витратами на охорону здоров'я та має міжпоколінні наслідки [9,10]. За останні два-три десятиліття поширеність і захворюваність на метаболічні хвороби суттєво зросли, що значною мірою пов'язано зі стрімким економічним розвитком, а також змінами навколишнього середовища та суспільства [11]. Спостерігаються значні регіональні та соціально-економічні відмінності у показниках захворюваності та поширеності, причому тенденція до зростання та найбільший тягар захворювань відзначаються в країнах із низьким і середнім рівнем доходу [12,13].

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) відзначає, що ожиріння серед дітей є однією з найсерйозніших проблем охорони здоров'я ХХІ століття. За оцінками організації, у 2024 році 35,5 млн дітей віком до 5 років мали надлишкову вагу тіла, що становить близько 5,5 % усіх дітей цієї вікової групи у світі [14]. Згідно з результатами дослідження проведеного в Україні, серед дітей 6-8 років надлишкова вага – тіла спостерігається у 22,96 %, з них 9,13 % мають ожиріння, а 2,63 % – важке ожиріння. При цьому хлопчики більш схильні до проблем з вагою: показники надлишкової ваги тіла у них сягають 25,24 % проти 20,72 % у дівчат [15]. Ці тенденції свідчать про те, що

формування ожиріння починається задовго до шкільного віку, що підсилює значення ранніх факторів ризику, зокрема перинатальних.

У світовому масштабі наслідкам народження дітей із великими розмірами тіла приділяється порівняно менше уваги, ніж наслідкам народження дітей із малою вагою тіла, незважаючи на те, що обидві категорії мають підвищений ризик неонатальної захворюваності, смертності та віддалених несприятливих наслідків для здоров'я [16]. У зв'язку з цим глобальний моніторинг поширеності, наслідків і подальшої траєкторії здоров'я дітей, народжених завеликими до терміну гестації (ЗТГ), та дітей із макросомією має важливе значення, оскільки ці новонароджені характеризуються вищими показниками захворюваності та смертності порівняно з дітьми, вага тіла яких відповідає терміну гестації [17-19].

У сучасній літературі термін завеликі до терміну гестації (large for gestational age, LGA) визначається як вага тіла при народженні, що перевищує 90-й перцентиль для відповідного гестаційного віку (ГВ) та статі. На відміну від макросомії, яка зазвичай визначається як вага тіла новонародженого ≥ 4000 г або ≥ 4500 г, критерій ВТГ враховує ГВ і стать дитини та більш точно відображає факт надмірного внутрішньоутробного росту [20]. Використання критерію ЗТГ дозволяє більш точно оцінювати надмірний внутрішньоутробний ріст плода порівняно з макросомією, оскільки враховує ГВ і стать новонародженого.

Паралельно зі зростанням поширеності ожиріння серед жінок репродуктивного віку спостерігається збільшення частоти народження дітей із надмірною вагою тіла [21,22]. В Україні систематичних довготривалих досліджень динаміки кількості дітей, народжених ЗТГ, обмежено, однак клінічні спостереження свідчать про збільшення частоти макросомії, що корелює зі зростанням поширеності ожиріння та гестаційного діабету серед жінок [23].

Поширеність макросомії коливається в різних країнах, наприклад у країнах Азії вона коливається від 0,5 % в Індії до 13,9 % у Китаї, тоді як частота

народження дітей групи ЗТГ є значно більшою і становить від 4,3 % у Південній Кореї до 22,1 % у Китаї [24]. Такі відмінності відображають значну популяційну неоднорідність антропометричних характеристик матерів і новонароджених, а також підкреслюють необхідність використання регіонально адаптованих перцентильних стандартів. Водночас автори наголошують, що поняття макросомії та ЗТГ не є тотожними, а використання лише абсолютної ваги тіла при народженні (≥ 4000 г) може призводити до помилкової оцінки поширеності надмірного внутрішньоутробного росту в різних популяціях. Таким чином ЗТГ характеризують варіабельність розмірів плода, а не обов'язково патологічний стан [25].

Відсутність національних популяційних досліджень поширеності ЗТГ обмежує можливості оцінки масштабів проблеми та її наслідків в українській популяції. Водночас поширеність ЗТГ, особливості формування надмірного внутрішньоутробного росту та його довгострокові наслідки в різних популяціях, зокрема в Україні, залишаються недостатньо вивченими.

1.2. Фактори ризику народження дитини завеликої до терміну гестації та ранні й віддалені наслідки

Незважаючи на переконливі епідеміологічні дані щодо зв'язку ЗТГ з подальшими кардіометаболічними порушеннями, патофізіологічні механізми цього взаємозв'язку залишаються недостатньо вивченими

У систематичному огляді Woo Baidal JA та співавт. узагальнили докази щодо факторів ризику розвитку ожиріння у дітей, які діють від моменту зачаття до дворічного віку [26]. До найбільш значущих чинників віднесено ожиріння матері до вагітності, надмірну гестаційну прибавку маси тіла, гестаційний цукровий діабет (ЦД), народження дитини з макросомією, прискорений постнатальний ріст, особливості вигодовування та ранні харчові практики. Автори підкреслюють, що профілактика ожиріння повинна розпочинатися ще до народження дитини та охоплювати весь період перших 1000 днів життя.

Сучасні дослідження свідчать, що ожиріння матері є одним із найважливіших чинників ризику народження дитини групи ЗТГ. За даними Poston L та співавт., материнське ожиріння асоціюється не лише з підвищенням ризику макросомії, а й із формуванням довготривалих метаболічних наслідків у потомства, включаючи ожиріння, інсулінорезистентність, метаболічний синдром (МС) та серцево-судинні захворювання (ССЗ) [27]. Важливу роль також відіграє гестаційний ЦД, за якого материнська гіперглікемія спричиняє гіперглікемію та компенсаторну гіперінсулінемію плода, стимулюючи його надмірний ріст відповідно до гіпотези Pedersen. Водночас ця концепція не повністю пояснює всі випадки народження дітей ЗТГ, що свідчить про участь інших метаболічних і плацентарних механізмів [28]. Крім порушень метаболізму глюкози, на постачання та засвоєння поживних речовин плодом впливають фізична активність матері, расово-етнічні особливості, матково-плацентарний кровообіг та транспортні властивості плаценти [29,30]. Також надмірний ріст плода може бути пов'язаний із певними генетичними синдромами [31].

Таким чином, ризик ожиріння починає формуватися ще на етапі внутрішньоутробного розвитку. У проспективному когортному дослідженні Sovio U та співавт. продемонстровано можливість прогнозування народження дітей, ЗТГ, на підставі метаболічних маркерів у сироватці крові матері, що підтверджує перспективність їх використання для ранньої стратифікації ризику надмірного внутрішньоутробного росту плода [32]. Крім того, показано зв'язок між метаболічними порушеннями під час вагітності, функцією плаценти та ризиком народження дітей групи ЗТГ. Зокрема, рівень ангіопетин-подібного білка 4 (ANGPTL4) у плазмі крові матері асоціювався з показниками вуглеводного та ліпідного обміну, функцією плаценти та ризиком народження дитини ЗТГ, що підтверджує важливу роль метаболічних і плацентарних механізмів у формуванні надмірного внутрішньоутробного росту плода [33,34].

Отже фактори ризику народження дітей групи ЗТГ умовно поділяють на материнські (ожиріння, гестаційний цукровий діабет, надмірна прибавка маси

тіла під час вагітності), плацентарні (особливості транспорту поживних речовин, матково-плацентарного кровотоку), фетальні (генетичні особливості) та середовищні.

Плоди та новонароджені групи ЗТГ мають підвищений ризик несприятливих перинатальних наслідків. Серед неонатальних ускладнень найчастіше спостерігаються дисточія плечиків, ушкодження плечового сплетення, переломи ключиці, гіпоглікемія, аспірація меконію, перинатальна асфіксія та перинатальна смертність [35]. Водночас Lorian M. та співавт. (2026) встановили, що пренатальне визначення плода як ЗТГ асоціюється зі збільшенням частоти акушерських утручань без переконливого покращення неонатальних результатів, що свідчить про необхідність виваженого використання критеріїв ЗТГ у клінічній практиці [36].

Особливе значення мають віддалені наслідки надмірного внутрішньоутробного росту. Діти, народжені ЗТГ, мають підвищений ризик розвитку несприятливих віддалених наслідків, зокрема ожиріння, ЦД 2 типу, бронхіальної астми, ранніх ССЗ, а також деяких форм злоякісних новоутворень у подальшому житті [37.] У систематичному огляді та метааналізі Zhang Y та співавт., що включив 42 дослідження та 841 325 учасників, показано, що народження ЗТГ асоціюється з підвищеним ризиком ожиріння (ВШ=1,44), ЦД 1 типу (ВШ=1,28), артеріальної гіпертензії (ВШ=1,23) та МС (ВШ=1,43) [4].

Результати когортних досліджень підтверджують зв'язок між надмірним внутрішньоутробним ростом і подальшим розвитком ожиріння. Так, Pan FX та співавт. продемонстрували підвищений ризик ожиріння у дітей віком до трьох років, народжених із макросомією [38], тоді як Turner S та співавт. показали, що більші розміри плода в антенатальному періоді асоціюються з підвищеним ризиком ожиріння у віці п'яти років і можуть бути раннім предиктором несприятливих кардіометаболічних наслідків у дитячому віці [39]. Подібні результати отримані також в іншому дослідженні Zhang Y та співавт., де народження дитини групи ЗТГ було пов'язане з підвищеним ризиком надлишкової ваги тіла у віці 3–8 років. Автори підкреслюють необхідність

раннього моніторингу фізичного розвитку дітей, народжених ЗТГ, з метою своєчасного виявлення та запобіганню ожирінню [40].

У оглядовій статті Hong YH та Lee JE також показано, що діти, народжені ЗТГ, мають підвищений ризик надмірної ваги тіла, ожиріння, інсулінорезистентності, ЦД 2 типу, МС та ССЗ у подальшому житті. Автори пов'язують ці наслідки з процесами внутрішньоутробного метаболічного програмування, материнським ожирінням, гестаційним ЦД та особливостями постнатального росту [41]. У когортному дослідженні Broccoli S та співавт. встановлено, що прискорений набір ваги тіла в перші роки життя асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ожиріння у віці 5 років [42]. Отримані результати підтверджують, що ранні траєкторії росту є важливими предикторами подальших кардіометаболічних порушень та ожиріння.

Таким чином, результати сучасних досліджень свідчать, що народження дитини ЗТГ є наслідком складної взаємодії метаболічних, плацентарних, генетичних та середовищних чинників, серед яких провідну роль відіграють материнське ожиріння, гестаційний ЦД і порушення плацентарного транспорту поживних речовин. Накопичені докази підтверджують, що надмірний внутрішньоутробний ріст плода асоціюється не лише з підвищеним ризиком несприятливих перинатальних наслідків, але й із формуванням довготривалих кардіометаболічних порушень, включаючи ожиріння, інсулінорезистентність, ЦД та МС. Встановлений зв'язок між народженням дітей групи ЗГВ та несприятливими траєкторіями постнатального росту підтверджує концепцію внутрішньоутробного метаболічного програмування та підкреслює важливість ранньої ідентифікації факторів ризику, своєчасної профілактики й довготривалого моніторингу цієї категорії дітей.

1.3. Метаболічне програмування та формування ризику ожиріння в наступних поколіннях: сучасні уявлення про механізми

Особливу увагу останніми роками привертає концепція внутрішньоутробного та раннього постнатального програмування здоров'я

(Developmental Origins of Health and Disease, DOHaD), відповідно до якої ризик розвитку кардіометаболічних захворювань формується ще до народження дитини [43].

У когортному дослідженні Yu B та співавт. вивчали вплив співвідношення моноцитів до холестерину ліпопротеїдів високої щільності (monocyte-to-HDL cholesterol ratio, MHR) у вагітних на ризик народження дітей ЗТГ [44]. Автори встановили, що підвищені значення даного показника у матері асоціюються зі зростанням частоти народження дітей ЗТГ. Дослідження підтверджує сучасні уявлення про те, що формування фенотипу ЗТГ є наслідком складної взаємодії метаболічних, запальних та плацентарних механізмів і не обмежується лише порушеннями вуглеводного обміну.

Одним із ключових механізмів, що може поєднувати надмірний внутрішньоутробний ріст із подальшими кардіометаболічними порушеннями, є дисбаланс між прооксидантними та антиоксидантними системами. Оксидативний стрес здатний впливати на функцію ендотелію, чутливість тканин до інсуліну, активність запальних шляхів та формування судинного фенотипу дитини. У дітей із ожирінням та інсулінорезистентністю оксидативний стрес і запалення розглядаються як взаємопов'язані процеси, що підтримують метаболічні порушення та можуть впливати на секрецію інсуліну [45].

Додаткові докази участі оксидативного стресу в механізмах метаболічного програмування дітей, народжених ЗТГ, отримані в дослідженні Carrasco-Wong I та співавт. [46]. Автори продемонстрували, що ендотеліальні клітини пупкових артерій новонароджених групи ЗТГ характеризуються підвищеною експресією генів антиоксидантного захисту та більшою антиоксидантною ефективністю порівняно з новонародженими, які мали вагу тіла, відповідну ГВ. Виявлені зміни розглядаються як адаптивна відповідь на умови внутрішньоутробного метаболічного перевантаження та підвищене утворення активних форм кисню. Отже у дітей групи ЗТГ вже при народженні

існують молекулярні ознаки змін ендотеліальної та антиоксидантної систем, що може бути біологічною основою подальшого метаболічного програмування.

Останніми роками як один із перспективних механізмів метаболічного програмування розглядається аутофагія — еволюційно консервативний процес внутрішньоклітинної деградації та оновлення пошкоджених органел і білків [47]. Показано, що оксидативний стрес, порушення мітохондріальної функції та зміни метаболізму поживних речовин є важливими регуляторами аутофагічних процесів [48,49]. У дослідженні Künstle N та співавт. продемонстровано відмінності рівнів маркерів аутофагії залежно від особливостей внутрішньоутробного розвитку та ГВ, що підтверджує участь аутофагії в механізмах ранньої адаптації та метаболічного програмування плода [50].

Малоновий діальдегід (МДА) є одним із найбільш поширених біохімічних маркерів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Підвищення його рівня відображає ушкодження клітинних мембран внаслідок дії активних форм кисню та може бути ознакою посилення оксидативного стресу [51-53]. У дітей з ожирінням підвищені концентрації МДА асоціюються з несприятливим ліпідним профілем, запаленням та вищим кардіометаболічним ризиком. Зокрема, у дослідженні Yilmaz FM та співавт. у дітей з ожирінням рівні МДА, сприйнятливість ліпідів до окиснення та високочутливого СРБ були достовірно вищими порівняно з контрольною групою, а показники оксидативного стресу позитивно корелювали з масово-ростовим індексом (МРІ) [54].

У контексті дітей ЗТГ підвищення рівня МДА може розглядатися як можливий прояв раннього метаболічного програмування, коли надмірне внутрішньоутробне надходження глюкози, ліпідів та інших нутрієнтів формує схильність до посиленого ПОЛ. Це особливо важливо, оскільки надмірний ріст плода не завжди означає лише збільшення маси тіла, а може відображати зміну композиції тіла, зокрема збільшення жирової маси, що в подальшому сприяє інсулінорезистентності та хронічному низькоінтенсивному запаленню (також відоме як метаболічне запалення).

Сіалові кислоти є термінальними моносахаридними залишками гліканових ланцюгів глікопротеїнів, гліколіпідів клітинних мембран та плазмових білків. Вони відіграють важливу роль у міжклітинній взаємодії, регуляції імунної відповіді, клітинній адгезії, підтриманні структурної стабільності клітинних мембран та захисті глікопротеїнів від передчасної деградації [55,56]. Концентрація сіалових кислот у крові може підвищуватися при активації запальної відповіді, оксидативному стресі, ендотеліальній дисфункції та порушеннях сіалювання глікопротеїнів, що зумовлює їх розгляд як перспективних біомаркерів кардіометаболічних захворювань і серцево-судинного ризику [57].

Підвищення рівня загальних сіалових кислот асоціюється з розвитком атеросклерозу, ЦД 2 типу, МС та ССЗ. У низці досліджень встановлено позитивний зв'язок між концентрацією сіалових кислот, МРІ, інсулінорезистентністю, рівнем тригліцеридів та маркерами системного запалення, зокрема С-реактивним білком, що свідчить про потенційну роль сіалових кислот як біомаркера кардіометаболічного ризику [58]. Вважається, що підвищення рівня сіалових кислот відображає інтенсивність запальної відповіді та ступінь ушкодження судинного ендотелію.

У дітей з ожирінням підвищення концентрації сіалових кислот розглядається як потенційний біомаркер системного запалення, ендотеліальної дисфункції та раннього кардіометаболічного ризику [59,60].

У дітей, народжених ЗТГ, зміни концентрації сіалових кислот можуть відображати не лише оксидативний стрес, а й більш тривалі процеси ендотеліальної дисфункції, хронічного низькоінтенсивного запалення та метаболічної адаптації, що супроводжують формування кардіометаболічного ризику [61,62]. Це може бути пов'язано зі змінами структури клітинних мембран, глікозилювання білків, активністю гострофазових реакцій та ремоделюванням судинної стінки.

Незважаючи на наявність даних щодо ролі сіалових кислот при ожирінні та МС, їх значення у процесах внутрішньоутробного метаболічного

програмування та формуванні кардіометаболічного ризику у дітей, народжених ЗТГ, залишається практично не вивченим. Аналіз взаємозв'язків між рівнями сіалових кислот, показниками оксидативного стресу та генетичними факторами може сприяти кращому розумінню механізмів раннього розвитку метаболічних порушень у цієї категорії дітей.

Важливим є те, що надмірний внутрішньоутробний ріст не завжди супроводжується однаковими метаболічними змінами у всіх дітей. Частина новонароджених групи ЗГВ може бути конституційно великою без виражених метаболічних порушень, тоді як інші діти мають ознаки внутрішньоутробного метаболічного перевантаження. Тому поєднане визначення нітратів/нітритів, МДА та сіалових кислот може мати значення для глибшої характеристики раннього фенотипу метаболічного програмування.

Додатковим підтвердженням ролі раннього метаболічного програмування є результати Huang R та співавт., які продемонстрували особливості регуляції адипонектину та лептину у дітей, народжених ЗТГ. Автори припускають, що порушення формування взаємозв'язку між жировою тканиною та адипонектином може бути одним із ранніх механізмів подальшого розвитку метаболічних розладів [63].

Важливу роль у формуванні внутрішньоутробного метаболічного програмування відіграє система оксиду азоту (NO). За даними Krause BJ та співавт., NO є одним із ключових регуляторів плацентарного кровотоку, транспорту кисню та поживних речовин до плода [64]. Автори підкреслюють, що активність eNOS регулюється складною мережею механочутливих, епігенетичних і посттрансляційних механізмів, які визначають особливості фетоплацентарного кровообігу та можуть брати участь у формуванні кардіометаболічного ризику в подальшому житті. Стабільні метаболіти NO – нітрити та нітрати – використовуються як непрямі показники активності NO-системи [65]. За умов метаболічного стресу, гіперглікемії, гіперінсулінемії та надлишкового утворення активних форм кисню біодоступність NO може знижуватися, що сприяє ендотеліальній дисфункції [66]. У дітей і дорослих з

ожирінням зменшення біодоступності NO розглядається як один із ранніх механізмів розвитку судинних порушень та атерогенезу [67]. Численні дослідження з використанням ендотеліальних клітин пуповинної вени та пуповинних артерій були спрямовані не лише на вивчення функції плаценти, а й на дослідження фундаментальних механізмів функціонування судинного ендотелію. Це свідчить про важливий внесок фетоплацентарної судинної системи у формування сучасних уявлень про фізіологію та патофізіологію ендотелію [68].

Сучасні дані свідчать, що регуляція eNOS здійснюється складною взаємопов'язаною мережею механізмів, яка охоплює механочутливі сигнальні шляхи [69], епігенетичну регуляцію [70], посттрансляційні модифікації ферменту [71], доступність його субстратів і кофакторів, а також функціонування системи L-аргінін–NO [72]. Ендотеліальні клітини артеріальної та венозної ланок фетоплацентарного кровообігу відрізняються за транскриптомними й епігеномними характеристиками, що може зумовлювати судинно-специфічні особливості регуляції NOS3 та біодоступності NO у плода [73].

Дані щодо стану NO-системи саме у новонароджених групи ЗТГ залишаються обмеженими. У дослідженні Dellee U та співавт. було проаналізовано експресію синтаз NO та ферментів системи окисно-відновного балансу в пупкових артеріях новонароджених, народжених замалими, відповідними та зavelикими для ГВ [74]. Автори не виявили достовірних відмінностей експресії eNOS та ферментів, що регулюють окисно-відновний баланс, між групами, що свідчить про відсутність явних ознак ендотеліальної дисфункції на рівні пупкових артерій при народженні. Водночас ці результати не виключають можливості функціональних змін NO-метаболізму в постнатальному періоді, особливо за умов швидкого росту, зміни харчування, становлення ниркової регуляції та формування метаболічного фенотипу дитини.

Таким чином, сучасні наукові дані свідчать, що надмірний внутрішньоутробний ріст плода є не лише наслідком порушень метаболічного середовища вагітності, але й важливим чинником формування довготривалих кардіометаболічних ризиків у потомства. Одними з ключових патогенетичних ланок цих процесів розглядаються оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, порушення регуляції системи оксиду азоту, зміни процесів аутофагії та запально-метаболічних сигнальних шляхів.

Разом із тим патофізіологічні механізми, що лежать в основі метаболічного програмування дітей групи ЗТГ, залишаються недостатньо вивченими. Особливо обмеженими є дані щодо ролі метаболітів оксиду азоту (нітратів і нітритів), показників ПОЛ, зокрема МДА, а також сіалових кислот як потенційних маркерів ендотеліальної активації, оксидативного стресу та формування кардіометаболічного ризику в ранньому віці. Недостатньо дослідженими залишаються зв'язки між цими біомаркерами, генетичними особливостями дитини, траєкторіями постнатального росту та віддаленими наслідками для здоров'я.

У зв'язку з цим актуальними є подальші комплексні клініко-лабораторні та молекулярно-генетичні дослідження, спрямовані на вивчення механізмів метаболічного програмування у дітей, народжених ЗТГ. Такі дослідження можуть сприяти ідентифікації ранніх біомаркерів несприятливих метаболічних змін, удосконаленню підходів до прогнозування кардіометаболічних порушень та розробці ефективних профілактичних стратегій, спрямованих на збереження здоров'я дітей упродовж подальшого життя.

1.4. Сучасні дані щодо асоціації поліморфізму гена рецептора вітаміну Д (VDR) та гена ендотеліальної NO-синтази (NOS3) з метаболічними наслідками у дітей

Останніми роками значна увага приділяється вивченню генетичних чинників, які можуть модифікувати ризик розвитку ожиріння, МС та ССЗ. Відповідно до концепції внутрішньоутробного метаболічного програмування,

схильність до кардіометаболічних порушень формується внаслідок взаємодії факторів навколишнього середовища та генетичних особливостей організму [1].

Показано, що антропометричні та метаболічні характеристики відрізняються за ступенем спадковості [75]. Генетичні асоціативні дослідження виявили низку генетичних варіантів, пов'язаних із цими ознаками, однак частка спадковості, яку вони пояснюють, залишається відносно невеликою [76,77]. Ефекти батьківського походження, а також статевоспецифічні батьківські впливи описані для антропометричних показників, секреції інсуліну та рівнів холестерину [78-81].

Причини відмінностей між антропометричними та метаболічними характеристиками щодо міжпоколінної передачі ризику залишаються недостатньо з'ясованими. Одним із можливих пояснень є теорія життєвого циклу (*life-course theory*), відповідно до якої роль батьків у розподілі ресурсів між ростом, підтриманням життєдіяльності, репродукцією та імунним захистом змінюється протягом життя потомства [5]. Метаболічні характеристики, пов'язані з регуляцією енергетичного обміну можуть перебувати під більш вираженим впливом механізмів батьківського походження, тоді як антропометричні показники значною мірою визначаються сумарною дією численних генетичних і середовищних факторів [5].

Впливи на ранніх етапах життя здатні визначати особливості метаболічного програмування організму та підвищувати ризик кардіометаболічних порушень у подальшому житті. У зв'язку з цим особливий інтерес викликають ген рецептора вітаміну Д (*VDR*) та ген *NOS3*, які беруть участь у регуляції енергетичного обміну, процесів запалення, оксидативного стресу та функції ендотелію [82].

Серед численних факторів кардіометаболічного ризику, поряд з ожирінням, ЦД, артеріальною гіпертензією, дисліпідемією, тютюнопалінням, особливостями харчування та недостатньою фізичною активністю, все більша увага приділяється дефіциту вітаміну Д [83-85].

Дефіцит вітаміну Д розглядається як одна з актуальних проблем громадського здоров'я та часто характеризується як «прихована пандемія». Його поширеність серед дітей і дорослих у різних країнах світу становить від 30 % до 93 % [86]. За даними епідеміологічних досліджень, серед дітей та підлітків країн Азії частота дефіциту вітаміну Д коливається від 10 % до 80 %, незважаючи на достатню інсоляцію в багатьох регіонах [87]. Низка досліджень продемонструвала вищу поширеність дефіциту вітаміну Д серед осіб жіночої статі [88-90].

Вітамін Д бере участь у регуляції ССС шляхом пригнічення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та стимуляції експресії eNOS3, що сприяє підвищенню біодоступності NO та покращенню функції ендотелію [91,92]. Вітамін Д має прямий вплив на судинні клітини та регуляцію кальцієвого обміну [93,94]. Через вплив на гладеньком'язові клітини судин дефіцит вітаміну Д порушує судинний гомеостаз і знижує еластичність артерій, підвищуючи ризик атеросклерозу [95-97].

Зі зниженням рівня 25(OH)D асоціюються ожиріння, абдомінальне ожиріння, артеріальна гіпертензія, гіпертригліцеридемія, низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності, інсулінорезистентність і МС [98-100], що підкреслює його роль у розвитку МС. Основними патофізіологічними процесами є його вплив на ліпідний обмін, процеси адипогенезу, секрецію інсуліну та чутливість тканин до нього [101,102].

Дефіцит вітаміну Д асоціюється з підвищенням експресії прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-6, TNF- α), активацією NF- κ B-залежних сигнальних шляхів, розвитком інсулінорезистентності та оксидативного стресу [103,10]. Крім того, 1,25(OH) $_2$ D пригнічує дозрівання дендритних клітин і зменшує секрецію інтерлейкіну-12, інтерлейкіну-2, інтерферону- γ та фактору некрозу пухлини- α (TNF- α), які беруть участь у розвитку запалення та руйнуванні β -клітин, що врешті сприяє розвитку інсулінорезистентності [105,106].

У дітей низькі концентрації 25(OH)D також пов'язані з гіпоглікемією натще [107-110], зі збільшенням ІМР, окружності талії [111-113], підвищенням

рівнів тригліцеридів [114-116], інсуліну [117-119] та показників інсулінорезистентності [120-124].

Рівні вітаміну Д та інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1) тісно взаємопов'язані. Підвищення концентрації вітаміну Д супроводжується зростанням рівня IGF-1, який, у свою чергу, стимулює синтез активної форми вітаміну Д через активацію CYP27B1 [125]. Крім участі в регуляції росту, IGF-1 відіграє важливу роль у контролі глікемії, ліпідного обміну та формуванні метаболічного синдрому [126].

Українськими вченими показано високу поширеність дефіциту 25(OH)D у підлітків жіночої статі із синдромом полікістозних яєчників, який асоціювалася з ожирінням [127].

Встановлено, що генетичні чинники можуть пояснювати від 23 % до 80 % варіабельності концентрації вітаміну Д у сироватці крові, що підтверджено результатами близнюкових досліджень [128].

Важливу роль у реалізації біологічних ефектів вітаміну Д відіграє його ген, через який регулюється експресія приблизно 3 % геному людини [129]. Геномні ефекти активної форми вітаміну Д – 1,25-дигідроксिवітаміну Д₃ [1,25(OH)₂D₃] – реалізуються через рецептор вітаміну Д, який належить до надродини стероїдних ядерних рецепторів і функціонує як ліганд-залежний транскрипційний фактор [130,131]. Ген *VDR* локалізований на довгому плечі 12-ї хромосоми (12q13.11), складається з 11 екзонів і кодує ядерний рецептор, який регулює експресію понад 1000 генів, залучених до процесів кальцій-фосфорного обміну, клітинної проліферації, диференціювання, імунної відповіді та енергетичного метаболізму [132].

Після зв'язування з 1,25(OH)₂D₃ рецептор *VDR* утворює гетеродимер із рецептором ретиноїдного X (RXR), який взаємодіє з елементами відповіді на вітамін Д у промоторних ділянках генів-мішеней, регулюючи їх транскрипцію [131]. Divanoglou N та співавт. припустили, що епігенетичні модифікації *VDR* регулюють перетворення вітаміну Д через систему CYP450, впливаючи таким чином на концентрацію 25(OH)D [133]. Завдяки цьому система вітаміну Д бере

участь у контролі численних фізіологічних процесів, включаючи регуляцію кальцієвого гомеостазу, імунної відповіді, секрецію інсуліну, функцію ендотелію та метаболізм жирової тканини [134]. Генетичні зміни в гені *VDR* можуть призводити до порушень активації генів, проліферації та диференціації клітин, кальцієвого гомеостазу та інших біологічних процесів [135].

VDR експресується не лише в класичних органах-мішенях вітаміну Д (кісткова тканина, кишечник, нирки), але й у β -клітинах підшлункової залози, кардіоміоцитах, ендотеліальних клітинах судин, адипоцитах, клітинах імунної системи та скелетних м'язах, що свідчить про його багатогранну роль у підтриманні метаболічного гомеостазу [136-138].

Рівень вітаміну Д та експресія рецептора вітаміну Д перебувають у тісному взаємозв'язку. Встановлено, що експресія гена *VDR* модулюється як концентрацією вітаміну Д, так і епігенетичними механізмами регуляції. Зокрема, показано участь вітаміну Д у регуляції експресії генів через вплив на функціонування мікроРНК [139-141]. За таких умов дефіцит вітаміну Д може супроводжуватися зниженням експресії *VDR*, що призводить до ослаблення клітинних відповідей на його біологічну дію та сприяє розвитку метаболічних порушень.

Одним із можливих механізмів впливу рецептора вітаміну Д на метаболічний статус є регуляція оксидативного стресу та запальної відповіді. Активація сигнального шляху *VDR* пригнічує NF- κ B-залежну експресію прозапальних генів, зменшує продукцію TNF- α , IL-1 β та IL-6, а також посилює антиоксидантний захист шляхом активації Nrf2-залежних механізмів і регуляції експресії ферментів антиоксидантної системи [142,143].

Вітамін Д через взаємодію з *VDR* може регулювати активність eNOS3 на транскрипційному та посттранскрипційному рівнях, що призводить до підвищення рівня NO. Такий оксидативний стрес спричиняє ендотеліальну дисфункцію через вазоконстрикцію та активацію ренін-ангіотензинової системи в судинах [144].

На сьогодні найбільш дослідженим поліморфізмом гена *VDR* є *FokI* (rs2228570), *BsmI* (rs1544410), *ApaI* (rs7975232) та *TaqI* (rs731236). Встановлено, що окремі варіанти цих поліморфізмів можуть впливати на експресію рецептора *VDR*, його функціональну активність та чутливість тканин до вітаміну Д [145,146].

У цілому генетична варіабельність *VDR* може впливати на ризик розвитку серцево-судинних і метаболічних захворювань через порушення сигналізації вітаміну Д, зміни судинного ремоделювання, дисрегуляцію запальних реакцій та посилення оксидативного стресу [147,148]. Водночас результати досліджень щодо окремих поліморфізмів залишаються суперечливими, що може бути пов'язано з етнічними особливостями популяцій, впливом факторів навколишнього середовища та складністю генетичних механізмів розвитку кардіометаболічної патології [149].

Останні дослідження підкреслюють важливість статевих відмінностей у патофізіології ССЗ, зокрема різну роль запальних механізмів у чоловіків і жінок [150-152]. Значення запалення у розвитку кардіометаболічної патології підтверджується також даними щодо асоціації поліморфізму гена *VDR* з низкою поширених захворювань. Зокрема, встановлено зв'язок окремих варіантів *VDR* із розвитком есенціальної артеріальної гіпертензії [153,154], остеопорозу [155], ЦД 2 типу [156], а також різні аутоімунні стани, включаючи розсіяний склероз [157] і системний червоний вовчак [158]. Це свідчить про важливу роль системи вітаміну Д та *VDR* у регуляції імунної відповіді, запалення та формуванні кардіометаболічного ризику.

Водночас у роботі Ferrer-Suay S та співавт. не виявлено статистично значущих асоціацій між поліморфізмом *TaqI* гена *VDR* та будь-якими з оцінюваних параметрів: рутинних біохімічних досліджень, сироваткові рівні інтерлейкіну-6, фактору некрозу пухлини- α , інтерферону- γ , 8-ізопростагландину F2 α та нітратів [159].

Не менш важливе значення має ген *NOS3*, який кодує ендотеліальну eNOS – ключовий фермент синтезу NO. Оксид азоту є одним із головних

регуляторів судинного тону, забезпечує підтримання нормальної функції ендотелію, пригнічує агрегацію тромбоцитів та бере участь у контролі клітинного метаболізму [160]. Поліморфізм гена *NOS3*, зокрема G894T (Glu298Asp, rs1799983), асоціюються зі змінами синтезу та біодоступності NO, порушенням ендотеліальної функції й судинного тону та підвищеним ризиком артеріальної гіпертензії і пов'язаних з ендотеліальною дисфункцією ускладнень вагітності, зокрема прееклампсії [161-163].

Поліморфізм гена *NOS3* можуть впливати на активність ферменту eNOS та рівень продукції NO. Найбільш дослідженим є поліморфізм rs1799983 (G894T), який асоціюється зі змінами судинної реактивності, ризиком ССЗ, порушеннями метаболізму глюкози та особливостями адаптації новонароджених [164,165]. Показано, що порушення функції системи eNOS/NO супроводжується посиленням оксидативного стресу, активацією прозапальних сигнальних шляхів та розвитком хронічного низькоінтенсивного запалення [166].

Особливий інтерес становить взаємозв'язок між системами *VDR* та *NOS3*. Експериментальні дослідження продемонстрували, що активація рецептора вітаміну Д стимулює експресію eNOS та підвищує продукцію NO. Натомість дефіцит вітаміну Д або зниження функціональної активності *VDR* можуть супроводжуватися зменшенням біодоступності NO, посиленням оксидативного стресу та прогресуванням ендотеліальної дисфункції [167,168]. Таким чином, поліморфізм генів *VDR* та *NOS3* можуть брати участь у формуванні спільних патогенетичних механізмів, пов'язаних із розвитком ожиріння та кардіометаболічних порушень.

Незважаючи на значний обсяг накопичених даних, роль поліморфізму *VDR* та *NOS3* у формуванні метаболічного програмування дітей, народжених ЗТГ, залишається недостатньо вивченою. Особливо обмеженими є відомості щодо їх зв'язку з показниками оксидативного стресу, метаболітами оксиду азоту, рівнем МДА та сіалових кислот у ранньому віці. Подальші дослідження у цьому напрямку можуть сприяти кращому розумінню механізмів формування

кардіометаболічного ризику та визначенню нових підходів до його ранньої профілактики.

1.5. Прогнозування ризику розвитку надмірної ваги тіла й ожиріння та сучасні підходи до їх запобігання

Стрімке зростання поширеності надмірної ваги тіла й ожиріння серед дітей обумовило зміну парадигми сучасної профілактичної медицини від лікування вже сформованого захворювання до раннього прогнозування індивідуального ризику його розвитку. На сьогодні основною концепцією профілактики дитячого ожиріння є виявлення дітей високого ризику ще до появи клінічних проявів із подальшим проведенням персоналізованих профілактичних заходів. Саме тому створення моделей прогнозування розглядається як один із найбільш перспективних напрямків сучасної педіатрії та превентивної медицини.

Це пов'язано з тим, що надмірна вага та ожиріння у дітей формуються задовго до появи клінічно очевидних змін МРІ, а ключові патогенетичні механізми закладаються ще у прекоцепційному періоді, під час вагітності та впродовж перших 1000 днів життя [169]. Саме тому сучасні моделі прогнозування ризику ожиріння мають враховувати не лише антропометричні показники дитини, а й материнські, перинатальні, сімейні, поведінкові, соціальні та, за можливості, молекулярно-біологічні чинники.

За даними систематичного огляду Gou H та співавт. (2024), опубліковані моделі прогнозування надмірної ваги тіла та ожиріння у дітей і підлітків суттєво відрізняються за набором предикторів, віком первинної оцінки, статистичними методами та прогностичною точністю [170]. Найчастіше до них включають МРІ матері, гестаційний приріст маси тіла, наявність ЦД або гестаційного діабету, куріння під час вагітності, вагу тіла при народженні, ГВ, стать дитини, швидкість постнатального росту, тривалість грудного вигодовування, час введення прикорму, МРІ батьків, сімейний анамнез

ожиріння, рівень фізичної активності, харчову поведінку та соціально-економічні характеристики родини [171].

Одними з перших практично орієнтованих моделей були алгоритми, побудовані на основі великих когорт новонароджених. Morandi A та співавт. запропонували модель оцінки ризику ожиріння вже при народженні, використовуючи рутинно доступні показники: МРІ батьків, вагу тіла при народженні, гестаційний приріст маси тіла матері, куріння під час вагітності, професійний статус матері та кількість членів родини [172]. Важливим висновком цієї роботи було те, що включення відомих генетичних варіантів мало лише обмежену додаткову прогностичну цінність порівняно з клініко-анамнестичними чинниками. Це засвідчило, що на практичному рівні генетичні маркери доцільно розглядати не як самостійний інструмент прогнозування, а як компонент комплексної моделі ризику.

У систематичному огляді Ewington L та співавт. проаналізовано сучасні багатофакторні моделі прогнозування макросомії та народження дітей, ЗТГ. Автори дійшли висновку, що більшість наявних моделей демонструють помірну прогностичну точність, а їхня ефективність значною мірою залежить від включення таких чинників, як МРІ матері до вагітності, гестаційна прибавка ваги тіла, наявність ЦД, попереднє народження великої дитини та ультразвукові фетометричні показники. Водночас автори наголошують на необхідності розробки та зовнішньої валідації більш точних прогностичних моделей для своєчасної ідентифікації вагітностей із високим ризиком надмірного внутрішньоутробного росту плода [173].

Важливий внесок у розвиток прогнозування зробили дослідження на основі Northern Finland Birth Cohort. Graversen L та співавт. розробили моделі прогнозування підліткового та дорослого ожиріння з використанням ранніх антропометричних показників, зокрема МРІ матері, ваги тіла при народженні та МРІ дитини у дошкільному віці [174]. Перевагою цієї моделі була її простота та можливість використання показників, які зазвичай доступні під час профілактичних оглядів дитини. Водночас її обмеженням є те, що модель

недостатньо враховує біохімічні, поведінкові та соціальні фактори, які можуть модифікувати ризик ожиріння в різних популяціях.

Подальші дослідження показали, що точність прогнозування зростає при повторній оцінці дитини у різні вікові періоди. У дослідженні Ziauddeen N та співавт. було показано, що використання материнських і ранніх життєвих факторів дозволяє ідентифікувати дітей із підвищеним ризиком надмірної ваги тіла, однак більшість моделей потребує зовнішньої валідації та не завжди може бути безпосередньо перенесена в інші системи охорони здоров'я [175]. У пізнішій роботі цієї групи авторів було продемонстровано можливість прогнозування надмірної ваги тіла у віці 10–11 років на основі даних, отриманих у 4–5 років, що підкреслює значення ранніх траєкторій росту як одного з найстабільніших предикторів подальшого ожиріння [169].

За останні роки відбувся перехід від статичних до динамічних моделей прогнозування. Статичні моделі оцінюють ризик лише в одній часовій точці, наприклад під час народження або у віці одного року, тоді як динамічні алгоритми дозволяють переглядати індивідуальний прогноз після кожного нового клінічного обстеження. Такий підхід враховує зміни антропометричних показників, особливостей харчування, способу життя та лабораторних маркерів у процесі росту дитини. Саме розвиток динамічних моделей сьогодні визначається одним із пріоритетних напрямків міжнародних досліджень у межах консорціуму EndObesity [176].

Сучасні когортні моделі, зокрема дослідження Huizing ANJ та співавт. на основі когорти Generation R, підтверджують доцільність динамічного підходу до прогнозування [177]. Автори розробили окремі моделі для віку 3 місяці, 2, 4 та 6 років для прогнозування ожиріння у 10–14 років. Було показано, що прогностична здатність моделей покращується з віком дитини, коли стають доступними дані про фактичну траєкторію росту, харчову поведінку та соціальне середовище. Це свідчить, що прогнозування ризику ожиріння не повинно бути одноразовим процесом, а має здійснюватися декілька разів – від народження до раннього дитинства.

На сучасному етапі найбільш перспективними вважаються багатокомпонентні динамічні моделі, що поєднують клінічні, перинатальні, антропометричні, поведінкові та соціальні показники. Консорціум EndObesity наголошує, що перші 1000 днів життя є критичним періодом для прогнозування та профілактики ожиріння, а моделі ризику мають враховувати вплив сімейного способу життя, харчування матері, гестаційного приросту ваги тіла, характеру вигодовування дитини, раннього набору ваги та соціальних детермінант здоров'я [8]. Такий підхід дозволяє не лише визначити групу ризику, а й обрати індивідуалізовану профілактичну стратегію.

Окремим напрямом є моделі, побудовані на основі електронних медичних записів. Gupta M та співавт. показали, що алгоритми глибокого навчання (підрозділ штучного інтелекту) можуть прогнозувати ризик ожиріння у дітей на основі рутинно зібраних даних електронної медичної документації [178]. Перевагою такого підходу є можливість його інтеграції в клінічні інформаційні системи та автоматизованого використання на основі рутинно зібраних даних без необхідності проведення додаткових витратних лабораторно-інструментальних обстежень. Водночас ефективне застосування таких моделей потребує стандартизованих баз даних, високої якості кодування антропометричних і клінічних показників, а також достатньої клінічної інтерпретації результатів роботи алгоритмів. Обмежена інтерпретація моделей глибокого навчання залишається одним із чинників, що стримує їх широке впровадження у клінічну практику через недостатню довіру лікарів до отриманих прогнозів.

Попри значний прогрес, більшість існуючих моделей має низку обмежень. По-перше, вони часто розроблені на окремих етнічних або соціально-економічних популяціях, що знижує їх універсальність. По-друге, не всі моделі проходять незалежну зовнішню валідацію. По-третє, у багатьох алгоритмах недостатньо враховано дітей, народжених ЗТГ, хоча саме ця група має підвищений ризик прискореного постнатального росту, інсулінорезистентності та подальшого розвитку метаболічних порушень. По-

четверте, молекулярно-генетичні, епігенетичні та біохімічні маркери поки що в поодиноких випадках інтегруються у практичні клінічні моделі, хоча саме вони можуть підвищити точність персоналізованого прогнозу.

Таким чином, сучасні моделі прогнозування ризику ожиріння еволюціонували від простих антропометричних шкал до багатофакторних динамічних алгоритмів, що враховують дані від преконцепційного періоду до раннього дитинства. Найбільшу практичну цінність мають моделі, які використовують рутинні доступні клінічні дані, але водночас дозволяють багаторазово переглядати ризик у процесі росту дитини. Перспективним напрямом є створення персоналізованих моделей для окремих груп високого ризику, зокрема дітей, народжених ЗТГ, із включенням показників раннього фізичного розвитку, біохімічних маркерів, оксидативного стресу та поліморфізму генів, залучених до регуляції метаболізму.

Висновки до розділу 1

Аналіз сучасних наукових даних свідчить, що народження дітей ЗТГ, є важливою медико-соціальною проблемою, поширеність якої зростає паралельно зі збільшенням частоти материнського ожиріння, гестаційного ЦД та інших метаболічних порушень. Накопичені докази підтверджують, що надмірний внутрішньоутробний ріст плода асоціюється не лише з підвищеним ризиком несприятливих перинатальних наслідків, але й із формуванням довготривалих кардіометаболічних порушень, включаючи ожиріння, інсулінорезистентність, артеріальну гіпертензію, цукровий діабет та МС.

Водночас низка важливих аспектів цієї проблеми залишається недостатньо вивченою. Насамперед потребують подальшого дослідження патофізіологічні механізми метаболічного програмування у передчасно народжених дітей, народжених ЗТГ, роль оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції та генетичних чинників у формуванні несприятливих метаболічних наслідків. Обмеженими залишаються дані щодо прогностичного значення ранніх біомаркерів кардіометаболічного ризику, особливостей їх взаємозв'язку

з траєкторіями постнатального росту та віддаленими наслідками для здоров'я. Недостатньо вивченими є також популяційні особливості метаболічного програмування дітей групи ЗГВ, зокрема в українській популяції. Це обумовлює необхідність проведення подальших комплексних клінічних, лабораторних та молекулярно-генетичних досліджень, спрямованих на уточнення механізмів формування кардіометаболічного ризику та розробку ефективних підходів до його ранньої профілактики.

Сучасні уявлення про внутрішньоутробне метаболічне програмування розглядають перинатальний період як критичний етап формування майбутнього кардіометаболічного здоров'я. Встановлено, що материнські метаболічні порушення, особливості функціонування плаценти, генетичні та епігенетичні фактори можуть впливати на регуляцію енергетичного обміну, процеси запалення, оксидативного стресу та судинної адаптації у потомства. Водночас механізми, які лежать в основі розвитку несприятливих метаболічних наслідків у дітей, народжених ЗТГ, залишаються вивченими недостатньо.

Сучасні дані дозволяють розглядати NO-систему, перекисне окиснення ліпідів і метаболізм глікопротеїнів як взаємопов'язані ланки патогенезу метаболічного програмування у дітей, народжених ЗТГ. Нітрати та нітрити відображають активність системи оксиду азоту й можуть характеризувати стан ендотеліальної регуляції; МДА є маркером інтенсивності ПОЛ; сіалові кислоти можуть відображати запальну та ендотеліальну активацію. Комплексна оцінка цих показників у ранньому віці може сприяти виявленню дітей із підвищеним ризиком формування ожиріння, інсулінорезистентності та інших кардіометаболічних порушень.

Незважаючи на наявність окремих досліджень щодо ролі нітратів, нітритів, МДА та сіалових кислот як маркерів ендотеліальної дисфункції, ПОЛ і системного запалення, дані щодо їх значення у дітей групи ЗТГ є обмеженими та фрагментарними. Недостатньо вивченими залишаються особливості змін цих показників у ранньому віці, їх взаємозв'язок із постнатальними траєкторіями росту та ризиком розвитку ожиріння.

Перспективним напрямком досліджень є вивчення генетичних чинників метаболічного програмування. Поліморфізм генів *VDR* та *NOS3* розглядаються як потенційні модифікатори ризику розвитку ожиріння, інсулінорезистентності, ендотеліальної дисфункції та оксидативного стресу. Водночас результати наявних досліджень залишаються неоднозначними, а дані щодо їх ролі у дітей, народжених ЗТГ, є поодинокими. Особливо бракує відомостей про зв'язок генетичних варіантів *VDR* і *NOS3* з показниками системи NO, рівнями МДА, сіалових кислот та подальшим ризиком розвитку надлишкової ваги тіла й ожиріння.

Таким чином, відсутність комплексних досліджень, присвячених оцінці зв'язків між генетичними факторами, маркерами оксидативного стресу, системою NO та особливостями фізичного розвитку дітей, народжених ЗТГ, визначає актуальність нашого дослідження. Вивчення зазначених механізмів дозволить поглибити розуміння процесів раннього метаболічного програмування, удосконалити підходи до прогнозування кардіометаболічного ризику та розробити ефективні стратегії профілактики ожиріння й пов'язаних із ним захворювань у дітей.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дотримання вимог біоетики

Вставка методи і матеріали. При виконанні дисертаційної роботи були дотримані правила безпеки пацієнтів, збережені права та канони людської гідності, а також морально-етичні норми у відповідності до основних положень GSP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 р.) і Наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р., Етичного кодексу ученого України (2009 р.).

Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 84 від 20 січня 2026 року) засвідчено дотримання морально-етичних норм при проведенні дослідження. В усіх випадках залучення новонароджених дітей.

2.2. Дизайн дослідження та його інформаційна база

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

Методологія і методика дослідження будувалися на засадах Консенсусу з біо- і медичної етики [179] та принципах доказової медицини.

Перший етап дослідження передбачав вивчення етіопатогенетичних механізмів розвитку надмірної ваги тіла та ожиріння у дітей раннього віку, а також сучасних підходів до прогнозування та запобігання даного стану.

Ключовими словами для пошуку необхідної літератури було обрано такі: фізичний розвиток, захворюваність, гемодинаміка, обмін NO, МДА, сіалові

кислоти, поліморфізм генів *VDR (rs731236)* та *NOS3 (rs1799983)*, група ризику, прогнозування, віддалені наслідки, запобігання.

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

Метою *третього етапу* дослідження стало встановлення динаміки народження дітей з вагою ≥ 4000 г та дітей з макросомією (з вагою ≥ 4500 г) у Полтавській області упродовж 2023–2025 років, визначення частоти ранніх несприятливих наслідків у групі дітей ЗТГ порівняно з дітьми ЗТГ, а також встановлення найбільш значущих патологічних станів, асоційованих із народженням дитини ЗТГ.

Для досягнення поставленої мети були визначені такі завдання:

- оцінити частоту перинатальних ускладнень та пологового травматизму у новонароджених ЗТГ;
- проаналізувати частоту гіпоксично-ішемічних станів та асфіксії;
- вивчити особливості порушень вуглеводного обміну;
- оцінити частоту патології серцево-судинної системи;
- дослідити структуру дихальних розладів та потребу в респіраторній підтримці у новонароджених;
- проаналізувати частоту та характер порушень вигодовування;
- визначити найбільш значущі ранні несприятливі наслідки, асоційовані з народженням дітей ЗТГ.

Для встановлення динаміки народження з вагою ≥ 4000 г проведено епідеміологічне дослідження, в яке включено всіх немовлят ($n=17\,474$), які народились упродовж 2023-2025 років у пологових стаціонарах Полтавської області. Інформаційною базою дослідження стали звіти електронної системи охорони здоров'я (ЕСОЗ) за 2023-2025 рр. цих закладів.

На рисунку 2.1 представлено розподіл ваги тіла при народженні серед доношених новонароджених Полтавської області за 2023–2025 роки. Аналіз

гістограми свідчить про наближений до нормального характер розподілу показника, що дало підстави використовувати параметричні методи статистичного аналізу для подальшого дослідження. Основна частина новонароджених мала вагу тіла в межах 2800–3800 г, при цьому найбільша частота спостерігалася в інтервалі 3200–3600 г. Водночас відзначалися поодинокі випадки як низької ваги тіла, так і значної макросомії, що формували крайні значення розподілу.

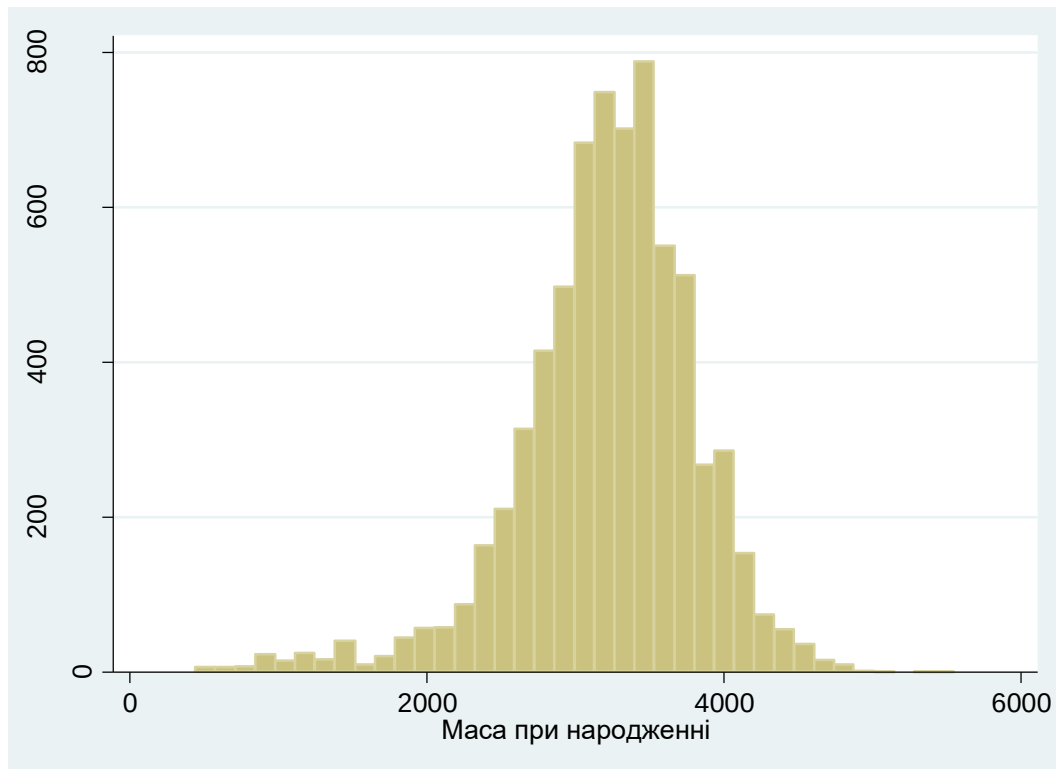


Рисунок 2.1. Розподіл маси тіла при народженні серед новонароджених Полтавської області у 2023–2025 роках

Для визначення частоти ранніх несприятливих наслідків, а також встановлення найбільш значущих патологічних станів, асоційованих із народженням дитини ЗТГ було сформовано дві групи: основну, в яку увійшли діти ЗТГ ($n=498$), і групу порівняння, в яку увійшли немовлята з вагою при народженні в межах 10-90 перцентилі ($n=2\,987$).

Критерії включення дітей у дослідження:

- народження в пологових стаціонарах Полтавської області за 2023-2025 рр. та лікування упродовж раннього неонатального періоду;

- виписані додому;
- наявність в ЕСОЗ повної інформації щодо перебігу раннього неонатального періоду.

Критерії виключення були такими: (1) значні вроджені захворювання; (2) тяжка серцева, печінкова та ниркова дисфункції при народженні; (3) новонароджені з судомами, (4) внутрішньоутробні інфекції, (5) спадкові метаболічні захворюваннями.

Предметом дослідження на даному етапі стали коди діагнозів (за МКХ-10) рубрик:

- P01-P03 Ураження плода та новонародженого», зумовлені ускладненим перебігом вагітності та пологів у матері;
- P12, P13, P14 Пологове ушкодження;
- P20, P21 Внутрішньоутробна гіпоксія та асфіксія при народженні;
- P22 P23, P28 Ураження органів дихання;
- P29 Серцево-судинні розлади, що виникають у перинатальному періоді;
- P70 Транзиторні порушення вуглеводного обміну, специфічні для плода та новонародженого;
- P91 Інші розлади церебрального статусу у новонародженого;
- P92 Проблеми вигодовування новонародженого.

Метою *четвертого етапу* стало встановлення особливостей неонатальної, гемодинамічної, нутритивної адаптації, фізичного розвитку, показників оксидативного стресу, соматичної захворюваності у немовлят, які народилися ЗТГ, протягом першого року життя. Для досягнення мети проведено проспективне дослідження, в яке включено 66 немовлят, які народилися ЗТГ у Полтавській обласній клінічній лікарні імені М.В. Скліфосовського, а в подальшому спостерігалися у центрі катамнестичного спостереження цього закладу.

Інформаційною базою для даного етапу дослідження стали спеціально розроблені анкети, які заповнювали шляхом викопіювання даних із первинних

документів: «Карти розвитку новонародженого» (ф. № 097/о) та «Історії розвитку дитини» (ф. 112/о).

Було сформовано дві групи: в першу групу ввійшли немовлята, які у 9 місяців життя мали показник співвідношення ваги до довжини (вага/довжина) $\geq$ 85 перцентилі або вагу $\geq$ 90 перцентилі ($n=13$), у другу групу – немовлята, в яких показник вага/довжина відповідав 10–85-му перцентилю та/або вага тіла – 10–90 перцентилю ($n=53$).

Фізичний розвиток немовлят оцінювали упродовж перших 9 місяців життя за графіками Фентона і за Z-шкалою показника вага/довжина за стандартами ВООЗ [180]. Розраховували середнє значення перцентилі як для показника ваги тіла й довжини, так і для показника вага/довжина.

У дітей обстежених груп вивчали метаболізм обміну NO, який визначали за рівнем нітратів, нітритів в сечі, та ПОЛ – за рівнем МДА та сіалових кислот в сечі на 2-3 добу життя та у 9 місяців життя.

Особливості ранньої адаптації новонароджених та стан здоров'я в ранньому неонатальному періоді визначали за такими показниками:

- стан новонароджених із оцінкою за шкалою Апгар на 1-5 хвилинах;
- стан гемодинаміки за ехокардіографічними показниками;
- особливості вигодовування, зокрема початок ентерального харчування (ЕХ), застосування часткового парентерального харчування, зокрема інфузію амінокислот, ліпідів;
- частота асфіксії, дихальних розладів, легеневої гіпертензії, артеріальної гіпотензії та синдрому пригнічення.

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

Стан здоров'я упродовж першого року життя вивчали за такими нозологіями: анемія, серцево-судинні захворювання, перинатальне ураження центральної нервової системи (ЦНС), ураження кістково-м'язової системи, рахіт.

Метою *п'ятого етапу* дослідження стало встановлення зв'язку поліморфізму генів *VDR* (rs731236) та *NOS3* (rs1799983) з особливостями перебігу неонатальної адаптації, показниками фізичного розвитку, захворюваністю та метаболічним профілем дітей упродовж першого року життя.

Для доведення зв'язку поліморфізму (rs731236) гена *VDR* з низкою клінічних та метаболічних показників було сформовано дві групи дітей. У першу групу увійшло 30 дітей з ТТ генотипом, у другу групу – 36 дітей з СС або СТ генотипом.

Для доведення зв'язку гену *NOS3* (rs1799983) з аналогічними показниками також було сформовано дві групи. У першу групу увійшли 29 немовлят з GG генотипом, у другу групу – 37 немовлят з ТТ або GT генотипом гену *NOS3*.

На *шостому* етапі дослідження було розроблено прогностичні моделі ризику розвитку надмірної ваги у немовлят у віці 9 місяців та обґрунтовано доцільність впровадження персоналізованої багатокомпонентної сімейно-орієнтованої програми запобігання розвитку надмірної ваги тіла у дітей, народжених ЗТГ.

Завданнями на цьому етапі дослідження стали:

- визначення клініко-анамнестичних, антропометричних, лабораторних та генетичних чинників, асоційованих з розвитком надмірної ваги у немовлят, народжених ЗТГ, протягом першого року життя;
- оцінювання прогностичної значущості виявлених чинників ризику та встановлення їх незалежний внесок у формування надмірної ваги у дітей першого року життя;
- розроблення моделі прогнозування ризику розвитку надмірної ваги у немовлят, народжених ЗТГ;
- обґрунтування алгоритму виявлення немовлят групи підвищеного ризику щодо формування у них надмірної ваги на підставі розроблених прогностичних моделей;

- обґрунтування персоналізованої багатокомпонентної сімейно-орієнтованої програми запобігання розвитку надмірної ваги тіла у дітей, народжених ЗТГ, упродовж першого року життя.

Для цього на підставі результатів, отриманих на III–V етапах дослідження, побудовано прогностичні моделі розвитку надмірної ваги у немовлят 9-місячного віку. Після ідентифікації достовірних предикторів проведено оцінку операційних характеристик кожного прогностичного критерію за допомогою ROC-аналізу.

2.3. Клінічні, інструментальні, лабораторні та генетичні методи дослідження

Методичною основою наукової роботи був комплекс сучасних методів дослідження, адекватних меті та поставленим завданням: системного аналізу, епідеміологічний, клінічний, генетичний, лабораторний, інструментальний, медико-статистичний.

Системний аналіз як метод системного підходу застосовували на всіх етапах дослідження і використовували для вивчення наукових джерел, розробки програми та її етапів, вибору методів дослідження, аналізу всіх аспектів впливу досліджуваних чинників на стан здоров'я та фізичний розвиток немовлят упродовж першого року життя, а також обґрунтування на цій основі алгоритму виявлення немовлят групи підвищеного ризику та багатокомпонентної сімейно-орієнтованої програми запобігання розвитку надмірної ваги тіла у дітей, народжених ЗТГ.

Клінічні методи використовували при обстеженні дітей для оцінювання стану здоров'я дітей відразу після народження та упродовж першого року життя, зокрема, особливостей ранньої неонатальної адаптації, захворюваності та розвитку дитини.

Антропометричні дослідження проводили для оцінювання фізичного розвитку немовлят. Визначення перцентилю ваги тіла за Фентоном і показника

співвідношення ваги до довжини тіла за шкалою BOOЗ розраховували за калькулятором BOOЗ [181].

Інструментальні методи. Оцінювання стану серцевої та церебральної гемодинаміки дослідження току крові проводили за допомогою ультразвукового апарата "LOGIQ Book XP" у режимі «сірої шкали», кольорової та спектральної доплерометрії за загальноприйнятою методикою. Основні показники центральної гемодинаміки – кінцево-діастолічний об'єм (КДО), кінцево-сistolічний об'єм (КСО), фракція викиду (ФВ), фракція скорочення, визначали за формулами, наведеними у посібниках з ехокардіографії [182,183]. У режимі імпульсно-хвильової доплерометрії проводили послідовну локацію середньої мозкової артерій (СМА). Числовими характеристиками артеріального церебрального кровообігу було обрано найбільш поширені й значущі параметри, а саме: $V_{\max}$ (м/с) – максимальна (пікова) швидкість кровотоку під час систоли та $V_{\min}$ (м/с) - мінімальна (кінцева) швидкість кровотоку в діастолу. На базі зазначених параметрів обчислювали відносний показник індекс резистентності Pourcelot (RI): $RI = (V_{\max} - V_{\min})/V_{\max}$.

Нормальними значеннями індексу резистентності ІР вважали $>0,65$ або $<0,8$ у середній церебральній і у передній мозковій артерії [184].

Біохімічні дослідження: у всіх дітей, включених у дослідження, проводили обстеження відповідно до стану дитини та чинних галузевих стандартів МОЗ.

Метаболічний профіль вивчали за рівнями МДА, сіалових кислот, нітратів та нітритів в сечі.

Методика спектрофотометричного визначення концентрації МДА заснована на специфічній реакції МДА із 1-метил-2фениліндолом у суміші метанолу та ацетонітриту з утворенням хромогену (карбоціановий барвний) помаранчевого кольору з максимальним світлопоглинанням на довжині хвилі 586 нм [185].

Методика визначення сіалових кислот у сечі за реакцією з оцтвo-сірчанокислим реактивом (реакція Гесса) заснована на тому, що сіалові

кислоти, які являють собою похідні нейрамінової кислоти, звільняються унаслідок гідролізу глікопротеїдів сечі й утворюють забарвлену сполуку при нагріванні з оцтово-сірчаноокислим реактивом (реакція Гесса). Уміст сіалових кислот визначали за допомогою побудови графіка залежності абсорбції від концентрації [186].

Методика визначення нітратів та нітритів у сечі – концентрацію нітритів досліджували шляхом визначення діазосполук, що утворилися в реакції з сульфаніловою кислотою, з подальшим проведенням реакції з α -нафтиламіном (Реактив Грісса-Ілосвая), під час якої утворюються похідні червоного кольору (азобарвники). Інтенсивність забарвлення є пропорційною концентрації нітритів. Концентрація нітратів визначалась за приростом концентрації нітритів після відновлення нітратів до нітритів сірчаноокислим гідразином. Для визначення концентрації нітратів та нітритів використовували аліквоти сечі по 0,2 мл [187,188].

Молекулярно-генетичні методи. ДНК для молекулярно-генетичних досліджень екстрагували з клітин буккального епітелію. Збір зразків проводили за допомогою одноразових стерильних щіточок, після чого матеріал зберігали та транспортували у пробірках, що містили консервант «DNA/RNA Shield» (Zymo Research, США). Виділення ДНК проводили за допомогою комерційного набору «Quick-DNA Mini Prep Plus Kit» (Zymo Research, США). Варіанти генів NOS3 (G894T, rs1799983) та VDR (TaqI, rs731236) були ідентифіковані за допомогою полімеразної ланцюгової реакції, а потім аналізу поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів та алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції.

2.4. Статистичні методи та статистичний аналіз результатів дослідження

Статистичну обробку отриманих даних проводили із застосуванням методів параметричної та непараметричної статистики. Аналіз виконували за допомогою пакета прикладних програм Stata 14.0 (StataCorp, США).

Кількісні показники з нормальним розподілом описували за допомогою середнього арифметичного значення (M), стандартного відхилення (SD) та 95 % довірчого інтервалу (95 % ДІ). Для кількісних показників, розподіл яких відрізнявся від нормального, центральну тенденцію та варіабельність характеризували за допомогою медіани (Me) і першого та третього квартилів (Q1; Q3).

На III етапі дослідження середні значення у незалежних групах порівнювали за допомогою двостороннього t-критерію Стюдента. Відмінності вважали статистично значущими при значенні $p < 0,05$.

На IV–V етапах дослідження для оцінювання відмінностей між групами використовували стандартизовану різницю середніх (Standardized Mean Difference, SMD), яку розраховували за допомогою команди `stdiff` у програмі Stata). Показник SMD характеризує величину ефекту та дозволяє оцінити ступінь відмінностей між групами незалежно від обсягу вибірки. Величину SMD інтерпретували за такими критеріями::

- SMD $< 0,1$ – відмінності практично відсутні;
- SMD $0,1–0,2$ – малі відмінності;
- SMD $0,2–0,5$ – помірні відмінності;
- SMD $> 0,5$ – значні відмінності.

Для порівняння якісних показників та відносних величин використовували точний критерій Фішера. Результати подавали у вигляді абсолютних значень та відсотків (%).

Для вивчення зв'язку між бінарними клінічними ознаками та потенційними факторами ризику застосовували множинний логістичний регресійний аналіз із корекцією на ГВ дитини. Результати наводили у вигляді відношення шансів (ВШ) та відповідного 95% довірчого інтервалу (ДІ).

Для аналізу лічильних залежних змінних використовували множинну регресію Пуассона з корекцією на ГВ. Результати наводили у вигляді коефіцієнта регресії (Coef.) та відповідного 95% ДІ.

Після визначення статистично значущих факторів ризику розробляли прогностичні моделі розвитку надмірної ваги тіла у дітей 9-місячного віку. Прогностичну здатність моделей оцінювали за допомогою ROC-аналізу з визначенням площі під ROC-кривою (area under the curve, AUC).

Таким чином, обрані дизайн дослідження, статистичні методи та обсяг вибірки забезпечили можливість вирішення поставлених завдань і отримання обґрунтованих результатів щодо прогнозування та запобігання розвитку надмірної ваги й ожиріння у дітей, народжених ЗТГ.

РОЗДІЛ 3

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ТЕНДЕНЦІЇ НАРОДЖЕННЯ ДІТЕЙ З ВАГОЮ ТІЛА ≥ 4000 г ТА РАННІ НЕОНАТАЛЬНІ НАСЛІДКИ У НЕМОВЛЯТ, ЗАВЕЛИКИХ ДО ТЕРМІНУ ГЕСТАЦІЇ

У розділі 1 наведено сучасні дані щодо зростання поширеності ожиріння серед дітей раннього віку та сучасних уявлень про фактори ризику його розвитку. Одним із найбільш вагомих пренатальних чинників є народження дитини, ЗТГ, оскільки результати численних досліджень свідчать про зв'язок надмірної ваги тіла при народженні як із підвищеним ризиком ранніх несприятливих перинатальних наслідків, так і з формуванням метаболічних порушень та ожиріння у подальші періоди життя.

Разом із тим, незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених дітям, які народилися з вагою ≥ 4000 г та з макросомією (≥ 4500 г), динаміка частоти їх народження в Україні, зокрема на регіональному рівні, а також структура ранніх несприятливих наслідків у дітей ЗТГ, залишаються недостатньо вивченими.

У зв'язку з цим метою даного розділу стало дослідження епідеміологічних тенденцій народження дітей із вагою тіла при народженні ≥ 4000 г та макросомією у Полтавській області впродовж 2023–2025 рр., а також визначення частоти та структури ранніх несприятливих наслідків у новонароджених, ЗТГ.

3.1. Динаміка народження дітей з вагою ≥ 4000 г, та дітей із макросомією в Полтавській області у 2023–2025 роках

Першим етапом дослідження став аналіз антропометричних показників новонароджених Полтавської області за 2023–2025 роки. Це дало змогу оцінити розподіл ваги тіла при народженні в популяції, визначити частоту народження дітей з вагою при народженні ≥ 4000 г та дітей із макросомією, простежити її

динаміку впродовж досліджуваного періоду, а також оцінити статеві особливості антропометричних показників.

Аналіз середніх значень ваги тіла при народженні не виявив статистично значущих змін упродовж досліджуваного періоду (табл.3.1). Серед усіх новонароджених середня вага тіла становила $3273,3 \pm 593,82$ г у 2023 році, $3278,8 \pm 598,23$ г у 2024 році та $3290,9 \pm 583,31$ г у 2025 році ($p=0,108$). Аналогічна тенденція спостерігалася як серед дівчат ($p=0,546$), так і серед хлопчиків ($p=0,577$), що свідчить про відсутність суттєвих змін антропометричних показників новонароджених за досліджуваний період.

Таблиця 3.1. Середні значення ваги тіла при народженні немовлят Полтавської області у 2023–2025 роках ($M \pm SD$)

Група новонароджених	2023 рік n=6 109	2024 рік n=5 916	2025 рік n=5 449	p*
Усі новонароджені	$3273,3 \pm 593,82$	$3278,8 \pm 598,23$	$3290,9 \pm 583,31$	0,108
Дівчатка	$3158,2 \pm 588,6$	$3162,0 \pm 582,5$	$3148,7 \pm 584,9$	0,546
Хлопчики	$3341,76 \pm 589,59$	$3343,9 \pm 587,52$	$3350,09 \pm 574,27$	0,577
p**	<0,001	<0,001	<0,001	—

Примітки: p* – статистична значущість відмінностей показника між 2023 та 2025 роками; p** – статистична значущість відмінностей між хлопчиками та дівчатками в межах відповідного року.

При порівнянні показників залежно від статі встановлено достовірно більшу вагу тіла у хлопчиків порівняно з дівчатками. Медіана ваги тіла при народженні у хлопчиків становила 3440 г ($Q_1=3010$ г; $Q_3=3750$ г), тоді як у дівчат – 3275 г ($Q_1=2930$ г; $Q_3=3680$ г; $p<0,001$).

Для більш детальної оцінки статевих особливостей ваги тіла при народженні проведено аналіз розподілу показника за допомогою діаграм розмаху. Як видно з рис. 3.1, у хлопчиків відзначалося зміщення медіани та

міжквартильного інтервалу у бік більших значень порівняно з дівчатками. При цьому варіабельність показника в досліджуваних групах була подібною.

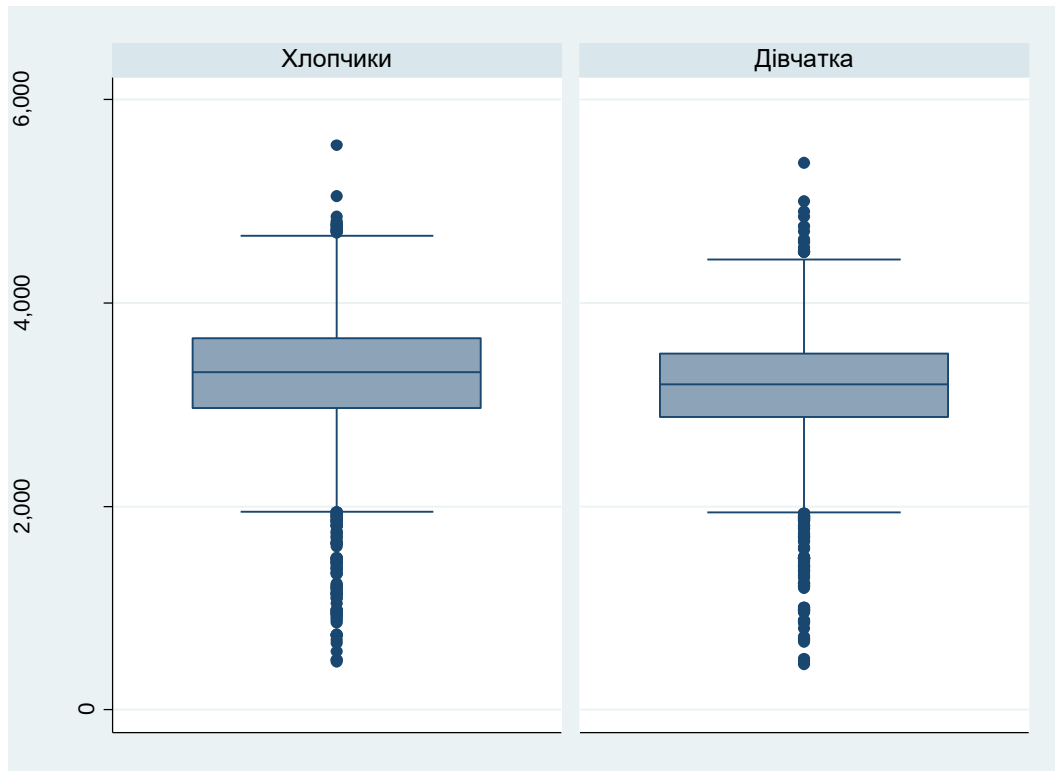


Рисунок 3.1. Розподіл ваги тіла при народженні у хлопчиків та дівчат

В обох статевих групах виявлено поодинокі крайні значення, що відповідали випадкам вираженої макросомії або низької ваги тіла при народженні. Незважаючи на наявність таких спостережень, загальний характер розподілу залишався подібним між групами, а основною відмінністю була достовірно більша вага тіла новонароджених чоловічої статі.

Якщо аналізувати динаміку частоти народження дітей з вагою ≥ 4000 г за 2023-2025 рр., то їх кількість збільшилась з 5,93 % (362 з 6109) до 7,05 % (384 з 5449), $p < 0,001$, а дітей із макросомією залишилась майже на тому ж самому рівні (0,65% та 0,92% $p = 0,067$).

Серед дівчат відсоткова кількість немовлят з вагою ≥ 4000 г збільшилась з 4,20 % (122 з 2902) у 2023 році до 5,26 % (140 з 2660) у 2025 році (рис.3.2). Відсоткова кількість дівчат із з вагою ≥ 4500 г і більше залишалася низькою та практично незмінною протягом 2023–2025 років, коливаючись від 0,35 % (10 із 2 850) до 0,45 % (12 із 2 902).

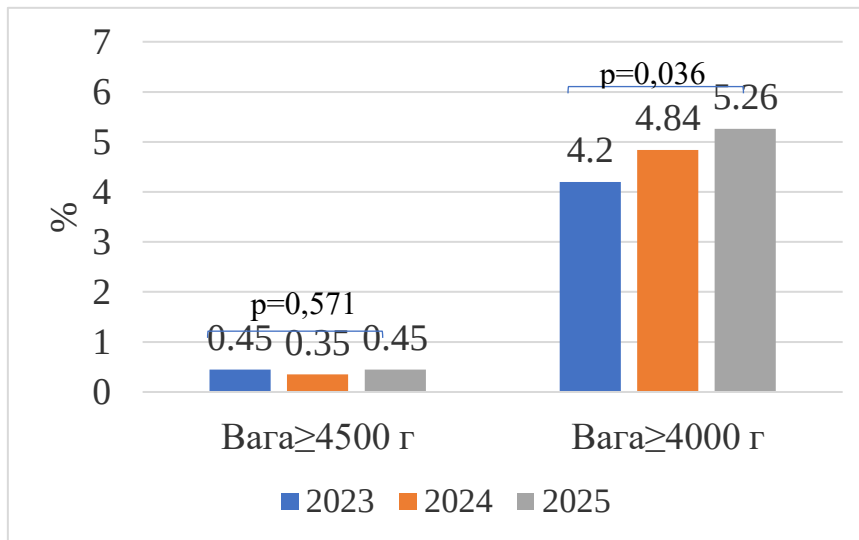


Рисунок 3.2. Динаміка відсоткової кількості дівчат із вагою ≥ 4000 г та з вагою ≥ 4500 г за 2023–2025 рр.

За усі роки спостереження відсоткова кількість хлопчиків із вагою ≥ 4000 г була вищою, за відсоткову кількість дівчат. У 2023 році вона становила 7,48 % (240 з 3 207), у 2024 році – 8,48 % (260 з 3 066), а у 2025 році зросла до 8,75 % (244 з 2 789) (рис.3.3).

Відсоткова кількість новонароджених із макросомією також була вищою серед хлопчиків і за 2023-2025 рр. достовірно збільшилась – від 0,84 % (27 з 3207) у 2023 році до 1,36 % (38 з 2789) у 2025 році.

Виявлена нами тенденція узгоджується з результатами міжнародних досліджень, які свідчать про значну поширеність народження дітей із великою вагою тіла у різних популяціях. Так, за даними досліджень із застосуванням стандартизованих критеріїв INTERGROWTH-21st, частота народження дітей ≥ 4000 г в Австралії та 16 європейських когортах коливалася від 8,0 до 25,1 % [181-192]. Водночас результати комплексного багатокраїнового дослідження, проведеного у країнах із низьким і середнім рівнем доходу, засвідчили значно нижчу поширеність немовлят цієї групи — 5,1 %, тоді як у країнах із високим рівнем доходу цей показник сягає близько 20 % [193].

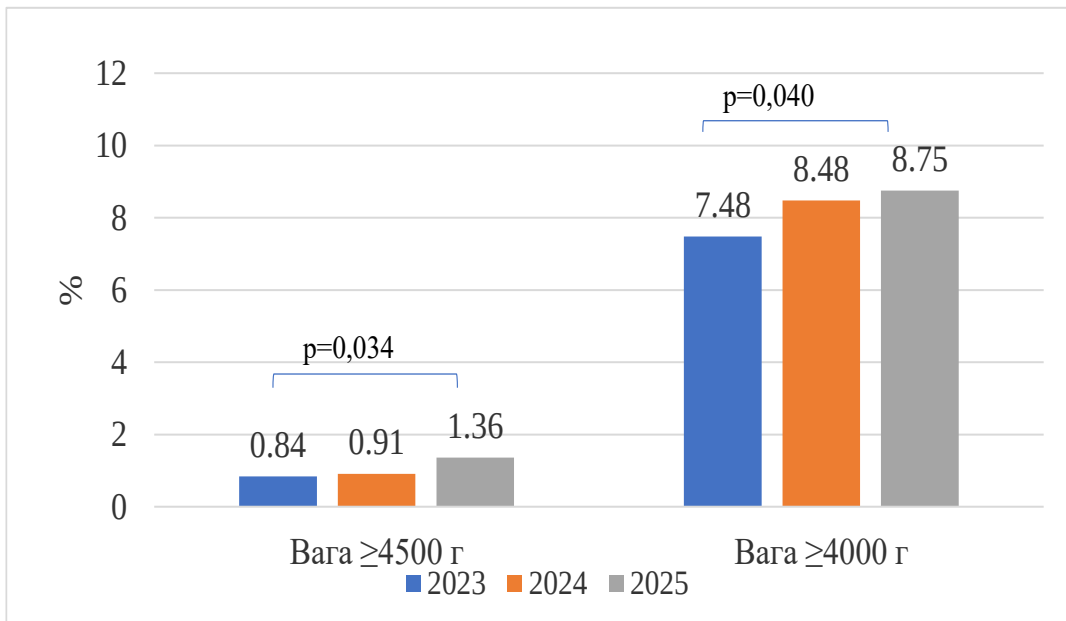


Рисунок 3.3. Динаміка відсоткової кількості хлопчиків із вагою ≥ 4000 г та з макросомією у 2023–2025 роках

Таким чином, частота народження дітей ≥ 4000 г суттєво відрізняється між країнами та популяціями, однак виявлене нами зростання частоти народження таких дітей узгоджується з даними про тенденцію до збільшення частоти народження дітей ≥ 4000 г упродовж останніх років. Це підкреслює актуальність подальшого вивчення чинників, які сприяють надмірному внутрішньоутробному росту плода, а також віддалених наслідків народження ЗТГ, зокрема ризику формування надмірної ваги тіла та ожиріння в подальшому житті.

3.2. Частота та структура ранніх несприятливих наслідків у дітей, народжених завеликими до терміну гестації

Макросомія є менш чутливим критерієм для ідентифікації новонароджених групи ризику порівняно з критерієм ЗТГ, оскільки останній враховує як стать дитини, так і гестаційний вік. Водночас чутливість критерію ЗТГ також залежить від вибору референтних кривих фізичного розвитку та точності визначення ГВ [194]. Тому визначення несприятливих наслідків відбувалося у групі ЗТГ.

До основної групи увійшли новонароджені, які народились ЗТГ ($n=498$). Групу порівняння становили новонароджені з вагою тіла при народженні в межах 10-90 перцентилі ($n=2\,987$).

Медіана ваги тіла при народженні в основній групі становила 4200 г ($Q_1=4080$; $Q_3=4320$), у групі порівняння — 3290 г ($Q_1=2970$; $Q_3=3580$), що було статистично значуще менше ($p<0,001$). Така відмінність підтверджує коректність формування досліджуваних груп і створює передумови для подальшого порівняльного аналізу частоти ранніх несприятливих наслідків.

Аналіз частоти неонатальних станів, пов'язаних з материнськими чинниками та особливостями перебігу вагітності та пологів, показав, що серед дітей основної групи, відносно дітей групи порівняння, достовірно частіше в ЕСОЗ зазначався діагноз Р00.1 Ураження плода та новонародженого, обумовлене хворобами нирок та сечових шляхів у матері (9,24 % проти 5,39 %; $p=0,001$).

За даними табл.3.2. у немовлят основної групи достовірно частіше, ніж у дітей групи порівняння, в ЕСОЗ зазначався діагноз Р02.5 Ураження плода та новонародженого, обумовлене іншими видами компресії пуповини (15,66 % проти 11,42 %; $p=0,007$). Такий стан може бути пов'язаний із диспропорцією між розмірами плода і пологовими шляхами у матері, що підвищує ризик розвитку внутрішньоутробної гіпоксії. Серед дітей основної групи також достовірно частіше реєструвалися діагнози, що відображають вплив інструментальних та оперативних методів розродження на стан новонародженого, зокрема, код Р03.3 «Ураження плода та новонародженого, обумовлене застосуванням вакуум-екстрактора при розродженні», код Р03.4 «Ураження плода та новонародженого, обумовлене застосуванням кесаревого розтину при розродженні».

Водночас між групами не виявлено статистично значущих відмінностей щодо частоти реєстрації діагнозів Р01.1 «Ураження плода та новонародженого, обумовлене передчасним розривом плодових оболонок», Р01.2 «Ураження плода та новонародженого, обумовлене олігогідроамніоном», Р03.2 «Ураження

плода та новонародженого, обумовлене застосуванням акушерських щипців при розродженні» та P03.8 «Ураження плода та новонародженого, обумовлене іншими уточненими ускладненнями пологів і розродження».

Таблиця 3.2. Частота реєстрації в ЕСОЗ кодів, що описують стани матері та ускладнення вагітності й пологів, n (%)

Коди за МКХ-10	Група порівняння n=2987	Основна група n=498	p
<i>P00</i> Ураження плода та новонародженого, обумовлені станами матері, які можуть бути не пов'язані з теперішньою вагітністю, зокрема:			
гіпертензивними розладами у матері (код <i>P00.0</i>)	113 (3,78)	27 (5,42)	0,085
хворобами нирок та сечових шляхів у матері (код <i>P00.1</i>)	161 (5,39)	46 (9,24)	0,001
<i>P01</i> . Ураження плода та новонародженого, обумовлені ускладненнями вагітності у матері, зокрема:			
передчасним розривом плідних оболонок (код <i>P01.1</i>)	80 (2,68)	10 (2,01)	0,383
олігогідрамніоном (код <i>P01.2</i>)	79 (2,64)	12 (2,41)	0,761
<i>P02.5</i> Ураження плода та новонародженого, обумовлене іншими видами компресії пуповини	341 (11,42)	78 (15,66)	0,007
<i>P03</i> . Ураження плода та новонародженого, обумовлені іншими ускладненнями пологів та розродження, зокрема:			
застосуванням щипців при розродженні (код <i>P03.2</i>)	40 (1,34)	2 (0,40)	0,076
застосуванням вакуум-екстрактора при розродженні (код <i>P03.3</i>)	178 (5,96)	44 (8,84)	0,015
застосуванням кесарева розтину при розродженні (код <i>P03.4</i>)	157 (5,26)	68 (13,65)	<0,001
іншими уточненими ускладненнями пологів та розродження (код <i>P03.8</i>)	63 (2,11)	17 (3,41)	0,072

З огляду на виявлені відмінності було проведено оцінку асоціації між станами матері та ризиком народження дитини з макросомією. Залежною змінною була вага тіла при народженні понад 4500 г, а незалежними

змінними – стани матері та ускладнення вагітності й пологів, зареєстровані в ЕСОЗ. За результатами регресії Пуассона (табл.3.3) встановлено, що серед досліджуваних материнських чинників лише артеріальна гіпертензія достовірно асоціювалася зі збільшенням імовірності народження дитини з макросомією. Натомість хвороби нирок та сечових шляхів у матері, а також олігогідроамніон не продемонстрували статистично значущого зв'язку з народженням дитини з макросомією.

Таблиця 3.3 Асоціація материнських чинників із народженням дитини з макросомією за результатами регресії Пуассона

Материнські чинники	Coef.	95% ДІ	p
Артеріальна гіпертензія матері	0,34	0,016-0,057	<0,001
Хвороби нирок та сечових шляхів у матері	-0,014	-0,035-0,006	0,176
Олігідроамніон	-0,01	-0,039-0,018	0,467
Компресія пуповини	-0,02	-0,03-(-0,01)	<0,001
Застосування вакуум-екстрактора	-0,021	-0,039-(-0,004)	0,012
Застосування кесарева розтину	0,008	-0,004-0,021	0,209

Водночас компресія пуповини (Coef.=-0,020; $p<0,001$) та застосування вакуум-екстрактора (Coef.=-0,021; $p=0,012$) були статистично значуще асоційовані зі зниженням імовірності народження дитини з макросомією.

Незважаючи на відмінності у частоті станів, пов'язаних з ускладненим перебігом вагітності та пологів, оцінка за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилини у дітей основної групи та групи порівняння практично не відрізнялася ($p=0,136$ та $p=0,889$ відповідно) (рис. 3.4).

Це дає підстави вважати групи зіставними за первинною постнатальною адаптацією та коректно інтерпретувати подальші результати дослідження щодо впливу ЗТГ ваги при народженні на перебіг раннього неонатального періоду.

Як наведено в табл. 3.4, серед синдромів, пов'язаних з асфіксією, статистично значущі відмінності між групами виявлено лише щодо частоти внутрішньоутробної гіпоксії (P20.0).

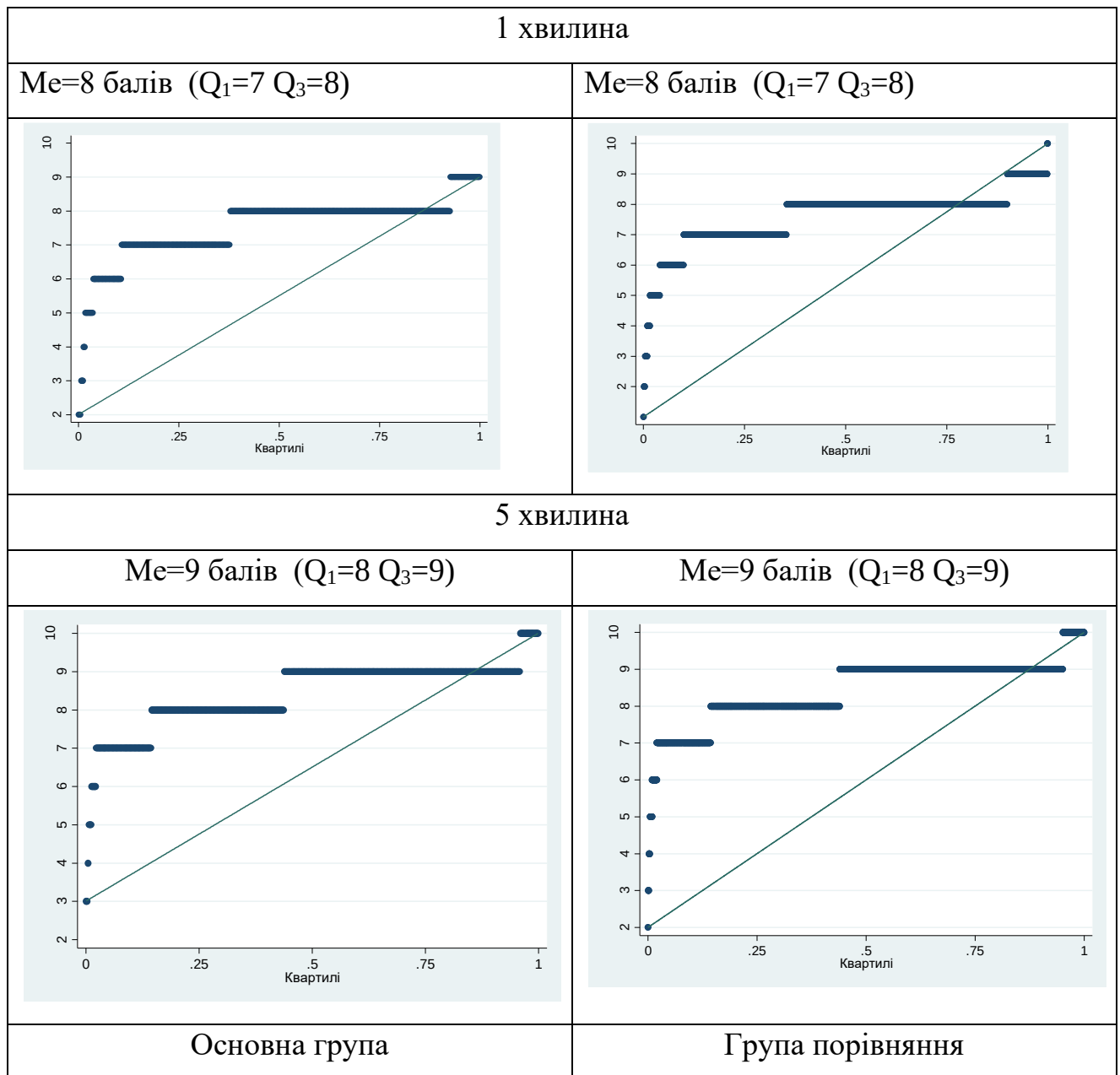


Рис. 3.4. Розподіл немовлят обстежених груп за оцінкою за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилинах

У дітей основної групи цей діагноз реєструвався майже вдвічі частіше, ніж у групі порівняння (7,03 % проти 3,62 %; $p < 0,001$), що підтверджувалося підвищенням шансів його розвитку більш ніж удвічі (ВШ=2,01; 95 % ДІ 1,36–2,99). Водночас частота легкої або помірної асфіксії при народженні (код P21.1), важкої асфіксії (код P21.0), неонатальної аспірації меконію (код P24.0) та інших розладів церебрального статусу новонародженого (код P91) достовірно не відрізнялася між досліджуваними групами. Таким чином, вага ЗТГ при народженні асоціювалася насамперед зі збільшенням частоти

внутрішньоутробної гіпоксії, тоді як частота інших клінічних синдромів, пов'язаних з асфіксією, була подібною в обох групах.

Таблиця 3.4. Частота реєстрації в ЕСОЗ кодів, що описують клінічні синдроми, пов'язані із асфіксією, серед дітей обстежених груп

Коди за МКХ-10	Група порівняння n=2987	Основна група n=498	p	ВІШ (95% ДІ)	p
P20.0 Внутрішньо-утробна гіпоксія	108 (3,62)	35 (7,03)	<0,001	2,01 (1,36-2,99)	<0,001
P21.1 Легка або помірна асфіксія при народженні	239 (8,0)	34 (6,83)	0,367	0,84 (0,58-1,22)	0,367
P21.0 Важка асфіксія при народженні	23 (0,77)	6 (1,20)	0,323	1,57 (0,64-3,88)	0,327
P 24.0 Неонатальна аспірація меконію	20 (0,67)	2 (0,40)	0,485	0,59 (0,14-2,57)	0,489
P91 Інші розлади церебрального статусу у новонародженого	706 (23,64)	128 (25,70)	0,317	1,12 (0,89-1,39)	0,317

Результати нашого дослідження узгоджуються з сучасними науковими даними. У метааналізі Beta J та співавт. показано, що макросомія асоціюється з підвищеним ризиком перинатальних ускладнень, включаючи гіпоксію плода, що пов'язано з порушенням плацентарного кровообігу та метаболічними змінами у матері [195]. Водночас відсутність статистично значущих відмінностей у частоті клінічно вираженої асфіксії узгоджується з результатами інших досліджень, де показано, що не всі випадки гіпоксії призводять до розвитку тяжкої асфіксії, особливо за умов сучасного акушерського нагляду та своєчасного втручання [196]. Крім того, у роботі Abedzadeh-Kalahroudi M. та співавт. зазначено, що макросомія частіше асоціюється з механічними

ускладненнями пологів, ніж із гіпоксично-ішемічними станами, що також узгоджується з нашими результатами [197].

Наступним етапом нашого дослідження стало визначення частоти травматичних уражень у новонародженого у немовлят обстежених груп. Дослідження показало, що вага тіла ЗТГ при народженні достовірно асоціюється з розвитком пологових травм (табл.3.5).

Таблиця 3.5. Частота реєстрації в ЕСОЗ кодів, що описують пологову травму, серед немовлят обстежених груп та її зв'язок з вагою тіла при народженні

Коди за МКХ-10	Група порівняння n=2987	Основна група n=498	p	ВШ (95% ДІ)	p
P12.0 Кефалогематома	515 (17,24)	107 (21,49)	0,022	1,31 (1,04-1,66)	0,022
P12.3 Гематома воло- систої частини голови	34 (1,14)	22 (4,42)	<0,001	4,01 (2,33-6,92)	<0,001
P14 Пологове ушкод- ження периферичної нервової системи	9 (0,30)	9 (1,81)	<0,001	6,09 (2,40-15,42)	<0,001
P13.4 Перелом ключиці	115 (3,85)	56 (11,24)	<0,001	3,16 (2,26-4,42)	<0,001

Найбільші значення відношення шансів встановлено для пологових ушкоджень периферичної нервової системи (ВШ 6,09, $p<0,001$), гематоми волосистої частини голови (ВШ 4,01, $p<0,001$), кефалогематоми (ВШ 1,31, $p=0,022$) та перелому ключиці (ВШ 3,16, $p<0,001$).

Важливе клінічне значення мають пологові ушкодження периферичної нервової системи, оскільки вони можуть призводити до формування стійких неврологічних наслідків та довготривалих функціональних порушень.

Механічні чинники, пов'язані з великою вагою плода, відіграють ключову роль у розвитку травматичних уражень, зокрема перелому ключиці. Незважаючи на те, що дана патологія зазвичай не має значного впливу на

віддалені наслідки, вона може пролонгувати тривалість лікування дитини у пологовому стаціонарі, що, у свою чергу, створює ризики розвитку ранніх несприятливих наслідків, пов'язаних із госпіталізацією.

Наші результати узгоджуються з сучасними науковими даними, згідно з якими макросомія та ЗТГ вага тіла є важливими предикторами пологової травми та травматичних уражень опорно-рухового апарату новонароджених [198,199]. Особливо важливим є встановлене зростання ризику ушкоджень периферичної нервової системи ($BШ=6,09$). За даними сучасних оглядів, макросомія є одним із ключових факторів ризику акушерського ураження плечового сплетення та інших неврологічних ускладнень [200]. Підвищення частоти кефалогематоми та гематоми волосистої частини голови у дітей основної групи також узгоджується з літературними даними. Відомо, що травматичні ушкодження м'яких тканин голови частіше виникають при складних вагінальних пологах, великому плоді та застосуванні вакуум-екстракції [201]. У нашому дослідженні ризик гематоми волосистої частини голови зростав у 4,01 раза, що свідчить про значну роль механічного фактору.

Одним із завдань даного етапу дослідження було визначення частоти реєстрації кодів, що описують порушення вуглеводного обміну, оскільки за даними наукових джерел надмірна вага при народженні асоціюється з порушеннями вуглеводного обміну, які формуються ще у внутрішньоутробному періоді.

Як свідчать результати, представлені у табл. 3.6., частота зазначення діагнозу P70.4 «Інша неонатальна гіпоглікемія» була достовірно вищою в основній групі, ніж у групі порівняння (3,41 % проти 1,87%; $p=0,026$), при цьому відношення шансів розвитку даного стану у немовлят з ЗТГ при народженні становило 1,85 (95 % ДІ 1,06–3,21). Частота метаболічного ацидозу (P74.0) у основній групі також була вищою (1,61 % проти 0,74 %), однак різниця перебувала на межі статистичної значущості ($p=0,052$). Водночас встановлено достовірно нижчу частоту реєстрації діагнозу P70.0 «Синдром новонародженого від матері з гестаційним діабетом» в основній групі, ніж у

групі порівняння (1,41 % проти 4,99 %; $p < 0,001$). Інші діагнози, що характеризують порушення вуглеводного обміну (P70.1, P70.8), не мали статистично значущих відмінностей між групами.

Таблиця 3.6 Частота реєстрації в ЕСОЗ кодів, що описують порушення вуглеводного обміну

Коди за МКХ-10	Група порівняння n=2987	Основна група n=498	p	ВШ (95% ДІ)	p
P70.0 Синдром новонародженого від матері з гестаційним діабетом	149 (4,99)	7 (1,41)	0,000	0,27 (0,13-0,58)	0,001
P70.1 Синдром новонародженого від матері, хворої на діабет	5 (0,17)	0	0,361	-	-
P70.4 Інша неонатальна гіпоглікемія	56 (1,87)	17 (3,41)	0,026	1,85 (1,06-3,21)	0,029
P70.8 Інші транзиторні порушення вуглеводного обміну	4 (0,13)	0	0,414	-	-
P74.0 Метаболічний ацидоз	22 (0,74)	8 (1,61)	0,052	2,20 (0,97-4,97)	0,058

З метою підтвердження впливу саме ваги тіла ЗТГ на розвиток іншої неонатальної гіпоглікемії було проведено множинний логістичний регресійний аналіз. Зважаючи на те, що даний стан також може бути клінічним проявом асфіксії ми до регресійної моделі включили оцінку за шкалою Апгар на 1-ій та 5-ій хвилинах, наявність діагнозу легкої або помірної асфіксії. Як свідчать результати, представлені у табл. 3.7, вага тіла ЗТГ достовірно асоціюється з розвитком іншої неонатальної гіпоглікемії незалежно від зазначених факторів. При цьому вага тіла, ЗТГ при народженні, має вищі ВШ, ніж оцінка за шкалою

Апгар на 5 хвилині, але нижчі, ніж оцінка на 5 хвилині. Отже, вага тіла ЗТГ, при народженні є незалежним фактором ризику неонатальної гіпоглікемії.

Таблиця 3.7. Фактори ризику «Іншої неонатальної гіпоглікемії» у новонароджених за множинним логістичним регресійним аналізом

Фактори ризику	ВШ	95% ДІ	p
Оцінка за шкалою Апгар на 1 хвилині (бали)	0,52	0,35-0,78	0,001
Оцінка за шкалою Апгар на 5 хвилині (бали)	1,66	1,06-2,62	0,028
Вага ЗТГ при народженні (так, ні)	1,86	1,07-3,23	0,028
P21.1 Легка або помірна асфіксія при народженні (так, ні)	1,30	0,59-2,85	0,508

Результати наших досліджень співпадають з даних інших науковців, які доводять зв'язок ЗТГ ваги з підвищеним ризиком неонатальних метаболічних порушень, включаючи гіпоглікемію та ацидоз [195].

Підвищення частоти гіпоглікемії у нашому дослідженні (ВШ=1,85) відповідає сучасним даним, згідно з якими у дітей із надмірною вагою тіла часто спостерігається гіперінсулінемія, що призводить до зниження рівня глюкози після народження [202]. Ці результати також підтверджуються оглядом Hong YH та Lee JE, де зазначено, що вага, ЗТГ при народженні, є проявом внутрішньоутробного метаболічного дисбалансу і асоціюється з підвищеним ризиком гіпоглікемії в ранньому неонатальному періоді [41]. Виявлену у нашому дослідженні нижчу відсоткову кількість немовлят з синдромом новонародженого від матері з гестаційним діабетом в основній групі, порівняно з групою порівняння, ми пояснюємо тим, що не всі випадки ваги ЗТГ пов'язані з гестаційним діабетом. Сучасні дослідження підтверджують, що вага ЗТГ може формуватися за рахунок материнського ожиріння, надмірного харчування або генетичних факторів [203].

Щодо встановлення частоти порушень ССС, то аналіз показав, що більшість досліджуваних серцево-судинних порушень не мають статистично значущих відмінностей між групами (табл.3.8), однак виявлено достовірно більшу частоту реєстрації коду Р29.89 «Інші серцево-судинні порушення» в основній групі відносно групи порівняння (7,03% проти 3,65%), $p=0,001$). У неонатологічній практиці цей код використовують для опису гемодинамічних порушень адаптації, якщо лікарем не встановлено більш конкретного діагнозу.

Таблиця 3.8. Частота реєстрації в ЕСОЗ кодів рубрики Р29 «Серцево-судинні розлади, що виникають у перинатальному періоді»

Коди за МКХ-10	Група порівняння n=2987	Основна група n=498	p	ВШ (95% ДІ)	p
Р 29.0 Серцева недостатність	10 (0,33)	3 (0,60)	0,364	1,80 (0,49-6,58)	0,371
Р29.2. Гіпертензія у новонародженого	19 (0,64)	6 (1,20)	0,164	1,90 (0,75-4,79)	0,171
Р29.1 Порушення ритму серця	60 (2,01)	9 (1,81)	0,765	0,89 (0,44-1,82)	0,765
Р 29.81 Гіпотензія новонародженого	18 (0,60)	3 (0,60)	1,000	0,99 (0,29-3,40)	1,000
Р 29.89 Інші серцево-судинні порушення	109 (3,65)	35 (7,03)	<0,001	1,99 (1,35-2,96)	0,001

При цьому у немовлят основної групи ВШ розвитку інших серцево-судинних порушень становлять 1,99 (95% ДІ 1,35-2,96), $p=0,001$ (табл.3.9).

Виявлене статистично значуще підвищення частоти інших серцево-судинних порушень узгоджується із сучасними даними щодо впливу несприятливого внутрішньоутробного метаболічного середовища на формування та функціональну адаптацію серцево-судинної системи плода. Зокрема, фетальна гіперінсулінемія та пов'язані з нею метаболічні зміни асоціюються з гіпертрофією міокарда, порушенням його діастолічної та глобальної функції, а також змінами легеневої гемодинаміки в ранньому неонатальному періоді [204].

Таблиця 3.9. Асоціації між вагою ЗТГ та розвитком у новонароджених інших серцево-судинних порушень за множинним логістичним регресійним аналізом

Фактори ризику	ВШ	95% ДІ	p
Оцінка за шкалою Апгар на 1 хв. (бали)	1,29	0,96-1,74	0,092
Оцінка за шкалою Апгар на 5 хв. (бали)	0,50	0,37-0,69	0,000
Вага ЗТГ при народженні (так, ні)	2,03	1,6-3,01	0,001
P21.1 Легка або помірна асфіксія при народженні (так, ні)	1,03	0,55-1,94	0,914

Водночас відсутність статистично значущих відмінностей для більшості окремих нозологій (серцева недостатність, аритмії, гіпотензія) узгоджується з даними літератури, де підкреслюється, що серцево-судинні порушення у новонароджених ЗТГ частіше мають функціональний, транзиторний характер і не завжди проявляються як окремі клінічні синдроми [202].

Наступним кроком нашого дослідження став аналіз кількості зазначення в ЕСОЗ кодів, що описують дихальні розлади у немовлят обстежених груп. Дані, представлені у табл. 3.10, демонструють достовірну більшу частоту реєстрації діагнозу P22 «Дихальний розлад (дистрес) у новонародженого» у дітей групи порівняння, ніж у дітей основної групи, що є цілком логічним, оскільки цей діагноз характеризує дихальні розлади, що виникають переважно у немовлят з меншою масою при народженні. Щодо частоти реєстрації внутрішньоутробної пневмонії, дихальної недостатності, то нами не отримано достовірних відмінностей.

Цікавими виявились дані щодо частоти застосування ШВЛ. Якщо короткотривалої ШВЛ потребувала практично однакова кількість немовлят основної групи та групи порівняння, то тривалої ШВЛ потребувала достовірно більша відсоткова кількість дітей основної групи, ніж немовлят групи порівняння. При цьому відмінностей у застосуванні ШВЛ новонародженим обстежених груп нами не отримано. Підвищена частота тривалої ШВЛ в

основній групі свідчить про те, що у частини таких новонароджених можуть розвиватися більш тяжкі або ускладнені форми дихальних порушень. Це може бути пов'язано з метаболічними розладами, перинатальною гіпоксією та травматичними ускладненнями пологів.

Таблиця 3.10. Частота реєстрації в ЕСОЗ кодів, що описують дихальні розлади у новонароджених

Коди за МКХ-10	Група порівняння n=2987	Основна група n=498	p	ВІШ (95% ДІ)	p
P23 Вроджена пневмонія	98 (3,28)	19 (3,82)	0,540	1,16 (0,71-1,93)	0,540
P22 Дихальний розлад (дистрес) у новонародженого	183 (6,13)	17 (3,41)	0,016	0,54 (0,33-0,89)	0,018
P28.5 Дихальна недостатність у новонародженого	278 (9,31)	44 (8,84)	0,736	0,94 (0,68-1,32)	0,737
Ведення пацієнта при проведенні допоміжної ШВЛ (коди за НК_26):					
≤ 24 годин (код 13882-00)	13 (0,44)	1 (0,20)	0,444	0,46 (0,06-3,52)	0,455
> 24 і < 96 годин (код 13882-01)	26 (0,87)	0	0,037	-	-
≥ 96 годин (код 13882-02)	49 (1,64)	15 (3,01)	0,035	1,86 (1,04-3,35)	0,038
Інше збагачення киснем (код 92044-00)	337 (11,28)	50 (10,04)	0,414	0,87 (0,64-1,20)	0,414

Сучасні дослідження підтверджують, що у дітей ЗТГ можуть виникати транзиторні порушення адаптації, які потребують більш тривалої інтенсивної

терапії [205]. Відсутність достовірних відмінностей у частоті дихальної недостатності та пневмонії узгоджується з даними літератури, де зазначено, що ці стани більше залежать від інфекційних факторів, ГВ та стану матері, ніж від ваги тіла при народженні [206]. Таким чином, результати дослідження свідчать, що вага ЗТГ не є прямим фактором ризику більшості дихальних розладів, однак може впливати на тяжкість їх перебігу.

Дослідження показало, що немовлята, які народились ЗТГ, достовірно частіше, ніж діти, які народились в межах 10-90 перцентилі, мали проблеми з нутритивною адаптацією (табл.3.11).

Таблиця 3.11. Частота реєстрації в ЕСОЗ кодів рубрики Р92 «Проблеми вигодовування новонародженого»

Коди за МКХ-10	Група порівняння n=2987	Основна група n=498	ВШ (95% ДІ)	p
Р92 Проблеми вигодо-вування новонародженого	138 (4,62)	57 (11,45)	2,67 (1,93-3,69)	<0,001
Р92.0 Блювання	19 (0,64)	5 (1,00)	1,58 (0,58-4,26)	0,362
Р92.2 Мляве ссання	50 (1,67)	14 (2,81)	1,69 (0,93-3,09)	0,084
Р92.3 Недогодовування новонародженого	32 (1,07)	11 (2,21)	2,08 (1,04-4,16)	0,037
Р92.5 Труднощі грудного вигодовування	15 (0,50)	18 (3,61)	7,43 (3,72-14,84)	<0,001
Р92.8 Інші проблеми вигодовування	19 (0,64)	10 (2,01)	3,2 (1,47-6,92)	0,003
Коди за НК_26				
Підтримка ентерального харчування (код 96097-00)	255 (8,54)	30 (6,02)	0,68 (0,46-1,01)	0,060
Підтримка парентерального харчування (код 96098-00)	57 (1,91)	6 (1,20)	0,63 (0,27-1,46)	0,280

Зокрема, в основній групі достовірно частіше зазначалися діагнози Р92.5 «Труднощі грудного вигодовування», Р92.8 «Інші проблеми вигодовування» та

P92.3 «Недогодовування новонародженого». При цьому діти ЗТГ мають вищі ризики щодо розвитку у них проблем з годуванням. У той же час не отримано достовірних відмінностей у частоті реєстрації таких інтервенцій як «Підтримка ентерального харчування» та «Підтримка парентерального харчування».

При простому логістичному регресійному аналізі показано, що вага ЗТГ достовірно асоціюється зі станами: «Труднощі грудного вигодовування» (ВШ 7,43; $p < 0,001$), P92.8 «Інші проблеми вигодовування» (ВШ 3,2; 95% $p = 0,003$) та P92.3 «Недогодовування новонародженого» (ВШ 2,08; 95% $p = 0,037$). Зважаючи на те, що ми отримали найвищі ризики у немовлят ЗТГ розвитку проблем з годуванням, ми провели множинний логістичний аналіз для з'ясування поєднаного впливу гіпоксичного ураження та ваги ЗТГ на виникнення проблем з годуванням. Як свідчать результати, представлені у табл.3.12, вага ЗТГ достовірно асоціюється з труднощами грудного вигодовування, навіть після корекції на оцінку за шкалою Апгар, що підтверджує вплив саме ваги ЗТГ на проблеми з вигодовуванням немовлят.

Таблиця 3.12 Асоціації між вагою ЗТГ та розвитком у новонароджених проблем з годуванням за множинним логістичним регресійним аналізом

Фактори ризику	ВШ	95% ДІ	p
Оцінка за шкалою Апгар на 1 хв. (бали)	1,17	0,55-2,47	0,669
Оцінка за шкалою Апгар на 5 хв. (бали)	1,49	0,68-3,25	0,312
Вага ЗТГ (так, ні)	7,58	3,78-15,18	<0,001

Наші результати свідчать, що новонароджені, ЗТГ, мають значно вищий ризик порушень вигодовування, особливо грудного (ВШ=7,43). Це може бути пов'язано з порушенням неврологічної адаптації, гіпоглікемією, пологовою травмою, зниженням ефективності смоктального рефлексу. Сучасні дослідження підтверджують, що новонароджені з метаболічними порушеннями, характерними для немовлят ЗТГ, частіше мають труднощі з початком грудного вигодовування [41]. Водночас відсутність значущих відмінностей щодо блювання та млявого ссання свідчить про те, що не всі

компоненти порушень вигодовування однаково пов'язані з ЗТГ, а їх розвиток має мультифакторний характер.

Висновки до розділу 3

1. Встановлено, що протягом 2023–2025 рр. відсоткова кількість дітей з вагою ≥ 4000 г зросла з 5,93 % (362 з 6109) до 7,05 % (384 з 5449), ($p < 0,001$), тоді як відсоткова кількість дітей із вагою ≥ 4500 г статистично не змінилася – 0,65 % та 0,92 % немовлят ($p = 0,067$). При цьому серед дівчат частота народження дітей з вагою ≥ 4000 г збільшилася з 4,2 % до 5,26 % ($p < 0,001$), тоді як частота народження дівчат із макросомією залишалася стабільною. Натомість серед хлопців достовірно зросла частота народження дітей як вагою ≥ 4000 г – з 7,48% до 8,75 % ($p = 0,040$), так і з макросомією – з 0,84 % до 1,36 % ($p = 0,034$).

2. Встановлено, що частота народження дітей із вагою ≥ 4000 г та дітей із макросомією є вищою серед хлопчиків, ніж серед дівчат, що свідчить про статеві особливості формування надмірної ваги тіла плода та необхідність урахування статі дитини під час аналізу факторів ризику.

3. Встановлено, що народження дітей ЗТГ, порівняно з дітьми з нормальною до ТГ масою, супроводжується достовірно вищою частотою ускладнень перебігу пологів та необхідністю застосування оперативних методів розродження, зокрема вакуум-екстракції (8,84 % проти 5,96 %, $p = 0,015$) та кесаревого розтину (13,65 % дітей проти 5,26 % дітей, $p < 0,001$), що свідчить про більш складний акушерський перебіг вагітності та пологів у матерів немовлят.

4. Доведено, що у дітей ЗТГ достовірно підвищується ризик пологових травм, зокрема перелому ключиці (ВШ 6,09; 95 % ДІ (2,40-15,42), $p < 0,001$ та уражень периферичної нервової системи (ВШ 3,16; 95 % ДІ (2,26-4,42), $p < 0,001$).

5. Встановлено, що у новонароджених основної групи достовірно вищі ризики розвитку внутрішньоутробної гіпоксії (ВШ=2,01, $p < 0,001$), що

свідчить про несприятливі антенатальні умови та порушення адаптаційних процесів у плодів із надмірною вагою тіла.

6. Показано, що у дітей ЗТГ порушення вуглеводного обміну характеризуються достовірно вищою частотою неонатальної гіпоглікемії порівняно з новонародженими, вага тіла яких відповідає терміну гестації (3,4 % проти 1,87 %), при цьому народження дитини ЗТГ є незалежним фактором ризику розвитку неонатальної гіпоглікемії навіть після корекції на оцінку за шкалою Апгар на 1-й і 5-й хвилини та наявності помірної асфіксії (ВШ=1,86; $p=0,028$), що підтверджує роль внутрішньоутробного метаболічного програмування у формуванні порушень вуглеводного обміну в ранньому неонатальному періоді.

7. Встановлено, що вплив ЗТГ ваги на ССС проявляється переважно у вигляді гемодинамічних порушень адаптації (ВШ=1,99, $p=0,001$), тоді як окремі нозологічні форми (серцева недостатність, аритмії, гіпотензія) не мають достовірного зв'язку. При множинному логістичному регресійному аналізі вага ЗТГ достовірно асоціюється з ризиком розвитку гемодинамічних порушень адаптації (ВШ 2,03, $p<0,001$) після корекції на оцінку за шкалою Апгар на 1 та 5 хв.

8. Доведено, що діти ЗТГ мають достовірно вищий ризик потреби у тривалій ШВЛ ≥ 96 годин (ВШ=1,86, $p=0,038$), що свідчить про особливості перебігу респіраторної адаптації.

9. Встановлено, що у новонароджених основної групи мають вищі ризики труднощів з грудним вигодовуванням (ВШ=7,43, $p<0,001$), інших проблем вигодовування (ВШ 3,2, $p=0,003$), недогодовування новонародженого (ВШ 2,08; $p=0,037$), що має важливе клінічне значення для організації неонатального догляду.

10. Отримані результати свідчать, що народження дитини ЗТГ є значущим фактором ризику розвитку ранніх несприятливих неонатальних наслідків і може використовуватися як прогностичний критерій для раннього

виділення дітей групи підвищеного ризику, які потребують персоналізованого медичного спостереження та профілактичних заходів.

Матеріали розділу опубліковано в наукових працях:

1. Ковальова ОМ, Дудник СВ, Похилько ВІ, Муратова ОВ, Кузенкова ГА. Основні тенденції плодово-малюкових втрат у ваговій категорії ≥ 2500 г в Україні. Вісник проблем біології і медицини. 2019;2(1(150)):135–139.
2. Муратова ОВ. Відмінності між часткою дітей, які народжуються з надмірною вагою у Полтавському регіоні, та поширеністю даного стану серед дітей віком 2–4 роки в Україні. Вісник проблем біології і медицини. 2020;3(157):283–287. doi:10.29254/2077-4214-2020-3-157-283-287.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ НЕОНАТАЛЬНОЇ АДАПТАЦІЇ, ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ, ЗАХВОРЮВАНOSTІ ТА МЕТАБОЛІЧНОГО СТАТУСУ ДІТЕЙ, НАРОДЖЕНИХ ЗАВЕЛИКИМИ ДО ТЕРМІНУ ГЕСТАЦІЇ

Метою даного етапу дослідження стало встановлення особливостей неонатальної адаптації, фізичного розвитку, соматичної захворюваності, показників оксидативного стресу та чинників ризику формування надмірної ваги у немовлят, які народилися ЗТГ, протягом першого року життя.

У дослідження було включено 66 дітей, які народилися ЗТГ, лікувалися у відділенні постінтенсивного виходжування після народження та в подальшому перебували під нашим спостереженням упродовж першого року життя. Оцінювання стану дітей проводилося щомісячно, при цьому основними контрольними точками були поглиблені клініко-лабораторні обстеження у віці 6 та 9 місяців. Під час кожного візиту батьки отримували стандартні рекомендації щодо вигодовування дитини відповідно до чинних рекомендацій. Особлива увага приділялася питанням оптимальної фізичної активності немовлят, профілактики надмірної ваги тіла та формування здорових харчових звичок. Крім того, батькам надавали інформацію щодо довгострокових ризиків розвитку ожиріння та метаболічних порушень у подальшому житті, а також щодо заходів їх профілактики.

З урахуванням рекомендацій щодо оцінки фізичного розвитку дітей раннього віку та даних попередніх досліджень [207], значення показника вага тіла/довжина ≥ 85 -го перцентиля розглядали як критерій підвищеного ризику формування надмірної маси тіла.

Тому за результатами обстеження у віці 9 місяців було сформовано дві групи дітей. У першу групу включено 53 немовлят, в яких показник вага/довжина не перевищував 85-й перцентиль та/або вага тіла – 90 перцентиль, що відповідало нормальним параметрам фізичного розвитку, у другу групу – 13

дітей показник вага/довжина перевищував 85-й перцентиль та/або вага тіла – 90 перцентиль, що відповідало критеріям надмірної ваги.

Для коректної інтерпретації отриманих даних та визначення факторів ризику надмірної ваги детально вивчено анамнестичний, клінічний та метаболічний профіль цих немовлят.

За результатами аналізу встановлено, що вік матері, місце її проживання між групами достовірно не відрізнялися, проте у 2-ої групі дітей частіше спостерігалися патологічні стани вагітності та ускладнення з боку матері (табл.4.1).

Таблиця 4.1. Особливості перинатального анамнезу матерів дітей обстежених груп, n (%) або $M \pm SD$

Показник	Перша група (n=53)	Друга група (n=13)	SMD/p
Проживання у сільській місцевості	37 (69,81)	7 (53,85)	0,331 [#]
Вік матері, роки	28,8 ± 5,49	27,67 ± 4,32	0,229*
Кардіоваскулярні захворювання	11 (20,75)	3 (23,08)	0,854 [#]
Захворювання нирок	7 (13,21)	5 (38,46)	0,048 [#]
Ендокринні захворювання	8 (15,09)	2 (15,38)	0,635 [#]
Ожиріння матері	13 (24,53)	3 (23,08)	0,613 [#]
Ангіопатія	4 (7,55)	4 (30,77)	0,042 [#]
Прееклампсія	13 (24,53)	7 (53,85)	0,171 [#]
Анемія	11 (20,75)	6 (46,15)	0,068 [#]
Фетоплацентарна недостатність	10 (18,87)	6 (46,15)	0,049 [#]
Полігідроамніон	9 (16,98)	1 (7,69)	0,403 [#]
Інфекційні хвороби	6 (12,00)	5 (41,67)	0,032 [#]
Візуальні зміни в плаценті	20 (40,0)	8 (66,67)	0,096 [#]
Відшарування плаценти	3 (5,88)	4 (33,33)	0,023 [#]

Примітка. * SMD – стандартизована різниця середніх; [#]p – за точним критерієм Фішера

Найбільш статистично значущі відмінності виявлені щодо ангіопатії ($p=0,042$), фетоплацентарної недостатності ($p=0,049$), а також інфекційні хвороби ($p=0,032$). Також у матерів дітей 2 групи частіше реєструвалися захворювання нирок ($p=0,048$). Частота кардіоваскулярних та ендокринних захворювань, а також ожиріння матері суттєво не відрізнялися між групами.

Відомо, що прееклампсія супроводжується ендотеліальною дисфункцією, оксидативним стресом і порушенням плацентарної перфузії, що може впливати на внутрішньоутробне метаболічне програмування плода та підвищувати ризик розвитку кардіометаболічних порушень у подальшому житті [208,209]. Концепція Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD), започаткована роботами Barker DJP та Osmond C, доводить, що несприятливі умови внутрішньоутробного розвитку асоціюються з підвищеним ризиком ожиріння, МС та серцево-судинних захворювань у дорослому віці [210].

Результати нашого дослідження узгоджуються з даними Gaillard R та співавт., які встановили, що прееклампсія та плацентарна недостатність асоціюються з порушенням росту плода та змінами постнатального метаболічного програмування, включаючи підвищений ризик надмірної ваги тіла у дітей [211].

Отримані результати свідчать про важливу роль патології вагітності та плацентарної дисфункції у формуванні надмірної ваги у дітей раннього віку.

Водночас у нашому дослідженні не виявлено значущого зв'язку між ожирінням матері та надмірною вагою у дітей. Це може свідчити, що у даній когорті більший вплив мали саме судинно-плацентарні ускладнення вагітності, ніж ізольовані антропометричні характеристики матері.

Аналіз особливостей перебігу пологів показав, що між групами дітей статистично значущі відмінності були виявлені лише щодо частоти кесаревого розтину (табл.4.2). У дітей 2 групи всі пологи (100,0 %) відбулися шляхом кесаревого розтину, тоді як серед дітей 1 групи цей показник становив 38,0 % ($p<0,001$).

Таблиця 4.2. Особливості перебігу пологів у матерів дітей обстежених груп, n (%)

Показник	Перша група (n=53)	Друга група (n=13)	p
Слабкість пологової діяльності	6 (11,3)	0 (0,0)	0,589
Передчасний розрив плодових оболонок	5 (9,4)	3 (23,1)	0,177
Стимуляція пологової діяльності	2 (3,8)	0 (0,0)	0,477
Кесарів розтин	19 (38,0)	12 (100,0)	<0,001

Щодо частоти слабкості пологової діяльності, передчасного розриву плодових оболонок та стимуляції пологової діяльності, статистично значущих відмінностей між матерями дітей обстежених груп не виявлено ($p > 0,05$). Отримані результати свідчать про відсутність достовірного зв'язку між зазначеними акушерськими чинниками та надмірною вагою у дітей досліджуваної когорти.

Порівняльний аналіз антропометричних характеристик новонароджених залежно від антропометричних показників у віці 9 місяців не виявив значних міжгрупових відмінностей. Водночас у дітей 2 групи, ГВ був дещо меншим ($32,33 \pm 4,22$ проти $35,1 \pm 4,57$ тижня), що відповідало помірній міжгруповій різниці ($SMD = 0,428$). Відсоткова кількість дівчат в обох групах була подібною (табл.4.3).

Особливий інтерес становили результати аналізу антропометричних показників при народженні. Закономірно, що абсолютні значення ваги та довжини тіла були нижчими у дітей 2-ої групи, що пояснюється їх меншим ГВ. Водночас перцентиль ваги тіла при народженні у них був вищим порівняно з дітьми 1-ої групи (92,23 проти 72,77 перцентиль; $SMD = 0,847$). Аналогічна закономірність спостерігалася і для перцентильного показника вага/довжина.

Таблиця 4.3. Антропометричні показники у немовлят обстежених груп при народженні, n (%) або (M±SD)

Показник	Перша група (n=53)	Друга група (n=13)	SMD/p
Жіноча стать	18 (34,0)	5 (38,5)	0,756 [#]
Гестаційний вік, тижні	35,1±4,57	32,33±4,22	0,641 [*]
Вага тіла при народженні, г	2603±1059,2	2132±1140	0,428 [*]
Перцентиль ваги тіла	72,77±27,81	92,23±16,75	-0,847 [*]
Z-score ваги тіла	1.09 ±1.47	5.44±5.80	-1.027 [*]
Довжина тіла, см	47,79±6,37	41,00±7,19	1,00 [*]
Перцентиль довжини тіла	79,63±31,66	57,38±35,64	0,660 [*]
Z-score довжини тіла	1,52±2,10	1,20±3,77	0,105 [*]
Перцентиль вага/довжина	27,29±31,50	51,38±46,33	-0,608 [*]
Z-score вага/довжина	-0,85±3,07	-1,02±9,19	-0,025 [*]

Примітка. * SMD – стандартизована різниця середніх; [#]p – за точним критерієм Фішера

Порівняльний аналіз перебігу неонатального періоду показав наявність низки статистично значущих відмінностей між дітьми обстежених груп (табл.4.4).

Оцінки за шкалою Апгар на першій та п'ятій хвилинах життя були нижчими у дітей 2 групи, (SMD=0,740). Частота помірної асфіксії не відрізнялася між групами.

Водночас діти 2-ої групи значно частіше потребували проведення ШВЛ: 76,9 % проти 39,6 % у дітей 2-ої групи (p=0,028) з більшою тривалістю вентиляції.

Таблиця 4.4. Особливості ранньої адаптації у немовлят обстежених груп при народженні, n (%) або ($M \pm SD$)

Показник	Перша група (n=53)	Друга група (n=13)	SMD/p
Оцінка за шкалою Апгар на 1-й хв. (бали)	6,68 $\pm$ 1,63	5,54 $\pm$ 1,45	0,740*
Оцінка за шкалою Апгар на 5-й хв. (бали)	7,68 $\pm$ 1,22	6,54 $\pm$ 0,97	1.035*
Помірна асфіксія	6 (11,3)	2 (15,4)	0,651*
Застосування ШВЛ	21 (39,6)	10 (76,9)	0,028 [#]
Тривалість ШВЛ, діб	2,72 $\pm$ 3,80	5,08 $\pm$ 4,80	-0,545*
Дихальні розлади	11 (20,8)	4 (30,8)	0,471 [#]
Синдром пригнічення	19 (35,9)	12 (92,3)	<0,001 [#]

Примітка. * SMD – стандартизована різниця середніх; [#]p за точним критерієм Фішера

Також у 2 групі значно частіше реєструвався синдром пригнічення ЦНС (92,3 % проти 35,9 %; $p < 0,001$).

Отже, у дітей 2-ої групи виявлено більш тяжкий перебіг раннього неонатального періоду, ніж у немовлят 1-ої групи. Це проявлялося достовірно вищою потребою в інвазивній респіраторній підтримці та більшою частотою синдрому пригнічення ЦНС. Отримані результати можуть бути пов'язані з меншим ГВ цих дітей та більшою частотою перинатальних ускладнень, які впливають на процеси постнатальної адаптації.

Водночас виявлені асоціації не дозволяють зробити висновок про незалежний вплив окремих перинатальних факторів на ризик формування надмірної ваги. Тому для визначення найбільш значущих предикторів розвитку надмірної ваги у дітей першого року життя доцільним є проведення множинного логістичного регресійного аналізу з урахуванням ГВ, антропометричних показників при народженні, особливостей перебігу вагітності та неонатального періоду.

Проведений аналіз особливостей вигодовування та нутритивної підтримки новонароджених не виявив статистично значущих відмінностей між дітьми обстежених груп (табл.4.5).

Грудне вигодовування частіше спостерігалось серед дітей 1-ої групи (84,9%) порівняно з дітьми 2-ої групи (69,2%), однак різниця не досягла статистичної значущості ($p=0,178$).

Таблиця 4.5. Особливості вигодовування та нутритивної підтримки у немовлят обстежених груп при народженні, (n (%)) або $M \pm SD$)

Показники	Перша група (n=53)	Друга група (n=13)	SMD / p
Грудне вигодовування	45 (84,9)	9 (69,2)	0,178 [#]
Початок ентерального харчування, доба	1,31 $\pm$ 1,02	1,00 $\pm$ 0,00	0,423 [*]
Інфузія амінокислот	22 (41,51)	11 (84,62)	0,011 [#]
Початок інфузії амінокислот, доба	0,74 $\pm$ 1,39	1,61 $\pm$ 1,85	-0,533 [*]
Тривалість інфузії амінокислот, доба	3,34 $\pm$ 4,72	5,15 $\pm$ 3,41	0,441 [*]
Знижена толерантність до ЕХ	7 (13,2)	2 (15,4)	0,569 [#]
Доба досягнення повного ЕХ	3,74 $\pm$ 4,02	4,92 $\pm$ 3,25	0,325 [*]

Примітка. * SMD – стандартизована різниця середніх; [#]p – за точним критерієм Фішера

Початок ЕХ в обох групах відбувався практично з перших діб життя. Середній термін початку ЕХ становив 1,31 $\pm$ 1,02 доби у дітей 1-ої групи та 1,00 $\pm$ 0,00 доби у дітей 2-ої групи (SMD =0,423).

Діти 2-ої групи досягали повного ЕХ дещо пізніше, ніж діти 1-ої групи (4,92 $\pm$ 3,25 доби проти 3,74 $\pm$ 4,02 доби), проте статистично значущих відмінностей не встановлено (SMD =0,325).

Діти 2-ої групи достовірно частіше потребували інфузії амінокислот (84,62 % проти 41,51 %; $p=0,011$), яку розпочинали пізніше (SMD=0,533) та проводили триваліше (SMD=0,441), що свідчить про більш виражену потребу в

парентеральній нутритивній підтримці. Це може бути зумовлено більш тривалим збереженням метаболічної незрілості та потреби у парентеральній нутритивній підтримці дітей 2-ої групи, що узгоджується з концепцією раннього метаболічного програмування.

Частота зниженої толерантності до ЕХ була подібною в обох групах і становила 13,2% серед дітей 1-ої групи та 15,4% серед дітей 2-ої групи ($p=0,569$).

Таким чином, показники нутритивної підтримки в ранньому неонатальному періоді характеризувалися переважно малими та помірними міжгруповими відмінностями. У дітей 2-ої групи спостерігалася тенденція до пізнішого досягнення повного ЕХ та більш тривалої інфузії амінокислот, що може відображати особливості ранньої метаболічної адаптації та більшу потребу в нутритивній підтримці. Водночас частота порушень толерантності до ЕХ була подібною в обох групах, що свідчить про відсутність її суттєвого впливу на подальше формування надмірної маси тіла.

Порівняльний аналіз кардіоваскулярних показників новонароджених показав, що частота артеріальної гіпотензії була подібною в обох групах (табл. 4.6). Водночас легенева гіпертензія значно частіше спостерігалася у дітей 2 групи (84,6% проти 49,1%; $p=0,020$). Отримані результати свідчать, що порушення легеневої гемодинаміки можуть бути одним із ранніх проявів несприятливої кардіореспіраторної адаптації та потенційно брати участь у механізмах раннього метаболічного програмування.

Таблиця 4.6. Частота кардіоваскулярних показників серед новонароджених обстежених груп, n (%)

Показники	Перша група (n=53)	Друга група (n=13)	p
Легенева гіпертензія	26 (49,1)	11 (84,6)	0,020
Артеріальна гіпотензія	7 (13,2)	2 (15,4)	0,569

Під час оцінки внутрішньосерцевої гемодинаміки встановлено, що кінцево-сistolічний об'єм лівого шлуночка (КСО) був меншим у дітей 2-ої групи відносно дітей 1-ої групи ($0,92 \pm 0,12$ см проти $1,12 \pm 0,15$ см) (табл. 4.7).

Таблиця 4.7. Порівняльна характеристика ехокардіографічних показників новонароджених обстежених груп, ($M \pm SD$)

Показники	Перша група (n=53)	Друга група (n=13)	SMD
Фракція викиду, %	$71,59 \pm 3,10$	$73,23 \pm 3,22$	0,518
Фракція скорочення, %	$39,56 \pm 3,37$	$41,31 \pm 2,14$	0,619
КСО, см	$1,12 \pm 0,15$	$0,92 \pm 0,12$	1,449
КДО, см	$1,43 \pm 0,23$	$1,32 \pm 0,32$	0,366
ІР СМА, 1-й день життя	$0,735 \pm 0,129$	$0,754 \pm 0,113$	0,155
ІР СМА, при виписці	$0,727 \pm 0,146$	$0,763 \pm 0,081$	-0,309

Водночас показники скоротливої функції міокарда – фракція викиду та фракція скорочення – характеризувалися помірними міжгруповими відмінностями ($SMD=0,518$ та $SMD=0,619$ відповідно), що може свідчити про особливості функціональної адаптації серцево-судинної системи у дітей 2-ої групи.

Індекс резистентності (ІР) середньої мозкової артерії як на 1–2-гу добу життя, так і перед випискою характеризувався лише незначними міжгруповими відмінностями, що свідчить про збереження основних механізмів церебральної перфузії у дітей обстежених груп.

Отримані дані свідчать про збереження основних механізмів церебральної перфузії та серцевої функції у новонароджених, які народились ЗТГ.

Порівняльний аналіз лабораторних показників у новонароджених показав загалом подібні значення більшості гематологічних, біохімічних та кислотно-лужних параметрів (табл.4.8).

Таблиця 4.8 Клініко-лабораторні показники у немовлят обстежених груп у ранньому неонатальному періоді ($M \pm SD$)

Показник	Перша група (n=53)	Друга група (n=13)	SMD
Гемоглобін, 1-ша доба, г/л	186,4 $\pm$ 31,4	186,2 $\pm$ 41,4	0,004
Гемоглобін, 6-та доба, г/л	160,2 $\pm$ 33,2	152,8 $\pm$ 36,7	0,212
Еритроцити, 1-ша доба, $\times 10^{12}/л$	5,13 $\pm$ 0,97	5,00 $\pm$ 1,11	0,126
Еритроцити, 6-та доба, $\times 10^{12}/л$	4,54 $\pm$ 1,09	4,37 $\pm$ 0,94	0,170
Лейкоцити, 1-ша доба, $\times 10^9/л$	18,22 $\pm$ 8,38	11,71 $\pm$ 6,20	0,882
Лейкоцити, 6-та доба, $\times 10^9/л$	15,00 $\pm$ 8,09	17,15 $\pm$ 9,66	0,240
Тромбоцити, 1-ша доба, $\times 10^9/л$	250,6 $\pm$ 122,3	262,5 $\pm$ 156,1	0,085
Тромбоцити, 6-та доба, $\times 10^9/л$	323,3 $\pm$ 161,4	462,7 $\pm$ 157,3	0,875
Глюкоза, 1-ша доба, ммоль/л	4,07 $\pm$ 2,09	3,50 $\pm$ 1,34	0,326
Глюкоза, 6–7-ма доба, ммоль/л	3,67 $\pm$ 1,57	4,02 $\pm$ 1,17	0,252
Загальний білок, 1-ша доба, г/л	46,84 $\pm$ 6,19	42,02 $\pm$ 10,41	0,563
Загальний білок, 6–7-ма доба, г/л	52,28 $\pm$ 7,23	48,47 $\pm$ 7,36	0,523
СРБ, 1-ша доба, мг/л	4,38 $\pm$ 5,70	2,77 $\pm$ 2,09	0,374
СРБ, 6–7-ма доба, мг/л	3,72 $\pm$ 4,27	3,85 $\pm$ 2,04	0,038
pH крові, 6-та доба	7,28 $\pm$ 0,08	7,25 $\pm$ 0,10	0,341

Рівні гемоглобіну та кількість еритроцитів на першу та шосту добу життя достовірно не відрізнялися між групами. Водночас наприкінці раннього неонатального періоду у дітей 2-ої групи, реєструвалися нижчі рівні лейкоцитів і загального білка, а також вища кількість тромбоцитів порівняно з немовлятами, які зберігали нормальні показники маси тіла. Показники вуглеводного обміну також були зіставними. Концентрація глюкози крові в першу добу становила 4,07 $\pm$ 2,09 ммоль/л у дітей 1-ої групи та 3,50 $\pm$ 1,34 ммоль/л у дітей 2-ої групи ($p=0,326$).

Порівняльний аналіз біохімічних показників крові новонароджених не виявив суттєвих відмінностей між дітьми обстежених груп за більшістю досліджуваних параметрів (табл.4.9).

Таблиця 4.9. Рівні електролітів та біохімічних маркерів функціонального стану печінки у дітей обстежених груп у ранньому неонатальному періоді ($M \pm SD$)

Показник	Перша група (n=53)	Друга група (n=13)	SMD
Калій, 1-ша доба, ммоль/л	4,18±0,86	4,58±1,26	0,371
Калій, 6-та доба, ммоль/л	4,71±0,92	5,11±1,02	0,411
Натрій, 1-ша доба, ммоль/л	137,1±7,0	138,9±5,3	0,290
Натрій, 6-та доба, ммоль/л	141,3±5,9	138,3±5,1	0,534
Кальцій, 1-ша доба, ммоль/л	1,84±0,60	1,74±0,83	0,131
Кальцій, 6-та доба, ммоль/л	2,15±0,43	2,19±0,47	-0,082
Хлор, 1-ша доба, ммоль/л	104,8±5,6	94,6±28,3	0,496
Хлор, 6-та доба, ммоль/л	104,8±6,9	104,5±4,8	0,057
Магній, 1-ша доба, ммоль/л	1,20±0,33	1,28±0,38	-0,244
Магній, 6-та доба, ммоль/л	1,29±0,50	1,11±0,27	0,445
ЛДГ, 1-ша доба, Од/л	884,7±436,8	1002,0±469,9	-0,260
ЛДГ, 6-та доба, Од/л	765,7±188,1	767,8±150,2	-0,012
АлТ, 1-ша доба, Од/л	24,2±39,7	17,0±11,9	0,247
АлТ, 6–7-ма доба, Од/л	28,5±55,7	16,7±10,2	0,294
АсТ, 1-ша доба, Од/л	55,2±56,6	38,5±15,0	0,403
АсТ, 6–7-ма доба, Од/л	70,0±37,4	51,8±21,3	0,598

Концентрації основних електролітів крові – калію, кальцію, хлору та магнію – були зіставними в обох групах як у першу, так і на шосту добу життя. Хоча у дітей 2-ої групи відзначалася тенденція до нижчих рівнів натрію в динаміці спостереження, але ці значення були в межах норми.

Показники, які описують клітинний метаболізм та тканинні ушкодження також не відрізнялися між групами. Так, рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ) у першу добу життя був дещо вищим у дітей 2-ої групи ($1002,0 \pm 469,9$ Од/л проти $884,7 \pm 436,8$ Од/л), проте ця різниця не була статистично значущою. На шосту добу життя рівні ЛДГ практично не відрізнялися між групами.

Активність печінкового ферменту АсТ протягом першого тижня життя також залишалася подібною у новонароджених обох груп. Проте виявлено нижчі середні значення АсТ серед дітей 2-ої групи, що мало клінічну значущість на 6-7 добу життя (SMD 0,598).

Загалом отримані результати не свідчать про наявність виражених порушень електролітного балансу чи функціонального стану печінки, однак окремі виявлені відмінності можуть відображати особливості ранньої метаболічної адаптації.

Проведений аналіз показників оксидативного стресу продемонстрував суттєві відмінності між дітьми обстежених груп в неонатальному періоді (табл.4.10). У дітей 2-ої групи спостерігалися вищі концентрації нітритів та нітратів – стабільних метаболітів NO. Рівень нітритів становив $1,925 \pm 1,107$ нмоль/л проти $1,433 \pm 0,420$ нмоль/л дітей 1-ої групи (SMD = -0,588), а рівень нітратів – $4,290 \pm 2,195$ нмоль/л проти $2,997 \pm 0,984$ нмоль/л відповідно (SMD = -0,760). Це може свідчити про активацію системи оксиду азоту у дітей з надмірною вагою вже на ранньому неонатальному етапі.

Найбільш виражені міжгрупові відмінності встановлені для рівня МДА – одного з основних маркерів ПОЛ. У дітей 2-ої групі його концентрація була майже вдвічі вищою і становила $3,963 \pm 2,547$ мкмоль/л порівняно з $2,121 \pm 1,131$ мкмоль/л у дітей 1-ої групи (SMD = -0,934), що відповідає великому розміру ефекту. Аналогічна тенденція спостерігалася щодо рівня сіалових кислот, який був вищим у дітей 2-ої групи ($0,550 \pm 0,568$ проти $0,312 \pm 0,295$; SMD = -0,526), що може відображати підвищену активність запально-деструктивних процесів.

Таблиця 4.10. Показники оксидативного стресу та метаболізму оксиду азоту у немовлят обстежених груп у ранньому неонатальному періоді, (M±SD)

Показники	Перша група (n=53)	Друга група (n=13)	SMD
МДА, мкмоль/л	2,121±1,131	3,963±2,547	-0,934
Сіалові кислоти, ум. од.	0,312±0,295	0,550±0,568	-0,526
Нітрати, нмоль/л	2,997±0,984	4,290±2,195	-0,760
Нітриди, нмоль/л	1,433±0,420	1,925±1,107	-0,588

Виявлені у ранньому неонатальному періоді відмінності в показниках оксидативного стресу та метаболізму NO становлять особливий інтерес, оскільки можуть відображати ранні механізми метаболічного програмування, які впливають на подальший фізичний розвиток дитини. Посилення процесів ПОЛ та активація системи NO у новонароджених, у яких надалі формується надмірна вага, свідчать про те, що метаболічні зміни виникають уже в перші дні життя і можуть передувати клінічним проявам порушень нутритивного статусу. Це підкреслює важливість оцінки метаболічного статусу саме на ранньому неонатальному етапі для своєчасного виявлення дітей групи ризику щодо розвитку надмірної ваги та метаболічних порушень.

Водночас залишається остаточно нез'ясованим, чи є виявлені зміни транзиторними проявами постнатальної адаптації, чи вони зберігаються протягом подальшого розвитку дитини. Саме тому наступним етапом дослідження стало вивчення показників оксидативного стресу та метаболізму NO у віці 9 місяців, що дозволило оцінити стійкість виявлених метаболічних особливостей та їх можливий зв'язок із формуванням надмірної ваги.

Порівняльний аналіз показників оксидативного стресу та метаболізму NO у дітей віком 9 місяців продемонстрував наявність міжгрупових відмінностей, найбільш виражених щодо рівнів нітритів, нітратів та МДА (табл. 4.11).

Таблиця 4.11. Показники оксидативного стресу та метаболізму оксиду азоту у дітей обстежених груп у віці 9 місяців, (M $\pm$ SD)

Показник	Перша група (n=53)	Друга група (n=13)	SMD
МДА, мкмоль/л	2,526 $\pm$ 1,569	1,612 $\pm$ 0,516	0,782
Сіалові кислоти, ум. од.	0,219 $\pm$ 0,265	0,237 $\pm$ 0,152	-0,085
Нітрати, нмоль/л	4,284 $\pm$ 1,640	5,573 $\pm$ 2,005	-0,704
Нітрити, нмоль/л	2,156 $\pm$ 0,821	2,804 $\pm$ 1,006	-0,705

У дітей 2-ої групи концентрація нітритів становила 2,804 $\pm$ 1,006 нмоль/л, що перевищувало відповідний показник у дітей 1-ої групи (2,156 $\pm$ 0,821 нмоль/л). Стандартизована різниця склала 0,705, що відповідає помірному або великому розміру ефекту. Аналогічна тенденція спостерігалася щодо рівня нітратів: 5,573 $\pm$ 2,005 нмоль/л у дітей 2-ої групи проти 4,284 $\pm$ 1,640 нмоль/л у дітей 1-ої групи (SMD =-0,704).

На відміну від показників системи NO, концентрація МДА була нижчою у дітей 2-ої групи і становила 1,612 $\pm$ 0,516 мкмоль/л порівняно з 2,526 $\pm$ 1,569 мкмоль/л у дітей 1-ої групи. Стандартизована різниця для цього показника досягала 0,782, що свідчить про суттєву міжгрупову відмінність.

Рівень сіалових кислот був практично однаковим у двох групах (0,237 $\pm$ 0,152 проти 0,219 $\pm$ 0,265 ум. од.), а стандартизована різниця становила лише -0,085, що свідчить про відсутність клінічно значущих відмінностей за цим показником.

У віці 9 місяців діти 2-ої групи характеризувалися вищими рівнями нітритів та нітратів порівняно з дітьми 1-ої групи, що може свідчити про збереження підвищеної активності системи NO. Водночас у цій групі спостерігався нижчий рівень МДА. Найбільші міжгрупові відмінності були встановлені для МДА (SMD =0,782), нітритів (SMD =-0,705) та нітратів (SMD =-0,704). Рівень сіалових кислот практично не відрізнявся між групами.

Отримані результати можуть свідчити про особливості перебудови метаболічних та окисно-відновних процесів у дітей з надмірною вагою протягом першого року життя та вказують на можливу участь цих механізмів у формуванні порушень нутритивного статусу. Водночас клінічне значення виявлених метаболічних змін потребує подальшого уточнення, оскільки їх вплив може реалізовуватися не лише через особливості фізичного розвитку, а й через формування окремих патологічних станів у ранньому дитячому віці.

З огляду на це, наступним етапом дослідження стало вивчення частоти соматичної патології у дітей обстежених груп протягом першого року життя.

Порівняльний аналіз частоти соматичної патології у дітей обстежених груп показав, що статистично значущі відмінності між групами були встановлені лише щодо частоти анемії (табл.4.12). Анемія реєструвалася у 38,46 % дітей 2-ої групи, проти 9,43 % дітей 1-ої групи ($p=0,020$).

Таблиця 4.121. Частота соматичної патології в обстежених дітей упродовж першого року життя, n (%)

Показник	Перша група (n=53)	Друга група (n=13)	p
Анемія	5 (9,43)	5 (38,46)	0,020
Серцево-судинні захворювання	11 (20,75)	0	0,072
Вади серцево-судинної системи	10 (18,87)	2 (15,38)	0,770
Перинатальне ураження ЦНС	20 (37,74)	8 (61,54)	0,107
Ураження кістково-м'язової системи	5 (9,43)	2 (15,38)	0,419
Рахіт	7 (13,21)	2 (15,38)	0,569

Серцево-судинні захворювання реєструвалися лише серед дітей 1-ої групи (20,75 %), тоді як у дітей 2-ої групи такі випадки були відсутні. Проте отримана різниця не досягла статистичної значущості ($p=0,072$). Частота вроджених вад ССС була подібною в обох групах і становила 18,87 % та 15,38 % відповідно ($p=0,770$).

Перинатальне ураження ЦНС частіше зустрічалася у дітей 2-ої групи (61,54 %) порівняно з дітьми 1-ої групи (37,74 %), однак статистично значущих

відмінностей не встановлено ($p=0,107$). Аналогічно не виявлено достовірних міжгрупових відмінностей щодо частоти кістково-м'язової патології та рахіту ($p>0,05$).

Проведене дослідження засвідчило багатофакторний характер формування надмірної ваги тіла у дітей раннього віку та її зв'язок із перинатальними чинниками, особливостями неонатальної адаптації й метаболічними змінами.

Одним із найбільш значущих акушерських чинників був спосіб розродження: кесарів розтин. Це узгоджується з даними Zhang S та співавт., які встановили підвищений ризик ожиріння після елективного кесаревого розтину [212].

Більшість антропометричних показників при народженні між групами не відрізнялися, хоча у дітей 2-ої групи спостерігалася тенденція до вищого перцентилу ваги при народженні. За даними систематичних оглядів, висока вага тіла при народженні та швидкий її приріст протягом першого року життя є предикторами подальшої надмірної ваги тіла та ожиріння [213,214].

У дітей 2-ої групи тіла встановлено тяжчий перебіг респіраторної адаптації. При цьому потреба в респіраторній підтримці може бути не лише маркером тяжкості неонатальної адаптації, але й чинником посилення оксидативного стресу [215]. Потребу в інтенсивній, респіраторній та нутритивній підтримці доцільно розглядати передусім як маркер тяжкості порушень неонатальної адаптації та додатковий критерій для подальшого моніторингу фізичного розвитку.

Більшість показників центральної та церебральної гемодинаміки між групами не відрізнялися. Водночас легенева гіпертензія частіше реєструвалася у дітей 2-ої групи, що може свідчити про більшу чутливість легенево-судинної ланки адаптації до перинатальних і метаболічних впливів.

Найбільш патогенетично значущими були зміни показників оксидативного стресу та метаболізму оксиду азоту. У неонатальному періоді у дітей 2-ої групи спостерігалися вищі рівні нітритів, нітратів, МДА та сіалових

кислот, причому найбільшу стандартизовану різницю середніх встановлено для МДА. Це узгоджується з даними про участь оксидативного стресу в механізмах раннього метаболічного програмування [216,217].

У віці 9 місяців у дітей 2-ої групи зберігалися вищі рівні нітритів і нітратів, що може відображати стійкі зміни NO-залежних механізмів судинної та метаболічної регуляції. Подібний зв'язок між маркерами оксидативного стресу, метаболізмом NO та кардіометаболічним ризиком продемонстровано в інших дослідженнях [218]. Водночас нижчий рівень МДА у віці 9 місяців може відображати вікову перебудову окисно-відновного балансу. Зв'язок пренатального оксидативного стресу зі швидким приростом ваги тіла немовлят також підтверджено Duh-Leong C. та співавт. [219].

Висновки до розділу

1. У 19,7 % дітей, які народилися ЗТГ, у віці 9 місяців показник вага/довжина був ≥ 85 -у перцентиль та/або вага тіла ≥ 90 -у перцентиль, незважаючи на проведення катамнестичного спостереження та профілактичне консультування батьків.

2. У матерів дітей 2-ої групи достовірно частіше реєструвалися захворювання нирок, ангіопатія, фетоплацентарна недостатність, інфекційна патологія та відшарування плаценти, що свідчить про важливу роль плацентарної дисфункції та внутрішньоутробного метаболічного програмування у формуванні порушень нутритивного статусу.

3. У немовлят 2-ої групи порівняно з дітьми 1-ої групи спостерігався більш тяжкий перебіг раннього неонатального періоду, що проявлялося нижчими оцінками за шкалою Апгар, більшою потребою в ШВЛ, вищою частотою синдрому пригнічення ЦНС та легеневої гіпертензії.

4. У немовлят 2-ої групи порівняно з дітьми 1-ої групи у ранньому неонатальному періоді виявлено ознаки більш вираженого оксидативного стресу та активації системи оксиду азоту, зокрема вищі рівні МДА, нітритів, нітратів та сіалових кислот, а у віці 9 місяців – підвищені рівні нітритів і

нітратів, що може свідчити про тривалі особливості метаболічного програмування та регуляції окисно-відновних процесів у цих дітей.

5. У немовлят 2-ої групи порівняно з дітьми 1-ої групи достовірно частіше діагностувалась анемія (38,46 % проти 9,43 %; $p=0,020$).

6. Отримані результати свідчать, що ризик формування надмірної ваги у дітей, ЗТГ, визначається комплексом антенатальних, перинатальних та метаболічних факторів. Найбільш перспективними ранніми маркерами такого ризику можуть бути показники пропорційності фізичного розвитку при народженні, тяжкість перебігу неонатального періоду та особливості метаболізму оксиду азоту й оксидативного стресу, що потребує подальшого підтвердження у більших проспективних дослідженнях.

Матеріали розділу опубліковано у наукових працях:

1. Pokhylko VI, Kovalova OM, Tsvirenko SM, Cherniavska YI, Soloiova HO, Yakovenko OV, Sliusareva AV. Electrocardiographic changes in newborns from mothers with metabolic syndrome. Wiad Lek. 2021;74(6):1349–1354.
2. Cherniavska YI, Pokhylko VI, Akimov OYe, Tsvirenko SM, Yakovenko OV. Особливості показників обміну оксиду азоту у передчасно народжених дітей з перинатальними ураженнями ЦНС. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(4):50–55. doi:10.31718/2077-1096.23.4.50.
3. Похилько ВІ, Ковальова ОМ, Климчук ЮЮ, Муратова ОВ, Артёмова НС, Соловійова ГО. Предиктори розвитку критичного стану у дітей із захворюваннями органів дихання при проведенні їм інтенсивної терапії. Свідोцтво про реєстрацію авторського права на твір № 97788. 2020 Чер 3.
4. Похилько ВІ, Ковальова ОМ, Чернявська ЮІ, Климчук ЮЮ, Яковенко ОВ. Особливості серцево-судинної адаптації у новонароджених, які народились від матерів з метаболічним синдромом. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2021;11(4):9–14. doi:10.24061/2413-4260.XI.4.42.2021.2

РОЗДІЛ 5

АСОЦІАЦІЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ *VDR* (RS731236) ТА *NOS3* (RS1799983) З ОСОБЛИВОСТЯМИ НЕОНАТАЛЬНОЇ АДАПТАЦІЇ, ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ ТА ЗАХВОРЮВАНOSTІ ДІТЕЙ, НАРОДЖЕНИХ ЗАВЕЛИКИМИ ДО ТЕРМІНУ ГЕСТАЦІЇ, ПРОТЯГОМ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ

У розділі 1 наведено сучасні дані щодо ролі гена *VDR* у регуляції метаболізму глюкози, чутливості до інсуліну, ліпідного обміну та запальних процесів, що беруть участь у формуванні метаболічного синдрому. Ген ендотеліальної NO-синтази *NOS3* є одним із ключових регуляторів судинного тону, гемодинаміки та метаболічного гомеостазу через синтез NO. У неонатальному періоді NO забезпечує регуляцію церебрального й легеневого кровообігу та процесів судинної адаптації новонародженого [220-221]. Порушення синтезу або біодоступності NO може супроводжуватися змінами мозкового кровотоку, легеневої гемодинаміки та процесів ранньої постнатальної адаптації. Водночас результати досліджень щодо впливу поліморфізму генів *VDR* і *NOS3* на ранні та віддалені клінічні наслідки залишаються неоднозначними, що обумовлює необхідність їх подальшого вивчення. У зв'язку з цим метою даного етапу дослідження було встановити асоціації поліморфізму гена *VDR* (rs731236) та гена *NOS3* (rs1799983) з особливостями неонатальної адаптації, показниками фізичного розвитку, захворюваністю та метаболічним профілем дітей першого року життя, народжених ЗТГ.

5.1. Особливості неонатальної адаптації, фізичного розвитку, захворюваності та метаболічного профілю дітей залежно від поліморфізму (rs731236) гена *VDR*

Порівняльний аналіз основних характеристик дітей залежно від варіанта поліморфізму *TaqI* гена *VDR* показав, що групи з генотипами CC/CT та TT були

зіставними за основними вихідними показниками (табл.5.1), що дозволило надалі коректно оцінювати особливості неонатальної адаптації, фізичного розвитку та метаболічного статусу залежно від генотипу.

Таблиця 5.1 Загальна характеристика дітей залежно від генотипу поліморфізму TaqI гена VDR (n (%) або M $\pm$ SD)

Показники	CC/CT генотип (n=36)	TT генотип (n=30)	SMD/p
Гестаційний вік, тижні	34,92 $\pm$ 4.33	34,87 $\pm$ 4.94	0,010*
Жіноча стать	15 (41,67%)	8 (26,67%)	0,203 [#]
Вага тіла, г	2519 $\pm$ 983,24	2610 $\pm$ 1173,4	-0,084*

Примітка. * SMD – стандартизована різниця середніх; [#]p – за точним критерієм Фішера

Аналіз клінічного стану новонароджених відразу після народження залежно від генотипу VDR TaqI не виявив статистично та клінічно значущих відмінностей між досліджуваними групами (табл.5.2).

Оцінка за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилині була співставною у групах CC/CT або TT (SMD = -0,13 та -0,07 відповідно), частота помірної асфіксії була дещо вищою у групі дітей з генотипом CC/CT, однак дана різниця не досягала клінічної значущості. Показники респіраторної підтримки, включаючи частоту застосування ШВЛ, неінвазивної вентиляції (нШВЛ), тривалість їх використання не мали суттєвих відмінностей між групами (SMD < 0,5).

Частота дихальних розладів, синдрому пригнічення та синдрому м'язової дистонії також була подібною в обох групах.

Отримані результати свідчать про відсутність клінічно значущого зв'язку поліморфізму гена VDR TaqI з неонатальною адаптацією, частотою асфіксії, потребою в респіраторній підтримці та неврологічними станами. Відсутність відмінностей у ранньому неонатальному періоді свідчить про те, що вплив поліморфізму гена VDR реалізується не на рівні гострої адаптації, а, ймовірно, через довгострокові метаболічні механізми.

Таблиця 5.2 Показники ранньої неонатальної адаптації дітей залежно від генотипів CC/CT та TT поліморфізму TaqI гена VDR (n (%) або M $\pm$ SD)

Показники	CC&CT генотип (n=36)	TT генотип (n=30)	SMD/p
Кесарів розтин	16 (44,44)	16 (53,33)	0,621 [#]
Апгар 1 хв., бали	6,36 $\pm$ 1,82	6,57 $\pm$ 1,43	-0,125 [*]
Апгар 5 хв, бали	7,42 $\pm$ 1,34	7,50 $\pm$ 1,17	-0,066 [*]
Помірна асфіксія	6 (16,67%)	2 (6,67%)	0,275 [#]
Застосування ШВЛ	15 (41,67%)	16 (53,33%)	0,458 [#]
Тривалість ШВЛ, діб	3,19 $\pm$ 4,58	3,17 $\pm$ 3,48	0,01 [*]
Застосування нШВЛ	23 (63,89%)	20 (66,67%)	0,814 [#]
Тривалість нШВЛ, діб	2,58 $\pm$ 3,17	2,67 $\pm$ 3,96	-0,02 [*]
Дихальні розлади	22 (61,11%)	15 (50,0%)	0,457 [#]
Синдром пригнічення	19 (52,78%)	12 (40,0%)	0,332 [#]
Синдром м'язової дистонії (так, ні)	8 (22,22%)	8 (26,67%)	0,675 [#]

Примітка. * SMD – стандартизована різниця середніх; [#]p – за точним критерієм Фішера

Порівняльний аналіз нутритивної адаптації новонароджених залежно від генотипу VDR TaqI не виявив статистично та клінічно значущих відмінностей між досліджуваними групами (табл.5.3). Відсоткова кількість немовлят на грудному вигодовуванні була високою в обох групах і не відрізнялась між ними. Показники початку ЕХ та досягнення повного ентерального забезпечення були співставними, хоча у групі дітей з генотипом TT спостерігалась тенденція до більш пізнього досягнення повного ентерального харчування (SMD = 0,30). Середнє значення тривалості інфузії амінокислот не відрізнялась між групами. Частота зниженої толерантності до їжі також була співставною у досліджуваних групах. Низькі значення стандартизованої різниці середніх (SMD <0,3) підтверджують відсутність зв'язку генетичного фактору з процесами нутритивної адаптації.

Таблиця 5.3. Особливості нутритивної адаптації немовлят у неонатальному періоді залежно від CC/CT та TT генотипу гена *VDR* TaqI, (n (%) або M±SD)

Показники	CC/CT генотип (n=36)	TT генотип (n=30)	SMD/p
Грудне вигодовування	30 (83,33%)	24 (80,0%)	0,48 [#]
Знижена толерантність до їжі	4 (11,11%)	5 (16,67%)	0,16 [#]
Тривалість інфузії амінокислот, діб	3,39 ± 3,83	4,07 ± 5,28	-0,15 [*]
Початок ЕХ, доба	1,18 ± 0,82	1,27 ± 0,96	-0,10 [*]
Досягнення повного ЕХ, доба	3,54 ± 2,89	4,71 ± 4,73	-0,30 [*]

Примітка. * SMD – стандартизована різниця середніх; [#]p – за точним критерієм Фішера

Антропометричні показники при народженні можуть відображати внутрішньоутробне програмування метаболічного ризику і бути ранніми предикторами метаболічних порушень у подальшому житті. Тому нами було досліджено вагу та довжину тіла, а також їх перцентильні характеристики у немовлят при народженні та упродовж першого року життя (табл.5.4).

Таблиця 5.4 Антропометричні показники дітей при народженні залежно від генотипів CC/CT та TT поліморфізму TaqI гена *VDR*, (n (%) або M±SD)

Показники	CC/CT генотип (n=36)	TT генотип (n=30)	SMD/p
Вага тіла, г	2519 ± 983,24	2610 ± 1173,4	-0,084 [*]
Перцентиль ваги тіла	73,67 ± 29,45	81,6 ± 22,64	-0,302 [*]
Довжина тіла, см	46,42 ± 7,00	46,5 ± 7,18	-0,012 [*]
Перцентиль довжини тіла	71,56 ± 34,65	79,68 ± 31,87	-0,244 [*]
Перцентиль показника вага/довжина	31,71 ± 37,16	33,38 ± 35,40	-0,046 [*]

Примітка. * SMD – стандартизована різниця середніх; [#]p – за точним критерієм Фішера

Показники ваги тіла при народженні також були порівнянними між групами. Разом із тим, відзначалась тенденція до вищих перцентильних значень ваги та довжини тіла у групі дітей з TT генотипом, однак величина ефекту

залишалась помірною (SMD у межах 0,24 – 0,30), що не дозволяє говорити про суттєві відмінності. Показники пропорційності росту (вага/довжина) практично не відрізнялись між групами.

Аналіз антропометричних показників дітей у віці 6 місяців залежно від генотипу гена *VDR* TaqI не виявив статистично значущих відмінностей за більшістю показників (табл.5.5). Вага та довжина тіла дітей були співставними у дітей з генотипом CC/CT або TT, що підтверджується низькими значеннями стандартизованої різниці (SMD<0,3). Аналогічно, перцентильні показники ваги та довжини тіла не відрізнялись між дітьми обстежених груп. При цьому показники пропорційності розвитку (вага/ довжина) не відрізнялися між групами.

Таблиця 5.5 Антропометричні показники у немовлят 6-місячного віку залежно від CC/CT та TT генотипу гена *VDR* TaqI (M±SD)

Показник	CC/CT генотип (n=36)	TT генотип (n=30)	SMD
Вага тіла, г	6305 ± 2114,4	6676 ± 1015,4	-0,22
Перцентиль ваги тіла	84,71 ± 25,05	83,29 ± 14,37	0,05
Довжина тіла, см	62,54 ± 8,81	63,57 ± 3,30	-0,16
Перцентиль довжини тіла	88,64 ± 22,70	89,86 ± 17,28	-0,06
Перцентиль показника вага/довжина	46,93 ± 31,90	41,14 ± 29,78	0,19

У 9-місячному віці діти з TT генотипом мали дещо вищі показники ваги та довжини тіла (табл.5.6). Найбільш виражені міжгрупові відмінності спостерігалися щодо довжини тіла (SMD = –0,49) та перцентилі показника вага/довжина (SMD = 0,41).

Наступним кроком нашого дослідження стало комплексне вивчення зв'язку поліморфізм TaqI гена *VDR* з антропометричними показниками при народженні, у 6 місяців та 9 місяців життя.

Таблиця 5.6 Антропометричні показники у немовлят 9-місячного віку залежно від CC/CT та TT генотипу гена *VDR* TaqI (M±SD)

Показник	CC/CT генотип (n=36)	TT генотип (n=30)	SMD
Вага тіла, г	7683 ± 2360,4	8339 ± 1021,2	-0,361
Перцентиль ваги тіла	55,36 ± 34,39	62,57 ± 30,23	-0,222
Довжина тіла, см	68,00 ± 8,83	71,14 ± 2,41	-0,485
Перцентиль довжини тіла	78,79 ± 28,90	77,57 ± 38,38	0,035
Перцентиль вага/довжина	47,43 ± 36,86	33,71 ± 29,16	0,412

За результатами регресії Пуассона встановлено, що поліморфізм TaqI гена *VDR* асоціювався з окремими траєкторіями фізичного розвитку дітей упродовж першого року життя (табл.5.7).

Таблиця 5.7 Асоціації С-алеля поліморфізму TaqI гена *VDR* з антропометричними показниками дітей упродовж першого року життя за результатами регресії Пуассона

Показник	При народженні		6 місяців		9 місяців	
	Coef. (95% ДІ)	p	Coef. (95% ДІ)	p	Coef. (95% ДІ)	p
Перцентиль ваги тіла	0,102 (-0,160)- (-0,045)	0,001	0,017 (-0,11-0,012)	0,737	-0,12 (-0,23-(-0,005))	0,040
Перцентиль довжини тіла	-0,107 (-0,160-(-0,050))	<0,001	0,20 (-0,11-0,29)	0,781	0,015 -0,09-0,118	0,414
Перцентиль показника вага/довжина	-0,051 (-0,140-0,037)	0,257	0,131 (-0,006-0,27)	0,063	0,341 (0,19-0,49)	<0,001

При народженні виявлено статистично значущий позитивний зв'язок між С-алелем *VDR* TaqI та перцентилем ваги тіла (Coef. = 0,102; p=0,001), а також перцентилем довжини тіла (Coef. = 0,107; p<0,001). У 6-місячному віці статистично значущих асоціацій між генотипом TaqI гена *VDR* та показниками

ваги або довжини тіла не встановлено ($p > 0,05$). Водночас для показника вага/довжина спостерігався зв'язок на рівні $p < 0,1$ (Coef. = 0,131; $p = 0,063$), що може вказувати на поступове формування особливостей композиції тіла у даної групи дітей. У 9-місячному віці негативний зв'язок виявлявся для перцентилі ваги тіла (Coef. = -0,12; $p = 0,040$), водночас встановлено статистично значущий позитивний зв'язок між С-алелем *VDR* TaqI та показником вага/довжина у 9 місяців життя (Coef. = 0,341; $p < 0,001$). Це може свідчити про особливості формування композиції тіла та співвідношення лінійного росту і набору ваги у дітей із даним генотипом.

Відомо, що система вітаміну Д через рецептор вітаміну D бере участь у регуляції внутрішньоутробного та постнатального росту, клітинної диференціації, кісткового метаболізму й енергетичного гомеостазу. Поліморфізм гена *VDR* асоціюються з варіабельністю показників фізичного розвитку, кісткової маси та метаболічних процесів [223].

У нашому дослідженні антропометричні показники при народженні були зіставними між групами, що свідчить про відсутність вираженої асоціації поліморфізму TaqI гена *VDR* із внутрішньоутробним ростом. Подібні результати отримані Fang Y та співавт., які не виявили суттєвих асоціацій окремих поліморфізму *VDR* з антропометричними показниками при народженні [224]. Водночас у 6- та 9-місячному віці встановлено відмінності показника вага/довжина тіла, що може свідчити про участь *VDR* у формуванні траєкторії постнатального фізичного розвитку. Подібні асоціації поліморфізмів *VDR* з особливостями росту та накопичення жирової тканини у дітей описані Ortega RM та співавт. [225]. Наші результати також узгоджуються з концепцією раннього програмування, відповідно до якої взаємодія генетичних та середовищних чинників у ранні періоди розвитку може визначати подальші траєкторії росту та ризик метаболічних порушень [226].

Вивчення гемодинамічних показників немовлят залежно від генотипу TaqI гена *VDR* не виявив статистично та клінічно значущих відмінностей між дітьми досліджуваних груп (табл. 5.8).

Таблиця 5.8 Показники серцево-судинної адаптації новонароджених залежно від генотипів CC/CT та TT поліморфізму TaqI гена VDR, n (%) або $M \pm SD$

Показники	CC/CT генотип (n=36)	TT генотип (n=30)	SMD/ p
ЧСС, 1-й день, уд./хв	137,4 $\pm$ 13,76	138,4 $\pm$ 12,90	-0,082*
САТ, мм рт. ст.	60,16 $\pm$ 9,07	61,85 $\pm$ 6,18	-0,227*
ДАТ, мм рт. ст.	34,24 $\pm$ 7,40	35,85 $\pm$ 7,33	-0,223*
СрАТ, мм рт. ст.	42,72 $\pm$ 7,16	43,80 $\pm$ 6,93	-0,152*
Брадикардія	1 (2,78)	5 (16,67)	0,051 [#]
Гіпотензія	3 (8,33)	6 (20,0)	0,168 [#]
Легенева гіпертензія	19 (52,78)	18 (60,0)	0,623 [#]

Примітка. * SMD – стандартизована різниця середніх; [#]p – за точним критерієм Фішера

Так, середнє значення ЧСС, САТ, ДАТ та СрАТ у немовлят з генотипом CC та CT достовірно не відрізнялися від аналогічних показників дітей групи з TT генотипом. Частота брадикардії та артеріальної гіпотензії була дещо вищою у групі дітей з TT генотипом, однак ці відмінності не досягали статистичної значущості. Частота серцевої недостатності та легеневої гіпертензії була майже однакової серед дітей з генотипами CC або CT та генотипом TT гена VDR.

У табл. 5.9 наведено показники церебрального кровотоку, центральної гемодинаміки та функціонального стану міокарда за даними ультразвукового дослідження. Для більшості досліджуваних показників виражених міжгрупових відмінностей не встановлено ($SMD < 0,5$).

Отримані результати свідчать про відсутність значних за величиною міжгрупових відмінностей гемодинамічних показників у ранньому неонатальному періоді залежно від генотипу поліморфізму TaqI гена VDR, оскільки значення SMD для досліджуваних показників не перевищували 0,5.

Таблиця 5.9 Порівняльна характеристика ехокардіографічних показників новонароджених залежно від CC/CT та TT генотипу гена *VDR* TaqI, ($M \pm SD$)

Показник	CC/CT генотип (n=36)	TT генотип (n=30)	SMD
RI СМА, 1-2-й день	$0,74 \pm 0,127$	$0,75 \pm 0,123$	-0,09
RI СМА, при виписці	$0,75 \pm 0,08$	$0,72 \pm 0,172$	0,24
КСО, см	$1,04 \pm 0,18$	$1,09 \pm 0,15$	-0,25
КДО, см	$1,41 \pm 0,28$	$1,38 \pm 0,24$	0,11
Фракція викиду, %	$72,04 \pm 3,22$	$72,10 \pm 3,23$	-0,02
Фракція скорочення, %	$39,72 \pm 2,67$	$40,50 \pm 3,68$	-0,24

Наступним етапом дослідження було вивчення клінічних, біохімічних та метаболічних лабораторних показників залежно від генотипу поліморфізму TaqI гена *VDR*. Аналіз проводили у двох напрямках: спочатку оцінювали величину міжгрупових відмінностей за допомогою стандартизованої різниці середніх (SMD), після чого за допомогою регресійного аналізу визначали асоціації досліджуваного поліморфізму з окремими показниками. Як представлено у табл.5.10, гематологічні показники (гемоглобін, еритроцити) мали вищі значення у дітей з генотипом TT, однак ці відмінності залишались у межах помірної клінічної значущості ($SMD=0,4-0,5$). Кількість лейкоцитів у перші дні життя була співставною між групами, проте на 6-ту добу спостерігалась помірна різниця ($SMD=0,61$), що може відображати індивідуальні особливості адаптаційної або запальної відповіді. Показники тромбоцитів не відрізнялись між групами, що свідчить про відсутність впливу генотипу на тромбоцитарну ланку гемостазу.

Інші показники, зокрема середнє значення рівнів глюкози та загального білка, були майже однаковими у дітей досліджуваних груп, хоча на 6–7 добу життя відзначались дещо вищі рівні білка у групі дітей-носіїв TT генотипу ($SMD=-0,50$). Показники запалення (СРБ) не мали клінічно значущих відмінностей між групами.

Таблиця 5.10 Клініко-лабораторні показники новонароджених залежно від генотипів CC/CT та TT поліморфізму TaqI гена VDR, (M±SD)

Показник	CC/CT генотип (n=36)	TT генотип (n=30)	SMD
Гемоглобін, 1 доба (г/л)	178,7 ± 34,84	195,9 ± 31,36	-0,52
Гемоглобін, 6 доба (г/л)	151,8 ± 34,92	165,9 ± 31,94	-0,42
Еритроцити, 1 доба ($\times 10^{12}/\text{л}$)	4,93 ± 1,01	5,29 ± 0,98	-0,36
Еритроцити, 6 доба ($\times 10^{12}/\text{л}$)	4,30 ± 1,15	4,74 ± 0,86	-0,43
Лейкоцити, 1 доба ($\times 10^9/\text{л}$)	16,23 ± 9,38	16,47 ± 6,94	-0,03
Лейкоцити, 6 доба ($\times 10^9/\text{л}$)	17,80 ± 9,74	12,91 ± 5,84	0,61
Тромбоцити, 1 доба ($\times 10^9/\text{л}$)	254,2 ± 132,61	253,8 ± 132,89	0,00
Тромбоцити, 6 доба ($\times 10^9/\text{л}$)	392,0 ± 156,81	327,9 ± 184,75	0,37
Глюкоза, 1 доба, (ммоль/л)	3,81 ± 1,70	4,02 ± 2,19	-0,11
Глюкоза, 6–7 доба (ммоль/л)	3,92 ± 1,70	3,59 ± 1,11	0,23
Загальний білок, 1 доба (г/л)	45,93 ± 9,15	44,85 ± 5,98	0,14
Загальний білок, 6–7 доба (г/л)	49,56 ± 7,24	53,20 ± 7,25	-0,50
СРБ, 1 доба (г/л)	3,00 ± 2,16	5,05 ± 6,97	-0,40
СРБ, 6–7 доба 1 доба (г/л)	3,08 ± 2,18	4,60 ± 5,01	-0,39
pH, 1 доба	7,23 ± 0,13	7,17 ± 0,13	0,53
pH, 6 доба	7,27 ± 0,10	7,28 ± 0,08	-0,15
BE, 1 доба (ммоль/л)	-4,85 ± 7,81	-8,07 ± 7,37	0,42
BE, 6 доба (ммоль/л)	-5,68 ± 3,87	-8,62 ± 5,48	0,62

Разом з тим, показники кислотно-лужного стану демонстрували помірні відмінності. Зокрема, значення менше середнє значення pH на першу добу (SMD = 0,53) та нижчий показник BE на шосту добу (SMD = 0,62) у немовлят з TT генотипом, відносно немовлят з CC та CT генотипом гена VDR.

За результатами регресії за Пуассона встановлено статистично значущий зв'язок між С-алелем VDR TaqI та рівнем лейкоцитів на 6-ту добу життя (табл.5.11). Наявність С-алеля асоціювалася зі зниженням рівня лейкоцитів

(Coef = 0,32; $p < 0,001$). Водночас статистично значущого зв'язку між С-алелем гена *VDR* TaqI та показниками кислотно-лужного стану – рН на 1-шу добу життя та ВЕ на 6-ту добу – не встановлено ($p > 0,05$).

Таблиця 5.11. Асоціації С-алеля поліморфізму TaqI гена *VDR* з окремими клініко-лабораторними показниками за результатами регресії Пуассона

Показники	Coef	95% ДІ	p
Лейкоцити, 6 доба ($\times 10^9/\text{л}$)	0,32	0,17-0,47	$<0,001$
рН, 1 доба	2,15	1,10-5,41	0,195
ВЕ, 6 доба (ммоль/л)	0,05	0,02-0,13	0,132

Відомо, що система вітаміну D через рецептор *VDR* бере участь у регуляції вродженого та адаптивного імунітету, модулюючи функціональну активність імунних клітин, продукцію цитокінів та інтенсивність запальної відповіді [227]. Встановлена у нашому дослідженні асоціація С-алеля поліморфізму TaqI гена *VDR* із рівнем лейкоцитів може відображати особливості імунної реактивності носіїв цього генотипу. Подібні дані отримані Kosik K. та співавт., які показали асоціації поліморфізму *VDR* з окремими ускладненнями недоношеності та особливостями неонатального періоду [228].

Результати нашого дослідження не виявили значних міжгрупових відмінностей показників електролітного балансу в новонароджених як у першу, так і на шосту добу життя (табл. 5.12). Також не встановлено значних відмінностей рівнів АлТ, АсТ та ЛДГ залежно від генотипу поліморфізму TaqI гена *VDR*. Зазначені ферменти характеризують інтенсивність клітинного метаболізму та можуть змінюватися при тканинному ушкодженні й гіпоксії.

Аналіз метаболічних показників залежно від генотипу *VDR* TaqI виявив переважно відсутність статистично значущих відмінностей між досліджуваними групами (табл. 5.13). Показники нітритів і нітратів, які характеризують метаболізм оксиду азоту, не демонстрували суттєвих відмінностей між дітьми обстежених груп у неонатальному періоді. Разом з тим, виявлено виражені відмінності рівня МДА, який є маркером

оксидативного стресу. У неонатальному періоді рівень МДА був значно вищим у дітей групи СС/СТ (SMD = 1,36). Показники сіалових кислот мали помірні відмінності між групами (SMD = 0,44), що може свідчити про незначні зміни у метаболізмі глікопротеїнів та запальних процесах.

Таблиця 5.12. Рівні електролітів та ферментів у новонароджених залежно від генотипів СС/СТ та ТТ поліморфізму ТаqІ гена VDR, (M±SD)

Показник	СС/СТ генотип (n=36)	ТТ генотип (n=30)	SMD
Калій, 1 доба (ммоль/л)	4,25 ± 0,81	4,35 ± 1,21	-0,09
Калій, 6 доба (ммоль/л)	4,95 ± 0,98	4,66 ± 0,93	0,31
Натрій, 1 доба (ммоль/л)	138,7 ± 5,73	136,3 ± 7,42	0,36
Натрій, 6 доба (ммоль/л)	141,0 ± 5,55	139,7 ± 6,16	0,21
Кальцій, 1 доба (ммоль/л)	1,77 ± 0,68	1,86 ± 0,67	-0,12
Кальцій, 6 доба (ммоль/л)	2,14 ± 0,45	2,20 ± 0,43	-0,14
Хлор, 1 доба (ммоль/л)	99,46 ± 21,02	104,8 ± 5,68	-0,35
Хлор, 6 доба (ммоль/л)	105,9 ± 6,52	103,2 ± 5,88	0,43
Магній, 1 доба (ммоль/л)	1,25 ± 0,34	1,19 ± 0,36	0,16
Магній, 6 доба (ммоль/л)	1,28 ± 0,49	1,18 ± 0,39	0,24
ЛДГ, 1 доба (Од/л)	957,6 ± 435,2	870,0 ± 462,4	0,20
ЛДГ, 6 доба (Од/л)	776,8 ± 147,0	753,1 ± 210,6	0,13
АЛТ, 1 доба (Од/л)	19,79 ± 12,98	25,10 ± 49,53	-0,15
АЛТ, 6–7 доба (Од/л)	17,12 ± 7,73	35,00 ± 70,25	-0,36
АСТ, 1 доба (Од/л)	51,30 ± 31,40	49,25 ± 65,18	0,04
АСТ, 6–7 доба (Од/л)	66,04 ± 34,11	63,05 ± 35,46	0,09

За результатами регресії Пуассона встановлено достовірний зв'язок між рівнем МДА на першу добу життя та С-алелем (Coef. 0,90; p=0,020). Водночас статистично значущих асоціацій між зазначеним генотипом та іншими досліджуваними метаболічними маркерами не виявлено.

Таблиця 5.13. Метаболічні показники дітей залежно від генотипів CC/CT та TT поліморфізму TaqI гена VDR у неонатальному періоді за результатами регресії Пуассона, ($M \pm SD$ або Coef. (95% ДІ))

Показник	CC&CT генотип, (n=36)	TT генотип, (n=30)	SMD	Coef. 95% ДІ	p
Нітрити, нмоль/л	$1,80 \pm 1,01$	$1,52 \pm 0,57$	0,34	0,167 (-0,66-1,00)	0,696
Нітрати, нмоль/л	$3,92 \pm 2,09$	$3,28 \pm 1,20$	0,38	0,178 (-0,389-0,746)	0,538
МДА, мкмоль/л	$3,88 \pm 2,30$	$1,58 \pm 0,67$	1,36	0,90 (0,14- 1,66)	0,020
Сіалові кислоти, ум. од.	$0,51 \pm 0,52$	$0,31 \pm 0,34$	0,44	0,477 (-1,29 - 2,25)	0,597

Отже, виявлені вже в ранньому неонатальному періоді відмінності рівня МДА залежно від генотипу поліморфізму TaqI гена VDR можуть свідчити про генетично зумовлені особливості окисно-відновних процесів, які проявляються від народження. Враховуючи динамічний характер оксидативного статусу впродовж постнатального розвитку, важливим було простежити, чи зберігаються ці відмінності надалі.

Наступним етапом проведено порівняльний аналіз метаболічних показників дітей 9-місячного віку залежно від генотипу поліморфізму TaqI гена VDR, який показав, що найбільш виражені міжгрупові відмінності також стосувалися маркерів оксидативного стресу (табл.5.14).

Рівні нітритів і нітратів в сечі у дітей із генотипами CC/CT та TT були зіставними; величина міжгрупових відмінностей за цими показниками була незначною. Найбільш виражені відмінності встановлені щодо рівня МДА. У дітей із генотипом TT поліморфізму TaqI гена VDR його рівень був вищим порівняно з носіями CC/CT генотипу ($2,91 \pm 1,67$ проти $1,69 \pm 0,78$ мкмоль/л; SMD = -0,94), що може свідчити про більш інтенсивні процеси ПОЛ та оксидативного стресу. Рівень сіалових кислот був дещо вищим у носіїв

генотипів CC/CT ($0,26 \pm 0,24$ проти $0,17 \pm 0,18$ ммоль/л; SMD = 0,39), однак величина міжгрупової різниці була помірною

Таблиця 5.14. Середні значення метаболічних показників у дітей 9 місячного віку залежно від генотипу поліморфізму гена *VDR*, (M $\pm$ SD)

Показники	CC/CT генотип (n=36)	TT генотип (n=30)	SMD
Нітрити, нмоль/л	$2,50 \pm 1,01$	$2,35 \pm 0,87$	0,17
Нітрати, нмоль/л	$5,00 \pm 2,00$	$4,60 \pm 1,77$	0,21
МДА, мкмоль/л	$1,69 \pm 0,78$	$2,91 \pm 1,67$	-0,94
Сіалові кислоти, ум. од.	$0,26 \pm 0,24$	$0,17 \pm 0,18$	0,39

Результати регресійного аналізу підтвердили асоціацію CC/CT генотипу поліморфізму *TaqI* гена *VDR* з рівнем МДА вже в ранньому неонатальному періоді ($p=0,020$) (табл. 5.15). У 9-місячному віці асоціація з рівнем МДА мала тенденцію до статистичної значущості ($p=0,077$), однак напрям змін відрізнявся від встановленого при народженні. Це може свідчити про вікову динамічність взаємозв'язку поліморфізму *TaqI* гена *VDR* із процесами оксидативного стресу впродовж першого року життя. Виявлені відмінності метаболічних показників свідчать про можливу роль поліморфізму *TaqI* гена *VDR* у процесах оксидативного стресу в дітей раннього віку.

Таблиця 5.15. Асоціації між метаболічними показниками та CC/CT генотипом гена *VDR*, за регресією Пуассона

Показник	При народженні		9 місяців	
	Coef. (95% ДІ)	p	Coef. (95% ДІ)	p
Нітрити, нмоль/л	0,167 (-0,66-1,00)	0,696	0,064 (-0,528– 0,658)	0,831
Нітрати, нмоль/л	0,178 (-0,389-0,746)	0,538	0,083 (-0,338 - 0,506)	0,698
МДА, мкмоль/л	0,90 (0,14- 1,66)	0,020	-0,544 (-1,147- 0,059)	0,077
Сіалові кислоти, ум. од.	0,477 (-1,29 - 2,25)	0,597	0,388 (- 1,568–2,346)	0,697

Це узгоджується з відомою роллю системи вітаміну D/*VDR* у регуляції окисно-відновного балансу, запальної відповіді та функціонального стану ендотелію [229]. Подібні асоціації поліморфізму *VDR* із маркерами запалення та оксидативного стресу в дітей описані Ferrer-Suay S та співавт. [159].

Рівні нітритів і нітратів суттєво не відрізнялися між генотиповими групами, що не дає підстав стверджувати про виражені відмінності метаболізму оксиду азоту залежно від поліморфізму *TaqI* гена *VDR*. Відмінності рівня сіалових кислот мали помірний розмір і можуть відображати особливості метаболізму глікопротеїнів та запальної відповіді [230].

Загалом поліморфізм *TaqI* гена *VDR* не супроводжувався значними відмінностями більшості показників ранньої неонатальної, гемодинамічної, нутритивної адаптації, електролітного балансу та клініко-лабораторних параметрів. Водночас регресійний аналіз виявив асоціацію генотипу *CT/CC* зі підвищенням рівня лейкоцитів на 6-ту добу життя та змінами рівня МДА. Особливості оксидативного статусу залежно від генотипу простежувалися і в подальшому, однак мали вікову динаміку. Отримані результати дозволяють припустити, що фенотипові прояви поліморфізму *TaqI* гена *VDR* у дітей першого року життя більшою мірою стосуються імунних та окисно-відновних процесів, ніж ранньої гемодинамічної адаптації.

З огляду на виявлені особливості окремих метаболічних та окисно-відновних показників залежно від поліморфізму *TaqI* гена *VDR*, наступним етапом було оцінити, чи супроводжувалися вони відмінностями клінічних наслідків упродовж першого року життя.

У дітей упродовж першого року життя залежно від генотипу *VDR* *TaqI* не виявлено статистично значущих відмінностей за більшістю досліджуваних показників (табл.5.16). Частота анемії, серцево-судинної, неврологічної та кістково-м'язової патології, вроджених вад серця, рахіту були зіставними у дітей із генотипами *CC/CT* та *TT*.

Таблиця 5.16 Клінічні наслідки у дітей віком 9 місяців залежно від генотипів CC/CT та TT поліморфізму TaqI гена *VDR*, (n (%))

Показник	CC/CT генотип (n=36)	TT генотип (n=30)	p
Анемія,	8 (22,22)	11 (36,67)	0,276
Серцево-судинні захворювання	5 (13,89)	6 (20,0)	0,369
Вади серцево-судинної системи	5 (13,89)	7 (23,33)	0,251
Перинатальне ураження ЦНС	14 (38,89)	14 (46,67)	0,349
Ураження кістково-м'язової системи	4 (11,11)	3 (10,0)	0,603
Рахіт	4 (11,11)	5 (16,67)	0,382
Вага/довжина $\geq$ 85-й перцентиль	10 (27,78)	3 (10,0)	0,065

Водночас у віці 9 місяців спостерігалася тенденція до більшої кількості дітей, в яких показник вага/довжина $\geq$ 85-й перцентиль серед дітей із генотипами CC/CT ($p=0,065$). За результатами регресійного логістичного аналізу асоціація генотипу CC/CT з надмірною вагою тіла не досягла статистичної значущості (ВШ=0,29; 95% ДІ 0,07–1,17; $p=0,082$), що потребує підтвердження в дослідженнях із більшою чисельністю вибірки.

Таким чином, поліморфізм TaqI гена *VDR* не супроводжувався вираженими відмінностями більшості показників неонатальної адаптації, гемодинаміки, нутритивного статусу та віддалених клінічних наслідків. Водночас встановлено асоціації С-алеля з окремими показниками імунної реактивності та оксидативного стресу, а впродовж першого року життя — з показникам, що характеризують фізичний розвиток дитини. Тенденція до відмінностей щодо кількості дітей з показником вага/довжина $\geq$ 85-й перцентиль також може вказувати на можливу роль поліморфізму *VDR* у формуванні раннього метаболічного фенотипу. Отримані результати узгоджуються з даними інших авторів щодо участі *VDR* у регуляції метаболічних та імунних процесів і свідчать про те, що фенотипові прояви поліморфізму TaqI можуть мати віковозалежний характер [231,232].

5.2. Особливості неонатальної адаптації, фізичного розвитку, захворюваності та метаболічного профілю дітей залежно від поліморфізму (rs1799983 SNP) гена *NOS3*

Групи дітей із генотипами TT/GT та GG поліморфізму гена *NOS3* були зіставними за основними характеристиками (табл. 5.17), що дозволило надалі об'єктивно оцінювати особливості неонатальної адаптації, фізичного розвитку та метаболічного статусу залежно від генотипу.

Таблиця 5.17. Загальна характеристика дітей залежно від генотипів TT/GT та GG поліморфізму гена *NOS3* (n (%) або $M \pm SD$)

Показники	TT/GT генотип (n=37)	GG генотип (n=29)	SMD/p
Гестаційний вік, тижні	34,51 $\pm$ 4,43	35,38 $\pm$ 4,80	-0,187*
Жіноча стать	15 (40,54%)	8 (27,59)	0,202
Вага тіла, г	2517 $\pm$ 1076,8	2616 $\pm$ 1069,1	-0,092*

Примітка. * SMD – стандартизована різниця середніх; #p – за точним критерієм Фішера

Порівняльний аналіз особливостей ранньої адаптації новонароджених залежно від TT/GT & GG генотипу гена *NOS3* не виявив статистично та клінічно значущих відмінностей між досліджуваними групами за більшістю показників раннього неонатального періоду (табл. 5.18).

Оцінка за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хв. була дещо вищою у дітей із GG генотипом *NOS3* порівняно з групою TT/GT, однак величина стандартизованої різниці залишалась помірною (SMD = -0,451 та -0,487 відповідно). Це може свідчити про тенденцію до кращої первинної адаптації у носіїв GG генотипу. Частота кесаревого розтину, помірної асфіксії, застосування ШВЛ, нШВЛ, а також тривалість респіраторної підтримки були співставними між групами. Одночасно у групі TT/GT генотипу спостерігалася тенденція до більшої частоти дихальних розладів (64,86 % проти 44,83 %), хоча ця відмінність не досягала статистичної значущості. Частота неврологічних порушень, зокрема

синдрому пригнічення та синдрому м'язової дистонії, також суттєво не відрізнялася між групами.

Таблиця 5.18. Показники ранньої неонатальної адаптації дітей залежно від генотипів TT/GT та GG поліморфізму гена *NOS3*, (n (%)) або $M \pm SD$)

Показник	TT/GT генотип (n=37)	GG генотип <i>NOS3</i> (n=29)	SMD/p
Кесарів розтин	19 (55,88)	12 (42,86)	0,444 [#]
Апгар 1 хв., бали	6,14 $\pm$ 1,69	6,86 $\pm$ 1,53	-0,451*
Апгар 5хв, бали	7,19 $\pm$ 1,15	7,79 $\pm$ 1,32	-0,487*
Помірна асфіксія	4 (10,81)	4 (13,79)	0,723 [#]
Застосування ШВЛ	19 (51,35)	12 (41,38)	0,464 [#]
Тривалість ШВЛ, діб	3,35 $\pm$ 4,27	2,97 $\pm$ 3,91	0,094*
Застосування нШВЛ	27 (72,97)	16 (55,17)	0,193 [#]
Тривалість нШВЛ, діб	2,32 $\pm$ 2,91	3,00 $\pm$ 4,20	-0,187*
Дихальні розлади	24 (64,86)	13 (44,83)	0,104 [#]
Синдром пригнічення	18 (48,65)	13 (44,83)	0,807 [#]
Синдром м'язової дистонії	10 (27,03)	6 (20,69)	0,579 [#]

Примітка. * SMD – стандартизована різниця середніх; [#]p – за точним критерієм Фішера

Отримані результати свідчать про відсутність вираженого впливу поліморфізму гена *NOS3* на перебіг ранньої неонатальної адаптації. Разом із тим, тенденція до кращих показників Апгар та меншої частоти дихальних порушень у носіїв GG генотипу може вказувати на потенційно більш сприятливий перебіг адаптаційних процесів у даної категорії новонароджених.

У нашому дослідженні більшість показників нутритивної підтримки та вигодовування новонароджених не мали виражених міжгрупових відмінностей залежно від генотипу *NOS3*. Найбільші відмінності стосувалися терміну початку ЕХ: у дітей із генотипами TT/GT його розпочинали пізніше, ніж у носіїв генотипу GG (SMD=0,514). У групі TT/GT також частіше реєстрували

знижену толерантність до ЕХ (табл. 5.19), однак ця різниця не досягла статистичної значущості, що потребує підтвердження на більшій когорті дітей.

Таблиця 5.19. Особливості нутритивної адаптації немовлят у неонатальному періоді залежно від TT/GT та GG генотипу гена *NOS3* (n (%) або $M \pm SD$)

Показник	TT/GT генотип (n=37)	GG генотип (n=29)	SMD/p
Грудне вигодовування	28 (76,58)	26 (89,66)	0,144 [#]
Знижена толерантність до ЕХ	7 (18,92)	2 (6,90)	0,158 [#]
Тривалість інфузії амінокислот, доба	3,92 $\pm$ 4,51	3,41 $\pm$ 4,61	0,111 [*]
Початок ЕХ, доба	1,36 $\pm$ 1,08	0,97 $\pm$ 0,08	0,514 [*]
Доба досягнення повного ЕХ	4,03 $\pm$ 3,99	4,12 $\pm$ 3,64	-0,022 [*]

Примітка. * SMD – стандартизована різниця середніх; [#]p – за точним критерієм Фішера

Отримані результати можуть бути пов'язані з роллю eNOS у регуляції кишкової перфузії та мікроциркуляції. Оксид азоту забезпечує вазодилатацію мезентеріальних судин і підтримання адекватного кишкового кровотоку. В експериментальних дослідженнях Drucker NA та співавт. показано, що дефіцит *NOS3* супроводжується погіршенням кишкової перфузії, посиленням запалення та тяжчим ушкодженням кишечника [233]. Good M та співавт. також продемонстрували важливу роль *NOS3* у підтриманні мезентеріального кровотоку та захисті кишечника новонароджених [234]. Виявлені нами пізніший початок ЕХ та більша частота його непереносимості у дітей із генотипами TT/GT можуть відображати особливості судинної адаптації кишечника, однак не дозволяють встановити причинний зв'язок із поліморфізмом *NOS3*. Відсутність виражених відмінностей за іншими показниками нутритивної підтримки також свідчить, що генотип *NOS3* не є самостійним чинником, який визначає тяжкість неонатального періоду. Це певною мірою узгоджується з результатами Cherniavska YI та співавт., які у передчасно народжених немовлят із раннім неонатальним сепсисом не виявили

значущих асоціацій 4a/4b-поліморфізму *NOS3* з основними показниками системної гемодинаміки та метаболізму NO [235].

Таким чином, результати нашого дослідження вказують на можливі особливості нутритивної адаптації новонароджених залежно від генотипу *NOS3*, найбільш виражені щодо терміну початку та толерантності до ЕХ. Водночас ці результати потребують підтвердження у дослідженнях із більшою чисельністю вибірки..

Порівняльний аналіз антропометричних показників новонароджених залежно від генотипу *NOS3* не виявив статистично та клінічно значущих відмінностей між досліджуваними групами (табл.5.20). Отримані результати свідчать про відсутність суттєвого впливу поліморфізму гена *NOS3* на основні антропометричні показники при народженні. Низькі значення стандартизованої різниці ($SMD < 0,4$) підтверджують однорідність груп та відсутність впливу генетичного фактора на параметри внутрішньоутробного росту. Це узгоджується з сучасними уявленнями, що ефекти *NOS3* реалізуються не на рівні формування антропометричних показників при народженні, а через подальші механізми ендотеліальної функції та метаболічного програмування.

Таблиця 5.20. Антропометричні показники при народженні залежно від генотипів TT/GT та GG гена *NOS3* ($M \pm SD$)

Показники	TT/GT генотип (n=37)	GG генотип (n=29)	SMD
Вага тіла, г	2517 $\pm$ 1076,8	2616 $\pm$ 1069,1	-0,092
Перцентиль ваги тіла	80,0 $\pm$ 22,80	72,8 $\pm$ 31,71	0,262
Довжина тіла, см	46,05 $\pm$ 7,02	46,97 $\pm$ 7,13	-0,128
Перцентиль довжини тіла	70,14 $\pm$ 36,3	81 $\pm$ 28,33	-0,362
Перцентиль показника вага/довжина	34,79 $\pm$ 38,34	29,44 $\pm$ 33,63	0,15

У 6-місячному віці між групами дітей виявлено більш виражені антропометричні відмінності порівняно з неонатальним періодом (табл.5.21).

Таблиця 5.21. Антропометричні показники у немовлят 6-місячного віку (M±SD)

Показники	TT/GT генотип (n=37)	GG генотип NOS3 (n=29)	SMD
Вага тіла, г	6805,0 ± 1900,7	5225,0 ± 558,95	1,128
Перцентиль ваги тіла	83,56 ± 21,86	86,40 ± 23,50	-0,125
Довжина тіла, см	63,94 ± 8,15	59,50 ± 1,41	0,759
Перцентиль довжини тіла	87,00 ± 22,84	95,60 ± 9,84	-0,489
Перцентиль показника вага/довжина	54,06 ± 29,03	16,00 ± 11,66	1,721

Діти з TT/GT генотипом мали значно більшу вагу тіла порівняно з носіями GG генотипу (6805,0 ± 1900,7 г проти 5225,0 ± 558,95 г; SMD = 1,128). Також у цій групі визначалися вищі значення довжини тіла та показника вага/довжина.

Найбільш виражені міжгрупові відмінності спостерігалися щодо перцентилі показника вага/довжина (SMD = 1,721), що може свідчити про суттєві особливості темпів постнатального росту тіла залежно від генотипу NOS3. Отримані результати можуть вказувати на участь системи NOS3 у регуляції постнатального фізичного розвитку та метаболічного програмування дітей першого року життя.

Аналіз антропометричних показників дітей у віці 9 місяців залежно від генотипу гена NOS3 продемонстрував суттєві відмінності між досліджуваними групами. У носіїв генотипів TT/GT середня вага тіла була більшою порівняно з дітьми, які мали генотип GG (8168 ± 2234,2 г проти 7051 ± 518,9 г; SMD = 0,688). Аналогічно, у дітей із генотипами TT/GT були вищими перцентиль ваги тіла (63,69 ± 33,12 проти 38,80 ± 23,92; SMD = 0,862), що свідчить про тенденцію до більш інтенсивного фізичного розвитку за показником ваги тіла.

Водночас середня довжина тіла практично не відрізнялася між групами. Незважаючи на це, у носіїв генотипу GG спостерігалися вищі значення перцентилі довжини тіла (92,20 ± 6,42 проти 74,06 ± 34,91; SMD = -0,723), що

може свідчити про певні особливості розподілу показників лінійного росту в цій групі.

Найбільш виражені міжгрупові відмінності встановлено щодо показника вага/довжина (табл.5.22). У дітей із генотипами TT/GT перцентиль цього показника був майже у десять разів вищим, ніж у носіїв генотипу GG ($54,50 \pm 30,87$ проти $5,60 \pm 7,64$; $SMD = 2,175$), що відповідає дуже великому розміру ефекту та свідчить про значно більшу відносну вагу тіла щодо довжини. Отримані результати свідчать, що поліморфізм гена *NOS3* асоціюється з особливостями фізичного розвитку дітей у віці 9 місяців. Носії генотипів TT/GT характеризувалися більшою вагою тіла та значно вищими значеннями показника вага/довжина, тоді як суттєвих відмінностей за абсолютною довжиною тіла не встановлено.

Таблиця 5.22 Антропометричні показники у немовлят 9-місячного віку залежно від генотипів TT/GT та GG гена *NOS3* ($M \pm SD$)

Показник	TT/GT генотип (n = 37)	GG генотип (n = 29)	SMD
Вага тіла, г	$8168 \pm 2234,2$	$7051 \pm 518,9$	0,688
Перцентиль ваги тіла	$63,69 \pm 33,12$	$38,80 \pm 23,92$	0,862
Довжина тіла, см	$69,06 \pm 8,53$	$69,00 \pm 1,00$	0,010
Перцентиль довжини тіла	$74,06 \pm 34,91$	$92,20 \pm 6,42$	-0,723
Перцентиль показника вага/ довжина	$54,50 \pm 30,87$	$5,60 \pm 7,64$	2,175

Найбільший розмір ефекту відзначався саме для показника вага/довжина, що може свідчити про можливий вплив поліморфізму *NOS3* на раннє метаболічне програмування та формування ризику розвитку надлишкової ваги тіла у дітей, народжених ЗТГ.

Аналіз траєкторій росту дітей залежно від TT генотипу *NOS3* виявив статистично значущі асоціації між генотипом та окремими антропометричними показниками у різні вікові періоди (табл.5.23). При народженні встановлено позитивний зв'язок між TT генотипом *NOS3* гена та перцентилі ваги тіла (Coef.

= 0,141; $p=0,011$), а також показником вага/довжина (Coef. = 0,191; $p=0,022$). У 6- та 9-місячному віці спостерігався статистично значущий негативний зв'язок між TT генотипом та перценти́лі довжини тіла, що може свідчити про особливості темпів лінійного росту у дітей даної групи. Водночас показник вага/довжина демонстрували позитивний зв'язок із TT генотипом упродовж першого року життя, що може вказувати на схильність до змін композиції тіла та особливостей метаболічного розвитку. Отримані результати свідчать про можливу участь поліморфізму *NOS3* у формуванні траєкторій постнатального росту та процесів метаболічного програмування у дітей раннього віку.

Таблиця 5.23 Асоціації генотипу TT гена *NOS3* з антропометричними показниками дітей упродовж першого року життя за результатами регресії Пуассона

Показник	При народженні		6 місяців		9 місяців	
	Coef. (95% ДІ)	p	Coef. (95% ДІ)	p	Coef. (95% ДІ)	p
Перцентиль ваги тіла	0,141 (0,033– 0,250)	0,011	–0,135 (–0,368 – 0,097)	0,253	–0,950 (– 1,363 – (– 0,538)	<0,001
Перцентиль довжини тіла	–0,019 (–0,137 – 0,098)	0,746	–0,558 (–0,834 – (–0,282)	<0,001	–3,021 (–4,003 – (–2,040)	<0,001
Перцентилі вага/довжина	0,191 (0,028– 0,355)	0,022	0,628 (0,401– 0,856)	<0,001	0,425 (0,172– 0,680)	0,001

Дослідження гемодинамічних показників новонароджених залежно від генотипу *NOS3* гена продемонстрував переважно відсутність статистично та клінічно значущих відмінностей між досліджуваними групами за основними параметрами системної гемодинаміки (табл.5.24).

У дітей із TT/GT генотипом *NOS3* ЧСС була майже однаковою з носіями GG генотипу. Водночас показники ДАТ були дещо нижчими у групі TT/GT генотипу. Найбільш виражені відмінності відзначалися щодо ДАТ, що може

свідчити про певні особливості судинного тонуусу та периферичного судинного опору у носіїв різних генотипів *NOS3*. Частота брадикардії та артеріальної гіпотензії була вищою у групі TT/GT генотипу, однак ці відмінності не досягали статистичної значущості.

Таблиця 5.24. Показники серцево-судинної адаптації новонароджених залежно від генотипів TT/GT та GG гена *NOS3*, (n(%) або M±SD)

Показник	TT/GT генотип (n=37)	GG генотип (n=29)	SMD/p
ЧСС, 1-й день, уд./хв (M±SD)	139,7 ± 11,23	134,8 ± 15,94	0,352*
САТ, мм рт. ст. (M±SD)	60,14 ± 6,29	62,18 ± 10,06	-0,242*
ДАТ, мм рт. ст. (M±SD)	33,43 ± 5,68	37,47 ± 9,08	-0,534*
СрАТ, мм рт. ст. (M±SD)	42,39 ± 5,65	44,53 ± 8,83	-0,288*
Брадикардія, n (%)	5 (13,51)	1 (3,45)	0,218 [#]
Артеріальна гіпотензія, n (%)	7 (18,92)	2 (6,90)	0,279 [#]
Легенева гіпертензія, n (%)	26 (70,27)	11 (37,93)	0,013 [#]

Примітка. * SMD – стандартизована різниця середніх; [#]p – за точним критерієм Фішера

Водночас встановлено статистично значущу різницю щодо частоти легеневої гіпертензії: У дітей із TT/GT генотипом вона спостерігалася значно частіше порівняно з носіями GG генотипу (70,27 % проти 37,93 %; p=0,013).

При проведенні множинного логістичного регресійного аналізу встановлено, що носійство Т-алеля гена *NOS3* є незалежним предиктором розвитку легеневої гіпертензії (табл.5.25). Після корекції на ГВ ризик розвитку легеневої гіпертензії у носіїв Т-алеля був у 6,91 раза вищим порівняно з носіями альтернативного алеля (ВШ = 6,91; p = 0,003). Водночас ГВ також мав достовірний вплив на ймовірність розвитку даного ускладнення (ВШ = 0,64; p < 0,001), що свідчить про зниження ризику легеневої гіпертензії зі збільшенням терміну гестації.

Таблиця 5.25 Асоціація Т-алеля гена *NOS3* із розвитком легеневої гіпертензії за результатами множинного логістичного регресійного аналізу

Показник	ВШ	95% ДІ	p
Гестаційний вік, тижні	0,64	0,46–0,88	<0,001
T-алель <i>NOS3</i> (так, ні)	6,91	1,90–25,10	0,003

Виявлені асоціації між генотипом *NOS3* та розвитком легеневої гіпертензії узгоджується з сучасними уявленнями про ключову роль NO в забезпеченні переходу від внутрішньоутробного до позаутробного типу кровообігу. Так, Lin QF та співавт. встановили асоціацію поліморфізму G894T (rs1799983) гена *NOS3* із легеневою артеріальною гіпертензією у новонароджених із вродженими вадами серця [236]. Отримані результати також узгоджуються з даними останнього метааналізу Yі K та співавт., у якому поліморфізм G894T (rs1799983) гена *NOS3* асоціювався з підвищеним ризиком легеневої артеріальної гіпертензії [237].

Порівняльний аналіз ехокардіографічних показників новонароджених залежно від генотипу гена *NOS3* не виявив статистично та клінічно значущих відмінностей між досліджуваними групами за основними параметрами центральної гемодинаміки та функціонального стану міокарда (табл.5.26). Показники індексу резистентності середньої мозкової артерії на 1–2-гу добу життя та при виписці були співставними між групами TT/GT та GG генотипів, що свідчить про відсутність суттєвого впливу поліморфізму *NOS3* на церебральний кровотік у ранньому неонатальному періоді.

Таблиця 5.26 Порівняльна характеристика ехокардіографічних показників новонароджених залежно від генотипів TT/GT та GG гена *NOS3* (M±SD)

Показник	TT/GT генотип (n=37)	GG генотип (n=29)	SMD
ІР СМА, 1-2-й день	0,748 ± 0,119	0,729 ± 0,136	0,146
ІР СМА, при виписці	0,747 ± 0,118	0,728 ± 0,135	-0,029
КСО, см	1,064 ± 0,181	1,059 ± 0,146	0,033
КДО, см	1,375 ± 0,274	1,429 ± 0,242	-0,21
Фракція викиду, %	71,61 ± 2,95	72,82 ± 3,50	-0,375
Фракція скорочення, %	40,11 ± 3,10	40,00 ± 3,32	0,033

Розміри лівого шлуночка, зокрема КСО та КДО, також істотно не відрізнялися між групами. Показники систолічної функції міокарда – фракція викиду та фракція скорочення – були практично однаковими у дітей обох груп. Водночас у носіїв GG генотипу спостерігалася тенденція до дещо вищої фракції викиду порівняно з групою TT/GT ($72,82 \pm 3,50$ % проти $71,61 \pm 2,95$ %; $SMD = -0,375$), однак ця різниця не досягала клінічної значущості.

Отримані результати дозволяють припустити, що вплив поліморфізму *NOS3* у ранньому неонатальному періоді більше реалізується через регуляцію судинного тонуусу та легеневої гемодинаміки, ніж через зміни структурно-функціональних показників серця. Виявлений зв'язок між генотипом *NOS3* та легеневою гіпертензією підтверджує ключову роль NO у неонатальній судинній адаптації та свідчить про значення генетичних факторів у формуванні порушень легеневої гемодинаміки.

Дослідженням встановлено, що більшість досліджуваних клініко-лабораторних показників не мали суттєвих міжгрупових відмінностей, про що свідчать низькі значення стандартизованої різниці ($SMD < 0,5$), (табл.5.27).

Разом із тим, найбільш виражені відмінності виявлені щодо рівня загального білка на 6–7-му добу життя, де у дітей із TT/GT генотипом *NOS3* показник був вищим порівняно з групою GG генотипу ($53,57 \pm 6,79$ г/л проти $47,24 \pm 6,77$ г/л; $SMD = 0,935$). Також помірні відмінності відзначалися для вихідного рівня загального білка ($SMD = -0,623$), рівня лейкоцитів при народженні ($SMD = 0,484$) та рівня глюкози на 6–7-му добу життя ($SMD = 0,483$). Показники гемоглобіну, еритроцитів, тромбоцитів, С-реактивного білка, характеризувалися незначними міжгруповими коливаннями.

Таблиця 5.27 Клініко-лабораторні показники залежно від TT/GT та GG генотипу гена *NOS3*, ($M \pm SD$)

Показник	TT/GT генотип (n=37)	GG генотип (n=29)	SMD
Гемоглобін, 1 доба (г/л)	$189,6 \pm 37,46$	$181,0 \pm 27,88$	0,260
Гемоглобін, 6 доба (г/л)	$160,1 \pm 38,10$	$154,7 \pm 26,66$	0,163

Еритроцити, 1 доба ($\times 10^{12}/\text{л}$)	$5,11 \pm 1,11$	$5,07 \pm 0,81$	0,042
Еритроцити, 6 доба ($\times 10^{12}/\text{л}$)	$4,55 \pm 0,98$	$4,40 \pm 1,16$	0,139
Лейкоцити, 1 доба ($\times 10^9/\text{л}$)	$17,79 \pm 8,81$	$13,95 \pm 6,96$	0,484
Лейкоцити, 6 доба ($\times 10^9/\text{л}$)	$15,31 \pm 8,71$	$16,14 \pm 8,42$	-0,097
Тромбоцити, 1 доба ($\times 10^9/\text{л}$)	$260,8 \pm 125,65$	$242,8 \pm 143,16$	0,134
Тромбоцити, 6 доба ($\times 10^9/\text{л}$)	$360,3 \pm 137,89$	$368,9 \pm 219,40$	-0,047
Глюкоза, 1 доба, (ммоль/л)	$3,78 \pm 2,04$	$4,12 \pm 1,71$	-0,177
Глюкоза, 6–7 доба (ммоль/л)	$4,04 \pm 1,43$	$3,34 \pm 1,45$	0,483
Загальний білок, 1 доба (г/л)	$43,72 \pm 8,32$	$48,29 \pm 6,18$	-0,623
Загальний білок, 6–7 доба (г/л)	$53,57 \pm 6,79$	$47,24 \pm 6,77$	0,935
СРБ, 1 доба (г/л)	$4,43 \pm 6,01$	$3,06 \pm 2,33$	0,301
СРБ, 6–7 доба 1 доба (г/л)	$4,21 \pm 4,36$	$3,00 \pm 2,35$	0,347
pH, 1 доба	$7,19 \pm 0,14$	$7,22 \pm 0,12$	-0,211
pH, 6 доба	$7,26 \pm 0,09$	$7,29 \pm 0,08$	-0,323
BE, 1 доба (ммоль/л)	$-6,77 \pm 7,63$	$-5,47 \pm 7,98$	-0,166
BE, 6 доба (ммоль/л)	$-7,39 \pm 5,32$	$-6,31 \pm 3,96$	-0,231

У нашому дослідженні проаналізовано електролітні та метаболічні лабораторні показники у новонароджених залежно від TT/GT генотипу гена NOS3 (табл.5.28). Встановлено, що більшість досліджуваних параметрів характеризувалися незначними міжгруповими відмінностями. Найбільш виражені зміни спостерігалися щодо рівня натрію на 6-ту добу життя ($\text{SMD} = 0,550$), тоді як для інших показників стандартизована різниця була низькою або помірною.

Отримані результати можуть свідчити про певний вплив генетичних особливостей на механізми водно-електролітної адаптації новонароджених у ранньому неонатальному періоді. Вищі рівні натрію у групі TT/GT генотипу як при народженні, так і на 6-ту добу життя можуть відображати особливості регуляції судинного тону, ниркової перфузії та транспорту електролітів. Відомо, що система NO відіграє важливу роль у підтриманні ендотеліальної функції, регуляції судинного тону та водно-сольового гомеостазу, тоді як

функціональні поліморфізми гена *NOS3*, зокрема rs1799983 (G894T), можуть супроводжуватися змінами активності eNOS та біодоступності NO [238,239].

Рівень ЛДГ у досліджуваних групах суттєво не відрізнявся, що свідчить про відсутність виражених відмінностей цього неспецифічного маркера тканинного ушкодження залежно від генотипу *NOS3*.

Таким чином, поліморфізм гена *NOS3* не супроводжувався вираженими відмінностями більшості клініко-лабораторних показників у ранньому неонатальному періоді.

Таблиця 5.28 Клініко-лабораторні показники новонароджених залежно від генотипів TT/GT та GG гена *NOS3*, ($M \pm SD$)

Показник	TT/GT генотип (n=37)	GG генотип (n=29)	SMD
Калій, 1 доба (ммоль/л)	4,34 ± 0,85	4,22 ± 1,22	0,121
Калій, 6 доба (ммоль/л)	4,87 ± 0,96	4,75 ± 0,98	0,122
Натрій, 1 доба (ммоль/л)	138,8 ± 6,29	135,6 ± 6,72	0,482
Натрій, 6 доба (ммоль/л)	141,6 ± 4,98	138,4 ± 6,61	0,550
Кальцій, 1 доба (ммоль/л)	1,88 ± 0,66	1,70 ± 0,70	0,266
Кальцій, 6 доба (ммоль/л)	2,11 ± 0,49	2,26 ± 0,32	-0,354
Хлор, 1 доба (ммоль/л)	100,8 ± 20,11	103,6 ± 5,76	-0,190
Хлор, 6 доба (ммоль/л)	105,3 ± 5,42	103,7 ± 7,66	0,233
Магній, 1 доба (ммоль/л)	1,22 ± 0,37	1,23 ± 0,30	-0,043
Магній, 6 доба (ммоль/л)	1,20 ± 0,33	1,30 ± 0,60	-0,223
ЛДГ, 1 доба (Од/л)	906,9 ± 391,75	938,1 ± 532,63	-0,067
ЛДГ, 6 доба (Од/л)	779,9 ± 152,35	744,0 ± 213,24	0,193
АЛТ, 1 доба (Од/л)	25,18 ± 42,42	17,16 ± 10,33	0,260
АЛТ, 6–7 доба (Од/л)	29,25 ± 59,82	18,18 ± 7,24	0,260
АСТ, 1 доба (Од/л)	52,11 ± 56,20	47,55 ± 34,40	0,098
АСТ, 6–7 доба (Од/л)	67,82 ± 38,10	59,59 ± 27,38	0,248

Найбільші міжгрупові відмінності встановлено для рівня загального білка на 6–7-му добу життя, який був вищим у дітей із генотипами TT/GT

(SMD=0,935); за окремими показниками – рівнем лейкоцитів, глюкози та вихідним рівнем загального білка – відмінності мали помірний характер. Отримані результати можуть відображати особливості метаболічної адаптації залежно від генотипу *NOS3*, однак не свідчать про системні зміни лабораторного профілю. Це узгоджується з даними про переважну роль *NOS3* у регуляції NO-залежних судинних та адаптаційних механізмів у новонароджених [240, 241].

Подальший аналіз показників оксидативного стресу та метаболізму оксиду азоту у новонароджених залежно від генотипу гена *NOS3* показав відсутність виражених міжгрупових відмінностей за рівнями нітритів і нітратів (табл. 5.29). Водночас у дітей із генотипом GG рівень нітратів був дещо вищим порівняно з носіями генотипів TT/GT ($4,26 \pm 1,99$ проти $3,60 \pm 1,87$ нмоль/л; SMD=-0,34), що відповідало помірному розміру міжгрупової різниці.

Найбільш виражені відмінності встановлено щодо рівня МДА: у новонароджених із генотипом GG його концентрація була вищою, ніж у носіїв генотипів TT/GT ($4,39 \pm 1,30$ проти $2,87 \pm 2,31$ мкмоль/л; SMD=-0,81). Це свідчить про більшу інтенсивність процесів ПОЛ у дітей із генотипом GG у ранньому неонатальному періоді. Рівень сіалових кислот був вищим у дітей із генотипами TT/GT, однак величина міжгрупової різниці була помірною (SMD=0,404).

Табл. 5.29 Метаболічні показники дітей залежно від генотипів TT/GT & GG генотипу гена *NOS3* у неонатальному періоді, (M±SD)

Показник	TT/GT генотип (n=37)	GG генотип (n=29)	SMD
Нітрити, нмоль/л	$1,68 \pm 0,97$	$1,82 \pm 0,53$	-0,180
Нітрати, нмоль/л	$3,60 \pm 1,87$	$4,26 \pm 1,99$	-0,338
МДА, мкмоль/л	$2,87 \pm 2,31$	$4,39 \pm 1,30$	-0,808
Сіалові кислоти	$0,47 \pm 0,52$	$0,32 \pm 0,07$	0,404

Отримані результати можуть свідчити про особливості процесів ПОЛ залежно від генетичних варіантів *NOS3*. Вищий рівень МДА у дітей із генотипом GG може вказувати на більшу інтенсивність оксидативного стресу в

ранньому неонатальному періоді. Наші дані також узгоджуються з роботами, присвяченими ролі NOS3 у розвитку оксидативного стресу. За даними Förstermann U та Sessa WC, порушення функції NOS3 може супроводжуватися зниженням біодоступності NO, збільшенням утворення активних форм кисню та розвитком ендотеліальної дисфункції [242]. Водночас рівні нітритів і нітратів у досліджуваних групах мали лише помірні відмінності, що не дає підстав стверджувати про виражені зміни метаболізму NO залежно від генотипу NOS3.

У віці 9 місяців життя більшість метаболічних показників були співставними між групами дітей залежно від генотипу NOS3 (табл.5.30). Рівні нітритів та нітратів практично не відрізнялися між носіями TT/GT та GG генотипів, що свідчить про відсутність виражених змін метаболізму оксиду азоту у даному віковому періоді. Показники МДА також були подібними між групами, а величина стандартизованої різниці залишалася мінімальною (SMD = -0,10). Водночас найбільш виражені міжгрупові відмінності виявлені щодо рівня сіалових кислот (SMD = -0,80). У дітей із GG генотипом рівень сіалових кислот був суттєво вищим порівняно з групою TT/GT ($0,39 \pm 0,35$ проти $0,18 \pm 0,15$ ммоль/л), що може свідчити про особливості ендотеліальної активації, міжклітинної взаємодії та метаболізму глікопротеїнів у дітей даної групи.

Таблиця 5.30. Метаболічні показники у немовлят 9-місячного віку залежно від генотипів TT/GT та GG гена NOS3, (M $\pm$ SD)

Показник	TT/GT генотип (n=37)	GG генотип (n=29)	SMD
Нітрити, нмоль/л	$2,45 \pm 0,85$	$2,43 \pm 1,31$	0,018
Нітрати, нмоль/л	$4,86 \pm 1,68$	$4,86 \pm 2,62$	0,00
МДА, мкмоль/л	$2,09 \pm 1,40$	$2,21 \pm 0,94$	-0,100
Сіалові кислоти, ум. од.	$0,18 \pm 0,15$	$0,39 \pm 0,35$	-0,797

Відсутність суттєвих міжгрупових відмінностей за рівнями нітритів, нітратів та МДА у віці 9 місяців може відображати вікову динаміку оксидативного статусу в процесі постнатального розвитку. Це узгоджується з

даними літератури про поступове формування балансу між прооксидантними та антиоксидантними механізмами впродовж раннього дитинства [243].

За результатами регресійного аналізу статистично значущих асоціацій генотипу GG гена *NOS3* із досліджуваними показниками оксидативного статусу та метаболізму NO як у неонатальному періоді, так і у віці 9 місяців не встановлено (табл. 5.31).

Таблиця 5.31. Асоціації генотипу GG гена *NOS3* із метаболічними показниками за результатами регресії Пуассона, (Coef. (95% ДІ)

Показник	При народженні	p	9 місяців	p
Нітрити	0,069 (-1,433 – 1,571)	0,928	0,425 (-0,641 – 1,492)	0,434
Нітрати	0,064 (-0,957 – 1,083)	0,903	0,386 (-0,383 – 1,155)	0,325
МДА	-0,805 (-2,449 – 0,840)	0,338	0,843 (-0,123 – 1,811)	0,087
Сіалові кислоти	-1,575 (-7,909 – 4,758)	0,523	0,924 (-1,914 – 3,763)	0,523

Водночас у віці 9 місяців для рівня МДА виявлено позитивний коефіцієнт регресії (Coef.=0,843; p=0,087), однак ця асоціація не досягла статистичної значущості. Отже, результати регресійного аналізу не підтвердили незалежної асоціації генотипу GG із досліджуваними метаболічними показниками.

Таким чином, найбільш виражені відмінності метаболічного профілю залежно від поліморфізму *NOS3* стосувалися МДА в неонатальному періоді та сіалових кислот у віці 6–8 місяців, тоді як стійких відмінностей показників метаболізму NO не встановлено. Результати регресійного аналізу не підтвердили незалежної асоціації генотипу GG із досліджуваними показниками.

З огляду на виявлені особливості окремих метаболічних та окисно-відновних показників залежно від генотипу гена *NOS3*, наступним етапом було оцінити клінічні наслідки у дітей упродовж першого року життя. Нами не отримано достовірних відмінностей в у частоті розвитку анемії, патології серцево-судинної та кістково-м'язової систем, а також надмірної маси тіла у

віці 9 місяців (табл. 5.32). Проте, у дітей із генотипами TT/GT, відносно дітей з GG генотипом, частіше реєстрували перинатальне ураження ЦНС.

Таблиця 5.32. Захворюваність дітей в 9 місяців залежно від TT/GT та GG генотипу гена *NOS3*, (n (%))

Показник	TT/GT генотип (n=37)	GG генотип (n=29)	p
Анемія	13 (35,14)	6 (20,69)	0,275
Серцево-судинні захворювання	6 (16,22)	5 (17,24)	0,912
Вади серцево-судинної системи,	8 (21,62)	4 (13,79)	0,527
Перинатальне ураження ЦНС	20 (54,05)	8 (27,59)	0,045
Кістково-м'язова патологія	5 (13,51)	2 (6,90)	0,453
Рахіт	3 (8,11)	6 (20,69)	0,166
Вага/довжина ≥ 85 -й перцентиль у 9 міс	9 (24,32)	4 (13,79)	0,356

Виявлені особливості ми розглядаємо в контексті важливої ролі системи eNOS/NO у регуляції ендотеліальної функції, судинного тонуусу, мікроциркуляції та тканинної перфузії. Асоціації поліморфізму гена *NOS3* із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС новонароджених описані низкою вчених [244-246]. Автори пов'язують ці асоціації, зокрема, з участю NO у регуляції церебрального кровотоку та адаптації до гіпоксії.

Частота рахіту була вищою у групі GG генотипу, однак виражених міжгрупових відмінностей не встановлено. Відомо, що розвиток рахіту значною мірою залежить від нутритивних факторів, забезпечення вітаміном D, особливостей вигодовування та супутньої патології, тому ізольований вплив *NOS3* може бути обмеженим.

Певний інтерес становить і більша частота анемії у дітей із TT/GT генотипом. У літературі описано тісний взаємозв'язок між оксидативним стресом, ендотеліальною дисфункцією та порушеннями мікроциркуляції [247]. Водночас оксидативний стрес здатний впливати на дозрівання еритроїдних

клітин і процеси еритропоезу, що може мати значення для тканинного метаболізму [248]. Однак ці механізми потребують подальшого вивчення.

Отже, результати дослідження свідчать про особливості фізичного розвитку дітей упродовж першого року життя залежно від поліморфізму гена *NOS3*. Найбільш виражені міжгрупові відмінності стосувалися не лише окремих показників маси та довжини тіла, а насамперед їх співвідношення, що характеризує пропорційність фізичного розвитку.

Ці дані узгоджуються з біологічною роллю системи *NOS3/NO* у регуляції судинного тонуусу, плацентарної та тканинної перфузії, ангіогенезу й та росту плода [249,250], а також енергетичного обміну, функції жирової тканини та чутливості до інсуліну [251]. Тому генетично зумовлені особливості активності *NOS3* можуть впливати не лише на перинатальну адаптацію, а й на подальшу траєкторію росту дитини.

З огляду на відому участь системи *NOS3/NO* у регуляції функції жирової тканини, чутливості до інсуліну та енергетичного гомеостазу, отримані результати обґрунтовують доцільність подальшого вивчення поліморфізму *NOS3* як одного з генетичних чинників, пов'язаних із раннім формуванням метаболічного фенотипу.

Висновки до розділу

1. Встановлено асоціації С-алеля поліморфізму *VDR* TaqI (rs731236) з особливостями фізичного розвитку, лабораторними показниками та оксидативним статусом дітей протягом першого року життя, зокрема у віці 9 місяців носійство С-алеля асоціювалося:

- з вищим перцентилем показника вага/довжина ($p < 0,001$), що свідчить про можливу роль поліморфізму *VDR* TaqI у формуванні особливостей постнатального фізичного розвитку;
- з вищим рівнем лейкоцитів (Coef.=0,32; $p < 0,001$) та МДА в неонатальному періоді (Coef.=0,90; $p = 0,020$) за регресією Пуассона та нижчим рівнем МДА ($1,69 \pm 0,78$ проти $2,91 \pm 1,67$ мкмоль/л;

SMD=0,94) та вищим рівнем сілових кислот ($0,26 \pm 0,24$ проти $0,17 \pm 0,18$ ммоль/л; SMD=0,39) у 9 місячних дітей.

2. Показано, що поліморфізм *NOS3* (rs1799983) асоціювався з особливостями фізичного розвитку та нутритивної адаптації, зокрема генотип GG був пов'язаний із вищими перцентилями ваги тіла (Coef.=0,141; $p=0,011$) та показника вага/довжина (Coef.=0,191; $p=0,022$) при народженні, який зберігався протягом першого року життя. У носіїв генотипів GT/TT ентеральне харчування розпочинали пізніше та частіше спостерігали ознаки зниженої толерантності до нього.

3. Встановлено асоціацію поліморфізму *NOS3* (rs1799983) із гемодинамічною адаптацією новонароджених. У носіїв генотипів GT/TT діастолічний артеріальний тиск був нижчим порівняно з носіями GG ($33,43 \pm 5,68$ проти $37,47 \pm 9,08$ мм рт. ст.; SMD=-0,534). Носійство T-алеля незалежно від гестаційного віку асоціювалося зі збільшенням ризику легеневої гіпертензії майже у 7 разів (ВШ=6,91; 95% ДІ 1,90–25,10; $p=0,003$), що дозволяє розглядати його як потенційний генетичний маркер ризику порушень легеневої гемодинаміки.

4. Поліморфізм *NOS3* (rs1799983) був пов'язаний з окремими клініко-метаболічними особливостями постнатальної адаптації. Частота перинатального ураження ЦНС була вищою серед носіїв генотипів GG/GT (54,05 % проти 27,59 %; $p=0,045$). У носіїв GT/TT на 6-ту добу життя відзначалися вищі рівні натрію та загального білка і тенденція до більш вираженого ацидозу.

5. Встановлено асоціації поліморфізму *NOS3* (rs1799983) з показниками оксидативного стресу та ендотеліальної адаптації. У неонатальному періоді носії генотипу GG мали вищі рівні МДА ($4,39 \pm 1,30$ проти $2,87 \pm 2,31$ мкмоль/л; SMD=-0,81) та тенденцію до вищих рівнів нітратів ($4,26 \pm 1,99$ проти $3,60 \pm 1,87$ нмоль/л; SMD=-0,34). У віці 9 місяців у них зберігалися вищі рівні сілових кислот ($0,39 \pm 0,35$ проти $0,18 \pm 0,15$ ммоль/л; SMD=-0,80), тоді як відмінності за

рівнем МДА нівелювалися, що свідчить про вікову динаміку впливу NOS3 на процеси метаболічної та ендотеліальної адаптації.

Матеріали розділу опубліковано в наукових працях:

1. Pokhylko VI, Cherniavska YI, Yakovenko OV, Davydenko AV, Rossokha ZI. Influence of VDR (rs731236) and NOS3 (rs1143634) gene variants on cardiometabolic profile indicators in newborns. World Med Biol. 2026;22(95):113–117. doi:10.26724/2079-8334-2026-1-95-113-117

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ: ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ НАДМІРНОЇ ВАГИ ТІЛА ТА ОБҐРУНТУВАННЯ ПЕРСОНАЛІЗОВАНОЇ ПРОГРАМИ ЇЇ ЗАПОБІГАННЯ У ДІТЕЙ, НАРОДЖЕНИХ ЗАВЕЛИКИМИ ДО ТЕРМІНУ ГЕСТАЦІЇ

6.1. Визначення критеріїв ризику та прогнозування розвитку надмірної ваги тіла у дітей, народжених завеликими до терміну гестації

Проведений на попередніх етапах дослідження аналіз показав, що формування надмірної ваги тіла у дітей, народжених ЗТГ, може бути пов'язане з комплексом чинників, які реалізуються ще в антенатальному та ранньому неонатальному періодах. Встановлені особливості перебігу вагітності та перинатального періоду, постнатальної адаптації, фізичного розвитку, метаболічного й окисно-відновного статусу, а також виявлені асоціації з поліморфізмом генів *VDR* та *NOS3* обґрунтовують необхідність комплексної оцінки їх прогностичного значення.

Особливий інтерес становить визначення тих чинників, які вже на ранніх етапах життя дозволяють виділити серед дітей, народжених ЗТГ, групу підвищеного ризику подальшого формування надмірної ваги тіла. Такий підхід має важливе практичне значення, оскільки створює передумови для раннього початку персоналізованого спостереження та профілактичних заходів ще до появи стійких відхилень фізичного розвитку.

За результатами логістичного регресійного аналізу (табл.6.1) встановлено, що серед показників перинатального анамнезу найбільш вагомими чинниками, асоційованими з розвитком надмірної ваги у 9 місяців, були анемія матері та фетоплацентарна недостатність. Анемія матері продемонструвала найсильніший статистично значущий зв'язок із досліджуваною подією ($ВШ=7,23$; 95% ДІ 1,19–43,96; $p=0,032$). Регресійний коефіцієнт β становив 1,98 (95% ДІ 0,173–3,783), що свідчить про істотне

збільшення ймовірності розвитку досліджуваного стану за наявності анемії під час вагітності. Фетоплацентарна недостатність була достовірно асоційована з підвищеним ризиком ($ВШ=3,68$; 95% ДІ 1,01–13,38; $\beta=1,30$; 95% ДІ 0,01–2,593; $p=0,047$), що підтверджує важливу роль хронічного порушення матково-плацентарного кровообігу у формуванні несприятливих наслідків. Преєклампсія характеризувалася високим значенням відношення шансів, однак статистична значущість була граничною ($p=0,053$). Ожиріння матері демонструвала лише тенденцію до підвищення ризику ($ВШ=2,31$; $p=0,064$).

Таблиця 6.1. Оцінка асоціацій та прогностичної значущості чинників формування надмірної ваги тіла у дітей віком 9 місяців за результатами логістичного регресійного аналізу

Фактори ризику	ВШ (95% ДІ)	β (95% ДІ)	p
Ожиріння (так, ні)	2,31 (0,95-5,6)	0,82 (0,5-7,15)	0,064
Преєклампсія (так, ні)	5,86 (0,97-35,34)	1,76 (-0,03-3, 564)	0,053
Анемія (так, ні)	7,23 (1,19-43,96)	1,98 (0,17-3,78)	0,032
Фетоплацентарна недостатність (так, ні)	3,68 (1,01-13,38)	1,3 (0,01- 2,59)	0,047

За результатами ROC-аналізу найвищу дискримінаційну здатність серед досліджених чинників продемонструвала анемія матері ($AUC=0,7232$), що свідчить про задовільну прогностичну здатність моделі (табл.6.2). Дуже близькі показники отримано для преєклампсії ($AUC=0,7062$), тоді як фетоплацентарна недостатність характеризувалася дещо нижчою дискримінаційною здатністю ($AUC=0,6398$). Порівняння ROC-кривих не виявило статистично значущих відмінностей між моделями ($\chi^2=0,58$; $p=0,7484$), що свідчить про порівнянну прогностичну ефективність зазначених перинатальних факторів.

Таблиця 6.2. Прогностична здатність перинатальних факторів ризику щодо розвитку надмірної ваги тіла у дітей віком 9 місяців за результатами ROC-аналізу

Прогностична змінна	AUC	m	95 %ДІ
---------------------	-----	---	--------

Прееклампсія	0,7062	0,1092	0,492-0,920
Анемія	0,7232	0,1089	0,509-0,936
Фетоплацентарна недостатність	0,6398	0,1151	0,414-0,865

На рис.6.1 показано, що криві для анемії та прееклампсії розташовані вище референтної діагоналі практично на всьому діапазоні значень, що підтверджує їхню кращу здатність розмежовувати пацієнтів із наявністю та відсутністю надмірної ваги.

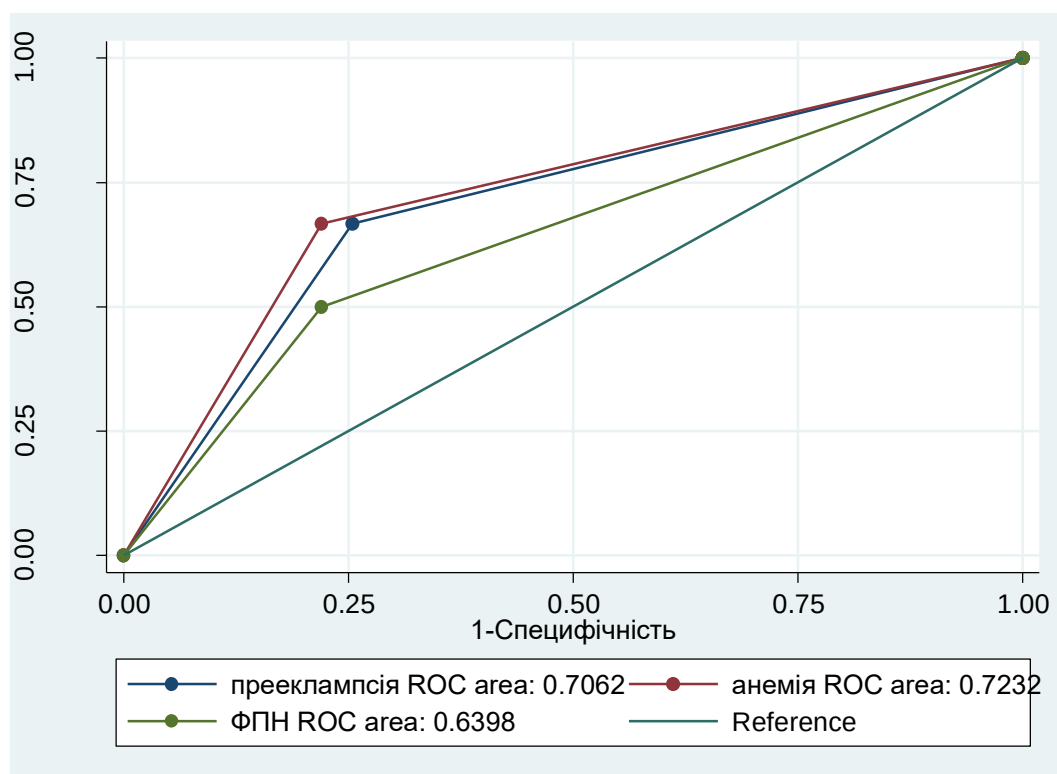


Рис.6.1. ROC-криві прогнозування розвитку надмірної ваги тіла у дітей віком 9 місяців за наявністю прееклампсії, анемії та фетоплацентарної недостатності

Крива фетоплацентарної недостатності також перевищує референтну лінію, однак її прогностична точність є нижчою. Загалом усі три фактори демонструють помірну діагностичну інформативність, а найбільшу площу під ROC-кривою має анемія матері.

Отримані результати свідчать, що формування надмірної ваги тіла у дітей раннього віку може бути пов'язане з особливостями перебігу неонатального періоду. Діти, у яких надалі сформувалася надмірна вага тіла,

характеризувалися тяжчим перебігом респіраторної адаптації, частіше потребували респіраторної підтримки та введення сурфактанту, а також мали більшу частоту легеневої гіпертензії. Це дозволяє розглядати особливості ранньої кардіореспіраторної адаптації як один із компонентів формування подальшої траєкторії фізичного розвитку.

Особливого значення набуває те, що значна частина цих дітей була передчасно народженими. Важливим результатом нашого дослідження були також виражені відмінності показників оксидативного стресу та метаболізму NO. Уже в неонатальному періоді у дітей із подальшим формуванням надмірної ваги тіла визначалися вищі рівні нітритів, нітратів, МДА та сіалових кислот, причому найбільші відмінності стосувалися МДА. Ці результати певною мірою узгоджуються з даними Duh-Leong C. та співавтор., які встановили зв'язок між пренатальним оксидативним стресом та прискореним приростом ваги тіла в немовлят, що підтверджує можливу участь окисно-відновних порушень у формуванні ранньої траєкторії росту [219]. Хоча незалежної статистично значущої асоціації рівня МДА з подальшим формуванням надмірної ваги тіла не встановлено, виявлені зміни показників оксидативного статусу в ранньому неонатальному періоді можуть відображати напруження окисно-відновного балансу та активацію процесів ПОЛ. З огляду на отримані результати та дані літератури [252], можна припустити, що ці зміни є однією з патофізіологічних ланок, через які несприятливий перебіг неонатального періоду може бути пов'язаний із подальшим формуванням особливостей метаболічного профілю та траєкторії фізичного розвитку дитини.

Особливої уваги потребують наші результати щодо оцінювання фізичного розвитку немовлят, оскільки саме показник вага/довжини найбільш адекватно оцінює траєкторію фізичного розвитку немовлят ЗТГ. На це звертають інші науковці, зокрема Grass S та співавт. У дослідженні 2026 року продемонстрували, що частота виявлення новонароджених, ЗТГ, та інтерпретація отриманих клінічних результатів істотно залежать від

застосованого стандарту фізичного розвитку, що необхідно враховувати при порівнянні результатів різних досліджень [20].

Результати логістичного регресійного аналізу засвідчили, що серед показників стану новонародженого та особливостей перебігу раннього неонатального періоду найбільш вагомими предикторами розвитку надмірної ваги тіла були ГВ, легенева гіпертензія, проведення інфузії амінокислот, а також окремі ехокардіографічні показники. Зокрема, нижчий ГВ та наявність легеневої гіпертензії достовірно асоціювалися з підвищенням ризику розвитку надмірної ваги тіла (табл.6.3). За даними систематичного огляду та метааналізу Ou-Yang MC та співавт., саме передчасно народжені діти мають вищі шанси розвитку ожиріння в подальшому дитинстві, а прискорений приріст маси тіла в перші два роки життя додатково підвищує цей ризик [253].

Таблиця 6.3. Оцінка асоціацій та прогностичної значущості чинників неонатального періоду щодо розвитку надмірної ваги тіла у дітей віком 9 місяців за результатами логістичного регресійного аналізу

Фактори ризику	ВШ (95% ДІ)	β (95% ДІ)	p
Гестаційний вік	0,73 0,62 -0,88	-0,30 (-0,47 (-0,13))	0,001
Легенева гіпертензія	5,71 (1,15 - 28,28)	1,74 (0,14 - 3,34)	0,033
КСО	0,0001 (2,98e-08 – 0,48)	-9,023 (-17,32-(-0,72))	0,003
Інфузія амінокислот	1,54 (0,98 – 2,39)	0,43 (-0,01-0,874)	0,056
Анемія	6,0 (0,99 - 36,12)	1,79 (-0,003- 3,59)	0,015

Застосування інфузії амінокислот у неонатальному періоді супроводжувалося збільшенням шансів розвитку надмірної ваги тіла. Водночас КСО розмір серця був обернено пов'язаний з ризиком розвитку надмірної ваги тіла. Зі збільшенням цього показника ймовірність розвитку досліджуваного стану знижувалася, що може свідчити про взаємозв'язок особливостей ранньої кардіогемодинамічної адаптації з подальшим фізичним розвитком дітей. Анемія в ранньому неонатальному періоді асоціювалася зі збільшенням у 6 разів шансів формування надмірної маси тіла у віці 9 місяців, (ВШ=6,0;

$p=0,015$). За результатами ROC-аналізу найбільшу площу під ROC-кривою встановлено для інфузії амінокислот ($AUC=0,7264$), що свідчить про прийнятну дискримінаційну здатність цього показника щодо прогнозування розвитку надмірної ваги тіла у дітей віком 9 місяців (табл.6.4). Для інших досліджуваних показників значення AUC становили 0,6778 та 0,6451.

Таблиця 6.4. Прогностична здатність неонатальних факторів ризику щодо розвитку надмірної ваги тіла у дітей віком 9 місяців за результатами ROC-аналізу

Прогностична змінна	AUC	m	95%ДІ
Легенева гіпертензія	0,6778	0,0626	0,55-0,80
Анемія	0,6451	0,073	0,50-0,78
Інфузія амінокислот	0,7264	0,069	0,59-0,86

Водночас статистично значущих відмінностей між площами під ROC-кривими не встановлено ($\chi^2(3)=0,61$; $p=0,7389$).

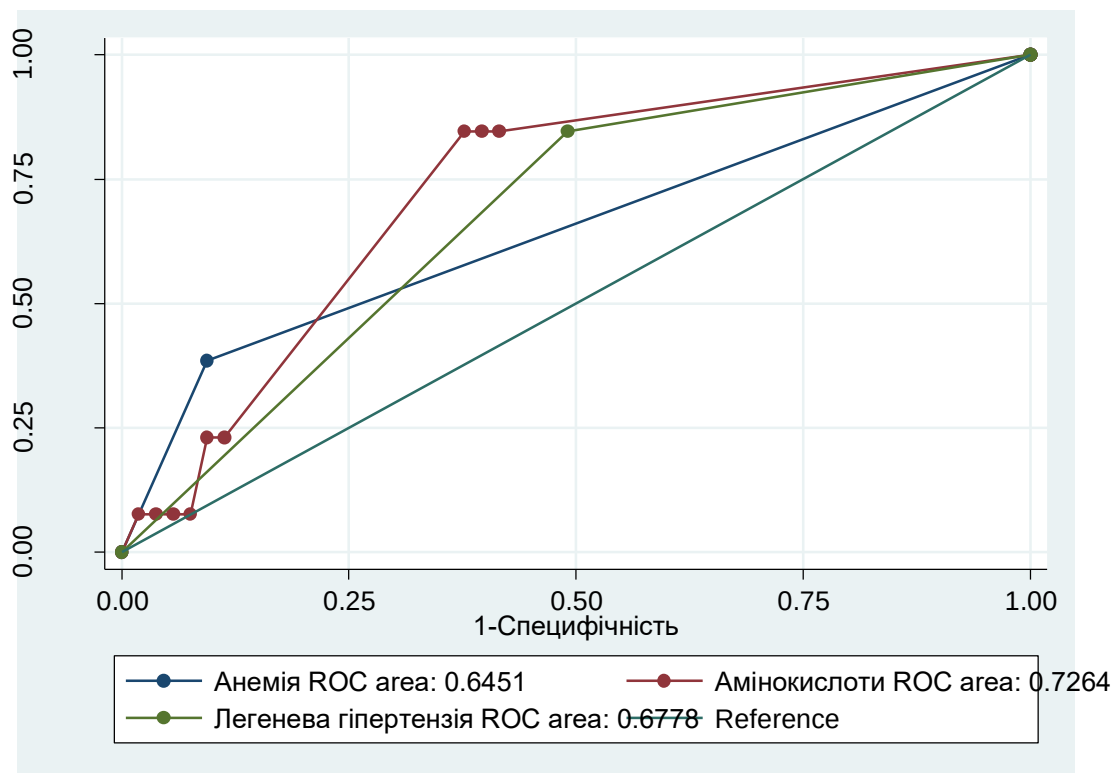


Рис.6.2. ROC-криві прогнозування розвитку надмірної ваги тіла у дітей віком 9 місяців за наявністю легеневої гіпертензії, анемії та інфузії амінокислот

У цьому контексті потребу в інтенсивній терапії та респіраторній чи нутритивній підтримці доцільно розглядати насамперед як маркер тяжкості порушень неонатальної адаптації та додатковий критерій для виділення дітей, які потребують більш ретельного моніторингу фізичного розвитку протягом першого року життя. Зокрема, за даними Cortez NR та співавт. (2026), нутритивне забезпечення госпіталізованих новонароджених, завеликих до терміну гестації, потребує диференційованого підходу з урахуванням особливостей їхнього постнатального росту. Водночас специфічні стандарти оцінювання росту для цієї категорії дітей залишаються недостатньо обґрунтованими [254].

Інші досліджувані чинники неонатального періоду не продемонстрували статистично значущих асоціацій із розвитком надмірної ваги тіла у віці 9 місяців ($p > 0,05$).

Таким чином, отримані нами результати та дані літератури дозволяють розглядати неонатальний період як важливий етап формування подальшої траєкторії фізичного розвитку. Поєднання передчасного народження, несприятливого перебігу кардіореспіраторної адаптації та змін окисно-відновного метаболізму може визначати групу дітей, які потребують особливо ретельного моніторингу приросту ваги тіла упродовж першого року життя.

Враховуючи можливу роль генетичної складової у формуванні індивідуальної схильності до надмірної ваги тіла, подальший аналіз було спрямовано на оцінку асоціацій поліморфізму генів *VDR* та *NOS3* із розвитком надмірної ваги тіла. Дослідження показало, що поліморфізм генів *VDR* TaqI та *NOS3* (rs1799983) мають неоднаковий вплив на перебіг неонатальної адаптації, фізичний розвиток, метаболічний профіль та захворюваність дітей, народжених ЗТГ. Встановлено, що жоден із досліджуваного поліморфізму не асоціювався з істотними порушеннями ранньої неонатальної адаптації, показниками гемодинаміки, нутритивної адаптації чи більшістю клініко-лабораторних показників. Водночас С-алель гена *VDR* TaqI був пов'язаний з особливостями постнатального фізичного розвитку, що підтверджується його асоціацією з

перцентилем показника вага/довжина (Coef.0,341 за регресією Пуассона), змінами імунної відповіді та підвищеною інтенсивністю оксидативного стресу (рівень МДА 1,69 мкмоль/л проти 2,91 у носіїв ТТ генотипу $SMD=0,94$), що свідчить про його участь у процесах раннього метаболічного програмування. Поліморфізм гена *NOS3* rs1799983 асоціювався переважно з особливостями гемодинамічної адаптації, показниками судинного тону, фізичного розвитку та ризиком окремих несприятливих клінічних наслідків упродовж першого року життя. Отримані результати підтверджують, що генетичні варіанти *VDR* та *NOS3* реалізують свій вплив переважно через довготривалі механізми регуляції окисно-відновного гомеостазу, ендотеліальної функції, метаболічної та імунної адаптації, а не через гострі прояви неонатального періоду, що дозволяє розглядати їх як потенційні молекулярно-генетичні маркери прогнозування особливостей фізичного розвитку та ризику ранніх метаболічних порушень у дітей, народжених завеликими до терміну гестації.

За результатами множинного логістичного регресійного аналізу (табл.6.4) встановлено, що модель, яка включала ГВ та генотип СС/СТ поліморфізму *TaqI* гена *VDR*, була статистично значущою ($LR \chi^2(2)=21,97$; $p<0,001$; $pseudo R^2=0,3355$).

Таблиця 6.4. Прогностичне значення гестаційного віку та носійства С-алелі поліморфізму *TaqI* гена *VDR* щодо розвитку надмірної ваги тіла у дітей віком 9 місяців

Фактори ризику	ВШ (95% ДІ)	β (95% ДІ)	p
Гестаційний вік	0,70 (0,57–0,85)	-0,35 (-0,55 - (-0,16))	0,001
С-алель	6,97 (1,21–40,30)	1,94 (0,19-3,69)	0,030

Зі збільшенням ГВ шанси розвитку надмірної ваги тіла у дітей віком 9 місяців знижувалися (ВШ=0,70; 95% ДІ 0,57–0,85; $p<0,001$). Носійство С-алелі поліморфізму *TaqI* гена *VDR*, навпаки, асоціювалося зі збільшенням шансів розвитку надмірної ваги тіла у віці 9 місяців майже у 7 разів (ВШ=6,97; 95% ДІ 1,21–40,30; $p=0,030$). Таким чином, результати обох моделей узгоджено

свідчать про протилежну спрямованість асоціацій генетичних варіантів TaqI гена *VDR*: генотип TT був асоційований зі зниженням, тоді як носійство С-алелі – з підвищенням шансів формування надмірної ваги тіла у дітей віком 9 місяців.

Для оцінки прогностичної здатності побудованої логістичної регресійної моделі проведено ROC-аналіз (рис. 6.3). Площа під ROC-кривою становила 0,8665, що свідчить про високу здатність моделі розмежовувати дітей із наявністю та відсутністю надмірної ваги тіла у віці 9 місяців. ROC-крива розташована суттєво вище референтної діагоналі, що підтверджує достатню дискримінаційну здатність моделі. Таким чином, поєднане врахування включених до моделі факторів може бути перспективним для раннього прогнозування ризику формування надмірної ваги тіла у дітей, народжених ЗТГ. Отже, модель, що поєднує гестаційний вік та С-алель поліморфізму TaqI гена *VDR*, характеризувалася високою дискримінаційною здатністю щодо прогнозування розвитку надмірної ваги тіла у дітей віком 9 місяців (AUC=0,8665).

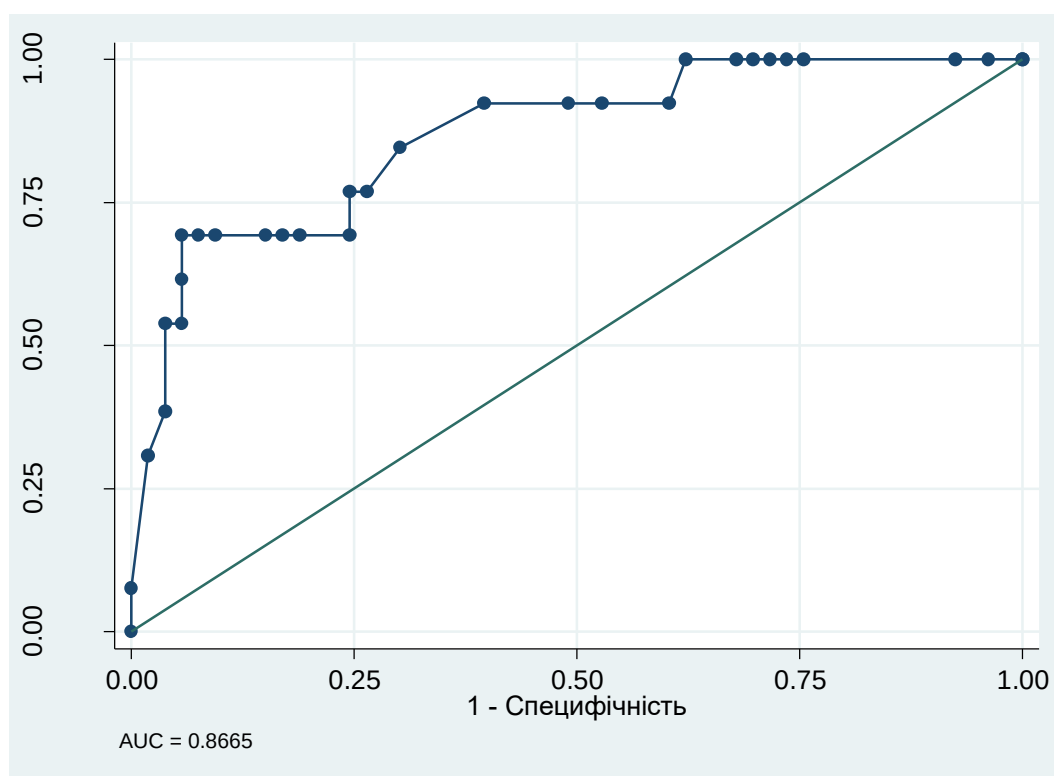


Рис. 6.3. ROC-крива прогностичної моделі розвитку надмірної ваги тіла у дітей віком 9 місяців з урахуванням гестаційного віку та С-алеля поліморфізму TaqI гена *VDR*

Результати наших досліджень та інших науковців засвідчили, що розвитку надмірної ваги тіла сприяє комплекс чинників і не у кожної дитини, яка народилась ЗТГ у подальшому може розвинути надмірна вага тіла та ожиріння.

Таким чином, отримані результати дозволяють розглядати формування надмірної ваги тіла у дітей раннього віку як багатофакторний процес, пов'язаний із поєднанням материнських, перинатальних, неонатальних, гемодинамічних та метаболічних чинників. На підставі встановлених асоціацій до критеріїв віднесення дитини до групи підвищеного ризику доцільно включати з боку матері ожиріння, прееклампсію, анемію та фетоплацентарну недостатність; з боку дитини — передчасне народження, легенеvu гіпертензію, порушення неонатальної адаптації, анемію, нижчі значення кінцево-систолічного та кінцево-діастолічного об'ємів лівого шлуночка, а також потребу в інфузії амінокислот.

6.2. Обґрунтування персоналізованої програми запобігання формуванню надмірної ваги тіла у дітей, народжених завеликими до терміну гестації

Незважаючи на значну кількість досліджень, проблема профілактики ожиріння у дітей раннього віку залишається актуальною, оскільки більшість рекомендацій мають загальний характер і недостатньо враховують перинатальні предиктори, зокрема народження ЗТГ, передчасне народження, темпи постнатального росту та метаболічні особливості дитини [255].

Отримані результати свідчать, що запобігання формуванню надмірної ваги тіла та ожиріння у дітей раннього віку доцільно розпочинати ще до народження дитини — з мінімізації модифікованих материнських факторів ризику. Виявлені нами асоціації з ожиріння, прееклампсії, самовільних абортів

в анамнезі, анемії та фетоплацентарної недостатності з подальшим формуванням надмірної ваги тіла у дитини свідчать про важливу роль антенатального періоду у формуванні майбутньої траєкторії її фізичного розвитку. Тому профілактика дитячого ожиріння має починатися з прегравідарного етапу та продовжуватися під час вагітності, передбачаючи нормалізацію маси тіла жінки до настання вагітності, раціональне харчування та достатню фізичну активність, своєчасне виявлення й корекцію анемії, профілактику та належний контроль гіпертензивних розладів вагітності, а також раннє виявлення порушень функції плаценти.

Такий підхід особливо важливий з позицій раннього метаболічного програмування, оскільки несприятливе внутрішньоутробне середовище може впливати на ріст плода, плацентарний кровообіг, окисно-відновний баланс та механізми метаболічної адаптації, створюючи передумови для подальшого надмірного накопичення маси тіла. Таким чином, профілактика ожиріння у дітей раннього віку має бути безперервною та охоплювати послідовні етапи від прегравідарної підготовки жінки і перебігу вагітності до неонатального періоду та подальшого спостереження за дитиною протягом першого року життя. На кожному з цих етапів існують потенційно модифіковані чинники, своєчасна корекція яких може зменшити ризик формування несприятливої траєкторії фізичного розвитку.

Після народження стратегію запобігання ми пропонуємо ґрунтувати на ранній стратифікації ризику з урахуванням перебігу неонатального періоду. Тому для кожної дитини ми пропонуємо розробляти індивідуалізовану багатокомпонентну програму запобігання розвитку надмірної ваги, з урахуванням факторів ризику.

Наші дослідження показали, що інфузія амінокислот у ранньому неонатальному періоді є достовірним фактором ризику розвитку надмірної ваги у немовлят 9 місячного віку. За даними систематичного огляду та метааналізу, передчасне народження асоціюється з підвищеними шансами розвитку ожиріння в дитячому віці, при цьому особливе значення має прискорений

приріст ваги тіла впродовж перших двох років життя [256]. Наші дані співпадають із сучасними даними щодо зваженого підходу до призначення амінокислот в ранньому неонатальному періоді і подальшого контролю білкового навантаження у ранньому віці. Відповідно до концепції Early Protein Hypothesis, надмірне споживання білка в критичний період раннього постнатального розвитку стимулює секрецію інсуліну та інсуліноподібного фактору росту-1 (IGF-1), активує сигнальний шлях mTOR, прискорює адипогенез і програмує підвищений ризик розвитку ожиріння та інших метаболічних порушень у подальшому житті [257,258]. Автори констатують, що високе споживання молочного білка (переважно з молочних сумішей) асоціюється з вищими показниками ваги тіла, масо-зростового індексу у дітей першого року життя. Найбільшу доказову базу щодо цього питання сформовано за результатами рандомізованого клінічного дослідження European Childhood Obesity Project (CHOP), яке продемонструвало, що використання дитячих молочних сумішей із нижчим вмістом білка асоціюється з повільнішим темпом збільшення ваги тіла у немовлят і достовірно нижчим ризиком ожиріння у шкільному віці порівняно з дітьми, які отримували високобілкові суміші [259]. Результати сучасних систематичних оглядів підтверджують, що надлишкове споживання білка в перші два роки життя є незалежним фактором ризику прискореного набору ваги тіла, підвищення МРІ та накопичення жирової тканини в подальшому. Найбільш несприятливий вплив виявлено для білків молочного походження, тоді як грудне вигодовування забезпечує фізіологічний рівень білкового навантаження та сприяє більш оптимальному метаболічному програмуванню [260,261].

Особливої уваги потребують діти, які народилися ЗТГ, оскільки вони вже мають підвищений ризик розвитку надлишкової ваги тіла внаслідок особливостей внутрішньоутробного метаболічного програмування. Для цієї категорії дітей запобігання надмірному білковому навантаженню після народження може бути одним із ключових модифікованих факторів профілактики ожиріння. Водночас доказова база щодо оптимального білкового

забезпечення саме дітей, народжених ЗТГ, особливо передчасно народжених, залишається обмеженою, що визначає актуальність подальших досліджень у цьому напрямку.

Тому вважаємо за доцільне у запропонований алгоритм спостереження включити пункт щодо зваженого підходу до призначення амінокислот у ранньому неонатальному періоді та подальший моніторинг білкового навантаження із заміною білків тваринного походження на рослинні.

Підтримка грудного вигодовування. ВООЗ рекомендує виключне грудне вигодовування до 6 місяців і продовження грудного вигодовування разом із прикормом до 2 років і довше. У профілактиці ожиріння ефект не абсолютний, але грудне вигодовування асоціюється з кращою саморегуляцією апетиту та нижчим ризиком надмірного набору ваги. В Україні відсутні окремі національні рекомендації щодо введення прикорму саме для цієї групи дітей. Лікарі користуються загальними міжнародними рекомендаціями, хоча накопичуються докази, що дітям із підвищеним ризиком ожиріння може бути доцільним індивідуалізований підхід до харчування, зокрема контроль білкового навантаження.

Результати наших досліджень показали, що для профілактики ожиріння важливий не лише факт народження ЗТГ, а й подальша траєкторія росту, оскільки більше значення показника вага/довжина у 6 місяців асоціювалося з розвитком надмірної ваги у тіла в 9 місяців.

Тому для запобігання швидкого постнатального набору ваги тіла доцільно ретельно моніторувати антропометричні показники, зокрема показник вага/довжина.

У нашому дослідженні всі діти спостерігалися у центрі катамнестичного спостереження, де значна увага приділялась навчанню батьків базовим профілактичним правилам, зокрема організації достатнього сну, щоденній фізичній активності, дотримання рекомендацій щодо харчування. Водночас наукові джерела свідчать, що найкращі результати дають не окремі поради, а програми, які одночасно включають харчування, фізичну активність, сон,

поведінкові навички батьків і регулярний моніторинг росту. За даними Cochrane-оглядів, комплексні втручання, спрямовані на оптимізацію харчування та фізичної активності, можуть сприяти помірному зниженню МРІ та zІМТ у дітей, зокрема раннього віку [262].

Сімейно орієнтована складова комплексних програм ґрунтується на принципах ранніх профілактичних утручань INSIGHT, NOURISH та Healthy Beginnings, ефективність яких вивчалася в рандомізованих контрольованих дослідженнях [263-266]. Основними компонентами таких утручань є навчання батьків принципам чуйного годування (responsive feeding), розпізнаванню сигналів голоду та насичення дитини, формування відповідної віку рухової активності та режиму сну, а також повторне консультування сім'ї в ключові періоди росту й розвитку дитини.

Метою нашої програми стало не зниження ваги тіла дитини, народженої ЗТГ, та не необґрунтоване обмеження харчування, а раннє виявлення несприятливої траєкторії фізичного розвитку та формування фізіологічної траєкторії росту шляхом персоналізованого медичного спостереження й активного залучення сім'ї до оптимізації харчування, рухової активності та режиму сну дитини. Рекомендації щодо рухової активності та обмеження малорухомої поведінки сформовано з урахуванням рекомендацій BOOЗ; сімейно орієнтовану складову та принципи чуйного годування — з урахуванням рекомендацій BOOЗ та підходів, апробованих у рандомізованих програмах ранньої профілактики дитячого ожиріння INSIGHT, NOURISH та Healthy Beginnings.

Американська академія педіатрії (AAP) допускає спільні заняття дітей першого року життя з батьками у воді як позитивний досвід взаємодії та адаптації до водного середовища, однак не рекомендує розглядати їх як навчання самостійному плаванню. Водночас переконливих доказів ефективності плавання як окремого втручання для зниження ваги тіла або профілактики формування надлишкової ваги тіла у дітей першого року життя наразі недостатньо.

Терміни і критерії посиленого катamnестичного спостереження дітей, народжених ЗТГ, адаптовано відповідно до результатів власного дослідження. На основі власних досліджень ми пропонуємо Чек-лист персоналізованого катamnестичного спостереження та профілактики формування надлишкової ваги тіла у дітей, народжених завеликими до терміну гестації, протягом першого року життя, який представлено у додатку.

Отже, на основі результатів дослідження розроблено та науково обґрунтовано персоналізовану багатокомпонентну сімейно-орієнтовану програму профілактики, яка ґрунтується на індивідуальній оцінці ризику та передбачає диференційований підхід до профілактичного супроводу дітей першого року життя.

Висновки до розділу 6

1. Встановлено, що найбільш значущими перинатальними предикторами розвитку надмірної ваги тіла у дітей, народжених ЗТГ, є анемія матері (ВШ=7,23; $p=0,032$), фетоплацентарна недостатність (ВШ=3,68; $p=0,047$) та преєклампсія (ВШ=5,86; $p=0,053$).

2. Показано, що серед досліджених перинатальних чинників найвищу дискримінаційну здатність щодо прогнозування надмірної маси тіла у віці 9 місяців мала анемія матері ($AUC=0,7232$), дещо нижчу – преєклампсія ($AUC=0,7062$), а найнижчу – фетоплацентарна недостатність ($AUC=0,6398$). Водночас статистично значущих відмінностей між ROC-кривими не встановлено ($\chi^2=0,58$; $p=0,7484$).

3. Встановлено, що особливості ранньої неонатальної адаптації мають прогностичне значення щодо подальшого розвитку надмірної ваги тіла у дітей, народжених ЗТГ. Найбільш інформативними предикторами виявилися менший ГВ ($\beta -0,30$; $p=0,001$), легенева гіпертензія ($\beta 2,46$; $p=0,033$), анемія ($\beta 1,79$; $p=0,05$) та необхідність проведення інфузії амінокислот ($\beta 2,047$; $p=0,012$) у ранньому неонатальному періоді, тоді як окремий показник кардіальної адаптації (КСО) демонстрував зворотний зв'язок із ризиком формування

надмірної ваги тіла. За результатами ROC-аналізу найбільшу площу під ROC-кривою встановлено для інфузії амінокислот ($AUC=0,7264$; 95% ДІ $0,5903-0,8625$), для легеневої гіпертензії AUC становила $0,6778$, для анемії – $0,6451$, що свідчить про прийнятну дискримінаційну здатність цих показників щодо прогнозування розвитку надмірної ваги тіла у дітей віком 9 місяців.

4. Встановлено, що носійство С-алелі поліморфізму TaqI гена VDR після корекції на гестаційний вік асоціювалося з майже 7-кратним збільшенням шансів формування надмірної ваги тіла у дітей віком 9 місяців ($ВШ=6,97$; 95% ДІ $1,21-40,30$; $p=0,030$). Прогностична модель, що включала зазначений генетичний маркер та гестаційний вік, характеризувалася високою дискримінаційною здатністю ($AUC=0,8665$), що свідчить про перспективність використання С-алелі TaqI гена VDR для прогнозування ризику формування надмірної ваги тіла у віці 9 місяців.

5. Обґрунтовано алгоритм раннього визначення серед дітей, народжених ЗТГ, груп підвищеного ризику формування надмірної ваги тіла на основі комплексної оцінки клініко-анамнестичних, антропометричних і неонатальних чинників та, за можливості проведення генетичного дослідження, генетичних предикторів.

6. Обґрунтовано персоналізовану багатокомпонентну сімейно-орієнтовану програму запобігання формуванню надмірної ваги тіла та ожиріння у дітей, народжених ЗТГ, що передбачає підтримку грудного вигодовування, оптимізацію білкового навантаження, динамічний моніторинг траєкторії фізичного розвитку за показником співвідношення ваги тіла до довжини тіла, забезпечення віково-відповідної фізичної активності та освітньо-поведінкову підтримку батьків з урахуванням індивідуального ризику дитини.

Матеріали розділу опубліковано у наукових працях:

1. Похилько ВІ, Чернявська ЮІ, Цвіренко СМ, Россоха ЗІ, Яковенко ОВ. Клініко-генетичні детермінанти перинатальної патології у новонароджених. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української

медичної стоматологічної академії. 2021;21(3):25–29. doi:10.31718/2077-1096.21.3.25.

2. Похилько ВІ, Соловйова ГО, Адамчук НМ, Цвіренко СМ, Чернявська ЮІ, Яковенко ОВ. Мультиmodalний візуальний, цифрово-аналоговий пристрій неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику. Патент України на корисну модель № 152681; заявка № u202203098. 2023 Бер 29; Бюл. № 13.

3. Похилько ВІ, Соловйова ГО, Адамчук НМ, Цвіренко СМ, Чернявська ЮІ, Яковенко ОВ. Технологія мультиmodalного візуального цифрово-аналогового пристрою неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику. Реєстраційна картка технології № 06223с000148; НДР № 0120U102856. 2024.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено несприятливу тенденцію до збільшення частоти народження дітей із великою вагою тіла при народженні, зокрема якщо середня вага тіла при народженні доношених новонароджених Полтавської області у 2023–2025 роках залишалася відносно стабільною, то частота народження дітей із вагою тіла ≥ 4000 г достовірно зросла з 5,93 % до 7,05 % ($p < 0,001$), а дітей із вагою тіла ≥ 4500 г залишилась майже на тому ж самому рівні (0,65% та 0,92% $p = 0,067$). Серед дівчат частота народження дітей з вагою ≥ 4000 г збільшилася з 4,20% до 5,26% ($p = 0,036$) за відсутності змін частоти макросомії. Натомість серед хлопців достовірно зросла частота народження дітей як з вагою ≥ 4000 г (з 7,48% до 8,75%; $p = 0,040$), так і з вагою тіла ≥ 4500 г (з 0,84% до 1,36%; $p = 0,034$). Виявлено виражені статеві особливості антропометричних показників: хлопчики характеризувалися більшою вагою тіла при народженні та вищою частотою макросомії порівняно з дівчатками ($p < 0,001$).

2. Доведено, що в новонароджених, завеликих до терміну гестації, достовірно частіше реєструються несприятливі наслідки раннього неонатального періоду, пов'язані з ускладненим перебігом вагітності та пологів, зокрема компресія пуповини, застосування вакуум-екстракції та кесаревого розтину, при цьому вага тіла завелика до терміну гестації при народженні асоціюється з підвищеним ризиком внутрішньоутробної гіпоксії (ВШ=2,01; 95% ДІ 1,36–2,99), ушкодженнями периферичної нервової системи (ВШ=6,09; 95% ДІ 2,40–15,42), переломом ключиці (ВШ=3,16; 95% ДІ 2,26–4,42) та гематомами волосистої частини голови (ВШ=4,01; 95% ДІ 2,33–6,92). Доведено, що народження ЗТГ є незалежним фактором ризику транзиторної неонатальної гіпоглікемії (ВШ=1,86; 95% ДІ 1,07–3,23), порушень серцево-судинної адаптації (ВШ=2,03; 95% ДІ 1,36–3,01) та труднощів грудного вигодовування (ВШ=7,58; 95% ДІ 3,78–15,18).

3. Показано, що у 19,7% дітей, народжених ЗТГ, у віці 9 місяців вага становила ≥ 90 перцентилів та/або показник вага/довжина – ≥ 85 -го перцентилів.

Формування даного стану асоціювалося з комплексом антенатальних, перинатальних і метаболічних чинників: патологією вагітності, насамперед пов'язаною з плацентарною дисфункцією, меншим гестаційним віком, вищим перцентилем показника вага/довжина при народженні та тяжчим перебігом раннього неонатального періоду. У цих дітей при народженні встановлено більш виражений оксидативний стрес із вищим рівнем МДА ($3,963$ проти $2,121$ мкмоль/л; $SMD=0,934$), тоді як у віці 9 місяців його рівень був нижчим ($1,612$ проти $2,526$ мкмоль/л; $SMD=0,782$). Особливості метаболізму оксиду азоту характеризувалися вищими рівнями нітратів у сечі як при народженні ($4,290$ проти $2,997$ нмоль/л; $SMD=0,760$), так і у віці 9 місяців ($5,573$ проти $4,284$ нмоль/л; $SMD=0,704$). У віці 9 місяців у цих дітей також частіше діагностували анемію ($38,46\%$ проти $9,43\%$; $p=0,020$).

4. Встановлено асоціації С-алеля поліморфізму VDR TaqI (rs731236) з особливостями фізичного розвитку, лабораторними показниками та оксидативним статусом дітей протягом першого року життя. У неонатальному періоді С-алель асоціювався з вищим рівнем МДА (Coef.= $0,90$; $p=0,020$) та лейкоцитів (Coef.= $0,321$; $p<0,001$). У віці 9 місяців носійство С-алеля асоціювалося з вищим перцентилем показника вага/довжина ($p<0,001$), а у його носіїв встановлено нижчий рівень МДА ($1,69\pm0,78$ проти $2,91\pm1,67$ мкмоль/л; $SMD=0,94$) та вищий рівень сіалових кислот ($0,26\pm0,24$ проти $0,17\pm0,18$ ммоль/л; $SMD=0,39$).

5. Встановлено асоціації поліморфізму NOS3 (rs1799983) з особливостями фізичного розвитку, нутритивної та гемодинамічної адаптації дітей протягом першого року життя. Генотип ТТ асоціювався з вищими перцентилями ваги тіла (Coef.= $0,141$; $p=0,011$) та показника вага/довжина (Coef.= $0,191$; $p=0,022$) при народженні, зі збереженням останньої асоціації упродовж першого року життя ($p<0,001$). У неонатальному періоді у носіїв GT/TT ентеральне харчування розпочинали пізніше та частіше спостерігали ознаки зниженої толерантності до нього; діастолічний артеріальний тиск був нижчим ($33,43\pm5,68$ проти $37,47\pm9,08$ мм рт. ст.; $SMD=-0,534$), а носійство Т-алеля

незалежно від гестаційного віку асоціювалося з майже 7-разовим підвищенням ризику легеневої гіпертензії (ВШ=6,91; 95% ДІ 1,90–25,10; $p=0,003$). У носіїв генотипу GG встановлено вищий рівень МДА ($4,39 \pm 1,30$ проти $2,87 \pm 2,31$ мкмоль/л; $SMD=-0,81$) та тенденцію до вищого рівня нітратів ($4,26 \pm 1,99$ проти $3,60 \pm 1,87$ нмоль/л; $SMD=-0,34$) у неонатальному періоді, а у віці 9 місяців — вищий рівень сіалових кислот ($0,39 \pm 0,35$ проти $0,18 \pm 0,15$ ммоль/л; $SMD=-0,80$). Перинатальне ураження ЦНС частіше виявляли у носіїв генотипів GT/TT (54,05% проти 27,59%; $p=0,045$).

6. Визначено комплекс антенатальних, неонатальних і генетичних предикторів формування надмірної ваги тіла у дітей, народжених ЗТГ, у віці 9 місяців. Серед антенатальних чинників найбільше прогностичне значення мали анемія матері ($\beta=1,98$; $p=0,032$; $AUC=0,7232$), фетоплацентарна недостатність ($\beta=1,30$; $p=0,047$; $AUC=0,6398$) та прееклампсія ($\beta=1,76$; $p=0,053$; $AUC=0,7062$), при цьому відмінностей між ROC-кривими не встановлено ($\chi^2=0,58$; $p=0,7484$). Найбільш інформативними неонатальними предикторами були передчасне народження ($\beta=-0,30$; $p=0,001$), легенева гіпертензія ($\beta=1,74$; $p=0,033$), анемія ($\beta=1,79$; $p=0,015$) та необхідність інфузії амінокислот ($\beta=0,43$; $p=0,056$; $AUC=0,7264$). Найвищу прогностичну здатність серед досліджених чинників мав С-алель VDR TaqI (rs731236) ($\beta=5,06$; $AUC=0,8665$), що обґрунтовує його використання разом з антенатальними та неонатальними чинниками для комплексного раннього прогнозування ризику формування надмірної ваги тіла у дітей, народжених ЗТГ.

7. На підставі встановлених предикторів ризику науково обґрунтовано персоналізовану багатокомпонентну сімейно-орієнтовану програму запобігання формуванню надмірної ваги тіла у дітей, народжених ЗТГ, що передбачає раннє виявлення дітей групи підвищеного ризику, динамічний моніторинг фізичного розвитку, індивідуалізацію вигодовування, стимулювання віково-відповідної фізичної активності, освітньо-поведінкові втручання для батьків та довготривале катамнестичне спостереження. Запропонована програма забезпечує диференційований підхід до профілактики з урахуванням

індивідуального ризику та створює наукове підґрунтя для раннього запобіганню формуванню надмірної ваги тіла у дітей, народжених ЗТГ, із можливістю її впровадження на рівні первинної медичної допомоги та системи катамнестичного спостереження.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У всіх дітей, народжених завеликими до терміну гестації, доцільно вже в неонатальному періоді проводити первинну оцінку ризику формування надмірної ваги тіла протягом першого року життя з урахуванням материнських, перинатальних та неонатальних чинників. До групи підвищеного ризику рекомендується відносити дітей за наявності одного або декількох таких чинників:

- з боку матері: ожиріння; цукровий діабет; прееклампсія; фетоплацентарна недостатність; анемія під час вагітності;
- з боку дитини: передчасне народження; ускладнений перебіг раннього неонатального періоду; легенева гіпертензія; анемія; підвищений рівень малонового діальдегіду в ранньому неонатальному періоді; необхідність парентеральної нутритивної підтримки.

2. Основою динамічного контролю фізичного розвитку дітей, народжених ЗТГ, має бути моніторинг показника співвідношення ваги до довжини, який є більш інформативним для оцінки пропорційності фізичного розвитку, ніж ізольоване визначення ваги тіла. Показник вага/довжина необхідно оцінювати при народженні та в динаміці протягом першого року життя з нанесенням результатів на відповідні перцентильні криві. Досягнення або перевищення 85-го перцентиля, а також стійке висхідне зміщення індивідуальної перцентильної траєкторії слід розглядати як підставу для поглибленої оцінки нутритивного статусу та посилення профілактичних заходів.

3. Дітям групи підвищеного ризику рекомендується персоналізована багатокомпонентна сімейно-орієнтована програма запобігання надмірної ваги тіла, що передбачає:

- підтримку та максимально тривале збереження грудного вигодовування;

- оптимізацію білкового навантаження та запобігання надмірному енергетичному забезпеченню в неонатальному періоді та протягом перших двох років життя;
- регулярний контроль траєкторії фізичного розвитку з обов'язковою оцінкою показника вага/довжина;
- своєчасну корекцію характеру та обсягу харчування відповідно до віку, темпів росту і нутритивного статусу дитини;
- стимулювання віково-відповідної рухової активності;
- освітньо-поведінкове консультування батьків щодо формування здорової харчової поведінки, годування відповідно до сигналів голоду та насичення дитини (responsive feeding), достатньої фізичної активності та оптимального режиму дня;
- довготривале катамнестичне спостереження з індивідуалізацією частоти оглядів залежно від траєкторії фізичного розвитку.

4. У дітей із підвищеним ризиком формування надмірної ваги тіла, особливо за наявності несприятливої динаміки показника вага/довжина, доцільно розглянути молекулярно-генетичне дослідження поліморфізмів *VDR* TaqI (rs731236) та *NOS3* (rs1799983) для уточнення індивідуального ризику та персоналізації подальшого спостереження. Особливу прогностичну увагу слід приділяти носійству С-алеля *VDR* TaqI (rs731236), для якого встановлено високу дискримінаційну здатність щодо прогнозування надмірної ваги тіла у віці 9 місяців (AUC=0,8665).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Boddu SK, Giannini C, Marcovecchio ML. Metabolic disorders in young people around the world. *Diabetologia*. 2025;68(11):2374–2385 doi:10.1007/s00125-025-06450-2.
2. Scifres CM. Short- and long-term outcomes associated with large for gestational age birth weight. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2021;48(2):325-337. doi:10.1016/j.ogc.2021.02.005.
3. Barikan J, et al. Ponderal Index Increases With Maternal Glucose, but Large for Gestational Age Better Predicts Infant Morbidity in Type 1 Diabetes Pregnancies. *Acta Paediatr*. 2026;115(2):428–435. doi:10.1111/apa.70351.
4. Zhang Y, Liu P, Zhou W, Hu J, Cui L, Chen ZJ. Association of large for gestational age with cardiovascular metabolic risks: a systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2023;31(5):1255–1269 doi:10.1002/oby.23701.
5. Wagh R, Hatem G, Andersson J, Kunte P, Bandyopadhyay S, Yajnik CS, Prasad RB. Parent-of-origin effects in the life-course evolution of cardiometabolic traits. *Diabetologia*. 2025;68(6):1298-1314. doi:10.1007/s00125-025-06396-5.
6. Dakota I, Adda'i MF, Maulana R, Ivan I, Sukmawan R, Widyantoro B. Association between vitamin D receptor gene polymorphism and essential hypertension: An updated systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *PLoS One*. 2024;19(12):e0314886. doi:10.1371/journal.pone.0314886.
7. Zaki M, Kamal S, Basha WA, Youness E, Ezzat W, El-Bassyouni H, Amr K. Association of vitamin D receptor gene polymorphism (VDR) with vitamin D deficiency, metabolic and inflammatory markers in Egyptian obese women. *Genes Dis*. 2017;4(3):176–182. doi:10.1016/j.gendis.2017.07.002.
8. Schipper MC, Manshanden A, Philippe K, Ferré N, Luque V, Lecorguillé M, et al. First 1000 days strategies to prevent childhood obesity: a narrative review and recommendations from the EndObesity Consortium. *Pediatr Obes*. 2026;21(1):e70060. doi:10.1111/ijpo.70060.
9. Chong B, Kong G, Shankar K, Turer AT, Khera A, Kelly TN, et al. The global

- syndemic of metabolic diseases in the young adult population: a consortium of trends and projections from the Global Burden of Disease 2000–2019. *Metabolism*. 2023;141:155402. doi:10.1016/j.metabol.2023.155402.
10. Zhou XD, Chen QF, Targher G, Zhang Y, Wang L, Li Y, et al. Global burden of disease attributable to metabolic risk factors in adolescents and young adults aged 15–39, 1990–2021. *Clin Nutr*. 2024;43(12):391–404. doi:10.1016/j.clnu.2024.11.016.
 11. Drozd D, Alvarez-Pitti J, Wójcik M, Borghi C, Gabbianelli R, Mazur A, et al. Obesity and cardiometabolic risk factors: from childhood to adulthood. *Nutrients*. 2021;13(11):4176. doi:10.3390/nu13114176.
 12. Walker SE, Gurka MJ, Oliver MN, Johns DW, DeBoer MD. Racial/ethnic discrepancies in the metabolic syndrome begin in childhood and persist after adjustment for environmental factors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22(2):141–148. doi:10.1016/j.numecd.2010.05.006.
 13. Robertson CC, Inshaw JRJ, Onengut-Gumuscu S, Chen WM, Santa Cruz DF, Yang H, et al. Fine-mapping, trans-ancestral and genomic analyses identify causal variants, cells, genes and drug targets for type 1 diabetes. *Nat Genet*. 2021;53(7):962–971. doi:10.1038/s41588-021-00880-5.
 14. World Health Organization, United Nations Children’s Fund (UNICEF). Global nutrition targets 2030: childhood overweight brief [Internet]. Geneva: World Health Organization and the United Nations Children’s Fund (UNICEF); 2025 [cited 2026 Sep 12]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/B09441>. doi:10.2471/B09441.
 15. Центр громадського здоров’я МОЗ України. Кожна п'ята дитина в Україні має надлишкову масу тіла: результати першого національного дослідження дитячого ожиріння [Інтернет]. 2025 Лют 4 [цитовано 2026 Квіт 6]. Доступно: <https://phc.org.ua/news/kozhna-pyata-ditina-v-ukraini-mae-nadlishkovu-masu-tila-rezultati-pershogo-nacionalnogo>
 16. Suárez-Idueta L, Blencowe H, Okwaraji YB, Yargawa J, Bradley E, Pingray V, et al. Prevalence of large-for-gestational age and macrosomia among livebirths in

- 23 low- and middle-income countries between 2000 and 2021: an individual participant data analysis. *BJOG*. 2025;132(Suppl 8):S97-S108. doi:10.1111/1471-0528.70044.
17. Suárez-Idueta L, Yargawa J, Blencowe H, Bradley E, Okwaraji YB, Pingray V, et al. Vulnerable newborn types: analysis of population-based registries for 165 million births in 23 countries, 2000–2021. *BJOG*. 2025;132 Suppl 8–S19. doi:10.1111/1471-0528.17505.
 18. Suárez-Idueta L, Blencowe H, Okwaraji YB, Yargawa J, Bradley E, Gordon A, et al. Neonatal mortality risk for vulnerable newborn types in 15 countries using 125.5 million nationwide birth outcome records, 2000–2020. *BJOG*. 2025;132 Suppl 8–S47. doi:10.1111/1471-0528.17506.
 19. Hazel EA, Erchick DJ, Katz J, Lee ACC, Diaz M, Wu LSF, et al. Neonatal mortality risk of vulnerable newborns: a descriptive analysis of subnational, population-based birth cohorts for 238 203 live births in low- and middle-income settings from 2000 to 2017. *BJOG*. 2025;132 Suppl 8–S59. doi:10.1111/1471-0528.17518.
 20. Grass S, de Brun M, Magnuson A, Persson M, Wikström AK, Simmons D, et al. Choice of growth standard and interpretation of large for gestational age outcomes: evidence from the CDC4G trial. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2026 Jul 29. doi:10.1111/ppe.70180.
 21. Surkan PJ, Hsieh CC, Johansson ALV, Dickman PW, Cnattingius S. Reasons for increasing trends in large for gestational age births. *Obstet Gynecol*. 2004;104(4):720-726. doi:10.1097/01.AOG.0000141442.59573.cd.
 22. McMurrugh KJ, Vieira MC, Sankaran S. Fetal macrosomia and large for gestational age. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2024;34(3):66-72. doi:10.1016/j.ogrm.2023.12.003.
 23. Кравченко ВП. Велика маса тіла дитини при народженні: прогностичний аналіз ризику ожиріння. *Актуальні питання педіатрії*. 2018;(1):45–49.
 24. Harvey L, van Elburg RM, van der Beek EM. Macrosomia and large for gestational age in Asia: one size does not fit all. *J Obstet Gynaecol Res*.

- 2021;47(6):1929-1945. doi:10.1111/jog.14787.
- 25.Damhuis SE, Ganzevoort W, Gordijn SJ. Abnormal fetal growth: small for gestational age, fetal growth restriction, large for gestational age: definitions and epidemiology. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2021;48(2):267-279. doi:10.1016/j.ogc.2021.02.002.
 - 26.Woo Baidal JA, Locks LM, Cheng ER, Blake-Lamb TL, Perkins ME, Taveras EM. Risk factors for childhood obesity in the first 1,000 days: a systematic review. *Am J Prev Med.* 2016;50(6):761-779. doi:10.1016/j.amepre.2015.11.012.
 - 27.Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, Corvalán C, Uauy R, Herring S, Gillman MW. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(12):1025-1036. doi:10.1016/S2213-8587(16)30217-0.
 - 28.Catalano PM, Hauguel-De Mouzon S. Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(6):479–487. doi:10.1016/j.ajog.2010.11.039.
 - 29.McGrath RT, Glastras SJ, Hocking SL, Fulcher GR. Large-for-gestational-age neonates in type 1 diabetes and pregnancy: contribution of factors beyond hyperglycemia. *Diabetes Care.* 2018;41(8):1821-1828. doi:10.2337/dc18-0555.
 - 30.Macrosomia: ACOG Practice Bulletin, Number 216. *Obstet Gynecol.* 2020;135(1):e18-e35. doi:10.1097/AOG.0000000000003606.
 - 31.Brioude F, Toutain A, Giabiconi E, Cottureau E, Cormier-Daire V, Netchine I. Overgrowth syndromes: clinical and molecular aspects and tumour risk. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(5):299-311. doi:10.1038/s41574-019-0181-9.
 - 32.Sovio U, Goulding N, McBride N, Cook E, Gaccioli F, Charnock-Jones DS, et al. A maternal serum metabolite ratio predicts large for gestational age infants at term: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(4):e1588-e1597. doi:10.1210/clinem/dgab842.
 - 33.Yen IW, Lin SY, Lin MW, Lee CN, Kuo CH, Chen SC, et al. The association between plasma angiopoietin-like protein 4, glucose and lipid metabolism during

- pregnancy, placental function, and risk of delivering large-for-gestational-age neonates. *Clin Chim Acta*. 2024;554:117775. doi:10.1016/j.cca.2024.117775.
34. Rolnik DL, Poon LC, Syngelaki A, Wright D, O'Gorman N, de Paco Matallana C, et al. Aspirin, birthweight, and large-for-gestational-age neonates: a secondary analysis of the ASPRE Trial. *BJOG*. 2025;132(11):1606-1614. doi:10.1111/1471-0528.18263.
 35. Carter EB, Stockburger J, Tuuli MG, Macones GA, Cahill AG, Odibo AO. Large-for-gestational-age and stillbirth: is there a role for antenatal testing? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54(3):334-337. doi:10.1002/uog.20267.
 36. Lopian M, Ulusoy CO, Mohamed D, Segal E, Khalil A. Screening for large-for-gestational-age neonates at term: evidence of a labeling effect and increased intervention without neonatal benefit. *Am J Obstet Gynecol*. 2026;235(3):686–698. doi:10.1016/j.ajog.2026.04.015.
 37. Papaccio M, Fichera A, Nava A, Zatti S, Gerosa V, Ferrari F, et al. Obstetric consequences of a false-positive diagnosis of large-for-gestational-age fetus. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022;158(3):626-633. doi:10.1002/ijgo.14047.
 38. Pan XF, Tang L, Lee AH, Binns C, Yang CX, Xu ZP, et al. Association between fetal macrosomia and risk of obesity in children under 3 years in Western China: a cohort study. *World J Pediatr*. 2019;15(2):153-160. doi:10.1007/s12519-018-0218-7.
 39. Turner S, Dick S, Foteva V, Chapman A, Aucott L. Antenatal fetal size and obesity in five-year-old children in a large cohort created by data linkage. *Child Obes*. 2021;17(4):272-280. doi:10.1089/chi.2020.0360.
 40. Zhang R, Gao M, Li W, Liu H, Wang S, Wang H, et al. Adverse birth outcomes and childhood overweight at age of 3-8 years in a prospective cohort study in Tianjin, China. *BMJ Open*. 2024;14(3). doi:10.1136/bmjopen-2023-076438.
 41. Hong YH, Lee JE. Large for gestational age and obesity-related comorbidities. *J Obes Metab Syndr*. 2021;30(2):124-131. doi:10.7570/jomes20130.
 42. Broccoli S, Djuric O, Bonvicini L, Davoli AM, Ferrari E, Ferrari F, et al. Early life weight patterns and risk of obesity at 5 years: a population-based cohort

- study. *Prev Med.* 2020;134:106024. doi:10.1016/j.ypmed.2020.106024.
43. Donato J Jr. Programming of metabolism by adipokines during development. *Nat Rev Endocrinol.* 2023;19(7):385-397. doi:10.1038/s41574-023-00828-1.
 44. Yu B, Han X, Wang J, Long W, Zhou W, Yuan X, Zhang B. Impact of maternal monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio on the incidence of large-for-gestational-age newborns: an observational cohort study. *Arch Med Res.* 2023;54(4):339-347. doi:10.1016/j.arcmed.2023.04.004.
 45. González-Domínguez Á, Belmonte T, Domínguez-Riscart J, Ruiz-Ocaña P, Muela-Zarzuela I, Saez-Benito A, et al. Altered insulin secretion dynamics relate to oxidative stress and inflammasome activation in children with obesity and insulin resistance. *J Transl Med.* 2023;21:559. doi:10.1186/s12967-023-04337-7.
 46. Carrasco-Wong I, Hernández C, Jara-Gutiérrez C, Porras O, Casanello P. Human umbilical artery endothelial cells from large-for-gestational-age newborn have increased antioxidant efficiency and gene expression. *J Cell Physiol.* 2019;234(10):18571-18586. doi:10.1002/jcp.28494.
 47. Kitada M, Koya D. Autophagy in metabolic disease and ageing. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(11):647-661. doi:10.1038/s41574-021-00551-9.
 48. Navarro-Yepes J, Burns M, Anandhan A, Khalimonchuk O, del Razo LM, Quintanilla-Vega B, et al. Oxidative stress, redox signaling, and autophagy: cell death versus survival. *Antioxid Redox Signal.* 2014;21(1):66-85. doi:10.1089/ars.2014.5837.
 49. Roca-Agujetas V, de Dios C, Lestón L, Marí M, Morales A, Colell A. Recent insights into the mitochondrial role in autophagy and its regulation by oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:3809308. doi:10.1155/2019/3809308.
 50. Künstle N, Gorlanova O, Marten A, Müller L, Sharma P, Rösli M, et al. Differences in autophagy marker levels at birth in preterm vs. term infants. *Pediatr Res.* 2024;96(5):1299-1305. doi:10.1038/s41390-024-03273-6.
 51. Tsikas D, Tsikas SA, Mikuteit M, Ückert S. Circulating and urinary concentrations of malondialdehyde in aging humans in health and disease: review and discussion. *Biomedicines.* 2023;11(10):2744.

- doi:10.3390/biomedicines11102744.
52. Cordiano R, Di Gioacchino M, Mangifesta R, Panzera C, Gangemi S, Minciullo PL. Malondialdehyde as a potential oxidative stress marker for allergy-oriented diseases: an update. *Molecules*. 2023;28(16):5979. doi:10.3390/molecules28165979.
 53. Valgimigli L. Lipid Peroxidation and Antioxidant Protection. *Biomolecules*. 2023;13(9):1291. doi:10.3390/biom13091291.
 54. Yilmaz FM, Yilmaz G, Savas Erdevi S, Dallar Y, Topkaya BC, Yücel D. Serum sialic acid, hs-CRP and oxidative stress parameters in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20(2):205-210. doi:10.1515/JPEM.2007.20.2.205.
 55. Schauer R. Sialic acids as regulators of molecular and cellular interactions. *Curr Opin Struct Biol*. 2009;19(5):507-514. doi:10.1016/j.sbi.2009.06.003.
 56. Reily C, Stewart TJ, Renfrow MB, Novak J. Glycosylation in health and disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(6):346-366. doi:10.1038/s41581-019-0129-4.
 57. Zhu W, Zhou Y, Guo L, Feng S. Biological function of sialic acid and sialylation in human health and disease. *Cell Death Discov*. 2024;10:415. doi:10.1038/s41420-024-02180-3.
 58. Rajappa M, Ikkurthi S, Nandeesh H, Satheesh S, Sundar I, Ananthanarayanan PH, Harichandrakumar KT. Relationship of raised serum total and protein bound sialic acid levels with hyperinsulinemia and indices of insulin sensitivity and insulin resistance in non-diabetic normotensive obese subjects. *Diabetes Metab Syndr*. 2013;7(1):17-19. doi:10.1016/j.dsx.2013.02.030.
 59. Poznyak AV, Kashirskikh DA, Postnov AY, Popov MA, Sukhorukov VN, Orekhov AN. Sialic acid as the potential link between lipid metabolism and inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis. *Braz J Med Biol Res*. 2023;56:e12972. doi:10.1590/1414-431X2023e12972.
 60. Lister NB, Baur LA, Felix JF, Hill AJ, Marcus C, Reinehr T, et al. Child and adolescent obesity. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9:24. doi:10.1038/s41572-023-00435-4.
 61. Peng X, Li H, Wang Q, Wang PG, Ji Y. The emerging role of sialic acids in

- obesity and diabetes: molecular mechanisms and therapeutic perspectives. *Biomolecules*. 2025;15(11):1522. doi:10.3390/biom15111522.
- 62.Li D, Lin Q, Luo F, Wang H. Insights into the structure, metabolism, biological functions and molecular mechanisms of sialic acid: a review. *Foods*. 2024;13(1):145. doi:10.3390/foods13010145.
 - 63.Huang R, Dong Y, Levy E, Julien P, Marc I, He H, et al. Large-for-gestational-age, leptin, and adiponectin in infancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(2):e688-e697. doi:10.1210/clinem/dgab642.
 - 64.Krause BJ. Novel insights for the role of nitric oxide in placental vascular function during and beyond pregnancy. *J Cell Physiol*. 2021 Dec;236(12):7984-7999. doi:10.1002/jcp.30470. Epub 2021 Jun 14.
 - 65.Tsikas D. Methods of quantitative analysis of the nitric oxide metabolites nitrite and nitrate in human biological fluids. *Free Radic Res*. 2005;39(8):797-815. doi:10.1080/10715760500053651.
 - 66.An Y, Xu BT, Wan SR, Ma XM, Long Y, Xu Y, et al. The role of oxidative stress in diabetes mellitus-induced vascular endothelial dysfunction. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):237. doi:10.1186/s12933-023-01965-7.
 - 67.Williams IL, Wheatcroft SB, Shah AM, Kearney MT. Obesity, atherosclerosis and the vascular endothelium: mechanisms of reduced nitric oxide bioavailability in obese humans. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(6):754-764. doi:10.1038/sj.ijo.0801995.
 - 68.Duranova H, Kuzelova L, Borotova P, Simora V, Fialkova V. Human umbilical vein endothelial cells as a versatile cellular model system in diverse experimental paradigms: an ultrastructural perspective. *Microsc Microanal*. 2024;30(3):419-439. doi:10.1093/mam/ozae048.
 - 69.Mierke CT. Mechanosensory entities and functionality of endothelial cells. *Front Cell Dev Biol*. 2024;12:1446452. doi:10.3389/fcell.2024.1446452.
 - 70.Santos F, Sum H, Yan DCL, Brewer AC. Metaboloepigenetics: role in the regulation of flow-mediated endothelial (dys)function and atherosclerosis. *Cells*. 2025;14(5):378. doi:10.3390/cells14050378.

- 71.Qian J, Fulton D. Post-translational regulation of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelium. *Front Physiol.* 2013;4:347. doi:10.3389/fphys.2013.00347.
- 72.Kurhaluk N, Tkaczenko H. L-arginine and nitric oxide in vascular regulation: experimental findings in the context of blood donation. *Nutrients.* 2025;17(4):665. doi:10.3390/nu17040665.
- 73.Vega-Tapia F, Peñaloza E, Krause BJ. Specific arterio-venous transcriptomic and ncRNA-RNA interactions in human umbilical endothelial cells: a meta-analysis. *iScience.* 2021;24(6):102675. doi:10.1016/j.isci.2021.102675.
- 74.Dellee U, Tobias S, Li H, Mildenerberger E. Expression of NO synthases and redox enzymes in umbilical arteries from newborns born small, appropriate, and large for gestational age. *Pediatr Res.* 2013;73(2):142-146. doi:10.1038/pr.2012.159.
- 75.Almgren P, Lehtovirta M, Isomaa B, Sarelin L, Taskinen MR, Lyssenko V, et al. Heritability and familiarity of type 2 diabetes and related quantitative traits in the Botnia Study. *Diabetologia.* 2011;54:2811–2819. doi:10.1007/s00125-011-2267-5.
- 76.Suzuki K, Hatzikotoulas K, Southam L, Taylor HJ, Yin X, Lorenz KM, et al. Genetic drivers of heterogeneity in type 2 diabetes pathophysiology. *Nature.* 2024;627(8003):347-357. doi:10.1038/s41586-024-07019-6.
- 77.Mahajan A, Spracklen CN, Zhang W, Ng MCY, Petty LE, Kitajima H, et al. Multi-ancestry genetic study of type 2 diabetes highlights the power of diverse populations for discovery and translation. *Nat Genet.* 2022;54(5):560-572. doi:10.1038/s41588-022-01058-3.
- 78.Predazzi IM, Sobota RS, Sanna S, Bush WS, Bartlett J, Lilley JS, et al. Sex-specific parental effects on offspring lipid levels. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(7):e001951. doi:10.1161/JAHA.115.001951.
- 79.Prasad RB, Lessmark A, Almgren P, Luan J, Taskinen MR, Lyssenko V, et al. Excess maternal transmission of variants in the THADA gene to offspring with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2016;59(8):1702-1713. doi:10.1007/s00125-016-

3973-9.

80. Lessmark A, Hatem G, Kovacs G, Almgren P, Tuomi T, Groop L, et al. Lipid-associated variants near ANGPTL3 and LPL show parent-of-origin specific effects on blood lipid levels and obesity. *Genes (Basel)*. 2022;13(1):91. doi:10.3390/genes13010091.
81. Kong A, Steinthorsdottir V, Masson G, Thorleifsson G, Sulem P, Besenbacher S, et al. Parental origin of sequence variants associated with complex diseases. *Nature*. 2009;462(7275):868-874. doi:10.1038/nature08625.
82. Isganaitis E. Developmental programming of body composition: update on evidence and mechanisms. *Curr Diab Rep*. 2019;19(8):60. doi:10.1007/s11892-019-1170-1.
83. Akhlaghi B, Firouzabadi N, Foroughinia F, Nikparvar M, Dehghani P. Impact of vitamin D receptor gene polymorphisms (TaqI and BsmI) on the incidence and severity of coronary artery disease: a report from southern Iran. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023;23:113. doi:10.1186/s12872-023-03155-5.
84. Gálvez-Navas JM, Márquez-Pete N, Paiva-Chaves M, Rojo-Tolosa S, Pineda-Lancheros LE, Cura Y, et al. Molecular study of vitamin D metabolism-related single nucleotide polymorphisms in cardiovascular risk: a case-control study. *J Physiol Biochem*. 2025;81:347-357. doi:10.1007/s13105-025-01080-z.
85. Rojo PG, Ramírez CP, Gálvez-Navas JM, Lancheros LEP, Rojo-Tolosa S, Ramírez-Tortosa MC, Jiménez-Morales A. Vitamin D-related single nucleotide polymorphisms as risk biomarker of cardiovascular disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8686. doi:10.3390/ijms23158686.
86. Rafrat M, Hasanabad SK, Jafarabadi MA. Vitamin D status and its relationship with metabolic syndrome risk factors among adolescent girls in Boukan, Iran. *Public Health Nutr* 2014;17:803-9. doi:10.1017/S1368980013003340.
87. Chee WSS, Chang CY, Arasu K, Wong SY, Ong SH, Yang WY, et al. Vitamin D status is associated with modifiable lifestyle factors in pre-adolescent children living in urban Kuala Lumpur, Malaysia. *Nutrients* 2021;13:2175. doi:10.3390/nu13072175.

- 88.Khor GL, Chee WSS, Shariff ZM, Poh BK, Arumugam M, Rahman JA, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency and its association with BMI-for-age among primary school children in Kuala Lumpur, Malaysia. *BMC Public Health* 2011;11:1-8. doi:10.1186/1471-2458-11-95.
- 89.Poh BK, Ng BK, Siti Haslinda MD, Nik Shanita S, Wong JE, Budin SB, et al. Nutritional status and dietary intakes of children aged 6 months to 12 years: findings of the Nutrition Survey of Malaysian Children (SEANUTS Malaysia). *Br J Nutr* 2013;110 Suppl 3:S21-35. doi:10.1017/S0007114513002092.
- 90.Senaprom S, Yamborisut U, Rojroongwasinkul N, Wimonpeerapattana W, Purttiponthanee S, Khouw I, et al. Factors associated with vitamin D status among Thai children aged 3-13 years. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2016;47:277-86.
- 91.Araújo EP dos S, Lima SCV da C, Galdino OA, Arrais RF, de Souza KSC, de Rezende AA. Association of CYP2R1 and VDR polymorphisms with metabolic syndrome components in non-diabetic Brazilian adolescents. *Nutrients*. 2022;14(21):4612. doi:10.3390/nu14214612.
- 92.Fiaz H, Khan AR, Abbas S, Bilal A, Khan HN, Hussain M, Awan FR. Association of vitamin D receptor polymorphisms with cardiometabolic conditions in Pakistani population. *Int J Vitam Nutr Res*. 2024;94:45-53. doi:10.1024/0300-9831/a000772.
- 93.Xiao P, Dong H, Li H, Yan Y, Cheng H, Liu J, et al. Adequate 25-hydroxyvitamin D levels are inversely associated with various cardiometabolic risk factors in Chinese children, especially obese children. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8:e000846. doi:10.1136/bmjdr-2019-000846.
- 94.Pacifico L, Anania C, Osborn JF, Ferraro F, Bonci E, Olivero E, et al. Low 25(OH)D3 levels are associated with total adiposity, metabolic syndrome, and hypertension in Caucasian children and adolescents. *Eur J Endocrinol* 2011;165:603-11. doi:10.1530/EJE-11-0545.
- 95.Li X, Wang W, Liu H, Xia R, Lin Y, Pan G. Causal relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and coronary heart disease: a bi-directional two-sample

- Mendelian randomization study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2025;35(6):104020. doi:10.1016/j.numecd.2025.104020.
96. Galleze A, Djaballah-Ider FZ, Gouaref I, Atmani SM, Allal K, Touil-Boukoffa C, Belguendouz H. Involvement of vitamin D receptor gene polymorphism in increased cardiovascular risk disease in the Algerian population. *Int J Mol Sci.* 2025;26(19):9627. doi:10.3390/ijms26199627.
 97. Asghari G, Mirmiran P, Yuzbashian E, Dehghan P, Mahdavi M, Tohidi M, et al. Association of circulating 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with carotid intima media thickness in children and adolescents with excess weight. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2019;188:117-23. doi:10.1016/j.jsbmb.2018.12.015.
 98. Johnson MD, Nader NS, Weaver AL, Singh R, Kumar S. Relationships between 25-hydroxyvitamin D levels and plasma glucose and lipid levels in pediatric outpatients. *J Pediatr.* 2010;156(3):444-449. doi:10.1016/j.jpeds.2009.09.070.
 99. Censani M, Hammad HT, Christos PJ, Schumaker T. Vitamin D deficiency associated with markers of cardiovascular disease in children with obesity. *Glob Pediatr Health* 2018;5:1-6. doi:10.1177/2333794X17751773.
 100. Szternel L, Krintus M, Bergmann K, Derezinski T, Sypniewska G. Association between fasting glucose concentration, lipid profile and 25(OH)D status in children aged 9–11. *Nutrients* 2018;10:1359. doi:10.3390/nu10101359.
 101. Mukhtar M, Batool A, Wajid A, Qayyum I. Vitamin D receptor gene polymorphisms influence T1D susceptibility among Pakistanis. *Int J Genomics* 2017;2017:4171254. doi:10.1155/2017/4171254.
 102. Jia J, Tang Y, Shen C, Zhang N, Ding H, Zhan Y. Vitamin D receptor polymorphism rs2228570 is significantly associated with risk of dyslipidemia and serum LDL levels in Chinese Han population. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):193. doi:10.1186/s12944-018-0819-0.
 103. Harinarayan CV. Vitamin D and diabetes mellitus. *Hormones* 2014;13:163-81. doi:10.1007/BF03401332.
 104. Lopera NG, Rodriguez A, Toro M, Lopera MV, Velez A, Alfaro JM, et al. VDR gene haplotypes associate with Type 1 Diabetes and suggest interaction

- with HLA, IL2RA and CTLA4 loci in Colombian families. *Curr Res Diabetes Obes J* 2018;6:42-8. doi:10.19080/CRDOJ.2018.06.555688.
105. Johnson MD, Nader NS, Weaver AL, Singh R, Kumar S. Relationships between 25-hydroxyvitamin D levels and plasma glucose and lipid levels in pediatric outpatients. *J Pediatr.* 2010;156(3):444-449. doi:10.1016/j.jpeds.2009.09.070.
 106. Sung CC, Liao MT, Lu KC, Wu CC. Role of vitamin D in insulin resistance. *J Biomed Biotechnol* 2012;2012:634195. doi:10.1155/2012/634195.
 107. Shivaprakash NC, Joseph RB. Relationships between serum 25-hydroxy vitamin D levels and plasma glucose and lipid levels in pediatric patients in a rural hospital. *Int J Sci Study* 2014;1:24-31.
 108. Adikaram SGS, Samaranayake DBDL, Atapattu N, Kendaragama KMDLD, Senevirathne JTN, Wickramasinghe VP. Prevalence of vitamin D deficiency and its association with metabolic derangements among children with obesity. *BMC Pediatr* 2019;19:1-7. doi:10.1186/s12887-019-1558-8.
 109. Rosli NFH, Mohd Nor NS, Adnan RA, Sheikh Abdul Kadir SH. A review of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms in endocrine-related disorders. *Clin Exp Pediatr.* 2025;68(1):30-52. doi:10.3345/cep.2024.00227.
 110. Ekbom K, Marcus C. Vitamin D deficiency is associated with prediabetes in obese Swedish children. *Acta Paediatr* 2016;105:1192-7. doi:10.1111/apa.13363.
 111. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alokail MS, Alkharfy KM, Yousef M, Nadhrah HM, et al. Hypovitaminosis D and cardiometabolic risk factors among non-obese youth. *Cent Eur J Med.* 2010;5(6):752-757. doi:10.2478/s11536-010-0045-2.
 112. Galunska B, Gerova D, Galcheva S, Iotova V. Association between vitamin D status and obesity in Bulgarian pre pubertal children: a pilot study. *Int J Res Med Sci* 2016;4:361-8. doi:10.18203/2320-6012.ijrms20160284.
 113. Mohammadian S, Mortezaazadeh R, Zaeri H, Vakili MA. Relationship between 25-hydroxy vitamin D and obesity in 2-7 years old children referred to a paediatric hospital in Iran. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(9):PC06-PC08.

doi:10.7860/JCDR/2014/8282.4810.

114. Pires LV, González-Gil EM, Anguita-Ruiz A, Bueno G, Gil-Campos M, Vázquez-Cobela R, et al. The vitamin D decrease in children with obesity is associated with the development of insulin resistance during puberty: the PUBMEP study. *Nutrients* 2021;13:4488. doi:10.3390/nu13124488.
115. Ashraf AP, Alvarez JA, Gower BA, Saenz KH, McCormick KL. Associations of serum 25-hydroxyvitamin D and components of the metabolic syndrome in obese adolescent females. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(11):2214-2221. doi:10.1038/oby.2011.110.
116. Zardast M, Taheri F, Gholinedjadan A, Namakin K, Javadinia SA. The relationship between serum 25-hydroxyvitamin D levels and metabolic syndrome in Birjand children, east of Iran. *Int J Pediatr*. 2016;4(5):1759-1766. doi:10.22038/ijp.2016.6748.
117. Roth CL, Elfers C, Kratz M, Hoofnagle AN. Vitamin D deficiency in obese children and its relationship to insulin resistance and adipokines. *J Obes*. 2011;2011:495101. doi:10.1155/2011/495101.
118. Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Goral J, Krupa B, Syrenicz J, Walczak M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D (25-OH-D) in obese adolescents. *Endokrynol Pol*. 2011;62(6):506-511.
119. Gün E, Uzun H, Bolu S, Arslanoğlu İ, Kocabay K. Serum 25-hydroxyvitamin D is associated with insulin resistance independently of obesity in children ages 5-17. *Prim Care Diabetes*. 2020;14(6):741-746. doi:10.1016/j.pcd.2020.06.006.
120. Gul A, Ozer S, Yilmaz R, Sonmezgoz E, Kasap T, Takci S, et al. Association between vitamin D levels and cardiovascular risk factors in obese children and adolescents. *Nutr Hosp*. 2017;34(2):323-329. doi:10.20960/nh.412.
121. Galunska B, Gerova D, Galcheva S, Iotova V. Association between vitamin D status and obesity in Bulgarian pre pubertal children: a pilot study. *Int J Res Med Sci* 2016;4:361-8. doi:10.18203/2320-6012.ijrms20160284.
122. Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Goral J, Krupa B, Syrenicz J, Walczak M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D (25-OH-D) in obese adolescents. *Endokrynol*

- Pol. 2011;62(6):506-511.
123. Murni IK, Sulistyoningrum DC, Gasevic D, Susilowati R, Julia M. Sex differences in the association of Vitamin D and metabolic risk factors with carotid intima-media thickness in obese adolescents. *PLoS One* 2021;16:e0258617. doi:10.1371/journal.pone.0258617.
 124. Olson ML, Maalouf NM, Oden JD, White PC, Hutchison MR. Vitamin D deficiency in obese children and its relationship to glucose homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:279-85. doi:10.1210/jc.2011-1507.
 125. Bolshova E V, Ryznychuk MA, Kvacheniuk DA. Analysis of the vitamin D receptor BsmI gene polymorphism in children with growth hormone deficiency. *Wiadomości Lekarskie* 2021;74:498-503. doi:10.36740/WLek202103121.
 126. Ryznychuk M, Bolshova O, Kvachenyuk D, Sprinchuk N, Malinowska T. Genetic features of children features with idiopathic short stature. *Wiad Lek* 2023;76:320-5. doi:10.36740/WLek202302111.
 127. Pankiv VI, Yuzvenko TY, Pankiv IV. Vitamin D status among adolescent females with polycystic ovary syndrome. *Childs Health* 2022;17:217-20. doi:10.22141/2224-0551.17.5.2022.1520.
 128. Rahmadhani R, Zaharan NL, Mohamed Z, Moy FM, Jalaludin MY. The associations between VDR BsmI polymorphisms and risk of vitamin D deficiency, obesity and insulin resistance in adolescents residing in a tropical country. *PLoS One* 2017;12:e0178695. doi:10.1371/journal.pone.0178695.
 129. Snegarova V, Naydenova D. Vitamin D: a Review of its effects on epigenetics and gene regulation. *Folia Med (Plovdiv)* 2020;62:662-7. doi:10.3897/folmed.62.e50204.
 130. Saurabh K, Bala J, Hemang. Vitamin D status among overweight and obese adolescents. *Biomed Biotechnol Res J.* 2020;4(2):162. doi:10.4103/bbrj.bbrj_11_20.
 131. Jakubowska-Pietkiewicz E, Klich I, Fendler W, Młynarski W, Chlebna-Sokół D. Effect of vitamin D receptor gene (VDR) polymorphism on body height in children - Own experience. *Postepy Hig Med Dosw* 2013;67:873-8.

- doi:10.5604/17322693.1063747.
132. Zmijewski MA. Vitamin D receptor(s): in the nucleus but also at membranes? *Exp Dermatol.* 2020;29(9):876–884. doi:10.1111/exd.14147.
 133. Divanoglou N, Komninou D, Stea EA, Argiriou A, Papatzikas G, Tsakalof A, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with serum vitamin D levels in a Greek rural population (Velesino Study). *Lifestyle Genom.* 2021;14:81-90. doi:10.1159/000514338.
 134. Kashyap J, Chhabra A, Rizvi S, Tyagi RK. Vitamin D receptor in human health and disease: an overview. *J Endocrinol Reprod.* 2022;26:1-22.
 135. Araújo EP Dos S, Lima SCV da C, Galdino OA, Arrais RF, de Souza KSC, de Rezende AA. Association of CYP2R1 and VDR polymorphisms with metabolic syndrome components in non-diabetic Brazilian adolescents. *Nutrients.* 2022;14(21):4612. doi:10.3390/nu14214612.
 136. Abouzid M, Kruszyna M, Burchardt P, Kruszyna L, Głowska FK, Karaźniewicz-Łada M. Vitamin D receptor gene polymorphism and vitamin D status in population of patients with cardiovascular disease: a preliminary study. *Nutrients.* 2021;13(9):3117. doi:10.3390/nu13093117.
 137. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008;88:491S-499S. doi:10.1093/ajcn/88.2.491S.
 138. Choi SK, Park MS, Song JK, Yoon KS, Yoon KL, Shim KS. Association of polymorphisms in the vitamin D receptor promoter with idiopathic short stature. *J Korean Med Sci* 2013;28:1329-33. doi:10.3346/jkms.2013.28.9.1329.
 139. Ferrarezi DAF, Bellili-Muñoz N, Dubois-Laforgue D, Cheurfa N, Lamri A, Reis AF, et al. Allelic variations of the vitamin D receptor (VDR) gene are associated with increased risk of coronary artery disease in type 2 diabetics: the DIABHYCAR prospective study. *Diabetes Metab.* 2013;39(3):263-270. doi:10.1016/j.diabet.2012.11.004.
 140. Huang Y, Peng Q, Bao M, Liu C, Wu K, Zhou S. Biochemical metabolic levels and vitamin D receptor FokI gene polymorphisms in Uyghur children with

- urolithiasis. PLoS One. 2019;14(2):e0212183. doi:10.1371/journal.pone.0212183.
141. Jonas MI, Kuryłowicz A, Bartoszewicz Z, Lisik W, Jonas M, Kozniewski K, et al. Vitamin D receptor gene expression in adipose tissue of obese individuals is regulated by miRNA and correlates with the pro-inflammatory cytokine level. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5272. doi:10.3390/ijms20215272.
 142. Fenercioglu AK. The anti-inflammatory roles of vitamin D for improving human health. *Curr Issues Mol Biol*. 2024;46(12):13514-13525. doi:10.3390/cimb46120807.
 143. Filgueiras MS, Rocha NP, Novaes JF, Bressan J. Vitamin D status, oxidative stress, and inflammation in children and adolescents: a systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(4):660-669. doi:10.1080/10408398.2018.1546671.
 144. Nwia SM, Leite APO, Li XC, Zhuo JL. Sex differences in the renin-angiotensin-aldosterone system and its roles in hypertension, cardiovascular, and kidney diseases. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1198090. doi:10.3389/fcvm.2023.1198090.
 145. Neves JPR, Queiroz DJM, Araújo EPDS, de Lucena LL, do Nascimento RAF, de Carvalho AT, et al. Variants rs1544410 and rs2228570 of the vitamin D receptor gene and glycemic levels in adolescents from Northeast Brazil. *Nutr Hosp*. 2020;37(1):21-27. doi:10.20960/nh.02587.
 146. Rozmus D, Płomiński J, Augustyn K, Cieślińska A. rs7041 and rs4588 polymorphisms in vitamin D binding protein gene (VDBP) and the risk of diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):933. doi:10.3390/ijms23020933.
 147. Ni W, Watts SW, Ng M, Chen S, Glenn DJ, Gardner DG. Elimination of vitamin D receptor in vascular endothelial cells alters vascular function. *Hypertension* 2014, 64, 1290–1298. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03971.
 148. Chen S, Law CS, Grigsby CL, Olsen K, Hong TT, Zhang Y, et al. Cardiomyocyte-specific deletion of the vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy. *Circulation*. 2011;124(17):1838-1847.

- doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032680.
149. Santos BR, Mascarenhas LPG, Satler F, Boguszewski MCS, Spritzer PM. Vitamin D deficiency in girls from south Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants. *BMC Pediatr.* 2012;12:62. doi:10.1186/1471-2431-12-62.
 150. Sagris M, Antonopoulos AS, Theofilis P, Oikonomou E, Siasos G, Tsalamandris S, et al. Risk factors profile of young and older patients with myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2022;118(10):2281-2292. doi:10.1093/cvr/cvab264.
 151. Bergami M, Scarpone M, Bugiardini R, Cenko E, Manfrini O. Sex beyond cardiovascular risk factors and clinical biomarkers of cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med.* 2022;23(1):19. doi:10.31083/j.rcm2301019.
 152. Shaik MV, Kuragayala SD, Madhuri S, Shaik M, Babu L, Gangapatnam S. Association of vitamin D receptor genetic variant FokI, BsmI, ApaI, and TaqI polymorphism and vitamin D deficiency with increased incidence of coronary artery disease. *Biomed Biotechnol Res J.* 2023;7(4):303-311. doi:10.4103/bbrj.bbrj_81_23.
 153. Zhu YB, Li ZQ, Ding N, Yi HL. The association between vitamin D receptor gene polymorphism and susceptibility to hypertension: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(20):9066-9074. doi:10.26355/eurrev_201910_19309.
 154. Butler MG. Pediatric hypertension: genetics of hypertension-current status. *J Med Liban.* 2010;58(3):175-178.
 155. Jiang LL, Zhang C, Zhang Y, Ma F, Guan Y. Associations between polymorphisms in VDR gene and the risk of osteoporosis: a meta-analysis. *Arch Physiol Biochem.* 2022;128(6):1637-1644. doi:10.1080/13813455.2020.1787457.
 156. Li L, Wu B, Liu JY, Yang LB. Vitamin D receptor gene polymorphisms and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Arch Med Res.* 2013;44(3):235-241. doi:10.1016/j.arcmed.2013.02.002.

157. Imani D, Razi B, Motallebnezhad M, Rezaei R. Association between vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and the risk of multiple sclerosis (MS): an updated meta-analysis. *BMC Neurol.* 2019;19: 1–17. doi:10.1186/s12883-019-1577-y.
158. Xiong J, He Z, Zeng X, Zhang Y, Hu Z. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(2):174-181.
159. Ferrer-Suay S, Alonso-Iglesias E, Tortajada-Girbés M, Carrasco-Luna J, Codoñer-Franch P. Vitamin D receptor gene ApaI and FokI polymorphisms and its association with inflammation and oxidative stress in vitamin D sufficient Caucasian Spanish children. *Transl Pediatr.* 2021 Jan;10(1):103-111. doi:10.21037/tp-20-198.
160. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J.* 2012 Apr;33(7):829-837, 837a-837d. doi:10.1093/eurheartj/ehr304.
161. Batista AP, de Souza TV, de Menezes-Júnior LAA, Costa ACM, Cangussu CB, Lourenção LG, et al. FTO and NOS3 genes associated with pediatric obesity: Corações de Ouro Preto study. *BMC Pediatr.* 2025;25(1):223. doi:10.1186/s12887-025-05570-3.
162. Seyedrezazadeh E, Faramarzi E, Bakhtiyari N, Ansarin A, Gilani N, Amiri-Sadeghan A, et al. Association of NOS3-c.894G>T transversion with susceptibility to metabolic syndrome in Azar-cohort population: a case-control study and in silico analysis of the SNP molecular effects. *Iran J Basic Med Sci.* 2021;24(3):408–419. doi:10.22038/ijbms.2021.50528.11511.
163. Hasanoğlu Sayın S, Kandemir İ, Oyacı Y, Khudiyeva S, Şahin M, Yetim Şahin A, et al. Investigation of the association between nitric oxide synthase gene variants and NAFLD in adolescents with obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2025;38(11):1169-1178. doi:10.1515/jpem-2025-0229.
164. Kuzmanić Šamija R, Primorac D, Rešić B, Pavlov V, Čapkun V, Punda H, et al. Association of NOS3 gene variants and clinical contributors of hypoxic-ischemic encephalopathy. *Braz J Med Biol Res.* 2014;47(10):869-875.

- doi:10.1590/1414-431X20143938.
165. Cooke GE, Doshi A, Binkley PF. Endothelial nitric oxide synthase gene: prospects for treatment of heart disease. *Pharmacogenomics*. 2007 Nov;8(12):1723-1734. doi:10.2217/14622416.8.12.1723.
 166. Kwaifa IK, Bahari H, Yong YK, Noor SM. Endothelial dysfunction in obesity-induced inflammation: molecular mechanisms and clinical implications. *Biomolecules*. 2020;10(2):291. doi:10.3390/biom10020291.
 167. Andrukhova O, Slavic S, Zeitz U, Riesen SC, Heppelmann MS, Ambrisko TD, et al. Vitamin D is a regulator of endothelial nitric oxide synthase and arterial stiffness in mice. *Mol Endocrinol*. 2014 Jan;28(1):53-64. doi:10.1210/me.2013-1252.
 168. Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, Telli A, Ogunc AV, Yuksel M, et al. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Oct;94(10):4023-4030. doi:10.1210/jc.2008-1212.
 169. Ziauddeen N, Roderick PJ, Macklon NS, Alwan NA. Predicting childhood overweight and obesity using maternal and early life risk factors: a systematic review. *Obes Rev*. 2018;19(3):302-312. doi:10.1111/obr.12640.
 170. Gou H, Song H, Tian Z, Liu Y. Prediction models for children/adolescents with obesity/overweight: A systematic review and meta-analysis. *Prev Med*. 2024;179:107823. doi:10.1016/j.ypmed.2023.107823.
 171. Blaauwendraad SM, Kamphuis ASJ, Ruiz-Ojeda FJ, Brandimonte-Hernández M, Flores-Ventura E, Abrahamse-Berkeveld M, et al. Risk factors in the first 1000 days of life associated with childhood obesity: a systematic review and risk factor quality assessment. *Obes Rev*. 2026;27(2):e70025. doi:10.1111/obr.70025.
 172. Morandi A, Meyre D, Lobbens S, Kleinman K, Kaakinen M, Rifas-Shiman SL, et al. Estimation of newborn risk for child or adolescent obesity: lessons from longitudinal birth cohorts. *PLoS One*. 2012;7(11):e49919. doi:10.1371/journal.pone.0049919.
 173. Ewington L, Black N, Leeson C, Al Wattar BH, Quenby S. Multivariable

- prediction models for fetal macrosomia and large for gestational age: a systematic review. *BJOG*. 2024;131(12):1591-1602. doi:10.1111/1471-0528.17802.
174. Gravversen L, Sørensen TIA, Gerds TA, Petersen L, Sovio U, Kaakinen M, et al. Prediction of adolescent and adult adiposity outcomes from early life anthropometrics. *Obesity* (Silver Spring). 2015;23(1):162-169. doi:10.1002/oby.20921.
 175. Ziauddeen N, Wilding S, Roderick PJ, Macklon NS, Smith D, Chase D, et al. Predicting the risk of childhood overweight and obesity at 4-5 years using population-level pregnancy and early-life healthcare data. *BMC Med*. 2020;18(1):105. doi:10.1186/s12916-020-01568-z.
 176. Welten M, Wijga AH, Hamoen M, Gehring U, Koppelman GH, Twisk JWR, et al. Dynamic prediction model to identify young children at high risk of future overweight: development and internal validation in a cohort study. *Pediatr Obes*. 2020;15(9):e12647. doi:10.1111/ijpo.12647.
 177. Huizing AHJ, Welten M, van der Pal S, Schönbeck Y, van Empelen P, Gaillard R, et al. Predicting obesity at adolescence from an early age in a Dutch observational cohort study: the development and internal validation of a multivariable prediction model. *BMC Pediatr*. 2025;25(1):465. doi:10.1186/s12887-025-05661-1.
 178. Gupta M, Eckrich D, Bunnell HT, Phan TT, Beheshti R. Reliable prediction of childhood obesity using only routinely collected EHRs may be possible. *Obes Pillars*. 2024;12:100128. doi:10.1016/j.obpill.2024.100128.
 179. Пиріг Л. Підручник з лікарської етики. Переклад з 2-го англійського видання 2009 року. Українське видання БФ «Третє Тисячоліття». 2009: 140 с.
 180. de Onis M, Onyango A, Borghi E, Siyam A, Blössner M, Lutter C; WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Worldwide implementation of the WHO Child Growth Standards. *Public Health Nutr*. 2012;15(9):1603-1610. doi:10.1017/S136898001200105X.

181. Chou JH, Roumiantsev S, Singh R. PediTools Electronic Growth Chart Calculators: Applications in Clinical Care, Research, and Quality Improvement. *J Med Internet Res*. 2020 Jan 30;22(1):e16204. doi:10.2196/16204.
182. Пыков МИ, Ватолин КВ. Детская ультразвуковая диагностика. М.: Видар; 2001. 680 с.
183. Воробьёв АС, Бутаев ТД. Клиническая эхокардиография у детей и подростков. С-Пб.: Специальная Литература; 1999. 423 с.
184. Zamora C, Tekes A, Alqahtani E, Kalayci OT, Northington F, Huisman TAGM. Variability of resistive indices in the anterior cerebral artery during fontanel compression in preterm and term neonates measured by transcranial duplex sonography. *J Perinatol*. 2014;34(4):306-310. doi:10.1038/jp.2014.11.
185. Gérard-Monnier D, Erdelmeier I, Régnard K, Moze-Henry N, Yadan JC, Chaudière J. Reactions of 1-methyl-2-phenylindole with malondialdehyde and 4-hydroxyalkenals. Analytical applications to a colorimetric assay of lipid peroxidation. *Chem Res Toxicol*. 1998 Oct;11(10):1176-83. doi:10.1021/tx9701790.
186. Беркало, Л. В., О. В. Бобович, and Н. О. Боброва. "Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині." під ред. ІІ Кайдашев. 2003. 320.
187. Gaston B, Reilly J, Drazen JM, Fackler J, Ramdev P, Arnette D, Mullins ME, Sugarbaker DJ, Chee C, Singel DJ, Loscalzo J, Stamler JS. Endogenous nitrogen oxides and bronchodilator S-nitrosothiols in human airways. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Dec 1;90(23):10957-61. doi:10.1073/pnas.90.23.10957.
188. Akimov OY, Kostenko VO. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. *Ukr Biochem J*. 2016 Nov-Dec;88(6):70-75. doi:10.15407/ubj88.06.070.
189. Vieira MC, Relph S, Persson M, Seed PT, Pasupathy D. Determination of birth-weight centile thresholds associated with adverse perinatal outcomes using population, customised, and Intergrowth charts: a Swedish population-based cohort study. *PLoS Med*. 2019;16(9):e1002902.

- doi:10.1371/journal.pmed.1002902.
190. Villar J, Giuliani F, Fenton TR, Ohuma EO, Ismail LC, Kennedy SH. INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts. *Lancet*. 2016;387(10021):844-845. doi:10.1016/S0140-6736(16)00384-6.
 191. Hocquette A, Durox M, Wood R, Klungsøyr K, Szamotulska K, Berrut S, et al. International versus national growth charts for identifying small and large-for-gestational age newborns: a population-based study in 15 European countries. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;8:100167. doi:10.1016/j.lanepe.2021.100167.
 192. Choi SKY, Gordon A, Hilder L, Henry A, Hyett JA, Brew BK, et al. Performance of six birth-weight and estimated-fetal-weight standards for predicting adverse perinatal outcome: a 10-year nationwide population-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;58(2):264–277. doi:10.1002/uog.22151.
 193. Suárez-Idueta L, Blencowe H, Okwaraji YB, Yargawa J, Bradley E, Pingray V, et al. Prevalence of large-for-gestational age and macrosomia among livebirths in 23 low- and middle-income countries between 2000 and 2021: an individual participant data analysis. *BJOG*. 2025;132(Suppl 8):S97-S108. doi:10.1111/1471-0528.70044.
 194. McMurrugh KJ, Vieira MC, Sankaran S. Fetal macrosomia and large for gestational age. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2024;34(3):66-72. doi:10.1016/j.ogrm.2023.12.003.
 195. Beta J, Khan N, Khalil A, Fiolna M, Ramadan G, Akolekar R. Maternal and neonatal complications of fetal macrosomia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54(3):308–318. doi:10.1002/uog.20279.
 196. American College of Obstetricians and Gynecologists; American Academy of Pediatrics. Neonatal encephalopathy and neurologic outcome. 2nd ed. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists; 2014. Reaffirmed 2019. Available from: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/task-force-report/articles/2014/neonatal-encephalopathy-and-neurologic-outcome>.

197. Abedzadeh-Kalahroudi M, Talebian A, Jahangiri M, Mesdaghinia E, Mohammadzadeh M. Incidence of neonatal birth injuries and related factors in Kashan, Iran. *Arch Trauma Res.* 2015;4(1):e22831. doi:10.5812/atr.22831.
198. Woldegeorgis BZ, Gebrekidan AY, Kassie GA, Azeze GA, Asgedom YS, Alemu HB, et al. Neonatal birth trauma and associated factors in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2024;19(3):e0298519. doi:10.1371/journal.pone.0298519.
199. Van der Looven R, Le Roy L, Tanghe E, Samijn B, Roets E, Pauwels N, et al. Risk factors for neonatal brachial plexus palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62(6):673-683. doi:10.1111/dmcn.14381.
200. Hill MG, Cohen WR. Shoulder dystocia: prediction and management. *Womens Health (Lond).* 2016;12(2):251-261. doi:10.2217/whe.15.103.
201. Fugate S, Conklin A, Maines J. Birth trauma [Internet]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [updated 2025 Jul 7; cited 2026 Sep 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539831/>
202. Edmundson K, Jnah AJ. Neonatal Hypoglycemia. *Neonatal Netw.* 2024;43(3):156–164. doi:10.1891/NN-2023-0068.
203. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ.* 2017;356:j1. doi:10.1136/bmj.j1.
204. Depla AL, De Wit L, Steenhuis TJ, et al. Effect of maternal diabetes on fetal heart function on echocardiography: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(4):539-550. doi:10.1002/uog.22180.
205. Vieira MC, McCowan LME, North RA, Myers JE, Walker JJ, Baker PN, et al. Antenatal risk factors associated with neonatal morbidity in large-for-gestational-age infants: an international prospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(8):1015-1024. doi:10.1111/aogs.13362.
206. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress

- syndrome. *Neonatology*. 2019;115(4):432–450. doi:10.1159/000499361.
207. Roy SM, Spivack JG, Faith MS, Chesi A, Mitchell JA, Kelly A, et al. Infant BMI or weight-for-length and obesity risk in early childhood. *Pediatrics*. 2016;137(5):e20153492. doi:10.1542/peds.2015-3492.
 208. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ*. 2019;366:l2381. doi:10.1136/bmj.l2381.
 209. Hanson MA, Gluckman PD. Early developmental conditioning of later health and disease: physiology or pathophysiology? *Physiol Rev*. 2014;94(4):1027–1076. doi:10.1152/physrev.00029.2013.
 210. Barker DJP, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*. 1986;1(8489):1077-1081. doi:10.1016/S0140-6736(86)91340-1.
 211. Gaillard R, Steegers EAP, Franco OH, Hofman A, Jaddoe VWV. Maternal weight gain in different periods of pregnancy and childhood cardio-metabolic outcomes. The Generation R Study. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(4):677-685. doi:10.1038/ijo.2014.175.
 212. Zhang S, Qin X, Li P, Huang K. Effect of elective cesarean section on children's obesity from birth to adolescence: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2022;9:793400. doi:10.3389/fped.2021.793400.
 213. Weng SF, Redsell SA, Swift JA, Yang M, Glazebrook CP. Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. *Arch Dis Child*. 2012;97(12):1019-1026. doi:10.1136/archdischild-2012-302263.
 214. Zheng M, Lamb KE, Grimes C, Laws R, Bolton K, Ong KK, et al. Rapid weight gain during infancy and subsequent adiposity: a systematic review and meta-analysis of evidence. *Obes Rev*. 2018;19(3):321-332. doi:10.1111/obr.12632.
 215. Cannavò L, Perrone S, Viola V, Marseglia L, Di Rosa G, Gitto E. Oxidative stress and respiratory diseases in preterm newborns. *Int J Mol Sci*.

- 2021;22(22):12504. doi:10.3390/ijms222212504.
216. Martini S, Aceti A, Della Gatta AN, Beghetti I, Marsico C, Pilu G, et al. Antenatal and postnatal sequelae of oxidative stress in preterm infants: a narrative review targeting pathophysiological mechanisms. *Antioxidants*. 2023;12(2):422. doi:10.3390/antiox12020422.
 217. de Almeida VO, Pereira RA, Amantéa SL, Rhoden CR, Colvero MO. Neonatal di
 218. seases and oxidative stress in premature infants: an integrative review. *J Pediatr (Rio J)*. 2022;98(5):455-462. doi:10.1016/j.jped.2021.11.008.
 219. Correia-Costa L, Sousa T, Morato M, Cosme D, Afonso J, Areias JC, et al. Oxidative stress and nitric oxide are increased in obese children and correlate with cardiometabolic risk and renal function. *Br J Nutr*. 2016;116(5):805-815. doi:10.1017/S0007114516002804.
 220. Duh-Leong C, Ghassabian A, Kannan K, Gross RS, Ortiz R, Gaylord A, et al. Prenatal oxidative stress and rapid infant weight gain. *Int J Obes (Lond)*. 2023;47(7):583-589. doi:10.1038/s41366-023-01302-8. PMID: 37004467.
 221. Angelis D, Savani R, Chalak L. Nitric oxide and the brain. Part 1: mechanisms of regulation, transport and effects on the developing brain. *Pediatr Res*. 2021;89(4):738-745. doi:10.1038/s41390-020-1017-0.
 222. Cookson MW, Kinsella JP. Inhaled nitric oxide in Neonatal Pulmonary Hypertension. *Clin Perinatol*. 2024;51(1):95-111. doi:10.1016/j.clp.2023.11.001.
 223. Dillard J, Perez M, Chen B. Therapies that enhance pulmonary vascular NO-signaling in the neonate. *Nitric Oxide*. 2020;95:45-54. doi:10.1016/j.niox.2019.12.003.
 224. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JBJ, Pols HAP, Van Leeuwen JPTM. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*. 2004;338(2):143-156. doi:10.1016/j.gene.2004.05.014.
 225. Fang Y, van Meurs JBJ, d'Alesio A, Jhamai M, Zhao H, Rivadeneira F, et al. Promoter and 3'-untranslated-region haplotypes in the vitamin D receptor gene predispose to osteoporotic fracture. *Am J Hum Genet*. 2005;77(5):807-823.

doi:10.1086/497438.

226. Ortega RM, López-Sobaler AM, Aparicio A, Bermejo LM, Rodríguez-Rodríguez E, Perea JM, Andrés P. Vitamin D status modification by two slightly hypocaloric diets in young overweight/obese women. *Int J Vitam Nutr Res.* 2009;79(2):71-78. doi:10.1024/0300-9831.79.2.71.
227. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal programming and adult health. *Public Health Nutr.* 2001 Apr;4(2B):611-24. doi:10.1079/PHN2001145.
228. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med.* 2011;59(6):881-886. doi:10.2310/JIM.0b013e31821b8755.
229. Kosik K, Szpecht D, Al-Saad SR, Karbowski ŁM, Kurzawińska G, Szymankiewicz M, et al. Single nucleotide vitamin D receptor polymorphisms (FokI, BsmI, ApaI, and TaqI) in the pathogenesis of prematurity complications. *Sci Rep.* 2020;10:19678. doi:10.1038/s41598-020-78125-4.
230. Kim DH, Meza CA, Clarke H, Kim JS, Hickner RC. Vitamin D and endothelial function. *Nutrients.* 2020;12(2):575. doi:10.3390/nu12020575.
231. Wang B, Brand-Miller J. The role and potential of sialic acid in human nutrition. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57(11):1351-1369. doi:10.1038/sj.ejcn.1601704.
232. Carlberg C. Vitamin D and its target genes. *Nutrients.* 2022;14(7):1354. doi:10.3390/nu14071354.
233. Usategui-Martín R, De Luis-Román DA, Fernández-Gómez JM, Ruiz-Mambrilla M, Pérez-Castrillón JL. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms modify the response to vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2022;14(2):360. doi:10.3390/nu14020360.
234. Drucker NA, McCulloh CJ, Li B, Pierro A, Besner GE. Loss of endothelial nitric oxide synthase exacerbates intestinal and lung injury in experimental necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2018;53(6):1208-1214. doi:10.1016/j.jpedsurg.2018.02.087.
235. Good M, Sodhi CP, Yamaguchi Y, Jia H, Lu P, Fulton WB, et al. The human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose attenuates the severity of experimental necrotising enterocolitis by enhancing mesenteric perfusion in the neonatal

- intestine. *Br J Nutr.* 2016;116(7):1175-1187 doi:10.1017/S0007114516002944.
236. Cherniavska YI, Pokhylko VI, Znamenska TK, Vorobiova OV, Hasiuk NI. Effect of eNOS gene polymorphism on the course of early onset bacterial infections in premature infants. *Wiad Lek.* 2020;73(6):1237-1240. doi:10.36740/WLek202006130.
 237. Lin QF, Rao JH, Luo SM, Wang QM, Deng LF, Chen X, et al. Relation between endothelial nitric oxide synthase genetic polymorphisms and pulmonary arterial hypertension in newborns with congenital heart disease. *Clin Exp Hypertens.* 2022;44(6):567-572. doi:10.1080/10641963.2022.2085736.
 238. Yi K, Guo T, Wang WX, He SE, Zhang X, Xu JG, et al. The relationship of nitric oxide synthase 3 (NOS3) gene polymorphism in the risk of pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Nitric Oxide.* 2025;154:51-76. doi:10.1016/j.niox.2024.11.009.
 239. Oliveira-Paula GH, Lacchini R, Tanus-Santos JE. Endothelial nitric oxide synthase: from biochemistry and gene structure to clinical implications of NOS3 polymorphisms. *Gene.* 2016;575(2 Pt 3):584-599. doi:10.1016/j.gene.2015.09.061.
 240. Carlström M. Nitric oxide signalling in kidney regulation and cardiometabolic health. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(9):575-590. doi:10.1038/s41581-021-00429-z.
 241. Luo Z, Jia A, Lu Z, Muhammad I, Adenrele A, Song Y. Associations of the NOS3 rs1799983 polymorphism with circulating nitric oxide and lipid levels: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J.* 2019;95(1125):361-371. doi:10.1136/postgradmedj-2019-136396.
 242. Szpecht D, Gadzinowski J, Seremak-Mrozikiewicz A, Kurzawińska G, Szymankiewicz M. Role of endothelial nitric oxide synthase and endothelin-1 polymorphism genes with the pathogenesis of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Sci Rep.* 2017 Feb 13;7:42541. doi:10.1038/srep42541.
 243. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J.* 2012;33(7):829-837. doi:10.1093/eurheartj/ehr304.
 244. Friel JK, Friesen RW, Harding SV, Roberts LJ. Evidence of oxidative stress in

- full-term healthy infants. *Pediatr Res.* 2004;56(6):878-882. doi:10.1203/01.PDR.0000146032.98120.43.
245. Wu Y, Zhu Z, Fang X, Yin L, Liu Y, Xu S, et al. The association between NOS3 gene polymorphisms and hypoxic-ischemic encephalopathy susceptibility and symptoms in Chinese Han population. *BioMed Research International.* 2016;2016:1957374. doi:10.1155/2016/1957374.
 246. Cherniavska Y, Davydenko A, Pokhylko V, Fishchuk L, Rossokha Z. Preliminary study of the influence of maternal and neonatal NOS3 (rs1799983), IL1B (rs1143634) genes variants and their intergenic interaction on the development of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns in the context of treatment planning. *Wiadomosci Lekarskie.* 2024;77(12):2373-2380. doi:10.36740/WLek/197108.
 247. Kuzmanić Šamija R, Primorac D, Rešić B, Pavlov V, Čapkun V, Punda H, et al. Association of NOS3 gene variants and clinical contributors of hypoxic-ischemic encephalopathy. *Braz J Med Biol Res.* 2014;47(10):869-875. doi:10.1590/1414-431X20143938.
 248. Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol.* 2018;100:1-19. doi:10.1016/j.vph.2017.05.005.
 249. Matte A, De Franceschi L. Oxidation and erythropoiesis. *Curr Opin Hematol.* 2019;26(3):145-51. doi:10.1097/MOH.0000000000000495.
 250. Krause BJ, Hanson MA, Casanello P. Role of nitric oxide in placental vascular development and function. *Placenta.* 2011;32(11):797-805. doi:10.1016/j.placenta.2011.06.025.
 251. de Aragão Santos TW, Catena ADS, Mattos SDS, de Lima Filho JL, Martins DBG. The incidence of NOS3 gene polymorphisms on newborns with large and small birth weight. *Mol Biol Rep.* 2020;47(11):8545-8552. doi:10.1007/s11033-020-05897-3.
 252. Sansbury BE, Hill BG. Regulation of obesity and insulin resistance by nitric

- oxide. *Free Radic Biol Med.* 2014;73:383-399. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2014.05.016.
253. Lopez-Yañez Blanco A, Díaz-López KM, Vilchis-Gil J, Diaz-Garcia H, Gomez-Lopez J, Medina-Bravo P, et al. Diet and maternal obesity are associated with increased oxidative stress in newborns: a cross-sectional study. *Nutrients.* 2022;14(4):746. doi:10.3390/nu14040746.
 254. Ou-Yang MC, Sun Y, Liebowitz M, Chen CC, Fang ML, Dai W, et al. Accelerated weight gain, prematurity, and the risk of childhood obesity: a meta-analysis and systematic review. *PLoS One.* 2020;15(5):e0232238. doi:10.1371/journal.pone.0232238.
 255. Cortez NR, Hull HR, Christifano DN, Carlson SE, Goday PS. Feeding the hospitalized large-for-gestational-age infant: Clinical dilemmas and the need for growth standards. *Nutr Clin Pract.* 2026;41(3):960–967. doi:10.1002/ncp.70114.
 256. Johnson LG, Cho H, Lawrence SM, Keenan GM. Early childhood (1–5 years) obesity prevention: a systematic review of family-based multicomponent behavioral interventions. *Prev Med.* 2024;181:107918. doi:10.1016/j.ypmed.2024.107918.
 257. Ou-Yang MC, Sun Y, Liebowitz M, Chen CC, Fang ML, Dai W, et al. Accelerated weight gain, prematurity, and the risk of childhood obesity: a meta-analysis and systematic review. *PLoS One.* 2020;15(5):e0232238. doi:10.1371/journal.pone.0232238.
 258. Jochum F, Abdellatif M, Adel A, Alhammadi A, Alnemri A, Alohal E, et al. Burden of early life obesity and its relationship with protein intake in infancy: the Middle East expert consensus. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2022;25(2):93-108. doi:10.5223/pghn.2022.25.2.93.
 259. Kittisakmontri K, Lanigan J, Wells JCK, Manowong S, Kaewarree S, Fewtrell M. Quantity and source of protein during complementary feeding and infant growth: evidence from a population facing double burden of malnutrition. *Nutrients.* 2022;14(19):3948. doi:10.3390/nu14193948.
 260. Koletzko B, von Kries R, Closa R, Escribano J, Scaglioni S, Giovannini M, et

- al. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(6):1836-1845. doi:10.3945/ajcn.2008.27091.
261. Stokes A, Campbell KJ, Yu HJ, Szymlek-Gay EA, Abbott G, He QQ, et al. Protein intake from birth to 2 years and obesity outcomes in later childhood and adolescence: a systematic review of prospective cohort studies. *Adv Nutr.* 2021;12(5):1863-1876. doi:10.1093/advances/nmab034.
262. Ferré N, Luque V, Closa-Monasterolo R, Zaragoza-Jordana M, Gispert-Llauradó M, Grote V, et al. Association of protein intake during the second year of life with weight gain-related outcomes in childhood: a systematic review. *Nutrients.* 2021;13(2):583. doi:10.3390/nu13020583.
263. Brown T, Moore THM, Hooper L, Gao Y, Zayegh A, Ijaz S, et al. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;7(7):CD001871. doi:10.1002/14651858.CD001871.pub4.
264. Savage JS, Birch LL, Marini M, Anzman-Frasca S, Paul IM. Effect of the INSIGHT responsive parenting intervention on rapid infant weight gain and overweight status at age 1 year: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2016;170(8):742–749. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.0445.
265. Paul IM, Savage JS, Anzman-Frasca S, Marini ME, Mindell JA, Birch LL. Effect of a responsive parenting educational intervention on childhood weight outcomes at 3 years of age: the INSIGHT randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;320(5):461–468. doi:10.1001/jama.2018.9432.
266. Daniels LA, Mallan KM, Battistutta D, Nicholson JM, Perry R, Magarey A. Evaluation of an intervention to promote protective infant feeding practices to prevent childhood obesity: outcomes of the NOURISH RCT at 14 months of age and 6 months post the first of two intervention modules. *Int J Obes (Lond).* 2012;36(10):1292–1298. doi:10.1038/ijo.2012.96.
267. Wen LM, Baur LA, Simpson JM, Rissel C, Wardle K, Flood VM. Effectiveness of home based early intervention on children's BMI at age 2: randomised controlled trial. *BMJ.* 2012;344:e3732. doi:10.1136/bmj.e3732

Додаток А

Персоналізована багатокомпонентна сімейно-орієнтована програма запобігання розвитку надмірної ваги тіла у дітей, народжених завеликими до терміну гестації

Мета: Раннє виявлення несприятливої траєкторії фізичного розвитку у дітей, народжених завеликими до терміну гестації, та персоналізована профілактика формування надлишкової ваги тіла шляхом динамічного контролю антропометричних показників, оптимізації харчування, вікової рухової активності, сну та сімейно орієнтованої роботи з батьками.

Формування групи ризику при народженні

Під час первинної стратифікації ризику враховувати:

1. Фактори ризику зі сторони матері: анемію під час вагітності, плацентарну недостатність, прееклампсію;
2. Фактори ризику зі сторони дитини: гестаційний вік дитини, вагу, довжину, співвідношення ваги тіла до довжини тіла при народженні та їх перцентилі, особливості ранньої неонатальної адаптації, зокрема наявність легеневої гіпертензії, гемодинамічної нестабільності, анемії новонародженого, перинатального ураження нервової системи; потреба в респіраторній підтримці, в парентеральному харчуванні, зокрема інфузії амінокислот;

□ за наявності результатів генетичного дослідження – поліморфні варіанти *VDR* TaqI (rs731236) та *NOS3* (rs1799983).

За результатами первинної оцінки дитини:

- за умови знаходження показників ваги, довжини і співвідношення вага/довжина тіла у межах 10–85-го перцентилів відповідно до гестаційного віку та статі та відсутності порушень неонатальної адаптації, подальший нагляд здійснюється сімейним лікарем або лікарем-педіатром відповідно до чинних галузевих стандартів;
- за наявності показника вага/довжина тіла (W/L) ≥ 85 -го перцентилія, порушень неонатальної адаптації або інших станів, що потребують поглибленого спостереження, дитина направляється до центру катamnестичного спостереження з подальшим залученням відповідних фахівців за показаннями.

Після нормалізації траєкторії фізичного розвитку та за відсутності потреби в спеціалізованому спостереженні подальший нагляд здійснюється сімейним лікарем або лікарем-педіатром.

Генетичне тестування не є обов'язковим компонентом рутинного спостереження та може застосовуватися як додатковий інструмент персоналізації ризику.

ЧЕК-ЛИСТ

**персоналізованого катamnестичного спостереження та профілактики формування надлишкової маси тіла у дітей,
народжених завеликими до терміну гестації, протягом першого року життя**

Термін	Оцінка антропометричних та клінічних даних	Харчування	Рухова активність / сон	Рекомендації батькам	Критерії для посиленого спостереження
Народження, 0–24 год	☐ Антенатальні чинники; ☐ Неонатальні чинники; ☐ ГВ, стать; ☐ Вага, довжина тіла, окружність голови та їх перцентилі; ☐ Перцентиль вага/довжина; ☐ Шкала Апгар; ☐ Дихальний, гемодинамічний, неврологічний статус;	☐ Ранній початок грудного вигодовування за можливості; ☐ Оцінка ефективності годування; ☐ Визначення необхідності додаткової нутритивної підтримки.	-	☐ Пояснити особливості подальшого спостереження за дитиною завеликою до терміну гестації; ☐ Інформувати про важливість контролю не лише абсолютної ваги тіла, а й динаміки співвідношення ваги тіла до довжини тіла та його	☐ Вага $\geq 90\%$ або вага/довжина $\geq 85\%$; ☐ Наявність антенатальних та перинатальних чинників ризику.

	☐ Рівень глюкози			перцентильної траєкторії.	
24–72 год	☐ Гіпоглікемія; ☐ Дихальні розлади; ☐ Легенева гіпертензія; ☐ Гемодинамічна нестабільність; ☐ Анемія; ☐ Перинатальне Ураження ЦНС; ☐ Потреба в респіраторній підтримці	☐ Вид вигодовування; ☐ Потреба в парентеральному харчуванні.	Рекомендувати ☐ Вільні рухи відповідно до стану дитини.	☐ Підтримка грудного вигодовування	☐ Наявність патологічних проявів ранньої неонатальної адаптації враховується під час визначення необхідності катamnестичного спостереження.
3–6-та доба / перед випискою	☐ Вага та її динаміка; ☐ Повторна клінічна оцінка; ☐ ЗАК та біохімічні показники за клінічними	☐ Характер та ефективність вигодовування; ☐ Необхідність, термін початку та тривалість парентерального харчування;	☐ Початок викладання дитини на живіт під час неспання під наглядом дорослого.	☐ Надати календар контрольних оглядів; ☐ Підтримувати грудне вигодовування; ☐ Пояснити	☐ Повторна стратифікація ризику; ☐ Скерування у центр катamnестичного спостереження у разі підвищеного

	показаннями.	☐ Інфузія амінокислот.		принципи розпізнавання сигналів голоду та насичення; ☐ Не рекомендувати необґрунтоване збільшення обсягу харчування з метою прискорення набору ваги тіла; ☐ Пояснити принципи безпечної вікової рухової активності.	ризик
2 тижні	☐ Вага; ☐ Відновлення ваги після фізіологічної втрати; ☐ Загальний стан	Оцінити ☐ Вид вигодовування; ☐ Частота годувань; ☐ Адекватність об'єму	Рекомендувати ☐ Короткі епізоди перебування на животі під час неспання та під наглядом дорослого; ☐ Вільні рухи кінцівками на безпечній поверхні.	☐ Навчити викладати дитину на живіт під час неспання під наглядом дорослого ☐ Пояснити недоцільність «прискореного	☐ Продовжити спостереження

				набору» ваги	
1 міс.	☐ Вага; ☐ Довжина; ☐ В/Д; ☐ Усі відповідні перцентилі; ☐ Траєкторія фізичного розвитку від народження	Оцінити ☐ Вид вигодовування ☐ Частоту та обсяг годування; ☐ Обсяги догодовування ☐ Білкове навантаження при застосуванні штучного вигодовування або посилювачів грудного молока	Рекомендувати ☐ Активність на підлозі кілька разів на день; ☐ Викладання дитини на живіт із поступовим збільшенням до сумарно ≥ 30 хв/добу.	☐ Проаналізувати криву росту; ☐ Навчити розпізнавати голод і насичення ☐ Навчити чуйному годуванню з урахуванням сигналів голоду та насичення дитини.	☐ У разі висхідної траєкторії показника вага/довжина скоротити інтервал між контрольними оглядами.
2 місяці	☐ Вага; ☐ Довжина; ☐ Вага/довжина; ☐ Усі відповідні перцентилі; ☐ Темп приросту антропометричних	Оцінити ☐ Техніку годування Рекомендувати ☐ Не збільшувати обсяг годування лише через ЗТГ	Оцінити ☐ Руховий режим дитини. Рекомендувати ☐ Викладання дитини на живіт ≥ 30 хв/добу сумарно;	☐ Визначити рівень знань батьків щодо розпізнавання сигналів голоду та насичення дитини, доцільності	☐ У разі висхідного прискореного підвищення перцентилі вага/довжина продовжувати

	показників.	при народженні.	☐ стимуляція активних рухів.	продовження годування у разі її відмови від їжі та використання годування як способу заспокоєння під час плачу.	щомісячний антропометричний контроль.
3 місяці - контрольна точка	☐ Повна антропометрія; ☐ Вага/Довжина; ☐ Перцентильна траєкторія 0–3 міс.	Оцінити ☐ Режим і обсяг харчування; Рекомендувати ☐ За наявності систематичного перегодовування провести корекцію режиму та практики годування дитини.	Оцінити ☐ Тривалість перебування в пристроях (наприклад, дитячі автомобільні крісла), що обмежують рухи. ☐ Тривалість активних рухів Рекомендувати ☐ Активні ігри на підлозі; ☐ Викладання на живіт; ☐ Стимуляція переворотів.	☐ Разом із сім'єю визначити 2–3 конкретні поведінкові цілі до наступного візиту.	☐ Показник вага/довжина наближається до 85-го перцентиля або швидко зростає, продовжувати щомісячний контроль
4–5 міс.	☐ Вага;	Оцінити	Оцінити	☐ Обговорити	☐ У разі

	☐ Довжина; ☐ Вага/Довжина; ☐ Усі відповідні перцентилі.	☐ Готовність до введення прикорму; Рекомендувати ☐ Не використовувати раннє введення висококалорійного прикорму для прискорення приросту ваги тіла; ☐ Не використовувати їжу для заспокоєння.	☐ Виконання поставлених цілей. Рекомендувати ☐ Перевороти; ☐ Дотягування до іграшок; ☐ Вільна активність на підлозі; ☐ Опора на передпліччя/долоні; ☐ За бажанням сім'ї адаптаційна активність у воді разом із батьками.	майбутнє введення прикорму; ☐ Пояснити принцип чуйного годування; ☐ Не примушувати дитину завершувати порцію.	збереження висхідної траєкторії показника вага/довжина, продовжити щомісячний контроль.
6 місяців - ключова контрольна точка	☐ Вага; ☐ Довжина; ☐ Вага/Довжина; ☐ Усі відповідні перцентилі; ☐ зміна траєкторії від народження до 6 місяців. ☐ оцінка психомоторного	Оцінити ☐ Прикорм; ☐ Склад, обсяг і частота годування; Рекомендувати ☐ Чуйне вигодовування.	Оцінити ☐ Щоденну рухову активність Рекомендувати ☐ Щоденну активну гру на підлозі; ☐ Перевороти; ☐ Самостійну зміну положення тіла; ☐ Стимулювання	☐ Аналіз динаміки вага/довжина; ☐ Детальний аналіз харчування, рухової активності та сну; ☐ Визначення 2–3 індивідуальних сімейних цілей.	☐ У разі наближення показника вага/довжина до 85-го перцентиля / висхідна траєкторія, щомісячне спостереження.

	розвитку		переміщення відповідно до рівня моторного розвитку ☐ Активні ігри у воді разом із дорослим як додаткова форма рухової активності.		
7–8 місяців Для дітей групи підвищеного ризиків – щомісячний контроль.	☐ Вага; ☐ Довжина; ☐ Вага/Довжина; ☐ Перцентильна траєкторія	Оцінити ☐ Кількість прийомів їжі; ☐ Склад та обсяг прикорму; ☐ Дотримання сигналів насичення; ☐ Годування у відповідь на плач без ознак голоду; ☐ Наявність надлишкового енергетичного навантаження.	Оцінити ☐ Рухову активність; ☐ Сон. Рекомендувати ☐ Активну гру на підлозі декілька разів на день; ☐ Повзання та інші способи самостійного переміщення відповідно до моторного розвитку; ☐ Розміщення безпечних предметів на різній відстані для стимулювання руху.	☐ Оцінити виконання попередніх сімейних цілей	У разі подальшого зростання вага/довжина, проаналізувати причини та здійснити індивідуальну корекцію

9 місяців - основна контрольна точка	☐ Вага; ☐ Довжина; ☐ Вага/Довжина; ☐ Усі відповідні перцентилі; ☐ Траєкторія 0–9 міс.	☐ Детальна оцінка раціону та режиму годування	Оцінити ☐ Рухову активність; ☐ Сон; ☐ Виконання попередніх сімейних цілей. Рекомендувати ☐ Повзання; ☐ Вставання біля опори; ☐ Активну гру відповідно до розвитку	☐ Обговорення результату із сім'єю; ☐ Формування індивідуального плану; ☐ Разом із батьками обрати 2–3 цілі; ☐ Припиняти годування після появи чітких сигналів насичення; ☐ Не використовувати їжу для заспокоєння без ознак голоду; ☐ Не використовувати екран під час годування; ☐ Забезпечувати	У разі показника вага/довжина $\geq 85\%$, розробити разом з батьками індивідуальну програму профілактики
--	--	--	---	---	---

				активну гру декілька разів на день; ☐ Мінімізувати тривале перебування у пристроях, що обмежують рух; ☐ Підтримувати відповідний віку режим сну.	
10–11 міс. Для дітей із показником вага/довжина ≥ 85-го перцентиля або несприятливою висхідною траєкторією щомісячний контроль.	☐ Вага; ☐ Довжина; ☐ Вага/Довжина; ☐ Усі відповідні перцентилі; ☐ Оцінка перцентильної траєкторії.	Оцінити ☐ Структуру та режим харчування; ☐ чутливе годування. Рекомендувати	Оцінити ☐ Рухову активність; ☐ Сон; ☐ Виконання попередніх сімейних цілей. Рекомендувати	☐ Оцінити дотримання рекомендацій; ☐ Корегувати 2–3 сімейні цілі.	☐ Відсутність стабілізації показника вага/довжина, переглянути харчування та поведінкові чинники,

		☐ Корекція режиму та структури раціону без необґрунтованого обмеження нутрієнтів.	☐ Повзання; ☐ Вставання біля опори; ☐ Пересування вздовж опори; ☐ Активні ігри з батьками; ☐ Максимальна можливість вільного руху в безпечному середовищі відповідно до моторного розвитку.		скоригувати сімейний план, продовжити контрольні візити.
12 міс. підсумкова точка	☐ Вага; ☐ Довжина; ☐ Вага/Довжина; ☐ Усі відповідні перцентилі; ☐ Траєкторія за 1-й рік; ☐ Психомоторний розвиток.	Оцінити ☐ Структуру сімейного харчування; ☐ режим; ☐ Харчову поведінку.	Оцінити ☐ Рухову активність; ☐ Сон; ☐ Сформовані батьківські практики. Рекомендувати ☐ Вільна активна гра; ☐ самостійне	☐ Підсумкова оцінка; ☐ Сформувати план спостереження після 1 року.	Вага/довжина ≥ 85 -го перцентилі або стійка висхідна траєкторія, продовжити спостереження після 12 міс.

			пересування відповідно до розвитку.		
--	--	--	---	--	--

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

1. Ковальова О. М., Дудник С. В., Похилько В. І., Муратова О.В. Кузенкова Г. А. Основні тенденції плодово-малюкових втрат у ваговій категорії ≥ 2500 г в Україні. Вісник проблем біології і медицини. 2019;2(1(150)):135–139. 225 *(Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, аналіз результатів, підготовку статті до друку).*
2. Яковенко О. В. Відмінності між часткою дітей, які народжуються з надмірною вагою у Полтавському регіоні, та поширеністю даного стану серед дітей віком 2–4 роки в Україні. Вісник проблем біології і медицини. 2020;3(157):283–287. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, аналіз результатів, підготовку статті до друку).*
3. Яковенко О. В., Похилько В. І., Чернявська Ю. І., Цвіренко С. М., Россоха З. І. Клініко-генетичні детермінанти перинатальної патології у новонароджених. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021;21(3):25–29. *(Здобувачем разом з Похилько В. І., Чернявська Ю. І., Цвіренко С. М., Россоха З. І. проведено збір матеріалу, аналіз результатів, підготовку статті до друку).*
4. Похилько В. І., Ковальова О. М., Чернявська Ю. І., Климчук Ю. Ю. Особливості серцево-судинної адаптації у новонароджених, які народилися від матерів з метаболічним синдромом. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2021;11(4(42)):9–14. *(Автором проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз, підготовлено текст статті).*
5. Яковенко О. В., Чернявська Ю. І., Похилько В. І., Акімов О. Є., Цвіренко С. М. Особливості показників обміну оксиду азоту у передчасно народжених дітей з перинатальними ураженнями ЦНС. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(4):50–55. *(Здобувачем проведено збір клінічних даних, їх аналіз, збір лабораторного матеріалу, статистична обробка даних, написання та оформлення статті).*
6. Яковенко О. В., Похилько В. І., Чернявська Ю. І., Давиденко А. В., Россоха З. І. Вплив варіантів генів VDR (RS731236) та NOS3

(RS1143634) на показники кардіометаболічного профілю у новонароджених. Світ медицини та біології. 2026;22(1(95)):113–117. *(Здобувачем проведено збір клінічних даних, їх аналіз, збір лабораторного матеріалу, статистична обробка даних, написання та оформлення статті).* **(Web of Science, ESCI, Q4)**

7. Pokhylko VI, Kovalova OM, Tsvirenko SM, Cherniavska YI, Soloiova HO, Sliusareva AV. Electrocardiographic changes in newborns from mothers with metabolic syndrome. Wiadomości Lekarskie. 2021;74(6):1349–1355. *(Здобувачем разом з Похилько, В., Ковальова, О., Чернявська, Ю., Цвіренко, С., проведено літературний пошук, їх аналіз, статистична обробка даних, написання та оформлення статті).* **(Scopus Q4)**
8. Яковенко О. В., Похилько В. І., Ковальова О. М., Цвіренко С. М., Чернявська Ю. І. Поширеність надмірної ваги та ожиріння серед дітей раннього віку Полтавської області: регіональні особливості та тенденції. Доповідь на XXVIII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання). Вересень 2026 р. *(Здобувачем проведено збір та аналіз даних, статистичну обробку отриманих результатів, підготовку матеріалів доповіді та представлення результатів дослідження на конференції)*

«Затверджую»

Затверджую
наказ з надання
дозволу на публікацію
наукових праць
в журналі «Українська медична
наука»
пер. О. Бастарова
12.06.2022р.



Акт впровадження

1. Назва пропозицій для впровадження: Оцінка електрокардіографічних змін у новонароджених від матерів з метаболічним синдромом.
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:
Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією;
м. Полтава, вул. Шевченка 23; Похилько В.І., Ковальова О.М., Ціренко С.М., Чернявська Ю.І., Соловйова Г.О., Яковенко О.В., Спосарєва А.В.

Джерело

«Electrocardiographic changes in newborns from mothers with metabolic syndrome»

(Електрокардіографічні зміни у новонароджених від матерів з метаболічним синдромом). - Wiadomości Lekarskie, VOLUME LXXIV, ISSUE 6, JUNE 2021. - 74(6) - С. 1349-1354.

інформації:

3. Де впроваджено: ВІДКАЗ УСІМ КЛ. ПОКА в м.в. Снігирівського НСР
4. Строки впровадження: 28.09.2022р - 28.12.2022р
5. Загальна кількість обстежених хворих: 20
6. Результати застосування методу:
позитивний ефект (кількість спостережень) - 20
відсутність ефекту (кількість спостережень) - 0
7. Ефективність від впровадження:
Учасниками дослідження порівняли р-
показники у новонароджених від матерів
з метаболічним синдромом з групою
здорових дітей різного віку та ваги
під час народження, отримавши різні
результати.
8. Зауваження, пропозиції: німає

Відповідальний за впровадження:

А.В. Корсак О.В.

Зав. ВІДКА №2
УСНД КЛ, ПОКА
м. м.в. Снігирівського НСР

«Затверджую»

Засвідчено за лікарем
анестезією та інтенсивної
допомоги КЛ. П.О.К.А. ім. Н.К.Сидорова ТОВ
Випуск 3. Випуск
« 20.12.2022р.

Акт впровадження

1. Назва пропозицій для впровадження: Оцінка способу диференціальної діагностики порушень серцевого ритму та провідності у доношених новонароджених з асфіксією.
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:
Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією;
м. Полтава, вул. Шевченка 23; Знаменська Т.К., Похилько В.І., Ковальова О.М.,
Соловйова Г.О., Артьонова Н.С., Муратова О.В.
3. Джерело інформації: «Спосіб диференціальної діагностики порушень серцевого ритму та провідності у доношених новонароджених з асфіксією» - Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я Реєстр. № 176/6/19. Київ – 2020. Випуск 6. - С.159-160.
4. Де впроваджено: Перинатальний центр КЛ.П.О.К.А. ім. Н.К.Сидорова ТОВ
5. Строки впровадження: з 20.09.2022 по 20.12.2022
6. Загальна кількість обстежених хворих: 20
7. Результати застосування методу:
позитивний ефект (кількість спостережень) – 20
відсутність ефекту (кількість спостережень) – 0
8. Ефективність від впровадження:
Буде надано інформацію щодо диференціальної діагностики порушень серцевого ритму та провідності, що дозволить збільшити кількість наданих медичних послуг, покращити виживаність дітей у новонароджених з перинатальною асфіксією.
9. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:

Зав. перинатальним
центром

Ігор Тенюх

«Затверджую»

Заступник гол. лікаря
з дієтетики та гігієни
КП «ТОКІ» ім. М.В. Сидоренка МР-
Київської області
«26» 12 2022р.



Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: Оцінка електрокардіографічних змін у новонароджених від матерів з метаболічним синдромом.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією;
м. Полтава, вул. Шевченка 23; Похилько В.І., Ковальова О.М., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Соловійова Г.О., Яковенко О.В., Слюсарєва А.В.

Джерело

інформант:

«Electrocardiographic changes in newborns from mothers with metabolic syndrome»
(Електрокардіографічні зміни у новонароджених від матерів з метаболічним синдромом). -
Wiadomości Lekarskie, VOLUME LXXIV, ISSUE 6, JUNE 2021. - 74(6) - С. 1349-1354.

3. Де впроваджено: Тернопільський центр КП «ТОКІ» ім. М.В. Сидоренка МР-Київської області

4. Строки впровадження: 20.09.2022 - 20.12.2022

5. Загальна кількість обстежених хворих: 20

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) - 20

відсутність ефекту (кількість спостережень) - 0

7. Ефективність від впровадження:

Застосування діагностики порушень ритму серця у новонароджених від матерів з метаболічним синдромом з метою раннього виявлення та лікування порушень серцевої діяльності.

8. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:

зав. неонатологією
Сидорук

Андрій Сидорук

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

заступник головного лікаря з педіатричної
допомоги КП «Полтавська обласна клінічна
лікарня ім.М.В.Склясовського ПОР»

Оксана КОРОБКА

«28» травня 2026р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Впровадження «Вплив варіантів генів VDR (rs731236) та NOS3 (rs1143634) на показники кардіометаболічного профілю у новонароджених».
(Найменування пропозиції та впровадження)
2. Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії №1 із неонатологією, м. Полтава, 36011, вул. Шевченка, 23. Похилько Валерій Іванович.
(Установа, що розробила, її поштова адреса, ПІБ авторів)

Похилько В.І., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В., Давиденко А.В., Россоха З.І. Вплив варіантів генів VDR (rs731236) та NOS3 (rs1143634) на показники кардіометаболічного профілю у новонароджених. Світ медицини та біології. 2026. 22(1):113-117. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2026-1-95-113-117>

3. Найменування установи: КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Склясовського ПОР»
4. Загальна кількість спостережень - 26
5. Ефективність впровадження у відповідальності з критеріями викладеними у джерелі інформації:

Показники	За даними авторів, які пропонують впровадження	За даними організацій, що впровадили
Генетичні чинники, що асоціюються з формуванням гемодинамічної нестабільності та кардіометаболічними порушеннями у новонароджених, які зазнали внутрішньоутробного впливу (зокрема метаболічного синдрому у матері, гіпоксично-ішемічних станів, інфекційних та запальних процесів), є поліморфізми генів VDR (rs731236) та NOS3 (G894T, rs1799983). Генотип CC гена VDR асоціюється зі зниженням показників артеріального тиску ($\beta = -5,94$; $p = 0,034$), а генотип TT гена NOS3 з підвищенням ризиком розвитку артеріальної гіпотензії (ВШ = 11,7; $p = 0,043$).	Впровадження персоналізованого прогнозування кардіометаболічних порушень у новонароджених, асоційованого із поліморфними варіантами генів VDR (rs731236) та NOS3 (rs1143634), дозволяє: забезпечити ранню ідентифікацію новонароджених із підвищеним ризиком гемодинамічних і кардіометаболічних порушень; здійснювати цільовий моніторинг артеріального тиску та метаболічних показників; своєчасно провести профілактику та корекцію порушень, зокрема оптимізацію рівня вітаміну D.	Обстеження дітей з підвищеним ризиком гемодинамічних та кардіометаболічних порушень, зокрема метаболічного синдрому у матері, дозволяє своєчасно провести профілактику та корекцію порушень, зокрема оптимізацію рівня вітаміну D.

6. Зауваження, пропозиції. Зауважень немає. Рекомендується для використання.

«28» травня 2026р.

Відповідальний за впровадження:
завідувач дитячої консультативної
поліклініки КП «Полтавська обласна
клінічна лікарня ім.М.В.Склясовського ПОР»
Наталія ГУРСЬКА



Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: Оцінка електрокардіографічних змін у новонароджених від матерів з метаболічним синдромом.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Похилько В.І., Ковальова О.М., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Соловійова Г.О., Яковенко О.В., Слосарева А.В.

Джерело інформації: «Electrocardiographic changes in newborns from mothers with metabolic syndrome» (Електрокардіографічні зміни у новонароджених від матерів з метаболічним синдромом). - Wiadomości Lekarskie, VOLUME LXXIV, ISSUE 6, JUNE 2021. - 74(6) - С. 1349-1354.

3. Де впроваджено: ММН - Миколаївський національний державний університет медичних наук ім. Євдокіїв, в. Р. Виноград, 8

4. Строки впровадження: з 20.09.2022 по 20.01.2023

5. Загальна кількість обстежених хворих: 25

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) - 25

відсутність ефекту (кількість спостережень) - 0

7. Ефективність від впровадження:

Зростає частота порушень ритму серця у новонароджених від матерів з метаболічним синдромом, що потребує впровадження ефективного методу діагностики порушень серцевої діяльності.

8. Зауваження, пропозиції: Забавати немає

Відповідальний за впровадження:

Мед. асистент кафедри педіатрії № 1 із неонатологією МДМУ ім. Євдокіїв, в. Р. Виноград, 8

Слосарева А.В.



Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: Оцінка способу диференціальної діагностики порушень серцевого ритму та провідності у доношених новонароджених з асфіксією.
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:
Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією;
м. Полтава, вул. Шевченка 23; Знаменська Т.К., Похилько В.І., Ковальова О.М.,
Соловйова Г.О., Артюмова Н.С., Муратова О.В.
3. Джерело інформації: «Спосіб диференціальної діагностики порушень серцевого ритму та провідності у доношених новонароджених з асфіксією» - Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я Реєстр. № 176/6/19. Київ – 2020, Випуск 6. - С.159-160.
4. Де впроваджено: КМП - Мисливий медичний пологовий будинок №2 "Серпиківський міський район, м. Серпиків, в. Р.Вішнівецька, 8"
5. Строки впровадження: з 20.09.22 по 20.01.2023
6. Загальна кількість обстежених хворих: 25
7. Результати застосування методу:
позитивний ефект (кількість спостережень) – 25
відсутність ефекту (кількість спостережень) – 0
8. Ефективність від впровадження:
Удосконалення діагностики порушень серцевого ритму та провідності у доношених новонароджених з асфіксією, що призводить до зменшення кількості смертності.
9. Зауваження, пропозиції: Зауважено немає

Відповідальний за впровадження:

Лікар дитячої педіатрії
Знаменська Т.К.
Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією;
м. Полтава, вул. Шевченка 23; Знаменська Т.К., Похилько В.І., Ковальова О.М.,
Соловйова Г.О., Артюмова Н.С., Муратова О.В.

Григорук А.В. сф



Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: Оцінка способу диференціальної діагностики порушень серцевого ритму та провідності у доношених новонароджених з асфіксією.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією;
м. Полтава, вул. Шевченка 23; Знаменська Т.К., Похилько В.І., Ковальова О.М.,
Соловійова Г.О., Артёмова Н.С., Муратова О.В.

3. Джерело інформації: «Спосіб диференціальної діагностики порушень серцевого ритму та провідності у доношених новонароджених з асфіксією» - Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я Реєстр. № 176/6/19. Київ - 2020, Випуск 6. - С.159-160.

4. Де впроваджено: на кафедрі педіатрії № 1 з неонатологією Полтавського державного медичного університету

5. Строки впровадження: з 30.09.2024 по 20.01.2025

6. Загальна кількість обстежених хворих: 20

7. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) - 20

відсутність ефекту (кількість спостережень) - 0

8. Ефективність від впровадження:

Буде зроблено експериментальне дослідження, яке дозволить визначити ефективність запропонованого способу диференціальної діагностики порушень серцевого ритму та провідності у доношених новонароджених з асфіксією.

9. Зауваження, пропозиції:

Немає

Відповідальний за впровадження:

Завдяки впровадженню
методу диференціальної
діагностики порушень серцевого
ритму та провідності у доношених
новонароджених з асфіксією.

Завдяки Т.М.

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



«24» грудня 2024 р.

Акт впровадження

Назва пропозицій для впровадження: Технологія мультимодального візуального цифро-аналогового пристрою неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику.

1. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Похилько В.І., Соловійова Г.О., Адамчук Н. М., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В.

Джерело інформації: Мультимодальний візуального цифро-аналогового пристрою неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику. Галузеве нововедення. Реєстраційний №25/10/24 . Перелік (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. Випуск 10 - К.2024.- С. 39-41. Похилько В.І., Соловійова Г.О., Адамчук Н. М., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В.

Де і коли впроваджено: КП «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства і дитинства»
з 24.12.24 по 24.12.24

5. Загальна кількість обстежених хворих: 10

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 10

відсутність ефекту (кількість спостережень) – -

7. Ефективність від впровадження: забезпечує оптимізацію неінвазивного спостереження за пацієнтами груп високого ризику для виявлення патологічних порушень органів та систем, вітальних функцій й персоналізації лікувальної тактики. Покращує діагностику апное з порушеннями серцевого ритму та провідності або аномальної активності головного мозку в тому числі, виявлення субклінічних судом, їх фіксації мультимодальною, цифро-аналоговою системою моніторингу.

8. Зауваження, пропозиції: неінвазивність та безпечність, покращує якість візуальної діагностики порушень дихання, серцево-судинної системи, центральної та вегетативної нервової системи з часовою детермінацією патологічних станів у пацієнтів груп високого ризику, підвищує точність діагностичної оцінки виявлених змін й оптимізує персоналізований підхід до лікувальної тактики.

Відповідальний за впровадження:

Затверджено Т.М.



«Затверджую»

2024 р.

Акт впровадження

Назва пропозиції для впровадження: Технологія мультимодального візуального цифро-аналогового пристрою неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику.

1. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Похилько В.І., Соловйова Г.О., Адамчук Н. М., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В.

Джерело інформації: Мультимодальний візуального цифро-аналогового пристрою неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику. Галузеве нововедення. Реєстраційний №25/10/24 . Перелік (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. Випуск 10 - К.2024.- С. 39-41. Похилько В.І., Соловйова Г.О., Адамчук Н. М., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В.

Де і коли впроваджено: БНП, міська лікарня №25
ЗМР, відділення патології новонароджених

5. Загальна кількість обстежених хворих: 7

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 7

відсутність ефекту (кількість спостережень) – -

7. Ефективність від впровадження: забезпечує оптимізацію неінвазивного спостереження за пацієнтами груп високого ризику для виявлення патологічних порушень органів та систем, вітальних функцій й персоналізації лікувальної тактики. Покращує діагностику апное з порушеннями серцевого ритму та провідності або аномальної активності головного мозку в тому числі, виявлення субклінічних судом, їх фіксації мультимодальною, цифро-аналоговою системою моніторингу.

8. Зауваження, пропозиції: неінвазивність та безпечність, покращує якість візуальної діагностики порушень дихання, серцево-судинної системи, центральної та вегетативної нервової системи з часовою детермінацією патологічних станів у пацієнтів груп високого ризику, підвищує точність діагностичної оцінки виявлених змін й оптимізує персоналізований підхід до лікувальної тактики.

Відповідальний за впровадження:

Зав. БНП



ЗАТВЕРДЖУЮ

*Головний лікар медичного
закладу з амбулаторно-
лікарської допомогою*
М. Івануша Н.М.
06 грудня 2024 р.

Акт впровадження

Назва пропозиції для впровадження: Технологія мультимодального візуального цифро-аналогового пристрою неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику.

1. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Похилько В.І., Соловійова Г.О., Адамчук Н. М., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В.

Джерело інформації: Мультимодальний візуального цифро-аналогового пристрою неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику. Галузеве нововедення. Реєстраційний №25/10/24. Перелік (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. Випуск 10 - К.2024.- С. 39-41. Похилько В.І., Соловійова Г.О., Адамчук Н. М., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В.

Де і коли впроваджено: *Впровадження відбулося в кабінеті терапії новонароджених та неонатологічного відділу КНП "Черкаська обласна лікарня Черкаської обласної ради".*

5. Загальна кількість обстежених хворих: 5

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) 5

відсутність ефекту (кількість спостережень) —

7. Ефективність від впровадження: забезпечує оптимізацію неінвазивного спостереження за пацієнтами груп високого ризику для виявлення патологічних порушень органів та систем, вітальних функцій й персоналізації лікувальної тактики. Покращує діагностику апное з порушеннями серцевого ритму та провідності або аномальної активності головного мозку в тому числі, виявлення субклінічних судом, їх фіксації мультимодальною, цифро-аналоговою системою моніторингу.

8. Зауваження, пропозиції: неінвазивність та безпечність, покращує якість візуальної діагностики порушень дихання, серцево-судинної системи, центральної та вегетативної нервової системи з часовою детермінацією патологічних станів у пацієнтів груп високого ризику, підвищує точність діагностичної оцінки виявлених змін й оптимізує персоналізований підхід до лікувальної тактики.

Відповідальний за впровадження

В.І. Похилько Вілєн Б.Р.



ЗАТВЕРДЖУЮ

*Заступник головного
лікаря державної
лікарни Черкаської
обласної ради*
Гашук Н.М.
06 грудня 2024 р.

Акт впровадження

Назва пропозиції для впровадження: Технологія мультимодального візуального цифро-аналогового пристрою неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику.

1. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Похилько В.І., Соловійова Г.О., Адамчук Н. М., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В.

Джерело інформації: Мультимодальний візуального цифро-аналогового пристрою неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику. Галузеве нововедення. Реєстраційний №25/10/24. Перелік (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. Випуск 10 - К.2024.- С. 39-41. Похилько В.І., Соловійова Г.О., Адамчук Н. М., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В.

Де і коли впроваджено: *Впроваджено Тибетським гігантським новонародженим на постійно-ефективного догляду ЕНП, Черкаська обласна лікарня Черкаської обласної ради*

5. Загальна кількість обстежених хворих: 5

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) 5

відсутність ефекту (кількість спостережень) —

7. Ефективність від впровадження: забезпечує оптимізацію неінвазивного спостереження за пацієнтами груп високого ризику для виявлення патологічних порушень органів та систем, вітальних функцій й персоналізації лікувальної тактики. Покращує діагностику апное з порушеннями серцевого ритму та провідності або аномальної активності головного мозку в тому числі, виявлення субклінічних судом, їх фіксації мультимодальною, цифро-аналоговою системою моніторингу.

8. Зауваження, пропозиції: неінвазивність та безпечність, покращує якість візуальної діагностики порушень дихання, серцево-судинної системи, центральної та вегетативної нервової системи з часовою детермінацією патологічних станів у пацієнтів груп високого ризику, підвищує точність діагностичної оцінки виявлених змін й оптимізує персоналізований підхід до лікувальної тактики.

Відповідальний за впровадження

Віталіс Б.Р.



Акт впровадження

Назва пропозиції для впровадження: Технологія мультимодального візуального цифро-аналогового пристрою неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику.

1. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Похилько В.І., Соловйова Г.О., Адамчук Н. М., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В.

Джерело інформації: Мультимодальний візуального цифро-аналогового пристрою неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику. Галузеве нововведення. Регістраційний №25/10/24 . Перелік (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я, Випуск 10 - К.2024.- С. 39-41. Похилько В.І., Соловйова Г.О., Адамчук Н. М., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В.

Де і коли впроваджено: ВНП Тернопільської області Обласний клінічний перинатальний центр м.м. Тернопіль
ТОР

5. Загальна кількість обстежених хворих: 12

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 12

відсутність ефекту (кількість спостережень) – 0

7. Ефективність від впровадження: забезпечує оптимізацію неінвазивного спостереження за пацієнтами груп високого ризику для виявлення патологічних порушень органів та систем, життєвих функцій й персоналізації лікувальної тактики. Покращує діагностику апное з порушеннями серцевого ритму та провідності або аномальної активності головного мозку в тому числі, виявлення субклінічних судом, їх фіксації мультимодальною, цифро-аналоговою системою моніторингу.

8. Зауваження, пропозиції: неінвазивність та безпечність, покращує якість візуальної діагностики порушень дихання, серцево-судинної системи, центральної та вегетативної нервової системи з часовою детермінацією патологічних станів у пацієнтів груп високого ризику, підвищує точність діагностичної оцінки виявлених змін й оптимізує персоналізований підхід до лікувальної тактики.

Відповідальний за впровадження:

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Генеральний директор КНП ХОР «ОКЛ»
 Руслин ВРАТОВ
 (підпис, печатка, дата проведення впровадження)
 « 25 » грудня 2024 р.

Акт впровадження

Назва пропозиції для впровадження: Технологія мультимодального візуального цифро-аналогового пристрою неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику.

1. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Похилько В.І., Соловйова Г.О., Адамчук Н. М., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В.

Джерело інформації: Мультимодальний візуального цифро-аналогового пристрою неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику. Галузеве нововедення. Реєстраційний №25/10/24. Перелік (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. Випуск 10 - К.2024.- С. 39-41. Похилько В.І., Соловйова Г.О., Адамчук Н. М., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В.

2. Де і коли впроваджено: ХНП ХОР, Обласна клінічна лікарня

5. Загальна кількість обстежених хворих: 15

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 15

відсутність ефекту (кількість спостережень) – -

7. Ефективність від впровадження: забезпечує оптимізацію неінвазивного спостереження за пацієнтами груп високого ризику для виявлення патологічних порушень органів та систем, життєвих функцій й персоналізації лікувальної тактики. Покращує діагностику апное з порушеннями серцевого ритму та провідності або аномальної активності головного мозку в тому числі, виявлення субклінічних судом, їх фіксації мультимодальною, цифро-аналоговою системою моніторингу.

8. Зауваження, пропозиції: неінвазивність та безпечність, покращує якість візуальної діагностики порушень дихання, серцево-судинної системи, центральної та вегетативної нервової системи з часовою детермінацією патологічних станів у пацієнтів груп високого ризику, підвищує точність діагностичної оцінки виявлених змін й оптимізує персоналізований підхід до лікувальної тактики.

Відповідальний(і) за впровадження:

Медичний директор з перинатальної допомоги Харківської Обласної Клінічної Лікарні

Железняков О.Ю.

Доцент кафедри педіатрії № 1 та неонатології ХНМУ

Бойченко А.Д.

грудня 2024 р

geb. 1874 Lehrer H.



Акт впровадження

Назва пропозиції для впровадження: Технологія мультимодального візуального цифро-аналогового пристрою неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику.

1. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Похилько В.І., Соловійова Г.О., Адамчук Н. М., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В.

Джерело інформації: Мультимодальний візуального цифро-аналогового пристрою неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику. Галузеве нововедення. Реєстраційний №25/10/24 . Перелік (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. Випуск 10 - К.2024.- С. 39-41. Похилько В.І., Соловійова Г.О., Адамчук Н. М., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В.

Де і коли впроваджено: Д.М.Т. Кривинська, керівник
таблиці стану в реєстрі

5. Загальна кількість обстежених хворих: 8

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 8

відсутність ефекту (кількість спостережень) – —

7. Ефективність від впровадження: забезпечує оптимізацію неінвазивного спостереження за пацієнтами груп високого ризику для виявлення патологічних порушень органів та систем, вітальних функцій й персоналізації лікувальної тактики. Покращує діагностику апное з порушеннями серцевого ритму та провідності або аномальної активності головного мозку в тому числі, виявлення субклінічних судом, їх фіксації мультимодальною, цифро-аналоговою системою моніторингу.

8. Зауваження, пропозиції: неінвазивність та безпечність, покращує якість візуальної діагностики порушень дихання, серцево-судинної системи, центральної та вегетативної нервової системи з часовою детермінацією патологічних станів у пацієнтів груп високого ризику, підвищує точність діагностичної оцінки виявлених змін й оптимізує персоналізований підхід до лікувальної тактики.

Відповідальний за впровадження:

д-р Л.М.Т. Кривинська

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КНП «Міська лікарня
швидкої медичної допомоги»
Кропивницької міської ради»
Людмила РОМАНІВ
« 22 » листопада 20 25 р.

Акт впровадження

Назва пропозиції для впровадження: Технологія мультимодального візуального цифро-аналогового пристрою неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику.

1. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Похилько В.І., Соловйова Г.О., Адамчук Н. М., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В.

Джерело інформації: Мультимодальний візуального цифро-аналогового пристрою неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику. Галузеве нововедення. Реєстраційний №25/10/24 . Перелік (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. Випуск 10 - К.2024.- С. 39-41. Похилько В.І., Соловйова Г.О., Адамчук Н. М., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В.

Де і коли впроваджено: КНП «Міська лікарня швидкої медичної допомоги» Кропивницької міської ради.

5. Загальна кількість обстежених хворих: 9

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 9

відсутність ефекту (кількість спостережень) –

7. Ефективність від впровадження: забезпечує оптимізацію неінвазивного спостереження за пацієнтами груп високого ризику для виявлення патологічних порушень органів та систем, життєвих функцій й персоналізації лікувальної тактики. Покращує діагностику аритмії з порушеннями серцевого ритму та провідності або аномальної активності головного мозку в тому числі, виявлення субклінічних судом, їх фіксації мультимодальною, цифро-аналоговою системою моніторингу.

8. Зауваження, пропозиції: неінвазивність та безпечність, покращує якість візуальної діагностики порушень дихання, серцево-судинної системи, центральної та вегетативної нервової системи з часовою детермінацією патологічних станів у пацієнтів груп високого ризику, підвищує точність діагностичної оцінки виявлених змін й оптимізує персоналізований підхід до лікувальної тактики.

Відповідальний за впровадження:

Тетяна ОЗИМАЙ



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Впровадження «Вплив варіантів генів VDR (rs731236) та NOS3 (rs1143634) на показники кардіометаболічного профілю у новонароджених».
(Найменування пропозиції та впровадження)
2. Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії №1 із неонатологією, м. Полтава, 36011, вул. Шевченка, 23, Похилько Валерій Іванович.
(Установа, що розробила, її поштова адреса, ПІБ авторів)
Похилько В.І., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В., Давиденко А.В., Россиха З.І. Вплив варіантів генів VDR (rs731236) та NOS3 (rs1143634) на показники кардіометаболічного профілю у новонароджених. Світ медицини та біології. 2026. 22(1):113-117. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2026-1-95-113-117>
3. Найменування установи: КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної Ради»
4. Загальна кількість спостережень: -18
5. Ефективність впровадження у відповідальності з критеріями викладеними у джерелі інформації:

Показники	За даними авторів, які пропонують впровадження	За даними організацій, що впровадили
Генетичні чинники, що асоціюються з формуванням гемодинамічної нестабільності та кардіометаболічними порушеннями у новонароджених, які зазнали внутрішньоутробного впливу (зокрема метаболічного синдрому у матері, гіпоксично-ішемічних станів, інфекційних та запальних процесів), є поліморфізми генів VDR (rs731236) та NOS3 (rs1799983). Генотип CC гена VDR асоціюється зі зниженням показників артеріального тиску ($\beta = -5.94$; $p = 0.034$), а генотип TT гена NOS3 з підвищенням ризиком розвитку артеріальної гіпотензії (ВШ = 11.7; $p = 0.043$).	Впровадження персоналізованого прогнозування кардіометаболічних порушень у новонароджених, асоційованого із поліморфними варіантами генів VDR (rs731236) та NOS3 (rs1143634), дозволяє: забезпечити ранню ідентифікацію новонароджених із підвищеним ризиком гемодинамічних і кардіометаболічних порушень; здійснювати цільовий моніторинг артеріального тиску та метаболічних показників; своєчасно провести профілактику та корекцію порушень, зокрема оптимізацію рівня вітаміну D.	Генетичний скринінг надрекомендує покращення персоналізованого підходу до лікування дітей та каталітичності системи рецензування.

6. Зауваження, пропозиції. Зауважень немає. Рекомендується для використання.

Відповідальний за впровадження: зав. відділенням патології новонароджених та недоношених дітей

Марія ДОБІЖА

«15» травня 2026р

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Впровадження «Вплив варіантів генів VDR(rs731236) та NOS3 (rs1143634) на показники кардіометаболічного профілю у новонароджених».
(Найменування пропозиції та впровадження)
2. Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії №1 із неонатологією, м.Полтава, 36011, вул.Шевченка, 23. Похилько Валерій Іванович.
(Установа, що розробила, її поштова адреса, ПІБ авторів)
3. Похилько В.І., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В., Давиденко А.В., Россоха З.І. Вплив варіантів генів VDR(rs731236) та NOS3 (rs1143634) на показники кардіометаболічного профілю у новонароджених. Світ медицини та біології. 2026. 22(1):113-117. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2026-1-95-113-117>
4. Загальна кількість спостережень - 15
5. Ефективність впровадження у відповідальності з критеріями викладеними у джерелі інформації:

Показники	За даними авторів, які пропонують впровадження	За даними організацій, що впровадили
Генетичні чинники, що асоціюються з формуванням гемодинамічної нестабільності та кардіометаболічними порушеннями у новонароджених, які зазнали внутрішньоутробного впливу (зокрема метаболічного синдрому у матері, гіпоксично-ішемічних станів, інфекційних та запальних процесів), є поліморфізми генів VDR(rs731236) та NOS3 (rs1799983). Генотип CC гена VDR асоціюється зі зниженням показників артеріального тиску ($\beta = -5,94$; $p = 0,034$), а генотип TT гена NOS3 з підвищеним ризиком розвитку артеріальної гіпотензії (BII = 11,7; $p = 0,043$).	Впровадження персоналізованого прогнозування кардіометаболічних порушень у новонароджених, асоційованого із поліморфними варіантами генів VDR(rs731236) та NOS3 (rs1143634), дозволяє забезпечити ранню ідентифікацію новонароджених із підвищеним ризиком гемодинамічних порушень; здійснювати цільовий моніторинг артеріального тиску та метаболічних показників; своєчасно провести профілактику та корекцію порушень, зокрема оптимізацію рівня вітаміну D.	Персоналізоване порадження до клінічного ведення новонароджених та своєчасне вжиття заходів з метою контролю за станом в серцевій діяльності новонароджених.

6. Зауваження, пропозиції. Зауважень немає. Рекомендується для використання.

«18» 05 2026р.

Відповідальний за впровадження:

Зв. відповідальний за впровадження, неонатологія, дитяча клінічна лікарня

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор КНТ
«Регіональний медичний центр родинного здоров'я»
Дніпропетровської обласної ради,
д.м.н. Олексій ВЛАСОВ

« 19 » травня 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Впровадження «Вплив варіантів генів *VDR* (rs731236) та *NOS3* (rs1143634) на показники кардіометаболічного профілю у новонароджених».
(Найменування пропозиції та впровадження)
 2. Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії №1 із неонатологією, м. Полтава, 36011, вул. Шевченка, 23. Похилько Валерій Іванович.
(Установа, що розробила її поштова адреса, ПІБ авторів)
- Похилько В.І., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В., Давиденко А.В., Россоха З.І. Вплив варіантів генів *VDR* (rs731236) та *NOS3* (rs1143634) на показники кардіометаболічного профілю у новонароджених. *Світ медицини та біології*. 2026, 22(1):113-117. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2026-1-95-113-117>
3. Найменування установи Регіональний медичний центр родинного здоров'я ДОР
 4. Загальна кількість спостережень - 18
 5. Ефективність впровадження у відповідальності з критеріями викладеними у джерелі інформації:

Показники	За даними авторів, які пропонують впровадження	За даними організацій, що впровадили
Генетичні чинники, що асоціюються з формуванням гемодинамічної нестабільності та кардіометаболічними порушеннями у новонароджених, які зазнали внутрішньоутробного впливу (зокрема метаболічного синдрому у матері, гіпоксично-ішемічних станів, інфекційних та запальних процесів), є поліморфізми генів <i>VDR</i> (rs731236) та <i>NOS3</i> (rs1143634). Генотип CC гена <i>VDR</i> асоціюється зі зниженням показників артеріального тиску ($\beta = -5,94$; $p = 0,034$), а генотип TT гена <i>NOS3</i> з підвищеним ризиком розвитку артеріальної гіпотензії (BШ = 11,7; $p = 0,043$).	Впровадження персоналізованого прогнозування кардіометаболічних порушень у новонароджених, асоційованого із поліморфними варіантами генів <i>VDR</i> (rs731236) та <i>NOS3</i> (rs1143634), дозволяє: забезпечити ранню ідентифікацію новонароджених із підвищеним ризиком гемодинамічних і кардіометаболічних порушень; здійснювати цільовий моніторинг артеріального тиску та метаболічних показників; своєчасно провести профілактику та корекцію порушень, зокрема оптимізацію рівня вітаміну D.	Застосування диференційованого персоналізованого підходу до прогнозування кардіометаболічних порушень у новонароджених збільшення обсягу моніторингу та профілактики у 10 днів

6. Зауваження, пропозиції. Зауважень немає. Рекомендується для використання.

« 19 » травня 2026 р.

Вікторія

Відповідальний за впровадження:
Медичний директор з педіатрії та неонатології
КНТ «Регіональний медичний центр
родинного здоров'я» ДОР»
Вікторія ОСТРОМЕЦЬКА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Генеральний директор
КНП «ТМО «Здорова родина» ЗОР
Григор'єв Ірина

« 21 »



АКТ

про впровадження в практику охорони здоров'я
матеріалів наукових досліджень

1. Найменування пропозиції для впровадження. «Вплив варіантів генів *VDR* (rs731236) та *NOS3* (rs1143634) на показники кардіометаболічного профілю у новонароджених».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці. Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії №1 із неонатологією, м. Полтава, 36011, вул. Шевченка, 23. Похилько Валерій Іванович.
3. Найменування установи КНП «ТМО «Здорова родина» ЗОР
4. Загальна кількість спостережень - 19
5. Ефективність впровадження у відповідальності з критеріями викладеними у джерелі інформації:

Показники	За даними авторів, які пропонують впровадження	За даними організацій, що впровадили
Генетичні чинники, що асоціюються з формуванням гемодинамічної нестабільності та кардіометаболічними порушеннями у новонароджених, які зазнали внутрішньоутробного впливу (зокрема метаболічного синдрому у матері, гіпоксично-ішемічних станів, інфекційних та запальних процесів), є поліморфізми генів <i>VDR</i> (rs731236) та <i>NOS3</i> (rs1799983). Генотип СС гена <i>VDR</i> асоціюється зі зниженням показників артеріального тиску ($\beta = -5,94$; $p = 0,034$), а генотип ТТ гена <i>NOS3</i> з підвищенням ризику розвитку артеріальної гіпотензії (ВШІ = 11,7; $p = 0,043$).	Впровадження персоналізованого прогнозування кардіометаболічних порушень у новонароджених, асоційованого із поліморфними варіантами генів <i>VDR</i> (rs731236) та <i>NOS3</i> (rs1143634), дозволяє: забезпечити ранню ідентифікацію новонароджених із підвищеним ризиком гемодинамічних і кардіометаболічних порушень; здійснювати цільовий моніторинг артеріального тиску та метаболічних показників; своєчасно провести профілактику та корекцію порушень, зокрема оптимізацію рівня вітаміну D.	Раннє виявлення проф. ризиків та їх своєчасна корекція дозволяє знизити ризик розвитку кардіометаболічних порушень у новонароджених.

6. Зауваження, пропозиції. Зауважень немає. Рекомендується для використання.

« 21 » травня 2026р.

Відповідальний за впровадження:

Заступник медичного директора
з перинатальної допомоги
КНП «ТМО «Здорова родина» ЗОР

Наталія Богуславська

Наталія БОГУСЛАВСЬКА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник генерального директора з питань перинатальної медицини, менеджменту та інноваційного розвитку ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», член-кореспондент НАМН України, професор
Знаменюк Т.К.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Впровадження «Вплив варіантів генів *VDR* (rs731236) та *NOS3* (rs1143634) на показники кардіометаболічного профілю у новонароджених».
(Найменування пропозиції та впровадження)
2. Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії №1 із неонатологією, м. Полтава, 36011, вул. Шевченка, 23. Похилько Валерій Іванович.
(Установило розробити, її поштова адреса, ПІБ авторів)

Похилько В.І., Чернився Ю.І., Яковенко О.В., Давиденко А.В., Россоха З.І. Вплив варіантів генів *VDR* (rs731236) та *NOS3* (rs1143634) на показники кардіометаболічного профілю у новонароджених. Світ медицини та біології. 2026. 22(1):113-117. <http://doi.org/10.26724/2079-8334-2026-1-95-113-117>

3. Найменування установи: ДУ «ВЦМД НАМН України», відділення неонатології
4. Загальна кількість спостережень - 17 немовлят.
5. Ефективність впровадження у відповідальності з критеріями викладеними у джерелі інформації:

Показники	За даними авторів, які пропонують впровадження	За даними організацій, що впровадили
Генетичні чинники, що асоціюються з формуванням гемодинамічної нестабільності та кардіометаболічними порушеннями у новонароджених, які зазнали внутрішньоутробного впливу (зокрема метаболічного синдрому у матері, гіпоксично-ішемічних станів, інфекційних та запальних процесів), є поліморфізми генів <i>VDR</i> (rs731236) та <i>NOS3</i> (rs1799983). Генотип СС гена <i>VDR</i> асоціюється зі зниженням показників артеріального тиску ($\beta = 5,94$; $p = 0,034$), а генотип ТТ гена <i>NOS3</i> з підвищенням ризиком розвитку артеріальної гіпотензії ($ВНН = 11,7$; $p = 0,043$).	Впровадження персоналізованого прогнозування кардіометаболічних порушень у новонароджених, асоційованого із поліморфізмами варіантами генів <i>VDR</i> (rs731236) та <i>NOS3</i> (rs1143634), дозволяє: забезпечити ранню ідентифікацію новонароджених із підвищеним ризиком гемодинамічних і кардіометаболічних порушень; здійснювати цільовий моніторинг артеріального тиску та метаболічних показників; своєчасно провести профілактику та корекцію порушень, зокрема оптимізацію рівня вітаміну D.	Завдяки впровадженню персоналізованого прогнозування кардіометаболічних порушень у новонароджених, асоційованих із поліморфізмами варіантами генів, була забезпечена рання ідентифікація дітей групи ризику зазначених порушень, що дозволило здійснювати цільовий моніторинг артеріального тиску та метаболічних показників і своєчасно провести профілактику у 11 немовлят та корекцію дебюту порушень у 6 дітей.

6. Зауваження, пропозиції. Зауважень немає. Рекомендується для використання.

«04» серпня 2026р.

Відповідальний за впровадження:
Провідний науковий співробітник відділення неонатології
ДУ «ВЦМД НАМН України»,
професор



ОСОБИСТИЙ ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
О.В. Воробйова
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ
УПРАВЛІННЯ ПЕРСОНАЛОМ

Знаменюк В.І.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з наукової роботи Дніпровського
державного медичного університету, доктор
медичних наук, професор

Олександр ГУДАР'ЯН

20 жовтня 2024 р.

Акт впровадження

Назва пропозицій для впровадження: Технологія мультимодального візуального цифро-аналогового пристрою неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику.

Установа, розробник, автор: Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії №1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Похилько В.І., Соловійова Г.О., Адамчук Н.М., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В.

Джерело інформації: Мультимодальний візуального цифро-аналогового пристрою неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику. Галузеве нововведення. Ресстраційний №25/10/24. Перелік (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. Випуск 10 - К.2024.- С. 39-41. Похилько В.І., Соловійова Г.О., Адамчук Н.М., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В.

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра педіатрії №1 із неонатологією

Форма впровадження: Дані авторів впроваджені під час викладання наступних тем:

«Особливості адаптації, організація виходжування та годування недоношених дітей. Недоношені діти. Анатомо-фізіологічні особливості. Особливості адаптації недоношених новонароджених та синдроми дизадаптації. Затримка внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУР)», «Діти з малою масою при народженні. Принципи виходжування та вигодовування маловагових дітей», «Асфіксія новонародженого. Етіологія. Патогенез. Класифікація. Клініка. Діагностика. Диференціальна діагностика», «Гемолітична хвороба новонароджених», «Сепсис новонароджених»

Термін впровадження: жовтень 2024 р. – квітень 2025 р.

Зауваження, пропозиції: Включення викладеної у джерелі інформації до матеріалів лекційних та практичних занять зі здобувачами вищої освіти 5 курсу ОПП Медицина та ОПП Педіатрія та сприяє підвищенню рівня фахової підготовки з питань неонатології.

Відповідальні за впровадження: д.мед.н. проф. Мавропуло Т

Обговорено і затверджено на засіданні кафедри педіатрії 3 та неонатології, протокол № 4 від 25 жовтня 2024 р.

Завідувачка кафедри педіатрії 3
та неонатології

"25" жовтня 2024 р.

Тетяна МАВРОПУЛО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ПРОРЕКТОР закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного медичного
університету імені Івана Горбачевського
Міністерства охорони здоров'я України, доктор
медичних наук
професор А.І. Вульгай
"12" _____ 2024



Акт впровадження

Назва пропозиції для впровадження: Технологія мультимодального візуального цифро-аналогового пристрою неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику.

Установа, розробник, автор: Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії №1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Похилько В.І., Соловійова Г.О., Адамчук Н.М., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В.

Джерело інформації: Мультимодальний візуального цифро-аналогового пристрою неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику, Галузеве нововведення. Реєстраційний №25/10/24. Перелік (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. Випуск 10 - К.2024.- С. 39-41, Похилько В.І., Соловійова Г.О., Адамчук Н.М., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В.

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра педіатрії №1 із неонатологією

Форма впровадження: Дані авторів впроваджені під час викладання наступних тем: «Особливості адаптації, організація виходжування та годування недоношених дітей. Недоношені діти. Анатомо-фізіологічні особливості. Особливості адаптації недоношених новонароджених та синдроми дисадаптації. Затримка внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУР)», «Діти з малою масою при народженні. Принципи виходжування та вигодовування маловагових дітей», «Асфіксія новонародженого. Етіологія. Патогенез. Класифікація. Клініка. Діагностика. Диференціальна діагностика», «Гемолітична хвороба новонароджених», «Сепсис новонароджених»

Термін впровадження: жовтень 2024 р. – квітень 2025 р.

Зауваження, пропозиції: Включення викладеної у джерелі інформації до матеріалів практичних занять зі здобувачами вищої освіти 6 курсу ОПШ Педіатрія (вибіркова дисципліна «Актуальні питання неонатології») сприяє підвищенню рівня фахової підготовки з питань неонатології.

Відповідальні за впровадження: проф. Павлишин Г.А., доц. Саранук І.М.

Обговорено і затверджено на засіданні кафедри педіатрії №5 від 12 листопада 2024 р.

Завідувач кафедри педіатрії №2

"12" _____ 2024 р.

Галина Павлишин

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Хмельницького національного медичного

університету
Л.В. Лещина

Акт впровадження

Назва пропозиції для впровадження: Технологія мультимодального візуального цифро-аналогового пристрою неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику.

Установа, розробник, автор: Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії №1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Похилько В.І., Соловйова Г.О., Адамчук Н.М., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В.

Джерело інформації: Мультимодальний візуального цифро-аналогового пристрою неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику. Галузеве нововведення. Ресстраційний №25/10/24. Перелік (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медицини науки у сферу охорони здоров'я. Випуск 10 - К.2024.- С. 39-41. Похилько В.І., Соловйова Г.О., Адамчук Н.М., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В.

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра педіатрії №1 та неонатології ХНМУ

Форма впровадження: Дані авторів впроваджено під час викладання наступних тем: «Особливості адаптації передчасно народжених дітей. Організація виховування дітей»; «Асфіксія новонароджених»; «Хвороби органів дихання у новонароджених»; «Гемолітична хвороба новонароджених. Геморагічна хвороба новонароджених»; «Внутрішньоутробні інфекції новонароджених (TORCH-інфекції)». Бактеріальні інфекції у новонароджених; «Сепсис новонароджених».

Термін впровадження: листопад 2024 р. – листопад 2025 р.

Зауваження, пропозиції: Включення вислашеної у джерелі інформації до матеріалів лекційних та практичних занять зі здобувачами вищої освіти 5 курсу ОПШ Медицина та ОПП Педіатрія та сприяє підвищенню рівня фахової підготовки з питань неонатології.

Відповідальні за впровадження: к.мед.н., доц. Маліч Т.С., д.мед.н., доц. Бойченко А.Д.

Обговорено і затверджено на засіданні кафедри педіатрії №1 та неонатології, протокол № від 22 листопада 2024 р.

Завідувач кафедри педіатрії №1
та неонатології

"*doc*" *ST*

20 *ST* р.

MP

Маргарита Гончарь

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Полтавського державного медичного університету, професор

В.М. Дворник

"19" 2024 р.

Акт впровадження

Назва пропозиції для впровадження: Технологія мультимодального візуального цифро-аналогового пристрою неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику.

Установа, розробник, автор: Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Похилько В.І., Соловійова Г.О., Адамчук Н.М., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В.

Джерело інформації: Мультимодальний візуального цифро-аналогового пристрою неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику. Галузеве нововедення. Реєстраційний №25/10/24. Перелік (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. Випуск 10 - К.2024.- С. 39-41. Похилько В.І., Соловійова Г.О., Адамчук Н.М., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В.

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра педіатрії №1 із неонатологією

Форма впровадження: Дані авторів впроваджені під час викладання наступних тем: «Респіраторна підтримка в паліативній допомозі», «Догляд, виходжування та вигодовування новонароджених, що перенесли асфіксію», «Інтенсивна терапія новонароджених, що перенесли асфіксію», «Перинатальні ураження ЦНС у новонароджених».

Термін впровадження: жовтень-грудень 2024

Зауваження, пропозиції: Включення викладеної у джерелі інформації до матеріалів практичних та семінарських занять з лікарями-інтернами з фаху «Педіатрія» та курсантами циклів тематичного удосконалення з фаху «Неонатологія» сприяє підвищенню рівня фахової підготовки з питань неонатології.

Відповідальні за впровадження: к.мед.н. доц. Цвіренко С.М., к.мед.н. доц. Соловійова Г.О.

Обговорено і затверджено на засіданні кафедри педіатрії №1 із неонатологією, протокол № 4 від 9 жовтня 2024 р.

Завідувач кафедри педіатрії №1
із неонатологією

"19" 2024 р.

Світлана ЦВІРЕНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Полтавського державного медичного університету, професор

В.М. Дворник

" 19 " 2024 р.

Акт впровадження

Назва пропозицій для впровадження: Технологія мультимодального візуального цифро-аналогового пристрою неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику.

Установа, розробник, автор: Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Похилько В.І., Соловійова Г.О., Адамчук Н.М., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В.

Джерело інформації: Мультимодальний візуального цифро-аналогового пристрою неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику. Галузеве нововедення. Реєстраційний №25/10/24, Перелік (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. Випуск 10 - К.2024.- С. 39-41. Похилько В.І., Соловійова Г.О., Адамчук Н.М., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В.

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра педіатрії №1 із неонатологією

Форма впровадження: Дані авторів впроваджені під час викладання наступних тем:

«Особливості адаптації, організація виходжування та годування недоношених дітей. Недоношені діти. Анатомо-фізіологічні особливості. Особливості адаптації недоношених новонароджених та синдроми дизадаптації. Затримка внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУР)», «Діти з малою масою при народженні. Принципи виходжування та вигодовування маловагових дітей», «Асфіксія новонародженого. Етіологія. Патогенез. Класифікація. Клініка. Діагностика. Диференціальна діагностика», «Гемолітична хвороба новонароджених», «Сепсис новонароджених»

Термін впровадження: жовтень 2024 р. – квітень 2025 р.

Зауваження, пропозиції: Включення викладеної у джерелі інформації до матеріалів лекційних та практичних занять зі здобувачами вищої освіти 5 курсу ОПП Медицина та ОПП Педіатрія та сприяє підвищенню рівня фахової підготовки з питань неонатології.

Відповідальні за впровадження: к.мед.н. доц. Цвіренко С.М., к.мед.н. доц. Фастовець М.М.

Обговорено і затверджено на засіданні кафедри педіатрії №1 із неонатологією, протокол № ____
№ 4 від 9 жовтня 2024 р.

Завідувач кафедри педіатрії №1
із неонатологією

" 19 " 2024 р.

Світлана ЦВІРЕНКО

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор ЗВО з науково-педагогічної та
лікувальної роботи Вінницького
національного медичного університету
ім. М.І. Пирогова

Василь ПОГОРІЛИЙ

(підпис)

(п.я. Прізвище)

« 28 »

квітня

2026

р.

Акт впровадження

Назва пропозицій для впровадження: Вплив варіантів генів *VDR* (rs731236) та *NOS3* (rs1143634) на показники кардіометаболічного профілю у новонароджених.

Установа, розробник, автор: Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Похилько В.І., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В., Давиденко А.В., Россоха З.І.

Джерело інформації: Вплив варіантів генів *VDR* (rs731236) та *NOS3* (rs1143634) на показники кардіометаболічного профілю у новонароджених. ISSN 2079-8334. Світ медицини та біології. 2026. №1 (95). С. 113 – 117. Похилько В.І., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В., Давиденко А.В., Россоха З.І.

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра педіатрії №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова

Форма впровадження: Дані авторів впроваджені під час викладання наступних тем: «Посиндромна терапія асфіксії. Респіраторна підтримка новонародженого. Корекція метаболічних порушень», «Алгоритм діагностики та тактика ведення пацієнта з патологією серцево-судинної системи, з вродженою вадою серця», «Порушення метаболізму у новонароджених. Гіпоглікемія, гіперглікемія, гіпокальціємія, гіперкальціємія та їх наслідки для новонароджених дітей»

Термін впровадження: травень-червень 2026 р.

Зауваження, пропозиції: Включення викладеної у джерелі інформації до матеріалів лекційних та практичних занять зі здобувачами вищої освіти 5-6 курсу ОПП Медицина та ОПП Педіатрія та сприяє підвищенню рівня фахової підготовки з питань кардіометаболізму у новонароджених.

Відповідальні за впровадження: завідувач кафедри педіатрії №2, доктор мед. наук, професор ЗВО Вероніка ДУДНИК, к.мед.н., доц. Катерина ХРОМИХ.

Обговорено і затверджено на засіданні кафедри педіатрії №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова, протокол № «14» від 27 квітня 2026 р.

Завідувач кафедри педіатрії № 2

« 24 » квітня 2026р.

Вероніка ДУДНИК

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор закладу вищої освіти
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

проф. Шульгай А.Г.

травня 2026 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Вплив варіантів генів *VDR* (rs731236) та *NOS3* (rs1143634) на показники каріометаболічного профілю у новонароджених.
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії №1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23.
3. **Розробник:** Похилько В.І., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В., Давиденко А.В., Россоха З.І.
4. **Джерело інформації:** наукові роботи у фахових виданнях
 1. Вплив варіантів генів *VDR* (rs731236) та *NOS3* (rs1143634) на показники каріометаболічного профілю у новонароджених. ISSN 2079-8334. Світ медицини та біології. 2026. №1 (95). С. 113 – 117. Похилько В.І., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В., Давиденко А.В., Россоха З.І. doi.org/10.26724/2079-8334-2026-1-95-113-117
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
6. **Форма впровадження:** Дані авторів впроваджені під час викладання наступних тем: «Посиндромна терапія асфіксії. Респіраторна підтримка новонародженого. Корекція метаболічних порушень», «Алгоритм діагностики та тактика ведення пацієнта з патологією серцево-судинної системи, з вродженою вадою серця», «Порушення метаболізму у новонароджених. Гіпоглікемія, гіперглікемія, гіпокальціємія, гіперкальціємія та їх наслідки для новонароджених дітей»
7. **Термін виконання:** лютий-травень 2026 р.
8. **Зауваження і пропозиції:** зауважень немає, рекомендовано для використання у навчальному процесі, включення викладеної у джерелі інформації до матеріалів лекційних та практичних занять зі здобувачами вищої освіти медичного факультету, інтернами та проведенні наукових досліджень.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри педіатрії №2

проф. Павлишин Г.А.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, професор Валім ВІЗІР

20.06р.

Акт впровадження

Назва пропозиції для впровадження: Вплив варіантів генів *VDR* (rs731236) та *NOS3* (rs1143634) на показники карідометаболічного профілю у новонароджених.

Установа, розробник, автор: Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Похилько В.І., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В., Давиденко А.В., Россоха З.І.

Джерело інформації: Вплив варіантів генів *VDR* (rs731236) та *NOS3* (rs1143634) на показники карідометаболічного профілю у новонароджених. ISSN 2079-8334. Світ медицини та біології. 2026. №1 (95). С. 113 – 117. Похилько В.І., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В., Давиденко А.В., Россоха З.І.

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра госпітальної педіатрії

Форма впровадження: Дані авторів впроваджені під час викладання наступних тем:

«Посиндромна терапія асфіксії. Респіраторна підтримка новонародженого. Корекція метаболічних порушень», «Алгоритм діагностики та тактика ведення пацієнта з патологією серцево-судинної системи, з вродженою вадою серця», «Порушення метаболізму у новонароджених. Гіпоглікемія, гіперглікемія, гіпокальціємія, гіперкальціємія та їх наслідки для новонароджених дітей»

Термін впровадження: лютий-травень 2026 р.

Зауваження, пропозиції: Включення викладеної у джерелі інформації до матеріалів лекційних та практичних занять зі здобувачами вищої освіти 5 курсу ОПП Медицина та ОПП Педіатрія та сприяє підвищенню рівня фахової підготовки з питань неонатології.

Відповідальні за впровадження: д.мед.н., професор Пашкова О.Є.

Обговорено і затверджено на засіданні кафедри госпітальної педіатрії, протокол № «2 від «20 лютого 2026 р.

Завідувач кафедри госпітальної педіатрії

Геннадій Леженко

" 15 " травня 2026р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор закладу вищої освіти з
науково-педагогічної роботи Полтавського
державного медичного
університету, професор

В.М. Дворник

20 26 р.

Акт впровадження

Назва пропозицій для впровадження: Вплив варіантів генів *VDR(rs731236)* та *NOS3(rs1143634)* на показники карідометаболічного профілю у новонароджених.

Установа, розробник, автор: Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії №1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Похилько В.І., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В., Давиденко А.В., Россоха З.І.

Джерело інформації: Вплив варіантів генів *VDR(rs731236)* та *NOS3(rs1143634)* на показники карідометаболічного профілю у новонароджених. ISSN 2079-8334. Світ медицини та біології. 2026. №1 (95). С. 113 – 117. Похилько В.І., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В., Давиденко А.В., Россоха З.І.

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра педіатрії №1 із неонатологією

Форма впровадження: Дані авторів впроваджені під час викладання наступних тем: «Посиндромна терапія асфіксії. Респіраторна підтримка новонародженого. Корекція метаболічних порушень», «Алгоритм діагностики та тактика ведення пацієнта з патологією серцево-судинної системи, з вродженою вадою серця», «Порушення метаболізму у новонароджених. Гіпоглікемія, гіперглікемія, гіпокальціємія, гіперкальціємія та їх наслідки для новонароджених дітей»

Термін впровадження: лютий-травень 2026 р.

Зауваження, пропозиції: Включення викладеної у джерелі інформації до матеріалів практичних та семінарських занять зі слухачами циклів тематичного удосконалення та спеціалізації з фаху «Неонатологія» сприяє підвищенню рівня фахової підготовки з питань неонатології.

Відповідальні за впровадження: к.мед.н. доц. Цвіренко С.М., к.мед.н. доц. Соловйова Г.О.

Обговорено і затверджено на засіданні кафедри педіатрії №1 із неонатологією, протокол № «13 від «20 лютого 2026 р.

Завідувач кафедри педіатрії №1
із неонатологією

" 28 " травня 20 26 р.

Світлана ЦВІРЕНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Полтавського державного медичного університету, професор

В.М. Дворник

20 26р.

Акт впровадження

Найменування пропозицій для впровадження: Вплив варіантів генів *VDR(rs731236)* та *NOS3(rs1143634)* на показники каріометаболічного профілю у новонароджених.

Установа-розробник: Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії №1 із неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Похилько В.І., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В., Давиденко А.В., Россоха З.І.

Джерело інформації: Вплив варіантів генів *VDR(rs731236)* та *NOS3(rs1143634)* на показники каріометаболічного профілю у новонароджених, ISSN 2079-8334. Світ медицини та біології. 2026. №1 (95). С. 113 – 117. Похилько В.І., Чернявська Ю.І., Яковенко О.В., Давиденко А.В., Россоха З.І.

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра педіатрії №1 із неонатологією

Форма впровадження: Дані авторів впроваджені під час викладання наступних тем:

«Асфіксія новонародженого», «Первинна реанімація новонароджених», «Хвороби органів дихання у новонароджених», «Фактори перинатального ризику. Формування патології у новонароджених. Вплив медикаментів на плід. Вади розвитку плода», «Патологія серцево-судинної системи у новонароджених»

Термін впровадження: лютий – травень 2026 р.

Зауваження, пропозиції: Включення викладеної у джерелі інформації до матеріалів лекційних та практичних занять зі здобувачами вищої освіти 5 курсу ОПП Медицина та ОПП Педіатрія та сприяє підвищенню рівня фахової підготовки з питань неонатології.

Відповідальні за впровадження: к.мед.н. доц. Цвіренко С.М., к.мед.н. доц. Фастовець М.М.

Обговорено і затверджено на засіданні кафедри педіатрії №1 із неонатологією, протокол № «13» від «20» лютого 2026 р.

Завідувач кафедри педіатрії №1
із неонатологією

" 28 " травня 2026р.

Світлана ЦВІРЕНКО



(11) 152681

(19) UA

(51) МПК (2023.01)
A61B 5/00

- (21) Номер заявки: **u 2022 03098**
- (22) Дата подання заявки: **25.08.2022**
- (24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **30.03.2023**
- (46) Дата публікації відомостей про державну реєстрацію та номер Бюлетеня: **29.03.2023, Бюл. № 13**

(72) Винахідники:
Похилько Валерій Іванович, UA,
Соловійова Галина Олексіївна, UA,
Адамчук Наталія Миколаївна, UA,
Цвіренко Світлана Миколаївна, UA,
Чернявська Юлія Ігорівна, UA,
Яковенко Оксана Володимирівна, UA

(73) Володілець:
Похилько Валерій Іванович, пров. Лермонтова, 4, кв. 22, м. Полтава, 36038, UA,
Соловійова Галина Олексіївна, вул. Героїв АТО, 126, кор. 1, кв. 163, м. Полтава, 36023, UA,
Адамчук Наталія Миколаївна, вул. Олени Пчілки, 48, кв. 34, м. Полтава, 36002, UA,
Цвіренко Світлана Миколаївна, вул. Алмазна, 3, кв. 52, м. Полтава, 36021, UA,
Чернявська Юлія Ігорівна, вул. Європейська, 24/42, кв. 22, м. Полтава, 36000, UA,
Яковенко Оксана Володимирівна, вул. Перспективна, 4, кв. 160, с. Розсошенці, Полтавський р-н, 37950, UA

(54) Назва корисної моделі:

МУЛЬТИМОДАЛЬНИЙ ВІЗУАЛЬНИЙ, ЦИФРОВО-АНАЛОГОВИЙ ПРИСТРІЙ НЕІНВАЗИВНОГО МОНІТОРИНГУ ПАЦІЄНТІВ ГРУП ВИСОКОГО РИЗИКУ

(57) Формула корисної моделі:

Мультимодальний візуальний, цифрово-аналоговий пристрій неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику, що містить багатоканальну систему реєстрації з ЕКГ-датчиками, елементами підсилення та обчислення сигналів, елементами живлення та стабілізації напруги, який відрізняється тим, що додатково містить датчик аЕЕГ та церебральної оксиметрії, що реєструє активність головного мозку з одного відведення від 3-х стандартних голчатих або гідрогелевих електродів (два з яких - в біпівісальній позиції, та один - в

(11) 152681

області переднього краю великого тім'ячка); датчик реопневмограми в одному відведенні з нижніх відділів обох легенів (по 1 електродові в V міжребер'ї по середньо-пахвовій лінії з обох сторін); датчик NIRS (близько-інфрачервона спектроскопія); датчик рухової активності (акселерометр) та модуль фіксації міміки, представлений IP-камерою з програмою розпізнавання облич, що передають електрофізіологічні сигнали на блок фільтрації та аналогової обробки з подальшим аналогово-цифровим перетворенням та надходженням на блоки передачі та збереження інформації.

(11) **152681**

(11) 152681

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ Державна організація «Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій» (УКРНОІВІ)
Цей паперовий документ ідентичний за документарною інформацією та реквізитами електронному документу з електронним підписом уповноваженої особи Державної організації «Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій». Паперовий документ містить 3 арк., які пронумеровані та прошиті металевими люверсами. Для доступу до електронного примірника цього документа з ідентифікатором 1764290323 необхідно: 1. Перейти за посиланням https://sis.ukrpatent.org. 2. Обрати пункт меню Сервіси – Отримати оригінал документу. 3. Вказати ідентифікатор електронного примірника цього документу та натиснути «Завантажити». Уповноважена особа УКРНОІВІ 29.03.2023  I.Є. Матусевич

УКРАЇНА



СВІДОЦТВО
про реєстрацію авторського права на твір

№ 97788

Науковий твір "Предиктори розвитку критичного стану у дітей із захворюваннями органів дихання при проведенні їм інтенсивної терапії"
(вид, назва твору)

Автор(и) Похилько Валерій Іванович, Ковальова Олена Михайлівна, Климчук Юлія Юрійвна, Муратова Оксана Володимирівна, Артёмова Наталія Сергіївна, Соловйова Галина Олексіївна
(повне ім'я, псевдонім (за наявності))

Дата реєстрації 03.06.2020

 Заступник Міністра розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України Д. О. Романович



ДК «Veridian» Зареєстровано 30.06.2020 в ДК

Реєстраційна картка технології (PKT)

5436. Державний реєстраційний номер: 0623U000148

5517. № Держреєстрації НДДКР: 0120U102856

5256. Особливі позначки: 5

9000. Походження технології: С

9159. Договір: Немає



Відомості про заявника технології

2459. Код ЄДРПОУ (або реєстраційний номер облікової картки платника податків для фізичних осіб): 2349104931

2151. Повне найменування юридичної особи (або П.І.Б.)

1 - українською мовою

Покилько Валерій Іванович

2 - англійською мовою

Pokhytro Valeriy

2358. Скорочене найменування юридичної особи:

2655. Місцезнаходження: пров. Лермонтова 4, кв. 22, м. Полтава, Полтавський р-н., Полтавська обл., 36038, Україна

2934. Телефон / Факс: 0532527939

2394. Адреса електронної пошти/веб-сайт: umsakafred@ukr.net

1333. Форма власності, сфера управління:

2459. Код ЄДРПОУ (або реєстраційний номер облікової картки платника податків для фізичних осіб): 2900314165

2151. Повне найменування юридичної особи (або П.І.Б.)

1 - українською мовою

Соловйова Галина Олексіївна

2 - англійською мовою

Soloviova Halyna

2358. Скорочене найменування юридичної особи:

2655. Місцезнаходження: вул. Героїв АТО 126, кор. 1, кв. 163, м. Полтава, Полтавський р-н., Полтавська обл., 36023, Україна

2934. Телефон / Факс: 0532630229

2394. Адреса електронної пошти/веб-сайт: umsakafred@ukr.net

1333. Форма власності, сфера управління:

2459. Код ЄДРПОУ (або реєстраційний номер облікової картки платника податків для фізичних осіб): 3038808085

2151. Повне найменування юридичної особи (або П.І.Б.)

1 - українською мовою

Адамчук Наталія Миколаївна

2 - англійською мовою

Adamchuk Nataliia

2358. Скорочене найменування юридичної особи:

2655. Місцезнаходження: вул. Освітня 6, кв. 47, м. Полтава, Полтавський р-н., Полтавська обл., 36021, Україна

2934. Телефон / Факс: 0532630229

2394. Адреса електронної пошти/веб-сайт: umsakafred@ukr.net

1333. Форма власності, сфера управління:

2459. Код ЄДРПОУ (або реєстраційний номер облікової картки платника податків для фізичних осіб): 2417905161

2151. Повне найменування юридичної особи (або П.І.Б.)

1 - українською мовою

Цвіренко Світлана Миколаївна

2 - англійською мовою

Tsvirenko Svitlana

2358. Скорочене найменування юридичної особи:

2655. Місцезнаходження: вул. Алмазна 3, кв. 52, м. Полтава, Полтавський р-н., Полтавська обл., 36021, Україна

2934. Телефон / Факс: 0532687428

2394. Адреса електронної пошти/веб-сайт: umsakafred@ukr.net

1333. Форма власності, сфера управління:

2459. Код ЄДРПОУ (або реєстраційний номер облікової картки платника податків для фізичних осіб): 3047315387

2151. Повне найменування юридичної особи (або П.І.Б.)

1 - українською мовою

Чернявська Юлія Ігорівна

2 - англійською мовою

Cherniavska Yuliia

2358. Скорочене найменування юридичної особи:

2655. Місцезнаходження: вул. Європейська 24/42, кв. 22, м. Полтава, Полтавський р-н., Полтавська обл., 36000, Україна

2934. Телефон / Факс: 0532527939

2394. Адреса електронної пошти/веб-сайт: umsakafred@ukr.net

1333. Форма власності, сфера управління:

2459. Код ЄДРПОУ (або реєстраційний номер облікової картки платника податків для фізичних осіб): 3271201521

2151. Повне найменування юридичної особи (або П.І.Б.)

1 - українською мовою

Яковенко Оксана Володимирівна

2 - англійською мовою

Yakovenko Oksana

2358. Скорочене найменування юридичної особи:

2655. Місцезнаходження: вул. Перспективна, 4, кв. 160, с. Розсошенці, Полтавський р-н., Полтавська обл., 37950, Україна

2934. Телефон / Факс: 0532687428

2394. Адреса електронної пошти/веб-сайт: umsakafped@ukr.net

1333. Форма власності, сфера управління:

Відомості про власника технології

2458. Код ЄДРПОУ (або реєстраційний номер облікової картки платника податків для фізичних осіб): 43937407

2152. Повне найменування юридичної особи (або П.І.Б.)

1 - українською мовою

Полтавський державний медичний університет

3 - англійською мовою

Poltava State Medical University

2360. Скорочене найменування юридичної особи: ПДМУ

2656. Місцезнаходження: вул. Шевченко, буд. 23, м. Полтава, Полтавський р-н., Полтавська обл., 36011, Україна

2935. Телефон / Факс: 380532602051; 380532227821

2395. Адреса електронної пошти/веб-сайт: mail@umsa.edu.ua; https://www.pdmu.edu.ua

1332. Форма власності, сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Джерела, напрями та обсяги фінансування

7700. КПКВК: не застосовується

7201. Напрямок фінансування: 2.2 - прикладні дослідження і розробки

Код джерела фінансування	Обсяг фінансування, тис. грн.
7704	5,00

Терміни виконання роботи

7553. Початок виконання НДДКР: 01.2020

7362. Закінчення виконання НДДКР: 12.2024

Відомості про технологію

9027. Назва технології

1 - українською мовою

Технологія мультимодального візуального цифро-аналогового пристрою неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику.

3 - англійською мовою

Technology of multimodal visual digital-analog device for non-invasive monitoring in patients of high risk groups.

9125.Опис технології

1. Мета, для досягнення якої розроблено чи придбано технологію

Полягає у створенні за допомогою мультисистемного скринінгу з часовою детермінацією патологічних станів порушень дихання, серцево-судинної, центральної та вегетативної нервової систем для поліпшення моніторингу пацієнтів у відділеннях інтенсивної терапії та веденню в критичних станах.

2. Основна суть технології

Суть технології базується на оптимізації неінвазивного спостереження за пацієнтами груп високого ризику для виявлення патологічних порушень органів та систем, вітальних функцій й персоналізації лікувальної тактики. Ефективність даного пристрою забезпечується за рахунок покращення діагностики апное з порушеннями серцевого ритму та провідності або аномальної активності головного мозку в тому числі, виявленню субклінічних судом, їх фіксації мультимодальною, цифро-аналоговою системою моніторингу.

3. Анотований зміст

Запропоновано новий метод мультисистемного скринінгу діагностики порушень дихання, серцево-судинної системи, центральної та вегетативної нервової системи, що дозволяє здійснювати неінвазивний моніторинг порушень вітальних функцій у пацієнтів груп високого ризику.

4. Проблеми, які технологія дає змогу вирішувати

Запропонована технологія діагностики дозволяє збільшити ефективність візуальної діагностики порушень дихання, серцево-судинної системи, центральної та вегетативної нервової системи за допомогою мультисистемного скринінгу з часовою детермінацією патологічних станів у пацієнтів груп високого ризику, яка дозволяє оптимізувати персоналізовані підходи до лікувальної тактики.

5. Ознаки новизни технології

Вперше з використанням даної технології, що забезпечує мультисистемний підхід оцінки діяльності органів і систем у дітей, покращено діагностику апное з порушеннями серцевого ритму й провідності, оцінки аномальної активності головного мозку, в тому числі субклінічних судом у пацієнтів груп високого ризику з використанням безпечної методики мультимодального неінвазивного тривалого моніторингу із часовою детермінацією патологічних станів та використання (ІР-камер).

6. Складові технології

Мультимодальний візуальний моніторинг дає можливість провести диференційну діагностику апное з порушеннями серцевого ритму та провідності або аномальної (судомної) активності головного мозку, в тому числі наявності субклінічних судом у пацієнтів груп високого ризику з використанням безпечної та неінвазивної методики аналізу трендів сумарної біоелектричної активності різноманітних біологічних структур організму дитини за рахунок мультисистемного тривалого спостереження з часовою детермінацією патологічних станів (синхронізованого в часовому полі моніторингу), які фіксуються за допомогою мультимодального візуального (ІР-камер), цифро-аналогового неінвазивного монітора.

Опис технології англійською мовою

Multimodal visual digital-analog device for non-invasive monitoring in patients of high-risk groups, which includes a multichannel system of registration with ECG sensors, elements of signals strengthening and calculating, power supplies and elements of voltage stabilization, which is distinguished by the fact that it additionally includes a sensor for aEEG and cerebral oximetry for the registration of the brain activity from one lead consisting of 3 standard needle or hydrogel electrodes (two of which are in the biparietal position and one in the region of the front edge of the large fontanelle); reopneumogram sensor in one lead from the lower parts of both lungs (1 electrode each in the 5th intercostal space along the mid-axillary line on both sides); NIRS sensor (near-infrared spectroscopy); the motor activity sensor (accelerometer) and facial expression capture module is represented by an IP camera with a face recognition program that transmits electrophysiological signals.

9127. Технічні характеристики

Мультимодальний візуальний цифро-аналоговий пристрій неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику, що включає багатоканальну систему реєстрації з ЕКГ датчиками, елементами підсилення та обчислення сигналів, живлення та стабілізації напруги, блоків передачі й збереження інформації, аналогово-цифрової обробки та перетворення, які

реєструють активність головного мозку, показники реопневмограми, NIRS (близько-інфрачервоної спектроскопії), рухової активності (акселерометра), а також модуль фіксації міміки (ІР-камери з програмою розпізнавання обличчя).

9128. Техніко-економічний чи соціальний ефект

Досягається підвищення ефективності діагностики електричної нестабільності міокарду у передчасно народжених дітей з гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС на 25%, що має провідну позицію в попередженні реалізації загрозливих життю шлуночкових аритмій і розвитку раптової серцевої смерті.

5490. Об'єкти інтелектуальної власності

Деклараційний патент на корисну модель №152681 України, МПК А61В 5/00 (2023.01). Мультиmodalний візуальний цифро-аналоговий пристрій неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику /Поخیлюк В.І., Соловйова Г.О., Адамчук Н. М., Цвіренко С.М., Чернівська Ю.І., Яковенко О.В. - № u2022 03098; Заяв. 25.08.2022. Опубл. 29.03.2023, Бюл. № 13.

9156. Основні переваги порівняно з існуючими технологіями

Неінвазивність, безпечність, покращення якості візуальної діагностики порушень дихання, серцево-судинної системи, центральної та вегетативної нервової системи з часовою детермінацією патологічних станів у пацієнтів груп високого ризику на 25%, підвищення точності діагностичної оцінки виявлених змін до 88% та оптимізація персоналізованого підходу до лікувальної тактики.

9155. Галузь застосування

Медицина, неонатологія

9158. Інформація щодо потенційних ринків збуту технології

Лікувальні заклади України

9160. Інформація щодо потенційних ринків збуту продукції, виробленої з використанням технології

Лікувальні заклади України

9157. Ступінь відпрацювання технології

- якщо технологічну документацію розроблено за результатами попередніх випробувань дослідного зразка - 9157/О
- 9157/TRL5 - перевірено прототип в робочому середовищі користувача, технологію перевірено у відповідному робочому середовищі (на виробництві)

5535. Умови поширення в Україні

53 - за договірною ціною

5211. Умови передачі зарубіжним країнам

63 - за договірною ціною

6012. Орієнтовна вартість технології та витрат на впровадження: 5 тис. грн.

6013. Особливі умови впровадження технології

Немає

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
 НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
 Державне некомерційне підприємство «Центр тестування професійної
 компетентності фахівців з вищою освітою напрямів підготовки
 «Медицина» і «Фармація» при Міністерстві охорони здоров'я
 України»
 (ДНП «Центр тестування»)



ПОГОДЖЕНО
 Віце-президент
 Національної академії медичних
 наук України

Володимир КОВАЛЕНКО
 «14» жовтня 2024 р.

ЗАТВЕРДЖЕНО
 Перший заступник
 Міністра охорони здоров'я
 України



Сергій ДУБРОВ
 «14» жовтня 2024 р.

П Е Р Е Л І К

наукової (науково-технічної) продукції, призначеної
 для впровадження досягнень медичної науки у сферу
 охорони здоров'я
 (Випуск 10)

Київ – 2024

Реєстр № 25/10/24

1. МУЛЬТИМОДАЛЬНИЙ ВІЗУАЛЬНИЙ, ЦИФРО-АНАЛОГОВИЙ ПРИСТРІЙ НЕІНВАЗИВНОГО МОНІТОРИНГУ ПАЦІЄНТІВ ГРУП ВИСОКОГО РИЗИКУ

2. НДР «Робота є фрагментом науково-дослідної тематики кафедри педіатрії № 1 із неонатологією Полтавського державного медичного університету «Розробити клініко-лабораторні критерії, методи прогнозування та запобігання метаболічних порушень у дітей раннього віку», номер державної реєстрації: 0120U102856.

3. Педіатрія.

4. 2+; С.

5. Деклараційний патент на корисну модель №152681 України, МПК А61В 5/00 (2023.01). Мультимодальний візуальний, цифрово-аналоговий пристрій неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику /Похилько В. І., Соловйова Г. О., Адамчук Н. М., Цвіренко С. М., Чернявська Ю. І., Яковенко О. В. – № u2022 03098; Заяв. 25.08.2022. Опубл. 29.03.2023, Бюл. № 13.

6. Немає.

7. Запропонований мультимодальний візуальний, цифрово-аналоговий пристрій неінвазивного моніторингу відноситься до галузі медицини, зокрема, до педіатрії та дозволяє об'єктивізувати причини ініціації порушень дихання, серцево-судинної системи, центральної та вегетативної нервової системи за допомоги мультисистемного скринінгу з часовою детермінацією патологічних станів. Поставлена задача вирішується створенням мультимодального візуального, цифрово-аналогового пристрою неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику який включає багатоканальну систему реєстрації з ЕКГ датчиками, елементами підсилення та обчислення сигналів, елементів живлення та стабілізації напруги, який відрізняється тим, що додатково включає в себе датчик аЕЕГ та церебральної оксиметрії, що реєструє активність головного мозку з одного відведення від 3-х стандартних голчатих або гідрогелевих електродів (два з яких в біпаріетальній позиції та один в області переднього краю великого тім'ячка); датчик реопневмограми в одному відведенні з нижніх відділів обох легенів (по 1 електродові в V міжребер'ї по середньо-пахвовій лінії з обох сторін); датчик NIRS (близько-інфрачервона спектроскопія); датчик рухової активності (акселерометр) та модуль фіксації міміки представлений ІР-камерою з програмою розпізнавання облич що передають електрофізіологічні сигнали на блок фільтрації та аналогової обробки з подальшим аналогово-цифровим перетворенням та надходженням на блоки передачі та збереження інформації. Робота даного пристрою базується на фіксації комплексу показників патерну дихання, біоелектричної активності серця і головного мозку, спектроскопії у близько-інфрачервоному діапазоні (близько-інфрачервона спектроскопія,

церебральна оксиметрія, near-infrared spectroscopy, NIRS), рухової активності, яка базується на одночасному аналізі апное, порушень серцевого ритму (провідності), з показників фонові електрокортикальної активності головного мозку й перфузії головного мозку та відрізняється тим, що за допомогою запропонованого пристрою проводиться Холтерівський моніторинг ЕКГ, реопневмограми (РПГ), амплітудно-інтегральної електроенцефалограми (аЕЕГ) та моніторинг з використанням багатоканальної системи реєстрації ЕКГ із каналом реопневмограми, монітора церебральних функцій з близько-інфрачервоною спектроскопією впродовж доби в фізіологічних умовах, не створюючи додаткових навантажень на пацієнта за допомогою електродів, які безпосередньо фіксуються на грудній клітці, кінцівках та голові новонародженої дитини.

8. Створений цифрово-аналоговий пристрій дозволяє об'єктивізувати причини ініціації порушень дихання, серцево-судинної системи, центральної та вегетативної нервової системи за допомогою мультисистемного скринінгу з часовою детермінацією патологічних станів. В основу запропонованого монітора покладена задача оптимізації неінвазивного спостереження за пацієнтами груп високого ризику з метою виявлення патологічних порушень органів та систем, вітальних функцій та персоналізації лікувальної тактики. Підтвердження ефективності даного пристрою здійснюється за рахунок покращення діагностики апное з порушеннями серцевого ритму та провідності або аномальною активністю головного мозку, в тому числі субклінічних судом у пацієнтів груп високого ризику з використанням безпечної методики мультимодального неінвазивного, тривалого моніторингу з часовою детермінацією патологічних станів. Запропонована діагностична методика була використана у 21 новонародженого які знаходились на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії та постінтенсивного спостереження з метою ранньої диференціальної діагностики порушень вітальних функцій, неінвазивного, тривалого моніторингу. Ускладнень при використанні даного мультимодального візуального, цифрово-аналогового пристрою неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику не відмічалось.

9. Мультимодальний візуальний, цифрово-аналоговий пристрій неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику, що включає багатоканальну систему реєстрації з ЕКГ датчиками, елементами підсилення та обчислення сигналів, живлення та стабілізації напруги, блоків передачі й збереження інформації, аналогово-цифрової обробки та перетворення, які реєструють активність головного мозку, показники реопневмограми, NIRS (близько-інфрачервоної спектроскопії), рухової активності (акселерометра), а також модуля фіксації міміки (ІР-камери з програмою розпізнавання облич).

10. Об'єктивізація причини ініціації порушень дихання, серцево-судинної системи, центральної та вегетативної нервової системи з часовою детермінацією патологічних станів.

11. Немає.

12. Ускладнення відсутні при використанні запропонованої мультимодального візуального, цифрово-аналогового пристрою неінвазивного моніторингу пацієнтів груп високого ризику.

13. Полтавський державний медичний університет.

14. Немає.

15. Д. мед. н., проф. Похилько В. І., к. мед. н., доцент Соловійова Г. О., к. мед. н., асистент Адамчук Н. М., к. мед. н., доцент Цвіренко С. М., к. мед. н., доцент Чернявська Ю. І., Яковенко О. В.

Контактна особа: Похилько В. І., +380 675307770.

Реєстр № 26/10/24

1. ПЕРІОПЕРАЦІЙНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ У ПАЦІЄНТІВ З ВТОРИННИМ ГІПЕРПАРАТИРЕОЗОМ

2. НДР «Оптимізація хірургічного лікування хворих за мультимодальною програмою швидкого відновлення на основі удосконалення малоінвазивних оперативних втручань, зокрема із застосуванням нанобіосенсорних технологій та анестезіологічного забезпечення», номер державної реєстрації: 0122U000233.

3. Анестезіологія, хірургія.

4. 2+; С.

5. Пат. 141889 Україна, МПК А61В5/083 (2006.01). Спосіб періопераційного енергомоніторингу пацієнтів / Денисенко А. І., Черній В. І.; заявник і патентовласник Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами. – у 2019 11465; заявл. 27.11.2019; на друк. 27.04.2020, Бюл. № 8.

6. Немає.

7. Нововведення стосується періопераційного менеджменту пацієнтів з вторинним гіперпаратиреозом (ВГПТ) на тлі термінальної стадії хронічної ниркової недостатності та програмного гемодіалізу, з використанням персоніфікованого періопераційного енергомоніторингу, який включає в себе визначення, індексу поточного метаболізму (Metabolic Rate Index, MRI, кал×хв -1 ×м -2), його співвідношення до вихідних значень, індивідуальних рівнів базального метаболізму (Basal Metabolic Rate Index, BMRI, кал×хв - 1 ×м -2), тобто належного індивідуального метаболізму, необхідного для підтримки життєво важливих функцій в організмі пацієнта в стані спокою, цільових значень метаболізму (Target Metabolic Rate Index, TMRI, кал×хв -1 ×м -2) та ступеня порушення метаболізму (Metabolic Disorder, MD, %), що визначаються наступним чином:

$(1,157 \times RQ + 4,037) / S$

де, 0,863 – коефіцієнт перетворення значень із системи STPD до системи BTPS (Jeretin N. et al., 1971);

S – площа тіла (м²), яка розраховується по формулі Mosteller R. D. (1987p.);