

© 2024 by the author(s).

This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**How to cite / Як цитувати статтю:** Reznynchenko Yu, Reznynchenko G, Smiian K, Mykhalchuk O. The role of intrauterine antigen exposure in the morphogenesis of cerebral blood vessels. *East Ukr Med J.* 2024;12(3):567-577  
**DOI:** [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(3\):567-577](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(3):567-577)

## ABSTRACT

**Yuriy Reznynchenko**

<https://orcid.org/0000-0003-1534-0326>

Department of Hospital Pediatrics,  
Zaporizhzhia State Medical and  
Pharmaceutical University,  
Zaporizhzhia, Ukraine

**Galyna Reznynchenko**

<https://orcid.org/0000-0002-5721-622X>

Department of Obstetrics, Gynecology,  
and Reproductive Medicine,  
Zaporizhzhia State Medical and  
Pharmaceutical University,  
Zaporizhzhia, Ukraine

**Kateryna Smiian**

<https://orcid.org/0000-0002-8030-6418>

Department of Pediatrics, Sumy State  
University, Sumy, Ukraine

**Oleksandr Mykhalchuk**

Radiology Department, Zaporizhzhia  
Regional Clinical Children's Hospital,  
Zaporizhzhia, Ukraine

## THE ROLE OF INTRAUTERINE ANTIGEN EXPOSURE IN THE MORPHOGENESIS OF CEREBRAL BLOOD VESSELS

**Introduction.** The state of cerebral vessels in children of the first year of life with congenital toxoplasmosis, both active and without signs of activity (as models of antenatal antigenic exposure), was considered. The patients were born to mothers whose pregnancy proceeded with mild preeclampsia and perinatal damage to the nervous system. The features of the morphogenesis of the brain vessels of rats after exposure to antigens in the antenatal period were experimentally investigated.

**Materials and Methods.** 119 children of the first year of life were examined. 43 patients with toxoplasmosis, 25 children from women whose pregnancy was complicated by mild preeclampsia, and 28 children with perinatal lesions of the nervous system of hypoxic-ischemic genesis due to antenatal hypoxia of the fetus. The comparison group consisted of 23 healthy children with an uncomplicated antenatal history. Experimental study of the morphogenesis of brain vessels of Wistar rats after intrauterine administration of antigens according to the method of M.A. Voloshin.

**Results.** At 1–2 and 7–8 months of life, in children with antigenic antenatal exposure and perinatal lesions of the nervous system of hypoxic-ischemic genesis, blood flow disorders in the anterior cerebral arteries, vessels of the nail bed, manifestations of endothelial dysfunction and impaired function of the sympathoadrenal system were detected. In the experiment, after the intrauterine introduction of antigens of various nature, an increase in the proportion of the connective tissue component in blood vessels was established, and a significant decrease in the ratio of muscle and connective tissue components from the 1st to the 60th day of postnatal development. Changes in indicators of carbohydrate metabolism and a decrease in glycogen in the anterior cerebral artery of rats 1–60 days of life with antigenic antenatal exposure indicate long-term changes in metabolic disorders of carbohydrate

metabolism in the anterior cerebral arteries. By extrapolating the results obtained in the experiment on rats, it is possible to predict metabolic disorders in the vessels of people of the appropriate age, which to a certain extent explains the ultrasound and biomicroscopic changes in vessels, endothelial dysfunction detected in children with antigenic antenatal stimulation at 1–2 and 7–8 months of life.

**Conclusions.** The identified features indicate a change in the morphogenesis of brain vessels after antenatal antigenic exposure and are the background for the formation of central nervous system pathology in children.

**Keywords:** brain, blood vessels, endothelial dysfunction, morphogenesis, children, congenital toxoplasmosis, preeclampsia, rats.

**Corresponding author:** Kateryna Smiian, Department of Pediatrics, Sumy State University, Sumy, Ukraine

e-mail: [md.smiyan@gmail.com](mailto:md.smiyan@gmail.com)

## РЕЗЮМЕ

**Юрій Резніченко**

<https://orcid.org/0000-0003-1534-0326>

кафедра госпітальної педіатрії,  
Запорізький державного медико-  
фармацевтичний університет,  
м. Запоріжжя, Україна

**Галина Резніченко**

<https://orcid.org/0000-0002-5721-622X>

кафедра акушерства, гінекології та  
репродуктивної медицини,  
Запорізький державного медико-  
фармацевтичний університет,  
м. Запоріжжя, Україна

**Катерина Сміян**

<https://orcid.org/0000-0002-8030-6418>

кафедра педіатрії, Сумський  
державний університет, м. Суми,  
Україна

**Олександр Міхальчук**

Рентгенологічне відділення,  
Запорізька обласна клінічна дитяча  
лікарня, м. Запоріжжя, Україна

## РОЛЬ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО АНТИГЕННОГО ВПЛИВУ У МОРФОГЕНЕЗІ СУДИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ

**Вступ.** Розглянуто стан судин головного мозку у дітей першого року життя з вродженим токсоплазмозом як активного, так і без ознак активності (як моделі антенатального антигенного впливу). Хворі були народженні від матерів, вагітність яких перебігала з прееклампсією легкого ступеня, перинатальними ураженнями нервової системи. Експериментально дослідили особливості морфогенезу судин головного мозку щурів після впливу антигенів в антенатальному періоді.

**Матеріал і методи.** Обстежено 119 дітей першого року життя. 43 пацієнта з токсоплазмозом, 25 дітей від жінок, вагітність у яких ускладнилась прееклампсією легкого ступеня та 28 дітей з перинатальними ураженнями нервової системи гіпоксично-ішемічного генезу внаслідок антенатальної гіпоксії плоду. У групу порівняння ввійшло 23 здорових дітей з необтяжливими антенатальним анамнезом. Проведено експериментальне дослідження морфогенезу судин головного мозку щурів лінії Вістар після внутрішньоутробного введення антигенів методом М. А. Волошина.

**Результати.** Виявлено на 1–2 та 7–8 місяцях життя у дітей з антигенним антенатальним впливом та перинатальними ураженнями нервової системи гіпоксично-ішемічного генезу порушення кровоплину в передніх мозкових артеріях, судинах нігтьового ложа, прояви ендотеліальної дисфункції та порушення функції симпатoadреналової системи. В експерименті після внутрішньоутробного введення антигенів різної природи встановлено підвищення частки, що займається в судинах сполучнотканинним компонентом, і достовірне зниження співвідношення м'язового і сполучнотканинних компонентів з 1-ї по 60-ту добу постнатального розвитку. Зміни показників вуглеводного обміну та зменшення глікогену в передній мозковій артерії щурів 1–60 дня життя з антигенним антенатальним впливом говорять про тривалі зміни метаболічних порушень вуглеводного обміну в передніх мозкових артеріях. Екстраполюючи отримані в експерименті на щурах результати, можна передбачити і метаболічні порушення в судинах людей відповідного віку, що в

певній мірі, пояснює виявлені у дітей з антигенним антенатальним стимулюванням на 1–2 та 7–8 місяцях життя УЗД та біомікроскопічні зміни судин, ендотеліальну дисфункцію.

**Висновки.** Виявлені особливості свідчать про зміну морфогенезу судин головного мозку після антенатального антигенного впливу і є фоном формування патології центральної нервової системи у дітей.

**Ключові слова:** головний мозок, судини, ендотеліальна дисфункція, морфогенез, діти, вроджений токсоплазмоз, прееклампсія, щури.

*Автор, відповідальний за листування: Катерина Сміян, кафедра педіатрії, Сумський державний університет, м. Суми, Україна  
e-mail: [md.smivan@gmail.com](mailto:md.smivan@gmail.com)*

## INTRODUCTION / ВСТУП

На сьогодні в Україні відзначається висока частота перинатальних уражень нервової системи, що є причиною органічних уражень і високої інвалідизації дітей [1, 2]. У світі також зростає патологія нервової системи новонароджених [3], особливо інфекційного генезу [4, 5] і мають місце часті органічні ураження нервової системи [6, 7]. Водночас залишається високою частота патологічного перебігу вагітності і внутрішньоутробних інфекцій різного походження, що супроводжуються порушенням функції плаценти та проникненням чужорідних антигенів до плода [8, 9, 10].

Відомо, що неврологічна патологія може формуватися на тлі структурних змін ЦНС в період внутрішньоутробного розвитку, патологія антенатального періоду має негативні наслідки для здоров'я протягом життя [11, 12]. Експериментально встановлено, що внутрішньоутробне проникнення антигенів прискорює міграцію імунологічно незрілих лімфоцитів з тимусу на периферію. Ці лімфоцити впливають на розвиток морфологічних одиниць у різних внутрішніх органах, таких як печінка, серце, селезінка, яєчка і нирки [13, 14, 15].

Проте, особливості морфогенезу судин головного мозку, які забезпечують розвиток та функціонування мозку, досі не вивчалися [16, 17, 18].

Мета дослідження – охарактеризувати стан функціонування артерій головного мозку у дітей першого року життя та особливості морфогенезу судин головного мозку у експериментальних тварин (щури) після антигенного впливу в антенатальному періоді.

### Матеріали та методи дослідження

Як модель антенатального антигенного впливу у дітей було вивчено вроджений токсоплазмоз як

захворювання, що супроводжується проникненням до плоду чужорідних інфекційних та неінфекційних антигенів внаслідок порушення бар'єрної функції плаценти. Було обстежено 119 дітей першого року життя. Серед них 24 дитини мали активний токсоплазменний процес, але без вроджених вад та без активності токсоплазменного процесу (група I). 19 пацієнтів мали вроджений токсоплазмоз без вроджених вад та активності токсоплазменного процесу (група II). 25 дітей від жінок, що мали прееклампсію легкого ступеня під час вагітності, яка могла супроводжуватися порушенням фетоплацентарного бар'єру і проникненням різноманітних антигенів до плоду (група III). 28 малюків мали перинатальні ураження нервової системи гіпоксично-ішемічного генезу внаслідок антенатальної гіпоксії плоду (група IV). Контрольна група (група V) включала 23 здорових дітей з не обтяженим антенатальним анамнезом.

Доплерографія судин головного мозку виконувалася на ультразвуковому апараті Toshiba Xario 100 з секторним фазованим датчиком 5S2. Кровотік головного мозку визначали в передніх мозкових артеріях, його характеризували за максимальною та середньою швидкостями кровотоку, індексами пульс-активності та резистентності.

Стан мікроциркуляції шкіри визначали за допомогою біомікроскопії кровоносних судин нігтьового ложа четвертого пальця лівої руки. Біомікроскопія проводилася за допомогою мікроскопа біологічного МБР-1. У ході дослідження було проведено визначення кількості функціонуючих капілярів (на 1 мм<sup>2</sup>) і наявності порушень мікроциркуляції (судинних, внутрішньо-судинних і позасудинних).

Визначення стабільних метаболітів оксиду азоту (NO) в крові проводили за методикою Грісса

спектрофотометричним методом, активність синтази оксиду азоту (NOS) визначали спектрофотометричним методом [19]. Катехоламіндепонуюча та інсуліндепонуюча функція еритроцитів визначались цитохімічним методом в мазках крові за методиками Г.І. Мардар і Д.П. Кладієнко (1986), Л.І. Сандуляк (1976) [20].

Для розкриття механізмів формування змін судинної системи головного мозку в дітей з патологією антенатального періоду і внутрішньоутробними інфекціями на другому етапі було проведено експериментальне дослідження морфогенезу судин головного мозку під впливом антигенного навантаження в фетальному періоді. З урахуванням неможливості дослідження морфогенезу судин головного мозку у дітей з антенатальним антигенним впливом було проведено анатоно-експериментальне дослідження, об'єктом якого послужили передні мозкові артерії білих щурів лінії Вістар. На 1, 7, 14, 30, 45 та 60 добу постнатального розвитку в 4 групах: I — інтактні, шурам II та III групи на 18-ту добу вагітності внутрішньооплідно вводилися антигени за методом Н.А. Волошина [21]: у II групі – імуноглобулін людський для внутрішньом'язового введення, у III групі – спліт-вакцина ваксигрип інактивована; у IV групі (контрольній) у ті ж терміни внутрішньооплідно вводився розчин хлориду натрію 0,9%. Експерименти проводили відповідно до дотримання міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів або інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986) та Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006.

У гістологічних зрізах судин (забарвлення гематоксиліном та еозином) підраховували частку структурних компонентів судин (зовнішня оболонка, м'язовий компонент середньої оболонки, сполучна тканина середньої оболонки, внутрішня оболонка) за допомогою візуального методу обліку морфологічних структур.

Проведено гістохімічне дослідження вуглеводного обміну після постановки ШІК-реакції з контрольною обробкою препаратів амілазою на 1, 7, 14 та 60 добу з напівкількісним визначенням вмісту глікопротеїдів та глікогену в зрізах передньомозкових судин.

Статистична обробка матеріалу проводилася на персональному комп'ютері за допомогою пакетів програми Microsoft Excel XP з підрахунком середніх значень, помилок репрезентативності абсолютних та відносних показників, t-критерію достовірності. Результати вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

#### Результати дослідження та їх обговорення

У групах пацієнтів з наявністю токсоплазмозу (як активного, так і без ознак активності), у дітей від матерів, вагітність яких перебігала з прееклампсією легкого ступеня та малюків з наслідками перинатальних уражень нервової системи за даними доплерографії судин головного мозку (табл.1) в 1-місячному віці відзначаються різноманітні порушення кровоплину в передніх мозкових артеріях в порівнянні з групою здорових дітей. У хворих дітей визначались зниження максимальної та середньої швидкості кровоплину, зростання індексу пульс-активності та індексу резистентності. Причому, найбільші відхилення зазначених показників отримані в групі дітей з активним токсоплазмозом.

**Таблиця 1 – Характеристика кровоплину дітей віком 1-2 міс ,  $M \pm m$**

Показники, одиниці вимірювання	Група I	Група II	Група III	Група IV	Група V
Максимальна швидкість, см/с ( $M \pm m$ )	43,2 $\pm$ 2,8*	46,5 $\pm$ 2,4*	48,0 $\pm$ 2,5	50,6 $\pm$ 2,5	54,3 $\pm$ 2,3
Середня швидкість, см/с ( $M \pm m$ )	16,9 $\pm$ 1,3*	18,9 $\pm$ 1,2*	19,4 $\pm$ 1,2*	20,2 $\pm$ 1,1*	23,7 $\pm$ 1,0
Індекс пульс-активності, у.о ( $M \pm m$ )	0,90 $\pm$ 0,03*	0,88 $\pm$ 0,03*	0,89 $\pm$ 0,03*	0,85 $\pm$ 0,03	0,80 $\pm$ 0,02
Індекс резистентності, у.о. ( $M \pm m$ )	0,76 $\pm$ 0,04*	0,74 $\pm$ 0,03*	0,74 $\pm$ 0,03*	0,68 $\pm$ 0,02	0,65 $\pm$ 0,02
Кількість функціонуючих капілярів на 1 мм <sup>3</sup> ( $M \pm m$ )	31,4 $\pm$ 1,2*	33,1 $\pm$ 1,3*	35,7 $\pm$ 1,4*	34,9 $\pm$ 1,2*	39,7 $\pm$ 1,3

При аналізі біомікроскопії кровоносних судин нігтьового ложа в 1-місячних дітей були виявлені відхилення в дослідних групах, у порівнянні з групою здорових (табл.1). Не простежувалось достовірної різниці по відсотку порушень мікроциркуляції, судинним порушенням, внутрішньосудинним та позасудинним змінам у порівнянні з групою здорових дітей, але спостерігалось збільшення їх частоти в 1,5-2 рази. Статистично значима відмінність була встановлена по кількості функціонуючих капілярів між досліджуваними та контрольною групами. Це свідчить, що в групах дітей з токсоплазмозом, наслідками перинатальних уражень нервової системи та обтяженим антенатальним анамнезом відзначається погіршення як мозкового, так і загального периферійного кровообігу.

Таким чином, отримані результати свідчать про розвиток порушень мозкового та периферійного кровообігу у дітей в 1-місячному віці внаслідок впливу інфекційних та неінфекційних антигенів, гіпоксичного ураження в анте- та інтранатальному періодах.

Динамічне спостереження кровообігу передньої мозкової артерії у дітей дослідних груп у віці 7–8

місяців (табл. 2) показало наявність аналогічних змін кровообігу в усіх дослідних групах аналогічні порушенням у дітей в одномісячному віці: зменшення максимальної й середньої швидкості, підвищення індексу пульс-активності та резистентності. Слід зазначити, що різниця між показниками мала достовірний характер не у всіх дослідних групах, у порівнянні з контрольною, але тенденція змін та наявність статистично достовірної різниці між окремими показниками чітко вказувала на наявність патологічних змін кровообігу. У дітей у віці 7–8 місяців за даними біомікроскопії кровоносних судин нігтьового ложа в дослідних групах не було отримано статистично достовірної різниці між частотою порушень периферійного кровообігу в порівнянні з контрольною групою. Проте, наявність статистично достовірного зменшення кількості функціонуючих капілярів у обстежених групах хворих дітей в порівнянні зі здоровими малюками контрольної групи дозволяють стверджувати про наявність патологічного периферійного кровообігу в цих дітей в 7–8 місячному віці, що має тривалий характер.

**Таблиця 2 – Характеристика кровообігу дітей 7-8 місячного віку,  $M \pm m$**

Показники, одиниці вимірювання	Група I	Група II	Група III	Група IV	Група V
Максимальна швидкість, см/с ( $M \pm m$ )	55,3 $\pm$ 2,7*	58,2 $\pm$ 2,5	58,7 $\pm$ 2,8	61,2 $\pm$ 2,7	65,5 $\pm$ 2,6
Середня швидкість, см/с ( $M \pm m$ )	24,4 $\pm$ 1,4*	25,8 $\pm$ 1,4*	26,8 $\pm$ 1,1*	28,5 $\pm$ 1,2	30,4 $\pm$ 1,2
Індекс пульс-активності, у.о ( $M \pm m$ )	1,26 $\pm$ 0,04*	1,20 $\pm$ 0,03*	1,23 $\pm$ 0,04*	1,12 $\pm$ 0,04	1,08 $\pm$ 0,03
Індекс резистентності, у.о. ( $M \pm m$ )	0,73 $\pm$ 0,03*	0,72 $\pm$ 0,03*	0,70 $\pm$ 0,03*	0,64 $\pm$ 0,02	0,61 $\pm$ 0,02
Кількість функціонуючих капілярів на 1 мм <sup>3</sup> ( $M \pm m$ )	34,2 $\pm$ 1,3*	36,4 $\pm$ 1,4*	38,0 $\pm$ 1,5*	38,4 $\pm$ 1,1*	42,6 $\pm$ 1,4

Заслужують на увагу результати аналізу проявів ендотеліальної дисфункції, при якому виявлено достовірне підвищення рівня метаболітів NO в сироватці крові хворих дітей усіх груп у віці 1 місяць, у порівнянні з контрольною групою малюків, та одночасне достовірне підвищенням активності NOS (табл. 3). Максимальні відхилення їх рівня відмічені у пацієнтів I групи (в 1,5 рази метаболіти NO, в 2 рази – NOS) у порівнянні з контрольною. Після шести місяців життя вміст

нітритів та активність NOS в майже усіх дослідних групах знижувалися і не мали статистично достовірних відмінностей від контрольної групи, проте залишалися вищими, окрім групи дітей з активним токсоплазмозом де результати залишались достовірно вищими, ніж в контрольній.

Отримані дані вказують на тривале збереження ендотеліальної дисфункції у дітей з наявністю токсоплазмозу, перинатальних уражень центральної нервової системи гіпоксичного генезу.



**Таблиця 3 – Показники метаболітів оксиду азоту та активності синтази оксиду азоту у дітей в динаміці спостереження (M±m)**

Показники, одиниці вимірювання	Група I	Група II	Група III	Група IV	Група V
Метаболіти NO, мкмоль/л, 1-2 міс віці	8,85±0,57*	7,15±0,42*	6,42±0,35*	6,79±0,38*	5,12±0,31
Активність NOS, нмоль/мг білку/хв, 1-2 міс віці	0,102±0,16*	0,77±0,11*	0,71±0,12	0,74±0,10	0,43±0,09
Метаболіти NO, мкмоль/л, 7-8 міс віці	7,98±0,51*	6,75±0,37*	6,14±0,38	6,29±0,37	5,31±0,41
Активність NOS, нмоль/мг білку/хв 7-8 міс віці	0,79±0,11*	0,68±0,10	0,59±0,09	0,62±0,09	0,45±0,08

При з'ясуванні особливостей стану симпатoadреналової та вагоінсулярної систем у дітей віком 1 місяць в усіх обстежених групах було виявлено підвищення катехоламіндепонуючої функції еритроцитів на тлі зниженої функції інсуліндепонуючої функції еритроцитів і, відповідно, підвищенням співвідношення катехоламін-депонуюча/інсуліндепонуюча функції еритроцитів. Безумовно, при гіпоксії процеси ішемічного ушкодження тканин організму посилюються під впливом підвищеного викиду катехоламінів при фізичному та емоційному напруженні, які активують вільнорадикальне окиснення жирних кислот з

накопиченням проміжних продуктів, небезпечних для організму. Останні пошкоджують клітинні мембрани і блокують доставку АТФ із мітохондрій до органел клітини, наслідком чого є апоптоз клітин навіть за умови достатнього запасу АТФ для їх функціонування протягом деякого часу [22, 23].

При обстеженні дітей в 7–8 місячному віці в дослідних групах виявлені менш виразні зміни катехоламін- та інсуліндепонуючої функції еритроцитів в порівнянні з контрольною групою, ніж у дітей в 1-місячному віці (табл. 4). Деякі показники наближались до значень отриманих в контрольній групі.

**Таблиця 4 – Показники катехоламіндепонуючої та інсуліндепонуючої функції еритроцитів у дітей в динаміці спостереження (M±m)**

Показники, одиниці вимірювання	Група I	Група II	Група III	Група IV	Група V
КАЕ, ум. од., 1-2 міс	184,9±6,3*	166,8±5,2*	159,2±5,3*	163,6±4,3*	143,6±3,1
ІДЕ, ум. од., 1-2 міс	80,3±4,1*	88,9±6,4	83,7±5,1	96,6±4,8	93,4±3,7
КАЕ/ІДЕ, 1-2 міс	2,30±0,17*	1,87±0,08*	1,89±0,11*	1,68±0,09	1,53±0,05
КАЕ, ум. од. 7-8 міс	169,2±5,8*	161,4±4,6*	155,8±5,0	154,2±4,3	145,1±3,8
ІДЕ, ум. од., 7-8 міс	82,5±4,2*	90,3±3,7	94,4±4,5	91,2±3,4	97,5±4,1
КАЕ/ІДЕ, 7-8 міс	2,04±0,12*	1,79±0,09*	1,66±0,14	1,69±0,11	1,46±0,07

Проте, наявність статистично достовірної різниці, в порівнянні з контрольною групою у дітей 7–8 місячного віку з токсоплазмозом та в групі дітей від матерів, вагітність у яких ускладнилась преєклампсією та групі малюків з перинатальним ураженням нервової системи за кількістю катехоламін- і інсулін депонованих глибок еритроцитів і їх співвідношення, говорить про

наявність тривалих порушень симпатoadреналової та вагоінсулярної систем у цих дітей.

Відомо, що цитохімічне визначення катехоламінів та інсуліну в крові відображає стан адаптації організму до тих чи інших чинників на рівні еритроцитів. У дітей з обтяженим антенатальним анамнезом спостерігалось достовірне (відносно здорових) підвищення індексу КАЕ (табл. 4), що вказує на наявність напруження катехоламін-

депонує функції еритроцитів і може бути проявом довгострокової адаптації до патологічних чинників антенатального і раннього постнатального періодів та довготривалої активації симпатоадреналової системи [20]. Гіперкатехола-мінемія може мати ушкоджуючий вплив на серцево-судинну систему та бути чинником формування артеріальної гіпертензії.

В ході проведеного нами експерименту було встановлено неспецифічність впливу введення чужорідних білкових антигенів наприкінці вагітності на морфогенез передніх мозкових артерій головного мозку. Так, у новонароджених тварин після внутрішньоутробної дії антигенів виявлено відхилення у співвідношенні структурних компонентів судин з достовірним зниженням відношення м'язового до сполучнотканинного

компонентів (табл. 5). На 7-у добу співвідношення є мінімальним з подальшим поступовим збільшенням у всіх групах, але в експериментальних воно відстає від показників інтактної та контрольної груп. Ці відхилення мають тривалий характер, що підтверджується статистично достовірною різницею до 45 доби життя. Лише на 60 добу постнатального розвитку імуноглобулінпреміювані та вакцинпреміювані тварини статистично достовірно не відрізнялись від тварин інтактної та контрольної груп. Оскільки розвиток шурів на 7, 14, 30, 45, 60 день життя відповідають приблизно 28 дню, 6–12 місяцям, 2–6, 11–12, 16–18 рокам життя людини, то можна передбачити наявність відповідних вікових змін, виявлених в експерименті у шурів, і у людей після антенатального антигенного стимулювання.

**Таблиця 5 – Динаміка вмісту елементів передньомозгових артерій інтактних та експериментальних тварин у різні терміни постнатального розвитку, % (M±m)**

Доба життя	Групи	Зовнішня оболонка	М'язовий компонент середньої оболонки	Сполучна тканина середньої оболонки	Внутрішня оболонка	Співвідношення м'язового компонента та сполучної тканини середньої оболонки
1-ша	I	11,4 ±1,2	45,4±1,9	35,7±1,7	7,5±0,9	1,25±0,10
	II	11,9±1,4	38,2±1,8 <sup>1,4</sup>	42,1±1,6 <sup>1,2</sup>	7,8±1,0	0,91±0,08 <sup>1,4</sup>
	III	12,1±1,3	38,5±1,7 <sup>1,4</sup>	41,3±1,5 <sup>1,4</sup>	8,1±1,1	0,91±0,08 <sup>1,4</sup>
	IV	11,2±1,4	45,0±1,9	35,4±1,7	8,4±0,9	1,27±0,09
7-ма	I	10,5±1,3	42,3±1,6	40,1±1,5	7,1±1,1	1,06±0,08
	II	11,2±1,1	36,7±1,5 <sup>1,4</sup>	44,3±1,7 <sup>1,4</sup>	7,8±1,0	0,83±0,07
	III	10,8±1,2	36,8±1,7 <sup>1,4</sup>	45,0±1,6 <sup>4</sup>	7,5±0,9	0,81±0,07
	IV	11,6±1,0	42,1±1,6	38,5±1,5	7,8±1,0	1,10±0,08
14-а	I	10,3±1,1	46,4±1,5	36,8±1,6	6,5±0,8	1,25±0,10
	II	9,7±0,8	39,7±1,7 <sup>1,4</sup>	44,3±1,5 <sup>1,4</sup>	6,3±0,9	0,90±0,09 <sup>1,4</sup>
	III	10,0±0,8	40,3±1,6 <sup>1,4</sup>	42,8±1,6	6,9±0,8	0,93±0,09 <sup>1</sup>
	IV	9,5±0,9	45,9±1,5	38,2±1,5	6,4±1,0	1,22±0,10
30-а	I	8,7±0,9	52,7±1,9	32,4±1,6	6,2±0,9	1,65±0,13
	II	9,7±0,8	46,2±1,7 <sup>1,4</sup>	37,7±1,7	6,4±0,8	1,21±0,11 <sup>1</sup>
	III	9,4±1,0	45,3±1,8 <sup>1,4</sup>	38,7±1,8 <sup>1</sup>	6,6±0,9	1,18±0,11 <sup>1</sup>
	IV	8,4±0,9	51,8±1,8	33,7±1,5	6,1±0,8	1,55±0,12
45-а	I	8,9±1,1	53,7±1,7	29,3±1,6	8,1±1,0	1,84±0,12
	II	7,3±0,9	49,3±1,9	35,9±1,8 <sup>1</sup>	7,5±0,9	1,37±0,11
	III	8,8±1,0	47,8±1,6 <sup>1</sup>	35,6±1,7 <sup>1</sup>	7,8±0,9	1,33±0,10 <sup>1</sup>
	IV	9,0±1,1	52,6±1,8	30,9±1,6	7,5±0,8	1,70±0,13
60-а	I	7,9±0,9	52,1±1,9	32,0±1,8	8,0±0,9	1,63±0,13
	II	8,3±1,1	50,4±1,8	33,9±1,6	7,4±0,8	1,49±0,11
	III	9,1±1,0	49,7±1,9	33,4±1,7	7,8±1,0	1,49±0,12
	IV	8,7±0,9	51,6±1,8	32,2±1,8	7,5±0,9	1,60±0,13

Примітки:

1. <sup>(1)</sup> - достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з показниками I групи;

2. <sup>(4)</sup> - достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з показниками IV групи

Не виключено і наявність аналогічних змін в других судинах організму. Особливої уваги заслуговують результати, отримані у щурів на 7 та 14 дні життя, які в певній мірі можуть пояснити виявлені зміни при ультразвуковому та біомікроскопічному дослідженні судин у дітей в 1–2 та 7–8-місячному віці з наявністю антигенного антенатального стимулювання. Експериментальні дані, отримані у тварин, не дозволяють пояснити зміни судин у дітей з перинатальними ураженнями ЦНС гіпоксичного генезу, але обґрунтовують необхідність проведення експериментального дослідження змін судин під впливом гіпоксії.

Зміни співвідношення структурних компонентів передньої мозкової артерії у антигенпремійованих тварин відбувалися як за рахунок зниження частки м'язового компоненту, так і за рахунок підвищення вмісту сполучнотканинного компоненту судин. Такі особливості співвідношення м'язового компоненту та сполучної тканини обумовлюють зміну структури судин, що може впливати на кровоплин по судинам, а також, навіть за умов компенсації функції, бути фоном для розвитку захворювань. Виявлені зміни в передніх мозкових артеріях після антигенної антенатальної дії зберігаються тривало, що змушує віднести дітей з антигенною дією в антенатальному періоді до групи ризику формування судинної патології головного мозку, оскільки вони є фоном різноманітної неврологічної патології.

З урахуванням виявлених особливостей передньої мозкової артерії у експериментальних тварин, нами була проведена оцінка особливостей вуглеводного обміну в передньомозкових артеріях на 1, 7, 14 та 60 добу постнатального розвитку, що відповідає 1, 28 дню, 6–12 місяцю, 16–18 рокам життя людини, із застосуванням гістохімічного дослідження з постановкою напівкількісної ШЙК-реакції та попередньою обробкою препаратів амілазою для диференціювання глікогену та інших глікопротеїдів (табл. 6).

Для дослідження були обрані ранні та пізні терміни постнатального розвитку – 1, 7 та 60 доба. Облік результатів проводили напівкількісним методом за інтенсивністю забарвлення: 3 (+++) – червоне забарвлення, 2 (++) – рожево-червоне, 1 (±) – блідо-рожеве, 0 (-) – відсутність забарвлення.

Було встановлено, що на перший день життя результат ШЙК-реакції вказує на статистично достовірне зменшення забарвлення м'язового компонента і сполучної тканини середньої оболонки та внутрішньої оболонки передніх

мозкових артерій (табл. 6). Аналізуючи дані, отримані у тварин різних груп, нами було встановлено статистично достовірне зменшення забарвлення в експериментальних групах, у порівнянні з інтактною та контрольною групами, м'язового компоненту середньої оболонки передньомозкових артерій, що свідчить про зменшення кількості глікогену.

Через тиждень після народження не спостерігалось розбіжностей між групами тварин щодо забарвлення зовнішньої оболонки передніх мозкових артерій до та після ферментативного контролю. Однак, у тварин II і III груп виявлено менш інтенсивне забарвлення внутрішньої оболонки та сполучної тканини середньої оболонки артерій при ШЙК-реакції, ніж у I і IV групах та відсутність змін забарвлення під впливом амілази. Це свідчить про наявність зниження вмісту як глікогену, так і глікопротеїдів у внутрішній оболонці, м'язовому компоненті та сполучній тканині середньої оболонки імунглобулін- та вакцинпремійованих тварин. В подальшому на 14 та 60-ту добу постнатального періоду інтенсивність забарвлення та пов'язані з нею показники у дослідних групах покращились, в порівнянні з інтактною та контрольною. Разом з тим, наявність статистично достовірної різниці і на 60-ту добу постнатального життя в експериментальних групах, у порівнянні з інтактною та контрольною, говорить про тривалі зміни метаболічних порушень вуглеводного обміну в передніх мозкових артеріях. Особливу тривогу при цьому викликає зменшення вмісту глікогену в м'язовому компоненті артерії, що може бути фоном для розвитку різноманітної патології. Таким чином, екстраполюючи отримані в експерименті на щурах результати, можна передбачити наявність метаболічних порушень в судинах людей відповідного віку. Цим, в певній мірі, можна пояснити виявлені у дітей з антигенним антенатальним стимулюванням на 1–2 та 7–8 місяцях життя ультразвукові та біомікроскопічні зміни судин, та ендотеліальну дисфункцію.

Отримані дані свідчать про необхідність включення дітей з антигенним антенатальним стимулюванням в групу ризику по розвитку неврологічної патології. Враховуючи вірогідність аналогічних змін в інших артеріях організму можна передбачити ризик розвитку патології інших органів і систем. Порушення морфогенезу та виявлені метаболічні зміни як наслідок антигенного антенатального стимулювання можуть бути фоном, на якому буде розвиватися патологія різних органів та систем організму людини.



**Таблиця 6 – Показники інтенсивності забарвлення структур передніх мозкових артерій досліджуваних груп тварин після постановки гістохімічної ШЙК- реакції з ферментативним контролем (обробка амілазоу)**

Доба життя	Забарвлення/ різниця	Групи	Зовнішня оболонка	М'язовий компонент середньої оболонки	Сполучна тканина середньої оболонки	Внутрішня оболонка
1-ша	ШЙК-реакція	I	2,7±0,12	1,9±0,08	2,1±0,09	2,8±0,10
		II	2,6±0,11	1,4±0,09 <sup>14</sup>	1,7±0,10 <sup>14</sup>	2,4±0,09 <sup>14</sup>
		III	2,5±0,14	1,5±0,08 <sup>14</sup>	1,6±0,11 <sup>14</sup>	2,2±0,08 <sup>14</sup>
		IV	2,6±0,12	1,9±0,09	2,2±0,08	2,7±0,11
	Амілаза та ШЙК-реакція	I	2,3±0,11	0,8±0,04	1,4±0,05	2,2±0,08
		II	2,1±0,13	0,7±0,05	1,1±0,06 <sup>14</sup>	1,8±0,07 <sup>14</sup>
		III	2,0±0,14	0,8±0,04	1,0±0,04 <sup>14</sup>	1,7±0,06 <sup>14</sup>
		IV	2,2±0,12	0,8±0,06	1,5±0,07	2,2±0,09
	Різниця забарвлення	I	0,4±0,07	1,1±0,05	0,7±0,05	0,6±0,06
		II	0,5±0,05	0,7±0,04 <sup>14</sup>	0,6±0,04	0,6±0,06
		III	0,5±0,04	0,7±0,05 <sup>14</sup>	0,6±0,06	0,5±0,04
		IV	0,4±0,06	1,1±0,04	0,7±0,04	0,5±0,05
7-ма	ШЙК-реакція	I	2,3±1,3	1,2±0,09	2,0±1,1	2,1±1,0
		II	2,4±0,10	0,9±0,08	1,5±0,9 <sup>14</sup>	1,9±0,9
		III	2,1±1,2	0,8±0,09 <sup>14</sup>	1,4±0,8 <sup>14</sup>	2,0±1,1
		IV	2,2±0,09	1,2±0,10	2,1±0,07	2,2±0,09
	Амілаза та ШЙК-реакція	I	2,0±0,10	0,6±0,09	1,3±0,09	1,6±0,10
		II	2,1±0,08	0,5±0,07	1,0±0,08 <sup>14</sup>	1,3±0,08 <sup>4</sup>
		III	1,9±0,11	0,5±0,08	1,0±0,07 <sup>14</sup>	1,3±0,07 <sup>4</sup>
		IV	2,0±0,09	0,5±0,06	1,4±0,09	1,7±0,10
	Різниця забарвлення	I	0,3±0,03	0,6±0,05	0,7±0,06	0,5±0,05
		II	0,3±0,04	0,4±0,04 <sup>14</sup>	0,5±0,04 <sup>14</sup>	0,6±0,04
		III	0,2±0,03	0,3±0,03 <sup>14</sup>	0,4±0,05 <sup>14</sup>	0,7±0,06 <sup>4</sup>
		IV	0,2±0,02	0,7±0,05	0,7±0,06	0,5±0,04
14-а	ШЙК-реакція	I	1,9±0,09	1,4±0,08	1,8±0,10	2,3±0,11
		II	2,0±0,10	1,1±0,07 <sup>1</sup>	1,5±0,09	1,9±0,09 <sup>1</sup>
		III	2,1±0,11	1,1±0,07 <sup>1</sup>	1,6±0,08	2,0±0,10
		IV	2,0±0,09	1,3±0,09	1,8±0,09	2,2±0,11
	Амілаза та ШЙК-реакція	I	1,7±0,08	0,6±0,07	1,2±0,09	1,9±0,11
		II	1,8±0,09	0,7±0,08	0,8±0,06 <sup>14</sup>	1,6±0,09 <sup>14</sup>
		III	1,8±0,10	0,7±0,07	0,9±0,07 <sup>1</sup>	1,7±0,09
		IV	1,7±0,09	0,6±0,06	1,1±0,08	1,9±0,10
	Різниця забарвлення	I	0,2±0,04	0,8±0,05	0,6±0,04	0,4±0,04
		II	0,2±0,03	0,4±0,03 <sup>14</sup>	0,7±0,05	0,3±0,03
		III	0,3±0,04	0,4±0,04 <sup>14</sup>	0,7±0,04	0,3±0,03
		IV	0,3±0,03	0,7±0,05	0,7±0,05	0,3±0,04
60-а	ШЙК-реакція	I	2,1±0,10	1,0±0,08	1,9±0,11	2,2±0,09
		II	1,9±0,09	0,9±0,06	1,6±0,10	1,9±0,08 <sup>14</sup>
		III	2,0±0,10	0,9±0,07	1,5±0,09 <sup>1</sup>	1,8±0,07 <sup>14</sup>
		IV	2,0±0,11	1,1±0,09	1,8±0,10	2,3±0,10
	Амілаза та ШЙК-реакція	I	1,8±0,09	0,4±0,05	1,1±0,07	1,7±0,10
		II	1,7±0,08	0,5±0,04	0,9±0,08	1,5±0,09
		III	1,8±0,08	0,4±0,04	0,8±0,07 <sup>1</sup>	1,5±0,07 <sup>4</sup>
		IV	1,7±0,07	0,4±0,05	1,0±0,09	1,8±0,08

Продовження табл. 6

Різниця забарвлення	I	0,3±0,04	0,6±0,04	0,8±0,05	0,5±0,04
	II	0,2±0,03	0,4±0,03 <sup>14</sup>	0,7±0,05	0,4±0,05
	III	0,2±0,03	0,5±0,04 <sup>4</sup>	0,7±0,05	0,3±0,03 <sup>14</sup>
	IV	0,3±0,05	0,7±0,05	0,8±0,05	0,5±0,05

Наявність змін артерій, симпатоадреналової систем, ендотеліальної дисфункції у дітей першого року життя з перинатальним ураженням ЦНС гіпоксичного генезу підтверджує необхідність

корекції виявлених порушень та запобігання гіпоксичних впливів в антенатальному періоді та пологах для збереження їх здоров'я.

### CONCLUSIONS / ВИСНОВКИ

1. У дітей віком 1–2 та 7–8 місяців життя за умови антенатального антигенного впливу та перинатальних уражень нервової системи гіпоксично-ішемічного генезу плоду виявлені за даними доплерографії зміни кровоплину в передніх мозкових артеріях та біомікроскопічно в судинах нігтьового ложа, наявність ендотеліальної дисфункції та порушення симпатоадреналової системи.

2. В експерименті після внутрішньоутробного введення тваринам антигенів різної природи спостерігається зміна співвідношення структурних компонентів передніх мозкових артерій з 1-ї по 45-ту добу життя. На зміну процесів морфогенезу судин вказує тенденція до зниження цього показника, яка зберігається до 60-ї доби постнатального розвитку на фоні підвищення частки, що займається

сполучнотканинним компонентом і достовірного зниження співвідношення м'язового і сполучнотканинних компонентів з 1-ї по 60-ту добу постнатального розвитку. Наявність змін показників вуглеводного обміну та зменшення вмісту глікогену в передній мозковій артерії щурів 1-60 дня життя з антигенним антенатальним впливом свідчить про тривалі зміни метаболічних порушень вуглеводного обміну в передній мозковій артерії.

3. Екстраполоючи, отримані в експерименті на щурах результати, можна передбачити розвиток метаболічних порушень в судинах людей відповідного віку. В певній мірі це можна аргументувати виявленими у дітей з антигенним антенатальним стимулюванням на 1-2 та 7-8 місяців життя наявністю УЗД і біомікроскопічних змін судин та ендотеліальної дисфункції.

### PROSPECTS FOR FUTURE RESEARCH / ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Виявлені особливості свідчать про зміну морфогенезу судин та є фоном формування патології судинної системи у дітей, що потребує подальшого вивчення.

### AUTHOR CONTRIBUTIONS / ВКЛАД АВТОРІВ

Усі автори зробили істотний внесок у розробку початкової та доопрацьованої версії цієї статті. Вони несуть повну відповідальність за всі аспекти роботи і вирішення питань, пов'язаних з точністю або цілісністю наведеної інформації.

### FUNDING / ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

Відсутні.

### CONFLICT OF INTEREST / КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

### REFERENCES/СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Martyniuk VIu, Nazar OV. [Unified clinical protocol "Cerebral palsy and other organic brain lesions in children accompanied by movement disorders"]. *Modern pediatrics*. 2016;4(2):97–101. <https://doi.org/10.15574/SP.2016.76.97>.
- Popov S, Profatylo A, Turner M, Smiiian O, Vasyliieva O. Features of the progression of the inflammatory response in newborns with neonatal encephalopathy. *East. Ukr. Med. J.* 2024;12(1):50-6. [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(1\):50-60](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(1):50-60).
- Babbo CC, Mellet J, van Rensburg J, Pillay S, Horn AR, Nakwa FL, Velaphi SC, Kali GTJ, Coetzee M, Masemola MYK, Ballot DE, Pepper MS. [Neonatal encephalopathy due to suspected hypoxic ischemic encephalopathy:

- pathophysiology, current, and emerging treatments]. *World J Pediatr.* 2024;6. <https://doi.org/10.1007/s12519-024-00836-9>.
4. Cabral Monica T, Pinto-Ferreira F, Martins FDC, de Matos RLN, de Matos AMRN, Santos AC, Nino BSL, Pereira L, Narciso SG, Garcia JL, Freire RL, Navarro IT, Mitsuka-Bregano R. [Epidemiology of a toxoplasmosis outbreak in a research institution in northern Paraná, Brazil]. *Zoonoses Public Health.* 2020;67(7):760-764. <https://doi.org/10.1111/zph.12705>
  5. Totorou K, Sisa C, Iqbal A, Dhillion K, Hristova M. [Current therapies for neonatal hypoxic-ischemic and infection-sensitized hypoxic-ischemic brain damage]. *Front. Synaptic Neurosci.* 2021;13:1–30. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2021.709301>.
  6. Park J, Park SH; Kim C, Yoon SJ, Lim JH, Han JH, Shin JE, Eun HS, Park MS, Lee SM. [Growth and developmental outcomes of infants with hypoxic ischemic encephalopathy]. *Scientific Reports.* 2023;13 (1):23100. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50187-0>.
  7. Montesclaros Hortigüela M, Martínez-Biarge M, Conejo D, Vega-Del-Val C, Arnaez J. [Motor, cognitive and behavioural outcomes after neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy]. *Anales de Pediatría.* 2024;100(2):104–114. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2024.01.009>.
  8. Reznichenko YuH, Reznichenko HI, Borzenko YuV, Smiiian OI, Reznichenko NIu, Bielenichev IF, Horchakova NO, Ryzhenko OI, Siusiuka VH. *Perynatalni urazhennia nervovoi systemy* [Perinatal lesions of the nervous system]. Zaporizhzhia: «Prosvita» Publ, 2020. 364 p.
  9. Sugiura-Ogasawara M, Ebara T, Yamada Y, Shoji N, Matsuki T, Kano H, Kurihara T, Omori T, Tomizawa M, Miyata M, Kamijima M, Saitoh S. [Adverse pregnancy and perinatal outcome in patients with recurrent pregnancy loss: Multiple imputation analyses with propensity score adjustment applied to a large-scale birth cohort of the Japan Environment and Children's Study]. *Am J Reprod Immunol.* 2019;81(1):e13072. <https://doi.org/10.1111/aji.13072>.
  10. Liu J, Zhao M, Zhuan J, Song Y, Han Z, Zhao Y, Ma H, Yang X. [Obstetric and perinatal outcomes of women with a history of recurrent pregnancy loss: a meta-analysis of cohort studies]. *Arch Gynecol Obstet.* 2024;310(3):1525-1534. <https://doi.org/10.1007/s00404-024-07604-0>.
  11. Martyniuk VIu, Shveikina VB, Znamenska TK, Nikulina LI. [Peculiarities of mechanisms of pathogenesis and early diagnostic criteria of hypoxic-ischemic brain damage in newborn children (part 2)]. *Mezhdunarodnyi nevrolohycheskyi zhurnal*, 2020;16.8:5-14. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.8.2020.221955>.
  12. Popov SV, Smiiian OI, Profatylo A.O. The present conception of neonatal microbiome formation. *East. Ukr. Med. J.* 2021;9(1):18-2. [https://doi.org/10.21272/eumj.2021-9\(1\):18-28](https://doi.org/10.21272/eumj.2021-9(1):18-28).
  13. Mota-Rojas D, Villanueva-García D, Solimano A, Muns R, Ibarra-Ríos D, Mota-Reyes A, Perše M. [Pathophysiology of Perinatal Asphyxia in Humans and Animal Models]. *Biomedicines.* 2022;10(2):347. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020347>.
  14. Jones A, Thornton C. [Mitochondrial dynamics in the neonatal brain – a potential target following injury?] *Bioscience Reports.* 2022;42(3). <https://doi.org/https://doi.org/10.1042/BSR20211696>.
  15. Petroff MG, Nguyen SL, Ahn SH. [Fetal-placental antigens and the maternal immune system: Reproductive immunology comes of age]. *Immunol Rev.* 2022; 308(1): 25–39. <https://doi.org/10.1111/immr.13090>.
  16. Reznichenko YuH, Lebedynets OM, Voloshyn MA. [The influence of the pathology of the antenatal period on the morphogenesis and functioning of the cardiovascular system]. *Perynatolohyia y pedyatryia.* 2013;1:82-86.
  17. Tersigni C, Meli F, Neri C, Iacoangeli A, Franco R, Lanzone A, Scambia G, Simone ND. [Role of human leukocyte antigens at the fetomaternal interface in normal and pathological pregnancy: an update]. *Int J Mol Sci.* 2020;21(13):4756. <https://doi.org/10.3390/ijms21134756>.
  18. Zhuang X, Lin H, Li J, Yin Y, Dong X, Jin K. [Radiomics based of deep medullary veins on susceptibility-weighted imaging in infants: predicting the severity of brain injury of neonates with perinatal asphyxia]. *Eur J Med Res.* 2023;6;28(1):9. <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00954-y>.
  19. Salter M, Knowles R G, Moncada S. Widespread tissue distribution, species distribution and changes in activity of Ca<sup>2+</sup>-dependent and Ca<sup>2+</sup>-independent nitric oxide synthases. *FEBS letters*, 1991, 291.1: 145-149.
  20. Vizir AD, Kolesnyk YuM, Kolbina IV, Avramenko NF. [The effect of basic therapy on hemodynamic parameters, cardiointervalometry and functional properties of blood erythrocytes in patients with stable angina pectoris]. *Problemy viiskovoi okhorony zdorovia: Zb. nauk. prats Ukr. viiskovo-med. akademii.* 2004;14:267-271.
  21. Reznichenko YuH, Lebedynets OM, Voloshyn MA. [The influence of the pathology of the antenatal period on the morphogenesis and functioning of the cardiovascular system]. *Perynatolohyia y pedyatryia.* 2013;1:82-8.
  22. Kolesnyk YuM, Chekman IS, Mazur IA, Belienichev IF, Horchakova NO, Nahorna OO. [Mechanisms of development of endothelial dysfunction and the search for endothelioprotectors]. *Zhurnal Natsionalnoi akademii medychnykh nauk Ukrainy.* 2014;20(3):289-299.
  23. Dotsenko OI. Mechanotransduction signaling pathways of erythrocytes associated with restructuring of cell metabolism. *Regulatory Mechanisms in Biosystems,* 2023;14(4): 617–623. <https://doi.org/10.15421/022389>.

Received 04.07.2024

Accepted 29.08.2024

Одержано 04.07.2024

Затверджено до друку 29.08.2024