

и механических ощущений, а также порогов механического давления и механической боли у здоровых студентов-добровольцев. Статистически значимые различия в этих показателях по этническому принципу не обнаружены. Установлены гендерные различия показателей порога механического болевого давления; для механического порога ощущения такая корреляция не выявлена. Данные подтверждают

значительную вариабельность между пробами и физическими лицами, что в наибольшей степени проявляется при низкой температуре и низких значениях интенсивности механического давления. Исследования по этническим и гендерным различиям порогов термо- и механических ощущений, порогов механического давления и механической боли у здоровых индивидов продолжаются.

### რეზიუმე

თერმული და მექანიკური ტკივილის შეგრძნების შეფასება ადამიანებში:  
წინასწარი კვლევის შედეგები

<sup>1</sup>ი. კვაჭაძე, <sup>1,2</sup>მ. ცაგარელი, <sup>1</sup>გ. ჭიჭინაძე, <sup>1</sup>ზ. დუმბაძე

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ფიზიოლოგიის დეპარტამენტი;  
<sup>2</sup>ივ. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, ტკივილის და ანალგეზიის ლაბორატორია, თბილისი, საქართველო

კვლევაში წარმოდგენილია თერმული (თბილი და ცივი) და მექანიკური შეგრძნებების, ასევე თერმული და მექანიკური ტკივილის ზღურბლის განსაზღვრის წინასწარი შედეგები ჯანმრთელ, მოხალისე სტუდენტებში.

ამ პარამეტრების სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება ეთნიკური ნიშნით არ გამოვლინდა. თუმცა დადგენილია გენდერული განსხვავება მექანიკური ტკივილის ზღურბლის მაჩვენებლის

მიხედვით, მაგრამ არა - მექანიკური შეგრძნების ზღურბლის ნიშნით. კვლევის შედეგები ადასტურებს მნიშვნელოვან ვარიაბელობას ცდებსა და ინდივიდებს შორის, რაც მეტადაა გამოსატყუი დაბალი ტემპერატურისა და მექანიკური ზეწოლის დაბალი ინტენსივობის შემთხვევებში. თერმული და მექანიკური შეგრძნებების ზღურბლისა და თერმული და მექანიკური ტკივილის ზღურბლის ეთნიკური და გენდერული განსხვავების შეფასება შემდგომ კვლევას საჭიროებს.

---

## АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ МЕЖДУ ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И РАЗВИТИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С БАКТЕРИАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Ковалева Е.М., Похилько В.И., Чернявская Ю.И., Калюжка Е.А., Полторапавлов В.А.

*Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская  
стоматологическая академия», Полтава, Украина*

Несмотря на значительные успехи акушерской помощи и перинатальной медицины, показатели частоты неонатального сепсиса по сей день не снижаются [21], изменяясь обратно пропорционально гестационному возрасту при рождении и часто достигают 60% у наиболее незрелых новорожденных [38]. По данным некоторых авторов, неонатальный сепсис приводит к смерти или тяжелой инвалидности в 39% случаев, даже при своевременном начале антибактериальной

терапии [6]. Часто имеют место и неврологические последствия у новорожденных, которые выжили после перенесенной неонатальной инфекции, несмотря на многочисленные неудачные попытки уменьшить последствия инфекции [46].

Клинические признаки ранних бактериальных инфекций и сепсиса характеризуются значительной неспецифичностью [4,7,12], включая симптомы со

стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия, брадикардия, гипотензия, нарушения перфузии), органов дыхания (апноэ, цианоз, тахипное, потребность в респираторной поддержке и увеличении потребности в кислороде), центральной нервной системы (летаргия, гипотония и судороги), проблемы с питанием, повышение или снижение температуры тела [3,18,26,32,42,43].

Частыми клиническими проявлениями бактериальных инфекций в раннем неонатальном периоде являются нарушения гемодинамики, в частности, развитие сердечно-сосудистых изменений и шока, что связано с высокой смертностью при данной патологии и неблагоприятными неврологическими последствиями. Механизмы развития артериальной гипотензии у преждевременно рожденных детей с ранними бактериальными инфекциями по сей день не изучены, следовательно возникают сложности с адекватным и своевременным назначением медикаментозной поддержки гемодинамики, с другой стороны, высок риск неблагоприятных медицинских событий, связанных с применением симпатомиметиков [1,2].

Исследованию ассоциаций между артериальной гипотензией и полиморфизмом генов ренин-ангиотензиновой системы посвящено множество научных трудов [5,11,20,22,23,37], однако, исследований по значению полиморфизма генов в нарушении гемодинамики у преждевременно рожденных детей нами не обнаружено.

Основную роль в регуляции уровня артериального давления и объема крови в организме выполняет ренин-ангиотензиновая система, которая представляет собой ренин-ангиотензин-альдостероновый каскад, включающий в себя – ангиотензиноген, ангиотензин I, ангиотензин II, проренин, ренин, ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) и альдостерон. Каскад ренин-ангиотензиновой системы начинается с синтеза проренина в юстагломерулярных клетках почек, затем превращается в ренин и попадает в кровоток. Ренин специфически действует на ангиотензиноген, превращая его в ангиотензин I, который под влиянием АПФ энзиматически превращается в активный ангиотензин II, суживает сосуды и вызывает повышенный синтез альдостерона надпочечниками, что приводит к повышению артериального давления [22,23]. Синтез ангиотензин-превращающего фермента регулируется геном *ACE*, изучая его инсерционно-делеционный (*I/D*) полиморфизм, некоторые авторы считают, что *D*-аллель этого гена связан с увеличением синтеза *ACE* и развитием гипертензии у взрослых, тогда как *I*-аллель - со сниженным синтезом *ACE* и развитием гипотензивных состояний [8,9,24,40].

Целью исследования явилось изучить ассоциации между развитием артериальной гипотензии и инсерционно-делеционным полиморфизмом гена ангиотензин-превращающего фермента у преждевременно рожденных детей.

**Материал и методы.** Проведено проспективное когортное исследование, которое включало 118 преждевременно рожденных детей с бактериальными инфекциями раннего неонатального периода ( $n=57$  с клиническими проявлениями в виде артериальной гипотензии,  $n=61$  - без артериальной гипотензии), поступивших в отделения интенсивной терапии новорожденных детских больниц Полтавской области. В обеих группах проведено генотипирование с целью определения инсерционно-делеционного полиморфизма ангиотензин-превращающего гена (*ACE*). Проводилось сравнение клинических, лабораторных, инструментальных показателей у преждевременно рожденных детей с артериальной гипотензией и *II*, *ID*, *DD* генотипами гена *ACE*. Проведен также анализ ассоциаций между разными генотипами гена *ACE* и развитием артериальной гипотензии у преждевременно рожденных детей. Клинические симптомы инфицирования включали наличие тахикардии, тахипноэ, десатураций, апноэ, нарушения перфузии, судорог, проявлений шока, а лабораторные признаки инфицирования – количество лейкоцитов более  $20 \times 10^9$  или меньше  $5 \times 10^9$  и повышенный уровень С-реактивного белка. Подтверждением раннего инфицирования, но не обязательным критерием включения в основную группу, служило определение положительной культуры крови. Артериальная гипотензия устанавливалась по наличию у ребенка эпизодов сниженного артериального давления – среднее артериальное давление в миллиметрах ртутного столба меньше, чем гестационный возраст ребенка в неделях, согласно записи в карте интенсивного наблюдения.

Постоянные переменные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки, категориальные переменные – в виде абсолютного количества и процентов. Тест Стьюдента использовали для сравнения независимых выборок, критерий  $\chi^2$  - для сравнения пропорций. Все статистические анализы были выполнены с использованием пакета лицензированных приложений STATA версии 11 для Windows (StataCorp, Техас, США).

**Результаты и их обсуждение.** Распределение новорожденных по отношению к трем полиморфным вариантам гена *ACE* относительно *I/D* полиморфизма было идентичным среди исследуемых групп: у преждевременно рожденных детей с артериальной гипотензией – 21,05%, 50,88% и 28,07%; у детей без артериальной гипотензии – 29,5% 49,2% 21,2%,  $p=0498$ .

Таблица 1. Распределение новорожденных по отношению к трём полиморфным вариантам генотипа гена ACE

Прогностические переменные (ACE генотип)	Дети с артериальной гипотензией, n=57	Дети без артериальной гипотензии, n=61
-ID	29 (50,88)	30 (49,2)
-DD	16 (28,07)	13 (21,31)
-II	12 (21,05)	18 (29,51)

$p=0,498$

Таблица 2. Показатели системной гемодинамики у преждевременно рождённых детей, стратифицированных в соответствии с ACE геном

Показатели	Генотип II <sup>1</sup> n=30	Генотип ID <sup>2</sup> n=60 <sup>2</sup>	Генотип DD <sup>3</sup> n=29	P <sup>1</sup> P <sup>2</sup> P <sup>3</sup>
первые сутки жизни				
ЧСС (уд в мин), M±m	151,9±2,56	154,4±1,99	153,0±2,25	0,4695 0,7635 0,6702
АД систолическое (мм.рт.ст), M±m	56,8±1,62	53,2±1,19	53,1±1,54	0,0797 0,1082 0,9741
АД диастолическое (мм.рт.ст.), M±m	28,0±1,52	25,2±0,89	27,5±1,47	0,0853 0,7837 0,1638
АД среднее (мм.рт.ст), M±m	35,3±1,55	31,7±0,88	33,1±1,38	0,0335 0,2883 0,3943
диурез, мл/кг/час, M±m	1,6±0,2	2,2±0,21	2,7±0,24	0,0640 0,0017 0,1311
вторые сутки жизни				
ЧСС (уд в мин.), M±m	154,4±2,56	154,8±1,77	151,8±2,91	0,9084 0,5040 0,3634
АД систолическое (мм.рт.ст), M±m	56,6±1,59	54,5±0,85	55,4±1,19	0,2144 0,5677 0,5413
АД диастолическое (мм.рт.ст.), M±m	28,0±1,44	27,6±0,81	27,0±1,23	0,8093 0,6015 0,6666
АД среднее (мм.рт.ст), M±m	36,4±1,40	33,9±0,69	33,8±1,16	0,0684 0,1585 0,9771
диурез, мл/кг/час, M±m	3,2±0,29	3,1±0,18	3,7±0,25	0,6736 0,2345 0,0519

Анализ медико-демографических показателей у преждевременно рождённых детей с ранними бактериальными инфекциями, стратифицированных в соответствии с генотипами ACE гена, достоверных отличий по таким показателям, как вес, гестационный возраст при рождении и пол не выявил. Для корректного сравнения и оценки влияния полиморфизма гена ACE на развитие артериальной гипотензии при ранних бактериальных

инфекциях у детей проведён анализ состояния детей сразу после рождения. Анализ выявил, что оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни, а также частота применения мероприятий первичной реанимации у детей с генотипами II, ID и DD была почти одинаковой.

Таким образом, медико-демографические показатели и состояние детей при рождении с разными генотипами гена

*ACE*, достоверно не отличались, что позволяет минимизировать воздействие побочных факторов и корректно оценить влияние именно полиморфизма генов на развитие артериальной гипотензии у преждевременно рождённых детей.

Детальный анализ основных витальных показателей сердечно-сосудистой системы у детей, стратифицированных в соответствии с вариантами генотипа *ACE* гена, в течение первых 6 суток жизни показал, что у детей с генотипом *II* среднее артериальное давление (АД) в первые сутки жизни было достоверно выше, чем у детей с генотипом *ID* (35,3 мм рт ст. против 31,7 мм рт ст.,  $p=0,033$ ). Что касается других показателей, обнаружено отсутствие достоверных различий в средних значениях ЧСС и АД на вторые и шестые сутки жизни ребенка. Известно, что диурез является показателем, который кроме функции почек, характеризует и системную гемодинамику. Исследование показало, что у детей с генотипом *II* почасовой диурез в первые сутки жизни был достоверно ниже, чем у детей с генотипом *DD* (1,6 сравнительно с 2,7 мл/кг/ч,  $p=0,0017$ ), что, по всей вероятности, свидетельствует о лучшей органной гемодинамике в почках у детей с генотипом *DD*. Подобные тенденции сохранялись и на

вторые сутки жизни, однако они не были статистически значимы (таблица 2).

Таким образом, у детей с различными *ID* полиморфными вариантами гена *ACE* существенных отличий по показателям гемодинамики не выявлено. Доказательством этого является частота использования гемодинамической поддержки у недоношенных детей с ранними бактериальными инфекциями. Так, почти одинаковому количеству детей вводили только дофамин, дофамин в сочетании с добутамином и адреналином. Средний возраст назначения дофамина составил 1,0 сутки у детей с генотипом *II*, 1,2 сутки у детей с *ID* и *DD* генотипами. Максимальная доза дофамина была незначительно выше у детей с генотипом *ID*, однако это отличие не имело статистической значимости (таблица 3).

Изучение ассоциаций между полиморфизмом *ACE* гена и основными ультразвуковыми, доплерометрическими показателями, которые характеризуют как системную, так и органную гемодинамику, по средним значениям всех изучаемых критериев достоверных различий не выявило (таблица 4).

Таблица 3. Медикаментозная поддержка гемодинамики у детей, стратифицированных по генотипам *ACE* гена

Название назначенного препарата	Генотип <i>II</i> <sup>1</sup> n=30	Генотип <i>ID</i> <sup>2</sup> n=60 <sup>2</sup>	Генотип <i>DD</i> <sup>3</sup> n=29	$p^{1-2}$ $p^{1-3}$ $p^{2-3}$
Дофамин: - частота использования, n (%)	5 (16,7)	10 (16,7)	8 (27,6)	1,000 0,312 0,229
- сутки назначения, M±m	1,0±0	1,2±0,11	1,2±0,13	0,2448 0,1510 0,9426
- максимальная доза (мкг/кг/мин), M±m	5,1±0,72	7,8±0,86	6,4±2,18	0,0839 0,5778 0,4767
- длительность использования (дни), M±m	2,7±0,6	3,0±0,3	2,1±0,41	0,5559 0,437 0,0986
Добутамин: - сутки назначения, M±m	1,4±0,24	1,1±0,13	1±0	0,3370 0,3739 0,7275
- максимальная доза (мкг/кг/мин), M±m	7,1±1,36	11,3±1,67	12±8	0,2619 0,4219 0,8999
- длительность использования (дни), M ±m	2,8±0,66	2,9±0,46	2,5±1,5	0,9406 0,8347 0,7896
Дофамин и добутамин: - частота использования, n (%)	5 (16,7)	15 (25,0)	3(10,3)	0,370 0,373 0,088
Адреналин: - частота использования, n (%)	0 (0)	1 (1,7)	2 (6,9)	0,659 0,237 0,257

Таблица 4. Основные доплерометрические показатели у преждевременно рождённых детей с ранними бактериальными инфекциями, стратифицированных в соответствии с ACE геном, M±m

Показатели	Генотип II <sup>1</sup> n=30	Генотип ID <sup>2</sup> n=60 <sup>2</sup>	Генотип DD <sup>3</sup> n=29	P <sup>1-2</sup> P <sup>1-3</sup> P <sup>2-3</sup>
сердечный индекс (л/мин*м <sup>2</sup> )	4,0±0,53	3,9±0,33	4,14±0,49	0,7820 0,8962 0,6544
ударный индекс левого желудочка (г*мин/м <sup>2</sup> )	1,7±0,31	1,4±0,15	1,3±0,13	0,3159 0,3272 0,8687
фракция выброса (%)	72,7±2,06	69,1±1,35	68,9±2,55	0,1483 0,2599 0,9391
сократительная способность миокарда (%)	39,1±1,77	36,4±1,06	36,7±2,07	0,1762 0,3799 0,8966
конечно систолический объём (мл)	1,4±0,22	1,5±0,16	1,8±0,34	0,7162 0,3494 0,3974
общее периферическое сосудистое сопротивление (дин*с/см <sup>5</sup> )	5568,7±651	5056,9±486	4750,8±652	0,5327 0,3813 0,7115

Полученные результаты позволяют сделать вывод об отсутствии влияния *I/D* полиморфизма гена *ACE* на возникновение гемодинамических нарушений у преждевременно рождённых детей с ранними бактериальными инфекциями.

Ранние бактериальные инфекции составляют серьёзную проблему для преждевременно рождённых детей в силу отсутствия положительной динамики в снижении частоты указанной патологии и высокой смертностью данного контингента детей в Полтавской области (Украина). Клиническое течение ранних бактериальных инфекций у преждевременно рождённых детей весьма разнообразно, характеризуется вовлечением многих органов и систем организма - сердечно-сосудистой системы с возникновением синдрома артериальной гипотензии.

Диагностика и лечение артериальной гипотензии у преждевременно рождённых детей одна из существенных проблем, с которой сталкиваются клиницисты в своей ежедневной практике. Под клиническим значением термина «артериальная гипотензия», по мнению экспертов, следует понимать три разных функциональных уровня – потерю ауторегуляции кровотока в органах, функции и целостности тканей (ишемический порог). Существует множество нерешенных и спорных вопросов – как определить специфические параметры артериального давления у преждевременно рождённых детей, которые вызывают тяжёлые патологические изменения. Общепринято считать, что уровень

среднего артериального давления ниже, чем значение постконцепционного возраста ребёнка или 30 мм.рт.ст. характеризуется как артериальная гипотензия, так как именно эти показатели являются критическими для развития повреждения головного мозга [14,27-29,34]. Однако эти определения базируются на принципах физиологии незрелой сердечно-сосудистой системы и не являются интерпретацией того, что на самом деле представляет собой гипотония и её клинически значимые последствия у преждевременно рождённого ребёнка. Имеются исследования [30,41], которые свидетельствуют об отсутствии связи между уровнем мозгового кровотока и системным артериальным давлением у преждевременно рождённых детей и предполагают наличие интактного мозгового кровотока у таких пациентов при критических цифрах системного артериального давления [39]. Кроме того, существуют непрямые доказательства того, что у преждевременно рождённых детей мозговые сосуды ввиду незрелости ауторегуляции мозгового кровообращения реагируют на родовой стресс в виде спазма, поэтому мозговой кровоток может быть низким при «нормальных» значениях системного артериального давления; на вторые сутки после рождения происходит резкое возрастание мозговой перфузии, независимо от уровня АД и гестационного возраста ребёнка [25,33]. Несмотря на наличие множества вопросов относительно уровня АД у преждевременно рождённых детей и новых методик определения уровня системного кровообращения, измерение САД в отделениях интенсивной терапии является первоочередным и основным методом оценки

адекватности сердечного выброса, кровообращения и тканевой перфузии в отделениях интенсивной терапии ввиду доступности и простоты этого метода [15,36]. Для решения вопроса о необходимости агрессивного врачебного вмешательства следует оценивать артериальную гипотензию в комплексе с остальными показателями клинического состояния ребенка [10,13,17] с учётом возможных генетических детерминант. Проведенное исследование выявило, что у преждевременно рождённых детей развитие артериальной гипотензии при ранних бактериальных инфекциях не связано с наличием одного из полиморфных вариантов гена *ACE*. Резюмируя результаты исследования, следует заключить, что в дальнейшем необходимо продолжить исследование на большей выборке пациентов с целью изучения влияния полиморфизма других генов ренин-ангиотензиновой системы, регуляторов сосудистого тонуса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Прахов А.В. Неонатальная кардиология. Нижний новгород: НижГМА; 2008.
2. Школьников М., Кравцова Л.А., Верченко Е.Г. Критерии адаптации и дезадаптации сердечно-сосудистой системы у недоношенных детей первого года жизни. Методические рекомендации. М.: 2002; 21.
3. Auriti C, Fiscarelli E, Ronchetti MP. Procalcitonin in detecting neonatal nosocomial sepsis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012; 97:368-70.
4. Been JV, Rours IG, Kornelisse RF. Histologic chorioamnionitis, fetal involvement, and antenatal steroids: Effects on neonatal outcome in preterm infants. 2009; 201:587.
5. Borgman KY, Smith AH, Owen JP [et al.]. A genetic contribution to risk for postoperative junctional ectopic tachycardia in children undergoing surgery for congenital heart disease. Heart Rhythm. 2011; 8(12):1900-4.
6. Brocklehurst P, Farrell B, King A. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. N Engl J Med. 2011; 365:1201-11.
7. Chaaban H, Singh K, Huang J. The role of inter-alpha inhibitor proteins in the diagnosis of neonatal sepsis. J Pediatr. 2009; 154:620-2.
8. Cogulu O, Onay H, Uzunkaya D. et al. Role of angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms in children with sepsis and septic shock. Pediatr Int. 2008; 50(4):477-80.
9. Cui YP, Han TY, Wang XL. et al. Influence of angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and beta3-adrenergic receptor gene Trp64Arg polymorphism on fetal growth and neonatal insulin sensitivity. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2008; 46(6):421-4.
10. Dempsey EM, Hazzani F, Barrington KJ. Permissive hypotension in the extremely low birthweight infant with signs of good perfusion. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2009; 94:241-4.
11. Duru K, Farrow S, Wang JM et al. Frequency of a deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is increased in African-Americans with hypertension. Am. J. Hypertens. 1994; 7:759-62.
12. Dutta S, Levy MM, Carlet JM. Intrapartum antibiotics and risk factors for early onset sepsis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2010; 95:99-103.
13. Evans JR, Short BL, Meurs KV et al. Cardiovascular support in preterm infants. Clin Ther. 2006; 28:1366-84.
14. Evans N. Assessment and support of the preterm circulation. Early Hum Dev. 2006; 82:803-10.
15. Evans N. Support of the preterm circulation: keynote address to the fifth evidence versus experience conference. J Perinatol. 2009; 29: 55-7.
16. Fanaroff AA, Fanaroff JM. Short- and long-term consequences of hypotension in ELBW infants. Semin Perinatol. 2006; 30:151-5.
17. Fanaroff JM, Wilson-Costello DE, Newman NS et al. Treated hypotension is associated with neonatal morbidity and hearing loss in extremely low birth weight infants. 2006; 117:1131-5.
18. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. Consensus Conference on Pediatric Sepsis: International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med. 2005; 6:2-8.
19. Gorący I, Dawid G, Łoniewska B. et al. Genetics of the renin-angiotensin system with respect to cardiac and blood pressure phenotypes in healthy newborn infants. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2013; 14(4):337-47.
20. Haider MZ, Devarajan LV, Al-Essa M. et al. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in Kuwaiti children with retinopathy of prematurity. Biol Neonate. 2002; 82(2):84-8.
21. Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. Pediatr Crit Care Med. 2013; 14:686-93.
22. Ioannidis IP. Genetic associations: false or true? Trend Mol. Med. 2003; 9(4): 136-8.
23. Jeng JR. Left ventricular mass, carotid wall thickness and angiotensinogen gene polymorphism in patients with hypertension. Hypertension. 1999; 5:443-50.
24. John Baier R, Loggins J, Yanamandra K. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism does not alter sepsis outcome in ventilated very low birth weight infants. J Perinatol. 2005; 25(3):205-9.
25. Kehrer M, Blumenstock G, Eehalt S. et al. Development of cerebral blood flow volume in preterm neonates during the first two weeks of life. Pediatr Res. 2005; 58:927-30.
26. Klinger G, Levy I, Sirota L. Epidemiology and risk factors for early onset sepsis among very-low- birthweight infants. Am J Obstet Gynecol. 2009; 201(1):38.e1-6.2.
27. Kluckow M, Evans N. Low superior vena cava flow and intraventricular hemorrhage in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2000; 82:188-94.
28. Kluckow M, Evans N. Low systemic blood flow in the preterm infant. Semin Neonatol. 2001; 6:75-84.
29. McClean CW, Cayabyab RG, Noori S. et al. Cerebral circulation and hypotension in the premature infant: diagnosis and treatment. Neonatology questions and controversies:

neurology. Philadelphia: Saunders. 2008; 3:26-2.

30. Miall-Allen VM, de Vries LS, Whitelow AG. Mean arterial blood pressure and neonatal cerebral lesions. Arch Dis Child. 1987; 62:1068-9.

31. Narang R, Sreenivas V, Bhatia J. Association of Angiotensin II Type 1 Receptor (A1166C) Gene Polymorphism and Its Increased Expression in Essential Hypertension: A Case-Control Study. PLoS One. 2014; 9(1):502.

32. Ng PC, Ang IL, Chiu RW. Host-response biomarkers for diagnosis of late-onset septicemia and necrotizing enterocolitis in preterm infants. J Clin Invest. 2010; 120:2989-3000.

33. Noori S, Stavroudis TA, Seri I. Systemic and cerebral hemodynamics during the transitional period after birth. Clin Perinatol. 2009; 36:723-36.

34. Nuntnarumit P, Yang W, Bada-Ellzey HS. Blood pressure measurements in the newborn. Clin Perinatol. 1999; 26:981-6.

35. Salminen LE, Schofield PR, Pierce KD. et al. Impact of the AGTR1 A1166C polymorphism on subcortical hyperintensities and cognition in healthy older adults. Age (Dordr). 2014; 36(4):966-4.

36. Short BL, Van Meurs K, Evans R. Cardiology Group. Summary proceedings from the cardiology group on cardiovascular instability in preterm infants. Pediatrics. 2006; 117:534-9.

37. Solari V, Puri P. Genetic polymorphisms of angiotensin system genes in congenital diaphragmatic hernia associated with persistent pulmonary hypertension. Pediatr Surg. 2004; 39(3):302-6.

38. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF. et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics 2010;126(3):443-56.

39. Tyszczyk L, Meek J, Elwell C. et al. Cerebral blood flow is independent of mean arterial blood pressure in preterm infants undergoing intensive care. Pediatrics. 1998; 102: 337-41.

40. Uma R, Forsyth JS, Struthers AD. et al. Correlation of angiotensin converting enzyme activity and the genotypes of the I/D polymorphism in the ACE gene with preterm birth and birth weight. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008; 141(1):27-30.

41. Watkins AM, West CR, Cooke RW. Blood pressure and cerebral hemorrhage and ischaemia in very low birthweight infants. Pediatrics. 2001; 107:221-41.

42. Wu TW, Tabangin M, Kusan R. The utility of serum hepcidin as a biomarker for late-onset neonatal sepsis. J Pediatr. 2013; 162:67-71.

43. Wynn JL, Cvijanovich NZ, Allen GL. The influence of developmental age on the early transcriptomic response of children with septic shock. Mol Med. 2011; 17: 1146-56.

44. Wynn JL, Hansen NI, Das A. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network: Early sepsis does not increase the risk of late sepsis in very low birth weight neonates. J Pediatr. 2013; 162: 942-8.

45. Wynn JL, Wong HR, Shanley TP. Time for a Neonatal-Specific Consensus Definition for Sepsis. Pediatr Crit Care Med. 2014; 15(6):523-8.

46. Znamenska TK, Kovalova OM, Pohilko VI, Kaljuzjka OO. Associations between the GSTT1, GSTM1, GSTP1 genes polymorphism in individuals in individuals and their susceptibility to certain diseases. Perinatology and pediatrics. 2012; 3:51.

## SUMMARY

### ANALYSIS OF THE ASSOCIATIONS BETWEEN ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME GENE POLYMORPHISM AND ARTERIAL HYPOTENSION IN PREMATURE INFANTS WITH EARLY ONSET BACTERIAL INFECTIONS

**Kovaleva E., Pokhylko V., Chernyavskaya Yu., Kalyuzka E., Poltoropavlov V.**

*Higher Educational Institution of Ukraine «Ukrainian Medical Dental Academy», Poltava, Ukraine*

The rate of neonatal sepsis is not reduced varying inversely proportional to the gestational age at birth, and may reach 60% in the most immature infants. The high mortality rate of this disease and adverse neurological effects are associated with the development of cardiovascular changes and shock. The main leadership role in the regulation of blood pressure and blood volume in the body plays a renin-angiotensin system. Synthesis of angiotensin-converting enzyme is regulated by the *ACE* gene. The aim of the study was to identify and analyze the associations between the development of arterial hypotension in premature infants and insertion-deletion (*I/D*) polymorphism of the *ACE* gene. We conducted a prospective cohort study, which included 118 prematurely born children with early onset bacterial infections (n=57 with clinical manifestations in the form of hypotension, n=61 without hypotension). Both groups were genotyped to determine the insertion-deletion polymorphism *ACE* gene. We compared the clinical, laboratory and instrumental parameters in premature infants with hypotension and *II*, *ID*, *DD* genotype of the *ACE* gene. Also an analysis of the associations between different genotypes of *ACE* gene and the development of arterial hypotension in prematurely born children was conducted. The distribution of neonates in relation to the three polymorphic variants of *ACE* gene with respect to *I/D* polymorphism was identical among the study groups. The study found that children with a variety of *I/D* polymorphic variants of *ACE* gene had no significant differences in hemodynamic parameters. The rate of hemodynamic support use did not differ in both groups. The study of the associations between the *ACE* gene polymorphism and major ultrasound, Doppler indices that characterized both systemic and organ hemodynamics, revealed no significant differences in mean values of all the criteria that have been studied. It can be concluded no effect of *I/D* polymorphism of *ACE* gene on the occurrence of hemodynamic disorders in premature born children with early onset bacterial infections.

**Keywords:** premature infants, early onset bacterial infections, ACE gene, hypotension, hemodynamic support.

## РЕЗЮМЕ

### АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ МЕЖДУ ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И РАЗВИТИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ У ПРЕЖДЕ-ВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С БАКТЕРИАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Ковалева Е.М., Похилько В.И.,  
Чернявская Ю.И., Каложка Е.А.,  
Полторапавлов В.А.

*Высшее государственное учебное заведение Украины  
«Украинская медицинская стоматологическая академия»,  
Полтава, Украина*

Частота неонатального сепсиса не снижается, изменяясь обратно пропорционально гестационному возрасту при рождении и иногда достигает 60% у наиболее незрелых новорожденных. С развитием сердечно-сосудистых изменений и шока связывают высокую смертность при данной патологии и неблагоприятные неврологические последствия. Главную руководящую роль в регуляции уровня артериального давления и объема крови в организме играет ренин-ангиотензиновая система. Синтез ангиотензин-превращающего фермента регулируется геном ACE.

Целью исследования явилось изучить ассоциации между развитием артериальной гипотензии и инсерционно-делеционным полиморфизмом гена ангиотензин-превращающего фермента у преждевременно рожденных детей.

Проведено проспективное когортное исследование, которое включало 118 преждевременно рожденных детей с бактериальными инфекциями раннего неонатального периода (n=57 - с клиническими проявлениями в виде артериальной гипотензии, n=61 - без артериальной гипотензии). В обеих группах проведено генотипирование с целью определения инсерционно-делеционного полиморфизма гена ACE. Сравнивались клинические, лабораторные, инструментальные показатели у преждевременно рожденных детей с артериальной гипотензией и II, ID, DD генотипами гена ACE. Проанализированы ассоциации между разными генотипами гена ACE и развитием артериальной гипотензии у преждевременно рожденных детей. Распределение новорожденных по отношению к трем полиморфным вариантам гена ACE относительно I/D полиморфизма было идентичным среди исследуемых групп. В результате исследования установлено, что дети с различными I/D полиморфными

вариантами гена ACE не имели существенных отличий по показателям гемодинамики. Частота использования гемодинамической поддержки в группах не отличалась. Изучение ассоциаций между полиморфизмом ACE гена и основными ультразвуковыми, доплерометрическими показателями, которые характеризуют как системную, так и органную гемодинамику, достоверных отличий по средним значениям всех изучаемых критериев не выявило. Следует сделать вывод об отсутствии влияния I/D полиморфизма гена ACE на возникновение гемодинамических нарушений у преждевременно рожденных детей с ранними бактериальными инфекциями.

## რეზიუმე

ანგიოტენზინ-გარდაქმნელი ფერმენტის გენის პოლიმორფიზმის და ადრეული პიპოტენზიის განვითარებას შორის ასოციაციის ანალიზი დღენაკლულ ბავშვებში ბაქტერიული ინფექციებისას ადრეულ ნეონატალურ პერიოდში

ე. კოვალევა, ვ. პოხილკო, იუ. ჩერნიავესკაია,  
ე. კალიუჟკა, ვ. პოლტორაპაველოვი

უკრაინის უმაღლესი სახელმწიფო სასწავლო დაწესებულება „უკრაინის სამედიცინო სტომატოლოგიური აკადემია“, პოლტავა, უკრაინა

ნეონატალური სეფსისის სისშირე არ იკლებს, დაბადების დროს გესტაციური ასაკის უკუპროპორციულად იცვლება და დღენაკლულ ახალშობილებში 60%-ს აღწევს. ამ შემთხვევაში სიკვდილობის მაღალი მაჩვენებელი განპირობებულია გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ცვლილებებით, შოკის განვითარებით და ნევროლოგიური გართულებებით. გამოკვლევის მიზანს წარმოადგენდა დღენაკლულ ახალშობილებში არტერიული პიპოტენზიის განვითარებასა და ACE გენის ინსერციულ-დელეციურ პოლიმორფიზმს შორის ასოციაციის ანალიზი. ჩატარებული იქნა 118 დღენაკლული ახალშობილის ადრეული ნეონატალური ბაქტერიული ინფექციებით, კოორტიული კვლევა (n=57 - არტერიული პიპოტენზიის გამოვლინებით, n=61 - არტერიული პიპოტენზიის გარეშე). ორივე ჯგუფში ჩატარებული იქნა გენოტიპური გამოკვლევა ACE გენის ინსერციულ-დელეციური პოლიმორფიზმის განსაზღვრის მიზნით; ჩატარდა კლინიკურ-ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული მონაცემების შედარება ACE გენის II, ID, DD გენოტიპებს შორის; გაანალიზებული იქნა ასოციაცია ACE გენის სხვადასხვა გენოტიპსა და არტერიული პიპოტენზიის განვითარებას შორის.

დადგენილია, რომ ბავშვებში ACE გენის სხვადასხვა I/D პოლიმორფული ვარიანტით ჰემოდინამიკური მაჩვენებლების მხრივ შესაძენვე

განსხვავება არ აღინიშნება. ACE გენის პოლიმორფიზმისა და ულტრაბგერითი დოპლეროგრაფიის მონაცემებს შორის ასოციაციის შესწავლამ სარწმუნო განსხვავება არ გამოავლინა.

ავტორების მიერ დადგენილია, რომ ACE გენის I/D პოლიმორფიზმი დღენაკლულ ასალშობილებში ადრეული ბაქტერიული ინფექციით არ მოქმედებს ჰემოდინამიკურ დარღვევებზე.

## DIETARY HABITS OF SCHOOL-AGE CHILDREN IN TBILISI

<sup>1,2</sup>Mebonia N., <sup>1</sup>Trapaidze D., <sup>1</sup>Kvanchakhadze R., <sup>2</sup>Zhizhilashvili S., <sup>2</sup>Kasradze N.

<sup>1</sup>National Center for Disease Control and Public Health of Georgia (NCDC), Tbilisi;  
<sup>2</sup>Tbilisi State Medical University, Georgia

In 2014, Salt Awareness Week was dedicated to raise awareness of child dietary issues and improve the health of children in Georgia. The Non-governmental organization, World Action on Salt and Health (WASH) recommended to study dietary habits among children and initiated this child nutrition week. In response, the National Center for Disease Control and Prevention (NCDC) of Georgia conducted a study of dietary habits among school aged children in Tbilisi. Healthy food is not limited to giving children chemically, biologically and physically safe food, but it is also very important to provide them with proper nutritional products and nutritional habits as well as restrict feeding them with harmful products. During adolescence, young people are in a sensitive transition period where they steadily take over the responsibility for their own eating habits and create lifelong behaviors; therefore it is essential that they adopt healthy habits in accordance with dietary recommendations. Knowledge and awareness are necessary factors to establish lifelong proper dietary habits [7].

Study goal - determine dietary habits and risk factors for overweight/obesity in school - aged children in Tbilisi, Georgia.

**Material and methods.** Sampling of children was conducted in two stages. In the first stage, five schools in Nadzaladevi district of city Tbilisi were randomly selected.

On the second stage the study groups from the appropriate school-aged students (10-14 years old children) were also randomly selected. All student participants filled out standardized and adopted questionnaires suggested by the American Academy of family physicians [15]. Data were analyzed by using EpiInfo 7<sup>th</sup> version. Statistical analyses looked at correlations between criteria of unhealthy diet (such as morning without breakfast, frequent consumption of non-alcoholic beverages and fast food products) and overweight/obesity. A Body Mass Index (BMI) was calculated by using CDC tool [14].

Study tool: Standardized questionnaire developed by the WASH was tested and implemented by the NCDC. Response rate: 100%.

**Results and their discussion.** The study was conducted in three public schools (#55, #64, #182) and in two private schools (“Okrosakvani” (“Golden Akvani”) & “Gvtis mshoblis saxelobis” (“Named After Mother Maria”) of Tbilisi. 175 children with ages of 10-14 years (47% boys) were included and interviewed. Half of the children noted that they love or like fast food products. 10% - visits fast food places 2-3 times a week together with a family. 11% - visits fast food places 5 times a week and even more (Tables 1, 2).

Table 1. Attitude towards Fast food products

Question: What do you think about fast food products?	%	95% CI
Love	29.3	22.5 - 36.1
Like	20.7	14.7 - 26.7
Not so much	39.7	31.8 - 46.3
Not at all	5.7	2.3 - 9.1
No answer	4.6	1.5 - 7.7