

Коробка О.В.

ВПЛИВ ГЕНІВ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ НА РОЗВИТОК
АСФІКСІЇ ТА ЇЇ ПЕРЕБІГ У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

Полтавська обласна дитяча клінічна лікарня

Робота виконана в контексті науково-дослідних робіт ДУ «Інституту педіатрії, акушерства та гінекології АМН України» «Розробити систему діагностичних, лікувальних і профілактичних заходів для новонароджених від матерів з інфекцією статевих органів» (державний реєстраційний №0110U 002060).

Вступ. Перинатальна асфіксія виникає внаслідок низки допологових та пологових факторів ризику, включаючи тяжку анемію або гіпертонію у матері, травми або припинення пупкової циркуляції під час пологів, що призводить до припинення респіраторного газообміну у плода. Асфіксія залишається серйозною проблемою в усьому світі, так як щорічно у біля чотирьох мільйонів новонароджених, що становить 20 випадків на 1000 живих доношених новонароджених, розвивається даний патологічний стан, який призводить до загибелі одного мільйона немовлят [16]. У більшості випадків, діти успішно відновлюються після епізодів гіпоксії, проте, у деяких пацієнтів (у 2-3 немовлят з розрахунку на 1000 живих доношених новонароджених, а у країнах, що розвиваються, 5-10 [15, 10]) може виникнути ішемічна енцефалопатія, яка призводить до хронічних неврологічних захворювань, таких як епілепсія, церебральний параліч, когнітивні і рухові порушення [12] з втратою зору та слуху [18, 22].

Патофізіологічні зміни, які відбуваються у новонароджених при асфіксії, вивчено добре. На сьогодні відомі молекулярні, клітинні, тканинні та органні порушення, які лежать в основі розвитку поліорганної недостатності при асфіксії [4,3]. Досконало досліджено також і клінічні прояви асфіксії та її ускладнень. Зокрема, показано, що серцево-судинна

недостатність може призвести до смерті дитини або розвитку в неї важкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. Найчастіше її розвиток пов'язаний з дисфункцією лівого шлуночка після гіпоксично-ішемічного інсульту [20], пошкодженням ендотеліальних клітин, гіповолемією із-за відшарування плаценти (рідше), і як наслідок, порушенням ауторегуляції мозкового кровотоку [28]. З'ясування причин розвитку гіпоксично-ішемічної енцефалопатії залишається складним навіть при сучасному розвитку медицини та наявних діагностичних критеріях.

В останній час значна увага приділяється пошуку спадкових факторів, які сприяють розвитку того чи іншого захворювання або зумовлюють його більш важкий перебіг. Серед генів-кандидатів саме гени ренін-ангіотензінової системи – *ACE*, *AGTR1* і *eNOS* є біологічно та клінічно значимими у формуванні фенотипічних особливостей перебігу більшості захворювань перинатального періоду [2]. Генетичний поліморфізм цих ключових генів створює основу для вивчення асоціацій між генетичними варіантами гену зазначених генів та розвитком асфіксії у доношених новонароджених.

Ангіотензин-перетворюючий фермент (АПФ) – це циркулюючий у позаклітинному просторі фермент (екзопептидаза, що вивільняється з клітинної поверхні цинковою металоестеразою), який каталізує розщеплення ангіотензину I (декапептиду) до ангіотензину II (октапептиду), обидві форми ангіотензину беруть важливу участь у регуляції системного артеріального тиску. Другою функцією АПФ є деактивація брадікініну та участь у регуляції запалення. Також АПФ бере участь у багатьох інших фізіологічних процесах – обміні нейропептидів, репродуктивних процесах, імунних реакціях організму [14]. Ангіотензин-перетворюючий фермент є фізіологічним регулятором концентрації в плазмі пептиду AcSDKP (N-AcSer-Asp-Lys-Pro), що впливає на проліферацію гемопоетичних та інших клітин [26]. У *ACE* гені відомо більше 20 видів поліморфізму, однак, найбільш вивченим є інсерційно-делеційний поліморфізм, який полягає в наявності чи відсутності

фрагменту ДНК довжиною 287 пар нуклеотидів в 16-му інтроні. Встановлено чітку залежність між генотипом за геном *ACE* і активністю АПФ. Мета-аналіз 29 досліджень, в яких паралельно визначались поліморфізм гену *ACE* і рівень АПФ плазми, виявив, що при наявності *DD* чи *ID*-генотипу рівень АПФ плазми вище порівняно з *II* генотипом на 58 % і 31 % відповідно. Таким чином, ефект *D*-алелю є кодомінантним. Важливо відмітити, що сам по собі *I/D*-поліморфізм не впливає на функцію білку АФП, але відображається на його кількості. *D*-алель гену у дорослих пов'язує з ризиком розвитку есенціальної артеріальної гіпертензії [13], інфаркту міокарда, спазму коронарних судин, гіпертрофії лівого шлуночка, крововиливів, а також атеросклерозу.

Ангіотензин II виявляє судино-звужуючий ефект через його рецептор першого типу (*AGTR1*), локалізований на плазматичній мембрані клітин тканин-мішеней. Ген рецептору 1 до ангіотензину II розміщений на довгому плечі 3-ї хромосоми в локусі 3q21-q25, експресується в гладком'язових клітинах судин і в міокарді і є G-протеїновим рецептором. Основна функція рецептору *AGTR1* – зв'язування ангіотензину II і передача сигналу вазоконстрикції і проліферації на гладком'язеву клітину. Відомо близько 20 поліморфних варіантів гену *AGTR1*, найбільш вивченим з яких є заміна аденіну на цитозин в позиції 1166 (A1166C). Показано, що С-алель і СС генотип асоційовані з підвищеним рівнем артеріального тиску [7, 6].

Оксид азоту також відіграє важливу роль у підтримці гомеостазу [23,25,19]. Ця молекула утворюється при дії ферменту NO-синтази (NOS), яка існує у вигляді трьох основних ізоформ: нейрональної NO-синтази (nNOS), ендотеліальної NO-синтази (eNOS) і індукцибельної NO-синтази (iNOS). Нейрональна і ендотеліальна NO-синтази є ферментами зі стабільною активністю, тоді як активність iNO-синтаза більшою мірою регулюється цитокінами, тому вона відіграє значну роль у системній запальній відповіді. Ендотеліальна NO-синтаза стабільно експресується в ендотеліальних клітинах [1]. Ген *eNOS* локалізований на 7 хромосомі і кодує

білок, що складається з 1203 амінокислот. В екзонах і інтронах гену *eNOS* виявлено кілька поліморфних ділянок, серед яких найбільш вивченою є мінісателітний повтор в інтроні 4 (4a/4b поліморфізм) [17]. Саме поліморфізм *eNOS*, який полягає у зміні числа тандемних повторів (4b/a) відповідає за рівень NO в плазмі [27].

Таким чином, незважаючи на те, що вивчення асфіксії у новонароджених проводиться упродовж багатьох років, все ще не отримані заключні відповіді щодо внеску генетичної детермінанти у розвиток асфіксії та її тяжкості. Саме вирішення цих питань обумовлює необхідність проведення даного дослідження з метою удосконалення існуючих лікувально-реабілітаційних заходів, спрямованих на зниження смертності, захворюваності, інвалідності дітей з асфіксією та підвищення якості їх життя.

Мета дослідження. Проаналізувати вплив I/D поліморфізму *ACE* гену, та A/C поліморфізму *AGTR1* гену та 4b/a поліморфізму *eNOS* гену на розвиток асфіксії та її перебіг у доношених новонароджених.

Об'єкт і методи дослідження. Проведено проспективне когортне дослідження, в яке включено доношених новонароджених (n=107) із гестаційним віком від 37 тижнів, масою при народженні від 2500 г, які лікувалися у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) лікувальних закладів Полтавської області упродовж 2010-2014 рр. з діагнозом помірної або тяжкої асфіксії (згідно МКХ-10). Зазначений діагноз виставляли на основі критеріїв, викладених у Наказі МОЗ України від 08.06.2007 р. №312 «Про затвердження клінічного протоколу з первинної реанімації та після реанімаційної допомоги новонародженим». У групу контролю увійшли здорові новонароджені діти (n=31), які не мали ознак гіпоксії плода, асфіксії при народженні та клінічних симптомів гіпоксичного ураження. Критеріями виключення із дослідження стали: наявність вроджених вад розвитку у новонароджених, підозра на внутрішньоутробне інфікування, гестаційний вік менше за 37 тижнів, маса при народженні

менше за 2500 г. Батьки усіх немовлят дали інформовану згоду на генетичне обстеження своїх дітей.

Матеріалом для проведення генетичного дослідження слугувала периферична кров новонароджених. Забір крові проводився в об'ємі 0,25 мл. Зразки крові у новонароджених відбирали в перші дні життя у стерильні пробірки закритої системи «Моноветт». Після отримання зразки зберігали при температурі — 20° С (не більше ніж 7 діб) до проведення дослідження. Поліморфізм *ACE* гену, *AGTR1* гену та *eNOS* гену вивчався молекулярно-генетичними методами.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою пакета прикладних програм EXCEL-2003® і STATA версії 11 для Windows (StataCorp, Техас, США). Порівняння відносних, або виражених у відсотках, величин здійснювалося за допомогою точного критерію Фішера. Відношення шансів (ОШ) з 95% довірчими інтервалами (ДІ) були використані для вивчення зв'язку між окремими змінними. Значення $p < 0,05$ вважали статистично значущими.

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження показало, що маса тіла при народженні, співвідношення кількості дівчаток і хлопчиків у групі дітей у дітей основної групи та групи порівняння були майже однаковими.

Генотип ІD *ACE* гена виявлено у 44,7% здорових дітей і у 57,41 % немовлят з асфіксією, а DD варіант *ACE* гена – відповідно у 15,8 % і 25,0 % дітей (табл.1). При цьому співвідношення шансів мати асфіксію у пацієнтів з генотипом ІІ становило 0,28 (95% ДІ 0,11-0,72), $p=0,005$.

Що стосується частоти різних варіантів генотипів *AGTR1* гену у дітей обстежених груп, то нами не виявлено достовірних відмінностей у розподілі здорових дітей та новонароджених з асфіксією відповідно до AA, AC та CC генотипів. Результати дослідження засвідчили наявність поліморфного 4aa варіанту *eNOS* гену у 1 (3,23 %) дитини групи порівняння та у 4 (3,8 %) немовлят з основної групи, 4ba варіант гену *eNOS* – відповідно у 6 (19,35 %) та

у 31 (29,5 %) немовлят, а 4bb варіант гену – у 24 (77,42%) здорових немовлят та у 70 (66,7%) немовлят з асфіксією. Результати наших досліджень співпадають з даними інших авторів, зокрема у дослідженнях проведених серед дітей турецької популяції показано, що 4aa генотип виявлявся у 2% дітей, 4ab генотип – у 26% дітей та генотип 4bb – у 72% дітей [11].

Таблиця 1

Частота варіантів *ACE*, *AGTR1* та *eNOS* генів серед здорових новонароджених та немовлят з асфіксією

Генотипи	Здорові діти	Діти з асфіксією	ВШ (95%ДІ)	p
<i>ACE</i>	(n=38), % (n)	(n=106), % (n)		
<i>II</i>	39,5 (15)	15,74 (17)	0,28 (0,11-0,72)	0,005
<i>ID</i>	44,7 (17)	57,41 (62)	1,34 (0,59-3,02)	0,453
<i>DD</i>	15,8 (6)	25,0 (27)	1,78 (0,63-5,75)	0,270
<i>AGTR1</i>	(n=38), % (n)	(n=106), % (n)		
<i>AA</i>	68,4 (26)	70,75 (75)	1,12 (0,5-2,5)	0,837
<i>AC</i>	28,9 (11)	23,58 (25)	0,76 (0,33-1,74)	0,519
<i>CC</i>	2,6 (1)	5,66 (6)	2,2 (0,27-18,23)	0,676
<i>eNOS</i>	(n=31), % (n)	(n=105), % (n)		
<i>4aa</i>	3,23 (1)	3,8 (4)	1,19 (0,13-11,1)	0,680
<i>4ba</i>	19,35 (6)	29,5 (31)	1,74 (0,65-4,65)	0,188
<i>4bb</i>	77,42 (24)	66,7 (70)	0,58 (0,23-1,48)	0,180

Також ми дослідили частоту поєднання поліморфних варіантів генів ренін-ангіотензинової системи у дітей з асфіксією та здорових новонароджених. Наявність у дитини поєднання *ID* або *DD* генотипу *ACE* гену з *AC* або *CC* генотипом *AGTR1* гену не асоціюється з розвитком асфіксії у доношених новонароджених (табл.2). Не отримано нами достовірних відмінностей у частоті виявлення серед дітей з асфіксією та дітей групи порівняння поєднання поліморфних варіантів *ACE* та *eNOS* генів, а також *AGTR1* та *eNOS* генів.

Таблиця 2

Частота поєднання поліморфних варіантів *ACE*, *AGTR1* та *eNOS* генів серед здорових новонароджених та немовлят з асфіксією

Генотипи	Здорові діти	Діти з асфіксією	ВШ (95%ДІ)	p
<i>ACE+AGTR1</i>	(n=31), % (n)	(n=106), % (n)		
<i>ID&D/D+AC&CC</i>	96,8 (30)	91,57 (97)	0,36 (0,05-2,73)	0,291
<i>II+AA</i>	3,2 (1)	8,49 (9)	2,27 (0,36-21,23)	0,291
<i>ACE+eNOS</i>	(n=31), % (n)	(n=105), % (n)		
<i>ID&D/D+4aa&4ba</i>	93,6 (29)	88,6 (92)	0,49 (0,11-2,24)	0,286
<i>II+4bb</i>	6,4 (2)	12,4 (13)	2,05 (0,45-9,4)	0,286
<i>AGTR1+eNOS</i>	(n=31), % (n)	(n=105), % (n)		
<i>AC&CC+4aa&4ba</i>	54,8 (17)	51,43 (54)	0,87 (0,39-1,95)	0,449
<i>AA+4bb</i>	45,2 (14)	48,57 (51)	1,15 (0,51-2,57)	0,449

Серед обстежених дітей з асфіксією 38 (35,8%) мали тяжкий перебіг, тому проаналізовано вплив поліморфних варіантів генів ренін-ангіотензинової системи на важкість асфіксії. Як представлено в табл. 3 співвідношення шансів мати важку асфіксію у дитини з генотипом II *ACE* гену становили 0,34, $p=0,037$, а у дітей з DD генотипом – 2,77, $p=0,05$. Таким чином, II генотип *ACE* гена достовірно зменшує шанси дитини мати асфіксію, а також її важкий перебіг, а DD генотип навпаки збільшує шанси дитини мати важкий перебіг асфіксії.

Таблиця 3

Частота варіантів *ACE*, *AG2TR1* та *eNOS* гену серед здорових новонароджених і немовлят з важкою асфіксією

Генотипи	Здорові діти (n=38), % (n)	Діти з важкою асфіксією (n=38), % (n)	ВШ (95%ДІ)	p
<i>ACE</i>				

<i>I/I</i>	39,5 (15)	18,4 (7)	0,34 (0,103-1,09)	0,037
<i>I/D</i>	44,7 (17)	47,4 (18)	1,11 (0,41-3,02)	0,50
<i>D/D</i>	15,8 (6)	34,21 (13)	2,77 (0,83-10,09)	0,05
<i>AGTR1</i>	(n=38), % (n)	(n=38), % (n)		
<i>AA</i>	68,5 (26)	57,9(22)	0,63 (0,25-1,629)	0,476
<i>AC</i>	28,9 (11)	31,6(12)	1,13 (0,42-3,03)	0,50
<i>CC</i>	2,6 (1)	10,5 (4)	3,26 (0,36-29,82)	0,358
<i>eNOS</i>	(n=31), % (n)	(n=37), % (n)		
<i>4aa</i>	3,23 (1)	5,41 (2)	1,71 (0,15-19,7)	0,567
<i>4ba</i>	19,35 (6)	24,32 (9)	1,34 (0,41-4,32)	0,423
<i>4bb</i>	77,42 (24)	70,27 (26)	0,69 (0,23-2,08)	0,350

Проте будь-який з A/C генотипів *AGTR1* гену та 4b/a генотипів *eNOS* гену не асоціюється з важким перебігом асфіксії у доношених новонароджених.

І хоча ми не отримали статистичних відмінностей у величинах зазначених показників, наші попередні результати свідчать про потребу в подальших дослідженнях на більшій когорті пацієнтів.

Таким чином, II генотип ACE гену, як з'ясувалось, пов'язаний з підвищеною стійкістю доношених новонароджених до розвитку асфіксії, а DD-генотип – з підвищеною сприйнятливістю до зазначеного захворювання. Наші результати співпадають з даними інших науковців, які свідчать про зв'язок DD генотипу з іншими захворюваннями перинатального періоду, зокрема з вищим ризиком розвитку респіраторного дистрес синдрому та бронхо-легеневої дисплазії у передчасно народжених [2, 14]; підвищеним ризиком розвитку пароксизмальної ектопічної тахікардії [5]; персистуючою легеневою гіпертензією новонароджених (у дослідженні на новонароджених з вродженою діафрагмальною кілою) [24]; гіршою кардіо-респіраторною адаптацією передчаснонароджених у перші 12 годин життя, яка проявляється більш високою кисневою залежністю, потребою в симпатоміметиках та

більшим дефіцитом основ [8]; розвитком прогресуючих форм ретинопатії передчасно народжених [9].

Висновки

1. II генотип виявлявся у 39,5% здорових дітей та 15,74% дітей з асфіксією (ВШ 0,29; 95% ДІ 0,11-0,72), $p=0,005$), а її важкий перебіг у 18,4% (7 з 38) дітей з асфіксією (ВШ 0,34; 95% ДІ 0,103-1,09, $p=0,037$).
2. Відсутні асоціації між СС генотипом *AGTR1* гену та розвитком асфіксії (1,722 (95% ДІ 0,750-3,953, $p=0,200$) і її важкістю (0,345 95% ДІ 0,043-2,781, $p=0,317$) у доношених новонароджених, а також між розвитком асфіксії та 4aa генотипом *eNOS* гену (1,19 (95% ДІ 0,13-11,1, $p=0,680$) та 4b/a генотипом (1,74 95% ДІ 0,65-4,65, $p=0,188$) у доношених новонароджених.
3. Не виявлено достовірного впливу поєднання поліморфних варіантів *ACE*, *AGTR1* та *eNOS* генів у доношених новонароджених на розвиток асфіксії та її важкість.

Перспективи подальшого дослідження. Для з'ясування ролі генного поліморфізму *AGTR1* гену в розвитку перинатальної патології у доношених та передчасно народжених дітей необхідні подальші дослідження на більшій когорті новонароджених з метою доведення ефективності запровадження молекулярно-генетичного скринінгу у новонароджених, які лікуються у неонатальних відділеннях інтенсивної терапії, що, в свою чергу, дозволить виявляти немовлят із ризиком розвитку важкого перебігу асфіксії, органних дисфункцій та підвищеною потребою у застосуванні «органопротезуючих» технологій.

Список літератури.

1. Затейщиков Д.А. Полиморфизм генов NO-синтетазы и рецептора ангиотензина II 1-го типа и эндотелиальный гемостаз у больных ишемической болезнью сердца / Д. А. Затейщиков, Л. О. Минушкина, О. Ю. Кудряшова [и др.] // Кардиология - 2000. - №11. - С.28-32.

2. Кузьмина С.В. Полиморфизм генов ренин–ангиотензин–альдостероновой системы и особенности состояния вегетативной нервной системы детей и подростков с артериально гипертензией / С.В. Кузьмина, О.А. Мутафьян В.И. Ларионова // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 5. – С.58-62.
3. Похилько В.І. Діагностичне значення визначення активності сумарних нітритів та нітратів (NO₂ + NO₃) в сечі у немовлят, які перенесли перинатальну асфіксію / В.І. Похилько, Н.Р. Касянчук // Світ медицини та біології. – 2007. - №4. – С.55-59.
4. Похилько В.І. Проблема перинатальної гіпоксії (асфіксії). Діагностика й лікування на сучасному етапі/ В. І. Похилько, О. М. Ковальова // Світ медицини та біології. – 2006. – № 2. – С. 114-120.
5. A genetic contribution to risk for postoperative junctional ectopic tachycardia in children undergoing surgery for congenital heart disease / K. Y. Borgman, A. H. Smith, J. P. Owen [et al.] // Heart Rhythm. – 2011. – Vol. 8, № 12. – P. 1900-1904.
6. ACE mediates ventilator-induced lung injury in rats via angiotensin II but not bradykin / R. M. Wösten-van Asperen, R. Lutter, J.J. Haitsma [etal.] // E.R.J. – 2008. – Vol. 31, №. 2. – P. 363-371.
7. Angiotensin II type I receptor gene polymorphism: anthropometric and metabolic syndrometraits / M. Abdollahi, T. Gaunt, H. Syddall[etal.] // J. Med. Genet. – 2005. – Vol. 42(5). – P. 396–401.
8. Angiotensin-converting enzyme DD genotype is associated with worse perinatal cardiorespiratory adaptation in preterm infants / D. Harding, S. Dhamrait, N. Marlow [et al] // Pediatr. – 2003. – V. 143, №6. – P. 746-749.
9. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in Kuwaiti children with retinopathy of prematurity / M. Z. Haider, L.V. Devarajan, M. Al-Essa [et al.] // Biol. Neonate. – 2002. – Vol. 82, № 2. – P.84-88.

10. Brain and cognitive-behavioural development after asphyxia at term birth / M. deHaan, J.S. Wyatt, S. Roth [et al.] // *Developmental Science*. – 2006. – Vol. 9, №. 4. – P. 350–358.
11. Celik U. Genetic dilemma: eNOS gene intron 4 a/b VNTR polymorphism in sepsis and its clinical features in Turkish children / U. Celik, D. Yıldızdaş, E. Alhan [et al.] // *Turk. J. Pediatr.* – 2008. – Vol. 50. – P. 114–119.
12. Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991–94. / B. Hagberg, G. Hagberg, E. Beckung [et al.] // *Acta Paediatrica*. – 2001. – Vol. 90, №. 3. – P. 271–277.
13. Frequency of a deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is increased in African-Americans with hypertension / K. Duru, S. Farrow, J. M. Wang [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 1994. – Vol. 7. – P. 759–762.
14. Jeng J. R. Left ventricular mass, carotid wall thickness and angiotensinogen gene polymorphism in patients with hypertension / J. R. Jeng // *Hypertension*. – 1999. – Vol. 5. – P. 443–450.
15. McGuire W. Perinatal asphyxia / W. McGuire // *Clinical Evidence*. – 2007. – Vol. 11. – H. 320.
16. Million neonatal deaths: When? Where? Why? / J.E. Lawn, S. Cousens, J. Zupan // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365. – P. 891–900.
17. Miyahara K. Cloning and structural characterization of the human endothelial nitric-oxide-synthase gene / K. Miyahara, T. Kawamoto, K. Sase [et al.] // *Eur. J. Biochem.* – 1994. – Vol. 223(3). – P. 719–726.
18. Neuropsychological long-term sequelae of perinatal asphyxia / C. Mañeru, C. Junqué, F. Botet, [et al.] // *Brain Injury*. – 2001. – Vol. 15, № 12. – P. 1029–1039.
19. Pathophysiological relevance of NO signaling in the cardiovascular system: novel insight from mice lacking all NO synthases / M. Tsutsui, H. Shimokawa, Y. Otsuji [et al.] // *Pharmacol Ther.* – 2010. – V. 128. – P. 499–508.

20. Postresuscitation left ventricular systolic and diastolic dysfunction. Treatment with dobutamine / K.B. Kern, R.W. Hilwig, R.A. Berg [et al.] // *Circulation*. – 1997. – Vol.95. – P. 2610-2613.
21. Relationship between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and respiratory distress syndrome in premature neonates / N. F. Hussein, E. A. Abdel Ghany, W. A. Abu Elhamed [et al] // *Genet. Test. Mol. Biomarkers*. – 2011. – Vol. 15, №12. – P.867-870.
22. Robertson C.M.T. Long-term follow-up of term neonates with perinatal asphyxia / C.M.T. Robertson, N. N. Finer // *Clinics in Perinatology*. -1993. – Vol. 20, №. 2. – P. 483–499.
23. Shimokawa H. Nitric oxide synthases in the pathogenesis of cardiovascular disease: lessons from genetically modified mice / H. Shimokawa, M. Tsutsui // *PflugersArchiv*. – 2010. – V. 459. – P. 959–967.
24. Solari V. Genetic polymorphisms of angiotensin system genes in congenital diaphragmatic hernia associated with persistent pulmonary hypertension / V. Solari, P. Puri // *Pediatr. Surg*. – 2004. – Vol. 39, № 3. – P. 302-306.
25. Spontaneous myocardial infarction and nitric oxide synthase / M. Tsutsui, S. Nakata, H. Shimokawa, Y. Otsuji [et al.] // *Trends Cardiovasc Med*. – 2008. – V. 18. – P. 275–279.
26. Tita A. T. Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network: Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes / A. T. Tita, M. B. Landon, C. Y. Spong // *N. Engl. J. Med*. –2009. – Vol. 360. – P. 111-120.
27. Tsukada T. Evidence of association of the eNOS gene polymorphism with plasma NO metabolite levels in humans / T. Tsukada , K. Yokoyama, T. Arai [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. – 1998. – Vol. 245. –P. 190-193.
28. Vasoparalysis associated with brain damage in asphyxiated term infants. / O. Pryds, G. Greisen, H. Lou // *J Pediatr*. - 1990. – Vol. 117. – P. 119-125.
29. Yimenicioglu S. Deletion allele of angiotensin-converting enzyme is associated with increased risk and severity of bronchopulmonary dysplasia /

S. Yimenicioglu, S. Oztuzcu, E. Sivasli [et al] // J Pediatr. – 2005. – Vol. 147, № 6. – P. 818-822.

УДК 616-053.31-001.8:575

ВПЛИВ ГЕНІВ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ НА РОЗВИТОК АСФІКСІЇ ТА ЇЇ ПЕРЕБІГ У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

Коробка О.В.

Ключові слова: 4a/b поліморфізм *eNOS* гену, I/D поліморфізм *ACE* гену, A/C поліморфізм *AGTR1* гену, асфіксія, доношені новонароджені

Актуальність. Гени ренін-ангіотензинової системи – *ACE*, *AGTR1* і *eNOS*- є біологічно та клінічно значимими у формуванні фенотипічних особливостей перебігу більшості захворювань перинатального періоду.

Мета. Проаналізувати вплив I/D поліморфізму *ACE* гену, A/C поліморфізму *AGTR1* гену та 4a/b поліморфізму *eNOS* гену на розвиток асфіксії та її перебіг у доношених новонароджених

Матеріали та методи. Проведено проспективне когортне дослідження, в яке включено доношених новонароджених (n=107) із гестаційним віком від 37 тижнів, масою при народженні від 2500 г, які лікувалися у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) лікувальних закладів Полтавської області упродовж 2010-2014 рр. з діагнозом помірної або тяжкої асфіксії. У групу порівняння увійшов 31 здоровий новонароджений.

Результати дослідження. II генотип виявлявся у 39,5% здорових дітей та 15,74% дітей з асфіксією (ВШ 0,29; 95% ДІ 0,11-0,72), $p=0,005$), а її важкий перебіг у 18,4% (7 з 38) дітей з асфіксією (ВШ 0,34; 95% ДІ 0,103-1,09, $p=0,037$). A/C поліморфізм *AGTR1* гену та 4b/a поліморфізм *eNOS* гену не асоціюється з розвитком асфіксії та її важким перебігом.

Висновок. II генотип *ACE* гену зменшує шанси дитини мати асфіксію та її важкий перебіг у доношених новонароджених. Потрібні подальші

дослідження на більшій когорті пацієнтів для з'ясування остаточної ролі *ACE*, *AGTR1* і *eNOS* генів у розвитку асфіксії та її важкості.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ НА РАЗВИТИЕ АСФИКСИИ И ЕЕ ТЕЧЕНИЕ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Коробка О.В.

Ключевые слова: 4a/b полиморфизм *eNOS* гена, I/D полиморфизм *ACE* гена, A/C полиморфизм *AGTR1* гена, асфиксия, доношенные новорожденные.

Актуальность. Гены ренин-ангиотензиновой системы - *ACE*, *AGTR1* и *eNOS*- являются биологически и клинически значимыми в формировании фенотипических особенностей течения большинства заболеваний перинатального периода.

Цель. Проанализировать влияние I/D полиморфизма *ACE* гена, A/C полиморфизма *AGTR1* гена и 4b/a полиморфизма *eNOS* гена на развитие асфиксии и ее течение у доношенных новорожденных

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование, в которое включены доношенные новорожденные (n = 107) с гестационным возрастом от 37 недель, массой при рождении от 2500 г, которые лечились в отделениях интенсивной терапии новорожденных лечебных учреждений Полтавской области в течение 2010-2014 гг. с диагнозом умеренной или тяжелой асфиксии. В группу сравнения вошел 31 здоровый новорожденный.

Результаты исследования. II генотип *ACE* гена определялся у 39,5% здоровых детей и 15,74% детей с асфиксией (ОШ 0,29; 95% ДИ 0,11-0,72, p=0,005), а ее тяжелое течение у 18,4% (7 из 38) детей с асфиксией (ОШ 0,34; 95% ДИ 0,103-1,09, p=0,037). A/C полиморфизм *AGTR1* гена и 4b/a полиморфизм *eNOS* гена не ассоциируется с развитием асфиксии и ее тяжелым течением.

Вывод. II генотип *ACE* гена уменьшает шансы доношенного новорожденного иметь асфиксию и ее тяжелое течение. Требуются дальнейшие исследования на большей когорте пациентов для выяснения окончательной роли *ACE*, *AGTR1* и *eNOS* генов в развитии асфиксии и ее тяжести.

THE INFLUENCE OF GENES OF RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM ON THE DEVELOPMENT OF ASPHYXIA AND ITS COURSE IN TERM INFANTS

O. V. Korobka

Keywords: 4a/b polymorphism of *eNOS* gene, I/D polymorphism of *ACE* gene, A/C polymorphism of *AGTR1* gene, asphyxia, full-term newborns.

Relevance of the research. Genes of renin-angiotensin system – *ACE*, *AGTR1* and *eNOS* are biologically and clinically significant in formation of phenotypic course features of most diseases of the perinatal period.

The aim of the research. To analyze the impact of I/D polymorphism of *ACE* gene, A/C polymorphism of *AGTR1* gene and 4a/b polymorphism of *eNOS* gene on the development of asphyxia and its course in term newborns

Materials and methods. A prospective cohort study which included full-term newborns (n = 107) with the gestational age of 37 weeks, birth weight of 2500 g who were treated in intensive care baby unit (ICBU) at medical institutions of Poltava region during 2010-2014 with diagnosis of moderate or severe asphyxia. The comparison group included 31 healthy newborn.

Results of the research. The study found that research groups were almost identical in terms of birth weight, the ratio of girls and boys.

ID genotype of *ACE* gene was found in 44.7% of healthy children and in 57.41% of infants with asphyxia, while DD variant of *ACE* gene – in 15.8% and 25.0% of children respectively (Table 1). The ratio of possibility to have asphyxia in patients with genotype II was 0.28 (95% CI 0.11-0.72), p = 0.005.

The study showed that frequencies of different genotypes options of *AGTR1* gene in children of examined groups displayed no significant differences in the distribution of healthy children and neonates with asphyxia according to AA, AC and CC genotypes. Results of the study showed the presence of polymorphic variant 4aa of *eNOS* gene in 1 infant (3.23%) of the comparison group and 4 infants (3.8%) from the main group, 4ba variant of gene *eNOS* – in 6 (19.35%) and 31 (29.5%) infants respectively, and 4bb variant of gene – in 24 healthy infants (77.42%) and in 70 (66.7%) infants with asphyxia.

We conducted the study of combination of frequency in polymorphic variants of genes of renin-angiotensin system in children with asphyxia and healthy newborns. The presence of the combination of *ID* or *DD* genotype of *ACE* gene with *AC* or *CC* genotype of *AGTR1* gene is not associated with the development of asphyxia in term infants (Table 2). We have not received significant differences in the frequency of detection of the combination of polymorphic variants of *ACE* and *eNOS* gene, as well as *AGTR1* and *eNOS* genes in infants with asphyxia and children of the comparison group.

Among the examined children with asphyxia 38 (35.8%) had severe course, therefore the influence of polymorphic variants of genes of renin-angiotensin system on the severity of asphyxia was analyzed. As Table 3 displays, the ratio of the possibility to have severe asphyxia in a child with *II* genotype of *ACE* gene was 0.34, $p = 0.037$, and the children with *DD* genotype – 2.77, $p = 0.05$. Thus, *II* genotype of *ACE* gene significantly reduces the chances of the child to have asphyxia and its severe course, and *DD* genotype conversely increases the chances of a child to have a severe course of asphyxia.

II genotype was detected in 39.5% of healthy children and 15.74% of children with asphyxia (PR 0.29, 95% CI 0.11-0.72), $p = 0.005$), and its severe course in 18.4% (7 of 38) children with asphyxia (PR 0.34, 95% CI 0.103-1.09, $p = 0.037$). *A/C* polymorphism of *AGTR1* gene and 4b/a polymorphism of *eNOS* gene are not associated with the development of asphyxia and its severe course.

Conclusion. There are no associations between CC genotype of *AGTR1* gene and the development of asphyxia (1.722 (95% CI 0.750-3.953, p = 0.200) and its severity (0.345, 95% CI 0.043-2.781, p = 0.317) in full-term infants, as well as between asphyxia and 4aa genotype of *eNOS* gene (1.19 (95% CI 0.13-11.1, p = 0.680) and 4b/a genotype (1.74, 95% CI 0.65-4.65, p = 0.188) in term infants. There was also no significant effect of combination of polymorphic variants of *ACE*, *AGTR1* and *eNOS* genes in term infants to develop asphyxia and its severity. II genotype of *ACE* gene reduces the chances of the child and the mother to develop asphyxia and its severe course in term newborns. Further researches on larger cohort of patients to determine the final role of *ACE*, *AGTR1* and *eNOS* genes in the development of asphyxia and its severity are needed.