

DOI 10.31718/2077-1096.19.4.19

УДК 616-022.7-036.4:612.6.05]-053.32

Похилько В.І., Ковальова О.М., Чернявська Ю.І., Цвіренко С.М., Саричев В.П.

## ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ НА ПЕРЕБІГ РАННІХ БАКТЕРІАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Українська медична стоматологічна академія, Полтава

Комунальне підприємство «Дитяча міська клінічна лікарня Полтавської міської ради»

*У структурі смертності інфекції, специфічні для перинатального періоду, бактеріальний сепсис новонароджених та уроджені пневмонії становлять 23,5 % і займають I рангове місце. Серед багатьох неспецифічних клінічних ознак інфікування гемодинамічні порушення є домінуючими в розвитку несприятливих медичних наслідків. Поліморфізм генів ренін-ангіотензинової системи, як однієї з регулюючих ланок, може зумовлювати особливості порушень гемодинаміки при інфекційному процесі. Мета дослідження: вивчення впливу поліморфізму генів ACE, AGT2R1 та eNOS на розвиток ранніх бактеріальних інфекцій та на їх найважчий прояв – синдром артеріальної гіпотензії. Матеріали та методи: Для досягнення мети було сформовано дві групи дітей. В основну групу включено 121 передчасно народжену дитину з бактеріальними інфекціями раннього неонатального періоду, а в групу порівняння 31 передчасно народжену дитину без ознак ранніх бактеріальних інфекцій. Генетичні методи включали дослідження ID поліморфізм гену ACE, AC поліморфізм гену AGT2R1 та 4a/4b поліморфізм eNOS. Аналіз вітальних функцій у дітей, стратифікованих відповідно до генотипу ACE гену, показав, що на першу добу життя у передчасно народжених дітей із генотипом II середній АТ був достовірно вищий, ніж у дітей із генотипом ID ( $35,3 \pm 1,55$  мм.рт.ст. та  $31,7 \pm 0,88$  мм.рт.ст. відповідно,  $p=0,033$ ). У дітей із генотипом II гену ACE, рівень погодинного діурезу на 1 добу життя був достовірно нижчим, ніж у дітей з генотипом DD ( $1,6 \pm 0,2$  мл/кг/год та  $2,2 \pm 0,21$  мл/кг/год відповідно,  $p=0,0017$ ), що може свідчити про кращу циркуляцію в нирках у дітей із генотипом DD. В результаті дослідження не знайдено впливу генів ренін-ангіотензинової системи на сам факт виникнення ранніх бактеріальних інфекцій, але виявлено достовірний вплив CC-генотипу гену AGT2R1 на розвиток синдрому артеріальної гіпотензії у передчасно народжених дітей (ВШ=10,17). Практичною рекомендацією для охорони суспільного здоров'я може бути запровадження генетичного дослідження з метою визначення поліморфізму генів ACE та AGT2R1 у передчасно народжених дітей, що дозволить визначити групу ризику щодо розвитку порушень системної та органної гемодинаміки та індивідуалізовано підходити до її корекції.*

Ключові слова: передчасно народжені діти, ранні бактеріальні інфекції, артеріальна гіпотензія, ренін-ангіотензинова система, поліморфізм генів.

*Стаття є фрагментом науково-дослідної теми кафедри педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією Української медичної стоматологічної академії та Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М.Лук'янової НАМН України»: «Розробити та впровадити систему медико-психологічного супроводу для новонароджених груп ризику з формування хронічної захворюваності, інвалідності та затримки розвитку» (№ держреєстрації: 0117U004538).*

### Вступ

Показники материнської та малюкової смертності загально визнані як індикатори соціально-економічного благополуччя будь-якої країни, а поліпшення здоров'я матерів і зменшення дитячої смертності включено до основних Цілей сталого розвитку, визначених Організацією Об'єднаних Націй, та підтриманих в Україні. Кілька міжнародних дослідницьких програм та ініціатив показали, що більшість смертей матерів та новонароджених, пов'язаних із пологами, передчасним народженням та інфікуванням, є відворотними. У 2016 році у світі майже половина дітей (46%) віком до 5 років померли від неонатальних причин: передчасне народженням (16%), стани, пов'язані з пологами, включаючи асфіксію (11%), неонатальний сепсис (7%) [1].

Інфекції перинатального періоду в структурі захворюваності новонароджених займають 3-4 місце, на разі їх дійсна частота особливо у передчасно народжених у нашій країні є невідомою. Це зумовлено відсутністю керівних інструкцій щодо визначення факторів ризику внутріш-

ньоутробних інфекцій та чітких діагностичних критеріїв даної патології у передчасно народжених дітей, недосконалістю і несучасністю бактеріологічних методів, на які традиційно спирається у своїй практиці лікар при діагностуванні інфекційної патології.

Точність ключових критеріїв сепсису, визначених педіатричним Консенсусом [2], не досліджено в когорті передчасно народжених дітей. Тому вивчення достовірних факторів ризику, а також біомаркерів сепсису, можуть стати інформаційною основою для забезпечення процесу прийняття рішень у цій ситуації.

У структурі захворюваності передчасно народжених дітей в Україні за 2014 рік частота інфекційних захворювань переважає навіть частоту синдрому респіраторних розладів – 67,7 проти 75,2 з розрахунку на 1000 народжених передчасно. Таким чином інфекції, специфічні для перинатального періоду, бактеріальний сепсис новонароджених та уроджені пневмонії посідають I рангове місце в структурі захворюваності передчасно народжених дітей.

Подібна тенденція відмічається стосовно кількості померлих передчасно народжених дітей, пов'язаних з інфекціями. Частота смертності передчасно народжених дітей за вказаними нозологіями упродовж останніх років залишається незмінною, зокрема спостерігалось по одному випадку в рік інфекцій, специфічних для перинатального періоду, поодинокі випадки бактеріального сепсису та уроджених пневмоній. У структурі смертності інфекції, специфічні для перинатального періоду, бактеріальний сепсис новонароджених та уроджені пневмонії становлять 23,5 % і займають I рангове місце.

Клінічний перебіг ранніх бактеріальних інфекцій у передчасно народжених дітей є різноманітним і характеризується залученням багатьох органів та систем організму, зокрема застосування ШВЛ відразу після народження потребували 58,7 % дітей, епізоди артеріальної гіпотензії відмічалися у 41,2 % дітей, харчова інтолерантність – у 51,4 %, рання жовтяниця – у 23 % дітей, олігурія та геморагічний синдром [3]. Серед багатьох неспецифічних клінічних ознак інфікування гемодинамічні порушення є домінуючими в розвитку несприятливих медичних наслідків.

Важливою складовою у розвитку системної відповіді на інфекцію, яка, ймовірно, буде зумовлювати результат захворювання у передчасно народжених дітей є стан їх ренін-ангіотензинової системи (РАС), який визначається, в першу чергу, поліморфізмом гену ангіотензин-перетворюючого ферменту (angiotensin-converting enzyme, ACE), ключового ферменту не тільки РАС, але й калікреїн-кінінової системи.

Ангіотензин-перетворюючий фермент (АСЕ) – 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 АСЕ є деактивація брадікініну, тобто є певна його роль у регуляції запалення. Також АСЕ бере участь у багатьох інших фізіологічних процесах – обміні нейропептидів, репродуктивних процесах, імунних реакціях організму [4]. D-алель гену у дорослих пов'язують з ризиком розвитку есенціальної артеріальної гіпертензії [5], виникненням інфаркту міокарда, спазму коронарних судин, гіпертрофії лівого шлуночка, крововиливів, а також високим ризиком розвитку атеросклерозу.

DD-генотип пов'язаний з вищим ризиком розвитку РДС та БЛД у передчасно народжених. [6, 7], підвищеним ризиком розвитку пароксизмальної ектопічної тахікардії [8], персистою легеневою гіпертензією новонароджених (у дослідженні на новонароджених з вродженою діафрагмальною кілою) [9], гіршою кардіореспіраторною адаптацією передчаснонароджених – у пе-

рші 12 годин життя відмічається більш висока киснева залежність, потреба в симпатоміметиках та більший дефіцит основ [10]. Носії I алелю гену ACE більш вразливі, щодо розвитку сепсису, тоді як DD-генотип розглядається як найкращий варіант щодо попередження розвитку септичного стану [11].

Важливу роль в розвитку судинних реакцій у передчасно народжених відіграє наявність поліморфізму гену рецептору 1 типу до ангіотензину-2 (AGT2R1). Із чотирьох основних рецепторів ангіотензину-2 саме рецептор першого типу, який локалізований на ендотелії судин, опосередковує всі основні судинні ефекти ангіотензину-2. Зміна експресії чи структури гену AGT2R1 може призводити до змін в регуляції судинного тону, проліферації елементів судинної стінки, оклюзії просвіту судини, тому ген AGT2R1 розглядається, як один із генів-кандидатів, пов'язаних з патологією серцево-судинної системи [4].

Деякі дослідження доводять, що поліморфізм AGT2R1 впливає на індекс маси лівого шлуночка у новонароджених, зміни якого є предикторами розвитку серцево-судинних захворювань [12].

Ген судинного рецептора I типу ангіотензину II локалізований в 3 хромосомі (3q21\_3q25). Із 10 видів мутацій гену AGT2R1, що відбуваються головним чином в промоторній частині, найбільш вивченою є A1166C мутація AGT2R1. Заміна А (аденіну) на С (цитозин) в локусі 1166 (A1166C) впливає на функціональну активність рецептора (хоч і не чинить амінокислотних змін, адже знаходиться в частині, яка не трансклюється) і відповідно реалізацію ефектів ангіотензину-2. Висока частота A1166C алелю гену AGT2R1 у мешканців Росії та України і достовірний зв'язок цих мутацій з протромботичними змінами гемостазу, які призводять до інфаркту міокарду, ішемічної хвороби серця, підтверджується в роботах російських та українських вчених [13]. Є повідомлення щодо позитивного впливу AA-варіанту генотипу на неврологічний статус при субарахноїдальних крововиливах у дорослих [14], на зв'язок алелю С з підвищеним ризиком первинної артеріальної гіпертензії [15]. У дослідженнях серед дорослих вказується, що поліморфізм даного гену пов'язаний з підвищеним ризиком смертності від септичного шоку [16].

Важливим геном, який регулює судинну гемодинаміку є eNOS. На даний час відомо, що ендотелій регулює судинний тонус через звільнення судинорозширювальних та судинозвужувальних факторів і модулює скоротливу активність гладком'язових клітин. До ендотеліальних факторів ділатації відноситься оксид азоту (NO). NO є основним вазодилататором, який перешкоджає тонічному скороченню судин нейронального, ендокринного або локального походження.

У фізіологічних умовах NO постійно залучений в адаптацію судинної системи до підвищених метаболічних потреб, фізичних навантажень. При захворюваннях надлишок NO відпові-

дає за збільшення периферичної вазодилатації при вазоплегічному шоці, а дефіцит NO може призводити до тяжких захворювань, включаючи артеріальну гіпертонію, ішемічну хворобу серця та атеросклероз. NO запобігає адгезії та агрегації тромбоцитів, адгезії моноцитів, впливає на структуру судини, що захищає судинну стінку і запобігає ремоделюванню судин при різних патологічних станах. Також ця молекула регулює баланс між мітозом та апоптозом клітин [16]. Оксид азоту утворюється під дією ферменту NO-синтази (NOS). NO-синтаза існує у вигляді трьох основних ізоформ, які отримали свою назву за типом клітин, в яких вони були вперше виявлені: нейрональна NO-синтаза (nNOS або NOS I), ендотеліальна NO-синтаза (eNOS або NOS III) і NO-синтаза макрофагів або індукцибельна NO-синтаза (iNOS або NOS II). Нейрональна і ендотеліальна NO-синтази є ферментами зі стабільною активністю, тоді як активність макрофагальної або індукцибельної NO-синтази більшою мірою регулюється цитокінами і відіграє роль у системній запальній відповіді. Ендотеліальна NO-синтаза стабільно експресується в ендотеліальних клітинах [18].

Ген *eNOS* локалізований в 7 хромосомі і кодує білок, що складається з 1203 амінокислот. В екзонах і інтронах гену *eNOS* виявлено кілька поліморфних ділянок, серед яких найбільш вивчені два, а саме міні-сателітний повтор в інтроні 4 (*eNOS 4a/4b* поліморфізм) і мутація в положенні 298 білкової послідовності, що призводить до заміни залишку глутамінової кислоти на аспарагінову (*Glu298Asp*) [171]. Міні-сателіт *4a/4b* в 4-му інтроні гену *eNOS* налічує 2 алелі, які складаються з 4 або 5 тандемних повторів розміром 27 пар нуклеотидів. Нормальний варіант містить 5 повторів (позначається як *4b*), мутантний варіант містить 4 повтори (*4a*). Вплив варіанта *4a* пов'язаний з порушенням експресії гена *NOS3*, що призводить до зменшення вироблення NO. У гомозиготних носіїв алелю *4a* гену *eNOS* виявлено достовірно нижчий вміст позаклітинної супероксиддисмутази [19].

Отже, поліморфізм генів ренін-ангіотензинової системи, як однієї з регулюючих ланок, може зумовлювати особливості порушень гемодинаміки при інфекційному процесі. Вплив поліморфізму генів *ACE*, *AGT2R1*, *eNOS* на розвиток ранніх бактеріальних інфекцій (РБІ) та гемодинамічні порушення у передчасно народжених дітей є не достатньо вивченим.

#### **Мета дослідження**

Вивчення впливу поліморфізму генів *ACE*, *AGT2R1* та *eNOS* на розвиток ранніх бактеріальних інфекцій та на їх найважчий прояв – синдром артеріальної гіпотензії.

#### **Матеріали та методи**

Для досягнення мети було сформовано дві групи дітей. В основну групу включено 121 передчасно народжену дитину з бактеріальними інфекціями раннього неонатального періоду, а в

групу порівняння 31 передчасно народжену дитину без ознак ранніх бактеріальних інфекцій (РБІ). Діагноз РБІ включав інфекції, специфічні для перинатального періоду (*P35*, *P37* – *P39*), бактеріальний сепсис новонароджених (*P36*), уроджені пневмонії (*P23*), менінгіт (*G00*), інфекції сечовивідних шляхів (*P39.3*), які розвинулись упродовж перших трьох діб життя дитини.

Критерії включення у дослідження: гестаційний вік менше від 37 тижнів та/або маса при народженні менше від 2500 г і згода батьків на обстеження. Критерії виключення: наявність великих вад розвитку у дитини.

Предметами дослідження були фактори ризику, клінічний перебіг, мікробіологічні та генетичні характеристики ранніх бактеріальних інфекцій у передчасно народжених дітей, порушення системної та органної гемодинаміки, їх клініко-генетичні механізми, синдром артеріальної гіпотензії.

Методи дослідження: системний аналіз, бібліосемантичний, епідеміологічний, генетичний (визначення поліморфізму генів *ACE*, *AGT2R1* та *eNOS* методом полімеразної ланцюгової реакції), бактеріологічний, доплерометричний, загально-клінічний, біохімічний та статистичний.

Генетичні методи включали дослідження поліморфізму генів *ACE*, *AGT2R1* та *eNOS*. Матеріалом для проведення цього дослідження слугувала периферична кров новонароджених в об'ємі 0,25 мл. Зразки крові у новонароджених відбирали у стерильні пробірки закритої системи «Моноветт». Після отримання зразки зберігали при температурі — 20° С до проведення дослідження. Після процедури виділення зразків ДНК із отриманого матеріалу, яку виконували за допомогою комерційного набору реагентів «ДНК-сорб-В», проводили молекулярно-генетичне дослідження із використанням методів полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) і поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ) для подальшого аналізу. Для ампліфікації *I/D* поліморфізму гену *ACE* використовувались праймери, фланкуючі поліморфну ділянку в 16 інтроні. У випадку відсутності інсерції (*D*-алель) утворюється ПЛР-продукт довжиною -190 п.н., при наявності інерції (*I*-алель) – 480 п.н. Рестрикція алелів генів *AGT2R1* та *eNOS* проводилася з допомогою ферментів *Ddel*, *BanII* відповідно (*Fermentas*, США). Ампліфіковані фрагменти розподіляли з використанням горизонтального електрофорезу в 1,5 % агарозному гелі із забарвленням бромистим етидієм.

Для коректності наших досліджень та мінімізації дії конфаундінгів спочатку було проаналізовано медико-демографічні характеристики передчасно народжених дітей із бактеріальними інфекціями, які були включені у дослідження, та модуль їх стану при народженні. Достовірних відмінностей у показниках цих груп виявлено не було, що дало нам можливість мінімізувати дію побічних факторів та коректно оцінити вплив саме поліморфізму генів на розвиток ранніх інфекцій у передчасно народжених дітей.

В результаті нашого дослідження з'ясовано,

що ACE-ген впливає на гемодинамічну адаптацію передчасно народжених дітей відразу після народження. Аналіз вітальних функцій у дітей, стратифікованих відповідно до генотипу ACE гену, показав, що на першу добу життя у передча-

сно народжених дітей із генотипом II середній АТ був достовірно вищий, ніж у дітей із генотипом ID (35,3±1,55 мм.рт.ст. та 31,7±0,88 мм.рт.ст. відповідно, p=0,033).

Таблиця 1. Показники системної гемодинаміки у передчасно народжених дітей, стратифікованих відповідно до ACE гену

I доба життя	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>
ЧСС (уд на хв), M±m	151,9±2,56	154,4±1,99	153,0±2,25	0,4695 0,7635 0,6702
АТ систолічний (мм.рт.ст), M±m	56,8±1,62	53,2±1,19	53,1±1,54	0,0797 0,1082 0,9741
АТ діастолічний (мм.рт.ст.), M±m	28,0±1,52	25,2±0,89	27,5±1,47	0,0853 0,7837 0,1638
АТ середній (мм.рт.ст), M±m	35,3±1,55	31,7±0,88	33,1±1,38	0,0335 0,2883 0,3943

У дітей із генотипом II гену ACE, рівень погодинного діурезу на 1 добу життя був достовірно нижчим, ніж у дітей з генотипом DD (1,6±0,2

мл/кг/год та 2,2±0,21 мл/кг/год відповідно, p=0,0017), що може свідчити про кращу циркуляцію в нирках у дітей із генотипом DD (табл. 2).

Таблиця 2. Середні значення погодинного діурезу упродовж перших 6 діб життя у дітей з ранніми бактеріальними інфекціями, стратифікованих відповідно до ACE гену (мл/кг/год), M±m

Доба життя	Генотип II <sup>1</sup> n=30	Генотип ID <sup>2</sup> n=60	Генотип DD <sup>3</sup> n=29	p <sup>1-2</sup> p <sup>1-3</sup> p <sup>2-3</sup>
1-а	1,6±0,2	2,2±0,21	2,7±0,24	0,0640 0,0017 0,1311
2-а	3,2±0,29	3,1±0,18	3,7±0,25	0,6736 0,2345 0,0519

В результаті дослідження не знайдено впливу генів ренін-ангіотензинової системи на сам факт виникнення РБІ, але виявлено достовірний вплив CC-генотипу гену AGT2R1 на розвиток синдрому артеріальної гіпотензії у передчасно народжених дітей (ВШ=10,17) (таблиця 3). Синдром артеріальної гіпотензії визначається, як симптомокомплекс, який включав себе рівень середнього АТ у дитини в мм.рт.ст. менше за показник гестаційного віку в тижнях та наявність одного з наступних критеріїв – ударний індекс роботи лі-

вого шлуночку менше за вікову норму, рН менше 7,2, рівень глюкози крові менше за 2,8 ммоль/л. Саме наявність цього синдрому у дитини може слугувати показом до призначення медикаментозної підтримки гемодинаміки на відміну від існуючої ситуації, коли вона призначається тільки при зниженому АТ, який у передчасно народжених дітей на 1 добу життя може бути варіантом норми і не супроводжуватися негативними змінами органів і систем організму.

Таблиця 3. Асоціації між поліморфними варіантами генів ACE, AGT2R1, eNOS та ранніми бактеріальними інфекціями і артеріальною гіпотензією

Генотипи	РБІ		САГ	
	ВШ, 95% ДІ	p	ВШ, 95% ДІ	p
<b>ACE:</b>				
- II	3,15 (0,33-1,90)	0,075	1,24 (0,37-4,14)	0,729
- ID	0,64 (0,29-1,44)	0,282	0,81 (0,24-2,7)	0,729
- DD	0,79 (0,33-1,90)	0,596	0,64 (0,17-2,38)	0,505
<b>AGT2R1:</b>				
- AA	0,4 (0,15-1,06)	0,064	0,53 (0,09-3,11)	0,484
- AC	1,91 (0,73-5,02)	0,190	0,57 (0,10-3,32)	0,529
- CC	3,22 (0,34-30,43)	0,307	10,17 (1,30-79,4)	0,027
<b>eNOS:</b>				
- 4a/4a	1,03 (0,11-9,52)	0,982	0 (0)	0,577
- 4a/4b	2,14 (0,81-5,62)	0,124	1,89 (0,66-5,45)	0,235
- 4b/4b	0,48 (0,19-1,19)	0,113	0,65 (0,23-1,86)	0,422

### Висновки

Із безпосереднім фактом розвитку ранніх бактеріальних інфекцій у передчасно народжених дітей не асоціюється поліморфізм *ACE* гену (*II*-генотип – ВШ 3,15; *ID*-генотип – ВШ 0,64; *DD*-генотип – ВШ 0,79), *AGT2R1* гену (*CC*-генотип – ВШ 3,22; *AC*-генотип – ВШ 1,91; *AA* генотип – ВШ 0,4) та *eNOS* гену (*4a/4a*-генотип – ВШ 1,03; *4a/4b*-генотип – ВШ 2,14; *4b/4b*-генотип 0,48;

Поліморфізм досліджених нами генів асоціюється з показниками гіршої гемодинамічної адаптації новонароджених, а саме: з нижчими значеннями середнього артеріального тиску та зниженням темпу діурезу – *II* генотип *ACE* гену, з розвитком синдрому артеріальної гіпотензії достовірно асоціюється – *CC*-генотип *AGT2R1* гену, що співпадає з думкою сучасних дослідників.

Гірша гемодинамічна адаптація передчасно народжених дітей та артеріальні гіпотензія є найчастішими причинами несприятливих результатів лікування ранніх бактеріальних інфекцій, отже, поліморфізм генів *ACE*, *AGT2R1* опосередковано впливає на рівень смертності та несприятливих наслідків ранніх інфекцій у даної категорії пацієнтів.

Практичною рекомендацією для охорони суспільного здоров'я може бути запровадження генетичного дослідження з метою визначення поліморфізму генів *ACE* та *AGT2R1* у передчасно народжених дітей, що дозволить визначити групу ризику щодо розвитку порушень системної та органної гемодинаміки та індивідуалізовано підходити до її корекції. Адже згідно до ініціативи ВОЗ «Кожен новонароджений» при розробці заходів з попередження смертей новонароджених, слід підходити комплексно, враховуючи багатofакторну дію анте-/інтра та постнатальних чинників.

### Література

1. Health statistics and information systems [Internet]. Available from: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/en](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en)
2. Hallman M. Intrauterine infections and the fetus. *Duodecim*. 1999; 115 (14): 1437-8.
3. Kovaleva OM, Pokhilko VI, Chernyavskaya Yul, Tsvirenko SM, Belorus AI. Predyctyvnaya model rozvytku rannikh bacterialnykh infektsiy u peredchasno narodjennykh ditei [A predictive model for the development of early bacterial infections in premature infants]. *Georgian Medical News*. 2015; 7-8 (244-245): 71-7. (Russian)

4. Jeng JR. Left ventricular mass, carotid wall thickness and angiotensinogen gene polymorphism in patients with hypertension. *Hypertension*. 1999; 5: 443-50.
5. Duru K, Farrow S, Wang JM. Frequency of deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is increased in African Americans with hypertension. *Am. J. Hypertens*. 1994; 7: 759-62.
6. Hussein NF, Abdel Ghany EA, Abu Elhamed WA. Relationships between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and respiratory distress syndrome in premature neonates. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2011; 15 (12): 867-70.
7. Yimenicioglu S, Oztuzu S, Sivasli E. The deletion allele of angiotensin-converting enzyme is associated with increased risk and severity of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2005; 147 (6): 818-22.
8. Borgman KY, Smith AH, Owen JP. 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.
9. Solari V, Puri P. Genetic polymorphisms of angiotensin system genes in congenital diaphragmatic hernia associated with persistent pulmonary hypertension. *Pediatrician Surg*. 2004; 39 (3): 302-6.
10. Harding D, Dhamrait S, Marlow N. Angiotensin-converting enzyme DD genotype is associated with worse perinatal cardiorespiratory adaptation in preterm infants. *Pediatrician*. 2003; 143 (6): 746-9.
11. Cogulu O, Onay H, Uzunkaya D. Role of angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms in children with sepsis and septic shock. *Pediatr Int*. 2008; 50 (4): 477-80.
12. Gorący I, Dawid G, Iewoniewska B. Genetics of the renin-angiotensin system with respect to cardiac and blood pressure phenotypes in healthy newborn infants. *A J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2013; 14 (4): 337-47.
13. Tuguz AP, Muzhenya DV, Ashkanova TM, Anokhina EN. Polymorfizm genov angiotenzinogena i receptora angiotenzinogena pershogo tipu v grupakh podrostkov [Angiotensinogen and angiotensinogen receptor type I polymorphisms in adolescent groups]. *Bulletin of the Adygea State University*. 2012; 1: 162-72. (Russian)
14. Adamski MG, Golenia A, Turaj W. The AGTR1 gene A1166C polymorphism as a risk factor and outcome predictor of primary intracerebral and aneurysmal subarachnoid hemorrhages. *Neurochirurgia Pol*. 2014; 48 (4): 242-7.
15. 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.
16. Dahmer MK. Critical genetic variations in critical illness. *Crit Care Med*. 2011; 7(39): 1826-7.
17. Plachta N, Traister A, Weil M. Nitric oxide is involved in establishing the balance between cell cycle progression and cell death in the developing neural tube. *Exp Cell Res*. 2003; 288 (2): 354-62.
18. Zateyshikov DA, Minushkina LO, Kudryashova OY. Polimorfizm gena NO sintazy I anhiotenzinogovogo receptora II tipa u patsientov s ishemicheskoi boleznju serdtsa [Polymorphism of NO synthetase and angiotensin II type 1 receptor genes and endothelial hemostasis in patients with ischemic heart disease]. *Cardiology*. 2000; 11: 28-32 (Russian)
19. Demirçubuk AG, Coşkun MY, Demiryürek S. Endothelial NOS gene Glu298Asp polymorphism in preterm neonates with respiratory distress syndrome. *Pediatrician Pulmonol*. 2013; 48 (10): 976-80.
20. Arand MA, Muhlbauer R, Hengstler J. Multiplex Polymerase Chain Reaction Protocol for Simultaneous Analysis of Glutathione S-Transferase GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms. *Analytical Biochemistry*. 1996; 236: 184-6.

### Реферат

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ НА ТЕЧЕНИЕ РАННИХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Похилько В.И., Ковалева Е.М., Чернявская Ю.И., Цвиренко С.Н., Сарычев В.П.

Ключевые слова: преждевременно рожденные дети, ранние бактериальные инфекции, артериальная гипотензия, ренин-ангиотензиновая система, полиморфизм генов.

В структуре смертности инфекции, специфичные для перинатального периода, бактериальный сепсис новорожденных и врожденные пневмонии составляют 23,5 % и занимают I ранговое место. Среди многих неспецифических клинических признаков инфицирования гемодинамические нарушения являются доминирующими в развитии неблагоприятных медицинских последствий. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы как одного из регулирующих звеньев может вызывать особенности нарушений гемодинамики при инфекционном процессе. Цель исследования: изучение влияния полиморфизма генов *ACE*, *AGT2R1* и *eNOS* на развитие ранних бактериальных инфекций и на их самое проявление - синдром артериальной гипотензии. Материалы и методы: Для достижения цели были сформированы две группы детей. В основную группу включен 121 преждевременно ро-

дившийся ребенок с бактериальными инфекциями раннего неонатального периода, а в группу сравнения 31 преждевременно родившийся ребенок без признаков ранних бактериальных инфекций. Генетические методы включали исследования *ID* полиморфизм гена *ACE*, *AC* полиморфизм гена *AGT2R1* и *4a/4b* полиморфизм *eNOS*. Анализ витальных функций у детей, стратифицированных в соответствии с генотипа *ACE* гена, показал, что в первые сутки жизни у преждевременно рожденных детей с генотипом *II* среднее АД было достоверно выше, чем у детей с генотипом *ID* ( $35,3 \pm 1,55$  мм.рт.ст. и  $31,7 \pm 0,88$  мм соответственно,  $p = 0,033$ ). У детей с генотипом *II* гена *ACE*, уровень почасового диуреза на 1 сутки жизни был достоверно ниже, чем у детей с генотипом *DD* ( $1,6 \pm 0,2$  мл/кг/ч и  $2,2 \pm 0,21$  мл/кг/ч соответственно,  $p = 0,0017$ ), что может свидетельствовать о лучшей циркуляции в почках у детей с генотипом *DD*. В результате исследования не найдено влияния генов ренин-ангиотензиновой системы на сам факт возникновения ранних бактериальных инфекций, но выявлено достоверное влияние *CC*-генотипа гена *AGT2R1* на развитие синдрома артериальной гипотензии у преждевременно рожденных детей (ОШ = 10,17). Практической рекомендацией для охраны общественного здоровья может быть введение генетического исследования с целью определения полиморфизма генов *ACE* и *AGT2R1* у недоношенных детей, что позволит определять группу риска по развитию нарушений системной и органной гемодинамики и индивидуализированно подходить к ее коррекции.

### Summary

INFLUENCE OF GENE POLYMORPHISM OF THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM ON THE COURSE OF EARLY BACTERIAL INFECTIONS IN PREMATURE INFANTS

Pokhylko VI, Kovalova OM, Cherniavska Yul, Tsvirenko SM, Sarytchev VP

Key words: premature infants, early bacterial infections, arterial hypotension, renin-angiotensin system, gene polymorphism.

In the perinatal-specific infection mortality pattern, bacterial sepsis of newborns and congenital pneumonia account for 23.5% and occupy the I rank. Among the many non-specific clinical signs of infection, hemodynamic disorders are dominant in the development of adverse medical effects. Polymorphism of genes of the renin-angiotensin system, as one of the regulating units, can lead to peculiarities of disorders of hemodynamics in the infectious process.

Aim of the study: to study the effect of *ACE*, *AGT2R1* and *eNOS* gene polymorphism on the development of early bacterial infections and their most severe manifestation – arterial hypotension syndrome.

Materials and Methods: two groups of children were formed to achieve the goal. The main group includes 121 prematurely born infants with bacterial infections of the early neonatal period, and the comparison group includes 31 prematurely born infants with no signs of early bacterial infections. Genetic methods included the study of *ID* polymorphism of *ACE* gene, *AC* polymorphism of gene *AGT2R1* gene polymorphism and *4a/4b* polymorphism of *eNOS*.

Analysis of vital functions in children stratified according to the genotype of the *ACE* gene, showed that at the first day of life in prematurely born children with genotype *II*, the mean blood pressure was significantly higher than in children with the genotype *ID* ( $35.3 \pm 1.55$  mm Hg) and  $31.7 \pm 0.88$  mmHg, respectively,  $p = 0.033$ ). In children with the *II* genotype of *ACE*, the hourly diuresis rate at day 1 was significantly lower than in children with the *DD* genotype ( $1.6 \pm 0.2$  ml/kg/h and  $2.2 \pm 0.21$  ml/kg/h, respectively,  $p = 0.0017$ ), which may indicate better renal circulation in children with the *DD* genotype. As a result of the study, no influence of the genes of the renin-angiotensin system on the fact of early bacterial infections occurrence was found, but significant influence of the *CC*-genotype of the *AGT2R1* gene on the development of arterial hypotension syndrome in premature infants (OR = 10.17) was detected.

A practical recommendation for public health may be to conduct a genetic study to identify *ACE* and *AGT2R1* gene polymorphisms in preterm infants, which will help identify the risk group for systemic and organ haemodynamic disorders and manage it individually.