

დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

თამარ ბახტაძე

**ფეტალური პროგრამირების
გავლენა ბავშვთა ასაკში
რესპირაციული დაავადებებისა და
ასთმის განვითარებაზე**

ავტორეფერატი

თბილისი, 2019 წელი

დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

თამარ ბახტაძე

**ფეტალური პროგრამირების გავლენა ბავშვთა
ასაკში რესპირაციული დაავადებებისა და ასთმის
განვითარებაზე**

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის

მოსაპოვებლად წარდგენილი დისერტაციის

ავტორეფერატი

თბილისი, 2019 წელი

ნაშრომი შესრულებულია სს „ევექსის ჰოსპიტლები“ მ. იაშვილის სახ. ბათუმის დედათა და ბავშვთა ცენტრალური ჰოსპიტლის და დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტის ბაზაზე.

სამეცნიერო ხელმძღვანელი:

ქეთევან ნემსაძე - მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი, დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის წევრ-კორესპონდენტი

ოფიციალური ექსპერტები/ოპონენტები

- 1. მაია გოთუა** - მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი, დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, ალერგიისა და იმუნოლოგიის ცენტრის დირექტორი
- 2. მაია ხერხეულიძე** - მედიცინის დოქტორი, პროფესორი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი
- 3. დავით ციბაძე** - მედიცინის დოქტორი, ასოცირებული პროფესორი, დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი

დისერტაციის გაცნობა შეიძლება დავით ტვილდიანის სახელობის სამედიცინო უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკაში.

დისერტაციის დაცვა შედგება 2019 წლის _____

დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტის საკონფერენციო დარბაზში (თბილისი, ლუბლიანას ქ. 2/6).

ავტორეფერატი დაიგზავნა 2019 წლის _____

სწავლული მდივანი,

მედიცინის დოქტორი ----- მარიამ ვაჩნაძე

ნაშრომის ზოგადი დახასიათება

პრობლემის აქტუალობა

თეორიამ „ფეტალური სანყისის ჰიპოთეზის“ შესახებ მნიშვნელოვნად შეცვალა წარმოდგენა ქრონიკული დაავადებების წარმოშობის შესახებ. ფეტალური პროგრამირება სრულიად ახალი სიტყვაა 21-ე საუკუნის მედიცინაში. თანამედროვე მედიცინაში ფეტალური პროგრამირება და ტრანსგენერაციული არაგენეტიკური დაავადებების ფორმირების იდეა მნიშვნელოვან ადგილს იკავებს.

პრენატალური გარემოსა და მოზრდილებში დაავადების განვითარების რისკის ასოციაცია პირველად შემოგვთავაზებს Barker-მა და Osmond-მა 1986 წელს, რომელთაც აჩვენეს, რომ დაბადებისას ახალშობილის სხეულის მცირე მასა დაკავშირებულია მოზრდილთა გულის იშემიურ დაავადებასთან. ამჟამად, მოზრდილთა დაავადების პრენატალური პროგრამირება ასოცირებულია ისეთ ქრონიკულ დაავადებებთან, როგორიცაა მეტაბოლური სინდრომი, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2, ჰიპერტენზია, კარდიოვასკულური დაავადებები, შიზოფრენია, ოსტეოპოროზი, სხეულის ჭარბი მასა/სიმსუქნე და ასთმა (Global Initiative for Asthma, 2018). მაშასადამე, მიუხედავად იმისა, რომ ქრონიკული დაავადებების მნიშვნელოვან ნაწილს გენეტიკური წინაპირობები აქვს, მათზე გეგავლენას ახდენს სხვადასხვა ეპიგენეტიკური ფაქტორი უკვე პრენატალურ ეტაპზე.

დღემდე ჩატარებულ სხვადასხვა კვლევაში ასთმასთან 100-ზე მეტ გენს აკავშირებენ, ბოლო წლებში იდენტიფიცირებულია რამდენიმე

გენი, რომელიც სარწმუნოდაა ასოცირებული ასთმის განვითარებასთან. ამ ახალ ფაქტორებს სულ ახლახანს დაემატა ჰიპოთეზა, რომლის მიხედვით ფეტალური განვითარების დაბრკოლებამ შეიძლება განსაზღვროს ორგანოთა განვითარებისთვის საჭირო რესურსის შეზღუდვა და განაპირობოს მოგვიანებით პერიოდში დაავადებათა მაღალი მიმღებლობა. მნიშვნელოვანია, რომ განსხვავებული გენეტიკური სტატუსი განსხვავებულ გარემოში ამოდულირებს ასთმის მიმართ მგრძობელობას. ეს შეიძლება ეხებოდეს ინდუსტრიალიზებულ გარემოს, დაბინძურებულ ჰაერს და მიკრობულ-დეპრივაციულ ეკოლოგიას, რომელიც უკვე პერინატალურ ეტაპზე აპოლარიზებს იმუნურ პასუხს ალერგიის მიმართ მგრძობელობის გაზრდისაკენ. უკანასკნელი კვლევებით დადგინდა, რომ ალერგიის მიმართ მგრძობელობას შესაძლოა ადგილი ჰქონდეს ფეტალური პროგრამირების ეტაპზე და ფეტალური გარემოს ზემოქმედებით შესაძლოა მიყვავდეთ მოზრდილთა დაავადების ეპიგენეტიკურ პროგრამირებამდე (Michelson PH et al., 2009).

ფეტალური პროგრამირება, ასთმა და მსტვინავი სუნთქვით მიმდინარე დაავადებები მხოლოდ ბოლო რამდენიმე წელია მოექცა მკვლევართა ყურადღების ცენტრში. დღეისთვის ეს თემა აქტიურ კვლევის საგნად რჩება ნაყოფის განვითარებას და ასთმას შორის კავშირის მაღალი სარწმუნოების პრედიქტორების იდენტიფიცირების მიზნით.

მნიშვნელოვანია, აგრეთვე, რომ ფეტალურ განვითარებაზე მოქმედი გარემო ფაქტორები შეიძლება განსხვავდებოდეს ქვეყნების მიხედვით, მათ შორის კულტურებს არსებული განსხვავებებისა და ქრონიკულ პათოლოგიათა/ მდგომარეობათა განსხვავებული ეპიდემიოლოგიის გამო. შესაბამისად, შესასწავლ თემას აქვს გლობალური და ასევე ნაციონალური „მდგენელი“, რაც მოითხოვს განსხვავებული პოპულაციის პირობებში მის ჩატარებას, რათა დადგინდეს რისკ-ფაქტორთა სრული სპექტრი. ასევე, განისაზღვროს საკითხის პოპულაციურ-სპეციფიური ასპექტები, რაც მნიშვნელოვნად შეავსებს არსებულ სამეცნიერო ცოდნას და ამავე დროს, იმპლემენტაციის შესაძლებლობის თვალსაზრისით, მორგებული იქნება კონკრეტულ პრობლემას.

კვლევის მიზანი

ფეტალური პროგრამირების ზოგიერთი ასპექტის (არაგენეტიკური ფაქტორები) გავლენა ქართული პოპულაციის 1.5 წლამდე ასაკის ბავშვებში მსტვინავი სუნთქვით მიმდინარე დაავადებების სიხშირესა და 6-8 წლის ასაკში ასთმის განვითარებასთან.

კვლევის ამოცანები

აღნიშნული მიზნის მისაღწევად დაისახა შემდეგი ამოცანები:

- ასთმის რისკ-ფაქტორთა და მსტვინავი სუნთქვით მიმდინარე დაავადებათა სიხშირის შეფასება ქართული პოპულაციის 6-8 წლის ასაკის ბავშვებში;

- დედისა და ახალშობილის ჭიპლარის სისხლში სელენიუმისა და C-რეაქტიული ცილის დონის კვლევის შედეგების კავშირი ახალშობილთა ჯანმრთელობის მახასიათებლებსა, მსტვინავი სუნთქვით არსებობასა და სიხშირესთან;
- ორსულობისას დედის მიერ გადატანილი სტრესის კავშირი ახალშობილის ჯანმრთელობის ზოგიერთ მახასიათებელთან;
- ფეტალურ და ჩვილობის პერიოდში სხვადასხვა ფაქტორების ექსპოზიციის ასოციაციის დადგენა ასთმის განვითარებასთან ბავშვთა ასაკში.

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე

კვლევის მიღებულმა შედეგებმა შეავსო ცოდნა ფეტალური პროგრამირების ზოგიერთი ასპექტის (არაგენეტიკური ფაქტორები) შესახებ; კერძოდ, აჩვენა სელენიუმის დაქვეითებული დონის მჭიდრო ასოციაცია მსტვინავი სუნთქვის და ასთმის მიმართ რისკის მქონე ფენოტიპის ჩამოყალიბებაზე; აჩვენა დედის სისხლში სელენიუმის დონის კავშირი ორსულობის პერიოდში დედის სტრესთან; ამ ფაქტორების გავლენა ნაყოფის განვითარებასა და ახალშობილის ჯანმრთელობასთან კავშირის მქონე ისეთ პარამეტრებთან, როგორცაა, დროული გესტაციური ასაკი, დაბადების წონა, ძუძუთი კვების ხანგრძლივობა, ავადობის ხასიათი (მსტვინავი სუნთქვით მიმდინარე დაავადებები) და სიხშირესთან. ჩატარებული კვლევის შედეგებით, ასთმის დიაგნოზი 6-8 წლის ასაკის ბავშვებში სარწმუნო კავშირშია ბავშვთა ადრეული ასაკში

მსტვინავი სუნთქვის სისშირესა და ამ პრობლემით ბავშვთა ჰოსპიტალიზაციის საჭიროებასთან. სელენიუმის დაქვეითებული დონის ფონზე ჭიპლარის სისხლში C-რეაქტიული ცილის (C-reactive protein – CRP) დონის მატება განხილულია როგორც ამ ახალშობილებში ანთებაზე/სტრესზე ადეკვატური პასუხის შესაძლებლობის პრობლემა.

ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება

კვლევის შედეგები საფუძვლად შეიძლება დაედოს პრაქტიკულად ღირებული რეკომენდაციების შემუშავებას, კერძოდ, გესტაციასთან შედარებით მცირე წონის ახალშობილებში სელენიუმის სკრინინგის შედეგების საფუძველზე ბავშვთა ინდივიდუალური პატრონაჟის სქემას.

ნაშრომის აპრობაცია

სადისერტაციო ნაშრომის აპრობაცია შედგა 2019 წლის 17 აპრილს საქართველოს პედიატრთა აკადემიის სხდომაზე პედიატრიული კლინიკის “გლობალმედი” ბაზაზე (ოქმი # 17.04.2019).

დისერტაციის ძირითადი დებულებანი მოხსენებულია:

- ასთმის, ალერგიისა და ფეოლ-ის VIII მსოფლიო ფორუმზე (სინგაპური, 2015 წ.);

- WHO/EFMA (WHO/European Forum of Medical Associations) კომიტეტის შეკრებაზე (თბილისი, საქართველო, 2015 წ.);
- მე-7 საერთაშორისო სამედიცინო კონგრესზე (ბათუმი, საქართველო, 2016 წ.);
- ასთმის, ფქოდ-ის და იმუნოპათოლოგიის X მსოფლიო კონგრესზე (დუბაი, 2016 წ.);
- ქუთუთი კვების მედიცინის აკადემიის 21-ე ყოველწლიურ კონფერენციაზე (ვაშინგტონი, აშშ, 2016 წ.);
- ქუთუთი კვების მედიცინის აკადემიის 23-ე ყოველწლიურ კონფერენციაზე (სან-ფრანცისკო, აშშ, 2018 წ.).

სადისერტაციო ნაშრომის ირგვლივ გამოქვეყნებულია 8 სამეცნიერო სტატია, სადაც სრულად არის ასახული დისერტაციის ძირითადი შედეგები და შეესაბამება აკადემიური ხარისხების მინიჭების დებულებისა და ინსტრუქციის მოთხოვნებს.

ნაშრომის მოცულობა და სტრუქტურა

სადისერტაციო ნაშრომი მოიცავს 105 გვერდს და შედგება შემდეგი ნაწილებისაგან: შესავალი, ლიტერატურის მიმოხილვა, კვლევის მასალა და მეთოდები, კვლევის შედეგები, კვლევის შედეგების განხილვა, დასკვნები, პრაქტიკული რეკომენდაციები, გამოყენებული ლიტერატურის ნუსხა, დანართი (გამოყენებული კითხვარი). ნაშრომი შეიცავს 10 ცხრილსა და 24 დიაგრამას. ლიტერატურის სია მოიცავს 114 წყაროს.

კვლევის მასალა და მეთოდები

კვლევა წარიმართა ორი სახის დიზაინით: კოჰორტული პროსპექტული და შემთხვევა-კონტროლი.

კოჰორტული-პროსპექტული კვლევა:

- ჩართვის კრიტერიუმები: 13-17 კვირამდე ორსული; ორსულის ინფორმირებული თანხმობა.
- გამორიცხვის კრიტერიუმი: ექსტრაგენიტალური დაავადებები.

კვლევაში ჩართულ იქნა 32 ორსული ორსულობის 13-17 კვირამდე.

- 32 ორსულიდან 13 (41%) - პირველმშობიარე, 14 (44%) - მეორე, 5 (15%) – 3 და მეტი.
- ქალთა საშუალო ასაკი შეადგენდა 28.2 წელს.
- დაკვირვება ხდებოდა დედის ორსულობის პროცესზე. შეისწავლებოდა დედის ორსულობისას გადატანილი სტრესის არსებობა და სტრესის დონე კითხვარის საშუალებით.

ორსულთა სისხლის ნიმუშიდან ხდებოდა შრატის დამზადება (1 მლ), შესაბამისი პირობების დაცვით ინახებოდა და ისაზღვრებოდა „Synlab MVZ Leinfelden GmbH“ ლაბორატორიაში.

მშობიარობის დროს სამშობიარო ბლოკში (ფიზიოლოგიური მშობიარობისას) და საოპერაციოში ბლოკში (საკეისრო კვეთის დროს) აღებულ იქნა ახალშობილთა ჭიპლარის სისხლის ნიმუში.

სულ მოხდა 32 ახალშობილის გამოკვლევა (ვაჟი - 15, გოგონა - 17),

17 (53%) ახალშობილი დაიბადა საკეისრო კვეთის გზით, 15 (47%) - ფიზიოლოგიური მშობიარობის გზით. მათგან დროული იყო 24 (75%), დღენაკლული - 8 (25%)

ლაბორატორიულად სისხლში განისაზღვრა ბიომარკერები: C რეაქტიული (CRP) ცილა და სელენიუმი.

- მაღალ-სენსიტიური C რეაქტიული ცილის განსაზღვრა ხდებოდა ტურბიდიმეტრიის მეთოდით,
- სელენიუმის კვლევა ატომური აბსორბციის მეთოდით.

სისხლში ისაზღვრებოდა ჰორმონები: **კორტიზოლი** - ქემილუმინესცენსიური იმუნოტესტირების მეთოდოლოგიით, **სეროტონინი** მაღალი ხარისხის თხევადი ქრომატოგრაფიის მეთოდით.

ზემოთჩამოთვლილი ბიომარკერების რეფერენსული მაჩვენებლები დედისა და ჭიპლარის სისხლისათვის იყო:

	დედის სისხლში	ჭიპლარის სისხლში
CRP (მგ/ლ)	< 0.5 ზღვრული: 0.5-1.0	< 0.5 ზღვრული: 0.5-1.0
სელენიუმი(მკგ/დლ)	50-120	23-114
კორტიზოლი(ნგ/მლ)	50-200	3,0-250
სეროტონინი(ნგ/მლ)	43-224	30-230

ახალშობილის მასის გესტაციურ ასაკთან შესაბამისობის განსაზღვრისათვის გამოყენებულ იქნა ამერიკის პედიატრთა აკადემიის (AAP) მიერ შემუშავებული ასაკობრივ სპეციფიკური მრუდები:

- გესტაციურ ასაკთან შედარებით მცირე წონა (SGA) - 10
პერცენტულით ნაკლებია პოპულაციურ - სპეციფიკური მრუდის
საშუალო ასაკობრივ მაჩვენებელზე.
- გესტაციურ ასაკთან შედარებით შესაბამისი წონა (AGA) - 10-90
პერცენტული
- გესტაციურ ასაკთან შედარებით დიდი წონა (LGA) - 90
პერცენტულით მეტია პოპულაციურ - სპეციფიკური მრუდის
საშუალო ასაკობრივ მაჩვენებელზე.

1,5 წლის განმავლობაში სატელეფონო გამოკითხვით ორჯერადად ხდებოდა ბავშვთა ასაკში მსტვინავი სუნთქვით მიმდინარე დაავადებების გამოვლენის მონიტორინგი, სტაციონარული, ამბულატორიული დახმარების საჭიროება.

შემთხვევა-კონტროლის დიზაინის რეტროსპექტული კვლევა:

- ჩართვის კრიტერიუმები: საკვლევი ჯგუფი- 6-8 წლის ასაკის ასთმით დაავადებული ბავშვები; საკონტროლო- 6-8 წლის ასაკის ჯანმრთელი ბავშვები; დედის ინფორმირებული თანხმობა.
- გამორიცხვის კრიტერიუმი: კომორბიდული დაავადებები.

კვლევაში ჩართული იყო 83 ბავშვი. საკონტროლო ჯგუფი შეადგენდა - 45, საკვლევი - 38. ბავშვთა ასაკი - 6-8 წლამდე.

სქესის მიხედვით განაწილება: საკვლევ ჯგუფში იყო 14 გოგონა, 24 ვაჟი; საკონტროლო ჯგუფში კი - 30 გოგონა და 15 ვაჟი.

მშობელთა გამოკითხვისას გამოვიყენეთ International Study on Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC) მიერ შემუშავებული კითხვარი. რომელშიც მოცემულია კითხვები ორსულობის, მშობიარობის, დაბადების წონის, ძუძუთი კვების, პასიური მწველობის, მსტვინავი სუნთქვით მიმდინარე დაავადებების სიხშირის, მშობლების ასომის, ოჯახის საცხოვრებელი და მატერიალური პირობების, მშობელთა განათლების, ოჯახში შინაური ცხოველების არსებობის შესახებ და სხვ...

ორსულობის დროს დედის სტრესის შეფასებისას გამოყენებულ იქნა სარაზონის ცხოვრებისეული სიტუაციების კვლევის ვალიდური კითხვარი (Sarason's Life Experiences Survey). კითხვარში მოცემულია კითხვები ორსულობის მიმდინარეობის, ორსულობის დროს სტრეს-ფაქტორების სახეობის შესახებ. კითხვაზე პასუხის შეფასება იყო -3 - დან 3 ქულამდე. მსუბუქ სტრესად შეფასდა 1-5 ქულის მქონე პაციენტების მდგომარეობა, საშუალოდ - 5-9 ქულის მქონე, ხოლო მძიმედ - 9-ზე მეტი ქულის მქონე პაციენტების სტრესი.

სტატისტიკური ანალიზი

მიღებული მასალის დამუშავებისას რაოდენობრივი მაჩვენებლების შეფასებისას ვითვლიდით საშუალოს (Mean), საშუალო კვადრატულ გადახრას (SD). ჯგუფებს შორის განსხვავების სარწმუნობას რაოდენობრივი მაჩვენებლების შემთხვევაში ვადგენდით სტუდენტის t კრიტერიუმის გამოყენებით, შედარებისას ვახდენდით დისპერსიების ტოლობის შეფასებას ლევენის მიხედვით (Levene's

Test), მიღებული შედეგების მიხედვით ხდებოდა შესაბამისი t-კრიტერიუმის შერჩევა. ხარისხობრივი მაჩვენებლებისათვის ვითვლიდით საშუალო სიხშირეს (%), ჯგუფებს შორის განსხვავების შეფასებას ვახდენდით – χ^2 კრიტერიუმით და F (ფიშერის) ზუსტი კრიტერიუმით. კორელაციები ფაქტორებს შორის განისაზღვრა სპირმენის (Spearman) რანგული კორელაციის საშუალებით. განსხვავება ითვლებოდა სარწმუნოდ, როდესაც $p < 0.05$. მათემატიკური უზრუნველყოფა განხორციელდა პროგრამების პაკეტის SPSS 22–ის გამოყენებით.

კვლევის შედეგები და განხილვა

ასთმის რისკ-ფაქტორთა და მსტვინავ სუნთქვის სიხშირის შეფასება: შემთხვევა-კონტროლის დიზაინის

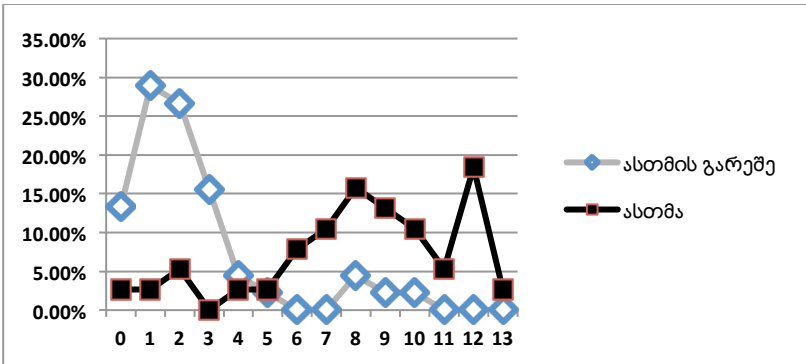
რეტროსპექტული კვლევის შედეგები

კვლევის ეს ნაწილი ჩატარდა ქართული პოპულაციის 6-8 წლის ასაკის 83 ბავშვში, კვლევის ჯგუფში 38 იყო ასთმით, 45 ასთმის გარეშე. საკვლევ ჯგუფში იყო 14 გოგონა და 24 ვაჟი, საკონტროლო ჯგუფში - 30 გოგონა და ვაჟი -15.

ასთმის ჯგუფში სტატისტიკურად სარწმუნოდ უფრო ნაკლებია დროული გესტაციური ვადა და ხშირია დაბადებისას მცირე წონის ახალშობილი (<2500გ); ასეთი ბავშვები ნაკლებად არიან ძუძუთი კვებაზე, მუცლადყოფნის პერიოდში ხშირია დედის მძიმე სტრესის

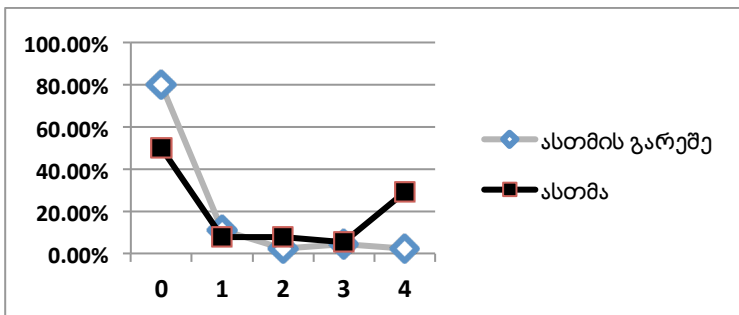
პირობებში ყოფნა, ასთმით დაავადებული ბავშვთა მშობლებში სარწმუნოდ უფრო ხშირია ასთმის ანამნეზი და/ან ყვავილების მიმართ ალერგია (იხ. დიაგრამა #1).

დიაგრამა #1. მსტვინავი სუნთქვის სიხშირე ასთმისა და საკონტროლო ჯგუფებში ($\chi^2=14.294$, $p=0.006$).



კვლევის ამ ჯგუფში დაბადებიდან 2 წლამდე მსტვინავი სუნთქვის სიხშირის რეტროსპექტულმა კვლევამ აჩვენა, რომ ამ უკანასკნელის სიხშირე სარწმუნოდ უფრო ხშირი იყო შემდგომში ასთმის დიაგნოზით ბავშვებში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ასევე, ეს ბავშვები მსტვინავი სუნთქვის გამო დაბადებიდან 2 წლამდე სარწმუნოდ უფრო ხშირად საჭიროებენ ჰოსპიტალიზაციას. ასთმის ჯგუფში სტაციონარული დახმარება საჭიროება დადგა 50% შემთხვევებში, რაც მეტია ასთმის არმქონე ბავშვებში (სადაც 80% არ საჭიროებდა ჰოსპიტალიზაციას) 4-ჯერადი ჰოსპიტალიზაცია, კერძოდ, მსტვინავის სუნთქვის გამო საჭირო გახდა ასთმით დაავადებულ ბავშვთა 30%-ში (დიაგრამა #2).

დიაგრამა #2. სტაციონარული დახმარების სიხშირე ასთმისა და საკონტროლო ჯგუფებში ($\chi^2=14.6014$, $p=0.0056$).



შესაბამისად, კვლევის ამ ნაწილმა ნათლად დაადასტურა, რომ ქართული პოპულაციის ბავშვებში დაბადებიდან ვიდრე 2 წლამდე მსტვინავი სუნთქვის სიხშირე სარწმუნოდ ასოცირდება მომავალში ასთმის დიაგნოსტიკასთან, ასეთი კავშირი ნანახი იქნა ახალშობილთა ჯანმრთელობის ისეთ მახასიათებლებთან, როგორცაა, დროული მშობიარობა, დაბადებისას მცირე წონა <2500გ. ასევე, ბავშვებში ეს დიაგნოზი უკავშირდება მშობლებში ალერგიის არსებობას. ასევე, რიგ ოჯახებში ინდივიდუალურ სოციალურ ფაქტორებსა და მახასიათებლებს. მნიშვნელოვანია, რომ ორსულობის დროს გარკვეულ სტრესს (სხვადასხვა სიმძიმის) განიცდის ორსულთა ნახევარი როგორც ასთმის, ასევე, ასთმის გარეშე ჯგუფის დედები; ამასთან, მძიმე სტრესი ჩვენს მიერ შესწავლილ ჯგუფებში უკავშირდება მხოლოდ ასთმის ჯგუფს.

შესწავლილი ლაბორატორიული მაჩვენებლების და ახალშობილთა ჯანმრთელობასთან დაკავშირებული ჯგუფური მახასიათებლები: კოჰორტულ-პროსპექტული კვლევის შედეგები

კოჰორტულ-პროსპექტულ კვლევაში მონაწილეობდა 32 ორსული და 32 ახალშობილი.

ახალშობილთა ჯგუფში შესწავლილი მახასიათებლების განაწილება ახალშობილის სქესის მიხედვით მოცემულია ცხრილში #1.

ცხრილი #1. ახალშობილის მახასიათებლების საშუალო მონაცემები სქესის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში

მახასიათებელი	ვაჟი n=15		გოგონა n=17		T	P
	საშ.	SD	საშ.	SD		
C-რეაქტიული ცილის (CRP) დონე ჭიპლარის სისხლში	5.20	4.539	4.35	3.968	0.56	0.5809
სელენიუმის (Se) დონე ჭიპლარის სისხლში	37.27	3.863	37.88	2.027	-0.55	0.5858
ახალშობილის მასა, გ	2848.0	893.9	3264.7	747.45	-1.42	0.1669
ახალშობილის სიგრძე, სმ	47.67	4.865	49.18	2.698	-1.07	0.2984

ახალშობილის ჭიპლარის სისხლსა და დედის სისხლში CRP-ისა და სელენიუმის კონცენტრაციების საშუალო მონაცემებს შორის სქესის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში სარწმუნო განსხვავება არ

გამოვლინდა. ახალშობილის ანთროპომეტრული მახასიათებლების საშუალო მონაცემებს შორისაც სქესის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლინდა.

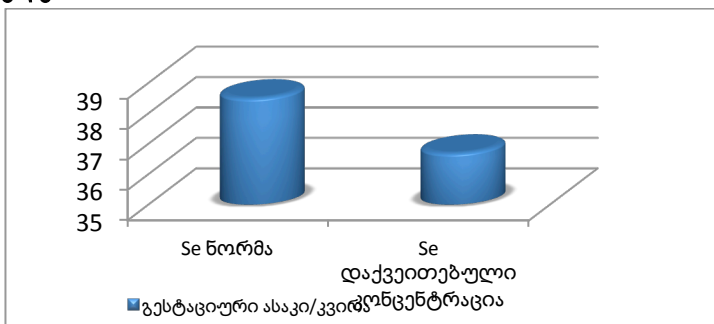
ამგვარად, ჩვენი კვლევის შედეგებით, ახალშობილთა სქესს გავლენა არ აქვს შესწავლილ მახასიათებლებზე.

ჭიპლარის სისხლში სელენიუმის კვლევის შედეგები, მათი კავშირი ახალშობილთა ჯანმრთელობასთან დაკავშირებულ მახასიათებლებსა, მსტვინავი სუნთქვის არსებობასა და სიხშირესთან

ჭიპლარის სისხლში სელენიუმის კონცენტრაციის შესწავლამ აჩვენა, რომ ჩვენს მიერ შესწავლილ ნიმუშებში სელენიუმის ნორმაზე მაღალი კონცენტრაცია არ ფიქსირდება; მნიშვნელოვანია ასევე, რომ ჭიპლარის სისხლში სელენიუმის დონე კავშირში აღმოჩნდა დედის ორსულობის პერიოდში ჯანმრთელობასთან დაკავშირებულ ისეთ პრობლემებთან, როგორცაა ჰიპერტენზია/ ანტიჰიპერტენზიული პრეპარატების მიღება და ასევე, სტრესთან ($p<0.01$) და განსაკუთრებით, მძიმე სტრესთან ($p<0.05$) მისი (სელენიუმის დონე ჭიპლარის სისხლში) ასოციაცია.

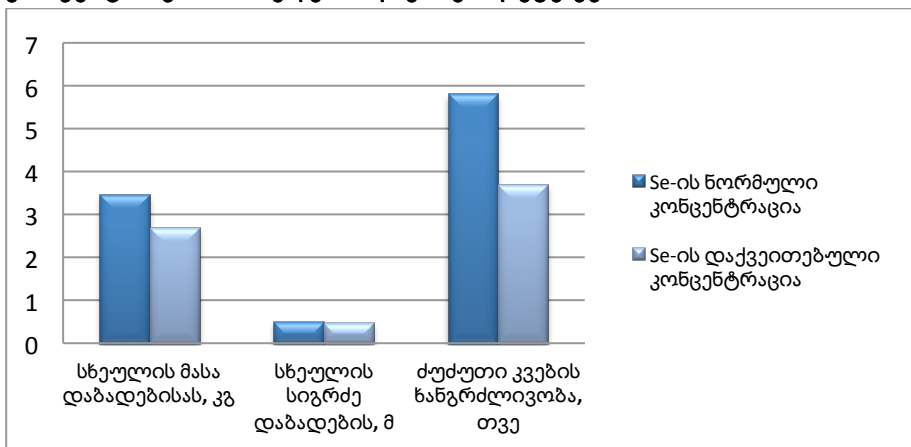
დიაგრამიდან #3 ჩანს, რომ გესტაციური ასაკის საშუალო ჯგუფური მაჩვენებელი შეადგენს 38.5 კვირას, სელენიუმის ნორმული კონცენტრაციის ჯგუფში, ხოლო სელენიუმის დაქვეითებული კონცენტრაციის ჯგუფში საშუალოდ 2 კვირით ნაკლებია.

დიაგრამა #3. საშუალო გესტაციური ასაკი (კვირა) ჭიპლარის სისხლში სელენიუმის (Se) კონცენტრაციის მიხედვით



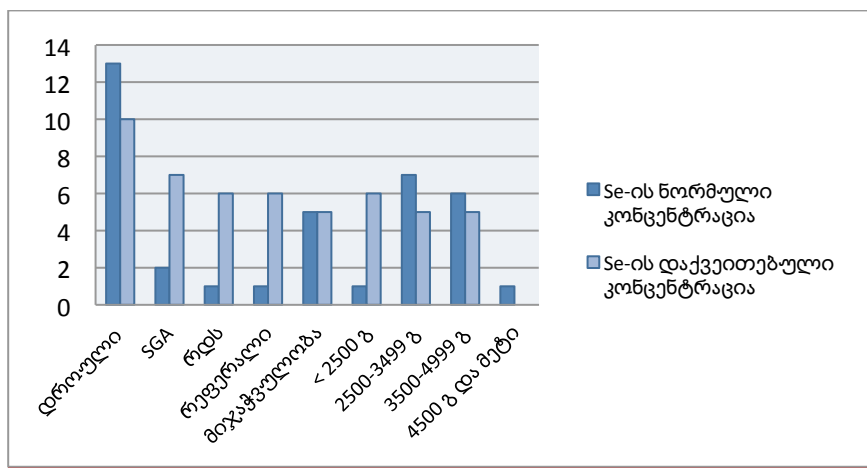
ასევე, შევისწავლეთ ამ ჯგუფებში დაბადებისას ახალშობილთა ანთროპომეტრული მონაცემები (იხ. დიაგრამა #4). სელენიუმის დაბალი კონცენტრაციის ჯგუფში სარწმუნოდ მცირეა ახალშობილის სხეულის მასა და სიგრძე.

#4. ახალშობილის მახასიათებლების საშუალო მაჩვენებლები ჭიპლარის სისხლში სელენიუმის (Se) კონცენტრაციის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში.



ამასთან, ანთროპომეტრულ მაჩვენებლებში განსხვავება გავლენას არ ახდენდა ძუძუთი კვების ხანგრძლივობის მაჩვენებლებზე, რაც მოსალოდნელიც იყო, რადგან ეს უკანასკნელი (ძუძუთი კვების ხანგრძლივობა) სხვა ფაქტორების ძლიერ ზეგავლენას უნდა განიცდიდეს (კულტურალური, დედის განათლება და/ან განწყობა...) ახალშობილის მახასიათებლების სიხშირეთა სტატისტიკური განაწილება ჭიპლარის სისხლში სელენიუმის (Se) კონცენტრაციის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში მოყვანილია დიაგრამაზე #5, რაც აჩვენებს, რომ სელენიუმის დაბალი კონცენტრაციის ჯგუფში სარწმუნოდ მაღალია ახალშობილების რესპირაციული დისტრეს-სინდრომის (რდს) სიხშირე ($p=0.03$), რეფერალი NICU-ში ($p=0.03$), 2500 გ-ზე ნაკლები მასის ახალშობილების სიხშირე ($p=0.03$).

დიაგრამა #5. ახალშობილთა მახასიათებლები ჭიპლარის სისხლში სელენიუმის (Se) კონცენტრაციის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში.

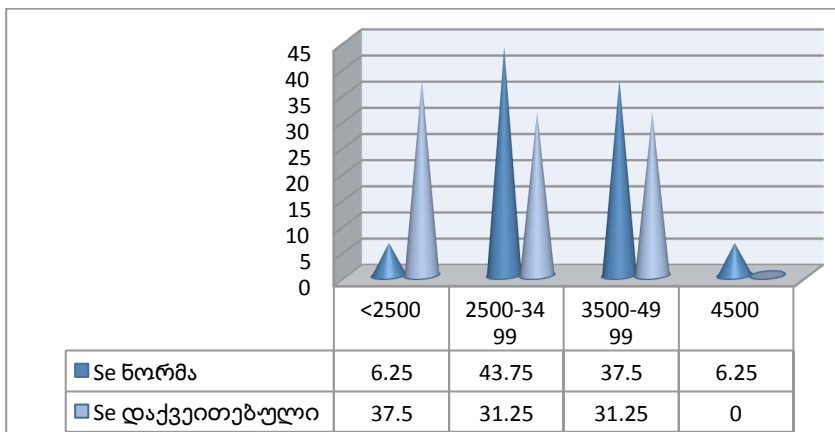


SGA შესწავლილ იქნა სხეულის სხვადასხვა მასის ჯგუფებში სელენიუმის ნორმულ და დაქვეითებული კონცენტრაციის შემთხვევათა განაწილება (დიაგრამა #6).

როგორც დიაგრამა #6-დან ჩანს, დიდი წონის ახალშობილებში სელენიუმის დაქვეითებული დონე პრაქტიკულად არ აღინიშნება, ამასთან, დაბადებისას მცირე წონის (<2500 გ) ახალშობილებში სელენიუმის დაბალი დონე გვხვდება 37.5%-ში, რაც მნიშვნელოვნად უფრო ხშირია, ვიდრე სელენიუმის ნორმული დონის სისშირე ამ წონითი (ნორმული) კატეგორიის ახალშობილებში (37.5% vs. 6.25%).

დიაგრამა #6. ახალშობილების განაწილება(%) სხეულის მასისა (გ) და ჭიპლარის სისხლში სელენიუმის (Se)

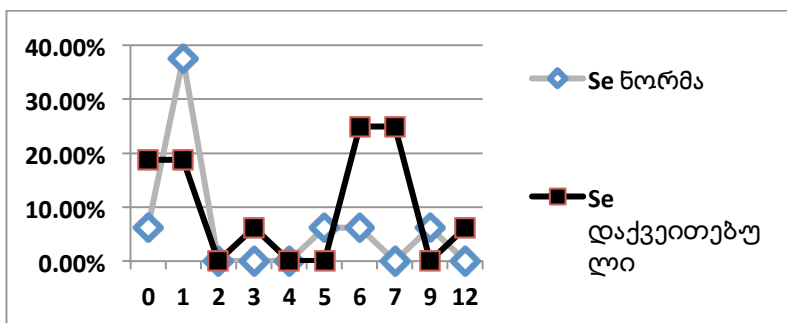
კონცენტრაციის მიხედვით



შევისწავლეთ მსტვინავი სუნთქვით ავადობის სისშირე ჭიპლარის სისხლში სელენიუმის (Se) ნორმული და დაქვეითებული

კონცენტრაციის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში. ნაჩვენებია, რომ მსტვინავი სუნთქვით ავადობის სიხშირე სარწმუნოდ მაღალია ჭიპლარის სისხლში სელენიუმის დაქვეითებული დონის მქონე ახალშობილების ჯგუფში, სისხლში სელენიუმის ნორმული კონცენტრაციის ჯგუფთან შედარებით (დიაგრამა #7). დიაგრამა მოიცავს საერთო მიმართვიანობის (მსტვინავი სუნთქვის გამო ამბულატორიული და ჰოსპიტალური მიმართვის სახეობებს) აღწერას და აჩვენებს, რომ ერთჯერადად მიმართვა ხშირია სელენიუმის კონცენტრაციის მიხედვით დაყოფილ ორივე ჯგუფში, ამასთან სამჯერადი და მეტი სიხშირის მომართვიანობით ჯგუფები სარწმუნოდ განსხვავდებიან ერთმანეთისგან.

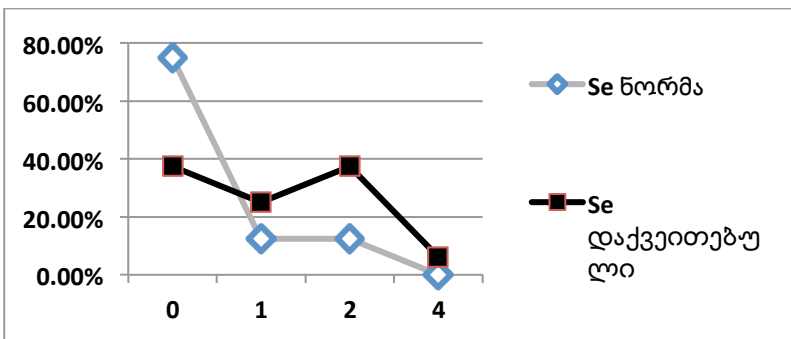
დიაგრამა #7. მსტვინავი სუნთქვით ავადობის სიხშირის განაწილება ჭიპლარის სისხლში სელენიუმის (Se) კონცენტრაციის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში ($\chi^2 = 17.80$; $p = 0.0376$).



ინტერესს იწვევდა ამავე პაციენტთა განაწილება ჭიპლარის სისხლში სელენიუმის დონის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში, რომელთაც ჩაურატდათ ამბულატორიული ან სტაციონარული დახმარება.

ამბულატორიული დახმარების თვალსაზრისით, სელენიუმის კონცენტრაციის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლინდა, რაც ნიშნავს, რომ ამ პაციენტებში, მათ შორის მსტვინავი სუნთვის გამო, ამბულატორიულ მომართვიანობაზე გავლენას არ ახდენს სისხლში სელენიუმის დაბალი დონე, რაც არ არის გასაკვირი, რადგან მიმართვის ამ სახის (ამბულატორიული) სიხშირე სხვა მრავალი გარემოებით შეიძლება იყოს განპირობებული. განსხვავებით ზემოაღნიშნულისა, სტაციონარული მიმართვის სიხშირე სარწმუნოდ მაღალია ჭიპლარის სისხლში სელენიუმის დაბალი მაჩვენებლის მქონე ახალშობილების ჯგუფში.

დიაგრამა #8. სტაციონარული დახმარების სიხშირის განაწილება ჭიპლარის სისხლში სელენიუმის (Se) კონცენტრაციის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში ($\chi^2 = 8.794$; $p = 0.0322$).



დიაგრამა #8 აჩვენებს, რომ სელენიუმის ნორმული კონცენტრაციის ჯგუფში მსტვინავი სუნთქვის გამო ჰოსპიტალიზაცია დაჭირდა ამ ჯგუფის 25%-ზე ნაკლებს. ამასთან, ამ ჯგუფში ერთჯერადი ჰოსპიტალიზაციის საჭიროება დადგა შემთხვევათა მხოლოდ 10%-ში, ორჯერადი- 10%-ია. სისხლში სელენიუმის დაბალი შემცველობის ჯგუფში ჰოსპიტალიზაცია საჭირო გახდა 40%-ზე მეტ ბავშვთან. ამასთან, ერთჯერადად, 25%-ს; ორჯერადად - 38%-ს, და ოთხჯერადად დაახლოებით 8 % შემთხვევაში.

ამგვარად, კვლევის ამ ნაწილის შედეგები აჩვენებს, რომ ჭიპლარის სისხლში სელენიუმის დაქვეითებული კონცენტრაცია სარწმუნო კავშირშია ახალშობილის ანთროპომეტრულ მაჩვენებლებთან, ახალშობილთა რესპირაციული დისტრეს-სინდრომის განვითარებასა და სტაციონარული დახმარების საჭიროების მაღალ სიხშირესთან.

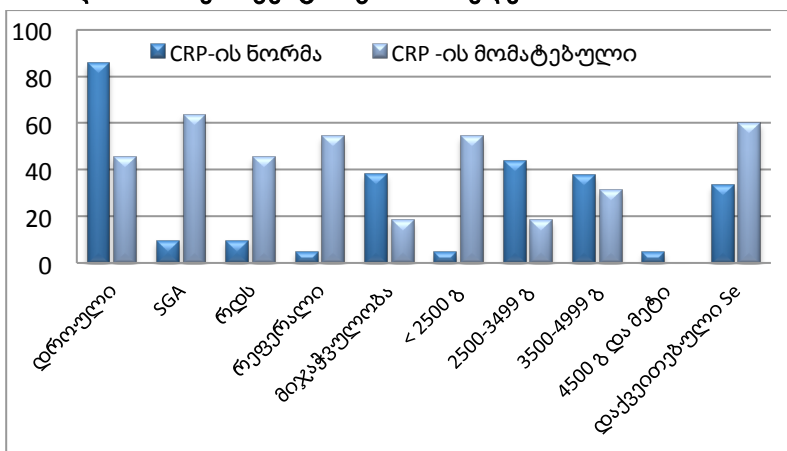
ჭიპლარის სისხლში CRP-ის კვლევის შედეგები, მათი კავშირი ახალშობილთა ჯანმრთელობასთან დაკავშირებულ მახასიათებლებსა, მსტვინავი სუნთქვის არსებობასა და სიხშირესთან

სისტემური ანთების, როგორც ახალშობილის ჯანმრთელობის მდგომარეობის პრედიქტორის საკითხის შესწავლის მიზნით, მოხდა ჭიპლარის სისხლში CRP კონცენტრაციის განსაზღვრა. კვლევამ აჩვენა, რომ მაღალი CRP ჯგუფში საშუალო გესტაციური ასაკი

დაახლოებით 12 დღით ჩამორჩება ნორმული CRP კონცენტრაციის ჯგუფის ანალოგიურ საშუალო მაჩვენებელს, თუმცა ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ ვლინდება.

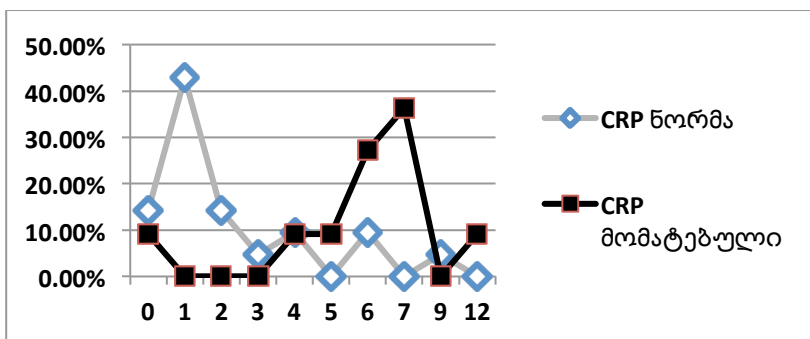
ახალშობილის მახასიათებლების სიხშირეთა სტატისტიკური განაწილება ჭიპლარის სისხლში CRP კონცენტრაციის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში მოყვანილია დიაგრამაზე #9, რაც აჩვენებს, რომ CRP-ის მომატებული კონცენტრაციის მქონე პაციენტების ჯგუფში სარწმუნოდ დაბალია ძუძუთი კვების ხანგრძლივობა, დროულ ახალშობილთა რიცხვი და სარწმუნოდ მეტია გესტაციასთან შედარებით ან მის გარეშე მცირე წონის ახალშობილთა რაოდენობა, ახალშობილის დიაგნოზი/რდს, Se დაქვეითებული კონცენტრაციის და რეფერალის მაჩვენებლები.

დიაგრამა#9.ახალშობილთა შესწავლილ მახასიათებელთა სიხშირეების სტატისტიკური განაწილება ჭიპლარის სისხლში CRP კონცენტრაციის მიხედვით



შვეისნავლეთ მსტვინავი სუნთქვით ავადობის გამო ექიმთან მიმართვიანობის სიხშირე ჭიპლარის სისხლში CRP-ის კონცენტრაციის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში, სადაც გამოვლინდა, რომ მსტვინავი სუნთქვით ავადობის გამო ექიმთან მიმართვიანობის სიხშირე (>4) სარწმუნოდ მაღალია CRP-ის მომატებული კონცენტრაციის მქონე ჯგუფში, რაც მოცემულია დიაგრამაზე #10.

დიაგრამა #10. მსტვინავი სუნთქვით ავადობის სიხშირის განაწილება ჭიპლარის სისხლში CRP-ის კონცენტრაციის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში ($\chi^2=13.67, p=0.034$).

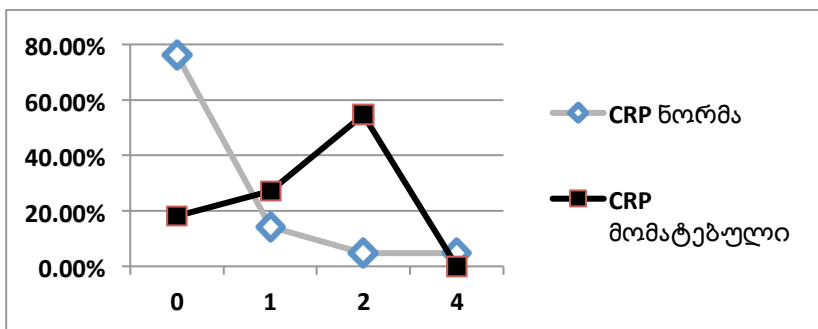


მოხდა ასევე, ჯგუფების (CRP ნორმული და მაღალი კონცენტრაციის ჯგუფები) შედარებითი ანალიზი ამბულატორიული და /ან ჰოსპიტალური (დიაგრამა #11) დახმარების საჭიროების სიხშირის მიხედვით.

ანალიზის შედეგებით ნაჩვენებია, რომ CRP დონე სარწმუნო გავლენას არ ახდენს მსტვინავი სუნთვით ამბულატორიული

შემთხვევების სიხშირეზე; ამასთან, ჰოსპიტალური მკურნალობა საჭიროდ ჩაითვალა ჭიპლარის სისხლში CRP მაღალი დონის დაახლოებით 80% (ნაცვლად 23%-ისა CRP ნორმის ჯგუფში) შემთხვევაში, ამასთან 2-ჯერადი ჰოსპიტალიზაციის საჭიროება დადგა შემთხვევათა დაახლოებით 55%-ში (დიაგრამა #11).

დიაგრამა #11. სტაციონარული დახმარების სიხშირის განაწილება ჭიპლარის სისხლში CRP-ის კონცენტრაციის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში ($\chi^2 = 13.67$; $p = 0.0034$).



ამგვარად, ჭიპლარის სისხლში CRP მომატებული დონე კავშირშია ახალშობილის ანთროპომეტრულ მაჩვენებლებთან, ახალშობილებში რდს-ის განვითარებასა, მსტვინავი სუნთქვის გამო ექიმთან მიმართვიანობასა და სტაციონარული დახმარების საჭიროების მაღალ სიხშირესთან. კვლევის შედეგებმა ასევე, აჩვენა, რომ ჭიპლარის სისხლში CRP მაღალი დონე სტატისტიკურად სარწმუნოდ უფრო ხშირად გვხვდება სელენიუმის დაქვეითებული დონის მქონე ახალშობილებში ($p=0.008$).

ახალშობილის კლინიკურ მახასიათებლებსა და ჭიპლარის სისხლის მონაცემებს შორის კორელაციური კავშირის კვლევის შედეგები

დიაგნოსტიკისა და პროგნოზისათვის მნიშვნელოვანია ახალშობილის მახასიათებელთა კავშირის დადგენა როგორც ჭიპლარის სისხლში სელენიუმისა და CRP-ის კონცენტრაციასთან, ისე თავად მახასიათებლებს შორის, რაც განხორციელდა კორელაციური ანალიზის საშუალებით.

ჩვენს მიერ შესწავლილი ჭიპლარის სისხლის სელენიუმისა და CRP-ის დონეები სარწმუნო უკუკორელაციურ კავშირშია ერთმანეთთან - $r = -0.461$ ($p = 0.008$).

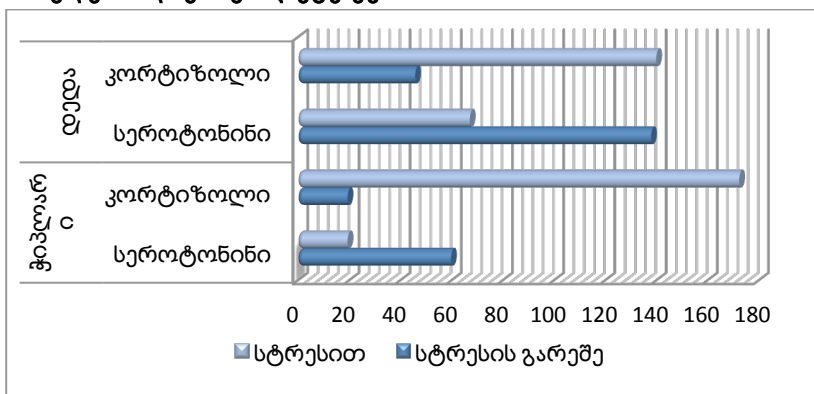
სელენიუმის დონის შემცირებასთან სარწმუნო დადებით კორელაციას ამჟღავნებს NICU რეფერალი - $r = 0.378$, $p = 0.033$; გესტაციასთან შედარებით ან მის გარეშე მცირე წონის ახალშობილი - $r = 0.348$, $p = 0.051$; ახალშობილის სხეულის მასა < 2500 გ - $r = 0.378$, $p = 0.033$; ახალშობილის დიაგნოზი/რდს - $r = 0.378$, $p = 0.033$; სტაციონარული დახმარების საჭიროება - $r = 0.524$, $p = 0.002$; მსტვინავი სუნთქვა $p = 0.0376$.

ახალშობილის მდგომარეობაზე განსაკუთრებით მოქმედებს ორსულობის ფაქტორები, მათ შორის მნიშვნელოვანი ადგილი ენიჭება სტრესს.

ორსულობაში დედის მიერ გადატანილი სტრესი და მისი კავშირი ახალშობილთა ჯანმრთელობასთან დაკავშირებულ მახასიათებლებს, მსტვინავი სუნთქვის არსებობასა და სისპირესთან

კვლევაში ჩართულ ქალთა 30%-ს ორსულობის დროს აღენიშნებოდა სტრესულ სიტუაციებთან ექსპოზიცია. ორსულობის დროს დედის მიერ გადატანილი სტრესის ზეგავლენის შესწავლისას გაანალიზდა კორტიზოლისა და სეროტონინის მაჩვენებლები როგორც დედის, ისე ჭიპლარის სისხლში (იხ, დიაგრამა #12).

დიაგრამა #12. კორტიზოლისა და სეროტონინის მაჩვენებლები როგორც დედის, ისე ჭიპლარის სისხლში ორსულობის დროს დედის მიერ გადატანილი სტრესის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში.



როგორც დიაგრამა #12-დან ჩანს, კორტიზოლის დონეები დედისა და ჭიპლარის სისხლში სარწმუნოდ მომატებულია სტრესის ჯგუფში სტრესის არმქონე ჯგუფთან შედარებით ($p < 0.001$), სეროტონინისა კი-

სარწმუნოდ დაბალია ($p < 0.001$), რაც ასახავს პრენატალური სტრესის გავლენას ბიოგენურ ამინებზე. ორსულობაში გადატანილი დედის სტრესის შესაძლო გავლენა იქნა შესწავლილი ახალშობილის ჯანმრთელობასთან დაკავშირებით რიგ მახასიათებლებზე. კერძოდ, აღმოჩნდა, რომ სტრესის ჯგუფში ახალშობილის საშუალო გესტაციური ასაკი ჩამორჩება ანალოგიურ საშუალო მაჩვენებელს სტრესის არმქონე ჯგუფთან შედარებით, თუმცა, განსხვავება სტატისტიკურად სარწმუნო არ არის (ცხრილი #2).

ცხრილი #2. კვლევაში ჩართულ ორსულების ახალშობილთა საშუალო მახასიათებლების განაწილება დედის მიერ ორსულობაში გადატანილი სტრესის მიხედვით

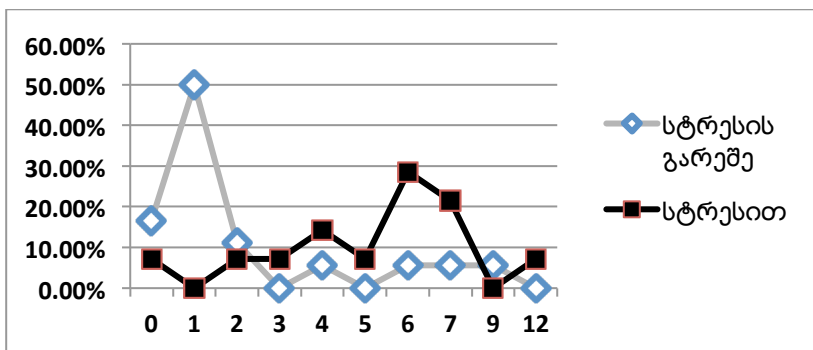
ჯგუფი	სტრესის გარეშე		სტრესი		T	P
	Mean n=18	SD	Mean n=14	SD		
გესტაციური ასაკი/კვირა	38.22	2.96	36.79	2.940	1.4	0.18
წონა(გრ)	3311.1	738.	2758.6	870.43	1.9	0.07
სიგრძე(სმ)	49.11	3.72	47.64	4.050	1.1	0.30
ძუძუთი კვების ხანგრძლივობა	6.33	4.31	2.71	3.124	2.8	0.01

ორსულობის დროს დედის მიერ გადატანილი სტრესის მქონე ახალშობილებში მომატებულია დაბადებისას <2500 გ სხეულის მასის მქონე ახალშობილების რაოდენობა, გესტაციასთან

შედარებით მცირე მასის მქონე ახალშობილის სიხშირე და შედარებით მცირეა დროული ახალშობილის სიხშირე. ორსულობის დროს გადატანილი სტრესის მქონე დედების ახალშობილებს აღენიშნებათ სარწმუნოდ შემცირებული ძუძუთი კვების ხანგრძლივობა.

დიაგრამაზე #13 წარმოდგენილია მსტვინავი სუნთქვის სიხშირე დედის მიერ ორსულობაში გადატანილი სტრესის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში, სადაც ნაჩვენებია მსტვინავი სუნთქვის 3 და მეტი ეპიზოდი (დიაგრამის მარჯვენა მხარე) სტატისტიკურად სარწმუნოდ ($p < 0.05$) უფრო ხშირია ორსულობის სტრესის მქონე დედათა ბავშვებში.

დიაგრამა #13. მსტვინავი სუნთქვის სიხშირის განაწილება დედის მიერ ორსულობაში გადატანილი სტრესის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში ($\chi^2=17.236$, $p=0.0451$).



ამგვარად, კვლევის ამ ნაწილის შედეგები აჩვენებს, რომ დედის ორსულობის პერიოდის სტრესს გავლენა აქვს მისი ახალშობილის ჯანმრთელობის მახასიათებლებზე (დაბადების წონა, SGA) ასევე,

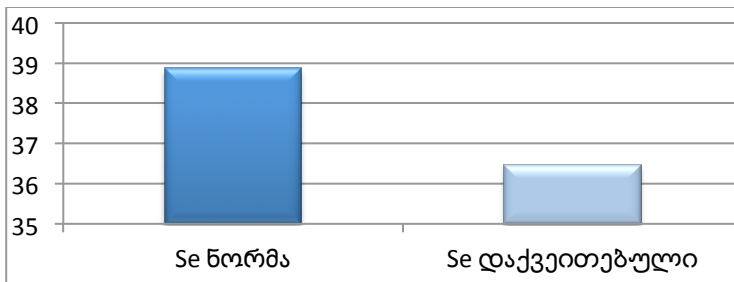
მათ ბავშვებში 1.5 წლამდე მსტვინავი სუნთქვის განვითარების (ეპიზოდების) სიხშირეზე, ძუძუთი კვების ხანგრძლივობაზე.

დედის სისხლში სელენიუმის დონე და მისი კავშირი ახალშობილთა ჯანმრთელობასთან დაკავშირებულ მახასიათებლებს, მსტვინავი სუნთქვის არსებობასა და სიხშირესთან

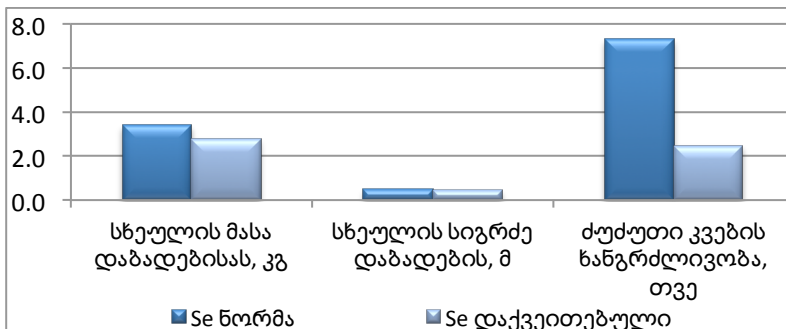
სელენიუმის და CRP მაჩვენებლები შევისწავლეთ დედის სისხლშიც.

სტატისტიკური განაწილება დედის სისხლში სელენიუმის (Se) კონცენტრაციის მიხედვით მოცემულია დიაგრამაზე #14 და #15.

დიაგრამა #14. საშუალო გესტაციური ასაკი (კვირა) დედის სისხლში სელენიუმის (Se) კონცენტრაციის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში.



დიაგრამა #15. ახალშობილთა მახასიათებლები დედის სისხლში სელენიუმის (Se) კონცენტრაციის მიხედვით

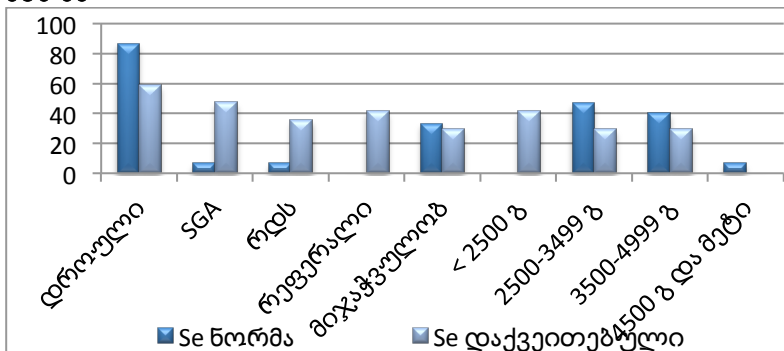


კვლევამ აჩვენა, რომ სელენიუმის დაქვეითების ჯგუფში დაბადებისას გესტაციური ასაკი სტატისტიკურად სარწმუნოდ 2.5 კვირით ჩამორჩება სელენიუმის ნორმული კონცენტრაციის ჯგუფის ანალოგიურ მაჩვენებლის საშუალოს, თუმცა, ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ არის.

დედის სისხლში სელენიუმის დაქვეითებული კონცენტრაციის ჯგუფში სარწმუნოდ ნაკლებია საშუალო გესტაციური ასაკი, ახალშობილის მასა დაბადებისას და ძუძუთი კვების ხანგრძლივობა.

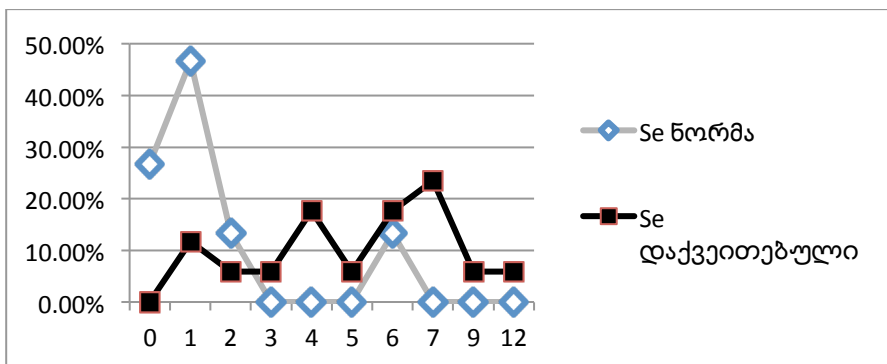
დიაგრამა #16 ასევე აჩვენებს, რომ დედის სისხლში სელენიუმის დაქვეითებული კონცენტრაციის ჯგუფში სარწმუნოდ მაღალია გესტაციასთან შედარებით ან მის გარეშე მცირე წონის ახალშობილის, ახალშობილის დიაგნოზი/რდს, რეფერალის და მცირე მასის ახალშობილების სიხშირე, სელენიუმის ნორმულ ჯგუფში არ აღინიშნება 2500 გრამზე ნაკლები წონის ახალშობილი, სარწმუნოდ დაბალია დროული ახალშობილების სიხშირეც.

დიაგრამა #16. ახალშობილის მახასიათებლების სიხშირეთა სტატისტიკური განაწილება დედის სისხლში სელენიუმის (Se) კონცენტრაციის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში.



ბავშვის მსტიენავი სუნთქვით ავადობის სიხშირე დედის სისხლში სელენიუმის კონცენტრაციის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში წარმოდგენილია დიაგრამაზე #17.

დიაგრამა #17. მსტიენავი სუნთქვით ავადობის სიხშირე დედის სისხლში სელენიუმის (Se) კონცენტრაციის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში ($\chi^2=18.257, p=0.0323$).



დედის სისხლში Se-ის დაქვეითებული კონცენტრაციის ჯგუფში სარწმუნოდ მაღალია მსტვინავი სუნთქვით ავადობის სიხშირე.

დედის სისხლში CRP-ის კონცენტრაციის მიხედვით მსტვინავი სუნთქვის სიხშირეებს შორის სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლინდა, რაც მოსალოდნელი იყო.

რამდენადაც მსტვინავი სუნთქვის სიხშირე იზრდება დედის სისხლში სელენიუმის კონცენტრაციის შემცირებასთან ერთად, ასევე, დედის სისხლში სელენიუმის დაბალი კონცენტრაცია ასოცირდებოდა ახალშობილის ჯანმრთელობასთან კავშირის მქონე რიგ მახასიათებლებთან: დაბადებისას მცირე წონა, ახალშობილთა რდს, NICU რეფერალი. ჩვენ შევისწავლეთ კორელაციური კავშირის არსებობის შესაძლებლობა დედის რიგ სოციალურ და ჯანმრთელობასთან დაკავშირებულ მახასიათებლებთან.

დედის სისხლში სელენიუმის კონცენტრაციასთან დადებით კორელაციურ კავშირშია დედის ჰიპერტენზია - $r=0.355$, $p=0.046$; ანტიჰიპერტენზიული პრეპარატების მიღება $r=0.355$, $p=0.046$; მძიმე სტრესი - $r=0.469$, $p=0.007$.

ინტერესს იწვევს კორელაციური კავშირი როგორც სელენიუმის კონცენტრაციასა და დედის ანამნეზურ მონაცემებს შორის, ისე სელენიუმის კონცენტრაციის დაქვეითებასა და მსტვინავ სუნთქვას შორის.

დედის სისხლში სელენიუმის კონცენტრაციის დაქვეითებასთან სარწმუნო დადებით კორელაციას ამჟღავნებს: გესტაციასთან

შედარებით ან მის გარეშე მცირე წონის ახალშობილი - $r=0.448$, $p=0.010$; რეფერალი - $r=0.497$, $p=0.004$; ავადობა მსტვინავი სუნთქვით - $r=0.665$; $p<0.001$; სტაციონარი - $r=0.533$; $p=0.002$; ამბულატორიულად - $r=0.531$, $p=0.002$; ახალშობილის სხეულის მასა <2500 გ - $r=0.497$, $p=0.004$; ახალშობილის დიაგნოზი/რდს - $r=0.366$, $p=0.050$; უარყოფით: დროული ახალშობილი - $r=-0.497$, $p=0.004$; ძუძუთი კვების ხანგრძლივობა - $r=-0.582$, $p<0.001$.

გამოკვლევის შედეგების განხილვა

ჩვენს მიერ ჩატარებულ კვლევაში ჭიპლარის სისხლში სელენიუმის კონცენტრაციის შესწავლამ აჩვენა, რომ შესწავლილ ნიმუშებში სელენიუმის ნორმაზე მაღალი კონცენტრაცია არ ფიქსირდება; ეს მნიშვნელოვანია, აღინიშნოს, რადგან ზოგადად ითვლება, რომ ადამიანის იმუნური სისტემის ონტოგენერობა სენსიტიურია ნუტრიციის მიმართ ნაყოფის განვითარების ძალზე ადრეულ (ემბრიონის) ეტაპზეც კი - მაკრო- და მიკრონუტრიენტების როგორც დეფიციტი, ასევე სიჭარბე პოტენციურად საზიანოა.

კვლევამ ასევე აჩვენა, რომ დედის სისხლში სელენიუმის შემცველობის დონე სტატისტიკურად სარწმუნოდ უკავშირდება ახალშობილთა ჯანმრთელობის რიგ მაჩვენებლებს, კერძოდ, SGA-ს, დღენაკლულობას და ახალშობილის მცირე წონას და ძუძუთი კვების ხანგრძლივობას; ასევე, 1.5 წლამდე მსტვინავი სუნთქვით ავადობას და ჰოსპიტალიზაციის და/ან ამბულატორიული

დახმარების სიხშირეს; მნიშვნელოვანია, რომ დედის სისხლში სელენიუმის შემცველობა კავშირშია ჭიპლარის სისხლში მის შემცველობასთან. შესაბამისად, მისი დაბალი დონე კავშირშია ახალშობილთა ჯანმრთელობის ზემოაღნიშნულ მაჩვენებლებთან.

SGA-სა და მიკრონუტრიენტულ დეფიციტს შორის კავშირი ასევე, ნანახი იქნა სხვა მკვლევართა მიერ. (Mistry et al., 2014). კერძოდ, SGA -ის შემთხვევაში დედის სისხლის პლაზმის სელენიუმი სარწმუნოდ დაბალი აღმოჩნდა ნორმალური წონის ახალშობილთა ანალოგიურ მაჩვენებლებთან შედარებით. ამავე კვლევის მონაცემებით, სელენიუმის დონეზე სარწმუნო გავლენას ახდენდა თამბაქოს მოხმარება. სისხლის პლაზმაში სელენიუმის დონესა და SGA კავშირს ავტორები ხსნიან პლაცენტური ანტიოქსიდანტური დაცვის დაქვეითებით და ამ მექანიზმის პირდაპირი ზემოქმედებით ნაყოფის ზრდაზე.

1-3 წლამდე ასაკში მსტვინავი სუნთქვის ეპიზოდების სიხშირესა და დედისა და ბავშვის სისხლში სელენიუმის დონეს შორის კავშირი ასევე, ნაჩვენებია რიგი სხვა კვლევებით (Haider et al., 2015; Christian et al. 2015). ავტორთა მიერ ამ კავშირს 3 სავარაუდო მექანიზმია მონოდებული:

პირველი, ზოგიერთი ექსპერიმენტული კვლევით ნაჩვენებია, რომ დედის სისხლში სელენიუმის დეფიციტი ასოცირებულია ფილტვის განვითარების შეფერხებასთან (MacGillivray, 2014). სელენიუმის ნაკლებობის დროს ოქსიდაციური სტრესი არაადეკვატურად

კონტროლდება და, შესაბამისად, არსებობს ნეონატალურ პერიოდში ფილტვის მორფოლოგიური და ჰისტოლოგიური დაზიანების შესაძლებლობა. აქედან გამომდინარე, სელენიუმს შესაძლოა ჰქონდეს სასარგებლო ეფექტი სასუნთქი გზების განვითარებაზე და შესაძლოა პროტექტორული ეფექტი ჩვილობისას მსტვინავი სუნთქვის წინააღმდეგ. ფაქტიურად ნაჩვენებია, რომ მსტვინავი სუნთქვის მომატებული რისკი, შესაძლოა, დაკავშირებული იყოს ქვედა სასუნთქი გზების კალიბრთან პოსტნატალური ცხოვრების ძალზე ადრეულ ეტაპებზე - ფაქტორი, რომელიც შესაძლოა დაქვეითდეს შემდგომი ვირუსული ინფექციებით ან აეროალერგენებისა და თამბაქოს მოხმარების პოსტნატალური ექსპოზიციით (Fiocchi, 2015; Ashford, 2018).

მეორე, ზოგიერთი კვლევის მონაცემებით, სელენიუმს შეუძლია ანთებითი და იმუნური პასუხების მოდულაცია არამარტო ფაგოციტომის გზით, არამედ ლიმფოციტების აქტივაციით, პროლიფერაციითა და დიფერენციაციით (Zacarias, 2018). ზოგიერთი კვლევის მონაცემებით, სელენიუმის დაბალი დონე განაპირობებს უჯრედის T-ჰელპერის დიფერენციაციას Th2 ფენოტიპთან, რომელიც შესაძლოა, დაკავშირებული იყოს ასთმასა და ალერგიულ დაავადებასთან (Tsuji, 2015; Manzanares, 2016).

მესამე, ბავშვობის მსტვინავი სუნთქვის პრედომინანტურობა ხშირად ასოცირებულია ვირუსულ ინფექციებთან. Broome და თანაავტ. აჩვენეს, რომ სელენიუმის დაბალი დონე დაკავშირებულია სწრაფ

ვირუსულ რეპლიკაციასთან და დაყოფნებულ ვირუსულ კლირენსთან. ნაჩვენები იქნა, რომ გამა-ინტერფერონის პროდუქციის ცვლილებები ცხოვრების პირველ წელს მსტვინავი სუნთქვის რეკურენტულ ეპიზოდების მიმართ განწყობას იწვევს ბავშვებში (სკოლამდელი ასაკიდან პუბერტატამდე, Stern, 2007). შესაბამისად, სელენიუმს აქვს სარწმუნო როლი ვირუსული ინფექციით ინდუცირებული ოქსიდაციური სტრესის დაქვეითებაში (Martinez, 2009). დედის სისხლში სელენიუმის დაბალი დონე შესაძლებელია ზეგავლენას ახდენდეს ბავშვის იმუნურ ფუნქციებზე, რაც მონყვლადს ხდის მას ვირუსული ინფექციების მიმართ და, მაშასადამე, ცხოვრების პირველ წელს იზრდება რესპირატორული სიმპტომების რისკი.

ასევე, მნიშვნელოვანია, რომ ჩვენს მიერ შესწავლილი ახალშობილის ჯანმრთელობის მახასიათებელთა უმრავლესობა (დღენაკლულობა, დაბადების მცირე მასა, ძუძუთი კვების ხანგრძლივობა, დედის ორსულობის პერიოდის მძიმე სტრესი) კავშირშია ასთმის აღიარებულ (ასევე, ჩვენს პოპულაციაში დადასტურებულ) რისკ-ფაქტორებთან; ასევე, ცხოვრების პირველ 1.5 წელში მსტვინავი სუნთქვის და ამ დიაგნოზით ჰოსპიტალიზაციის საჭიროების სიხშირესთან; ეს უკანასკნელი ჩვენი კვლევის მონაცემებით, სარწმუნოდ უკავშირდება ამ ბავშვებში მოგვიანებით მათში ასთმის დიაგნოსტიკას. კვლევის ამ შედეგებისა და

ლიტერატურის მონაცემების ჩვენი ანალიზი და არგუმენტაცია ეფუძნება შემდეგს:

იმ ფაქტის მიუხედავად, რომ არ არსებობს კავშირი ორსულობის დროს დედის სელენიუმის სტატუსსა და ასთმას (გარკვეული კრიტერიუმებით განსაზღვრული) შორის 3 წლამდე ასაკის ბავშვებში, ჩვენ არ შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ სელენიუმს არ გააჩნია ზეგავლენა ასთმის განვითარებაზე ბავშვებსა და მოზარდებში. უფრო მეტიც, ბავშვობის ადრეულ ეტაპზე (ხშირია ვირუსული ინფექციები და გარემო ფაქტორების ზემოქმედება - თამბაქოს კვამლი, აეროალერგენები და სხვ.) მსტვინავი სუნთქვის არსებობას შეუძლია წვლილი შეიტანოს ასთმის განვითარებაში ცხოვრების შემდგომ ეტაპებზე (ბავშვობა და მოზარდობა) (Beckhaus, 2015). ფაქტიურად, მრავალმა გრძელვადიანმა კვლევამ აჩვენა, რომ მოზარდებისა და ახალგაზრდების ასთმის შემთხვევების უმრავლესობაში დაავადების პირველი სიმპტომები (მსტვინავი სუნთქვა) თავს იჩენს სკოლამდელ ასაკში (Yang, 2019). ასევე ნაჩვენებია იქნა, რომ მსტვინავი სუნთქვის შემთხვევათა უმრავლესობა ჩვილებში ასოცირებულია რესპირატორული ტრაქტის ვირუსულ ინფექციებთან (Hassan, 2019).

აქედან გამომდინარე, იმუნური პასუხის იმ ცვლილებებში, რომლებიც ქმნიან მწვავე რესპირაციული ინფექციების შემთხვევაში ბრონქული ობსტრუქციის წინასწარგანწყობას სელენიუმის დეფიციტი შესაძლოა იყოს ადრეულ პოსტნატალურ პერიოდში

მსტვინავი სუნთქვის და შემდგომ ეტაპებზე ასთმის განვითარების რისკ-ფაქტორი.

მნიშვნელოვანია ასევე, რომ დედის სისხლში სელენიუმის დონე კავშირში აღმოჩნდა დედის ორსულობის პერიოდში ჯანმრთელობასთან დაკავშირებულ ისეთ პრობლემებთან, როგორცაა ჰიპერტენზია/ ანტიჰიპერტენზიული პრეპარატების მიღება და ასევე, ნაჩვენებია სტრესთან ($p < 0.01$) და განსაკუთრებით, მძიმე სტრესთან ($p < 0.05$). მისი, სელენიუმის დონე დედის სისხლში ასოციაცია.

ასევე, მნიშვნელოვანია, რომ ორსულებში სელენიუმის დაბალი დონე შეიძლება თავად იყოს დეპრესიული და სტრესის მდგომარეობის განმაპირობებელი, ისევე, როგორც მოგვიანებითი ტოქსიკოზის, პრეეკლამსიის რისკთან ასოცირებული (ჩვენი მონაცემებით, სელენიუმის დონის დაქვეითება ასოცირდება ჰიპერტენზიის /ანტიჰიპერტენზიული მკურნალობის აუცილებლობა) და ეს მოსაზრება დამატებით კვლევებს საჭიროებს.

ამგვარად, ჩვენი კვლევის შედეგები ნათლად მიუთითებს დედის და ჭიპლარის სისხლში სელენიუმის დაქვეითებული დონის მჭიდრო ასოცირებას მსტვინავი სუნთქვის და ასთმის მიმართ რისკის მქონე ფენოტიპის ჩამოყალიბებაზე, რომლის “ევოლუცია” იწყება უკვე მუცლადყოფნის პერიოდში და გრძელდება ბავშვობის ასაკში. კერძოდ, სელენიუმის კავშირი არა თავად გესტაციის ვადებთან,

არამედ, გესტაციური ასაკის მიუხედავად, ახალშობილის ანთროპომეტრულ მონაცემებთან უნდა მიუთითებდეს მუცლადყოფნის პერიოდში მის განვითარებაში სელენიუმის დონის მნიშვნელობაზე; ჭიპლარის სისხლში სელენიუმის დაბალი დონის კავშირი CRP-ის დონის ზრდასთან ასახავს ბავშვებში (და ფეტალურ პერიოდში) სისტემურ ანთებას/სტრესსა და მასზე ანტიოქსიდანტური პასუხის შესაძლებლობებს, რაც დაბადების შემდგომ (NICU-ში რეფერალის საჭიროება) და დაკვირვების პერიოდში (1.5 წელი) ჰოსპიტალიზაციის საჭიროების შემთხვევებთან ორივე მარკერის სარწმუნო კავშირის არსებობის პირობებში უნდა მიუთითებდეს მსტვინავ სუნთქვასთან კავშირის მქონე უფრო რთულ კლინიკურ სიტუაციებთან მიმართებაში სელენიუმის პრედიქტორულ მნიშვნელობაზე.

დასკვნები:

- 1] ქართული პოპულაციის 6-8 წლამდე ასაკის ბავშვებში ასთმის დიაგნოზი სარწმუნოდ ასოცირდება მუცლადყოფნის პერიოდში ნაყოფის განვითარებასთან, კერძოდ, SGA-სთან, დღენაკლულობასთან.
- 2] ასთმის დიაგნოზი სტატისტიკურად სარწმუნო კავშირშია დაბადებიდან 2 წლამდე მსტვინავი სუნთქვის სიხშირესა და ამ პრობლემით ბავშვთა ჰოსპიტალიზაციის საჭიროებასთან;
- 3] დედისა და ახალშობილის სისხლში სელენიუმის დაბალი დონე სარწმუნოდ ასოცირდება ასთმისთვის მნიშვნელოვან პრედიქტორულ ფაქტორთან: ახალშობილის მცირე წონასთან, დღენაკლულობასთან, SGA-სთან, ძუძუთი კვების ხანგრძლივობასთან, დედის ორსულობის პერიოდის სტრესთან, 1.5 წლამდე მსტვინავი სუნთქვის გამო ჰოსპიტალიზაციის საჭიროების სიხშირესთან;
- 4] სელენიუმის დაქვეითებული დონის ფონზე ჭიპლარის სისხლში CRP-ის დონის მომატება ასახავს ახალშობილში სისტემურ ანთებას/სტრესის არსებობასა და მასზე ადეკვატური ანტიოქსიდანტური პასუხის შესაძლებლობის პრობლემას (შეუძლებლობას);
- 5] ჭიპლარის სისხლში CRP-ის დონის მატება სარწმუნო კავშირშია ახალშობილის მცირე წონასთან, დღენაკლულობასთან, SGA-სთან, რდს-სა და NICU-ში რეფერალის საჭიროებასთან,

დაბადებიდან 1.5 წლამდე მსტვინავი სუნთქვის ეპიზოდების რიცხვთან და ამავე მიზეზით ჰოსპიტალიზაციის საჭიროების სიხშირესთან.

- 6] დედის სისხლში სელენიუმის ნორმაზე დაბალი დონე სარწმუნოდ ასოცირდება ორსულობის პერიოდში ჰიპერტენზიის არსებობას, ანტიჰიპერტენზიული საშუალების მიღებას და სტრესთან, განსაკუთრებით, მძიმე სტრესთან.
- 7] ორსულობის პერიოდში დედის მძიმე სტრესი სარწმუნოდ ასოცირდება ასთმის დიაგნოზთან და ეს ასოციაცია ასევე კავშირშია (რეალიზაცია) ასეთი დედების ახალშობილის მცირე წონასთან, SGA-სთან, დღენაკლულობასთან, ძუძუთი კვების ნაკლებ ხანგრძლივობასთან, 1.5 წლამდე მსტვინავი სუნთქვით ავადობასა და ჰოსპიტალიზაციის სიხშირესთან.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

- გესტაციასთან შედარებით მცირე წონის ახალშობილებში ჭიპლარის სისხლში სელენიუმის განსაზღვრას შეიძლება დამატებითი მნიშვნელობა ჰქონდეს ახალშობილის მონიტორინგის (მსტვინავი სუნთქვის გამო ჰოსპიტალიზაციის პრევენციის მიზნით) გეგმის შემუშავებისთვის.
- კვლევამ აჩვენა, რომ დაგეგმილი ორსულობა უკუკორელაციურ კავშირშია დღენაკლულობასთან, გესტაციური ასაკთან შედარებით მცირე წონასთან, ასევე, ასეთი დედები სარწმუნოდ უფრო ხანგრძლივად კვებავენ შვილს ძუძუთი, ასეთი დედების შვილები სტატისტიკურად სარწმუნოდ უფრო ნაკლებად ავადობენ მსტვინავი სუნთქვით მიმდინარე დაავადებებით და ამ მიზეზით ნაკლებად საჭიროებენ ამბულატორიულ ან სტაციონარულ მკურნალობას; შესაბამისად, მომავალი დედების განათლება “ორსულობისთვის მზადების” კუთხით უმნიშვნელოვანესია და უნდა გახდეს ჯანდაცვის პირველადი რგოლის, სპეციალიზებული სერვისების, ჯანმრთელობის სადაზღვევო კომპანიების, ჯანდაცვის მარეგულირებელი ორგანიზაციების საგანმანათლებლო აქტივობების ნაწილი.
- ორსულობისას სტრესულ სიტუაციებთან ექსპოზიციის შემთხვევაში დედებისათვის რეკომენდებულია, შემუშავდეს ძუძუთი კვების წარმატებული განხორციელების მიზნით, სპეციალური მხარდამჭერი გაიდლაინი.

დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებულ ნაშრომთა სია

1. T.Bakhtadze, K.Nemsadze. Fetal Programming and Childhood Asthma. Literature Review. *Int J Immun*, 2017, 19(1):29-32.
2. T.Bakhtadze, K.Nemsadze, V.Beridze. Maternal Stress and Environmental Risk Factors of Childhood Asthma. *GMN*, 2018, 284:98-102.
3. T.Bakhtadze, K.Nemsadze, N.Kiknadze, V.Beridze. Fetal Stress, Inflammatory Marker and Childhood Asthma. *Int J Sci: Bas & App Res (IJSBAR)*, 2018, 38(1):57-63.
4. K.Nemsadze, N.Kiknadze, T.Bakhtadze. Influence of Fetal Programming and Mother-Child Bonding Delay on Childhood Asthma. *Int J Immun*, 2014, 16 (2):84-86.
5. K.Nemsadze, N.Kiknadze, T.Bakhtadze. Mother-Child Bonding and Childhood Asthma. *Georg Resp J*, 2018, 10:83-90.
6. K.Nemsadze, T.Bakhtadze, N.Kiknadze. Association of Maternal Selenium Intake in Pregnancy and Wheezing Illnesses in Children at One of Age. *Filodiritto Int Proc 1st Edition*, 2017, 1:347-351.
7. V.Beridze, L.Abuladze, N.Partenadze, T.Bakhtadze, J.Lawson, J.E.Zejda. Childhood Asthma in Batumi, Georgia: Prevalence and Environmental Correlates. *J Asthma*. 2018, 55(1):43-49.
8. K.Nemsadze, T.Bakhtadze, N.Kiknadze. C-Reactive Protein in Childhood Asthma. *Int J Immun*, 2018, 20(1):35.

მადლობა

კვლევა შესრულდა შოთა რუსთაველის საქართველოს ეროვნული სამეცნიერო ფონდის მხარდაჭერით პროექტის # DO385/8-308/14 ფარგლებში, რისთვისაც ვუხდით მადლობას.

DAVID TVILDIANI MEDICAL UNIVERSITY

as the manuscript

Tamar Bakhtadze

**THE IMPACT OF FETAL PROGRAMMING ON THE
DEVELOPMENT OF CHILDHOOD RESPIRATORY
DISEASES AND ASTHMA**

THESIS

Of Dissertation for the Academic Degree of

PhD in Medicine

Tbilisi, 2019

PhD research was performed at JSC “EVEX Hospitals” M.Iashvili Batumi Maternal and Children Central Hospital and David Tvildiani Medical University.

Scientific Supervisor:

Ketevan Nemsadze Doctor of Medical Sciences, Professor at David Tvildiani Medical University, Corresponding Member of Georgian National Academy of Sciences

Official Opponents/Experts:

1. Maia Gotua - Doctor of Medical Sciences, Professor, David Tvildiani Medical University, Director of the Center of Allergy & Immunology

2. Maia Kherkheulidze MD, PhD, Professor, Tbilisi State Medical University

3. David Tsibadze- MD, PhD, Associated Professor, David Tvildiani Medical University

The dissertation defence will be held on _____2019 at the David Tvildiani Medical University Conference Hall (2/6, Ljubljana str., Tbilisi, 0159, Georgia).

The Dissertation could be obtained from the library of David Tvildiani Medical University

The Thesis has been sent on _____ 2019

Scientific Secretary MD, PhD.

Mariam Vachnadze

GENERAL DESCRIPTION OF THE STUDY

Relevance of a problem

The theory of “hypothesis of fetal origin” significantly changed the ideas about the development chronic diseases. “Fetal programming” is fully new word in the medicine of XXI century. Fetal programming and the idea about the formation of transgeneration non-genetic diseases has very important viewpoint in modern medicine.

The association of prenatal environment and the risk of the development of diseases in adulthood have been firstly suggested by Barker and Osmond in 1986. They showed that low birth weight is related with the heart ischaemic disease in adulthood. Now, the prenatal programming of adulthood diseases is associated with such chronic diseases as metabolic syndrome, diabetes mellitus type 2, hypertension, cardiovascular diseases, schizophrenia, osteoporosis, overweight/obesity and asthma (Global Initiative for Asthma, 2018). Therefore, despite the genetic reasons of chronic diseases, various epigenetic factors have influence on these diseases on the prenatal stage.

Data of many modern studies has shown that more than 100 genes are related with asthma. Some identified genes are significantly associated with the development of asthma. The hypothesis of fetal programming has been added to the new factors. According to this hypothesis the damages in fetal development may determine the restriction of resources for organ development and cause the high prevalence of adulthood

diseases. It is important to note that genetic status modulates the sensitivity to the asthma in various environment. It is concerned to the industrialized environment, contaminated air and microbial-deprived ecology. They polarized immune response to the allergy towards the increase of sensitivity. The last studies established that sensitivity to the allergy may occur at the stage of fetal programming and the impact on the fetal environment may lead to the epigenetic programming of adulthood disease (Michelson PH et al., 2009).

Fetal programming, asthma and wheezing found out the attention of investigators during last several years. Today this problem is the subject of actual studies towards the identification of predictors and the association between fetal development and asthma.

It is also important that these environmental factors may be various by countries – among of them cultural differences and various epidemiologic factors of chronic pathologies/conditions. Accordingly, studied problem has a global and national importance. It is required to carry out the investigations in various populations to establish the full spectrum of risk-factors. It is also necessary to define the population-specific aspects to fill in the existed scientific knowledge and the opportunity of its implementation.

Aim of the Study

The aim of the presented study was to define the impact of some aspects of fetal programming (nongenetic factors) on the development of

wheezing-related diseases in early childhood age (<1.5 years) and childhood asthma (6-8 years of age).

Objectives of the Study

To achieve this aim following objectives were set:

- The assessment of frequency of asthma risk-factors and wheezing related diseases in Georgian children of 6-8 years of age;
- The establishment of association between Selenium and C-reactive protein levels in maternal and umbilical cord blood, and characteristics of newborn health, the existence and frequency of wheezing;
- The establishment of association between maternal prenatal stress and some newborn health characteristics;
- The establishment of the association of various factors in fetal and early childhood period with future development of asthma in childhood;

Scientific Novelty of the Study

Obtained results fill in the knowledge of some aspects (non-genetic factors) of fetal programming; in particular, the tight association of low Selenium levels with the development of wheezing and asthma phenotype; the relation of Selenium levels in maternal blood during pregnancy with the maternal stress; the impact of these factors on the

parameters of fetal development and newborn health – gestation age, birth weight, duration of breastfeeding period, character and frequency of disease (wheezing-related). Study results showed that asthma diagnosis in the children of 6-8 years of age is significantly associated with frequency of wheezing in early childhood period and the frequency of referral requirements. The increase of C-reactive protein (CRP) levels together with decreased selenium levels in umbilical cord blood was considered as the opportunity of non-adequate response on inflammation/stress in newborns.

Practical Significance of the Study

The study results may be considered as the basis of recommendations about the scheme of individual patronage of children, in particular, SGA (Small For Gestational Age) newborns.

Approbation of the Study

The approbation of Ph.D. Dissertation was held on the meeting of Georgian Academy of Pediatrics in the Pediatric Clinic “GlobalMed” on April 17, 2019. (Protocol # 17.04.2019)

The main issues of dissertation were presented at:

- Asthma, Allergy and COPD VIII World forum Singapore, 2015;
- Meeting of the Committee of WHO/EFMA (WHO/European Forum of Medical Associations) Tbilisi, Georgia, 2015;

- 7th International Medical Congress Batumi, Georgia, 2016;
- Asthma, COPD and Immunopathology X World Congress, Dubai, 2016;
- 21st Annual Meeting of Academy of Breastfeeding Medicine (Washington, USA, 2016, Poster Presentation), 23rd Annual Meeting of Academy of Breastfeeding Medicine, San Francisco, USA, 2018.

On the research topic of the dissertation, 8 scientific articles were published, reflecting all the main results of the study. The dissertation corresponds with the requirements of the statement about awarding academic degree.

Volume and Structure of the Dissertation

Ph.D. Dissertation consisted of 105 pages and following parts: Introduction, Literature Review, Material and Methods, Study Results, Discussion, Conclusions, Recommendations, References, Appendix (used Questionnaire). Ph.D. Dissertation consisted of 10 tables and 24 diagrams. 114 citations are in the list of References.

MATERIALS AND METHODS OF THE STUDY

Study was performed by two designs: Cohort Prospective and Case-Control.

Cohort Prospective Study:

- Inclusion criteria: 13-17 week of pregnancy; the informed consent of pregnant.
- Exclusion criteria: extragenital diseases.

32 pregnant were included.

- From labours 13 (41%) were first, 14 (44%) – second, 5 (15%) – 3rd and more.
- Mean age - 28.2 years.
- Observation has been continued during pregnancy. The existence of maternal prenatal stress and its character has been assessed by questionnaire.

The serum preparation (1 ml) was performed and stored from maternal blood specimens under lab-specific conditions and study parameters were determined in „Synlab MVZ Leinfelden GmbH“.

Umbilical cord blood specimens were obtained during delivery (physiological and caesarian section).

From 32 newborns 15 were boys, 17 – girls.

17 (53%) newborns were born by caesarian section, 15 (47%) - physiologically. 24 (75%) newborns were full term, 8 (25%) – preterm.

- High-sensitive CRP was determined by turbidimetry,

- Selenium – by atomic-absorption method.
- Cortisol – by chemiluminescence-immunotesting,
- Serotonin by high-quality liquid chromatography.

Reference values of above mentioned biomarkers in maternal and umbilical cord blood were following:

	Maternal blood	Umbilical cord blood
CRP (mg/dl)	0.5-1.0 < 0.5 borderline:	0.5-1.0 < 0.5 borderline:
Se (µg/l)	50-120	23-114
Cortisol(ng/ml)	50-200	3,0-250
Serotonin(ng/ml)	43-224	30-230

Age-specific curves treated by American Academy of Pediatrics (AAP) has been used to define the SGA:

- SGA – less than 10 percentiles of mean age value on the population-specific curves.
- Appropriate for Gestational Age (AGA) - 10-90 percentiles,
- Large for Gestational Age (LGA) – more than 90 percentiles.

It was carried out the monitoring of wheezing diseases, the assessment of the requirement of stationary and outpatient care by phone survey during 1.5 year.

Case-Control Retrospective Study:

- Inclusion criteria: study group – children of 6-8 years if age with asthma; control group – healthy children of 6-8 years of age; paternal informed consent;
- Exclusion criteria: comorbid diseases.

83 children were included in the study: 45 – in control group, 38 – in the study group. Age was varied in 6-8 years age range.

The distribution by sex was following: Study group - 14 girls, 24 boys; Control group – 30 girls and 15 boys.

International Study on Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC) questionnaire has been used for the paternal survey. It was used the questions about pregnancy, delivery, birth weight, breastfeeding, smoking, wheezing frequency, paternal asthma, family living and material conditions, parental education, the existence of pets in family.

Valid questionnaire of Sarason's Life Experiences Survey has been used to assess the maternal stress during pregnancy. Questions were concerned to the pregnancy and stress-factors during pregnancy. The score of answers were varied from -3 to 3. Stress was assessed as weak if the total score was in the range 1-5; mild – 5-9; severe – more than 9.

Statistical Analysis

To assess the quantitative values we calculated means and standard deviations (SD). It was established quantitative values of significance by the establishment of t criterion, the equity of dispersions was assessed by Levene's test, the selection of t-criterion carried out according obtained results. Frequency (%) has been used to assess the qualitative values; χ^2 criterion and F (Fischer's) criterion have been used to assess the difference between groups. Spearman range correlation has been used for

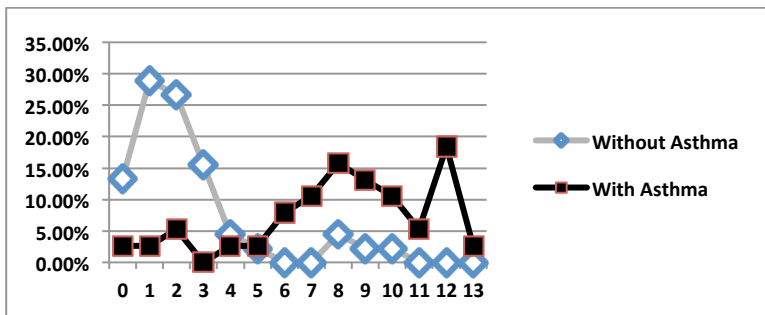
the calculation of correlation factors. If $p < 0.05$, difference considered as significant. Software SPSS 22.0 has been used for the statistical analysis.

STUDY RESULTS AND DISCUSSION

Results of Case-Control Study in Georgian children of 6-8 years of age with asthma risk-factors and wheezing.

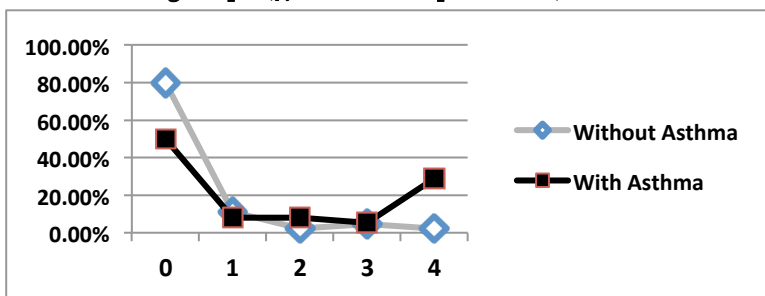
This part of study has been carried out in 83 children – 38 with asthma, 45 without asthma. 14 girls and 24 boys were included in study group, 30 girls and 15 boys – in control group. Parental survey carried out by questionnaires of International Study on Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC) and Sarason's Life Experiences Survey. The frequency of cases with normal gestation age was significantly lower and the frequency of cases with low birth weight (< 2500 g) was significantly higher in study asthma group. The duration of breastfeeding period in these children was lower compared to control group, the development with maternal prenatal stress was often. Asthma and flower mound allergy cases were significantly higher in parents of children with asthma. Retrospective study showed that the frequency of wheezing episodes (from birth to 2 years of age) was significantly higher in study group in comparison with controls. The requirement of hospitalization due to the wheezing was significantly higher in children with asthma (Diagram #1).

Diagram #1. Frequency of wheezing episodes (%) in asthma and control groups ($\chi^2=14.294$, $p=0.006$).



The frequency of the requirement of hospitalization in study group was 50% which was higher compared to controls (20%). Hospitalization rate more than 4 during observation period due to the wheezing was 30% in study group (Diagram #2).

Diagram #2. The frequency of hospitalization in asthma and control groups ($\chi^2=14.6014$, $p=0.0056$).



Accordingly, this part of study confirmed that the frequency of wheezing in Georgian children in early childhood period (from birth to 2 years of age) was significantly associated with future asthma diagnosis. Such relation was observed in the characteristics of newborn health This

asthma diagnosis was related with the existence of asthma in parents. It was important the existence of some social factors and characteristics of families. It was also important the half of pregnant of children with and without asthma were under the stress (weak, mild or severe) exposition. Furthermore, the severe stress was related with only asthma group.

Group Characteristics Related With Laboratory Diagnostics And Newborn Health: Results of Cohort – Prospective Study

32 pregnant and their newborns were participated in the Cohort-Prospective Study. The sex distribution of studied parameters in the newborn groups is given in Table #1. It was not revealed the significant difference in CRP and Selenium mean concentrations in maternal and umbilical cord blood, in anthropometric parameters of newborns between sex groups. Thus, newborn sex has not impact on studied parameters.

Table #1. Mean values of anthropometric parameters in sex groups

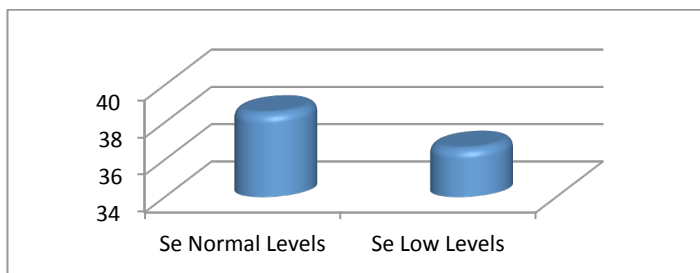
Parameter	Boy n=15		Girl n=17		T	P
	Mean	SD	Mean	SD		
CRP levels in umbilical cord blood	5.20	4.54	4.35	3.97	0.6	0.581
Se levels in umbilical cord blood	37.27	3.86	37.88	2.03	-0.6	0.586
Newborn weight, g	2848.0	894.0	3264.71	747.	-1.4	0.167
Newborn lenght, sm	47.67	4.87	49.18	2.70	-1.1	0.298

Selenium Levels In Umbilical Cord Blood And Its Relation With Newborn Characteristics, Frequency Of Wheezing Episodes

The study of Se concentration in umbilical cord blood showed that elevated Se levels in studied specimens have not been identified; it is also important to note that selenium levels were related with such pregnancy health problems as hypertension, prescription of antihypertensive preparations and stress ($p < 0.01$), especially severe stress ($p < 0.05$).

Diagram #3 shows that mean value of gestation age was 38.5 weeks in the group with normal Selenium levels, and analogous value in the group with decreased Selenium levels is less by approximately 2 weeks.

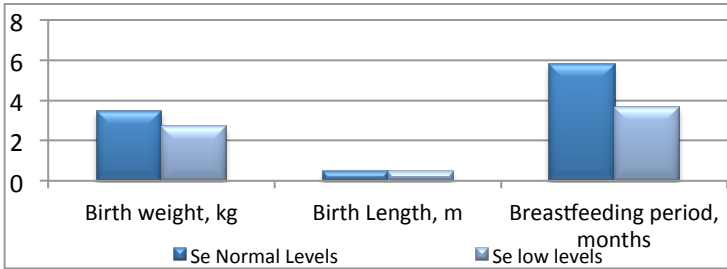
Diagram #3. Mean gestation age (weeks) in the groups divided by Selenium levels in umbilical cord blood



The anthropometric parameters of newborns have been also studied (see Diagram #4). Body mass and length of newborns in the group of low Selenium levels were significantly lower compared to controls. In addition, the difference in anthropometric data had no impact on the duration of breastfeeding period. It was expected that breastfeeding

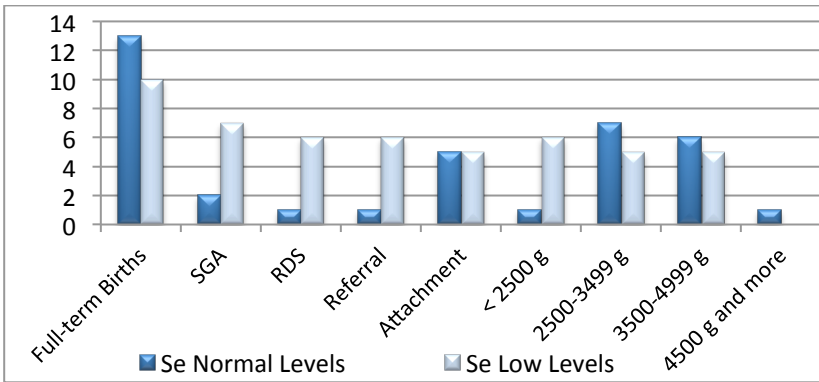
period should be under influence if other factors (cultural, mother education and/or mood, social factors, etc.).

Diagram #4. Mean values of newborn characteristics in the groups divided by Selenium concentrations.



The statistical distribution of the frequencies of newborn characteristics in the groups divided by selenium levels in umbilical cord blood is given on diagram #5. Diagram #5 shows that the frequencies of newborn’s RDS ($p=0.03$), referrals in NICU ($p=0.03$), newborns with low birth weight ($<2500\text{ g}$, $p=0.03$) in the group with low Selenium levels.

Diagram #5. Newborn characteristics in the groups divided by Selenium concentrations in umbilical cord blood.



SGA the distribution of Selenium normal and low concentrations has been studied in the groups with different birth weights (Diagram #6).

Diagram #6. The distribution of newborns (%) by body weight (g) and selenium levels in umbilical cord blood.

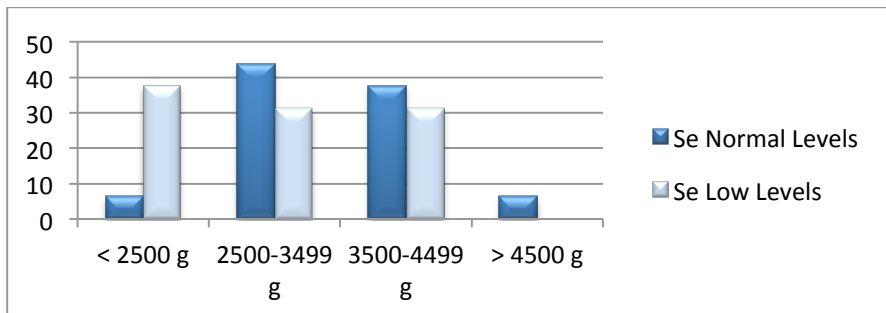
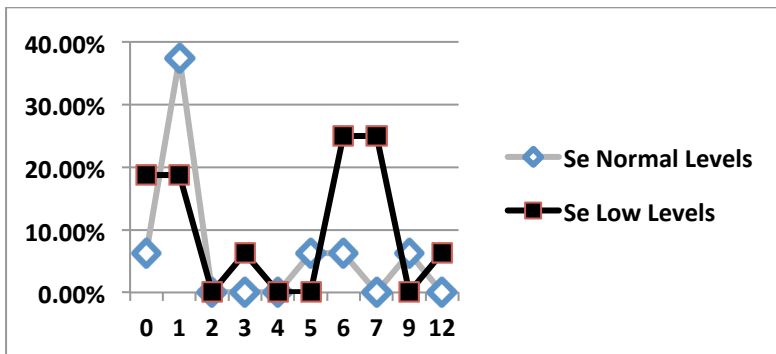


Diagram #6 showed that newborns with high birth weight have not the decreased Selenium levels; together with it the low levels of Selenium was in 37.5%, which is significantly higher compared to newborns with normal Selenium levels in this weight category (37.5% vs. 6.25%).

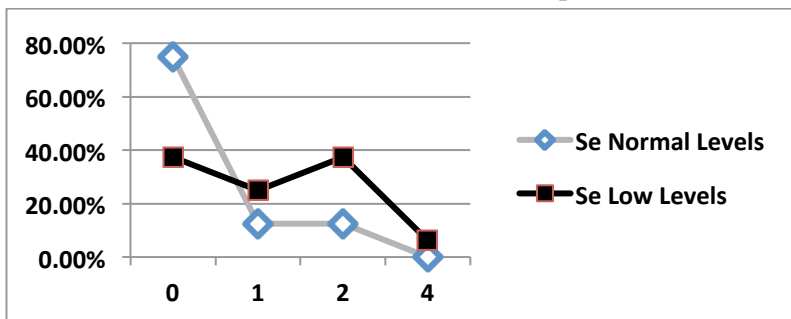
The frequency of wheezing episodes in the groups divided by Selenium normal and decreased concentrations in umbilical cord blood have been studied. It was observed that the frequency of wheezing was significantly higher in the group of newborns with low Selenium levels (Diagram #7). Diagram #7 describes the number of full referrals (outpatient care and hospitalization cases) and shows that one-time referral was most often in both groups; furthermore, 3-times and more referrals were significantly different between groups.

Diagram #7. The distribution of newborns (%) with the frequency of wheezing in groups divided by the Selenium concentrations in the umbilical cord blood ($\chi^2 = 17.80$; $p = 0.0376$).



It was the subject of our interest the distribution of patients who referred outpatient and inpatient care units in the groups divided by Selenium levels in umbilical cord blood (see diagrams #8).

Diagram #8. The distribution of the frequencies of hospitalization cases in the groups divided by Selenium levels in umbilical cord blood ($\chi^2 = 8.794$; $p = 0.0322$).



The difference of frequencies of referrals in outpatient care units in the groups divided by Selenium levels were not significant. It is mean that Selenium low levels had not impact on the frequency of referrals in outpatient care units (Among various causes was wheezing). It is not surprising that the frequency of referrals in outpatient units is due to many other reasons. Despite of above mentioned subject, the frequency of hospitalization was significantly higher in the group of newborns with Selenium low levels. Diagram #8 shows that the hospitalization frequency in the group with normal Selenium levels was lower by 25% in comparison with the group with low Selenium levels. In addition, the requirement of one-time referral was revealed in 10%, 2-times – also in 10%. Hospitalization frequency in the group with low Selenium levels was higher by 40%. In addition, the requirement of one-time referral was revealed in 25%, 2-times – in 38%, 4-times and more – in approximately 8%.

Thus, the results of this part of study showed that the low Selenium levels in umbilical cord blood was significantly associated with anthropometric parameters of newborns, RDS development and high frequency of hospitalization.

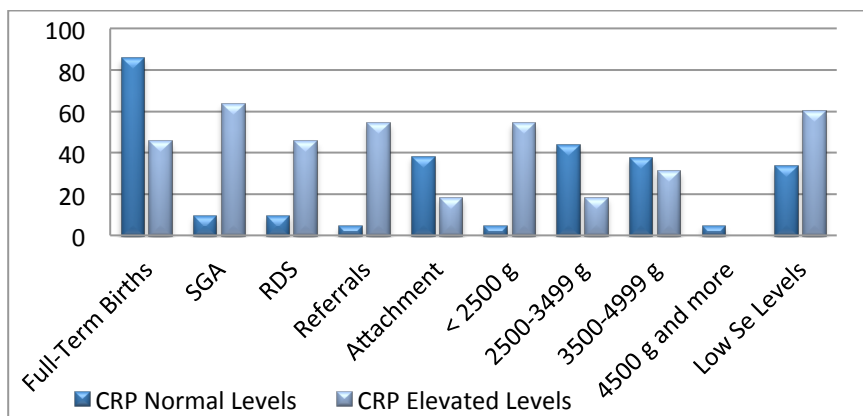
CRP Levels in Umbilical Cord Blood its relation with newborn characteristics, frequency of wheezing episodes

The another task of our study was the determination of CRP levels in umbilical cord blood. The study results showed that gestation age in the

group with high CRP values was lower by approximately 12 days compared to the group of with normal CRP levels, but this difference was not significant.

The statistical distribution of frequencies in the groups divided by the CRP levels in umbilical cord blood is given on Diagram #9. It is well shown that the group of patients with elevated CRP levels in umbilical cord blood showed significantly lower mean value of the duration of breastfeeding period, selenium levels, frequencies of full-term newborns and significantly higher frequencies of SGA, RDS, LBW, referrals.

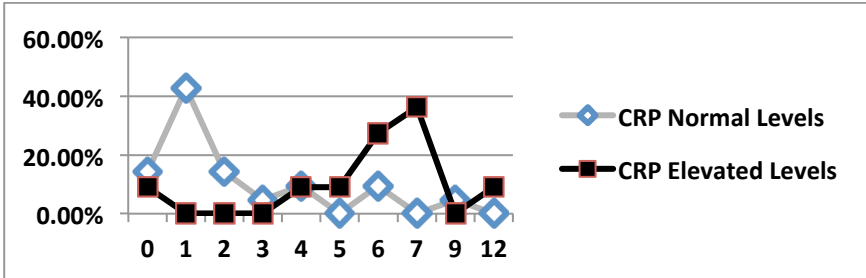
Diagram #9. Statistical Distribution of newborn characteristics in the groups divided by CRP levels in umbilical cord blood.



The frequency of referrals due to the wheezing has been investigated in the groups divided by CRP levels in umbilical cord blood. It was revealed

that the frequency (>4) was significantly higher in the group with high CRP levels (Diagram #10).

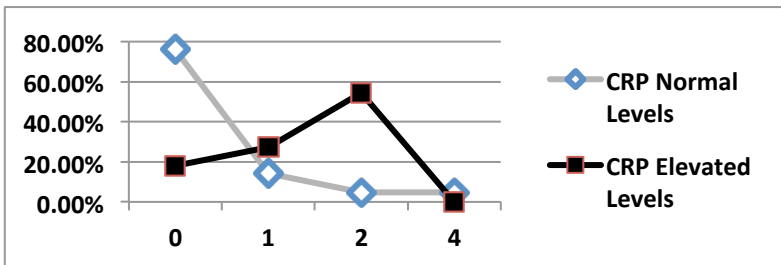
Diagram #10. The distribution of the frequency wheezing cases in the groups divided by CRP levels in the umbilical cord blood ($\chi^2=13.67$, $p=0.034$).



The results of analysis showed that the CRP levels did not significantly impact on the frequency of visits in outpatient care units due to wheezing.

The frequency of hospitalization in the group with high CRP levels was 80% (vs. 23% in the group with normal CRP). In addition, the frequency of 2-times hospitalization was approximately 55% (Diagram #11).

Diagram #11. The distribution of frequencies of hospitalization in the groups divided by CRP Levels ($\chi^2 = 13.67$; $p = 0.0034$).



Thus, elevated CRP levels in umbilical cord blood were associated with anthropometric parameters of newborns, RDS development, high frequencies of referrals in outpatient and inpatient care units. The study results also showed that high CRP levels in umbilical cord blood was significantly higher in newborns with low Selenium levels ($p=0.008$).

The results of correlations between clinical characteristics of newborns and Lab data obtained from umbilical cord blood

It is important to establish the association between clinical characteristics of newborns and Selenium and CRP levels of umbilical cord blood. It was carried out by correlation analysis.

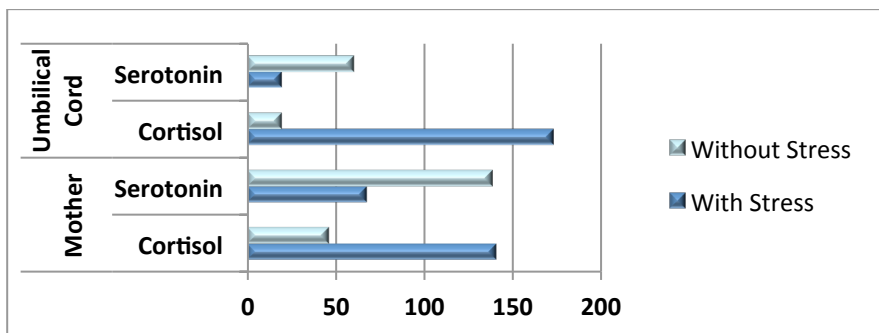
Selenium and CRP levels in umbilical cord blood were significantly inversely correlated - $r= -0.461$ ($p=0.008$). The decrease of Selenium levels was significantly correlated with: referrals in NICU - $r=0.378$, $p=0.033$; SGA - $r=0.348$, $p=0.051$; low birth weight <2500 g - $r=0.378$, $p=0.033$; RDS - $r=0.378$, $p=0.033$; requirement of hospitalization - $r=0.524$, $p=0.002$; wheezing - $p=0.0376$.

Maternal Prenatal Stress And Its Relation With Newborn Characteristics, Frequency Of Wheezing Episodes

30% of studied pregnant women noted the prenatal exposure to stress. Cortisol and Serotonin levels have been analyzed in both maternal and umbilical cord blood (see Diagram #12). Cortisol levels in maternal and umbilical cord blood were significantly elevated in the group of maternal prenatal stress in comparison with the group without it ($p<0.001$), Serotonin

levels – was significantly lower ($p < 0.001$). It is reflected the impact of maternal prenatal stress on biogenic amines.

Diagram #12. Cortisol and serotonin levels in both maternal and umbilical cord blood in the groups divided by the existence of maternal prenatal stress.



The investigation of maternal prenatal stress on some characteristics of newborns showed that mean gestation age is lower in stress group compared to the group without it. However, this difference was not significant (Table #2).

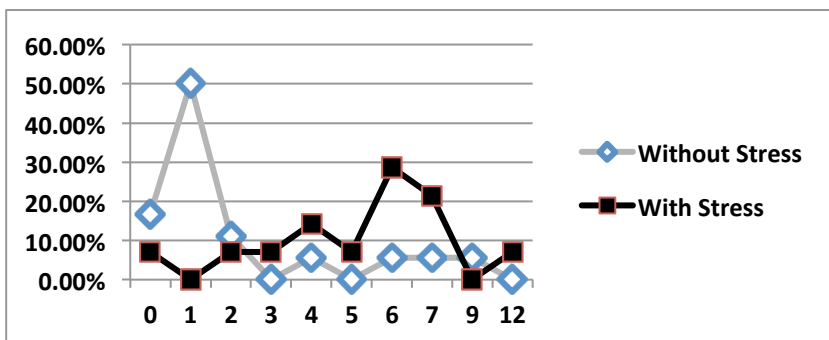
Table #2. The distribution of newborn characteristics in the groups divided by the existence of maternal prenatal stress.

Groups	Without Stress		With Stress		T	P
	Mean n=18	Std. Devia tion	Mean n=14	Std. Deviati on		
GA, weeks	38.22	2.96	36.79	2.940	1.4	0.18
Birth weight, g	3311.1	738.	2758.6	870.43	1.9	0.07
Birth length, cm	49.11	3.72	47.64	4.050	1.1	0.30
Duration of BF, months	6.33	4.31	2.71	3.124	2.8	0.01

Newborns in the group of maternal prenatal stress were characterized by increase of low birth weight (<2500 g), SGA and pre-term birth cases. The duration of breastfeeding period was significantly lower in the newborns of maternal prenatal stress group.

The frequencies of wheezing episodes in the groups divided by the existence of maternal prenatal stress are presented on Diagram #13. It is shown that 3 and more episodes of wheezing (right side of diagram) were significantly often in the group of maternal prenatal stress ($p < 0.05$)

Diagram #13. The distribution of the frequencies of wheezing episodes in the groups divided by the maternal prenatal stress ($\chi^2=17.236$, $p=0.0451$).



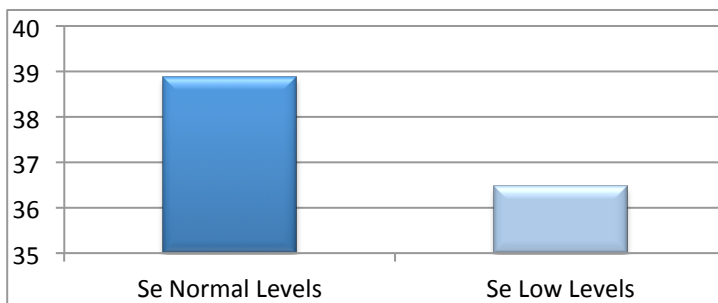
Thus, this part of study results indicated that maternal prenatal stress has impact on the characteristics of newborn health (birth weight, SGA), the frequency of wheezing episodes in children from birth to the 1.5 year of age, and the duration of breastfeeding period.

Selenium levels in the maternal blood and its association with characteristics of newborn health, the existence and frequency of wheezing episodes.

Selenium and CRP levels were studied in maternal blood too. Statistical distribution of Selenium concentrations in maternal blood are given on Diagram #14 and #15.

The study results showed that the gestation age in the group with decreased Selenium levels was lower by approximately 2.5 weeks in comparison with the group of normal Selenium levels. However, the difference was not significant (Diagram #14).

Diagram #14. Mean gestation age (weeks) in the groups divided by Selenium levels in maternal blood.



he gestation age, birth weight, and the duration of breastfeeding period was significantly lower in the group with low Selenium levels in maternal blood.

Diagram #15. Newborn characteristics in the groups divided by Selenium levels in maternal blood.

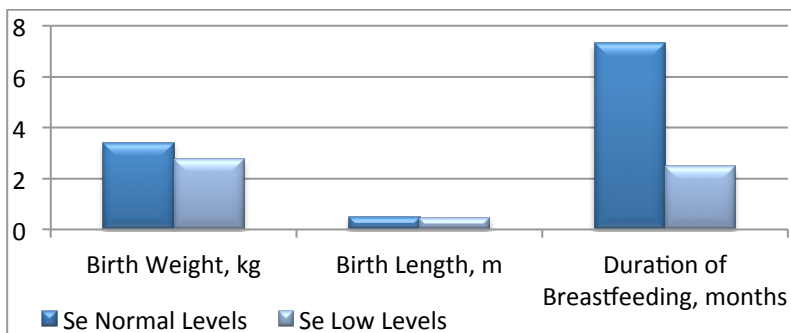
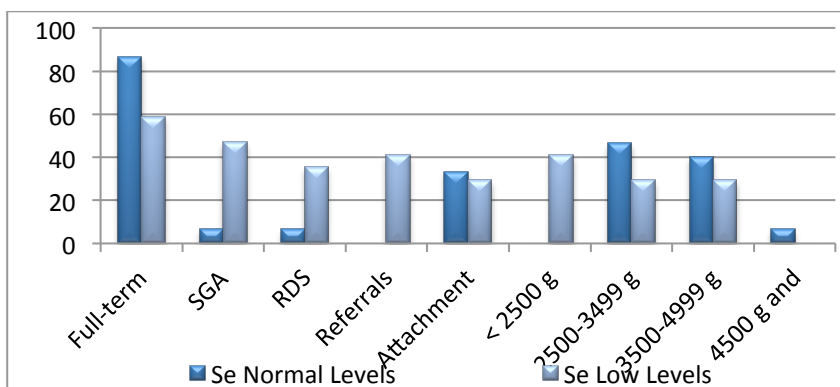


Diagram #16 also indicates that the frequencies of newborns with SGA, RDS, referral and low birth weight (<2500 g) in the group with low Se levels in maternal blood compared to the group with normal Se levels.

Diagram #16. The distribution of the newborn characteristics in the groups divided by the Se levels in maternal blood.

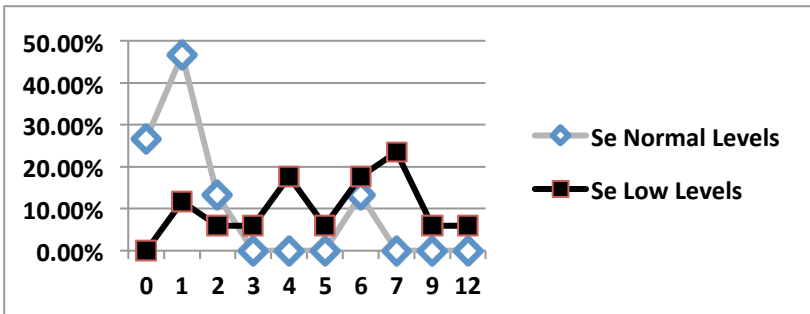


The frequencies of wheezing episodes in groups of newborns divided by the Se concentrations in the maternal blood are given on Diagram #17.

The frequency of wheezing episodes in the group with low Selenium levels of maternal blood was significantly higher compared to the group with normal Selenium levels.

The frequencies of wheezing episodes in the groups of newborns divided by the CRP concentrations in the maternal blood showed that the difference between groups was not significant.

Diagram #17. The frequencies of wheezing episodes in the groups divided by the Selenium levels in maternal blood ($\chi^2=18.257$, $p=0.0323$).



The frequency of wheezing episodes was increased together with the decrease of Selenium levels in maternal blood. It was also found out that low Selenium levels were also associated with some characteristics of newborn health: low birth weight, newborn RDS, referrals in NICU. The

correlation between Selenium levels in maternal blood and some maternal social and health characteristics have been analyzed by Spearman correlation analysis.

Selenium levels in maternal blood were significantly correlated with: hypertension - $r=0.355$, $p=0.046$; prescription of antihypertensive preparations - $r=0.355$, $p=0.046$; severe stress - $r=0.469$, $p=0.007$.

Selenium levels in maternal blood were significantly correlated with: SGA - $r=0.448$, $p=0.010$; referrals - $r=0.497$, $p=0.004$; frequency of wheezing episodes - $r=0.665$; $p<0.001$; hospitalization - $r=0.533$; $p=0.002$; visits in outpatient care units - $r=0.531$, $p=0.002$; low birth weight < 2500 g - $r=0.497$, $p=0.004$; newborn RDS - $r=0.366$, $p=0.050$; full-term births - $r=-0.497$, $p=0.004$; duration of breastfeeding period - $r=-0.582$, $p<0.001$.

Discussion of Study Results

The study of Selenium levels in umbilical cord blood showed that we did not reveal elevated concentrations of Selenium. It is important to note that ontogeneity of human immune system is sensitive to nutrition at the early (embryonal) stage of fetal development – it is potentially harmful both deficiency and excessive intake of macro- and micronutrients.

The study also showed that the selenium levels in maternal blood were significantly related with some characteristics of newborn health problems, in particular, SGA, preterm births, low birth weight, duration

of breastfeeding period; the frequencies of wheezing episodes from birth to the 1.5 year of age; it is important to note that selenium levels in the maternal blood was related with the selenium levels in umbilical cord blood. Accordingly, the low Selenium levels in umbilical cord blood were related with above mentioned characteristics of newborn health.

The relation between SGA and micronutrient deficiency has been also found out by other researchers (Mistry et al., 2014). In particular, maternal plasma Selenium levels were significantly lower in SGA cases compared to the normal newborns. By the data of these researchers, smoking had significant impact on the Selenium levels. The relation between Selenium levels and SGA was explained by the reduction of antioxidant defense and direct influence of this mechanism on fetal growth.

The relation of the frequency of wheezing episodes of children of 1-3 years of age with the Selenium levels in maternal and children blood has been showed by other studies (Haider et al., 2015; Christian et al., 2015). Authors suggested 3 putative mechanisms.

Firstly: Some experimental studies indicated that maternal Selenium deficiency is associated with the impaired lung development (MacGillivray, 2014). When the mother lacks selenium, oxidative stress is not adequately controlled and can therefore cause morphological and histological damage to the neonatal lung. Hence, selenium may have a beneficial effect on airway development and may protect against

wheezing in infancy. In fact, it has been shown that an elevated risk of wheezing may be related to low airway caliber in the very early stages of postnatal life—a factor that can be decreased even further by viral infections or postnatal exposure to aeroallergens or tobacco smoke (Fiocchi, 2015; Ashford, 2018).

Secondly, it has been reported that selenium can modulate inflammatory and immune responses by influencing not only phagocytosis but also lymphocyte activation, proliferation and differentiation (Zacariás, 2018). A number of research studies have suggested that low Selenium levels favor the differentiation of T-helper (Th) cells towards the Th2 phenotype associated with asthma and allergic disease (Broome, 2004; Tsuji, 2015; Manzanares, 2016).

Thirdly, the predominance of childhood wheezing associated with viral infections prompted Broome et al. [25] to show that low selenium levels are linked to rapid viral replication and delayed viral clearance (due to a weak, delayed proliferative response by CD3 β T lymphocytes and low release of interferon gamma). Moreover, it has been demonstrated that changes in interferon gamma production during the first year of life predispose children to recurrent episodes of wheezing (from the preschool age up until adolescence, Stern, 2007). Furthermore, selenium has a significant role in decreasing the oxidative stress induced by viral infection (Martinez, 2009). Accordingly, it is possible that low maternal selenium levels affect the child's immune functions—making it

vulnerable to viral infections and thus increasing the risk of respiratory symptoms in infancy.

It is also important that the majority of studied characteristics of newborn health (preterm birth, low birth weight, the duration of breastfeeding period, severe stress during pregnancy) is related with asthma well-known (also population confirmed) risk-factors; also with the frequency of wheezing episodes and the hospitalization during first 1.5 year of life; this last above-mentioned factor was significantly related with future diagnosis of asthma of children. The analysis of these study results and literature data and argumentation is based on following:

Despite the fact that we did not find an association between maternal selenium status during pregnancy and asthma (as defined according to certain criteria) in the child under 3 years, we cannot conclude that selenium has no influence on the development of asthma during childhood and adolescence. Furthermore, the presence of wheezing in early infancy (often favored by viral infections and environmental factors such as tobacco smoke, aeroallergens, etc.) can contribute to the subsequent development of asthma in childhood and adolescence (Beckhaus, 2015). In fact, many longitudinal studies have demonstrated that in most cases of asthma in adolescents and young adults, the first symptoms of the disease (such as wheezing)

appeared during the preschool years (Yang, 2019). It was also shown that the frequency of wheezing episodes in infancy was associated with a viral infections of the respiratory tract (Hassan, 2019).

Hence, by contributing to the alteration in the immune response that predisposes to bronchial obstruction during acute respiratory infections, selenium deficiency might be a risk factor for wheezing in the early postnatal period and for the subsequent development of asthma.

It is also important that Selenium levels in maternal blood was associated with the problems of maternal prenatal period: hypertension/prescription of antihypertensive preparations and stress ($p < 0.01$) and, especially, severe stress ($p < 0.05$).

It is important that low Selenium levels of pregnant women might be a reason of depression and stress conditions themselves; the association of low Selenium levels with the risk of further toxemia, preeclampsia and gestation hypertension (the necessity prescription of antihypertensive preparations) and it needs the further studies.

Thus, the results of our study clearly shows the tight association of low Selenium levels in maternal and umbilical cord blood with the development of wheezing and asthma is initiated in fetal period and continued in childhood period. In particular, the association of Selenium with anthropometric parameters of newborns (not with gestation age) should indicate the importance of Selenium levels for fetal development; the relation of low Selenium levels in umbilical cord blood with the

increase of CRP levels reflects the systematic inflammation/stress and opportunities of antioxidant responses (in fetal period), the requirement of referrals in NICU (after birth). The significant relation of these both markers with the requirement of hospitalization during early 1.5 year of life (in observation period) should be indicate to the predictor significance of Selenium towards wheezing-related more complicate clinical situations.

Conclusions:

1. The diagnosis of asthma in Georgian children of 6-8 years of age significantly associated with the parameters of fetal development; in particular, SGA, preterm birth.
2. The asthma diagnosis is significantly associated with the frequency of wheezing in the early childhood period (up to 2 years of age) and requirement of hospitalization due to the wheezing;
3. The low level of selenium in maternal and umbilical cord blood significantly associated with important asthma predictor factors: low birth weight, preterm birth, SGA, the duration of breastfeeding period, maternal prenatal stress, requirement of hospitalization due to the wheezing in the early childhood period (up to 1.5 years of age);
4. The increase of CRP levels together with decreased selenium levels in umbilical cord blood reflect the existence of systematic inflammation/stress and non-adequate antioxidant response;

5. The increase of CRP in umbilical cord blood significantly correlated with low birth weight, preterm birth, SGA, RDS and the requirement of hospitalization in Neonatal Intensive Care Unit (NICU), frequency of wheezing episodes requirement of hospitalization due to the wheezing in the early childhood period (up to 1.5 years of age);
6. The low selenium levels of maternal blood was significantly associated with the existence of hypertension, the prescription of antihypertensive preparations and stress (especially, severe stress) during pregnancy;
7. Maternal prenatal severe stress was significantly associated with the diagnosis of asthma and this association was also related with low birth weight, SGA, preterm birth, the duration of breastfeeding period, the frequency wheezing and hospitalization.

Practical Recommendations:

- The determination of selenium levels in umbilical cord blood of SGA newborns has additive significance in the monitoring of newborn management plan (to prevent the hospitalization because of wheezing).
- Our study show that planned pregnancy inversely correlated with preterm birth, SGA; the duration of breastfeeding in such cases was significantly higher, the frequency of wheezing episodes and requirement of visits in outpatient and inpatient care units were significantly lower; accordingly, the education of future mothers by the “preparation for pregnancy” is significant and should be the part of education activities of first health units, specialized services, insurance companies, health policies.
- It is recommended to treat the special supporting guidelines for breastfeeding for the mothers in the case of exposition of stress situations during pregnancy.

List of published scientific works about thesis theme

1. T.Bakhtadze, K.Nemsadze. Fetal Programming and Childhood Asthma. Literature Review. *Int J Immun*, 2017, 19(1):29-32.
2. T.Bakhtadze, K.Nemsadze, V.Beridze. Maternal Stress and Environmental Risk Factors of Childhood Asthma. *GMN*, 2018, 284:98-102.
3. T.Bakhtadze, K.Nemsadze, N.Kiknadze, V.Beridze. Fetal Stress, Inflammatory Marker and Childhood Asthma. *Int J Sci: Bas & App Res (IJSBAR)*, 2018, 38(1):57-63.
4. K.Nemsadze, N.Kiknadze, T.Bakhtadze. Influence of Fetal Programming and Mother-Child Bonding Delay on Childhood Asthma. *Int J Immun*, 2014, 16 (2):84-86.
5. K.Nemsadze, N.Kiknadze, T.Bakhtadze. Mother-Child Bonding and Childhood Asthma. *Georg Resp J*, 2018, 10:83-90.
6. K.Nemsadze, T.Bakhtadze, N.Kiknadze. Association of Maternal Selenium Intake in Pregnancy and Wheezing Illnesses in Children at One of Age. *Filodiritto Int Proc 1st Edition*, 2017, 1:347-351.
7. V.Beridze, L.Abuladze, N.Partenadze, T.Bakhtadze, J.Lawson, J.E.Zejda. Childhood Asthma in Batumi, Georgia: Prevalence and Environmental Correlates. *J Asthma*. 2018, 55(1):43-49.
8. K.Nemsadze, T.Bakhtadze, N.Kiknadze. C-Reactive Protein in Childhood Asthma. *Int J Immun*, 2018, 20(1):35.

Acknowledgment

We would like to acknowledge Shota Rustaveli National Science Foundation of Georgia which supported our research in the framework of the project # DO385/8-308/14.