

УДК 616-06.391  
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.48.43.010

## ВЗАИМОСВЯЗЬ GESTАЦИОННОГО ВОЗРАСТА НЕДОНОШЕННОГО НОВОРОЖДЕННОГО С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К МЕТАБОЛИЧЕСКОМУ СИНДРОМУ

### Часть I. Ассоциации молекулярно-генетических предикторов артериальной гипертензии с гестационным возрастом недоношенных новорожденных

© Петр Иванович Миронов<sup>1, 2</sup>, Дмитрий Олегович Иванов<sup>4</sup>,  
Юрий Станиславович Александрович<sup>4</sup>, Альфия Хаматьяновна Нургалиева<sup>3</sup>,  
Руслан Радисович Валиев<sup>3</sup>, Анастасия Алексеевна Богданова<sup>3</sup>,  
Сабина Григорьевна Петрова<sup>3</sup>, Эльза Камилевна Хуснутдинова<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> Башкирский государственный медицинский университет. 450000, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3

<sup>2</sup> Республиканский клинический перинатальный центр. 450106, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Авроры, 16

<sup>3</sup> Башкирский государственный университет. 450076, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32

<sup>4</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

#### Контактная информация:

Петр Иванович Миронов — д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО.

E-mail: mironovpi@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9016-9461> SPIN: 5617-6616

**Для цитирования:** Миронов П.И., Иванов Д.О., Александрович Ю.С., Нургалиева А.Х., Валиев Р.Р., Богданова А.А., Петрова С.Г., Хуснутдинова Э.К. Взаимосвязь гестационного возраста недоношенного новорожденного с наследственной предрасположенностью к метаболическому синдрому. Часть I. Ассоциации молекулярно-генетических предикторов артериальной гипертензии с гестационным возрастом недоношенных новорожденных // Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 2. С. 118–125. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.48.43.010>

Поступила: 15.01.2024

Одобрена: 12.03.2024

Принята к печати: 05.06.2024

**Резюме.** Цель работы — оценка частоты носительства аллельных вариантов генов, предрасположенности к артериальной гипертензии взрослых в зависимости от срока гестации недоношенного новорожденного. Дизайн исследования: проспективное, контролируемое, одноцентровое, нерандомизированное. Изучались образцы геномной ДНК у новорожденных детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и гестационным возрастом  $\leq 28$  недель ( $n=95$ ), недоношенных новорожденных (НН) с гестационным возрастом  $>28$  но  $\leq 34$  недель ( $n=105$ ), а также популяционной выборки взрослых ( $n=100$ ). Для анализа были выбраны локусы с уже известной ассоциацией с развитием артериальной гипертензии и ишемической болезнью сердца: *AGT* (rs4762), *AGTR1* (rs5186), *ACE* (Ins\Del), *ADRB1* (rs1801253), *ADD1* (rs4961), *CYP11B2* (rs1799998), *eNOS* (rs1799983), *eNOS* (rs1549758), *eNOS* (rs2070744). Проводилось сравнение распределения частот аллелей и генотипов между исследуемыми группами лиц. Недоношенные дети достоверно чаще являются носителями аллеля С гена *AGT*. У новорожденных с ЭНМТ дополнительно выявлена более частая встречаемость мутантных аллелей гена *eNOS* и редкого генотипа GG гена *ADRB1*. Установлено, что новорожденные с ЭНМТ, в отличие от популяции недоношенных детей, являются носителями большего числа рискованных аллелей генов предрасположенности к артериальной гипертензии.

**Ключевые слова:** недоношенные новорожденные, артериальная гипертензия, наследственная предрасположенность, полиморфизм генов

## RELATIONSHIP OF THE GESTATIONAL AGE OF A PREMATURE NEWBORN WITH A HEREDITARY PREDISPOSITION TO METABOLIC SYNDROME

### Part I. Associations of molecular genetic predictors of arterial hypertension with the gestational age of premature newborns

© Petr I. Mironov<sup>1,2</sup>, Dmitry O. Ivanov<sup>4</sup>, Yuriy S. Aleksandrovich<sup>4</sup>, Alfiya Kh. Nurgalieva<sup>3</sup>, Ruslan R. Valiev<sup>3</sup>, Anastasia A. Bogdanova<sup>3</sup>, Sabina G. Petrova<sup>3</sup>, Elza K. Khusnutdinova<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Bashkir State Medical University. 3 Lenina str., Ufa Republic of Bashkortostan 450000 Russian Federation

<sup>2</sup> Republic Clinical Perinatal Hospital. 16 Aurora str., Ufa Republic of Bashkortostan 450106 Russian Federation

<sup>3</sup> Bashkir State University. 32 Zaki Validi str., Ufa Republic of Bashkortostan 450076 Russian Federation

<sup>4</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

#### Contact information:

Petr I. Mironov — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Anesthesiology with IDPO course.

E-mail: mironovpi@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9016-9461> SPIN: 5617-6616

**For citation:** Mironov PI, Ivanov DO, Aleksandrovich YuS, Nurgalieva AKh, Valiev RR, Bogdanova AA, Petrova SG, Khusnutdinova EK.

Relationship of the gestational age of a premature newborn with a hereditary predisposition to metabolic syndrome. Part I. Associations of molecular genetic predictors of arterial hypertension with the gestational age of premature newborns. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(2):118–125. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.48.43.010>

Received: 15.01.2024

Revised: 12.03.2024

Accepted: 05.06.2024

**Abstract.** The aim of the study was to evaluate the frequency of allelic variants of the genes of predisposition to arterial hypertension in adults, depending on the gestation period of a premature newborn. The study design is prospective, controlled, single — center, non-randomized. Genomic DNA samples were studied in newborns with extremely low body weight (ELBW) and gestational age  $\leq 28$  weeks ( $n=95$ ), premature newborns (NN) with gestational age  $> 28$  but  $\leq 34$  weeks ( $n=105$ ), as well as a population sample of adults ( $n=100$ ). For the analysis, loci with already known association with the development of arterial hypertension and coronary heart disease were selected: *AGT* (rs4762), *AGTR1* (rs5186), *ACE* (Ins\Del), *ADRB1* (rs1801253), *ADD1* (rs4961), *CYP11B2* (rs1799998), *eNOS* (rs1799983), *eNOS* (rs1549758), *eNOS* (rs2070744). The distribution of allele frequencies between the study groups was compared. Premature infants are significantly more likely to carry the allele C of the *AGT* gene. In newborns with ELBW, we additionally found a more frequent occurrence of mutant alleles of the *eNOS* gene and the rare GG genotype in the *ADRB1* gene. It is established that newborns with extremely low body weight, in contrast to the population of premature babies, are carriers of a greater number of risk alleles of genes predisposing to arterial hypertension.

**Keywords:** premature newborns, arterial hypertension, hereditary predisposition, gene polymorphism

## ВВЕДЕНИЕ

Анализ данных об отдаленных последствиях перенесенной недоношенности и, в частности, связанной с ней ранней реализацией во взрослой жизни хронических неинфекционных заболеваний, таких как артериальная гипертензия (АГ) и метаболический синдром (МС), является одной из актуальных тем клинических исследований последнего десятилетия. Исторически основное внимание в развитии сердечно-сосудистых заболеваний уделялось индивидуальным факторам риска. Они были выявлены уже во Фраммингемском исследовании и других лонгитудинальных наблюдательных проектах [1]. Традиционными факторами риска являются гипертензия, дислипидемия, ожирение, диабет и курение. Впоследствии в данный перечень были включены и другие потенциальные предикторы АГ, такие как воспаление и инсулинорезистентность [1]. Признание факторов риска было существенным прогрессом, который позволил идентифицировать реальные клинические цели терапевтических вмешательств. Последующие исследования показали, что действия, приводящие к нивелированию факторов риска, действительно снижают риск заболе-

ваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [2].

В то же время тонкие механизмы развития данных событий остаются недостаточно изученными. Применительно к педиатрической практике, в данном аспекте обсуждаются причины, связанные со средовыми факторами, различными аспектами теории «фетального программирования» и генетическими особенностями недоношенных детей [3, 4].

Причем эти данные достаточно однозначно указывают на важность гестационного возраста для раннего возникновения и даже гибели индивидуумов от сердечно-сосудистых заболеваний, диабета и заболеваний легких [3–7]. Однако не все исследования выявляют значимой взаимосвязи между недоношенностью и артериальной гипертензией у взрослых индивидуумов [6]. Хотя наследственная предрасположенность к АГ может играть при этом определенную роль [7].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашей работы являлась оценка частоты носительства аллельных вариантов генов, предрасположенности к артериальной гипертензии взрос-

лых у недоношенных новорожденных в зависимости от срока гестации.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: проспективное, контролируемое, одноцентровое, нерандомизированное. Работа выполнялась на базе Республиканского клинического перинатального центра Республики Башкортостан в срок от 01.02.2019 г. до 01.03.2020 г. и была одобрена этическим комитетом ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан (Протокол № 9 от 21.01.2019 г.).

Для исследования были собраны образцы геномной ДНК у новорожденных детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) менее 1000 г и гестационным возрастом 28 недель и менее (группа ЭНМТ; n=95); недоношенных новорожденных (НН) с низкой массой тела менее 2000 г, но более 1000 г и гестационным возрастом менее 34 недель, но более 28 недель (группа НН; n=105), а также популяционной выборки взрослых из Республики Башкортостан (контроль, n=100) (табл. 1).

Молекулярно-генетические исследования выполнены в Центре молекулярной медицины Башкирского государственного университета г. Уфа. Материалом для них служили образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов периферической крови исследуемых (повторы) новорожденных. Качество и количество выделенной геномной ДНК исследовались при помощи флуориметра Qubit 3.0 (Invitrogen, США). Амплификацию проводили с использованием наборов реагентов НПФ «Синтол», Россия, на детектирующем амплификаторе CFX96 Touch Real Time System (BioRad, США). Все локусы были прогенотипированы методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени в присутствии флуоресцентных зондов по технологии Taqman по протоколу производителя (ООО «Синтол», Россия).

Для анализа были выбраны локусы с уже известной ассоциацией с развитием артериальной гипертензии и ишемической болезнью сердца: *AGT* (rs4762) — ген ангиотензиногена, *AGTR1* (rs5186) — ген рецептора к ангиотензину II 1-го типа, *ACE* (Ins\

Del) — ген ангиотензин-превращающего фермента, *ADRB1* (rs1801253) — ген  $\beta$ 1-адренорецептора, *ADD1* (rs4961) — ген альфа-субъединицы белка аддуцина, *CYP11B2* (rs1799998) — ген второго полипептида цитохрома P450, *eNOS* (rs1799983) — ген синтазы окиси азота, *eNOS* (rs1549758), *eNOS* (rs2070744).

Статистический анализ проведен по типу «случай-контроль»: где «случай» — выборка детей с ЭНМТ или НН, «контроль» — популяционная выборка. Проводилось сравнение распределения частот аллелей и генотипов между исследуемыми группами лиц.

Для всех исследованных полиморфных локусов выполнялись условия равновесия Харди–Вайнберга и для случаев, и для контролей. Для подсчета ассоциаций использовали метод  $\chi^2$ . Наследование оценивали с помощью мультипликативной модели. При наличии статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов между исследуемыми группами также выполняли расчеты для доминантной и рецессивной моделей.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты анализа распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов генов предрасположенности к артериальной гипертензии у исследуемых недоношенных новорожденных представлены в табл. 2.

При сравнении распределения частот аллелей полиморфных локусов rs5186 в гене *AGTR1*, Ins-Del гена *ACE*, rs1801253 гена *ADRB1*, rs1799983, rs1549758 и rs2070744 в гене *eNOS*, rs4961 в гене *ADD1*, rs1799998 в гене *CYP11B2* между исследуемыми группами статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

В то же время мы установили статистически значимые различия в распределении частот аллелей ( $p=0,0002$ ) полиморфного локуса rs4762 (Thr174Met) в гене *AGT* между выборками недоношенных детей и контролем. Нами проанализировано наличие статистически значимых различий в распределении частот гомозиготного рецессивного генотипа локуса rs4762 в гене *AGT* между исследуемыми группами. Показано, что аллель С и генотип СС (согласно рецессивной модели наследования) до-

Таблица 1. Демографические характеристики исследуемых групп детей

Table 1. Demographic characteristics of the studied groups of children

Показатель / Indicator	Экстремально низкая масса тела / Extremely low body weight (n=95)	Недоношенные новорожденные / Premature newborns (n=105)
Вес, г	874,7±181,86	1486,54±482,31
Рост, см	33,55±3,33	43,32±5,14
Гестационный возраст, недели	26,79±1,39	32,23±2,39

Таблица 2. Сравнительный анализ распределения частот аллелей полиморфных локусов генов предрасположенности к артериальной гипертензии у исследуемых недоношенных детей

Table 2. Comparative analysis of the distribution of allele frequencies of polymorphic loci of susceptibility genes to arterial hypertension in the studied premature infants

Аллели / Alleles	Случаи / Cases (n=105)	Контроль / Control (n=100)	$\chi^2$	p	Отношение шансов / Odds ratio	
					значение	95% ДИ / 95% CI
Ген AGT (rs4762) Аллель C / Gene AGT (rs4762) Allele C	0.842	0.710	14.31	<b>0.0002</b>	2.17	1.45–3.26
Ген AGT (rs4762) Аллель T / Gene AGT (rs4762) Allele T	0.158	0.290			0.46	0.31–0.69
Ген AGTR1 (rs5186) Аллель A	0.766	0.790	0.43	0.51	0.87	0.58–1.32
Ген AGTR1 (rs5186) Аллель C / Gene AGTR1 (rs5186) Allele A	0.234	0.210			1.15	0.76–1.73
Ген ACE (Ins\Del) Аллель I / Gene ACE (Ins\Del) Allele I	0.540	0.585	1.08	0.3	0.83	0.59–1.18
Ген ACE (Ins\Del) Аллель D / Gene ACE (Ins\Del) Allele D	0.460	0.415			1.20	0.85–1.69
Ген ADRB1 (rs1801253) Аллель C / Gene ADRB1 (rs1801253) Allele C	0.802	0.798	0.01	0.92	1.02	0.67–1.56
Ген ADRB1 (rs1801253) Аллель G / Gene ADRB1 (rs1801253) Allele G	0.198	0.202			0.98	0.64–1.50
Ген eNOS rs1799983 Аллель G / Gene eNOS rs1799983 Allele G	0.770	0.750	0.30	0.58	1.12	0.75–1.66
Ген eNOS rs1799983 Аллель T / Gene eNOS rs1799983 Allele T	0.230	0.250			0.90	0.60–1.33
Ген eNOS rs1549758 Аллель C / Gene eNOS rs1549758 Allele C	0.763	0.760	0.01	0.94	1.01	0.68–1.51
Ген eNOS rs1549758 Аллель T / Gene eNOS rs1549758 Allele T	0.237	0.240			0.99	0.66–1.47
Ген eNOS rs2070744 Аллель T / Gene eNOS rs2070744 Allele T	0.676	0.725	1.51	0.22	0.79	0.54–1.15
Ген eNOS rs2070744 Аллель C / Gene eNOS rs2070744 Allele C	0.324	0.275			1.26	0.87–1.84
Ген ADD1 rs4961 Аллель G / Gene ADD1 rs4961 Allele G	0.774	0.835	2.96	0.09	0.68	0.43–1.06
Ген ADD1 rs4961 Аллель T / Gene ADD1 rs4961 Allele T	0.226	0.165			1.48	0.95–2.30
Ген CYP11B2 rs1799998 Аллель T / Gene CYP11B2 rs1799998 Allele T	0.492	0.515	0.27	0.6	0.91	0.65–1.28
Ген CYP11B2 rs1799998 Аллель C / Gene CYP11B2 rs1799998 Allele C	0.508	0.485			1.10	0.78–1.54

столько чаще встречаются среди детей с НН, чем в контрольной группе (84,2% vs 71% и 69,3 vs 46%, соответственно) —  $\chi^2=14,31$ ;  $p=0,0002$ ; ОШ 2,17; 95% ДИ 1,45–3,26 и  $\chi^2=15,33$ ;  $p=9,0E-5$ ; ОШ 2,66; 95% ДИ 1,62–4,36.

Затем нами проведен сравнительный анализ распределения частот аллелей этих же генов между

популяционной выборкой взрослых и новорожденных с ЭНМТ (табл. 3).

При анализе данных табл. 3 можно отметить, что аналогично с общей группой недоношенных новорожденных выявляются статистически значимые различия в распределении частот аллелей ( $p=0,0007$ ) полиморфного локуса rs4762 (Thr174Met)

Таблица 3. Сравнительный анализ распределения частот аллелей полиморфных локусов генов предрасположенности к артериальной гипертензии у исследуемых новорожденных с экстремально низкой массой тела

Table 3. Comparative analysis of the distribution of allele frequencies of polymorphic loci of susceptibility genes to arterial hypertension in the studied newborns with extremely low body weight

Аллели / Alleles	Случаи / Cases (n=105)	Контроль / Control (n=100)	$\chi^2$	p	Отношение шансов / Odds ratio	
					значение	95% ДИ / 95% CI
Ген <i>AGT</i> (rs4762) Аллель C / Gene <i>AGT</i> (rs4762) Allele C	0.853	0.710	11.53	<b>0.0007</b>	2.36	1.43–3.91
Ген <i>AGT</i> (rs4762) Аллель T / Gene <i>AGT</i> (rs4762) Allele T	0.147	0.290			0.42	0.26–0.70
Ген <i>AGTR1</i> (rs5186) Аллель A / Gene <i>AGTR1</i> (rs5186) Allele A	0.805	0.790	0.14	0.71	1.10	0.67–1.80
Ген <i>AGTR1</i> (rs5186) Аллель C / Gene <i>AGTR1</i> (rs5186) Allele C	0.195	0.210			0.91	0.55–1.49
Ген <i>ACE</i> (Ins\Del) Аллель I / Gene <i>ACE</i> (Ins\Del) Allele I	0.511	0.585	2.18	0.14	0.74	0.50–1.10
Ген <i>ACE</i> (Ins\Del) Аллель D / Gene <i>ACE</i> (Ins\Del) Allele D	0.489	0.415			1.35	0.91–2.02
Ген <i>ADRB1</i> (rs1801253) Аллель C / Gene <i>ADRB1</i> (rs1801253) Allele C	0.758	0.798	0.90	0.34	0.79	0.49–1.28
Ген <i>ADRB1</i> (rs1801253) Аллель G / Gene <i>ADRB1</i> (rs1801253) Allele G	0.242	0.202			1.26	0.78–2.04
Ген <i>eNOS</i> rs1799983 Аллель G / Gene <i>eNOS</i> rs1799983 Allele G	0.862	0.750	7.68	<b>0.006</b>	2.08	1.23–3.51
Ген <i>eNOS</i> rs1799983 Аллель T / Gene <i>eNOS</i> rs1799983 Allele T	0.138	0.250			0.48	0.29–0.81
Ген <i>eNOS</i> rs1549758 Аллель C / Gene <i>eNOS</i> rs1549758 Allele C	0.851	0.760	5.10	<b>0.02</b>	1.80	1.08–3.02
Ген <i>eNOS</i> rs1549758 Аллель T / Gene <i>eNOS</i> rs1549758 Allele T	0.149	0.240			0.55	0.33–0.93
Ген <i>eNOS</i> rs2070744 Аллель T / Gene <i>eNOS</i> rs2070744 Allele T	0.697	0.725	0.38	0.54	0.87	0.56–1.35
Ген <i>eNOS</i> rs2070744 Аллель C / Gene <i>eNOS</i> rs2070744 Allele C	0.303	0.275			1.15	0.74–1.78
Ген <i>ADD1</i> rs4961 Аллель G / Gene <i>ADD1</i> rs4961 Allele G	0.791	0.835	1.21	0.27	0.75	0.45–1.26
Ген <i>ADD1</i> rs4961 Аллель T / Gene <i>ADD1</i> rs4961 Allele T	0.209	0.165			1.34	0.80–2.24
Ген <i>CYP11B2</i> rs1799998 Аллель T / Gene <i>CYP11B2</i> rs1799998 Allele T	0.544	0.515	0.32	0.57	1.12	0.75–1.68
Ген <i>CYP11B2</i> rs1799998 Аллель C / Gene <i>CYP11B2</i> rs1799998 Allele C	0.456	0.485			0.89	0.60–1.33

в гене *AGT* между выборками детей с экстремально низкой массой тела и контролем. Кроме того, мы установили, что и генотип CC (согласно рецессивной модели наследования) достоверно чаще встречаются среди детей с ЭНМТ, чем в контрольной группе (85.53% vs 71% и 70.5 vs 46%, соответственно) —  $\chi^2=11.53$ ;  $p=0.0007$ ;

ОШ 2,36; 95% ДИ 1,43–3,91 и  $\chi^2=12.03$ ;  $p=0.0005$ ; ОШ 2,81; 95% ДИ 1,56–5,07. Помимо этого показано, что генотип TT чаще выявлен в популяционной выборке по сравнению с детьми с ЭНМТ ( $p=0,05$ ).

При сравнении распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов rs5186 в гене

*AGTR1*, Ins-Del гена *ACE*, rs1801253 гена *ADRB1*, rs4961 в гене *ADD1* и rs1799998 в гене *CYP11B2* между исследуемыми группами статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ). В то же время при сравнении распределения частот генотипов полиморфного локуса rs1801253 в гене *ADRB1* между исследуемыми группами показано, что гомозиготный по редкому аллелю генотип GG чаще выявлялся в группе детей с ЭНМТ (4,2% случаев) по сравнению с популяционным контролем (не выявлен) —  $\chi^2=4,27$ ;  $p=0,04$ ; ОШ 9,79; 95% ДИ 0,52–18,43. Нами выявлены статистически значимые различия в распределении частот аллелей ( $p=0,006$ ) и генотипов ( $p=0,02$ ) полиморфного локуса rs1799983 в гене *eNOS* между выборками детей с экстремально низкой массой тела и контролем. При этом показано, что аллель G достоверно чаще встречается среди детей с ЭНМТ, чем в контрольной группе (86,2% vs 75,0%) —  $\chi^2=7,68$ ;  $p=0,006$ ; ОШ 2,08; 95% ДИ 1,23–3,51. Тогда как аллель T достоверно реже обнаруживаются среди детей с ЭНМТ, чем в среднем в популяции (13,8% vs 25,0%) —  $\chi^2=7,68$ ;  $p=0,006$ ; ОШ 0,48; 95% ДИ 0,29–0,81. Установлено, что генотип GG также чаще выявляется в группе детей с ЭНМТ (73,4% vs 56,0) —  $\chi^2=6,40$ ;  $p=0,01$ ; ОШ 2,17; 95% ДИ 1,18–3,97. Выявлены статистически значимые различия в распределении частот аллелей ( $p=0,02$ ) и в полиморфном локусе rs1549758 в гене *eNOS* между выборками детей с экстремально низкой массой тела и контролем. Показано, что аллель C достоверно чаще встречаются среди детей с ЭНМТ, чем в контрольной группе (85,1% vs 76,0%) —  $\chi^2=5,10$ ;  $p=0,02$ ; ОШ 1,80; 95% ДИ 1,08–3,02. Тогда как аллель T достоверно реже обнаруживаются среди детей с ЭНМТ, чем в среднем в популяции (14,9% vs 24,0%) —  $\chi^2=5,10$ ;  $p=0,02$ ; ОШ 0,55; 95% ДИ 0,33–0,93. Установлено, что генотип CC также чаще выявляется в группе детей с ЭНМТ (72,3% vs 57,0) —  $\chi^2=4,98$ ;  $p=0,03$ ; ОШ 1,97; 95% ДИ 1,08–3,60.

При сравнении распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs2070744 в гене *eNOS* между исследуемыми группами статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В своей работе мы стремились выявить, что повышенная частота сердечно-сосудистых заболеваний, развивающихся в зрелом возрасте, у лиц, родившихся недоношенными, может быть связана с наследственной предрасположенностью. Кроме того, мы предполагали, что определенное значение в этом имеет и гестационный возраст индивидуума.

Действительно, мы обнаружили, что недоношенные дети достоверно чаще являются носителями аллеля C гена *AGT*. Ген *AGT* кодирует белок ангиотензиноген, из которого под действием ренина

образуется ангиотензин I, активно участвующий в регуляции системного артериального давления [8].

При этом действительно, в нашем исследовании выявлено, что новорожденные с экстремально низкой массой тела имеют более выраженные особенности генотипа пациента по предрасположенности к развитию артериальной гипертензии. У данного контингента больных нами дополнительно выявлена более частая встречаемость рискованных полиморфных аллелей гена *eNOS* и более частая встречаемость редкого генотипа GG гена *ADRB1*. Ген *eNOS3* кодирует фермент: синтазу окиси азота, функцией которого является выработка оксида азота (NO). Ингибирование NO-синтазы приводит, как правило, к продолжительной артериальной гипертензии [8]. *ADRB1* — ген  $\beta$ 1-адренорецептора, кодируемый им белок является мишенью для бета-блокаторов, и поэтому то, насколько хорошо препарат помогает снизить высокое кровяное давление у пациентов, частично зависит от полиморфных локусов данного гена [8].

С одной стороны, данный факт подтверждает уже известную парадигму, что новорожденные с экстремально низкой массой тела достоверно отличаются по своим биологическим характеристикам от «просто» недоношенных детей [9]. С другой стороны, предрасположенность к раннему развитию артериальной гипертензии у данного контингента людей обуславливает необходимость в модификации подходов к стратегии планирования будущих целевых направлений бюджетных расходов здравоохранения. В крупном шведском популяционном исследовании (923 686 женщин) и в недавней работе из США было выявлено, что матери, которые родили недоношенных детей, сами имели в анамнезе повышенный риск сердечно-сосудистых событий [10]. Кроме того, уже давно известно, что у недоношенных детей существенно увеличен риск развития ишемической болезни сердца и летальности от нее [11].

Наше исследование имеет несколько ограничений. Благодаря минимальному эффекту каждого полиморфизма очень сложно протестировать прямое влияние одиночных полиморфизмов на артериальное давление. При оценке совместного действия генов на изучаемый количественный или качественный фенотип можно столкнуться с методической ошибкой при подсчете индекса генетического риска, под которым понимается суммарное число аллелей, ассоциированных с заболеванием [12]. Этого можно было избежать с помощью общегеномных ассоциативных исследований у недоношенных детей. В идеале такие исследования будут иметь весомый вклад для анализа мониторинга данных артериального давления и таких эндогенных воздействий, как уровень кортизола, и экзогенных

воздействий, таких как дозирование катехоламина. Это, как мы надеемся, приведет к идентификации наиболее значимых генетических вариантов, которые могут быть использованы для принятия терапевтических решений.

Кроме того, необходимо также помнить, что и средовые факторы могут внести вклад в индивидуальные клинические особенности развития артериальной гипертензии у индивидуума. Нами также не исследованы особенности аллельных вариантов полиморфных локусов данных генов у родителей детей. Мы не учитывали этнические особенности популяции недоношенных новорожденных, и нами не осуществлен расчет необходимой численности группы контроля. Все это свидетельствует о необходимости дальнейшего подтверждения полученных результатов на более значимой популяции больных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование показало, что новорожденные с экстремально низкой массой тела, в отличие от популяции недоношенных детей, являются носителями большего числа рискованных аллелей генов предрасположенности к артериальной гипертензии, что может увеличивать риск развития данного заболевания во взрослой жизни.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** П.И. Миронов — концепция и дизайн исследования, обработка материала, написание статьи, анализ литературы; Ю.С. Александрович — набор и обработка материала, написание статьи; А.Х. Нурғалиева — набор и обработка материала, написание статьи; Р.Р. Валиев — выполнение генетических исследований, обработка материала, написание статьи, анализ литературы; А.С. Богданова — выполнение генетических исследований; С.Г. Петрова — выполнение генетических исследований; Э.К. Хуснутдинова — рецензирование интеллектуального содержимого; Д.О. Иванов — рецензирование интеллектуального содержимого. Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Работа поддержана Министерством науки и высшего образования РФ № FZUW-2020-0027.

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** P.I. Mironov — concept and design of the study, processing of material, writing

the article, literature analysis; Yu.S. Aleksandrovich — typing and processing of material, writing the article; O.H. Nurgaliev — typing and processing of material, writing the article; R.R. Valiev — performing genetic research, processing material, writing articles, analyzing literature; A.S. Bogdanova — performing genetic research; S.G. Petrova — performing genetic research; E.K. Khusnutdinova — reviewing intellectual content; D.O. Ivanov — reviewing intellectual content. All authors read and approved the final version before publication.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** The work supported by Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (FZUW-2020-0027)

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kannel W.B. Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension. *J Hum Hypertens.* 2000;14(2):83–90. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1000949>.
2. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) *JAMA.* 2002;288(23):2981–2997. <https://doi.org/10.1001/jama.288.23.2981>.
3. Crump C., Sundquist J., Winkleby M.A., Sundquist K. Gestational age at birth and mortality from infancy into mid-adulthood: a national cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2019;3(6):408–417. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30108-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30108-7).
4. Crump C., Howell E. A., Stroustrup A. Association of Preterm Birth With Risk of Ischemic Heart Disease in Adulthood *JAMA Pediatr.* 2019;173(8):736–743. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.1327>.
5. Doyle L.W., Andersson S., Bush A., Jeanie L.Y., Cheong, Clemm H. et al. Expiratory airflow in late adolescence and early adulthood in individuals born very preterm or with very low birth weight compared with controls born at term or with normal birth weight: a meta-analysis of individual participant data *Lancet Respir Med.* 2019;7:677–86. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30530-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30530-7).
6. Crump C. Preterm birth and mortality in adulthood: a systematic review. *J Perinatol.* 2020;40(6):833–843. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0563-y>.
7. Risnes K., Bilsteen J.F., Brown P., Pulakka A., Andersen A.N., Opdahl S., Kajantie E. Sandin S. Mortality among young adults born preterm and early term in 4 Nordic nations. *JAMA Netw Open.*

- 2021;4(1):e2032779. <https://doi.org/10.1001/jama-networkopen.2020.32779>.
8. Кребс Дж., Голдшейн Э., Килпатрик С. Гены по Льюину. М.: Лаборатория Знаний. 2020. 920.
  9. Руководство по перинатологии. Под ред. Иванова Д.О. СПб.: Информ-Навигатор; 2015.
  10. Perak A.M., Lancki N., Kuang A., Labarthe D.R., Allen N.B., Shah S.H., and HAPO Follow-Up Study Cooperative Research Group. HAPO Follow-Up Study Cooperative Research Group. Associations of maternal cardiovascular health in pregnancy with offspring cardiovascular health in early adolescence. *JAMA*. 2021. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0247>.
  11. Dempsey E.M. What should we do about low blood pressure in preterm infants. *Neonatology* 2017;111:402–7. <https://doi.org/10.1159/000460603>.
  12. Muñoz M., Pong-Wong R., Canela-Xandri O., Rawlik K., Haley Ch.S., Tenesa A. Evaluating the contribution of genetics and familial shared environment to common disease using the UK Biobank. *Nat Genet*. 2016;48:980–3. <https://doi.org/10.1038/ng.3618>.
  4. Crump C., Howell E. A., Stroustrup A. Association of Preterm Birth With Risk of Ischemic Heart Disease in Adulthood *JAMA Pediatr*. 2019;173(8):736–743. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.1327>.
  5. Doyle L.W., Andersson S., Bush A., Jeanie L.Y., Cheong, Clemm H. et al. Expiratory airflow in late adolescence and early adulthood in individuals born very preterm or with very low birth weight compared with controls born at term or with normal birth weight: a meta-analysis of individual participant data *Lancet Respir Med*. 2019;7:677–86. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30530-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30530-7).
  6. Crump C. Preterm birth and mortality in adulthood: a systematic review. *J Perinatol*. 2020;40(6):833–843. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0563-y>.
  7. Risnes K., Bilsteen J.F., Brown P., Pulakka A., Andersen A.N., Opdahl S., Kajantie E. Sandin S. Mortality among young adults born preterm and early term in 4 Nordic nations. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):e2032779. <https://doi.org/10.1001/jama-networkopen.2020.32779>.
  8. Krebs Dzh., Goldsheyn E., Kilpatirik S. Geny po L'yuinu. [Genes according to Lewin]. Moskva: Laboratoriya Znaniy Publ. 2020. 920. (in Russian).
  9. Rukovodstvo po perinatologii. [Guide to perinatology]. Pod red. Ivanova D.O. Sankt-Peterburg: Inform-Navigator Publ.; 2015. (in Russian).
  10. Perak A.M., Lancki N., Kuang A., Labarthe D.R., Allen N.B., Shah S.H., and HAPO Follow-Up Study Cooperative Research Group. HAPO Follow-Up Study Cooperative Research Group. Associations of maternal cardiovascular health in pregnancy with offspring cardiovascular health in early adolescence. *JAMA*. 2021. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0247>.
  11. Dempsey E.M. What should we do about low blood pressure in preterm infants. *Neonatology* 2017;111:402–7. <https://doi.org/10.1159/000460603>.
  12. Muñoz M., Pong-Wong R., Canela-Xandri O., Rawlik K., Haley Ch.S., Tenesa A. Evaluating the contribution of genetics and familial shared environment to common disease using the UK Biobank. *Nat Genet*. 2016;48:980–3. <https://doi.org/10.1038/ng.3618>.

## REFERENCES

1. Kannel W.B. Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension. *J Hum Hypertens*. 2000;14(2):83–90. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1000949>.
2. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) *JAMA*. 2002;288(23):2981–2997. <https://doi.org/10.1001/jama.288.23.2981>.
3. Crump C., Sundquist J., Winkleby M.A., Sundquist K. Gestational age at birth and mortality from infancy into mid-adulthood: a national cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(6):408–417. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30108-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30108-7).