

УДК 616-06.391
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.82.54.011

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА НЕДОНОШЕННОГО НОВОРОЖДЕННОГО С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К МЕТАБОЛИЧЕСКОМУ СИНДРОМУ

Часть II. Ассоциации молекулярно-генетических предикторов избыточной массы тела и сахарного диабета 2-го типа с гестационным возрастом недоношенных новорожденных

© Петр Иванович Миронов^{1, 2}, Дмитрий Олегович Иванов⁴,
Юрий Станиславович Александрович⁴, Альфия Хаматьяновна Нургалиева³,
Руслан Радисович Валиев³, Анастасия Алексеевна Богданова³,
Сабина Григорьевна Петрова³, Эльза Камилевна Хуснутдинова^{1, 3}

¹ Башкирский государственный медицинский университет. 450000, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3

² Республиканский клинический перинатальный центр. 450106, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Авроры, 16

³ Башкирский государственный университет. 450076, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32

⁴ 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 II. Ассоциации молекулярно-генетических предикторов избыточной массы тела и сахарного диабета 2-го типа с гестационным возрастом недоношенных новорожденных // Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 2. С. 126–134. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.82.54.011>

Поступила: 17.01.2024

Одобрена: 15.03.2024

Принята к печати: 05.06.2024

Резюме. Цель работы — оценка частоты носительства аллельных вариантов полиморфных локусов генов предрасположенности к ожирению и сахарному диабету 2-го типа в зависимости от срока гестации недоношенного новорожденного. Дизайн исследования: проспективное, контролируемое, одноцентровое, нерандомизированное. Изучались образцы ДНК у новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и гестационным возрастом ≤ 28 недель ($n=95$), недоношенных новорожденных (НН) с гестационным возрастом >28 и ≤ 34 недель ($n=105$), и популяционной выборки взрослых ($n=100$). Для анализа были выбраны локусы с уже известной ассоциацией к развитию ожирения и сахарного диабета 2-го типа — *ADRB2* (rs1042713) и (rs1042714), *ADRB3* (rs4994), *GNB3* (rs5443), *PPARA* (rs4253778), *PPARD* (rs2016520), *TCF7L2_IVS3* (rs7903146) и *TCF7L2_IVS4* (rs1225372), *PPARGC1A* (rs8192678), *MTHFR* (rs1801131), *PPARG* (rs1801282), *MTNR1B* (rs10830963), *SIRT1* (rs7069102). Проводилось сравнение распределения частот аллелей между исследуемыми группами пациентов. НН достоверно чаще являются носителями аллеля А и генотипа АА локуса rs8192678 гена *PPARGC1A*. У новорожденных с ЭНМТ дополнительно выявлена более частая встречаемость аллели С и генотипа СС локуса rs4253778 гена *PPARA*. Установлено, что новорожденные с ЭНМТ являются более частыми носителями редких аллельных вариантов генов предрасположенности к метаболическому синдрому.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, метаболический синдром, наследственная предрасположенность, полиморфизм генов

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

Part II. Associations of molecular genetic predictors of overweight and type 2 diabetes mellitus with the gestational age of premature newborns

© Petr I. Mironov^{1,2}, Dmitry O. Ivanov⁴, Yuriy S. Aleksandrovich⁴, Alfiya Kh. Nurgalieva³, Ruslan R. Valiev³, Anastasia A. Bogdanova³, Sabina G. Petrova³, Elza K. Khusnutdinova^{1,3}

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

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

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

⁴ 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 overweight and type 2 diabetes mellitus with the gestational age of premature newborns. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(2):126–134. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.82.54.011>

Received: 17.01.2024

Revised: 15.03.2024

Accepted: 05.06.2024

Abstract. The aim of the study was to evaluate the frequency of carrier allelic variants of polymorphic loci of genes predisposing to overweight and type 2 diabetes mellitus, 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 ≤ 28 weeks ($n=95$), premature newborns (PN) with gestational age >28 and ≤ 34 weeks ($n=105$), as well as a population sample of adults ($n=100$). For the analysis, we selected loci with a well — known association with the development of overweight and type 2 diabetes — *ADRB2* (rs1042713) and (rs1042714), *ADRB3* (rs4994), *GNB3* (rs5443), *PPARA* (rs4253778), *PPARD* (rs2016520), *TCF7L2_IVS3* (rs7903146) and *TCF7L2_IVS4* (rs12255372), *PPARGC1A* (rs8192678), *MTHFR* (rs1801131), *PPARG* (rs1801282), *MTNR1B* (rs10830963), *SIRT1* (rs7069102). The distribution of allele frequencies between the study groups was compared. PN are significantly more likely to be carriers of the A allele and the AA genotype of the rs8192678 locus in the *PPARGC1A* gene. In newborns with ELBW, we additionally revealed a more frequent occurrence of the C allele and the CC genotype of the rs4253778 locus in the *PPARA* gene. It is established newborns with ELBW are more frequent carriers of rare allelic variants of genes predisposing to metabolic syndrome.

Key words: premature newborns, metabolic syndrome, hereditary predisposition, gene polymorphism

ВВЕДЕНИЕ

За последние 50 лет распространенность преждевременных родов существенно возросла, и в настоящее время она затрагивает почти 11% всех новорожденных [1]. За этот же период успехи медицины привели к значительному улучшению их выживаемости. В настоящее время более 95% недоношенных младенцев, получающих современную неонатальную и педиатрическую помощь, доживают до зрелого возраста [2, 3]. Следовательно, сейчас беспрецедентное число выживших после преждевременных родов детей ежегодно переходит во взрослую жизнь (>10 млн. в год во всем мире) [4]. И эта тенденция будет иметь растущее клиническое значение. Поэтому клиницисты, оказывающие медицинскую помощь взрослым, будут все чаще сталкиваться с пациентами, пережившими преждевременные роды. С этих позиций, в частности, очень активно изучаются механизмы и предикторы развития метаболического синдрома (МС), основными проявлениями которого являются ожирение, артериальная гипертензия и сахарный диабет 2-го типа [5].

Генетические основы подверженности МС к настоящему времени мало изучены. Имеются данные, свидетельствующие о том, что предрасположенность к возникновению этого заболевания, возможно, наследственно обусловлена. Хотя клиническую значимость предполагаемых генетических маркеров ее возникновения надо еще убедительно подтвердить [6–8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашей работы являлась оценка частоты носительства аллельных вариантов полиморфных локусов генов, предрасположенности к избыточной массе тела и сахарному диабету 2-го типа в зависимости от срока гестации недоношенного новорожденного.

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 до 01.03.2020 г.

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

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 (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 новорожденных. Качество и количество выделенной геномной ДНК определялось 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 ассоциации с развитием метаболического синдрома (избыточная масса тела, гипергликемия) были выбраны следующие локусы: ген бета-2-адренергического рецептора — *ADRB2* (rs1042713) и *ADRB2* (rs1042714), ген бета-3-адренергического рецептора — *ADRB3* (rs4994), гуанин нуклеотидсвязывающего белка бета-3 — *GNB3* (rs5443), ген рецептора клеточного ядра, активируемых пролифератором пероксисом, — *PPARA* (rs4253778), ген белка-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом, дельта — *PPARD* (rs2016520), ген Т-клеточного транскрипционного фактора 4 — *TCF7L2_IVS3* (rs7903146) и *TCF7L2_IVS4* (rs12255372), ген коактиватора 1-альфа-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом

гамма, — *PPARGC1A* (rs8192678), ген метилентетрагидрофолатредуктазы — *MTHFR* (rs1801131), ген гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом, — *PPARG* (rs1801282), ген рецептора мелатонина 1B — *MTNR1B* (rs10830963), ген Сиртуина 1 — *SIRT1* (rs7069102).

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 χ^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 отобранных полиморфных локусов генов предрасположенности к метаболическому синдрому у исследуемых недоношенных новорожденных представлены в табл. 2.

При сравнении распределения частот аллелей полиморфного локуса rs1042713 и rs1042714 гена *ADRB2* между исследуемыми группами статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

Также при сравнении распределения частот аллелей полиморфных локусов rs4994 гена *ADRB3*, rs5443 гена *GNB3*, rs4253778 гена *PPARA*, rs2016520 гена *PPARD*, rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2*, rs1801131 гена *MTHFR*, rs10830963 гена *MTNR1B* и rs7069102 гена *SIRT1* между исследуемыми группами статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

Не обнаружено также достоверных различий между группами исследования в распределении частот аллелей полиморфного локуса rs1801282 в гене *PPARG*. Однако показано, что, согласно доминантной модели наследования, генотип GG достоверно

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

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

Аллели / Alleles	Случаи / Cases (n=105)	Контроль / Control (n=100)	χ^2	p	Отношение шансов / Odds ratio	
					значение	95% ДИ / 95% CI
Аллель A rs1042713 в гене <i>ADRB2</i> / Allele A rs1042713 in the <i>ADRB2</i> gene	0.437	0.429	0.03	0.85	1.03	0.73–1.46
Аллель G rs1042713 в гене <i>ADRB2</i> / Allele G rs1042713 in the <i>ADRB2</i> gene	0.563	0.571			0.97	0.69–1.37
Аллель C rs1042714 в гене <i>ADRB2</i> / Allele C rs1042714 in the <i>ADRB2</i> gene	0.619	0.616	0.00	0.95	1.01	0.71–1.44
Аллель G rs1042714 в гене <i>ADRB2</i> / Allele G rs1042714 in the <i>ADRB2</i> gene	0.381	0.384			0.99	0.70–1.41
Аллель T rs4994 в гене <i>ADRB3</i> / Allele T rs4994 in the <i>ADRB3</i> gene	0.837	0.875	1.52	0.22	0.73	0.45–1.20
Аллель C rs4994 в гене <i>ADRB3</i> / Allele C rs4994 in the <i>ADRB3</i> gene	0.163	0.125			1.37	0.83–2.25
Аллель T rs5443 в гене <i>GNB3</i> / Allele T rs5443 in the <i>GNB3</i> gene	0.321	0.290	0.59	0.44	1.16	0.80–1.68
Аллель C rs5443 в гене <i>GNB3</i> / Allele C rs5443 in the <i>GNB3</i> gene	0.679	0.710			0.87	0.60–1.25
Аллель G rs4253778 в гене <i>PPARA</i> / Allele G rs4253778 in the <i>PPARA</i> gene	0.817	0.866	2.16	0.14	0.69	0.42–1.13
Аллель C rs4253778 в гене <i>PPARA</i> / Allele C rs4253778 in the <i>PPARA</i> gene	0.183	0.134			1.45	0.88–2.37
Аллель A rs2016520 в гене <i>PPARD</i> / Allele A rs2016520 in the <i>PPARD</i> gene	0.829	0.821	0.05	0.82	1.05	0.67–1.65
Аллель G rs2016520 в гене <i>PPARD</i> / Allele G rs2016520 in the <i>PPARD</i> gene	0.171	0.179			0.95	0.60–1.49
Аллель C rs7903146 в гене <i>TCF7L2</i> / Allele C rs7903146 in the <i>TCF7L2</i> gene	0.800	0.788	0.12	0.73	1.08	0.70–1.65
Аллель T rs7903146 в гене <i>TCF7L2</i> / Allele T rs7903146 in the <i>TCF7L2</i> gene	0.200	0.212			0.93	0.61–1.42
Аллель G rs12255372 в гене <i>TCF7L2</i> / Allele G rs12255372 in the <i>TCF7L2</i> gene	0.801	0.832	0.83	0.36	0.81	0.52–1.27
Аллель T rs12255372 в гене <i>TCF7L2</i> / Allele T rs12255372 in the <i>TCF7L2</i> gene	0.199	0.168			1.23	0.79–1.93
Аллель G rs8192678 в гене <i>PPARGC1A</i> / Allele G rs8192678 in the <i>PPARGC1A</i> gene	0.608	0.730	8.69	0.003	0.57	0.40–0.83
Аллель A rs8192678 в гене <i>PPARGC1A</i> / Allele A rs8192678 in the <i>PPARGC1A</i> gene	0.392	0.270			1.74	1.20–2.53
Аллель A rs1801131 в гене <i>MTHFR</i> / Allele A rs1801131 in the <i>MTHFR</i> gene	0.659	0.655	0.01	0.93	1.02	0.71–1.46
Аллель C rs1801131 в гене <i>MTHFR</i> / Allele C rs1801131 in the <i>MTHFR</i> gene	0.341	0.345			0.98	0.69–1.41
Аллель C rs1801282 в гене <i>PPARG</i> / Allele C rs1801282 in the <i>PPARG</i> gene	0.816	0.813	0.01	0.92	1.02	0.66–1.58
Аллель G rs1801282 в гене <i>PPARG</i> / Allele G rs1801282 in the <i>PPARG</i> gene	0.184	0.187			0.98	0.63–1.52

Окончание табл. 2 / Ending of the table 2

Аллели / Alleles	Случаи / Cases (n=105)	Контроль / Control (n=100)	χ^2	p	Отношение шансов / Odds ratio	
					значение	95% ДИ / 95% CI
Аллель C rs10830963 в гене <i>MTNR1B</i> / Allele C rs10830963 in the <i>MTNR1B</i> gene	0.671	0.670	0.00	0.98	1.00	0.70–1.44
Аллель G rs10830963 в гене <i>MTNR1B</i> / Allele G rs10830963 in the <i>MTNR1B</i> gene	0.329	0.330			1.00	0.69–1.43
Аллель C rs7069102 в гене <i>SIRT1</i> / Allele C rs7069102 in the <i>SIRT1</i> gene	0.441	0.413	0.29	0.59	1.12	0.74–1.69
Аллель G rs7069102 в гене <i>SIRT1</i> / Allele G rs7069102 in the <i>SIRT1</i> gene	0.559	0.587			0.89	0.59–1.35

Таблица 3. Сравнительный анализ распределения частот аллелей полиморфных локусов генов предрасположенности к метаболическому синдрому 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 metabolic syndrome in studied newborns with extremely low body weight

Аллели / Alleles	Случаи / Cases (n=95)	Контроль / Control (n=100)	χ^2	p	Отношение шансов / Odds ratio	
					значение	95% ДИ / 95% CI
Аллель A rs1042713 в гене <i>ADRB2</i> / Allele A rs1042713 in the <i>ADRB2</i> gene	0.437	0.429	0.02	0.88	1.03	0.69–1.54
Аллель G rs1042713 в гене <i>ADRB2</i> / Allele G rs1042713 in the <i>ADRB2</i> gene	0.563	0.571			0.97	0.65–1.45
Аллель C rs1042714 в гене <i>ADRB2</i> / Allele C rs1042714 in the <i>ADRB2</i> gene	0.622	0.616	0.02	0.9	1.03	0.68–1.55
Аллель G rs1042714 в гене <i>ADRB2</i> / Allele G rs1042714 in the <i>ADRB2</i> gene	0.378	0.384			0.97	0.65–1.47
Аллель T rs4994 в гене <i>ADRB3</i> / Allele T rs4994 in the <i>ADRB3</i> gene	0.837	0.875	1.52	0.22	0.73	0.45–1.20
Аллель C rs4994 в гене <i>ADRB3</i> / Allele C rs4994 in the <i>ADRB3</i> gene	0.163	0.125			1.37	0.83–2.25
Аллель T rs5443 в гене <i>GNB3</i> / Allele T rs5443 in the <i>GNB3</i> gene	0.340	0.290	1.14	0.29	1.26	0.82–1.94
Аллель C rs5443 в гене <i>GNB3</i> / Allele C rs5443 in the <i>GNB3</i> gene	0.660	0.710			0.79	0.52–1.22
Аллель G rs4253778 в гене <i>PPARA</i> / Allele G rs4253778 in the <i>PPARA</i> gene	0.763	0.866	6.23	0.01	0.50	0.29–0.87
Аллель C rs4253778 в гене <i>PPARA</i> / Allele C rs4253778 in the <i>PPARA</i> gene	0.237	0.134			2.01	1.15–3.50
Аллель A rs2016520 в гене <i>PPARD</i> / Allele A rs2016520 in the <i>PPARD</i> gene	0.858	0.821	0.95	0.33	1.31	0.76–2.27
Аллель G rs2016520 в гене <i>PPARD</i> / Allele G rs2016520 in the <i>PPARD</i> gene	0.142	0.179			0.76	0.44–1.32
Аллель C rs7903146 в гене <i>TCF7L2</i> / Allele C rs7903146 in the <i>TCF7L2</i> gene	0.805	0.788	0.16	0.69	1.11	0.67–1.84
Аллель T rs7903146 в гене <i>TCF7L2</i> / Allele T rs7903146 in the <i>TCF7L2</i> gene	0.195	0.212			0.90	0.54–1.50
Аллель G rs12255372 в гене <i>TCF7L2</i> / Allele G rs12255372 in the <i>TCF7L2</i> gene	0.800	0.832	0.64	0.42	0.81	0.48–1.36
Аллель T rs12255372 в гене <i>TCF7L2</i> / Allele T rs12255372 in the <i>TCF7L2</i> gene	0.200	0.168			1.23	0.74–2.07

Окончание табл. 3 / Ending of the table 3

Аллели / Alleles	Случаи / Cases (n=95)	Контроль / Control (n=100)	χ^2	<i>p</i>	Отношение шансов / Odds ratio	
					значение	95% ДИ / 95% CI
Аллель G rs8192678 в гене <i>PPARGC1A</i> / Allele G rs8192678 in the <i>PPARGC1A</i> gene	0.626	0.730	4.81	0.03	0.62	0.40–0.95
Аллель A rs8192678 в гене <i>PPARGC1A</i> / Allele A rs8192678 in the <i>PPARGC1A</i> gene	0.374	0.270			1.61	1.05–2.48
Аллель A rs1801131 в гене <i>MTHFR</i> / Allele A rs1801131 in the <i>MTHFR</i> gene	0.632	0.655	0.23	0.63	0.90	0.60–1.37
Аллель C rs1801131 в гене <i>MTHFR</i> / Allele C rs1801131 in the <i>MTHFR</i> gene	0.368	0.345			1.11	0.73–1.68
Аллель C rs1801282 в гене <i>PPARG</i> / Allele C rs1801282 in the <i>PPARG</i> gene	0.796	0.813	0.19	0.67	0.90	0.54–1.48
Аллель G rs1801282 в гене <i>PPARG</i> / Allele G rs1801282 in the <i>PPARG</i> gene	0.204	0.187			1.12	0.67–1.85
Аллель C rs10830963 в гене <i>MTNR1B</i> / Allele C rs10830963 in the <i>MTNR1B</i> gene	0.671	0.670	0.00	0.98	1.00	0.70–1.44
Аллель G rs10830963 в гене <i>MTNR1B</i> / Allele G rs10830963 in the <i>MTNR1B</i> gene	0.329	0.330			1.00	0.69–1.43
Аллель C rs7069102 в гене <i>SIRT1</i> / Allele C rs7069102 in the <i>SIRT1</i> gene	0.458	0.413	1.00	0.32	1.20	0.84–1.71
Аллель G rs7069102 в гене <i>SIRT1</i> / Allele G rs7069102 in the <i>SIRT1</i> gene	0.542	0.587			0.83	0.58–1.19

реже встречается среди этих новорожденных, чем в группе сравнения (0,5% vs 4,0%) — $\chi^2=4,92$; $p=0,03$; ОШ 0,12; 95% ДИ 0,01–1,10.

В то же время нами выявлены статистически значимые различия в распределении частот аллелей ($p=0,003$) полиморфного локуса rs8192678 в гене *PPARGC1A* между выборками недоношенных новорожденных и группой сравнения. Показано, что аллель G и генотип GG (согласно доминантной модели наследования) достоверно реже встречаются среди недоношенных детей (60,8% vs 73% и 43,2% vs 56,0% соответственно) — $\chi^2=8,69$; $p=0,003$; ОШ 0,57; 95% ДИ 0,40–0,83 и $\chi^2=6,15$; $p=0,04$; ОШ 0,60; 95% ДИ 0,37–0,97. Тогда как аллель A и генотип AA, согласно рецессивной модели наследования, достоверно чаще обнаруживаются среди недоношенных новорожденных, чем в среднем в популяции, — $\chi^2=8,69$; $p=0,003$; ОШ 1,74; 95% ДИ 1,20–2,53 и $\chi^2=6,15$; $p=0,01$; ОШ 2,48; 95% ДИ 1,19–5,18.

Анализ распределения частот аллелей полиморфных локусов вышеописанных генов среди детей с экстремально низкой массой тела представлен в табл. 3.

При сравнении распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs1042714 гена *ADRB2*, rs4994 гена *ADRB3*, rs2016520 в гене *PPARD*, rs7903146 и rs12255372 в гене *TCF7L2*, rs1801131 в гене *MTHFR*, rs1801282 в гене *PPARG*, rs10830963

в гене *MTNR1B* и rs7069102 в гене *SIRT1* между исследуемыми группами статистически значимых различий не установлено ($p>0,05$).

При этом нами выявлены статистически значимые различия в распределении частот аллелей ($p=0,01$) и генотипов (0,03) полиморфного локуса rs4253778 в гене *PPARA* между выборками детей с экстремально низкой массой тела и группой сравнения. Показано, что аллель G и генотип GG (согласно доминантной модели наследования) достоверно реже встречаются среди детей с ЭНМТ, чем в группе сравнения (76,3% vs 86,6% и 55,1 vs 74,2%, соответственно) — $\chi^2=6,23$; $p=0,01$; ОШ 0,5; 95% ДИ 0,29–0,87 и $\chi^2=7,00$; $p=0,008$; ОШ 0,43; 95% ДИ 0,23–0,81. Аллель C чаще был обнаружен среди детей с ЭНМТ — $\chi^2=6,23$; $p=0,01$; ОШ 2,01; 95% ДИ 1,15–3,50.

Выявлены статистически значимые различия в распределении частот аллелей ($p=0,03$) полиморфного локуса rs8192678 в гене *PPARGC1A* между выборками детей с экстремально низкой массой тела и группой сравнения. Показано, что аллель G достоверно реже встречается среди детей с ЭНМТ, чем в контрольной группе (62,6% vs 73,0%) — $\chi^2=4,81$; $p=0,03$; ОШ 0,62; 95% ДИ 0,40–0,95. Тогда как аллель A достоверно чаще обнаруживаются среди детей с ЭНМТ, чем в среднем в популяции (37,4% и 27,0%) — $\chi^2=4,81$; $p=0,03$; ОШ 1,61; 95% ДИ 1,05–2,48.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эта работа посвящена поиску генетических факторов риска развития метаболического синдрома, ассоциированных с недоношенностью. Нами выявлено, что недоношенные дети достоверно чаще являются носителями аллеля А и гомозиготного генотипа АА полиморфного локуса rs8192678 в гене *PPARGC1A*, ответственного за выработку белка — коактиватора 1-альфа-рецептора, участвующего в метаболизме мышечных тканей и в обмене жиров и углеводов [11].

У новорожденных с экстремально низкой массой тела дополнительно достоверно чаще выявлялось носительство аллеля С и генотипа СС полиморфного локуса rs4253778 в гене *PPARA*. Рецептор *PPARα* — это один из подтипов рецепторов клеточного ядра, активируемых пролифератором пероксисом (Peroxisome Proliferator Activated Receptor, *PPAR*), который регулирует метаболизм липидов в печени и скелетных мышцах, а также гомеостаз глюкозы [9].

В определенной мере полученные данные могут указывать на то, что недоношенные новорожденные имеют некоторую генетическую предрасположенность к развитию метаболического синдрома. Причем это является более значимым при гестационном возрасте менее 28 недель. Ряд проведенных в последние годы независимых исследований подтверждают наши данные [10–12].

Проведенное исследование не лишено методологических ограничений. Это, прежде всего, относительно небольшое количество пациентов, одноцентровый дизайн и отсутствие рандомизации. Еще одним ограничением результатов данного исследования является тот факт, что оно было одномоментным, а не лонгитудальным. И, соответственно значимость выделенных нами факторов риска развития метаболического синдрома остается пока относительно неопределенной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование показало, что новорожденные с экстремально низкой массой тела, в отличие от популяции недоношенных детей, как правило, являются более частыми носителями редких аллельных вариантов генов предрасположенности к метаболическому синдрому, что может увеличивать риск развития данного заболевания во взрослой жизни.

Представленные данные позволяют полагать, что воздействие неблагоприятных факторов внешней среды в реализации метаболического синдрома может оказывать более значимый эффект у новорожденных с экстремально низкой массой тела. Кроме того, именно для индивидуумов, родившихся ранее 28 недель гестационного возраста, наибо-

лее отчетливо выявляется, что для развития метаболического синдрома во взрослой жизни, помимо факторов, описываемых в рамках теории «фетального программирования» имеет значение и генетический риск заболевания.

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. Нургалиева — 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. Nurgalieva — 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. Chawanpaiboon S., Vogel J.P., Moller A.B., Lumbiganon P., Petzold M., Hogan D., Landoulsi S. et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(1):e37–e46. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30451-0.
2. 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. DOI: 10.1016/S2352-4642(19)30108-7.
3. Crump C., Winkleby M.A., Sundquist J., Sundquist K. Prevalence of survival without major comorbidities among adults born prematurely. *JAMA*. 2019;322(16):1580–1588. DOI: 10.1001/jama.2019.15040.
4. Crump C. Preterm birth and mortality in adulthood: a systematic review. *J Perinatol*. 2020;40(6):833–843. DOI: 10.1038/s41372-019-0563-y.
5. Рафикова Ю.С., Подпорина М.А., Саприна Т.В., Лошкова Е.В., Михалев Е.В. Отдаленные последствия недоношенности — метаболический синдром у детей и подростков: есть ли риск? *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(1):21–30. DOI: 10.24411/2308-2402-2019-11003.
6. Phillips K.A., Deverka P.A., Sox H.C., Khoury M.J., Sandy L.G., Ginsburg G.S. et al. Making genomic medicine evidence-based and patient-centered: a structured review and landscape analysis of comparative effectiveness research. *Genet Med*. 2017;19(10):1081–1091. DOI: 10.1038/gim.2017.21.
7. 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. DOI: 10.1038/ng.3618.
8. Руководство по перинатологии. Под ред. Иванова Д.О. СПб.: Информ-Навигатор; 2015.
9. Кребс Дж., Голдшейн Э., Килпатрик С. Гены по Льюину. М.: Лаборатория Знаний; 2020.
10. Doyle L.W., Andersson S., Bush A., Jeanie L.Y., Cheong A., 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. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30530.
11. Crump C. Preterm birth and mortality in adulthood: a systematic review. *J Perinatol*. 2020;40(6):833–843. DOI: 10.1038/s41372-019-0563-y.
12. 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. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.32779.

REFERENCES

1. Chawanpaiboon S., Vogel J.P., Moller A.B., Lumbiganon P., Petzold M., Hogan D., Landoulsi S. et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(1):e37–e46. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30451-0.
2. 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. DOI: 10.1016/S2352-4642(19)30108-7.
3. Crump C., Winkleby M.A., Sundquist J., Sundquist K. Prevalence of survival without major comorbidities among adults born prematurely. *JAMA*. 2019;322(16):1580–1588. DOI: 10.1001/jama.2019.15040.
4. Crump C. Preterm birth and mortality in adulthood: a systematic review. *J Perinatol*. 2020;40(6):833–843. DOI: 10.1038/s41372-019-0563-y.
5. Rafikova Yu.S., Podporina M.A., Saprina T.V., Loshkova Ye.V., Mikhalev Ye.V. Otdalennyye posledstviya nedonoshennosti — metabolicheskii sindrom u detey i podrostkov: yes' li risk? [Long-term consequences of prematurity — metabolic syndrome in children and adolescents: is there a risk?]. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. 2019;7(1):21–30. DOI: 10.24411/2308-2402-2019-11003. (in Russian).
6. Phillips K.A., Deverka P.A., Sox H.C., Khoury M.J., Sandy L.G., Ginsburg G.S. et al. Making genomic medicine evidence-based and patient-centered: a structured review and landscape analysis of comparative effectiveness research. *Genet Med*. 2017;19(10):1081–1091. DOI: 10.1038/gim.2017.21.
7. 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. DOI: 10.1038/ng.3618.
8. Rukovodstvo po perinatologii. [Guide to perinatology]. Pod red. Ivanova D.O. Sankt-Peterburg: Inform-Navigator Publ.; 2015. (in Russian).
9. Krebs Dzh., Goldsheyn E., Kilpatrik S. Geny po Lyuinu. Moskva: Laboratoriya Znaniy Publ.; 2020. (in Russian).
10. Doyle L.W., Andersson S., Bush A., Jeanie L.Y., Cheong A., 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 nor-

- mal birth weight: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med.* 2019;7:677–86. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30530.
11. Crump C. Preterm birth and mortality in adulthood: a systematic review. *J Perinatol.* 2020;40(6):833–843. DOI: 10.1038/s41372-019-0563-y.
12. 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. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.32779.