

Взаимосвязь молекулярно-генетических предикторов артериальной гипертонии взрослых с развитием и течением артериальной гипотензии у недоношенных новорожденных

П.И. Миронов¹, Н.Н. Мингазов², Р.Р. Валиев³, А.У. Лекманов⁴, Д.О. Иванов⁵

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

²ГБУЗ «Республиканский клинический перинатальный центр», Уфа, Россия;

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет» Минобрнауки России, Уфа, Россия;

⁴ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Associations of molecular genetic predictors of arterial hypertension in adults with the development and course of arterial hypotension in premature newborns

P.I. Mironov¹, N.N. Mingazov², R.R. Valiev³, A.U. Lekmanov⁴, D.O. Ivanov⁵

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²Republic Perinatal Hospital, Ufa, Russia;

³Bashkir State University, Ufa, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁵Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Цель исследования. Оценка взаимосвязи развития и клинического течения артериальной гипотензии у недоношенных новорожденных с полиморфизмом генов предрасположенности к артериальной гипертонии.

Материал и методы. Дизайн исследования — проспективное, контролируемое, одноцентровое, нерандомизированное. Изучались образцы геномной ДНК у недоношенных новорожденных ($n=199$), а также популяционной выборки взрослых ($n=100$). Новорожденные с артериальной гипотензией ($n=23$) составили основную группу, пациенты без нее ($n=100$) — группу сравнения. Для анализа были выбраны локусы с известной ассоциацией с развитием артериальной гипертонии 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 между исследуемыми группами лиц.

Результаты. Недоношенные дети достоверно чаще являются носителями аллеля С гена *AGT*. У новорожденных с артериальной гипотензией нами дополнительно выявлена более высокая частота доминантных аллелей гена *eNOS*, и детям с генотипом СС гена *eNOS* потребовалась более длительная вазопрессорная терапия.

Вывод. Носительство аллелей генов предрасположенности к артериальной гипертонии не только не увеличивает риск развития артериальной гипотензии у недоношенных новорожденных, но и может в случае носительства мутантных аллелей гена *eNOS* rs1549758 способствовать менее длительной вазопрессорной терапии.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, артериальная гипотензия, полиморфизм генов, предикторы.

Для цитирования: Миронов П.И., Мингазов Н.Н., Валиев Р.Р., Лекманов А.У., Иванов Д.О. Взаимосвязь молекулярно-генетических предикторов артериальной гипертонии взрослых с развитием и течением артериальной гипотензии у недоношенных новорожденных. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 48–54. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-5-48-54

Purpose. This study aims at assessing the association of the development and clinical course of arterial hypotension in premature newborns, depending on the polymorphism of the genes of predisposition to hypertension.

Material and methods. The study design is prospective, controlled, single-center, and non-randomized. Genomic DNA samples were studied in premature newborns ($n = 199$), as well as a population sample of adults ($n = 100$). Newborns with arterial hypotension ($n = 23$) formed the study group, patients without it ($n = 100$) formed the comparison group. Loci with already known association with the development of arterial hypertension and coronary heart disease were selected for analysis: *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 studied groups of individuals was compared.

Results. Premature babies are significantly more likely to be carriers of the allele with the *AGT* gene. In newborns with arterial hypotension, we additionally revealed a more frequent occurrence of dominant alleles of the *eNOS* gene, and children with the SS genotype of the *eNOS* gene required longer vasopressor therapy.

Conclusion. The carriage of risky alleles of genes predisposing to arterial hypertension, not only does not increase the risk of arterial hypotension in premature newborns, but also may, in the case of carriage of mutant alleles of the *eNOS* rs1549758 gene, contribute to less prolonged vasopressor therapy.

Key words: premature newborns, arterial hypotension, gene polymorphism, predictors.

For citation: Mironov P.I., Mingazov N.N., Valiev R.R., Lekmanov A.U., Ivanov D.O. Associations of molecular genetic predictors of arterial hypertension in adults with the development and course of arterial hypotension in premature newborns. Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(5): 48–54 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-5-48-54

Исходя из приоритетной концепции отечественного здравоохранения о профилактическом, превентивном подходе к лечению больного важным представляется выявление ранних предикторов угрожающих состояний, которые могут привести к необратимому поражению органов и систем [1]. Известно, что одну из ведущих ролей в патогенезе развития и прогрессировании критических состояний новорожденных различного гестационного возраста играет артериальная гипотония [2]. Однако тонкие механизмы развития данного состояния остаются недостаточно изученными. Очевидно, что это связано с комбинацией разных факторов, действующих на плод, в том числе с факторами наследственной предрасположенности.

В настоящее время практически нет работ, как отечественных, так и зарубежных исследователей, посвященных проблеме генетике артериальной гипотензии у недоношенных новорожденных. Известно, что у новорожденных с низкой массой тела (≤ 2500 г) существенно увеличены коронарный риск, летальность от ишемической болезни сердца и носительство генов предрасположенности к артериальной гипертонии по сравнению с таковым у новорожденных, родившихся с большей массой тела [3, 4]. В то же время некоторые исследователи указывают на взаимосвязь носительства генов предрасположенности к артериальной гипертонии взрослых с выживаемостью новорожденных с артериальной гипотензией. Это предположительно связано с более значимым ответом организма на введение катехоламинов [5, 6].

Цель исследования: оценка взаимосвязи развития и клинического течения артериальной гипотензии

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Миронов Петр Иванович — д.м.н., проф. кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования Башкирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–9016–9461

450000 Уфа, ул. Ленина, д. 3

Мингазов Назир Насильевич — глав. врач Республиканского клинического перинатального центра,

ORCID: 0000–0002–6334–8966

450083 Уфа, ул. Авроры, д. 16

Валиев Руслан Радисович — к.б.н., доц., зав. лабораторией ПЦР-анализа, Башкирского государственного университета,

ORCID: 0000–0002–7117–2315

450076 Уфа, ул. Заки Валиди, д. 32

Лекманов Андершан Умарович — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела хирургии детского возраста научно-исследовательского института клинической хирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0003–0798–1625

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Иванов Дмитрий Олегович — д.м.н., проф., зав. кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, глав. внештатный неонатолог Минздрава России, ректор Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета,

ORCID: 0000–0002–0060–4168

194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

у недоношенных новорожденных с полиморфизмом генов предрасположенности к артериальной гипертонии.

Характеристика детей и методы обследования

Дизайн исследования — проспективное, контролируемое, одноцентровое, нерандомизированное. Для исследования собраны образцы геномной ДНК у недоношенных новорожденных ($n=199$) с гестационным возрастом менее 34 нед и более 27 нед (95 пациентов с экстремально низкой массой тела), а также популяционной выборки взрослых из Республики Башкортостан ($n=100$, контроль). Погибли 12 (6,03%) новорожденных. У всех обследуемых имелась симптоматика респираторного дистресс-синдрома новорожденных.

Артериальную гипотензию у исследуемых недоношенных новорожденных констатировали при абсолютных значениях среднего артериального давления меньше, чем абсолютные значения, характерные для данного гестационного возраста в неделях, в соответствии с изменением цвета кожных покровов, временем заполнения капилляров более 3 с, диурезом менее 1 мл/кг/ч и уровнем сыровоточного лактата более 3 ммоль/л. Артериальное давление измеряли неинвазивным путем [1]. Артериальная гипотензия выявлена у 23 (11,6%) детей, которые и составили основную группу. Группа сравнения состояла из 176 недоношенных новорожденных, не имевших в процессе наблюдения артериальной гипотензии. Клиническая и демографическая характеристика исследуемых больных представлена в табл. 1. Обе группы больных были сопоставимы по анализируемым параметрам.

Дети были сопоставимы и по тактике лечения респираторного дистресс-синдрома новорожденных. Коррекцию артериальной гипотонии осуществляли болюсным введением изотонического раствора хлорида натрия (10 мл/кг в течение 30 мин), а затем начинали инфузию допамина в дозе с 5 мкг/кг/мин и последующим ее титрованием до 10 мкг/кг/мин.

Молекулярно-генетические исследования выполнены в Центре молекулярной медицины Башкирского государственного университета г. Уфы. Образцы цельной венозной крови в количестве 1–2 мл брали в пробирку с антикоагулянтом ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота), после чего образцы направляли в лабораторию. Качество и количество выделенной геномной ДНК исследовали при помощи флуориметра Qubit 3.0 (Invitrogen, США). Критерием качества ДНК было отношение поглощения при длинах волн 260 и 280 нм, лежащее в диапазоне значений 1,8–2,0. Необходимое суммарное количество ДНК для исследования составляло 500 нг. ДНК необходимого качества и количества была получена для всех субъектов исследования. Амплификацию проводили с использованием наборов реагентов НПФ («Синтол», Россия). Амплификацию ДНК, последующие регистрацию

и учет результатов полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводили на детектирующем амплификаторе Gene Amp 2700 (Applied Biosystems, США). Все локусы были прогенотипированы методом ПЦР в реальном времени в присутствии флуоресцентных зондов по технологии Taqman по протоколу производителя («Синтол», Россия).

Для анализа были выбраны локусы с известной ассоциацией с развитием артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца: *AGT* (rs4762) — ген ангиотензиногена, *AGTR1* (rs5186) — ген рецептора к ангиотензину II 1-го типа, *ACE* (Ins/Del) — ген ангиотензинпревращающего фермента, *ADRB1* (rs1801253) — ген β 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. Проводились 2 типа сравнений:

1) сравнение распределения частот аллелей между «выборкой недоношенных новорожденных» и «пулационной выборкой»;

2) сравнение распределения частот аллелей между недоношенными новорожденными с артериальной гипотензией и без нее.

Для всех исследованных полиморфных локусов выполнялись условия равновесия Харди–Вайнберга: как для случаев, так и для контролей. Для подсчета ассоциаций использовали метод χ^2 . Наследование оценивали с помощью мультипликативной модели.

Результаты

Результаты анализа распределения частот аллелей и генов предрасположенности к артериальной гипертонии 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 ($p>0,05$).

Нами установлены статистически значимые различия по распределению частот аллелей ($p=0,0002$) полиморфного локуса rs4762 (Thr174Met) в гене *AGT* между выборками детей с низкой массой тела и контролем. 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) достоверно чаще встречаются у детей с низкой массой тела, чем в контрольной группе (см. табл. 2).

Затем мы провели сравнительный анализ распределения частот аллелей этих же генов между выборкой недоношенных новорожденных с артериальной гипотензией ($n=23$) и без артериальной гипотензии ($n=176$; табл. 3). При анализе данных табл. 3 можно отметить, что статистически значимые различия между распределениями частот аллелей полиморфных локусов rs4762 (Thr174Met) в гене *AGT* rs5186 в гене *AGTR1*, Ins/Del гена *ACE*, rs1801253 гена *ADRB1*, rs4961 в гене *ADD1* и rs1799998 в гене *CYP11B2* между исследуемыми группами не выявлены ($p>0,05$). В то же время нами выявлены достоверные различия по распределению частот аллелей в полиморфном локусе rs1549758 в гене *eNOS* между выборками детей с артериальной гипотензией и без нее. Показано, что минорный аллель Т достоверно чаще встречается у новорожденных с артериальной гипотензией. При сравнении распределения частот аллелей полиморфного локуса rs2070744 и rs1799983 в гене *eNOS* между исследуемыми группами статистически значимых различий не выявлено ($p>0,05$).

Затем мы оценивали молекулярно-генетические предикторы устойчивости к вазопрессорной терапии. На основании медицинской документации была оценена продолжительность инфузии допамина в группе новорожденных с артериальной гипотензией (табл. 4).

Исходя из того, что мы сравнивали выборки численностью менее 16 пациентов, для оценки достоверности различий между генотипами новорожденных

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики исследуемых детей

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the studied children

Параметры	Группа сравнения ($n=176$)	Основная группа ($n=23$)	Статистика
Масса тела при рождении, г	1382,54 $\pm$ 486,31	1196,3 $\pm$ 81,0	$t=1,973$; $p>0,05$
Гестационный возраст, нед	30,21 $\pm$ 2,96	28,73 $\pm$ 2,26	$t=1,973$; $p>0,05$
Мальчиков, абс. (%)	77 (43,8)	10 (43,5)	$\chi^2=0,0$; $p=0,99$
Погибло, абс. (%)	9 (5,1)	3 (13,0) *	$\chi^2=1,89$; $p=0,17$
Респираторный дистресс-синдром, абс. (%)	176 (100)	23 (100)	—
Искусственная вентиляция легких, абс. (%)	176 (100)	23 (100)	—

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

Table 2. Comparative analysis of the frequency distribution of alleles of polymorphic loci of genes predisposing to hypertension in the studied premature infants

Ген, аллель	Случай <i>n</i> =199	Контроль <i>n</i> =100	χ^2	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)
Ген <i>AGT</i> (rs4762) Аллель <i>C</i>	0,847	0,710	14,31	0,0002*	2,17 (1,45–3,26)
Ген <i>AGT</i> (rs4762) Аллель <i>T</i>	0,153	0,290			
Ген <i>AGTR1</i> (rs5186) Аллель <i>A</i>	0,785	0,790	0,43	0,51	0,87 (0,58–1,32)
Ген <i>AGTR1</i> (rs5186) Аллель <i>C</i>	0,215	0,210			
Ген <i>ACE</i> (Ins/Del) Аллель <i>I</i>	0,525	0,585	1,08	0,3	0,83 (0,59–1,18)
Ген <i>ACE</i> (Ins/Del) Аллель <i>D</i>	0,475	0,415			
Ген <i>ADRB1</i> (rs1801253) Аллель <i>C</i>	0,780	0,798	0,01	0,92	1,02 (0,67–1,56)
Ген <i>ADRB1</i> (rs1801253) Аллель <i>G</i>	0,220	0,202			
Ген <i>eNOS</i> (rs1799983) Аллель <i>G</i>	0,816	0,750	0,30	0,58	1,12 (0,75–1,66)
Ген <i>eNOS</i> (rs1799983) Аллель <i>T</i>	0,184	0,250			
Ген <i>eNOS</i> (rs1549758) Аллель <i>C</i>	0,807	0,760	0,01	0,94	1,01 (0,68–1,51)
Ген <i>eNOS</i> (rs1549758) Аллель <i>T</i>	0,193	0,240			
Ген <i>eNOS</i> (rs2070744) Аллель <i>T</i>	0,686	0,725	1,51	0,22	0,79 (0,54–1,15)
Ген <i>eNOS</i> (rs2070744) Аллель <i>C</i>	0,314	0,275			
Ген <i>ADD1</i> (rs4961) Аллель <i>G</i>	0,782	0,835	2,96	0,09	0,68 (0,43–1,06)
Ген <i>ADD1</i> (rs4961) Аллель <i>T</i>	0,218	0,165			
Ген <i>CYP11B2</i> (rs1799998) Аллель <i>T</i>	0,518	0,515	0,27	0,6	0,91 (0,65–1,28)
Ген <i>CYP11B2</i> (rs1799998) Аллель <i>C</i>	0,482	0,485			

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

мы применили рекомендуемый для таких ситуаций точный тест Фишера [7]. Полученные нами данные свидетельствуют, что индивидуумы с генотипом *CC* гена *eNOS* rs1549758 достоверно чаще нуждаются в более длительном применении дофамина при развитии у них артериальной гипотензии. В то же время очень незначительный объем наблюдений позволяет только предполагать наличие такой возможности. Вполне вероятно, что в будущем на основании более масштабного определения полиморфизма гена *eNOS*

rs1549758 мы будем способны прогнозировать устойчивость недоношенных новорожденных к терапии артериальной гипотензии.

Обсуждение

В своей работе мы стремились определить, может ли повышенная частота носительства генов предрасположенности к артериальной гипертензии модифицировать частоту развития или течение артериальной гипотензии у недоношенных новорожденных.

Таблица 3. Сравнительный анализ распределения частот аллелей полиморфных локусов генов предрасположенности к артериальной гипертензии у исследуемых недоношенных детей в зависимости от развития гипотензии

Table 3. Comparative analysis of the frequency distribution of alleles of polymorphic loci of genes predisposing to hypertension in the studied premature infants, depending on the development of hypotension

Аллель	Гипотензия – (n=199)	Гипотензия + (n=23)	χ^2	p	ОШ (95% ДИ)
Ген <i>AGT</i> (rs4762) Аллель С	0,847	0,869	1,99	0,60	0,84 (0,65–1,07)
Ген <i>AGT</i> (rs4762) Аллель Т	0,153	0,131			
Ген <i>AGTR1</i> (rs5186) Аллель А	0,785	0,782	0,03	0,87	1,02 (0,82–1,26)
Ген <i>AGTR1</i> (rs5186) Аллель С	0,215	0,218			
Ген <i>ACE</i> (Ins/Del) Аллель I	0,525	0,544	0,72	0,40	0,93 (0,78–1,10)
Ген <i>ACE</i> (Ins/Del) Аллель D	0,475	0,456			
Ген <i>ADRB1</i> (rs1801253) Аллель С	0,780	0,804	1,75	0,19	0,86 (0,70–1,07)
Ген <i>ADRB1</i> (rs1801253) Аллель G	0,220	0,196			
Ген <i>eNOS</i> (rs1799983) Аллель G	0,816	0,782	2,07	0,15	1,17 (0,94–1,46)
Ген <i>eNOS</i> (rs1799983) Аллель Т	0,184	0,218			
Ген <i>eNOS</i> (rs1549758) Аллель С	0,807	0,717	12,33	<0,001	1,65 (1,34–2,03)
Ген <i>eNOS</i> (rs1549758) Аллель Т	0,193	0,283			
Ген <i>eNOS</i> (rs2070744) Аллель Т	0,686	0,652	2,51	0,11	1,17 (0,97–1,40)
Ген <i>eNOS</i> (rs2070744) Аллель С	0,314	0,348			
Ген <i>ADD1</i> (rs4961) Аллель G	0,782	0,760	0,06	1,37	1,13 (0,92–1,40)
Ген <i>ADD1</i> (rs4961) Аллель Т	0,218	0,240			
Ген <i>CYP11B2</i> (rs1799998) Аллель Т	0,518	0,522	0,03	0,86	0,98 (0,83–1,17)
Ген <i>CYP11B2</i> (rs1799998) Аллель С	0,482	0,478			

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Мы обнаружили, что недоношенные дети достоверно чаще являются носителями аллеля С гена *AGT*. Ген *AGT* кодирует белок ангиотензиноген — сывороточный глобулин, вырабатываемый клетками печени, из которого под действием ренина образуется ангиотензин I [8]. Однако частота носительства этой аллели гена *AGT* была сопоставимой у сравниваемых нами групп детей.

При этом в нашем исследовании выявлено, что у новорожденных с артериальной гипотензией отмечалась статистически значимая более высокая распространенность доминантной (нормальной) аллели С гена *eNOS*. Ген *eNOS* кодирует фермент — синтазу оксида азота, функция которого — выработка оксида азота (NO). Оксид азота — один из наиболее важных биологических медиаторов, который вов-

Таблица 4. Различия по частоте распределения аллелей между группами новорожденных с артериальной гипотонией в зависимости от потребности в допамине

Table 4. Differences in the frequency of distribution of alleles between groups of newborns with arterial hypotension, depending on the need for dopamine

Ген	Генотип	Допамин >48 ч (n=13) пациенты, абс. (%)	Допамин <48 ч (n=10) пациенты, абс. (%)	p (точный тест Фишера)
<i>eNOS</i> rs1549758	ТТ	1 (8,7)	2 (20)	—
	СТ	3 (23,1)	3 (20)	—
	СС	9 (69,2)	5 (50)	0,05

лечен в множество физиологических и патофизиологических процессов. В частности, NO участвует в реализации таких физиологических функций, как расслабление гладкой мускулатуры сосудов, регуляция роста сосудов, передача нервных импульсов, уменьшение слипания тромбоцитов, регуляция тонуса гладких мышц, иммунные реакции, состояние памяти и др. Ингибирование NO-синтазы приводит ко всем органическим последствиям тяжелой и продолжительной артериальной гипертензии, включая атеросклероз и сосудистые органические поражения [8]. Выявленная нами тенденция к менее продолжительному назначению допамина у недоношенных новорожденных с мутантным аллелем Т гена *eNOS* (rs1549758), ассоциированного с низкой активностью фермента синтазы оксида азота, может указывать на вероятность лучшей реакции на введение вазопрессоров у этих детей.

Ранее отмечено наличие резистентности к допамину у новорожденных с артериальной гипотонией, ассоциированной с полиморфизмом генов *ADD1*:1378G>T, *ADRA2A*: –1291C>G, *SLC6A2*: –182 T>C и *ACE*:287bp Ins>Del, служащих предикторами развития артериальной гипертонии у взрослых. Наше исследование не подтвердило эти данные, хотя и выявило подобную взаимосвязь для гена *eNOS* rs1549758.

Кроме того, мы имеем основания предполагать, что гомозиготы по доминантной аллели С (лица, не имеющие наследственной предрасположенности к артериальной гипертензии) могут нуждаться в более длительной терапии вазопрессорами (допамин) при развитии у них артериальной гипотонии. Это подтверждает мнение некоторых авторов, что генетическая предрасположенность к высокому артериальному давлению оказывает лишь умеренное влияние на артериальное давление покоя, но может быть спасительным путем повышения реакция на катехоламиновую терапию в опасных для жизни ситуациях [4]. Недавно W. Göpel и соавт. [3] на большом массиве данных (5580 недоношенных новорожденных) показали, что носительство генов предрасположенности к артериальной гипертензии у взрослых способствует повышению выживаемости у недоношенных новорожденных.

Следует подчеркнуть, что наши данные не дают указаний относительно волеической поддержки

и сроков назначения вазопрессорной терапии. Хотя мы и отметили некоторую пользу генетической предрасположенности к высокому кровяному давлению, неясно, насколько эффективным может быть восстановление артериального давления у недоношенных детей в зависимости от применяемого катехоламина (дофамин, добутамин, норадреналин). Эти важные вопросы могут быть решены только с помощью нового адекватного клинического проспективного рандомизированного исследования.

Кроме того, наша работа имеет несколько ограничений. Благодаря минимальному эффекту каждого полиморфизма, очень сложно протестировать прямое влияние одиночных полиморфизмов на артериальное давление. При оценке сочетанного 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 [9]. В идеале такие исследования будут давать весомый вклад в анализ мониторинга данных артериального давления и таких эндогенных факторов, как уровень кортизола, и экзогенных воздействий, как дозирование катехоламина. Это, как мы надеемся, приведет к идентификации наиболее важных генетических вариантов, которые могут быть использованы для принятия терапевтических решений. Необходимо также помнить, что возможны различия в индивидуальных клинических особенностях развития артериальной гипертензии у пациентов (средовые факторы). Все это требует дальнейшего подтверждения полученных результатов на более крупной популяции больных.

Заключение

Носительство рискованных аллелей генов предрасположенности к артериальной гипертензии у взрослых, не уменьшает риск развития артериальной гипотонии у недоношенных новорожденных.

Недоношенные новорожденные с артериальной гипотонией достоверно чаще являются носителями доминантного аллеля С гена *eNOS* rs1549758 и, возможно, детям с генотипом СС гена *eNOS* rs1549758 может требоваться более длительная вазопрессорная терапия.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Perak A.M., Lancki N., Kuang A., Labarthe D.R., Allen N.B., Shah S.H. HAPO Follow-Up Study Cooperative Research Group. Associations of maternal cardiovascular health in pregnancy with offspring cardiovascular health in early adolescence. *JAMA* 2021; 325(7): 658–668. DOI: 10.1001/jama.2021.0247
2. Руководство по перинатологии. Под ред. Д.О.Иванова. СПб: Информ-Навигатор, 2015; 1216. [Guide to Perinatology. Editor D.O. Ivanov. SPb: Inform-Navigator, 2015; 1216. (in Russ.)]
3. Crump C., Howell E.A., Stroustrup A., McLaughlin M.A., Sundquist J., Sundquist K. Association of Preterm Birth With Risk of Ischemic Heart Disease in Adulthood *JAMA Pediatr* 2020; 76(1): 57–67. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.1327
4. Risnes K., Bilsteen J.F., Brown P., Pulakka A., Andersen A.-M.N., Opdahl 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
5. Göpel W., Mirja M., Rabe H., Borgmann J., Rausch T.K., Faust K. Genetic background of high blood pressure is associated with reduced mortality in premature neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2020; 105: F184–F189. DOI:10.1136/archdischild-2019-317131
6. Faust K., Härtel C., Preuß M., Rabe H., Roll C., Emeis M. Short-term outcome of very-low-birth weight infants with arterial hypotension in the first 24 h of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100: F388–F392. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306483
7. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003; 144. [Petri A., Sabin K. Visual statistics in medicine. M.: GEOTAR-Media, 2003; 144. (in Russ.)]
8. Кребс Дж., Голдшейн Э., Килпатрик С. Гены по Льюину. М.: Лаборатория Знаний, 2020; 920. [Krebs Dzh., Goldshejn E., Kilpatrik S. Genes by Lewin. M.: Laboratoriya Znanij, 2020; 920. (in Russ.)]
9. Muñoz M., Pong-Wong R., Canela-Xandri O., Rawlik K., Chris S., Haley C.S., Tenesa A. Evaluating the contribution of genetics and familial shared environment to common disease using the UK Biobank. *Nat Genet* 2016; 48: 980–983. DOI: 10.1038/ng.3618

Поступила: 11.08.22

Received on: 2022.08.11

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.