



Ассоциации молекулярно-генетических предикторов сахарного диабета 2-го типа с гипергликемией у новорожденных с экстремально низкой массой тела

П. И. МИРОНОВ¹, Н. Н. МИНГАЗОВ², Р. Р. ВАЛИЕВ³, А. У. ЛЕКМАНОВ⁴

¹Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, РФ

²Республиканский клинический перинатальный центр, г. Уфа, РФ

³Башкирский государственный университет, г. Уфа, РФ

⁴НИИ клинической хирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Гипергликемия у недоношенных новорожденных является независимым фактором риска летального исхода, поэтому тестирование уровня глюкозы крови широко используется в практике неонатальных отделений интенсивной терапии.

Цель: оценка частоты носительства ассоциаций аллельных вариантов полиморфных локусов генов предрасположенности к сахарному диабету 2-го типа у новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и гипергликемией.

Методы. Дизайн исследования – проспективное контролируемое одноцентровое нерандомизированное. Изучались образцы геномной ДНК у новорожденных детей с ЭНМТ ($n = 105$). Предварительно сравнивалось распределение частот аллелей исследуемых генов между группой новорожденных с ЭНМТ и популяционной выборкой взрослых (контроль). Затем проводилось сравнение распределения частот аллелей генов в зависимости от наличия гипергликемии у новорожденных с ЭНМТ.

Для анализа выбраны локусы с уже известной ассоциацией с развитием сахарного диабета 2-го типа – *ADRB2* (rs1042713) и (rs1042714), *ADRB3* (rs4994), *GNB3* (rs5443), *PPARA* (rs4253778), *PPARD* (rs2016520), *TCF7L2_IVS3* (rs7903146) и *TCF7L2_IVS4* (rs12255372), *PPARGC1A* (rs8192678), *MTHFR* (rs1801131), *PPARG* (rs1801282), *MTNR1B* (rs10830963), *SIRT1* (rs7069102).

Результаты. У новорожденных с ЭНМТ выявлена более частая встречаемость мутантной аллели А полиморфного локуса rs8192678 в гене *PPARGC1A* и аллели С полиморфного локуса rs4253778 в гене *PPARA* в отличие от популяционной выборки взрослых. Но у новорожденных с ЭНМТ гипергликемия с наиболее высокой степенью вероятности может быть ассоциирована с носительством аллели С rs1801282 гена *PPARG* ($\chi^2 = 18,972, p < 0,001$) и аллели Т rs7903146 в гене *TCF7L2* ($\chi^2 = 11,496, p < 0,001$).

Выводы. Носительство аллели С rs1801282 гена *PPARG* характеризуется наличием сильной сопряженности с гипергликемией у новорожденных с ЭНМТ. Контроль уровня гликемии в условиях отделений неонатальной интенсивной терапии желательно осуществлять с учетом носительства генов предрасположенности к гипергликемии.

Ключевые слова: новорожденные, экстремально низкая масса тела, контроль гипергликемии, гены предрасположенности к гипергликемии

Для цитирования: Миронов П. И., Мингазов Н. Н., Валиев Р. Р., Лекманов А. У. Ассоциации молекулярно-генетических предикторов сахарного диабета 2-го типа с гипергликемией у новорожденных с экстремально низкой массой тела // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 5. – С. 62-68. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-5-62-68

Associations of Molecular Genetic Predictors of Type 2 Diabetes Mellitus with Hyperglycemia in Extremely Low Birth Weight Infants

P. I. MIRONOV¹, N. N. MINGAZOV², R. R. VALIEV³, A. U. LEKMANOV⁴

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

²Republic Clinical Perinatal Center, Ufa, Russia

³Bashkir State University, Ufa, Russia

⁴Research Institute of Children Surgery Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Hyperglycemia in premature newborns is an independent risk factor for death, so blood glucose testing is widely used in the practice of neonatal intensive care units.

Objective: to evaluate the associations of the frequency of carriage of allelic variants of polymorphic loci of genes predisposing to type 2 diabetes mellitus in newborns with extremely low body weight and hyperglycemia.

Methods. The study design is prospective, controlled, single – center, non-randomized. Genomic DNA samples were studied in newborn infants with extremely low body weight (ELBW) ($n = 105$). Previously, we compared the distribution of allele frequencies of the studied genes between a group of newborns with ELBW and a population sample of adults (control). Then, the distribution of allele frequencies of the genes was compared depending on the presence of hyperglycemia in newborns with ELBW. For the analysis, loci with already known association with the development of type 2 diabetes mellitus were selected – *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).

Results. In newborns with ELBW, we found a more frequent occurrence of the mutant allele A of the polymorphic locus rs8192678 in the *PPARGC1A* gene and the allele C of the polymorphic locus rs4253778 in the *PPARA* gene, in contrast to the adult population sample. But in newborns with ELBW, hyperglycemia is most likely associated with the carrier of the allele C rs1801282 of the *PPARG* gene ($\chi^2 = 18.972, p < 0.001$) and the allele T rs7903146 in the *TCF7L2* gene ($\chi^2 = 11.496, p < 0.001$).

Conclusions. The carriage of the allele C rs1801282 of the *PPARG* gene is characterized by the presence of a strong conjugation with hyperglycemia in newborns with extremely low body weight. It is desirable to monitor the level of glycemia in the conditions of neonatal intensive care units, taking into account the carriage of genes predisposing to hyperglycemia.

Key words: newborns, extremely low body weight, hyperglycemia control, genes predisposing to hyperglycemia

For citations: Mironov P.I., Mingazov N.N., Valiev R.R., Lekmanov A.U. Associations of molecular genetic predictors of type 2 diabetes mellitus with hyperglycemia in extremely low birth weight infants. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 5, P. 62-68. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-5-62-68

Для корреспонденции:

Лекманов Андершан Умарович
E-mail: aulek@rambler.ru

Correspondence:

Andershan U. Lekmanov
Email: aulek@rambler.ru

Тестирование уровня глюкозы крови при принятии клинических решений широко используется в практике неонатальных отделений интенсивной терапии [2, 5, 9]. Риск гипергликемии связан с гестационным возрастом и массой тела новорожденного, наиболее часто (до 88%) она наблюдается при экстремально низкой массе тела (ЭНМТ) при рождении [4, 10].

Тяжелая гипергликемия у недоношенных новорожденных является независимым фактором риска летального исхода [4]. Известно, что, наряду с ятрогенией, очень часто повышенный уровень глюкозы плазмы крови у недоношенного новорожденного ассоциирован с наличием внутрижелудочкового кровоизлияния [2]. Хотя это далеко не единственная причина данного состояния. Гипергликемию следует предотвращать у всех новорожденных. У новорожденных уровень глюкозы в крови выше 150 мг/дл (9,0 ммоль/л) определяется как гипергликемия [2]. В то же время не существует установленного уровня глюкозы в крови, который требовал бы медикаментозной коррекции. Имеются работы, сообщающие, что серьезные адверсивные исходы могут развиваться при длительном повышении уровня глюкозы в крови, хотя критические пороговые значения при этом включают значения от 150 до 220 мг/дл [7]. Столь значимый разброс критических пороговых значений уровней глюкозы крови может быть связан как с гетерогенностью популяции больных в неонатальных отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), так и различиями в степени выраженности инсулинрезистентности у них. Поэтому представляется важным раннее выявление новорожденных, входящих в группу риска по развитию гипергликемии.

Известно, что новорожденные с ЭНМТ, в отличие от популяции недоношенных детей, как правило, являются более частыми носителями редких аллельных вариантов генов предрасположенности к сахарному диабету 2-го типа, что может увеличивать риск развития гипергликемии [6, 8]. Однако эти данные требуют дальнейшего подтверждения как для более точного картирования функционально значимых вариантов генов, так и определения валидности этих ассоциаций в реальной клинической практике. Кроме того, идентификация степени распространенности наследственной предрасположенности к гипергликемии способна облегчить выбор тактики инсулинотерапии у больных данного контингента.

Цель работы: оценка частоты носительства ассоциаций аллельных вариантов полиморфных

локусов генов предрасположенности к сахарному диабету 2-го типа у новорожденных с ЭНМТ в зависимости от развития гипергликемии.

Материал и методы

Дизайн исследования – проспективное контролируемое одноцентровое нерандомизированное. Критерии включения – новорожденные с ЭНМТ, гестационный возраст менее 29 недель. Критерии исключения – множественные пороки развития, наличие подтвержденного внутрижелудочкового кровоизлияния, гестационный возраст менее 25 недель. Исследование проводилось на базе неонатального ОРИТ Республиканского клинического перинатального центра Республики Башкортостан, г. Уфа. Изучаемая группа пациентов сформирована в период с 01.03.2019 г. по 26.12.2019 г. ($n = 105$). В качестве контрольной группы использовалась популяционная выборка взрослых из Республики Башкортостан ($n = 100$). Демографическую характеристику исследуемых детей отражает табл. 1.

Таблица 1. Демографические характеристики исследуемых групп детей

Table 1. Demographic characteristics of the studied groups of children

Показатели	ЭНМТ ($n = 105$)
Масса тела, г	874,70 ± 181,86
Рост, см	33,55 ± 3,33
Гестационный возраст, недели	26,79 ± 1,39

Исследование одобрено этическим комитетом ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан (протокол № 7 от 20.03.2019 г.).

Исследование носило двухэтапный характер. На первом этапе работы сравнивалось распределение частот аллелей исследуемых генов между группой новорожденных с ЭНМТ и популяционной выборкой взрослых (контроль). Затем оценивалась частота аллелей этих генов внутри группы новорожденных с ЭНМТ в зависимости от наличия или отсутствия гипергликемии у детей. Наличие гипергликемии у новорожденных идентифицировалось при превышении уровня глюкозы крови 9 ммоль/л (150 мг/дл).

Тактика интенсивной терапии была сопоставимой у всех больных. Стартовая скорость внутривенной инфузии глюкозы у исследуемых пациентов составляла 4–6 мг/кг в 1 мин, что соответствовало скорости эндогенной утилизации глюкозы у ново-

рожденного. При идентификации гипергликемии скорость поступления глюкозы снижали до 4 мг/кг в 1 мин. При сохраняющейся гипергликемии контролировали наличие поступления аминокислот в адекватной дозировке и рассматривали возможность уменьшить скорость внутривенного введения жировой эмульсии. Если гипергликемия персистировала, начинали инфузию инсулина со скоростью 0,05–0,10 Ед/кг в 1 ч одновременно с повышением скорости введения глюкозы до 6 мг/кг в 1 мин. Скорость введения инсулина регулировали каждые 20–30 мин до достижения сыровоточного уровня глюкозы 4,4–8,9 ммоль/л.

Молекулярно-генетические исследования выполнены в Центре молекулярной медицины Башкирского государственного университета, г. Уфа. Забор цельной венозной крови в количестве 1–2 мл осуществляли в пробирку с антикоагулянтом ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота), после чего образцы направлялись в лабораторию. Качество и количество выделенной геномной ДНК исследовались 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. Амплификация ДНК, последующие регистрация и учет результатов полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводились на детектирующем амплификаторе Gene Amp 2700 (Applied Biosystems, США). Все локусы генотипированы методом ПЦР в режиме реального времени в присутствии флуоресцентных зондов по технологии Taqman по протоколу производителя (ООО «Синтол»).

Для анализа ассоциации с развитием метаболического синдрома (избыточная масса тела, гипергликемия) выбраны уже подтвердившие свою значимость в формировании гипергликемии следующие локусы генов: ген бета-2-адренергического рецептора – *ADRB2* (rs1042713) и *ADRB2* (rs1042714), ген бета-3-адренергического рецептора – *ADRB3* (rs4994), ген $\beta 3$ адренергического рецептора, *GNB3* (rs5443), ген рецептора клеточного ядра, активируемые пролифератором пероксисом – *PPARA* (rs4253778), ген белка-рецептора, активируемый пролифераторами пероксисом дельта – *PPARD* (rs2016520), ген Т-клеточного транскрипционного фактора 4 – *TCF7L2_IVS3* (rs7903146) и *TCF7L2_IVS4* (rs12255372), ген коактиватора 1-альфа-рецептора, активируемый пролифераторами пероксисом гамма – *PPARGC1A* (rs8192678), ген метилентетрагидрофолатредуктазы – *MTHFR* (rs1801131), ген гамма-рецептора, активируемый пролифератором пероксисом – *PPARG* (rs1801282), ген гамма-рецептора, активируемый пролифератором пероксисом, ген рецептора мелатонина

1В – *MTNR1B* (rs10830963), ген Сиртуина 1 – *SIRT1* (rs7069102).

Для всех исследованных полиморфных локусов выполнялись условия равновесия Харди – Вайнберга и для случаев, и для контролей. Для подсчета ассоциаций использовали метод хи-квадрат с поправкой на непрерывность Йейтса. Определялись отношение шансов (OR) и С – критерий сопряжения Пирсона для определения степени связи выявленных ассоциаций полиморфных локусов генов. Наследование оценивали с помощью мультипликативной модели.

Результаты

Результаты сравнительного анализа распределения частот аллелей полиморфных локусов генов предрасположенности к метаболическому синдрому среди новорожденных с ЭНМТ и популяционной выборки здоровых взрослых представлены в табл. 2.

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 выявлены статистически значимые различия в распределении частот аллелей ($p = 0,01$) полиморфного локуса rs4253778 в гене *PPARA* между группой новорожденных с ЭНМТ и популяционной выборкой взрослых. Показано, что аллель G и генотип GG (согласно доминантной модели наследования) достоверно реже встречаются среди детей с ЭНМТ, чем в популяционной выборке (76,3% vs 86,6% и 55,1% vs 74,2% соответственно) – $\chi^2 = 6,23$; $p = 0,01$; OR = 0,5; 95%-ный ДИ 0,29–0,87 и $\chi^2 = 7,00$; $p = 0,008$; OR = 0,43; 95%-ный ДИ 0,23–0,81. Аллель C чаще обнаруживалась среди детей с ЭНМТ – $\chi^2 = 6,23$; $p = 0,01$; OR = 2,01; 95%-ный 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 ЭНМТ и группой сравнения. Показано, что аллель G достоверно реже встречается среди детей с ЭНМТ, чем в популяционной выборке взрослых (62,6% vs 73,0%) – $\chi^2 = 4,81$; $p = 0,03$; OR = 0,62; 95%-ный ДИ 0,40–0,95, а аллель A чаще бывает у детей с ЭНМТ, чем в среднем в популяции (37,4 и 27,0%, $\chi^2 = 4,81$; $p = 0,03$; OR = 1,61; 95%-ный ДИ 1,05–2,48).

Данные сравнительного исследования распространенности частот аллелей полиморфных локусов генов предрасположенности к метаболическому синдрому у исследуемых новорожденных с ЭНМТ в зависимости от формирования гипергликемии приведены в табл. 3.

При анализе полученных результатов обращает на себя внимание тот факт, что эти две когорты

Таблица 2. Сравнительный анализ распределения частот аллелей полиморфных локусов генов предрасположенности к метаболическому синдрому у исследуемых новорожденных с экстремально низкой массой тела

Table 2. Comparative analysis of allele frequency distributions of polymorphic loci of genes predisposing to metabolic syndrome in the studied newborns with extremely low body weight

Аллели	Пациенты	Контрольная группа	χ^2	p	OR	
	$n = 105$	$n = 99$			знач.	95%-ный ДИ
Аллель <i>A rs1042713</i> в гене <i>ADRB2</i>	0.437	0.429	0,02	0,88	1,03	0,69–1,54
Аллель <i>G rs1042713</i> в гене <i>ADRB2</i>	0.563	0.571			0,97	0,65–1,45
Аллель <i>C rs1042714</i> в гене <i>ADRB2</i>	0.622	0.616	0,02	0,9	1,03	0,68–1,55
Аллель <i>G rs1042714</i> в гене <i>ADRB2</i>	0.378	0.384			0,97	0,65–1,47
Аллель <i>T rs4994</i> в гене <i>ADRB3</i>	0.837	0.875	1,52	0,22	0,73	0,45–1,20
Аллель <i>C rs4994</i> в гене <i>ADRB3</i>	0.163	0.125			1,37	0,83–2,25
Аллель <i>T rs5443</i> в гене <i>GNB3</i>	0.340	0.290	1,14	0,29	1,26	0,82–1,94
Аллель <i>C rs5443</i> в гене <i>GNB3</i>	0.660	0.710			0,79	0,52–1,22
Аллель <i>G rs4253778</i> в гене <i>PPARA</i>	0.763	0.866	6,23	0,01*	0,50	0,29–0,87
Аллель <i>C rs4253778</i> в гене <i>PPARA</i>	0.237	0.134			2,01	1,15–3,50
Аллель <i>A rs2016520</i> в гене <i>PPARD</i>	0.858	0.821	0,95	0,33	1,31	0,76–2,27
Аллель <i>G rs2016520</i> в гене <i>PPARD</i>	0.142	0.179			0,76	0,44–1,32
Аллель <i>C rs7903146</i> в гене <i>TCF7L2</i>	0.805	0.788	0,16	0,69	1,11	0,67–1,84
Аллель <i>T rs7903146</i> в гене <i>TCF7L2</i>	0.195	0.212			0,90	0,54–1,50
Аллель <i>G rs12255372</i> в гене <i>TCF7L2</i>	0.800	0.832	0,64	0,42	0,81	0,48–1,36
Аллель <i>T rs12255372</i> в гене <i>TCF7L2</i>	0.200	0.168			1,23	0,74–2,07
Аллель <i>G rs8192678</i> в гене <i>PPARGC1A</i>	0.626	0.730	4,81	0,03*	0,62	0,40–0,95
Аллель <i>A rs8192678</i> в гене <i>PPARGC1A</i>	0.374	0.270			1,61	1,05–2,48
Аллель <i>A rs1801131</i> в гене <i>MTHFR</i>	0.632	0.655	0,23	0,63	0,90	0,60–1,37
Аллель <i>C rs1801131</i> в гене <i>MTHFR</i>	0.368	0.345			1,11	0,73–1,68
Аллель <i>C rs1801282</i> в гене <i>PPARG</i>	0.796	0.813	0,19	0,67	0,90	0,54–1,48
Аллель <i>G rs1801282</i> в гене <i>PPARG</i>	0.204	0.187			1,12	0,67–1,85
Аллель <i>C rs10830963</i> в гене <i>MTNR1B</i>	0.671	0.670	0,00	0,98	1,00	0,70–1,44
Аллель <i>G rs10830963</i> в гене <i>MTNR1B</i>	0.329	0.330			1,00	0,69–1,43
Аллель <i>C rs7069102</i> в гене <i>SIRT1</i>	0.458	0.413	1,00	0,32	1,20	0,84–1,71
Аллель <i>G rs7069102</i> в гене <i>SIRT1</i>	0.542	0.587			0,83	0,58–1,19

больных не отличались по частоте встречаемости аллелей генов *PPARA* и *PPARGC1A*. Хотя ранее нами установлено наличие достоверных различий по распределению аллелей этих генов между новорожденными с ЭНМТ и здоровыми взрослыми.

Также нами не установлено статистически значимых различий ($p > 0,05$) при сравнении распределения частот аллелей полиморфного локуса *rs1042714* гена *ADRB2*, *rs4994* гена *ADRB3*, *rs2016520* в гене *PPARD*, *rs12255372* в гене *TCF7L2*, *rs1801131* в гене *MTHFR*, *rs10830963* в гене *MTNR1B* и *rs7069102* в гене *SIRT1* между новорожденными с гипергликемией и без нее. В то же время мы выявили наличие достоверно более высокой частоты встречаемости ряда мутантных аллелей исследуемых генов (аллель *C rs5443* в гене *GNB3*, аллель *C rs7903146* в гене *TCF7L2*, аллель *C rs1801282* в гене *PPARG*). Причем носительство аллели *C rs1801282* гена *PPARG* характеризуется наличием относительно сильной сопряженности между носительством гена и гипергликемией у новорожденных с ЭНМТ (критерий С Пирсона = 0,420). Для двух остальных вариантов

аллелей отмеченных ранее генов выявляется лишь умеренная связь между данными событиями.

Обсуждение

Наша работа указывает на тот факт, что, наряду с уже известной парадигмой целесообразности неонатального диагностического поиска ранних маркеров метаболического синдрома, некоторые аллели генов предрасположенности к инсулинрезистентности у взрослых могут быть связаны также и с развитием гипергликемии у новорожденных, находящихся в критическом состоянии. Например, ряд независимых исследований в Англии, США и Швеции показал, что у рожденных с низкой массой (≤ 2500 г) распространенность сахарного диабета 2-го типа и нарушения толерантности к глюкозе в 3 раза выше в сравнении с теми, кто имел массу при рождении 3 400–3 800 г [6, 7].

Нами выявлено, что новорожденные с ЭНМТ достоверно чаще являются носителями аллели *A* полиморфного локуса *rs8192678* в гене *PPARGC1A*,

Таблица 3. Сравнительный анализ распределения частот аллелей генов предрасположенности к метаболическому синдрому новорожденных с экстремально низкой массой тела в зависимости от наличия гипергликемии

Table 3. Comparative analysis of allele frequency distribution of predisposition genes for metabolic syndrome in newborns with extremely low body weight depending on the presence of hyperglycemia

Аллели	Гипергликемия -	Гипергликемия +	χ^2	<i>p</i>	С (критерий сопряженности Пирсона)
	<i>n</i> = 89	<i>n</i> = 16			
Аллель <i>A</i> rs1042713 в гене <i>ADRB2</i>	0.489	0.375	0,370	0,543	0,086 (несущественная связь)
Аллель <i>G</i> rs1042713 в гене <i>ADRB2</i>	0.511	0.625			
Аллель <i>C</i> rs1042714 в гене <i>ADRB2</i>	0.681	0.563	0,003	0,943	0,031 (несущественная связь)
Аллель <i>G</i> rs1042714 в гене <i>ADRB2</i>	0.319	0.437			
Аллель <i>T</i> rs4994 в гене <i>ADRB3</i>	0.779	0.906	1,332	0,081	0,144 (слабая связь)
Аллель <i>C</i> rs4994 в гене <i>ADRB3</i>	0.221	0.094			
Аллель <i>T</i> rs5443 в гене <i>GNB3</i>	0.493	0.187	3,999	0,046	0,217 (средняя связь)
Аллель <i>C</i> rs5443 в гене <i>GNB3</i>	0.507	0.813			
Аллель <i>G</i> rs4253778 в гене <i>PPARA</i>	0.776	0.750	0,010	0,920	0,022 (несущественная связь)
Аллель <i>C</i> rs4253778 в гене <i>PPARA</i>	0.234	0.250			
Аллель <i>A</i> rs2016520 в гене <i>PPARD</i>	0.818	0.906	0,646	0,422	0,114 (несущественная связь)
Аллель <i>G</i> rs2016520 в гене <i>PPARD</i>	0.182	0.094			
Аллель <i>C</i> rs7903146 в гене <i>TCF7L2</i>	0.941	0.656	11,496	< 0,001	0,350 (средняя связь)
Аллель <i>T</i> rs7903146 в гене <i>TCF7L2</i>	0.059	0.344			
Аллель <i>G</i> rs12255372 в гене <i>TCF7L2</i>	0.881	0.719	2,247	0,120	0,186 (слабая связь)
Аллель <i>T</i> rs12255372 в гене <i>TCF7L2</i>	0.119	0.281			
Аллель <i>G</i> rs8192678 в гене <i>PPARGC1A</i>	0.596	0.656	0,003	0,956	0,022 (несущественная связь)
Аллель <i>A</i> rs8192678 в гене <i>PPARGC1A</i>	0.404	0.344			
Аллель <i>A</i> rs1801131 в гене <i>MTHFR</i>	0.632	0.655	0,062	0,804	0,030 (несущественная связь)
Аллель <i>C</i> rs1801131 в гене <i>MTHFR</i>	0.368	0.345			
Аллель <i>C</i> rs1801282 в гене <i>PPARG</i>	0.898	0.594	18,972	< 0,001	0,420 (сильная связь)
Аллель <i>G</i> rs1801282 в гене <i>PPARG</i>	0.112	0.406			
Аллель <i>C</i> rs10830963 в гене <i>MTNR1B</i>	0.811	0.844	0,098	0,755	0,003 (несущественная связь)
Аллель <i>G</i> rs10830963 в гене <i>MTNR1B</i>	0.289	0.256			
Аллель <i>C</i> rs7069102 в гене <i>SIRT1</i>	0.452	0.471	0,054	0,817	0,047 (несущественная связь)
Аллель <i>G</i> rs7069102 в гене <i>SIRT1</i>	0.548	0.529			

ответственного за выработку белка – коактиватора 1-альфа-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом гамма. Он участвует в дифференцировке клеток, в метаболизме мышечных тканей и в обмене жиров и углеводов [1]. Кроме того, у новорожденных с ЭНМТ достоверно чаще выявлялось носительство аллели *C* полиморфного локуса rs4253778 в гене *PPARA*. Рецептор PPAR α – один из подтипов рецепторов клеточного ядра, активируемый пролифератором пероксисом (Peroxisome Proliferator Activated Receptor PPAR), который регулирует метаболизм липидов в печени и скелетных мышцах, а также гомеостаз глюкозы [1].

Кроме того, нами установлено, что развитие гипергликемии у недоношенных с ЭНМТ в условиях отделения интенсивной терапии с высокой степенью вероятности может быть связано с носительством аллели *C* rs1801282 гена *PPARG*. Ген *PPARG* принимает участие в подавлении продукции провоспалительных цитокинов и повышении восприимчивости тканей к инсулину, а в печени и скелетных мышцах – в метаболизме глюкозы и липидов. Мутантная аллель *C* провоцирует развитие

инсулинрезистентности [1]. Полученные результаты также свидетельствуют только лишь об умеренной взаимосвязи мутантных аллелей генов *GNB3* и *TCF7L2* с неонатальной гипергликемией. Считается, что аллель *C* гена *GNB3* связана с усилением пролиферации жировых клеток со снижением активации липолиза и последующей вторичной инсулинрезистентностью, а продукт гена *TCF7L2* может нарушать способность панкреатических островков продуцировать инсулин в ответ на стимуляцию инсулинотропным интестинальным гормоном ГПП-1 или глюкозой [1].

Представленные в нашей работе результаты свидетельствуют о том, что формирование гипергликемии у пациентов неонатального отделения интенсивной терапии зависит не только от факторов внешней среды и тактики интенсивной терапии, но и от особенностей генотипа пациента. Кроме того, наши данные позволяют предполагать, что генетическая предрасположенность к нарушению толерантности к глюкозе оказывает незначительное влияние на уровень гликемии при относительно стабильном состоянии новорожденного с ЭНМТ, но

может быть реализована в условиях неонатальной интенсивной терапии, тем более что выбор режима контроля гликемии в педиатрической и неонатальной интенсивной терапии пока еще является предметом дискуссии [3, 11]. Вполне возможно, что более эффективная тактика коррекции уровня глюкозы крови в практике неонатальных отделений интенсивной терапии может быть связана с внедрением принципов персонализированной медицины (в частности, с оценкой носительства новорожденным мутантных аллелей генов предрасположенности к гипергликемии).

Относительно небольшое количество пациентов, одноцентровый дизайн и отсутствие рандомизации методологически ограничивают выводы нашего исследования. Кроме того, анализ ассоциаций полигенных заболеваний с сочетанной встречаемостью аллелей различных генов остается относительно неразработанным направлением генетических исследований. Во многом это связано с тем, что увеличение числа рассматриваемых генов ведет к экспоненциальному росту числа сочетаний их аллельных вариантов, что делает анализ стандартными методами перебора практически невозможным. Поэтому рас-

ширенное тестирование генома может выявить варианты неопределенной значимости, которые, хотя и не являются распространенными в общей популяции, но существует определенная связь с болезнью [9].

Еще одним ограничением результатов нашего исследования является тот факт, что оно было одномоментным, а не лонгитудинальным, и значимость выделенных нами факторов риска развития неонатальной гипергликемии остается пока относительно неопределенной.

Выводы

1. Развитие неонатальной гипергликемии может быть связано с носительством мутантных аллелей генов предрасположенности к метаболическому синдрому взрослых.
2. Носительство аллели *C rs1801282* гена *PPARG* характеризуется наличием сильной сопряженности с гипергликемией у новорожденных с ЭНМТ.
3. У новорожденного с ЭНМТ режим контроля уровня гликемии в ОРИТ желательнее осуществлять с учетом носительства генов предрасположенности к гипергликемии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кребс Дж., Голдштейн Э., Килпатрик С. Гены по Льюису. - М.: Лаборатория Знаний, 2020. - 920 с.
2. Руководство по перинатологии / под ред. Иванова Д. О. - СПб.: Информ-Навигатор, 2015. - 1216 с.
3. Agus M., Wypij D., Hirshberg V. M. et al. Tight glycemic control in critically ill children // *New Engl. J. Med.* - 2017. - Vol. 376. - P. e48 341. doi: 10.1056/NEJMc1703642.
4. Hays S. P., Smith E. O., Sunehag A. L. Hyperglycemia is a risk factor for early death and morbidity in extremely low birth-weight infants // *Pediatrics.* - 2006. - Vol. 118, № 5. - P. 1811-1818. doi: 10.1542/peds.2006-0628.
5. Katsanis S. H., Katsanis N. Molecular genetic testing and the future of clinical genomics // *Nat. Rev. Genet.* - 2013. - Vol. 14. - P. 415-426. doi: 10.1038/nrg3493.
6. Longas A. F., Labarta J. I., Mayayo E. Children born small for gestational age: multidisciplinary approach // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* - 2009. - Vol. 6, № 3. - P. 324-325. PMID:19404229.
7. Morgan C. The potential risks and benefits of insulin treatment in hyperglycaemic preterm neonates // *Early Hum. Dev.* - 2015. - Vol. 91. - P. 655-659. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2015.08.011.
8. Nobili V., Alisi A., Panera N. Low birth and catch up growth associated with metabolic syndrome: a ten year systematic review // *Aqostoni Pediatr. Endocrinol. Rev.* - 2008. - Vol. 6, № 2. - P. 241-247. PMID: 19202511.
9. Ogilvy-Stuart A. L., Beardsall K. Management of hyperglycaemia in the preterm infant // *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed.* - 2010. - Vol. 95, № 2. - P. F126-F131. doi: 10.1136/adc.2008.154716.
10. Ramel S., Rao R. Hyperglycemia in extremely preterm infants // *Neoreviews.* - 2020. - Vol. 21, № 2. - P. e89-e97. doi: 10.1542/neo.21-2-e89.
11. Weiss S. L., Peters M. J., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children // *Pediatr. Crit. Care Med.* - 2020. - Vol. 21, № 2. - P. e52-e106. doi: 10.1097/PCC.0000000000002198.

REFERENCES

1. Krebs J., Goldstein E., Kilpatrick S. Geny по Lyuisu. (Russ. Ed.: Krebs J., Goldstein E., Kilpatrick S. Lewin's Genes X). Moscow, *Laboratoriya Znaniy Publ.*, 2020, 920 p.
2. *Rukovodstvo po perinatologii*. [Perinatal medicine guidelines]. D.O. Ivanov, eds., St. Petersburg, Inform-Navigator Publ., 2015, 1216 p.
3. Agus M., Wypij D., Hirshberg V.M. et al. Tight glycemic control in critically ill children. *New Engl. J. Med.*, 2017, vol. 376, pp. e48 341. doi: 10.1056/NEJMc1703642.
4. Hays S.P., Smith E.O., Sunehag A.L. Hyperglycemia is a risk factor for early death and morbidity in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics*, 2006, vol. 118, no. 5, pp. 1811-1818. doi: 10.1542/peds.2006-0628.
5. Katsanis S.H., Katsanis N. Molecular genetic testing and the future of clinical genomics. *Nat. Rev. Genet.*, 2013, vol. 14, pp. 415-426. doi: 10.1038/nrg3493.
6. Longas A.F., Labarta J.I., Mayayo E. Children born small for gestational age: multidisciplinary approach. *Pediatr. Endocrinol. Rev.*, 2009, vol. 6, no. 3, pp. 324-325. PMID:19404229.
7. Morgan C. The potential risks and benefits of insulin treatment in hyperglycaemic preterm neonates. *Early Hum. Dev.*, 2015, vol. 91, pp. 655-659. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2015.08.011.
8. Nobili V., Alisi A., Panera N. Low birth and catch up growth associated with metabolic syndrome: a ten year systematic review. *Aqostoni Pediatr. Endocrinol. Rev.*, 2008, vol. 6, no. 2, pp. 241-247. PMID: 19202511.
9. Ogilvy-Stuart A.L., Beardsall K. Management of hyperglycaemia in the preterm infant. *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed.*, 2010, vol. 95, no. 2, pp. F126-F131. doi: 10.1136/adc.2008.154716.
10. Ramel S., Rao R. Hyperglycemia in extremely preterm infants. *Neoreviews*, 2020, vol. 21, no. 2, pp. e89-e97. doi: 10.1542/neo.21-2-e89.
11. Weiss S.L., Peters M.J., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2020, vol. 21, no. 2, pp. e52-e106. doi: 10.1097/PCC.0000000000002198.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Миронов Петр Иванович

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
 доктор медицинских наук, профессор кафедры
 анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО.
 450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.
 E-mail: mironovpi@mail.ru
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9016-9461>

Мингазов Назир Насильевич

ГБУЗ «Республиканский клинический перинатальный
 центр» МЗ РБ,
 главный врач.
 450083, г. Уфа, ул. Авроры, д. 16.
 E-mail: nazir_min@mail.ru
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6334-8966>

Валиев Руслан Радисович

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет»,
 кандидат биологических наук, доцент,
 заведующий лабораторией ПЦР-анализа.
 450076, Республика Башкортостан,
 г. Уфа, ул. Заки Валиди, д. 32.
 E-mail: ruslan_valiev@mail.ru
 ORCID: 0000-0002-7117-2315

Лекманов Андершан Умарович

ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова»,
 доктор медицинских наук, профессор, главный научный
 сотрудник отдела хирургии детского возраста
 НИИ клинической хирургии.
 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6.
 E-mail: aulek@rambler.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0798-1625>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Petr I. Mironov

Bashkir State Medical University,
 Doctor of Medical Sciences,
 Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department
 with Professional Development Training.
 3, Lenina St., Ufa, 450000.
 Email: mironovpi@mail.ru
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9016-9461>

Nazir N. Mingazov

Republic Clinical Perinatal Center,
 Ministry of Health of the Bashkiria Republic
 Head Physician.
 16, Aurory St., Ufa, 450083.
 Email: nazir_min@mail.ru
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6334-8966>

Ruslan R. Valiev

Bashkir State University,
 Candidate of Biological Sciences,
 Associate Professor,
 Head of PCR Laboratory.
 32, Zaki Validi St., Ufa, Bashkortostan Republic, 450076.
 Email: ruslan_valiev@mail.ru
 ORCID: 0000-0002-7117-2315

Andershan U. Lekmanov

Pirogov Russian National Research Medical University,
 Doctor of Medical Sciences, Professor,
 Chief Researcher of Pediatric Surgery Department,
 Clinical Surgery Research Institute.
 1, p. 6, Ostrovityanova str., Moscow, 117997.
 Email: aulek@rambler.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0798-1625>