

DOI: 10.34921/amj.2026.2.003

YENİDOĞULMUŞLARDA HİPOKSİK-İŞEMİK ENSEFALOPATİYA İLƏ ANGİOTENZİNOGEN GENİNİN c.629C>T GEN POLİMORFİZMİNİN ƏLAQƏSİ

A.G.Bağirova

Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyinin Elmi-Tədqiqat Mamalıq və
Ginekologiya İnstitutu, Bakı, Azərbaycan

Müxtəlif hestasiya yaşlarında doğulan yenidoğulmuş körpələrdə AGT c.629C>T (rs2067853) polimorfik variantının genotip paylanması təhlil edilmiş və onların erkən neonatal nəticələrlə mümkün əlaqəsi qiymətləndirilmişdir. Tədqiqata hestasiya müddəti orta hesabla $34,2 \pm 4,03$ həftə olan hipoksik-ışemik ensefalopatiyalı 46 yenidoğulmuş körpə cəlb edilmişdir. Yenidoğulmuşların əksəriyyəti (58,7%) vaxtından əvvəl (23-36 həftə), o cümlədən bir qədər gec dövrdə vaxtından əvvəl (34-36 həftə) — 21,7% və vaxtından xeyli əvvəl (28-31 həftə) — 17,5% doğulanlar olmuşdur. Son dərəcə vaxtından əvvəl (< 28 həftə) doğulmuş körpələrə daha az rast gəlinmişdir — 6,5%. Vaxtında doğulmuş körpələr (37-39 həftə) 41,3% təşkil etmişdir. CC-mutasiasının homozigot variantının prevalentliyi müəyyən edilmişdir ki, bu da vaxtından əvvəl doğulmuş körpələr arasında xeyli yüksək tezliklə müşahidə edilmişdir. Bu variantın olması ölüm də daxil olmaqla mənfi nəticələrin artması ilə əlaqələndirilə bilər ki, bu da aşağı hestasiya yaşına çatmış körpələrdə damar adaptasiyasının və hemodinamik sabitliyin pozulması ilə əlaqədardır. Alınmış nəticələr AGT c.629C>T polimorfizminin neonatal dövrdə damar tonusunu və adaptasiyasını tənzimləyən mexanizmlərdə iştirakının mümkün olduğunu təsdiqləyir.

Açar sözlər: yenidoğulmuşlar, hipoksik-ışemik ensefalopatiya, hamiləlik yaşı, polimorfizm, angiotenzinogen (AGT) geni

Ключевые слова: новорожденные, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, гестационный возраст, полиморфизм, ген ангиотензиногена (AGT)

Keywords: newborns, hypoxic-ischemic encephalopathy, gestational age, polymorphism, angiotensinogen (AGT) gene

АССОЦИАЦИЯ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНА АНГИОТЕНЗИНОГЕНА c.629C>T У НОВОРОЖДЁННЫХ

A.Г.Багирова

Научно-Исследовательский Институт Акушерства и Гинекологии Министерства
Здравоохранения Азербайджанской Республики, Баку, Азербайджан

Проанализировано распределение генотипов полиморфного варианта ангиотензиногена (AGT) c.629C>T (rs2067853) у новорождённых различного гестационного возраста и оценена их возможная связь с исходами раннего неонатального периода. Обследовано 46 новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией различного гестационного возраста, средний возраст $34,2 \pm 4,03$ недель. Большинство новорождённых (58,7%) относилось к категории недоношенных (23-36 недель), среди которых основную часть составляли поздно недоношенные (34-36 недель) — 21,7%, и очень недоношенные (28-31 неделя) — 17,5%. Крайне недоношенные (< 28 недель) встречались реже — 6,5%. Доношенные дети (37-39 недель) составили 41,3%. Установлено преобладание мутантного гомозиготного варианта CC, частота которого значительно выше среди недоношенных новорождённых. Носительство данного варианта ассоциировалось с повышенной частотой неблагоприятных исходов, включая летальные случаи, что может указывать на его роль в нарушении сосудистой адаптации и гемодинамической устойчивости у детей с низким гестационным возрастом. Полученные результаты подтверждают возможное участие полиморфизма AGT c.629C>T в механизмах регуляции сосудистого тонуса и адаптации в неонатальном периоде.

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) остаётся одной из наиболее значимых причин неонатальной смертности и инвалидизации детей во всём мире. По оценкам ВОЗ, ежегодно около 3 миллионов новорождённых страдают от перинатальной асфиксии, приводящей к развитию ГИЭ. Это состояние является ведущей причиной хронических неврологических нарушений, включая детский церебральный паралич, эпилепсию и когнитивные расстройства [1, 2].

Генетические факторы долгое время считались значимым фактором развития и прогрессирования ГИЭ, которая и является предметом данного исследования. Однако особый интерес представляет то, как определённые генетические варианты могут быть связаны с её развитием. Иногда единственное изменение генетического кода может оказать значительное влияние на здоровье человека [3].

За последнее десятилетие было проведено несколько исследований, посвященных изучению возможного наличия генетического компонента ГИЭ, влияющего на предрасположенность к гипоксически-ишемическому поражению или его исходы [3]. Одним из таких генов является ген ангиотензиногена (AGT), который играет ключевую роль в регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), участвующей в контроле сосудистого тонуса, водно-солевого обмена и воспалительных реакций [4].

Полиморфизмы гена AGT могут изменять экспрессию или активность его продукта — ангиотензиногена, что, в свою очередь, влияет на процессы сосудистой регуляции и тканевой перфузии. Полиморфизм *с.629С>Т (rs2067853) представляет собой замену цитозина (С) на тимин (Т) в 629 позиции последовательности ДНК. Изменение нуклеотида способно модифицировать уровень экспрессии гена и, как следствие, увеличить концентрацию ангиотензиногена в плазме крови [5]. Изучение данного генетического варианта у новорождённых с ГИЭ может внести вклад в понимание генетических механизмов обуславливающих повышенную восприимчивость головного мозга к гипоксическому повреждению.

Цель исследования – изучить распределение вариантов полиморфизма *с.629С>Т

(rs2067853) гена ангиотензиногена (AGT) у новорождённых с гипоксически-ишемической энцефалопатией.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 46 новорождённых с клинически и инструментально подтверждённым диагнозом ГИЭ, находившихся на лечении в неонатальном отделении.

Критерии включения:

- новорождённые с различным гестационным возрастом; наличие клинических признаков гипоксически-ишемического поражения ЦНС;
- отсутствие врождённых пороков развития.

У родителей новорожденных детей получено письменное согласие на участие в исследовании и публикацию результатов. У всех участников исследования собраны общие клинические данные и анамнеза. Материалом исследования была цельная венозная кровь. Определение полиморфизма *AGT с.629С>Т (rs2067853) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом продуктов амплификации. Проведена оценка частоты встречаемости генотипов (СС, СТ, ТТ).

Статистический анализ данных выполняли с использованием пакетов Microsoft Excel и SPSS v.22. Частоты генотипов представлены в процентах от общего числа обследованных.

Результаты исследования. Материал новорожденных были в возрасте от 29 до 50 лет, средний возраст 28,96±6,85 лет. Наибольшую долю составили женщины молодого возраста – группа 20-30 лет.

Анализ полученных данных показывает, что течение пренатального периода у большинства обследованных женщин характеризовалось высокой частотой осложнений. Наиболее частыми осложнениями были анемия (35,7%) и гестационная гипертензия (14,3%). Среди других осложнений отмечались преэклампсия (7,1%), осложнённый акушерский анамнез (11,9%), риск преждевременных родов (11,9%) и беременность после ЭКО (11,9%). Реже встречались такие состояния, как внутриутробная задержка развития плода (4,8%), ожирение (4,8%), инфекционно-воспалительные заболевания (кольпит, цистит, ОРВИ — по 2,4%) и единичные случаи ретроплацентарной гематомы, истмико-цервикальной недостаточности, эндометриозной кисты яичника и беременности двойней. Следует отметить, что одно осложнение встречалось в 35,7% случаев (n=15).

Гестационный возраст новорождённых

варьировал от 23 до 39 недель, в среднем $34,2 \pm 4,03$ недель. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения [6], новорождённые были распределены по группам гестационного возраста, преобладающее число новорождённых (58,7%) относилось к категории недоношенных (23–36 недель), среди которых основную часть составляли поздно недоношенные (34–36 недель) — 21,7%, и очень недоношенные (28–31 неделя) — 17,5%. Крайне недоношенные (< 28 недель) встречались реже — 6,5%.

Доношенные дети (37–39 недель) составили 41,3%, что указывает на относительно высокую частоту преждевременных родов в исследуемой группе. Подобное распределение может быть связано с влиянием сопутствующих факторов риска, включая соматические заболевания матери, осложнения беременности и акушерскую патологию.

Среди новорожденных преобладали девочки — 28 (60,9%), мальчиков было 18 (39,1%). Интересно, что в группе крайне недоношенных (<28 недель) все трое детей были мальчиками. В группе очень недоношенных (28–31 нед.) большинство составляли девочки (6 из 8), тогда как среди поздно недоношенных (34–36 нед.) чаще встречались мальчики (6 из 10). Среди доношенных (37–39 нед.) детей преобладали девочки (15 из 19).

Наиболее выраженные и достоверные различия ($p < 0,001$) отмечались в оценке состояния при поступлении: тяжёлое состояние регистрировалось у 88,9% недо-

ношенных против 5,3% доношенных, тогда как удовлетворительное состояние наблюдалось преимущественно среди доношенных (78,9% против 3,7%). Эти различия имеют высокую клиническую значимость, несмотря на статистическую нейтральность по другим показателям.

Состояние новорождённых при выписке различалось более существенно. Среди недоношенных детей доля выздоровевших составила 48,1%, а удовлетворительное состояние при выписке отмечено у 14,8% новорождённых. В то же время у 37% недоношенных имел место летальный исход, тогда как в группе доношенных случаев смертности не зарегистрировано ($p = 0,003$). В группе доношенных новорождённых преобладали дети, выписанные в удовлетворительном состоянии (47,4%, $p = 0,02$), что отражает достоверно более благоприятные исходы по сравнению с недоношенными. Таким образом, недоношенность являлась значимым фактором неблагоприятного неонатального исхода.

Преобладал мутантный вариант СС, в то время как гетерозиготный вариант СТ и, особенно, гомозиготный вариант ТТ встречались реже. Носительство мутантного генотипа СС определялось у 14 (51,9%) новорожденных, гетерозиготного генотипа СТ — у 12 (44,4%) и гомозиготного генотипа ТТ — у 1 (3,7%) недоношенного новорожденного. Из 14 носителей мутантного генотипа СС 2 новорожденных были крайне недоношенными, 4 — очень недоношенными, 3 — умеренно недоношенными и 5 новорожденных поздно недоношенными (рисунок).

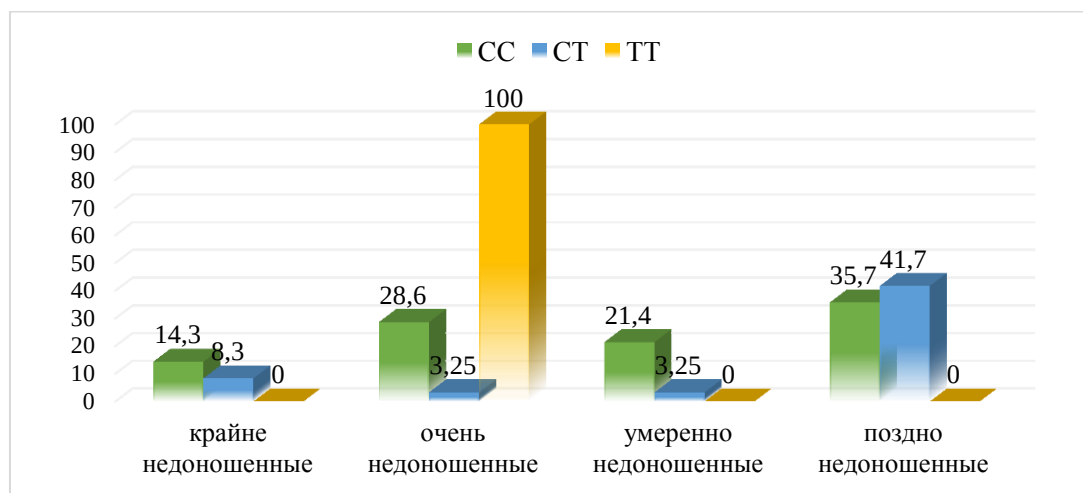


Рис. Частота генотипов гена AGT среди недоношенных новорожденных в зависимости от категории недоношенности (%).

Из 12 носителей гетерозиготного генотипа СТ 1 новорожденный был крайне недоношенный, 3 – очень и умеренно недоношенными соответственно, и 5 – поздно недоношенными. Гомозиготный генотип ТТ выявлен только у очень недоношенного новорожденного.

Полученные результаты могут указывать на возможную роль мутантного носительства в модуляции сосудистого тонуса и адаптации новорождённого в раннем неонатальном периоде. Они также демонстрируют тесную зависимость между гестационным возрастом, способом родоразрешения, генотипом гена AGT и исходами раннего неонатального периода. Высокая частота кесарева сечения у недоношенных женщин отражает клиническую необходимость профилактики гипоксии и родовой травмы, однако не исключает риск неблагоприятных исходов. Отсутствие летальных случаев среди доношенных подчёркивает решающее значение зрелости плода и своевременного родоразрешения. Преобладание мутантного генотипа СС среди умерших новорождённых предполагает участие генетических факторов в формировании сосудистых реакций и адаптационных возможностей организма в раннем постнатальном периоде.

Обсуждение. Большинство обследованных пациенток находились в репродуктивно активном возрасте. Наиболее распространёнными осложнениями были анемия (35,7%) и гестационная гипертензия (14,3%), что соответствует общим тенденциям, описанным в современной акушерской литературе. По данным многоцентровых исследований, частота анемии у беременных колеблется от 30 до 40%, а гестационная гипертензия встречается примерно у 10-15% женщин, особенно в группах риска [6-8].

Полученные данные согласуются с результатами аналогичных исследований, где суммарная частота осложнённого течения беременности достигает 85-90%, что подтверждает необходимость раннего скрининга и профилактики осложнений во время беременности [9-11].

Полученные результаты показали, что среди обследованных новорождённых преобладал мутантный генотип СС гена ангиотензиногена (AGT с.629C>T,

rs2067853), особенно в группе недоношенных детей. Гетерозиготный вариант СТ и гомозиготный ТТ встречались значительно реже. При этом именно носительство генотипа СС чаще ассоциировалось с тяжёлым течением раннего неонатального периода и летальными исходами. Эти данные свидетельствуют о возможной патогенетической роли данного полиморфизма в нарушении адаптации новорождённого.

Выявленное в нашем исследовании преобладание мутантного генотипа СС среди недоношенных новорождённых и особенно среди умерших подтверждает предположение о его возможном неблагоприятном влиянии на сосудистую и метаболическую адаптацию. Подобные данные ранее получены и другими исследователями, отмечавшими связь полиморфизмов гена AGT, включая rs2067853, с риском гипоксии, преждевременных родов и нарушений внутриутробного роста [4,12].

Таким образом, результаты нашего исследования согласуются с литературными данными о роли генетических вариантов AGT в формировании сосудистых реакций, регуляции артериального давления и перфузии органов в перинатальном периоде. Вероятно, носительство мутантного генотипа СС гена AGT с.629C>T (rs2067853) ассоциировано с более выраженными нарушениями гемодинамической адаптации у недоношенных детей, что определяет высокий риск неблагоприятных исходов.

Заключение. Проведённое исследование показало, что носительство мутантного генотипа СС гена ангиотензиногена (AGT с.629C>T, rs2067853) преобладает среди недоношенных новорождённых и ассоциируется с повышенным риском неблагоприятных исходов раннего неонатального периода. Наибольшая частота летальных исходов наблюдалась у крайне и очень недоношенных детей с данным генотипом. Установленные закономерности позволяют предположить, что вариант с.629C>T гена AGT оказывает влияние на уровень экспрессии ангиотензиногена и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, способствуя вазоконстрикции и нарушению перфузии тканей в условиях гипоксии. Это может быть одним из ключевых факторов,

определяющих тяжесть постнатальной адаптации у недоношенных новорожденных. Отсутствие летальных исходов среди доношенных детей подчеркивает важность зрелости сосудистой регуляции и адекватного функционирования компенсаторных механизмов при рождении. Несмотря на использование кесарева сечения как метода профилактики гипоксии, генетические факторы, в том числе полиморфизм AGT c.629C>T, сохраняют существенное влияние на исходы неонатального периода.

Таким образом, выявленная ассоциация

между носительством мутантного генотипа СС и неблагоприятными исходами у недоношенных новорожденных подчеркивает патогенетическую роль данного полиморфизма и необходимость дальнейшего изучения генетических предикторов сосудистой адаптации в перинатальной медицине. В перспективе результаты могут быть использованы для формирования групп риска и разработки персонализированных подходов к ведению беременностей с угрозой преждевременных родов и мониторингу новорожденных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nasibova S.N., Hajiyeva A.S., Ahmedov G.A. GH1 gene variations in children with growth hormone deficiency // *Azerbaijan Medical Journal*, 2025, (3), 31–36. <https://doi.org/10.34921/amj.2025.3.06>
2. Асадова Т.А. Роль патогенетических механизмов в формировании патологии центральной нервной системы перинатального периода у новорожденных детей. // *Milli Nevrologiya jurnalı*. 2019; 1(15): 10-17 [Asadova T.A. Rol patogeneticheskix mexanizmov v formirovaniy patologii tsentralnoy nervnoy sistemı perinatalnogo perioda u novorodjennix detey. // *Milli Nevrologiya jurnalı*. 2019; 1(15): 10-17]
3. Mamedzade G.T., Kurbanova D.F., Ibrahimova N.F., Smirnova E.E., Mustafaeva K.T. Yeni doğulmuş uşaqlarda hipoksik işemik ensefalopatiya ilə genetik və doğuşdan olan anomaliyaların yayılması, // *Azərbaycan Pediatriya Jurnalı*. 2025; 1(1).
4. Wang Y., Luo S., Wang K., Hou Y., Yan H., Zhang Y. Maternal and neonatal exposure to risk factors for neonates with moderate or severe hypoxic ischemic encephalopathy: a cross-sectional study // *Ital J Pediatr*. 2022;48(1):188. doi: 10.1186/s13052-022-01380-w.
5. Asadova T.A. The role of vasoregulatory mechanisms in central nervous system damage in premature children // *Azerbaijan Medical Journal*, 2022, (1), 24–31. <https://doi.org/10.34921/amj.2022.1.004>
6. Holborn M.A., Mellet J., Joubert F., Ballot D., Pepper M.S. A possible genetic predisposition to suspected hypoxic-ischaemic encephalopathy // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2025;1871(4):167732. doi: 10.1016/j.bbadis.2025.167732
7. Esih K., Goričar K., Soltirovska-Salamon A., Dolžan V., Renner-Primec Z. Genetic Polymorphisms, Gene-Gene Interactions and Neurologic Sequelae at Two Years Follow-Up in Newborns with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated with Hypothermia // *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(9):1495. doi: 10.3390/antiox10091495.
8. Chen H.M., Gao L.X., Wang J.J., Gao C. The correlation between AGT gene polymorphism and neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(5):2194-2199. doi: 10.26355/eurrev_201903_17266.
9. World Health Organization. *Born Too Soon: Decade of Action on Preterm Birth*. Geneva: WHO, 2023. 9 May | Global report
10. Dimitriadis E., Rolnik D.L., Zhou W., Estrada-Gutierrez G., Koga K., Francisco RPV. et al. Pre-eclampsia // *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9:8. doi: 10.1038/s41572-023-00417-6
11. Zegers-Hochschild F., Adamson G.D., Dyer S., Racowsky C. de Mouzon J., Sokol R. et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril* // 2017;108(3):393-406. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.005.
12. Chen X., Chen H., Jiang D. Maternal and Fetal Risk Factors for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: // *A Retrospective Study* // *Int J Gen Med*. 2023;16:537-545. doi: 10.2147/ IJGM.S394202.
13. Stogianni A., Lendahls L., Landin-Olsson M., Thunander M. Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies complicated by diabetes, and control pregnancies, in Kronoberg, Sweden // *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19:159. doi: 10.1186/s12884-019-2269-8
14. Bart Jan Voskamp. Myrthe J. C. S. Peelen, Anita C. J. Ravelli, Robin van der Lee, Ben W. J. Mol. Eva Pajkr et al. Association between fetal sex, birthweight percentile and adverse pregnancy outcome // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2020;99(1):48-58. doi: 10.1111/aogs.13709

ASSOCIATION OF THE c.629C>T GENE POLYMORPHISM OF ANGIOTENSINOGEN GENE WITH HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY IN NEWBORNS

A.G.Baghirova

*Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan,
Baku, Azerbaijan*

Summary. The genotype distribution of the AGT c.629C>T (rs2067853) polymorphic variant was analyzed in newborns born at different gestational ages and their possible association with early neonatal outcomes was assessed. A total of 46 newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy of different gestational ages were examined, with an average age of 34.2 ± 4.03 weeks. The majority of newborns (58.7%) were premature (23-36 weeks), with the majority being late preterm (34-36 weeks) – 21.7%, and very preterm (28-31 weeks) – 17.5%. Extremely preterm (< 28 weeks) infants were less common – 6.5%. Full-term infants (37-39 weeks) accounted for 41.3%. A predominance of the homozygous variant of the CC mutation was identified, which was observed with a considerably higher frequency among preterm infants. The presence of this variant may be associated with an increase in adverse outcomes, including death, which is related to impaired vascular adaptation and hemodynamic stability in infants of lower gestational age. The obtained results confirm the possible involvement of the AGT c.629C>T polymorphism in the mechanisms regulating vascular tone and adaptation during the neonatal period.

Müəlliflə əlaqə üçün:

Bağirova Aynur Gülhüseyn qızı – Elmi-Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutu, Bakı, Azərbaycan

E-mail: aynur.bagirova.1909@gmail.com

Təqdim edilmişdir: 16.09.2025

Qəbul edilmişdir: 17.03.2026