

На правах рукописи



Акопов Константин Олегович

**Фармакогенетические подходы к оптимизации токолитической терапии на
основе антагониста кальция нифедипина у беременных с угрозой
прерывания**

3.1.4. Акушерство и гинекология

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент

Чилова Раиса Алексеевна

кандидат медицинских наук, доцент

Сокова Елена Андреевна

Официальные оппоненты:

Фаткуллин Ильдар Фаридович - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии имени В.С. Груздева, профессор кафедры

Савельева Марина Ивановна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии им. Е.Н. Дормидонтова, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «12» октября 2026 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.28 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__»_____2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Семиков Василий Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

На сегодняшний день преждевременные роды (ПР) остаются одной из главных проблем современного акушерства во всем мире, что обусловлено нерешенностью вопросов этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и рациональной фармакотерапии. Частота преждевременных родов в разных странах варьирует от 4 до 16 %, их уровень практически не снижается. По данным ВОЗ, один миллион детей ежегодно умирают из-за осложнений, связанных с ПР, при этом выжившие дети подвергаются риску серьезных неонатальных осложнений и длительной инвалидности [Ohuma EO, 2023; WHO, Preterm birth, 2023]. Для профилактики и лечения ПР одним из наиболее распространенных методов является применение токолитических лекарственных препаратов (ТЛП). Однако, токолитическая терапия не всегда успешна, как в приостановке угрозы и спонтанных ПР для пролонгирования беременности, так и в отношении перинатальных и неонатальных исходов [RCOG Green-top Guideline No. 1b., 2018; van Winden T, 2024]. Отсутствие абсолютного успеха от применения любого из доступных токолитических лекарственных препаратов подчеркивает отсутствие специфической, патогенетической доступной терапии [van Winden T, 2024]. Анализ современных международных рекомендаций по выбору токолита демонстрирует, что блокатор «медленных» кальциевых каналов нифедипин, наряду с атозибаном, является токолитиком первой линии, учитывая удобный путь введения, благоприятный профиль переносимости и безопасности для матери и плода [WHO recommendation on tocolytic therapy for improving preterm birth outcomes. Geneva: World Health Organization; 2022; Клинические рекомендации Минздрава России «Преждевременные роды», 2024]. Однако, результаты мета-анализов, систематических обзоров, РКИ демонстрируют значительную вариабельность в профиле эффективности и безопасности нифедипина как токолита [De Heus R, et. al., 2009; Lamont CD, et. al., 2016; van Winden T, 2024]. В литературе продолжают дискуссии по оценке соблюдения акушерами рекомендаций национальных руководств в отношении показаний, сроков и мониторинга токолиза, выбора токолитиков и их дозы, целесообразности проведения поддерживающего токолиза. В этом контексте следует учитывать, что небольшое количество рекомендаций руководств основано на высоком уровне доказательств из-за отсутствия достаточных данных из РКИ [Bloise E, 2014].

В настоящее время установлено, что индивидуальный фармакологический ответ матери и плода зависит от особенностей функционирования системы биотрансформации и транспортеров ЛС в материнско-плацентарно-плодном комплексе, которые определяются многими факторами, и, в том числе, фармакогеномным профилем пациента [Назарова А. О., 2019; Пикуза Т.В., 2025]. Согласно данным литературы, активность CYP3A во время

беременности повышена и может увеличивать клиренс нифедипина на 35-38% [Rahi M., 2008]. Нифедипин метаболизируется изоферментом CYP3A4/5 в печени. Ген CYP3A5, кодирующий изофермент CYP3A5, является высокополиморфным, описано 25 аллельных вариантов. Наиболее распространенным нефункциональным вариантом является CYP3A5*3 (6986A>G), и у лиц с генотипом CYP3A5*3/*3 ген не экспрессируется [241]. Носители генотипа CYP3A5*3/*3 метаболизируют субстрат медленнее, чем носители генотипов CYP3A5*1/*1 (дикий тип) и CYP3A5*1/*3. Частота полиморфного варианта CYP3A5*3 широко варьирует в различных популяциях. По данным исследования Серединой Т.А. с соавт. у русских частота CYP3A5*3 не отличается от частоты у европейцев 0,94 [Серединая Т. А., 2025]. Согласно результатам исследований, существует значительная межиндивидуальная вариабельность концентрации нифедипина в плазме крови беременных женщин с угрозой преждевременных родов в зависимости от генотипа CYP3A5, которая составляет 30-70% при одинаковом режиме дозирования [Naas DM, 2012]. У лиц с высокой экспрессией CYP3A5 («быстрые» метаболизаторы) был отмечен более низкий уровень нифедипина в сыворотке крови, что коррелировало с менее выраженным снижением сокращений матки после нагрузочной дозы препарата, при равновесном состоянии и в течение первого часа после назначения исследуемой дозы нифедипина. Однако результаты корреляции с фармакодинамическим эффектом по приостановке сокращений матки и/или предотвращению родоразрешения достаточно противоречивы [Hebert MF, et al., 2008]. С другой стороны, нифедипин является одновременно субстратом и ингибитором транспортера ЛС гликопротеина Р, кодируемого геном ABCB1. Различные генотипы по полиморфным маркерам гена ABCB1 ассоциируются с различной активностью гликопротеина Р, что может оказывать влияние на фармакокинетические параметры нифедипина, его режим дозирования и перинатальные исходы [Проклова Г.Ф., 2020; Акопов К.О., 2020; Lawn J. E., 2016]. Таким образом, результаты немногочисленных исследований свидетельствуют о межиндивидуальной вариабельности концентрации нифедипина в плазме крови беременных женщин с угрозой прерывания беременности в зависимости от генотипов по полиморфным маркерам A6986G гена CYP3A5 и полиморфизмам rs1045642 (3435C>T), rs2032582 (2677G>T/A), rs1128503 (1236C>T) гена ABCB1, что позволяет предположить различный профиль эффективности и безопасности препарата у этих пациенток. Для подтверждения данной гипотезы, а в дальнейшем и внедрения подобных подходов в российскую практику, необходимо проведение фармакогенетических исследований в российской популяции беременных женщин с УПР с целью разработки индивидуализированных подходов к применению блокатора «медленных» кальциевых каналов нифедипина. Изложенные положения обусловили цель и задачи настоящего исследования.

Степень разработанности темы исследования

Одним из важных направлений фармакогенетики является поиск ассоциации полиморфных вариантов генов с показателями эффективности и безопасности лечения. Тем не менее, число публикаций, посвященных фармакогенетике токолитиков, невелико. Среди работ этого направления имеются публикации, связанные с изучением влияния генетических факторов на фармакологический ответ наиболее часто назначаемого токолитика нифедипина, относящегося к блокаторам «медленных» кальциевых каналов (БМКК). Было определено, что нифедипин метаболизируется изоферментами цитохрома P-450 3A4/3A5, а фармакологический ответ может быть связан с носительством полиморфных вариантов гена *CYP3A5*.

Наиболее распространенным нефункциональным вариантом является *CYP3A5*3* (6986A>G), и у лиц с генотипом *CYP3A5*3/*3* ген не экспрессируется [Kuehl P, 2001]. Носители генотипа *CYP3A5*3/*3* метаболизируют субстрат медленнее, чем носители генотипов *CYP3A5*1/*1* (дикий тип) и *CYP3A5*1/*3*. Согласно результатам исследований, существует значительная межиндивидуальная вариабельность концентрации нифедипина в плазме крови беременных женщин с угрозой преждевременных родов в зависимости от генотипа *CYP3A5*, которая составляет 30-70% при одинаковом режиме дозирования [Haas DM, 2012]. У лиц с высокой экспрессией *CYP3A5* («быстрые» метаболизаторы) был отмечен более низкий уровень нифедипина в сыворотке крови, что коррелировало с менее выраженным снижением сокращений матки после нагрузочной дозы препарата, при равновесном состоянии и в течение первого часа после назначения исследуемой дозы нифедипина [Haas DM, et al., 2012, 2013]. С другой стороны, нифедипин является одновременно субстратом и ингибитором транспортера ЛС гликопротеина P, кодируемого геном *ABCB1*. Различные генотипы по полиморфным маркерам гена *ABCB1* ассоциируются с различной активностью гликопротеина P, что может оказывать влияние на фармакокинетические параметры нифедипина [Hebert MF, et al., 2008].

Таким образом, теоретические и практические аспекты проведения токолитической терапии нифедипином с учетом генетических особенностей метаболизма беременных с УПР до настоящего времени остаются изученными недостаточно.

Цели и задачи исследования

Цель: определить значение полиморфизмов гена *CYP3A5* и гена *ABCB1* для оценки эффективности и безопасности токолитической фармакотерапии блокатором «медленных» кальциевых каналов нифедипином у беременных с угрозой преждевременных родов на основе клинических и фармакогенетических параметров.

Задачи:

1. Изучить клинико-анамнестические характеристики и выявить факторы риска у пациенток с угрозой преждевременных родов.
2. Оценить эффективность и безопасность поддерживающей токолитической терапии нифедипином у беременных с угрозой преждевременных родов.
3. Изучить частоты встречаемости носительства аллелей и генотипов полиморфного маркера rs776746 (6986A>G) гена *CYP3A5* и полиморфных маркеров rs1045642 (3435C>T), rs2032582 (2677G>T/A), rs1128503 (1236C>T) гена *ABCB1* у беременных с угрозой преждевременных родов.
4. Исследовать ассоциации клинико-анамнестических факторов с носительством различных аллелей и генотипов полиморфного маркера 6986A>G гена *CYP3A5* и полиморфных маркеров 3435C>T, 2677G>T/A, 1236C>T гена *ABCB1* у беременных с угрозой преждевременных родов.
5. Изучить ассоциации эффективности и безопасности токолитической терапии нифедипином, включая перинатальные исходы, с носительством различных аллелей и генотипов полиморфного маркера 6986A>G гена *CYP3A5* и полиморфных маркеров 3435C>T, 2677G>T/A, 1236C>T гена *ABCB1* у беременных с угрозой преждевременных родов.

Научная новизна

Впервые в российской популяции беременных с угрозой преждевременных родов определены частоты аллелей и генотипов полиморфного маркера 6986A>G гена *CYP3A5* и полиморфных маркеров 3435C>T, 2677G>T/A, 1236C>T гена *ABCB1*. Впервые в российской популяции беременных с угрозой преждевременных родов оценена эффективность и безопасность токолитической фармакотерапии нифедипином с учетом различных генотипов по полиморфному маркеру 6986A>G гена *CYP3A5* и полиморфным маркерам 3435C>T, 2677G>T/A, 1236C>T гена *ABCB1*.

Впервые в российской популяции беременных с угрозой преждевременных родов оценены перинатальные исходы при проведении поддерживающего токолиза нифедипином с учетом различных генотипов по полиморфному маркеру 6986A>G гена *CYP3A5* и полиморфным маркерам 3435C>T, 2677G>T/A, 1236C>T гена *ABCB1*.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты позволили выявить у беременных клинико-анамнестические, а также фармакогенетические факторы, ассоциированным с угрозой преждевременных родов.

Полученные результаты позволили подтвердить эффективность проведения поддерживающего токолиза у беременных с угрозой преждевременных родов. Основные результаты данного исследования могут быть основой для создания патогенетически обоснованных рекомендаций индивидуализации фармакотерапии токолитическим препаратом нифедипином.

Методология и методы исследования

В ходе работы были использованы общеклинические и специальные методы обследования беременных (родильниц) и плода (новорожденного). Генотипирование проводилось с помощью наборов реагентов «SNP-Скрин» («Синтол», Россия) по выявлению полиморфизмов rs776746 (6986A>G) гена *CYP3A5* и rs1045642 (3435C>T), rs2032582 (2677G>T), rs1128503 (1236C>T) гена *ABCB1* методом ПЦР в режиме реального времени. Для обобщения собранных данных и определения достоверности наблюдающихся закономерностей применялись методы описательной статистики, критерий согласия Пирсона χ^2 , двусторонний U-критерий Манна-Уитни, односторонний критерий Краскела-Уоллиса, отношения шансов.

Положения, выносимые на защиту

1. Персонализированный подход к ведению беременных с риском преждевременных родов на предгравидарном этапе и во время беременности, основанный на оценке клинко-анамнестических данных и определении носительства аллелей и генотипов по полиморфным маркерам 3435C>T, 2677G>T/A, 1236C>T гена *ABCB1*, кодирующего транспортер лекарственных средств гликопротеин Р, позволяет оптимизировать токолитическую терапию нифедипином у беременных с угрозой преждевременных родов и новорожденных.

2. При поддерживающем токолизе нифедипином у беременных с угрозой преждевременных родов подобранная доза нифедипина ассоциирована с полиморфизмом G2677T гена *ABCB1*. При этом средняя доза нифедипина у носителей генотипов 2677 GT или 2677 TT значимо ниже, чем у носителей генотипа 2677 CC.

3. Генотипы 1236 CC и 2677 GG гена *ABCB1* матери приблизительно в равной мере ассоциированы со сниженной функциональной активностью новорожденных, оцененной по шкале Апгар. Полиморфизмы C3435T гена *ABCB1* и 6986A>G гена *CYP3A5* не ассоциированы с физиологическим состоянием новорожденных.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, пунктам 2 и 4 направлений исследований, и паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, пунктам 10 направлений исследований.

Степень достоверности и апробация результатов

Исследование выполняли с применением современных молекулярно-генетических методов, включая методы генотипирования при помощи ПЦР в режиме реального времени. Основные выводы работы обоснованы и полностью соответствуют полученным результатам. Достоверность выводов подтверждается корректной статистической обработкой данных. Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на следующих научно-практических конференциях:

Влияние полиморфизма гена *ADRB2* на предрасположенность к угрозе преждевременных родов и токолитическую фармакотерапию бета2-адреностимуляторов гексопреналином / К.О. Акопов., Р.А. Чилова., Е.А. Сокова., Р.Е. Казаков., Н.С. Трифонова., Э.В. Жукова // XVI Международный научный конгресс «Рациональная фармакотерапия» Материалы конгресса, Санкт-Петербург. - 2021. - С. 68-71.

Особенности фармакокинетики и дозирования лекарств у беременных / К.О. Акопов., Р.А. Чилова., Е.А. Сокова., Э.В. Жукова // IV Межрегиональная конференция и школа с международным участием «Безопасность лекарственных средств - острые фундаментальные и прикладные вопросы». - 2021.- С. 14.

Персонализация терапии преждевременных родов с учетом полиморфизма генов – путь к успеху / К.О. Акопов, Р.А. Чилова, Е.А. Сокова // II Сеченовский международный форум материнства и детства персонализация терапии преждевременных родов с учетом полиморфизма генов — путь к успеху – 2025. - С.10.

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 7 от 10 декабря 2025 года).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования используются в клинической практике Клиники акушерства и гинекологии Сеченовского центра материнства и детства и включены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автор осуществлял выбор участниц для проспективного наблюдения согласно установленным критериям, а также их мониторинг и медицинское сопровождение в

амбулаторных условиях и во время родов в рамках запланированных этапов исследования. Автор активно участвовал в проведении фармакогенетического тестирования. По итогам проведенного анализа автором были сформулированы ключевые выводы и разработаны практические рекомендации. Основные научные результаты исследования были опубликованы автором, а также представлены в форме докладов на научно-практических конференциях, проходивших как в России, так и за рубежом.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 10 работ, в том числе 3 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus; 5 иных публикаций по результатам исследования, 1 публикация в сборнике материалов всероссийской научной конференции.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 156 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований и обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 43 публикаций отечественных и 232 зарубежных авторов. Работа содержит 20 таблиц и 10 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, в Клинике акушерства и гинекологии Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В диссертационную работу включены проспективное клиническое исследование по типу «случай-контроль» и 4 фармакогенетических исследования, проведенные автором в период с 2018 по 2023 г. Проведение проспективного клинического исследования было одобрено локальным этическим комитетом при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Протокол № 05/21 от 10.03.2021). Отбор пациенток для

проспективного исследования проводился согласно критериям включения/невключения. Критерии включения: женщины в возрасте ≥ 18 лет; подписанное и датированное информированное согласие пациентки на участие в исследовании; европеоидный тип пациентки; одноплодная беременность; срок беременности от 24⁰ – 33⁶ недель; наличие регулярных схваток в сроке беременности до 37 недель; укорочение длины шейки матки $\leq 2,5$ см по данным ультразвукового исследования (цервикометрия) и/или динамические изменения шейки матки (укорочение и сглаживание по данным влагалищного исследования), открытие маточного зева менее 3 см; токолитическая терапия блокатором «медленных» кальциевых каналов нифедипином. Критерии неключения: многоплодная беременность; беременность после вспомогательных репродуктивных технологий; преждевременный разрыв плодных оболочек; пороки развития матки; пороки развития плода, несовместимые с жизнью; хориоамнионит; отслойка нормально или низко расположенной плаценты (опасность развития матки Кювелера); острое инфекционное заболевание или обострение хронической инфекции с подъемом температуры выше 37,5 °С; состояния, когда пролонгирование беременности нецелесообразно (эклампсия, преэклампсия, тяжелая экстрагенитальная патология матери); артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление ниже 100 мм рт.ст.); повышенная чувствительность к нифедипину, другим производным 1,4-дигидропиридина или к любому другому компоненту препарата; выявленные противопоказания к назначению нифедипина.

Беременным с установленным диагнозом угрозы преждевременных родов назначали (МНН: Нифедипин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг в соответствии с ранее действующим Приказом МЗ РФ №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». В соответствии с клиническими рекомендациями, острый токолиз нифедипином проводили не более 48 ч. (Клинические рекомендации Минздрава России «Преждевременные роды», 2024). Пролонгирование беременности менее 48 ч на фоне токолиза нифедипином расценивали как неэффективное лечение. Для определения степени достоверности причинно-следственной связи между развитием нежелательных реакций и применением Нифедипина была использована шкала Наранжо.

Тотальную ДНК из крови выделяли с помощью набора с сорбентом силикагеля, генетическое тестирование осуществляли с помощью набора реагентов «SNP-Скрин» для определения генотипа ДНК человека по однонуклеотидным полиморфизмам rs776746 гена *CYP3A5* и rs1045642 (3435C>T), rs2032582 (2677G>T/A), rs1128503 (1236C>T) гена *ABCB1* у всех пациенток основной и контрольной группы методом ПЦР в режиме реального времени.

Результаты исследования

В проспективное клиническое исследование «случай – контроль» по изучению эффективности и безопасности токолитической терапии нифедипином включено 96 беременных с угрозой преждевременных родов, которые составили основную группу. Контрольную группу составили 87 беременных без угрозы преждевременных родов, родившие в срок > 37 недель и не получавшие токолитической терапии. У 67% женщин основной группы выявлено наличие избыточного веса, который встречался в 2,1 раза чаще по сравнению с контрольной группой и был ассоциирован с угрозой преждевременных родов ($p < 0,00001$). Избыточный вес являлся фактором риска угрозы преждевременных родов, $OR = 1,91$ ДИ_{95%} 1,411–2,586.

Полученные нами результаты показали, что основная и контрольная группа различаются по акушерскому анамнезу. Группы значительно различались по числу первобеременных: в контрольной группе настоящая беременность являлась первой у 89,7% (78 женщин), в основной у 58,3% (56 женщин), $p > 0,00001$. При этом в контрольной группе настоящие роды достоверно чаще были первыми (91,9% против 65,6%), $p = 0,000056$ (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение беременных, включенных в исследование, в зависимости от данных акушерского анамнеза (паритета родов)

	Беременные с угрозой преждевременных родов n = 96	Контрольная группа n = 87	Критерий χ^2 с поправкой Йейтса
Число предыдущих беременностей			
Первобеременные	56 (58,3%)	78 (89,7%)	$p < 0,00001$
Повторнобеременные	40 (41,7%)	9 (10,3%)	
Искусственные аборт	9 (9,4%)	2 (2,3%)	$p = 0,089163$
Патология предыдущих беременностей			
Самопроизвольные аборт	12 из 25 (48%)	5 из 9 (55,6%)	$p = 1$
Неразвивающаяся беременность	4	1	–
Эктопическая беременность	0 (0%)	0 (0%)	–
Течение предыдущих родов			–
Преждевременные	2	0	–
Срочные			–
Способы родоразрешения предыдущих беременностей			–
Кесарево сечение	34 (35%)	24 (28%)	$p = 0,328$
Через естественные родовые пути	62 (65%)	63 (72%)	

Поскольку в основной группе беременных с угрозой преждевременных родов по сравнению с контрольной группой преобладали повторнобеременные (41,7 % и 10,3%,

соответственно, $p < 0,00001$), не представлялось возможным в полной мере провести сравнительный анализ по наличию отягощенного акушерского анамнеза в сравниваемых группах. Сопутствующие заболевания достоверно чаще встречались в основной группе, – у 52 женщин (54%), тогда как в контрольной группе только у 13 женщин (15%), $p < 0,00001$.

Мы установили, что полиморбидные состояния значимо чаще встречаются в группе женщин с угрозой преждевременных родов по сравнению с контрольной группой: 38% vs 7%, $p < 0,00001$. ОР при наличии сопутствующих заболеваний составил 3,625 ДИ_{95%} 2,123–6,184, в то время как ОР при наличии полиморбидных состояний был выше – 4,920 ДИ_{95%} 2,319–10,437.

Сравнительный анализ течения настоящей беременности выявил значимое преобладание беременных с различными осложнениями у пациенток основной группы (анемия, гестационный сахарный диабет, гипертония и др.), что подтверждает данные других исследователей о большей заболеваемости пациенток с угрозой преждевременных родов (Etil, T., 2023; Ayele, T.B., 2023).

В соответствии с современными отечественными и зарубежными рекомендациями всем беременным с угрозой преждевременных родов была проведена токолитическая терапия – острый токолиз нифедипином проводили не более 48 часов и поддерживающий токолиз до конца 37-й недели беременности. Дозу нифедипина подбирали индивидуально 5 – 30 мг/сут., ориентируясь на клинические данные сократительной функции матки, результаты кардиотокографии (с 32 недель), данные динамической ультразвуковой цервикометрии, наличие и выраженность нежелательных реакций.

В нашем исследовании было установлено, что большая часть пациенток с угрозой преждевременных родов (61,4%) получала поддерживающую дозу нифедипина в диапазоне от 5 до 15 мг/сут, у 38,6 % беременных доза была в диапазоне от 20 до 30 мг/сут, при этом медианная доза составила 15 мг/сут.

Проведенный нами поддерживающий токолиз нифедипином позволил пролонгировать беременность до срока 37-й недель практически в 94% случаев и до 33-й – 36-ой недели у 6,1% пациенток с угрозой преждевременных родов (Рисунок 1).

Эффективность поддерживающего токолиза не зависела от сроков начала возникновения угрозы преждевременных родов. В нашем исследовании выявлено три практически одинаковые группы беременных, классифицированные по срокам возникновения угрозы преждевременных родов: у 31 беременной (32,3%) возникла угроза экстремально ранних родов на сроке 22⁰ – 27⁶ нед, у 36 беременных (37,5%) — на сроке 28⁰ – 31⁶ нед возникла угроза очень ранних родов и у 29 беременных (30,2%) — на сроке 32⁰ – 33⁶ нед возникла угроза умеренно ранних родов.

Анализ показал, что токолиз был одинаково эффективен в независимости от начала лечения нифедипином: у пациенток, начавших прием препарата в 35–36 недель, и на сроке с 24 недели.

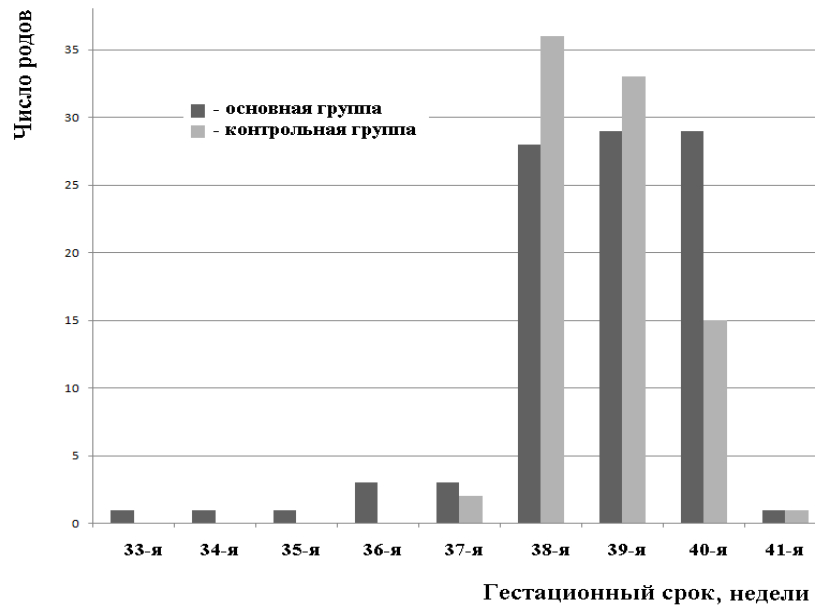


Рисунок 1 – Гестационный срок родов у женщин, получавших токолитическую терапию нифедипином, и в контрольной группе

В нашем исследовании у 6 пациенток с угрозой преждевременных родов на фоне поддерживающего токолиза нифедипином была зафиксирована только одна нежелательная реакция – снижение артериального давления. У остальных 11 пациенток наблюдались все три нежелательные реакции при лечении нифедипином – снижение артериального давления, тошнота и головная боль. Следует отметить, что все нежелательные реакции были прогнозируемыми, не зависели от дозировки нифедипина, не требовали отмены препарата и составили суммарно 17,7%.

При проведении токолиза отмечалась положительная динамика цервикометрии через 3–7 дней, после начала лечения показатель увеличился с $22,94 \pm 2,414$ мм (от 19 до 35 мм) до $30,33 \pm 1,828$ мм (от 25 до 34 мм). В нашем исследовании большинство родов в группах произошло через естественные родовые пути, однако в группе женщин с угрозой преждевременных родов в 3 раза чаще проводилось кесарево сечение — 38,5 %, по сравнению с 12,6 % в контрольной группе ($p=0,000139$).

Первостепенное значение для решения вопроса эффективности и безопасности применения нифедипина в качестве токолитика является анализ перинатальных исходов. Мы не обнаружили значимых различий по антропометрическим показателям новорожденных основной и контрольной групп. Тем не менее, у новорожденных, родившихся преждевременно, отмечались значимые различия по антропометрическим показателям. Доля детей с показателями физиологического статуса по шкале Апгар на первой минуте у новорожденных, набравших 7 и менее 7 баллов, составляла 20% в основной группе и 8% в контрольной, $p = 0,0393$. Еще более выраженные отличия в распределении показателя по шкале Апгар мы наблюдаем на пятой минуте,

поскольку все новорожденные контрольной группы набрали не менее 8 баллов, тогда как часть (3 %) новорожденных основной группы на пятой минуте набрали 5 или 6 баллов, $p = 0,0239$.

Результаты анализа генотипов полиморфизма *C1236T* показали, что частота минорного аллеля *1236T* в контрольной группе составила 43,7%, что близко к известному значению для европеоидной расы (41,6% по данным базы <https://www.ensembl.org>) и значению 46,2%, полученному на популяции русских (Сычев ДА, 2018). В группе беременных с угрозой преждевременных родов частота встречаемости аллеля *1236T* достоверно не отличается от контрольной группы (45,8 % и 43,7 %, соответственно). Также не было выявлено значимых различий между частотами генотипов данного полиморфизма.

В группе беременных с угрозой преждевременных родов частота встречаемости аллеля *2677T* достоверно не отличается от контрольной группы (45,8% и 42,0% соответственно, $p=0,463$). Для европеоидной расы частота аллеля *2677T*, по данным базы <https://www.ensembl.org>, составляет 43%. Также не было обнаружено статистических различий между частотами генотипов данного полиморфизма ($p=0,772$).

Частота минорного аллеля *3435T* в контрольной группе составила 48,3%, в группе беременных с угрозой преждевременных родов - 51,6%. Достоверных различий по частотам аллелей и генотипов не обнаружено. Полученный результат по частотам аллелей и генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* в контрольной группе беременных соответствовал диапазону, обнаруживаемому в других этнических группах европеоидной расы, частота генотипа *3435CT* варьирует в пределах от 42 до 52% (Cascorbi I., 2011).

Частота «минорного» аллеля *6986G* в контрольной группе составила 94,3%, что близко к известному значению для европеоидной расы (94% по данным базы <https://www.ensembl.org>) и значению 94,5%, полученному на популяции русских (Мустафина О.Е. с соавт., 2015). Наши результаты показывают, что полиморфизмы rs11285503 (*C1236T*), rs2032582 (*G2677T*) и rs1045642 (*C3435T*) гена *ABCB1* не ассоциированы с угрозой преждевременных родов. В нашем исследовании частота аллеля *6986A* гена *CYP3A5* в основной группе была в 2 раза выше, чем в контрольной (10,9% vs 5,7%), что было обусловлено более частой встречаемостью лиц с гетерозиготным носительством *6986GA* (21,9% vs 11,5%). В связи с низкой частотой встречаемости указанного аллеля, данные результаты не достигают уровня статистической значимости.

Как было показано ранее, в основной группе беременных первые проявления угрозы преждевременных родов происходили на разном гестационном сроке, от 20 до 35 недель (в среднем $28,79 \pm 3,41$ недель). Манифестация угрозы преждевременных родов на разном сроке, по нашему мнению, может свидетельствовать о различных механизмах данного патологического состояния, в который могут быть вовлечены эндогенные субстраты гликопротеина Р.

Важные выводы, с нашей точки зрения, были получены при сопоставлении результатов генетического тестирования и перинатальных исходов. Частота встречаемости «минорных» аллелей полиморфизмов *C1236T* и *G2677T* гена *ABCB1* была ниже, по сравнению с полиморфизмом *C3435T*. Все три полиморфизма образуют достаточно устойчивые гаплотипы, и в популяции преобладают варианты, гомозиготные по всем трем полиморфизмам сразу или гетерозиготные по всем трем полиморфизмам. В нашем исследовании генотип *1236 CC–2677 GG–3435CC* встретился у 16 родильниц с угрозой преждевременных родов (17%), генотип *1236 TT–2677 TT–3435TT* — у 17 родильниц (18%), генотип *1236 CT–2677 GT–3435CT* — у 36 родильниц (37,5%). Кроме перечисленных, относительно часто встречался генотип *1236 CC–2677 GG–3435CT* — 10,5%, в основном за счет которого наблюдающаяся частота замены *C3435T* выше двух остальных. Другие варианты генотипов встречаются существенно реже, и на их долю приходится всего лишь 17%.

Таблица 2 – Ассоциация генотипов полиморфизма *C1236T* гена *ABCB1* с состоянием новорожденных, выраженном в баллах по шкале Апгар, у матерей, принимавших токолитическую терапию нифедипином в период беременности

Генотип	Количество родильниц	Апгар на 1-й минуте (баллы)	Количество новорожденных	$p(\chi^2)$ с поправкой Йейтса
<i>1236 CC</i>	30 родильниц	5–7 баллов	11 (37%)	<8 vs ≥ 8 $p = 0,0212$
		8 баллов	19 (63%)	
<i>1236 CT + 1236 TT</i>	66 родильниц	5–7 баллов	14 (21%)	
		8 баллов	52 (79%)	
Генотип	Количество родильниц	Апгар на 5-й минуте	Количество новорожденных	$p(\chi^2)$ с поправкой Йейтса
<i>1236 CC</i>	30 родильниц	6–8 баллов	24 (80%)	<9 vs 9 $p = 0,0155$
		9 баллов	6 (20%)	
<i>1236 CT + 1236 TT</i>	66 родильниц	6–8 баллов	36 (80%)	
		9 баллов	33 (48,5%)	

Рассмотрев наиболее часто встречающиеся гаплотипы, мы обнаружили, что состояние новорожденного в определенной степени зависит от генотипа родильницы (Таблицы 2, 3). В частности, у матерей с генотипом *1236 CC* ($n=30$) менее 8 баллов по шкале Апгар на 1-й минуте набрали 37% новорожденных, тогда как у пациентов с генотипами *1236 CT* или *1236 TT* ($n=66$) менее 8 баллов по шкале Апгар на 1-й минуте набрали лишь 17% новорожденных ($p = 0,036$). На 5-й минуте у пациентов с генотипом *1236 CC* ($n=30$) 9 баллов по шкале Апгар набрали 30% новорожденных, тогда как у пациентов с генотипами *1236 CT* или *1236 TT* ($n=66$) 9 баллов по шкале Апгар на 5-й минуте набрали 48,5% новорожденных ($p = 0,0155$).

Мы выявили также похожую закономерность при сопоставлении генотипов *G2677T* с двумя альтернативными вариантами (Таблица 3). У матерей с генотипом *2677 GG* гена *ABCB1*, принимавших во время беременности нифедипин, 8 баллов по шкале Апгар набрали 64% новорожденных, тогда как у матерей с генотипами *1236 CT* и *1236 TT* — 85% ($p=0,078$) (Таблица 3). Данные различия не были достоверными при включении поправки Йейтса.

Таким образом, по результатам проведенного нами генетического тестирования у беременных с угрозой преждевременных родов на фоне поддерживающего токолиза нифедипином было установлено, что генотипы *1236 CC* и *2677 GG* гена *ABCB1* матери приблизительно в равной мере ассоциированы со сниженной функциональной активностью новорожденных. Полиморфизм *C3435T* гена *ABCB1* и *6986A>G* гена *CYP3A5* не ассоциированы с физиологическим состоянием новорожденных.

Таблица 3 – Ассоциация полиморфных вариантов *G2677T* гена *ABCB1* с состоянием новорожденных, выраженном в баллах по шкале Апгар, у матерей принимавших токолитическую терапию нифедипином в период беременности

Генотип	Количество родильниц	Апгар на 1-й минуте (баллы)	Количество новорожденных	$p(\chi^2)$ с поправкой Йейтса
<i>2677 GG</i>	30 родильниц	5–7 баллов	10 (36%)	<8 vs ≥ 8 $p = 0,078$
		8 баллов	20 (64%)	
<i>2677 GT + 2677 TT</i>	66 родильниц	5–7 баллов	10 (15%)	
		8 баллов	56 (85%)	
Генотип	Количество родильниц	Апгар на 5-й минуте	Количество новорожденных	$p(\chi^2)$ с поправкой Йейтса
<i>2677 GG</i>	30 родильниц	6–8 баллов	24 (80%)	<9 vs ≥ 9 $p = 0,0108$
		9 баллов	6 (20%)	
<i>2677 GT + 2677 TT</i>	66 родильниц	6–8 баллов	33 (50%)	
		9 баллов	33 (50%)	

Поскольку в России нифедипин не зарегистрирован в качестве токолитического лекарственного средства и используется *off-label*, вопрос о режиме его дозирования при угрозе преждевременных родов официально не регламентирован. Поэтому важным, с нашей точки зрения, явилось исследование зависимости подобранной дозы нифедипина от носительства генотипов по полиморфным маркерам *3435C>T*, *2677G>T/A*, *1236C>T* гена *ABCB1* у беременных с угрозой преждевременных родов. Нами было обнаружено, что те же самые полиморфные маркеры, *C1236T* и *G2677T* гена *ABCB1*, которые у родильниц с угрозой преждевременных родов, принимающих токолитическую терапию, ассоциированы с физиологическим состоянием новорожденных, оцененной по шкале Апгар, связаны и с дозировкой нифедипина. Так, у беременных с угрозой преждевременных родов с генотипом

1236 *CT* + 1236 *TT* средняя доза нифедипина составила $15 \pm 1,01$ мг/сут, что на 3,33 мг/сут ниже (ДИ_{95%} -6,79–0,12) чем у носителей генотипа 1236 *CC*, — $18,33 \pm 1,36$ мг/сут. Данное наблюдение имеет статус тенденции, $p = 0,06148$. Мы также обнаружили, что полиморфизм G2677T гена *ABCB1*, сцепленный с полиморфизмом C1236T, у беременных с угрозой преждевременных родов ассоциирован с подобранной дозой нифедипина. Так, средняя доза нифедипина у носителей 2677 *GT* + 2677 *TT* составила $14,92 \pm 0,1$ мг/сут, что на 3,58 мг/сут ниже (ДИ_{95%} -7,02– -0,13) чем у носителей генотипа 2677 *CC*, — $18,55 \pm 1,36$ мг/сут, $p = 0,04136$ (Рисунок 2). У пациентов с полиморфным вариантом 2677 *GG* наиболее часто применялись дозы 15 и 20 мг/сут, и всего у 1 беременной была выбрана доза 5 мг/сут. Напротив, у беременных с генотипами 2677 *GT* или 2677 *TT* доза 5 мг/сут применялась наиболее часто, — около 25% ($p = 0,0002$) за счет более редкого применения больших доз, особенно 10 и 20 мг/сут.

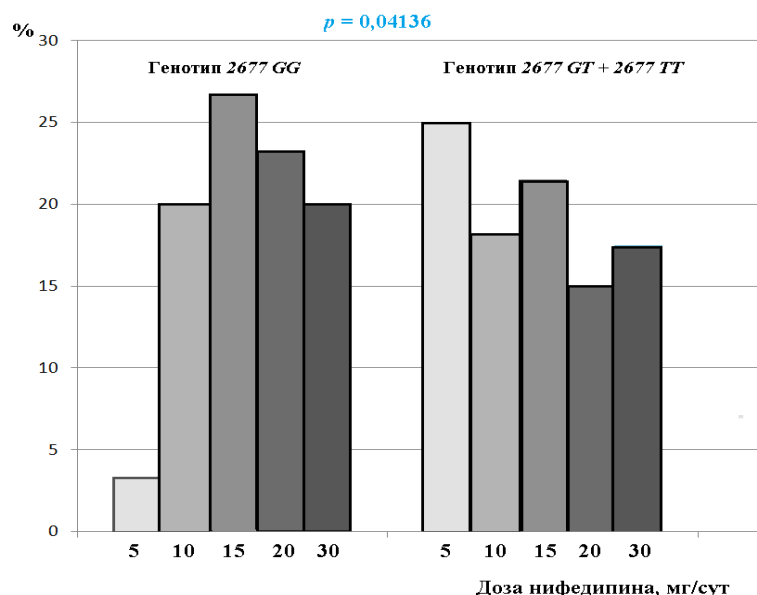


Рисунок 2 – Влияние полиморфного варианта G2677T гена *ABCB1* на подобранную дозу нифедипина

В нашем исследовании была предпринята попытка патогенетически обосновать необходимость персонализированного подхода к выбору режима дозирования нифедипина при проведении поддерживающего токолиза у беременных с угрозой преждевременных родов. Существуют определенные ограничения в интерпретации полученных результатов, обусловленные небольшой мощностью нашего исследования. Нежелательные реакции при применении нифедипина не были ассоциированы с носительством различных аллелей и генотипов полиморфного маркера 6986A>G гена *CYP3A5* и полиморфных маркеров 3435C>T, 2677G>T/A, 1236C>T гена *ABCB1* у беременных с угрозой преждевременных родов, однако это

положение нуждается в подтверждении на большей выборке пациенток с угрозой преждевременных родов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день преждевременные роды сохраняют статус одной из ключевых проблем мирового акушерства. Поскольку данное состояние ассоциировано с повышением неонатальной смертности и зачастую приводит к последующей инвалидизации детей, выявление факторов риска их развития представляет собой важнейший компонент современного подхода к ведению женщин как на этапе прегравидарной подготовки, так и в период гестации [Coler, B.S., 2021; Gondane, P., 2024].

В рамках настоящего исследования проведен анализ клинико-анамнестических особенностей у пациенток с угрозой преждевременных родов для определения факторов риска реализации данного осложнения. При обследовании 96 пациенток с УПР, проходивших стационарное и амбулаторное лечение в Клинике акушерства и гинекологии Сеченовского центра материнства и детства (ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), установлено, что у 67% женщин основной группы регистрировался избыточный вес, что в 2,1 раза чаще, чем в контрольной группе, и демонстрировало ассоциацию с развитием угрозы преждевременных родов ($p < 0,00001$). Ожирение 2 степени было выявлено у 3 % женщин основной группы и у 2 % контрольной группы. Ожирение 3 степени в нашем исследовании не встречалось [Акопов К.О., 2021; Акопов К.О., 2025; Проклова Г.Ф., 2020]. По нашим данным, у женщин с нормальной массой тела вероятность угрозы преждевременных родов была ниже, ОШ составило 0,216 (95% ДИ 0,112–0,418). Напротив, избыточный вес являлся фактором риска, ОР составил 1,91(95% ДИ 1,411–2,586) [Акопов К.О., 2020; 13. Клинические рекомендации «Преждевременные роды», 2024]. Подобная закономерность отмечена и другими исследователями, однако представленные данные весьма неоднородны по частоте встречаемости, и различаются среди нерожавших и повторнородящих женщин. Для спонтанных преждевременных родов риск остается практически постоянным при индексе массы тела выше 25–30 кг/м² независимо от паритета [Мао, Q., 2022].

Результаты систематических обзоров и метанализов показывают, что матери с избыточным весом или ожирением на момент зачатия демонстрируют более высокую связь с неблагоприятными материнскими исходами: преждевременные роды, кесарево сечение, гестационный диабет, гестационная гипертензия, послеродовое кровотечение, преэклампсия, преждевременный разрыв плодных оболочек и неблагоприятный исход для плода/новорожденного – перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, оценку по шкале Апгар менее 7 баллов на пятой минуте и другие критерии

[WHO, 2015]. При анализе данных акушерского анамнеза учитывались паритет, наличие осложнений при предшествующих гестациях, особенности течения предыдущих родов, а также способы родоразрешения. Это позволило выделить факторы риска, ассоциированные с возникновением угрозы преждевременных родов в текущую беременность. Полученные нами результаты показали, что основная и контрольная группа различаются по акушерскому анамнезу. Группы значительно различались по числу первобеременных: в контрольной группе настоящая беременность являлась первой у 89,7% (78 женщин), в основной у 58,3% (56 женщин), $p > 0,00001$. В то же время у здоровых беременных, не имевших угрозы преждевременных родов, текущие роды в достоверно большем проценте случаев были первыми — 91,9% по сравнению с 65,6% в основной группе ($p = 0,000056$). Поскольку в основной группе беременных с УПР по сравнению с контрольной группой преобладали повторнобеременные (41,7 % и 10,3%, соответственно, $p < 0,00001$), не представлялось возможным в полной мере провести сравнительный анализ по наличию отягощенного акушерского анамнеза в сравниваемых группах.

В результате анализа из 40 женщин основной группы, для которых настоящая беременность была не первой, мы определили 16 женщин с отягощенным анамнезом (42,1%) и 22 без отягощенного анамнеза. Тем не менее, в основной группе ранее искусственное прерывание беременности было осуществлено у 9 женщин (9,4%), а в контрольной — у 2 женщин (2,3%), то есть наблюдается тенденция к большей частоте искусственного прерывания беременности у женщин с угрозой преждевременных родов ($p = 0,089163$).

По-видимому, полученные нами данные обусловлены неоднородностью исследуемых групп по числу повторнобеременных женщин, а также небольшим размером выборок. Поэтому, мы не выявили значимых различий по доле отягощенного анамнеза в анализируемых группах — в контрольной группе отягощенный анамнез был обнаружен у 66,7 % повторнобеременных, в основной группе — у 42,1% ($p = 0,3389$), хотя, по данным литературы отягощенный акушерский анамнез является значимым фактором риска УПР [RCOG, 2024]. Общеизвестным является положение о том, что наличие сопутствующих заболеваний является причиной неблагоприятных перинатальных исходов, в том числе угрозы преждевременных родов. На следующем этапе мы изучили частоту встречаемости сопутствующих заболеваний в контрольной и основной группах. При сопоставлении перенесенных заболеваний было установлено, что многие заболевания достаточно редки и наблюдаются только в одной из анализируемых групп.

Установлено, что перенесенные в детстве инфекционные заболевания с одинаковой частотой регистрировались в анамнезе как у пациенток с угрозой преждевременных родов, так и у женщин контрольной группы ($p = 0,866$). Что касается прочих сопутствующих патологий,

они достоверно преобладали в основной группе, где были выявлены у 52 женщин (54%), тогда как в контрольной группе — лишь у 13 (15%), $p < 0,00001$. Поскольку на сегодняшний день известно, что молодые люди, включая женщин репродуктивного возраста, также составляют большую долю лиц с полиморбидностью, которая варьирует от 8,7% до 18,8%, мы проанализировали влияние полиморбидности на риск возникновения угрозы преждевременных родов у наших пациенток. Мы установили, что полиморбидные состояния достоверно чаще встречаются в группе женщин с угрозой преждевременных родов по сравнению с контрольной группой: 38% vs 7%, $p < 0,00001$. Таким образом, было установлено полиморбидные состояния являются одним из факторов, способствующих развитию УПР.

ВЫВОДЫ

1. Нормальное протекание беременности было ассоциировано с оптимальным весом женщины до беременности, при этом в контрольной группе таких женщин оказалось в 2,6 раза больше по сравнению с основной группой ($p < 0,00001$). У 67% беременных женщин с угрозой преждевременных родов выявлен избыточный вес, который встречался в 2,1 раза чаще и был ассоциирован ($p < 0,00001$). У беременных женщин с нормальной массой тела вероятность преждевременных родов была ниже, ОШ составило 0,216 (95% ДИ 0,112–0,418). Напротив, избыточный вес являлся фактором риска, ОР составил 1,91 (95% ДИ 1,411–2,586).

2. У 54% беременных с угрозой преждевременных родов выявлено наличие сопутствующих заболеваний и у 38% женщин отмечалось наличие полиморбидного состояния: ОР вероятности возникновения преждевременных родов при наличии сопутствующих заболеваний составил 3,625 (95% ДИ 2,123–6,184), в то время как ОР при наличии полиморбидных состояний был выше, и составил 4,920 (95% ДИ 2,319–10,437), т.е. полиморбидность является более значимым фактором в развитии угрозы преждевременных родов.

3. Применение поддерживающей терапии токолитиками, включая нифедипин как в виде монотерапии, так и в сочетании с иными лекарственными средствами, позволяет достичь доношенной беременности (37 недель) у подавляющего большинства (94%) женщин. Тем не менее, у 6,1% пациенток с угрозой преждевременных родов, родоразрешение происходило в сроке от 33 до 36 полных недель гестации. При этом эффективность поддерживающей токолитической терапии нифедипином не зависела от срока дебюта данного осложнения: угрозы экстремально ранних родов на сроке 22⁰ – 27⁶ нед, угрозы очень ранних родов — на сроке 28⁰ – 31⁶ нед и угрозы умеренно ранних родов — на сроке 32⁰ – 33⁶ недель, причем значимых различий в частоте возникновения этих состояний нами обнаружено не было (32,3 %, 37,5 %, 30,2 %, соответственно). У беременных с угрозой преждевременных родов отмечена положительная динамика цервикометрии – 22,94±2,414 мм (от 19 до 35 мм), соответственно, при диагностике угро-

зы и через 3–7 дней поддерживающего токолиза показатель увеличивался, и в среднем составил $30,33 \pm 1,828$ мм (от 25 до 34 мм). В группе женщин, столкнувшихся с риском преждевременных родов и получавших нифедипин, частота оперативного родоразрешения путем операции кесарева сечения достигла 38,5%. В то же время, в контрольной группе беременных этот показатель составил 12,6%. Анализ данных выявил, что у беременных с угрозой преждевременных родов, принимавших нифедипин, доля операций кесарева сечения возросла втрое (статистическая значимость $p = 0,000139$).

4. Исследование не обнаружило связи между полиморфными вариантами rs11285503 (C1236T), rs2032582 (G2677T) и rs1045642 (C3435T) гена *ABCB1* и повышением риска преждевременных родов. Распределение частот генотипов по данным локусам соответствовало популяционным показателям, характерным для европеоидной расы. В то же время частота аллеля 6986A гена *CYP3A5* в основной группе оказалась вдвое выше по сравнению с контрольной (10,9% против 5,7%), что было обусловлено более частой встречаемостью лиц с гетерозиготным носительством 6986GA (21,9% vs 11,5%). В связи с низкой частотой встречаемости указанного аллеля, данные результаты не достигают уровня статистической значимости.

5. Установлено, что большая часть пациенток с угрозой преждевременных родов (61,4%) при поддерживающем токолизе получала дозу нифедипина в диапазоне от 5 до 15 мг/сут, у 38,6% беременных доза была в диапазоне от 20 до 30 мг/сут, при этом медианная доза составила 15 мг/сут. Обнаружено, что подобранная доза нифедипина ассоциирована с полиморфизмом G2677T гена *ABCB1*. При этом средняя доза нифедипина у носителей генотипов 2677 GT или 2677 TT на 3,33 мг/сут ниже, чем у носителей генотипа 2677 CC, $p = 0,04136$ (критерий Манна–Уитни).

6. Нежелательные реакции при проведении поддерживающего токолиза нифедипином встречались в виде снижения артериального давления, головной боли и тошноты, были прогнозируемыми, не зависели от дозировки нифедипина, не требовали отмены препарата, составили суммарно 17,7%, и у беременных с угрозой преждевременных родов не были связаны с носительством полиморфных вариантов 6986A>G гена *CYP3A5* и 3435C>T, 2677G>T/A, 1236C>T гена *ABCB1*.

7. Среди 6,25% недоношенных младенцев, появившихся на свет от матерей с риском преждевременных родов, были выявлены статистически значимые расхождения как в антропометрических показателях, так и в физиологическом состоянии по сравнению с доношенными детьми. У тех беременных, кто получал нифедипин как часть поддерживающей терапии для предотвращения преждевременных родов, установлено, что оценка состояния новорожденного по шкале Апгар имела прямую корреляцию с полиморфизмами C1236T и

G2677T в гене *ABCB1*. В то же время, подобной связи с алельными вариантами C3435T гена *ABCB1* и 6986A>G гена *CYP3A5* обнаружено не было.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На этапе планирования и в период гестации для прогнозирования вероятности возникновения угрозы преждевременных родов целесообразно учитывать наличие полиморбидной патологии наряду с иными факторами риска, предусмотренными действующими клиническими рекомендациями.

2. На этапе планирования и в период гестации для прогнозирования вероятности возникновения угрозы преждевременных родов целесообразно учитывать наличие полиморбидной патологии наряду с иными факторами риска, предусмотренными действующими клиническими рекомендациями.

3. При проведении поддерживающего токолиза нифедипином у беременных с угрозой преждевременных родов рекомендуется персонализированный подход к выбору режима дозирования токолитика с учетом клинко-инструментальных данных и результатов генетического тестирования по носительству генотипов по полиморфным маркерам 2677G>T/A, 1236C>T гена *ABCB1*.

4. При подготовке к беременности у женщин, отнесенных к группе высокого риска преждевременных родов, обосновано проведение генотипирования по полиморфным локусам 2677G>T/A и 1236C>T гена *ABCB1*.

5. Информация о наличии у женщин полиморфных вариантов 2677G>T/A и 1236C>T в гене *ABCB1*, может служить врачу дополнительным инструментом прогнозирования успешности токолитической терапии нифедипином. Эти данные особенно ценны при ведении беременности у пациенток из группы высокого риска преждевременных родов, как на этапе ее планирования, так и во время беременности. Таким образом, определение указанных гаплотипов предоставляет возможность более точно оценить вероятность благоприятного перинатального исхода и, соответственно, оптимизировать тактику ведения беременности и родов, адаптируя терапию к индивидуальным особенностям пациентки. Это позволяет повысить эффективность лечения и снизить риск осложнений, связанных с преждевременными родами.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Токолитическая терапия гексопреналином у беременных с угрозой преждевременных родов: влияние на токолиз полиморфизма гена *ADRB2* / **К. О. Акопов**, Р. А. Чилова, Е. А. Сокова [и др.] // **Врач.** – 2021. – № 9. – С. 42–44. – Текст: непосредственный.

2. Эффективность и безопасность гексопреналина у беременных с угрозой преждевременных родов: влияние полиморфизма гена *ADRB2* / **К. О. Акопов**, Р. А. Чилова, Е. А. Сокова [и др.] // **Врач.** – 2021. – № 8. – С. 54–57. – DOI: 10.29296/25877305-2021-08-10. – Текст: непосредственный.

3. Влияние полиморфизмов гена *ABCB1* на развитие угрозы преждевременных родов у беременных русской популяции / **К. О. Акопов**, Р. А. Чилова, Е. А. Сокова [и др.] // **Врач.** – 2025. – Т. 36. – № 4. – С. 67–70. – DOI: 10.29296/25877305-2025-04-14. – Текст: непосредственный.

4. Полиморфизм гена *ADRB2* как предиктор преждевременных родов / **К. О. Акопов**, Р. А. Чилова, Е. А. Сокова, Р. Е. [и др.] // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2021. – Т. 20. – № 2. – С. 5–12. – DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-5-12. – Текст: непосредственный. [Scopus]

5. Клинико-фармакологические аспекты применения некоторых токолитических препаратов у беременных с угрозой преждевременных родов / **К. О. Акопов**, Р. А. Чилова, Е. А. Сокова [и др.] // **Вестник научного центра экспертизы средств медицинского применения.** – 2019. – Т. 9. – № 3. – С. 162–166. – DOI: 10.30895/1991-2919-02019-9-3-162-166. – Текст: непосредственный.

6. Врожденные пороки развития: роль гликопротеина Р / **К. О. Акопов**, Р. А. Чилова, Е. А. Сокова [и др.] // **Врач.** – 2020. – № 7. – С. 27–33. – DOI: 10.29296/25877305-2020-07-04. – Текст: непосредственный.

7. Анализ эффективности и безопасности применения блокатора «медленных» кальциевых каналов нифедипина в качестве токолитического препарата у беременных с преждевременными родами / **К. О. Акопов**, Р. А. Чилова, Е. А. Сокова [и др.] // **Врач.** – 2021. – № 1. – С. 9–13. – DOI: 10.29296/25877305-2021-01-02. – Текст: непосредственный.

8. Влияние полиморфизма гена *ADRB2* на эффективность и безопасность токолитической фармакотерапии β 2-адреномиметиками у беременных с преждевременными родами / Г. Ф. Проклова, Р. А. Чилова, **К. О. Акопов** [и др.] // **РМЖ. Мать и дитя.** – 2020. – Т. 3. – №3. – С. 194-197. – DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-194-197. – Текст: непосредственный.

9. Полиморфизм гена *ADRB2* и состояние угрозы преждевременных родов / **К. О. Акопов**, Р. А. Чилова, Е. А. Сокова [и др.] // **Фармакогенетика и фармакогеномика.** – 2021. – № 1. – С. 9–17. – DOI: 10.37489/2588-0527-2021-1-9-17. – Текст: непосредственный.

10. Влияние полиморфизма гена *ADRB2* на предрасположенность к угрозе преждевременных родов и токолитическую фармакотерапию бета2-адреностимуляторов гексопреналином / **К. О. Акопов**, Р. А. Чилова, Е. А. Сокова [и др.] / **Рациональная фармакотерапия «Золотая осень».** - сборник материалов XVI Международного научного

конгресса / Издательство Санкт-Петербургского государственного экономического университета, под общей редакций Главного клинического фармаколога Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга А.К. Хаджидиса – СПб.: Изд-во СПбГЭУ. – 2020. – С. 68-71. – Текст: непосредственный.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление
 АСТ – аспаратаминотрансфераза
 АТФ – аденозинтрифосфорная кислота
 БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов
 ВАК – высшая аттестационная комиссия
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 ДИ – доверительный интервал
 ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
 ИМТ – индекс массы тела
 ИФА – иммуноферментный анализ
 КСК – кривая скоростей кровотока
 КТГ – кардиотокография
 ЛС – лекарственные средства
 мин – минуты
 мкл – микролитры
 мм – миллиметр
 mM – миллимоль
 НР – нежелательные реакции
 ОР – относительный риск
 ОШ – отношение шансов
 ПР – преждевременные роды
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 с – секунды
 СДО – систолиадиастическое отношение
 см – сантиметр
 ССС – сердечно-сосудистая система
 ТЛП - токолитический лекарственный препарат
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 УПР – угроза преждевременных родов
 ABC – АТР-binding cassette transporters, аденозинтрифосфат-связывающие транспортные белки семейства ABC
 ACOG (от англ. «The American College of Obstetricians and Gynecologists») – Американское общество акушеров–гинекологов
 AUC (Area Under Curve) – площадь под кривой