

На правах рукописи



Пикуза Татьяна Владимировна

**Значение полиморфизма гена *ABCB1*, кодирующего гликопротеин Р,
в формировании фолат-зависимых врожденных пороков развития на фоне
преконцепционного воздействия лекарственных средств**

3.1.4. Акушерство и гинекология

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

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
кандидат медицинских наук, доцент

Чилова Раиса Алексеевна
Сокова Елена Андреевна

Официальные оппоненты:

Панина Ольга Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», факультет фундаментальной медицины медицинского научно-образовательного института, кафедра акушерства и гинекологии, заведующая кафедрой

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

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «15» декабря 2025 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 «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
ДСУ 208.01.28
доктор медицинских наук, профессор

Семиков Василий Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Высокая частота эмбриональных и плодовых потерь, обусловленных врожденными пороками развития (ВПР) – 80–85%, значимый вклад пороков развития в структуру причин младенческой смертности, заболеваемости и детской инвалидности определяют их важное медицинское и социальное значение (Boyle V. et al., 2018; Heinke D. et al., 2020). Причины ВПР разнообразны: генетические, хромосомные и тератогенные, хотя в значительной части случаев природа ВПР остается все еще неизвестной (Wojcik M.H. et al., 2020).

Известно, что чувствительность к тератогену зависит от генотипа матери и плода, а также взаимодействий между генотипом и факторами окружающей среды. Из средовых факторов ключевая роль отводится фолатному статусу матери в предгравидарном периоде и на ранних сроках беременности. Фолиевая кислота является важным элементом питания, участвующим в большом количестве биологических процессов и клеточных функций. Дефицит фолиевой кислоты ассоциирован с риском формирования определенных ВПР, включая дефекты нервной трубки (Martinez H. et al., 2023; Wu L. et al., 2023).

Применение фолатных добавок в предгравидарный период и во время беременности является на сегодняшний день методом выбора повышения фолатного статуса у женщин, планирующих беременность, с целью профилактики фолат-зависимых ВПР и других акушерских осложнений (Доброхотова Ю.Э., Джохадзе Л.С., 2019; Obican S.G. et al., 2010).

Тератогенная дифференциация основывается на генетической чувствительности и может быть результатом полигенного или моногенного наследования, поэтому при одних и тех же воздействиях на беременных не у всех наступают ВПР. Несмотря на то, что ни одно лекарственное средство (ЛС) не внедряется в клинику без экспериментальной оценки его тератогенности, не менее 3% всех ВПР связано с приемом ЛС (Evangelista J.E. et al., 2023).

Исследования последних лет продемонстрировали важную патофизиологическую роль аденозинтрифосфат-связывающих транспортных белков семейства ABC (ABC-транспортёров), в том числе и гликопротеина Р, как участника гематоэнцефалического барьера, в регуляции клеточного фолатного гомеостаза в центральной нервной системе (Assaraf Y.G. et al., 2006). В ряде исследований было обнаружено, что транспортный белок гликопротеин Р, кодируемый геном *ABCB1*, экспрессирован на материнской и плодовой стороне плацентарной мембраны синцитиотрофобласта, где он осуществляет активное выведение ксенобиотиков, в том числе и липофильных ЛС из плодного компартмента в систему кровообращения матери, осуществляя фетопротективную роль (Prouillac C., Lecoœur S., 2010; Iqbal M. et al., 2012).

Гликопротеин Р обладает широким фармакологическим и физиологическим субстратным спектром, участвуя в процессах имплантации, плацентации, развития плода и др. (Moisiadis V.G., Matthews S.G., 2014).

Существуют данные об участии гликопротеина Р в плацентарном транспорте фолиевой кислоты. Так, экспериментальные данные показали, что функция гликопротеина Р в эндотелиоцитах гематоэнцефалического барьера в значительной степени зависит от дефицита фолатов (Salojin K.V. et al., 2011). Значительное снижение экспрессии гликопротеина Р отмечено у мышей, нокаутных по гену протон-связанного фолатного транспортера, что свидетельствует о его участии в регуляции внутриклеточного уровня фолатов (Wang X. et al., 2013).

Индивидуальные различия в концентрации веществ, являющихся субстратами гликопротеина Р, частично объясняются полиморфными вариантами гена *ABCB1*, кодирующего данный белок. Наиболее изучены варианты С1236Т и С3435Т (Kerb R., 2006).

Считается, что свойства транспортных белков плаценты, а также изменения в их активности и количестве во время беременности, могут влиять на то, насколько эффективно и безопасно ЛС воздействуют на плод. Особое внимание генетической предрасположенности уделяется в связи с противосудорожными препаратами, которые несут риск возникновения врожденных пороков развития. Генетические вариации гена *ABCB1* и других белков-транспортеров способны модифицировать степень воздействия противосудорожных средств и, как следствие, вероятность тератогенного эффекта (Ellfolk M. et al., 2020).

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день клинические исследования взаимосвязи полиморфизма гена гликопротеина Р с риском возникновения ВПР, индуцированных ЛС, немногочисленны (Staud F. et al, 2012; Daud A.N. et al., 2015, 2017; Ellfolk M. et al., 2020).

V.J. Bliet et al. (2009) показали, что у матерей европейского происхождения из Германии, которые применяли ЛС в прекоцепционном периоде, с генотипом 3435ТТ гена *ABCB1*, возрастал риск рождения детей с расщелиной губы и/или неба в 6,2 раза. Причем этот риск увеличивался в 19,2 раза у матерей, которым не проводилась предгравидарная профилактика фолиевой кислотой.

S.A. Obermann-Borst et al. (2011) в исследовании случай – контроль проводили изучение роли генетических факторов и образа жизни в патогенезе ВПР сердца у матерей европейского происхождения из Нидерландов. Результаты исследования продемонстрировали увеличение риска рождения детей с ВПР сердца в 3 раза в группе матерей с генотипом 3435СТ/ТТ гена *ABCB1*, которые применяли в периконцепционном периоде ЛС без фолиевой кислоты (OR 2,8;

95% CI 1,2–6,4), причем прием фолиевой кислоты достоверно снижал этот риск (OR 1,7; 95% CI 0,8–3,7).

C. Wang et al. (2014) выявили увеличение в 4 раза риска возникновения дефекта межжелудочковой перегородки в популяции китайских детей — носителей генотипов 3435CC/CT гена *ABCB1* и подвергшихся воздействию ЛС во время гестационного периода, по сравнению с детьми с генотипом 3435TT (OR = 3,932; 95% CI: 1,708–9,051).

В другом исследовании изучали протективную роль плацентарного гликопротеина Р по снижению риска ВПР сердечно-сосудистой системы, вызванных воздействием токсиканта ди-(2-этилгексил)-фталата у мышей в условиях применения ингибитора гликопротеина Р верапамила. Авторы впервые продемонстрировали *in vivo*, что в условиях ингибирования плацентарного гликопротеина Р верапамилем возрастает риск возникновения пороков сердца, вызванных воздействием токсикантами (Tang C. et al., 2019).

В широкомасштабном исследовании M. Ellfolk et al. (2020) на основе регистров беременности обнаружили, что одновременное применение женщинами нескольких субстратов или ингибиторов гликопротеина Р и белка устойчивости рака молочной железы в течение 1 месяца до беременности или I триместра был связан с повышенным риском серьезных ВПР у новорожденных по сравнению с отсутствием их приема.

Таким образом, имеющиеся в настоящее время экспериментальные и клинические данные, подтверждающие фетопротективную роль гликопротеина Р, его участие в репродуктивных процессах, определяют актуальность планируемого исследования в российской популяции беременных женщин для прогнозирования риска развития врожденных фолат-зависимых пороков развития, возможно индуцированных ЛС, и их профилактики.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: определить значение полиморфизма гена *ABCB1*, кодирующего гликопротеин Р, для прогнозирования риска развития фолат-зависимых врожденных пороков новорожденного, матери которых подверглись периконцепционному воздействию лекарственных средств, на основе клинических и фармакогенетических параметров.

Задачи исследования:

1. Провести ретроспективный анализ структуры и частоты встречаемости фолат-зависимых врожденных пороков развития среди новорожденных Центра за период 2017–2021 гг.
2. Изучить клиничко-anamнестические характеристики матерей, ассоциированные с риском врожденных пороков развития новорожденного.

3. Изучить частоты аллелей и генотипов полиморфного маркера С3435Т гена *ABCB1* у родильниц и новорожденных с фолат-зависимыми ВПР.
4. Оценить перинатальные исходы у беременных с различными генотипами по полиморфному маркеру С3435Т гена *ABCB1*.
5. Провести анализ ассоциации носительства генотипов полиморфного маркера С3435Т гена *ABCB1* у матерей и новорожденных с периконцепционным воздействием лекарственных средств, приемом фолиевой кислоты и риском развития ВПР.

Научная новизна

Впервые в российской популяции беременных проведено комплексное изучение клиничко-anamнестических и генетических факторов, ассоциированных с риском развития ВПР.

Впервые в российской популяции изучены частоты аллелей и генотипов полиморфного маркера С3435Т гена *ABCB1* у родильниц и новорожденных с фолат-зависимыми ВПР.

Впервые в российской популяции беременных проведен анализ ассоциации носительства генотипов полиморфного маркера С3435Т гена *ABCB1* у матерей и новорожденных с периконцепционным воздействием лекарственных средств и риском развития ВПР.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты позволили установить структуру фолат-зависимых ВПР и частоту их встречаемости по сравнению с фолат-независимыми ВПР.

Полученные результаты позволили выявить у беременных клиничко-anamнестические, а также фармакологические факторы в периконцепционном периоде, ассоциированным с риском рождения детей с ВПР.

Основные результаты данного исследования могут быть основой для создания патогенетически обоснованных рекомендаций индивидуализации фармакотерапии ЛС — субстратами гликопротеина Р у беременных с учетом функционирования транспортера в зависимости от полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1*.

Методология и методы исследования

Для проведения исследования применялся комплекс общепринятых клинических (сбор анамнеза, лабораторные анализы) и специализированных диагностических подходов в отношении беременных женщин и родильниц, а также плода и новорожденного ребенка.

Для извлечения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из образцов крови использовался комплект, основанный на принципе сорбции нуклеиновых кислот на силикагелевом носителе, генетическое тестирование осуществляли с помощью набора

реагентов «SNP-Скрин» для определения генотипа ДНК человека по однонуклеотидному полиморфизму rs1045642 методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Для определения состояния младенцев использовались индекс Пондерала, основанный на антропометрических данных, и система баллов по шкале Апгар.

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. ВПР имеют стабильную распространенность и ассоциированы с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и паритетом родов.

2. Преобладание фолат-зависимых ВПР над фолат-независимыми (69% vs 31%, $p=0,045$) и особенности их структуры требуют повышения приверженности к применению фолиевой кислоты как до беременности, так и в перигравидарный период.

3. Наблюдается достоверное различие частот генотипов полиморфизма С3435Т гена *ABCB1* ($p=0,036$), заключающееся в преобладании встречаемости гетерозигот 3435СТ за счет меньшей частоты встречаемости гомозигот 3435СС и 3435ТТ гена *ABCB1* у матерей, родивших детей с фолат-независимыми ВПР.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, пунктам 1 и 4 направлений исследований, и паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, пунктам 10 и 18 направлений исследований.

Степень достоверности и апробация результатов

Работа была выполнена с использованием актуальных молекулярно-генетических технологий, среди которых — генотипирование методом полимеразной цепной реакции, осуществляемое в реальном времени с привлечением флуоресцентных зондов. Для анализа применялись исключительно верифицированные контрольные образцы ДНК. Все лабораторные и клинические процедуры проводились согласно актуальным стандартам медицинской практики на специализированных клинических базах, где строго контролировалось качество каждого этапа исследований. Образцы с сомнительными результатами удаляли из анализа, после чего осуществляли повторный сбор биологического материала и дополнительное молекулярно-

генетическое тестирование. Выводы данной научной работы аргументированы и абсолютно согласуются с итоговыми экспериментальными данными. Их достоверность дополнительно подтверждается корректным проведением статистического анализа результатов.

Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на следующих научно-практических конференциях: Российская научно-практическая конференция с международным участием «Снегиревские чтения» (Москва, 27–28 февраля 2018 г.); V съезд фармакологов России «Научные основы поиска и создания новых лекарств» (Ярославль, 14–18 мая 2018 г.); XIX Всероссийский научно-образовательном форум «Мать и Дитя» (Москва, 26–28 сентября 2018 г.); II региональный научно-образовательный форум акушеров-гинекологов с международным участием (Москва, 9–10 ноября 2018 г.).

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 № 6 от 22 января 2025 года).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования используются в клинической практике Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 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

Автором проведен анализ литературы по теме, обоснована ее актуальность и определена степень разработанности. Автором сформулирована цель, и соответствующие ей задачи исследования, на основании которых продуман дизайн и методология проведения работы. Диссертант лично проводил сбор материала: проанализированы амбулаторные карты и истории родов (архивный материал Клиники акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева Сеченовского центра материнства и детства) 80 пациенток, родивших детей с ВПР за период с 2017 по 2021 гг. Процесс включения пациенток в планируемое исследование осуществлялся на основе заранее определенных критериев включения/невключения. Беременность и роды участниц наблюдались в клинических условиях в соответствии с установленным протоколом исследования.

Автор принимала непосредственное участие в проведении фармакогенетических исследованиях – выделении геномной ДНК из крови беременной и буккального эпителия

новорожденного. Далее автором проведена статическая обработка набранного клинического и генетического материала, получены результаты, на основании которых сделаны выводы и даны рекомендации. Основные результаты исследования оформлены диссертантом в виде публикаций, а также доложены на российских и конференциях с международным участием.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 5 печатных работ, в том числе 3 научные 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; 1 иная публикация.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 214 публикаций отечественных и зарубежных авторов. Работа содержит 22 таблицы и 8 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 им. В.Ф. Снегирева 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.

Проведение клинического исследования было одобрено локальным этическим комитетом при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Протокол №20/20 от 15.07.2020).

В рамках диссертационного исследования, направленного на достижение обозначенной цели, автором были реализованы ретроспективное, проспективное клиническое и фармакогенетическое исследования. Данные исследования проводились в период с 2017 по 2022 гг. включительно.

В ретроспективном исследовании проанализированы амбулаторные карты и истории родов (архивный материал Клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Сеченовского центра материнства и детства) 80 пациенток, родивших детей с ВПР за период с 2017 по 2021 гг. В проспективное исследование включено 87 беременных, которые наблюдались в клинике в течение беременности и родов, родившие детей с установленным ВПР (отнесенные к основной группе). Контрольную группу составили 83 практически здоровых беременных женщин, которые родили практически здоровых детей в Клинике акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Сеченовского центра материнства и детства.

Отбор пациенток для проспективного исследования проводился согласно критериям включения/невключения.

Критерии включения: женщины в возрасте ≥ 18 лет и ≤ 50 лет; подписанное и датированное информированное согласие пациентки на участие в исследовании; наличие признаков аномалий развития у плода и новорожденного, выявленных по данным ультразвукового исследования (УЗИ); способность пациентки соблюдать условия Протокола исследования; европеоидный тип пациентки.

Критерии неключения: многоплодная беременность; наследственные заболевания; наличие хромосомных заболеваний у плода, выявленных по данным УЗИ, биохимического и генетического скрининга (синдром Дауна, синдром Эдвардса, синдром Патау, триплоидия материнского происхождения, синдром Шерешевского–Тернера, синдром Смита–Лемли–Опитца, синдром Корнели де Ланге и др.); наличие у пациентки острого или хронического заболевания или иного состояния, ограничивающего ее участие в исследовании, которые, по мнению исследователя, могут повлиять на результаты исследования; лекарственная или иная зависимость.

Критериями исключения были: отказ пациента от участия в исследовании и отзыв информированного согласия; несоответствие пациента критериям включения / неключения; серьезные отклонения от Протокола (комплаентность $< 80\%$, несоблюдение процедур, предусмотренных Протоколом, несвоевременная явка на визиты); если по мнению врача-исследователя участие в исследовании нанесет вред благополучию конкретной пациентки; потеря контакта с пациентом.

В проспективное исследование включены 87 беременных в возрасте 22–40 лет (Me 29,0 лет (22,5; 38,0)) во II триместре беременности, соответствующие критериям включения/невключения, которые наблюдались на соответствующей клинической базе в течение беременности и родоразрешения в соответствии с утвержденным планом исследовательских мероприятий (Таблица 1).

Таблица 1 – График проведения исследования

Мероприятия, проводимые на визитах	Визит 1	Визит 2
	II триместр 18–21 недель	III триместр 30–34 неделя
Сбор исходной информации: демографические данные, гинекологический, акушерский анамнез и др.	X	
Получение письменного информированного согласия	X	
Регистрация фармакотерапии (4 недели до наступления беременности + 8 недель беременности)	X	X
Оценка показателей жизненно важных функций: температура тела, АД, ЧСС, ЧД	X	X
Физикальное исследование*	X	X
ЭКГ*	X	
Status genitalis	X	X
Акушерский осмотр	X	X
История родов (или прерывание беременности по медицинским показаниям)	X	X
Клинический анализ крови	X	X
Биохимический анализ крови	X	X
Общий анализ мочи	X	X
Генетическое тестирование*		
Мать	X	
Плод/новорожденный		X
Биохимический скрининг (РАРР-А, альфа-фетопротеин, хорионический гонадотропин, свободный эстриол) *	X	
УЗИ плода, доплерография сосудов плаценты и плода скрининг*	X	X
Консультация генетика*		
Соответствие пациентки критериям включения/ невключения	X	X
Кардиотокография*		X
Примечание: * – объем и сроки процедур определяется врачом-исследователем. АД – артериальное давление; ЧД – частота дыхания; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЭКГ – электрокардиография; РАРР-А – ассоциированный с беременностью протеин плазмы А		

Группу контроля составили 83 практически здоровых русских женщин в те же сроки беременности, в возрасте 19–37 лет (Me 27,0 лет (21,0 ; 34,0)). Национальность обследованных женщин устанавливалась на основании их устного опроса.

Комплексное обследование беременных основной группы проводили по специально разработанной индивидуальной регистрационной карте, в которую вносили данные анамнеза, аллергоанамнез, наследственность, перенесенные заболевания, вредные привычки, факторы риска возникновения ВПР (демографические, материнские, плодно-материнские и др.). Беременные считались «респондентами» ЛС и фолиевой кислоты при приеме любых лекарств или любых таблеток, содержащих 0,4–0,5 мг фолиевой кислоты в виде монотерапии или поливитаминов ежедневно в периконцепционном периоде.

Клинический анализ регистрируемых случаев ВПР в проспективном клиническом исследовании проводился на основании описания фенотипа больного ребенка и описательной характеристики порока развития (выявление стигм эмбриогенеза, синдромальной патологии). На каждый случай регистрируемого рождения ребенка с ВПР заполнялось извещение (стандартная форма извещения о ВПР N 025-11/у-98, рекомендуемая приказом Минздрава России № 268 от 10.09.1998 «О мониторинге ВПР у детей»)

В ходе работы были использованы общеклинические (клинико-anamnestические, лабораторные) и специальные методы обследования беременных (родильниц) и плода (новорожденного). Для оценки физического состояния новорожденного применялись антропометрический индекс массы тела Пондерала и балльная оценка состояния новорожденного по шкале Апгар.

Для генетического тестирования у беременных, включенных в проспективное клиническое исследование, проводился отбор образца крови из вены в количестве 5 мл, у новорожденных – отбор образцов буккального эпителия в соответствии с общепринятой методикой.

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 однонуклеотидному полиморфизму rs1045642 методом полимеразной цепной реакции 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.

Результаты исследования

В проспективное клиническое исследование «случай – контроль» по изучению формирования фолат-зависимых ВПР на фоне преконцепционного воздействия ЛС было включено 87 беременных, родивших детей с ВПР, которые составили проспективную (основную) группу. Контрольную группу составили 83 здоровых беременных, родивших детей без ВПР, в срок >37 недель. Дополнительно была изучена ретроспективная группа.

Было установлено, что родильницы основной, ретроспективной и контрольной групп не имели достоверных различий по демографическим и антропометрическим показателям ($p \geq 0,05$) (Таблица 2).

Таблица 2 – Средние показатели демографических и антропометрических данных у рожениц основной (проспективной), ретроспективной и контрольной групп на начало беременности

Средние показатели рожениц (M±SD)	Группа			Критерий Манна–Уитни, р
	Основная (n = 87)	Ретроспективная (n = 80)	Контрольная (n = 83)	
Возраст, лет	30,5±5,6	28,7±5,2	26,1±5,3	0,1522
Рост, см	166,8±4,5	167,4±6,0	166,2±5,9	0,3301
Масса тела, кг	66,3±9,6	67,4±10,3	68,3±11,5	0,4993
Индекс массы тела, кг/м ²	24,7±4,2	24,5±4,2	23,9±3,5	0,7565

Ретроспективная и проспективная группы рожениц были сопоставимы по частотам сопутствующих заболеваний (Таблица 3). При этом ретроспективная и проспективная группы матерей, родивших детей с ВПР, и контрольная группа достоверно отличались по частоте встречаемости целого ряда заболеваний. Сопутствующие заболевания являются одними из важнейших факторов риска, существенно увеличивающих вероятность развития патологии плода. В многочисленных исследованиях продемонстрирована ассоциация сопутствующих заболеваний матери и ВПР (Al-Dewik N. et al., 2023).

Таблица 3 – Сопутствующие заболевания включенных в исследование беременных

Заболевание	Ретроспективное КИ, чел., (%)	Проспективное КИ, чел., (%)	Контрольная группа, чел., (%)
Хроническая артериальная гипертензия	8 (10,0%)	7 (8,0%)	0 (%)
Хронический цистит в стадии ремиссии	<u>9 (11,3%)</u>	<u>11 (12,6%)</u>	2 (2,4%)
Пиелонефрит	5 (6,3%)	7 (8,0%)	0 (%)
Мочекаменная болезнь	4 (5,0%)	3 (3,4%)	0 (%)
Гестационный сахарный диабет	2 (2,5%)	3 (3,4%)	0 (%)
Хронический гастрит	3 (3,8%)	2 (2,3%)	0 (%)
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	<u>7 (8,8%)</u>	<u>9 (10,3%)</u>	1 (1,2%)
Анемия легкой и средней степени тяжести	<u>11 (13,8%)</u>	<u>13 (14,9%)</u>	2 (2,4%)
Субклинический гипотиреоз	3 (3,8%)	3 (3,4%)	0 (%)
Рассеянный склероз	1 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Всего	80 (100%)	87 (100%)	83 (100%)

Примечание: КИ – клиническое исследование. Достоверные различия (по сравнению с контрольной группой) ($p \leq 0,05$) отмечены **жирным шрифтом с подчеркиванием**

Результаты, полученные в ходе настоящей работы, подтверждают данные как отечественных, так и зарубежных исследователей о сопутствующих заболеваниях матери как факторах риска ВПР.

У пациенток ретроспективного и проспективного КИ был проведен сравнительный анализ акушерского анамнеза (паритет родов), включающий предыдущие беременности, особенности их течения, осложнения, способы родоразрешения (Таблица 4).

Таблица 4 – Данные акушерского анамнеза (паритет родов) включенных в исследование беременных

Показатели	Ретроспективное КИ n=80	Проспективное КИ n=87
Первобеременные	23 (29%)	27 (31%)*
Повторнобеременные	57 (71%)	60 (69%)*
Искусственные аборт	38 (48%)	46 (53%)*
Гипертензивные расстройства (в т. ч. хроническая артериальная гипертензия, преэклампсия и др.)	28 (35%)	32 (37%)*
Самопроизвольные аборт	4 (5%)	9 (10%)*
Неразвивающаяся беременность	11 (14%)	14 (16%)*
Эктопическая беременность	0 (0%)	0 (0%)*
Преждевременные	17 (21%)	14 (16%)*
Срочные	63 (79%)	73 (84%)*
Кесарево сечение	19 (30,0%)	25 (29%)*
Акушерские щипцы	0 (0%)	0 (0%)*
Через естественные родовые пути	45 (70%)	62 (71%)*
Примечание: * – различия недостоверны, $p \geq 0,05$		

Беременные ретроспективной и проспективной групп, имеющие отягощенный акушерский анамнез, достоверно не различались по анализируемым показателям.

Среди новорожденных основной и ретроспективной групп статистически значимых различий по структуре ВПР не наблюдалось (группы сопоставимы). При этом наиболее часто встречались и составили более 10% случаев следующие ВПР: *Spina bifida* (14% в обеих группах врожденной патологии), нарушения сердечно-сосудистой системы (14% в обеих группах врожденной патологии), омфалоцеле (13% в обеих группах врожденной патологии), расщелина неба и/или губы (11,5% и 14% соответственно), нарушения мочевыделительной системы (11,5% и 11,25% соответственно (Таблица 5).

Исходя из задачи исследования, мы проанализировали структуру и частоту фолат-зависимых ВПР у новорожденных в основной и в ретроспективной группах (Таблица 6).

Таблица 5 – Сравнение ВПР у детей основной и ретроспективной групп

Вид порока	Группа новорожденных с ВПР		Достоверность различий р
	основная, n (%)	ретроспективная, n (%)	
Спинномозговая грыжа	4 (5%)	4 (5%)	0,2345*
Диафрагмальная грыжа	2 (2,3%)	2 (2,5%)	0,8523*
Редукция конечностей	2 (2,3%)	1 (1,25%)	0,0964*
<i>Spina bifida</i>	12 (14%)	11 (14%)	0,9567*
Анэнцефалия	1 (1,1%)	0 (0%)	0,0879*
Аденоматоз легких	6 (7%)	6 (7,5%)	0,5876*
Гидроцефалия	1 (1%)	2 (2,5%)	0,6987*
Атрезия ануса	3 (3,5%)	2 (2,5%)	0,5486*
Атрезия пищевода	2 (2,3%)	2 (2,5%)	0,8999*
Нарушения сердечно-сосудистой системы	12 (14%)	11 (14%)	0,9123*
Нарушения мочевыделительной системы	10 (11,5%)	9 (11,25%)	0,9762*
Аплазия артерии пуповины плода	1 (1,15%)	1 (1,25%)	0,7695*
Расщелина неба и/или губы	10 (11,5%)	11 (14%)	0,2397*
Гипоспадия или эписпадия	4 (5%)	3 (4%)	0,5847*
Гастрошизис	4 (5%)	4 (5%)	0,2589*
Омфалоцеле	11 (13%)	10 (13%)	0,8567*
Множественные пороки	2 (2,3%)	1 (1,25%)	0,3567*
Итого:	87 (100%)	80 (100%)	
Примечание: * – различия недостоверны, $p > 0,05$			

Таблица 6 – Структура и частота фолат-зависимых ВПР у новорожденных в основной и проспективной группах

Вид ВПР	Основная группа (n=87)	Ретроспективная группа (n=80)
	Фолат-зависимые, n (%)	Фолат-зависимые, n (%)
ЦНС и органов чувств	9 (10%)	17 (21,25%) *
Лица и шеи	18 (21%)	11 (14%) *
Сердечно-сосудистой системы	16 (18%)	11 (14%) *
Мочевыделительной системы	17 (19,5%)	9 (11,25%) *
Итого	60 (69%)	48 (60%)
Примечание: * – различия недостоверны, $p > 0,05$; ЦНС – центральная нервная система		

Наблюдалось преобладание фолат-зависимых ВПР в обеих группах, причем частота их встречаемости достоверно не различалась (69% и 60% соответственно), $p = 0,226$. На основании полученных результатов можно констатировать, что за 5-летний период наблюдения выявленная тенденция в преобладании в структуре ВПР фолат-зависимых пороков, сохраняется. Это

предполагает необходимость эффективной дотации фолиевой кислоты в профилактике ВПР в предгравидарный период и на протяжении беременности (Доброхотова Ю.Э., Джогадзе Л.С., 2019; Martinez H., et al., 2023). В нашем исследовании частота рождения детей с ВПР среди всех новорожденных в период 2017–2021 гг. составила $1,58 \pm 0,13\%$, что соответствует общестатистическим данным мировой литературы.

Проанализированы факторы риска ВПР в двух группах беременных проспективной части исследования (Таблица 7, Рисунки 1, 2).

Таблица 7 – Сравнение исходов беременности и акушерского анамнеза матерей основной и контрольной групп

Показатели	Матери основной группы (n=87)	Матери контрольной группы (n=83)	p*
Текущая беременность			
Гестационный срок, нед	38 (31–40)	39 (36–40)	0,319
Роды в срок	81 (93%)	82 (99%)	0,062
Преждевременные роды	6 (7%)	1 (1,2%)	
Самопроизвольные роды	46 (53%)	62 (69%)	0,003
Кесарево сечение	41 (47%)	21 (31%)	(0,005)
Акушерский анамнез			
Первые роды	34 (39%)	28 (34%)	0,0038
Вторые роды	33 (38%)	49 (59%)	
Третьи и последующие роды	20 (23%)	6 (7%)	
Самопроизвольный аборт в анамнезе	9 (10%)	2 (2,4%)	0,0355
Искусственный аборт в анамнезе	46 (53%)	16 (19%)	<0,00001
Примечание: * – критерий χ^2 , в скобках значение p с поправкой Йейтса; для сопоставления гестационного возраста применялся критерий Манна-Уитни. Достоверные различия ($p \leq 0,05$) отмечены жирным шрифтом с подчеркиванием			

Результаты нашего исследования показали, что к клиничко-анамнестическим характеристикам матерей, ассоциированным с риском рождения детей с ВПР, помимо тенденции к большей частоте преждевременных родов среди женщин, родивших в настоящей беременности ребенка с ВПР ($p=0,062$), относятся следующие: более частое родоразрешения путем кесарева сечения ($p=0,005$) (ОШ=2,631; 95% ДИ: 1,374–5,039); множественные роды (третьи и более роды) ($p=0,0093$) (ОШ=3,831; 95% ДИ: 1,453–10,099); самопроизвольные аборты в анамнезе ($p=0,0355$) (ОШ=4,673; 95% ДИ: 0,979–22,315); искусственные аборты в анамнезе ($p<0,00001$) (ОШ=4,698; 95% ДИ: 2,359–9,357).

Полученные данные согласуются с результатами, обсуждаемыми в литературе, о повышении риска рождения детей с ВПР примерно в четыре раза у матерей, имевших в анамнезе три аборта и более (Malik M. et al. 2019).

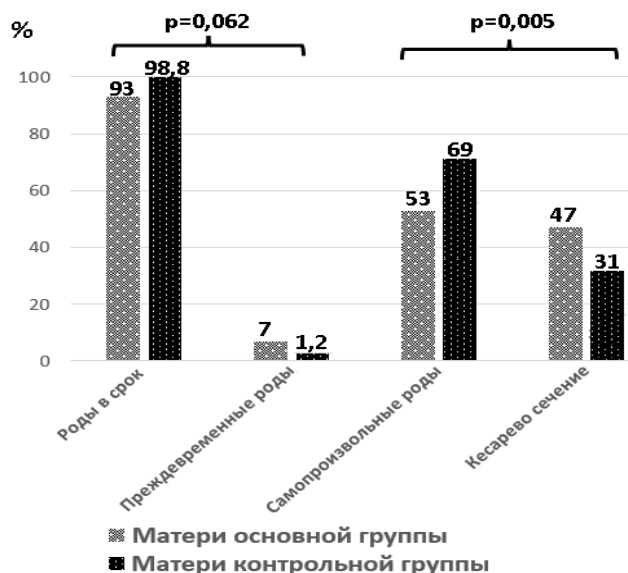


Рисунок 1 – Графическое изображение сравнения исходов текущей беременности матерей в основной и контрольной группах

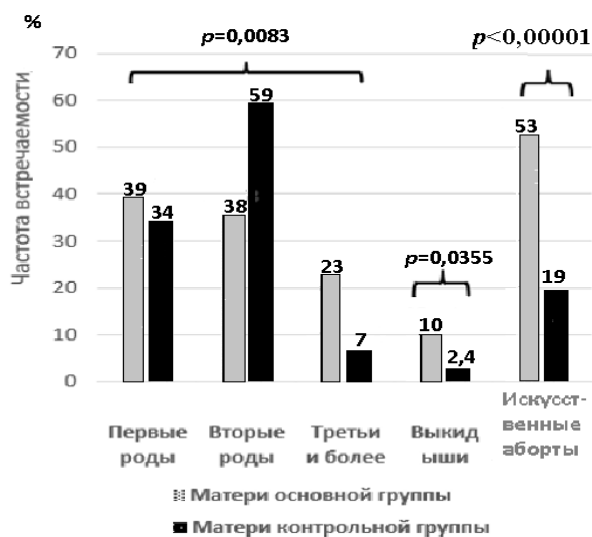


Рисунок 2 – Сравнения акушерского анамнеза предыдущих беременностей матерей основной и контрольной групп

Согласно полученным данным антропометрических измерений новорожденные с ВПР имели статистически достоверно более низкие показатели массы тела независимо от половой принадлежности и достоверно более низкие функциональные показатели по шкале Апгар на 1-й ($p=0,045$) и 5-й ($p=0,02$) минутах, чем здоровые новорожденные.

Нами проанализированы виды и структура пороков развития у новорожденных в зависимости от принадлежности к двум подгруппам ВПР: фолат-зависимым и фолат-независимым представлены (Рисунок 3). При суммировании полученных результатов оказалось, что в нашем исследовании фолат-зависимые ВПР встречались в 2,2 раза чаще, чем фолат-независимые (69% vs 31%).

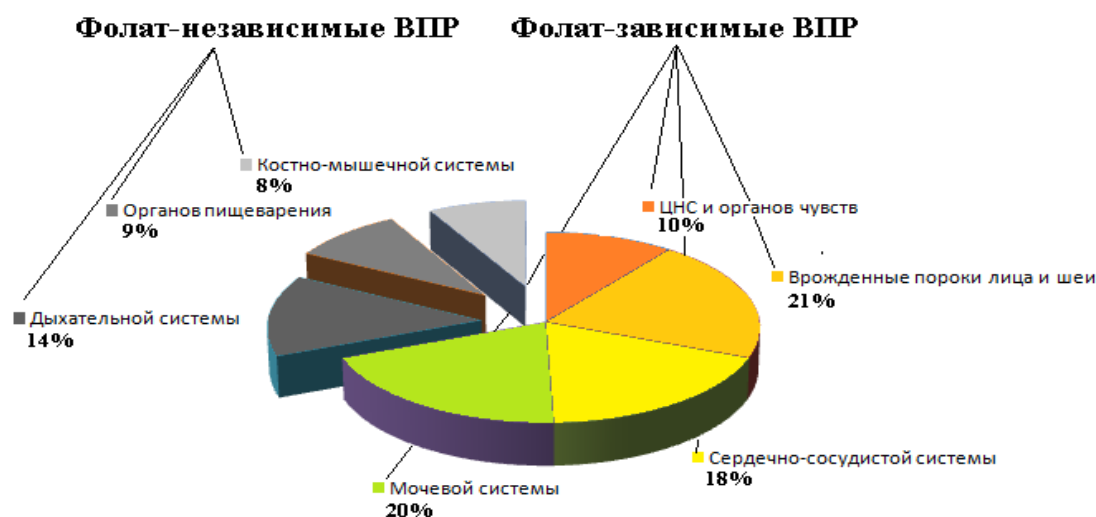


Рисунок 3 – Структура и частота различных фолат-зависимых и фолат-независимых ВПР у новорожденных основной группы

Установлено, что матери основной группы по сравнению с контрольной группой в периконцепционный период достоверно чаще принимали медикаментозное лечение ($p=0,013$), а также достоверно реже принимали фолиевую кислоту в периконцепционный период ($p=0,0002$) и реже принимали мультивитамины ($p=0,0039$) (Рисунок 4). Результаты нашего исследования подтверждают данные литературы о взаимосвязи приема ЛС в периконцепционном периоде и риска возникновения ВПР (Evangelista J.E. et al., 2023). Также наши данные согласуются с тем общепризнанным фактом, что недостаток фолатов в организме беременной сопряжен с повышенным риском развития у плода дефектов нервной трубки.

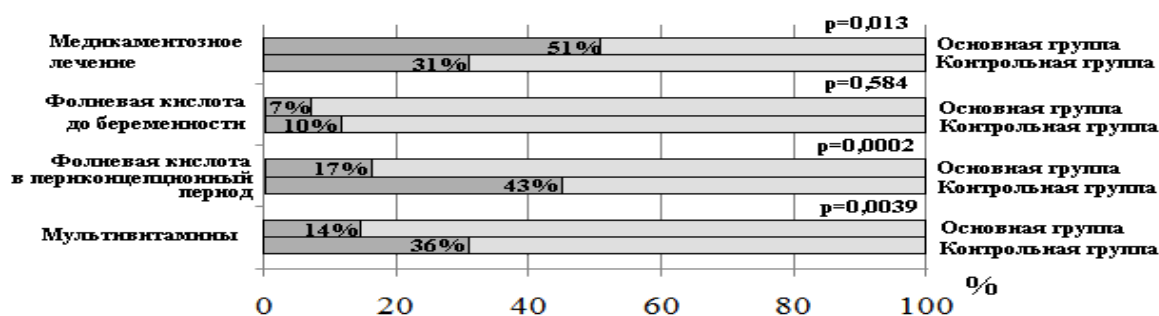


Рисунок 4 – Медикаментозные воздействия на беременных основной и контрольной групп

Нами установлено, что у рожениц основной, контрольной группы и у детей с ВПР не наблюдается достоверных различий реальных и ожидаемых частот генотипов, и при этом выполняется соответствие распределения частот закону Харди–Вайнберга (Рисунок 5).

Распределение генотипов у матерей, родивших детей с ВПР, достоверно не различается от частот в выборке их собственных детей ($p=0,532$). Также не выявлено достоверных различий

частот генотипов при сравнении матерей основной и контрольной групп ($p=0,252$) и у детей, родившихся с ВПР, по сравнению с матерями контрольной группы ($p=0,300$).

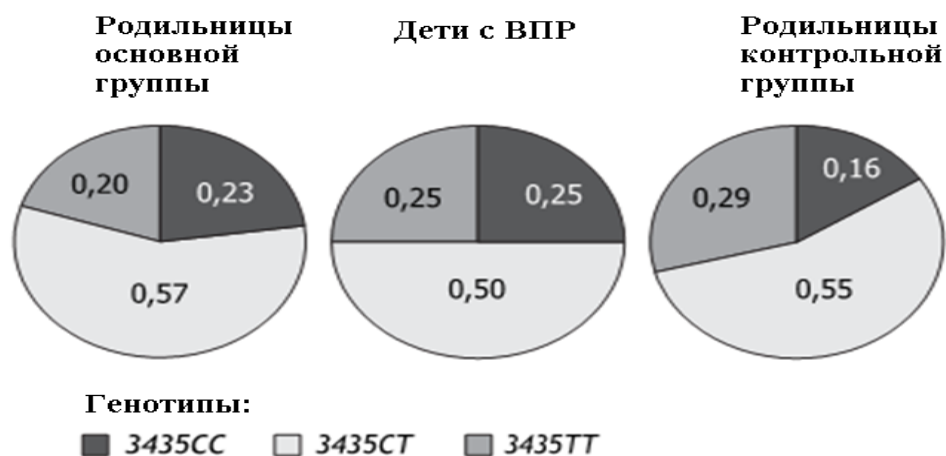


Рисунок 5 – Сопоставление частот генотипов полиморфизма С3435Т гена *ABCB1* в исследуемых группах

Однако при сопоставлении групп матерей можно отметить тенденцию к меньшей частоте встречаемости генотипа 3435ТТ (20% против 29%) и большей частоте генотипа 3435СС (23% против 16%) у женщин, родивших детей с ВПР ($p=0,153$ для генотипа 3435ТТ; $p=0,227$ для генотипа 3435СС) (Рисунок 5).

Далее мы разделили ВПР на фолат-зависимые и фолат-независимые, и проверили, насколько ВПР данных типов соотносятся с генотипом полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* (Таблица 8).

Таблица 8 – Сравнение частот генотипов полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* у женщин, родивших детей с фолат-зависимыми и фолат-независимыми врожденными пороками развития

Генотип	Женщины, родившие детей с фолат-зависимыми ВПР (n=60), n (%)	Женщины, родившие детей с фолат-независимыми ВПР (n=27), n (%)	p (χ^2)
3435СС	17 (28)	3 (11)	<u>0,036</u>
3435СТ	29 (49)	21 (78)	
3435ТТ	14 (23)	3 (11)	

Примечание: Достоверные различия ($p \leq 0,05$) отмечены **жирным шрифтом с подчеркиванием**

Оказалось, что у женщин, родивших детей с фолат-зависимыми и фолат-независимыми ВПР, наблюдается достоверное различие частот генотипов полиморфизма rs1045642 ($p=0,036$). Различия заключались в большей частоте гетерозигот 3435СТ и в меньшей частоте гомозигот 3435СС и 3435ТТ у матерей, родивших детей с фолат-независимыми ВПР.

Тем не менее, у самих детей с фолат-зависимыми и фолат-независимыми ВПР частоты генотипов полиморфизма rs1045642 достоверно не различались ($p=0,745$).

Таким образом, мы не обнаружили явной ассоциации ВПР с полиморфизмом rs1045642 гена *ABCB1*. У женщин, родивших детей с ВПР, была обнаружена только тенденция к меньшей встречаемости аллеля 3435Т и генотипа 3435ТТ, а также к большей встречаемости генотипа 3435СС. Эти данные не подтверждают роли аллеля 3435Т в развитии патологии, предложенной некоторыми исследователями (Игнатъев И.В. 2007; Кулес В.Г. и соавт., 2010) и могут в некоторой степени свидетельствовать о роли аллеля 3435С, предложенной С. Wang et al. (2014).

Мы также установили, что у женщин, родивших детей с фолат-зависимыми и фолат-независимыми ВПР, наблюдаются достоверные различия частот генотипов полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* ($p=0,036$), что обусловлено большей частотой гетерозигот 3435СТ у матерей детей с фолат-независимыми ВПР. Данные результаты нуждаются в подтверждении дальнейшими исследованиями.

При оценке перинатальных исходов у детей основной и контрольной групп в зависимости от генетического полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* нами также не обнаружено достоверных различий (Таблица 9).

Таблица 9 – Сравнение частот генотипов полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* у детей с ВПР, и детей, рожденных в удовлетворительном состоянии от матерей контрольной группы, то есть в зависимости от перинатальных исходов; n (%)

Генотип	Перинатальные исходы		p (χ^2)
	Дети с ВПР (n=87), n (%)	Дети в удовлетворительном состоянии (n=80), n (%)	
3435СС	20 (22,99)	13 (16,25)	0,198
3435СТ	50 (57,47)	43 (53,75)	
3435ТТ	17 (19,54)	24 (30)	

Далее были проанализированы ассоциации носительства генетического полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* с периконцепционным воздействием медикаментозного лечения в целом (Таблица 10) и приемом препаратов фолиевой кислоты (Таблица 11).

Таблица 10 – Сравнение частот генотипов полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* у матерей основной группы в зависимости от периконцепционного воздействия ЛС; n (%)

Генотип	Медикаментозное лечение		p (χ^2)
	Принимали (n=44), n (%)	Не принимали (n=43), n (%)	
3435СС	7 (15,91)	6 (13,95)	0,456
3435СТ	32 (72,73)	29 (67,44)	
3435ТТ	5 (11,36)	8 (18,6)	

Таблица 11 – Сравнение частот генотипов полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* у матерей основной группы в зависимости от периконцепционного воздействия препаратами фолиевой кислоты; n (%)

Генотип	Препараты фолиевой кислоты		p (χ^2)
	Принимали (n=15), n (%)	Не принимали (n=72), n (%)	
3435CC	3 (22,99)	10 (22,99)	0,278
3435CT	10 (57,47)	39 (54,17)	
3435TT	2 (19,54)	23 (31,94)	

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что около 80–85% случаев гибели зародышей и плодов обусловлены ВПР. Нарушения формирования органов и тканей существенно влияют на частоту неонатальной смертности, болезней новорожденных и распространенность инвалидности среди детей, что подчеркивает высокую значимость данной проблемы как в медицинском, так и в социальном аспектах.

По результатам оценки динамики численности рожденных детей с ВПР и распространенности ВПР среди всех новорожденных за 5-летний период наблюдения 2017–2021 гг. мы определили, что распространенность ВПР в нашем исследовании составила в среднем $1,58 \pm 0,13\%$ в год, и доля детей, рожденных с ВПР, мало варьировала по годам. Было показано, что фолат-зависимые ВПР встречаются в 2,2 раза чаще, чем фолат-независимые (69% vs 31% соответственно).

В нашем исследовании было установлено, что с риском рождения детей с ВПР связаны следующие клинические факторы матери: отягощенный акушерско-гинекологический анамнез ($p=0,04$) и количество родов ($p=0,038$): третьи и более роды ($p=0,0093$) (ОШ=3,831; 95% ДИ 1,453–10,099); самопроизвольные аборт в анамнезе ($p=0,0355$) (ОШ=4,673; 95% ДИ 0,979–22,315); искусственные аборт в анамнезе ($p<0,00001$) (ОШ=4,698; 95% ДИ 2,359–9,357). В настоящем исследовании была подтверждена роль сопутствующих заболеваний матери как фактора риска ВПР.

Антропометрические данные свидетельствуют о том, что новорожденные с ВПР отличаются значительно меньшей массой тела по сравнению со здоровыми детьми, вне зависимости от пола. Функциональное обследование выявило существенно худшие результаты по шкале Апгар среди детей с пороками развития — как через одну минуту после рождения ($p=0,045$), так и спустя пять минут ($p=0,02$) по сравнению со здоровыми младенцами.

Анализ периконцепционных воздействий ЛС продемонстрировал, что только прием фолиевой кислоты в предгравидарный период не показал достоверных различий в группах сравнения, несмотря на некоторое преобладание частоты встречаемости в контрольной группе

(10% vs 7%). Что касается периконцепционного периода, то прием ЛС в целом в основной группе матерей был достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($p=0,013$), а прием фолиевой кислоты оказался достоверно более редким явлением, чем в группе контроля ($p=0,0002$), так же, как и прием мультивитаминов ($p=0,0039$). Дальнейший анализ фармакологического анамнеза не выявил статистически значимых различий в использовании конкретных ЛС, что, вероятно, обусловлено небольшим объемом исследуемой группы.

Несмотря на недостаточную степень изучения генетической основы ВПР, научный интерес к исследованию аллельных вариаций генома, ассоциированных с риском формирования данной патологии, остается высоким. Темпы прогресса в идентификации геномных детерминант ВПР значительно уступают результатам аналогичных исследований иных мультифакториально обусловленных заболеваний и признаков.

Нами было установлено наличие достоверных различий распределения полиморфных вариантов локуса rs1045642 гена *ABCB1* между женщинами, родившими потомство с фолат-зависимыми и фолат-независимыми формами аномалий ($p=0,036$). Установлено, что женщины, имеющие детей с нарушением развития, не зависящим от содержания фолатов, чаще имели гетерозиготную форму 3435СТ и реже — гомозиготные варианты 3435СС и 3435ТТ. Вместе с тем у новорожденных с обеими указанными формами ВПР частоты встречаемости перечисленных генотипов существенных межгрупповых различий не продемонстрировали ($p=0,745$).

В процессе анализа не удалось получить достоверных различий в сравниваемых подгруппах основной группы матерей, родивших детей с ВПР, из чего мы делаем вывод, что носительство полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* не ассоциировано с периконцепционным воздействием фармакотерапии, а также с приемом препаратов фолиевой кислоты, что согласуется с литературными данными.

На наш взгляд, отсутствие достоверных ассоциативных связей на немногочисленной выборке данного исследования не должно сказаться на прекращении научного поиска по данному направлению. Учитывая наличие установленных значимых ассоциаций, указывающих на повышенную частоту встречаемости гетерозиготного генотипа 3435СТ гена *ABCB1* у матерей, чьи дети имеют фолат-независимые ВПР, необходимо проведение дальнейших исследований с участием значительно большего количества беременных женщин для подтверждения полученных результатов. Не исключено, что при увеличении выборки фолат-зависимых и фолат-независимых ВПР существует возможность получить достоверные ассоциативные связи именно с периконцепционным воздействием препаратов фолиевой кислоты.

ВЫВОДЫ

1. Встречаемость врожденных пороков развития составляет в среднем 1,58% в год и сохраняется ежегодно на этом уровне. По данным нашего исследования фолат-зависимые врожденные пороки развития встречаются в 2,2 раза чаще, чем фолат-независимые врожденные пороки развития (69% vs 31%).

2. К клиничко-anamnestическим характеристикам матерей, ассоциированным с риском рождения детей с врожденными пороками развития, относятся отягощенный акушерско-гинекологический анамнез ($p=0,04$) и паритет родов ($p=0,038$): множественные роды (третьи и более роды) ($p=0,0093$) (ОШ=3,831; 95% ДИ: 1,453–10,099); самопроизвольные аборт в анамнезе ($p=0,0355$) (ОШ=4,673; 95% ДИ: 0,979–22,315); искусственные аборты в анамнезе ($p<0,00001$) (ОШ=4,698; 95% ДИ: 2,359–9,357). Подтверждена роль сопутствующих заболеваний матери как фактора риска врожденных пороков развития.

3. Выявлено, что матери, родившие детей с врожденными пороками развития, достоверно чаще принимали медикаментозное лечение в периконцепционном периоде ($p=0,013$), а также достоверно реже принимали препараты, содержащие фолиевую кислоту ($p=0,0002$), и поливитамины ($p=0,0039$). Анализ фармакотерапии (по отдельным препаратам) позволил выявить, что беременные основной группы, по сравнению с контрольной группой, достоверно реже принимали прогестерон — 8% vs 22% ($p=0,00016$).

4. Обнаружено, что у матерей и детей основной группы наблюдается тенденция к меньшей встречаемости аллеля 3435Т и, соответственно, к большей встречаемости аллеля 3435С гена *ABCB1*. Отмечена тенденция к меньшей частоте встречаемости генотипа 3435ТТ (20% vs 29%, $p=0,153$) и большей частоте генотипа 3435СС (23% vs 16%, $p=0,227$) гена *ABCB1* у женщин, родивших детей с врожденными пороками развития.

5. Обнаружено, что у женщин, родивших детей с фолат-зависимыми и фолат-независимыми врожденными пороками развития, наблюдается достоверное различие частот генотипов полиморфизма rs1045642 ($p=0,036$). Различия заключались в большей частоте гетерозигот 3435СТ и в меньшей частоте гомозигот 3435СС и 3435ТТ у матерей, родивших детей с фолат-независимыми врожденными пороками развития. Тем не менее, у самих детей с фолат-зависимыми и фолат-независимыми врожденными пороками развития частоты генотипов полиморфизма rs1045642 достоверно не различались ($p=0,745$).

6. Установлено, что у беременных, родивших детей с врожденными пороками развития, носительство полиморфизма гена *ABCB1* не ассоциировано с перинатальными исходами.

7. По результатам проведенных исследований выявлено, что ни медикаментозное лечение в целом, ни прием фолиевой кислоты в периконцепционный период не ассоциированы с полиморфизмом гена *ABCB1*.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Женщинам с отягощенным акушерским анамнезом для профилактики фолат-зависимых пороков развития плода рекомендуется прием фолиевой кислоты (начиная с предгравидарного периода) согласно актуальным клиническим рекомендациям.

2. Рекомендовать проведение генотипирования полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* у беременных, как значимого маркера в формате генетического паспортирования.

3. В клинических рекомендациях по рациональной фармакотерапии различных патологий во время беременности и в предгравидарном периоде необходимо учитывать принадлежность назначаемых лекарственных средств к субстратам, индукторам и ингибиторам гликопротеина Р, а также особенности функционирования транспортера в зависимости от полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1*.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Врожденные пороки развития: роль гликопротеина Р / **Т.В. Пикуза**, Р.А. Чилова, Е.А. Сокова, Р.Е. Казаков, К.Ю. Акопов, О.Р. Асцатурова // *Врач.* – 2020. – Т. 31. – № 7. – С. 27–33.

2. Современные подходы к выявлению, оценке и прогнозам врожденных пороков развития / **Т.В. Пикуза**, Р.А. Чилова, Е.А. Сокова, Э.В. Жукова, Р.Е. Казаков // *Врач.* – 2021. – Т. 32. – № 2. – С. 5–9.

3. Фолат-зависимые врожденные пороки развития и полиморфизм гена *ABCB1* / **Т.В. Пикуза**, Р.А. Чилова, Е.А. Сокова, Р.Е. Казаков, Э.В. Жукова, Н.С. Трифонова, Е.В. Ших // *Врач.* – 2022. – Т. 33. – № 3. – С. 42–46.

4. Риск формирования фолат-зависимых врожденных пороков развития на фоне прекоцепционного воздействия лекарственных препаратов: влияние полиморфизма гена *ABCB1* / **Т.В. Пикуза**, Р.А. Чилова, Е.А. Сокова, Р.Е. Казаков, Э.В. Жукова, Н.С. Трифонова, Е.В. Ших, С.И. Мазур // *Врач.* – 2022. – Т. 33. – № 4. – С. 79–84.

5. Влияние полиморфизма гена *ABCB1*, кодирующего гликопротеин Р, на врожденные пороки развития / **Т.В. Пикуза**, Р.А. Чилова, Е.А. Сокова, Р.Е. Казаков, Н.С. Трифонова, Э.В. Жукова, Е.В. Ших // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2022. – Т. 21. – № 1. – С. 5–11. [Scopus]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

95% ДИ (CI) – 95% доверительный интервал

АД – артериальное давление

ВПР – врожденные пороки развития

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

КИ – клиническое исследование

ЛС – лекарственные средства

ОШ (OR) – отношение шансов (odds ratio)

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦНС – центральная нервная система

ЧД – частота дыхания

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ABC – ATP-binding cassette transporters, аденозинтрифосфат-связывающие транспортные белки семейства ABC

PAPP-A – pregnancy-associated plasma protein A, ассоциированный с беременностью протеин плазмы A