

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*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

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, доцент

Чилова Раиса Алексеевна

кандидат медицинских наук, доцент

Сокова Елена Андреевна

Москва – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	14
1.1. Репродуктивные процессы и гликопротеин Р .....	20
1.2. Транспортные белки семейства АВС, связывающие аденозинтрифосфат (гликопротеин Р), в половых железах мужчин и женщин.....	21
1.3. Аденозинтрифосфат-связывающие транспортные белки семейства АВС (гликопротеин Р) матки.....	21
1.4. Аденозинтрифосфат-связывающие транспортные белки семейства АВС (гликопротеин Р) на ранних стадиях развития эмбриона / плода.....	22
1.5. Аденозинтрифосфат-связывающие транспортные белки семейства АВС (гликопротеин Р) на границе между матерью и плодом. Плацентарный гликопротеин Р .....	23
1.6. Полиморфизм гена <i>ABCB1</i> , кодирующего гликопротеин Р .....	30
1.7. Риск возникновения врожденных пороков развития, индуцированных лекарственными средствами, и полиморфизм гена <i>ABCB1</i> .....	34
1.8. Фолиевая кислота: роль гликопротеина Р в регуляции клеточного фолатного гомеостаза.....	37
1.9. Резюме .....	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1. Этические и регулирующие аспекты.....	42
2.2. Отбор и невключение пациенток .....	43
2.3. Клиническая характеристика пациенток, включенных в клинические исследования и контрольную группу .....	44
2.4. Методы исследования .....	48
2.4.1. Общеклинические методы исследования.....	48
2.4.2. Лабораторные методы.....	49
2.4.3. Молекулярно-биологические методы.....	50
2.4.4. Иммунологические методы .....	50

2.4.5. Функциональные методы исследования .....	50
2.4.6. Молекулярно-генетические методы исследования .....	52
2.4.6.1. Материалы и реактивы .....	53
2.4.6.2. Выделение геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты .....	55
2.4.6.3. Амплификация дезоксирибонуклеиновой кислоты .....	56
2.4.7. Методы статистической обработки данных .....	56
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ .....	59
3.1. Клиническая характеристика родильниц и новорожденных, включенных в исследование .....	59
3.2. Анализ статистики новорожденных с врожденными пороками развития .....	66
3.3. Клинические факторы риска врожденных пороков развития .....	67
3.4. Анализ антропометрических и функциональных показателей новорожденных с врожденными пороками развития .....	71
3.5. Анализ периконцепционных воздействий лекарственных средств .....	77
3.6. Результаты генетического исследования полиморфизма гена <i>ABCB1</i> у беременных, плодов / новорожденных .....	81
3.7. Оценка ассоциаций носительства генетического полиморфизма rs1045642 гена <i>ABCB1</i> с исходами беременности, перинатальными исходами и периконцепционным воздействием .....	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	90
ВЫВОДЫ .....	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	95
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	97

## ВВЕДЕНИЕ

### 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 [34; 44; 76; 184].

Причины ВПР разнообразны: генетические, хромосомные и тератогенные, хотя в значительной части случаев природа ВПР остается все еще неизвестной [211].

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 [28; 99; 150; 212].

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 [9; 88; 102; 150].

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 врожденных пороков развития связано с приемом ЛС [29; 204].

Исследования последних лет продемонстрировали важную патофизиологическую роль аденозинтрифосфат-связывающих транспортных белков семейства ABC (ABC-транспортеров), в том числе и гликопротеина Р, как участника гематоэнцефалического барьера, в регуляции клеточного фолатного гомеостаза в центральной нервной системе [48; 127]. 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 [63; 161; 179].

Гликопротеин Р обладает широким фармакологическим и физиологическим субстратным спектром, участвуя в процессах имплантации, плацентации, развития плода и др. [144; 145].

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 [38; 142]. 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 [91].

Индивидуальные различия в концентрации веществ, являющихся субстратами гликопротеина Р, частично объясняются полиморфными вариантами гена *ABCB1*, кодирующего данный белок. Наиболее изучены варианты С1236Т и С3435Т [118].

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 лекарственные средства воздействуют на плод [108]. Особое внимание генетической предрасположенности уделяется в связи с противоэпилептическими препаратами, которые несут риск возникновения врожденных пороков развития [14]. Генетические вариации гена *ABCB1* и других

белков-транспортеров способны модифицировать степень воздействия противозипилептических средств и, как следствие, вероятность тератогенного эффекта [29; 52].

### Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день клинические исследования взаимосвязи полиморфизма гена гликопротеина Р с риском возникновения ВПР, индуцированных ЛС, немногочисленны [159; 166; 175; 193].

В. 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 [136].

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) [92].

C. Wang et al. (2014) выявили увеличение в 4 раза риска возникновения дефекта межжелудочковой перегородки в популяции китайских детей — носителей генотипов 3435СС/СТ гена *ABCB1* и подвергшихся воздействию ЛС во время гестационного периода, по сравнению с детьми с генотипом 3435ТТ (OR 3,932; 95% CI 1,708–9,051) [137].

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 [163].

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 (breast cancer resistance protein, BCRP) в течение 1 месяца до беременности или I триместра был связан с повышенным риском серьезных ВПР у новорожденных по сравнению с отсутствием их приема [166].

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 для прогнозирования риска развития фолат-зависимых ВПР, 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 клинико-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-анамнестических 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-анамнестические, 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 (ПЦР) 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  $\chi^2$ , 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 ПЦР, 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);
- 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 исследований – 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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Высокая частота случаев внутриутробной гибели плода и смерти новорожденных, вызванная врожденными пороками развития (ВПР), а также существенное влияние дефектов формирования органов и тканей на показатели смертности в перинатальном периоде, заболеваемость среди младенцев и детскую инвалидность, указывают на масштабность данной проблемы для системы здравоохранения и всего общества [27; 98; 149; 184].

Около 1,7 миллиона младенцев появляются на свет каждый год, имея врожденные патологии, согласно информации, полученной в результате мониторинга Европейской программы наблюдения за врожденными аномалиями, известной как European Registration of Congenital Anomalies and Twins. Согласно статистическим отчетам Всемирной организации здравоохранения, каждый год около 303 000 новорожденных умирают в первые четыре недели жизни вследствие тяжелых врожденных дефектов [3; 100; 125].

Популяционные эпидемиологические исследования показали, что врожденные аномалии развития, которые выражаются в структурных дефектах органов и тканей, наблюдаются приблизительно у 2% младенцев при рождении. Следует подчеркнуть, что риск развития указанной патологии значительно возрастает в первый год после появления ребенка на свет [78; 131; 182]. Наиболее часто встречаются пороки развития сердечно-сосудистой системы, диагностируемые у 8–9 новорожденных на каждую тысячу живорождений [45; 214].

При анализе причин смертности среди новорожденных в России отмечается, что ВПР занимают одну из ведущих позиций, составляя около трети (35–40%) всех случаев гибели младенцев [8; 10; 16; 18]. По данным различных источников, частота рождения детей с такими заболеваниями составляет от 4 до 6%.

Причины большей части выявленных ВПР остаются неизвестными и имеют многофакторную природу происхождения, включающую наследственную предрасположенность, воздействие внешних факторов риска (тератогены) и другие

неблагоприятные условия среды обитания [69; 78; 93; 95; 126; 129; 130; 214]. К примеру, обследование 5504 новорожденных в штате Юта (США) показало наличие четкой причины болезни лишь в каждом пятом случае [78].

Совершенствование методов диагностики, таких как цитогенетика, биохимические исследования и иммунологические тесты, способствует ежегодному увеличению количества обнаруживаемых болезней этой категории [4; 31; 35; 47; 80; 124; 131].

Установлено, что примерно 2–3% всех зарегистрированных ВПР связаны с приемом лекарственных препаратов. Хотя каждый препарат проходит обязательное тестирование на безопасность, некоторые ЛС все равно оказывают отрицательное действие на развитие эмбриона и плода [42; 62]. Использование противоэпилептических средств может увеличить риск серьезных врожденных пороков развития. У здоровых людей этот риск составляет примерно 1–2%, в то время как у женщин с эпилепсией, принимающих данные препараты, вероятность возрастает до 4–9% [67].

Исследования подтверждают значительное увеличение риска серьезных повреждений у будущих матерей с эпилепсией по сравнению с общим населением: средняя частота больших ВПР составила 7,08% против 2,28% среди здоровых женщин. Наибольший риск отмечался у тех, кто принимал исключительно вальпроовую кислоту, где частота крупных пороков достигла 10,73% [171].

Научное сообщество активно занимается изучением взаимосвязи экологических факторов и развития ВПР, используя сведения, собранные в результате экспериментов и эпидемиологического наблюдения.

Важно заметить, что единой международной системы слежения за распространенностью ВПР сегодня не существует. Сбор данных осуществляется главным образом посредством национальных программ мониторинга и регистров, необходимых для планирования профилактики и принятия мер медицинскими учреждениями, а также для выявления опасных воздействий [71; 79; 115].

Термин «онтогенетическая токсичность» («Developmental toxicity») обозначает комплекс неблагоприятных последствий приема лекарственных

препаратов, проявляющихся на этапах пренатального развития организма и возникающих вплоть до наступления полового созревания [11; 103].

Существует четыре основных класса токсических воздействий в процессе онтогенеза, оказывающих влияние на развивающийся плод [35; 103]:

- летальный исход (включая самопроизвольное прерывание беременности);
- дисморфогенез (нарушения в формировании структуры организма);
- отклонения в росте (как правило, задержка роста плода);
- нарушения функции (любые атипичные физиологические или биохимические показатели, отклонения в психомоторном развитии, способности к обучению и запоминанию информации, поведенческие особенности, а также временные функциональные последствия после рождения, такие как синдром отмены, снижение частоты сердечных сокращений, пониженный уровень глюкозы в крови).

В некоторых ситуациях, к онтогенетической токсичности причисляют хромосомные и генетические аномалии, преждевременные роды и развитие онкологических заболеваний.

Тератогенное воздействие представляет собой специфическую форму токсического влияния на развитие организма, являясь подкатегорией эмбрио- и фетотоксичности. Оно характеризуется возникновением аномалий строения [59; 123]. Тератогенное воздействие лекарственных средств на людей сложно прогнозировать исходя из результатов экспериментов на животных моделях (например, в экспериментах не было выявлено тератогенности у такого известного тератогена как талидомид) [208].

Ряд научных исследований акцентирует внимание на том, что формирование тератогенного эффекта детерминировано индивидуальным уровнем генетической чувствительности биологического объекта и ассоциируется как с мультифакториальным, так и моногенным характером наследования специфичных аллелей [29; 214]. В этой связи даже при идентичном воздействии экзогенных факторов рождение потомства с врожденными нарушениями наблюдается лишь у незначительной части беременных женщин [214].

Реакция зародыша на воздействие тератогенов обусловлена совокупностью фенотипа матери и плода, а также взаимодействием генетического компонента с рядом внешних воздействий (экологические риски профессиональной деятельности, вирусная инфекция, медикаментозное лечение и другие обстоятельства) [214].

При этом конкретный химический агент невозможно классифицировать исключительно как тератогенный или нетератогенный до момента получения исчерпывающих сведений относительно сроков гестации, дозы вещества, способа введения и продолжительности экспозиции [59; 62; 167].

Примером служит классическая ситуация, связанная с терапией эпилепсии, где степень риска возникновения нарушений пренатального развития находится в прямой зависимости от назначенной терапевтической дозы препарата и особенностей конкретного медикамента [67].

На основании результатов широкомасштабного транснационального когортного анализа, выполненного в Соединенном Королевстве и США, выявлено достоверное варьирование уровня перинатальной летальности между группами женщин, получающих терапию различными противоэпилептическими средствами (карбамазепином, ламотриджином, фенитоином и натриевой солью вальпроевой кислоты), равняющееся соответственно 3,6%, 0%, 3,6% и 2,9% [52]. Данные программы мониторинга британского регистра «Epilepsy and Pregnancy», посвященного изучению последствий влияния данной группы лекарственных средств на процесс вынашивания плода, свидетельствуют о частоте встречаемости новорожденных детей с врожденными патологиями порядка 4%.

Согласно данным European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy, вероятность рождения ребенка с ВПР при терапии эпилепсии вальпроатом натрия составляет 24,2% при суточной дозе  $\geq 1500$  мг, в то время как при применении меньшей дозы — 700 мг/сут — этот показатель снижается до 5,6%. Среди пациентов, получавших лечение ламотриджином, частота случаев нарушений составила 2,0% при дозировании ниже 300 мг и возростала до 4,5% при превышении указанной границы дозировки. Карбамазепиновая терапия

ассоциируется с частотой пороков развития равной 3,4%, 5,3% и 8,7% при приеме  $\leq 400$  мг, от 400 до 1000 мг и  $> 1000$  мг в сутки соответственно [66].

Современная международная практика мониторинга безопасности ЛС базируется главным образом на механизме получения спонтанных сообщений. Тем не менее обнаружение отсроченных нежелательных явлений класса D, связанных с тератогенезом, посредством данного метода сопряжено с рядом трудностей [29].

Следовательно, представляется целесообразным использовать комплекс инструментов системы фармацевтического надзора для всесторонней оценки безопасности медикаментозной терапии во время гестации, включая активные наблюдения, методологию анализа случая-контроля, проспективные неинтервенционные когортные исследования, регистры врожденных аномалий, а также разнообразные послерегистрационные и ретроспективные аналитические исследования.

В настоящий момент в Российской Федерации следует констатировать дефицит однозначно определенных процедур для анализа рисков и оценки безопасности применения лекарственных средств в период беременности.

В European Medicines Agency был разработан специализированный регламентирующий документ, озаглавленный «Руководство по воздействию лекарственных средств во время беременности: необходимость в данных после регистрации», регламентирующий организацию исследований влияния зарегистрированных препаратов на развитие эмбриона и акцентирующий внимание на аспектах фармакоэпидемиологии и фармацефталогии применительно к периоду беременности [104].

Дополнительно данный материал включает рекомендации относительно проведения специализированных исследований безопасности фармакотерапии плода, учитывающих особенности фармакокинетики, фармакодинамики и фармакогенетики, подчёркивая значимость концепции персонифицированной медицины в отношении данной категории пациентов [1; 2; 24; 104].

Отдельную роль приобретают современные российские и международные исследования, направленные на выяснение роли генетически обусловленных

факторов риска формирования побочных реакций на лекарственные препараты [13; 15; 17; 20; 30; 33; 36].

Научные изыскания подтверждают актуальность изучения роли генетического компонента в чувствительности женского организма во время гестации к негативному влиянию медикаментозных агентов, что является предметом пристального внимания исследовательских инициатив ведущих мировых сообществ [43].

Экспериментально полученные сведения позволяют утверждать, что максимальный риск проявления тератогенного эффекта приходится преимущественно на временной интервал между третьим и шестым акушерскими неделями беременности, обусловленный интенсивностью лекарственного воздействия на формирующийся эмбрион [161; 193]. Проникнув в материнский организм, медикаменты выводятся оттуда либо интактными посредством транспортных механизмов, либо претерпев предварительные процессы биотрансформации, способствующие последующему выведению. Удаление фармацевтических соединений из функционального комплекса «матка-плацента-эмбрион/плода» обеспечивается специализированными протеинами — транспортными системами, активно участвующими в процессах фармакокинетики, определяющих концентрационные параметры лекарственных веществ в кровотоке беременной и степень потенциального негативного воздействия на плодное развитие [32; 175].

Обширная база научных исследований подтверждает наличие корреляционной зависимости между функцией плацентарного барьера, обеспечиваемого ABC-транспортными белками, и чувствительностью различных индивидуумов эмбрионального периода к формированию пороков развития вследствие приема матерью антиконвульсантов и прочих фармпрепаратов в процессе вынашивания ребенка [148; 175; 179; 207].

В литературных источниках широко распространено мнение, что вариации в гене *ABCВ1*, а также в генах других транспортных протеинов, способны модулировать интенсивность влияния противосудорожных препаратов и иных

ЛС на организм. Как следствие, это может изменять вероятность возникновения тератогенных эффектов [52; 94; 108; 110; 118; 187].

### **1.1. Репродуктивные процессы и гликопротеин Р**

Наиболее значимым и детально изученным представителем суперсемейства ABC-транспортеров является белок Р-гликопротеин (Р-gp). Большинство членов данной группы вовлечены в эффлюксную транспортную активность специфических субстратов путем активного экспорта через биологическую мембрану [61; 198].

Белок Р-гликопротеин представляет собой трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой порядка 170 кДа, состоящий из 1280 аминокислотных остатков. Структура белка характеризуется наличием двух идентичных и симметрично организованных полипептидных доменов, каждый из которых включает шесть трансмембранных  $\alpha$ -спиральных элементов и функциональный нуклеотидный связывающий участок, обладающий активностью гидролизировать молекулу аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Совместное расположение указанных структур формирует характерную топологию интегрального белкового комплекса, образующего канал с участием двенадцати трансмембранных сегментов, способствующий выведению экзогенных и эндогенных лигандов из внутриклеточного пространства и прилегающих областей цитоплазматической мембраны [12].

Экспрессия указанного транспортного белка широко распространена среди различных типов клеток человеческого организма, включающих энтероциты слизистой оболочки тонкой кишки, гепатоциты печени, эпителий проксимальных отделов почечных канальцев, а также эндотелиальные клетки гистогематических барьеров головного мозга, яичников, семенников и плацентарной ткани [61; 119; 186; 192].

## **1.2. Транспортные белки семейства ABC, связывающие аденозинтрифосфат (гликопротеин P), в половых железах мужчин и женщин**

Установлено присутствие ABC-транспортеров, включая гликопротеин P (P-gr), в репродуктивной системе человека и некоторых видов животных, где эти белки выполняют защитную функцию барьера [53; 75; 119; 147].

Ограниченный объем экспериментальных исследований демонстрирует возможность нарушения процессов фолликулогенеза и синтеза стероидных гормонов вследствие угнетения активности гликопротеина P [53; 151].

Согласно новейшим данным, экспрессия гена *ABCB1*, кодирующего гликопротеин P, у представителей класса *Mammalia* регулируется гормоном прогестероном. Основываясь на данном факте, исследователи L.M. Brayboy et al. (2018) выдвинули гипотезу о возможности коррекции уровня экспрессии указанного гена посредством заместительной гормонотерапии в условиях интоксикаций организма разнообразными химическими соединениями [147].

## **1.3. Аденозинтрифосфат-связывающие транспортные белки семейства ABC (гликопротеин P) матки**

Для обеспечения роста и развития плода матка претерпевает значительные изменения в размерах и количестве клеток гладкой мускулатуры миометрия на протяжении всей беременности [77].

На сегодняшний день экспрессия и функции ABC-транспортеров в миометрии остаются недостаточно изученными. Однако, учитывая их важную роль в транспортировке субстратов (таких как стероиды, цитокины, хемокины и др.), которые необходимы для поддержания спокойного состояния матки и активации ее сократительной способности, дальнейшие исследования в этой области имеют большое значение.

В одном из исследований было установлено, что уровень экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) гена *Abcb1* в миометрии крыс

снижается более чем в 100 раз после начала родов по сравнению с поздними сроками беременности [64].

Гликопротеин Р обнаруживается в эндометрии, причем его экспрессия возрастает в пролиферативной фазе и проявляет высокую чувствительность к гормональным изменениям менструального цикла [57].

В ограниченном числе экспериментальных исследований было показано, что интерлейкин-6 — провоспалительный цитокин, который является субстратом для гликопротеина Р — экспрессируется в бластоцистах и играет роль в дифференцировке и инвазии трофобласта в стенку эндометрия [57; 152].

#### **1.4. Аденозинтрифосфат-связывающие транспортные белки семейства ABC (гликопротеин Р) на ранних стадиях развития эмбриона / плода**

Существуют убедительные научные доказательства, указывающие на первостепенную роль ABC-транспортёров в процессах запуска и специализации клеток на начальных этапах эмбрионального развития, а также в создании защитных механизмов против негативного воздействия окружающей среды [107; 113; 161].

В ходе исследования на лабораторных мышах было установлено значительное увеличение количества мРНК гена *Abcb1a/b*, начиная с фазы двухклеточной зиготы. Данная концентрация оставалась стабильной на протяжении периода с седьмого по девятый день постконцептуального развития. Выявлено наличие функциональной активности гликопротеина Р преимущественно в интрацеллюлярной части бластоцисты и в различных популяциях эмбриональных клеток [199], что позволяет предположить участие активного транспорта конкретных субстратов посредством гликопротеина Р в критически важных этапах морфогенеза эмбриона.

Следует отметить существенные межвидовые отличия в структурной организации гомологичных генов, препятствующие прямолинейному

экстраполированию результатов экспериментальных исследований, выполненных на грызунах, на человеческую модель [201].

Относительно эмбриогенеза крупного рогатого скота отмечено проявление функции гликопротеина Р еще на предимплантационной стадии. Так, установлено значительное повышение транскрипционного профиля гена *ABCB1* в созревших овоцитах на вителлиновых уровнях и второй метафазе мейоза, сопровождающееся последующим снижением его экспрессии на восьмиклеточном, шестнадцатиклеточном и бластоцистальном этапах. Использование веществ, стимулирующих образование циклического аденозинмонофосфата (форсколин), наряду с активатором ферментов СYP450 (рифампицин), вызвало двукратное увеличение уровня мРНК *ABCB1*. Это, в свою очередь, привело к улучшению выживаемости и увеличению пролиферативной активности эмбрионов примерно на 16,8% в сопоставлении с контрольной группой. Данные результаты свидетельствуют о значимой роли гликопротеина Р и функционирования гена *ABCB1* в репродуктивных процессах [113].

### **1.5. Аденозинтрифосфат-связывающие транспортные белки семейства ABC (гликопротеин Р) на границе между матерью и плодом.**

#### **Плацентарный гликопротеин Р**

Взаимодействие между материнским организмом и плодом начинается уже на этапе, предшествующем имплантации, и продолжается в течение всего периода гестации. Основными структурами, обеспечивающими физиологическую связь между матерью и развивающимся организмом, являются плацента и амниотические мембраны. Адаптация фенотипических характеристик и функциональная активность транспортной системы плаценты в период беременности играют решающую роль в обеспечении нормального развития эмбриона.

Синцитиотрофобластный слой, характеризующийся выраженной поляризацией структуры, включает апикальную мембрану, оснащенную микроворсинками и обращенную в сторону материнского кровообращения, а также базолатеральную мембрану, направленную к эмбриону. Этот специализированный эпителиальный пласт образует гематоплацентарный барьер, посредством которого осуществляется транспорт основной массы метаболитов от организма беременной женщины к развивающемуся зародышу [213]. По мере прогрессирования беременности отмечается постепенное уменьшение толщины указанного гистологического образования главным образом благодаря утрате цитотрофобластного компонента.

Экспериментально подтверждено, что механизм обмена молекулами между организмом матери и плода опосредован активными функциями клеточной мембраны плаценты, включающими избирательное ограничение прохождения потенциально токсичных соединений и фармакологических препаратов [55; 161].

Обширная база экспериментальных данных свидетельствует о присутствии в структуре плацентарного эпителия транспортной молекулы — гликопротеина Р (АВСВ1), экспрессируемого на обоих полюсах синцитиотрофобласта и выполняющего роль активного эффлюкса ксенобиотиков, включая липофильные лекарственные средства, в обратном направлении в кровеносное русло беременной, защищая таким образом организм плода [63; 105; 120; 161].

Транспортеры семейства АВС играют ключевую роль в поддержании оптимального уровня содержания различных биологически значимых субстанций, химико-фармакологических агентов и медицинских препаратов, присутствующих в материнском кровяном русле [61].

Среди эндогенных факторов риска выделяются разнообразные химические соединения (например, бисфенол А, ивермектин, инсектициды и пр.), а также экзотоксины (антиретровирусные средства и другие медикаментозные препараты) [121; 161].

Исследование трансплацентарного переноса паклитаксела гликопротеином Р *in vivo* у беременных крыс, показало, что уровень поглощения паклитаксела плодом

ниже, чем в плаценте, что, по мнению авторов, предполагает перспективу клинического применения паклитаксела во время беременности [122].

Также было экспериментально показано, что селективный ингибитор обратного захвата серотонина сертралин может влиять на плацентарный перенос дигоксина, который является субстратом гликопротеина Р [190]. Авторы высказали предположение о том, что усиление выведения дигоксина может быть связано с индукцией гликопротеина Р, однако этот вопрос требует дальнейших исследований. При применении сертралина отмечалось увеличение транспорта дигоксина через гематоэнцефалический барьер как у беременной, так и у плода. Данный факт свидетельствует о возможном подавлении функциональной активности Р-гликопротеина в области гематоэнцефалического барьера у обоих субъектов [190].

Одним из первых научных исследований, посвященных изучению роли гликопротеина Р в трансплацентарной передаче его субстратов — ингибиторов вирусных протеаз вируса иммунодефицита человека, является работа коллектива ученых под руководством С. Marzolini et al. (2002) [205], проведенная среди беременных женщин в ходе оперативного вмешательства методом кесарева сечения. В рамках указанного эксперимента были произведены замеры концентраций исследуемых веществ непосредственно в крови новорожденных младенцев и материнской плазмы посредством метода высокоэффективной жидкостной хроматографии. Полученные результаты продемонстрировали чрезвычайно низкий уровень трансляционных коэффициентов концентрации лекарственных препаратов класса нелфинавира, ритонавира, саквинавира и лопинавира ( $< 0,3$ ) относительно сопоставления показателей между ребенком и матерью. Указанные данные легли в основу вывода авторов о барьерной функции гликопротеина Р, препятствующей проникновению вышеуказанных антиретровирусных агентов сквозь плаценту и защищающего плод от возможного инфицирования вирусом иммунодефицита человека [19].

Дальнейшие экспериментальные исследования продемонстрировали существенную роль плацентарного Р-гликопротеина в регулировании процессов,

направленных на защиту эмбриона от развития сердечно-сосудистых аномалий. Данные аномалии были спровоцированы воздействием ди(2-этилгексил)фталата, токсичного вещества, в экспериментах *in vivo*.

Исследователи пришли к выводу, что подавление функциональности Р-гликопротеина с использованием верапамила, ингибитора этого гликопротеина, заметно увеличивает вероятность возникновения врожденных пороков сердца у плода при воздействии внешних токсических веществ [163]. Таким образом, плацентарный Р-гликопротеин играет важную роль в защите эмбриона от тератогенного воздействия ди(2-этилгексил)фталата.

Данные исследований указывают на важную роль Р-гликопротеина в обеспечении защиты развивающегося плода. Научные исследования показывают, что максимальная экспрессия Р-гликопротеина и активация гена *ABCB1* в плацентарной ткани наиболее выражены в I триместре беременности, с последующим снижением к концу гестации. Эта динамика подчеркивает критическую значимость Р-гликопротеина в защите эмбриона от потенциально опасных внешних воздействий, особенно в ранние сроки, когда эмбрион наиболее восприимчив к повреждающим факторам. Высокий уровень экспрессии Р-гликопротеина в I триместре может отражать потребность в усиленной защите эмбриона в период органогенеза, когда происходит формирование основных органов и систем. Снижение экспрессии к концу беременности может быть связано с развитием собственных защитных механизмов у плода и снижением его уязвимости к некоторым внешним воздействиям [83; 112].

Выявлено, что снижение уровня Р-гликопротеина в плацентарной ткани коррелирует с увеличением его содержания в развивающемся гематоэнцефалическом барьере плода. Данное наблюдение свидетельствует о защитной функции Р-гликопротеина в отношении плода [96].

Гликопротеин Р способен взаимодействовать с широким спектром природных веществ. В перечень идентифицированных субстратов входят разнообразные классы химических соединений. Среди них можно выделить стероидные гормоны, такие как альдостерон и прогестерон, а также

провоспалительные цитокины, включая интерлейкины, интерфероны и фактор некроза опухолей. Кроме того, гликопротеин Р взаимодействует с эндогенными регуляторами гормонального баланса, такими как кортизол и тестостерон. В список субстратов входят и половые стероиды, например, эстрогены и эстрадиолы. Не остаются в стороне и фитохимические компоненты растительного происхождения, а также другие биологически активные молекулы. Данные о взаимодействии гликопротеина Р с указанными веществами подтверждаются результатами научных исследований [97; 134; 153; 191].

На основании имеющихся доказательств было подтверждено существенное влияние кортикостероидных гормонов на развитие и поддержание беременности, инициирующих ключевые метаболические пути на ранних стадиях ее прогрессирования [116]. Ряд независимых исследований подтверждает участие гликопротеина Р в транслокации различных видов биологически активных молекул, в том числе и глюкокортикоидов [133; 140].

С другой стороны, чрезмерное воздействие глюкокортикоидов во II и III триместрах беременности может иметь негативные последствия, вызывая задержку роста плода, повышенный риск преждевременных родов, постнатальной гипертензии, приводя к поведенческим нарушениям ребенка в постнатальном периоде [140].

Повышение уровней глюкокортикоидов может быть вызвано стрессом и приемом синтетических глюкокортикоидов беременной.

На начальных этапах беременности глюкокортикоиды используются как элемент иммуномодулирующего лечения для улучшения репродуктивной функции женщины или предотвращения избытка андрогенов у плодов женского пола. Тем не менее, такой подход к медикаментозной терапии несет в себе опасность возникновения врожденной гиперплазии коры надпочечников у будущего ребенка [68; 101; 172; 173].

Эндогенные глюкокортикоиды, представленные кортизолом и кортикостероном, выступают ключевыми регуляторными факторами, инициирующими процессы пролиферации и дифференцировки тканей во время

внутриутробного развития организма. Их физиологическая значимость проявляется в обеспечении нормального морфогенеза важнейших органов и систем зародыша, включая мозг, легочную ткань, почки, печень и щитовидную железу [144; 145].

Трансплацентарная передача материнских глюкокортикоидных гормонов осуществляется под строгим контролем двух ферментов плацентарного происхождения —  $11\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы первого типа ( $11\beta$ -HSD1) и второго типа ( $11\beta$ -HSD2), выполняющих специфические функции метаболического преобразования указанных стероидов [65]. В частности, активностью  $11\beta$ -HSD2 обеспечивается конвертация активной формы кортизола, получаемого от материнского организма, в биологически менее активную форму — кортизон, что позволяет избежать чрезмерной концентрации глюкокортикоидов в тканях развивающегося плода [117].

Кортизол и синтетические аналоги глюкокортикостероидных гормонов представляют собой биологические субстраты для трансмембранного транспортера — гликопротеина Р (P-glycoprotein). Согласно новейшим научным данным, установлено, что указанный белок взаимодействует синергически с ферментативной системой плаценты, представленной  $11\beta$ -гидроксистероидной дегидрогеназой II типа, формируя функциональную основу дополнительного барьерного механизма относительно проникновения активных форм кортизола через плаценту.

Экспериментальные наблюдения свидетельствуют о ключевой регуляторной функции гликопротеина Р, направленной на предотвращение негативного влияния повышенной концентрации циркулирующих материнских глюкокортикоидов на процессы эмбрионального развития и снижение риска обусловленного данной патологией внутриутробного замедления темпов роста плода [117; 144; 145].

Данный аспект представляет значительный интерес для научного сообщества ввиду недостаточно полной изученности механизмов регуляции уровня экспрессии и функциональной активности плацентарного гликопротеина Р, несмотря на продолжающиеся активные дискуссии среди специалистов [105].

Влияние дексаметазона на плацентарную ткань у мышей вызывает усиление активности гена *Abcb1a*, что, в свою очередь, приводит к увеличению количества гликопротеина Р, но не влияет на его функцию [157; 158]. Несомненно, важен тот факт, что синтетические глюкокортикоиды могут изменять уровни экспрессии гена-переносчика *ABCB1* и гликопротеина Р. Это может иметь значение для женщин, которые получают лечение этими препаратами, например, при преждевременных родах для профилактики респираторного дистресс-синдрома плода.

Другие стероидные гормоны также были связаны с гликопротеином Р плаценты. В исследовании G.M. Kalabis et al. (2009) уровни прогестерона в крови мышей коррелировали с уровнем экспрессии мРНК *Abcb1a* плаценты [146].

Эстрогены также увеличивали экспрессию и активность белка гликопротеина Р в первичных клетках трофобласта человека [77; 81]. Результаты исследований показывают, что действия стероидных гормонов на экспрессию и функцию гликопротеина Р в плаценте зависят от вида и времени воздействия, хотя необходимы дальнейшие исследования.

В течение последних лет был накоплен значительный объем научных данных, указывающих на зависимость активности гена *ABCB1*, локализованного в плацентарной ткани, от множества экзогенных и эндогенных регуляторных воздействий. Установлено, что интенсивность транскрипционной экспрессии данного гена и функциональное состояние кодируемого им гликопротеина Р подвергаются существенным изменениям в I и III триместрах гестационного периода. Среди выявленных триггерных механизмов выделяются инфекционные воздействия различного этиологического спектра, хронические воспаления, а также явления тканевой гипоксии [73; 112].

E. Bloise et al. (2013) показали, что у мышей компоненты внешней мембраны грамотрицательных бактерий в дозах, которые вызывали сильный воспалительный ответ, ингибировали активность гликопротеина Р и, таким образом, увеличивали воздействие ЛС на плод [174]. Однако, по мнению исследователей, регуляция

плацентарного *ABCB1* и экспрессия гликопротеина Р при инфекции и воспалении является сложной проблемой и заслуживает дальнейшего изучения.

Многие исследователи утверждают, что наличие корреляционной зависимости уровня экспрессии гликопротеина Р от размеров фетоплацентарной системы, характеризующейся снижением данного параметра у глубоко недоношенных новорожденных [164; 174]. ABC-транспортёры выполняют ведущую функцию в обеспечении регуляторной деятельности локальных и общих иммунологических реакций организма, поддержании гомеостаза клеточного обмена веществ и транспорта широкого спектра эндо- и экзогенных субстанций через материнско-плодную пограничную зону.

Доказано, что функциональная активность гликопротеина Р плаценты детерминируется воздействием комплекса разнородных факторов, оказывающих синергическое или антагонистическое влияние на протяжении различных периодов гестации. Нарушения естественного хода беременности, обусловленные гормональным дисбалансом, гипоксией тканей, инфекционно-воспалительными процессами, способны вызывать дезадаптивные изменения активности гликопротеина Р, негативно отражаясь на внутриутробном развитии эмбриона.

### **1.6. Полиморфизм гена *ABCB1*, кодирующего гликопротеин Р**

Установлено, что полиморфизм гена *ABCB1*, ответственный за экспрессию гликопротеина Р, преимущественно проявляется посредством единичных замен аминокислотных остатков. Данные аллельные варианты способны приводить к изменению спектров распознаваемых лигандов, снижению связывающей способности транспортного белка относительно определенных субстратов, уменьшению активного транспорта и модификации уровня транскрипционной активности гена [12; 58; 110].

На сегодняшний день преобладающее число идентифицированных полиморфных маркеров гена *ABCB1* представлено однонуклеотидными полиморфизмами (SNP). Генетический локус демонстрирует выраженную

мультилокусную природу, характеризуясь наличием в структуре гена множественных точек variability [110].

Полиморфизмы гена *ABCB1* признаны существенным детерминантом функциональной активности гликопротеина Р [111].

Из исследованных форм полиморфизма наибольшее внимание привлекают четыре основных однонуклеотидных замены. Среди них две мутации, локализованные в 21-м экзоне (2677G>T/A, rs2032582), приводят к непосредственному нарушению первичной структуры белкового продукта вследствие изменений аминокислотной последовательности. Другие две мутации, происходящие в интронных областях — 1236C > T во втором интроне и 3435C>T (rs1045642) в шестом интроне, ассоциированы с изменениями экспрессии гена *ABCB1* и влияют на регуляцию процесса трансляции белка [61].

Экспериментальные данные свидетельствуют, что клиническое значение приобретает полиморфная форма С3435Т, обусловленная заменой цитозина на тимин в позиции 3435 нуклеотидной последовательности [72; 90]. Частота распространения данной мутантной формы значительно варьирует между различными этническими группами населения: так, доля минорного аллеля у представителей европеоидной расы составляет диапазон от 0,52 до 0,57 [89].

В исследованиях *in vitro* было показано, что у индивидуумов с генотипом 3435ТТ отмечается снижение экспрессии гена *ABCB1* в 12-перстной кишке [90], в CD56+ лейкоцитах [138; 200], в почках [51].

С другой стороны, существуют работы, в которых авторы не обнаружили различий в экспрессии гена *ABCB1* у лиц с 3435ТТ и 3435СС генотипом в тонкой кишке [51; 60], костном мозге, плаценте, CD56+ лейкоцитах и CD34+ лейкоцитах [139; 180].

Группа исследователей под руководством S. Hoffmeyer (2000) обнаружила ранее не установленную закономерность: индивидуумы, обладающие двумя копиями аллеля 3435Т в гене *ABCB1*, характеризовались значительным увеличением уровня дигоксина в плазме крови после однократного перорального приема. Данный феномен обусловлен сниженной экспрессией Р-гликопротеина

в клетках кишечника. Этот вывод был подкреплён результатами количественной иммунохимии и анализа Вестерн-блоттинга, проведенных на образцах эпителия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки [90].

Использование указанных методов позволило установить, что наличие двух копий аллеля 3435Т гена *ABCB1* прямо коррелирует с уменьшением количества функционального Р-гликопротеина, что, в свою очередь, влияет на абсорбцию и биодоступность дигоксина.

Несмотря на это, анализ научной литературы выявляет противоречивые сведения о влиянии полиморфизма гена *ABCB1* на фармакокинетику лекарственных препаратов, используемых для лечения одних и тех же заболеваний и относящихся к одним и тем же фармакологическим группам. В публикации T. Nakamura et al. (2002) было установлено, что у пациентов с генотипом 3435ТТ наблюдалось снижение площади под ROC-кривой для дигоксина [74].

Иная тенденция прослеживается в систематическом обзоре F.G. Vournissen et al. (2009): среди китайской популяции больных с рефрактерной эпилепсией была обнаружена ассоциация генотипа 3435СС с недостаточной терапевтической эффективностью терапии. В то же время исследования В. Naegian et al. (2010) и J.W. Cheng et al. (2014) не выявили достоверных связей между полиморфизмом гена *ABCB1* и откликом организма на противоэпилептические медикаменты [40; 50; 168]. Особое внимание заслуживает недостаток исследований, посвященных влиянию полиморфного маркера С3435Т на экспрессию гена *ABCB1* в плаценте человека, причем существующие данные характеризуются высокой вариабельностью [106; 209]. Одно из ранних исследований M. Hitzl et al. (2004) продемонстрировало двукратное уменьшение уровней гликопротеина Р в тканевых образцах плаценты беременных женщин и новорожденных с генотипами 3435ТТ и 3435СТ, особенно ярко проявляющееся при наличии мутации G2677Т гена *ABCB1* [209].

Следовательно, имеются веские аргументы считать, что полиморфизм С3435Т гена *ABCB1* оказывает влияние на функциональную активность и степень экспрессии гликопротеина Р, приводя к изменениям элиминации медикаментозных

препаратов через различные системы органов, включая плацентарный барьер [109]. Эти данные подчеркивают значимость дальнейшего углубления экспериментальных и клинических исследований, направленных на изучение роли транспортеров *ABCB1* в трансплацентарном переносе молекул, являющихся субстратами гликопротеина Р [5].

Дополнительно установлено, что полиморфный маркер С3435Т усиливает экскрецию паклитаксела, тогда как аналогичного эффекта не выявлено для саквинавира [114; 143]. Напротив, работа М. Rahi et al. (2007) зафиксировала усиление транслокации кветиапина через плаценту, свидетельствующее о снижении эффективности выведения препарата гликопротеином Р [165].

Современная наука пока не пришла к консенсусу относительно значимости полиморфизмов гена *ABCB1* для модификации функций и экспрессии гликопротеина Р, а также клинической интерпретации указанного явления [63; 194]. Некоторые лаборатории подтвердили вероятность усиления неблагоприятного воздействия определенных токсинов на плод вследствие генетически детерминированного снижения синтеза и функции гликопротеина Р в плацентарных структурах [92; 136]. Ограниченное количество исследований указывает на связь между полиморфизмами гена *ABCB1* и повышенной вероятностью развития врожденных аномалий плода под воздействием определенных ЛС [166; 175]. Однако, следует отметить, что преобладающее число экспертов в данной области подчеркивают важность дальнейших научных изысканий с целью более детального изучения и уточнения существующих данных. Для подтверждения или опровержения данной гипотезы необходимо проведение крупномасштабных исследований с участием разнообразных этнических групп и с учетом различных факторов окружающей среды.

### **1.7. Риск возникновения врожденных пороков развития, индуцированных лекарственными средствами, и полиморфизм гена *ABCB1***

Первоначально G.R. Lankas et al. (1998) продемонстрировали протекторную роль гликопротеина Р против токсического воздействия на эмбрион мышинной линии CF-1, дефицитной по гену *mdr1a*. Экспериментальное введение авермектина приводило к формированию расщелины неба у всех эмбрионов гомозиготных мутантных животных, тогда как у гетерозиготных она встречалась лишь в трети случаев, а у дикого типа — отсутствовала полностью. Тяжесть патологических изменений находилась в прямой зависимости от концентрации авермектина в тканях эмбриона [162].

Данное открытие было дополнено J.W. Smit et al. (1999), установивших способность плацентарных белков семейства гликопротеинов Р препятствовать трансплацентарной диффузии потенциально опасных соединений и лекарственных агентов [41].

Впоследствии были проведены исследования влияния мутации гена *mdr1a* на фармакокинетические характеристики стандартных терапевтических препаратов, таких как дигоксин, саквинавир и паклитаксел. Было установлено значительное повышение плазменных уровней перечисленных препаратов у плодов экспериментальных животных с генетически обусловленными изменениями белка — вплоть до превышения физиологической нормы в 2,4–16 раз [41]. Выявлена также эффективность специфических ингибиторов (PSC833, GG120918) в отношении подавления активности плацентарного гликопротеина Р, способствующего резкому увеличению перехода лекарственного вещества через плацентарный барьер.

Тем не менее, убедительных эпидемиологических исследований, однозначно подтверждающих взаимосвязь нарушений функции гликопротеина Р и возникновения фетопатий вследствие перинатального приема лекарственных препаратов, на сегодняшний день недостаточно [159; 185; 193].

V.J. Bliet et al. (2009) зафиксировал шестикратное увеличение частоты рождения детей с дефектами губы и неба у европейских женщин, обладающих аллелем 3435 ТТ гена *ABCB1*, особенно при назначении препаратов до наступления беременности. Отсутствие профилактики фолиевой кислотой повышало этот показатель до увеличения риска в 19,2 раза [136].

Итальянская группа исследователей под руководством M. Martinelli et al. (2011) отрицала наличие значимой корреляции между полиморфизмом гена *ABCB1* и частотой краниофациальных аномалий [195].

Анализ распространенности врожденных пороков сердца среди лиц европейской популяции, проведенный нидерландскими исследователями, выявил значительное увеличение вероятности развития у женщин, обладающих аллелями 3435СТ/ТТ. Результаты исследования показали, что риск врожденных пороков сердца у данной группы женщин возрастает в три раза по сравнению с общей популяцией [92].

Приведенные результаты согласуются с заключениями M. Hitzl et al. (2004), подтверждающими возрастание опасности развития кардиоваскулярных осложнений у новорожденных, рожденных женщинами с пониженным уровнем функциональности гликопротеина Р (3435ТТ) [92; 136; 209].

C. Wang et al. (2014) выявили неожиданную зависимость риска дефекта межжелудочковой перегородки у китайских детей: лица с генотипами 3435СС/СТ демонстрировали трехкратный прирост вероятности данного заболевания относительно обладателей генотипа 3435ТТ, связывая это явление с низкой экспрессией гена *ABCB1* у последних [137].

A. Omoumi et al. (2013) подтвердил данную гипотезу, проанализировав группу пациентов азиатской популяции Тайваня и Сингапура, подтвердив значимость изменения функций генов-транспортеров (*ABCB1*) в развитии лицевой дисплазии плода, преимущественно вследствие недостаточной детоксикации экзогенных веществ на уровне маточно-плацентарного барьера [84]. С целью изучения ассоциации носительства 9 полиморфизмов генов *ABCB1*, *ABCC1*, *ABCC2*, *ABCG2* и риска рождения детей с расщелиной губы A. Omoumi et al. (2013)

провели исследование случай-контроль на популяции детей из Тайваня и Сингапура и их родителей.

Было установлено, что полиморфизмы гена *ABCB1* эмбриона существенно влияют на вероятность развития дефектов лица и челюсти, главным образом вследствие недостаточного удаления чужеродных веществ (ксенобиотиков) через плацентарный барьер [84]. Ученые подчеркнули необходимость проведения генетического анализа плода для точного определения риска. Подтверждение предыдущих результатов получено в работе С. Wang et al. (2014), где показано четырехкратное превышение риска поражения миокарда у новорожденных с генотипами 3435CC/CT, находившихся под воздействием различных медицинских препаратов *in utero* [137; 175].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) являются одной из наиболее часто назначаемых групп антидепрессантов во время беременности [154; 188; 206], однако их применение связано с повышенным риском врожденных аномалий у плода после пренатального воздействия этих препаратов [202]. После предупреждения Food and Drug Administration (США) об этом риске в 2005 г. было проведено много исследований для выяснения масштабов влияния этой ассоциации. Тем не менее, результаты этих исследований были противоречивыми. Так, результаты двух мета-анализов показали, что риск внутриутробных аномалий сердца у плода после воздействия пароксетина увеличивается примерно на 40% [46; 85; 196], но подобный прирост риска не был найден для всех остальных СИОЗС [189]. Следует отметить, что большинство исследований проводилось ретроспективно с использованием данных из реестров беременности.

Фармакогенетический пилотный эксперимент, выполненный коллективом исследователей под руководством А.Н. Daud et al. (2017), включал выборку из 33 пар «мать–новорожденный», дополненную двумя индивидуальными наблюдениями относительно беременных женщин, дети которых скончались после рождения. В ходе данного исследования была предпринята попытка установить вероятную ассоциативную связь между наличием десяти генетических

полиморфизмов и формированием врожденных аномалий сердечно-сосудистой системы эмбриона вследствие перинатального влияния препаратов-ингибиторов обратного захвата серотонина в I триместре беременности. Были рассмотрены локусы следующих генов: *CYP1A2*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *ABCB1*, *SLC6A4*, *HTR1A*, *HTR1B*, *HTR2A* и *HTR3B*. Несмотря на тщательное изучение материала, авторами не было выявлено статистически достоверной корреляции между исследуемым проявлением (врожденный порок сердца) и 7 различными аллельными вариантами гена *ABCB1* (SNP-полиморфизмы rs1045642, rs1128503, rs1882478, rs2032582, rs2235040, rs4148739 и rs9282564). Авторы полагают, что полученный негативный результат исследования обусловлен ограниченными размерами выборки и недостаточностью учета ряда возможных патогенных экзогенных и эндогенных факторов риска (таких как метаболические нарушения, алкогольная интоксикация, злоупотребление психоактивными веществами и проч.), что требует дальнейшего углубленного изучения данной проблемы [175].

### **1.8. Фолиевая кислота: роль гликопротеина Р в регуляции клеточного фолатного гомеостаза**

Научно подтверждена целесообразность назначения фолатсодержащих препаратов женщинам репродуктивного возраста в предгравидарный период и в течение всей беременности. Данный подход признан наиболее эффективным методом оптимизации фолатного статуса будущих матерей с целью предотвращения патологических состояний плода, ассоциированных с недостаточностью фолатов, а также ряда серьезных акушерских осложнений [7; 10; 34; 56; 88].

Фолиевая кислота обладает первостепенным значением в метаболизме человека ввиду ее участия в многочисленных физиологически значимых процессах клеточного функционирования. Дефицит указанного витамина ассоциируется с развитием неблагоприятных изменений состояния здоровья, включая повышение риска формирования различного типа врожденных аномалий, в частности дефекта

нервной трубки [26; 88; 102; 150]. Доказана связь дефицита биологически активной формы фолата у беременных с увеличением плазменной концентрации гомоцистеина, обладающего цитотоксическим действием и способствующего возникновению тяжелых форм патологии эмбрионального развития [86; 169; 170].

Эффективным инструментом первичной профилактики пренатальных нарушений выступает заблаговременное применение поливитаминных комплексов и микронутриентов еще до момента оплодотворения яйцеклетки и в I триместре беременности [6; 170]. Из всех известных витаминов особую значимость имеет фолиевая кислота, продемонстрировавшая наивысшую профилактическую эффективность относительно распространения часто встречающихся ВПР эмбрионов. Такие нарушения классифицируются как фолат-зависимые, поскольку их этиология тесно коррелирует с содержанием фолиевой кислоты в рационе женщины во время беременности. В частности, согласно Л.А. Жученко (2009), около четверти зарегистрированных случаев врожденной патологии обусловлено гипофолатемией [10].

Регулярный прием умеренных дозировок фолиевой кислоты (до 400 мкг/сутки) будущими матерями достоверно снижает число новорожденных с патологическими отклонениями, что убедительно подтверждают результаты обширных клинических испытаний [54; 155; 156; 210]. Установлено уменьшение частоты сердечно-сосудистых, почечных заболеваний, лицевой дисплазии и костно-суставных аномалий вследствие систематического приема фолиевой кислоты или ее фармацевтических аналогов [169].

Вместе с тем следует учитывать, что формирование эмбриопатологии определяется многофакторной природой, включающей взаимодействие наследственных детерминантов и экзогенных влияний внешней среды [37; 95].

Современная наука располагает ограниченными сведениями касательно влияния транспортных белков-переносчиков фолатов, таких как гликопротеин Р, обеспечивающий трансляцию фолиевой кислоты через барьер плаценты. Исследования показывают значительное снижение активности данного белка при наличии недостаточности фолатов в материнском организме [87; 141].

X. Wang et al. (2013) впервые выявили, что противоэпилептический препарат вальпроевая кислота увеличивает транспортную активность гликопротеина Р в капиллярах мозга мышей, приводя к повышению плотности гематоэнцефалического барьера. Однако, в условиях дефицита фолатов эта функция блокируется. Авторы продемонстрировали, что применение фолатных добавок успешно восстанавливает функцию гематоэнцефалического барьера путем увеличения транспортной активности гликопротеина Р, опосредованной вальпроевой кислотой [91].

Значительное снижение экспрессии гликопротеина Р отмечено у мышей, нокаутных по гену протон-связанного фолатного транспортера, что, по мнению авторов, свидетельствует о его участии в регуляции внутриклеточного уровня фолатов и поддержании нейропротективной функции гематоэнцефалического барьера [91].

## 1.9. Резюме

В значительной части случаев (65–70%) природа ВПР остается все еще неизвестной и, по мнению ряда исследователей, является мультифакториальной. Многочисленные исследования демонстрируют гетерогенность причин ВПР (хромосомные, тератогенные, хромосомные и другие). Известно, что не менее 2–3% всех ВПР связано с приемом ЛС, хотя ни одно ЛС не внедряется в клинику без изучения репродуктивной токсичности, включающей эмбрио- и фетотоксическое действие. Однако, для некоторых ЛС, например, противоэпилептических препаратов, их пренатальное воздействие значительно повышает риск возникновения больших ВПР плода с фонового уровня 1–2% у здоровых женщин до 4–9% у женщин, страдающих эпилепсией. Обобщение имеющихся литературных источников свидетельствует о существенной роли белковых структур семейства АТФ-связывающих кассет (АВС-транспортеров), в особенности гликопротеина Р (АВСВ1), в реализации защитных механизмов и поддержании физиологических процессов во время гаметогенеза, эмбрионального

формирования и фетального роста. Указанные молекулярные комплексы осуществляют контроль синтеза стероидных гормонов в ткани яичников, динамику изменений эндометрия, имплантацию, транспорт нутриентов, обеспечение иммунологической толерантности и защиту от потенциально вредных агентов посредством гематоплацентарного барьера. Отмечено наличие отдельных публикаций, указывающих на возможную роль гликопротеина Р в транслокации фолатов через плацентарную мембрану, дефицит которых ассоциирован с повышенным риском возникновения пороков развития центральной нервной системы новорожденного.

Особенный интерес ученых направлен на исследование протеинов, транспортирующих ЛС и эндогенные метаболиты: гликопротеин Р, ВСРР, MRP1–5. Современная наука акцентирует необходимость углубленного анализа свойств ABC-транспортеров, включая их функциональную активность, тканевую экспрессивность, регуляторные процессы и взаимодействия с разнообразными субстратами, для достижения детального понимания нормальных функций женского репродуктивного тракта и выявления этиопатогенетических аспектов осложнений беременности.

Принимая во внимание известную полиморфизм-фармакокинетическую взаимосвязь цитохромов Р450, мембранных переносчиков и клеточных рецепторных комплексов, значимая клиническая польза указанных сведений остается неясной. Индивидуализированные терапевтические подходы предложены исключительно для ряда медикаментов, преимущественно используемых вне рамок гестационного периода. Доступные данные свидетельствуют о повышении негативного воздействия отдельных фармакологических средств на развивающийся плод при понижении активности гликопротеина Р, обусловленной генетическими факторами.

Несмотря на отсутствие убедительных доказательств, поскольку опубликованные работы имеют ограничения в объеме популяционных групп и зависят от этнических различий распределения аллельных вариантов, отдельные

исследователи сообщают о связи специфичных гаплотипов гена *ABCB1* с увеличением частоты рождения детей с ВПР.

Тем не менее полученные данные характеризуются существенной степенью неопределенности, обусловленной рядом факторов, включая специфические особенности этнического происхождения обследуемой популяции, а также невысокий масштаб выполненных ранее исследований. В связи с изложенным представляется целесообразной дальнейшая систематическая работа по изучению данного вопроса с обязательным учетом особенностей генотипа как матери, находящейся в состоянии беременности, так и плода, применительно к конкретным полиморфным вариантам, представляющим особый научный интерес (например, полиморфизму 3435C>T гена *ABCB1*).

Таким образом, актуальные научные знания и накопленные клинические наблюдения, свидетельствующие о защитной роли гликопротеина Р в обеспечении безопасности развивающегося зародыша и влиянии данного белка на репродуктивные функции организма, указывают на перспективность углубленного исследования обозначенной проблематики среди представительниц женского пола фертильного возраста российского населения с целью идентификации потенциальных этиологических факторов, способствующих возникновению фолат-зависимых врожденных аномалий развития, индуцированных фармакотерапией, и разработки научно обоснованных профилактических мероприятий.

## **ГЛАВА 2. 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.

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.

### **2.1. Этические и регулирующие аспекты**

До начала проведения планируемого проспективного клинического исследования протокол, форма добровольного информированного согласия испытуемых и сопутствующая документация были подвергнуты экспертной

оценке локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). По итогам рассмотрения вышеуказанные материалы получили официальное одобрение данного комитета, которое было документально оформлено посредством подписания соответствующего протокола заседания (Протокол №20-20 от 15 июля 2020 г.).

Перед началом исследования пациенткам четко объясняли суть проводимого исследования, предоставляли информацию о целях проводимых процедур, об ожидаемой продолжительности, возможном риске и пользе, а также о любых, связанных с участием в нем, неудобствах. Каждая пациентка была проинформирована о том, что ее участие в исследовании добровольное, что она в любое время может отказаться от участия в исследовании и что данный отказ не повлияет на проведение дальнейшего лечения или на отношения с лечащим врачом. При согласии на участие в исследовании исследователь отвечал на все вопросы, возникшие у пациентки. Письменный вариант информированного согласия был подписан и датирован каждой пациенткой, а также лицом, представляющим информированное согласие до начала проведения любых процедур.

## **2.2. Отбор и невключение пациенток**

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

### **Критерии включения:**

- Женщины в возрасте  $\geq 18$  лет и  $\leq 50$  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.

- Европейский тип пациентки.

**Критерии не включения:**

- 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.

**Критерии исключения:**

- Отказ пациента от участия в исследовании и отзыв информированного согласия.
- Несоответствие пациента критериям включения / не включения.
- 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.

### **2.3. Клиническая характеристика пациенток, включенных в клинические исследования и контрольную группу**

В проспективное исследование включены беременные в возрасте 22–40 лет (Me 29,0 лет (25%;75%: 22,5;38,0)) во II триместре беременности, соответствующие критериям включения/не включения, которые наблюдались на соответствующей

клинической базе в течение беременности и родоразрешения в соответствии с утвержденным планом исследовательских мероприятий (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – 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
<b>Генетическое тестирование*</b>		
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.

В процессе амбулаторного наблюдения и при поступлении в стационар беременным выполнялось клинико-лабораторное обследование (в соответствии с приказом Минздрава России № 1130н от 20 октября 2020 г. [22]).

При наличии соответствующих медицинских показаний дополнительно применялись специализированные лабораторно-диагностические и инструментально-клинические методики обследования.

Женщины из основной группы подвергались комплексному медицинскому мониторингу, который проводился строго в рамках персонально разработанной индивидуальной регистрационной карте, включающей детальную фиксацию анамнеза, в том числе семейного и аллергоанамнеза, перенесенных заболеваний, вредных привычек, факторов риска формирования ВПР.

Дополнительно тщательным образом регистрировалась информация относительно фармакотерапии, применяемой женщинами в течение четырехнедельного интервала до наступления текущей беременности и восьми последующих недель гестации, уделяя приоритетное внимание фактическому приёму фолиевой кислоты. Пациентки классифицировались как лица, принимающие медикаментозное средство («респонденты»), если использовали препараты, содержавшие суточную дозировку фолиевой кислоты в пределах диапазона 0,4–0,5 мг, как в форме монотерапии, так и поливитаминов, употребляемых ежедневно на этапе прегравидарной подготовки.

В настоящую беременность в основной и контрольной группах проводилось изучение течения и исходов беременности, оценены течение родов, способы родоразрешения, а также перинатальные исходы с клинической характеристикой новорожденных (масса тела, рост, срок гестации, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах).

Отдельно был зафиксирован временной интервал пребывания каждого новорожденной от женщин из основной группы в отделении интенсивной терапии для новорожденных.

Описание клинических проявлений верифицированных случаев врожденных аномалий базировалось исключительно на объективных характеристиках фенотипа

больного новорожденного и описательной характеристики порока развития (выявление стигм эмбриогенеза, синдромальной патологии).

Идентификация врожденных дефектов реализовывалась в том числе посредством общепринятых унифицированных подходов стандартизации фенотипических профилей пациентов с ВПР.

Все дети основной группы, которым установлен клинический диагноз «Врожденный порок развития», до перевода на следующий этап реабилитационных мероприятий пребывали в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации детского возраста, где получали полный объем диагностико-терапевтических процедур, регламентированный нормативным актом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 921н от 15 ноября 2012 года [23].

С целью подтверждения предварительно установленных диагнозов пациенты проходили расширенный спектр лабораторных тестов (клинический анализ крови, определение кислотно-щелочного баланса, биохимический анализ спинномозговой жидкости), визуализационные процедуры (нейросонографию, рентгенографию, эхографическое исследование внутренних органов), электрофизиологические исследования (электроэнцефалограмму), оценку зрительной функции, консультации профильных специалистов узкого направления (нейрохирурга, невропатолога, офтальмолога, хирурга, сердечно-сосудистого хирурга и др.).

По завершении диагностики была выполнена типологическая классификация выявленных форм и структурных разновидностей врожденных патологий в обеих проанализированных подгруппах новорожденных.

Каждый зафиксированный случай рождения ребенка с установленным врожденным дефектом был документально оформлен посредством заполнения установленной формы извещения (№ 025-11/у-98, утвержденной Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 268 от 10 сентября 1998 года «О мониторинге врожденных пороков развития у детей») [21].

Данная процедура проводилась в соответствии с нормативными требованиями и предназначалась для целей учета и анализа распространенности врожденных патологий.

## **2.4. Методы исследования**

Для достижения поставленных целей применялся комплекс общепринятых клинических, лабораторных и инструментальных методик. В дополнение к стандартным процедурам были задействованы специализированные методы, такие как УЗИ, доплерометрическое исследование сосудов, кардиотокография для оценки состояния плода, а также молекулярно-генетический анализ. Полученные в результате исследований данные подверглись статистической обработке.

### **2.4.1. Общеклинические методы исследования**

Соматический и акушерско-гинекологический анамнез, а также результаты клинико-лабораторных анализов, были тщательно проанализированы у всех пациенток. Особое значение придавалось детальному изучению анамнеза предыдущих беременностей, включая случаи искусственных прерываний беременности, спонтанных выкидышей на поздних сроках, преждевременных родов, а также наличие гинекологических заболеваний и перенесенных хирургических вмешательств, в особенности операций на матке и ее придатках.

В рамках объективного обследования проводился общий осмотр, направленный на оценку функционального состояния сердечно-сосудистой, нервной, пищеварительной, дыхательной и мочевыделительной систем.

Наружное акушерское исследование было направлено на определение положения плода в матке, его предлежания, позиции, характера двигательной активности, частоты сердечных сокращений, тонуса матки и соответствия размеров матки установленному сроку беременности. При гинекологическом осмотре

особое внимание уделялось характеру вагинальных выделений и состоянию шейки матки.

#### 2.4.2. Лабораторные методы

Всем участницам как основной, так и контрольной групп выполнялся комплекс стандартных диагностических процедур. В него входило определение группы крови и резус-принадлежности, развернутые клинические и биохимические исследования крови, оценка показателей гемостаза, общий анализ мочи и микроскопическое исследование влагалищных выделений. При наличии показаний осуществлялся бактериологический анализ образцов из цервикального канала.

Клинический анализ крови включал оценку уровня гемоглобина, гематокрита, количества лейкоцитов и тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов. Биохимический анализ крови проводился для определения в сыворотке крови концентрации общего белка, глюкозы, мочевины, креатинина, калия, натрия, хлора, печеночных проб (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы), лактатдегидрогеназы и гидроксibuтиратдегидрогеназы. Измерения выполнялись на биохимическом анализаторе «Ультра» (производство «КОНЕ», Финляндия) с использованием стандартных методик и реагентов, а также специализированного программного обеспечения.

Оценка гемостаза включала определение протромбинового индекса, активированного частичного тромбопластинового времени, концентрации фибриногена и D-димера, а также проведение тромбоэластографии.

Во II триместре беременности проводилось гормональное обследование, включавшее определение уровней хорионического гонадотропина, альфа-фетопротеина, эстриола и тиреоидных гормонов в сыворотке крови.

### 2.4.3. Молекулярно-биологические методы

Инфекционный статус оценивали путем исследования эпителиальных клеток цервикального канала на наличие *Chlamidia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, ДНК вируса простого герпеса II типа, цитомегаловируса методом ПЦР с использованием наборов «Литех» и «ДНК-Технология», Россия. Комплексное микробиологическое исследование включало оценку микробиоценоза влагалища по данным микроскопии мазка, окрашенного по Граму, изучение микрофлоры цервикального канала в аэробных, микроаэрофильных и анаэробных условиях.

### 2.4.4. Иммунологические методы

Использование иммуноферментного анализа позволило выявить присутствие специфических антител классов иммуноглобулинов G и M к вирусу простого герпеса и цитомегаловирусу в образцах крови. Оценка результатов иммуноферментного анализа осуществлялась с применением фотометра «Мультискан», регистрирующего оптическую плотность в каждой лунке на длине волны 492 нм. Полученные данные были представлены в виде титров антител, отражающих их концентрацию в исследуемых образцах.

### 2.4.5. Функциональные методы исследования

В рамках функциональных методов исследования применялись следующие методики: последовательное ультразвуковое обследование плода в период внутриутробного развития, доплеровское исследование кровообращения в сосудистой системе плода, плаценты и пуповины, а также кардиотокографический мониторинг.

**Ультразвуковое исследование.** Всем беременным проводили ультразвуковой скрининг при поступлении в стационар с 22–34 недели и

в динамике с использованием ультразвуковых аппаратов «ДжиИ Ультрасаунд, Корея» (Корея), «ДжиИ Хэлскеа Австрия Гмбх мц» (Австрия), работающих в реальном масштабе времени.

В ходе исследования проводили сравнение биометрических показателей плода с общепринятыми нормами, а также вычисляли предполагаемый вес плода. Степень зрелости плаценты оценивали по четырехбалльной шкале (0, I, II, III). Во время УЗИ особый акцент делали на следующие параметры: длину цервикального канала, состояние внутреннего зева матки, размеры так называемой «воронки», локализацию плаценты, объем амниотической жидкости с определением соответствующего индекса.

Ультразвуковой метод исследования применялся для выявления ВПР у плода в рамках алгоритма 2-уровневого пренатального скрининга беременных на ВПР плода в сроках беременности 10–14 недель, 20–24 недели и 32–34 недели. Все случаи выявления эхо-маркеров патологии у плода в территориальных женских консультациях (1 уровень обследования) уточнялись в целях подтверждения диагноза ВПР в Клинике акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Сеченовского центра материнства и детства (2 уровень обследования). Результаты УЗИ фиксировались в виде стандартного протокола, отражающего патологические находки.

**Допплерометрическое исследование кровотока.** Допплерометрия параметров кровотока в сосудах системы мать – плацента – плод проводили при помощи ультразвуковых сканеров «ДжиИ Ультрасаунд, Корея» (Корея), «ДжиИ Хэлскеа Австрия Гмбх мц» (Австрия). Для измерения параметров кровотока использовали трансабдоминальные датчики с частотой 3,5 и 5,0 МГц в режиме импульсной доплерографии.

Кровоток в артерии пуповины измеряли при сканировании в непосредственной близости от пупочного кольца плода. Кривую скоростей кровотока (КСК) определяли в дуговых маточных артериях при поперечном сканировании матки в области нижнего маточного сегмента, на границе наружной и средней трети миометрия. Кровоток в средней мозговой артерии плода измеряли

при горизонтальном сканировании головки плода на уровне ножек мозга и перекреста зрительных путей. При оценке КСК вычисляли систоло-диастолическое отношение (СДО), равное отношению максимальной систолической скорости кровотока. В случае нулевых и отрицательных показателей диастолического компонента кровотока использовали индекс резистентности. Для одновременного учета изменений кровотока в маточно- и плодово-плацентарном звеньях рассчитывали плацентарный коэффициент. При этом за отклонение от нормальных значений принимались параметры, превышающие нормативы СДО для маточной артерии и артерии пуповины более чем на два стандартных отклонения для соответствующего гестационного возраста. Параметры СДО в средней мозговой артерии у плода считали нормальными в случае превышения 4,4.

**Аntenатальная кардиотокография.** Для наблюдения за состоянием плода в III триместре с 30 недели гестации проводили антенатальную кардиотокографию методом неинвазивного ультразвукового зондирования, основанного на эффекте Доплера при абдоминальном расположении датчика. Исследование выполняли при помощи аппарата фирмы «Avalon FM 20» (Германия) и современного многофункционального монитора «Феталгарт-2000», дополненного персональным компьютером с математическим обеспечением анализа кардиотокограмм в реальном масштабе времени. Запись осуществляли в течение 60 минут в положении беременной на боку. Скорость движения бумаги составляла 1 см/мин. При анализе кардиотокограмм определяли характер вариабельности базального ритма сердечных сокращений плода, количество и амплитуду акцелераций, характер, амплитуду и количество децелераций.

#### **2.4.6. Молекулярно-генетические методы исследования**

Данная часть работы проводилась в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

У всех беременных, включенных в фармакогенетическое исследование, предварительно было получено информированное согласие на проведение у них и их детей молекулярно-генетического исследования.

Для генетического тестирования у беременных, включенных в проспективное клиническое исследование, проводился отбор образца крови из вены в количестве 5 мл, который помещался в пробирку с консервантом (сухим) этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА), пробирка закрывалась крышечкой, и кровь тщательно перемешивалась (во избежание образования сгустков). Затем пробирки маркировались и помещались в морозильную камеру ( $t^{\circ} - 10-20^{\circ}$ ), и хранили до проведения исследования.

Для генетического тестирования у новорожденных проводился отбор образцов буккального эпителия в соответствии с общепринятой методикой.

Образец буккального эпителия ребенка получали перед кормлением, так чтобы с предыдущего кормления прошло не менее двух часов. Сбор буккального эпителия проводили с помощью стерильно упакованного ватного зонда. Ватный зонд помещали в пространство между внутренней поверхностью щеки и десной и, путем вращательных движений, собирали на него клетки эпителия слизистой оболочки щеки. Старались, чтобы на образец попало как можно меньше слюны. Держа зонд над конвертом, отрезали конец палочки зонда с ватным концом, чтобы он попал сразу внутрь конверта. Таким образом, отрезалась и выбрасывалась часть зонда, которая контактировала с рукой. Конверт оставляли открытым до полного высыхания зонда, после чего запечатывали и маркировали.

#### **2.4.6.1. Материалы и реактивы**

Используемое оборудование:

- Ламинарный бокс «Ламинар-С»-1,2», производства «Ламинарные системы», Россия.
- Термостат для микропробирок типа «Эппендорф» «ТЕРМО 24-15» производства «Биоком», Россия.
- Микроцентрифуга для микропробирок типа «Эппендорф» «MiniSpin», производства фирмы «Eppendorf», Германия.

- Центрифуга-вортекс «Микроспин» FV-2400, производства фирмы «Биосан», Литва.
- Наборы автоматических дозаторов переменного объема производства фирмы «Eppendorf», Германия.
- ДНК-амплификатор C1000 Touch с оптическим модулем CFX96 для работы в режиме реального времени, производства фирмы «Bio-Rad», США.
- Морозильник для плазмы и вакцин MDF-U333, производства «Sanyo», Япония.
- Медицинский холодильник.

Используемые расходные материалы:

- Перчатки одноразовые медицинские Нитриловые Archdale NitriMAX, неопудренные, гипоаллергенные.
- Одноразовые наконечники для пипеток переменного объема с аэрозольным барьером до 20 мкл, производства фирмы «Ахуген», США.
- Одноразовые наконечники для пипеток переменного объема с аэрозольным барьером до 200 мкл, производства фирмы «Ахуген», США.
- Одноразовые наконечники для пипеток переменного объема с аэрозольным барьером до 1000 мкл, производства фирмы «Ахуген», США.
- Микропробирки объемом 1,5 мл, производства фирмы «Eppendorf», Германия.
- Микропробирки объемом 200 мкл, производства фирмы «GenFollower», Китай.
- Вакуумная пробирка для гематологии с ЭДТА K<sub>2</sub> и K<sub>3</sub> (сиреневая / фиолетовая крышка).

Для выделения геномной ДНК из цельной венозной крови использовался Комплект реагентов для выделения ДНК из клинического материала «ДНК-сорб-В» AmpliSens<sup>®</sup>, ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия.

Для дискриминации аллелей полиморфизма С3435Т гена *ABCB1* использовался соответствующий Набор реагентов «SNP-Скрин» для определения

полиморфизма rs1045642, изготовленный научно-производственной компанией «Синтол» (кат. № NP-447-100). С помощью набора проводилась ПЦР в режиме реального времени, в ходе которой определение аллелей производилось при помощи двух аллель-специфичных зондов, позволяющих отдельно детектировать продукты реакции на двух каналах флуоресценции (FAM и HEX). Результаты реакции на двух каналах позволяют однозначно определить присутствие каждого из аллелей исследуемого полиморфизма.

#### **2.4.6.2. Выделение геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты**

Кровь в объеме 100 мкл вносили в пробирки с лизирующим раствором, тщательно перемешивали на вортексе и прогревали 5 мин при температуре 65°C. Лизат центрифугировали 15 сек при 5 тыс. об/мин на микроцентрифуге. В пробирку добавляли 25 мкл ресуспендированного сорбента универсального. Перемешивали на вортексе, инкубировали 2 мин, еще раз перемешивали и инкубировали еще 5 мин. Сорбент универсальный осаждали центрифугированием при 5 тыс. об/мин в течение 30 сек. Супернатант отбрасывали и к пробе добавляли 300 мкл раствора для отмывки 1, перемешивали на вортексе до полного ресуспендирования сорбента универсального. Сорбент универсальный осаждали центрифугированием при 5 тыс. об/мин на микроцентрифуге в течение 30 сек. Супернатант отбрасывали и к пробе добавляли 500 мкл раствора для отмывки 2, перемешивали на вортексе до полного ресуспендирования сорбента универсального. Пробирку центрифугировали 30 сек на микроцентрифуге при 10 тыс. об/мин. Супернатант отбрасывали, и к пробе снова добавляли 500 мкл раствора для отмывки 2, перемешивали на вортексе до полного ресуспендирования сорбента универсального. Пробирку центрифугировали 30 сек на микроцентрифуге при 10 тыс. об/мин. Супернатант отбрасывали, пробирки помещали в термостат при температуре 65°C на 10 мин для подсушивания сорбента универсального. В пробирки добавить по 60 мкл TE-буфера (трис-ЭДТА) для элюции ДНК. Пробы прогревали при температуре 65°C 5 мин, периодически встряхивая на вортексе.

Образцы центрифугировали при 12 тыс. об/мин в течение 1 мин на микроцентрифуге. Супернатант с очищенной ДНК переносили в чистые пробирки и добавляли 50 мкл деионизированной воды.

Выделение ДНК из образцов буккального эпителия осуществляли с помощью реагента для проведения быстрого лизиса COrDIS SPRINT (производство ООО «ГОРДИЗ», Россия). ПЦР-совместимые детергенты, входящие в состав COrDIS SPRINT, лизируют клетки и инактивируют внутриклеточные нуклеазы. Для этого отрезанный кончик ватного зонда помещали в пробирку объемом 1,5 мл, добавляли 300 мкл реагента COrDIS Sprint и инкубировали образец 15 мин при 70°C. Полученные препараты ДНК хранили при температуре -20°C. Лизат в объеме 2 мкл непосредственно использовали для постановки ПЦР.

#### **2.4.6.3. Амплификация дезоксирибонуклеиновой кислоты**

Размораживали набор реагентов «SNP-Скрин» для определения полиморфизма С3435Т гена *ABCB1*. Смешивали в пробирках смесь для амплификации (по 10 мкл на каждую пробу) с таким же количеством разбавителя и по 0,5 мкл на каждую пробу Taq-полимеразы. По 20 мкл полученной смеси вносили в пробирки объемом 200 мкл, добавляли по 5 мкл анализируемой пробы. В 4 пробирки вместо анализируемых образцов вносили по 5 мкл контролей из набора (отрицательный контроль и три положительных, на каждый из генотипов). ПЦР проводили по программе, приведенной в инструкции, на графике дискриминации аллелей образцы формировали три группы, в соответствии с определенным генотипом. Результаты записывались в таблицу.

#### **2.4.7. Методы статистической обработки данных**

Статистическая обработка полученных в ходе исследования результатов проводилась с помощью программы Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc.).

Качественные показатели анализировались с использованием абсолютных и относительных величин (в процентах). Количественные данные представлены в виде медианы (Me) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) в формате: Me (нижний предел ДИ; верхний предел ДИ).

Для оценки статистической значимости межгрупповых различий применялись следующие методы:

1. количественные показатели, две независимые группы – метод Манна-Уитни;
2. количественные показатели, более двух независимых групп – метод Краскела-Уоллиса;
3. качественные показатели – метод хи-квадрат, при необходимости, если абсолютные частоты были менее 10, то использовали поправку Йетса; при частотах менее 5 применяли точный двусторонний критерий Фишера.

Статистически значимыми считали различия при достижении стандартного уровня значимости ( $p < 0,05$ ). Для минимизации ошибок первого рода при многократном тестировании гипотез на одних и тех же данных использовали поправочный коэффициент Бонферрони, при котором критическое значение  $p$ -уровня определяли как отношение  $0,05$  к числу осуществленных сравнений ( $p = 0,05/n$ , где  $n$  – кратность сравнений).

При статистической обработке данных для оценки взаимосвязи между показателями применяли ранговый корреляционный анализ с использованием коэффициента  $\tau$  (тау) Кендалла. Интерпретация силы корреляционной зависимости проводилась на основании следующих критериев:

- $|\tau| \leq 0,25$  – слабая степень корреляции;
- $0,25 < |\tau| < 0,75$  – умеренная взаимосвязь;
- $|\tau| \geq 0,75$  – сильная корреляционная зависимость.

При анализе взаимосвязи между качественными переменными проводился расчет отношения шансов (ОШ) с построением 95% ДИ. Если доверительный интервал ОШ включал значение 1.0, различия считались недостоверными ( $p > 0,05$ ). При выходе доверительных границ за пределы единицы фиксировалась статистически значимая ассоциация ( $p < 0,05$ ). Для наглядного представления

результатов исследования использовались структурированные таблицы с ключевыми показателями, графические материалы (диаграммы, схемы), текстовое описание выявленных закономерностей.

Для оценки факторов риска ВПР проводилось исследование типа «случай – контроль». Факт наличия ВПР у новорожденного расценивался как «случай», факт отсутствия такового как «контроль». Для идентификации факторов риска применялся  $\chi^2$  критерий Пирсона либо точный тест Фишера для признаков, характеризующихся малыми частотами. Связь фактора риска с исходом представлена как ОШ и 95% ДИ. Нулевая гипотеза (отсутствие связи между фактором риска и рождением ребенка с ВПР) отвергалась при вероятности ошибки первого типа менее 5%.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 3.1. Клиническая характеристика рожениц и новорожденных, включенных в исследование

В рамках проспективного клинического исследования типа «случай – контроль», направленного на изучение влияния лекарственных препаратов до зачатия на развитие пороков развития плода, связанных с дефицитом фолатов, были обследованы 87 женщин, у которых родились дети с такими патологиями — эти пациентки вошли в основную исследуемую группу. Группу контроля составили 83 женщины с нормальной беременностью, родившие доношенных детей без каких-либо врожденных аномалий после срока беременности свыше 37 недель. Дополнительно была изучена ретроспективная группа.

В ходе ретроспективного исследования были проанализированы амбулаторные карты и истории родов (архивный материал Клиники акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева Сеченовского центра материнства и детства) 80-ти пациенток, родивших детей с ВПР за период 2017–2021 гг.

В Таблице 3.1 представлены данные по возрасту и антропометрическим показателям рожениц основной, ретроспективной и контрольной групп.

Таблица 3.1 – 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, p
	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 <sup>2</sup>	24,7±4,2	24,5±4,2	23,9±3,5	0,7565

Проведенная статистическая обработка данных не выявила значимых различий между группами по следующим параметрам ( $p \geq 0,05$ ): возрастные характеристики обследованных пациентов; антропометрические показатели, включая рост (в см), массу тела (в кг), индекс массы тела (ИМТ,  $\text{кг}/\text{м}^2$ ), рассчитанный по стандартной формуле.

Более детальный анализ возрастного распределения беременных женщин выявил незначительное расхождение между медианными и среднеарифметическими значениями рассматриваемого параметра. В основной и ретроспективной группах отмечена незначительная правосторонняя асимметрия распределения ( $As = 0,186$  и  $As = 0,158$  соответственно), в то время как в контрольной группе зафиксирована незначительная левосторонняя асимметрия ( $As = -0,564$ ). ИМТ у женщин всех обследованных групп находился в пределах возрастных норм. Средний показатель роста у беременных представительниц основной группы составлял  $166,8 \pm 4,5$  см (от 154 до 178 см), тогда как аналогичный параметр в составе ретроспективной выборки достигал значения  $167,4 \pm 6$  см (от 154 до 179 см), а в контрольной —  $166,2 \pm 5,9$  см (от 160 до 178 см).

Масса тела испытуемых на начальном этапе гестационного периода характеризовалась минимальной степенью статистически значимой вариации, поскольку средние показатели веса составили соответственно: основной контингент —  $66,3 \pm 9,6$  кг, ретроспективная когорта —  $67,4 \pm 10,3$  кг, контрольная популяция —  $68,3 \pm 11,5$  кг.

Таким образом, представленные результаты позволяют констатировать наличие высокой степени гомогенности сравниваемых групп пациентов относительно основных антропометрических характеристик, обеспечивающих корректное проведение дальнейшего анализа полученных эмпирических данных.

По данным литературы, низкий и высокий ИМТ являются факторами риска возникновения ВПР [135], но по этому вопросу однозначного мнения пока нет. Так, в проведенном недавно метаанализе L. Wu et al. (2023) авторы обнаружили, что ожирение матери, но не низкая масса тела, ассоциирован с риском ВПР сердечно-сосудистой системы у их детей [212]. По мнению исследователей, это

связано с тем, что высокий ИМТ матери тесно коррелирует со сниженным потреблением фолиевой кислоты, и, соответственно, высоким содержанием гомоцистеина.

В рамках данного исследования, ретроспективная и проспективная группы пациенток, находящихся в послеродовом периоде, демонстрировали сходные показатели распространенности сопутствующих патологий. Частота встречаемости таких нозологий, как хроническая артериальная гипертензия, патология желудочно-кишечного тракта, почек и мочевыводящих путей, нарушение функции щитовидной железы и анемический синдром, была сопоставима между двумя группами (Таблица 3.2).

Как видно из результатов проведенного сравнения, и ретроспективная группа матерей, родивших детей с ВПР, и контрольная группа достоверно отличаются по частоте встречаемости целого ряда заболеваний.

Таблица 3.2 – 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	<b>9 (11,3%)</b>	<b>11 (12,6%)</b>	<b>2 (2,4%)</b>
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	<b>7 (8,8%)</b>	<b>9 (10,3%)</b>	<b>1 (1,2%)</b>
Анемия легкой и средней степени тяжести	<b>11 (13,8%)</b>	<b>13 (14,9%)</b>	<b>2 (2,4%)</b>
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**

Так, у беременных ретроспективного клинического исследования достоверно чаще встречались хронический цистит (11,3% vs 2,4%;  $p=0,025$ ), язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (8,8% vs 1,2%;  $p=0,04$ ) и анемия легкой и средней степени тяжести (13,8% vs 2,4%;  $p=0,0075$ ). Аналогичные достоверные различия для этих заболеваний по сравнению с контрольной группы были обнаружены в проспективной группе. Так, у беременных данной группы также достоверно чаще встречались хронический цистит (12,6% vs 2,4%;  $p=0,012$ ), язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (10,3% vs 1,2%;  $p=0,011$ ) и анемия легкой и средней степени тяжести (14,9% vs 2,4%;  $p=0,004$ ). Следует отметить, что и другие сопутствующие заболевания, такие как хроническая артериальная гипертензия, пиелонефрит, мочекаменная болезнь, хронический гастрит, субклинический гипотиреоз встречались только у беременных, родивших детей с ВПР.

Исходя из анализа представленных данных, представляется обоснованным заключение о том, что возникновение ВПР обусловлено совокупностью различных факторов, представляющих собой сложный этиологический комплекс. В данной взаимосвязи сопутствующие заболевания матери выступают в роли значимых факторов риска, оказывающих существенное влияние на повышение вероятности формирования аномалий у развивающегося плода.

Хронический цистит в стадии ремиссии у беременных, родивших в результате детей с ВПР, встречался в 5–6 раз чаще: в группе ретроспективного исследования ОШ=5,134 (95% ДИ 1,07–24,553), в группе проспективного исследования ОШ=5,862 (95% ДИ 1,258–27,311).

Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки у беременных, родивших детей с ВПР, встречалась в 8–9 раз чаще: в группе ретроспективного исследования ОШ=7,863 (95% ДИ 0,945–65,438), в группе проспективного исследования ОШ=9,462 (95% ДИ 1,171–76,431).

Анемия легкой и средней степени тяжести у беременных, родивших детей с ВПР, встречалась в 6–7 раз чаще: в группе ретроспективного исследования ОШ=6,457 (95% ДИ 1,383–30,132), в группе проспективного исследования ОШ=7,115 (95% ДИ 1,553–32,587).

В многочисленных исследованиях продемонстрирована ассоциация сопутствующих заболеваний матери и ВПР [177]. По данным литературы, наличие хронических экстрагенитальных заболеваний у матери и отца является значимым фактором риска возникновения ВПР (ОШ=1,88; 95% ДИ 1,48–2,39;  $p < 0,001$  и ОШ=3,13; 95% ДИ 1,41–7,15;  $p < 0,01$ , соответственно) [25]. В метаанализе L. Wu et al. (2023) выявили достоверную связь между наличием сахарного диабета у матери и риском возникновения ВПР сердечно-сосудистой системы (ОШ=2,65; 95% ДИ 2,20–3,19;  $p < 0,001$ ) [212]. В то же время, авторы считают, что необходимы дальнейшие подтверждающие исследования наличия этой ассоциации.

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 клинических исследований был проведен сравнительный анализ акушерского анамнеза (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 – 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, $p \geq 0,05$		

Как видно из данных, представленных в Таблице 3.3, ретроспективная и проспективная группы, имеющие отягощенный акушерский анамнез, достоверно не различались по анализируемым показателям.

Далее нами проанализированы частота и структура ВПР новорожденных в основной и ретроспективной группах, исключая контрольную группу, в которой все новорожденные были здоровы и не имели ВПР (Таблица 3.4). Все выявленные пороки развития были объединены по системному уровню.

Согласно данным Таблицы 3.4, 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). В интервале от 5 до 10% случаев определяется только аденоматоз легких (7% и 7,5%, соответственно).

Остальные ВПР по частоте встречаемости находятся в интервале от 1% до 5% случаев и представлены по убыванию в основной группе следующими ВПР: спинномозговая грыжа и гастрошизис (по 5,0%), гипоспадия или эписпадия (5% и 4% соответственно в обеих группах патологии), атрезия ануса (3,5% и 2,5% соответственно), диафрагмальная грыжа (2,3% и 2,5% соответственно), атрезия пищевода (2,3% и 2,5% соответственно), редукция конечностей (2,3% и 1,25% соответственно), множественные пороки (2,3% и 1,25% соответственно), гидроцефалия (1% и 2,5% соответственно), аплазия артерии пуповины плода (1,15% и 1,25% соответственно), анэнцефалия (1,1% и 0% соответственно).

Исходя из задачи исследования, мы проанализировали структуру и частоту фолат-зависимых ВПР у новорожденных в основной и в ретроспективной группах (Таблица 3.5).

Таблица 3.4 – Сравнение врожденных пороков развития 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 3.5 – 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		

Данные, приведенные в Таблице 3.5, свидетельствуют о преобладании 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 [9; 99; 197].

### 3.2. Анализ статистики новорожденных с врожденными пороками развития

Для проведения анализа статистики новорожденных с ВПР нами взяты данные по численности детей, рожденных в Клинике акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева Сеченовского центра материнства и детства, за период с 2017 по 2021 гг. Мы не рассматривали традиционный статистический показатель рождаемости, который высчитывается как число рожденных на 1000 или 100 тыс. населения. Нас интересовала информация об общей численности новорожденных детей в данном лечебном учреждении в год, а также число детей, рожденных с ВПР, что позволило нам оценить как общую динамику численности новорожденных, так и динамику распространенности ВПР среди всех новорожденных в клинике в течение 5 лет наблюдения. Полученные нами данные представлены в Таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Динамика численности новорожденных и новорожденных с ВПР в период 2017–2021 гг. в Клинике акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Сеченовского центра материнства и детства

Численность новорожденных	Годы наблюдения				
	2017	2018	2019	2020	2021
Новорожденные, всего	3154	3014	2620	2604	2188
Новорожденные с ВПР	54	42	39	41	38
% новорожденных с ВПР	1,71%	1,39%	1,49%	1,57%	1,74%

Согласно данным, представленным в Таблице 3.6, нами была подсчитана распространенность ВПР у новорожденных и также оценена их динамика за 5-летний период наблюдения с 2017 по 2021 гг.

По результатам оценки динамики численности рожденных детей с ВПР и распространенности ВПР среди всех новорожденных за 5-летний период

наблюдения обнаружено, что распространенность ВПР составляет в среднем  $1,58 \pm 0,13\%$  в год и практически не подвергается динамике, на что указывает малая величина стандартного отклонения. Стоит отметить, что в течение 5-летнего срока наблюдений в клинике происходило неуклонное снижение числа родов, за 2017–2018 гг. число родов в год снизилось на 5%, за 2018–2019 гг. — на 13%, за 2019–2020 гг. — на 0,6%, за 2020–2021 гг. — на 16%, то есть за 5 лет число родов в клинике снизилось на 30,6%, — с 3154 до 2188 в год. Однако доля новорожденных с ВПР за наблюдаемый период оставалась стабильной.

По данным литературных источников, в ходе популяционных наблюдательных программ было показано, что доля рождений детей со структурными аномалиями или выраженными ВПР составляет примерно 2% от числа всех новорожденных [78; 131; 182]. 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. При этом следует учесть, что малые ВПР могут выявляться в дальнейшем, в течение нескольких первых лет жизни ребенка, и результирующая частота ВПР предполагается несколько более высокой. По данным различных исследователей, собранным в Российской Федерации, частота рождения детей с ВПР составляет 4–6% [8; 10; 16; 18]. Однако число выраженных ВПР, диагностируемых при рождении, существенно ниже, и соответствует нашим данным.

### **3.3. Клинические факторы риска врожденных пороков развития**

Оценка факторов риска ВПР проводилась в двух группах беременных проспективной части исследования. Данные сравнения исходов беременности и акушерского анамнеза представлены в Таблице 3.7 и на Рисунках 3.1 и 3.2.

Таблица 3.7 – Сравнение исходов беременности и акушерского анамнеза матерей основной и контрольной групп

Показатели	Матери основной группы (n=87)	Матери контрольной группы (n=83)	p*
<b>Текущая беременность</b>			
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%)	<b>0,003</b>
Кесарево сечение	41 (47%)	21 (31%)	<b>(0,005)</b>
<b>Акушерский анамнез</b>			
Первые роды	34 (39%)	28 (34%)	<b>0,0038</b>
Вторые роды	33 (38%)	49 (59%)	
Третьи и последующие роды	20 (23%)	6 (7%)	
Самопроизвольный аборт в анамнезе	9 (10%)	2 (2,4%)	<b>0,0355</b>
Искусственный аборт в анамнезе	46 (53%)	16 (19%)	<b>≤0,00001</b>

Примечание: \* – критерий  $\chi^2$ , 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**

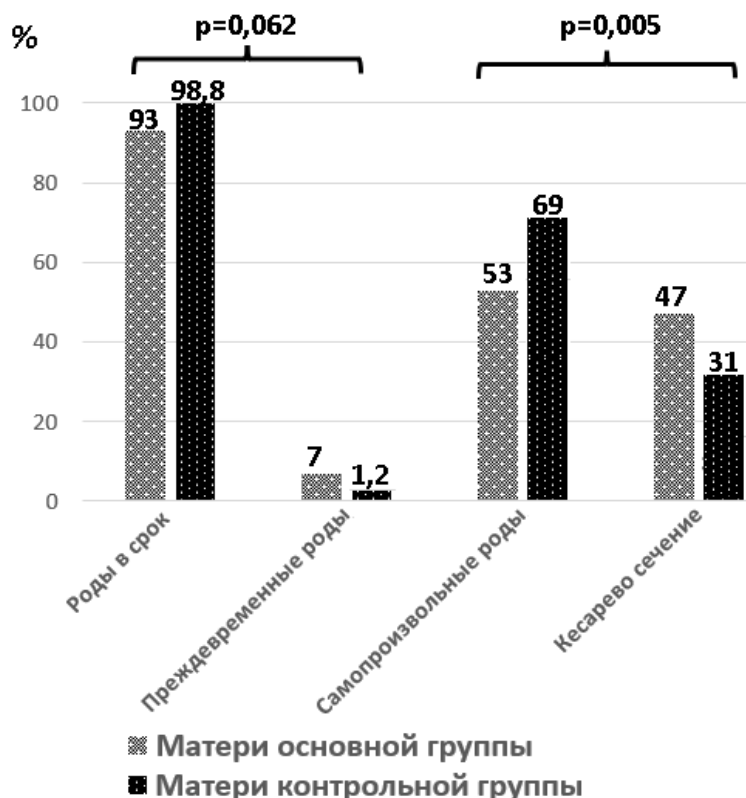


Рисунок 3.1 – Графическое изображение сравнения исходов текущей беременности матерей в основной и контрольной группах

Согласно полученным данным по настоящей беременности матери основной группы характеризуются несколько меньшим медианным сроком гестации на момент родов (38 vs 39 недель). В основной группе 6 женщин родили ранее 37-й недели (самое раннее — на 31-й неделе), а в контрольной группе такой случай был отмечен только один. Частота родов в срок в основной группе составила 93%, а в контрольной группе — 99%. Таким образом, в нашем исследовании наблюдалась тенденция к большей частоте преждевременных родов среди женщин, родивших в итоге текущей беременности ребенка с ВПР ( $p=0,062$ ).

Самопроизвольные роды в основной группе регистрировались реже (53% vs 47%), и напротив, чаще встречалось родовспоможение путем кесарева сечения (47,13% vs 31%), и эти различия были достоверными ( $p=0,005$ ) (Таблица 3.7 и Рисунок 3.1).

По данным акушерского анамнеза (Таблица 3.7 и Рисунок 3.2) мы обнаружили, по числу родов между основной и контрольной группами наблюдаются достоверные различия ( $p=0,038$ ). При этом по доле первородящих матерей группы не различались, тогда как матерей со вторыми родами достоверно больше было в контрольной группе (49% vs 33%,  $p=0,0059$ ), а женщин с третьими и более родами, напротив, в контрольной группе было достоверно меньше (7% vs 23%,  $p=0,0093$ ). Объяснить наблюдающуюся диспропорцию мы не можем и полагаем участие в этом случайных факторов.

В основной группе в анамнезе достоверно чаще встречались самопроизвольные аборт (Таблица 3.7 и Рисунок 3.2) (10% vs 2,4%,  $p=0,0355$ ), а также искусственные аборт (53% vs 19%,  $p<0,00001$ ).

Таким образом, к клинико-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 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).

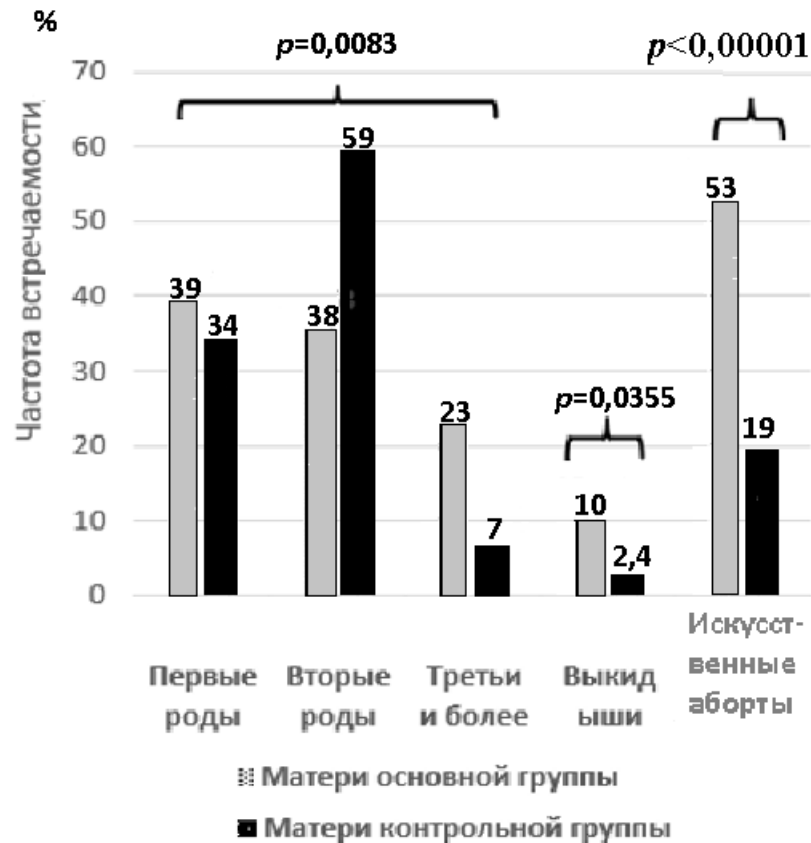


Рисунок 3.2 – Сравнения акушерского анамнеза предыдущих беременностей матерей основной и контрольной групп

В исследовании, проведенном в 2019 г., было установлено, что женщины, перенесшие три или более прерывания беременности, демонстрировали статистически значимое увеличение вероятности рождения ребенка с ВПР. ОШ составило 4,15 (95% ДИ: 3,32–10,29,  $p<0,001$ ), указывая на четырехкратное повышение риска по сравнению с матерями, имевшими в анамнезе менее трех аборт [132].

### 3.4. Анализ антропометрических и функциональных показателей новорожденных с врожденными пороками развития

Для сравнительного анализа новорожденных с ВПР (основной группы) и здоровых новорожденных (контрольной группы) использовались стандартные показатели оценки новорожденных, которые, в зависимости от половой принадлежности, представлены в Таблицах 3.8 и 3.9.

Таблица 3.8 – Антропометрические параметры здоровых новорожденных мальчиков и новорожденных мальчиков с ВПР

Показатель	Мальчики с ВПР	Мальчики контроль	<i>p</i> (критерий Манна–Уитни)
Количество, <i>n</i>	54	51	–
Масса тела при рождении, г	3150 (3100–3650)	3700 (3400–4250)	<b>0,0024</b>
Длина тела при рождении, см	51 (50–51)	51 (49–54)	0,389
Примечание: Достоверные различия ( $p \leq 0,05$ ) отмечены <b>жирным шрифтом с подчеркиванием</b>			

Таблица 3.9 – Антропометрические параметры здоровых новорожденных девочек и новорожденных девочек с ВПР

Показатель	Девочки с ВПР	Девочки контроль	<i>p</i> (критерий Манна–Уитни)
Количество, <i>n</i>	33	32	$p=0,904$
Масса тела при рождении, г	3090 (2900–3385)	3560 (3280–4550)	<b>0,004</b>
Длина тела при рождении, см	50 (48–52)	51 (50–54)	0,373
Примечание: Достоверные различия ( $p \leq 0,05$ ) отмечены <b>жирным шрифтом с подчеркиванием</b>			

В наших группах преобладали мальчики: в основной группе новорожденных мальчиков было 62%, девочек — 38%, в контрольной группе новорожденных мальчиков был 61%, девочек — 39%. Традиционно средний показатель веса новорожденных мальчиков был больше, чем новорожденных девочек.

Проведенные антропометрические измерения показали, что в нашем исследовании новорожденные с ВПР имели достоверно более низкую массу тела, чем здоровые. Так, масса мальчиков составила (3150 vs 3700,  $p=0,0024$ ), масса

новорожденных девочек — (3090 vs 3560,  $p=0,004$ ). Это может быть связано как с достоверно большей частотой преждевременных родов, так и с физиологическими причинами, связанными с основной патологией плода. В отношении длины тела новорожденных основной и контрольной групп достоверных различий получено не было.

На основании итоговых данных проведенных антропометрических исследований представляется возможным сделать вывод о статистически достоверной связи между наличием ВПР и снижением массы тела новорожденного независимо от половой принадлежности ребенка.

Дополнительно нами был осуществлен аналитический обзор функционально-клинических характеристик, отражающих жизнеспособность новорожденных детей с ВПР в сопоставлении с аналогичными показателями у здоровых доношенных младенцев. Полученные результаты функциональной оценки представлены в Таблице 3.10 и на Рисунке 3.3, согласно которым можно заключить, что новорожденные с ВПР имеют достоверно более низкие функциональные показатели по шкале Апгар на 1-й ( $p=0,045$ ) и 5-й ( $p=0,02$ ) минутах, чем здоровые новорожденные.

Таблица 3.10 – Сравнительная оценка клинических параметров новорожденных с ВПР и новорожденных контрольной группы

Клинический критерий оценки новорожденных	Новорожденные с ВПР (n=87)	Новорожденные контрольной группы (n=83)	p-значение
Масса тела, г	3120 (2900–3650)	3630 (3280–4250)	<b>0,005</b>
Рост новорожденного, см	50 (48–52)	51 (49–54)	0,772
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, баллы	количество детей		–
<7	12	4	<b>0,045</b>
≥7	77	79	
Средний балл	7	8	–
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, баллы	количество детей		–
<7	8	1	<b>0,02</b>
≥7	79	82	
Средний балл	8	9	–
Индекс Пондерала	2,39 (2,27–2,58)	2,49 (2,41–2,69)	0,205
Примечание: Достоверные различия ( $p \leq 0,05$ ) отмечены <b>жирным шрифтом с подчеркиванием</b>			

Ультрасонографическое обследование было проведено с целью выявления врожденных аномалий развития эмбриона в рамках регламентированной двухступенчатой системы пренатального скрининга, включающей три обязательных этапа: первый — в период гестации от 10 до 14 недель, второй — от 20 до 24 недель и третий — от 32 до 34 недель. При выявлении на 1-м уровне обследования (в территориальных женских консультациях) ультразвуковых маркеров ВПР плода пациентки были направлены в Клинику репродуктивного здоровья и патологии беременных имени проф. В.Ф. Снегирева Сеченовского Научного центра охраны материнства и детства (2-й уровень обследования) для последующего обследования и уточнения конкретного нозологического варианта врожденных дефектов. Результаты эхографического мониторинга фиксировались в виде стандартного протокола, детально отражающего патологические отклонения.

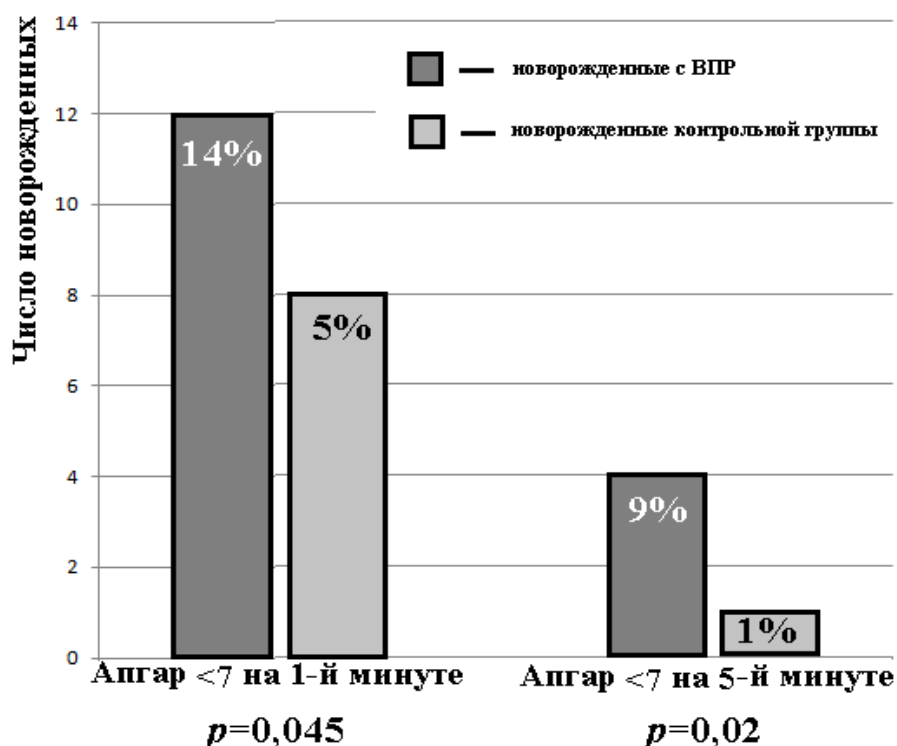


Рисунок 3.3 – Функциональная оценка жизнеспособности новорожденных основной и контрольной групп

Проведен анализ типов и структуры врожденных аномалий у младенцев. Частотный анализ распределения дефектов, разделенных на две группы — зависящие и не зависящие от уровня фолатов, представлен в Таблице 3.11 и на Рисунке 3.4.

Таблица 3.11 – Структура и частота фолат-зависимых и фолат-независимых ВПР у новорожденных основной группы

Вид ВПР	Основная группа (n=87)	
	Фолат-зависимые ВПР, n (%)	Фолат-независимые ВПР, n (%)
ЦНС и органов чувств	9 (10%)	–
Врожденные пороки лица и шеи	18 (21%)	–
Сердечно-сосудистой системы	16 (18%)	–
Дыхательной системы	–	12 (14%)
Органов пищеварения	–	8 (9%)
Костно-мышечной системы	–	7 (8%)
Мочевыделительной системы	17 (20%)	–
Итого	60 (69%)	27 (31%)

Согласно данным Таблицы 3.11, фолат-зависимая подгруппа ВПР представлена в порядке убывания пороками развития лица и шеи, мочевыделительной, сердечно-сосудистой систем и со стороны ЦНС и органов чувств (21%, 20%, 18% и 10% соответственно), а фолат-независимая подгруппа ВПР — пороками развития дыхательной, пищеварительной и костно-мышечной систем (14%, 9% и 8% соответственно). При суммировании полученных результатов оказалось, что в нашем исследовании фолат-зависимые ВПР встречались в 2,2 раза чаще, чем фолат-независимые (69% vs 31%).

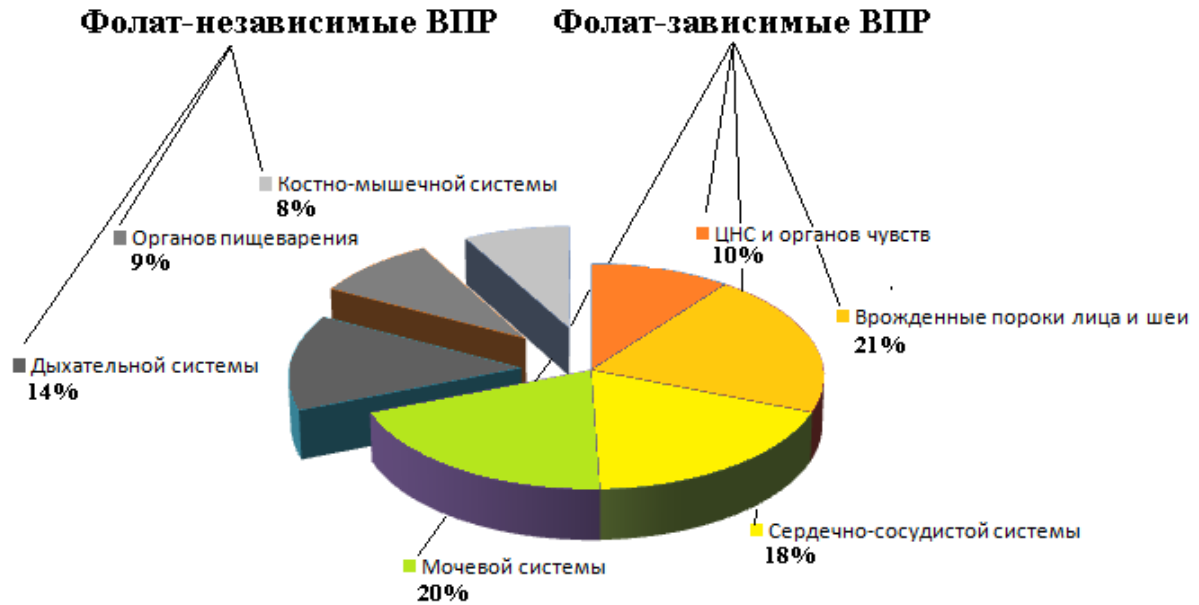


Рисунок 3.4 – Структура и частота различных фолат-зависимых и фолат-независимых ВПР у новорожденных основной группы

Мы сопоставили частоты встречаемости различных ВПР у новорожденных ретроспективной и проспективной групп. Результаты этого сравнения приведены в Таблице 3.12 и на Рисунке 3.5.

Доля фолат-зависимых пороков в обеих группах оказалось больше, чем фолат-независимых: в основной группе они встречались в 69% случаев, в ретроспективной группе — в 60% случаев. Соответственно, доля фолат-независимых пороков составила 31% в основной и 40% в ретроспективной группах. Это различие было достоверным ( $p=0,015$ ). Можно предположить, что в разные годы могут наблюдаться определенные флуктуации ВПР различных видов, связанные как со случайными причинами, так и с ошибками малых выборок, и с постоянным колебанием экологической обстановки, и с различием в разные периоды времени подходов к диагностике ВПР. Понятно, что сопоставление данных, полученных в разных работах, не приведут к выявлению стабильных значений.

При сопоставлении только фолат-зависимых ВПР разных видов было выявлено достоверное различие их частот в основной и ретроспективной группах

( $p=0,0168$ ), при этом по каждому отдельному виду фолат-зависимых ВПР наблюдались небольшие различия, которые не были достоверными. В целом (Рисунок 3.5), можно заметить, что в нашей основной выборке в 2 раза реже встречаются ВПР со стороны ЦНС и органов чувств, что почти достигает статистической значимости ( $p=0,052$ ), а также реже встречаются врожденные пороки со стороны лица и шеи ( $p=0,237$ ), сердечно-сосудистой системы ( $p=0,416$ ), мочевыделительной системы ( $p=0,140$ ).

Таблица 3.12 – Сопоставление частот встречаемости различных фолат-зависимых ВПР у новорожденных ретроспективной и проспективной групп

Вид ВПР	Основная группа (n=87)	Ретроспективная группа (n=80)
Число фолат-зависимых пороков, n (%)	60 (69%)	48 (60%)
ЦНС и органов чувств, n (%)	9 (10%)	17 (21%)
Врожденные пороки лица и шеи, n (%)	18 (21%)	11 (14%)
Сердечно-сосудистой системы, n (%)	16 (18%)	11 (14%)
Мочевыделительной системы, n (%)	17 (20%)	9 (11%)

Можно предположить, что причиной наблюдающейся тенденции к снижению частоты ВПР со стороны ЦНС и органов чувств служит получившая в настоящее время большая распространенность предгравидарная профилактика фолиевой кислотой.

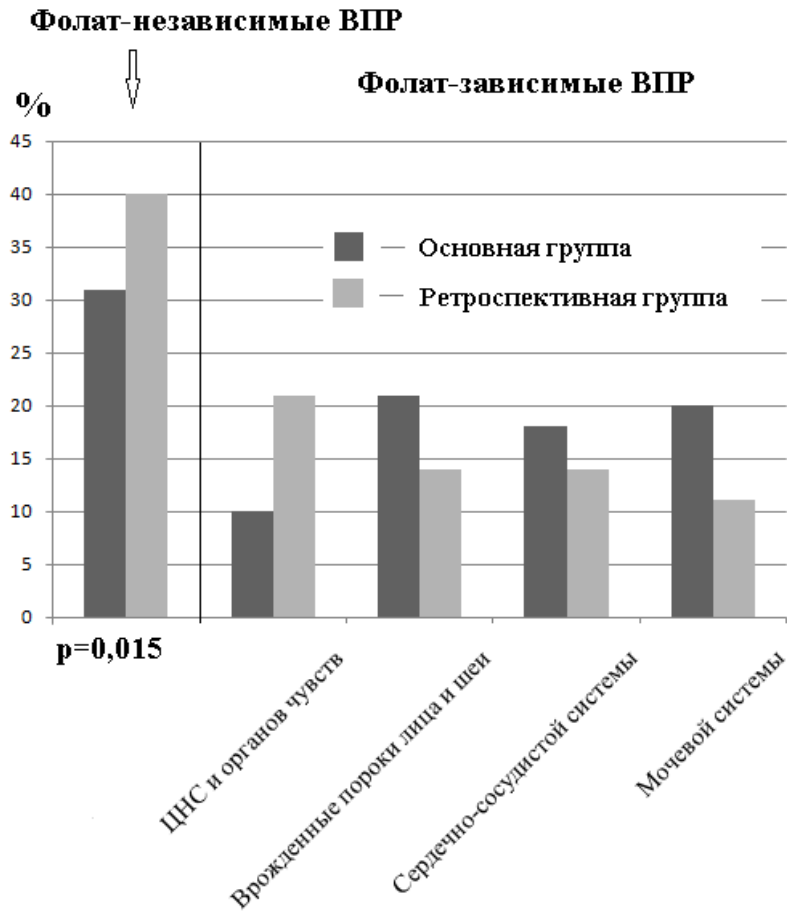


Рисунок 3.5 – Частоты встречаемости различных фолат-зависимых ВПР у новорожденных ретроспективной и проспективной групп

### 3.5. Анализ периконцепционных воздействий лекарственных средств

Далее нами с целью установления взаимосвязей возникновения ВПР с приемом или не приемом ЛС, включая фолиевую кислоту, был проведен анализ периконцепционных воздействий на организм матери и плода в перигравидарный период в основной и контрольной группах. Полученные данные представлены в Таблице 3.13 и на Рисунке 3.6 (обобщенные данные), а также в Таблице 3.14 (данные по конкретным лекарственным препаратам).

Рассматривая обобщенные данные, следует отметить, 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 достоверно доминировал

по сравнению с контрольной группой ( $p=0,013$ ), пациентки из основной группы достоверно реже принимали фолиевую кислоту, по сравнению с женщинами в контрольной группе ( $p=0,0002$ ). Такая же зависимость была выявлена и для приема мультивитаминов ( $p=0,0039$ ), что наглядно представлено на Рисунке 3.6.

Таблица 3.13 – Периконцепционные воздействия

Воздействия на организм матери и ребенка в периконцепционный период	Матери основной группы (n=87)	Матери контрольной группы (n=83)	Точный критерий Фишера ( $p$ )
Медикаментозное лечение	44 (51%)	26 (31%)	<b><u>0,013</u></b>
Не принимали лекарств в периконцепционный период	43 (49%)	57 (69%)	
Применение фолиевой кислоты до беременности	6 (7%)	8 (10%)	0,584
Применение фолиевой кислоты в периконцепционный период	15 (17%)	36 (43%)	<b><u>0,0002</u></b>
Препараты фолиевой кислоты не принимали	72 (83%)	47 (57%)	
Применение мультивитаминов	12 (14%)	30 (36%)	<b><u>0,0039</u></b>
Примечание: Достоверные различия ( $p \leq 0,05$ ) отмечены <b>жирным шрифтом с подчеркиванием</b>			

Более подробное рассмотрение фармакотерапии (Таблица 3.14) показало достоверные различия в приеме эноксапарина натрия, лоперамида и прогестерона, причем два первых препарата чаще применялись беременными основной группы, а последнего — в контрольной. Тем не менее, наши результаты вовсе не свидетельствуют о тератогенном эффекте ЛС, а лишь констатируют факт различий медикаментозного воздействия на организм матери на основную и контрольную группы. Вполне вероятно, что наоборот, женщины, уже предрасположенные к рождению ребенка с ВПР, чаще прибегают к медикаментозному воздействию, и это дополнительное воздействие может повышать вероятность рождения ребенка с ВПР у матерей, которые уже имеют к этому предрасположенность.

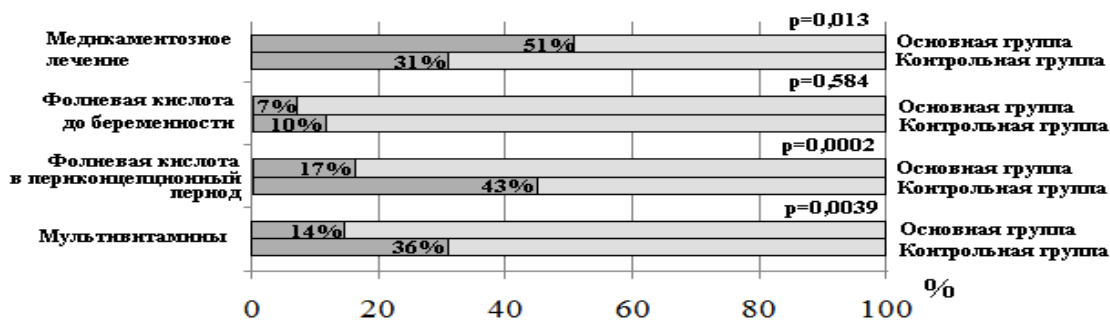


Рисунок 3.6 – Медикаментозные воздействия на беременных основной и контрольной групп

Таблица 3.14 – Медикаментозное воздействие на организм матери в периконцепционный период

Лекарственные средства	Матери основной группы (n=87)	Матери контрольной группы (n=83)	p ( $\chi^2$ )
Амоксициллин	6 (7%)	10 (12%)	0,25
Кларитромицин	3 (3,4%)	0 (0%)	–
Ципрофлоксацин	2 (2,3%)	0 (0%)	–
Рифампицин	1 (1,2%)	0 (0%)	–
Джозамицин	2 (2,3%)	0 (0%)	–
Ацетаминофен	5 (6%)	0 (0%)	–
Диклофенак	3 (3,4%)	0 (0%)	–
Ацетилсалициловая кислота	1 (1,2%)	0 (0%)	–
Эноксапарин натрия	12 (14%)	3 (4%)	<b>0,0193</b>
Надропарин кальций	3 (3,4%)	0 (0%)	–
Метилдопа	0 (0%)	4 (7%)	–
Лозартан	1 (1,2%)	0 (0%)	–
Лоперамид	26 (30%)	3 (3,4%)	<b>&lt;0,00001</b>
Домперидон	1 (1,2%)	0 (0%)	–
Преднизолон	3 (3,4%)	0 (0%)	–
Алюминия гидроксид-магния карбонат	1 (1,2%)	0 (0%)	–
Ранитидин	3 (3,4%)	0 (0%)	–
Диазепам	2 (2,2%)	0 (0%)	–
Калия йодид	4 (5%)	4 (5%)	0,946
Диуретики растительного происхождения	3 (3,4%)	4 (5%)	0,653
Дротаверин	3 (3,4%)	1 (1,2%)	0,335
Прогестерон (до 16-й недели)	7 (8%)	19 (22%)	<b>0,00016</b>
Левотироксин натрия	3 (3,4%)	9 (11%)	0,06
Инсулин	3 (3,4%)	–	–
Метилпреднизолон	3 (3,4%)	–	–
Дексаметазон	3 (3,4%)	–	–

Продолжение Таблицы 3.14

Лекарственные средства	Матери основной группы (n=87)	Матери контрольной группы (n=83)	p ( $\chi^2$ )
Гонадотропины (фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны)	3 (3,4%)	–	–
Гонадорелин	1 (1,2%)	–	–
Бетаметазон	3 (3,4%)	–	–
Метронидазол	1 (1,2%)	–	–
Кетконазол	1 (1,2%)	–	–
Клотримазол	1 (1,2%)	1 (1,2)	0,973
Миконазол	1 (1,2%)	–	–
Итраконазол	20 (23%)	–	–
Сальбутамол	7 (8%)	–	–
Формотерол	1 (1,2%)	–	–
Дигоксин	1 (1,2%)	–	–
Карбамазепин	8 (9%)	–	–
Диклофенак	8 (9%)	–	–
Лоратадин	25 (29%)	–	–
Нифедипин	1 (1,15%)	–	–
Фенобарбитал	2 (2,3%)	–	–
Препараты железа	7 (8%)	7 (8%)	0,927
Примечание: Достоверные различия ( $p \leq 0,05$ ) отмечены <b><u>жирным шрифтом с подчеркиванием</u></b>			

Таким образом, 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 ( $p=0,0039$ ). Анализ фармакотерапии (по отдельным препаратам) позволил выявить у матерей основной группы, по сравнению с контрольной группой, достоверно более частое применение эноксапарина натрия и лоперамида, а также более редкое применение прогестерона.

Прогестерон играет крайне важную роль при возникновении и течении беременности, участвует в процессе миелинизации аксонов, а его нехватка в организме матери может приводить к аутизму. Назначение приема прогестерона в качестве ЛС способствует предотвращению преждевременных родов. Известно, что применение прогестерона способно улучшить исходы развития нервной системы у новорожденных.

Результаты нашего исследования подтверждают данные литературы о взаимосвязи приема ЛС в периконцепционном периоде и риска возникновения ВПР [204], что особенно касается приема фолиевой кислоты [176]. По данным метаанализа [49], прием на прегравидарном этапе фолат-содержащих витаминов снижает риск возникновения тяжелых ВПР:

- пороков сердца — на 28% (ОШ=0,72; 95% ДИ 0,62–0,84);
- расщелины мягкого неба — на 32% (ОШ=0,68; 95% ДИ 0,45–0,96);
- врожденных аномалий конечностей — на 77% (ОШ=0,23; 95% ДИ 0,06–0,79).

Кроме того, по данным The International Federation of Gynecology and Obstetrics, прием препаратов фолиевой кислоты на этапе прегравидарной подготовки и во время гестации уменьшает риск преждевременных родов, а также рождения детей с аутизмом [178].

### **3.6. Результаты генетического исследования полиморфизма гена *ABCB1* у беременных, плодов / новорожденных**

Был проведен сравнительный анализ частоты встречаемости полиморфного варианта rs1045642 гена *ABCB1* с последующим определением соответствия результатов закону равновесия Харди-Вайнберга (Таблица 3.15).

Согласно литературным данным, наблюдаемая частота аллеля 3435Т существенно варьируется в зависимости от этнической группы. Доля данного аллельного варианта в популяциях африканского происхождения составляет всего порядка 15%; напротив, среди восточных азиатов этот показатель приближается к отметке 40%, южная азиатская популяция характеризуется частотой около 57%, а доля среди европейцев — приблизительно 52%.

Представленные результаты исследования отражены в Таблице 3.15, где приведены статистические характеристики частот аллельных форм и генотипического состава полиморфного локуса rs1045642 гена *ABCB1* среди пациенток основной и контрольной групп. Среди женщин, имеющих анамнез рождения детей с ВПР, зарегистрирована величина распространенности минорного

аллеля 3435Т на уровне 48%, тогда как аналогичная характеристика для контрольной группы составила 57% (Рисунок 3.7).

Таблица 3.15 – Проверка соответствия наблюдающихся частот генотипов полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* закону Харди–Вайнерга

Аллель / генотип	Частота встречаемости аллеля		p ( $\chi^2$ )
	Число носителей генотипа	Число генотипов ожидаемое	
<i>Женщины основной группы (n=87)</i>			
3435С	0,52		–
3435Т	0,48		
3435СС	20	23,5	0,658
3435СТ	50	43,5	
3435ТТ	17	20,0	
<i>Дети с ВПР (n=87)</i>			
3435С	0,50		–
3435Т	0,50		
3435СС	22	21,8	1,0
3435СТ	43	43,4	
3435ТТ	22	21,8	
<i>Женщины контрольной группы (n=83)</i>			
3435С	0,43		–
3435Т	0,57		
3435СС	13	15,3	0,738
3435СТ	46	40,7	
3435ТТ	24	27,0	

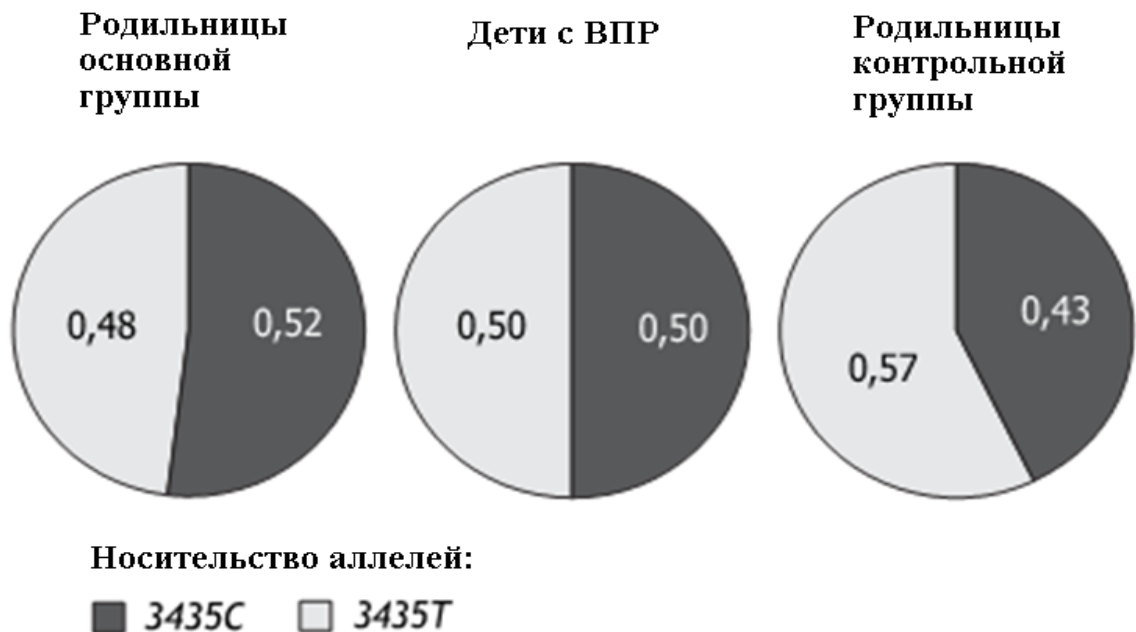


Рисунок 3.7 – Сопоставление частот аллелей полиморфизма С3435Т гена *ABCB1* в исследуемых группах

Полученные различия не обладают достаточной степенью статистической достоверности ( $p=0,152$ ). Нуклеотидный полиморфизм 3435T был идентифицирован примерно у 50% детей с признаками врожденной аномалии развития. Поскольку процесс генетического типирования осуществлялся в рамках ассоциативных пар «женщина-младенец», наблюдается прямая биоэтническая связь между подгруппой женщин, ставших матерями детей с установленным диагнозом заболевания, и самими детьми, проявляющими патологические признаки. Однако дифференцированные группы могут демонстрировать переменные характеристики по следующим основаниям: во-первых, существенное воздействие мужской родительской линии на процессы передачи генетической информации (лишь приблизительно половина нуклеотидных последовательностей унаследована ребёнком от материнского организма); во-вторых, специфика метода подбора контрольных образцов («материнско-детские дуплеты») подразумевает наличие устойчивых корреляций между определёнными фенотипами взрослых особей женского пола, потомства и парных сочетаний «женщина-потомство», ассоциированных с формированием данной патологии, вследствие чего данные совокупности имеют тенденцию к накоплению неблагоприятных вариантов генотипа.

Дополнительно установлено соответствие эмпирических значений частот встречаемости генотипов теоретическим величинам, рассчитанным на основании классического закона равновесия популяционной генетики Харди–Вайнберга, во всех трех проанализированных когортах, где частоты распределения обнаруживаются в строгом согласии с упомянутым законом. Частоты генотипов внутри детской популяции с диагностированными ВПР абсолютно точно совпадают с прогнозируемыми оценочными значениями, выведенными посредством уравнения Харди–Вайнберга ( $p=1$ ), тогда как среди представителей женской части обеих экспериментальных групп прослеживается незначительная тенденция роста удельного веса гетерозиготных структур и снижения количества гомозиготных комбинаций ( $p=0,658$  и  $p=0,738$  соответственно). Данные

отклонения лишены достаточного уровня статистической репрезентативности, при сопоставлении выборок методом  $\chi^2$  были получены следующие значения  $p$  ( $\chi^2$ ):

- матери детей с ВПР против их собственных детей —  $p=0,748$ ;
- дети с ВПР против матерей контрольной группы —  $p=0,221$ ;
- матери детей с ВПР против матерей контрольной группы —  $p=0,123$ .

Таким образом, среди матерей и их детей основной группы чаще встречается аллель 3435С и реже — аллель 3435Т.

Диаграмма на Рисунке 3.8 демонстрирует распределение вариантов полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* в изученных группах. Частоты генотипов у женщин, родивших детей с врожденными пороками развития, статистически значимо не отличаются от соответствующих показателей у их собственных детей ( $p = 0,532$ ), также отсутствуют существенные различия между распределением генотипов у матерей основной и контрольной групп ( $p = 0,252$ ) и у детей с патологией относительно контрольной группы матерей ( $p = 0,300$ ).

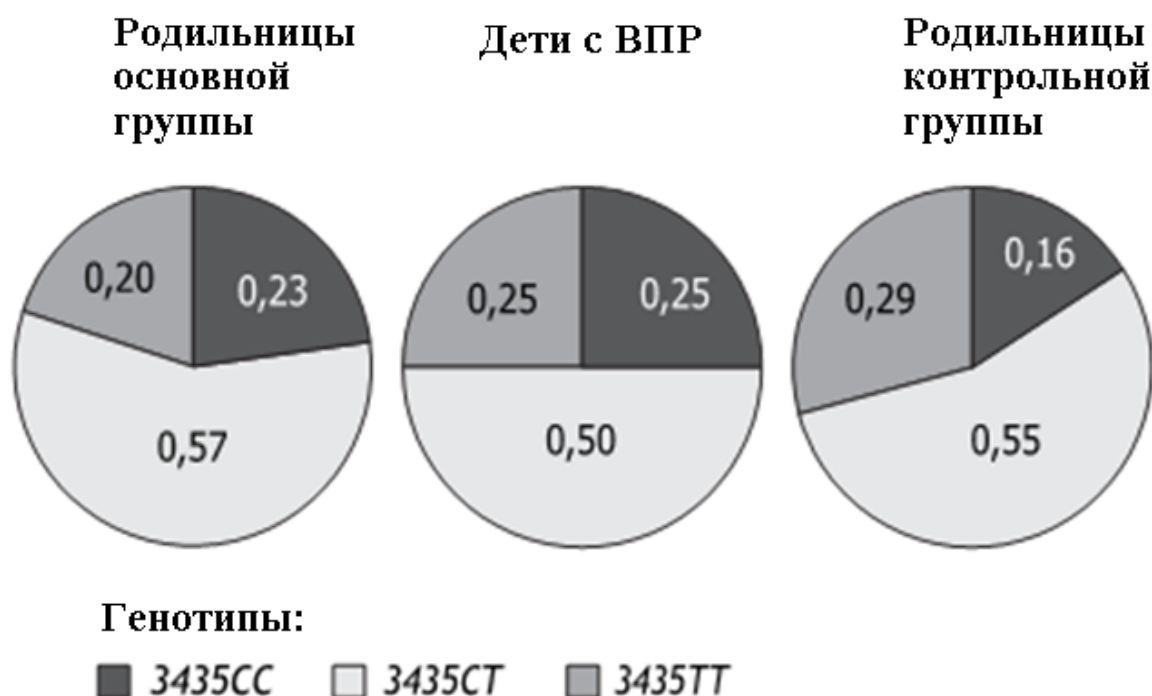


Рисунок 3.8 – Сопоставление частот генотипов полиморфизма *C3435T* гена *ABCB1* в исследуемых группах

При сравнении характеристик между группами матерей обнаруживается тенденция к уменьшению распространенности генотипа 3435ТТ до 20%, тогда как среди контрольной группы он составляет 29%. Одновременно отмечается увеличение частоты встречаемости генотипа 3435СС — соответственно 23% и 16% (статистическая значимость различий составила  $p = 0,153$  для генотипа 3435ТТ и  $p = 0,227$  для генотипа 3435СС).

После этого нами было проведено разделение ВПР на две категории: зависимые от уровня фолатов и независимые от него. Затем была оценена связь каждой из этих подгрупп ВПР с конкретным генотипическим вариантом полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* (Таблица 3.16).

Таблица 3.16 – Сравнение частот генотипов полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* у женщин, родивших детей с фолат-зависимыми и фолат-независимыми ВПР

Генотип	Женщины, родившие детей с фолат-зависимыми ВПР (n=60), n (%)	Женщины, родившие детей с фолат-независимыми ВПР (n=27), n (%)	p ( $\chi^2$ )
3435СС	17 (28)	3 (11)	<b><u>0,036</u></b>
3435СТ	29 (49)	21 (78)	
3435ТТ	14 (23)	3 (11)	
Примечание: Достоверные различия ( $p \leq 0,05$ ) отмечены <b>жирным шрифтом с подчеркиванием</b>			

Установлено, что среди женщин, чьи дети родились с фолат-зависимыми и фолат-независимыми ВПР, имеются статистически значимые различия в распределении генотипов полиморфизма rs1045642 ( $p = 0,036$ ): у женщин, рожавших детей с фолат-независимыми ВПР, чаще встречается гетерозиготный вариант 3435СТ и реже — гомозиготные варианты 3435СС и 3435ТТ. Однако сами дети с различными типами ВПР не показали значимых отличий в распределении этих генотипов ( $p = 0,745$ ) (Таблица 3.17).

Таким образом, исследование не выявило очевидной связи между наличием ВПР и полиморфизмом rs1045642 гена *ABCB1*. Среди женщин, имевших детей с ВПР, лишь отмечалась тенденция к снижению распространенности аллеля 3435Т и 3435ТТ наряду с увеличением распространенности генотипа 3435СС. Такие данные не соответствуют выводам некоторых исследователей [5; 12] о влиянии

аллеля 3435Т на развитие патологий и косвенно поддерживают гипотезу о возможной роли аллеля 3435С, выдвинутую С. Wang et al. [11].

Таблица 3.17 – Сравнение частот генотипов полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* у детей с фолат-зависимыми и фолат-независимыми ВПР

Генотип	Дети с фолат-зависимыми ВПР (n=60), n (%)	Дети с фолат-независимыми ВПР (n=27), n (%)	p ( $\chi^2$ )
3435CC	16 (27)	6 (22)	0,745
3435CT	28 (46)	15 (56)	
3435TT	16 (27)	6 (22)	

Также было выявлено наличие статистически значимых различий в распределении генотипов полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* среди женщин, родивших детей с фолат-зависимыми и фолат-независимыми врожденными пороками развития ( $p = 0,036$ ). Полученные данные требуют дополнительного подтверждения посредством дальнейших исследований.

### **3.7. Оценка ассоциаций носительства генетического полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* с исходами беременности, перинатальными исходами и периконцепционным воздействием**

Мы сопоставили носительство генетического полиморфизма гена *ABCB1* в зависимости от исходов беременности: самопроизвольные роды у матерей основной группы (n=46) и аборт у женщин группы сравнения, а именно женщин, подвергшихся аборту по медицинским показаниям (n=25), и получили недостоверное преобладание носительства генотипа СТ в группе сравнения ( $p=0,098$ ) (Таблица 3.18). По-видимому, на исход беременности в виде самопроизвольных родов или абортов по медицинским показаниям носительство генетического полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* никакого влияния не оказывает.

Таблица 3.18 – Сравнение частот генотипов полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* у матерей, родивших детей с ВПР, и беременных, подвергшихся аборту по медицинским показаниям (группа сравнения), в зависимости от исхода беременности

Генотип	Исходы беременности с ВПР		p ( $\chi^2$ )
	Самопроизвольные роды (n=46), n (%)	Аборты по медицинским показаниям (n=25), n (%)	
3435CC	13 (28,26)	6 (24)	<b>0,098</b>
3435CT	23 (50,0)	17 (68)	
3435TT	10 (21,74)	2 (8)	

При оценке перинатальных исходов у детей основной и контрольной групп в зависимости от генетического полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1*, результаты которой представлены в Таблице 3.19, нами также не обнаружено достоверных различий.

Таблица 3.19 – Сопоставление частоты встречаемости генотипов полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* среди новорожденных с ВПР и младенцев, родившихся в удовлетворительном состоянии от здоровых матерей контрольной группы — согласно различиям в перинатальных исходах

Генотип	Перинатальные исходы		p ( $\chi^2$ )
	Дети с ВПР (n=87), n (%)	Дети в удовлетворительном состоянии (n=80), n (%)	
3435CC	20 (22,99)	13 (16,25)	<b>0,198</b>
3435CT	50 (57,47)	43 (53,75)	
3435TT	17 (19,54)	24 (30)	

Далее были проанализированы ассоциации носительства генетического полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* с периконцепционным воздействием медикаментозного лечения в целом (Таблица 3.20) и приемом препаратов фолиевой кислоты (Таблица 3.21).

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 воздействием фармакотерапии и приемом препаратов фолиевой кислоты в том числе.

Таблица 3.20 – Сравнение частот генотипов полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* у матерей основной группы в зависимости от периконцепционного воздействия лекарственных средств

Генотип	Медикаментозное лечение		<i>p</i> ( $\chi^2$ )
	Принимали (n=44), n (%)	Не принимали (n=43), n (%)	
3435CC	7 (15,91)	6 (13,95)	<b>0,456</b>
3435CT	32 (72,73)	29 (67,44)	
3435TT	5 (11,36)	8 (18,6)	

Вероятно, причина отсутствия связи между полиморфизмом rs1045642 гена *ABCB1* с периконцепционным воздействием лекарственных препаратов заключается в недостаточной численности основной группы, родивших детей с ВПР, среди которых невозможно было выделить подгруппу пациенток, принимающих препараты — субстраты Р-гликопротеина. Это предположение согласуется с результатами, полученными исследователями из Финляндии [166]. Авторы продемонстрировали, что распространенность врожденных аномалий была выше в группе с полифармакотерапией субстратами Р-gp/BCRP (5,5%) по сравнению с группой с полифармакотерапией ЛС, которые не являлись субстратами Р-gp/BCRP (4,9%, ОР 1,14; 95% ДИ 1,06–1,22).

Наличие полиморфного маркера *C3435T* в гене *ABCB1* способно вызывать изменения в выраженности или функциональности данного гена, что отражается на выведении лекарственных субстратов Р-гликопротеина в разных тканях организма, включая плаценту [109]. Это изменение может способствовать формированию ВПР [128].

Таблица 3.21 – Сравнение частот генотипов полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* у матерей основной группы в зависимости от периконцепционного воздействия препаратами фолиевой кислоты

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

Невозможность получения положительных результатов может объясняться недостаточной статистической мощностью выполненного анализа, в котором генетически детерминированные фармакологические факторы риска врожденных пороков развития не анализировались комплексно с другими существенными факторами риска, что соответствует заключениям ряда авторов [166; 175].

На наш взгляд, отсутствие достоверных ассоциативных связей на немногочисленной выборке данного исследования не должно сказаться на прекращении научного поиска по данному направлению. Тем более, что полученные достоверные ассоциативные связи большей частоты встречаемости гетерозигот 3435СТ у матерей детей с фолат-независимыми ВПР требуют подтверждения на значительно большей по численности выборке испытуемых. При увеличении выборки фолат-зависимых и фолат-независимых ВПР существует возможность получить достоверные ассоциативные связи именно с периконцепционным воздействием ЛС и препаратами фолиевой кислоты.

## 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 [27; 44; 184].

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.

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.

Было показано, что фолат-зависимые ВПР встречаются в 2,2 раза чаще, чем фолат-независимые (69% vs 31% соответственно).

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 лекарственных средств, 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 аборт 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

заклучались в большей частоте гетерозигот *3435CT* и в меньшей частоте гомозигот *3435CC* и *3435TT* 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АД – артериальное давление

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота

ВПР – врожденные пороки развития

ДИ (CI) – доверительный интервал (confidence interval)

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИМТ – индекс массы тела

КИ – клиническое исследование

КСК – кривая скоростей кровотока

ЛС – лекарственные средства

ОШ (OR) – отношение шансов (odds ratio)

ПЦР – полимеразная цепная реакция

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

СДО – систоло-диастолическое отношение

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

ТЕ-буфер – трис-ЭДТА буфер

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЧД – частота дыхания

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЦНС – центральная нервная система

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

ЭКГ – электрокардиография

11 $\beta$ -HSD1 – 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1, 11 $\beta$ -гидроксистероидная дегидрогеназа 1

11 $\beta$ -HSD2 – 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase type 2, 11 $\beta$ -гидроксистероидная дегидрогеназа 2

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

BCRP – breast cancer resistance protein, белок устойчивости рака молочной железы

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Болотова, О.В. Совершенствование диагностики состояния рубца на матке после операции кесарева сечения: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 – Акушерство и гинекология / Болотова Оксана Викторовна; ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России. – Москва, 2011. – 116 с.
2. Вавина, О.В. Клинико-патогенетические варианты тяжелой преэклампсии на основании структурно-функционального анализа митохондрий плаценты: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 – Акушерство и гинекология / Вавина Ольга Владимировна; ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России. – Москва, 2017. – 129 с.
3. 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.
4. 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.
5. Гликопротеин Р и здоровье плода / В.Г. Кукес, Е.А. Сокова, И.В. Игнатъев [и др.] // Проблемы репродукции. – 2010. – Т. 16. – № 5. – С. 78–84.
6. Громова, О.А. Врожденные пороки развития как следствие дефицита витаминов: систематический анализ и практические выводы / О.А. Громова // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 7. – С. 93–100.
7. Давыдова, Ю.В. Фолиеводефицитные состояния и роль их коррекции в профилактике акушерских и перинатальных осложнений / Ю.В. Давыдова // Перинатология и педиатрия. – 2018. – № 1 (73). – С. 63–68.
8. Демикова, Н.С. Врожденные пороки развития в регионах Российской Федерации (итоги мониторинга за 2000–2010 гг.) / Н.С. Демикова, А.С. Лапина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 57. – № 2. – С. 91–98.

9. Доброхотова, Ю.Э. Комплексная прегравидарная подготовка — реальный путь улучшения перинатальных исходов / Ю.Э. Доброхотова, Л.С. Джохадзе // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25. – № 6. – С. 38–43.
10. Жученко, Л.А. Первичная массовая профилактика фолат-зависимых врожденных пороков развития. Первый российский опыт: дис. ... док. мед. наук: 03.00.15 – Генетика / Жученко Людмила Александровна; ГУ «Медико-генетический центр» РАМН. – Москва, 2009. – 265 с.
11. Иванова, А.А. Тератогенные свойства лекарств. История вопроса / А.А. Иванова, А.В. Михайлов, А.С. Колбин // Педиатрическая фармакология. – 2013. – Т. 10. – № 1. – С. 46–53.
12. Игнатъев, И.В. Полиморфизм гена *MDR1*: популяционные и фармакогенетические аспекты: дис. ... канд. биол. наук: 03.00.15 – Генетика / Игнатъев Илья Владимирович; Государственный научно-исследовательский институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов. – Москва, 2007. – 108 с.
13. Клиническая фармакогенетика: Учебное пособие / Под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. – Москва: ГЭОТАР Медиа, 2007. – 248 с. – ISBN: 978-5-9704-0458-4. – Текст: непосредственный.
14. Клинические исследования лекарственных средств у беременных: отношение ожидаемой пользы к возможному риску? / Е.А. Сокова, Н.Д. Бунятян, И.А. Мазеркина [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2015. – № 4. – С. 26–31.
15. Курчакова, Т.А. Оптимизация прогнозирования преждевременных родов: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 – Акушерство и гинекология / Курчакова Татьяна Александровна; ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России. – Москва, 2018. – 125 с.
16. Минайчева, Л.И. Генетико-эпидемиологическое исследование врожденных пороков развития в сибирских популяциях: мониторинг медико-генетическое консультирование, диспансеризация: дис. ... док. мед. наук: 03.02.07 – Генетика /

Минайчева Лариса Ивановна; ФГБУ «НИИ медицинской генетики» СО РАМН. – Томск, 2014.– 270 с.

17. Муминова, К.Т. Прогнозирование и ранняя диагностика преэклампсии по пептидному профилю мочи: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 – Акушерство и гинекология / Муминова Камилла Тимуровна; ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России. – Москва, 2019. – 166 с.

18. Новикова, С.В. Первичная профилактика врожденных пороков развития / С.В. Новикова, Л.А. Жученко // РМЖ. – 2015. – Т. 23. – № 1. – С. 25–28.

19. Особенности клинической фармакологии лекарственных средств, применяемых для фармакотерапии ВИЧ-инфекции во время беременности / Е.А. Сокова, И.А. Мазеркина, О.А. Демидова, Т.В. Александрова // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2017. – Т. 7. – № 3. – С. 150–154.

20. Персонализированная медицина: Клинико-фармакологические аспекты: [сборник] / под ред. акад. РАН, проф. В.Г. Кукеса. – Москва: [б. и.], 2014. – 268 с. – ISBN: 978-5-906354-03-7. – Текст: непосредственный.

21. Приказ Минздрава России от 10.09.1998 N 268 «О мониторинге врожденных пороков развития у детей». – URL: <https://docs.cntd.ru/document/901717959> – Текст: электронный. (Дата обращения 01.03.2024)

22. Приказ Минздрава России от 20.10.2020 N 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (Зарегистрировано в Минюсте России 12.11.2020 N 60869). – URL: [http://perinatcentr.ru/files/N\\_1130.pdf](http://perinatcentr.ru/files/N_1130.pdf) – Текст: электронный. (Дата обращения 01.03.2024)

23. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 921н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «неонатология» (Зарегистрировано в Минюсте России 25.12.2012

N 26377). – URL: <https://base.garant.ru/70293290/> – Текст: электронный. (Дата обращения 01.03.2024)

24. Проклова, Г.Ф. Влияние полиморфизма гена ADRB2, кодирующего бета2-адренорецептор, на эффективность и безопасность токолитической фармакотерапии бета2-адреномиметиком у беременных с преждевременными родами: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.4. Акушерство и гинекология; 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология / Проклова Гузель Фаритовна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2022. – 126 с.

25. Распространенность и факторы риска врожденных пороков развития новорожденных в Украине / О.И. Тимченко, О.В. Линчак, О.В. Процюк [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14. – № 4. – С. 39–43.

26. Риск формирования фолат-зависимых врожденных пороков развития на фоне преконцепционного 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.

27. Складановская, Т.В. Пороки развития плода – фолат-зависимая патология / Т.В. Складановская, Н.И. Свиридова // Лекарственный вестник. – 2013. – Т. 7. – № 4 (52). – С. 17–20.

28. 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.

29. Сокова, Е.А. Мониторинг безопасности зарегистрированных лекарственных средств у беременных: фармакогенетические аспекты / Е.А. Сокова // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2015. – № 3. – С. 30–35.

30. Соколян, А.В. Роль ангиогенных факторов роста в прогнозировании акушерской патологии у беременных с хронической венозной недостаточностью: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 – Акушерство и гинекология / Соколян Анжела

Владимировна; ГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН». – Москва, 2009. – 139 с.

31. Типтева, Т.А. Молекулярно-генетические факторы, ассоциированные с развитием аортального стеноза / Т.А. Типтева, О.С. Чумакова, Д.А. Затейщиков // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 20. – № 10. – С. 99–106.

32. Тоточиа, Н.Э. Клинико-патогенетическое обоснование применения микронутриентов у беременных группы риска по развитию преэклампсии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 – Акушерство и гинекология / Тоточиа Нато Энверовна; ГОУ ВПО РГМУ Росздрава. – Москва, 2011. – 129 с.

33. Федотовская, О.И. Оптимизация акушерской тактики при преждевременных родах – роль клинических и молекулярно-генетических факторов: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 – Акушерство и гинекология / Федотовская Ольга Игоревна; ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России. – Москва, 2014. – 145 с.

34. 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.

35. Шефер, К. Лекарственная терапия в период беременности и лактации / К. Шефер, Х. Шпильманн, К. Феттер; пер. с нем.; под ред. Б.К. Романова. – Москва: Логосфера, 2010. – 768 с. – ISBN: 978-5-98657-016-7. – Текст: непосредственный.

36. Эффективность и безопасность противосудорожных лекарственных средств у беременных: фармакогенетические аспекты / Е.А. Сокова, В.В. Архипов, Р.А. Чилова, О.А. Демидова, Г.Ф. Проклова, Т.В. Пикуза // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2018. – Т. 8. – № 2. – С. 72–76.

37. A Genome-Wide Search for Gene-Environment Effects in Isolated Cleft Lip with or without Cleft Palate Triads Points to an Interaction between Maternal Periconceptional Vitamin Use and Variants in *ESRRG* / Ø.A. Haaland, R.T. Lie, J. Romanowska [et al.] // Front Genet. – 2018. – Vol. 9. – P. 60.

38. A mouse model of hereditary folate malabsorption: deletion of the PCFT gene leads to systemic folate deficiency / K.V. Salojin, R.M. Cabrera, W. Sun [et al.] // *Blood*. – 2011. – Vol. 117. – № 18. – P. 4895–4904.
39. ABC drug transporter and nuclear receptor expression in human cytotrophoblasts: influence of spontaneous syncytialization and induction by glucocorticoids / S. Manceau, C. Giraud, X. Declèves [et al.] // *Placenta*. – 2012. – Vol. 33. – № 11. – P. 927–932.
40. ABCB1 C3435T polymorphism and the risk of resistance to antiepileptic drugs in epilepsy: a systematic review and meta-analysis / B.S. Haerian, H. Roslan, A.A. Raymond [et al.] // *Seizure*. – 2010. – Vol. 19. – № 6. – P. 339–346.
41. Absence or pharmacological blocking of placental P-glycoprotein profoundly increases fetal drug exposure / J.W. Smit, M.T. Huisman, O. van Tellingen [et al.] // *J Clin Invest*. – 1999. – Vol. 104. – № 10. – P. 1441–1447.
42. Adam, M.P. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy / M.P. Adam, J.E. Polifka, J.M. Friedman // *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. – 2011. – Vol. 157C. – № 3. – P. 175–182.
43. Advances in FDA’s Safety Program for Marketed Drugs // Drug Safety Report, April 2012. – URL: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Advances-in-FDA%27s-Safety-Program-for-Marketed-Drugs-%28PDF---188KB%29.pdf> – Текст: электронный. (Дата обращения 01.03.2024)
44. Annual summary of vital statistics: 2010–2011 / B.E. Hamilton, D.L. Hoyert, J.A. Martin [et al.] // *Pediatrics*. – 2013. – Vol. 131. – № 3. – P. 548–558.
45. Annual Summary of Vital Statistics: 2013–2014 / S.L. Murphy, T.J. Mathews, J.A. Martin [et al.] // *Pediatrics*. – 2017. – Vol. 139. – № 6. – P. e20163239.
46. Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: is there an association? A systematic review and meta-analysis of the best evidence / S. Grigoriadis, E.H. VonderPorten, L. Mamisashvili [et al.] // *J Clin Psychiatry*. – 2013. – Vol. 74. – № 4. – P. e293–308.
47. Array CGH as a first-tier test for neonates with congenital heart disease / K.K. Bachman, S.J. DeWard, C. Chrysostomou [et al.] // *Cardiol Young*. – 2015. – Vol. 25. – № 1. – P. 115–122.

48. Assaraf, Y.G. The role of multidrug resistance efflux transporters in antifolate resistance and folate homeostasis / Y.G. Assaraf // *Drug Resist Updat.* – 2006. – Vol. 9. – № 4–5. – P. 227–246.
49. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children / P. Surén, C. Roth, M. Bresnahan [et al.] // *JAMA.* – 2013. – Vol. 309. – № 6. – P. 570–577.
50. Association between MDR1 C3435T polymorphism and refractory epilepsy in the Chinese population: a systematic review and meta-analysis / J.W. Cheng, L.J. Zhang, Y.Q. Hou [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2014. – Vol. 36. – P. 173–179.
51. Association of the P-glycoprotein transporter MDR1(C3435T) polymorphism with the susceptibility to renal epithelial tumors / M. Siegsmund, U. Brinkmann, E. Schäßfeler [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2002. – Vol. 13. – № 7. – P. 1847–1854.
52. Antiepileptic Medication During Pregnancy: Does Fetal Genotype Affect Outcome? / D.E. Atkinson, S. Brice-Bennet, S.W. D'Souza // *Pediatr Res.* – 2007. – Vol. 62. – № 2. – P. 120–127.
53. ATP-binding cassette transporters in reproduction: a new frontier / E. Bloise, T.M. Ortiga-Carvalho, F.M. Reis [et al.] // *Hum Reprod Update.* – 2016. – Vol. 22. – № 2. – P. 164–181.
54. Bailey, L.B. Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births, and miscarriage / L.B. Bailey, R.J. Berry // *Am J Clin Nutr.* – 2005. – Vol. 81. – № 5. – P. 1213S–1217S.
55. Behravan, J. Drug transport across the placenta, role of the ABC drug efflux transporters / J. Behravan, M. Piquette-Miller // *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* – 2007. – Vol. 3. – № 6. – P. 819–830.
56. Biomarkers of Nutrition for Development—Folate Review / L.B. Bailey, P.J. Stover, H. McNulty [et al.] // *J Nutr.* – 2015. – Vol. 145. – № 7. – P. 1636S–1680S.
57. Bloise, E. Comparative intrauterine development and placental function of ART concepti: implications for human reproductive medicine and animal breeding / E. Bloise, S.K. Feuer, P.F. Rinaudo // *Hum Reprod Update.* – 2014. – Vol. 20. – № 6. – P. 822–839.

58. Bruhn, O. Polymorphisms of the drug transporters ABCB1, ABCG2, ABCC2 and ABCC3 and their impact on drug bioavailability and clinical relevance / O. Bruhn, I. Cascorbi // *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* – 2014. – Vol. 10. – № 10. – P. 1337–1354.
59. Buhimschi, C.S. Medications in pregnancy and lactation, part 2: drugs with minimal or unknown human teratogenic effect / C.S. Buhimschi, C.P. Weiner // *Obstet Gynecol.* – 2009. – Vol. 113. – № 2, Pt. 1. – P. 417–432.
60. C3435T polymorphism in the MDR1 gene affects the enterocyte expression level of CYP3A4 rather than Pgp in recipients of living-donor liver transplantation / M. Goto, S. Masuda, H. Saito [et al.] // *Pharmacogenetics.* – 2002. – Vol. 12. – № 6. – P. 451–457.
61. Cascorbi, I. P-glycoprotein: tissue distribution, substrates, and functional consequences of genetic variations / I. Cascorbi // *Handb Exp Pharmacol.* – 2011. – № 201. – P. 261–283.
62. Causes of Congenital Malformations / M.H. Toufaily, M.N. Westgate, A.E. Lin, L.B. Holmes // *Birth Defects Res.* – 2018. – Vol. 110. – № 2. – P. 87–91.
63. Ceckova-Novatna, M. P-glycoprotein in the placenta: Expression, localization, regulation and function: Review / M. Ceckova-Novatna, P. Pavec, F. Staud // *Reprod Toxicol.* – 2006. – Vol. 22. – № 3. – P. 400–410.
64. Changes in global gene expression in rat myometrium in transition from late pregnancy to parturition / G. Helguera, M. Eghbali, D. Sforza [et al.] // *Physiol Genomics.* – 2009. – Vol. 36. – № 2. – P. 89–97.
65. Chapman, K. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action / K. Chapman, M. Holmes, J. Seckl // *Physiol Rev.* – 2013. – Vol. 93. – № 3. – P. 1139–1206.
66. Chong, D.J. Practice Update: Review of Anticonvulsant Therapy / D.J. Chong, A.M. Lerman // *Curr Neurol Neurosci Rep.* – 2016. – Vol. 16. – № 4. – P. 39.
67. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry / T. Tomson, D. Battino, E. Bonizzoni [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2018. – Vol. 17. – № 6. – P. 530–538.

68. Corticosteroid therapy in assisted reproduction – immune suppression is a faulty premise / S.A. Robertson, M. Jin, D. Yu [et al.] // *Hum Reprod.* – 2016. – Vol. 31. – № 10. – P. 2164–2173.
69. De novo mutations in congenital heart disease with neurodevelopmental and other congenital anomalies / J. Homsy, S. Zaidi, Y. Shen [et al.] // *Science.* – 2015. – Vol. 350. – № 6265. – P. 1262–1266.
70. Desforges, M. Placental nutrient supply and fetal growth / M. Desforges, C.P. Sibley // *Int J Dev Biol.* – 2010. – Vol. 54. – № 2–3. – P. 377–390.
71. Dolk, H. Epidemiologic approaches to identifying environmental causes of birth defects / H. Dolk // *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* – 2004. – Vol. 125C. – № 1. – P. 4–11.
72. Dresser, M.J. The MDR1 C3435T polymorphism: effects on P-glycoprotein expression/function and clinical significance / M.J. Dresser // *AAPS Pharm Sci.* – 2001. – Vol. 3. – № 3. – P. 4–6.
73. Effect of oxygen on multidrug resistance in the first trimester human placenta / P. Lye, E. Bloise, C. Dunk [et al.] // *Placenta.* – 2013. – Vol. 34. – № 9. – P. 817–823.
74. Effect of the mutation (C3435T) at exon 26 of the MDR1 gene on expression level of MDR1 messenger ribonucleic acid in duodenal enterocytes of healthy Japanese subjects / T. Nakamura, T. Sakaeda, M. Horinouchi [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* – 2002. – Vol. 71. – № 4. – P. 297–303.
75. Endocrine disruptors differentially target ATP-binding cassette transporters in the blood-testis barrier and affect Leydig cell testosterone secretion in vitro / A.C. Dankers, M.J. Roelofs, A.H. Piersma [et al.] // *Toxicol Sci.* – 2013. – Vol. 136. – № 2. – P. 382–391.
76. Estimating global burden of disease due to congenital anomaly: an analysis of European data / B. Boyle, M.C. Addor, L. Arriola [et al.] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2018. – Vol. 103. – № 1. – P. F22–F28.
77. Estradiol and progesterone-mediated regulation of P-gp in P-gp overexpressing cells (NCI-ADR-RES) and placental cells (JAR) / L.D. Coles, I.J. Lee, P.J. Voulalas, N.D. Eddington // *Mol Pharm.* – 2009. – Vol. 6. – № 6. – P. 1816–1825.

78. Etiology and clinical presentation of birth defects: population based study / M.L. Feldkamp, J.C. Carey, J.L.B. Byrne [et al.] // *BMJ*. – 2017. – Vol. 356. – Art. J2249.
79. European recommendations for primary prevention of congenital anomalies: a joined effort of EUROCAT and EUROPLAN projects to facilitate inclusion of this topic in the National Rare Disease Plans / D. Taruscio, L. Arriola, F. Baldi [et al.] // *Public Health Genomics*. – 2014. – Vol. 17. – № 2. – P. 115–123.
80. Evaluation of a Screening Program to Detect Critical Congenital Heart Defects in Newborns / R. Klausner, E.D. Shapiro, R.W. Elder [et al.] // *Hosp Pediatr*. – 2017. – Vol. 7. – № 4. – P. 214–218.
81. Evseenko, D.A. Independent regulation of apical and basolateral drug transporter expression and function in placental trophoblasts by cytokines, steroids, and growth factors / D.A. Evseenko, J.W. Paxton, J.A. Keelan // *Drug Metab Dispos*. – 2007. – Vol. 35. – № 4. – P. 595–601.
82. Examination of Glucocorticoid receptor alpha-mediated transcriptional regulation of P-glycoprotein, CYP3A4, and CYP2C9 genes in placental trophoblast cell lines / P. Pavek, L. Cerveny, L. Svecova [et al.] // *Placenta*. – 2007. – Vol. 28. – № 10. – P. 1004–1011.
83. Expression of the multidrug resistance P-glycoprotein, (ABCB1 glycoprotein) in the human placenta decreases with advancing gestation / M. Sun, J. Kingdom, D. Baczyk [et al.] // *Placenta*. – 2006. – Vol. 27. – № 6–7. – P. 602–609.
84. Fetal polymorphisms at the ABCB1-transporter gene locus are associated with susceptibility to non-syndromic oral cleft malformations / A. Omoumi, Z. Wang, V. Yeow [et al.] // *Eur J Hum Genet*. – 2013. – Vol. 21. – № 12. – P. 1436–1441.
85. First trimester paroxetine use and the prevalence of congenital, specifically cardiac, defects: a meta-analysis of epidemiological studies / K.E. Wurst, C. Poole, S.A. Ephross, A.F. Olshan // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. – 2010. – Vol. 88. – № 3. – P. 159–170.
86. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neuraltube defects and congenital heart defects / A.E. Czeizel, I. Dudás, A. Vereczkey, F. Bánhidly // *Nutrients*. – 2013. – Vol. 5. – № 11. – P. 4760–4775.

87. Folate receptors and transporters: biological role and diagnostic/therapeutic targets in cancer and other diseases / B. Frigerio, C. Bizzoni, G. Jansen [et al.] // *J Exp Clin Cancer Res.* – 2019. – Vol. 38. – № 1. – P. 125.
88. Folic acid in early pregnancy: a public health success story / S.G. Obican, R.H. Finnell, J.L. Mills [et al.] // *FASEB J.* – 2010. – Vol. 24. – № 11. – P. 4167–4174.
89. Frequency of single nucleotide polymorphisms in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in white subjects / I. Cascorbi, T. Gerloff, A. Johne [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* – 2001. – Vol. 69. – № 3. – P. 169–174.
90. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo / S. Hoffmeyer, O. Burk, O. von Richter [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2000. – Vol. 97. – № 7. – P. 3473–3478.
91. Functional regulation of P-glycoprotein at the blood-brain barrier in proton-coupled folate transporter (PCFT) mutant mice / X. Wang, R.M. Cabrera, Y. Li [et al.] // *FASEB J.* – 2013. – Vol. 27. – № 3. – P. 1167–1175.
92. General maternal medication use, folic acid, the *MDR1* C3435T polymorphism, and the risk of a child with a congenital heart defect / S.A. Obermann-Borst, A. Isaacs, Z. Younes [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol. 204. – № 3. – P. 236.e1–8.
93. Genetic analysis of first trimester miscarriages with a combination of cytogenetic karyotyping, microsatellite genotyping and array CGH / Y.X. Zhang, Y.P. Zhang, Y. Gu [et al.] // *Clin Genet.* – 2009. – Vol. 75. – № 2. – P. 133–140.
94. Genetic polymorphisms of drug transporters: pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences in pharmacotherapy / I. Ieiri, H. Takane, T. Hirota [et al.] // *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* – 2006. – Vol. 2. – № 5. – P. 651–674.
95. Genome-wide enrichment of damaging de novo variants in patients with isolated and complex congenital diaphragmatic hernia / M. Longoni, F.A. High, H. Qi [et al.] // *Hum Genet.* – 2017. – Vol. 136. – № 6. – P. 679–691.
96. Gestational age-dependent gene expression profiling of ATP-binding cassette transporters in the healthy human placenta / G.E. Imperio, M. Javam, P. Lye [et al.] // *J Cell Mol Med.* – 2019. – Vol. 23. – № 1. – P. 610–618.

97. Gill, S. Sterol regulators of cholesterol homeostasis and beyond: the oxysterol hypothesis revisited and revised / S. Gill, R. Chow, A.J. Brown // *Prog Lipid Res.* – 2008. – Vol. 47. – № 6. – P. 391–404.
98. Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability / World Health Organization. – URL: [http://www.who.int/healthinfo/mortality\\_data/en/](http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/) – Текст: электронный. (Дата обращения: 01.03.2024)
99. Global strategies for the prevention of neural tube defects through the improvement of folate status in women of reproductive age / H. Martinez, A. Benavides-Lara, A. Arynchyna-Smith [et al.] // *Chil's Nerv Syst.* – 2023. – Vol. 39. – № 7. – P. 1719–1736.
100. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals / L. Liu, S. Oza, D. Hogan [et al.] // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388. – № 10063. – P. 3027–3035.
101. Glucocorticoids modulate multidrug resistance transporters in the first trimester human placenta / P. Lye, E. Bloise, L. Nadeem [et al.] // *Cell Mol Med.* – 2018. – Vol. 22. – № 7. – P. 3652–3660.
102. Goh, Y.I. Folic acid in pregnancy and fetal outcomes / Y.I. Goh, G. Koren // *J Obstet Gynaecol.* – 2008. – Vol. 28. – № 1. – P. 3–13.
103. Guidance for Industry Reproductive and Developmental Toxicities — Integrating Study Results to Assess Concerns / U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). – 2011. – 20 p. – URL: <https://www.fda.gov/media/72231/download> – Текст: электронный. (Дата обращения: 01.03.2024)
104. Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy: need for post authorization data / European Medicines Agency. – London, 2005. – 21 p. – URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-exposure-medicinal-products-during-pregnancy-need-post-authorisation-data\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-exposure-medicinal-products-during-pregnancy-need-post-authorisation-data_en.pdf) – Текст: электронный. (Дата обращения: 01.03.2024)

105. Han, L.W. An update on expression and function of P-gp/ABCB1 and BCRP/ABCG2 in the placenta and fetus / L.W. Han, C. Gao, Q. Mao // *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* – 2018. – Vol. 14. – № 8. – P. 817–829.
106. Haplotype-oriented genetic analysis and functional assessment of promoter variants in the MDR1 (ABCB1) gene / H. Takane, D. Kobayashi, T. Hirota [et al.] // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2004. – Vol. 311. – № 3. – P. 1179–1187.
107. Human and rat ABC transporter efflux of bisphenol a and bisphenol a glucuronide: interspecies comparison and implications for pharmacokinetic assessment / C.S. Mazur, S.A. Marchitti, M. Dimova [et al.] // *Toxicol Sci.* – 2012. – Vol. 128. – № 2. – P. 317–325.
108. Hutson, J.R. Placental P-glycoprotein and breast cancer resistance protein: influence of polymorphisms on fetal drug exposure and physiology / J.R. Hutson, G. Koren, S.G. Matthews // *Placenta.* – 2010. – Vol. 31. – № 5. – P. 351–357.
109. Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans / R.B. Kim, B.F. Leake, E.F. Choo [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* – 2001. – Vol. 70. – № 2. – P. 189–199.
110. Ieiri, I. Functional significance of genetic polymorphisms in P-glycoprotein (MDR1, *ABCB1*) and Breast cancer resistance protein (BCRP, *ABCG2*) / I. Ieiri // *Drug Metab Pharmacokinet.* – 2012. – Vol. 27. – № 1. – P. 85–105.
111. Ieiri, I. The MDR1 (ABCB1) gene polymorphism and its clinical implications / I. Ieiri, H. Takane, K. Otsubo // *Clin Pharmacokinet.* – 2004. – Vol. 43. – № 9. – P. 553–576.
112. Impact of bacterial and viral challenge on multidrug resistance in first- and third-trimester human placenta / P. Lye, E. Bloise, M. Javam [et al.] // *Am J Pathol.* – 2015. – Vol. 185. – № 6. – P. 1666–1675.
113. Improvement of the cellular quality of cryopreserved bovine blastocysts accompanied by enhancement of the ATP-binding cassette sub-family B member 1 expression / M. Mori, S. Kasa, Y. Isozaki [et al.] // *Reprod Toxicol.* – 2013. – Vol. 35. – P. 17–24.

114. Influence of adenosine triphosphate and ABCB1 (MDR1) genotype on the P-glycoprotein-dependent transfer of saquinavir in the dually perfused human placenta / M. Rahi, T. Heikkinen, J. Hakkola [et al.] // *Hum Exp Toxicol.* – 2008. – Vol. 27. – № 1. – P. 65–71.
115. JRC-EUROCAT Report on Statistical Monitoring of Congenital Anomalies (2009-2018) / A. Kinsner-Ovaskainen, A. Perraud, M. Lanzoni [et al.]. – European Commission, Ispra, 2021. – 42 p. – URL: <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/system/files/public/EUROCAT-Statistical-Monitoring-Report-2021.pdf> – Текст: электронный. (Дата обращения: 01.03.2024)
116. Kaludjerovic, J. The interplay between estrogen and fetal adrenal cortex / J. Kaludjerovic, W.E. Ward // *J Nutr Metab.* – 2012. – Vol. 2012. – Art. 837901.
117. Kapoor, A. Fetal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function and behavior by synthetic glucocorticoids / A. Kapoor, S. Petropoulos, S.G. Matthews // *Brain Res Rev.* – 2008. – Vol. 57. – № 2. – P. 586–595.
118. Kerb, R. Implications of genetic polymorphisms in drug transporters for pharmacotherapy / R. Kerb // *Cancer Lett.* – 2006. – Vol. 234. – № 1. – P. 4–33.
119. Klein, D.M. Localization of multidrug resistance-associated proteins along the blood-testis barrier in rat, macaque, and human testis / D.M. Klein, S.H. Wright, N.J. Cherrington // *Drug Metab Dispos.* – 2014. – Vol. 42. – № 1. – P. 89–93.
120. Koren, G. The role of the placenta in drug transport and fetal drug exposure / G. Koren, A. Ornoy // *Expert Rev Clin Pharmacol.* – 2018. – Vol. 11. – № 4. – P. 373–385.
121. Lager, S. Regulation of nutrient transport across the placenta / S. Lager, T.L. Powell // *J Pregnancy.* – 2012. – Vol. 2012. – Art. 179827.
122. Lee, N.Y. Pharmacokinetics, placenta, and brain uptake of paclitaxel in pregnant rats / N.Y. Lee, K.B. Lee, Y.S. Kang // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2014. – Vol. 73. – № 5. – P. 1041–1045.
123. Lennestål, R. Maternal use of antihypertensive drugs in early pregnancy and delivery outcome, notably the presence of congenital heart defects in the infants /

- R. Lennestål, P. Otterblad Olausson, B. Kallén // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2009. – Vol. 65. – № 6. – P. 615–625.
124. Lessons learned from newborn screening for critical congenital heart defects / M.E. Oster, S.W. Aucott, J. Glidewell [et al.] // *Pediatrics.* – 2016. – Vol. 137. – № 5. – P. e20154573.
125. Levels & Trends in Child Mortality. Report 2022 / United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME). – New York: UNICEF, 2023. – 2011. – 75 p. – URL: <https://childmortality.org/wp-content/uploads/2023/01/UN-IGME-Child-Mortality-Report-2022.pdf> – ISBN: 978-92-806-5422-6. – Текст: электронный. (Дата обращения: 01.03.2024)
126. Lobo, I. Birth defects: causes and statistics / I. Lobo, K. Zhaurova // *Nat Educ.* – 2008. – Vol. 1. – P. 18.
127. Loss of multidrug resistance protein 1 expression and folate efflux activity results in a highly concentrative folate transport in human leukemia cells / Y.G. Assaraf, L. Rothen, J.H. Hooijberg [et al.] // *J Biol Chem.* – 2003. – Vol. 278. – № 9. – P. 6680–6686.
128. Machine learning on drug-specific data to predict small molecule teratogenicity / A.P. Challa, A.L. Beam, M. Shen [et al.] // *Reprod Toxicol.* – 2020. – Vol. 95. – P. 148–158.
129. Malformations among infants of mothers with insulin-dependent diabetes: is there a recognizable pattern of anomalies? / H.Z. Nasri, K.H. Ng, M.N. Westgate [et al.] // *Birth Defects Res.* – 2018. – Vol. 110. – № 2. – P. 108–113.
130. Malformations attributed to the process of vascular disruption / L.B. Holmes, M.N. Westgate, H. Nasri, M.H. Toufaily // *Birth Defects Res.* – 2018. – Vol. 110. – № 2. – P. 98–107.
131. Malformations surveillance: comparison between findings at birth and age 1 year / E.G. Thomas, C. Higgins, M.N. Westgate [et al.] // *Birth Defects Res.* – 2018. – Vol. 110. – № 2. – P. 142–147.

132. Malik, M. Association of Maternal Risk Factors to Congenital Anomalies among Infants: A Community Based Study in Rural Areas of Haryana, India / M. Malik, P. Khanna, R. Verma // JAPI. – 2019. – Vol. 67. – № 9. – P. 38–41.
133. Mark, P.J. P-Glycoprotein Restricts Access of Cortisol and Dexamethasone to the Glucocorticoid Receptor in Placental BeWo Cells / P.J. Mark, B.J. Waddell // Endocrinology. – 2006. – Vol. 147. – № 11. – P. 5147–5152.
134. Marquez, B. ABC multidrug transporters: target formodulation of drug pharmacokinetics and drug-drug interactions / B. Marquez, F. Van Bambeke // Curr Drug Targets. – 2011. – Vol. 12. – № 5. – P. 600–620.
135. Maternal body mass index and congenital anomaly risk: a cohort study / J. Rankin, P.W.G. Tennant, K.J. Stothard [et al.] // Int J Obes (Lond). – 2010. – Vol. 34. – № 9. – P. 1371–1380.
136. Maternal medication use, carriership of the *ABCB1* 3435C > T polymorphism and the risk of a child with cleft lip with or without cleft palate / B.J. Bliiek, R.H. van Schaik, I.P. van der Heiden [et al.] // Am J Med Genet A. – 2009. – Vol. 149A. – № 10. – P. 2088–2092.
137. Maternal Medication Use, Fetal 3435 C>T Polymorphism of the *ABCB1* Gene, and Risk of Isolated Septal Defects in a Han Chinese Population / C. Wang, K. Zhou, L. Xie [et al.] // Pediatr Cardiol. – 2014. – Vol. 35. – № 7. – P. 1132–1141.
138. MDR1 gene polymorphisms and disposition of the P-glycoprotein substrate fexofenadine / S. Drescher, E. Schaeffeler, M. Hitzl [et al.] // Br J Clin Pharmacol. – 2002. – Vol. 53. – № 5. – P. 526–534.
139. MDR1 polymorphisms G2677T in exon 21 and C3435T in exon 26 fail to affect rhodamine 123 efflux in peripheral blood lymphocytes / K. Oselin, T. Gerloff, P.M. Mrozikiewicz [et al.] // Fundam Clin Pharmacol. – 2003. – Vol. 17. – № 4. – P. 463–469.
140. Michael, A.E. Potential significance of physiological and pharmacological glucocorticoids in early pregnancy / A.E. Michael, A.T. Papageorghiou // Hum Reprod Update. – 2008. – Vol. 14. – № 5. – P. 497–517.

141. Miller, D.S. Regulation of ABC transporters blood-brain barrier: the good, the bad, and the ugly / D.S. Miller // *Adv Cancer Res.* – 2015. – Vol. 125. – P. 43–70.
142. Miller, D.S. Regulation of P-glycoprotein and other ABC drug transporters at the blood-brain barrier / D.S. Miller // *Trends Pharmacol Sci.* – 2010. – Vol. 31. – № 6. – P. 246–254.
143. Modulation of human placental P-glycoprotein expression and activity by MDR1 gene polymorphisms / S.J. Hemauer, T.N. Nanovskaya, S.Z. Abdel-Rahman [et al.] // *Biochem Pharmacol.* – 2010. – Vol. 79. – № 6. – P. 921–925.
144. Moisiadis, V.G. Glucocorticoids and fetal programming part 1: Outcomes / V.G. Moisiadis, S.G. Matthews // *Nat Rev Endocrinol.* – 2014. – Vol. 10. – № 7. – P. 391–402.
145. Moisiadis, V.G. Glucocorticoids and fetal programming part 2: Mechanisms / V.G. Moisiadis, S.G. Matthews // *Nat Rev Endocrinol.* – 2014. – Vol. 10. – № 7. – P. 403–411.
146. Multidrug resistance phosphoglycoprotein (ABCB1) expression in the guinea pig placenta: developmental changes and regulation by betamethasone / G.M. Kalabis, S. Petropoulos, W. Gibb, S.G. Matthews // *Can J Physiol Pharmacol.* – 2009. – Vol. 87. – № 11. – P. 973–978.
147. Multidrug resistance transporter-1 and breast cancer resistance protein protect against ovarian toxicity, and are essential in ovarian physiology / L.M. Brayboy, N. Oulhen, S. Long [et al.] // *Reprod Toxicol.* – 2017. – Vol. 69. – P. 121–131.
148. Nava-Ocampo, A.A. Human teratogens and evidence-based teratogen risk counseling: the Motherisk approach / A.A. Nava-Ocampo, G. Koren // *Clin Obstet Gynecol.* – 2007. – Vol. 50. – № 1. – P. 123–131.
149. Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000-2013 / S. Oza, J.E. Lawn, D.R. Hogan [et al.] // *Bull World Health Organ.* – 2015. – Vol. 93. – № 1. – P. 19–28.
150. Neural tube defects and folate: case far from closed / H.J. Blom, G.M. Shaw, M. den Heijer, R.H. Finnell // *Nat Rev Neurosci.* – 2006. – Vol. 7. – № 9. – P. 724–731.

151. Ovarian hormones modulate multidrug resistance transporters in the ovary / L.M. Brayboy, L.O. Knapik, S. Long [et al.] // *Contracept Reprod Med.* – 2018. – Vol. 3. – P. 26.
152. P-glycoprotein functions as an immunomodulator in healthy human primary nasal epithelial cells / B.S. Bleier, A.L. Nocera, H. Iqbal [et al.] // *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2013. – Vol. 3. – № 6. – P. 433–438.
153. P-glycoprotein regulates trafficking of CD8(+) T cells to the brain parenchyma / G. Kooij, J. Kroon, D. Paul [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 2014. – Vol. 127. – № 5. – P. 699–711.
154. Patterns of antidepressant medication use among pregnant women in a United States population / S. Alwan, J. Reefhuis, S.A. Rasmussen [et al.] // *J Clin Pharmacol.* – 2011. – Vol. 51. – № 2. – P. 264–270.
155. Patterson, D. Folate metabolism and the risk of Down syndrome / D. Patterson // *Downs Syndr Res Pract.* – 2008. – Vol. 12. – № 2. – P. 93–97.
156. Periconception folic acid supplementation, fetal growth and the risks of low birth weight and preterm birth: the Generation R Study / S. Timmermans, V.W. Jaddoe, A. Hofman [et al.] // *Br J Nutr.* – 2009. – Vol. 102. – № 5. – P. 777–785.
157. Petropoulos, S. Developmental expression of multidrug resistance phosphoglycoprotein (P-gp) in the mouse fetal brain and glucocorticoid regulation / S. Petropoulos, W. Gibb, S.G. Matthews // *Brain Res.* – 2010. – Vol. 1357. – P. 9–18.
158. Petropoulos, S. Effect of glucocorticoids on regulation of placental multidrug resistance phosphoglycoprotein (P-gp) in the mouse / S. Petropoulos, W. Gibb, S.G. Matthews // *Placenta.* – 2010. – Vol. 31. – № 9. – P. 803–810.
159. Pharmacogenetics of drug-induced birth defects: The role of polymorphisms of placental transporter proteins / A.N. Daud, J.E. Bergman, M.K. Bakker [et al.] // *Pharmacogenomics.* – 2014. – Vol. 15. – № 7. – P. 1029–1041.
160. Placental ABC Transporters: Biological Impact and Pharmaceutical Significance / A.A. Joshi, S.S. Vaidya, M.V. St-Pierre [et al.] // *Pharm Res.* – 2016. – Vol. 33. – № 12. – P. 2847–2878.

161. Placental drug transporters and their role in fetal protection / M. Iqbal, M.C. Audette, S. Petropoulos [et al.] // *Placenta*. – 2012. – Vol. 33. – № 3. – P. 137–142.
162. Placental P-glycoprotein deficiency enhances susceptibility to chemically induced birth defects in mice / G.R. Lankas, L.D. Wise, M.E. Cartwright [et al.] // *Reprod.Toxicol.* – 1998. – Vol. 12. – № 4. – P. 457–463.
163. Placental P-glycoprotein inhibition enhances susceptibility to Di-(2-ethylhexyl)-phthalate induced cardiac malformations in mice: A possibly promising target for congenital heart defects prevention / C. Tang, C. Luo, Y. Hua [et al.] // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14. – № 5. – P. e0214873.
164. Placental P-glycoprotein is unaffected by timing of antenatal glucocorticoid therapy but reduced in SGA preterm infants / N.A. Hodyl, M.J. Stark, M. Butler, V.L. Clifton // *Placenta*. – 2013. – Vol. 34. – № 4. – P. 325–330.
165. Placental transfer of quetiapine in relation to P-glycoprotein activity / M. Rahi, T. Heikkinen, S. Härter [et al.] // *J Psychopharmacol.* – 2007. – Vol. 21. – № 7. – P. 751–756.
166. Placental transporter-mediated drug interactions and offspring congenital anomalies / M. Ellfolk, A. Tornio, M. Niemi [et al.] // *Br J Clin Pharmacol.* – 2020. – Vol. 86. – № 5. – P. 868–879.
167. Polifka, J.E. Medical genetics: 1. Clinical teratology in the age of genomics / J.E. Polifka, J.M. Friedman // *CMAJ*. – 2002. – Vol. 167. – № 3. – P. 265–273.
168. Polymorphism of the MDR1/ABCB1 C3435T drug-transporter and resistance to anticonvulsant drugs: A meta-analysis / F.G. Bournissen, M.E. Moretti, D.N. Juurlink [et al.] // *Epilepsia*. – 2009. – Vol. 50. – № 4. – P. 898–903.
169. Possible preventive effect of high doses of folic acid for isolated hypospadias: A national population-based case-control study / S. Mavrogenis, R. Urban, A.E. Czeizel, N. Ács // *Am J Med Genet A*. – 2014. – Vol. 164A. – № 12. – P. 3108–3114.
170. Preconception care: nutritional risks and interventions / S.V. Dean, Z.S. Lassi, A.M. Imam, Z.A. Bhutta // *Reprod Health*. – 2014. – Vol. 11. – Suppl. 3. – P. S3.

171. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts / K. Meador, M.W. Reynolds, S. Crean [et al.] // *Epilepsy Res.* – 2008. – Vol. 81. – № 1. – P. 1–13.
172. Prenatal dexamethasone treatment of children at risk for congenital adrenal hyperplasia: the Swedish experience and standpoint / T. Hirvikoski, A. Nordenström, a. Wedell [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 97. – № 6. – P. 1881–1883.
173. Prenatal dexamethasone use for the prevention of virilization in pregnancies at risk for classical congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase (CYP21A2) deficiency: a systematic review and meta-analyses / M. Mercè Fernández-Balsells, K. Muthusamy, G. Smushkin [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2010. – Vol. 73. – № 4. – P. 436–444.
174. Prenatal endotoxemia and placental drug transport in the mouse: placental size-specific effects / E. Bloise, M. Bhuiyan, M.C. Audette [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8. – № 6. – P. e65728.
175. Prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors and congenital heart anomalies: an exploratory pharmacogenetics study / A.N. Daud, J.E. Bergman, W.S. Kerstjens-Frederikse [et al.] // *Pharmacogenomics.* – 2017. – Vol. 18. – № 10. – P. 987–1001.
176. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a metaanalysis / Y. Ingrid Goh, E. Bollano, T.R. Einarson, G. Koren // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2006. – Vol. 28. – № 8. – P. 680–689.
177. Prevalence, predictors, and outcomes of major congenital anomalies: A population-based register study / N. Al-Dewik, M. Samara, S. Younes [et al.] // *Sci Rep.* – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. 2198.
178. Prevention of Neural Tube Defects by Periconceptional Folic Acid Supplementation in Europe / European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Special Report. – 2003. – URL: [https://ec.europa.eu/health/ph\\_projects/2001/rare\\_diseases/fp\\_raredis\\_2001\\_a6\\_01\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/ph_projects/2001/rare_diseases/fp_raredis_2001_a6_01_en.pdf) – Текст: электронный. (Дата обращения: 01.03.2024)

179. Prouillac, C. The role of the placenta in fetal exposure to xenobiotics: importance of membrane transporters and human models for transfer studies / C. Prouillac, S. Lecoeur // *Drug Metab Dispos.* – 2010. – Vol. 38. – № 10. – P. 1623–1635.
180. Quantitative determination of MDR1 mRNA expression in peripheral blood lymphocytes: a possible role of genetic polymorphisms in the MDR1 gene / K. Oselin, I. Nowakowski-Gashaw, P.M. Mrozikiewicz [et al.] // *Eur J Clin Invest.* – 2003. – Vol. 33. – № 3. – P. 261–267.
181. Remodelling at the maternal–fetal interface: relevance to human pregnancy disorders / J.E. Cartwright, R. Fraser, K. Leslie [et al.] // *Reproduction.* – 2010. – Vol. 140. – № 6. – P. 803–813.
182. Reporting birth defects surveillance data 1968-2003 / A. Correa, J.D. Cragan, J.E. Kucik [et al.] // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* – 2007. – Vol. 79. – № 2. – P. 65–186.
183. Review: adaptation in placental nutrient supply to meet fetal growth demand: implications for programming / C.P. Sibley, P. Brownbill, M. Dilworth, J.D. Glazier // *Placenta.* – 2010. – Vol. 31. – Suppl. – P. S70–74.
184. Risk of stillbirth for fetuses with specific birth defects / D. Heinke, E. Nestoridi, S. Hernandez-Diaz [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 135. – № 1. – P. 133–140.
185. Role of human MDR1 gene polymorphism and bioavailability and interaction of digoxin, a substrate of P-glycoprotein / Y. Kurata, I. Ieiri, M. Kimura [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* – 2002. – Vol. 72. – № 2. – P. 209–219.
186. Role of P-glycoprotein in distribution of nelfinavir across the blood-mammary tissue barrier and blood-brain barrier / J.E. Edwards, J. Alcorn, J. Savolainen [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2005. – Vol. 49. – № 4. – P. 1626–1628.
187. Sakaeda, T. Pharmacogenetics of drug transporters and its impact on the pharmacotherapy / T. Sakaeda, T. Nakamura, K. Okumura // *Curr Top Med Chem.* – 2004. – Vol. 4. – № 13. – P. 1385–1398.
188. Selective serotonin reuptake inhibitor prescribing before, during and after pregnancy: a population-based study in six European regions / R.A. Charlton, S. Jordan, A. Pierini [et al.] // *BJOG.* – 2015. – Vol. 122. – № 7. – P. 1010–1020.

189. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and the risk of congenital heart defects: a meta-analysis of prospective cohort studies / S. Wang, L. Yang, L. Wang [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2015. – Vol. 4. – № 5. – P. e001681.
190. Sertraline alters multidrug resistance phosphoglycoprotein activity in the mouse placenta and fetal blood-brain barrier / M. Bhuiyan, S. Petropoulos, W. Gibb, S.G. Matthews // *Reprod Sci.* – 2012. – Vol. 19. – № 4. – P. 407–415.
191. Sharom, F.J. Complex interplay between the P-glycoprotein multidrug efflux pump and the membrane: its role in modulating protein function / F.J. Sharom // *Front Oncol.* – 2014. – Vol. 4. – P. 41.
192. Sharom, F.J. The P-glycoprotein multidrug transporter / F.J. Sharom // *Essays Biochem.* – 2011. – Vol. 50. – № 1. – P. 161–178.
193. Staud, F. Pharmacotherapy in pregnancy: effect of ABC and SLC transporters on drug transport across the placenta and fetal drug exposure / F. Staud, L. Cerveny, M. Ceckova // *J Drug Target.* – 2012. – Vol. 20. – № 9. – P. 736–763.
194. Staud, F. Regulation of drug transporter expression and function in the placenta / F. Staud, M. Ceckova // *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* – 2015. – Vol. 11. – № 4. – P. 533–555.
195. Study of ABCB1 multidrug resistance protein in a common orofacial malformation / M. Martinelli, F. Carinci, P.G. Morselli [et al.] // *Int J Immunopathol Pharmacol.* – 2011. – Vol. 25. – № 2 Suppl. – P. 1–5.
196. Systematic metaanalysis of individual selective serotonin reuptake inhibitor medications and congenital malformations / N. Myles, H. Newall, H. Ward, M. Large // *Aust N Z J Psychiatry.* – 2013. – Vol. 47. – № 11. – P. 1002–1012.
197. Talaulikar, V.S. Folic acid in obstetric practice: a review / V.S. Talaulikar, S. Arulkumaran // *Obstet Gynecol Surv.* – 2011. – Vol. 66. – № 4. – P. 240–247.
198. Tarling, E.J. Role of ABC transporters in lipid transport and human disease / E.J. Tarling, T.Q. de Aguiar Vallim, P.A. Edwards // *Trends Endocrinol Metab.* – 2013. – Vol. 24. – № 7. – P. 342–350.
199. Temporal/spatial expression and efflux activity of ABC transporter, P-glycoprotein/Abcb1 isoforms and Bcrp/Abcg2 during early murine development /

- W.T. Sawicki, M. Kujawa, E. Jankowska-Steifer [et al.] // *Gene Expr Patterns*. – 2006. – Vol. 6. – № 7. – P. 738–746.
200. The C3435T mutation in the human MDR1 gene is associated with altered efflux of the P-glycoprotein substrate rhodamine 123 from CD56+ natural killer cells / M. Hitzl, S. Drescher, H. van der Kuip [et al.] // *Pharmacogenetics*. – 2001. – Vol. 11. – № 4. – P. 293–298.
201. The multidrug resistance 1 gene *Abcb1* in brain and placenta: comparative analysis in human and guinea pig / J.J. Pappas, S. Petropoulos, M. Suderman [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9. – № 10. – P. e111135.
202. The risk of congenital heart anomalies following prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors – is pharmacogenetics the key? / A.N. Daud, J.E. Bergman, W.S. Kerstjens-Frederikse [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2016. – Vol. 17. – № 8. – P. 1333.
203. The Transporter Classification Database (TCDB): recent advances / M.H. Saier, V.S. Reddy, B.V. Tsu [et al.] // *Nucleic Acids Res*. – 2016. – Vol. 44. – № D1. – P. D372–379.
204. Toxicology knowledge graph for structural birth defects / J.E. Evangelista, D.J.B. Clarke, Z. Xie [et al.] // *Commun Med (Lond)*. – 2023. – Vol. 3. – № 1. – P. 98.
205. Transplacental passage of protease inhibitors at delivery / C. Marzolini, C. Rudin, L.A. Decosterd [et al.] // *AIDS*. – 2002. – Vol. 16. – № 6. – P. 889–893.
206. Use of antidepressant medications during pregnancy: a multisite study / S.E. Andrade, M.A. Raebel, J. Brown [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2008. – Vol. 198. – № 2. – P. 194.e1–5.
207. Vähäkangas, K. Drug transporters in the human blood–placental barrier / K. Vähäkangas, P. Myllynen // *Br J Pharmacol*. – 2009. – Vol. 158. – № 3. – P. 665–678.
208. Vargesson, N. Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms / N. Vargesson // *Birth Defects Res Part C Embryo Today*. – 2015. – Vol. 105. – № 2. – P. 140–156.
209. Variable expression of P-glycoprotein in the human placenta and its association with mutations of the multidrug resistance 1 gene (*MDR1*, *ABCB1*) / M. Hitzl,

- E. Schaeffeler, B. Hoche [et al.] // *Pharmacogenetics*. – 2004. – Vol. 14. – № 5. – P. 309–318.
210. Vitamin B12 and folate statuses are associated with diet in pregnant women, but not with anthropometric measurements in term newborns / O. Halicioglu, S. Sutcuoglu, F. Koc [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2012. – Vol. 25. – № 9. – P. 1618–1621.
211. Wojcik, M.H. Deciphering congenital anomalies for the next generation / M.H. Wojcik, P.B. Agrawal // *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. – 2020. – Vol. 6. – № 5. – P. a005504.
212. Wu, L. Association Between Maternal Factors and Risk of Congenital Heart Disease in Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis / L. Wu, N. Li, Y. Liu // *Matern Child Health J*. – 2023. – Vol. 27. – № 1. – P. 29–48.
213. Young, A.M. Efflux transporters of the human placenta / A.M. Young, C.E. Allen, K.L. Audus // *Adv Drug Deliv Rev*. – 2003. – Vol. 55. – № 1. – P. 125–132.
214. Zhu, H. Importance of gene - environment interactions in the etiology of selected birth defects / H. Zhu, S. Kartiko, R.H. Finnell // *Clin Genet*. – 2009. – Vol. 75. – № 5. – P. 409–423.