

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*



Акопов Константин Олегович

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

3.1.4. Акушерство и гинекология

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент  
Чилова Раиса Алексеевна

**Научный руководитель:**

кандидат медицинских наук, доцент  
Сокова Елена Андреевна

Москва – 2026

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	15
1.1. Анализ терапевтической эффективности и безопасности нифедипина как токолитического препарата .....	16
1.2. Эффективность и безопасность применения нифедипина в качестве токолитического препарата для плода и новорожденного .....	26
1.3. Особенности клинической фармакологии нифедипина во время беременности: фармакодинамика, фармакокинетика и фармакогенетика .....	28
1.4. Значение полиморфизма гена <i>CYP3A4/5</i> кодирующего изофермент <i>CYP3A4/5</i> , для эффективности и безопасности токолитической фармакотерапии нифедипином .....	33
1.5. Значение полиморфизма гена <i>ABCB1</i> , кодирующего гликопротеин P, для эффективности и безопасности токолитической фармакотерпии нифедипином .....	36
1.6. Резюме .....	44
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	46
2.1. Этические и регулирующие аспекты .....	46
2.2. Отбор и невключение пациенток .....	47
2.3. Проведение исследования .....	49
2.4. Лечение .....	49
2.5. Методы исследования .....	53
2.5.1. Общеклинические методы исследования .....	53
2.5.2. Лабораторные методы .....	56
2.5.3. Молекулярно-биологические методы .....	56
2.5.4. Иммунологические методы .....	57
2.5.5. Функциональные методы исследования .....	58
2.5.6. Молекулярно-генетические методы исследования .....	60
2.5.7. Методы статистической обработки данных .....	64

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЯ .....	66
3.1. Клиническая характеристика пациенток .....	66
3.2. Особенности течения настоящей беременности и родов в исследуемых группах.....	76
3.3. Лечение беременных с угрозой прерывания беременности .....	79
3.4. Результаты генетического исследования пациенток контрольной группы и пациенток с угрозой преждевременных родов, получавших нифедипин.....	94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	107
ВЫВОДЫ .....	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	119
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	123

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

На сегодняшний день преждевременные роды (ПР) остаются одной из главных проблем современного акушерства во всем мире, что обусловлено нерешенностью вопросов этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и рациональной фармакотерапии. Частота преждевременных родов в разных странах варьирует от 4 до 16 %, их уровень практически не снижается [66; 220]. По данным ВОЗ, один миллион детей ежегодно умирают из-за осложнений, связанных с ПР, при этом выжившие дети подвергаются риску серьезных неонатальных осложнений и длительной инвалидности [66; 126; 128].

Для профилактики и лечения ПР одним из наиболее распространенных методов является применение токолитических лекарственных препаратов (ТЛП) [251; 271].

Однако, токолитическая терапия не всегда успешна, как в приостановке угрозы и спонтанных ПР для пролонгирования беременности, так и в отношении перинатальных и неонатальных исходов [29; 33; 38; 225]. Отсутствие абсолютного успеха от применения любого из доступных токолитических лекарственных препаратов подчеркивает отсутствие специфической, патогенетической доступной терапии [225].

Анализ современных международных рекомендаций по выбору токолитика демонстрирует, что блокатор «медленных» кальциевых каналов нифедипин, наряду с атозибаном, является токолитиком первой линии, учитывая удобный путь введения, благоприятный профиль переносимости и безопасности для матери и плода [2; 13; 273].

Однако, результаты мета-анализов, систематических обзоров, РКИ демонстрируют значительную вариабельность в профиле эффективности и безопасности нифедипина как токолитика [171; 265].

В литературе продолжают дискуссии по оценке соблюдения акушерами рекомендаций национальных руководств в отношении показаний, сроков и мониторинга токолиза, выбора токолитиков и их дозы, целесообразности проведения поддерживающего токолиза. В этом контексте следует учитывать, что небольшое количество рекомендаций руководств основано на высоком уровне доказательств из-за отсутствия достаточных данных из РКИ [70].

В настоящее время установлено, что индивидуальный фармакологический ответ матери и плода зависит от особенностей функционирования системы биотрансформации и транспортеров ЛС в материнско-плацентарно-плодном комплексе, которые определяются многими факторами, и, в том числе, фармакогеномным профилем пациента [17; 21].

Согласно данным литературы, активность CYP3A во время беременности повышена и может увеличивать клиренс нифедипина на 35-38% [147]. Нифедипин метаболизируется изоферментом CYP3A4/5 в печени. Ген *CYP3A5*, кодирующий изофермент CYP3A5, является высокополиморфным, описано 25 аллельных вариантов. Наиболее распространенным нефункциональным вариантом является *CYP3A5\*3* (6986A>G), и у лиц с генотипом *CYP3A5\*3/\*3* ген не экспрессируется [241]. Носители генотипа *CYP3A5\*3/\*3* метаболизируют субстрат медленнее, чем носители генотипов *CYP3A5\*1/\*1* (дикий тип) и *CYP3A5\*1/\*3*.

Частота полиморфного варианта *CYP3A5\*3* широко варьирует в различных популяциях. По данным исследования Серединой Т.А. с соавт. у русских частота *CYP3A5\*3* не отличается от частоты у европейцев - 0,94 [58; 118].

Согласно результатам исследований, существует значительная межиндивидуальная вариабельность концентрации нифедипина в плазме крови беременных женщин с угрозой преждевременных родов в зависимости от генотипа *CYP3A5*, которая составляет 30-70% при одинаковом режиме дозирования [60]. У лиц с высокой экспрессией *CYP3A5* («быстрые» метаболизаторы) был отмечен более низкий уровень нифедипина в сыворотке крови, что коррелировало с менее выраженным снижением сокращений матки после нагрузочной дозы препарата, при равновесном состоянии и в течение первого часа после назначения

исследуемой дозы нифедипина. Однако результаты корреляции с фармакодинамическим эффектом по приостановке сокращений матки и/или предотвращению родоразрешения достаточно противоречивы [60; 61].

С другой стороны, нифедипин является одновременно субстратом и ингибитором транспортера ЛС гликопротеина Р, кодируемого геном *ABCB1*. Различные генотипы по полиморфным маркерам гена *ABCB1* ассоциируются с различной активностью гликопротеина Р, что может оказывать влияние на фармакокинетические параметры нифедипина, его режим дозирования и перинатальные исходы [8; 9; 109].

Таким образом, результаты немногочисленных исследований свидетельствуют о межиндивидуальной вариабельности концентрации нифедипина в плазме крови беременных женщин с угрозой прерывания беременности в зависимости от генотипов по полиморфным маркерам *A6986G* гена *CYP3A5* и полиморфизмам rs1045642 (3435C>T), rs2032582 (2677G>T/A), rs1128503 (1236C>T) гена *ABCB1*, что позволяет предположить различный профиль эффективности и безопасности препарата у этих пациенток.

Для подтверждения данной гипотезы, а в дальнейшем и внедрения подобных подходов в российскую практику, необходимо проведение фармакогенетических исследований в российской популяции беременных женщин с УПР с целью разработки индивидуализированных подходов к применению блокатора «медленных» кальциевых каналов нифедипина.

Изложенные положения обусловили цель и задачи настоящего исследования.

### **Степень разработанности темы исследования**

Одним из важных направлений фармакогенетики является поиск ассоциации полиморфных вариантов генов с показателями эффективности и безопасности лечения. Тем не менее, число публикаций, посвященных фармакогенетике токолитиков, невелико. Среди работ этого направления имеются публикации, связанные с изучением влияния генетических факторов на фармакологический

ответ наиболее часто назначаемого токолитика нифедипина, относящегося к блокаторам «медленных» кальциевых каналов (БМКК). Было определено, что нифедипин метаболизируется изоферментами цитохрома P-450 3A4/3A5, а фармакологический ответ может быть связан с носительством полиморфных вариантов гена *CYP3A5*. Наиболее распространенным нефункциональным вариантом является *CYP3A5\*3* (6986A>G), и у лиц с генотипом *CYP3A5\*3/\*3* ген не экспрессируется [241]. Носители генотипа *CYP3A5\*3/\*3* метаболизируют субстрат медленнее, чем носители генотипов *CYP3A5\*1/\*1* (дикий тип) и *CYP3A5\*1/\*3*.

Согласно результатам исследований, существует значительная межиндивидуальная вариабельность концентрации нифедипина в плазме крови беременных женщин с угрозой преждевременных родов в зависимости от генотипа *CYP3A5*, которая составляет 30-70% при одинаковом режиме дозирования [59]. У лиц с высокой экспрессией *CYP3A5* («быстрые» метаболизаторы) был отмечен более низкий уровень нифедипина в сыворотке крови, что коррелировало с менее выраженным снижением сокращений матки после нагрузочной дозы препарата, при равновесном состоянии и в течение первого часа после назначения исследуемой дозы нифедипина [5; 60; 61].

С другой стороны, нифедипин является одновременно субстратом и ингибитором транспортера ЛС гликопротеина P, кодируемого геном *ABCB1*. Различные генотипы по полиморфным маркерам гена *ABCB1* ассоциируются с различной активностью гликопротеина P, что может оказывать влияние на фармакокинетические параметры нифедипина [9; 132].

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

### Цель и задачи исследования

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

Задачи:

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

## Научная новизна

Впервые проведено комплексное клинико-фармакогенетическое исследование по оценке роли клиническо-анамнестических и генетических факторов здоровья беременной женщины, ассоциированных с угрозой преждевременных родов, и значимых в оценке эффективности и безопасности токолитической фармакотерапии нифедипином у беременных с угрозой преждевременных родов.

Впервые в популяции определены частоты аллелей и генотипов полиморфного маркера 6986A>G гена *CYP3A5* и полиморфных маркеров 3435C>T, 2677G>T/A, 1236C>T гена *ABCB1* у беременных с угрозой преждевременных родов.

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

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

## Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты позволили выявить у беременных клинико-анамнестические, а также фармакогенетические факторы, ассоциированные с преждевременными родами. Полученные результаты позволили подтвердить эффективность проведения поддерживающего токолиза у беременных с угрозой преждевременных родов.

Основные результаты данного исследования могут быть основой для создания патогенетически обоснованных рекомендаций индивидуализации фармакотерапии токолитическим препаратом нифедипином — субстрата изофермента CYP3A5 и гликопротеина P с учетом носительства полиморфных вариантов гена *ABCB1* у беременных с угрозой преждевременных родов.

### **Методология и методы исследования**

В ходе работы были использованы общеклинические (клинико-анамнестические, лабораторные) и специальные методы обследования беременных (родильниц) и плода (новорожденного).

Для оценки физического состояния новорожденного применялись антропометрический индекс массы тела Пондерала и балльная оценка состояния новорожденного по шкале Апгар.

Генотипирование проводилось с помощью наборов реагентов «SNP-Скрин» («Синтол», Россия) по выявлению полиморфизмов rs776746 (6986A>G) гена *CYP3A5* и rs1045642 (3435C>T), rs2032582 (2677G>T), rs1128503 (1236C>T) гена *ABCB1* методом ПЦР в режиме реального времени.

Для обобщения собранных данных и определения достоверности наблюдающихся закономерностей применялись методы описательной статистики, критерий согласия Пирсона  $\chi^2$ , двусторонний U-критерий Манна-Уитни, односторонний критерий Краскела-Уоллиса, отношения шансов.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Персонализированный подход к ведению беременных с риском преждевременных родов на предгравидарном этапе и во время беременности, основанный на оценке клинико-анамнестических данных и определении носительства аллелей и генотипов по полиморфным маркерам 3435C>T, 2677G>T/A, 1236C>T гена *ABCB1*, кодирующего транспортер лекарственных

средств гликопротеин Р, позволяет оптимизировать токолитическую терапию нифедипином у беременных с угрозой преждевременных родов и новорожденных.

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

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

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

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

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Исследование выполняли с применением современных молекулярно-генетических методов, включая методы ПЦР–ПДРФ (полимеразная цепная реакция – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) с проверкой результатов путем выборочного секвенирования. В работе использовались только проверенные контрольные образцы ДНК. Лабораторные и медицинские методы проводились на клинической базе в соответствии с современными стандартами оказания медицинской помощи. На всех этапах исследования проводился контроль качества. Сомнительные образцы исключались из исследования, а забор биоматериала и молекулярно-генетическое исследование проводилось повторно.

Основные выводы работы обоснованы и полностью соответствуют полученным результатам. Достоверность выводов подтверждается корректной статистической обработкой данных.

Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на следующих научно-практических конференциях:

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

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

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

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

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования используются в клинической практике Клиники акушерства и гинекологии Сеченовского центра материнства и детства 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**

Настоящая работа включает в себя тщательный обзор существующей научной литературы, касающейся исследуемой проблематики. В рамках исследования были четко определены цель и задачи, что, в свою очередь, послужило основой для формирования дизайна исследования и выбора методологических подходов.

Сбор данных осуществлялся непосредственно автором. Автор осуществлял выбор участниц для проспективного наблюдения согласно установленным критериям, а также их мониторинг и медицинское сопровождение в амбулаторных условиях и во время родов в рамках запланированных этапов исследования.

Автор активно участвовал в проведении фармакогенетического тестирования, в рамках которых проводилась процедура выделения ДНК из венозной крови беременных женщин. Затем была выполнена статистическая обработка собранных клинических и генетических данных. По итогам проведенного анализа были сформулированы ключевые выводы и разработаны практические рекомендации. Основные научные результаты исследования были опубликованы автором, а также представлены в форме докладов на научно-практических конференциях, проходивших как в России, так и за рубежом.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 10 работ, в том числе 3 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных

изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus; 5 иных публикаций по результатам исследования, 1 публикация в сборнике материалов всероссийской научной конференции.

### **Структура и объем диссертации**

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

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Современная акушерская практика сталкивается с серьезным вызовом в виде преждевременных родов (ПР), которые остаются одной из ведущих мировых проблем. Эта ситуация обусловлена недостаточной изученностью причин возникновения, механизмов развития, клинических проявлений, методов своевременного выявления и эффективного медикаментозного лечения данного состояния. Частота преждевременных родов в разных странах мира варьирует от 4 до 16 %, их уровень практически не снижается [36; 53; 186; 222; 273; 274].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), один миллион детей ежегодно умирают из-за осложнений, связанных с преждевременными родами [84; 273]. Преждевременные роды представляют собой серьезную проблему глобального здравоохранения, являясь ведущей причиной детской смертности до пяти лет [73; 128; 130; 187].

Дети, выжившие после таких родов, подвержены повышенному риску развития тяжелых осложнений в неонатальном периоде и долгосрочной нетрудоспособности. Учитывая эту статистику, Всемирная организация здравоохранения в рамках формирования своих исследовательских программ определила преждевременные роды в список «топ 10» приоритетных направлений до 2025 года [240].

Мероприятия, направленные на профилактику преждевременных родов, включены в «Глобальную стратегию охраны здоровья женщин и детей», подчеркивая важность данной проблемы на международном уровне [177; 274].

Параллельно с этим, активно развиваются и внедряются новые подходы к лечению, такие как фармакогеномика и фармакогенетика, которые вносят значительный вклад в развитие персонализированной медицины и индивидуального подбора фармакотерапии. Эти технологии уже нашли отражение в стратегических документах, например, в Стратегии развития медицинской науки в РФ до 2025 года, которая предусматривает их разработку и внедрение [37].

В контексте этой тенденции, настоящая работа посвящена возможности персонализации токолитической терапии у беременных женщин с ПР. Особое внимание уделяется применению фармакогенетического тестирования для достижения этой цели [2; 9; 62; 104; 228].

Все вышесказанное предопределяет актуальность настоящего исследования.

### **1.1. Анализ терапевтической эффективности и безопасности нифедипина как токолитического препарата**

Недоношенность по-прежнему представляет собой серьезный вызов для специалистов в области акушерства и педиатрии, требующий дальнейших исследований и разработок. По терминологии Всемирной организации здравоохранения, преждевременные роды - это роды, наступившие в сроки беременности от 22 до 36 недель и 6 дней (154 - 259 дней), начиная с первого дня последней нормальной менструации при регулярном менструальном цикле, при этом масса тела плода составляет от 500 до 2500 г. [13; 221].

Угрожающие ПР – есть возможные риски ПР, но крайне маловероятна их реализация в ближайшие 7 дней [13; 186].

Преждевременные роды, характеризующиеся как "большой акушерский синдром", развиваются под влиянием множества причин, включая материнские, отцовские, эмбриональные, экологические и прочие факторы [13; 257; 258].

Несмотря на значительные успехи в исследовании факторов, предрасполагающих к преждевременным родам, в 30-50% случаев точная этиология остается невыясненной [17; 43; 228; 236; 252].

Для предотвращения и терапии преждевременных родов было разработано и исследовано множество стратегий. Однако, одним из наиболее часто применяемых подходов для купирования маточных сокращений остается использование токолитических препаратов (ТЛП) [255; 273].

Токолиз - при угрожающих преждевременных родах направлен на купирование родовой деятельности препаратами, обладающими токолитическими свойствами [13].

Для подавления маточных сокращений предложен широкий спектр токолитических лекарственных препаратов, включающий  $\beta_2$ -адреномиметики, БМКК, сульфат магния, антагонисты рецепторов окситоцина, ингибиторы циклооксигеназы и др. [13; 23; 24; 38; 39; 42; 226].

Тем не менее, эффективность токолитической терапии в предотвращении преждевременных родов и продлении срока беременности, а также в улучшении перинатальных и неонатальных исходов, не является абсолютной [14; 35; 274].

По данным литературы известно, что у беременных женщин с ПР токолитики способны пролонгировать беременность на 48 ч в 75–93% случаях и на 7 дней у 61–78 % пациенток [70; 226].

Отсутствие абсолютного успеха от применения любого из доступных токолитических лекарственных препаратов подчеркивает отсутствие специфической, патогенетической доступной терапии.

В современной медицине признано, что главная задача токолитической терапии заключается в продлении беременности как минимум на двое суток. Это позволяет провести медикаментозную стимуляцию созревания легких у плода с помощью кортикостероидов. Кроме того, такое временное преимущество необходимо для безопасной транспортировки беременной в специализированный перинатальный центр, оснащенный реанимацией для новорожденных. Важным аспектом является также проведение нейропрофилактики плода препаратами магния при сроке беременности менее 32 недель [13; 34; 111; 176; 272; 271]. Эти меры являются научно обоснованными методами снижения заболеваемости и смертности новорожденных [145; 220].

Важно отметить, что на сегодняшний день в плацебо-контролируемых исследованиях не было получено доказательств значительного снижения перинатальной и неонатальной смертности, а также неонатальной заболеваемости при применении токолитиков [152; 219].

Тем не менее, эти исследования следует оценивать критически, учитывая значительную гетерогенность исследований / мета-анализов, а также недостаточную статистическую мощность, в том числе для редких осложнений, (например, неонатальной смертности) [270].

Согласно мета-аналитическому обзору, выполненному Naas D.M. и его коллегами в 2014 году, на данный момент не существует однозначного консенсуса относительно оптимального препарата первой линии для токолитической терапии [242]. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о неопределенности в выборе наиболее предпочтительного средства на сегодняшний день.

До настоящего времени существуют противоречивые мнения, какой токолитик является препаратом первой линии. Эффективный токолитик, предназначенный для задержки начала родов, должен обладать высоким уровнем безопасности как для матери, так и для плода. При этом его стоимость должна быть приемлемой, а применение должно способствовать уменьшению случаев заболеваемости и смертности среди новорожденных [162; 222].

В многочисленных национальных руководствах рассматриваются алгоритмы выбора токолитического препарата с учетом показаний, противопоказаний со стороны матери и плода к проведению токолиза, жалоб, анамнеза, физикальных и лабораторно-инструментальных методов обследования беременной с угрозой преждевременных родов [44]. Некоторые из рекомендаций сформированы с учетом уровня достоверности доказательств [14; 217].

Согласно "Клиническим рекомендациям "Преждевременные роды", одобренным Министерством здравоохранения РФ (актуальная версия доступна на <http://cr.rosminzdrav.ru/> с 27.09.2024), для подавления преждевременных родов в качестве токолитической терапии могут быть использованы следующие группы лекарственных средств: бета-2-адреномиметики селективного действия, антагонисты окситоциновых рецепторов, ингибиторы кальциевых каналов, средства на основе прогестерона, а также магния сульфат [13].

Все вышеперечисленные группы препаратов авторы рекомендуют применять в качестве токолитиков первой линии (уровень убедительности рекомендаций А; уровень достоверности доказательств - 1) в режиме монотерапии, а комбинацию препаратов использовать в исключительных случаях, так как увеличивается риск побочных эффектов [13].

В руководствах Всемирной организации здравоохранения, выпущенных в 2015 и 2022 годах, нифедипин указывается как препарат выбора первой линии для токолитической терапии при угрозе ПР. Тем не менее, медицинские эксперты подчеркивают, что выбор тактики ведения должен осуществляться индивидуально для каждой пациентки, учитывая особенности клинической ситуации.

С другой стороны, эти рекомендации позиционируются ВОЗ как «условные рекомендации, основанные на очень низком уровне доказательств» [270].

В официальном совместном руководстве (февраль 2019) Немецкого, Австрийского и Швейцарского обществ акушеров гинекологов (DGGG, ÖGGG, SGGG, соответственно) представлены рекомендации (с учетом уровня доказательности и мнения экспертного консенсуса) по профилактике и лечению преждевременных родов. Эти рекомендации базируются на фактических данных, полученных из недавно опубликованной научной литературы, и практическом опыте членов ассоциаций акушеров-гинекологов этих стран. Следует отметить, что в вышеобозначенных рекомендациях нет единого мнения по выбору токолитического препарата (ТЛП) первой линии для токолиза [69; 38; 42; 89].

Авторы европейского руководства (Германия и Австрия) придерживаются мнения, что  $\beta_2$ -адреномиметики более не пригодны для токолиза из-за наиболее высокой частоты побочных эффектов. Они затрагивают сердечно-сосудистую систему как матери (до 80%), так и плода, а также требуют крайне тщательного мониторинга [23; 24; 59; 145; 232].

Ряд исследователей склоняется к тому, что для токолиза предпочтительнее использовать антагонисты кальция (например, нифедипин), антагонисты окситоциновых рецепторов (атозибан) и ингибиторы циклооксигеназы

(индометацин). При этом некоторые из указанных препаратов еще не получили одобрения для использования в качестве токолитических средств [59; 69; 240].

Информация об использовании препаратов магния в качестве токолитического препарата противоречива. Так, мета-анализ, проведенный Naas D. M. (2009; 2012), показал, что сульфат магния был эффективным токолитиком с точки зрения продления беременности на 48 час по сравнению с плацебо (ОШ 2,46; 95% ДИ: 1,58-4,94) [130-132].

В руководстве Королевской ассоциации акушеров-гинекологов (КААГ) проведена оценка 23 исследований по применению препаратов магния с участием 2036 пациенток. Проведенный анализ клинических данных свидетельствует о статистически значимом росте показателей перинатальной и младенческой смертности при назначении магния сульфата с целью токолитической терапии [18; 23; 25; 38; 42; 254].

В более позднем Кокрановском обзоре, в который было включено 37 КИ и 3571 беременная женщина, было продемонстрировано, что эффект сульфата магния не отличается от плацебо, его применение не приводит к пролонгации беременности на 48 час и не снижает частоту преждевременных родов [85].

Согласно сразу нескольким международным рекомендациям сульфат магния больше не является препаратом, который следует назначать для остановки преждевременных родов [13; 217; 219].

В настоящий момент введение сульфата магния применяется для осуществления нейропротекции плода при ПР, при этом имеются разные точки зрения на режим дозирования препарата. В недавно опубликованной работе ученые из Австрии, на основании результатов проведенного проспективного мультицентрового регистрационного исследования, оценивают современные тенденции в различиях между рекомендациями по применению токолитиков (с учетом уровня достоверности) и повседневной клинической практикой. Авторы отмечают отчетливое несоответствие между рекомендациями и практическими аспектами токолиза [228].

По мнению авторов, целесообразно провести пересмотр обычной практики токолитической терапии, и, более того, они обосновывают необходимость проведения современных КИ для исследования эффективности и безопасности этого лечения [139; 226].

Исходя из текущих международных руководств по токолитической терапии первой линии, становится очевидно, что нифедипин, относящийся к блокаторам «медленных» кальциевых каналов, занимает лидирующие позиции среди назначаемых препаратов. Его широкому применению способствуют легкий способ введения, отличная переносимость и высокий профиль безопасности как для матери, так и для плода, что подтверждается многочисленными исследованиями [45; 82; 90; 103; 106; 234; 242; 271].

В недавно опубликованных Российских КР «Преждевременные роды» (2024) нифедипин, наряду с атозибаном, также рекомендованы в качестве первой линии токолитической терапии [13].

В России нифедипин не зарегистрирован в качестве токолитического лекарственного средства, поэтому перед его назначением необходимо получить письменное информированное согласие пациентки на его применение. [11; 13; 80; 169].

Блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового типа действуют путем ингибирования L-типа кальциевых каналов. Сократительная функция матки контролируется изменением внутреннего клеточного уровня кальция в клетках миометрия, который попадает через рецепторы в потенциал-зависимые кальциевые каналы [2; 53].

Исходя из значительного воздействия на мышечные ткани матки, классы дигидропиридиновых антагонистов кальциевых каналов иерархически располагаются следующим образом: нитрендипин, никардипин, нифедипин, верапамил, дилтиазем. Тем не менее, современная литература указывает на нифедипин как на наиболее часто назначаемый токолитический препарат [23; 24; 32; 48].

Сравнительный анализ побочных эффектов при назначении нифедипина и никардипина в качестве токолитических средств выявил, что в группе, получавшей никардипин, наблюдалось значительно больше нежелательных реакций – 31% по сравнению с 16% в группе нифедипина [161].

Первым значимым систематическим обзором, посвященным оценке эффективности и безопасности нифедипина при преждевременных родах, был обзор Conde-Agudelo A. и соавт. (2011). Он включал 26 рандомизированных контролируемых исследований [83].

Ключевыми показателями эффективности нифедипина были: продление беременности на 48 часов и 7 дней после острой токолиза; наступление родов до 34 и 37 недель беременности при поддерживающем токолизе; перинатальная смертность; госпитализация новорожденных в отделение интенсивной терапии; случаи развития у детей заболеваний нервной системы спустя два года после рождения; развитие тяжелых материнских побочных реакций. Вторичные критерии включали: время от начала терапии до родов; срок беременности при родах; материнские нежелательные реакции; вес новорожденного; оценку по шкале Апгар; респираторный дистресс-синдром; внутрижелудочковое кровоизлияние; некротизирующий энтероколит; ретинопатию недоношенных; неонатальную желтуху; сепсис новорожденных; внутриутробную гибель плода; смертность новорожденных; длительность пребывания в реанимации; долгосрочные психосоциальные и моторные функции [222].

Анализ показал, что применение нифедипина по сравнению с  $\beta$ 2-адреномиметиками ассоциировалось со снижением риска родов в течение 7 дней и до 34 недель беременности, а также уменьшением частоты респираторного дистресс-синдрома, некротического энтероколита, внутрижелудочкового кровоизлияния и неонатальной желтухи. Нифедипин также демонстрировал лучший профиль безопасности, связанные с меньшим количеством материнских побочных эффектов и прекращения лечения, по сравнению с агонистами  $\beta$ 2-адренергических рецепторов и сульфатом магния [75].

Мета-анализ Conde-Agudelo A. и соавт. (2011) подтвердил, что нифедипин не вызывает тяжелых нежелательных реакций в сравнении с другими токолитиками. Более поздний Кокрановский обзор Flenady V. и соавт. (2014) также выявил преимущества блокаторов кальциевых каналов перед  $\beta_2$ -адреномиметиками в отношении продления беременности, снижения неонатальной заболеваемости и материнских побочных эффектов. Хотя атозибан проявлял меньшее количество материнских нежелательных реакций, существуют данные о его более высокой эффективности в продлении беременности на 48 часов по сравнению с нифедипином у женщин со сроком гестации более 28 недель [83; 201].

В обзоре Delorme P, Le Ray C, (2015) на основе мета-анализа демонстрируют, что эффективность нифедипина по пролонгированию беременности более 48 час и до 34 нед не отличается от атозибана (ОШ 0.92; 95 % ДИ 0.37-2.30), но выше по сравнению с  $\beta_2$ -адреномиметиками (ОШ 1.52; 95 % ДИ 1.03-2.24 и ОШ 1.87; 95 % ДИ 1.11-3.15, соответственно) [92].

В 2015 году был проведен систематический обзор, в котором Shahzad N и его коллеги исследовали, насколько эффективно нифедипин и  $\beta_2$ -адреномиметики способны продлевать беременность на 48 часов. Результаты показали значительную разницу в их действенности: для нифедипина этот показатель составил от 71,7% до 83%, а для  $\beta_2$ -адреномиметиков – от 31,7% до 77,9%. С точки зрения авторов, различная эффективность конкретных ТЛП связана с применением различных параметров оценки эффективности в КИ [240].

В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании APOSTEL III сравнивалась эффективность и безопасность БМКК нифедипина и ингибитора окситоцина атозибана у женщин с угрозой преждевременных родов. Первичные критерии оценки эффективности включали перинатальную смертность, бронхолегочную дисплазию, сепсис, внутрижелудочковое кровоизлияние, перивентрикулярную лейкомаляцию и некротический энтероколит.

Результаты проведенного исследования не выявили различий в частоте НР со стороны матери в группе нифедипина и атозибана. Авторы также приходят к выводу, что у женщин с угрозой преждевременных родов терапия нифедипином

или атозибаном на протяжении двух суток приводит к аналогичным перинатальным исходам [198].

В другом проспективном когортном исследовании (N=1920), проведенном в Бельгии и Нидерландах, оценивались случаи возникновения НР со стороны матери после применения различных токолитиков при лечении спонтанных ПР в реальной клинической практике [173].

Серьезные НР отмечены в 1,7 %, и 0,9 % случаев при применении  $\beta_2$ -адреноков и нифедипина, соответственно. Вероятность риска по развитию НР после применения  $\beta_2$ -адреномиметиков, нифедипина и атозибана составила 3.8 (95% ДИ: 1.6–9.2), 1.7 (95% ДИ: 0.8–4.8), и 0.07 (95% ДИ: 0.01–0.4), соответственно [171].

При сравнении с атозибаном относительный риск нежелательных реакций на применение  $\beta_2$ -адреномиметиков и нифедипина был значительно более высоким 22.0 (95% ДИ: 3.6-138.0) и 12 (95% ДИ: 1.9-69), соответственно.

Авторы исследования отмечают значительную вариабельность частоты НР при применении токолитиков в различных клинических исследованиях [171].

Clouqueur E, с соавт. (2015) на основании литературных данных, включивших результаты экспериментальных исследований, ретроспективных и проспективных КИ различных токолитиков сообщает, что НР обнаружены у 2-6 % пациентов после применения нифедипина, из которых 0,9-1,9% являются тяжелыми (головная боль, артериальная гипотензия и покраснение лица) [49].

Некоторые исследователи отмечают, что такие нежелательные реакции (НР) как выраженное снижение артериального давления и дискомфорт за грудиной после курсового приема нифедипина, наблюдаются лишь у части пациенток, в то время как у других значимых побочных эффектов не выявляется [131; 202].

Согласно сведениям других исследователей, тяжелые НР при использовании нифедипина встречаются не более чем в 1% случаев, причем препарат не оказывает воздействия на уровень смертности новорожденных [75; 234]. В целом, блокаторы кальциевых каналов (БКК) обычно хорошо переносятся пациентами [53].

Наиболее распространенными нежелательными явлениями при применении нифедипина в терапевтическом диапазоне являются: преходящее покраснение

лица; головная боль, связанная с преходящей гипотензией, вызванная нагрузочными дозами ЛП, тошнота [67]. Менее распространенными побочными эффектами являются: сердцебиение, головокружение, боль в груди, заложенность носа, отеки и изжога, беспокойство и рвота [71; 150; 190; 242; 152].

В то же время, Ashraf В. (2019) приводит более низкие цифры НР - 7,97% случаев возникновения тахикардия при проведении токолиза нифедипином [63].

Результаты системного обзора, проведенного Khan К. и соавторами в 2010 году, охватившего 5607 пациенток с преэклампсией, указывают на разнообразие материнских и фетальных НР. Эти реакции различались в зависимости от общего суточного потребления нифедипина и методологии исследования. Особо отмечается, что вероятность возникновения НР была статистически значимо выше у женщин, получавших более 60 мг препарата в сутки (отношение шансов [ОШ] составило 3.78, 95% доверительный интервал [ДИ] от 1.27 до 11.2,  $p = 0.017$ ) [236].

Серьезные НР со стороны матери описаны большей частью в единичных сообщениях [48; 163; 221; 273; 274]. Тяжелая одышка отмечена у семи пациентов с многоплодной беременностью при токолизе нифедипином [144]. Кроме того, сообщается, что токолиз нифедипином может вызвать отек легких у матери [46]. Отек легких у матери, вызванный введением нифедипина, отмечался у пяти беременных женщин во время токолиза. Терапия была прекращена сразу после постановки диагноза, но двум пациентам потребовался перевод в отделение интенсивной терапии [150; 263].

В литературе имеется сообщение ученых из Бельгии, которые описали случай возникновения кардиогенного шока с отеком легких у женщины с преждевременными родами и нераспознанным стенозом митрального клапана при назначении нифедипина в качестве токолитика [69].

Как следует из приведенных выше сведений, НР со стороны матери при применении нифедипина в качестве токолитика хорошо известны, в основном носят умеренный характер, проходят самостоятельно при отмене препарата [91; 216; 232]. В немногочисленных исследованиях отмечается значительную

вариабельность частоты НР при применении токолитиков, в том числе и нифедипина [171].

## **1.2. Эффективность и безопасность применения нифедипина в качестве токолитического препарата для плода и новорожденного**

Ключевым аспектом для оценки результативности и безопасности использования нифедипина (и, разумеется, иных токолитических препаратов) с целью подавления родовой деятельности являются исследования, посвященные изучению его влияния на состояние плода.

Согласно сведениям, представленным различными исследователями, на данный момент не существует единой точки зрения относительно безопасности нифедипина для плода и/или новорожденного, когда препарат назначается беременным женщинам либо для купирования преждевременных родов, либо для лечения гипертензивных состояний во время беременности [167; 188; 234; 264].

Учитывая, что нифедипин, попадая в организм матери, в существенных объемах обнаруживается в кровотоке плода, всесторонний анализ данной темы, несомненно, подразумевает изучение фармакокинетических процессов препарата в системе "мать-плод-плацента".

Исследования Silberschmidt A.L. с коллегами (2008) показали, что уровень нифедипина в пуповине составлял 77% от его концентрации в плазме матери [2; 189].

Актуальная информация, касающаяся потенциальной токсичности нифедипина для человеческих эмбрионов, неоднозначна. Это связано с отсутствием стандартизированных подходов к проведению исследований и их недостаточной статистической мощностью [2; 68; 105; 167; 252].

Есть сведения, по результатам долгосрочного исследования с участием 94 новорожденных в течение 18 месяцев жизни об отсутствии тератогенного действия, заболеваемости, изменений в неврологическом статусе в детском возрасте после внутриутробного воздействия нифедипина [187; 242].

В эксперименте на беременных овцах продемонстрировано, что нифедипин уменьшает кровоток в матке и содержание кислорода у плода, сообщалось и о случаях смертельных исходов для плода у человека [88; 189; 260].

Установлено, что нифедипин оказывает существенное воздействие на гемодинамику у плода и плацентарное кровообращение [96; 176].

В то же время, исследования de Neus и соавт. (2009) продемонстрировали иную картину: в работе не было обнаружено никакого влияния нифедипина на двигательную активность плода, его сердечный ритм или кровоток. На основании этого авторы пришли к выводу, что препарат не оказывает прямого негативного эффекта на развитие плода [10; 89].

Впечатляют выводы общенационального проспективного когортного исследования EPIPAGE-2, проведенного французскими исследователями под руководством Cardoso GP и коллег в 2018 году. В центре внимания данного исследования стояла оценка взаимосвязи между применением нифедипина и никардипина, а также атозибана в качестве токолитической терапии у женщин с преждевременными родами и риском смертности и/или внутрижелудочковых кровоизлияний у рожденных преждевременно новорожденных [62].

В исследование EPIPAGE-2 были включены 1127 матерей, родивших преждевременно (срок гестации 24-31 недели). Из них 789 женщин (70%) получали токолитическую терапию. Среди женщин, получавших лечение, 39,8% принимали атозибан, а 15% использовали только блокаторы кальциевых каналов (БКК).

Полученные результаты исследования показали отсутствие статистически значимых различий в частоте смертности и/или внутрижелудочковых кровоизлияний у младенцев, чьи матери получали атозибан, по сравнению с младенцами из группы, где применялся нифедипин. При сопоставлении с нифедипином, отношение шансов (ОШ) для первого показателя составило 0.88 (95% доверительный интервал [ДИ], 0.70-1.10;  $p = 0.26$ ), а для второго — 0.86 (95% ДИ, 0.66-1.13;  $p = 0.29$ ).

Предварительные данные этого исследования предполагают, что применение токолитических средств может способствовать снижению смертности и

внутрижелудочковых кровоизлияний. Однако, авторы подчеркивают необходимость дальнейших более глубоких исследований для точной оценки перинатальных исходов при использовании нифедипина и атозибана в качестве токолитической терапии [2; 62].

Важно подчеркнуть, что представленные результаты применимы исключительно к использованию нифедипина в контексте краткосрочной токолитической терапии.

Это связано с тем, что исследование APOSTEL-II, проведенное в 11 перинатальных центрах Нидерландов (2008-2010 гг.) с участием беременных с угрозой преждевременных родов, не выявило статистически значимого улучшения перинатальных исходов при продолженном токолизе нифедипином в течение 10-12 дней по сравнению с группой плацебо, несмотря на двойной слепой рандомизированный дизайн [56; 199].

Токолитические средства не проявляют избирательного влияния на мышечную ткань матки и способны проникать через плацентарный барьер, оказываясь в организме плода. Это предполагает возможность их воздействия на различные органы и системы, а также изменения на молекулярном уровне, влияющие на формирование полноценного функционирования гематоэнцефалического барьера и развитие нейронных связей у плода или новорожденного.

### **1.3. Особенности клинической фармакологии нифедипина во время беременности: фармакодинамика, фармакокинетика и фармакогенетика**

В области перинатальной медицины, акушеры и неонатологи по-прежнему сталкиваются со сложностями при определении баланса между потенциальной пользой и возможным вредом от использования медикаментов у беременных с риском преждевременных родов. Токолитические средства не проявляют избирательного влияния на мышечную ткань матки и способны проникать через плацентарный барьер, оказываясь в организме плода [188].

Это предполагает возможность их воздействия на различные органы и системы, а также изменения на молекулярном уровне, влияющие на формирование полноценного функционирования гематоэнцефалического барьера и развитие нейронных связей у плода или новорожденного [155; 171; 230].

Для обеспечения безопасности фармакотерапии беременных женщин и благополучия развивающегося плода, клиницистам крайне важно разбираться в фармакокинетике назначаемых ЛС, в том числе в особенностях их метаболизма, который изменяется на разных сроках гестации. Нарушения в метаболизме ЛС у матери могут иметь значительные негативные последствия.

Основным процессом преобразования ЛС в организме человека является окисление, осуществляемое системой цитохрома P450 (CYP) [249]. Эта система играет ключевую роль в распределении ЛС, а последние исследования подтверждают изменения активности ферментов метаболизма ЛС во время беременности [231].

Конкретный изофермент, ответственный за метаболизм определенного ЛС, зависит от его химической структуры. Некоторые ЛС метаболизируются одним изоферментом, тогда как другие подвергаются более сложной биотрансформации с участием нескольких изоферментов.

Активность ферментов метаболизма обычно оценивают с помощью субстратов, измеряя концентрацию исходного вещества и его метаболитов в крови. Изоферменты CYP преобразуют ЛС в водорастворимые соединения, облегчая их выведение почками.

Беременность характеризуется разнонаправленными изменениями активности многих печеночных ферментов, участвующих в I и II фазах метаболизма ЛС. Эти изменения влияют на фармакокинетику ЛС, причем активность некоторых ферментов, таких как изофермент CYP3A4, повышена на протяжении всего срока беременности [208; 231].

Ключевыми цитохромами в метаболизме ксенобиотиков являются подсемейства CYP3A (CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP3A43). CYP3A4 и CYP3A5 составляют значительную долю (около 30%) всех цитохромов P450 в печени [118].

Исследования показали увеличение активности СYP3A во время беременности (на 35-38%), что подтверждается использованием декстрометорфана в качестве маркерного препарата. У беременных наблюдается повышенный (на 25-33%) клиренс нелфинавира, являющегося субстратом СYP3A4/5 [192; 209; 249; 251].

Мидазолам и дигоксин широко используются как "золотые стандарты" для оценки активности СYP3A и Р-гликопротеина. Исследования демонстрируют двукратное увеличение клиренса мидазолама в период беременности, что, вероятно, связано с возросшей активностью СYP3A в печени и/или кишечнике, а также с увеличением активности транспортера Р-гликопротеина, что подтвердилось при тестировании с дигоксином [205; 206].

Экспериментальные данные на клеточных культурах также подтверждают повышение активности СYP3A в период гестации [235]. Khatri R, et al (2021) приходят к выводу, что гормоны, связанные с беременностью (эстрадиол, эстриол, прогестерон и кортизол) по отдельности или вместе, усиливают метаболизм нифедипина в гепатоцитах человека, индуцируя экспрессию СYP3A4/5 [217].

Согласно данным Nebert MF et al (2013), усиление активности СYP3A4/5 и почечного клиренса транспортера ЛС гликопротеина Р на протяжении всего периода гестации может играть роль для выбора дозирования ЛС-субстратов, к которым относится и нифедипин [133].

В связи с тем, что нифедипин, как токолитик, применяется «off-label», его фармакокинетика у беременных подробно не изучалась.

Несколько исследований описывают фармакокинетические параметры при приеме капсул нифедипина с замедленным высвобождением или таблеток нифедипина длительного действия с замедленным высвобождением ГИТС (Осмо-Адалат®) у беременных женщин [53; 59; 104; 124; 239].

Ferguson JE II, et al (1989) отметили значительную вариабельность максимальной концентрации нифедипина (23,4 - 197,9 нг/мл) и периода полувыведения ( $T_{1/2}$ )— 49 - 137 мин у беременных при токолизе, а также колебания его концентрации в пуповине (1,8 - 29,5 нг/мл) [196].

В более позднем исследовании Papatsonis D., et al (2007) выявил более высокую равновесную концентрацию у 5 родильниц -  $67.4 \pm 28.4$  мкг/л через 4 ч после приема 40 мг нифедипина с немедленным высвобождением и 20 мг нифедипина с медленным высвобождением. У всех пациенток токолиз оказался успешным в течение 4 часов после начала лечения, не было отмечено никаких побочных гемодинамических эффектов [195].

В другом исследовании равновесная концентрация нифедипина составила  $33 \pm 25$  мкг/л через 12 ч после приема 60 мг в лекарственной форме ГИТС [143].

В работе Marin T.Z., et al (2007) в рамках перекрестного обсервационного исследования изучил концентрацию нифедипина в сыворотке крови у 24 беременных женщин с ПР на сроке 22-34 нед гестации, перенесших токолиз препаратом. Образцы крови отбирали через 12 ч после перорального применения 60 мг нифедипина в форме с непрерывным высвобождением (Адалат CR 60<sup>®</sup>).

Концентрация нифедипина колебалась в широком диапазоне от 6 до 101 нг/мл (17-292 нмоль/л). Не было отмечено корреляции между уровнями нифедипина и гестационным возрастом. Во время токолиза нифедипином 11 из 24 пациентов (45,8 %) имели умеренные побочные эффекты, в основном головную боль. НР не были связаны с дозой препарата [198].

В исследовании Silberschmidt AL, et al (2008) медиана равновесной концентрации нифедипина ГИТС с медленным высвобождением у беременных с угрозой преждевременных родов составила 16.8 мкг/л, при режиме дозирования 80 мг/сут. Авторы исследований отмечают, что эта концентрация ниже, чем в ранее проведенных исследованиях [189].

По данным исследования Silberschmidt AL, et al (2008) у беременных, получавших таблетки нифедипина ГИТС, равновесная концентрация составила  $38 \pm 8$  мкг/л и  $92 \pm 12$  мкг/л (при режиме дозирования - 60 мг/сут и 150 мг/сут, соответственно). Все побочные эффекты носили умеренный, преходящий характер, не требовали отмены токолиза, но чаще возникали при приеме капсул нифедипина, по сравнению с нифедипином ГИТС - 87.5% и 34.4%, соответственно,  $p < 0.05$ .

Головная боль была наиболее частой НР, причем частота её возникновения также варьировала в значительной степени в зависимости от лекарственной формы нифедипина – у 75% пациенток (капсулы) и у 18,8% пациентков (нифедипин ГИТС),  $p < 0.05$  [189].

Следует отметить значительную вариабельность дозы нифедипина (от 30 до 150 мг/сут) в исследовании Silberschmidt AL, et al (2008) и, соответственно, его стационарной концентрации (от 6.5 до 148.0 мкг/л). У двух женщин (60 мг/сут) концентрация препарата была ниже 10 мкг/л, в то время как у 3-х женщин с преждевременными родами она превышала 100 мкг/л (60 мг/сут:  $n = 1$ ; 150 мг/сут:  $n = 2$ ). Авторы исследования не выявили корреляции между НР у матери, неблагоприятными исходами у плода и высокой концентрацией нифедипина в плазме крови и в пуповине, соответственно. Дизайн исследования не предусматривал оценку эффективности токолиза.

В этом же году в исследовании Juon AM, et al (2008) описана равновесная концентрация нифедипина с медленным высвобождением -  $32 \pm 9$  мкг/л (60 мг/сут) [192]. У беременных женщин был продемонстрирован более короткий период полувыведения и больший объем распределения по сравнению с соответствующими параметрами (по данным литературы) у небеременных ( $T_{1/2}$  – 2-5 ч и 6-11 ч;  $V_d$  -  $6,2 \pm 1,9$  л / кг и 1,2–1,3 л / кг, соответственно) [213].

По мнению Quinney SK, обнаруженный в данном исследовании более короткий  $T_{1/2}$  у беременных можно объяснить повышенной активностью CYP3A4 в печени у матери во время беременности [227].

ter Laak MA, et al (2015) подчеркивает, что разница в  $T_{1/2}$  нифедипина между беременными и небеременными женщинами может быть клинически значима при установлении междозового интервала, и, поэтому, беременным женщинам необходима большая суточная доза нифедипина в лекарственной форме с медленным высвобождением по сравнению с небеременными. Эта разница в  $T_{1/2}$  нифедипина учитывается при установлении интервала дозирования нифедипина при токолизе (4 раза в день) и сравнима с дозой препарата, назначаемой небеременным женщинам с артериальной гипертензией (2 раза в день) [213].

Авторы исследования приходят к важному выводу, что необходимы дальнейшие исследования для установления корреляции между концентрацией нифедипина в плазме крови и токолитическим эффектом, и, при наличии таковой, оптимального его режима дозирования как токолитического препарата [164; 251].

Необходимо отметить, что в научных публикациях представлено множество схем применения нифедипина, разработанных в соответствии с международными рекомендациями по ведению преждевременных родов. Тем не менее, на сегодняшний день не определен наиболее эффективный способ его использования [59; 191; 195; 181].

Согласно данным, опубликованным в научной литературе, индивидуальные отличия в стабильных концентрациях нифедипина могут объясняться генетическими полиморфизмами [49; 94; 123; 193; 172; 239].

#### **1.4. Значение полиморфизма гена *CYP3A4/5* кодирующего изофермент *CYP3A4/5*, для эффективности и безопасности токолитической фармакотерапии нифедипином**

На сегодняшний день известно, что уникальная фармацевтическая реакция как матери, так и плода обусловлена спецификой работы системы биотрансформации и транспортёров медицинских препаратов внутри материнско-плацентарно-плодового образования. Эти характеристики, в свою очередь, зависят от множества причин, включая фармакогеномную характеристику индивида [20; 60; 259].

Преобразование нифедипина происходит в печени, катализируемое изоферментом *CYP3A4/5*. Генные последовательности, кодирующие эти изоферменты *CYP3A4/5*, проявляют активность как в печеночной ткани, так и в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Изофермент *CYP3A5* занимает доминирующее положение в экстрапеченочных тканях. Ген *CYP3A5*, расположенный на локусе 7q22.1, обладает высокой степенью полиморфизма; задокументировано 25 вариантов его изменчивости (аллели классифицируются от

\*1 до \*9). Функционально активный *CYP3A5* продуцируется при наличии аллеля *CYP3A51*. Статус наиболее часто встречающегося нефункционального варианта принадлежит *CYP3A53*. У индивидов с генотипом *CYP3A53/3* (вариант 6986A>G) функционирование гена *CYP3A5* подавлено [167; 169; 170; 239].

Наиболее распространенным и детально исследованным полиморфизмом является вариант \*3 гена *CYP3A5*, частота встречаемости которого отличается выраженной вариабельностью. В европеоидных популяциях данный аллель регистрируется с частотой от 0,82 до 0,95 [115].

Частота встречаемости *CYP3A5\*3* у жителей Америки, Европы, Восточной Азии и Южной Азии составляет 80%, 94%, 71% и 67%, соответственно [274]. Согласно исследованию, проведённому Серединой Т.А. в соавторстве (2012), частота полиморфного варианта гена *CYP3A5\*3* у представителей русской национальности не имеет статистически значимых отличий от таковой у европейцев. Этот показатель составляет 0,94, как указано в источнике [57].

В иных этнических группах распределение данного аллеля выглядит следующим образом: у афроамериканцев — 0,33; японцев — 0,85; китайцев — 0,65; мексиканцев — 0,75; в популяциях Юго-Восточной Азии (за исключением японской и китайской) — 0,67; у жителей Тихоокеанских островов — 0,65; среди индейцев юго-запада США — 0,4 [141].

Двумя другими детально охарактеризованными нефункциональными вариантами гена *CYP3A5* являются аллели \*6 и \*7. Вариант \*6 встречается преимущественно у лиц афроамериканского происхождения и крайне редко регистрируется в остальных этнических группах. Вариант \*7 выявляется с частотой около 8% в африканских популяциях и не обнаруживается у европейцев и азиатов [14].

Полиморфный вариант \*2, который рассматривается как частично функциональный, был выявлен с частотой 1% в выборке из 500 человек голландского происхождения и с частотой 0,3% среди 146 обследованных болгар [169].

У пациентов с генотипами  $*1/*1$  и  $*1/*3$  наблюдается экспрессия гена *CYP3A5*, вследствие чего метаболизм субстратов осуществляется быстрее по сравнению с носителями генотипов, при которых данный ген не экспрессируется (*CYP3A5\*3/\*3*), т.е. у носителей генотипа *CYP3A5\*3/\*3* метаболизм происходит медленней (медленные метаболизаторы), чем у носителей *CYP3A5\*1/\*1* («нормальные метаболизаторы») и *CYP3A5\*1/\*3* («промежуточные метаболизаторы»). Частота полиморфного варианта *CYP3A5\*3* широко варьирует в различных популяциях.

В литературе имеется значительное количество работ, посвященных изучению влияния носительства различных генотипов *CYP3A5* у здоровых и пациентов с артериальной гипертензией на эффективность и безопасность БМКК. У здоровых лиц с *CYP3A5\*3/\*3* AUC для фелодипина была выше, чем у лиц с *CYP3A5\*1/\*3* [253]. Аналогичным образом, фармакокинетическое исследование тилердипина гидрохлорида показало, что у лиц с генотипом *CYP3A5\*3/\*3*  $T_{1/2}$  был в 1,35 раза больше, чем у лиц с генотипом *CYP3A5\*1/\*1*. Кроме того,  $T_{1/2}$  у носителей *CYP3A5\*3* был в 1,32 раза больше по сравнению с группой дикого типа [100].

С точки зрения клинического результата эффективность амлодипина была значительно выше у пациентов с генотипом *CYP3A5 \*3/\*3*, чем у пациентов с другими генотипами *CYP3A5* ( $p < 0,05$ ). Кроме того, снижение диастолического артериального давления (ДАД) у пациентов с генотипом *CYP3A5 \*3/\*3* было более значимо, чем у пациентов с другими генотипами *CYP3A5* ( $p < 0,05$ ) [119]. Однако Bhatnagar et al. (2010) не обнаружили корреляции между генотипами *CYP3A5* и эффективностью амлодипина у афроамериканцев [62].

В последнее десятилетие предпринимались немногочисленные попытки изучения причин вариабельности токолитического ответа на нифедипин в зависимости от носительства различных генотипов *CYP3A5* у беременных с преждевременными родами [59; 193].

В 2012 году впервые Naas D.M. с соавт. представил результаты фармакокинетического исследования у 20 женщин с преждевременными родами,

которые получали токолитик нифедипин. Авторы отметили достоверные различия в площади под кривой (AUC) в зависимости от носительства функциональных аллелей гена *CYP3A5*. Средняя площадь под кривой нифедипина у беременных женщин составила  $86,1 \pm 61,1$  нг / мл / ч. Люди с повышенным уровнем экспрессии *CYP3A5* демонстрировали следующие показатели:  $139,5 \pm 97,3$  нг/мл/ч, в то время как у лиц с пониженной экспрессией *CYP3A5* этот показатель составлял  $68,3 \pm 31,8$  нг/мл/ч ( $p = 0,02$ ) [59].

Исследования, проведенные Naas D.M. и его коллегами в 2012 и 2013 годах, выявили весомые расхождения в концентрации нифедипина в плазме беременных женщин с риском преждевременных родов. Эти различия, зависящие от генотипа *CYP3A5*, достигали 30-70% при идентичном режиме дозирования [59; 193].

Одним из ключевых результатов работы стало обнаружение того, что у индивидов с высокой экспрессией *CYP3A5* (так называемых "быстрых" метаболизаторов) наблюдался сниженный уровень нифедипина в сыворотке крови. Этот факт коррелировал с менее выраженным уменьшением сокращений матки после применения нагрузочной дозы препарата ( $p = 0,04$ ) в состоянии равновесия, а также в первый час после введения исследуемой дозы нифедипина ( $p < 0,001$ ) [59; 243].

Изложенные выше данные определили направленность настоящего исследования, которое заключалось в анализе взаимосвязи между полиморфизмом гена *CYP3A5* и клинической эффективностью наряду с безопасностью токолитической терапии у пациенток русской национальности с угрозой прерывания беременности.

### **1.5. Значение полиморфизма гена *ABCB1*, кодирующего гликопротеин Р, для эффективности и безопасности токолитической фармакотерапии нифедипином**

Белок Р-гликопротеин, массивный трансмембранный гликопротеин, занимает центральное место среди наиболее тщательно исследованных членов

обширного семейства АТФ-связывающих кассетных транспортеров. В научном сообществе известно более 400 различных мембранных белков, отвечающих за транспорт веществ. Эти белки классифицируются на два главных семейства: транспортеры растворенных веществ (SLC) и протеины, связывающие АТФ (ABC-транспортеры) [66; 258].

Многие члены семейства ABC-транспортеров активно участвуют в процессах выведения определенных молекул за пределы клеток, преодолевая таким образом критически важные биологические барьеры, такие как гематоэнцефалический, гематоовариальный, гематотестикулярный и гематоплацентарный [74; 99; 162; 239; 231].

Существующие исследования подтверждают значимую физиологическую и защитную функцию ABC-транспортеров, особенно гликопротеина Р, в различных аспектах репродуктивной системы. Их роль проявляется на этапах формирования гамет, развития эмбриона, синтеза стероидов в яичниках, циклических трансформаций матки, имплантации, а также в процессе развития плода [64; 158].

Миометрий, однако, остается менее изученным с точки зрения экспрессии и функциональной активности ABC-транспортеров. Вместе с тем, учитывая доказанную ключевую роль данных транспортных белков в перемещении стероидных гормонов, цитокинов и хемокинов, имеющих определяющее значение для регуляции тонуса миометрия и контроля сократительной активности матки, последующие изыскания в данном направлении становятся особенно востребованными [65].

Обнаружение гликопротеина Р в эндометрии, с отмеченным повышением его экспрессии на поздних стадиях пролиферативной фазы, а также его высокая чувствительность к гормональным изменениям в течение менструального цикла, указывают на потенциальное вовлечение данного транспортера в регулирование и распределение ключевых субстратов. Эти субстраты, в свою очередь, играют важную роль в процессах имплантации и распознавания беременности организмом матери [65].

ABC-транспортёры, присутствующие в плаценте, избирательно контролируют накопление плодом разнообразных физиологических веществ, химических соединений и медикаментов, которые могут циркулировать в крови матери [59; 74; 142; 172; 100].

Некоторые исследования, преимущественно экспериментального характера, продемонстрировали, что плацентарная транспортная система играет критически важную роль в обеспечении адекватного развития плода на протяжении всей беременности [65; 92; 150; 117; 235].

Гликопротеин Р, относящийся к классу транспортных белков и кодируемый геном *ABCB1*, обнаруживается как на стороне материнского организма, так и на стороне плода в мембране синцитиотрофобласта плаценты. Его функционирование направлено на элиминацию ксенобиотиков и лекарственных средств из циркуляции плода в материнскую кровеносную систему, что обеспечивает защитную функцию по отношению к развивающемуся организму [75; 127; 142].

Известно, что гликопротеин Р способен транспортировать широкий спектр лекарственных препаратов, включая антиретровирусные, антидепрессанты, антибиотики, сахароснижающие, антигипертензивные средства и многие другие [49; 207].

Установлено, что нифедипин, который обсуждается в нашем литературном обзоре в качестве токолитического препарата при угрозе преждевременных родов, является субстратом гликопротеина Р и одновременно субстратом CYP 3A4/5 [246]. Следует также подчеркнуть, что синтетические глюкокортикоиды (например, дексаметазон), которые применяются при ПР для ускорения созревания лёгких плода, также являются субстратами гликопротеина Р [49]. Поэтому с теоретической точки зрения при проведении эффективной и безопасной фармакотерапии этими ЛС необходимо учитывать факторы, влияющие на экспрессию и функцию плацентарных транспортёров, возможно для изменения режима дозирования, однако практическая сторона этого вопроса на сегодняшний день у беременных остается не разработанной [165].

В экспрессии и функции плацентарных транспортеров, в том числе и гликопротеина Р, наблюдаются значительные изменения, зависящие от гестационного возраста. В первом триместре беременности наблюдается повышенная концентрация гликопротеина Р и мРНК гена *ABCB1* в ткани плаценты. По мере прогрессирования гестации эти показатели постепенно снижаются, достигая минимальных значений к моменту родов [51; 182; 245]. Данная динамика экспрессии гликопротеина Р свидетельствует о его существенной роли в обеспечении защитных функций плаценты, предотвращая проникновение в организм плода потенциально токсичных веществ. Особенно важна эта функция на ранних стадиях развития, в первом триместре, когда эмбрион и плод обладают повышенной восприимчивостью к действию тератогенных факторов. Экспрессия гликопротеина Р зависит от гестационного возраста и определяет концентрацию препарата как у матери, так и у плода во время беременности, что может влиять на эффективность ЛС-субстратов этого транспортера [246].

Научные работы посвящены исследованию множества факторов, оказывающих совместное или обособленное воздействие на экспрессию и функциональность ABC-транспортеров в различные сроки беременности. Сбои в экспрессии и функциональной активности плацентарных ABC-транспортеров, включая Р-гликопротеин, способны развиваться на фоне патологических состояний гестации, ассоциированных с гормональными нарушениями, локальной гипоксией либо инфекционно-воспалительными процессами. Эти нарушения, в свою очередь, способны негативно сказываться на состоянии здоровья формирующегося плода [49; 166; 104; 246]. Так, в обзоре Andrade C.V.V. et al, (2023) приходит к выводу, что изменения в экспрессии и функции ABC-транспортеров в плаценте, вызванные инфекционными агентами, могут не только изменить внутриутробное распределение важных субстратов этих транспортеров, таких как ЛС, токсины, гормоны, цитокины, хемокины и продукты метаболизма, но также повлиять на нормальный процесс плацентации и неблагоприятно сказаться на исходе беременности, здоровье матери и новорожденного [8; 141].

Заслуживает внимание экспериментальная работа Scott H et al (2022), в которой исследователи выявили, что преждевременные роды и инфекция, изменяют плацентарную экспрессию ABC-транспортёров и интерлейкина 6. Авторы выявили, что экспрессия *ABCB1* была повышена в недоношенных плацентах по сравнению с доношенными ( $p = 0.04$ ), при этом экспрессия гликопротеина P дополнительно повышалась при преждевременных родах с хориоамнионитом ( $P = 0.007$ ). Авторы приходят к выводу, что это может иметь последствия для плода при воздействии ксенобиотиков, которые могут присутствовать в кровообращении матери при беременности, осложненной преждевременными родами [216].

На сегодняшний день известно, что важным фактором, влияющим на активность гликопротеина P, является полиморфный вариант гена *ABCB1* [55; 120; 137]. В настоящее время идентифицировано свыше двадцати различных вариаций гена *ABCB1*.

Однако особое внимание исследователей привлечено к четырем полиморфным маркерам, которые характеризуются заменой одиночных нуклеотидов в ДНК, известных как однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) [16; 55; 70; 74; 85; 139]. Согласно результатам недавних работ, наибольшую клиническую значимость демонстрирует маркер C3435T, который заключается в замене цитозинового нуклеотида на тиминный в позиции 3435 нуклеотидной последовательности [97; 114; 116].

Клинические изыскания подтверждают, что генетические вариации транспортёров ABC способны оказывать влияние на общую эффективность фармакотерапии, а также играют роль как в развитии, так и в прогрессировании определенных патологий [120]. Впервые взаимосвязь между полиморфизмом и функциональной активностью транспортёра была продемонстрирована коллективом под руководством Hoffmeyer et al. Исследователи показали, что у носителей гомозиготного генотипа по аллелю 3435T регистрируется повышение равновесной концентрации дигоксина в плазме после однократного перорального приема препарата, что сопровождается снижением уровня P-гликопротеина [117].

Эксперименты, проведенные *in vitro*, показали, что у лиц с генотипом 3435ТТ отмечается пониженная экспрессия гена *ABCB1* в лейкоцитах CD56+ [96; 97], а также в тканях почек [236] и двенадцатиперстной кишки [18; 137].

В обзоре американских исследователей, опубликованном в 2009 г., в числе генов-кандидатов авторы выделяют две группы генов, связанных с риском преждевременных родов [50]:

- Гены, играющие роль в иммунном ответе на инфекции или воспаление;
- Гены, вовлеченные в образование и распад внеклеточного матрикса.

Полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) у 43568 женщин, проведенный позднее, позволил выявить четыре гена, достоверно ассоциированные с ПР [21]:

- *EBF1*, ответственный за транскрипционный фактор EBF1;
- *EEFSEC*, кодирующий факторов элонгации трансляции eEFSec;
- *AGTR2*, кодирующий рецептор ангиотензина II второго типа;
- *WNT4*, кодирующий белок, участвующий в регуляции развития организма по женскому типу.

В доступной научной литературе отсутствуют исследования, анализирующие связь полиморфизмов гена *ABCB1*, который детерминирует синтез Р-гликопротеина, с риском преждевременных родов у беременных женщин. Тем не менее, подобный анализ может существенно углубить понимание патогенеза преждевременных родов, что, в свою очередь, позволит разработать более действенные методы их профилактики и лечения [111; 188].

С нашей точки зрения, представляется перспективным изучение ассоциации носительства генетических вариантов *ABCB* транспортеров (гликопротеина Р) у беременных с угрозой ПР [65; 66; 166].

Существенное влияние на индивидуальные колебания уровня лекарственных средств (ЛС), являющихся субстратами гликопротеина Р, оказывают полиморфные вариации гена *ABCB1*. Среди них наиболее хорошо исследованы варианты С1236Т и С3435Т. Эти генетические особенности способствуют разнородности реакций на ЛС, проявляющейся в вариабельности их терапевтической эффективности и профиля безопасности, особенно в период беременности [121; 189].

Обзор доступных научных публикаций выявляет неоднозначность данных относительно воздействия полиморфизма гена *ABCB1* на результативность применения различных ЛС. Эта неоднозначность сохраняется даже при рассмотрении одного заболевания и одного препарата [233].

Результаты противоположного характера получены Nakamura и соавт. (2002), которые обнаружили, наоборот повышение экспрессия гена *ABCB1* у 13 здоровых японцев с генотипом *3435TT* [105].

Существуют научные работы, посвященные исследованию взаимосвязи между наличием полиморфного варианта *C3435T* и уровнем экспрессии гена *ABCB1* в тканях плаценты, однако полученные данные свидетельствуют о неоднозначности результатов [118; 139].

Так, в работе Hitzl с соавторами, опубликованной в 2004 году, выявлено значительное снижение экспрессии Р-гликопротеина в плацентарной ткани как со стороны матери, так и со стороны плода у носителей генотипов *3435TT* и *3435CT* по полиморфному локусу *C3435T* гена *ABCB1* в сравнении с обладателями гомозиготного генотипа по аллелю *3435C*. Более того, в плацентах от матерей, являющихся носителями полиморфных маркеров *G2677T* и *C3435T* гена *ABCB1*, было зафиксировано снижение уровня Р-гликопротеина в 2,3 раза [179].

Следовательно, полиморфный маркер *C3435T* гена *ABCB1* может влиять на модификацию экспрессии или функциональной активности гена. Это, в свою очередь, потенциально может оказывать воздействие на процессы выведения лекарственных средств, являющихся субстратами Р-гликопротеина, из различных органов, включая плаценту [131; 159; 218, 21].

В то же время, в научной литературе представлены результаты экспериментов, указывающие на взаимосвязь полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* с повышением активности гликопротеина Р в случае паклитаксела. Однако подобная ассоциация не была выявлена для саквинавира [75; 244].

Существующая в научном сообществе точка зрения сводится к тому, что степень влияния генетических вариаций *ABCB1* на экспрессию и функциональную активность гликопротеина Р до сих пор остается предметом дискуссий.

Неоднозначным остается и вопрос о наличии клинической значимости этих изменений.

Мы обнаружили единичные работы, посвященные изучению влияния полиморфизмов гена *ABCB1* на фармакокинетику и фармакодинамику БММК.

Влияние полиморфизма гена *ABCB1* на изменение фармакокинетического профиля амлодипина было продемонстрировано в исследовании, проведенном Zuo et al. Авторы обнаружили, что у пациентов с генотипом *3435TT ABCB1* пероральный клиренс амлодипина был в 1,50 раза выше, чем у пациентов с генотипом *3435CT ABCB1* или *3435CC* [275].

Клинические исследования на европеоидной расе показали, что пациенты с генотипом *3435TT* имели более высокий антигипертензивный эффект и самую низкую частоту побочных эффектов. Напротив, пациенты с генотипом *3435CC* имели низкий антигипертензивный эффект и высокую частоту побочных эффектов, преимущественно в виде отеков [108].

В недавно опубликованном литературном обзоре Atmaja SP et al (2023) изучали влияние полиморфизма генов *CYP3A5* и *ABCB1* на фармакокинетику и фармакодинамику (антигипертензивная эффективность) блокаторов медленных кальциевых каналов (амлодипин). Авторы подтвердили, что у лиц с генотипом *CYP3A5\*3/\*3* эффективность амлодипина была значительно выше, чем у лиц с другими генотипами *CYP3A5* [140; 261].

Анализ научной литературы не выявил исследований, посвященных изучению связи между полиморфными вариантами гена *ABCB1*, ответственного за синтез Р-гликопротеина, и риском преждевременных родов у беременных женщин, получающих токолитическую терапию.

Одновременное применение ингибиторов *CYP3A* может изменять плазменные концентрации нифедипина у матери, а также влиять на достижение стабильных уровней препарата. Тем не менее, влияние носительства полиморфных вариантов гена *ABCB1* на фармакодинамические эффекты, такие как подавление маточных сокращений и/или отсрочка родоразрешения, в упомянутых публикациях не рассматривалось [123; 124].

Следовательно, нифедипин признан одним из первоочередных препаратов, рекомендованных для терапии преждевременных родов.

Однако, значительная вариабельность фармакокинетики и токолитического действия нифедипина ограничивает его универсальную эффективность в случаях преждевременных родов.

Было установлено, что клиренс нифедипина в период беременности увеличивается как минимум вдвое по сравнению с показателями, зафиксированными у здоровых лиц, не являющихся беременными.

## 1.6. Резюме

Незначительное количество имеющихся научных работ указывает на существование различий в концентрации нифедипина в плазме крови у беременных женщин с риском преждевременного прерывания беременности. Эти различия связаны с вариациями в генотипах по полиморфным маркерам A6986G гена *CYP3A5* и гена *ABCB1*, который ответственен за синтез Р-гликопротеина.

Полученные результаты позволяют предположить, что эффективность и безопасность применения нифедипина в контексте лечения данной группы пациенток могут иметь вариабельность.

В свете отсутствия стандартизированного и наиболее действенного терапевтического подхода первой линии для профилактики преждевременных родов, особую значимость приобретает разработка и внедрение методик, нацеленных на оптимизацию токолитической терапии нифедипином. Такая оптимизация должна быть основана на персонализированном подходе, учитывающем фармакогенетические особенности каждой пациентки [2].

Для подтверждения выдвинутой гипотезы и последующего внедрения таких методик в клиническую практику Российской Федерации, представляется необходимым проведение фармакогенетических исследований среди беременных женщин с угрозой преждевременных родов в российской популяции. Целью подобных исследований станет разработка персонализированных рекомендаций по

применению нифедипина, блокатора "медленных" кальциевых каналов, в качестве токолитического средства.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на кафедре акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, в Клинике акушерства и гинекологии Сеченовского центра материнства и детства, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В рамках своей работы над намеченной целью, между 2018 и 2023 годами, исследователем было проведено проспективное клиническое исследование, спланированное по принципу «случай-контроль», а также четыре фармакогенетических исследования.

В проспективное исследование включено 96 беременных, которые наблюдались в клинике в течение беременности и родов с установленным диагнозом – угрожающие преждевременные роды (основная группа) [8].

Исследование включало в себя контрольную группу, состоящую из 87 женщин, находящихся в состоянии беременности, демонстрирующих хорошее состояние здоровья. Участницы данной группы благополучно родили в установленный срок. Все родившиеся дети были признаны условно здоровыми. Родоразрешение указанных беременных осуществлялось на базе Клиники акушерства и гинекологии Сеченовского центра материнства и детства.

### 2.1. Этические и регулирующие аспекты

Дизайн исследования и форма добровольного информированного согласия прошли экспертизу в локальном этическом комитете ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), по

результатам которой вынесено положительное заключение (Протокол № 05/21 от 10.03.2021).

До включения в исследование каждая пациентка получала детальные разъяснения о сути работы, целях предстоящих вмешательств, потенциальной пользе и возможных рисках. Женщин информировали о добровольном характере участия, а также о праве отказаться от него в любой момент без каких-либо последствий для качества лечения и взаимоотношений с лечащим врачом. В случае получения разрешения от участника, диссертант давал детальные пояснения по всем поставленным вопросам. Оформление документа о добровольном информированном согласии было обязательным условием перед началом любых манипуляций, предписанных протоколом научного исследования.

## **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  $\leq 42$  лет;
- подписанное и датированное информированное согласие пациентки на участие в исследовании;
- европеоидный тип пациентки;
- одноплодная беременность;
- срок беременности от 240 – 336 недель;
- наличие регулярных схваток в сроке;
- укорочение длины шейки матки  $\leq 2,5$  см по данным ультразвукового исследования (цервикометрия) и/или динамические изменения шейки матки (укорочение и сглаживание по данным влагалищного исследования), открытие маточного зева менее 3 см;
- токолитическая терапия блокатором медленных кальциевых каналов нифедипином.

*Критерии невключения:*

- многоплодная беременность;
- беременность после вспомогательных репродуктивных технологий;
- преждевременный разрыв плодных оболочек;
- пороки развития матки;
- пороки развития плода, несовместимые с жизнью;
- хориоамнионит;
- отслойка нормально или низко расположенной плаценты (опасность развития матки Кювелера);
- острое инфекционное заболевание или обострение хронической инфекции с подъемом температуры выше 37,5 °С;
- состояния, когда пролонгирование беременности нецелесообразно (эклампсия, преэклампсия, тяжелая экстрагенитальная патология матери);
- снижение артериального давления (систолическое артериальное давление ниже 100 мм рт ст.);
- повышенная чувствительность к нифедипину, другим производным 1,4-дигидропиридина или к любому другому компоненту препарата;
- выявленные противопоказания к назначению нифедипина.

*Критерии исключения:*

- Отозванное информированное согласие пациентки, выразившей желание выйти из исследования.
- Несоответствие установленным критериям включения или исключения.
- Существенные нарушения протокола исследования, включая недостаточную комплаентность (<80%), пропуск запланированных визитов или несоблюдение назначенного лечения.
- Обоснованное мнение исследователя о том, что дальнейшее участие в исследовании может представлять риск для здоровья пациентки.
- Утрата связи с пациенткой.

Диагностика угрожающих преждевременных родов проводилась с учетом клинических, лабораторных и инструментальных показателей. Диагностические подходы соответствовали положениям национальных и международных клинических рекомендаций, а также протоколам ведущих мировых профессиональных ассоциаций акушеров-гинекологов [13; 273].

Оценка риска наступления преждевременных родов у всех участниц проводилась на основе результатов ультразвуковой цервикометрии. Дополнительно осуществлялся качественный анализ фосфорилированного протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (ПСИФР-1), присутствующего в цервикальном отделяемом.

Определение предполагаемых сроков наступления преждевременных родов основывалось на критериях, разработанных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), Американской академией акушеров и гинекологов (ACOG), а также на соответствующих национальных клинических рекомендациях [13; 216; 274].

### **2.3. Проведение исследования**

Динамическое наблюдение беременных с верифицированным диагнозом УПР осуществляли в соответствии с графиком проведения КИ (Таблица 2.1).

Данные мероприятия осуществлялись согласно предписаниям Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1130н от 20 октября 2020 года. В случае возникновения клинической необходимости, подтверждённой соответствующими показаниями, беременным женщинам, участвующим в исследовании, было рекомендовано прохождение дополнительных визуализирующих и лабораторных исследований.

### **2.4. Лечение**

Для беременных женщин с диагностированной УПР, участвующих в данном исследовании, было назначено медикаментозное лечение препаратом

Кордафлекс® (международное непатентованное наименование: Нифедипин) в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, дозировкой 10 мг.

Таблица 2.1 – График проведения диагностических манипуляций [21; 29; 38; 42]

Мероприятия, проводимые на визитах	Визит 1	Визит 2
	II триместр 24 <sup>0</sup> – 28 неделя	III триместр 29–33 <sup>6</sup> неделя
Получение письменного информированного согласия	X	
Критерии включения/невключения	X	X
Сбор исходной информации: жалобы, демографические данные, гинекологический, акушерский анамнез и др.	X	
Регистрация сопутствующей фармакотерапии	X	X
Оценка показателей жизненно важных функций: температура тела, АД, ЧСС, ЧД	X	X
Физикальное исследование*	X	X
ЭКГ*	X	X
Status genitalis	X	X
Акушерский осмотр	X	X
Аускультация плода, определение частоты, продолжительности и интенсивности маточных сокращений	X	X
Клинический анализ крови	X	X
Биохимический крови	X	X
Общий анализ мочи	X	X
<b>Генетическое тестирование*</b>		
Мать	X	
Биохимический скрининг (РАРР-А, альфа-фетопротеин, хорионический гонадотропин, свободный эстриол)	X	
Анализ фосфорилированного протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (ПСИФР-1) в цервикальном содержимом	X	X
УЗИ плода, доплерография сосудов плаценты и плода скрининг*	X	X
Трансвагинальная ультразвуковая цервикометрия	X	X
Консультация генетика*		X
Оценка эффективности, безопасности и переносимости терапии нифедипином	X	X
Анализ способов родоразрешения и оценка перинатальных исходов		X
Кардиотокография*		X

Примечание: объем и сроки процедур определялись врачом-исследователем.

АД – артериальное давление; ЧД – частота дыхания; ЧСС – частота сердечных сокращений; УЗИ – ультразвуковое исследование; ЭКГ – электрокардиография; РАРР-А – ассоциированный с беременностью протеин плазмы А

Выбор данного препарата и схема его применения соответствовали положениям ранее действовавшего Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

Поскольку в России нифедипин не зарегистрирован в качестве токолитического ЛС и используется *off-label*, перед его назначением получали заключение врачебной комиссии и письменное информированное согласие пациентки на его использование.

В соответствии с клиническими рекомендациями острый токолиз нифедипином проводили не более 48 часов [13]. Пролонгирование беременности менее 48 часов на фоне токолиза нифедипином расценивали как неэффективное лечение.

Если схватки прекращались и роды не наступили, продолжали прием препарата до конца 37-й нед беременности (поддерживающий токолиз), дозу нифедипина подбирали индивидуально 5 – 30 мг/сут.

Эффективность токолиза оценивали по времени пролонгирования беременности. Поддерживающий токолиз считали эффективным при сроке родов  $\geq 36$  (6) нед, неэффективным – при сроке родов  $\leq 33$ (6) и  $\leq 36$ (6) недель.

В ходе токолитической терапии проводилось тщательное наблюдение за клиническими показателями сократительной активности матки. Начиная с 32-й акушерской недели беременности, осуществлялся мониторинг с помощью кардиотокографии. Дополнительно отслеживались результаты динамического ультразвукового измерения длины шейки матки (цервикометрии), а также фиксировалось появление и интенсивность нежелательных реакций, требовавших коррекции дозировки нифедипина.

Всем пациенткам, поступавшим на стационарное лечение, в обязательном порядке назначались глюкокортикоиды с целью антенатальной профилактики развития респираторного дистресс-синдрома у новорожденных, в соответствии с установленными клиническими рекомендациями [13; 113; 221].

Оценка безопасности проводимой терапии нифедипином предусматривала непрерывный мониторинг и регистрацию всех выявленных нежелательных реакций на протяжении всего периода наблюдения. Ключевыми критериями безопасности терапии являлось отсутствие нежелательных реакций, непосредственно связанных с исследуемым препаратом, что оценивалось с использованием шкалы ВОЗ для определения причинно-следственной связи. Для более точного определения степени связи между возникновением нежелательных реакций и приемом нифедипина применялась шкала Наранжо (Таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Шкала Наранжо: Оценка вероятности связи между лекарственным средством и нежелательной реакцией

	<i>Вопросы</i>	<i>Да</i>	<i>Нет</i>	<i>Неизвестно</i>
1.	Были ли ранее достоверные сообщения об этой НР?	+1	0	0
2.	НР возникла после введения (приема) подозреваемого лекарства?	+2	-1	0
3.	Улучшилось ли состояние больного (проявления НР) после прекращения приема препарата или после введения специфического антидота?	+1	0	0
4.	Возобновилась ли НР после повторного введения препарата?	+2	-1	0
5.	Есть ли еще причины (кроме подозреваемого лекарства), которые могли вызвать НР?	-1	+2	0
6.	Было ли лекарство обнаружено в крови (или в других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические?	+1	0	0
7.	Была ли НР более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелой после ее уменьшения?	+1	0	0
8.	Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное лекарство при прежних его приемах?	+1	0	0
9.	Была ли НР подтверждена объективно?	+1	0	0
10.	Отмечалось ли повторение НР после назначения плацебо?	-1	+1	0

Степень достоверности причинно-следственной связи между назначением препарата и развитием НР определялась по шкале Наранжо, интерпретация результатов которой производилась следующим образом:

- 9 баллов и более соответствовали «Определенной» связи;
- от 5 до 8 баллов — «Вероятной» связи;
- 1–4 балла — «Возможной» связи;
- 0 баллов и менее — «Сомнительной» связи.

Для последующего этапа исследования отбирались только случаи, классифицированные как «определенная», «вероятная» и «возможная», тогда как «сомнительная» связь исключалась из анализа [3; 4; 21; 29; 38; 42].

## **2.5. Методы исследования**

Для решения поставленной цели и задач применялись общеклинические, лабораторно-инструментальные, специальные (УЗИ, доплерометрия, кардиотокография (КТГ), молекулярно-генетические и др.) методы исследования.

Участницам исследования, как основной, так и контрольной группам, назначались различные наборы общих клинических, лабораторных и инструментальных диагностических процедур, а также лечебные мероприятия. Эти мероприятия проводились в соответствии с действующим приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 572н. В ходе исследования применялись общепринятые методики проведения диагностических и лечебных процедур.

### **2.5.1. Общеклинические методы исследования**

Комплексная оценка состояния пациенток включала тщательный опрос с целью выявления симптомов, характерных для УПР. В ходе сбора анамнеза акушерско-гинекологической направленности мы анализировали информацию о количестве родов, их исходах, а также детально изучали историю предыдущих беременностей, анамнез прерывания беременности (включая медикаментозные и хирургические аборты, а также поздние самопроизвольные выкидыши), случаи преждевременного родоразрешения, наличие гинекологических заболеваний и перенесенные хирургические вмешательства, в том числе затрагивающие репродуктивные органы.

Физикальное обследование предусматривало комплексный общий осмотр с детальной оценкой состояния и функционирования дыхательной,

кардиоваскулярной, пищеварительной, гепатобилиарной, мочевыделительной и нервной систем организма [9; 12; 21; 29].

Внешнее акушерское исследование было направлено на определение положения, предлежания и позиции плода, оценку его двигательной активности, измерение частоты сердечных сокращений и тонуса миометрия. Также проводился мониторинг продолжительности и интенсивности маточных сокращений для мониторинга состояния плода и своевременного выявления признаков начала родовой деятельности.

Интравагинальное исследование с оценкой состояния родовых путей и степени готовности шейки матки к родам, проводилось исключительно после исключения патологий, таких как предлежание плаценты или преждевременное излитие околоплодных вод/разрыв плодных оболочек, что подтверждалось данными ультразвуковой диагностики. При гинекологическом осмотре оценивались характер и объем кровянистых выделений, а также состояние шейки матки [2; 7; 8; 21; 29; 38; 42].

### **Методы исследования новорожденных**

Наблюдение за беременностью и родоразрешение проводилось в соответствии с действующими нормативными документами Минздрава России (Приказ Минздрава России от 10.05.2017 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи») и («Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»: приказ Министерства здравоохранения от 01.11.2012 №572н с изменениями от 21.02.2020) [21; 28; 29; 32].

Оценка состояния новорожденных в раннем неонатальном периоде проведена у 96 младенцев основной группы и 87 детей контрольной группы. Состояние оценивалось по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни. У недоношенных младенцев степень тяжести респираторного дистресс-синдрома определяли по шкале Сильвермана – Андерсен, на основании чего в дальнейшем

назначалась терапия в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [21; 29; 110].

Комплексная медицинская помощь детям с проблемами, связанными с преждевременными родами, включала лабораторные исследования (клинический и биохимический анализ крови, газовый состав крови), инструментальные методы диагностики (нейросонография, эхокардиография, УЗИ органов брюшной полости, рентгенография органов грудной клетки и др.) [28; 41]. Все новорожденные были осмотрены неонатологом сразу после рождения. У недоношенных детей проводилась оценка морфометрических показателей с использованием центильных таблиц Фентон, дифференцированных по полу [113].

В случаях, когда для новорожденных существовали медицинские показания, проводилось обследование узкими специалистами, включая невролога, окулиста, кардиолога, хирурга и генетика. Оценка вероятности внутриутробной инфекции основывалась на комплексном анализе клинических признаков, результатов лабораторных анализов и инструментальных исследований, проведенных в течение первых трех суток жизни. Дополнительную информацию предоставляло патоморфологическое исследование последа. Для выявления инфекционного агента осуществлялись посевы материала, полученного из конъюнктивы глаз, ротоглотки и с кожных покровов новорожденных, с целью его последующей бактериологической идентификации.

Для оценки степени гипотрофии у новорожденных использовался массоростовой коэффициент — индекс Пондерала (Ponderal Index, PI). Данный антропометрический показатель рассчитывается как отношение массы тела ребенка к кубу его длины.

$$PI = \frac{M}{L^3} \times 100,$$

где  $M$  – масса, г,

$L$  – длина тела, см.

Референсные значения индекса Пондерала находятся в интервале от 2,2 до 3,0, что соответствует коридору 3–97-го перцентилей. Снижение показателя менее

2,0 в сроке гестации 29–37 недель, а также менее 2,25 после 37 недель указывает на недостаточную массу плода относительно его длины, что может свидетельствовать об асимметричном характере задержки роста. Следует отметить тенденцию к возрастанию данного индекса по мере увеличения срока беременности. Таким образом, применение пороговых значений (менее 2,0 в 29–37 недель и менее 2,25 после 37 недель) позволяет рассматривать индекс Пондерала в качестве информативного маркера задержки внутриутробного развития плода.

### 2.5.2. Лабораторные методы

Объем проводимых лабораторных методов исследования определялся действующими нормативными документами. Всем женщинам, как основной, так и контрольной группы, был проведен стандартный набор диагностических процедур [13; 21; 28; 29].

Обследование системы гемостаза детализировалось путем определения ряда ключевых параметров. Были измерены протромбиновый индекс, активированное частичное тромбопластиновое время, уровень фибриногена, D-димера и тромбоэластограмма.

Во время гормонального обследования, проводимого во втором триместре гестации, были проанализированы уровни в крови матери следующих показателей: гормоны щитовидной железы, хорионический гонадотропин человека, неконъюгированный эстриол и альфа-фетопротеин [13; 21; 28; 29].

### 2.5.3. Молекулярно-биологические методы

Для определения наличия инфекционно-воспалительных заболеваний в нижних отделах женской репродуктивной системы была проведена аналитическая оценка эпителиальных клеток, полученных из цервикального канала. Исследовались образцы на присутствие ДНК возбудителей, таких как *Chlamidia trachomatis*, *Ureaplasma urealiticum*, *Mycoplasma hominis*, вируса простого герпеса

II типа и цитомегаловируса. Для детекции использовался метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением диагностических наборов, произведенных российскими компаниями «Литех» и «ДНК-Технология» [13; 21; 29]. Проводилось исследование биологического материала на наличие ДНК следующих возбудителей: *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Herpes simplex virus-2* и *Cytomegalovirus*.

Для получения исчерпывающей картины состояния микрофлоры были проведены расширенные микробиологические исследования. Данные исследования предусматривали оценку состава микробиоценоза влагалища через микроскопическое исследование мазка по Граму. Помимо этого, был осуществлен углубленный анализ микробного состава цервикального канала. Для этого применялись методики культивирования микроорганизмов в различных условиях: микроаэрофильных, анаэробных, аэробных. Для интранатальной профилактики септических осложнений у новорождённого в случае развития ПР проводили бактериологическое исследование вагинального отделяемого и ректального отделяемого на стрептококк группы В (*S. agalactiae*) методом ПЦР. Для определения вероятности наступления ПР в ближайшие 7 - 14 дней дифференцированно определяли биомаркеры: интерлейкин-6 (ИЛ-6) в вагинальном секрете; фосфорилированную форму протеина-1 связанного инсулиноподобного фактора роста (ПСИФР-1) в цервикальной слизи; плацентарный альфа-микроглобулин-1 (ПАМГ-1) в цервикальной слизи [13].

#### 2.5.4. Иммунологические методы

Выявление специфических иммуноглобулинов классов G и M к *Herpes simplex* и *Cytomegalovirus* выполнялось методом иммуноферментного анализа (ИФА). Количественное определение результатов иммуноферментного анализа (ИФА) осуществлялось посредством использования фотометра "Мультискан". Процесс измерения оптической плотности в анализируемых образцах проводился при длине волны 492 нанометра. Данная процедура позволила определить титр антител.

### 2.5.5. Функциональные методы исследования

Функциональные методы исследования включали динамическую пренатальную ультразвуковую диагностику, трансвагинальную ультразвуковую цервикометрию, доплерометрию в системе «пуповина-плод-плацента», КТГ.

**Сонографическое исследование.** Каждой беременной женщине проводилось ультразвуковое обследование при госпитализации в клинику в период с 22 по 34 неделю беременности, а также в дальнейшем по показаниям. Диагностика осуществлялась с использованием оборудования производства General Electric Ultrasound (Южная Корея) и General Electric Healthcare Austria GmbH & Co KG (Австрия) с применением технологии реального времени. Оценка степени зрелости плацентарной ткани проводилась согласно классификации, включающей градации от 0 до III.

Ультразвуковой метод применялся для диагностики врожденных пороков развития плода в рамках двухуровневой системы пренатального скрининга, проводимого в сроки 22–24 недели и 32–34 недели беременности. При выявлении отклонений в УЗ-показателях на первом этапе в женских консультациях пациентки направлялись на повторное исследование в Клинику акушерства и гинекологии Сеченовского центра материнства и детства, где осуществлялось подтверждение либо исключение диагноза ВПР.

Трансвагинальная ультразвуковая цервикометрия. Для прогнозирования, диагностики и принятия решений относительно ведения пациенток с симптомами УПР проводилась трансвагинальная ультразвуковая цервикометрия. Исследование проводилось в консультативно-диагностическом отделении Сеченовского центра материнства и детства в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава РФ [14; 21; 22; 33; 148].

Для обеспечения единообразия и улучшения результатов ультразвукового измерения длины шейки матки был разработан и внедрен следующий протокол. Перед началом процедуры пациентке рекомендовалось опорожнить мочевой пузырь, чтобы избежать ошибочного завышения показателей длины шейки матки,

которое может возникнуть при его переполнении. Исследование проводилось методом трансвагинального ультразвука при положении пациентки на спине. Специализированный датчик вводился во влагалище и размещался в области переднего свода. Для минимизации погрешности, связанной с укорочением измеряемой структуры, было уделено особое внимание ограничению давления датчика на шейку матки, так как чрезмерное компрессионное воздействие могло привести к искажению результатов в сторону уменьшения истинной длины. Измерению подлежала протяженность сомкнутой внутренней части цервикального канала по его центральной оси, соединяющей внутренний и наружный зевы. Общее время проведения исследования составляло от трех до пяти минут, в течение которого было выполнено минимум три последующих измерения. Конечным результатом считалось минимальное значение из всех проведенных измерений [2; 21; 29].

**Допплерометрическое исследование.** Для определения кровотока при помощи доплерометрии применялись ультразвуковые аппараты производства General Electric Ultrasound (Корея) и GE Healthcare Austria GmbH (Австрия). Исследования проводились с использованием трансабдоминальных датчиков на частотах 3,5 и 5,0 МГц в режиме импульсно-волнового доплера. Основной целью являлся анализ гемодинамических параметров в системе мать-плацента-плод.

Замер венозного кровотока в пуповине производился у места ее крепления к передней части брюшной стенки плода. Регистрация доплеровских спектрограмм кровотока (КСК) в дугообразных артериях матки осуществлялась путем поперечного сканирования нижнего маточного сегмента, в области между внешней и средней третью миометрия. Оценка кровотока в средней мозговой артерии плода проводилась при горизонтальном сканировании головки, визуализируя ножки мозга и зрительный перекрест [9; 21; 29].

В ходе анализа КСК рассчитывалось систоло-диастолическое отношение (СДО) для определения соотношения максимальной систолической и конечной диастолической скоростей. При отсутствии или отрицательном диастолическом компоненте кровотока применялся индекс резистентности. Комплексная оценка

нарушений гемодинамики в артериальной системе маточно-плацентарного и фетоплацентарного контуров включала расчет плацентарного коэффициента. Отклонением от установленных норм считалось увеличение показателей СДО в маточных артериях и пуповинной вене свыше двух стандартных отклонений от возрастной нормы. Для средней мозговой артерии плода нормальным значением СДО считалось значение, превышающее 4,4 [7; 8; 21; 29].

**Аntenатальная кардиотокография.** С тридцатой недели гестации для мониторинга благополучия плода в третьем триместре беременности применялась антенатальная кардиотокография. Для проведения данного исследования использовались аппараты «Avalon FM 20» производства Германии и многофункциональный монитор «Феталгарт-2000». Продолжительность каждого сеанса исследования составляла один час. Во время процедуры беременная занимала положение на боку, а запись велась со скоростью движения регистрирующей ленты — 1 см в минуту. Анализировались следующие показатели: вариабельность базовой частоты сердечных сокращений плода, амплитуда и частота акцелераций, а также наличие и характер децелераций [12; 21; 29; 38].

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

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

У всех беременных, включенных в фармакогенетические исследования, предварительно было получено информированное согласие на проведение у них молекулярно-генетического исследования.

С целью проведения генетических исследований, кровь из вены, в объеме пяти миллилитров, была отобрана у всех субъектов проспективного клинического исследования. Это включало как пациенток, входящих в экспериментальную группу, так и тех, кто находился в контрольной группе. Далее, собранный биологический образец помещался в специальные пробирки. Эти пробирки содержали сухой антикоагулянт – этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА). После плотного закрытия пробирок, их содержимое интенсивно перемешивалось.

Целью данного перемешивания являлось предотвращение формирования кровяных сгустков. Пробирки с промаркированными образцами затем отправлялись на хранение в морозильную камеру. Температурный режим хранения был установлен в диапазоне от минус десяти до минус двадцати градусов Цельсия. Образцы хранились в таких условиях до начала проведения генетического анализа [8; 9; 21; 29].

В соответствии с Международной декларацией о генетических данных человека, образцы крови поступали в лабораторию в обезличенном виде с маркировкой в виде буквенно-цифрового кода, что позволило исключить их идентификацию с конкретной пациенткой персоналом лаборатории. После проведения генетического анализа, оставшаяся в пробирке кровь и образец ДНК были уничтожены путем автоклавирования при температуре 134° с давлением стерилизации 2.1. Бар.

Нами было проведено генотипирование по выявлению полиморфных вариантов rs776746 (6986A>G) гена *CYP3A5* и rs1045642 (3435C>T), rs2032582 (2677G>T/A), rs1128503 (1236C>T) гена *ABCB1* у всех пациенток основной и контрольной группы.

#### **Материалы и реактивы:**

- Ламинарный бокс «Ламинар-С»-1,2»: Российского производства компании «Ламинарные системы», обеспечивающий стерильные условия работы.
- Термостат «ТЕРМО 24-15»: Российского производства «Биоком», предназначенный для инкубации микропробирок типа «Эппендорф»
- Микроцентрифуга «MiniSpin»: Производства немецкой фирмы «Eppendorf», используемая для центрифугирования микропробирок типа «Эппендорф».
- Центрифуга-вортекс FV-2400 «Микроспин»: изготовлена литовской фирмой «Биосан», совмещающая функции центрифуги и вортекса.
- Автоматические дозаторы переменного объема: Наборы от немецкой фирмы «Eppendorf», обеспечивающие точное дозирование жидкостей.

- ДНК-амплификатор C1000 Touch с оптическим модулем CFX96: Американского производства «Bio-Rad», высокотехнологичное устройство для проведения полимеразной цепной реакции в реальном времени.
- Морозильник MDF-U333: Японского производства «Sanuo»
- Медицинский холодильник
- Расходные материалы: перчатки одноразовые медицинские нитриловые, неопудренные, гипоаллергенные перчатки Archdale NitriMAX.
- Одноразовые наконечники для пипеток Sartorius BIONIT (Биохит) SafetySpace объемом 0,1-10 мкл, стерильные, с фильтром, в штативе (10x96 шт.).
- Одноразовые наконечники до 20 мкл с аэрозольным барьером от американской фирмы «Axugen».
- Одноразовые наконечники до 200 мкл с аэрозольным барьером от американской фирмы «Axugen».
- Одноразовые наконечники до 1000 мкл с аэрозольным барьером от американской фирмы «Axugen».
- Микропробирки объемом 1,5 мл от немецкой фирмы «Eppendorf»; объемом 200 мкл от китайской фирмы «GenFollower».
- Вакуумная пробирка с антикоагулянтом ЭДТА К2 и К3 (сиреневая / фиолетовая крышка).
- Комплект «ДНК-сорб-В» AmpliSens® от ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия, для выделения геномной ДНК из цельной венозной крови.
- Наборы «SNP-Скрин» от научно-производственной компании «Синтол» для дискриминации аллелей полиморфизмов.
- Набор «SNP-Скрин», кат № NP-481-100 для определения полиморфизма rs1128503 C1236T гена *ABCB1*.
- Набор «SNP-Скрин», кат № NP-497-100 для определения полиморфизма rs2032582 G2677T гена *ABCB1*.

- Набор «SNP-Скрин», кат № NP-447-100 для определения полиморфизма rs1128503 C3435T гена *ABCB1*.
- Набор «SNP-Скрин», кат № NP-467-100 для определения полиморфизма rs776746 A6986G гена *CYP3A5* [12; 21; 29].

Для анализа полиморфизмов методом ПЦР в реальном времени применялись специальные праймеры. Детекция аллелей осуществлялась с помощью двух зондов, специфичных к каждому аллелю, что позволяло одновременно отслеживать продукты реакции в двух флуоресцентных каналах (FAM и HEX). Такая система обеспечивала однозначное определение наличия каждого из интересующих аллелей.

**Процедура выделения геномной ДНК.** Процедура начиналась с добавления 100 мкл крови в пробирки, содержащие лизирующий раствор. Образцы перемешивали на вортексе и инкубировали при температуре 65°C на протяжении 5 минут. Производилось центрифугирование 5000 об/мин на протяжении 15 секунд. После этого в каждую пробирку вносили по 25 мкл ресуспендированного универсального сорбента вносили в каждую пробирку. Содержимое перемешивали на вортексе, инкубировали 2 минуты, повторно перемешивали и оставляли еще на 5 минут. Осаждение сорбента достигалось центрифугированием при 5000 об/мин в течение 30 секунд. Надосадочную жидкость удаляли, а к осадку добавляли 300 мкл отмывочного раствора. Образцы вновь перемешивали на вортексе до равномерного ресуспендирования сорбента. После повторного центрифугирования (5000 об/мин, 30 секунд) супернатант сливали, и в пробирки добавляли 500 мкл промывочного раствора Смеси вновь тщательно ресуспендировали [7; 21; 29]. Следующие этапы включали центрифугирование (10000 об/мин, 30 секунд) и повторное добавление 500 мкл промывочного раствора 2 с последующим ресуспендированием. Полученные осадки сорбента центрифугировали (10000 об/мин, 30 секунд). Затем супернатант удаляли, а пробирки помещали в термостат при 65°C на 10 минут для высушивания сорбента. Для элюции ДНК добавляли по 60 мкл TE-буфера. Пробирки инкубировали при 65°C в течение 5 минут с периодическим встряхиванием. После центрифугирования (12000 об/мин, 1 минута) супернатант,

содержащий очищенную ДНК, переносили в новые пробирки и добавляли 50 мкл деионизированной воды.

Выделенные препараты ДНК хранились в морозильной камере при  $-20^{\circ}\text{C}$ . Для последующего проведения ПЦР использовали 5 мкл полученной ДНК.

**Аmplификация ДНК.** Наборы реагентов «SNP-Скрин» для определения соответствующих полиморфизмов размораживали при комнатной температуре в течение 1 часа, содержимое пробирок тщательно перемешивали на вортексе или путем многократного переворачивания пробирок с перемещением пузырька воздуха (не менее 10 раз).

В пробирку для амплификации добавляли по 10 мкл реакционной смеси и соответствующий объем разбавителя, а также 0,5 мкл Taq-полимеразы на каждую пробу. Затем 20 мкл приготовленного раствора помещали в 200 мкл пробирки, после чего вносили по 5 мкл образцов для анализа. Вместо анализируемых образцов в четыре отдельные пробирки добавляли по 5 мкл контрольных материалов из набора: один отрицательный контроль и три положительных контроля, соответствующих каждому генотипу. Анализ аллель-дискриминационного графика показал, что точки формировали три отчетливых кластера [7; 12; 21; 29].

Каждая точка на графике отражала соотношение интенсивности флуоресценции в двух оптических каналах для отдельного образца. Полученные данные были занесены в таблицу.

### **2.5.7. Методы статистической обработки данных**

Статистическая оценка данных, полученных в результате исследования, осуществлялась при помощи программного обеспечения Statistica for Windows версии 6.0 (разработка StatSoft Inc.).

Характеристики категориальных переменных были представлены в виде абсолютных значений и процентных соотношений. Для описания численных данных применялись медиана (Me) и 95% доверительный интервал (ДИ) в формате

(Ме [-95%ДИ; +95%ДИ]). Для выявления статистически значимых различий между исследуемыми группами проводились следующие тесты:

- В случае двух независимых групп с количественными показателями – применялся критерий Манна-Уитни.
- При наличии более двух независимых групп с количественными показателями – использовался критерий Краскела-Уоллиса.
- Для анализа категориальных переменных – применялся критерий хи-квадрат. При частотах менее 10 использовалась коррекция Йетса, а при частотах менее 5 – точный двусторонний критерий Фишера [2; 21; 29; 38].

Уровень статистической значимости был установлен на уровне  $p < 0,05$ . В ситуациях множественных сравнений применялась коррекция Бонферрони, где  $p$  рассчитывалось по формуле  $p = 0,05/n$ , учитывая  $n$  – число анализируемых сравнений одних и тех же данных.

Для оценки степени взаимосвязи между переменными применялся коэффициент корреляции Кендалла ( $\tau$ ). Степень корреляции определялась следующим образом:  $|\tau| \leq 0,25$  – слабая связь;  $0,25 < |\tau| < 0,75$  – умеренная связь;  $|\tau| \geq 0,75$  – сильная связь [7; 12; 21; 29].

При анализе связи между двумя категориальными признаками рассчитывались отношения шансов (ОШ) [2; 12; 21; 29]. Если 95% ДИ для ОШ включал значение 1, это свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий между группами по изучаемому признаку. Представление данных в виде таблиц и графиков использовалось для повышения наглядности и информативности результатов.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЯ

### 3.1. Клиническая характеристика пациенток

С целью исследования вопросов безопасности и результативности нифедипина в качестве токолитического средства, было проведено проспективное исследование, базирующееся на методологии «случай-контроль». Главная когорта исследования включала 96 беременных женщин с установленным диагнозом угрозы преждевременной родовой деятельности (УПР). В сравнении с ними, контрольная группа состояла из 87 пациенток, у которых отсутствовали маркеры УПР, роды произошли в установленный срок (после 37-й акушерской недели) и они не проходили курс токолитической терапии. Детальная информация относительно возрастных характеристик и антропометрических данных женщин, включенных в обе группы, приведена в Таблице 3.1. [2; 7; 12; 21; 29].

Таблица 3.1 – Сравнительный анализ возрастных и антропометрических характеристик пациенток, получавших токолитическую терапию нифедипином, и контрольной группы [2; 7; 12; 21; 29]

Показатели	Группа		Критерий Манна – Уитни
	Основная (n = 96)	Контрольная (n = 87)	
Возраст, лет	31,5±4,9	32±4,6	$p = 0,631^*$
Рост, см	161 (159–167)	168 (163–174)	$p < 0,00001$
Масса тела, кг	69±9,23	72±9,96	$p = 0,277^*$
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> (до беременности)	26 (от 16,3 до 36,44)	26 (от 19,43 до 36,44)	$p = 0,4593^*$
* – достоверных различий нет			

Возраст беременных соответствовал распределению Пуассона согласно тесту на нормальное распределение Колмогорова–Смирнова ( $p=0,262$  для основной группы и  $p=0,429$  для контрольной группы). Средний возраст беременных основной группы составил 31,5 год и варьировал от 21 до 47 лет, средний возраст беременных контрольной группы составил 32 года и варьировал от 20 до 45 лет.

Распределение роста беременных обеих групп не соответствовало нормальному распределению (согласно критерию Колмогорова–Смирнова, основная группа  $p=0,00069$ , контрольная группа  $p=0,015$ ). Рост женщин основной группы варьировал от 153 см до 172 см, в среднем составлял 161 (159–163) см (в скобках даны значения квантилей  $Q_1$ – $Q_3$ ). В контрольной группе диапазон роста женщин составлял от 153 до 179 сантиметров, при этом средний показатель был равен 168 сантиметрам, с доверительным интервалом от 163 до 174 сантиметров. Было установлено, что средний рост участниц основной группы оказался статистически значимо меньше, чем у женщин из контрольной группы ( $p < 0,00001$ ).

Распределение веса беременных в основной группе достоверно не отличалось от нормального распределения (согласно критерию Колмогорова–Смирнова,  $p=0,229$ ), в контрольной группе выявлена отклонения от распределения Пуассона ( $p=0,00585$ ).

Следует отметить, что в анализируемых группах по среднему ИМТ ( $26 \text{ кг/м}^2$ ), а также по минимальным и максимальным значениям ИМТ значимых различий не наблюдалось, однако по структуре распределения ИМТ обнаружена существенная разница (Рисунок 3.1) [2; 7; 9; 12; 23; 24; 38; 42].

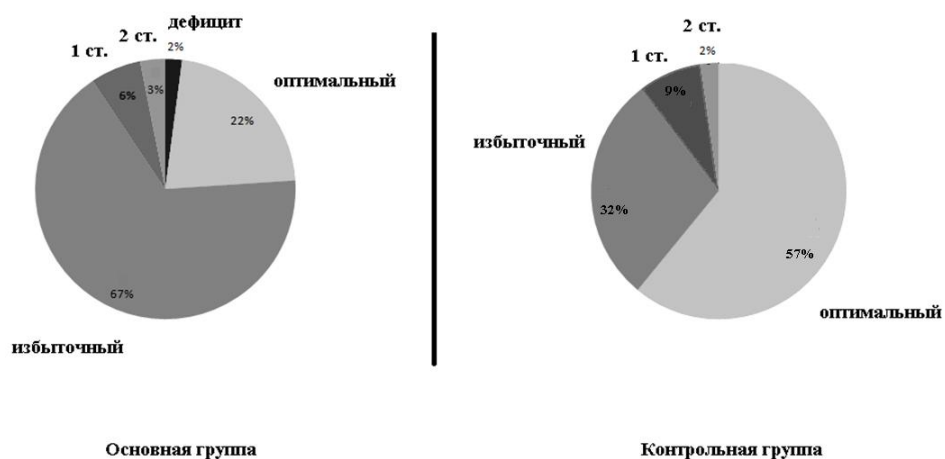


Рисунок 3.1 – Структура и частота ИМТ у беременных в основной и контрольной группах

Известно, что увеличение показателей ИМТ коррелирует с повышением общего риска сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением (например, артериальная гипертензия, сахарный диабет и др.), и повышением заболеваемости и смертности [217].

Литературные данные свидетельствуют о повышенном риске ПР как при недостаточном весе матери, так и при ожирении, при этом некоторые исследования предполагают, что недостаточный вес может быть более значимым фактором спонтанных ПР и, что эта связь может варьироваться в зависимости от паритета [119; 174].

При анализе ИМТ в основной и контрольной группах мы ориентировались на общепринятую классификацию ВОЗ для европеоидов по ИМТ [271].

Было установлено:

- Нормальный (оптимальный) вес (ИМТ от 19 до 24,9 кг/м<sup>2</sup>) был у 22% женщин основной группы и у 57% женщин в контрольной группе;
- Избыточный вес (ИМТ от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup>) наблюдался у 67% женщин основной группы и у 32% контрольной группы;
- Ожирение 1 степени (ИМТ от 30 до 34,9 кг/м<sup>2</sup>) было у 6% женщин основной группы и у 9% контрольной группы.

Ожирение 2 степени (ИМТ от 35 до 39,9 кг/м<sup>2</sup>) было выявлено у 3% женщин основной группы и у 2% контрольной группы. Ожирение 3 степени (ИМТ более 40 кг/м<sup>2</sup>) в нашем исследовании не встречалось [2; 7; 9; 12; 23; 24; 38; 42].

Согласно данным недавно опубликованного метаанализа, наиболее низкий риск преждевременных родов регистрировался при индексе массы тела 22,5 кг/м<sup>2</sup> (95% ДИ 21,5–23,5) среди первородящих женщин и 25,9 кг/м<sup>2</sup> (95% ДИ 24,1–31,7) — среди повторнородящих. При этом для спонтанных преждевременных родов риск оставался практически неизменным при ИМТ выше 25–30 кг/м<sup>2</sup> вне зависимости от паритета [178].

Полученные нами результаты хорошо коррелируют с имеющимися литературными сведениями. В частности, мы обнаружили, что нормальное течение беременности наблюдалось у женщин с оптимальным весовым показателем.

Примечательно, что в контрольной группе таких пациенток было выявлено в 2,6 раза больше, чем в основной группе ( $p < 0,00001$ ). Напротив, избыточный вес у женщин основной группы встречался в 2,1 раза чаще и был ассоциирован с УПР ( $p < 0,00001$ ).

Таким образом, у женщин с нормальной массой тела вероятность УПР была ниже, отношение шансов (ОШ) составило 0,216 (95% ДИ 0,112–0,418). Напротив, избыточный вес являлся фактором риска, относительный риск (ОР) составил 1,91 (95% ДИ 1,411–2,586).

Дефицит веса (ИМТ  $\leq 19$  кг/м<sup>2</sup>) наблюдался у 2 женщин основной группы (2%) и не был выявлен в контрольной группе. Это соответствует литературным данным о повышенном риске ПР при недостаточном весе матери [178].

Анализ данных акушерского анамнеза был проведен с учётом паритета, патологии предыдущих беременностей, течения предыдущих родов и способов родоразрешения с целью выявления факторов риска, ассоциированных с УПР в настоящую беременность (Таблица. 3.2).

В дальнейшем мы рассмотрим ход протекания настоящей беременности и частоты рассматриваемых нами генетических полиморфизмов у женщин с отягощенным анамнезом.

Наш анализ показал, что основная и контрольная группа различаются по акушерскому анамнезу. Например, группы значительно различались по числу первобеременных: в контрольной группе настоящая беременность являлась первой у 89,7% (78 женщин), в основной у 58,3% (56 женщин),  $p > 0,00001$ . При этом в группе здоровых беременных, без УПР, настоящие роды достоверно чаще были первыми (91,9% против 65,6%),  $p = 0,000056$ .

Также группы статистически значимо различались по числу ранее рожденных детей: в контрольной группе было 7 родильниц (8%), родивших ранее в общей сложности 8 детей, тогда как в основной группе 32 родильницы (33,3%), у которых родились 43 ребенка ( $p = 0,000066$ ).

Таблица 3.2 – Распределение беременных, включенных в исследование, в зависимости от данных акушерского анамнеза (паритета родов)

	<b>Беременные с УПР n = 96</b>	<b>Контрольная группа n = 87</b>	<b>Критерий <math>\chi^2</math> с поправкой Йейтса</b>
Число предыдущих беременностей			
Первобеременные	56 (58,3%)	78 (89,7%)	$p < 0,00001$
Повторнобеременные	40 (41,7%)	9 (10,3%)	
Искусственные аборты	9 (9,4%)	2 (2,3%)	$p = 0,089163$
Патология предыдущих беременностей			
Самопроизвольные аборты	12 из 25* (48%)	5 из 9* (55,6%)	$p = 1$
Неразвивающаяся беременность	4	1	–
Эктопическая беременность	0 (0%)	0 (0%)	–
Течение предыдущих родов			
Преждевременные	2	0	–
Срочные			–
Способы родоразрешения предыдущих беременностей			
Кесарево сечение	34 (35%)	24 (28%)	$p = 0,328$
Через естественные родовые пути	62 (65%)	63 (72%)	
* — при сопоставлении самопроизвольных абортов группы сравнения составили 25 женщин (основная) и 9 (контрольная), поскольку из них были исключены женщины ранее не беременевшие или беременности которых закончились искусственным абортом.			

Поскольку у женщин, для которых беременность была первой, невозможно определить наличие отягощенного акушерского анамнеза, мы сопоставили акушерский анамнез у повторнобеременных женщин в обеих группах, то есть у 9 женщин контрольной группы и 40 женщин основной группы.

В контрольной группе у 5 женщин текущая беременность была второй, в 3 случаях беременность закончилась срочными родами, а у 2 женщин первая беременность закончилась самопроизвольным абортом. У 1 женщины контрольной группы текущая беременность была третьей (одна беременность закончилась срочными родами и одна — самопроизвольным абортом). У 1 женщины контрольной группы текущая беременность была четвертой (одна беременность закончилась родами и две — самопроизвольным абортом). У двух пациенток из контрольной группы настоящая беременность была шестой по счету. У одной из них две предшествующие беременности завершились своевременными родами, две — самопроизвольным выкидышем и еще две — искусственным абортом. У второй

женщины одна предыдущая беременность закончилась родами, две — замершей беременностью и две — медицинским абортom.

Среди 9 повторнородящих участниц контрольной группы у 6 был отягощен репродуктивный анамнез, тогда как у 3 женщин он не был отягощен.

В основной группе у 16 пациенток настоящая беременность была второй по счету. Из них у 12 предшествующая беременность завершилась родами, у одной — искусственным абортom, у трех — самопроизвольными выкидышами. У 15 женщин основной группы текущая беременность являлась третьей (7 женщин родили до текущей беременности двух детей, у 3 женщин были одни роды и один самопроизвольный аборт, у 1 женщины были одни роды и одна неразвивающаяся беременность, у 2 женщин были две неразвивающиеся беременности. У 1 женщины основной группы текущая беременность была пятой, поскольку до этого были выполнены четыре искусственных прерывания беременности. У 1 женщины основной группы текущая беременность была седьмой: три неудачные беременности и три искусственных прерывания беременности. У 1 женщины основной группы текущая беременность была восьмой: трое родов, три самопроизвольных аборта и одно искусственное прерывание беременности в анамнезе [2; 7; 9; 12; 23; 24; 38; 42].

Таким образом, из 40 женщин основной группы, для которых настоящая беременность была не первой, мы определили 16 женщин с отягощенным анамнезом (42,1%) и 22 без отягощенного анамнеза.

По-видимому, полученные нами данные обусловлены неоднородностью исследуемых групп по числу повторнобеременных женщин, а также небольшим размером выборок. Поэтому мы не выявили значимых различий по доле отягощенного анамнеза в анализируемых группах — в контрольной группе отягощенный анамнез был обнаружен у 66,7 % повторнобеременных, в основной группе — у 42,1% ( $p=0,3389$ ).

Общепризнанным является положение о том, что наличие сопутствующих заболеваний является причиной неблагоприятных перинатальных исходов, в том числе угрозы преждевременных родов. На следующем этапе мы изучили частоту

встречаемости сопутствующих заболеваний в контрольной и основной группах (Таблица 3.3).

Следует отметить, что в группе пациенток с преэклампсией чаще регистрировалась сопутствующая соматическая патология. У одной из участниц в анамнезе значился курс терапии по поводу туберкулеза легких, а у другой – лечение сифилиса. Кроме того, у четырех женщин основной группы диагностирована наследственная форма тромбофилии, а именно дефицит VII фактора коагуляции, а у трех беременных – антифосфолипидный синдром.

Таблица 3.3 – Сведения о перенесенных заболеваниях до текущей беременности

Показатели	основная (n = 96)	контрольная (n = 87)	Критерий $\chi^2$ с поправкой Йейтса
Детские инфекции*	90 (93,7%)	82 (94,2%)	$p = 0,866$
Миопия	11	5	$p = 0,270$
Миома матки	2	3	
Лазерный кератомилез	0	2	
Рецидивирующий или хронический бронхит	1	1	
Гипотиреоз	5	2	
Нарушения позвоночника	0	1	
Фиброаденома молочной железы	0	1	
Киста молочной железы	1	1	
Киста мозга	2	0	
Киста яичника	2	0	
Тератома яичника	1	0	
Паратубарная киста	0	1	
Тромбоз вен	0	2	
Хронический гастрит	4	4	
Хронический панкреатит	1	0	
Коронавирусная инфекция COVID-19	1	2	
Антифосфолипидный синдром	3	1	
Аутоиммунный тиреоидит	0	1	
Дерматит	0	1	
Симфизит	0	2	

Продолжение Таблицы 3.3

Показатели	Основная (n = 96)	Контрольная (n = 87)	Критерий $\chi^2$ с поправкой Йейтса
Витилиго	0	1	
Эндометриоз	2	1	
Хронический цистит	7	1	
Гипертоническая болезнь	2	1	
Генетическая форма тромбофилии	3	0	
Хронический пиелонефрит	5	0	
Геморрой	1	0	
Менингит	2	0	
Рассеянный склероз	1	0	
Хронический тонзиллит	6	0	
Варикозное расширение вен ног	2	0	
Бронхиальная астма	2	0	
Аппендэктомия	1	0	
Туберкулез	1	0	
Гиперандрогения	1	0	
Фиброзно-кистозная мастопатия	1	0	
Эпилепсия	1	0	
Миомектомия	1	0	
Трикуспидальная регургитация 1 степени	1	0	
Аортальная регургитация 1 степени.	1	0	
Остеохондроз поясничный	1	0	
Рецидивирующий генитальный герпес	1	0	
Пупочная грыжа	1	0	
Бесплодие	2	0	
Сифилис в анамнезе	1	0	
Пролапс митрального клапана	1	0	
Сотрясение мозга в анамнезе	1	0	
Мочекаменная болезнь	1	0	
Токсоплазмоз	1	0	
Хронический гайморит	1	0	

Продолжение Таблицы 3.3

Показатели	Основная (n = 96)	Контрольная (n = 87)	Критерий $\chi^2$ с поправкой Йейтса
Бессимптомное бактериальное носительство во влагалище	1	0	
Острое нарушение мозгового кровообращения	1	0	
Переломы грудных позвонков	2	0	
Травма копчика в детстве	1	0	
Гепатит С	4	0	
Гепатит В	1	0	
Герниопластика	1	0	
Посттравматическая глаукома	1	0	
Черепно-мозговая травма	1	0	
Рак шейки матки 10 лет назад	1	0	
* – детские инфекции: краснуха, ветряная оспа, паротит. ** – достоверные различия.			

У 12 пациенток выявлены патологические процессы репродуктивной системы воспалительного и эндокринного характера, доброкачественные, злокачественные образования, а также изменения в тканях дистрофического и гиперпластического типа (бессимптомное бактериальное носительство во влагалище, фиброзно-кистозная мастопатия, синдром Ашермана, эндометриоз, рак шейки матки, выявленный 10 лет назад и др.). В анамнезе у одной пациентки основной группы и у двух беременных контрольной группы отмечена перенесенная коронаривирусная инфекция COVID-19. У беременных с УПР и в контрольной группе случаи детских инфекций в анамнезе были зарегистрированы с одинаковой частотой ( $p = 0,866$ ). Остальные сопутствующие заболевания достоверно чаще встречались в основной группе, – у 52 женщин (54%), тогда как в контрольной группе только у 13 женщин (15%),  $p < 0,00001$ .

Важно отметить, что у 38 женщин основной группы и 7 женщин контрольной по данным анамнеза было выявлено несколько хронических заболеваний.

Приведем несколько примеров:

- Пациентка А. В анамнезе – серьезные нарушения со стороны позвоночника, включая ретролистез тела позвонка L4, экструзию диска L4–5 с формированием секвестра, протрузию диска L5–S1.

- Пациентка Б. В анамнезе – генетическая форма тромбофилии, антифосфолипидный синдром, пиелонефрит, сахарный диабет II типа, артериальная гипертензия.

- Пациентка С. В анамнезе – гипертоническая болезнь II степени, киста левой молочной железы. В 2020 г. переболела ковидом, последствием которого стал тромбоз глубокой вены.

- Пациентка Д. В анамнезе – поставлен диагноз гиперандрогении, выявлены киста прозрачной перегородки головного мозга и бессимптомное бактериальное носительство во влагалище.

Пациентка Е. В анамнезе – тератома правого яичника. Со стороны сердечно-сосудистой системы: аортальная регургитация 1 степени и трикуспидальная регургитация 1 степени.

Нами также было проанализировано влияние полиморбидности на риск возникновения УПР [2; 7; 9; 12; 23; 24; 38; 42].

В соответствии с определением ВОЗ и других литературных источников, мультиморбидность – это «состояние, включающее наличие у пациента от двух и более хронических заболеваний, этиологически и патогенетически не связанных между собой» [184].

Известно, что распространенность полиморбидности наиболее высока среди лиц в возрасте 65 лет и старше, молодые люди, включая женщин репродуктивного возраста, также составляют большую долю лиц с полиморбидностью, которая варьирует от 8,7% до 18,8%.

По данным ряда авторов распространенность полиморбидности среди беременных женщин варьирует от 0,83% до 24,2% [162].

Результаты систематических обзоров свидетельствуют о том, что материнская полиморбидность связана с неблагоприятными перинатальными исходами, включая преждевременные роды, низкий вес новорожденного и др. [224]. Риск неблагоприятных перинатальных исходов имеет тенденцию к увеличению с ростом числа хронических заболеваний у матери.

В ходе исследования было показано, что полиморбидные состояния достоверно чаще встречаются в группе пациенток с УПР по сравнению с контрольной группой: 38% vs 7%,  $p < 0,00001$ . Таким образом, полиморбидность является одним из факторов, способствующих развитию УПР.

Относительный риск ( $RR$ ) при наличии сопутствующих заболеваний составляет 3,625 (95% ДИ 2,123–6,184), в то время как относительный риск при наличии полиморбидных состояний выше, и составляет 4,920 (95% ДИ 2,319–10,437). То есть наличие полиморбидного состояния в анамнезе более точно определяет вероятность возникновения УПР.

Полученные нами данные согласуются с результатами, обсуждаемыми в литературе. Роль материнской полиморбидности значимо связана с неблагоприятными перинатальными исходами, что подчеркивается в работах в основном зарубежных авторов [224].

### **3.2. Особенности течения настоящей беременности и родов в исследуемых группах**

В ходе исследования было выявлено значимое преобладание различных осложнений беременности у женщин основной группы, что согласуется с данными других авторов о более высокой частоте заболеваемости среди пациенток с угрозой преждевременных родов (Таблица 3.4) [70; 228].

У 36 (37,5%) женщин основной группы зарегистрированы классические осложнения беременности: анемия легкой и средней степени тяжести — у 6 (6%) пациенток; гестационный сахарный диабет — у 8 (8%) беременных; гестационная артериальная гипертензия — у 6 (6%) женщин; преэклампсия у 4 (4%) беременных.

Таблица 3.4 – Особенности течения настоящей беременности исследуемой группы пациенток

Осложнения, беременности	Группа		Критерий $\chi^2$ с поправкой Йейтса
	основная (n = 96)	контрольная (n = 87)	
Угрожающие преждевременные роды	96 (100%)	0 (0%)	–
Сопутствующие УПР осложнения	36 (37,5%)	0 (0%)	–
<b>В том числе:</b>			
Анемия беременных легкой и средней степени	6 (6%)	0 (0%)	–
Гестационный сахарный диабет	8 (8%)	0 (0%)	–
Маловодие	4 (4%)	0 (0%)	–
Многоводие	1 (1%)	0 (0%)	–
Гестационная артериальная гипертензия	6 (6%)	0 (0%)	–
Преэклампсия	4 (4%)	0 (0%)	–
Бессимптомная бактериурия	3 (3%)	0 (0%)	–
Коронавирусная инфекция COVID-19 во время беременности	7 (7%)	0 (0%)	–
Истмико-цервикальная недостаточность с коррекцией	2 (2%)	0 (0%)	–
Лейкоцитурия	1 (1%)	0 (0%)	–
Токсикоз	1 (1%)	0 (0%)	–
Отеки беременных	1 (1%)	0 (0%)	–
ОРВИ	1 (1%)	0 (0%)	–
Общеравномерно суженный таз 1-й степени	1 (1%)	0 (0%)	–
Рецидивирующий генитальный герпес	1 (1%)	0 (0%)	–
Латентный дефицит железа	1 (1%)	0 (0%)	–
Рецидивирующий кандидозный вульвовагинит	1 (1%)	0 (0%)	–
Синдром задержки роста плода	1 (1%)	0 (0%)	–

Все эти осложнения, как известно, могут способствовать развитию акушерских осложнений, том числе и УПР [109]. Обращало на себя внимание наличие в основной группе 7 пациенток (7%) с перенесенной коронавирусной инфекцией COVID-19.

Согласно последним систематическим обзорам и метаанализам, появляется все больше доказательств того, что инфицирование коронавирусной инфекцией COVID-19 во время беременности связано с повышенным риском преждевременных родов [156; 173; 209].

В ретроспективном когортном исследовании Klein AZ с соавт. (2023) также установили, что в целом риск преждевременных родов был значительно выше для беременных с перенесенной коронавирусной инфекцией COVID-19 по сравнению с беременными женщинами, у кого ее не было (95% ДИ 1,06–4,16).

При этом, риск преждевременных родов был значительно выше для беременных с перенесенной коронавирусной инфекцией COVID-19 в третьем триместре (95% ДИ 1,39–7,21) [179].

В нашем исследовании не представляется возможным оценить ассоциацию перенесенной коронавирусной инфекцией COVID-19 с развитием УПР в связи с небольшим количеством этих пациенток.

Для оценки и анализа эффективности токолитической терапии нифедипином мы разделили пациенток основной группы по срокам начала угрозы ПР, ориентируясь на классификацию преждевременных родов в соответствии со сроком беременности ВОЗ [WHO, Preterm birth, 10.05.2023 (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>)] (Рисунок 3.2), на:

- Угроза экстремально ранних родов — 22<sup>0</sup> – 27<sup>6</sup> недель;
- Угроза очень ранних родов — 28<sup>0</sup> – 31<sup>6</sup> недель;
- Угроза ранних родов — 32<sup>0</sup> – 33<sup>6</sup> недель.

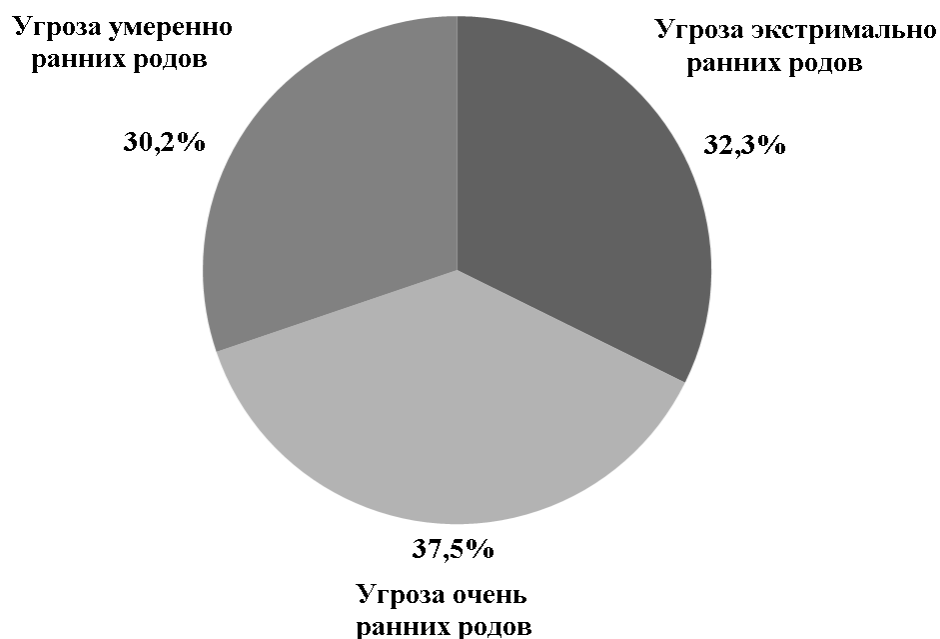


Рисунок 3.2 – Сроки возникновения угрозы преждевременных родов у беременных основной группы

Данные, представленные на Рисунке 3.2, свидетельствуют о наличии трёх практически одинаковых групп беременных, классифицированных по возникновению УПР у основной группы. У 31 пациентки (32,3%) возникла угроза экстремально ранних родов на сроке 22<sup>0</sup> – 27<sup>6</sup> недель, у 37,5% (36 беременных) — на сроке 28<sup>0</sup> – 31<sup>6</sup> недель возникла угроза очень ранних родов и у 29 беременных (30,2%) — на сроке 32<sup>0</sup> – 33<sup>6</sup> недели возникла угроза умеренно ранних родов. В дальнейшем мы рассмотрим влияние генетических факторов на срок манифестации УПР.

### 3.3. Лечение беременных с угрозой прерывания беременности

Беременным пациенткам, у которых была диагностирована УПР и которые участвовали в данном исследовании, нифедипин назначался согласно действующим клиническим указаниям [13].

Поскольку в России нифедипин не зарегистрирован в качестве токолитического ЛС и используется *off-label*, перед его назначением получали

заклучение врачебной комиссии и письменное информированное согласие пациентки на его использование.

Острый токолиз нифедипином проводили не более 48 часов [13]. Пролонгирование беременности менее 48 часов на фоне токолиза нифедипином расценивали как неэффективное лечение.

Если схватки прекращались и роды не наступили, продолжали прием препарата до конца 37-й нед беременности (поддерживающий токолиз), дозу нифедипина подбирали индивидуально 5 – 30 мг/сут., принимая во внимание клинические показатели сократительной активности матки, результаты кардиотокографического мониторинга (с 32-й акушерской недели), данные об изменении длины шейки матки по результатам УЗИ, а также степень проявления и наличие нежелательных реакций.

Проведение поддерживающего токолиза проводилось под амбулаторным наблюдением, по показаниям беременные с УПР госпитализировались для дальнейшего лечения в клинику.

На Рисунке 3.3 представлено распределение беременных с УПР в зависимости от назначенной дозы нифедипина.

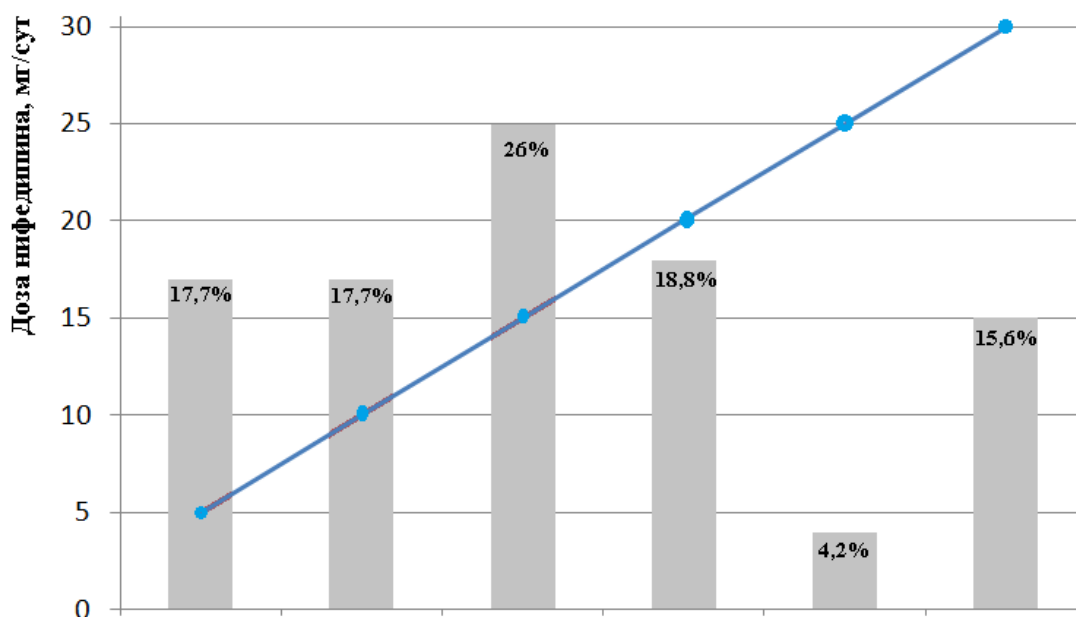


Рисунок 3.3 – Распределение пациентов основной группы по назначенной дозе нифедипина

Как видно из Рисунка 3.3, большая часть пациенток с УПР (61,4%) получала поддерживающую дозу нифедипина в диапазоне от 5 до 15 мг/сут, у 38,6 % беременных доза была в диапазоне от 20 до 30 мг/сут, при этом медианная доза составила 15 мг/сут.

Анализ литературных данных показывает, что в КИ при проведении токолитической терапии применяются различные дозы нифедипина в диапазоне от 10 и 40 мг (сублингвально, перорально, или в комбинации) в течение первого часа токолиза, с последующим назначением 60-120 мг до 48 час. Полагают, что на сегодняшний день «оптимальный» режим дозирования, путь введения и токолитик из группы блокаторов «медленных» кальциевых каналов пока точно не определены [46; 152].

В ходе настоящего исследования проведен сравнительный анализ срока гестации на момент родоразрешения у пациенток основной и контрольной групп (Таблица 3.5) [2; 12; 21; 29].

Таблица 3.5 – Продолжительность беременности на момент родов [2; 12; 21; 29]

Гестационный срок родов	Группа				
	основная (n = 96)		контрольная (n = 87)		
33-я неделя	1	1,0%	Преждевременные роды 6,1%		
34-я неделя	1	1,0%			
35-я неделя	1	1,0%			
36-я неделя	3	3,1%			
37-я неделя	3	3,1%	Роды в срок 93,9%		
38-я неделя	28	29,2%		2	2,3%
39-я неделя	29	30,3%		36	41,4%
40-я неделя	29	30,3%		33	37,9%
41-я неделя	1	1,0%		15	17,2%
			1	1,2%	

В Таблице 3.5 приведены гестационные сроки, при которых наступили роды, у женщин основной и контрольной групп. В контрольной группе все беременности закончились родами в срок (37–41 нед). В основной когорте беременных пациенток с УПР у 6,1% роды начались раньше срока, а именно между 33-й и 36-й неделями беременности. На Рисунке 3.4 продемонстрированы сроки родоразрешения в основной группе и группе сравнения.

Медианный гестационный возраст наступления родов у участниц как контрольной, так и основной подгруппы оказался идентичным, равным 39 неделям. В основной группе 89,8% родов пришлось на период с 38-й по 40-ю неделю, примерно поровну на каждую из недель. Оставшиеся 10,2% родов выпали из этого интервала. Роды у женщин из основной группы начались в период с 33-й по 41-ю неделю беременности. Значительная часть родов (96,5%) в контрольной группе пришлось на промежуток между 38-й и 40-й неделями.

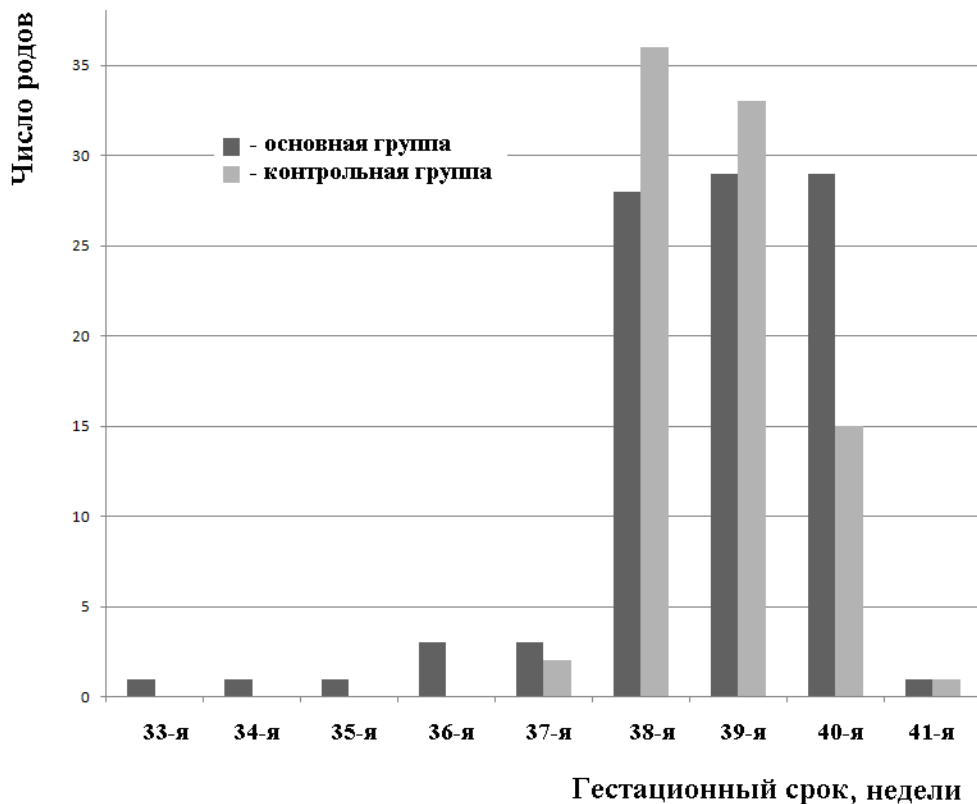


Рисунок 3.4 – Данные о сроках родов у женщин, проходивших лечение нифедипином, а также у пациенток из контрольной группы

На Рисунке 3.5 приведена в графическом виде индивидуальная информация по пациенткам с УПР, связанная со сроками возникновения угрозы преждевременных родов, с началом токолитической терапии и сроком наступления родов.

Как видно из Рисунка 3.5 пациентки расположены в порядке возрастания срока назначения нифедипина. Установлено, что токолиз был одинаково эффективен в независимости от начала токолиза нифедипином: у пациенток, начавших прием препарата в 35–36 недель, также как и у беременных, начавших применение на сроке 20–21 нед и, соответственно, принимавших нифедипин более длительно, – в течение 16–17 и даже 18 недель.

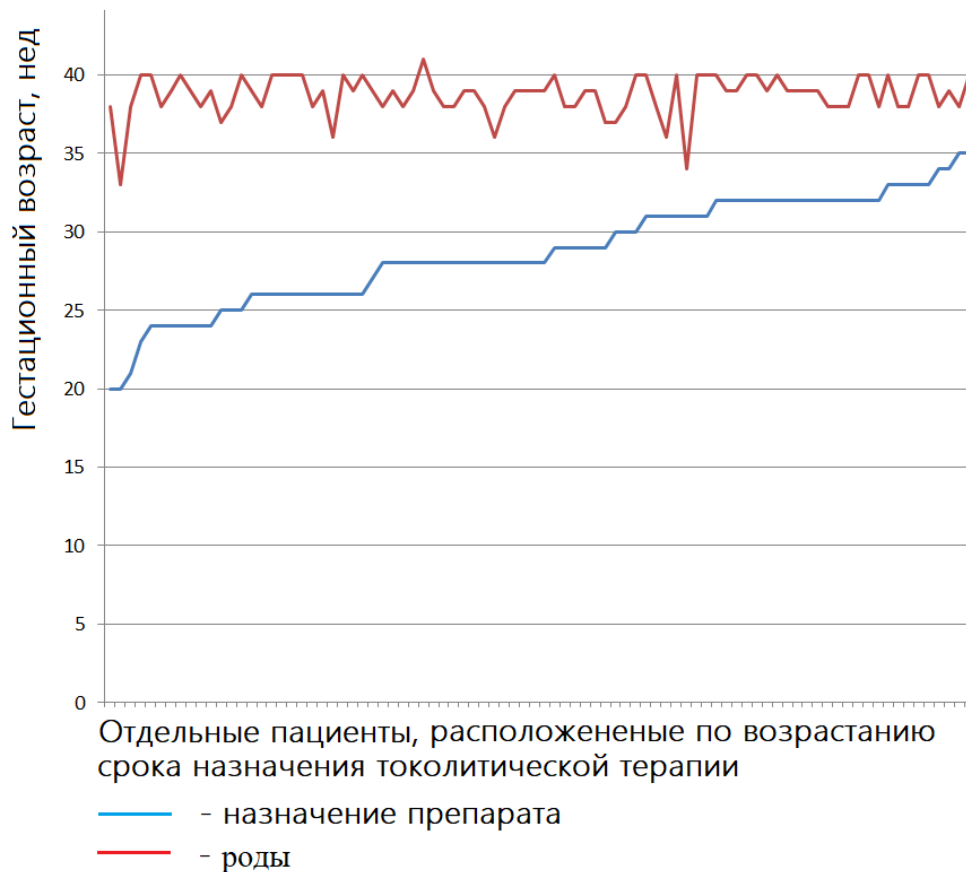


Рисунок 3.5 – Продолжительность токолитической терапии нифедипином у пациенток с УПР

Таким образом, в нашем исследовании эффективность поддерживающего токолиза нифедипином у беременных с УПР не зависела от срока начала развития этого состояния: угрозы экстремально ранних родов на сроке 22<sup>0</sup> – 27<sup>6</sup> нед, угрозы

очень ранних родов — на сроке 28<sup>0</sup> – 31<sup>6</sup> нед и угрозы умеренно ранних родов — на сроке 32<sup>0</sup> – 33<sup>6</sup> недель, причем значимых различий в частоте возникновения этого состояния нами обнаружено не было (32,3 %, 37,5 %, 30,2 %, соответственно).

Токолиз является основой профилактики ПР и рекомендуется всеми международными руководствами для продления беременности не менее чем на 48 час для завершения полного курса антенатальных кортикостероидов и обеспечения внутриутробного перевода беременной женщины в перинатальный центр до 34 нед беременности [220]. Согласно метаанализам известно, что у беременных женщин с ПР токолитики способны пролонгировать беременность на 48 ч в 75–93% случаях и на 7 дней у 61–78 % пациенток [36; 222].

Несмотря на широкую доступность рекомендаций по проведению токолитической терапии, основанных на фактических данных, существуют значительные расхождения между этими рекомендациями и клинической практикой. Это показали многочисленные опросы акушеров из разных стран [94; 230]

В настоящее время в литературе продолжают дискуссии по оценке соблюдения акушерами рекомендаций национальных руководств в отношении показаний, сроков и мониторинга токолиза, выбора токолитиков, целесообразности проведения поддерживающего токолиза. В этом контексте следует учитывать, что небольшое количество рекомендаций руководств основано на высоком уровне доказательств из-за отсутствия достаточных данных из РКИ [94].

Поддерживающий токолиз, как продолжение токолитического лечения свыше 48 час, до настоящего времени не рекомендовался международными руководствами из-за отсутствия доказательств по улучшению неонатальных исходов [60; 122; 169; 194]. При этом результаты опросов акушеров-гинекологов из Австрии, Германии и других стран демонстрируют значительные расхождения между рекомендациями руководств и повседневной клинической практикой. Так, по данным исследования Enengl S, et al (2024) поддерживающий токолиз применялся в 49 из 54 акушерских клиниках и перинатальных центрах (90,7%) в

Австрии, причем в 33,3% акушерских отделений продолжали токолиз до 37 нед беременности, в отличие от национальных и других рекомендаций международных руководств [94].

Ситуация поменялась в 2022 году после публикации «Рекомендации ВОЗ по токолитической терапии для улучшения результатов преждевременных родов», в которой нифедипин был рекомендован для острой и поддерживающей токолитической терапии у женщин с высокой вероятностью преждевременных родов, при соблюдении определенных условий. Эта рекомендация была сделана в свете обновленной доказательной базы, которая указывает на преимущества использования этого вмешательства.

Доля кесаревых сечений составила 38,5% у женщин с УПР, принимавших нифедипин, и 12,6% у беременных контрольной группы. Таким образом, нами было установлено, что доля кесаревых сечений у беременных с УПР в 3 раза выше, и эти различия являются достоверными ( $p = 0,000139$ ) (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Доля кесаревых сечений у рожениц, получавших во время беременности нифедипин в качестве терапии УПР, по сравнению с контрольной группой

Особенности родов	Группа		Критерий $\chi^2$ с поправкой Йейтса
	основная (n = 96)	контрольная (n = 87)	
Самопроизвольные роды	59 (61,5%)	76 (87,4%)	$p = 0,000139$
Кесарево сечение	37 (38,5%)	11 (12,6%)	

В процессе проведения токолитической терапии нифедипином проводился мониторинг безопасности. Мы изучили НР, развившиеся у беременных с УПР на фоне терапии нифедипином, к которым в нашей работе относились тошнота, снижение артериального давления и головная боль (Таблица 3.7).

В нашем исследовании у 6 пациенток с УПР на фоне поддерживающего токолиза нифедипином была зафиксирована только одна НР, – снижение АД. У остальных 11 пациенток наблюдались все три НР при лечении нифедипином – снижение АД, тошнота и головная боль.

Следует отметить, что все нежелательные реакции были прогнозируемыми, не зависели от дозировки нифедипина, не требовали отмены препарата и составили суммарно 17,7%.

Анализ литературных данных по безопасности применения нифедипина в качестве токолитика демонстрирует значительную вариабельность частоты НР в различных КИ, что обусловлено различным дизайном, режимом дозирования и др. факторами.

Таблица 3.7 – Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у беременных женщин, которым назначали нифедипин с целью профилактики преждевременных родов

Доза нифедипина	Проявление нежелательных реакций	Критерий $\chi^2$ с поправкой Йейтса
5 мг/сут	4 из 17 (23,5%)	
10 мг/сут	4 из 17 (23,5%)	
15 мг/сут	4 из 25 (16,0%)	
20 мг/сут	1 из 18 (5,6%)	$p = 0,344$
25–30 мг/сут	4 из 19 (21,0%)	–
Всего:	17 (17,7%)	–
* – у одной беременной наблюдались обе НР: и тахикардия, и головная боль		

Наиболее распространенными побочными эффектами со стороны матери при применении нифедипина в терапевтическом диапазоне являются: преходящее покраснение лица; головная боль, связанная с преходящей гипотензией, вызванная нагрузочными дозами ЛП, тошнота [67]. По данным Jaju P.V., (2011) в 10 % случаев нифедипин может вызывать сердцебиение и покраснение лица во время токолиза [149]. В то же время, Ashraf B. (2019) приводит более низкие цифры НР - 7,97% случаев возникновения тахикардия при проведении токолиза нифедипином [54].

Показано, что частота НР варьирует в зависимости от общей дозы нифедипина [234]. Тем не менее, полученные нами результаты согласуются с данными некоторых исследователей. Так, например, сравнение частоты побочных эффектов при назначении нифедипина и никардипина в качестве токолитиков

показало, что у пациентов в группе, получавшей нифедипин, было значительно больше побочных эффектов (31% vs 16% для группы нифедипина) [161].

В нашей работе был также проведен анализ сопутствующей терапии в контрольной группе и группе беременных, у которых проводился поддерживающий токолиз нифедипином.

В Таблице 3.8 приведены данные по лечению УПР, включая сопутствующую терапию.

Таблица 3.8 – Информация о различных методах медикаментозного лечения, использованных в основной и контрольной группах пациенток [2; 21; 24; 29]

Вид терапии	Группа	
	Основная (n = 96)	Контрольная (n = 87)
Нифедипин в виде монотерапии	10 (10,4%)	–
Нифедипин в сочетании с другими ЛС не токолитического действия	86 (89,6%)	–
Медикаментозное лечение без токолитической терапии	–	84 (96,5%)
Не получали никаких ЛС	–	3 (3,5%)

Подавляющее большинство женщин с УПР, а именно 89,6%, получали нифедипин в комбинации с препаратами, не предназначенными для подавления родоразрешения.

Сводные данные по медикаментозному лечению участниц нашего исследования приведены в Таблице 3.9.

Статистическая обработка данных не позволила выявить значимых корреляций, однако была отмечена устойчивая тенденция к более частому назначению лекарственных средств у пациенток с УПР. Наблюдаемое явление, по-видимому, носит многофакторный характер и может объясняться более высокой потребностью в терапии у женщин этой категории, их лучшей приверженностью лечению, а также большей распространенностью сопутствующей патологии, что, как продемонстрировано выше, обуславливает необходимость дополнительной фармакологической поддержки.

Таблица 3.9 – Перечень лекарственных средств, которые были назначены пациенткам контрольной и основной групп

Международное непатентованное название (МНН) препарата или группы препаратов	Группа		$\chi^2$ с поправкой Йейтса
	Основная (n = 96)	Контрольная (n = 87)	
Прогестерон	34 (35,4%)	35 (40,2%)	$p = 0,073$
Поливитамины	24 (25,0%)	27 (31,0%)	$p = 0,457$
Витамин D	22 (22,9%)	29 (33,3%)	$p = 0,160$
Калия йодит	19 (19,8%)	19 (21,8%)	$p = 0,874$
Омега-3 жирные кислоты	4 (4,2%)	6 (6,3%)	$p = 0,436$
Магний В <sub>6</sub>	24 (25%)	26 (29,9%)	$p = 0,566$
Актовегин	5 (5,2%)	–	–
Дидрогестерон	32 (33,3%)	40 (46,0%)	$p = 0,110$
Амлодипин	1 (1,0%)	–	–
Дексаметазон	3 (3,1%)	–	–
Папаверин	1 (1,0%)	–	–
Эноксапарин натрия	10 (10,4%)	4 (4,6%)	$p = 0,230$
Фемибион	31 (32,3%)	51 (58,6%)	$p = 0,0006$
Дротаверин	5 (5,2%)	29 (33,3%)	$p < 0,0001$
Ацетилсалициловая кислота + Магния гидроксид	3 (3,1%)	–	–
Натамицин	2 (2,1%)	–	–
Магnezия	4 (4,2%)	–	–
Препараты железа	21 (21,9%)	1 (1,1%)	$p = 0,000045$
Метилпреднизолон	4 (4,2%)	–	–
Калия йодид + Фолиевая кислота + Цианокобаламин	1 (1,0%)	–	–
Магния сульфат	1 (1,0%)	–	–
Магния лактат	1 (1,0%)	–	–
Магния цитрат	1 (1,0%)	–	–
Глицин	3 (3,1%)	–	–
Метилдопа	9 (9,4%)	–	–
Эстрадиол	2 (2,1%)	1 (1,1%)	$p = 0,931$
Магния оротат	2 (2,1%)	1 (1,1%)	$p = 0,931$
Индометацин	1 (1,0%)	–	–
Неомицин + Нистатин + Полимиксин В	2 (3,3%)	–	–
Лактобактерии	2 (3,3%)	–	–

Продолжение Таблицы 3.9

Международное непатентованное название (МНН) лекарственного препарата или группа препаратов	Основная группа (n = 96)	Контрольная группа (n = 87)	$\chi^2$ с поправкой Йейтса
Инсулин детимир	1 (1,0%)	–	–
Инсулин аспарт	2 (2,1%)	–	–
Фолиевая кислота	1 (1,0%)	2 (2,3%)	$p = 0,684$
Золототысячника трава + Любистока лекарственного корень + Розмарина обыкновенного листья	6 (6,2%)	4 (4,6%)	$p = 0,869$
Гиосцина бутилбромид	1 (1,0%)	–	–
Пиридоксин + цианокобаламин + фолиевая кислота	2 (2,1%)	–	–
Сулодексид	1 (1,0%)	–	–
Фосфомицин	2 (2,1%)	–	–
Железа глюконат + марганца глюконат + меди глюконат	1 (1,0%)	–	–
Левотироксин натрия	7 (7,3%)	2 (2,3%)	$p = 0,223$
Урсодезоксихолевая кислота	4 (4,2%)	–	–
Ацетилсалициловая кислота	1 (1,0%)	1 (1,1%)	$p = 0,521$
Азитромицин	1 (1,0%)	–	–
Метронидазол	1 (1,0%)	–	–
Реабилар	1 (1,0%)	–	–
Левифлоксацин	1 (1,0%)	–	–
Цефтриаксон	1 (1,0%)	–	–
Метопролол	1 (1,0%)	–	–
Иммуноглобулин человека антирезус Rho(D)	1 (1,0%)	–	–
Надропарин кальция	1 (1,0%)	–	–
Фосфомицин	1 (1,0%)	–	–
Хлоргексидин	1 (1,0%)	–	–
СидерАЛ Форте (комбинация пиродифосфата железа III) и витамина С	1 (1,0%)	2 (2,3%)	$p = 0,931$
Колекальциферол	2 (2,1%)	5 (5,7%)	$p = 0,366$
Дипиридамол	2 (2,1%)	–	–
Железа протеин сукциниллат	1 (1,0%)	–	–

Продолжение Таблицы 3.9

Международное непатентованное название (МНН) лекарственного препарата или группа препаратов	Основная группа (n = 96)	Контрольная группа (n = 87)	$\chi^2$ с поправкой Йейтса
Пентоксифиллин	1 (1,0%)	–	–
Деквалиния хлорид	1 (1,0%)	–	–
Флуконазол	1 (1,0%)	–	–
Валерианы лекарственной корневища с корнями	1 (1,0%)	–	–
Железа fumarat и фолиевая кислота	–	2 (2,3%)	–
Амоксициллин + клавулановая кислота	–	1 (1,1%)	–
Кальцеин Адванс	–	5 (5,7%)	–

Помимо этого, выявлено, что беременные основной группы статистически значимо реже принимали витаминные комплексы (13,3% против 35% в контроле).

Применение многих лекарственных средств было настолько редким, что не позволило провести обобщение полученных результатов. В то же время обращало на себя внимание, что препараты железа значимо чаще назначались пациенткам с УПР, что объяснялось наличием в этой группе 6% беременных с анемией легкой и средней тяжести.

### Перинатальные исходы в основной и контрольной группах

Первостепенное значение для решения вопроса эффективности и безопасности применения нифедипина в качестве токолитика является анализ перинатальных исходов.

Мы установили, что в соответствии с тестом Колмогорова–Смирнова, распределения масс тела новорожденных матерей основной ( $p = 0,453$ ) и контрольной ( $p = 0,453$ ) групп достоверно не отличаются от нормального, поэтому для их сопоставления можно использовать двухвыборочный  $t$ -критерий Стьюдента. Средняя масса новорожденных основной группы составила  $3111 \pm 478$  г, а контрольной —  $3078 \pm 339$  г. (Таблица 3.10).

Достоверных различий по данному показателю между обеими выборками установлено не было. Тем не менее, среди 96 новорожденных, родившихся в основной

группе, 6 родились преждевременно, и их масса тела была достоверно ниже, по сравнению с детьми матерей основной группы, родившихся в срок: масса преждевременно родившихся детей составила  $2435 \pm 680$  г (от 1500 до 3110 г), тогда как масса детей основной группы родившихся в срок была  $3162 \pm 421$  г,  $p = 0,00672$  (критерий Манна–Уитни).

Средний рост новорожденных основной группы составила  $50 \pm 3,11$  см (от 37 до 57 см), а контрольной —  $50 \pm 1,85$  см (от 46 до 55 см).

Таблица 3.10 – Клинические особенности младенцев, рожденных от женщин, относящихся к основной группе исследования, и к контрольной группе [2; 21; 29]

Клиническая характеристика новорожденных	Группа		p-значение
	основная (n = 96)	контрольная (n = 87)	
Масса тела, г	$3111 \pm 478$	$3078 \pm 339$	$p = 0,298^*$
Рост новорожденного, см	$50 \pm 3,11$	$50 \pm 1,85$	$p = 0,1902^{**}$
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте	количество детей		
5 баллов	4	–	Различия между 7 и более баллов и 8 и менее $p = 0,0393^{***}$
6 баллов	4		
7 баллов	11	7	
8 баллов	77	80	
9 баллов	–	–	
Средний балл	$8 \pm 1$	$7,92 \pm 0,27$	
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, баллы	количество детей		
5 баллов	–	–	Различия между 8 и менее баллов и 9 баллами $p = 0,0239^{***}$
6 баллов	3	–	
7 баллов	5	–	
8 баллов	51	38	
9 баллов	37	49	
Средний балл	$8,27 \pm 0,71$	$8,56 \pm 0,5$	
Индекс Пондерала	$2,48 \pm 0,428$	$2,48 \pm 0,312$	$p = 0,841^{**}$
* – t-критерий. ** – критерий Манна–Уитни. *** – критерий $\chi^2$ -квадрат.			

Достоверных различий по данному показателю между обеими группами установлено не было. Тем не менее, среди новорожденных, родившихся в основной группе, рост новорожденных, родившихся преждевременно, достоверно меньше, чем рост новорожденных матерей основной группы, родившихся в срок: рост преждевременно родившихся детей составил  $46 \pm 2$  см, тогда как рост новорожденных основной группы родившихся в срок был  $50,5 \pm 3$  см,  $p = 0,00228$  (критерий Манна–Уитни).

В ходе сравнительного анализа физиологического состояния новорожденных, включенных в основную и контрольную группы, было установлено, что средние показатели по шкале Апгар не продемонстрировали значимых отклонений между группами при оценке как на первой, так и на пятой минутах после рождения. Тем не менее, при рассмотрении распределения значений данного показателя были выявлены существенные различия (Таблица 3.10).

Было замечено, что среди новорожденных основной группы 20% имели физиологический статус по шкале Апгар на первой минуте жизни, оцениваемый в 7 баллов и ниже. В контрольной группе этот показатель составил 8%. Данное различие статистически значимо ( $p = 0,0393$ , критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса) (Рисунок 3.6).

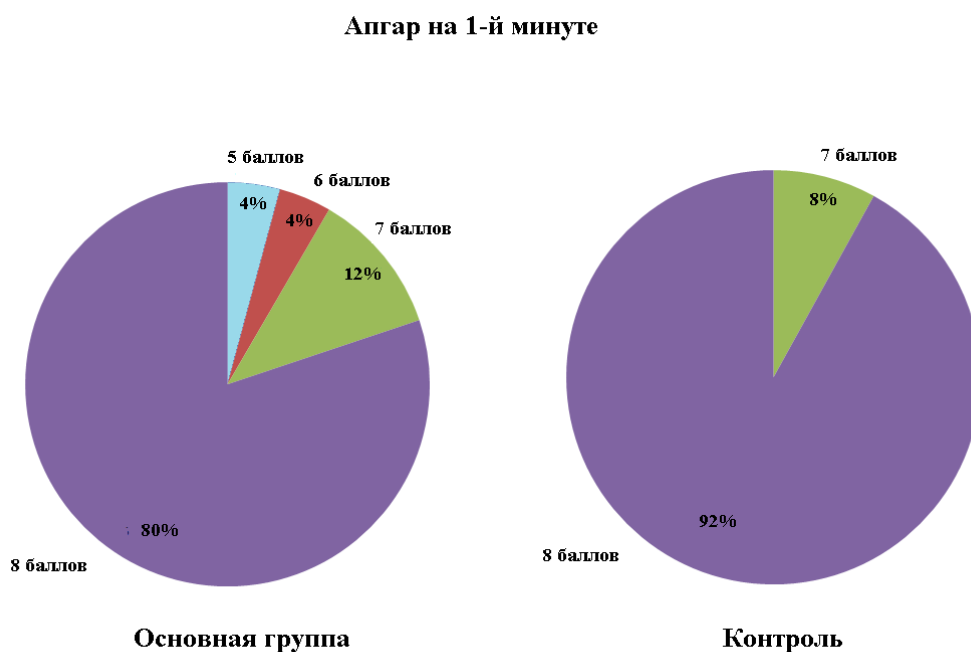


Рисунок 3.6 – Анализ показателей шкалы Апгар на первой минуте жизни у младенцев из групп сравнения (основной и контрольной)

Значительные различия в распределении данных по шкале Апгар становятся еще более очевидными при оценке на пятой минуте постнатального развития, поскольку все новорожденные контрольной группы набрали не менее 8 баллов, тогда как часть (3 %) новорожденных в основной группе на пятой минуте набрали 5 или 6 баллов,  $p = 0,0239$  (критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса) (Рисунок 3.7).

Индекс Пондерала у новорожденных основной и контрольной групп достоверно не различался:  $2,48 \pm 0,428$  у основной группы и  $2,48 \pm 0,312$  у контрольной,  $p = 0,841$  (критерий Манна–Уитни).

При изучении результатов наблюдения за новорожденными, появившимися на свет раньше срока, было установлено, что у 6,25 % из них наблюдались существенные отличия в антропометрических характеристиках и физиологическом состоянии в сравнении с доношенными младенцами.

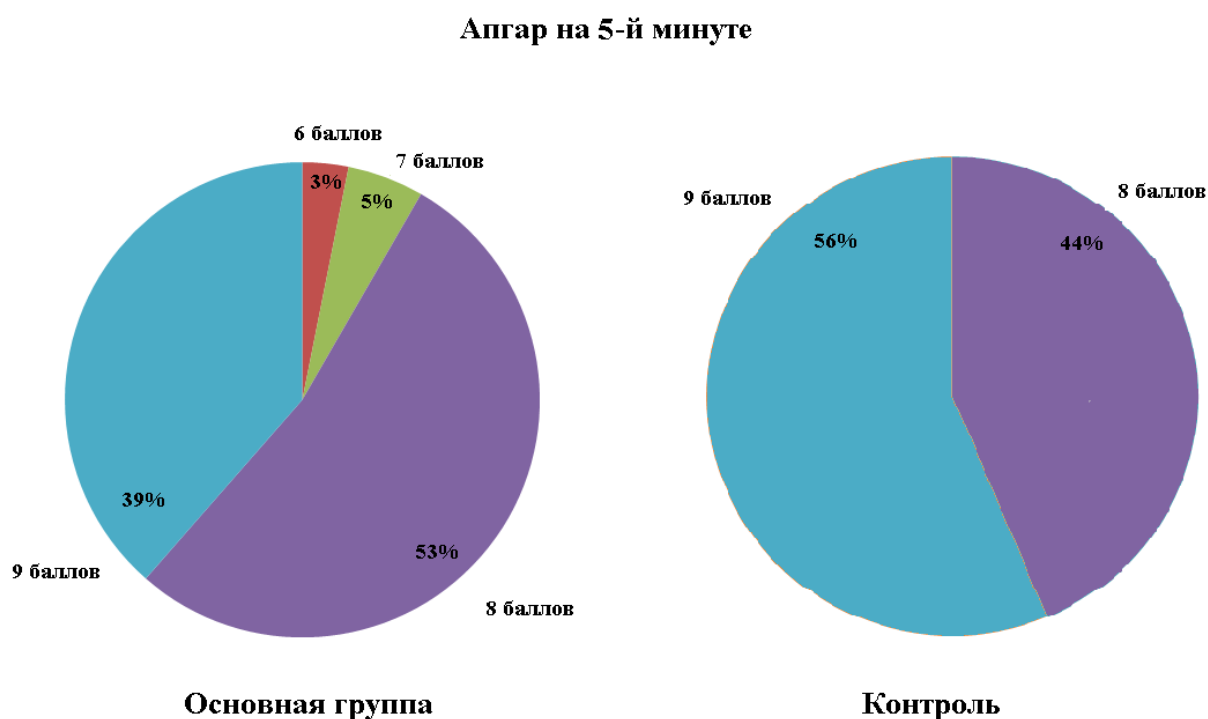


Рисунок 3.7 – Сравнительная характеристика новорожденных основной и контрольной групп по показателям шкалы Апгар, зафиксированным на 5-й минуте после рождения

### **3.4. Результаты генетического исследования пациенток контрольной группы и пациенток с угрозой преждевременных родов, получавших нифедипин**

Исследование охватывало анализ трех однонуклеотидных полиморфизмов гена *ABCB1* (1236 C>T, 2677 G>T, 3435 C>T) и полиморфизма rs776746 гена *CYP3A5*.

Таблица 3.11 иллюстрирует результаты анализа генотипов полиморфизма C1236T. В контрольной группе частота минорного аллеля 1236T составляла 43,7%, что находится в пределах ожидаемых значений для европеоидной расы (41,6% согласно базе Ensembl) и сопоставимо с данными 46,2% для русской популяции [42]. Распределение генотипов по данному полиморфизму демонстрирует соответствие закону Харди-Вайнберга в обеих группах. Анализ частоты аллеля 1236T в группе беременных с УПР (45,8%) не выявил статистически значимых отличий от контрольной группы (43,7%). Аналогично, различия в частотах генотипов этого полиморфизма между группами отсутствовали.

Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфизма G2677T гена *ABCB1* у беременных контрольной и основной групп (Таблица 3.12) показал соблюдение принципов равновесия Харди-Вайнберга ( $p=0,51$  и  $p_{HW}=0,54$  соответственно). Этот полиморфизм демонстрирует неравновесное сцепление с полиморфизмом C1236T, что обуславливает схожую картину распределения частот генотипов. Частота аллеля 2677T в группе беременных с УПР (45,8%) не показала значимых отличий от контрольной группы (42,0%,  $p=0,463$ ). Для европеоидной расы частота аллеля 2677T, по данным Ensembl, составляет 43%. Статистически существенных различий в частотах генотипов данного полиморфизма между группами также не обнаружено ( $p=0,772$ ).



Таблица 3.13 – сравнительный анализ частот генотипов полиморфного варианта С3435Т гена *ABCB1*. Данные представлены для двух групп: женщин, входящих в контрольную группу, и беременных, у которых наблюдается УПР

Аллель / генотип	Частоты встречаемости	Ожидаемое число генотипов	Соответствие Харди-Вайнбергу	Частоты встречаемости	Ожидаемое число генотипов	Соответствие Харди-Вайнбергу	$\chi^2$
	Контрольная группа n=87 (174)			Основная группа n=96 (192)			
3435 C	90 (51,7%)		p=0,830	93 (48,4%)		p=0,22	p=0,530
3435 T	84 (48,3%)			99 (51,6%)			
3435 CC	24 (27,6%)	23		19 (19,8%)	22		p=0,385
3435 CT	42 (48,3%)	44		55 (57,3%)	48		
3435 TT	21 (24,1%)	20		22 (22,9%)	26		

Таблица 3.14 – Сопоставление частот и генотипов полиморфизма rs776746 гена *CYP3A5* у беременных контрольной группы и с угрожающими преждевременными родами

Аллель / генотип	Частоты встречаемости	Ожидаемое число генотипов	Соответствие Харди-Вайнбергу	Частоты встречаемости	Ожидаемое число генотипов	Соответствие Харди-Вайнбергу	$\chi^2$
	Контрольная группа n=87 (174)			Основная группа n=96 (192)			
6986 A	10 (5,7%)		p=0,830	21 (10,9%)		p=0,22	p=0,111
6986 G	164 (94,3%)			171 (89,1%)			
6986 AA	0 (0,0%)	0,28		0 (0,0%)	1,14		p=0,094
6986 GA	10 (11,5%)	9,35		21 (21,9%)	18,65		
6986 GG	77 (88,5%)	77,37		75 (78,1%)	76,21		

Результаты анализа генотипа полиморфизма С3435Т представлены в Таблице 3.13. Было установлено, что частота минорного аллеля 3435Т в контрольной группе составила 48,3%, а в группе беременных, страдающих УПР, — 51,6%. Статистически значимых различий в частотах как аллелей, так и генотипов выявлено не было. Частоты аллелей и генотипов исследуемого полиморфного маркера С3435Т гена *ABCB1* в контрольной группе беременных были сопоставимы с данными, полученными для других этнических групп европеоидной расы, где частота генотипа 3435СТ находится в диапазоне от 42% до 52% [42; 46; 77].

Наши исследования показали отсутствие ассоциации полиморфизмов rs11285503 (С1236Т), rs2032582 (G2677Т) и rs1045642 (С3435Т) гена *ABCB1* с УПР [2; 8; 13]. Частоты аллелей и генотипов указанных полиморфизмов соответствуют литературным данным об их распространенности среди населения европеоидной расы [3; 247; 268].

Таблица 3.14 содержит результаты анализа генотипов полиморфизма rs776746 гена *CYP3A5*. Согласно представленным данным, частота минорного аллеля 6986G в контрольной группе составила 94,3%. Это значение близко к общепринятому для европеоидной расы (94% согласно базе Ensembl) и к значению 94,5%, полученному в российской популяции. Основной аллель, широко распространенный среди негроидов (около 82%), встречается существенно реже у монголоидов (около 30%), и становится достаточно редким у населения Европы. В России высокий процент аллеля 6986А наблюдается у бурятов и тувинцев (до 15–18%), а также среди белого населения США (15%) [23].

В нашем исследовании частота аллеля 6986А гена *CYP3A5* в основной группе была в 2 раза выше, чем в контрольной (10,9% vs 5,7%), что было обусловлено более частой встречаемостью лиц с гетерозиготным носительством 6986GA (21,9% vs 11,5%). В связи с низкой частотой встречаемости указанного аллеля, данные результаты не достигают уровня статистической значимости.

Мы обнаружили, что количество набранных баллов по шкале Апгар ассоциировано с полиморфизмами С1236Т и G2677Т гена *ABCB1*, кодирующего Р-гликопротеин. Частота встречаемости этих двух полиморфизмов ниже, по

сравнению с полиморфизмом *C3435T*. Все три полиморфизма образуют достаточно устойчивые гаплотипы, и в популяции преобладают варианты, гомозиготные по всем трем полиморфизмам сразу:

- Генотип *1236 CC–2677 GG–3435CC* (соответствующий повышенной экспрессии Р-гликопротеина);
- Генотип *1236 TT–2677 TT–3435TT* (соответствующий сниженной экспрессии Р-гликопротеина);
- Генотип *1236 CT–2677 GT–3435CT* (соответствующий промежуточной экспрессии Р-гликопротеина).

В нашем исследовании генотип *1236 CC–2677 GG–3435CC* встретился у 16 родильниц основной группы (17%), генотип *1236 TT–2677 TT–3435TT* — у 17 родильниц (18%), и генотип *1236 CT–2677 GT–3435CT* — у 36 родильниц (37,5%), в 27,5% случаев встречались иные варианты генотипов. С добавлением полиморфизма гена *CYP3A5*, мы обнаружили 9 вариантов гаплотипов.

Таблица 3.15 – Сопоставление частот гаплотипов, встречающихся в основной группе беременных с УПР

	<i>C1236T</i>	<i>G2677T</i>	<i>C3435T</i>	<i>CYP3A5*3</i>	Частота встречаемости
1	C	G	C	G	0,3766
2	T	T	T	G	0,3693
3	C	G	T	G	0,0792
4	C	G	C	A	0,0476
5	T	T	T	A	0,0455
6	C	T	C	G	0,022
7	T	G	C	G	0,0216
8	T	T	C	G	0,0165
9	C	G	T	A	0,0112

В Таблице 3.16, рассмотрев наиболее часто встречающиеся гаплотипы, мы обнаружили, что состояние новорожденного в определенной степени зависит от генотипа родильницы. В частности, Апгар менее 8 встречается у детей беременных с УПР в 25% случаев при генотипе *1236 CC–2677 GG–3435CC* и *1236 CT–2677 GT–3435CT*, и в то же время лишь в 12% случаев у беременных с УПР с генотипом *1236 TT–2677 TT–3435TT*.

Таблица 3.16 – Сопоставление зависимости балльной оценки по шкале Апгар от наиболее часто встречающихся генотипов *ABCB1*

Генотип	Количество	Апгар на 1 минуте	Апгар на 5 минуте
<i>1236 CC-2677 GG-3435CC</i>	16 родильниц	6 – 1 новорожд.	7 – 1 новорожд.
		7 – 3 новорожд.	8 – 11 новорожд.
		8 – 10 новорожд.	9 – 4 новорожд.
<i>1236 CT-2677 GT-3435CT</i>	36 родильниц	7 – 9 новорожд.	7 – 1 новорожд.
		8 – 27 новорожд.	8 – 18 новорожд.
		–	9 – 17 новорожд.
<i>1236 TT-2677 TT-3435TT</i>	17 родильниц	7 – 2 новорожд.	8 – 9 новорожд.
		8 – 15 новорожд.	9 – 8 новорожд.

Более глубокое исследование выявило, что оценка состояния новорожденных, рожденных от женщин с УПР, получавших нифедипин, по шкале Апгар, имеет связь с полиморфизмами С1236Т и G2677Т гена *ABCB1*. При этом, не было установлено корреляции с полиморфизмами С3435Т гена *ABCB1* и полиморфизмом 6986А>G гена *CYP3A5*.

У рожениц с генотипом *1236 CC* (n=30) меньше 8 баллов по шкале Апгар на 1-й минуте набрали 37% новорожденных, тогда как у пациентов с генотипами *1236 CT* или *1236 TT* (n=66) Апгар меньше 8 баллов на 1-й минуте набрали лишь 17% новорожденных (p = 0,036).

На 5-й минуте у пациентов с генотипом *1236 CC* (n=30) 9 баллов по шкале Апгар набрали 30% новорожденных, тогда как у пациентов с генотипами *1236 CT* или *1236 TT* (n=66) 9 баллов по шкале Апгар на 5-й минуте набрали 48,5% новорожденных (p = 0,0155).

У матерей с генотипом *2677 GG* (n=30) Апгар меньше 8 баллов на 1-й минуте набрали 40% новорожденных, тогда как у пациентов с генотипами *2677 GT* или *2677 TT* (n=66) Апгар меньше 8 баллов на 1-й минуте набрали лишь 14% новорожденных (p = 0,0085).

Таблица 3.17 – взаимосвязь между различными генотипами полиморфизма C1236T гена *ABCB1* у беременных женщин, получавших нифедипин по показаниям УПР, и оценкой состояния их новорожденных по шкале Апгар

Генотип	Количество родильниц	Апгар на 1-й минуте	Количество новорожденных	$p$ ( $\chi^2$ ) с поправкой Йейтса
<i>1236 CC</i>	30 родильниц	5 баллов	2	<8 vs $\geq$ 8 $p = 0,036$
		6 баллов	2	
		7 баллов	7	
		8 баллов	<b>19 (63%)</b>	
<i>1236 CT + 1236 TT</i>	66 родильниц	5 баллов	1	
		6 баллов	3	
		7 баллов	6	
		8 баллов	<b>56 (83%)</b>	
		Апгар на 5-й минуте		
<i>1236 CC</i>	30 родильниц	6 баллов	2	<9 vs 9 $p = 0,0155$
		7 баллов	2	
		8 баллов	20	
		9 баллов	<b>6 (30%)</b>	
<i>1236 CT + 1236 TT</i>	66 родильниц	6 баллов	1	
		7 баллов	3	
		8 баллов	30	
		9 баллов	<b>32 (48,5%)</b>	

На 5-й минуте у пациентов с генотипом *2677 GG* ( $n=30$ ) 9 баллов по шкале Апгар набрали 30% новорожденных, тогда как у пациентов с генотипами *1236 CT* или *1236 TT* ( $n=66$ ) 9 баллов по шкале Апгар на 5-й минуте набрали 48,5% новорожденных ( $p = 0,0155$ ).

Полиморфизмы *C1236T* и *G2677T* гена *ABCB1* находятся в неравновесном сцеплении по отношению друг к другу и формируют устойчивые генотипы. Поэтому невозможно вычленить, какой из этих двух полиморфизмов определяет особенности физиологического состояния новорожденных у беременных с УПР, принимавших нифедипин.

Фетальная протективная активность гликопротеина Р проявляется в его способности активно выводить ксенобиотики и фармакологические средства из тканей развивающегося организма, предотвращая их токсическое воздействие. Параллельно, его транспортная функция обеспечивает поступление жизненно важных нутриентов, необходимых для нормального роста и метаболизма плода.

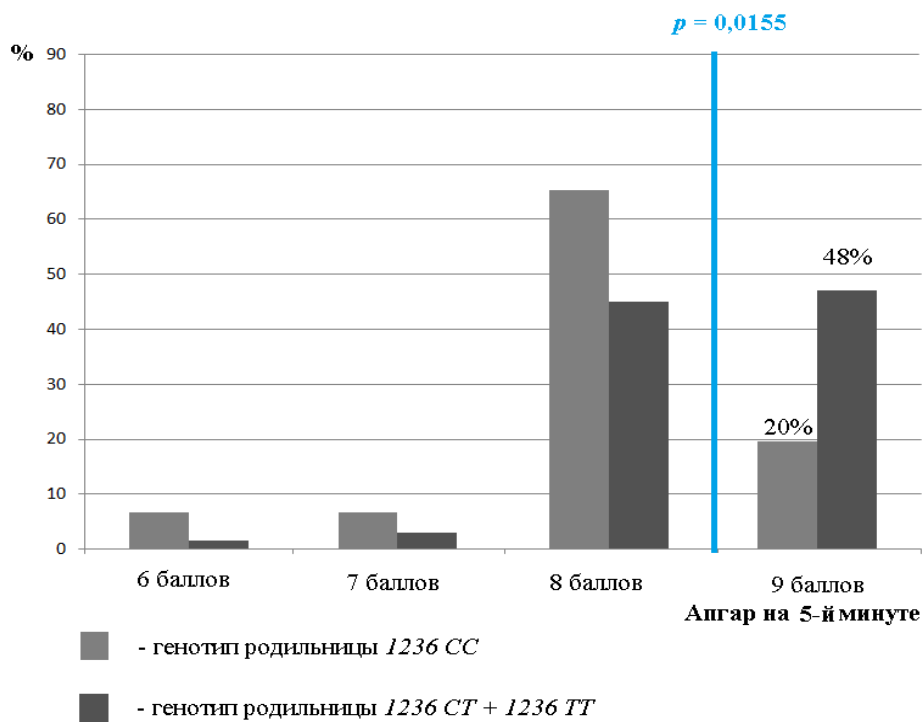
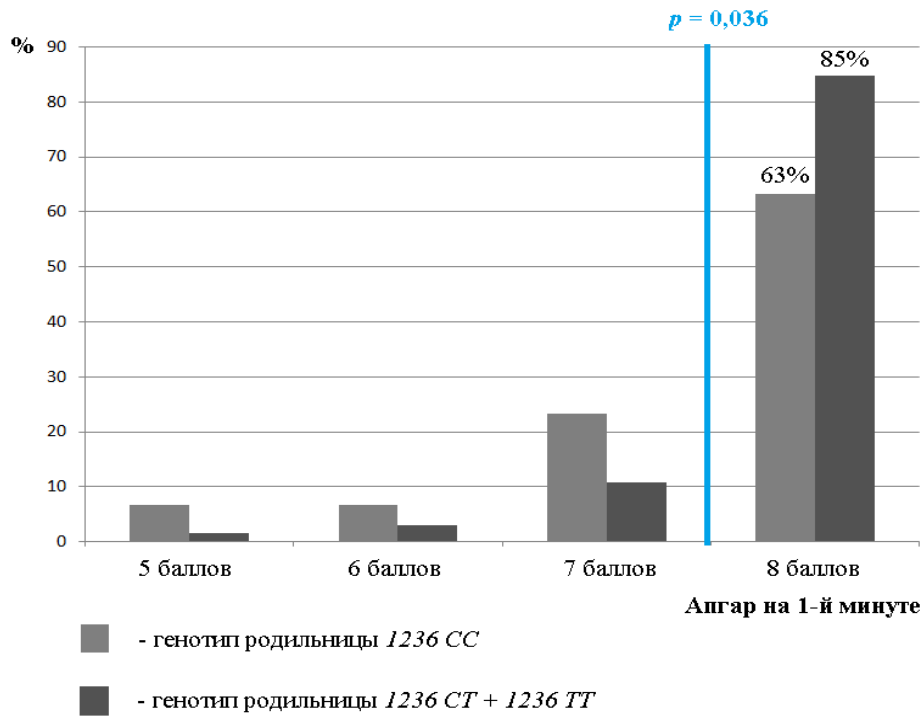


Рисунок 3.8 – Выполнен анализ взаимосвязи между показателями шкалы Апгар (на 1-й и 5-й минутах жизни) у новорожденных основной группы и генотипическими вариантами полиморфизма С1236Т гена *ABCB1*

Таблица 3.18 – Взаимосвязь полиморфного варианта *G2677T* гена *ABCB1* у беременных с угрожающими преждевременными родами, принимавших нифедипин, с состоянием новорожденных, выраженном в баллах по шкале Апгар

Генотип	Количество родильниц	Апгар на 1-й минуте	Количество новорожденных	$p$ ( $\chi^2$ ) с поправкой Йейтса <8 vs $\geq$ 8
<i>2677 GG</i>	30 родильниц	5 баллов	2	$p = 0,0085$
		6 баллов	2	
		7 баллов	8	
		8 баллов	<b>18 (60%)</b>	
<i>2677 GT + 2677 TT</i>	66 родильниц	5 баллов	1	
		6 баллов	2	
		7 баллов	6	
		8 баллов	<b>57 (86%)</b>	
		Апгар на 5-й минуте		
<i>2677 GG</i>	30 родильниц	6 баллов	2	<9 vs 9 $p = 0,0155$
		7 баллов	2	
		8 баллов	20	
		9 баллов	6	
<i>2677 GT + 2677 TT</i>	66 родильниц	6 баллов	1	
		7 баллов	3	
		8 баллов	30	
		9 баллов	<b>32 (48,5%)</b>	

Исследование, проведенное Hitzl и его коллегами в 2004 году, показало, что у матерей с 3435ТТ генотипом гена *ABCB1* наблюдается уменьшение уровня и экспрессии Р-гликопротеина, что происходит посредством апоптотических механизмов. Кроме того, в плацентах матерей, обладающих обоими вариантами полиморфизмов (3435Т и 2677Т; ТТ/ТТ), была зафиксирована существенно более низкая экспрессия Р-гликопротеина по сравнению с плацентами у женщин-носителей генотипа СС/СС, при статистической значимости  $p = 0,02$ . Авторы исследования предполагают, что совокупное действие полиморфизмов *ABCB1* С3435Т и G2677Т обуславливает изменение экспрессии Р-гликопротеина в плаценте человека. Это, в свою очередь, может иметь клиническое значение, влияя на генетически обусловленное и переменное воздействие лекарственных средств на плод [118].

Известно, что преждевременные роды ассоциированы с системным воспалительным ответом, который сопровождается развитием оксидативного стресса, приводящего к усилению процессов апоптоза и нарушениям как на клеточном, так и субклеточном уровне [29].

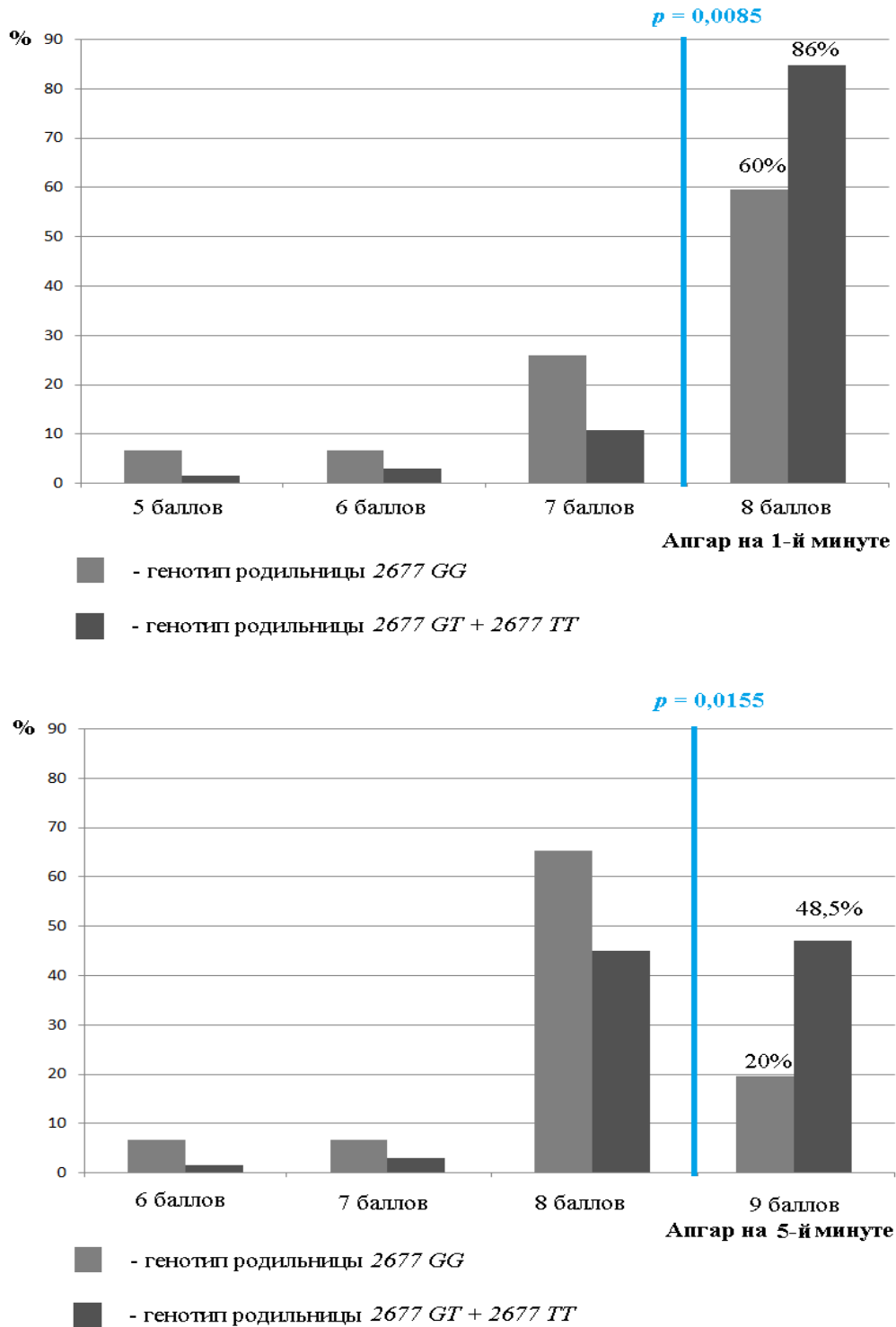


Рисунок 3.9 – Распределение детей, рожденных женщинами основной группы, по генотипам полиморфного маркера G2677T гена *ABCB1* и результатам неонатальной оценки по Апгар (1-я и 5-я минуты)

Таким же образом можно объяснить и полученный нами результат генотипирования, доказывающий ассоциацию количества баллов по шкале Апгар у новорожденных от беременных с УПР, принимавших нифедипин, с полиморфизмами C1236T и G2677T гена *ABCB1*.

Безусловно, необходимы дальнейшие исследования для уточнения механизма молекулярных путей этого результата, и исследования в этом направлении проводятся.

Так, в недавно опубликованной работе Wei Li, с соавт. (2024) была изучена ассоциация полиморфизмов (rs1128503 и rs1045642) гена *ABCB1* с эффективностью обезболивания родов у первородящих китайских женщин и, в том числе, с перинатальными исходами.

Логистический регрессионный анализ, проведенный авторами, показал, что оценка по шкале Апгар на 1 мин отчетливо коррелировали с генотипами rs1128503 СТ + СС (ОШ 1,774, 95% ДИ 1,069–2,942,  $p = 0,026$ ), и была значительно выше у носителей генотипа rs1128503 СС.

Таким образом, генотипы 1236 СС и 2677 GG гена *ABCB1* матери приблизительно в равной мере ассоциированы со сниженной функциональной активностью новорожденных (менее 8 баллов по шкале Апгар на первой минуте и менее 9 баллов по шкале Апгар на пятой минуте).

Поскольку в России нифедипин не зарегистрирован в качестве токолитического ЛС и используется *off-label*, вопрос о режиме его дозирования при угрозе преждевременных родов официально не регламентирован.

Анализ литературных данных показывает, что в КИ при проведении токолитической терапии применяются различные дозы нифедипина в диапазоне от 10 и 40 мг (сублингвально, перорально, или в комбинации) в течение первого часа токолиза, с последующим назначением 60-120 мг до 48 час. Полагают, что на сегодняшний день «оптимальный» режим дозирования токолитика из группы блокаторов «медленных» кальциевых каналов пока точно не определен [46; 152]. Более того, несмотря на широкую доступность рекомендаций по проведению токолитической терапии, основанных на фактических данных, существуют

значительные расхождения между этими рекомендациями и клинической практикой. Это показали многочисленные опросы из разных стран [94; 207].

С нашей точки зрения, приоритетным направлением стало изучение взаимосвязи между подобранной дозой нифедипина и носительством генотипов полиморфных локусов *ABCB1* (3435C>T, 2677G>T/A, 1236C>T) у пациенток с УПР.

В ходе работы установлено, что полиморфные варианты C1236T и G2677T гена *ABCB1*, ассоциированные с оценкой состояния новорожденных по шкале Апгар у родильниц, получавших токолитическую терапию по поводу УПР, также коррелируют с режимом дозирования нифедипина (Рисунок 3.9).

Так, у беременных с УПР с генотипом *1236 CT + 1236 TT* средняя доза нифедипина составила  $15 \pm 1,01$  мг/сут, что на 3,33 мг/сут ниже (ДИ<sup>95%</sup> -6,79–0,12) чем у носителей генотипа *1236 CC*, —  $18,33 \pm 1,36$  мг/сут. Данное наблюдение имеет статус тенденции,  $p = 0,06148$  (критерий Манна–Уитни).

Мы также обнаружили, что полиморфизм *G2677T* гена *ABCB1*, сцепленный с полиморфизмом *C1236T*, у беременных с УПР ассоциирован с подобранной дозой нифедипина. Так, средняя доза нифедипина у носителей *2677 GT + 2677 TT* составила  $14,92 \pm 0,1$  мг/сут, что на 3,58 мг/сут ниже (ДИ<sup>95%</sup> -7,02– -0,13) чем у носителей генотипа *2677 CC*, —  $18,55 \pm 1,36$  мг/сут,  $p = 0,04136$  (критерий Манна–Уитни).

Как продемонстрировано на Рисунке 3.10, генотип *G2677T* гена *ABCB1* влияет на вероятность применения тех или иных доз нифедипина. У пациентов с генотипом *2677 GG* наиболее часто применялись дозы 15 и 20 мг/сут, и всего у 1 беременной была выбрана доза 5 мг/сут. Напротив, у беременных с генотипами *2677 GT* или *2677 TT* доза 5 мг/сут применялась наиболее часто, — около 25%, за счет более редкого применения больших доз, особенно 10 и 20 мг/сут. Точный критерий Фишера показывает высокий уровень достоверности различий в вероятности подобранной дозы 5 мг/сут в зависимости от генотипа ( $p = 0,0002$ ) [2; 7; 9; 12].

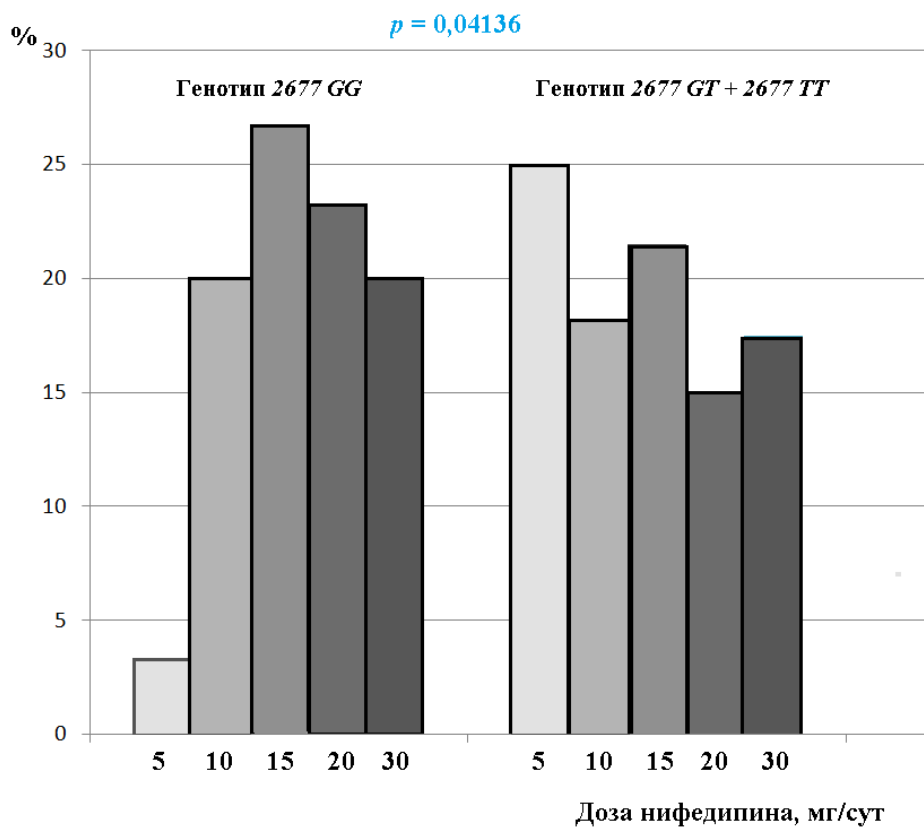


Рисунок 3.10 – Влияние генотипа *G2677T* гена *ABCB1* на подобранную дозу нифедипина

В нашем исследовании была предпринята попытка патогенетически обосновать необходимость персонализированного подхода к выбору режима дозирования нифедипина при УПР.

Ассоциация нежелательных явлений на фоне терапии нифедипином с носительством различных аллелей и генотипов полиморфизма 6986A>G гена *CYP3A5*, а также полиморфных вариантов 3435C>T, 2677G>T/A, 1236C>T гена *ABCB1* у беременных с угрозой преждевременных родов не нашла статистического подтверждения.

Тем не менее это положение требует дальнейшего изучения на расширенной когорте пациенток с УПР.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день преждевременные роды сохраняют статус одной из ключевых проблем мирового акушерства. Поскольку данное состояние ассоциировано с повышением неонатальной смертности и зачастую приводит к последующей инвалидизации детей, выявление факторов риска их развития представляет собой важнейший компонент современного подхода к ведению женщин как на этапе прегравидарной подготовки, так и в период гестации [163; 221; 224; 252].

В рамках настоящего исследования проведен анализ клиничко-анамнестических особенностей у пациенток с угрозой преждевременных родов для определения факторов риска реализации данного осложнения.

При обследовании 96 пациенток с УПР, проходивших стационарное и амбулаторное лечение в Клинике акушерства и гинекологии Сеченовского центра материнства и детства (ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)), установлено, что у 67% женщин основной группы регистрировался избыточный вес, что в 2,1 раза чаще, чем в контрольной группе, и демонстрировало ассоциацию с развитием угрозы преждевременных родов ( $p < 0,00001$ ). Ожирение 2 степени было выявлено у 3 % женщин основной группы и у 2 % контрольной группы. Ожирение 3 степени в нашем исследовании не встречалось [2; 7; 8].

По нашим данным, у женщин с нормальной массой тела вероятность угрозы преждевременных родов была ниже, ОШ составило 0,216 (95% ДИ 0,112–0,418). Напротив, избыточный вес являлся фактором риска, ОР составил 1,91(95% ДИ 1,411–2,586) [9; 13].

Подобная закономерность отмечена и другими исследователями, однако представленные данные весьма неоднородны по частоте встречаемости, и различаются среди нерожавших и повторнородящих женщин. Для спонтанных преждевременных родов риск остается практически постоянным при индексе массы тела выше 25–30 кг/м<sup>2</sup> независимо от паритета [174].

Результаты систематических обзоров и метаанализов показывают, что матери с избыточным весом или ожирением на момент зачатия демонстрируют более высокую связь с неблагоприятными материнскими исходами: преждевременные роды, кесарево сечение, гестационный диабет, гестационная гипертензия, послеродовое кровотечение, преэклампсия, преждевременный разрыв плодных оболочек и неблагоприятный исход для плода/новорожденного – перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, оценку по шкале Апгар менее 7 баллов на пятой минуте и другие критерии [272].

При анализе данных акушерского анамнеза учитывались паритет, наличие осложнений при предшествующих гестациях, особенности течения предыдущих родов, а также способы родоразрешения. Это позволило выделить факторы риска, ассоциированные с возникновением угрозы преждевременных родов в текущую беременность.

Полученные нами результаты показали, что основная и контрольная группа различаются по акушерскому анамнезу. Группы значительно различались по числу первобеременных: в контрольной группе настоящая беременность являлась первой у 89,7% (78 женщин), в основной у 58,3% (56 женщин),  $p > 0,00001$ . В то же время у здоровых беременных, не имевших угрозы преждевременных родов, текущие роды в достоверно большем проценте случаев были первыми — 91,9% по сравнению с 65,6% в основной группе ( $p = 0,000056$ ).

Поскольку в основной группе беременных с УПР по сравнению с контрольной группой преобладали повторнобеременные (41,7 % и 10,3%, соответственно,  $p < 0,00001$ ), не представлялось возможным в полной мере провести сравнительный анализ по наличию отягощенного акушерского анамнеза в сравниваемых группах. В результате анализа из 40 женщин основной группы, для которых настоящая беременность была не первой, мы определили 16 женщин с отягощенным анамнезом (42,1%) и 22 без отягощенного анамнеза. Тем не менее, в основной группе ранее искусственное прерывание беременности было осуществлено у 9 женщин (9,4%), а в контрольной — у 2 женщин (2,3%), то есть

наблюдается тенденция к большей частоте искусственного прерывания беременности у женщин с угрозой преждевременных родов ( $p=0,089163$ ).

По-видимому, полученные нами данные обусловлены неоднородностью исследуемых групп по числу повторнобеременных женщин, а также небольшим размером выборок. Поэтому, мы не выявили значимых различий по доле отягощенного анамнеза в анализируемых группах — в контрольной группе отягощенный анамнез был обнаружен у 66,7 % повторнобеременных, в основной группе — у 42,1% ( $p=0,3389$ ), хотя, по данным литературы отягощенный акушерский анамнез является значимым фактором риска УПР [228].

Общепризнанным является положение о том, что наличие сопутствующих заболеваний является причиной неблагоприятных перинатальных исходов, в том числе угрозы преждевременных родов.

На следующем этапе мы изучили частоту встречаемости сопутствующих заболеваний в контрольной и основной группах.

При сопоставлении перенесенных заболеваний было установлено, что многие заболевания достаточно редки и наблюдаются только в одной из анализируемых групп.

Установлено, что перенесенные в детстве инфекционные заболевания с одинаковой частотой регистрировались в анамнезе как у пациенток с угрозой преждевременных родов, так и у женщин контрольной группы ( $p = 0,866$ ). Что касается прочих сопутствующих патологий, они достоверно преобладали в основной группе, где были выявлены у 52 женщин (54%), тогда как в контрольной группе — лишь у 13 (15%),  $p < 0,00001$ .

Поскольку на сегодняшний день известно, что молодые люди, включая женщин репродуктивного возраста, также составляют большую долю лиц с полиморбидностью, которая варьирует от 8,7% до 18,8%, мы проанализировали влияние полиморбидности на риск возникновения угрозы преждевременных родов у наших пациенток.

Мы установили, что полиморбидные состояния достоверно чаще встречаются в группе женщин с угрозой преждевременных родов по сравнению с

контрольной группой: 38% vs 7%,  $p < 0,00001$ . Таким образом, было установлено полиморбидные состояния являются одним из факторов, способствующих развитию УПР.

Относительный риск ( $RR$ ) при наличии сопутствующих заболеваний составляет 3,625 (95% ДИ 2,123–6,184), в то время как относительный риск при наличии полиморбидных состояний выше, и составляет 4,920 (95% ДИ 2,319–10,437). То есть наличие полиморбидного состояния в анамнезе более точно определяет вероятность возникновения угрозы преждевременных родов.

Полученные нами данные согласуются с результатами, обсуждаемыми в литературе. Роль материнской полиморбидности значимо связана с неблагоприятными перинатальными исходами, что подчеркивается в работах в основном зарубежных авторов [225]. Следует отметить, что в исследованиях отечественных ученых представлена неоднозначная трактовка терминологии – «полиморбидность» и «коморбидность», с одной стороны, а с другой стороны, исследования, посвященные изучению полиморбидности при беременности малочисленны.

Сравнительная оценка течения текущей беременности показала достоверное преобладание различных гестационных осложнений у пациенток основной группы, что согласуется с данными других авторов о более высокой частоте патологии у женщин с УПР [65; 228].

У 36 (37,5%) пациенток основной группы зарегистрированы типичные осложнения беременности: анемия легкой и средней степени тяжести — у 6 (6%) женщин; гестационный сахарный диабет – у 8 (8%) беременных; гестационная артериальная гипертензия – у 6 (6%) женщин; преэклампсия у 4 (4%) беременных. Все эти осложнения, как известно, могут способствовать развитию акушерских осложнений, том числе и УПР [2; 7; 9; 12].

Всем беременным пациенткам с УПР была проведена токолитическая терапия: острый токолиз нифедипином проводили не более 48 ч. и поддерживающий токолиз до конца 37-й нед беременности, если схватки прекращались и роды не наступили. Дозу нифедипина подбирали индивидуально 5

– 30 мг/сут., ориентиром были клинические показатели сократительной активности матки, результаты кардиотокографического мониторинга (начиная с 32 недель гестации), данные динамической ультразвуковой цервикометрии, а также наличие и степень выраженности нежелательных явлений.

Анализ литературных данных показывает, что на сегодняшний день длительность поддерживающего токолиза нифедипином и «оптимальный» режим его дозирования пока точно не определены.

В настоящее время в литературе продолжаются дискуссии по оценке соблюдения акушерами рекомендаций национальных руководств в отношении показаний, сроков и мониторинга токолиза, выбора токолитиков, целесообразности проведения поддерживающего токолиза. В этом контексте следует учитывать, что небольшое количество рекомендаций руководств основано на высоком уровне доказательств из-за отсутствия достаточных данных из рандомизированных контролируемых исследований [94].

Поддерживающий токолиз, как продолжение токолитического лечения свыше 48 час, до настоящего времени не рекомендовался международными руководствами из-за отсутствия доказательств по улучшению неонатальных исходов [69; 122; 194]. При этом результаты опросов акушеров-гинекологов из Австрии, Германии и других стран демонстрируют значительные расхождения между рекомендациями руководств и повседневной клинической практикой. Так, по данным исследования Enengl S, et al (2024) поддерживающий токолиз применялся в 49 из 54 акушерских клиниках и перинатальных центрах (90,7%) в Австрии, причем в 33,3% акушерских отделений продолжали токолиз до 37 недель беременности, в отличие от национальных и других рекомендаций международных руководств [94].

По результатам настоящего исследования установлено, что у большинства пациенток с угрозой преждевременных родов (61,4%) поддерживающая доза нифедипина находилась в интервале от 5 до 15 мг/сут, тогда как у 38,6% беременных суточная дозировка варьировала от 20 до 30 мг. Медианная доза при этом составила 15 мг/сут.

Важным, с нашей точки зрения, явилось исследование зависимости подобранной дозы нифедипина от носительства генотипов по полиморфным маркерам 3435C>T, 2677G>T/A, 1236C>T гена *ABCB1* у беременных с угрозой преждевременных родов.

Было обнаружено, что полиморфный вариант *G2677T* гена *ABCB1* влияет на вероятность применения тех или иных доз нифедипина. У пациентов с генотипом *2677 GG* наиболее часто применялись дозы 15 и 20 мг/сут, и всего у 1 беременной была выбрана доза 5 мг/сут. Напротив, у беременных с генотипами *2677 GT* или *2677 TT* доза 5 мг/сут применялась наиболее часто, — около 25%, за счет более редкого применения больших доз, особенно 10 и 20 мг/сут. Точный критерий Фишера показал высокий уровень значимых различий в вероятности подобранной дозы 5 мг/сут в зависимости от генотипа ( $p = 0,0002$ ).

Таким образом, нами было установлено, что подобранная доза нифедипина ассоциирована с полиморфизмом *G2677T* гена *ABCB1*. При этом средняя доза нифедипина у носителей полиморфных вариантов *2677 GT* или *2677 TT* на 3,33 мг/сут ниже, чем у носителей генотипа *2677 CC*,  $p = 0,04136$  (критерий Манна–Уитни).

Проведенный нами поддерживающий токолиз нифедипином позволил пролонгировать беременность до срока 37-й нед практически в 94% случаев и до 33-й – 36-ой недели у 6,1% пациенток с угрозой преждевременных родов, при этом эффективность поддерживающего токолиза не зависела от сроков начала угрозы преждевременных родов.

Анализ показал, что токолиз был одинаково эффективен в независимости от начала лечения нифедипином: у пациенток, начавших прием препарата в 35–36 нед, так и у беременных, начавших применение на сроке 20–21 нед, так и принимавших нифедипин более длительно, – в течение 16–17 и даже 18 недель. При этом отмечалась положительная динамика цервикометрии через 3–7 дней после начала лечения. При поступлении средняя длина шейки матки у пациенток составляла  $22,94 \pm 2,414$  мм (от 19 до 35 мм), при повторном измерении данный показатель увеличивался и в среднем составил  $30,33 \pm 1,828$  мм (от 25 до 34 мм).

Доля кесаревых сечений составила 38,5% у женщин с угрозой преждевременных родов, принимавших нифедипин, и 12,6% у беременных контрольной группы. Таким образом, нами было установлено, что доля кесаревых сечений у беременных с угрозой преждевременных родов в 3 раза выше, и эти различия являются достоверными ( $p = 0,000139$ ).

В процессе проведения токолитической терапии нифедипином проводился мониторинг безопасности. Мы изучили нежелательные реакции, развившиеся у беременных с угрозой преждевременных родов на фоне терапии нифедипином, к которым в нашей работе относились тошнота, снижение артериального давления и головная боль.

В нашем исследовании у 6 пациенток с угрозой преждевременных родов на фоне поддерживающего токолиза нифедипином была зафиксирована только одна нежелательная реакция, – снижение артериального давления. У остальных 11 пациенток наблюдались все три нежелательные реакции при лечении нифедипином – снижение артериального давления, тошнота и головная боль. Следует отметить, что побочные явления не зависели от дозировки нифедипина, не требовали отмены препарата, составили суммарно 17,7%, и не были взаимосвязаны с носительством изучаемых аллелей и генотипов [2; 7; 9; 12; 23; 24; 38; 42].

Следует отметить, что частота нежелательных реакций, полученная в нашем исследовании, согласуется с литературными данными по этому вопросу.

Было установлено, что большинство пациентов с угрозой преждевременных родов (89,6%) принимали Нифедипин в сочетании с другими лекарственными средствами не токолитического действия.

В ходе статистического анализа достоверных взаимосвязей установить не удалось, при этом отмечена выраженная тенденция к увеличению количества принимаемых лекарственных средств у пациенток с УПР. Наблюдаемое явление, вероятно, имеет многофакторный характер и объясняется более высокой потребностью в лечении у женщин данной группы, их повышенной комплаентностью, а также наличием у них большего числа сопутствующих патологий, что, как было указано ранее, делает необходимым назначение

дополнительных препаратов. Наряду с этим установлено, что пациентки основной группы статистически значимо реже использовали витаминные комплексы (13,3% vs 35% в контроле).

Не вызывает сомнения, что первостепенное значение для решения вопроса эффективности и безопасности применения нифедипина в качестве токолитика имеет анализ перинатальных исходов.

При анализе перинатальных исходов у 6,25 % новорожденных, родившихся преждевременно, отмечались значимые различия по антропометрическим показателям и физиологическому статусу по сравнению с новорожденными, родившими в срок.

Дальнейший анализ показал, что количество набранных баллов по шкале Апгар ассоциировано с полиморфизмами *C1236T* и *G2677T* гена *ABCB1*, кодирующего Р-гликопротеин. Частота встречаемости этих двух полиморфизмов ниже, по сравнению с полиморфизмом *C3435T*. Все три полиморфизма образуют достаточно устойчивые гаплотипы, и в популяции преобладают варианты, гомозиготные по всем трем полиморфизмам сразу:

В нашем исследовании генотип *1236 CC–2677 GG–3435CC* встретился у 16 родильниц основной группы (17%), генотип *1236 TT–2677 TT–3435TT* — у 17 родильниц (18%), и генотип *1236 CT–2677 GT–3435CT* — у 36 родильниц (37,5%), в 27,5% случаев встречались иные варианты генотипов. С добавлением полиморфизма гена *CYP3A5*, мы обнаружили 9 вариантов гаплотипов.

В ходе дальнейшего анализа было установлено, что у беременных с угрозой преждевременных родов, получавших нифедипин, состояние новорожденного по шкале Апгар коррелирует с наличием полиморфных вариантов *C1236T* и *G2677T* гена *ABCB1*. При этом связи с полиморфизмами *C3435T* гена *ABCB1* и *6986A>G* гена *CYP3A5* не выявлено.

У женщин с генотипом *1236 CC* (n=30) менее 8 баллов по шкале Апгар на 1-й минуте набрали 37% новорожденных, тогда как у пациентов с генотипами *1236 CT* или *1236 TT* (n=66) меньше 8 баллов по шкале Апгар на 1-й минуте набрали лишь 17% новорожденных (p = 0,036).

На 5-й минуте у пациентов с генотипом *1236 CC* (n=30) 9 баллов по шкале Апгар набрали 30% новорожденных, тогда как у пациентов с генотипами *1236 CT* или *1236 TT* (n=66) 9 баллов по шкале Апгар на 5-й минуте набрали 48,5% новорожденных ( $p = 0,0155$ ).

Известно, что полиморфизмы *C1236T* и *G2677T* гена *ABCB1* находятся в неравновесном сцеплении по отношению друг к другу и формируют устойчивые генотипы. Поэтому невозможно вычлнить, какой из этих двух полиморфизмов определяет особенности физиологического состояния новорожденных у беременных с угрозой преждевременных родов, принимавших нифедипин.

Учитывая этот факт, мы пришли к выводу, что генотипы *1236 CC* и *2677 GG* гена *ABCB1* матери приблизительно в равной мере ассоциированы со сниженной функциональной активностью новорожденных (оценка ниже 8 баллов по шкале Апгар на первой минуте и менее 9 баллов — на пятой). Полиморфные локусы *C3435T* гена *ABCB1* и *6986A>G* гена *CYP3A5* не обнаружили связи с физиологическим статусом новорожденных [7; 12].

Безусловно, необходимы дальнейшие исследования для уточнения механизма молекулярных путей этого результата, и исследования в этом направлении проводятся.

## ВЫВОДЫ

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

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

3. Применение поддерживающей терапии токолитиками, включая нифедипин как в виде монотерапии, так и в сочетании с иными лекарственными средствами, позволяет достичь доношенной беременности (37 недель) у подавляющего большинства (94%) женщин. Тем не менее, у 6,1% пациенток с угрозой преждевременных родов, родоразрешение происходило в сроке от 33 до 36 полных недель гестации. При этом эффективность поддерживающей токолитической терапии нифедипином не зависела от срока дебюта данного осложнения: угрозы экстремально ранних родов на сроке 22<sup>0</sup> – 27<sup>6</sup> нед, угрозы очень ранних родов — на сроке 28<sup>0</sup> – 31<sup>6</sup> нед и угрозы умеренно ранних родов — на сроке 32<sup>0</sup> – 33<sup>6</sup> недель, причем значимых различий в частоте возникновения этих состояний нами обнаружено не было (32,3 %, 37,5 %, 30,2 %, соответственно). У беременных с угрозой преждевременных родов отмечена положительная динамика

цервикометрии –  $22,94 \pm 2,414$  мм (от 19 до 35 мм), соответственно, при диагностике угрозы и через 3–7 дней поддерживающего токолиза показатель увеличивался, и в среднем составил  $30,33 \pm 1,828$  мм (от 25 до 34 мм). В группе женщин, столкнувшихся с риском преждевременных родов и получавших нифедипин, частота оперативного родоразрешения путем операции кесарева сечения достигла 38,5%. В то же время, в контрольной группе беременных этот показатель составил 12,6%. Анализ данных выявил, что у беременных с угрозой преждевременных родов, принимавших нифедипин, доля операций кесарева сечения возросла втрое (статистическая значимость  $p = 0,000139$ ).

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

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

6. Нежелательные реакции при проведении поддерживающего токолиза нифедипином встречались в виде снижения артериального давления, головной боли и тошноты, были прогнозируемыми, не зависели от дозировки нифедипина, не

требовали отмены препарата, составили суммарно 17,7%, и у беременных с угрозой преждевременных родов не были связаны с носительством полиморфных вариантов 6986A>G гена *CYP3A5* и 3435C>T, 2677G>T/A, 1236C>T гена *ABCB1*.

7. Среди 6,25% недоношенных младенцев, появившихся на свет от матерей с риском преждевременных родов, были выявлены статистически значимые расхождения как в антропометрических показателях, так и в физиологическом состоянии по сравнению с доношенными детьми. У тех беременных, кто получал нифедипин как часть поддерживающей терапии для предотвращения преждевременных родов, установлено, что оценка состояния новорожденного по шкале Апгар имела прямую корреляцию с полиморфизмами C1236T и G2677T в гене *ABCB1*. В то же время, подобной связи с алельными вариантами C3435T гена *ABCB1* и 6986A>G гена *CYP3A5* обнаружено не было.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

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

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

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АД – артериальное давление

АСТ – аспаратаминотрансфераза

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота

БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов

В – вольт

ВАК – высшая аттестационная комиссия

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГБДГ – гидроксibuтиратдегидрогеназа

ГИТС - гастроинтестинальная терапевтическая система

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИМТ – индекс массы тела

ИФА – иммуноферментный анализ

КИ – клиническое исследование

КСК – кривая скоростей кровотока

КТГ – кардиотокография

КЗЭДТА – трикалиевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛС – лекарственные средства

МАО – моноаминооксидаза

мин – минуты

мкл – микролитры

мм – миллиметр

мМ – миллимоль

МНН – международное непатентованное название

НР – нежелательные реакции

ОНП – однонуклеотидные полиморфизмы

ООН – Организация Объединенных Наций

ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов

ПДРФ – полиморфизм длин рестриционных фрагментов

ПР – преждевременные роды

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РДС – респираторный дистресс-синдром

с – секунды

СДО – систоло-диастолическое отношение

см – сантиметр

ССС – сердечно-сосудистая система

сут – сутки

ТЕ-буфер – трис-ЭДТА буфер

ТЛП - токолитический лекарственный препарат

тыс – тысячи

УЗИ – ультразвуковое исследование

УПР – угроза преждевременных родов

ФБУН – Федеральное бюджетное учреждение науки

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

ЦНИИ – Центральный научно-исследовательский институт

ЦНС – центральная нервная система

ч – часы

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

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

ACOG (от англ. «The American College of Obstetricians and Gynecologists») – Американское общество акушеров-гинекологов

AUC (Area Under Curve) – площадь под кривой

BCRP – breast cancer resistance protein, белок устойчивости рака молочной железы  
EMA – European Medicines Agency, Европейское агентство лекарственных средств  
GWAS - genome-wide association studies - полногеномный поиск ассоциаций  
PI – (от англ. «Ponderal Index») – индекс Пондерала  
TBE – буфер трис–борат–ЭДТА

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аветисян, Я. А. Влияние здорового образа жизни на стоматологическое здоровье пациентов / Я. А. Аветисян, В. М. Гринин // Военно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 341. - № 4. – С. 64-66. – Текст: непосредственный.
2. Анализ эффективности и безопасности применения блокатора «медленных» кальциевых каналов нифедипина в качестве токолитического препарата у беременных с преждевременными родами / К. О. Акопов, Р. А. Чилова, Е. А. Сокова [и др.] // Врач. – 2021. – № 1. – С. 9–13. – DOI: 10.29296/25877305-2021-01-02. – Текст: непосредственный.
3. Астахова, А. В. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности / А. В. Астахова, В. К. Лепяхин. – Москва: Эксмо, 2008. – 256 с. – Текст: непосредственный.
4. Астахова, А. В. Определение степени достоверности причинно-следственной связи (СД ПСС) «лекарство – неблагоприятная побочная реакция». Классификация СД ПСС и методы определения / А. В. Астахова, Е. В. Брайцева // Безопасность лекарств. – 2001. – № 1. – С. 2–7. – Текст: непосредственный.
5. Атаева, Н. Б. Совершенствование организации первичной медикосанитарной помощи патронажным маломобильным пациентам: диссертация кандидата медицинских наук: 14.02.03 / Атаева Нино Бежановна; ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко». – Москва, 2021. – 219 с. – Текст: непосредственный.
6. Влияние полиморфизма генов *ABCB1* и *CES1* на уровни равновесных концентраций дабигатрана у пациентов после эндопротезирования коленного сустава / Д. А. Сычев, А. Н. Леванов, Т. В. Шелехова [и др.] // Специализированный медицинский журнал. – 2018. – № 1. – С. 122–130. – Текст: непосредственный.
7. Влияние полиморфизмов гена *ABCB1* на развитие угрозы преждевременных родов у беременных русской популяции / К. О. Акопов, Р. А. Чилова, Е. А. Сокова [и др.] // Врач. – 2025. – Т. 36. - № 4. – С. 67–70. – DOI: 10.29296/25877305-2025-04-14. – Текст: непосредственный.

8. Влияние полиморфизма гена *ADRB2* на эффективность и безопасность токолитической фармакотерапии  $\beta$ 2-адреномиметиками у беременных с преждевременными родами / Г. Ф. Проклова, Р. А. Чилова, К. О. Акопов [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. – 2020. – Т. 3. – №3. – С. 194-197. – DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-194-197.
9. Врожденные пороки развития: роль гликопротеина Р / К. О. Акопов, Р. А. Чилова, Е. А. Сокова [и др.] // Врач. – 2020. – № 7. – С. 27–33. – DOI: 10.29296/25877305-2020-07-04. – Текст: непосредственный.
10. Игнатъев, И. В. Полиморфизм гена *MDR1*: популяционные и фармакогенетические аспекты: диссертация кандидата биологических наук: 03.00.15 / Игнатъев И.В. – Москва, 2007. – 108 с. – Текст: непосредственный.
11. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Нифедипин // Государственный реестр лекарственных средств: сайт. – URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=b0cb1df0-3494-4405-88fd-78b9995872fd&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b0cb1df0-3494-4405-88fd-78b9995872fd&t=) (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.
12. Клинико-фармакологические аспекты применения некоторых токолитических препаратов у беременных с угрозой преждевременных родов / К. О. Акопов, Р. А. Чилова, Е. А. Сокова [и др.] // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2019. – Т. 9. - № 3. – С. 162–166. – DOI: 10.30895/1991-2919-02019-9-3-162-166. – Текст: непосредственный.
13. Клинические рекомендации «Преждевременные роды» (утв. Минздравом России). - 2024. – (дата обращения: 27.09.2024). – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/331\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/331_2) - Текст: электронный.
14. Клиническая фармакогенетика: учебное пособие / Д. А. Сычев, Г. В. Раменская, И. В. Игнатъев, В. Г. Кукес; под ред. В. Г. Кукес, Н. П. Бочкова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 248 с. – Текст: непосредственный.
15. Леонова, М. В. Стратегия и технологии распространения и внедрения фармакогеномики в клиническую практику: зарубежный опыт / М. В. Леонова // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2024. – № 1. – С. 44–52. – URL: <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2024-1-44-52> – Текст: электронный.

16. Лепехин, В. К. Методы выявления и регистрации неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства в период их широкого применения / В.К. Лепехин, Н.В. Стуров, А.В. Астахова // Трудный пациент. – 2008. - Т. 6. - №8. – С. 42-46. – Текст: непосредственный.
17. Назарова, А. О. Факторы риска спонтанных преждевременных родов: результаты клинико-эпидемиологического исследования / А. О. Назарова, А. И. Малышкина, С. Б. Назаров // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 9. – С. 82–86. – Текст: непосредственный.
18. Неблагоприятные побочные реакции, вызываемые токолитическими препаратами / В. К. Лепехин, А. В. Астахова, А. П. Переверзев [и др.] // Безопасность лекарств и фармаконадзор. – 2009. – № 2. – С. 29-38.
19. Опыт применения калия и магния аспарагината в терапии сердечно-сосудистых заболеваний / А. А. Ялымов, Ю. Е. Ефремова, Г. Г. Шехян [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2022. – № 6. – С. 433-442. – Текст: непосредственный.
20. Персонализированная медицина: клинико-фармакологические аспекты / под редакцией В. Г. Кукеса. – Москва: Издательство АГО Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов, 2014. – 260 с. – Текст: непосредственный.
21. Пикуза, Т.В. Значение полиморфизма гена *ABCB1*, кодирующего гликопротеин Р, в формировании фолат-зависимых врожденных пороков развития на фоне преконцепционного воздействия лекарственных средств : специальность 3.1.4. «Акушерство и гинекология»; 3.3.6. «Фармакология, клиническая фармакология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Пикуза Татьяна Владимировна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). - Москва, 2025. - 120 с.
22. Письмо Минздрава России от 28.12.2018 г. № 15-4/10/2-7991 «О клинических рекомендациях (протоколе лечения) «Истмико-цервикальная недостаточность»». – URL: [https://consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_320915/](https://consultant.ru/document/cons_doc_LAW_320915/) (дата обращения: 19.02.2025). – Текст: электронный.

23. Полиморфизм гена *ADRB2* и состояние угрозы преждевременных родов / К. О. Акопов, Р. А. Чилова, Е. А. Сокова [и др.] // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2021. – № 1. – С. 9–17. – DOI: 10.37489/2588-0527-2021-1-9-17. – Текст: непосредственный.
24. Полиморфизм гена *ADRB2* как предиктор преждевременных родов / К. О. Акопов, Р. А. Чилова, Е. А. Сокова, Р. Е. [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20. - № 2. – С. 5–12. – DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-5-12. – Текст: непосредственный.
25. Полиморфизм генов *CYP2D6*, *CYP3A5* и *CYP3A4* в популяциях русских, татар и башкир / О. Е. Мустафина, И. А. Туктарова, Д. Д. Каримов [и др.] // Генетика. – 2015. – Т. 51. - № 1. – С. 109–119. – Текст: непосредственный.
26. Преждевременные роды: клинический протокол / ФГУ «НЦ Аг и П им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития РФ, Институт Здоровья Семьи. – Москва, 2010. – 21 с. – Текст: непосредственный.
27. Преждевременные роды // Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – С. 105–135. – Текст: непосредственный.
28. Приказ Минздрава России от 10.05.2017 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи». – Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2017. – 218 с. – URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201705170016> (дата обращения: 28.02.2025). – Текст: электронный.
29. Проклова, Г.Ф. Влияние полиморфизма гена *ADRB2*, кодирующего бета2-адренорецептор, на эффективность и безопасность токолитической фармакотерапии бета2-адреномиметиком у беременных с преждевременными родами: специальность 3.1.4. «Акушерство и гинекология»; 3.3.6. «Фармакология, клиническая фармакология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Проклова Гузель Фаритовна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). - Москва, 2020. - 126 с.

30. Российская Федерация. Законы. Об общих принципах организации местного самоуправления в Российской Федерации: Федеральный закон № 131-ФЗ: [принят Государственной Думой 16 сентября 2003 года: одобрен Советом Федерации 24 сентября 2003 года]. – Москва: Проспект; Санкт-Петербург: Кодекс, 2017. – 158 с. – Текст: непосредственный.
31. Российская Федерация. Законы. Уголовный кодекс Российской Федерации: УК: текст с изменениями и дополнениями на 1 августа 2017 года: [принят Государственной Думой 24 мая 1996 года: одобрен Советом Федерации 5 июня 1996 года]. – Москва: Эксмо, 2017. – 350 с. – Текст: непосредственный.
32. Российская Федерация. Министерство науки и высшего образования. Федеральная научно-техническая программа развития генетических технологий на 2019-2027 годы: приказ М-ва науки и высш. образования Российской Федерации от 1 ноября 2019 г. N 1224 // Министерство науки и высшего образования: офиц. сайт. – URL: <https://minobrnauki.gov.ru/action/fntp/> (дата обращения: 20.06.2021). – Текст: электронный.
33. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. О клинических рекомендациях (протоколе лечения) «Истмико-цервикальная недостаточность»: письмо Минздрава России от 28.12.2018 г. № 15-4/10/2-7991. – URL: [https://consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_320915/](https://consultant.ru/document/cons_doc_LAW_320915/) (дата обращения: 19.02.2025). – Текст: электронный.
34. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. О клинических рекомендациях (протоколе лечения) «Организация медицинской эвакуации при преждевременных родах»: письмо Минздрава России от 02.10.2015 г. № 15-4/10/2-5803. – URL: <https://garant.ru/products/ipo/prime/doc/71137478/> (дата обращения: 19.02.2025). – Текст: электронный.
35. Серов, В. Н. Профилактика преждевременных родов / В. Н. Серов, О. И. Сухорукова // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 1. – С. 3–10. – Текст: непосредственный.

36. Скрипниченко, Ю. П. Статистика преждевременных родов / Ю. П. Скрипниченко, И. И. Баранов, З. З. Токова // Проблемы репродукции. – 2014. – № 4. – С. 11–14. – Текст: непосредственный.
37. Стратегия развития медицинской науки в РФ до 2025 года. – URL: <http://static.government.ru/media/files/U7XwGooJUSUFRVUMJKC9I7FKqDMwGEgE.pdf> -Текст: электронный.
38. Токолитическая терапия гексопреналином у беременных с угрозой преждевременных родов: влияние на токолиз полиморфизма гена *ADRB2* / К. О. Акопов, Р. А. Чилова, Е. А. Сокова [и др.] // Врач. – 2021. – № 9. – С. 42–44. – DOI: 10.29296/25877305-2021-09-08. – Текст: непосредственный.
39. Федотовская, О. И. Оптимизация акушерской тактики при преждевременных родах - роль клинических и молекулярно-генетических факторов: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.01 / Федотовская О. И. – Москва, 2014. – 145 с. – Текст: непосредственный.
40. Шефер, К. Лекарственная терапия в период беременности и лактации / К. Шефер, Х. Шпильманн, К. Феттер; перевод с немецкого под редакцией Б. К. Романова. – Москва: Логосфера, 2010. – 768 с. – Текст: непосредственный.
41. Шкала Сильвермана–Андерсен в оценке синдрома дыхательного расстройства недоношенных новорожденных: клиническое и прогностическое значение / О. В. Завьялов, И. В. Игнатко, Л. И. Ильенко [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2023. – Т. 17. - № 3. – С. 357–365. – URL: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.403> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.
42. Эффективность и безопасность гексопреналина у беременных с угрозой преждевременных родов: влияние полиморфизма гена *ADRB2* / К. О. Акопов, Р. А. Чилова, Е. А. Сокова [и др.] // Врач. – 2021. – № 8. – С. 54–57. – DOI: 10.29296/25877305-2021-08-10. – Текст: непосредственный.
43. Яковлева, О. В. Сравнительная эффективность предикторов преждевременных родов / О. В. Яковлева, Т. Н. Глухова // Лечащий врач. – 2019. – № 3. – С. 52–55. – Текст: непосредственный.

44. Abramovici, A. Tocolytic therapy for acute preterm labor / A. Abramovici, J. Cantu, S. M. Jenkins // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2012. – Vol. 39. – P. 77–87. – Текст: непосредственный.
45. A comparison of three tocolytics for preterm labor: a randomized clinical trial / C. K. Klausner, C. M. Briery, R. W. Martin [et al.] // *J Maternal Fetal Neonatal Med.* – 2014. – Vol. 27. – P. 801–806. – Текст: непосредственный.
46. Acute pulmonary edema during tocolytic therapy with nifedipine / O. M. Abbas, A. H. Nassar, N. A. Kanj [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 195. – P. e3–e4. – Текст: непосредственный.
47. Acute pulmonary edema during preterm labor: Role of nicardipine tocolysis (three cases) / S. Janower, B. Carbonne, V. Lejeune [et al.] // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).* – 2005. – Vol. 34. – P. 807–812. – Текст: непосредственный.
48. Acute pulmonary oedema during nicardipine therapy for premature labour; Report of five cases / P. Vaast, S. Dubreucq-Fossaert, V. Houfflin-Debarge [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2004. – Vol. 113. – P. 98–99. – Текст: непосредственный.
49. Adverse effects of calcium channels blockers used as tocolytic treatment / E. Clouqueur, S. Gautier, P. Vaast [et al.] // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* – 2015. – Vol. 44. - № 4. – P. 341-356. – Текст: непосредственный.
50. Adverse Perinatal Outcomes in COVID-19 Infected Pregnant Women: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. L. Pathirathna, B. P. P. Samarasekara, T. S. Dasanayake [et al.] // *Healthcare (Basel).* – 2022. – Vol. 10. - № 2. – Art. 203. – URL: <https://doi.org/10.3390/healthcare10020203> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.
51. A historical narrative review through the field of tocolysis in threatened preterm birth / T. van Winden, C. Roos, B. W. Mol [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* – 2024. – Vol. 22. – Art. 100313. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.eurox.2024.100313> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.
52. Annual summary of vital statistics: 2010–2011 / B. E. Hamilton, D. L. Hoyert, J. A. Martin [et al.] // *Pediatrics.* – 2013. – Vol. 131. – P. 548–558. – Текст: непосредственный.

53. A semimechanistic metabolism model of CYP3A substrates in pregnancy: predicting changes in midazolam and nifedipine pharmacokinetics / S. K. Quinney, A. N. Mohamed, M. F. Hebert [et al.] // *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* – 2012. – Vol. 1. – Art. e2. – Текст: непосредственный.
54. Association between ABCB1 Gene Polymorphisms and Labor Analgesia in Primiparas / Li Wei, Xiao Tianke, Wu Xuehui [et al.] // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2024. – Vol. 51. - № 9. – Art. 200. – URL: <https://doi.org/10.31083/j.ceog5109200> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.
55. Association of the P-glycoprotein transporter MDR1(C3435T) polymorphism with the susceptibility to renal epithelial tumors / M. Siegsmund, U. Brinkmann, E. Schaffeler [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – Vol. 13. - № 7. – P. 1847-1854. – Текст: непосредственный.
56. Assessment of perinatal outcome after sustained tocolysis in early labour (APOSTEL-II trial) / C. Roos, L. H. Scheepers, K. W. Bloemenkamp [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2009. – Vol. 9. – Art. 42. – Текст: непосредственный.
57. Association of cytochrome P450 genetic polymorphisms with neoadjuvant chemotherapy efficacy in breast cancer patients / T. A. Seredina, O. B. Goreva, V. O. Talaban [et al.] // *BMC Med. Genet.* – 2012. – Vol. 13. – Art. 45. – Текст: непосредственный.
58. Association between maternal multimorbidity and preterm birth, low birth weight and small for gestational age: a prospective birth cohort study from the Japan Environment and Children's Study / K. Nakanishi, Y. Saijo, E. Yoshioka [et al.] // *BMJ Open.* – 2023. – Vol. 13. – Art. e069281. – URL: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-069281> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.
59. A pilot study of the impact of genotype on nifedipine pharmacokinetics when used as a tocolytic / D. M. Haas, S. K. Quinney, C. L. McCormick [et al.] // *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine.* – 2012. – Vol. 25. - № 4. – P. 419–423. – Текст: непосредственный.
60. Association Between COVID-19 During Pregnancy and Preterm Birth by Trimester of Infection: A Retrospective Cohort Study Using Longitudinal Social Media Data / A.

Z. Klein, S. Kunatharaju, S. Golder [et al.] // medRxiv. – 2023. – Preprint. – URL: <https://doi.org/10.1101/2023.11.17.23298696> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.

61. Association of candidate gene polymorphisms with clinical subtypes of preterm birth in a Latin American population / L. G. Gimenez, A. M. Momany, F. A. Poletta [et al.] // *Pediatr Res.* – 2017. – Vol. 82. - № 3. – P. 554-559. – Текст: непосредственный.

62. Association of Intraventricular Hemorrhage and Death With Tocolytic Exposure in Preterm Infants / G. P. Cardoso, E. Houivet, L. Marchand-Martin [et al.] // *JAMA Netw Open.* – 2018. – Vol. 1. - № 5. – Art. e182355. – Текст: непосредственный.

63. Ashraf, B. Efficacy and safety of oral nifedipine with or without vaginal progesterone in the management of threatened preterm labor / B. Ashraf // *J Reprod Biomed (Yazd).* – 2019. – Vol. 17. - № 9. – P. 629–636. – Текст: непосредственный.

64. 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. – P. 164-181. – Текст: непосредственный.

65. Ayele, T. B. Prevalence of preterm birth and associated factors among mothers who gave birth in public hospitals of east Gojjam zone, Ethiopia / T. B. Ayele, Y. A. Moyehodie // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2023. – Vol. 23. – Art. 204. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05517-5> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.

66. Bartels, K. Single-Molecule FRET of Membrane Transport Proteins / K. Bartels, T. Lasitza-Male, H. Hofmann // *Chembiochem.* – 2021. – Vol. 22. - № 17. – P. 2657-2671. – URL: <https://doi.org/10.1002/cbic.202100106> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.

67. Betamimetics for inhibiting preterm labour / S. Anotayanonth, N. V. Subhedar, J. P. Neilson [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2004. – Vol. 4. – № CD004352. – Текст: непосредственный.

68. 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. – P. 819–830. – Текст: непосредственный.

69. Berger, I. Prevention and Therapy of Preterm Birth. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/025, February 2019) – Part 2 with Recommendations on the Tertiary Prevention of Preterm Birth and the Management of Preterm Premature Rupture of Membranes / I. Berger, H. Abele, F. Bahlmann // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2019. – Vol. 79. - № 8. – P. 813–833. – Текст: непосредственный.
70. 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. – P. 822–839. – Текст: непосредственный.
71. Blumenfeld, Y. J. Prematurity prevention: The role of acute tocolysis / Y. J. Blumenfeld, D. J. Lyell // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 21. – P. 136–141. – Текст: непосредственный.
72. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births / H. Blencowe, S. Cousens, D. Chou [et al.] // *Reprod Health.* – 2013. – Vol. 10 (Suppl 1). – Art. S2. – Текст: непосредственный.
73. Born too soon: accelerating actions for prevention and care of 15 million newborns born too soon / J. E. Lawn, M. V. Kinney, J. M. Belizan [et al.] // *Reprod Health.* – 2013. – Vol. 10 (Suppl 1). – Art. S6. – Текст: непосредственный.
74. 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. – Текст: непосредственный.
75. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth / V. Flenady, A. M. Wojcieszek, D. N. M. Papatsonis [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – Vol. 6. – № CD002255. – Текст: непосредственный.
76. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour / J. F. King, V. J. Flenady, D. N. M. Papatsonis [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2003. – Vol. 1. – № CD002255. – Текст: непосредственный.

77. Cascorbi, I. P-glycoprotein: tissue distribution, substrates, and functional consequences of genetic variations / I. Cascorbi // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 201. – P. 261–283. – URL: [https://doi.org/10.1007/978-3-642-14541-4\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-642-14541-4_6) (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.
78. Cardiogenic Shock after Nifedipine Administration in a Pregnant Patient: A Case Report and Review of the Literature / L. Botta, J. Devriendt, J. C. Rodriguez [et al.] // *J Transl Int Med.* – 2018. – Vol. 6. - № 3. – P. 152–156. – Текст: непосредственный.
79. Ceckova-Novotna, M. P-glycoprotein in the placenta: Expression, localization, regulation and function / M. Ceckova-Novotna, P. Pavek, F. Staud // *Reproductive Toxicology.* – 2006. – Vol. 22. - № 3. – P. 400-410. – Текст: непосредственный.
80. Clinical guidelines for prevention and management of preterm birth: a systematic review / N. Medley, B. Poljak, S. Mammarella [et al.]// *BJOG.* – 2018. – Vol. 125. – P. 1361-1369. – URL: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15173> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.
81. Clinical practice guideline tocolytic treatment in pregnancy / Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland And Directorate of Strategy and Clinical Care Health Service Executive. – Version 1.0. – Date of publication: April 2013. – Guideline №22. – Revision date: April 2015. – Текст: непосредственный.
82. Connective tissue and related disorders and preterm birth: clues to genes contributing to prematurity / E. A. Anum, L. D. Hill, A. Pandya [et al.] // *Placenta.* – 2009. – Vol. 30. - № 3. – P. 207-215. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2008.12.007> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.
83. Conde-Agudelo, A. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis / A. Conde-Agudelo, R. Romero, J. P. Kusanovic // *Am J Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol. 204. - № 2. – P. 134.e1–e20. – Текст: непосредственный.
84. Crowther, C. A. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour / C. A. Crowther, J. Brown, C. J. McKinlay // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – Vol. 8. – №: CD001060. – Текст: непосредственный.
85. *CYP3A4* and *CYP3A5* polymorphisms and blood pressure response to amlodipine among African-American men and women with early hypertensive renal disease / V.

Bhatnagar, E. P. Garcia, D. T. O'Connor [et al.] // American Journal of Nephrology. – 2010. – Vol. 31. - № 2. – P. 95–103. – URL: <https://doi.org/10.1159/000258688> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.

86. *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. – Текст: непосредственный.

87. *CYP3A4\*1G* and *CYP3A5\*3* genetic polymorphisms alter the antihypertensive efficacy of amlodipine in patients with hypertension following renal transplantation / Y. Huang, G. Wen, Y. Lu [et al.] // International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. – 2017. – Vol. 55. - № 2. – P. 109–118. – URL: <https://doi.org/10.5414/CP202559>. – Текст: электронный.

88. Database of single nucleotide polymorphisms (SNPs) NCBI. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.

89. De Heus, R. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study / R. de Heus, B. W. Mol, J. J. Erwich // BMJ. – 2009. – Vol. 338. – Art. b744. – Текст: непосредственный.

90. De Heus, R. The effects of the tocolytics atosiban and nifedipine on fetal movements, heart rate and blood flow / R. De Heus, E. J. Mulder, J. B. Derks // J. Matern Fetal Neonatal Med. – 2009. – Vol. 22. – P. 485–490. – Текст: непосредственный.

91. De Heus, R. Management of preterm labor: atosiban or nifedipine? / R. de Heus, E. J. Mulder, G. H. Visser // Int J Womens Health. – 2010. – Vol. 2. – P. 137–142. – Текст: непосредственный.

92. Delorme, P. Efficiency and tolerance of calcium channel blockers as first-line tocolysis / P. Delorme, C. Le Ray // J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). – 2015. – Vol. 44. - № 4. – P. 324-340. – Текст: непосредственный.

93. Desforges, M. Placental nutrient supply and fetal growth / M. Desforges, C. P. Sibley // Int J Dev Biol. – 2010. – Vol. 54. – P. 377–390. – Текст: непосредственный.

94. Differences between Current Clinical Practice and Evidence-Based Guideline Recommendations Regarding Tocolysis - an Austria-wide Survey / S. Enengl, W. Rath, S. Kehl [et al.] // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2024. – Vol. 85. - № 1. – P. 47-55. – URL: <https://doi.org/10.1055/a-2446-1828> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.
95. Differences between evidence-based recommendations and actual clinical practice regarding tocolysis: a prospective multicenter registry study / E. Nazifovic, H. Husslein, I. Lakovschek [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2018. – Vol. 18. – Art. 446. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12884-018-2078-5> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.
96. Dodd, J. M. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour / J. M. Dodd, C. A. Crowther, M. R. Dare // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2006. – Vol. 1. – № CD003927. – Текст: непосредственный.
97. Doppler velocimetry of the uterine, umbilical and fetal middle cerebral arteries in pregnant women undergoing tocolysis with oral nifedipine / M. M. S. Lima, A. S. R. Souza, C. Diniz [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2009. – Vol. 34. – P. 311–315. – Текст: непосредственный.
98. 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. – Art. 19. – Текст: непосредственный.
99. Effect of cyclosporine on drug transport and pharmacokinetics of nifedipine / M. Dorababu, A. Nishimura, T. Prabha [et al.] // *Biomed Pharmacother.* – 2009. – Vol. 63. – P. 697-702. – Текст: непосредственный.
100. Effects of *CYP3A4*\*1G and *CYP3A5*\*3 polymorphisms on pharmacokinetics of tylerdipine hydrochloride in healthy Chinese subjects / S. Zhou, M. Tao, L. Wang [et al.] // *Xenobiotica.* – 2019. – Vol. 49. - № 3. – P. 375–380. – URL: <https://doi.org/10.1080/00498254.2018.1447711> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.

101. Effect of maintenance tocolysis with nifedipine in threatened preterm labor on perinatal outcomes: a randomized controlled trial / C. Roos, M. E. A. Spaanderman, E. Schuit [et al.] // JAMA. – 2013. – Vol. 309. – P. 41-47. – Текст: непосредственный.
102. Editorial: Precision Medicine in Obstetrics: Pregnancy Complication / S. Bertozzi, B. Corradetti, A. Fruscalzo [et al.] // J. Pers. Med. – 2023. – Vol. 13. - № 2. – Art. 305. – URL: <https://doi.org/10.3390/jpm13020305> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.
103. Economy, K. E. Calcium channel blockers as tocolytics / K. E. Economy, A. Z. Abuhamad // Semin Perinatol. – 2001. – Vol. 25. – P. 264–271. – Текст: непосредственный.
104. Effect of oxygen on multidrug resistance in the first trimester human placenta / P. Lye, E. Bloise, C. Dunk [et al.] // Placenta. – 2013. – Vol. 34. – P. 817-823. – Текст: непосредственный.
105. 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. – Текст: непосредственный.
106. Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour: a meta-analysis with an indirect comparison of randomised trials / A. Coomarasamy, E. M. Knox, H. Gee [et al.] // BJOG. – 2003. – Vol. 110. – P. 1045–1049. – Текст: непосредственный.
107. Effects of pregnancy on *CYP3A* and P-glycoprotein activities as measured by disposition of midazolam and digoxin: a University of Washington specialized center of research study / M. F. Hebert, T. R. Easterling, B. Kirby [et al.] // Clin Pharmacol Ther. – 2008. – Vol. 84. - № 2. – P. 248-253. – Текст: непосредственный.
108. Effects of *ABCB1* rs1045642 polymorphisms on the efficacy and safety of amlodipine therapy in Caucasian patients with stage I-II hypertension / D. Sychev, N. Shikh, T. Morozova, E. Grishina [et al.] // Pharmgenomics Pers Med. – 2018. – Vol. 11. – P. 157-165. – URL: <https://doi.org/10.2147/PGPM.S158401> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.

109. Evidence to inform maternal and newborn health / J. E. Lawn, H. Blencowe, M. Kinney, F. Bianchi [et al.] // *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 36. – P. 169–183. – Текст: непосредственный.
110. European Consensus Guidelines on the management of respiratory distress syndrome: 2022 Update / D. G. Sweet, V. P. Carnielli, G. Greisen [et al.] // *Neonatology.* – 2023. – Vol. 120. - № 1. – P. 3-23. – URL: <https://doi.org/10.1159/000528914> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.
111. European guidelines on perinatal care: corticosteroids for women at risk of preterm birth / G. Daskalakis, V. Pergialiotis, M. Domellöf [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* – 2023. – Vol. 36. - № 1. – Art. 2160628. – URL: <https://doi.org/10.1080/14767058.2022.2160628> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.
112. Expression of the multidrug resistance P-glycoprotein, (*ABCB1* glycoprotein) in the human placenta decreases with advancing gestation / M. Sun, J. Kingdom, D. Baczyk, S. J. Lye [et al.] // *Placenta.* – 2006. – Vol. 27. – P. 602-609. – Текст: непосредственный.
113. Feghali, M. N. Clinical Therapeutics in Pregnancy (Review Article) / M. N. Feghali, D. R. Mattison // *Journal of Biomedicine and Biotechnology.* – 2011. – Vol. 2011. – Art. 783528. – Текст: непосредственный.
114. Fenton, T. R. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants / T. R. Fenton, J. H. Kim // *BMC Pediatr.* – 2013. – Vol. 13. – Art. 59. – URL: <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-59> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.
115. Frequency of single nucleotide polymorphisms in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in white subjects / I. Cascorbi, T. Gerloff, A. Johné [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* – 2001. – Vol. 69. – P. 169–174. – Текст: непосредственный.
116. Frequency of the most common *CYP3A5* polymorphisms in the healthy population of the Republic of Macedonia / K. Jakovski, A. Nestorovska, N. Labacevski [et al.] // *Macedonian pharmaceutical bulletin.* – 2012. – Vol. 58. - № 1, 2. – P. 25 – 30. – Текст: непосредственный.

117. 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. – Текст: непосредственный.
118. Functional role and regulation of permeability-glycoprotein (P-gp) in the fetal membrane during drug transportation / A. Kammala, M. Benson, E. Ganguly, L. Richardson [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2022. – Vol. 87. – Art. e13515. – URL: <https://doi.org/10.1111/aji.13515> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.
119. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation / U. M. Zanger, M. Turpeinen, K. Klein [et al.] // Anal Bioanal Chem. – 2008. – Vol. 392. – P. 1093–1108. – Текст: непосредственный.
120. Gáspár, R. Calcium channel blockers as tocolytics: principles of their actions, adverse effects and therapeutic combinations / R. Gáspár, J. Hajagos-Tóth // Pharmaceuticals (Basel). – 2013. – Vol. 6. - № 6. – P. 689-699. – Текст: непосредственный.
121. Gaunekar, N. N. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour / N. N. Gaunekar, C. A. Crowther // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2004. – Vol. 3. – № CD004071. – Текст: непосредственный.
122. Genetic Associations with Gestational Duration and Spontaneous Preterm Birth / G. Zhang, B. Feenstra, J. Bacelis [et al.] // N Engl J Med. – 2017. – Vol. 377. - № 12. – P. 1156-1167. – URL: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612665> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.
123. Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG practice bulletin summary, number 222 // Obstet Gynecol. – 2020. – Vol. 135. - № 6. – P. 1492-1495. – Текст: непосредственный.
124. Gestational age-dependent abundance of human placental transporters as determined by quantitative targeted proteomics / O. Anoshchenko, B. Prasad, N. K.

Neradugomma [et al.] // *Drug Metab Dispos.* – 2020. – Vol. 48. – P. 735–741. – Текст: непосредственный.

125. Global strategy data. – WHO. – URL: <https://platform.who.int/data/maternal-newborn-child-adolescent-ageing/global-strategy-data> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.

126. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis / L. Liu, S. Oza, D. Hogan [et al.] // *Lancet.* – 2015. – Vol. 385. - № 9966. – P. 430–440. – Текст: непосредственный.

127. 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. – Текст: непосредственный.

128. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals / J. Perin, A. Mulick, D. Yeung [et al.] // *Lancet Child Adolesc Health.* – 2022. – Vol. 6. – P. 106–115. – Текст: непосредственный.

129. Goodman & Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* – 12th edition. – 2011. – Текст: непосредственный.

130. Haas, D. M. Tocolytic therapy: A meta-analysis and decision analysis / D. M. Haas, T. F. Imperiale, P. R. Kirkpatrick // *Obstet Gynecol.* – 2009. – Vol. 113. – P. 585–594. – Текст: непосредственный.

131. Haas, D. M. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis / D. M. Haas, D. M. Caldwell, P. Kirkpatrick // *BMJ.* – 2012. – Vol. 345. – Art. e6226. – Текст: непосредственный.

132. Haas, D. M. Pharmacogenetics and Other Reasons Why Drugs Can Fail in Pregnancy: Higher Dose or Different Drug? / D. M. Haas, M. D'Alton // *Obstet Gynecol.* – 2012. – Vol. 120. - № 5. – P. 1176–1179. – Текст: непосредственный.

133. 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 Opinion*

on Drug Metabolism & Toxicology. – 2018. – Vol. 14. - № 8. – P. 817-829. – Текст: непосредственный.

134. Hebert, M. F. Impact of pregnancy on pharmacokinetics of medications / M. F. Hebert // J Popul Ther Clin Pharmacol. – 2013. – Vol. 20. - № 3. – P. e350-e357. – Текст: непосредственный.

135. Hodges, R. Maternal hypoxia associated with nifedipine for threatened preterm labour / R. Hodges, A. Barkehall-Thomas, C. Tippet // BJOG. – 2004. – Vol. 111. – P. 380–381. – Текст: непосредственный.

136. Hodge, L. S. Alterations in drug disposition during pregnancy: implications for drug therapy / L. S. Hodge, T. S. Tracy // Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology. – 2007. – Vol. 3. - № 4. – P. 557–571. – Текст: непосредственный.

137. 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. – Текст: непосредственный.

138. 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. – Текст: непосредственный.

139. 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. – Текст: непосредственный.

140. Improvement evident but still necessary in clinical practice guideline quality: a systematic review / J. Armstrong, A. Goldfarb, R. Instrum [et al.] // J Clin Epidemiol. – 2017. – Vol. 81. – P. 13–21. – Текст: непосредственный.

141. Impact of Gene Polymorphism on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Calcium Channel Blockers: A Narrative Review / S. P. Atmaja, D. A. A. Nugrahaningsih, E. A. Rawar [et al.] // Indonesian Journal of Pharmacy. – 2023. – Vol. 34. - № 3. – P. 372–394. – URL: <https://doi.org/10.22146/ijp.5283> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.

142. Infection and disruption of placental multidrug resistance (MDR) transporters: Implications for fetal drug exposure / C. B. V. Andrade, L. V. A. Lopes, T. M. Ortega-Carvalho [et al.] // *Toxicology and Applied Pharmacology*. – 2023. – Vol. 459. – Art. 116344. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041008X22003017> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.
143. 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. – P. 1666-1675. – Текст: непосредственный.
144. Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of European North American and Australian cohorts / S. Santos, E. Voerman, P. Amiano [et al.] // *BJOG*. – 2019. – Vol. 126. - № 8. – P. 984–995. – URL: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15661> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.
145. Impact of maternal pre-pregnancy body mass index on maternal, fetal and neonatal adverse outcomes in the worldwide populations: A systematic review and meta-analysis / H. Vats, R. Saxena, M. P. Sachdeva [et al.] // *Obes Res Clin Pract*. – 2021. – Vol. 15. - № 6. – P. 536–545. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2021.10.005> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.
146. Indications for respiratory complications during the use of oral nifedipine as a tocolytic agent, especially in patients with multiple pregnancies / J. E. Lenglet, H. P. van Geijn, R. J. van Schijndel [et al.] // *Ned. Tijdschr. Geneeskd*. – 2007. – Vol. 151. – P. 198–205. – Текст: непосредственный.
147. 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. Hakola [et al.] // *Hum. Exp. Toxicol*. – 2008. – Vol. 27. - № 1. – P. 65–71. – Текст: непосредственный.
148. International HapMap Project website. – URL: <http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov> (дата обращения: 16.06.2016). – Текст: электронный.

149. Isoherranen, N. Drug Metabolism and Transport During Pregnancy: How Does Drug Disposition Change during Pregnancy and What Are the Mechanisms that Cause Such Changes? / N. Isoherranen, K. E. Thummel // *Drug Metab Dispos.* – 2013. – Vol. 41. – P. 256-262. – Текст: непосредственный.
150. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in the prediction of spontaneous preterm birth / C.M. Coutinho, A. Sotiriadis, A. Odibo [et al.] // *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* – 2022. – Vol. 60. - №3. – P. 435-456. - Текст: непосредственный.
151. In utero exposure to antihypertensive medication and neonatal and child health outcomes: a systematic review / C. A. Fitton, M. F. C. Steiner, L. Aucott [et al.] // *J Hypertens.* – 2017. – Vol. 35. – P. 2123–2137. – Текст: непосредственный.
152. Jaju, P. B. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor and analysis of side effects / P. B. Jaju, V. B. Dhabadi // *J. Obstet. Gynaecol. India.* – 2011. – Vol. 61. – P. 534–537. – Текст: непосредственный.
153. Jeong, Y. The coronavirus disease 2019 infection in pregnancy and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis / Y. Jeong, M. A. Kim // *Obstet Gynecol Sci.* – 2023. – Vol. 66. - № 4. – P. 270-289. – Текст: непосредственный.
154. Jørgensen, J. S. Preterm labor: current tocolytic options for the treatment of preterm labor / J. S. Jørgensen, K. K. Weile, R. F. Lamont // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2014. – Vol. 15. - № 5. – P. 585-588. – Текст: непосредственный.
155. Juvale, I. I. P-glycoprotein: new insights into structure, physiological function, regulation and alterations in disease / I. I. Juvale, A. A. Hamid, K. B. Abd Halim // *Heliyon.* – 2022. – Vol. 8. – Art. e09777. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09777> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.
156. Kamat, S. Comparison of nifedipine and progesterone for maintenance tocolysis after arrested preterm labour / S. Kamat, P. Veena, R. Rani // *J Obstet Gynaecol.* – 2014. – Vol. 34. – P. 322–325. – Текст: непосредственный.

157. Khazipov, R. Effects of oxytocin on GABA signalling in the foetal brain during delivery / R. Khazipov, R. Tyzio, Y. Ben-Ari // *Prog Brain Res.* – 2008. – Vol. 170. – P. 243-257. – Текст: непосредственный.
158. 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. – P. 89–93. – Текст: непосредственный.
159. Kojovic, D. Role of Elevated SFLT-1 on the Regulation of Placental Transporters in Women With Pre-Eclampsia / D. Kojovic, N. V. Workewych, M. Piquette-Miller // *Clin Transl Sci.* – 2020. – Vol. 13. – P. 580–588. – Текст: непосредственный.
160. Kozlosky, D. Regulation of Placental Efflux Transporters during Pregnancy Complications / D. Kozlosky, E. Barrett, L. M. Aleksunes // *Drug Metab. Dispos.* – 2022. – Vol. 50. – P. 1364–1375. – Текст: непосредственный.
161. Landscape of Preterm Birth Therapeutics and a Path Forward / B. S. Coler, O. Shynlova, A. Boros-Rausch [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10. - № 13. – Art. 2912. – URL: <https://doi.org/10.3390/jcm10132912> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.
162. Lamont, C. D. The safety of tocolytics used for the inhibition of preterm labour / C. D. Lamont, J. S. Jørgensen, R. F. Lamont // *Expert Opin Drug Saf.* – 2016. – Vol. 15. - № 9. – P. 1163-1173. – Текст: непосредственный.
163. Laas, E. Comparison of the rate of maternal complications of nifedipine and nicardipine in cases of preterm labor: Historical study on two consecutive periods / E. Laas, S. Deis, B. Haddad // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).* – 2012. – Vol. 41. – P. 631–637. – Текст: непосредственный.
164. Lee, S. I. Epidemiology of pre-existing multimorbidity in pregnant women in the UK in 2018: a population-based cross-sectional study / S. I. Lee, A. Azcoaga-Lorenzo, U. Agrawal [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2022. – Vol. 22. – Art. 120. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04442-3> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.

165. Luewan, S. Hypotension in normotensive pregnant women treated with nifedipine as a tocolytic drug / S. Luewan, R. Mahatep, T. Tongsong // Arch Gynecol Obstet. – 2011. – Vol. 284. – P. 527-531. – Текст: непосредственный.
166. Liquid chromatographic assay of nifedipine in human plasma and its application to pharmacokinetic studies / H. S. Abou-Auda, T. A. Najjar, K. I. Al-Khamis [et al.] // J Pharm Biomed Anal. – 2000. – Vol. 22. – P. 241-249. – Текст: непосредственный.
167. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus / L. W. Doyle, C. A. Crowther, P. Middleton [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2009. – Vol 1. – № CD004661. – Текст: непосредственный.
168. Maintenance nifedipine tocolysis compared with placebo: a randomized controlled trial / D. J. Lyell, K. M. Pullen, J. Mannan [et al.] // Obstet Gynecol. – 2008. – Vol. 112. – P. 1221 - 1226. – Текст: непосредственный.
169. Malha, L. Safety of Antihypertensive Medications in Pregnancy: Living With Uncertainty / L. Malha, P. August // J Am Heart Assoc. – 2019. – Vol. 8. – Art. e013495. – Текст: непосредственный.
170. Management of threatened preterm delivery in France: a national practice survey (the EVAPRIMA study) / O. Parant, F. Maillard, V. Tsatsaris [et al.] // BJOG. – 2008. – Vol. 115. - № 12. – P. 1538-1546. – Текст: непосредственный.
171. Management of Preterm Labor. ACOG Practice Bulletin №127 // Obstet Gynecol. – 2012. – Vol. 119. – P. 1308-1317. – Текст: непосредственный.
172. Manninen, A. K. Nifedipine concentrations in maternal and umbilical serum, amniotic fluid, breast milk and urine of mothers and offspring / A. K. Manninen, A. Juhakoski // Int J Clin Pharmacol Res. – 1991. – Vol. 11. - № 5. – P. 231-236. – Текст: непосредственный.
173. Manuck, T. A. Pharmacogenomics of preterm birth prevention and treatment / T. A. Manuck // BJOG. – 2016. – Vol. 123. - № 3. – P. 368-375. – Текст: непосредственный.
174. Mao, Q. An update on placental drug transport and its relevance to fetal drug exposure / Q. Mao, X. Chen // Med Rev. – 2022. – Vol. 2. - № 5. – P. 501-511. – Текст: непосредственный.

175. Maternal and perinatal outcomes of pregnancy associated with COVID-19: Systematic review and meta-analysis / Z. Karaçam, D. Kizilca-Çakaloz, G. Güneş-Öztürk [et al.] // *Eur J Midwifery*. – 2022. – Vol. 6. – Art. 42. – URL: <https://doi.org/10.18332/ejm/149485> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.
176. Maternal pre-pregnancy body mass index and risk of preterm birth: a collaboration using large routine health datasets / R. P. Cornish, M. C. Magnus, S. K. Urhoj [et al.] // *BMC Med*. – 2024. – Vol. 22. – Art. 10. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12916-023-03230-w> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.
177. Mayer, C. Tocolysis / C. Mayer, I. Apodaca-Ramos. – In: *StatPearls* [Internet]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562212/> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.
178. Mercer, B. M. Magnesium sulfate for preterm labor and preterm birth / B. M. Mercer, A. A. Merlino // *Obstet Gynecol*. – 2009. – Vol. 114. – P. 650–668. – Текст: непосредственный.
179. 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. – Текст: непосредственный.
180. 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. – Текст: непосредственный.
181. 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. – Текст: непосредственный.
182. *Multimorbidity: Technical Series on Safer Primary Care*. – Geneva: World Health Organization; 2016. – Текст: непосредственный.

183. Multimorbidity / S. T. Skou, F. S. Mair, M. Fortin [et al.] // *Nat Rev Dis Primers*. – 2022. – Vol. 8. – Art. 48. – URL: <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00376-4> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.
184. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: A systematic analysis and implications / H. Blencowe, S. Cousens, M. Z. Oestergaard [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379. – P. 2162–2172. – Текст: непосредственный.
185. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis / E. O. Ohuma, A-B. Moller, E. Bradley [et al.] // *Lancet*. – 2023. – Vol. 402. – P. 1261–1271. – Текст: непосредственный.
186. New WHO recommendations to improve the outcomes of preterm birth / J. P. Vogel, O. T. Oladapo, A. Manu [et al.] // *Lancet Glob Health*. – 2015. – Vol. 3. – P. e589–e590. – Текст: непосредственный.
187. NICE Guidance. Preterm labour and birth. – 2016 (с обновлениями от 10.06.2022). – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25> - Текст: электронный.
188. Nifedipine administered in pregnancy: effect on the development of children at 18 months / R. Bortolus, E. Ricci, L. Chatenoud [et al.] // *Br J Obstet Gynaecol*. – 2000. – Vol. 107. – P. 792–794. – Текст: непосредственный.
189. Nifedipine concentration in maternal and umbilical cord blood after nifedipine gastrointestinal therapeutic system for tocolysis / A. L. Silberschmidt, W. N. Kühn-Velten, A. M. Juon [et al.] // *BJOG*. – 2008. – Vol. 115. – P. 480-485. – Текст: непосредственный.
190. Nifedipine: effects on fetal and maternal hemodynamics in pregnant sheep / B. Harake, R. D. Gilbert, S. Ashwal [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 1987. – Vol. 157. - № 4, Pt 1. – P. 1003–1008. – Текст: непосредственный.
191. Nifedipine for the treatment of preterm labor in twin and singleton pregnancies / A. Derbent, S. Simavli, I. I. Gümüş [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet*. – 2011. – Vol. 284. – P. 821–826. – Текст: непосредственный.
192. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS) as an alternative to slow-release for tocolysis –tolerance and pharmacokinetic profile / A. M. Juon, W. N. Kühn-

Velten, T. Burkhardt [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2008. – Vol. 140. – P. 27-32. – Текст: непосредственный.

193. Nifedipine: kinetics and dynamics in healthy subjects / C. H. Kleinbloesem, P. van Brummelen, J. A. van de Linde [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* – 1984. – Vol. 35. – P. 742-749. – Текст: непосредственный.

194. Nifedipine pharmacokinetics are influenced by *CYP3A5* genotype when used as a preterm labor tocolytic / D. M. Haas, S. K. Quinney, J. M. Clay [et al.] // *American journal of perinatology.* – 2013. – Vol. 30. - № 4. – P. 275–281. – Текст: непосредственный.

195. Nifedipine pharmacokinetics and plasma levels in the management of preterm labor / D. N. M. Papatsonis, J. M. Bos, H. P. van Geijn [et al.] // *Am J Ther.* – 2007. – Vol. 14. – P. 346-350. – Текст: непосредственный.

196. Nifedipine pharmacokinetics during preterm labor tocolysis / J. E. Ferguson, T. Schutz, R. Pershe [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 1989. – Vol. 161. – P. 1485-1490. – Текст: непосредственный.

197. Nifedipine serum levels in pregnant women undergoing tocolysis with nifedipine / T. Z. Marin, R. Meier, F. Kraehenmann, T. Burkhardt [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 260–263. – Текст: непосредственный.

198. Nifedipine therapy for preterm labor: effects on placental, fetal cerebral and atrioventricular Doppler parameters in the first 48 hours / S. Guclu, M. Gol, U. Saygili [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2006. – Vol. 27. – P. 403–408. – Текст: непосредственный.

199. Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): a multicentre, randomised controlled trial / E. O. G. van Vliet, T. A. J. Nijman, E. Schuit [et al.] // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387. - № 10033. – P. 2117-2124. – Текст: непосредственный.

200. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor. Comparison of their efficacy and secondary effects / V. Cararach, M. Palacio, S. Martinez [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2006. – Vol. 127. - № 2. – P. 204–208. – Текст: непосредственный.

201. Novel biomarkers for the prediction of the spontaneous preterm birth phenotype: a systematic review and meta-analysis / A. Conde-Agudelo, A. T. Papageorghiou, S. H. Kennedy [et al.] // *BJOG*. – 2011. – Vol. 118. – P. 1042–1054. – Текст: непосредственный.
202. Oei, S. G. Myocardial infarction during nifedipine therapy for preterm labor / S. G. Oei, S. K. Oei, H. A. Brölmann // *N Engl J Med*. – 1999. – Vol. 340. – P. 154. – Текст: непосредственный.
203. Oei, S. G. Calcium channel blockers for tocolysis: a review of their role and safety following reports of serious adverse events / S. G. Oei // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2016. – Vol. 203. – P. 136–145. – Текст: непосредственный.
204. PBPK/PD Modeling of Nifedipine for Precision Medicine in Pregnant Women: Enhancing Clinical Decision-Making for Optimal Drug Therapy / X. Liu, W. Wang, J. Chen [et al.] // *Pharm Res*. – 2024. – Vol. 41. - № 1. – P. 63-75. – URL: <https://doi.org/10.1007/s11095-023-03638-2> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.
205. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for *CYP3A5* / J. Lamba, J. M. Hebert, E. G. Schuetz [et al.] // *Pharmacogenet Genomics*. – 2012. – Vol. 22. - № 7. – P. 555–558. – Текст: непосредственный.
206. PharmGKB summary: Very important pharmacogene information for *MT-RNR1* / J. Lamba, J. M. Hebert, E. G. Schietz [et al.] // *Pharmacogenetics and Genomics*. – 2016. – Vol. 26. - № 12. – P. 558–567. – URL: <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000247> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.
207. Pinheiro, E. A. Drugs in pregnancy: Pharmacologic and physiologic changes that affect clinical care / E. A. Pinheiro, C. S. Stika // *Semin Perinatol*. – 2020. – Vol. 44. - № 3. – Art. 151221. – Текст: непосредственный.
208. 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. – Текст: непосредственный.

209. Placental drug transporters and their role in fetal protection / M. Iqbal, M. C. Audette, S. Petropoulos [et al.] // *Placenta*. – 2012. – Vol. 33. – P. 137-142. – Текст: непосредственный.
210. Placental transfer of quetiapine in relation to P-glycoprotein activity / M. Rahi, T. Heikkinen, S. Härtter [et al.] // *J. Psychopharmacol.* – 2007. – Vol. 21. - № 7. – P. 751–756. – Текст: непосредственный.
211. Pharmacokinetics of nelfinavir in HIV-1-infected pregnant and nonpregnant women / P. Villani, M. Floridia, M. F. Pirillo [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2006. – Vol. 62. - № 3. – P. 309–315. – Текст: непосредственный.
212. Pharmacokinetics of nifedipine slow-release during sustained tocolysis / M. A. ter Laak, C. Roos, D. J. Touw [et al.] // *Int J Clin Pharmacol Ther.* – 2015. – Vol. 53. - № 1. – P. 84-91. – Текст: непосредственный.
213. Practice Bulletin №171: Management of Preterm Labor // *Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 128. – P. 155–164. – Текст: непосредственный.
214. Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth: ACOG Practice Bulletin № 234 // *Obstet Gynecol.* – 2021. - Vol. 138. - №2. – P. 65–90. - Текст: непосредственный.
215. Pregnancy-Associated Changes in Pharmacokinetics: A Systematic Review / G. Pariente, T. Leibson, A. Carls [et al.] // *PLoS Med.* – 2016. – Vol. 13. - № 11. – Art. e1002160. – Текст: непосредственный.
216. Pregnancy-related effects on nelfinavir-M8 pharmacokinetics: a population study with 133 women / D. Hirt, J. M. Treluyer, V. Jullien [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2006. – Vol. 50. - № 6. – P. 2079–2086. – Текст: непосредственный.
217. Pregnancy-Related Hormones Increase Nifedipine Metabolism in Human Hepatocytes by Inducing *CYP3A4* Expression / R. Khatri, N. Kulick, R. J. B. Rementer [et al.] // *J Pharm Sci.* – 2021. – Vol. 110. - № 1. – P. 412-421. – Текст: непосредственный.
218. Preterm Birth Associates With Increased Placental Expression of MDR Transporters Irrespective of Prepregnancy BMI / H. Scott, L. M. Martinelli, D. Grynspan [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2022. – Vol. 107. - № 4. – P. 1140-1158. – URL:

<https://doi.org/10.1210/clinem/dgab813> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.

219. Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine / G. C. Di Renzo, L. Cabero Roura, F. Facchinetti [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2017. – Vol. 30. - № 17. – P. 2011-2030. – Текст: непосредственный.

220. Prepregnancy risk factors for preterm birth and the role of maternal nativity in a low-income, hispanic population / S. A. Leonard, C. M. Crespi, D. C. Gee [et al.] // *Matern Child Health J.* – 2015. – Vol. 19. - № 10. – P. 2295–2302. – Текст: непосредственный.

221. Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) / L. Sentilhes, M. V. Sénat, P. Y. Ancel [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2017. – Vol. 210. – P. 217–224. – Текст: непосредственный.

222. Pryde, P. G. Risk–benefit effects of tocolytic therapy / P. G. Pryde, S. Janeczek, R. Mittendorf // *Expert Opinion on Drug Safety.* – 2004. – Vol. 3. - № 6. – P. 639-654. – Текст: непосредственный.

223. Pulmonary oedema induced by calcium-channel blockade for tocolysis / L. Bal, S. Thierry, E. Brocas [et al.] // *Anesth Analg.* – 2004. – Vol. 99. – P. 910. – Текст: непосредственный.

224. 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. – Текст: непосредственный.

225. Quinney, S. K. Is personalized medicine achievable in obstetrics? / S. K. Quinney, A. S. Patil, D. A. Flockhart // *Semin Perinatol.* – 2014. – Vol. 38. - № 8. – P. 534-540. – Текст: непосредственный.

226. Rangunath, M. P. A study of nifedipine in the treatment of preterm labor of south Indian origin / M. P. Rangunath, D. Sasmal, M. Dhanaraj // *Int J Pharm Res Scholar.* – 2012. – Vol. 1. – P. 34–38. – Текст: непосредственный.

227. Rath, W. Acute Tocolysis – a Critical Analysis of Evidence-Based Data / W. Rath, S. Kehl // *Geburtsh Frauenheilk.* – 2018. – Vol. 78. – P. 1245–1255. – Текст: непосредственный.
228. RCOG Green-top Guideline № 1b. Tocolysis for women in preterm labour. – February 2011. – URL: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/tocolysis-for-women-in-preterm-labour-green-top-guideline-no-1b/> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.
229. Review of efficacy & safety of nifedipine as tocolytic in late pregnancy for addition to the 14th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, March 7 -11, 2005. – URL: [https://mednet3.who.int/EML/expcom/expcom14/nifedipine/nifedipine\\_tocolytic\\_Lilia\\_12jan2005.pdf](https://mednet3.who.int/EML/expcom/expcom14/nifedipine/nifedipine_tocolytic_Lilia_12jan2005.pdf) (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.
230. Recent Advances and Challenges in the Early Diagnosis and Treatment of Preterm Labor / P. Gondane, S. Kumbhakarn, P. Maity [et al.] // *Bioengineering.* – 2024. – Vol. 11. - № 2. – Art. 161. – URL: <https://doi.org/10.3390/bioengineering11020161> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.
231. Risk factors associated with preterm birth among mothers delivered at Lira Regional Referral Hospital / T. Etil, B. Opiu, B. Odur [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2023. – Vol. 23. – Art. 814. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12884-023-06120-4> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.
232. Role of human MDR1 gene polymorphism and bioavailability and interaction of digoxin, a substrate of P-glycoprotein / T. Sakaeda, T. Nakamura, M. Horinouchi [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 72. – P. 209–219. – Текст: непосредственный.
233. 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. – Текст: непосредственный.
234. Romero, R. Preterm labor: one syndrome, many causes / R. Romero, S. K. Dey, S. J. Fisher // *Science.* – 2014. – Vol. 345. - № 6198. – P. 760-765. – Текст: непосредственный.

235. Sachar, M. Mechanisms of *CYP3A* Induction During Pregnancy: Studies in HepaRG Cells / M. Sachar, E. J. Kelly, J. D. Unadkat // *AAPS J.* – 2019. – Vol. 21. - № 3. – Art. 45. – URL: <https://doi.org/10.1208/s12248-019-0316-z> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.
236. Safety concerns for the use of calcium channel blockers in pregnancy for the treatment of spontaneous preterm labour and hypertension: a systematic review and meta-regression analysis / K. Khan, J. Zamora, R. F. Lamont [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2010. – Vol. 23. – P. 1030–1038. – Текст: непосредственный.
237. Saleh, S. S. Atosiban and nifedipine in the management of preterm labor / S. S. Saleh, M. Q. Al-Ramahi, F. A. Al Kazaleh // *J Obstet Gynaecol.* – 2013. – Vol. 33. – P. 43–45. – Текст: непосредственный.
238. Setting research priorities to improve global newborn health and prevent stillbirths by 2025 / S. Yoshida, J. Martines, J. E. Lawn [et al.] // *J Global Health.* – 2016. – Vol. 6. - № 1. – Art. 010508. – Текст: непосредственный.
239. Sequence diversity in *CYP3A* promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic *CYP3A5* expression / P. Kuehl, J. Zhang, Y. Lin [et al.] // *Nat. Genet.* – 2001. – Vol. 27. – P. 383—391. – Текст: непосредственный.
240. Shahzad, N. Comparison between nifedipine and ritodrine as an effective tocolytic agent for preterm labour / N. Shahzad, F. Saleem, M. Shahid // *Annals.* – 2015. – Vol. 21. - № 2. – P. 113-118. – Текст: непосредственный.
241. 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. – Art. 41. – Текст: непосредственный.
242. Short-term tocolytics for preterm delivery – current perspectives / D. M. Haas, T. Benjamin, R. Sawyer [et al.] // *International Journal of Women’s Health.* – 2014. – Vol. 6. – P. 343–349. – Текст: непосредственный.
243. Sibley, C. P. Review: adaptation in placental nutrient supply to meet fetal growth demand: implications for programming / C. P. Sibley, P. Brownbill, M. Dilworth // *Placenta.* – 2010. – Vol. 31, Suppl. – P. S70–S74. – Текст: непосредственный.

244. Songthamwat, S. Effectiveness of nifedipine in threatened preterm labor: a randomized trial / S. Songthamwat, Chatchanawadee Na Nan, M. Metha Songthamwat // *International Journal of Women's Health*. – 2018. – Vol. 10. – P. 317–323. – Текст: непосредственный.
245. Sportiello, L. It is the time to change the paradigms of pregnant and breastfeeding women in clinical research! / L. Sportiello, A. Capuano // *Front. Pharmacol.* – 2023. – Vol. 14. – Art. 1113557. – URL: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1113557> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.
246. 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. – Текст: непосредственный.
247. Szatmári, P. Changes in Expression and Function of Placental and Intestinal P-gp and BCRP Transporters during Pregnancy / P. Szatmári, E. Ducza // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24. - № 17. – Art. 13089. – URL: <https://doi.org/10.3390/ijms241713089> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.
248. Talati, A. N. Pathophysiology of preterm labor with intact membranes / A. N. Talati, D. N. Hackney // *Seminars in Perinatology*. – 2017. – Vol. 41. - № 7. – P. 420-426. – Текст: непосредственный.
249. 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. – P. 342-350. – Текст: непосредственный.
250. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A Activity) during pregnancy / T. S. Tracy, R. Venkataramanan, D. D. Glover [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2005. – Vol. 192. - № 2. – P. 633–639. – Текст: непосредственный.
251. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of preterm labor. Practice Bulletin №159 // *Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 127. - № 1. – P. e29–e38. – Текст: непосредственный.
252. 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. – Текст: непосредственный.
253. The effect of nicardipine on maternal and fetal hemodynamics and uterine blood flow in chronically instrumented pregnant goats / Y. Matsuda, T. Ikenoue, K. Matsuda [et al.] // *Asia Oceania J Obstet Gynaecol*. – 1993. – Vol. 19. – P. 191–198. – Текст: непосредственный.
254. The influence of CYP3A5\*3 and *BCRPC421A* genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of felodipine in healthy Chinese volunteers / Q. Xiang, C. Li, X. Zhao [et al.] // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. – 2017. – Vol. 42. - № 3. – P. 345–349. – URL: <https://doi.org/10.1111/jcpt.12508> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.
255. The preterm parturition syndrome / R. Romero, J. Espinoza, J. P. Kusanovic [et al.] // *BJOG*. – 2006. – Vol. 113, Suppl 3. – P. 17 - 42. – Текст: непосредственный.
256. The preterm prediction study: the value of new vs. standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. NICHD MFMU Network / R. L. Goldenberg, J. D. Iams, B. M. Mercer [et al.] // *Am. J. Public. Health*. – 1998. – Vol. 88. – P. 233 - 238. – Текст: непосредственный.
257. The risk of limb deficiencies and other congenital abnormalities in children exposed in utero to calcium channel blockers / H. T. Sorensen, A. E. Czeizel, M. Rockenbauer [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 2001. – Vol. 80. – P. 397–401. – Текст: непосредственный.
258. The Role of Genetics in Preterm Birth / E. C. Mead, C. A. Wang, J. Phung [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2023. – Vol. 30. – P. 3410–3427. – URL: <https://doi.org/10.1007/s43032-023-01287-9> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.
259. The Transporter Classification Database (TCDB): recent advances / M. H. Saier, V. S. Reddy, B. V. Tsu [et al.] // *Nucleic Acids Res*. – 2016. – Vol. 44, Database issue. – P. D372–D379. – Текст: непосредственный.

260. Toal, C. B. Formulation dependent pharmacokinetics--does the dosage form matter for nifedipine? / C. B. Toal // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 82-86. – Текст: непосредственный.
261. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: a meta-analysis / V. Tsatsaris, D. Papatsonis, F. Goffinet [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2001. – Vol. 97. – P. 840–847. – Текст: непосредственный.
262. Tornio, A. Cytochrome P450 in Pharmacogenetics: An Update / A. Tornio, J. T. Backman // *Advances in Pharmacology.* – 2018. – Vol. 83. – P. 3-32. – URL: <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2018.04.007> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.
263. 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. Hochar [et al.] // *Pharmacogenetics.* – 2004. – Vol. 14. - № 5. – P. 309-318. – Текст: непосредственный.
264. Variable expression of P-glycoprotein in the human placenta / E. Schaeffeler, B. Hochar, J. D. Iams [et al.] // *Pharmacogenetics.* – 2007. – Vol. 9. – P. 28–38. – Текст: непосредственный.
265. Valenzuela, G. J. Placental passage of the oxytocin antagonist atosiban / G. J. Valenzuela, J. Craig, M. D. Bernhardt // *Am J Obstet Gynecol.* – 1995. – Vol. 172. - № 4, Pt 1. – P. 1304-1306. – Текст: непосредственный.
266. van Geijn, H. P. Nifedipine trials: effectiveness and safety aspects / H. P. van Geijn, J. E. Lenglet, A. C. Bolte // *BJOG.* – 2005. – Vol. 112, Suppl 1. – P. 79–83. – Текст: непосредственный.
267. van Veen, A. J. Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with nifedipine / A. J. van Veen, M. J. Pelinck, M. G. van Pampus // *BJOG.* – 2005. – Vol. 112. – P. 509–510. – Текст: непосредственный.
268. Verhaert, D. Acute myocardial infarction during pregnancy / D. Verhaert, R. Van Acker // *Acta Cardiol.* – 2004. – Vol. 59. – P. 331–339. – Текст: непосредственный.
269. Weir, C. B. BMI Classification Percentile And Cut Off Points / C. B. Weir, A. Jan. – In: *StatPearls [Internet].* – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. – URL:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541070/> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.

270. WHO Reproductive Health Library. WHO recommendation on the use of tocolytic treatment for inhibiting preterm labour (November 2015). – Geneva: World Health Organization. – Текст: непосредственный.

271. WHO recommendation on tocolytic therapy for improving preterm birth outcomes. – Geneva: World Health Organization; 2022. – Текст: непосредственный.

272. WHO. Preterm birth. – 10.05.2023. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.

273. Yamasato, K. Hemodynamic effects of nifedipine tocolysis / K. Yamasato, J. Burlingame, B. Kaneshiro // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2015. – Vol. 41. – P. 17–22. – Текст: непосредственный.

274. Yamashita, M. Overview of Drug Transporters in Human Placenta / M. Yamashita, U. R. Markert // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22. - № 23. – Art. 13149. – URL: <https://doi.org/10.3390/ijms222313149> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.

275. Zhou, Y. Worldwide Distribution of Cytochrome P450 Alleles: A Meta-analysis of Population-scale Sequencing Projects / Y. Zhou, M. Ingelman-Sundberg, V. M. Lauschke // *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* – 2017. – Vol. 102. - № 4. – P. 688–700. – URL: <https://doi.org/10.1002/cpt.690> (дата обращения: 19.12.2024). – Текст: электронный.