

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-02-01>

Современные подходы к выявлению, оценке и прогнозам врожденных пороков развития

Т.В. Пикуза¹,
 Р.А. Чилова¹, доктор медицинских наук, профессор,
 Е.А. Сокова², кандидат медицинских наук,
 З.В. Жукова¹, кандидат медицинских наук,
 Р.Е. Казаков², кандидат биологических наук
¹Первый МГМУ им. Сеченова
 Минздрава России (Сеченовский Университет)
²Научный центр экспертизы средств медицинского применения
 Минздрава России, Москва
 E-mail: rchilova@gmail.com

Высокая частота эмбриональных и плодовых потерь, обусловленных внутриутробными пороками развития (ВПР), значимый вклад пороков развития в структуру причин младенческой смертности, заболеваемости и детской инвалидности определяют их важное медицинское и социальное значение.

Согласно данным Европейской сети надзора за ВПР (EUROCAT), ежегодно в мире рождаются 1,7 млн новорожденных с ВПР. По данным ВОЗ, 303 000 новорожденных в мире ежегодно умирают в течение 4 нед после рождения из-за врожденных аномалий.

По данным различных исследователей, в Российской Федерации вклад данной патологии в структуру младенческой смертности составляет 35–40%, а частота рождения детей с ВПР – 4–6%. Результаты многочисленных исследований демонстрируют гетерогенность причин ВПР (генетические, хромосомные, тератогенные и др.), хотя в значительной части случаев (65–70%) природа ВПР остается неизвестной и является многофакторной.

Эпидемиологические и экспериментальные исследования являются источником информации для распознавания потенциальных факторов риска ВПР, а также генерации гипотез для будущих исследований в изучении взаимодействия между факторами окружающей среды и пороками развития.

Ключевые слова: врожденные пороки развития, младенческая смертность, полиморфизм генов, гликопротеин Р.

Для цитирования: Пикуза Т.В., Чилова Р.А., Сокова Е.А. и др. Современные подходы к выявлению, оценке и прогнозам врожденных пороков развития. Врач. 2021; 32 (2): 5–9. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-02-01>

Результаты популяционных наблюдательных программ по внутриутробным порокам развития (ВПР) демонстрируют, что примерно 2% новорожденных имеют структурные аномалии или врожденные пороки развития, частота которых значительно возрастает в течение 1-го года жизни. Наибольшее число случаев приходится на врожденные аномалии сердца, т.е. 8–9 случаев на 1000 живых новорожденных.

Частота ВПР в популяции становится более значительной по мере совершенствования биологических, биохимических, иммунологических, цитогенетических и других методов диагностики. Несмотря на то, что ни один лекарственный препарат (ЛП) не вводится в клинику без экспериментальной оценки его тератогенности, ≥ 2 –3% всех ВПР связаны с приемом ЛП. Любые неблагоприятные последствия, вызванные приемом ЛП в развивающемся организме вплоть до его полового созревания, относят к онтогенетической токсичности.

Тератогенная дифференциация основывается на генетической чувствительности и может быть результатом полигенного или моногенного наследования, поэтому при одних и тех же воздействиях на беременных женщин не у всех возникают ВПР.

Следует отметить, что в настоящее время исследования в области фармакогенетики приобретают большое значение в изучении факторов риска нежелательных реакций в России.

Тератогенный эффект ЛП, наибольший риск которого приходится на 3–6-ю недели гестационного периода, зависит от степени воздействия препарата на плод, которая регулируется транспортерами ЛП в триаде мать-плацента-плод.

На сегодняшний день открыто более 400 мембранных транспортных белков ЛП, которые сгруппированы в 2 основные суперсемейства – транспортеры растворенных веществ и АТР-связывающие белки. Важнейшим и наиболее изученным представителем суперсемейства АВС-транспортеров является гликопротеин Р [1].

Гликопротеин Р обнаружен в энтероцитах, гепатоцитах, клетках проксимальных почечных канальцев и эндотелиоцитах гистогематических барьеров (гематоэнцефалического, гематоовариального, гематотестикулярного и гематоплацентарного).

Экспрессия гликопротеина Р обнаружена в эндометрии, причем она повышена в поздней пролиферативной фазе и очень чувствительна к гормональным изменениям менструального цикла. Это может свидетельствовать об участии гликопротеина Р в регуляции и биораспределении ключевых субстратов, вовлеченных в процесс имплантации и материнского распознавания беременности.

На сегодняшний день существуют экспериментальные данные, которые демонстрируют важную роль АВС-транспортеров в раннем развитии и дифференцировке клеток эмбрионов, а также их защите от токсинов окружающей среды.

Установлено, что транспортный белок гликопротеин Р, кодируемый геном *ABCB1*, экспрессирован на материнской и плодной стороне плацентарной мембраны синцитиотрофобласта, где он осуществляет активное выведение ксенобиотиков, в том числе и липофильных ЛП из плодного компартмента в систему кровообра-

шения матери, осуществляя фетопротективную роль. ABC-транспортеры в плаценте регулируют кумуляцию плодом большое количество физиологических субстратов, химических веществ, ЛП, которые могут присутствовать в крови матери [1, 2].

Активность плацентарного гликопротеина Р у людей *in vivo* определяется путем измерения концентраций его субстрата у плода (пуповины) и в плазме крови матери.

В ряде работ продемонстрировано, что в условиях нормально протекающей беременности максимально высокий уровень гликопротеина Р и мРНК плаценты *ABCB1* отмечается в I триместре с постепенным снижением к концу гестационного периода. Эта динамика экспрессии предполагает, что гликопротеин Р играет важную роль в защите плода от воздействия потенциально вредных факторов, особенно в I триместре, когда развивающийся плод наиболее уязвим к тератогенному воздействию.

В недавно опубликованном исследовании G.E. Impregio и соавт. (2019) продемонстрировано, что параллельно со снижением экспрессии гликопротеина Р в плаценте происходит значительное его увеличение в развивающемся гематоэнцефалическом барьере плода, что подтверждает его фетопротективную роль [2, 3].

Важная роль отводится гликопротеину Р в активном транспорте эндогенных веществ, в том числе глюкокортикостероидов (ГКС). Известно, что ГКС-гормоны на ранних сроках гестации регулируют многие процессы, необходимые для успешной имплантации эмбриона, роста и развития плода и плаценты.

На ранних стадиях беременности синтетические ГКС назначают в качестве иммуномодулирующей терапии для улучшения фертильной функции или предотвращения вирилизации плодов женского пола, но при этом существует риск развития врожденной гиперплазии надпочечников плода [3].

У развивающегося плода эндогенные ГКС (кортизол и кортикостерон) функционируют как триггеры развития и имеют первостепенное значение для созревания мозга, легких, почек, печени и щитовидной железы на определенных стадиях развития. Эндогенный перенос ГКС с материнской на плодную сторону модулируется плацентарной 11β -гидроксистероидной дегидрогеназой-1 и -2 (соответственно 11β -HSD1 и 11β -HSD2). Плацентарная 11β -HSD2 ограничивает накопление эндогенного ГКС у плода путем преобразования материнского кортизола в неактивный кортизон [3, 4].

Результаты исследований последних лет свидетельствуют, что гликопротеин Р, наряду с плацентарной 11β -HSD2 (катализирует превращение кортизола в биологически неактивный кортизон), является «новым» участником плацентарного ГКС-барьера. Важно отметить, что кортизол и синтетические ГКС являются субстратами гликопротеина Р.

По данным ряда авторов, гликопротеин Р регулирует и ограничивает воздействие чрезмерно высоких уровней материнских ГКС на плод и таким образом уменьшает связанную с этим задержку его развития.

Учитывая фетопротективную роль гликопротеина Р, существует значительный интерес к регуляции экспрессии и функции гликопротеина Р в плаценте, однако этот вопрос до настоящего времени до конца не изучен. Так, установлено, что обработка дексаметазоном линий клеток и культур первичных клеток трофобластов человека (полученных из терминальной плаценты) увеличивала экспрессию мРНК *ABCB1*. Нельзя не отметить, что этот эффект нивелировался антагонистами ГКС-рецепторов.

Следует отметить, что плацентарный *ABCB1* и экспрессия гликопротеина Р модулируется различными факторами в I и III триместрах беременности (инфекция, воспаление, гипоксия) [3–5].

Экспрессия гликопротеина Р связана с размером плода и плаценты, она снижена у недоношенных новорожденных малого гестационного возраста.

Таким образом, ABC-транспортеры контролируют клеточный метаболизм, осуществляют регуляцию местного и системного иммунологического ответа, участвуют в распределении большого количества эндогенных и экзогенных субстратов в материнско-плодном интерфейсе.

Гликопротеин Р плаценты регулируется различными факторами, действующими вместе или независимо в разные моменты беременности. Дизрегуляция гликопротеина Р может возникать при патологиях беременности, связанных с гормональным дисбалансом, локальной гипоксией и (или) инфекцией/воспалением, которые могут негативно влиять на здоровье развивающегося плода.

Для *ABCB1* характерно явление множественного аллелизма, выражающегося наличием в структуре гена множественных точек варибельности. На настоящий момент все открытые для данного гена полиморфные маркеры представлены по большей части однонуклеотидными заменами.

Активность гликопротеина Р зависит от множества факторов, основным из которых является полиморфизм гена *ABCB1*, кодирующего гликопротеин Р.

В настоящее время активно изучается клиническое значение 4 полиморфных маркеров, представляющих собой замену в нуклеотидной последовательности ДНК одного нуклеотида на другой — полиморфизмы одного нуклеотида (*singl nucleotide polimorphism*). Два из них — 2677G>T/A (rs2032582) — в 21-м экзоне являются структурными полиморфизмами, т.е. приводят к изменениям в аминокислотной последовательности. Полиморфные маркеры 1236C>T в 12-м экзоне и 3435C>T (rs1045642) в 26-м экзоне, локализованные в промоторной зоне гена *ABCB1*, приводят к изменению его экспрессии [6, 7].

Как показали исследования последних лет, наибольшее клиническое значение имеет полиморфный маркер *C3435T*, представляющий собой замену в нуклеотидной последовательности в положение 3435 цитозинового нуклеотида на тимидиновый. Частота аллелей и генотипов по полиморфному маркеру *C3435T* значительно варьирует в различных этнических группах. Так, частота минорного аллеля у европеоидов составляет 0,52–0,57.

S.O. Hoffmeier и соавт. впервые обнаружили, что пациенты, гомозиготные по аллелю *3435T*, характеризуются повышенной равновесной концентрацией дигоксина в плазме крови после его однократного орального применения. У таких лиц происходило снижение уровня гликопротеина Р, установленное методами количественной иммунохимии, Вестерн-блоттингом биоптатов и препаратов эритроцитов двенадцатиперстной кишки [7].

Однако как показывает анализ литературных данных по вопросу влияния полиморфизма гена *ABCB1* на эффективность ЛП, существуют противоречивые результаты исследований, даже с одним и тем же ЛП, при одном и том же заболевании. Например, T. Sakaeda обнаружил, что AUC для дигоксина снижена у лиц с генотипом *3435TT*. В то же время T. Nakamura, изучив экспрессию гена *ABCB1* у 13 здоровых японцев обнаружили, что экспрессия гена *ABCB1* была не ниже, а выше у лиц с генотипом *3435TT*.

В систематическом обзоре F.G. Vournissen продемонстрирована ассоциация носительства *3435CC* генотипа с резистентной формой эпилепсии у 4268 взрослых китайцев, в то время как B. Naerian и J. Cheng не выявили взаимосвязи полиморфизмов гена *ABCB1* и ответа на противоэпилептический препарат.

В исследовании M. Hitzl обнаружено значительное снижение экспрессии гликопротеина Р в плацентах у матерей и плодов с генотипами *3435TT* и *3435CT* по полиморфному маркеру *C3435T* гена *ABCB1* по сравнению с генотипом, гомозиготным по аллелю *3435C*. Более того, в плацентах от матерей, являющихся носителями полиморфных маркеров *G2677T* и *C3435T* гена *ABCB1*, обнаружено снижение в 2,3 раза гликопротеина Р [7–9].

Таким образом, полиморфный маркер *C3435T* гена *ABCB1* может приводить к изменению его экспрессии или функции, что может сказываться на выведении ЛП-субстратов гликопротеина Р в различных органах, том числе в плаценте. Поэтому особое значение приобретают экспериментальные и клинические исследования, посвященные влиянию полиморфизмов *ABCB1*-транспортеров на плацентарный транспорт субстратов гликопротеина Р.

Сегодня, по мнению большинства исследователей, до конца неясно, до какой степени полиморфизмы гена *ABCB1* влияют на экспрессию и активность гликопротеина Р, и имеет ли это клиническое значение. Однако в литературе имеются немногочисленные эксперимен-

тальные и клинические исследования, свидетельствующие об увеличении воздействия на плод потенциально вредных ксенобиотиков в случае генетически детерминированного снижения экспрессии и активности гликопротеина Р в плацентарном трофобласте. Более того, результаты этих исследований демонстрируют ассоциации носительства полиморфизмов гена *ABCB1* и тератогенного риска для плода, в том числе на фоне приема беременными женщинами ЛП [10].

S.A. Obermann-Borst и соавт. в исследовании случай-контроль проводили изучение роли генетических факторов и образа жизни в патогенезе ВПР сердца у матерей европейского происхождения из Нидерландов. Результаты исследования продемонстрировали увеличение в 3 раза риска рождения детей с ВПР сердца в группе матерей с генотипом *3435CT/TT*, которые применяли в периконцепционном периоде ЛП без фолиевой кислоты (отношение шансов – ОШ – 2,8; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,2–6,4), причем прием фолиевой кислоты достоверно снижал этот риск (ОШ – 1,7; 95% ДИ – 0,8–3,7) [10].

Результаты исследований B.J.V. Blik и соавт. и S.A. Obermann-Borst согласуются с заключением M. Hitzl о том, что риск тератогенности для плода возрастает при снижении экспрессии гликопротеина Р в плаценте у матерей с генотипом *3435TT*.

В исследовании C. Wang получены противоположные результаты, которые выявили достоверное увеличение в 3,5 раза риска рождения детей с дефектом межжелудочковой перегородки в популяции китайских детей с генотипами *3435CC/CT*, матери которых подверглись периконцепционному воздействию фталатов и алкилфенолов, по сравнению с детьми с генотипом *3435TT*. При этом авторы подчеркивают снижение экспрессии *ABCB1* у детей-носителей генотипов *3435CC/CT* по сравнению с генотипом *3435TT* [10, 11].

A. Omoumi и соавт. (2013) провели исследование случай-контроль на популяции детей из Тайваня и Сингапура и их родителей с целью изучения ассоциации носительства 9 полиморфизмов генов *ABCB1*, *ABCC1*, *ABCC2*, *ABCG2* и риска рождения детей с расщелиной губы. Результаты исследования свидетельствовали о том, что полиморфизмы *ABCB1* плода достоверно модулируют риск возникновения челюстно-лицевых аномалий преимущественно за счет субоптимального выведения ксенобиотиков из плодно-материнского интерфейса. Авторы пришли к выводу, что для установления этого риска необходимо обязательно проводить фармакогенетическое тестирование плода.

Похожие результаты были получены C. Wang в более позднем исследовании при анализе полиморфного маркера *C3435T* на выборке китайских детей. Выявлено 4-кратное увеличение в риска возникновения дефекта межжелудочковой перегородки у детей, носителей *CC/CT* генотипов по полиморфному маркеру *3435C>T* гена

ABCВ1, подвергшихся воздействию ЛП во время гестации, по сравнению с детьми с генотипом *3435ТТ* и без лекарственного воздействия (ОШ – 3,932; 95% ДИ – 1,708–9,051) [11].

В недавно опубликованной экспериментальной работе С. Tang и соавт. (2019) исследовали протективную роль плацентарного гликопротеина Р по снижению риска врожденных пороков сердечно-сосудистой системы, вызванных воздействием токсиканта ди-(2-этилгексил)-фталата у мышей в условиях применения ингибитора гликопротеина Р верапамила. Авторы впервые продемонстрировали *in vivo*, что в условиях ингибирования плацентарного гликопротеина Р верапамилем возрастает риск возникновения пороков сердца, вызванных воздействием токсикантами.

Установлено, что применение фолатных добавок в предгравидарный период и во время беременности является на сегодняшний день методом выбора повышения фолатного статуса у женщин, планирующих беременность, с целью профилактики фолат-зависимых ВПР и других акушерских осложнений [12].

Фолиевая кислота является важным элементом питания, участвующим в большом количестве биологических процессов и клеточных функций. Дефицит фолиевой кислоты ассоциирован с множеством неблагоприятных клинических фенотипов, включая риск формирования определенных ВПР, и, в первую очередь, дефекта нервной трубки. В многочисленных работах показано, что дефицит активного фолата у беременной женщины способствует накоплению гомоцистеина, обладающего токсическим действием на клетку, и является фактором риска возникновения наиболее тяжелых ВПР [12, 13].

Одним из способов первичной профилактики ВПР является прием препаратов витаминов и микроэлементов в периконцепционном периоде. Наиболее значимым эффектом предотвращения некоторых распространенных ВПР плода обладает фолиевая кислота.

Пороки развития, для которых был зарегистрирован профилактический эффект при приеме фолиевой кислоты будущей матерью, были определены как фолат-зависимые. По данным Л.А. Жученко (2009), в структуре всех ВПР доля фолат-зависимых составляет 24%.

Положительный эффект умеренных доз фолиевой кислоты (до 400 мкг/сут) в отношении профилактики врожденных дефектов подтверждается многочисленными клиническими исследованиями. Имеются данные о снижении частоты пороков сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, челюстно-лицевых аномалий, редуцированных пороков конечностей в результате приема фолиевой кислоты или содержащих ее препаратов. С другой стороны известно, что ВПР – это результат комплексного множественного взаимодействия генетических и средовых факторов, и эта актуальная проблема разрабатывается во всем мире на геномном уровне [12, 13].

Сегодня существуют немногочисленные данные об участии гликопротеина Р в плацентарном транспорте фолиевой кислоты. Так, экспериментальные данные показали, что функция гликопротеина Р в эндотелиоцитах гематоэнцефалического барьера в значительной степени зависит от дефицита фолатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты многочисленных исследований демонстрируют гетерогенность причин ВПР (генетические, хромосомные, тератогенные и др.), хотя в значительной части случаев (65–70%) природа ВПР остается неизвестной и является многофакторной.

Не менее 2–3% всех ВПР связаны с приемом ЛП. Вместе с тем пренатальное воздействие, например, противоэпилептических препаратов, значительно повышает риск значительных ВПР плода с фонового уровня 1–2% у здоровых женщин до 4–9% – у женщин, страдающих эпилепсией.

Частота ВПР в популяции становится более значительной по мере совершенствования биологических, биохимических, иммунологических, цитогенетических и других методов диагностики.

Приведенные в настоящем обзоре литературные данные позволяют утверждать, что ABC-транспортёры, в первую очередь, гликопротеин Р, играют важную физиологическую и защитную роль во время гаметогенеза, эмбриогенеза и развития эмбриона/плода. Они участвуют в модуляции стероидогенеза в яичниках, циклических изменениях матки, имплантации, транспорте питательных веществ, иммунологических реакций и выступают в роли «привратников» против потенциально вредных веществ в материнского-плодно-плацентарном компартменте, в том числе ЛП. Немногочисленные литературные данные говорят об участии гликопротеина Р в плацентарном транспорте фолиевой кислоты, дефицит которой ассоциирован с множеством неблагоприятных клинических фенотипов, включая риск формирования определенных ВПР, в первую очередь – дефекта нервной трубки плода.

Наиболее хорошо описанными ABC-транспортёрами в репродуктивных тканях являются транспортёры ЛП и эндогенных субстратов – гликопротеин Р, BCRP, MRP1–5 и др. В настоящем литературном обзоре внимание сфокусировано на гликопротеине Р.

На сегодняшний день существует согласованное мнение, что понимание активности, экспрессии и регуляции ABC-транспортёров, специфичности их субстратов обеспечит понимание нормальной репродуктивной функции и связанных с ней патологий беременной женщины и плода/новорожденного.

Несмотря на то, что генетические полиморфизмы ряда изоферментов системы P450, транспортёров и рецепторов уже описаны, их практическое значение остается малоисследованным. Фактически же рекомен-

дации для применения ЛП в соответствии с генотипом установлены для небольшого количества препаратов (например, психотропные, противоопухолевые) и только у небеременных женщин.

В литературе имеются немногочисленные экспериментальные и клинические исследования, свидетельствующие об увеличении воздействия на плод потенциально вредных ксенобиотиков в случае генетически детерминированного снижения экспрессии и активности гликопротеина Р в плацентарном трофобласте. Более того, результаты этих исследований демонстрируют ассоциации носительства полиморфизмов гена *ABCB1* и тератогенного риска для плода, в том числе на фоне приема беременными женщинами ЛП, являющихся субстратами изучаемого транспортера.

Однако результаты носят достаточно противоречивый характер, что можно частично объяснить этногенетическими различиями в частотах клинически значимых аллельных вариантов изучаемых генов, недостаточной мощностью исследований. Поэтому необходимо продолжать работу в этом направлении, принимая во внимание генотип и матери, и плода по изучаемым полиморфизмам, а в нашем случае – по полиморфному маркеру *3435C>T* гена *ABCB1*.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/Reference

1. Складановская Т.В., Свиридова Н.И. Пороки развития плода – фолат-зависимая патология. *Лекарственный вестник*. 2013; 7 (4): 17–20 [Skldanovskaya T.V., Sviridova N.I. Poroki razvitiya ploda – folat-zavisimaya patologiya. *Lekarstvennyi vestnik*. 2013; 7 (4): 17–20 (in Russ.)].
2. Кукес В.Г., Сокова Е.А., Игнатъев И.В. и др. Гликопротеин Р и здоровье плода. *Проблемы репродукции*. 2010; 5: 78–84 [Kukes V.G., Sokova E.A., Ignat'ev I.V. et al. Glycoprotein p and fetal condition. *Problemy reproduksii*. 2010; 5: 78–84 (in Russ.)].
3. Новикова С.В., Жученко Л.А. Профилактика врожденных пороков развития. *РМЖ. Мать и дитя*. 2015; 1: 25 [Novikova S.V., Zhuchenko L.A. Profilaktika vrozhdennykh porokov razvitiya. *RMZh. Mat' i ditya*. 2015; 1: 25 (in Russ.)].
4. Hamilton B.E., Hoyert, D.L., Martin, J.A. et al. Annual summary of vital statistics: 2010–2011. *Pediatrics*. 2013; 131: 548–58. DOI: 10.1542/peds.2012-3769

5. Staud F., Cerveny L., Ceckova M. Pharmacotherapy in pregnancy: effect of ABC and SLC transporters on drug transport across the placenta and fetal drug exposure. *J Drug Target*. 2012; 20: 736–63. DOI: 10.3109/1061186X.2012.716847
6. Bloise E., Ortiga-Garvalho T.M., Reis F.M. et al. ATP-binding cassette transporters in reproduction: a new frontier. *Hum Reprod Update*. 2016; 22: 164–81. DOI: 10.1093/humupd/dmv049
7. Brayboy L.M., Knapik L.O., Long S. Ovarian hormones modulate multidrug resistance transporter in the ovary. *Contracept Reprod Med*. 2018; 3: 26. DOI: 10.1186/s40834-018-0076-7
8. Moisiadis V.G., Matthews S.G. Glucocorticoids and fetal programming part 2: mechanisms. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10: 403–11. DOI: 10.1038/nrendo.2014.74
9. Wang X., Cabrera R.M., Li Y. et al. Functional regulation of P-glycoprotein at the blood-brain barrier in proton-coupled folate transporter (PCFT) mutant mice. *FASEB J*. 2013; 27 (3): 1167–75. DOI: 10.1096/fj.12-218495
10. Kerb R. Implications of genetic polymorphisms in drug transporters for pharmacotherapy. *Cancer Lett*. 2006; 234 (1): 4–33. DOI: 10.1016/j.canlet.2005.06.051
11. Daud A.N.A., Bergman J.E.H., Bakker M.K. et al. Pharmacogenetics of drug-induced birth defects: the role of polymorphisms of placental transporter proteins. *Pharmacogenomics*. 2014; 15 (7): 1029–41. DOI: 10.2217/pgs.14.62
12. Obermann-Borst S.A., Isaacs A., Younes Z. et al. General maternal medication use, folic acid, the MDR1 C3435T polymorphism, and the risk of a child with a congenital heart defect. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 204 (3): 236.e1–236.e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.10.911
13. Wang C., Zhou K., Xie L. et al. Maternal Medication Use, Fetal 3435 C>T Polymorphism of the *ABCB1* Gene, and Risk of Isolated Septal Defects in a Han Chinese Population. *Pediatr Cardiol*. 2014; 35 (7): 1132–41. DOI: 10.1007/s00246-014-0906-6

CURRENT APPROACHES TO DETECTING, EVALUATING, AND PREDICTING CONGENITAL MALFORMATIONS

T. Pikuza¹; Professor R. Chilova¹, MD; E. Sokova², Candidate of Medical Sciences; E. Zhukova¹, Candidate of Medical Sciences; R. Kazakov², Candidate of Biological Sciences

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia

²Research Center for Examination of Medical Products, Ministry of Health of Russia, Moscow

The high frequency of embryonic and fetal losses caused by intrauterine malformations (IUMs) and the significant contribution of malformations to the structure of causes of infant mortality, morbidity, and disability define their important medical and social values.

The European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) has shown that 1.7 million newborns with IUMs are born annually in the world. The WHO has estimated that annually 303,000 newborns die within 4 weeks of birth worldwide due to congenital anomalies.

According to various researchers, the contribution of this pathology to the structure of infant mortality in the Russian Federation is up to 35–40%, whereas the rate of birth of babies with IUMs is 4–6%. The results of numerous studies demonstrate the heterogeneity of the causes of IUMs (genetic, chromosomal, teratogenic, etc.), although the nature of IUMs remains unknown and is multifactorial in most cases (65–70%).

Both epidemiological and experimental studies are a source of information to recognize potential risk factors for IUMs and to generate hypotheses for future investigations when studying the interaction between environmental factors and malformations.

Key words: congenital malformations, infant mortality, gene polymorphism, P glycoprotein.

For citation: Pikuza T., Chilova R., Sokova E. et al. Current approaches to detecting, evaluating, and predicting congenital malformations. *Vrach*. 2021; 32 (2): 5–9. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-02-01>

Об авторах/About the authors: Chilova R.A. ORCID: 0000-0001-6331-3109; Sokova E.A. ORCID: 0000-0002-6389-2099; Zhukova E.V. ORCID: 0000-0003-3949-7109