

<https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-12>

## Риск формирования фолат-зависимых врожденных пороков развития на фоне преконцепционного воздействия лекарственных препаратов: влияние полиморфизма гена *ABCB1*

Т.В. Пикуза<sup>1</sup>,  
Р.А. Чилова<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
Е.А. Сокова<sup>1,2</sup>, кандидат медицинских наук, доцент,  
Р.Е. Казаков<sup>2</sup>, кандидат биологических наук,  
Э.В. Жукова<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
Н.С. Трифонова<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
Е.В. Ших<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
С.И. Мазур<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

<sup>2</sup>Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России

<sup>3</sup>ООО «Фертимед», Москва

E-mail: rtchilova@gmail.com

*Результаты многочисленных исследований демонстрируют гетерогенность причин врожденных пороков развития (ВПР) (генетические, хромосомные, тератогенные и др.), хотя в значительной части случаев (65–70%) природа ВПР остается неизвестной и является мультифакторной. Известно, что ≥2–3% всех ВПР связано с приемом лекарственных препаратов (ЛП).*

*Приводятся результаты собственного исследования по оценке влияния полиморфизма гена *ABCB1* на риск возникновения ВПР в российской популяции беременных.*

**Ключевые слова:** внутриутробные пороки развития, полиморфизм гена *ABCB1*, фолат-зависимые пороки развития, фолат-независимые пороки развития.

**Для цитирования:** Пикуза Т.В., Чилова Р.А., Сокова Е.А. и др. Риск формирования фолат-зависимых врожденных пороков развития на фоне преконцепционного воздействия лекарственных препаратов: влияние полиморфизма гена *ABCB1*. Врач. 2022; 33 (4): 79–84. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-12>

Согласно данным Европейской сети надзора за врожденными пороками развития (ВПР) (EUROCAT), ежегодно в мире рождаются 1,7 млн детей с различными аномалиями развития. По данным Всемирной организации здравоохранения, во всем мире 303 тыс. новорожденных ежегодно умирают в течение 4 нед после рождения из-за ВПР. В Российской Федерации удельная частота ВПР в структуре младенческой смерт-

ности достигает 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 мультифакторной.

Известно, что  $\geq 2$ –3% всех ВПР связано с приемом лекарственных препаратов (ЛП).

Исследования в области фармакогенетики приобретают большое значение в изучении факторов риска нежелательных реакций. На сегодняшний день клинических исследований взаимосвязи полиморфизма гена гликопротеина Р с риском возникновения ВПР, индуцированных ЛП, недостаточно. Установлено, что

у матерей европейского происхождения из Германии, которые применяли ЛП в прекоцепционном периоде и имели генотип *3435TT* полиморфизма *rs1045642* гена *ABCB1*, возрастал риск рождения детей с расщелиной губы / нёба или без таковых в 6,2 раза, причем этот риск увеличивался в 19,2 раза у матерей, которым не проводилась прегравидарная профилактика фолиевой кислотой (ФК) [1–3].

В исследовании С. Wang и соавт. получены результаты противоположного характера, которые выявили достоверное увеличение в 3,5 раза риска рождения детей с дефектом межжелудочковой перегородки в популяции китайских детей с генотипом *3435CC/CT*, матери которых подверглись периконцепционному воздействию фталатов и алкилфенолов, по сравнению с детьми с генотипом *3435TT*. При этом авторы подчеркивают наличие снижения экспрессии *ABCB1* у детей – носителей генотипов *3435CC/CT* по сравнению с генотипом *3435TT* [4].

Цель исследования – оценить влияние полиморфизма гена *ABCB1* на риск возникновения ВПР в российской популяции беременных.

Работа проводилась на базе Клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Сеченовского Университета (Москва).

В проспективное исследование вошли 170 пар «мать – новорожденный». В основную группу включены 87 пар, в которых у детей наблюдались ВПР. В контрольную группу вошли 83 пары без ВПР у детей. Женщины проходили медицинское обследование в течение беременности.

До начала исследования протокол исследования, форма информированного согласия были рассмотрены и одобрены локальным этическим комитетом (№20/20 от 15.07.2020).

Средний возраст пациенток основной группы составил 29 (22–40) лет, контрольной группы – 27 (19–37) лет. Национальность обследованных женщин устанавливалась на основании устного опроса. В процессе амбулаторного наблюдения и при поступлении в стационар беременным выполнялось клинико-лабораторное обследование (в соответствии с приказом Минздрава России №572н) (табл. 1).

При необходимости и по показаниям назначали дополнительные диагностические и инструментально-лабораторные исследования.

Комплексное обследование беременных основной группы проводили по специально разработанной индивидуальной регистра-

Таблица 1

## График посещения пациенток и мероприятия, проводимые на визитах

Table 1

## The schedule of female patient visits and measures implemented during the latter

Мероприятия, проводимые на визитах	Визит 1 (18–21 нед гестации)	Визит 2 (30–34 нед гестации)
Сбор исходной информации: демографические данные, гинекологический, акушерский анамнез и др.	+	–
Получение письменного информированного согласия	+	–
Регистрация ФТ (4 нед до наступления беременности + 8 нед беременности)	+	+
Оценка показателей жизненно важных функций: температура тела, АД, ЧСС, ЧДД	+	+
Физикальное обследование*	+	+
ЭКГ*	+	–
<i>Status genitalis</i>	+	+
Акушерский осмотр	+	+
История родов (или прерывание беременности по медицинским показаниям)	+	+
Клинический анализ крови	+	+
Биохимический анализ крови	+	+
Общий анализ мочи	+	+
<i>Генетическое тестирование*</i>		
Мать	+	–
Плод/новорожденный	–	+
Биохимический скрининг (РАРР-А, $\alpha$ -фетопротеин, хорионический гонадотропин, свободный эстриол)*	+	–
УЗИ плода, доплерография сосудов плаценты и плода, скрининг*	+	+
<i>Консультация генетика*</i>		
Соответствие пациентки критериям включения/невключения	+	+
Кардиотокография*	–	+

**Примечание.** \* – объем процедур определяется врачом-исследователем; ФТ – фармакотерапия; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений.  
**Note.** \* the volume of procedures is determined by an investigating physician.

ционной карте, в которую вносили данные анамнеза, аллергоанамнез, наследственность, перенесенные заболевания, вредные привычки, факторы риска возникновения ВПР (демографические, материнские, плодоматеринские и др.).

У всех пациенток оценивали акушерский анамнез, включающий предыдущие беременности, особенности их течения, осложнения, способы родоразрешения (табл. 2).

Выявлено, что в основной группе беременных значимо чаще наблюдались гестоз, неразвивающаяся беременность и преждевременные роды.

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

В основной группе пациенток оценивались сроки пребывания новорожденных в отделении интенсивной терапии для новорожденных.

Клинический анализ регистрируемых случаев ВПР проводился на основании описания фенотипа больного ребенка и описательной характеристики порока развития. Для диагностики ВПР по описанию, содержащемуся в извещении о ВПР, в том числе использовались унифицированные стандарты клинических описаний, представленные в «Инструкциях по описанию фенотипических проявлений при врожденных пороках развития», подготовленных отделом наследственных и врожденных болезней Московского научно-исследовательского института педиатрии и детской хирургии и кафедрой медицинской генетики Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.

Живорожденные дети из основной группы с диагнозом ВПР до перевода на II этап выхаживания наблюдались в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Им проводились диагностические и реанимационные мероприятия в соответствии с приказом Минздрава России №921н. Оценивали клинический анализ крови, кислотно-щелочное состояние, исследовалась спинномозговая жидкость; проводились нейросонография, обзорная рентгенография, эхография, электроэнцефалография, оценка состояния органов зрения, консультации нейрохирурга, невропатолога, офтальмолога, кардиохирурга, педиатра, детского хирурга и др.

На каждый случай регистрируемого рождения ребенка с ВПР заполнялось извещение (стандартная форма извещения о ВПР №025-11/у-98, рекомендуемая Приказом Минздрава России №268 от 10.09.1998 «О мониторинге врожденных пороков развития у детей»).

В ходе работы были использованы общеклинические, лабораторно-инструментальные, специальные

методы исследования (УЗИ, доплерометрия, компьютерная томография, молекулярно-генетические методы).

Кроме того, был тщательно собран фармакологический анамнез, регистрировалась ФТ (4 нед до наступления настоящей беременности + 8 нед гестации). Особое внимание уделялось приему ФК, беременные считались «респондентами» ЛП и ФК при приеме любых лекарств или любых таблеток, содержащих 0,4–0,5 мг ФК в виде монотерапии или поливитаминов ежедневно в периконцепционном периоде.

УЗИ выполнялось для выявления ВПР у плода в рамках алгоритма двухуровневого пренатального скрининга беременных на ВПР плода в сроках беременности 10–14, 20–24 и 32–34 нед. Все случаи выявления эхо-маркеров патологии у плода в территориальных женских консультациях (1-й уровень обследования) уточнялись в целях подтверждения диагноза ВПР в клинике акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева (2-й уровень обследования). Результаты УЗИ фиксировались в виде стандартного протокола, отражающего патологические находки.

Проанализированы виды и структура пороков развития у новорожденных. Преобладали фолат-зависимые пороки: у 17 (19,5%) – мочевой системы, у 16 (18,4%) – сердечно-сосудистой системы, у 9 (10,3%) – центральной нервной системы (ЦНС), у 18 (20,7%) – врожденные пороки лица и шеи (табл. 3).

Таблица 2 Акушерский анамнез обследованных беременных; n (%)		
Table 2 The obstetric history of the examined pregnant women; n (%)		
Показатель	Основная группа (n=87)	Группа контроля (n=83)
<i>Число предыдущих беременностей</i>		
Первобеременные	27 (31,0)	32 (38,6)
Повторнобеременные	50 (57,4)	51 (61,4)
Искусственные аборты	45 (51,7)	47 (53)
<i>Патология предыдущих беременностей</i>		
Гестоз	32 (36,8)	0
Самопроизвольные аборты	3 (3,4)	2 (2)
Неразвивающаяся беременность	11 (12,6)	0
Эктопическая беременность	0	4 (5)
<i>Течение предыдущих родов</i>		
Преждевременные	14 (16)	2 (2)
Срочные	73 (84)	81 (98)
<i>Способы родоразрешения предыдущих беременностей</i>		
Кесарево сечение	25 (28,7)	9 (10)
Акушерские щипцы	0	2 (2)
Через естественные родовые пути	62 (71,3)	79 (88)

Генетический анализ осуществлялся отделом Персонализированной медицины и клинической фармакогенетики Центра клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России.

Для генетического тестирования у беременных, включенных в проспективное клиническое исследование, проводился отбор образца крови из вены в количестве 2 мл, который помещался в пробирку с консервантом  $K_3$ -ЭДТА. Взятие биологических образцов (буккального эпителия) у новорожденных осуществлялся с внутренней стороны щеки с использованием стерильных ватных палочек. Выделение геномной ДНК осуществлялось при помощи комплекта реагентов для экстракции ДНК из клинического материала «Ампли-Прайм ДНК-сорб-В» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора).

Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с применением набора реагентов производства ООО «НПФ Синтол», Россия (кат. №NP-447-100) на амплификаторе CFX-96.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ SPSS Statistics 22. Использовали показатели описательной статистики, критерии Манна–Уитни и  $\chi^2$ . Уровень значимости  $\alpha$  был принят за 5%, что является общепринятым при медико-биологических исследованиях.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что встречаемость аллеля  $3435T$  различается в зависимости от расовой принадлежности: у африканцев его частота, согласно результатам, полученным в ходе реализации Проекта «1000 геномов» ([www.ensembl.org](http://www.ensembl.org)), составляет 15%, у народов Восточной Азии – 40%, в Южной Азии – 57%, у европейцев – 52%. В табл. 4 приведены частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма  $rs1045642$  гена  $ABCB1$  в основной (у женщин, родивших детей с ВПР, и у самих детей) и контрольной (у женщин, родивших детей без ВПР) группах. Частота встречаемости «минорного» аллеля  $3435T$  у женщин, родивших детей с ВПР, составила 48%, у женщин контрольной группы – 57% (рис. 1).

Данные различия не являются достоверными ( $p=0,152$ ). Частота аллеля  $3435T$  у детей с ВПР составила 50%. Поскольку генотипирование проводилось в паре «мать–ребенок», группы матерей, у которых родились дети с ВПР, и группы детей с патологиями связаны кровным родством. Однако эти выборки могут иметь различия, возникающие как вследствие существенного отцовского вклада в генетику (лишь половина аллелей у детей имеет материнское происхождение), так и из-за селективного дизайна самого исследования (если определенный генотип матери, ребенка или пары «мать–ребенок» ассоциирован с возникновением ВПР, мы ожидаем «обогащение» наших выборок именно этим «патологичным» генотипом).

Мы сопоставили частоты генотипов полиморфизма  $rs1045642$  гена  $ABCB1$  и проверили соответствие наблюдающихся частот закону Харди–Вайнберга (табл. 4).

Мы установили, что во всех 3 группах не наблюдаются достоверных различий реальных и ожидаемых частот генотипов и наблюдается соответствие распределения частот закону Харди–Вайнберга. У детей с ВПР наблюдаемые частоты генотипов абсолютно совпадают с рассчитанными на основании уравнения Харди–Вайнберга ( $p=1$ ), тогда как у матерей, родивших детей с ВПР, и матерей контрольной группы наблюдается тенденция к встречаемости большей доли гетерозигот и меньшей доли обоих гомозиготных вариантов ( $p=0,658$  и  $p=0,738$  соответственно).

Как бы то ни было, данные различия не являются достоверными, при сопоставлении выборок методом  $\chi^2$  были получены следующие значения  $p$ :

- матери детей с патологиями развития против их собственных детей –  $p=0,748$ ;

Таблица 3  
Структура и частота видов ВПР у новорожденных;  $n$  (%)

Table 3  
The structure and frequency of types of CMs in newborn infants

Вид ВПР	Основная группа ( $n=87$ )	
	фолат-зависимые	фолат-независимые
ЦНС и органов чувств	9 (10,3)	–
Врожденные пороки лица и шеи	18 (20,7)	–
Сердечно-сосудистой системы	16 (18,4)	–
Дыхательной системы	–	12 (13,8)
Органов пищеварения	–	8 (9,2)
Костно-мышечной системы	–	7 (8,04)
Мочевой системы	17 (19,5)	–

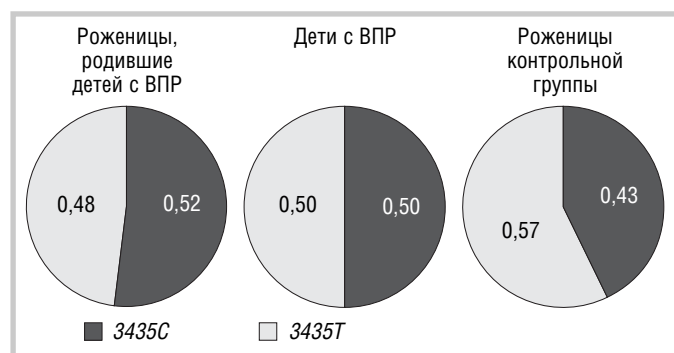


Рис. 1. Сопоставление частот аллелей полиморфизма  $C3435T$  гена  $ABCB1$  в исследуемых группах

Fig. 1. Comparing the allele frequencies of  $C3435T$  polymorphism of the  $ABCB1$  gene in the examined groups

- дети с патологиями развития против контрольной группы –  $p=0,221$ ;
- матери детей с патологиями развития против беременных контрольной группы –  $p=0,123$ .

Таким образом, у матерей и детей основной группы наблюдается тенденция к меньшей встречаемости аллеля *3435T* (большей встречаемости аллеля *3435C*), а также у самих детей, родившихся с ВПР.

На рис. 2 представлены результаты распределения генотипов полиморфизма *rs1045642* гена *ABCB1* в исследуемых выборках. Распределение генотипов у матерей, родивших детей с ВПР, достоверно не различается от частот в выборке их собственных детей ( $p=0,532$ ). Также нет достоверных различий частот генотипов при сравнении матерей детей с ВПР и без ВПР ( $p=0,252$ ) и у детей, родившихся с ВПР, по сравнению с матерями контрольной группы ( $p=0,300$ ).

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

Мы разделили ВПР на фолат-зависимые и фолат-независимые (см. табл. 3), и проверили, насколько ВПР данных типов соотносятся с генотипом полиморфизма *rs1045642* гена *ABCB1*.

Оказалось, что у женщин, родивших детей с фолат-зависимыми и фолат-независимыми ВПР, наблюдается достоверное различие частот генотипов полиморфизма *rs1045642* ( $p=0,036$ ) (табл. 5).

Однако у самих детей с фолат-зависимыми и фолат-независимыми ВПР частот генотипов достоверно не различались ( $p=0,745$ ) (табл. 6).

Различия заключались в большей частоте гетерозигот *3435CT* и в меньшей частоте гомозигот *3435CC* и *3435TT* у матерей, родивших детей с фолат-независимыми ВПР.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы не обнаружили явной ассоциации ВПР с полиморфизмом *rs1045642* гена *ABCB1*. У женщин, родивших детей с ВПР, наблюдалась тенденция к меньшей встречаемости аллеля *3435T* и генотипа *3435TT*, а также к большей встречаемости генотипа *3435CC*. Эти данные не подтверждают роли аллеля *3435T* в раз-

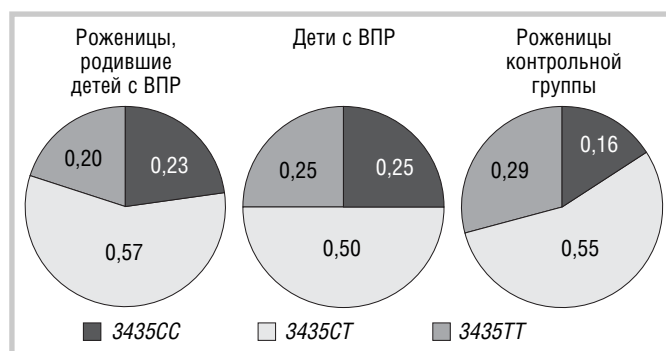
Таблица 4

**Проверка соответствия частот генотипов полиморфизма *rs1045642* гена *ABCB1* закону Харди-Вайнберга**

Table 4

**Checking the genotype frequencies of the *rs1045642* polymorphism of the *ABCB1* gene according to the Hardy-Weinberg law**

Аллель/генотип	Частота встречаемости аллелей / число носителей генотипов	Число генотипов рассчитанное	$\chi^2$
<i>Женщины, родившие детей с ВПР (n=87)</i>			
<i>3435C</i>	0,52		$p=0,658$
<i>3435T</i>	0,48		
<i>3435CC</i>	20	23,5	
<i>3435CT</i>	50	43,5	
<i>3435TT</i>	17	20,0	
<i>Дети с ВПР (n=87)</i>			
<i>3435C</i>	0,50		$p=1$
<i>3435T</i>	0,50		
<i>3435CC</i>	22	21,8	
<i>3435CT</i>	43	43,4	
<i>3435TT</i>	22	21,8	
<i>Женщины контрольной группы (n=83)</i>			
<i>3435C</i>	0,43		$p=0,738$
<i>3435T</i>	0,57		
<i>3435CC</i>	13	15,3	
<i>3435CT</i>	46	40,7	
<i>3435TT</i>	24	27,0	



**Рис. 2.** Сопоставление частот генотипов полиморфизма *C3435T* гена *ABCB1* в исследуемых группах  
**Fig. 2.** Comparing the genotype frequencies the *C3435T* polymorphism of the *ABCB1* gene in the examined groups

Таблица 5

**Сравнение частот генотипов полиморфизма *rs1045642* гена *ABCB1* у женщин, родивших детей с фолат-зависимыми и фолат-независимыми врожденными аномалиями; n (%)**

Table 5

**Comparison of the genotype frequencies of *ABCB1 rs1045642* polymorphism in women who have given birth babies with folate-dependent and folate-independent congenital abnormalities; n (%)**

Генотип	Женщины, родившие детей с фолат-зависимыми ВПР (n=60)	Женщины, родившие детей с фолат-независимыми ВПР (n=27)	$p (\chi^2)$
<i>3435CC</i>	17 (28)	3 (11)	$p=0,036$
<i>3435CT</i>	29 (49)	21 (78)	
<i>3435TT</i>	14 (23)	3 (11)	

Таблица 6

**Сравнение частот генотипов полиморфизма *rs1045642* гена *ABCB1* у детей с фолат-зависимыми и фолат-независимыми ВПР; n (%)**

Table 6

**Comparison of the genotype frequencies of *ABCB1 rs1045642* polymorphism in babies with folate-dependent and folate-independent congenital abnormalities; n (%)**

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

витии патологии, предложенной некоторыми исследователями [5, 6], и могут в некоторой степени свидетельствовать о важности аллеля *3435C*, предложенной С. Wang и соавт. [4].

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

\* \* \*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.*

*Исследование не имело финансовой поддержки.*

## Литература

1. Демикова Н.С., Подольная М.А., Путинцев А.Н. и др. Эпидемиология омфалоцеле: анализ данных региональных регистров врожденных пороков развития в РФ. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021; 20 (4): 78–83. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-4-78-83
2. Зюзикова З.С., Волеводз Н.Н., Шестакова М.В. и др. Анализ структуры и частоты врожденных пороков развития у детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019; 18 (6): 85–91. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-6-85-91
3. Громова О.А., Андреева Е.Н., Торшин И.Ю. и др. Системно-биологический анализ ролей марганца в акушерстве и гинекологии: репродуктивное здоровье женщины, регуляция менструального цикла и профилактика пороков развития плода. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020; 19 (1): 103–113. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-1-103-113
4. Wang C., Li H., Luo C. et al. The effect of maternal obesity on the expression and functionality of placental P-glycoprotein: Implications in the individualized transplacental digoxin treatment for fetal heart failure. *Placenta*. 2015; 36 (10): 1138–47. DOI: 10.1016/j.placenta.2015.08.007

5. Toufaily M.H., Westgate M.N., Lin A.E. et al. Causes of Congenital Malformations. *Birth Defects Res*. 2018; 110 (2): 87–91. DOI: 10.1002/bdr2.1105

6. Frigerio B., Bizzone C., Jansen G. et al. Folate receptors and transporters: biological role and diagnostic/therapeutic targets in cancer and other diseases. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019; 38 (1): 125. DOI: 10.1186/s13046-019-1123-1

## Reference

1. Demikova N.S., Podolnaya M.A., Putintsev A.N. et al. Epidemiology of omphalocele: data analysis of regional congenital malformation registers in the Russian Federation. *Vopr ginekolog akus perinatol = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2021; 20 (4): 78–83 (in Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2021-4-78-83
2. Zuzikova Z.S., Volevodz N.N., Shestakova M.V. et al. Analysis of the structure and prevalence of congenital anomalies in children born following assisted reproductive technologies. *Vopr ginekolog akus perinatol = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019; 18(6): 85–91 (in Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2019-6-85-91
3. Gromova O.A., Andreeva E.N., Torshin I.Yu. et al. A systemic biological analysis of the role of manganese in obstetrics and gynaecology: women's reproductive health, menstrual cycle regulation and prevention of fetal malformations. *Vopr ginekolog akus perinatol = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020; 19 (1): 103–113 (in Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2020-1-103-113
4. Wang C., Li H., Luo C. et al. The effect of maternal obesity on the expression and functionality of placental P-glycoprotein: Implications in the individualized transplacental digoxin treatment for fetal heart failure. *Placenta*. 2015; 36 (10): 1138–47. DOI: 10.1016/j.placenta.2015.08.007
5. Toufaily M.H., Westgate M.N., Lin A.E. et al. Causes of Congenital Malformations. *Birth Defects Res*. 2018; 110 (2): 87–91. DOI: 10.1002/bdr2.1105
6. Frigerio B., Bizzone C., Jansen G. et al. Folate receptors and transporters: biological role and diagnostic/therapeutic targets in cancer and other diseases. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019; 38 (1): 125. DOI: 10.1186/s13046-019-1123-1

## RISK FOR FOLATE-DEPENDENT CONGENITAL MALFORMATIONS UPON PRECONCEPTION EXPOSURE TO MEDICINES: THE IMPACT OF ABCB1 GENE POLYMORPHISM

**T. Pikuza<sup>1</sup>**; Professor **R. Chilova<sup>1</sup>**, MD; Associate Professor **E. Sokova<sup>1,2</sup>**, Candidate of Medical Sciences; **R. Kazakov<sup>2</sup>**, Candidate of Biological Sciences; **E. Zhukova<sup>1</sup>**, Candidate of Medical Sciences; **N. Trifonova<sup>1</sup>**, Candidate of Medical Sciences; Professor **E. Shikh<sup>1</sup>**, MD; **S. Mazur<sup>3</sup>**

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

<sup>2</sup>Research Center for Examination of Medical Products, Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>3</sup>ООО "Fertimed". Moscow

*The results of numerous studies demonstrate the heterogeneity of the causes of congenital malformations (CMs) (genetic, chromosomal, teratogenic, etc.), although the nature of CMs remains unknown and is multifactorial in a significant proportion (65–70%) of cases. At least 2–3% of all CMs are known to be associated with the use of drugs.*

*The paper gives the results of the authors' own study evaluating the impact of ABCB1 gene polymorphism on the risk of CMs in the Russian population of pregnant women.*

**Key words:** *intrauterine malformations, ABCB1 gene polymorphism, folate-dependent abnormalities, folate-independent abnormalities.*

**For citation:** Pikuza T., Chilova R., Sokova E. et al. Risk for folate-dependent congenital malformations upon preconception exposure to medicines: the impact of ABCB1 gene polymorphism. *Vrach*. 2022; 33 (4): 79–84. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-12>

**Об авторах/About the authors:** Pikuza T.V. ORCID: 0000-0002-839-1627; Chilova R.A. ORCID: 0000-0001-6331-3109; Sokova E.A. ORCID: 0000-0002-6389-2099; Kazakov R.E. ORCID: 0000-0003-0802-4229; Zhukova E.V. ORCID: 0000-0003-3949-7109; Trifonova N.S. ORCID: 0000-0002-2891-3421; Shikh E.V. ORCID: 0000-0001-6589-7654