

DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-194-197

## Влияние полиморфизма гена *ADRB2* на эффективность и безопасность токолитической фармакотерапии $\beta_2$ -адреномиметиками у беременных с преждевременными родами

Г.Ф. Проклова<sup>1</sup>, Р.А. Чилова<sup>1</sup>, Е.А. Сокова<sup>2</sup>, Р.Е. Казаков<sup>2</sup>, Э.В. Жукова<sup>1</sup>, К.О. Акопов<sup>3</sup>, Н.С. Трифонова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup>ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен влиянию полиморфизма гена *ADRB2* на эффективность токолитической терапии при преждевременных родах. По статистике, на недоношенность приходится до 70–75% неонатальной и детской смертности, а случаи мертворождений при преждевременных родах встречаются примерно в 13 раз чаще, чем при родах в срок. Несмотря на современные методы диагностики и лечения при угрозе преждевременных родов, их частота не снижается. В то же время пролонгации беременности даже на 48 ч часто бывает достаточно для проведения профилактики респираторного дистресс-синдрома плода, что позволяет улучшить перинатальные исходы, спасти жизнь многим недоношенным детям, предотвратить инвалидность. Именно поэтому так важно своевременно применять максимально эффективную и безопасную для плода токолитическую терапию, направленную на пролонгирование беременности. Показано, что существуют межиндивидуальные генетические различия, которые определяют интранатальный фенотип, однако ассоциации генетических особенностей со скоростью родовой деятельности к настоящему моменту продемонстрированы для единичных генов. В первую очередь это касается гена, кодирующего  $\beta_2$ -адренорецепторы, стимуляция которых в матке и шейке матки эндогенными и экзогенными агонистами вызывает расслабление гладкой мускулатуры.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** преждевременные роды, перинатальный исход, токолитическая терапия, полиморфизм гена *ADRB2*,  $\beta_2$ -адренорецепторы, однонуклеотидный полиморфизм.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Проклова Г.Ф., Чилова Р.А., Сокова Е.А. и др. Влияние полиморфизма гена *ADRB* на эффективность и безопасность токолитической фармакотерапии  $\beta_2$ -адреномиметиками у беременных с преждевременными родами. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(3):194–197. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-194-197.

## Effect of *ADRB2* gene polymorphism on the efficacy and safety of tocolytic therapy with $\beta_2$ -adrenergic agonists in preterm birth

G.F. Proklova<sup>1</sup>, R.A. Chilova<sup>1</sup>, E.A. Sokova<sup>2</sup>, R.E. Kazakov<sup>2</sup>, E.V. Zhukova<sup>1</sup>, K.O. Akopov<sup>3</sup>, N.S. Trifonova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

This paper reviews the effects of *ADRB2* gene polymorphism on the efficacy of tocolytic therapy in preterm birth. Statistically, prematurity accounts for 70% to 75% of neonatal and infant mortality while stillbirths are 13 times more common in preterm birth compared to full-term birth. Despite modern diagnostic and treatment options to manage threatened preterm labor, its rate does not reduce. Meanwhile, pregnancy prolongation even by 48 hours is often enough to prevent newborn respiratory distress syndrome thereby improving perinatal outcomes, saving many lives of preterm babies, and preventing disability. That is why it is so important to initiate early maximally efficient and safe for a fetus tocolytic therapy aimed at prolonging the pregnancy. It was demonstrated that individual genetic variations determining intranatal phenotype exist. However, the associations between genetic characteristics and the rate of labor activity were currently demonstrated only for single genes. This is particularly true for a gene encoding  $\beta_2$ -adrenergic receptors whose stimulation in the uterus and cervix by endogenous and exogenous agonists relaxes smooth muscles.

**KEYWORDS:** preterm birth, perinatal outcome, tocolytic therapy, *ADRB2* gene polymorphism,  $\beta_2$ -adrenergic receptors, single nucleotide polymorphism.

**FOR CITATION:** Proklova G.F., Chilova R.A., Sokova E.A. et al. Effect of *ADRB* gene polymorphism on the efficacy and safety of tocolytic therapy with  $\beta_2$ -adrenergic agonists in preterm birth. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(3):194–197. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-194-197.

Важной частью системы здравоохранения является охрана здоровья матери и ребенка, в этих рамках первостепенной задачей выступает предупреждение и лечение преждевременных родов, которые занимают ведущее место в структуре причин перинатальной смертности, при этом большинство потерь приходится на новорожденных с массой тела от 500 до 1000 г. Статистика ВОЗ показывает, что на недоношенность приходится до 70–75% неонатальной и детской смертности, а случаи мертворождений при преждевременных родах встречаются примерно в 13 раз чаще, чем при родах в срок [1]. Несмотря на современные методы диагностики и лечения при угрозе преждевременных родов, их частота не только не снижается, но в некоторых странах, таких как США, Великобритания, Франция, даже растет [1, 2]. Этот тревожный факт требует от исследователей выявления причин развития, а от клиницистов — эффективного лечения и профилактики преждевременных родов.

В клинической практике преждевременные роды обычно делят на два типа: контролируемые и спонтанные. Первый тип, как правило, вызван какой-либо патологией: инфекцией, преэклампсией, респираторным дистресс-синдромом плода, гестационным сахарным диабетом, гипертензией и др., а второй является наиболее часто встречающимся — это спонтанное внезапное начало родовой деятельности [2, 3]. Исследования показывают, что пролонгация беременности даже на 48 ч часто бывает достаточной для проведения профилактики респираторного дистресс-синдрома, что позволяет улучшить перинатальные исходы на 5%, спасает жизнь многим недоношенным детям, избавляет некоторых из них от пожизненной инвалидности [3]. Именно поэтому так важно своевременно применять максимально эффективную токолитическую терапию, направленную на пролонгирование беременности.

Роды у человека представляют собой комплексный процесс, на который влияют многие факторы, определяющие скорость родовой деятельности, исходы родоразрешения и эффективность токолитической терапии. Показано, что существуют междивидуальные генетические различия, которые определяют интранатальный фенотип, однако ассоциации генетических особенностей со скоростью родовой деятельности к настоящему моменту продемонстрированы лишь для единичных генов. В первую очередь это касается гена *ADRB2*, кодирующего  $\beta_2$ -адренорецепторы, стимуляция которых в матке и шейке матки эндогенными и экзогенными агонистами вызывает расслабление гладкой мускулатуры. Ген *ADRB2* кодирует  $\beta_2$ -адренергический рецептор — ионный белковый канал, встроенный в цитоплазматическую мембрану клетки, имеющий высокую степень сродства к адреналину, взаимодействие с которым обуславливает повышение или снижение активности иннервируемой ткани или органа. Располагаются  $\beta_2$ -адренорецепторы на поверхности многочисленных клеток гладких мышц (bronхов, матки, сосудов и т. д.). Они обеспечивают релаксацию клеток в ответ на эндогенные катехоламины и синтетические  $\beta_2$ -агонисты [4, 5].

В ряде научных исследований ген *ADRB2* рассматривается в качестве кандидатного гена при преждевременных родах [6].

У человека ген *ADRB2* находится в 5-й хромосоме, и его генетическая изменчивость характеризуется изме-

нением ряда однонуклеотидных последовательностей [7]. Мутации гена *ADRB2* заключаются в замене аргинина на глицин в аминокислотной позиции 16 (Arg16→Gly16), глутамин на глутаминовую кислоту (Gln27→Glu27) и треонин на изолейцин (Thr164→Ile164) [8].

Участок ДНК в кодирующей белок области гена *ADRB2*, в котором происходит замена гуанина на аденин, называется генетическим маркером G46A. Если в данной позиции находится гуанин (G), такой вариант гена обозначается как G-аллель, а если аденин (A) — A-аллель. В результате данной замены в аминокислотной последовательности белка *ADRB2* в позиции 16 аргинин заменяется на глицин (Arg16Gly) [9].

К сожалению, исследования по изучению фармакогенетики  $\beta_2$ -адренорецепторов при токолитической терапии  $\beta_2$ -агонистами малочисленны. Так, в работах по изучению ассоциации полиморфного маркера Gly16Arg гена *ADRB2* с эффективностью и безопасностью гексопреналина у беременных с преждевременной родовой деятельностью было показано, что у женщин с генотипом Arg/Arg в положении 16 наблюдается пролонгирование беременности в отличие от гомо- (16GlyGly) или гетерозиготных (16ArgGly) носителей гена *Gly16* в этом кодоне. В этой же группе были лучше и перинатальные исходы. При этом сами авторы исследования не считают эти результаты окончательными в связи с малым количеством беременных с генотипом Arg/Arg16 [9, 10].

Зарубежными учеными проведены исследования мутаций, приводящих к образованию миссенс-кодонов аминокислот 16 и 27 внеклеточного N-конца  $\beta_2$ -адренергического рецептора, во многих областях, включая терапию с применением ингибиторов  $\beta_2$ -адренорецепторов при сердечно-сосудистых заболеваниях и агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов — при респираторных [11]. Гипотеза о том, что генотип  $\beta_2$ -адренорецепторов может влиять на исходы беременности у женщин с риском преждевременных родов, прошла проверку с помощью фармакогенетических исследований. Показано, что генетические варианты нуклеотидов гена *ADRB2*, кодирующих аминокислоты в позициях 16 и 27, ассоциируются с различными рисками спонтанных преждевременных родов и, возможно, с восприимчивостью организма к терапии  $\beta$ -агонистами [11, 12]. В частности, вариант полиморфизма *ADRB2*, определяющий гомозиготность по Arg/Arg в 16-м кодоне, по всей видимости, в значительной мере ассоциируется с предотвращением спонтанных преждевременных родов. Считается, что эти часто встречающиеся полиморфизмы влияют на сокращение числа  $\beta_2$ -адренорецепторов и снижение их чувствительности, хотя отношение между генотипом *ADRB2* и преждевременным родоразрешением может предполагать различную реактивность матерей на циркулирующие в организме эндогенные катехоламины или фармакологические  $\beta_2$ -агонисты, которая приводит к изменению порога частоты преждевременных родов и родоразрешения. Результаты выглядели неубедительными, так как исследование проводилось на малой популяции. Кроме того, они не позволили оценить влияние полиморфизмов гена *ADRB2* в кодонах 16 и 27 на риск преждевременных родов [11, 12].

В исследовании беременных китайских женщин выяснено, что вариант полиморфизма гена *ADRB2* Gln27Glu (rs1042714) играет защитную роль в отношении возникновения преждевременных родов, но другой вариант

полиморфизма, Arg16Gly (rs1042713), в значительной степени не ассоциировался с преждевременными родами [12]. Однако эти результаты не нашли подтверждения в работах корейских ученых в популяции беременных корейских женщин, у которых вариант полиморфизма гена *ADRB2* Arg16Gly (rs1042713) ассоциировался с развитием преждевременных родов [13]. Это противоречие может быть результатом различного распределения полиморфизма генов и разной частоты развития преждевременных родов, а также небольшого размера выборки. Учеными отмечается повышенная неравновесность сцепления Gln27Glu с Arg16Gly, следовательно, Gln27Glu можно рассматривать как кофактор Arg16Gly. Для получения дополнительной информации об эффективности терапии ритодрином был проведен гаплотипный анализ двух генов. Хотя пациентки — носительницы гомозигот Gly16 и Gln27 (среднее время пролонгации беременности 215,7 ч) показали меньший срок беременности в сравнении с носительницами других гаплотипов (среднее время пролонгации беременности 828,0 ч), статистически значимой взаимосвязи не наблюдалось ( $p=0,285$ ) [12, 13]. Значительная неравновесность сцепления между аллелями rs1042717 и rs1042718 обнаружена в различных исследованиях. Более длительный срок беременности у носительниц аллеля rs1042719 группы GG получен после коррекции других ковариат (переменной, предсказывающей изучаемый исход). В отличие от rs1042713 и 1042714, rs1042717, 1042718 и 1042719 являются бессмысловыми полиморфизмами, которые, как правило, не влияют на активность  $\beta_2$ -адренорецепторов. Влияние смыслового однонуклеотидного полиморфизма в гене *ADRB2* на эффективность терапии ритодрином (токолитический  $\beta_2$ -агонист, широко используемый в Европе и Азии), возможно, связано с неравновесностью сцепления с другими однонуклеотидными полиморфизмами, выполняющими функциональную роль [13, 14]. В исследовании [15] показано, что нежелательные явления (НЯ), вызванные ритодрином, связаны с полиморфизмом гена *ADRB2*. Были проанализированы пять однонуклеотидных полиморфизмов гена *ADRB2* (rs1042713, rs1042714, rs1042717, rs1042718 и rs1042719) у 186 беременных с преждевременными родами. Для пациенток с генотипом rs1042717 AA была характерна значительно меньшая частота НЯ по сравнению с пациентками с аллелем G ( $p=0,009$ ). Генотип rs1042719 также был значимым фактором риска НЯ, индуцированных ритодрином. У носительниц генотипа CC риск развития НЯ был на 78% ниже, чем у носительниц других генотипов. Немаловажным оказалось и выявленное в результате многофакторного анализа влияние максимальной скорости введения препарата на развитие НЯ [15]. Кроме того, недавние исследования показали, что смысловое кодирование однонуклеотидных полиморфизмов, которые могут повлиять на интенсивность трансляции мРНК, приводит к изменению количества белков и посттрансляционной модификации белка. Не исключено взаимодействие с экзонным энхансером сплайсинга для воздействия на процессинг РНК [16, 17].

Вопрос о наличии и степени ассоциации полиморфного маркера Arg16Gly гена *ADRB2* с вероятностью преждевременных родов в настоящее время нельзя считать решенным. Для подтверждения гипотезы о влиянии полиморфизма гена *ADRB2* необходимы исследования

на больших клинических выборках. Целесообразно проведение фармакогенетических исследований в российской популяции женщин с преждевременными родами с целью разработки индивидуализированных подходов к применению  $\beta_2$ -адреномиметиков.

#### Литература/References

1. World Health Organization Newsletter. (electronic resource). URL: www.who.int. (Date access: 30.08.2020).
2. Hamilton B.E., Hoyert D.L., Martin J.A. et al. Annual summary of vital statistics: 2010–2011. *Pediatrics*. 2013;131:548–558.
3. Mathews T.J., MacDorman M.F. Infant mortality statistics from the 2003 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat. Rep.* 2006;54:1–29.
4. Crider, K.S., Whitehead, N., Buus, R.M. Genetic variation associated with preterm birth: A HuGE review. *Genet. Med.* 2005;7:593–604.
5. Kunihiro D., Istvan S., Santosh V. et al.  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene polymorphisms and pregnancy outcome. *J Perinatal Med.* 2004;32:413–417.
6. Ríos J.C., McEwen J.G., Cuartas A. et al. Evaluación del efecto de cuatro polimorfismos en el gen del receptor adrenérgico  $\beta$ -2 en el parto pretérmino. *Colomb Med.* 2008;56:7–15.
7. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M.Z. et al. 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. *Lancet*. 2012;379(9832):2162–2172. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4.
8. Landau R., Xie H.G., Dishy V. et al. Beta-2 adrenergic receptor genotype and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(5):1294–1298. DOI: 10.1067/mob.2002.128524.
9. Ozkur M., Dogulu F., Ozkur A. et al. Association of the Gln27Glu polymorphism of the beta-2-adrenergic receptor with preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;77:209–215.
10. Doh K., Sziller I., Vardhana S. et al. Beta-2 adrenergic receptor gene polymorphisms and pregnancy outcome. *J Perinat Med.* 2004;32:413–417. DOI: 10.1515/JPM.2004.138.
11. Landau R., Morales M.A., Antonarakis S.E. et al. Arg16 homozygosity of the beta-2 adrenergic receptor improves the outcome after beta-2 agonist tocolysis for preterm labor. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78(6):656–663. DOI: 10.1016/j.clpt.2005.08.021.
12. Yilmaz Y., Verdi H., Taneri A. et al. Proinflammatory cytokine gene polymorphism, maternal and fetal and preterm labor. *DNA Cell Biol.* 2012;31:92–97.
13. Harper M., Zheng S.L., Thom E. et al. Cytokine gene polymorphism and duration of pregnancy. *Obstetrician Gynecol.* 2011;117:125–130.
14. De Heus R., Mol B.W., Erwich J.-J.H. et al. Adverse drug reactions tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. *BMJ*. 2009;338: b744. DOI: 10.1136/bmj.b744.
15. Jee Eun Chung, Soo An Choi, Han Sung Hwang et al. Association between  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene polymorphisms and adverse events of ritodrine in the treatment of preterm labor: a prospective observational study. *BMC Genet.* 2017;18(1):96. DOI: 10.1186/s12863-017-0565-8.
16. Park J.Y., Lee N.R., Lee K.E. et al. Effects of  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene polymorphisms on ritodrine therapy in pregnant women with preterm labor: prospective follow-up study. *Int J Mol Sci.* 2014;15:12885–12894. DOI: 10.3390/ijms150712885.
17. Серов В.Н., Тютюнник В.Л. Тактика лечения угрожающих преждевременных родов. *РМЖ*. 2008;19:1252. [Sеров В.Н., Tyutyunnik V.L. Tactics for the treatment of threatened premature birth. *RMJ*. 2008;19:1252 (in Russ.)].

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Проклова Гюзель Фаритовна** — старший лаборант кафедры акушерства и гинекологии № 1, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, ORCID iD 0000-0003-3382-026X.

**Чилова Раиса Алексеевна** — д.м.н., профессор, доцент кафедры акушерства и гинекологии №1, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2, ORCID iD 0000-0001-6331-3109.

**Сокова Елена Андреевна** — к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник Центра клинической фармакологии, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 127051, Россия, г. Москва, Петровский бульвар, д.8, стр. 2, ORCID iD 0000-0002-6389-2099.

**Казakov Руслан Евгеньевич** — к.б.н., начальник отдела персонализированной медицины и клинической фармакогенетики Центра клинической фармакологии, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 127051, Россия, г. Москва, Петровский бульвар, д.8, стр. 2.

**Жукова Эльвира Валентиновна** — к.м.н., врач акушер-гинеколог, заведующая клинико-диагностическим отделением №1 Университетской клинической больницы №2, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2, ORCID iD 0000-0003-3949-7109.

**Акопов Константин Олегович** — врач акушер-гинеколог, ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», 115446, Россия, г. Москва, Коломенский проезд, д. 4, ORCID iD 0000-0002-3268-481X.

**Трифоновна Наталья Сяитовна** — к.м.н., врач акушер-гинеколог клиники акушерства и гинекологии Университетской клинической больницы №2, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2, ORCID iD 0000-0002-2891-3421.

**Контактная информация:** Чилова Раиса Алексеевна, e-mail: rchilova@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 23.04.2020, поступила после рецензирования 07.05.2020, принята в печать 21.05.2020.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Guzel' F. Proklova** — senior laboratory assistant of the Department of Obstetrics & Gynecology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation, ORCID iD 0000-0003-3382-026X.

**Raisa A. Chilova** — Doct. of Sci. (Med.), Professor, associate professor of the Department of Obstetrics & Gynecology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-6331-3109.

**Elena A. Sokova** — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, leading researcher of the Center of Clinical Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8 Build. 2, Petrovskiy Blvd., Moscow, 127051, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-6389-2099.

**Ruslan E. Kazakov** — Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Division of Personalized Medicine and Clinical Pharmacogenetics of the Center of Clinical Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8 Build. 2, Petrovskiy Blvd., Moscow, 127051, Russian Federation.

**Elvira V. Zhukova** — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Clinical Diagnostic Department No. 1 of the University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation, ORCID iD 0000-0003-3949-7109.

**Konstantin O. Akopov** — obstetrician gynecologist, S.S. Yudin City Clinical Hospital, 4, Kolomenskiy Pass., Moscow, 115446, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3268-481X.

**Natal'ya S. Trifonova** — Cand. of Sci. (Med.), obstetrician gynecologist of the University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-2891-3421.

**Contact information:** Raisa A. Chilova, e-mail: rchilova@gmail.com. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 23.04.2020, revised 07.05.2020, accepted 21.05.2020.