

## Обзоры литературы

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Проклова Г.Ф.<sup>1</sup>, Чилова Р.А.<sup>1</sup>, Сокова Е.А.<sup>2</sup>, Казаков Р.Е.<sup>2</sup>

### ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *ADRB2* НА РАЗВИТИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ У ЖЕНЩИН РАЗНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия;

<sup>2</sup>Центр клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, 127051, г. Москва, Россия

Для корреспонденции: Чилова Раиса Алексеевна, д-р мед. наук, доцент, проф. кафедры акушерства и гинекологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия; e-mail: [rchilova@gmail.com](mailto:rchilova@gmail.com)

*Преждевременные роды остаются острой медицинской и социально-экономической проблемой. Благополучное течение беременности и её завершение своевременными родами находятся в прямой зависимости от адекватного баланса иммунных взаимодействий между матерью и плодом на протяжении всей беременности, соответственно любой сбой этой системы может привести к катастрофическим последствиям. Уровень экспрессии цитокинов генетически детерминирован. Полиморфизм гена оказывает влияние на уровень цитокинов его экспрессии и функциональные возможности. Таким образом, полиморфизм генов цитокинов может оказывать влияние на развитие различных осложнений беременности, приводящих к преждевременному её завершению.*

*Ключевые слова:* преждевременные роды; токолитическая терапия; полиморфизм гена *ADRB2*.

*Для цитирования:* Проклова Г.Ф., Чилова Р.А., Сокова Е.А., Казаков Р.Е. Влияние полиморфизма гена *ADRB2* на развитие преждевременных родов у женщин разных этнических групп. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва.* 2020;7(3):116–119. DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-3-116-119>

*Proklova G.F.<sup>1</sup>, Chilova R.A.<sup>1</sup>, Sokova E.A.<sup>2</sup>, Kazakov R.E.<sup>2</sup>*

### INFLUENCE OF *ADRB2* GENE POLYMORPHISM ON THE DEVELOPMENT OF PRETERM BIRTH IN WOMEN OF DIFFERENT ETHNIC GROUPS

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation;

<sup>2</sup>Clinical Pharmacology Center “Scientific Center for Expertise of Medical Devices”, Ministry of Health of Russia, 127051, Moscow, Russian Federation

*Preterm birth remains an acute medical and socio-economic problem. The successful course of pregnancy and its completion by timely delivery is directly dependent on an adequate balance of immune interactions between the mother and the fetus throughout the pregnancy, respectively, any failure of this system can lead to catastrophic consequences. The level of cytokine expression is genetically determined. Polymorphism of a gene affects the level of cytokines in its expression and functionality. Thus, polymorphism of cytokine genes can have an effect on the development of various pregnancy complications leading to its premature termination.*

*Keywords:* preterm birth; tocolytic therapy; *ADRB2* gene polymorphism.

*For citation:* Proklova G.F., Chilova R.A., Sokova E.A., Kazakov R.E. Influence of *ADRB2* gene polymorphism on the development of preterm birth in women of different ethnic groups. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2020;7(3):116–119. (In Russ.)

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-3-116-119>

*For correspondence:* Raisa A. Chilova, MD, PhD, Prof., Associate prof. of the Department of Obstetrics and Gynecology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation; e-mail: [rchilova@gmail.com](mailto:rchilova@gmail.com)

*Conflict of interest.* The authors declare no conflict of interest.

*Acknowledgment.* The study had no sponsorship.

#### *Information about authors:*

Proklova Gyuzel F., <https://orcid.org/0000-0003-3382-026X>

Chilova Raisa A., <https://orcid.org/0000-0001-6331-3109>

Sokova Elena A., <https://orcid.org/0000-0002-6389-2099>

Kazakov Ruslan E., <https://orcid.org/0000-0003-0802-4229>

Received 26.05.2020

Accepted 30.06.2020

Исследования последнего десятилетия выявили связь развития преждевременных родов (ПР) с генетическими факторами, при этом наиболее достоверно описан генетический вклад матери в развитие ПР [1, 2]. Наиболее изученными в настоящее время

считаются единичные одонуклеотидные замены в различных генах. Достоверно доказано, что подобные замены могут влиять как на изменения экспрессии гена, так и на свойства конечного белкового продукта.

На скорость и результат родов влияет много факторов, но ряд исследований показывают важность связи между генетической предрасположенностью и преждевременными родами [2–5]. Эти выводы основаны на результатах многочисленных молекулярно-биологических исследований, в том числе изучении однонуклеотидных генных полиморфизмов [5]. В генетических ассоциативных исследованиях, организованных по типу случай–контроль, оцениваются кандидатные гены, связанные с различными патогенетическими механизмами, вовлечёнными в процесс спонтанных преждевременных родов, такими как воспаление и инфекция, реакция на стресс, функциональная недостаточность прогестерона и др. [6, 7]. В ряде научных исследований ген бета-2 адренорецептора (ген *ADRB2*) рассматривается в качестве кандидата при преждевременных родах [6, 7]. Однако вопрос о наличии и степени ассоциации полиморфных маркеров гена *ADRB2* с вероятностью преждевременных родов в настоящее время полностью не исследован. Необходимо проведение дальнейших исследований на однотипных клинических выборках, и при этом нужно учитывать известные предикторы прерывания беременности. Ген *ADRB2* находится на 5-й хромосоме, и его генетическая изменчивость характеризуется изменением ряда однонуклеотидных последовательностей. Участок ДНК в кодирующей белок области гена *ADRB2*, в котором происходит замена гуанина G на аденин A, 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) [7–9]. Однонуклеотидный полиморфизм (SNP) идентифицирован на  $\beta_2$ -АР ( $\beta_2$ -адренергический рецептор) с тремя SNP (Arg16Gly, Gln27Glu, Thr164Ile) и специфично связан с изменёнными фенотипами. Отсутствие значительной связи существует между 16-м и 27-м кодоном. На самом деле, Glu27 в гомозиготном состоянии почти всегда связан с Gly16, в то время как Gln27 в гомозиготном состоянии может быть отражён с Arg16, Gly16 или Arg16Gly. Что касается распределения по гаплотипам, широко известно, что существует серьёзное неравновесие по сцеплению между кодонами гена *ADRB2*, определяющими аминокислоты в позициях 16 и 27, и Arg16, который практически никогда не появляется в присутствии Gly16 [7].

Мутации гена *ADRB2* заключаются в замене аргинина на глицин в аминокислотной позиции 16 (Arg16–Gly16), глутамина на глутаминовую кислоту (Gln27–Glu27) и треонина на изолейцин (Thr164–Ile164). Ген *ADRB2* кодирует  $\beta_2$ -адренергический рецептор ( $\beta_2$ -АР) — ионный белковый канал, встроенный в цитоплазматическую мембрану клетки, имеющий высокую степень сродства к адреналину и обеспечивающий повышение или понижение активности иннервируемой ткани или органа.  $\beta_2$ -АР расположены на поверхности

многочисленных клеток гладких мышц (bronхов, матки, сосудов, и т. д.). Они обеспечивают релаксацию клеток в ответ на воздействие эндогенных катехоламинов и синтетических  $\beta_2$ -агонистов.

Проведены исследования мутаций, приводящих к образованию миссенс-кодонов аминокислот 16 и 27 внеклеточного N-конца  $\beta_2$ -адренергического рецептора, во многих сферах, включая терапию с применением ингибиторов  $\beta_2$ -адренорецепторов при сердечно-сосудистых расстройствах и агонистов  $\beta_2$  при респираторных заболеваниях [9].

Известно, 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. Стимуляция *ADRB2* эндогенных и экзогенных агонистов вызывает расслабление гладкой мускулатуры, что может повлиять на шейную устойчивость матки к механическим растяжениям.

Гипотеза о том, что генотип  $\beta_2$ -АР может влиять на исходы беременности у женщин с риском преждевременных родов, протестирована с помощью фармакогенетических исследований. Согласно результатам исследований, генетические варианты нуклеотидов гена *ADRB2*, кодирующих аминокислоты в позициях 16 и 27, ассоциируются с различным риском спонтанных преждевременных родов и, возможно, с восприимчивостью организма к терапии  $\beta$ -агонистами [10, 11]. В частности, вариант полиморфизма *ADRB2*, определяющий гомозиготность по Arg/Arg в 16 кодоне, по всей видимости, в значительной мере ассоциируется с предотвращением спонтанных преждевременных родов [11]. Считается, что эти часто встречающиеся полиморфизмы влияют на сокращение количества  $\beta_2$ -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 [11, 12].

При исследовании беременных китайских женщин выяснено, что вариант полиморфизма *ADRB2* Gln27Glu (rs1042714) играет защитную роль в отношении возникновения преждевременных родов, но другой вариант полиморфизма *ADRB2* — Arg16Gly (rs1042713) в значительной степени не был связан с преждевременными родами. Тем не менее эти результаты противоречат результатам аналогичных исследований в популяции у беременных корейских женщин. Эти противоречивые результаты могут быть связаны с различной частотой

полиморфизма генов и преждевременных родов у разных рас, а также с небольшой популяцией исследования.

Однако вопрос о наличии и степени ассоциации полиморфного маркера Arg16Gly гена *ADRB2* с вероятностью преждевременных родов в настоящее время нельзя считать решённым. Необходимо проведение дальнейших исследований на клинических выборках, с учётом уже известных предикторов прерывания беременности. Результаты многочисленных исследований, проводимых в разных странах, свидетельствуют о большой генетической гетерогенности разных популяций, что необходимо учитывать при анализе генотипическо-фенотипических ассоциаций. Известно, что частота преждевременных родов среди афроамериканской популяции почти в два раза больше, чем среди европейской, о чем свидетельствуют исследования National Center for Health Statistics, проведённые в 2006 г. [12]. Расово-этнические различия могут быть связаны не только с разным социально-экономическим статусом, особенностями поведения и климатическими условиями проживания, но и с генетической гетерогенностью. С одной стороны, частота встречаемости определённых генотипов отличается у женщин разных этнических групп, а с другой — показано, что один и тот же аллель может быть ассоциирован с противоположными биомолекулярными эффектами у женщин разных этнических групп [13].

В настоящее время терапия угрожающих преждевременных родов является симптоматической и сводится к подавлению маточных сокращений. Однако, несмотря на появление современных токолитиков, частота преждевременных родов не снижается. Токолитические препараты, применяемые для супрессии маточных сокращений, должны пролонгировать беременность на время, достаточное для проведения профилактики респираторного дистресс-синдрома плода путём введения кортикостероидов и транспортировки беременной в стационар 3-й группы, оснащённый необходимым оборудованием для реанимации недоношенных новорождённых. Активные молекулярно-генетические исследования в области генетики человека в течение последнего десятилетия индуцировали появление новой области знаний — фармакогенетики, целью которой является изучение влияния особенностей генетики человека на эффективность лекарственных препаратов. Согласно результатам зарубежных исследований, эффективность токолитической терапии при угрожающих преждевременных родах зависит от аллельных вариантов данного гена у беременной [13, 14].

По данным ряда учёных, аллельный вариант 16 (Arg16Gly) снижает чувствительность к  $\beta_2$ -адреномиметикам, а при 27 (Gln27Glu) практически отсутствует чувствительность к данному виду токолитической терапии. В то же время генотип 16Arg/16Arg ассоциирован с повышенной чувствительностью  $\beta_2$ -адренорецепторов и пониженным риском спонтанных преждевременных родов. Учитывая возрастающую

роль инфекционно-воспалительного фактора, обратно пропорциональную сроку преждевременных родов, возможно предположить влияние полиморфизма генов цитокинов на эффективность токолитической терапии. Кроме того, имеющиеся литературные данные относительно генетической природы преждевременных родов рассматривают их в целом с 22 до 36<sup>6</sup> недель. Вместе с тем логично было бы предположить различную степень участия полиморфизма генов в зависимости от классификации по сроку родов: 22–27<sup>6</sup>, 28–33<sup>6</sup> и 34–36<sup>6</sup> недель беременности. Подобных данных в доступной литературе не найдено [14, 15].

### Заключение

Учитывая, что количество преждевременных родов во всём мире растёт, и этот факт является не только серьёзной медицинской, но и демографической и социально-экономической проблемой, изучение клинических, молекулярно-генетических, этнических факторов и влияния полиморфизма генов *ADRB2* и цитокинов на длительность пролонгирования беременности становится предметом пристального внимания и требует дальнейшего изучения учёным сообществом.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Plunkett J., Muglia L. Genetic contributions to preterm birth: Implications from epidemiological and genetic association studies. *Ann. Med.* 2008;40(3):167-79.
- Menon R., Fortunato S.J., Velez Edwards D.R., Williams S.M. Association of genetic variants, ethnicity and preterm birth with amniotic fluid cytokine concentrations. *Ann. Hum. Genet.* 2010;74(2):165-83. doi: 10.1111/j.1469-1809.2010.00562.x
- Hamilton B.E., Hoyert D.L., Martin J.A., Strobino D.M., Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2010–2011. *Pediatrics.* 2013; 131:548-58.
- Gómez L.M., Sammel M.D., Appleby D.H., Elovitz M.A., Baldwin D.A., Jeffcoat M.K. et al. Evidence of a gene-environment interaction that predisposes to spontaneous preterm birth: a role for asymptomatic bacterial vaginosis and DNA variants in genes that control the inflammatory response. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 202(4):386.e1-6.
- 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.
- Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M.Z., Chou D., Moller A.B., Narwal R., 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;379:2162-72.
- Ozkur M., Dogulu F., Ozkur A., Gokmen B., Inaloz S.S., Aynacioglu A.S. Association of the Gln27Glu polymorphism of the beta-2-adrenergic receptor with preterm labor. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2002;77:209-15.
- Landau R., Xie H.G., Dishy V., et al. Beta-2 adrenergic receptor genotype and preterm delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002;187: 1294-8.
- Landau R., Morales M.A., Antonarakis S.E., Blouin J.L., Smiley R.M. Arg16 homozygosity of the beta-2 adrenergic receptor improves the outcome after beta-2 agonist tocolysis for preterm labor. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2005;78:656-63.
- Crider K.S., Whitehead N., Buus R.M. Genetic variation associated with preterm birth: A HuGE review. *Genet. Med.* 2005;7:593-604.
- Kunihiko D., Istvan S., Santosh V. et al.  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene polymorphisms and pregnancy outcome. *J. Perinat. Med.* 2004;32: 413-7.

Обзоры литературы

12. 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.
13. Miller R.S., Smiley R.M., Daniel D., Weng Ch. Beta-2 adrenoceptor genotype and progress in term and late preterm active labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011;205:137.e1-7.
14. Park J.Y., Lee N.R., Lee K.E., Park S., Kim Y.J., Gwak H.S. 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;15:12885-94.
15. Серов В.Н., Тютюнник В.Л. Тактика лечения угрожающих преждевременных родов. *Рус. мед. журн.* 2008;16(19):1252-5. [Serov V.N., Tyutyunnik V.L. Tactics of treatment of threatening premature birth. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2008;16(19):1252-5. (In Russ.)]

Поступила 26.05.2020  
Принята к печати 30.06.2020

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Чилова Раиса Алексеевна**, д.м.н., профессор [Raisa A. Chilova, MD, PhD, Professor], адрес: 119991, г. Москва, Россия; [address: 119991, Moscow, Russian Federation], e-mail: [rchilova@gmail.com](mailto:rchilova@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6331-3109>

**Проклова Гюзель Фаритовна** [Gyuzel F. Proklova], e-mail: [guzelp@mail.ru](mailto:guzelp@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3382-026X>

**Сокова Елена Андреевна**, к.м.н., доцент [Elena A. Sokova, MD, PhD], e-mail: [sokova2@rambler.ru](mailto:sokova2@rambler.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6389-2099>

**Казakov Руслан Евгеньевич** [Ruslan E. Kazakov], e-mail: [rustic100@rambler.ru](mailto:rustic100@rambler.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0802-4229>