

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-08-10>

## Эффективность и безопасность гексопреналина у беременных с угрозой преждевременных родов: влияние полиморфизма гена *ADRB2*

Г.Ф. Проклова<sup>1</sup>,

Р.А. Чилова<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, доцент,

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,

К.О. Акопов<sup>3</sup>,

О.С. Побединская<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

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

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

<sup>3</sup>Городская клиническая больница им. С.С. Юдина, филиал «Женская консультация №3», Москва

E-mail: rtchilova@gmail.com

У беременных с угрозой преждевременных родов (ПР) гексопреналин показал себя как эффективный токолитический препарат. На эффективность и безопасность гексопреналина оказывают влияние полиморфизмы гена *ADRB2*, включая миссенс-мутации, связанные с заменами *Gly16Arg* и *Gln27Glu*, которые могут выполнять протекторную функцию и влиять на предрасположенность к ПР.

**Цель:** анализ влияния полиморфизмов гена *ADRB2* на угрозу ПР, а также эффективность и безопасность токолитической фармакотерапии гексопреналином у беременных с угрозой ПР.

**Материал и методы.** В исследовании участвовали 120 беременных. В основную группу ( $n=60$ ) включали пациенток с угрозой ПР, которые получали токолитическую терапию препаратом гексопреналин. В контрольную группу вошли женщины, родившие доношенных детей (37–41 нед) и не имевшие потребности в токолитической терапии во время беременности. У всех участниц исследования методом полимеразной цепной реакции – полиморфизма длин рестрикционных фрагментов определяли полиморфизм *Gly16Arg* и *Gln27Glu* гена *ADRB2*. Полученные данные сопоставлялись с показателями эффективности и безопасности гексопреналина.

**Результаты.** Показано, что у беременных с угрозой ПР достоверно реже встречается аллель *16Arg* ( $p=0,028$ ) и достоверно чаще – генотип *16Gly/Gly* ( $p=0,027$ ) гена *ADRB2*. Эффективность гексопреналина ниже у носительниц генотипов, указывающих на высокую или низкую экспрессию  $\beta_2$ -адренорецепторов. Нежелательные реакции на гексопреналин возникли у 53% беременных: у 47% – тахикардия, у 6% – головная боль. Частота их возникновения не ассоциирована с полиморфизмом гена *ADRB2*.

**Ключевые слова:** акушерство и гинекология, гексопреналин, генотипирование, токолитическая терапия, преждевременные роды, однонуклеотидные полиморфизмы, *ADRB2*.

**Для цитирования:** Проклова Г.Ф., Чилова Р.А., Сокова Е.А. и др. Эффективность и безопасность гексопреналина у беременных с угрозой преждевременных родов: влияние полиморфизма гена *ADRB2*. Врач. 2021; 32 (8): 54–58. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-08-10>

Преждевременные роды (ПР) являются основной причиной смертности и заболеваемости новорожденных. Вероятность этого события оценивается в 5–18% [1]. Для предотвращения ПР и пролонгации беременности в настоящее время применяют различные медикаментозные средства, включая назначение блокаторов медленных кальциевых каналов, сульфата магния, антагонистов окситоцина и др. [2].  $\beta_2$ -Агонист гексопреналин применяется в зависимости от ситуации в качестве средства, вызывающего острый, массивный либо длительный токолиз.

Известно, что ген *ADRB2*, кодирующий  $\beta_2$ -адренорецептор ( $\beta_2$ -АР), характеризуется наличием генетических вариантов, влияющих на работу рецептора. В частности, большой интерес представляют 2 распространенные миссенс-мутации, обуславливающие аминокислотные замены в кодонах 16 и 27 – *Gly16Arg* (*rs1042713 G>A*) и *Gln27Glu* (*rs1042714 C>G*) [3–5].

В некоторых работах показано, что частота спонтанных ПР зависит от полиморфизмов гена *ADRB2*, что можно объяснить их влиянием на восприимчивость организма к воздействию  $\beta$ -агонистов [6, 7]. Известно, что гомозиготное носительство *16Arg/Arg* гена *ADRB2* служит протекторным фактором, снижающим вероятность развития спонтанных ПР. Тем не менее, вопрос об ассоциации полиморфного маркера *Gly16Arg* гена *ADRB2* и вероятности ПР в настоящее время нельзя считать решенным [8–11].

Цель нашего исследования – анализ влияния полиморфизма гена *ADRB2* на угрозу ПР, а также на эффективность и безопасность токолитической терапии гексопреналином. Основная задача состояла в оценке перинатальных исходов при проведении токолитической фармакотерапии гексопреналином у беременных с ПР и различными генотипами полиморфных маркеров *Gly16Arg* и *Gln27Glu* гена *ADRB2*.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе Клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России.

**Критерии включения:** пациентки с угрозой ПР, которым в качестве средства длительного токолиза назначали гексопреналин внутривенно капельно; наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

**Критерии исключения:** пациентки с состояниями явной этиологии ПР – хориоамнионит, пороки развития матки, патологическая имплантация плаценты, аномалии плода, злоупотребление алкоголем или наркотиками, случаи возможного резус-конфликта.

Контрольную группу составили роженицы, родившие доношенных детей (37–41 нед) и не имевшие потребности в токолитической терапии во время беременности.

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

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В основную группу (n=60) вошли беременные с угрозой развития ПР, которым по показаниям была назначена внутривенная токолитическая терапия гексопреналином. Контрольная группа (n=60) состояла из женщин, беременность которых не сопровождалась угрозой ПР, а сами роды были самопроизвольные, в срок >37 акушерских недель.

Средний возраст рожениц, принимавших гексопреналин для пролонгации беременности, составил  $31,0 \pm 5,1$  года (от 19 до 44 лет); средний возраст рожениц в контрольной группе –  $30,0 \pm 3,6$  года (от 22 до 37 лет). Достоверных возрастных различий между группами не отмечено.

Пациентки основной и контрольной групп были схожими по показателям роста и массы тела. Доля пациенток с ожирением была одинаковой в обеих выборках и составляла около 7%.

В нашей работе недостаточная масса тела (индекс массы тела – ИМТ <  $18,5 \text{ кг/м}^2$ ) чаще наблюдалась у пациенток с угрозой ПР (в основной группе – 5, в контрольной – 1) (критерий  $\chi^2$ ,  $p=0,094$ ).

Таким образом, в нашем исследовании угроза ПР не зависела от возраста, роста, ИМТ, частоты ожирения, однако наблюдалась тенденция к развитию угрозы ПР при дефиците массы тела.

Средний срок родов среди женщин с угрозой ПР, применявших токолитическую терапию, составил  $38,0 \pm 5,1$  нед (табл. 1); ПР произошли у 24 (40%) женщин. Самые ранние роды среди женщин с угрозой ПР были на 25-й нед, самые поздние – на 40-й.

Средний гестационный срок родов среди женщин контрольной группы составил  $39,0 \pm 0,6$  нед; случаев ПР в контрольной группе не было.

Различия по гестационному сроку родов между основной и контрольной группами достоверны ( $p < 0,01$ ).

Проведено генетическое тестирование пациенток обеих групп по 2 однонуклеотидным полиморфизмам – *Gly16Arg* и *Gln27Glu* гена *ADRB2*. В табл. 2 приведены частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма *Gly16Arg* гена *ADRB2* у беременных с угрозой ПР и в контрольной группе, а также результаты проверки соответствия наблюдающихся в выборках частот генотипов теоретическим методом, рассчитанным с помощью уравнения Харди–Вайнберга.

Обнаруженная нами частота встречаемости аллеля *16Arg* гена *ADRB2* у рожениц с угрозой ПР составила 26%, в контрольной группе – 40%. При сопоставлении частот аллелей обеих групп установлено, что у рожениц

с нормально протекавшей беременностью частота аллеля *16Arg* гена *ADRB2* в 1,5 раза выше, чем у пациенток с угрозой ПР, принимавших для пролонгации беременности гексопреналин.

Частоты встречаемости генотипов полиморфизма *Arg16Gly* гена *ADRB2* (см. рисунок) также имели достоверные различия ( $p=0,0499$ ). При этом частота геноти-

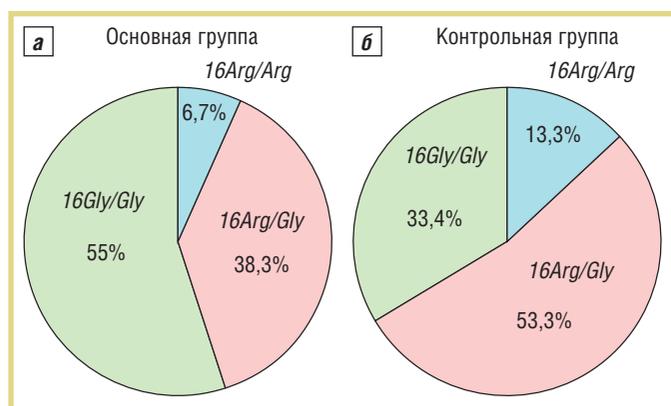
Таблица 1  
Гестационный срок беременности у пациенток обеих групп  
Table 1  
Gestational age in patients of both groups

| Гестационный срок беременности, нед | Основная группа (n=60) | Контрольная группа (n=60) |
|-------------------------------------|------------------------|---------------------------|
| <34                                 | 1 (1,6%)               | –                         |
| 34                                  | 3 (5%)                 | –                         |
| 35                                  | 3 (5%)                 | –                         |
| 36                                  | 10 (16,7%)             | –                         |
| 37                                  | 7 (11,7%)              | –                         |
| 38                                  | 15 (25%)               | 10 (16,7%)                |
| 39                                  | 16 (26,7%)             | 33 (55%)                  |
| 40                                  | 5 (8,3%)               | 13 (21,7%)                |
| 41                                  | –                      | 4 (6,6%)                  |

Примечание. Критерий  $\chi^2$ ,  $p < 0,01$ .  
Note.  $\chi^2$  test;  $p < 0,01$ .

Таблица 2  
Проверка соответствия наблюдающихся частот генотипов полиморфизма *Arg16Gly* гена *ADRB2* теоретическим методом, рассчитанным на основании закона Харди–Вайнберга  
Table 2  
Checking the correspondence between the observed genotype frequencies of the *Gly16Arg* polymorphism in the *ADRB2* gene by using the theoretical method calculated on the basis of the Hardy–Weinberg law

| Аллель / генотип   | Частоты встречаемости аллелей / число носителей генотипов | Число генотипов рассчитанное | $\chi^2$ | p      |
|--------------------|---|------------------------------|----------|--------|
| Основная группа    |   |                              |          |        |
| <i>16Arg</i>       | 0,26  |                              |          |        |
| <i>16Gly</i>       | 0,74  |                              |          |        |
| <i>16Arg/Arg</i>   | 4   | 4,0                          |          |        |
| <i>16Arg/Gly</i>   | 23  | 23,1                         | 0        | 1      |
| <i>16Gly/Gly</i>   | 33  | 32,9                         |          |        |
| Контрольная группа |   |                              |          |        |
| <i>16Arg</i>       | 0,40  |                              |          |        |
| <i>16Gly</i>       | 0,60  |                              |          |        |
| <i>16Arg/Arg</i>   | 8   | 9,6                          |          |        |
| <i>16Arg/Gly</i>   | 32  | 28,8                         | 0,4568   | 0,7958 |
| <i>16Gly/Gly</i>   | 20  | 21,6                         |          |        |



Распределение частот генотипов полиморфизма *Gly16Arg* гена *ADRB2* в основной (а) и контрольной (б) группах (критерий  $\chi^2$ ; уровень статистической значимости  $p=0,0499$ )  
 Distribution of genotype frequencies of the *Gly16Arg* polymorphism in the *ADRB2* gene in the study (a) and control (б) groups ( $\chi^2$  test; statistical significance  $p=0.0499$ )

па *16Arg/Arg* у беременных с угрозой ПР составила 6,7% ( $n=4$ ), что было в 2 раза ниже, чем в контрольной группе – 13,3% ( $n=8$ ) ( $p=0,833$ ). Кроме того, у беременных с угрозой ПР была достоверно более высокая (в 1,67 раза) частота гомозиготного состояния *16Gly/Gly* ( $\chi^2$  с поправкой Йейтса,  $p=0,027$ ).

Таким образом, носительство аллеля *16Gly*, а также генотип *16Gly/Gly* ассоциированы с повышенной

угрозой ПР, тогда как генотип *16Arg/Arg* и носительство аллеля *16Arg* являются протективными признаками, связанными со сниженной угрозой ПР. Обнаруженная нами протективная роль аллеля *16Arg* по отношению к угрозе ПР подтверждается проведенными ранее исследованиями [12].

В табл. 3 приведены показатели эффективности и безопасности применения гексопреналина по сравнению с показателями рожениц контрольной группы в зависимости от генотипа гена *ADRB2*. У беременных, принимавших гексопреналин, ПР произошли в 35% случаев, пролонгировать беременность до срока >37 нед удалось у 65% пациенток. Кесарево сечение в основной группе применяли в 31% случаев, из которых у 1/3 женщин роды пришлось на срок ранее 37 нед.

По некоторым данным, гаплотип *16Gly27Glu* (I) характеризуется низкой экспрессией, *16Arg27Gln* (II) – средней, *16Gly27Gln* – высокой [3]. Таким образом, предполагается, что уровень экспрессии  $\beta_2$ -АР нарастает в табл. 3 сверху вниз. Носительство гаплотипов предположено на основании литературных данных, согласно которым в европеоидной популяции гаплотип *16Arg27Glu* отсутствует [3].

Мы установили тенденцию, согласно которой терапия гексопреналином менее эффективна у беременных с высокой и низкой экспрессией  $\beta_2$ -АР. В частности, к кесаревому сечению пришлось прибегнуть при генотипе *16Gly27Glu* + *16Gly27Glu* (низкая экспрессия) –

Таблица 3

Показатели эффективности и безопасности применения гексопреналина по сравнению с показателями рожениц контрольной группы в зависимости от генотипа гена *ADRB2*

Table 3

Indicators of the efficacy and safety of hexoprenaline compared with those in the parturient women in the control group according to the genotype of the *ADRB2* gene

| Генотип <i>ADRB2</i>  | Группа, n        | Кесарево сечение | ПР      | Масса новорожденного, г | Длина тела новорожденного, см | Шкала Апгар |           | Нежелательные реакции на гексопреналин      |
|---|------------------|------------------|---------|-------------------------|-------------------------------|-------------|-----------|---|
|   |                  |                  |         |                         |                               | 1 мин       | 5 мин     |   |
| <i>16Gly27Glu</i> + <i>16Gly27Glu</i> (низкая экспрессия) (I/I)         | Основная – 19    | 12 (63%)         | 9 (47%) | 3026±461                | 50,0±2,1                      | 8 (7,5–8)   | 8 (8–9)   | 68% (57% – тахикардия; 11% – головная боль) |
|   | Контрольная – 14 | –                | –       | 3373±511                | 51,0±2,1                      | 8 (7–8)     | 8 (7–9)   | –   |
| <i>16Gly27Glu</i> + <i>16Arg27Gln</i> (промежуточная экспрессия) (I/II) | Основная – 17    | 3 (18%)          | 7 (41%) | 3160±266                | 51,0±0,5                      | 8 (7–8)     | 8 (8–8)   | 53% (тахикардия)                            |
|   | Контрольная – 21 | –                | –       | 3174±315                | 50,0±1,4                      | 8 (8–8)     | 9 (8–9)   | –   |
| <i>16Arg27Gln</i> + <i>16Arg27Gln</i> (средняя экспрессия) (II/II)      | Основная – 4     | –                | –       | 3300±100                | 51±1                          | 8           | 8,5 (8–9) | 50% (тахикардия)                            |
|   | Контрольная – 8  | 1 (12,5%)        | –       | 3570±212                | 52,0±1,6                      | 8           | 9 (8–9)   | –   |
| <i>16Gly27Glu</i> + <i>16Gly27Gln</i> (I/III)                           | Основная – 5     | –                | –       | 3260±49                 | 53,0±0,5                      | 8           | 8         | 40% (тахикардия)                            |
|   | Контрольная – 3  | –                | –       | 3460±151                | 50,0±0,5                      | 8           | 9 (8–9)   | –   |
| <i>16Arg27Gln</i> + <i>16Gly27Gln</i> (II/III)                          | Основная – 6     | –                | –       | 3328±354                | 52,0±1,7                      | 8           | 8         | 33% (головная боль)                         |
|   | Контрольная – 11 | –                | –       | 3203±254                | 50,0±1,3                      | 8 (7–8)     | 9 (8–9)   | –   |
| <i>16Gly27Gln</i> + <i>16Gly27Gln</i> (высокая экспрессия) (III/III)    | Основная – 9     | 4 (44%)          | 5 (56%) | 2678±513                | 49,0±1,8                      | 7 (6–7)     | 8 (7–8)   | 44% (тахикардия)                            |
|   | Контрольная – 3  | –                | –       | 3483±618                | 53,0±3,7                      | 8           | 9 (8–9)   | –   |

в 63% случаев, при генотипе *16Gly27Gln + 16Gly27Gln* (высокая экспрессия) – в 44% случаев, тогда как суммарно у носителей четырех генотипов с различной промежуточной экспрессией – только у 9% (n=3). Такой же зависимости подчинялись и другие показатели эффективности гексопреналина: наиболее низкие показатели массы и роста новорожденного были именно у носителей генотипов с предполагаемой высокой и низкой экспрессией. Низкие показатели шкалы Апгар также чаще были у носителей «крайних» вариантов. Эти наблюдения могут объясняться гипотезой, согласно которой ген *ADRB2* подвержен балансирующему отбору или избирательной элиминации, при которой преимущество отдается гетерозиготным носителям.

На основе изложенного можно сделать следующие выводы:

- гексопреналин является достаточно эффективным токолитиком. У беременных, принимавших гексопреналин, в 65% случаев удалось пролонгировать беременность до срока >37 нед; только в одном случае не удалось избежать родов на очень раннем сроке;
- нами обнаружено, что частоты встречаемости генотипов полиморфизма *Arg16Gly* гена *ADRB2* у беременных с угрозой ПР и с нормально протекающей беременностью имеют достоверные различия (p=0,0499). При этом у беременных с угрозой ПР частота аллеля *16Arg* в 1,5 раза ниже (p=0,028), а частота генотипа *16Gly/Gly* – в 1,65 раза выше (p=0,027), чем в контрольной группе;
- эффективность гексопреналина ниже у беременных с носительством генотипов, связанных с высокой либо низкой экспрессией β<sub>2</sub>-АР; у таких пациенток чаще приходилось обращаться к кесаревому сечению, а также у них были наиболее низкими показатели массы и роста новорожденного;
- нежелательные реакции на гексопреналин возникали у 53% беременных: тахикардия – у 47%, головная боль – у 6%; частота их возникновения, по нашим данным, не ассоциирована с полиморфизмом гена *ADRB2*.

\*\*\*

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

Исследование не имело финансовой поддержки.

## Литература/Reference

1. 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): 2162–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4

2. Серов В.Н., Тютюнник В.Л. Тактика лечения угрожающих преждевременных родов. *PMЖ*. 2008; 16 (19): 1252–5 [Serov V.N., Tyutyunnik V.L. Tactics for the treatment of threatened premature birth. *RMJ*. 2008; 16 (19): 1252–5 (in Russ.)].

3. Cagliani R., Fumagalli M., Pozzoli U. et al. Diverse evolutionary histories for beta-adrenoreceptor genes in humans. *Am J Hum Genet*. 2009; 85 (1): 64–75. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.06.005

4. Cheslack-Postava K., Fallin M.D., Avramopoulos D. et al. β<sub>2</sub>-Adrenergic receptor gene variants and risk for autism in the AGRE cohort. *Molecular Psychiatry*. 2007; 12: 283–91. DOI:10.1038/sj.mp.4001940

5. Diatchenko L., Anderson A.D., Slade G.D. et al. Three major haplotypes of the β<sub>2</sub> adrenergic receptor define psychological profile, blood pressure, and the risk for development of a common musculoskeletal pain disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006; 141B (5): 449–62. DOI: 10.1002/ajmg.b.30324

6. Schürks M., Kurth T., Ridker P.M. et al. Association between polymorphisms in the β<sub>2</sub>-adrenergic receptor gene with myocardial infarction and ischemic stroke in women. *Thromb Haemost*. 2009; 101 (2): 351–8.

7. 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: 209–15. DOI: 10.1016/s0020-7292(02)00035-8

8. Kunihiro D., Istvan S., Santosh V. et al. β<sub>2</sub>-Adrenergic receptor gene polymorphisms and pregnancy outcome. *J Perinatal Med*. 2004; 32: 413–7.

9. 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: 656–63. DOI: 10.1016/j.clpt.2005.08.021

10. Park J.Y., Lee N.R., Lee K.E. Effects of β<sub>2</sub>-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. DOI: 10.3390/ijms150712885

11. Сурина М.Н., Чванова Е.А. Течение беременности и ее исходы у пациенток с дефицитом массы тела. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018; 3 (3): 65–70 [Surina M.N., Chvanova E.A. Pregnancy course and outcomes in women with low body mass index. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2018; 3 (3): 65–70 (in Russ.)]. DOI: 10.23946/2500-0764-2018-3-3-65-70

12. Miller R.S., Smiley R.M., Daniel D. et al. Beta-2 adrenoceptor genotype and progress in term and late preterm active labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 205 (2): 137.e1–137.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.03.045

## EFFICACY AND SAFETY OF HEXAPRENALINE IN PREGNANT WOMEN AT RISK OF PREMATURE BIRTH: THE EFFECT OF POLYMORPHISM OF THE *ADRB2* GENE

**G. Proklova<sup>1</sup>**; Associate 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; **K. Akopov<sup>3</sup>**; **O. Pobedinskaya<sup>1</sup>**, Candidate of Medical Sciences

<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>S.S. Yudin City Clinical Hospital, Branch, Female Counseling Center Three, Moscow

Hexoprenaline has been shown to be an effective tocolytic drug in pregnant women at risk for premature birth (PB). The efficacy and safety of hexoprenaline are affected by the *ADRB2* gene polymorphisms, including missense mutations associated with Gly16Arg and Gln27Glu substitutions, which can perform a protective function and affect predisposition to PB.

**Objective:** to analyze the impact of the *ADRB2* gene polymorphisms on the risk for PB as well as the efficiency and safety of tocolytic pharmacotherapy with hexoprenaline in pregnant women at risk for PB.

**Subjects and methods.** The investigation involved 120 pregnant women. A study group included 60 patients at risk for PB who received tocolytic therapy with hexoprenaline. A control group consisted of women who had given birth to full-term children (at 37–41 weeks) and did not have a need for tocolytic therapy during pregnancy. The Gly16Arg and Gln27Glu polymorphism in the *ADRB2* gene was determined in all the study participants, by using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism. The findings were compared with the indicators of the efficacy and safety of hexoprenaline.

**Results.** The pregnant women at risk for PB were shown to have the 16Arg allele significantly less commonly ( $p=0.028$ ) and the 16Gly/Gly genotype in the ADRB2 gene significantly more commonly ( $p=0.027$ ). The efficacy of hexoprenaline was lower in the carriers of the genotypes indicating the high or low expression of  $\beta_2$ -adrenoreceptors. 53% of pregnant women had adverse hexoprenaline reactions: tachycardia (47%) and headache (6%). Their incidence was unassociated with the ADRB2 gene polymorphism.

**Key words:** obstetrics and gynecology, hexoprenaline, genotyping, tocolytic therapy, preterm birth, single nucleotide polymorphisms, ADRB2.

**For citation:** Proklova G., Chilova R., Sokova E. et al. Efficacy and safety of hexaprenaline in pregnant women at risk of premature birth: the effect of polymorphism of the ADRB2 gene. *Vrach.* 2021; 32 (8): 54–58. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-08-10>

**Об авторax/About the authors:** Proklova G.F. ORCID: 0000-0003-3382-026X; Chilova R.A. ORCID: 0000-0001-6331-3109; Sokova E.A. ORCID: 0000-0002-6389-2099; Zhukova E.V. ORCID: 0000-0003-3949-7109; Akopov K.O. ORCID: 0000-0002-3268-481x; Pobedinskaya O.S. ORCID: 0000-0002-1538-1219