

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2019 • Том 13 • № 2

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2019 Vol. 13 No 2

www.gynecology.su



Роль гликопротеина-Р в фармакотерапии беременных

Н.М. Попова, А.В. Шулькин, И.В. Черных, А.С. Есенина,
М.М. Градинарь, Е.Н. Якушева

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 390026 Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

Для контактов: Наталья Михайловна Попова, e-mail: p34-66@yandex.ru

Резюме

В статье представлены результаты исследований функциональной активности белка-транспортера гликопротеина-Р (Pgp, ABCB1-белок) и экспрессии гена MDR1/mdr1, кодирующего его, на протяжении гестационного срока у различных видов животных и человека. Показана связь функционирования транспортера с изменениями уровней гормонов при беременности. Приведены результаты исследований, свидетельствующих о влиянии полиморфизмов гена MDR1/mdr1 на проницаемость гематоплацентарного барьера для субстратов Pgp и формирование пороков развития плода. Отдельный раздел посвящен анализу принадлежности лекарственных препаратов, наиболее часто используемых в фармакотерапии беременных, к субстратам, индукторам и ингибиторам транспортера.

Ключевые слова: гликопротеин-Р (Pgp), ABCB1-транспортер, ген MDR1, беременность, фармакотерапия, субстраты, индукторы, ингибиторы

Статья поступила: 29.01.2019; **в доработанном виде:** 05.04.2019; **принята к печати:** 31.05.2019.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Финансирование

Работа поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований № A18-015-00259.

Вклад авторов в подготовку публикации

Попова Н.М., Черных И.В. — концепция, сбор и перевод материала, написание текста;
Шулькин А.В. — концепция, написание текста;
Градинарь М.М., Есенина А.С. — сбор и перевод материала;
Якушева Е.Н. — написание текста, редактирование.

Для цитирования: Попова Н.М., Шулькин А.В., Черных И.В., Есенина А.С., Градинарь М.М., Якушева Е.Н. Роль гликопротеина-Р в фармакотерапии беременных. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(2):164–173. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.164-173.

Role of P-glycoprotein in the pharmacotherapy of pregnant women

Natalya M. Popova, Alexey V. Shchulkin, Ivan V. Chernykh,
Anna S. Esenina, Maria M. Gradinar, Elena N. Yakusheva

Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov,
Health Ministry of Russian Federation;
9 ul. Vysokovoltynaya, Ryazan 390026, Russia

Corresponding author: Natalya M. Popova, e-mail: p34-66@yandex.ru

Abstract

This review addresses the function of the protein-transporter glycoprotein-P (Pgp, ABCB1 protein) and the expression of its encoding gene *MDR1/mdr1* throughout the gestational period in humans and animals. We discuss the relationship between the transporter function and the hormone fluctuations during pregnancy. We cite studies on the association between the *MDR1/mdr1* gene polymorphisms and the hemato-placental barrier permeability for Pgp substrates, as well as fetal malformations. Under a separate section, drugs commonly used in pregnant women are characterized in terms of their roles as substrates, inducers or inhibitors of the Pgp transporter.

Key words: P-glycoprotein (Pgp), ABCB1 transporter, *MDR1* gene, pregnancy, pharmacotherapy, substrates, inducers, inhibitors

Received: 29.01.2019; in the revised form: 05.04.2019; accepted: 31.05.2019.

Conflict of interests

No potential conflict of interest was reported by the authors.

Funding

The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research, grant № A18-015-00259.

Authors' contribution

Popova N.M., Chernykh I.V. – conception, data collection and translation, drafting the article;
Shchulkin A.V. – conception, drafting the article;
Gradinar M.M., Esenina A.S. – data collection and translation;
Yakusheva E.N. – writing and editing.

For citation: Popova N.M., Shchulkin A.V., Chernykh I.V., Esenina A.S., Gradinar M.M., Yakusheva E.N. Role of P-glycoprotein in the pharmacotherapy of pregnant women. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcja = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(2):164–173. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.164-173.

Введение / Introduction

Назначение лекарственных препаратов беременной является одним из сложных и актуальных вопросов современной медицины. По данным Всемирной организации здравоохранения, более 90 % женщин принимают различные лекарственные средства во время беременности [1]. Применение лекарственных препаратов в акушерской практике требуется как для лечения самой женщины, так для терапии и профилактики ряда патологий у плода. В первом случае целесо-

образно минимизировать проникновение лекарственных веществ к плоду, а во втором – увеличить.

Проблемами фармакотерапии в акушерстве являются использование лекарственных средств с недоказанной эффективностью и безопасностью, назначение нерациональных комбинаций лекарственных препаратов, несоблюдение режима дозирования и длительности терапии, самолечение и нарушение беременными рекомендаций врача [2]. У 80 % лекарственных средств, представленных на фармацевти-

ческом рынке, сведения о безопасности применения при беременности являются недостаточными [3]. Это обусловлено тем, что клинические исследования лекарственных веществ на беременных не проводятся, поэтому информация о безопасности препарата для матери и плода поступает только по результатам постмаркетинговых исследований [4]. Известно, что несмотря на проведение экспериментов по оценке тератогенности на животных, от 3 до 5 % всех врожденных пороков развития плода обусловлены действием лекарственных средств, поскольку тератогенный эффект препарата у человека трудно предусмотреть только на основании результатов доклинических испытаний [5]. Следует также отметить, что в ситуации, когда отсутствие фармакотерапии создает угрозу жизни и здоровью матери, беременным назначают лекарственные средства, представляющие потенциальный риск для плода (категории C, D, X) [2].

Уменьшение эффективности и безопасности проводимой фармакотерапии у беременных может быть обусловлено изменениями фармакокинетики лекарственных веществ, связанными с физиологическими процессами и патологическими изменениями при наличии осложнений беременности [6]. Как правило, беременная принимает более одного лекарственного средства, что влечет риск развития межлекарственных взаимодействий, которые также могут привести к снижению как безопасности, так и эффективности лекарственного лечения.

Ключевая роль в фармакокинетики лекарственных препаратов принадлежит транспортным белкам, одним из которых является гликопротеин-P (Pgp, ABCB1-белок), кодируемый геном *MDR1* (multi drug resistance gene) или *ABCB1* у человека и генами *mdr1a* и *mdr1b* у грызунов. Данный белок-транспортёр переносит широкий спектр липофильных эндогенных и экзогенных субстратов, в том числе лекарственных веществ, из клетки во внеклеточное пространство или в полости органов. Локализуясь на апикальной мембране эпителиоцитов слизистой оболочки кишечника, он регулирует всасывание субстратов, в гистогематических барьерах (в том числе плацентарном) – их распределение, а в проксимальных канальцах нефронов и на билиарной поверхности гепатоцитов – выведение субстратов.

Функциональная активность и экспрессия Pgp изменяется под влиянием множества факторов внешней и внутренней среды, в том числе под действием гормонов и ряда лекарственных веществ. При уменьшении активности Pgp под влиянием его ингибиторов концентрация субстратов транспортёра в плазме крови и их проникновение в забарьерные органы увеличивается, что может повлечь развитие побочных эффектов фармакотерапии, в том числе тератогенное действие, а при повышении – под действием индукторов снижается, что приводит к неэффективности проводимого лекарственного лечения [7, 8].

Функция гликопротеина-P у беременных / Function of P-glycoprotein in pregnancy

Систематизация информации о функционировании Pgp у беременных, когда в организме происходит выраженная гормональная перестройка, и принадлежности лекарственных веществ, наиболее часто применяющихся в акушерской практике, к субстратам, индукторам и ингибиторам транспортёра позволит оптимизировать фармакотерапию в акушерстве.

Гликопротеин-P и гематоплацентарный барьер

Наибольшее количество научных работ посвящено изучению функциональной активности Pgp и экспрессии генов, кодирующих транспортёр, в гематоплацентарном барьере, где он предотвращает проникновение субстратов от матери к плоду. Исследования функционирования Pgp выполнены на плацентах человека, грызунов и приматов, поскольку для этих видов характерен одинаковый тип плаценты – гемохориальный. Децидуальные септы, формирующиеся из децидуальной оболочки, разделяют данный тип плаценты на структурно-функциональные сосудистые единицы – котиледоны, лакуны которых заполнены материнской кровью, что обеспечивает непосредственный контакт с ней ворсинок хориона [9]. Гематоплацентарный барьер представлен эндотелием капилляров плода, его базальной мембраной, слоем рыхлой прекапиллярной соединительной ткани, базальной мембраной трофобласта, цитотрофобластом (клетки кубической формы с четко очерченными клеточными границами) и синцитиотрофобластом (одиночный слой многоядерного синцития без четких клеточных границ) [9]. С нарастанием срока беременности барьер истончается в основном за счет частичного исчезновения цитотрофобласта.

При изучении функционирования Pgp в гематоплацентарном барьере у различных видов животных и человека была выявлена динамика активности транспортёра и экспрессии кодирующих его генов на протяжении беременности. Так, в эксперименте на мышах (wild-type FVB) методом вестерн-блот Pgp в плаценте был выявлен, начиная с 10-го дня гестации, далее экспрессия транспортёра нарастала, а к концу беременности снижалась, при этом экспрессия генов *mdr1a* и *mdr1b* не претерпевала изменений [10].

В другом исследовании на мышах экспрессия мРНК генов *mdr1b* и *mdr1a* и экспрессия Pgp была обнаружена уже на 9-й день беременности (время начала дифференцировки стволовых клеток хориона в трофобласты лабиринта плаценты), достигала максимальных значений на 12-е сутки и постепенно снижалась, начиная с 15-го до 19-го дня гестации. При этом на протяжении всего эксперимента экспрессия мРНК гена *mdr1b* преобладала над экспрессией *mdr1a* [11].

В плаценте крыс экспрессия генов *mdr1a* и *mdr1b* была выявлена на 11-й день беременности с последующим нарастанием с увеличением срока гестации. При этом методом вестерн-блот наличие Pgp было обнаружено в лабиринте плаценты на 13–15-е сутки беременности, далее транспортер детектировался в синцитиотрофобласте [12].

В эксперименте на макаках было установлено, что функциональная активность Pgp в плаценте возрастала с увеличением срока беременности. Авторы связывают данный факт с повышением массы плаценты и количества ворсинок хориона при увеличении срока гестации [13].

Наличие Pgp на материнской стороне плацентарной мембраны синцитиотрофобласта человека было показано методом иммуногистохимии уже в I триместре, что свидетельствует о функционировании транспортера в течение всей беременности [14]. При этом с увеличением срока гестации отмечалось достоверное снижение уровня экспрессии Pgp (примерно в 40 раз) [14, 15]. Методом вестерн-блот также было установлено уменьшение уровня транспортера в ворсинах хориона человека с 13–14 до 38–41 нед беременности [14]. Результаты данных исследований свидетельствуют о том, что у человека защитная функция Pgp, локализованного в плацентарном барьере, реализуется в критические периоды тератогенеза, к которым относится I триместр беременности [14].

Гликопротеин-P в матке

Белок-транспортер был выявлен также в беременной матке. В исследовании на мышах он был обнаружен в эндометрии на 15–18-е дни гестации, при этом показано отсутствие транспортера в матке небеременных особей [16]. В эксперименте на крысах было установлено, что экспрессия гена *mdr1a/1b* в матке увеличивалась на протяжении всей беременности, достигая максимума на 19–21-е сутки, и снижалась к моменту родов [17]. На ранних сроках она была выявлена в микроваскулярном эндотелии, а на средних и поздних – в секреторном эпителии. Предполагают, что при беременности Pgp играет роль в переносе прогестерона через эпителиоциты матки, а также может участвовать в имплантации зародыша [18].

Функция гликопротеина-P в других органах и тканях

Функционирование Pgp других локализаций при беременности является малоизученным. В исследовании на мышах (wild-type FVB) не было установлено достоверного изменения количества транспортера в почках и печени в течение всего гестационного срока [10]. При этом экспрессия генов *mdr1a* и *mdr1b* во время беременности в печени не изменялась, а в почках снижалась [10].

В эксперименте на макаках было показано, что активность Pgp в гематоэнцефалическом барьере самок повышалась в течение всей беременности, при этом активность транспортера в печени, почках, кишечнике достоверно не менялась [13].

Влияние гормонов на экспрессию гликопротеина-P

В исследовании на кроликах-самках породы «Советская шиншилла» нами было установлено отсутствие динамики функциональной активности Pgp на уровне целостного организма, определяемой по фармакокинетике маркерного субстрата транспортера – фексофенадина, на 7-е сутки беременности и ее снижение на 14-й и 21-й дни гестации [19].

Известен ряд работ, свидетельствующих о влиянии гормонов на активность и экспрессию Pgp при беременности. Так, в эксперименте на мышах была установлена прямая корреляционная зависимость ($r = 0,5921$; $p = 0,0001$) между уровнем экспрессии мРНК гена *mdr1b* и содержанием прогестерона в крови [11].

В нашем исследовании на кроликах породы «Советская шиншилла» сывороточные концентрации эстрадиола, тестостерона и пролактина достоверно не отличались от показателей до беременности; однако происходило значимое нарастание уровня прогестерона по сравнению с нормальным, что свидетельствует о возможном влиянии данного гормона на снижение активности Pgp [19].

При изучении функционирования Pgp в плаценте человека была выявлена выраженная корреляционная зависимость между количеством транспортера и уровнем хорионического гонадотропина ($r = 0,73$; $p < 0,0001$), который достигал максимальных значений в I триместре беременности, а затем снижался [15].

Таким образом, несмотря на большое количество научных работ, посвященных влиянию гормонов на активность Pgp и экспрессию генов, кодирующих его, в исследованиях *in vitro* и *in vivo* у небеременных [20–22], гормональная регуляция функционирования белка-транспортера во время беременности в настоящее время изучена недостаточно. Вероятно, что детальное изучение данного вопроса позволит объяснить изменения активности Pgp и экспрессии генов, кодирующих его, на протяжении гестационного срока, а также видовые различия функционирования транспортера.

Полиморфизмы гена *mdr1/MDR1* / Gene *mdr1/MDR1* polymorphisms

В ряде исследований было установлено влияние полиморфизмов гена *mdr1/MDR1* на проницаемость гематоплацентарного барьера для субстратов Pgp и формирование пороков развития плода.

В эксперименте на мышах линии CF-1 было обнаружено, что введение беременным самкам пестицида авермектина (субстрата Pgp) вызывало у плодов расщелину мягкого неба у гомозигот *mdr1a*^{-/-} в 100 % случаев, гетерозиготы *mdr1a*^{+/-} были менее чувствительны к влиянию авермектина, а у гомозигот *mdr1a*^{+/+} данного порока развития не наблюдалось [23].

В другом исследовании на мышах было выявлено, что у плодов с генотипом *mdr1a*^{-/-}/*1b*^{-/-} отношение концентраций субстратов белка-транспортера –

дигоксина, саквинавира и паклитаксела к концентрации данных веществ в крови у самок было соответственно в 2,4, 7 и 16 раз выше, чем у носителей генотипа *mdr1a^{+/+}1b^{+/+}*. Также было установлено, что Pgp в плаценте может быть полностью заблокирован ингибиторами транспортера PSC833 и GG120918 у гетерозигот *mdr1a^{+/+}1b^{+/+}*, в результате чего существенно возрастал плацентарный перенос его субстратов [24].

На 73 плацентах беременных европеоидной расы было показано, что уровень Pgp значительно меньше, если и мать и младенец были гомозиготными по аллелю *3435TT* по сравнению с гомозиготами по аллелю *3435CC* ($0,40 \pm 0,18$ для *TT* против $0,66 \pm 0,30$ для *CC*; $p = 0,01$). Также в плацентах от матерей, несущих полиморфизмы *3435T* и *2677T* (*TT/TT*), уровень транспортера был достоверно ниже ($0,31 \pm 0,12$) по сравнению с плацентами беременных дикого типа (*CC/GG*, $0,71 \pm 0,31$; $p = 0,02$) [25].

В исследовании на 100 плацентах японских женщин было обнаружено, что при наличии полиморфизмов *T129C* в промоторе гена *MDR1* содержание Pgp в плаценте достоверно ниже ($p = 0,002$) [26].

Было установлено, что риск развития пороков сердца у плода при приеме беременными различных лекарственных веществ выше у матерей с генотипами *3435CT* или *3435TT* [27].

Показано, что генотип *3435TT* гена *MDR1* ассоциирован с повышением в 6 раз риска расщелины губы и нёба у детей на фоне приема матерью любых лекарственных препаратов в I триместре беременности. При этом риск увеличивался до 19 раз, если мать не принимала фолиевую кислоту [28].

Была показана связь генотипа *3435TT* гена *MDR1* плода с низким весом новорожденного [29]. Авторы связывали рождение детей с малым весом и низкой оценкой по шкале Апгар со снижением активности Pgp и повышением проницаемости плацентарного барьера.

Результаты генетического тестирования беременных с артериальной гипертензией также свидетельствовали об ассоциации полиморфного маркера *C3435T* гена *MDR1* с весом ребенка. Было выявлено, что при фармакотерапии β-адреноблокатором бисопрололом беременных с повышенным артериальным давлением носительство генотипа *3435TT* повышало вероятность рождения детей с низким весом в 17,3 раза, а носительство аллели *3435CT* – в 20,3 раза [30]. При этом у новорожденных с массой менее 2,5 кг в 100 % случаев отмечался генотип *3435TT*. Обнаружено, что у данной категории женщин носительство генотипа *3435TT* или *3435CT* увеличивало вероятность рождения ребенка с оценкой по шкале Апгар 1–2 балла.

Таким образом, полиморфизмы гена *mdr1/MDR1*, кодирующего транспортер, оказывают существенное влияние на проницаемость гематоплацентарного барьера для ксенобиотиков, что обуславливает необходимость более детального изучения данной проблемы с целью предупреждения пороков развития плода.

Принадлежность лекарственных средств к субстратам, индукторам и ингибиторам гликопротеина-P / Role of various drugs as substrates, inducers or inhibitors of P-glycoprotein

Остановимся на анализе принадлежности лекарственных препаратов, наиболее часто применяющихся в акушерской практике, к субстратам, индукторам и ингибиторам Pgp.

Лекарственные средства для лечения артериальной гипертензии

Самой частой экстрагенитальной патологией при беременности является артериальная гипертензия, которая диагностируется у 7–10 % беременных и значительно ухудшает прогноз у детей и матерей [31]. В соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (2010) в настоящее время для лечения артериальной гипертензии у беременных применяют препараты центрального действия (метилдопа), антагонисты медленных кальциевых каналов дигидропиридинового ряда (нифедипин длительного действия), кардиоселективные β-адреноблокаторы (метопролол сулцинат, бисопролол) [31]. Как правило, проводится монотерапия, а при ее неэффективности назначается комбинация антагониста кальция и β-блокатора. В I триместре рекомендовано применение метилдопы (уровень безопасности В), а использование β-блокаторов и нифедипина желательно во II и III триместрах в связи с их возможным отрицательным влиянием на плод (уровень безопасности С). Известно, что нифедипин является ингибитором Pgp [32], метопролол сулцинат и бисопролол – субстратами и ингибиторами транспортера [33], а данных по метилдопе в изученной литературе обнаружено не было. Анализируя вышеизложенное, можно предположить, что тератогенное действие нифедипина и β-адреноблокаторов вероятно обусловлено ингибированием белка-транспортера, что влечет увеличение проникновения к плоду его субстратов, способных вызвать пороки развития.

Противоэпилептические препараты

Другой актуальной проблемой является фармакотерапия эпилепсии у беременных. Решение о назначении противоэпилептических препаратов (ПЭП) принимают в том случае, если потенциальная польза терапии для матери превышает возможный риск для плода [34], поскольку все зарегистрированные в Российской Федерации препараты способны оказать тератогенное действие. У плода на фоне применения различных противоэпилептических средств могут отмечаться задержка внутриутробного развития, микроцефалия, большие и малые пороки развития, когнитивные нарушения, проявляющиеся в позднем детстве, а также более высокий риск младенческой смертности [35, 36]. При этом частота больших пороков развития при

монотерапии эпилепсии составляет 4 %, а при политерапии – 6 % [36].

Известно, что субстратами Pgp являются такие ПЭП, как фенитоин, карбамазепин, окскарбазепин, левитирацетам, ламотриджин, фенобарбитал, габапентин, топирамат [37]. При этом карбамазепин также ингибирует белок-транспортер [32].

В настоящее время стандартов ведения беременных с эпилепсией не существует. Для разработки рекомендаций по лечению эпилепсии при беременности целесообразно учитывать принадлежность ПЭП к субстратам и ингибиторам Pgp и особенности функционирования транспортера на протяжении беременности. С целью снижения риска тератогенного действия противосудорожных средств необходимо избегать комбинирования субстратов транспортера с его ингибиторами.

Антибиотики

Каждая пятая беременная в Российской Федерации получает антибактериальные средства [4]. Основными показаниями к их назначению при беременности являются инфекции, передающиеся половым путем (хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, сифилис), инфекции дыхательных путей, инфекционные вульвовагиниты [4].

Препаратами выбора при беременности являются β-лактамы антибиотиков – природные пенициллины, ингибиторозащищенные пенициллины, цефалоспорины [6]. Известно, что ампициллин не является субстратом Pgp [38], а цефазолин и цефоперазон принадлежат к субстратам транспортера. Данные о принадлежности других антибиотиков пенициллинового и цефалоспоринового ряда к субстратам Pgp в изученной нами литературе отсутствуют.

Альтернативой β-лактамам антибиотикам являются макролиды, которые считаются препаратами выбора при аллергии на пенициллины и цефалоспорины, а также для лечения инфекций, вызванных атипичными возбудителями [6]. Известно, что азитромицин принадлежит к субстратам белка-транспортера [32]. Данный препарат практически не проникает через плаценту и не вызывает тератогенного эффекта (категория риска В) [39]. Одним из наиболее безопасных антибиотиков из группы макролидов считался эритромицин, поскольку только 3 % его проникает через плаценту. Однако при применении эритромицина, особенно на ранних сроках беременности, были выявлены аномалии развития сердечно-сосудистой системы, поэтому данный препарат относится к категории риска С [6, 40]. При этом эритромицин является субстратом и ингибитором Pgp [32]. Степень проникновения кларитромицина через плаценту составляет 6,1 %. По классификации Food and Drug Administration данный антибиотик также отнесен к категории С [41], поскольку в исследованиях на животных были выявлены случаи расщепления нёба у потомства и задержка развития плода [42]. Известно, что кларитроми-

цин принадлежит к субстратам и ингибиторам Pgp. Сведения о безопасности использования при беременности других макролидов, в том числе об их проникновении через плаценту и принадлежности к субстратам и ингибиторам Pgp, являются недостаточными [6]. Таким образом, наиболее безопасным макролидом для лечения инфекций у беременных показал себя азитромицин, который является субстратом Pgp, но не его ингибитором.

Другой задачей антибиотикотерапии при беременности является профилактика и лечение инфекций у плода (сифилис, токсоплазмоз и др.) [6]. В данной ситуации целесообразным является назначение антибиотиков, которые хорошо проникают через плаценту, не являясь субстратами Pgp. Так, среди макролидов с целью профилактики инфицирования плода токсоплазмозом рекомендован спирамицин, который не принадлежит к субстратам белка-транспортера [43].

Исходя из вышеизложенного, несмотря на широкое применение антибактериальных препаратов в акушерской практике, вопрос о принадлежности антибиотиков, в особенности пенициллинов и цефалоспоринов, к субстратам и ингибиторам Pgp является малоизученным.

Антиретровирусные препараты

Весьма актуальным вопросом современной медицины является использование антиретровирусных препаратов у беременных, направленное, в том числе, на химиопрофилактику ВИЧ-инфекции у плода. Химиопрофилактика показана всем беременным с ВИЧ-инфекцией независимо от клинических проявлений, вирусной нагрузки и количества CD4-лимфоцитов [44]. Однако при низкой вирусной нагрузке (менее 100 тыс. копий/мл) и отсутствии клинических проявлений начать прием антиретровирусных препаратов следует после окончания I триместра беременности с целью минимизации их тератогенного действия [44]. Если женщина получала антиретровирусные препараты до беременности, то их прием продолжают и в I триместре.

Химиотерапия ВИЧ-инфекции у беременных должна быть высокоактивной и включать не менее 3 препаратов: 2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы плюс ингибитор протеазы либо нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; также возможно назначение ингибитора интегразы в качестве четвертого препарата или схемы, состоящей из 3 нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы [44].

В научной литературе достаточно полно представлены сведения о принадлежности антиретровирусных препаратов к субстратам, индукторам и ингибиторам Pgp. Известно, что ингибиторы вирусных протеаз – индинавир, саквинавир, ритонавир являются субстратами транспортера, а индинавир также ингибирует его активность [45]. Невирапин, эфавиренз (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы), зидовудин, ставудин (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы) не принадлежат к субстратам Pgp, а нукле-

озидный ингибитор абакавир является субстратом транспортера [38]. Установлено, что эфавиренз, невирапин, делавирдин, зидовудин и эмтрицитабин являются индукторами активности и экспрессии Pgp [46], а ламивудин, ставудин и диданозин стимулируют только активность транспортера [46].

При проведении химиотерапии ВИЧ-инфекции при беременности важно, чтобы антиретровирусные препараты проникали к плоду. Известно, что у беременных с ВИЧ-инфекцией отмечаются более высокие уровни плацентарного Pgp по сравнению со здоровыми женщинами [47], что препятствует проникновению через гематоплацентарный барьер субстратов транспортера. Поэтому для улучшения проникновения субстратов Pgp к плоду весьма эффективным будет их комбинирование с ингибиторами транспортера [45]. Следует отметить, что ВИЧ-инфицирование плода, как правило, происходит на поздних сроках беременности или во время родов [48], поэтому применение ингибиторов транспортера было бы наиболее актуальным в III триместре, тем более что в данный период беременности органы и системы плода уже сформированы. Следует также отметить, комбинация субстратов и индукторов Pgp может привести к снижению эффективности химиопрофилактики ВИЧ-инфекции у плода, что целесообразно учитывать при подборе схем антиретровирусных препаратов.

Глюкокортикоиды

Функционирование плацентарного Pgp следует учитывать при назначении беременной с риском преждевременных родов глюкокортикоидов. Чаще всего с этой целью применяют бетаметазон или дексаметазон, которые проникают через плаценту, имитируя эндогенный всплеск выработки кортикостероидов перед родами, и способствуют ускорению созревания легких плода, что снижает риск развития респираторного дистресс-синдрома у новорожденных. Данные препараты принадлежат к субстратам Pgp, при этом дексаметазон также является индуктором транспортера [49]. Таким образом, для повышения эффективности терапии глюкокортикоидами возможна их комбинация с ингибиторами Pgp. Также следует

учитывать, что использование дексаметазона может снизить эффективность химиопрофилактики ВИЧ-инфекции у плода с применением субстратов транспортера вследствие снижения их проникновения через гематоплацентарный барьер.

Прочие средства, широко применяющиеся у беременных

В настоящее время в Российской Федерации в акушерской практике часто назначаются метаболические средства, антигипоксанты, растительные препараты, а также биологически активные добавки к пище – поливитаминные комплексы, которые не протестированы на принадлежность к субстратам, ингибиторам и индукторам Pgp, поэтому их комбинирование с другими лекарственными средствами является весьма небезопасным. Учитывая также недоказанную эффективность данных препаратов, вопрос о целесообразности их применения у беременных в настоящее время остается открытым.

Заключение / Conclusion

Таким образом, несмотря на большое количество исследований функционирования Pgp при беременности, данный вопрос требует дальнейшего изучения, а также внедрения полученных результатов в клиническую практику. При составлении рекомендаций по фармакотерапии различных патологий у беременных целесообразно учитывать изменение активности транспортера на протяжении гестационного срока, принадлежность назначаемых препаратов к субстратам, индукторам и ингибиторам Pgp, а также особенности функционирования транспортера в зависимости от полиморфизмов гена *MDR1*, кодирующего его. Учет принадлежности лекарственных веществ к субстратам, индукторам и ингибиторам транспортера позволит снизить риск развития нежелательных межлекарственных взаимодействий, являющихся следствием нерациональной фармакотерапии в акушерстве.

Благодарности / Acknowledgments

Работа поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований № А18-015-00259.

Литература:

1. Журавлева Е.О., Вельц Н.Ю., Затолочина К.Э. и др. Анализ спонтанных сообщений о нежелательных реакциях, развившихся при применении лекарственных средств во время беременности. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2017;5(2):61–9.
2. Радзинский В.Е., Точиев Г.Ф. Полипрагмазия в лечении беременных женщин. *Фарматека*. 2011;13:10–1.
3. Adam M.P., Polifka J.E., Friedman J.M. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011;157(3):175–82. DOI: 10.1002/ajmg.c.30313.
4. Стриженов Е.А., Гудков И.В., Страчунский Л.С. Применение лекарственных средств при беременности: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;9(2):162–75.
5. Шер С.А. Тератогенное воздействие лекарственных средств на организм будущего ребенка на этапе внутриутробного развития. *Педиатрическая фармакология*. 2011;8(6):57–9.
6. Стецюк О.У., Андреева И.В. Применение макролидов при беременности и лактации. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2010;12(1):41–53.
7. Гацаного М.В., Черных И.В., Шулькин А.В. и др. Можно ли оценивать принадлежность лекарственных веществ к субстратам гликопротеина-Р на самках кроликов породы шиншилла. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2016;3(3):5–10.
8. Якушева Е.Н., Черных И.В., Шулькин А.В., Попова Н.М. Гликопротеин-Р: структура, физиологическая роль и молекулярные механизмы модуляции функциональной активности. *Успехи физиологических наук*. 2014;45(4):89–98.

9. Enders A.C., Blankenship T.N. Comparative placental structure. *Adv Drug Deliv Rev.* 1999;38(1):3–15.
10. Zhang H., Wu X., Wang H. et al. Effect of pregnancy on cytochrome P450 3a and P-glycoprotein expression and activity in the mouse: mechanisms, tissue specificity, and time course. *Mol Pharmacol.* 2008;74(3):714–23.
11. Kalabis G.M., Kostaki A., Andrews M.H. et al. Multidrug resistance phosphoglycoprotein (ABCB1) in the mouse placenta: fetal protection. *Biol Reprod.* 2005;73:591–7.
12. Ceckova-Novotna M., Pavek P., Staud F. P-glycoprotein in the placenta: expression, localization, regulation and function. *Reprod Toxicol.* 2006;22(3):400–10.
13. Chung F.S., Eyall S., Muzi M. et al. Positron emission tomography imaging of tissue P-glycoprotein activity during pregnancy in the non-human primate. *Br J Pharmacol.* 2010;159:394–404.
14. Gil S., Saura R., Forestier F., Farinotti R. P-glycoprotein expression of the human placenta during pregnancy. *Placenta.* 2005;26:268–70.
15. Mathias A.A., Hitti J., Unadkat J.D. P-glycoprotein and breast cancer resistance protein expression in human placentae of various gestational ages. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;289(4):R963–9.
16. Yang C.P., DePinho S.G., Greenberger L.M. et al. Progesterone interacts with P-glycoprotein in multidrug-resistant cells and in the endometrium of gravid uterus. *J Biol Chem.* 1989;264(2):782–8.
17. Huang Q.T., Shynlova O., Kibschull M. et al. P-glycoprotein expression and localization in the rat uterus throughout gestation and labor. *Reproduction.* 2016;152(3):195–204.
18. Arceci R.J., Baas F., Raponi R. et al. Multidrug resistance gene expression is controlled by steroid hormones in the secretory epithelium of the uterus. *Mol Reprod Develop.* 1990;25:101–9.
19. Попова Н.М., Шулькин А.В., Черных И.В. и др. Функциональная активность гликопротеина-Р у кроликов породы «Советская шиншилла» при беременности. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова.* 2018;26(4):466–73.
20. Шулькин А.В., Черных И.В., Якушева Е.Н. и др. Влияние эстрадиола на функционирование ABCB1-белка в эксперименте. *Вестник Уральской медицинской академической науки.* 2017;14(4):427–34.
21. Шулькин А.В., Черных И.В., Якушева Е.Н. и др. Влияние прогестерона на функциональную активность гликопротеина-Р в эксперименте. *Химико-фармацевтический журнал.* 2017;52(6):102–7.
22. Шулькин А.В., Якушева Е.Н., Черных И.В. и др. Влияние тестостерона на функциональную активность гликопротеина-Р. *Химико-фармацевтический журнал.* 2017;51(9):3–7.
23. Lankas G.R., Wise L.D., Cartwright M.E. et al. Placental P-glycoprotein deficiency enhances susceptibility to chemically induced birth defects in mice. *Reprod Toxicol.* 1998;12:457–63.
24. Smit J.W., Huisman M.T., van Tellingen O. et al. Absence or pharmacological blocking of placental P-glycoprotein profoundly increases fetal drug exposure. *J Clin Invest.* 1999;104:1441–7.
25. Hitzl M., Schaeffeler E., Hoher B. et al. Variable expression of P-glycoprotein in the human placenta and its association with mutations of the multidrug resistance 1 gene (MDR1, ABCB1). *Pharmacogenetics.* 2004;14:309–18.
26. Tanabe M., Ieiri I., Nagata N. et al. Expression of P-glycoprotein in human placenta: relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (MDR)-1 gene. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;297(3):1137–43.
27. 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–e8.
28. Blik B.J.B., van Schaik R.H.N., van der Heiden I.P. et al. Maternal medication use, carriage of the ABCB1 3435C > T polymorphism and the risk of a child with cleft lip with or without cleft palate. *Am J Med Genet A.* 2009;149A(10):2088–92.
29. Li J., Wang Z., Chen Y.P. et al. Association of fetal but not maternal P-glycoprotein C3435T polymorphism with fetal growth and birth weight, a possible risk factor for cardiovascular diseases in later life. *Clin Lab.* 2012;58:1085–9.
30. Сокова Е.А., Кукес В.Г. Значение изучения полиморфизма гена ABCB1, кодирующего гликопротеин-Р, для оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения бета-адреноблокаторов у русских беременных с хронической артериальной гипертензией. *Биомедицина.* 2014;(2):119–27.
31. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности: Российские рекомендации, 2013. *Российский кардиологический журнал.* 2013;(4, приложение 1):1–40. Режим доступа: http://www.scario.ru/content/Guidelines/beremennie_rek_2013.pdf.
32. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 304 с.
33. Bachmakov I., Werner U., Endress B. et al. Characterization of beta-adrenoceptor antagonists as substrates and inhibitors of the drug transporter P-glycoprotein. *Fundam Clin Pharmacol.* 2006;20(3):273–82.
34. Atkinson D.E., Brice-Bennett S., D'Souza S.W. Antiepileptic medication during pregnancy: does fetal genotype affect outcome? *Pediatric Research.* 2007;62(2):120–7.
35. Meador K.J., Baker G.A., Finnell R.H. et al. In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations. *Neurology.* 2006;67:407–12.
36. Pennell P.B. Pregnancy in the woman with epilepsy: maternal and fetal outcomes. *Semin Neurol.* 2002;22:299–308.
37. Loscher W., Potschka H. Blood-brain barrier active efflux transporters: ATP-binding cassette gene family. *NeuroRx.* 2005;2(1):86–98.
38. Didziapetris R., Japertas P., Avdeef A., Petrauskas A. Classification analysis of P-glycoprotein substrate specificity. *J Drug Target.* 2003;11(7):391–406.
39. Rahangdale L., Guerry S., Bauer H.M. et al. An observational cohort study of Chlamydia trachomatis treatment in pregnancy. *Sex Transm Dis.* 2006;33:106–10.
40. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Sorensen H.Y., Olsen J. A population-based case-control teratologic study of oral erythromycin treatment during pregnancy. *Reprod Toxicol.* 1999;13:531–6.
41. Amsden G.W. Erythromycin, clarithromycin, and azithromycin: are the differences real? *Clin Ther.* 1996;18:56–72.
42. Biaxin (Clarithromycin). Product Information. RxList. *Internet Drug Index.* Available at: <http://www.rxlist.com/biaxin-drug.htm>.
43. Desmonts G., Couvreur J. Congenital toxoplasmosis: a prospective study of 378 pregnancies. *New Engl J Med.* 1974;50:1110–6.
44. Адамян Л.В., Афонина Л.Ю., Баранов И.И. и др. Применение антиретровирусных препаратов в комплексе мер, направленных на профилактику передачи ВИЧ от матери ребенку. Клинические рекомендации (протокол лечения). *Проблемы репродукции.* 2015;21(6S):215–45.
45. Huisman M.T., Smit J.W., Schinkel A.H. Significance of P-glycoprotein for the pharmacology and clinical use of HIV protease inhibitors. *AIDS.* 2000;14(3):237–42.
46. Weiss J., Weis N., Ketabi-Kiyanvash N. et al. Comparison of the induction of P-glycoprotein activity by nucleotide, nucleoside, and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Eur J Pharmacol.* 2008;579:104–9.
47. Camus M., Delomenie C., Didier N. et al. Increased expression of MDR1 mRNAs and P-glycoprotein in placentas from HIV-1 infected women. *Placenta.* 2005;27:699–706.
48. Newell M.L. Mechanisms and timing of mother-to-child transmission of HIV-1. *AIDS.* 1998;12:831–7.
49. Iqbal M., Audette M.C., Petropoulos S. et al. Placental drug transporters and their role in fetal protection. *Placenta.* 2012;33:137–42.

References:

1. Zhuravleva E.O., Velts N.Yu., Zatolochina K.E. et al. Analysis of spontaneous reports of adverse reactions that have developed with the use of drugs during pregnancy. [Analiz spontannyh soobshchenij o

nezhelatel'nyh reakciyah, razvivshis' pri primenenii lekarstvennyh sredstv vo vremya beremennosti]. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii.* 2017;5(2):61–9. (In Russ.).

2. Radzinsky V.E., Tochiev G.F. Polypragmasy in the treatment of pregnant women. [Polipragmaziya v lechenii beremennykh zhenshchin]. *Farmateka*. 2011;13:10–1. (In Russ.).
3. Adam M.P., Polifka J.E., Friedman J.M. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011;157(3):175–82. DOI: 10.1002/ajmg.c.30313.
4. Strizhenok E.A., Gudkov I.V., Strachunskiy L.S. The use of drugs in pregnancy: the results of a multicenter pharmacoepidemiological study. [Primenenie lekarstvennykh sredstv pri beremennosti: rezul'taty mnogocentrovogo farmakoepidemiologicheskogo issledovaniya]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2017;9(2):162–75. (In Russ.).
5. Sher S.A. Teratogenic effects of medicines on the future child's organism at the stage of intrauterine development. [Teratogennoe vozdeystvie lekarstvennykh sredstv na organizm budushchego rebenka na etape vnutritrobnogo razvitiya]. *Pediatriceskaya farmakologiya*. 2011;8(6):57–9. (In Russ.).
6. Stetsyuk O.U., Andreeva I.V. Emerging concepts in use of macrolides in pregnancy and lactation. [Primenenie makrolidov pri beremennosti i laktacii]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2010;12(1):41–53. (In Russ.).
7. Gatsanoga M.V., Chernykh I.V., Shchulkin A.V. et al. The method of assessment of drugs belonging to the substrates of P-glycoprotein on female rabbits. [Mozhno li ocenivat' prinadlezhnost' lekarstvennykh veshchestv k substratam glykoproteina-P na samkah krolikov porody shinchilla]. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2016;(3):5–10. (In Russ.).
8. Yakusheva E.N., Chernykh I.V., Shchulkin A.V., Popova N.M. P-glycoprotein: structure, physiological role and molecular mechanisms of modulation functional activity. [Glikoprotein-P: struktura, fiziologicheskaya rol' i molekulyarnye mekhanizmy modul'yacii funktsional'noy aktivnosti]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2014;45(4):89–98. (In Russ.).
9. Enders A.C., Blankenship T.N. Comparative placental structure. *Adv Drug Deliv Rev*. 1999;38(1):3–15.
10. Zhang H., Wu X., Wang H. et al. Effect of pregnancy on cytochrome P450 3a and P-glycoprotein expression and activity in the mouse: mechanisms, tissue specificity, and time course. *Mol Pharmacol*. 2008;74(3):714–23.
11. Kalabis G.M., Kostaki A., Andrews M.H. et al. Multidrug resistance phosphoglycoprotein (ABCB1) in the mouse placenta: fetal protection. *Biol Reprod*. 2005;73:591–7.
12. Ceckova-Novotna M., Pavek P., Staud F. P-glycoprotein in the placenta: expression, localization, regulation and function. *Reprod Toxicol*. 2006;22(3):400–10.
13. Chung F.S., Eyall S., Muzi M. et al. Positron emission tomography imaging of tissue P-glycoprotein activity during pregnancy in the non-human primate. *Br J Pharmacol*. 2010;159:394–404.
14. Gil S., Saura R., Forestier F., Farinotti R. P-glycoprotein expression of the human placenta during pregnancy. *Placenta*. 2005;26:268–70.
15. Mathias A.A., Hitti J., Unadkat J.D. P-glycoprotein and breast cancer resistance protein expression in human placentae of various gestational ages. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;289(4):R963–9.
16. Yang C.P., DePinho S.G., Greenberger L.M. et al. Progesterone interacts with P-glycoprotein in multidrug-resistant cells and in the endometrium of gravid uterus. *J Biol Chem*. 1989;264(2):782–8.
17. Huang Q.T., Shynlova O., Kibschull M. et al. P-glycoprotein expression and localization in the rat uterus throughout gestation and labor. *Reproduction*. 2016;152(3):195–204.
18. Arcaci R.J., Baas F., Raponi R. et al. Multidrug resistance gene expression is controlled by steroid hormones in the secretory epithelium of the uterus. *Mol Reprod Develop*. 1990;25:101–9.
19. Popova N.M., Shchulkin A.V., Chernykh I.V. et al. P-glycoprotein functional activity in "Soviet Chinchilla" rabbits during pregnancy. [Funktsional'naya aktivnost' glykoproteina-P u krolikov porody «Sovetskaya shinchilla» pri beremennosti]. *Rossiiskij mediko-biologicheskij vestnik im. akad. I.P. Pavlova*. 2018;26(4):466–73. (In Russ.).
20. Shchulkin A.V., Chernykh I.V., Yakusheva E.N. et al. Estradiol influence on functioning of ABCB1-protein in experiment. [Vliyaniye estradiola na funkcionirovaniye ABCB1-belka v eksperimente]. *Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki*. 2017;14(4):427–34. (In Russ.).
21. Shchulkin A.V., Chernykh I.V., Yakusheva E.N. et al. Progesterone influence on functional activity of glycoprotein-P in experiment. [Vliyaniye progesterona na funktsional'nuyu aktivnost' glykoproteina-P v eksperimente]. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal*. 2017;52(6):102–7. (In Russ.).
22. Shchulkin A.V., Yakusheva E.N., Chernykh I.V. et al. Testosterone influence on functional activity of glycoprotein-P. [Vliyaniye testosterona na funktsional'nuyu aktivnost' glykoproteina-P]. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal*. 2017;51(9):3–7. (In Russ.).
23. Lankas G.R., Wise L.D., Cartwright M.E. et al. Placental P-glycoprotein deficiency enhances susceptibility to chemically induced birth defects in mice. *Reprod Toxicol*. 1998;12:457–63.
24. Smit J.W., Huisman M.T., van Tellingen O. et al. Absence or pharmacological blocking of placental P-glycoprotein profoundly increases fetal drug exposure. *J Clin Invest*. 1999;104:1441–7.
25. Hitzl M., Schaeffeler E., Hoehner B. et al. Variable expression of P-glycoprotein in the human placenta and its association with mutations of the multidrug resistance 1 gene (MDR1, ABCB1). *Pharmacogenetics*. 2004;14:309–18.
26. Tanabe M., Ieiri I., Nagata N. et al. Expression of P-glycoprotein in human placenta: relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (MDR)-1 gene. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;297(3):1137–43.
27. 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–e8.
28. Blik B.J.B., van Schaik R.H.N., van der Heiden I.P. et al. Maternal medication use, carriership of the ABCB1 3435C > T polymorphism and the risk of a child with cleft lip with or without cleft palate. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(10):2088–92.
29. Li J., Wang Z., Chen Y.P. et al. Association of fetal but not maternal P-glycoprotein C3435T polymorphism with fetal growth and birth weight, a possible risk factor for cardiovascular diseases in later life. *Clin Lab*. 2012;58:1085–9.
30. Sokova E.A., Kukes V.G. The significance of ABCB1 gene C3435T polymorphism study for the evaluation of benefit/risk beta-blockers treatment in Russian pregnant women with chronic hypertension. [Znachenie izucheniya polimorfizma gena ABCB1, kodiruyushchego glykoprotein-R, dlya ocenki otnosheniya beta-adrenoblokatorov u russkikh beremennykh s hronicheskoy arterial'noy gipertenziej]. *Biomedicina*. 2014;(2):119–27. (In Russ.).
31. Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy: Russian recommendations, 2013. [Diagnostika i lechenie serdечно-sosudistyykh zabolevaniy pri beremennosti: Rossijskie rekomendacii, 2013]. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2013;(4, prilozhenie 1): 1–40. (In Russ.). Available at: http://www.scario.ru/content/Guidelines/beremennye_rek_2013.pdf.
32. Kukes V.G., Grachev S.V., Sychev D.A., Ramenskaya G.V. Metabolism of drugs. The scientific basis of personalized medicine: a guideline for physicians. *Moskva: GEOTAR-Media*, 2008. 304 p. (In Russ.).
33. Bachmakov I., Werner U., Endress B. et al. Characterization of beta-adrenoceptor antagonists as substrates and inhibitors of the drug transporter P-glycoprotein. *Fundam Clin Pharmacol*. 2006;20(3):273–82.
34. Atkinson D.E., Brice-Bennett S., D'Souza S.W. Antiepileptic medication during pregnancy: does fetal genotype affect outcome? *Pediatric Research*. 2007;62(2):120–7.
35. Meador K.J., Baker G.A., Finnell R.H. et al. In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations. *Neurology*. 2006;67:407–12.
36. Pennell P.B. Pregnancy in the woman with epilepsy: maternal and fetal outcomes. *Semin Neurol*. 2002;22:299–308.
37. Loscher W., Potschka H. Blood-brain barrier active efflux transporters: ATP-binding cassette gene family. *NeuroRx*. 2005;2(1):86–98.
38. Didziapetris R., Japertas P., Avdeef A., Petruskas A. Classification analysis of P-glycoprotein substrate specificity. *J Drug Target*. 2003;11(7):391–406.

39. Rahangdale L., Guerry S., Bauer H.M. et al. An observational cohort study of Chlamydia trachomatis treatment in pregnancy. *Sex Transm Dis.* 2006;33:106–10.
40. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Sorensen H.Y., Olsen J. A population-based case-control teratologic study of oral erythromycin treatment during pregnancy. *Reprod Toxicol.* 1999;13:531–6.
41. Amsden G.W. Erythromycin, clarithromycin, and azithromycin: are the differences real? *Clin Ther.* 1996;18:56–72.
42. Biaxin (Clarithromycin). Product Information. RxList. *Internet Drug Index.* Available at: <http://www.rxlist.com/biaxin-drug.htm>.
43. Desmonts G., Couvreur J. Congenital toxoplasmosis: a prospective study of 378 pregnancies. *New Engl J Med.* 1974;50:1110–6.
44. Adamyan L.V., Afonina L.Yu., Baranov I.I. et al. The use of antiretroviral drugs in a set of measures aimed at preventing mother-to-child transmission of HIV. Clinical recommendations (treatment protocol). [Применение антиретровирусных препаратов в комплексе мер, направленных на профилактику передачи ВИЧ от матери ребенку. Клинические рекомендации (протокол лечения)]. *Problemy reprodukcii.* 2015;21(6S):215–45. (In Russ.).
45. Huisman M.T., Smit J.W., Schinkel A.H. Significance of P-glycoprotein for the pharmacology and clinical use of HIV protease inhibitors. *AIDS.* 2000;14(3):237–42.
46. Weiss J., Weis N., Ketabi-Kiyanvash N. et al. Comparison of the induction of P-glycoprotein activity by nucleotide, nucleoside, and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Eur J Pharmacol.* 2008;579:104–9.
47. Camus M., Delomenie C., Didier N. et al. Increased expression of MDR1 mRNAs and P-glycoprotein in placentas from HIV-1 infected women. *Placenta.* 2005;27:699–706.
48. Newell M.L. Mechanisms and timing of mother-to-child transmission of HIV-1. *AIDS.* 1998;12:831–7.
49. Iqbal M., Audette M.C., Petropoulos S. et al. Placental drug transporters and their role in fetal protection. *Placenta.* 2012;33:137–42.

Сведения об авторах:

Попова Наталья Михайловна – к.м.н., старший преподаватель кафедры фармакологии с курсом фармации ФДПО, ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ. E-mail: p34-66@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5166-8372>.

Шулькин Алексей Владимирович – к.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсом фармации ФДПО, ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1688-0017>.

Черных Иван Владимирович – к.б.н., ассистент кафедры общей и фармацевтической химии ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5618-7607>.

Есенина Анна Сергеевна – студент ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3984-8979>.

Градинарь Мария Михайловна – студент «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2246-4127>.

Якушева Елена Николаевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии с курсом фармации ФДПО, ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6887-4888>.

About the authors:

Natalya M. Popova – PhD, Senior Lecturer, Department of Pharmacology with Course of Pharmacy, Faculty of Continuous Professional Education, RyazSMU n.a. Acad. I.P. Pavlov HM of RF. E-mail: p34-66@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5166-8372>.

Alexey V. Shchulkin – PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology with Course of Pharmacy, Faculty of Continuous Professional Education, RyazSMU n.a. Acad. I.P. Pavlov HM of RF. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1688-0017>.

Ivan V. Chernykh – PhD (Biology), Assistant, Department of General and Pharmaceutical Chemistry, RyazSMU n.a. Acad. I.P. Pavlov HM of RF. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5618-7607>.

Anna S. Esenina – Medical Student, RyazSMU n.a. Acad. I.P. Pavlov HM of RF. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3984-8979>.

Maria M. Gradinar – Medical Student, RyazSMU n.a. Acad. I.P. Pavlov HM of RF. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2246-4127>.

Elena N. Yakusheva – MD, PhD, Professor, Head of Department of Pharmacology with Course of Pharmacy, Faculty of Continuous Professional Education, RyazSMU n.a. Acad. I.P. Pavlov HM of RF. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6887-4888>.