

<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-07-04>

Врожденные пороки развития: роль гликопротеина Р

Т.В. Пикуза¹,
Р.А. Чилова¹, доктор медицинских наук, профессор,
Е.А. Сокова^{1,2}, кандидат медицинских наук,
Р.Е. Казаков², кандидат биологических наук,
К.О. Акопов³,

О.Р. Асцатурова¹, кандидат медицинских наук

¹Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

²Научный центр экспертизы средств медицинского применения,
Москва

³Городская клиническая больница им. С.С. Юдина
Департамента здравоохранения Москвы

E-mail: rchilova@gmail.com

ABC-транспортёры, в первую очередь гликопротеин Р, выполняют важную физиологическую и защитную роль в репродуктивных процессах. Показано, что гликопротеин Р осуществляет фетопротективную роль для развивающегося плода от лекарственных средств, являющихся его субстратами, и других ксенобиотиков. Представлены экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие об увеличении воздействия на плод потенциально вредных ксенобиотиков в случае генетически детерминированного снижения экспрессии и активности гликопротеина Р в плаценте. Представлены литературные данные о наличии ассоциации полиморфизма гена ABCB1, кодирующего гликопротеин Р, и риска врожденных пороков развития, в том числе на фоне приема лекарственных средств.

Ключевые слова: акушерство и гинекология, беременность, врожденные пороки развития, лекарственное средство, плод, плацента, транспортёры лекарственных средств, гликопротеин Р, полиморфизм.

Для цитирования: Пикуза Т.В., Чилова Р.А., Сокова Е.А. и др. Врожденные пороки развития: роль гликопротеина Р. *Врач.* 2020; 31 (7): 27–33. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-07-04>

Высокая частота эмбриональных и плодовых потерь, обусловленных врожденными пороками развития (ВПР), значимый вклад пороков развития в структуру причин младенческой смертности, заболеваемости и детской инвалидности, определяют их важное медицинское и социальное значение [1].

Согласно данным Европейской сети надзора за ВПР (EUROCAT), ежегодно в мире рождаются 1,7 млн новорожденных с ВПР. По данным ВОЗ, 303 000 новорожденных во всем мире ежегодно умирают в течение 4 нед после рождения из-за врожденных аномалий [2].

В Российской Федерации, по данным различных исследователей, вклад данной патологии в структуру младенческой смертности составляет до 35–40%, а частота рождения детей с ВПР – 4–6% [3].

Результаты многочисленных исследований демонстрируют гетерогенность причин ВПР (генетические, хромосомные, тератогенные и др.), хотя в значительной части случаев (65–70%) природа ВПР остается все еще неизвестной и является мультифакторной [4, 5].

Так, в недавно проведенном популяционном исследовании M.L. Feldkamp и соавт. проанализировал причины ВПР у 5504 новорожденных из штата Юта (США) за период 2000–2009 гг., и лишь в 20,2% случаев была выявлена определенная причина [4]. Не менее 2–3% всех врожденных пороков развития связано с приемом лекарственных средств (ЛС), несмотря на то, что ни одно ЛС не внедряется в клинику без экспериментальной оценки его тератогенности [6]. Вместе с тем пренатальное воздействие, например, противоэпилептических препаратов, значительно увеличивает риск больших врожденных пороков развития (БПР) плода с фонового уровня 1–2% у здоровых женщин до 4–9% – у женщин с эпилепсией, принимающих противоэпилептические препараты [7].

Частота ВПР в популяции становится более значительной по мере совершенствования биологических, биохимических, иммунологических, цитогенетических и других методов диагностики [8].

Эпидемиологические и экспериментальные исследования являются источником информации для распознавания потенциальных факторов риска ВПР, а также генерации гипотез для будущих исследований в изучении взаимодействия между факторами окружающей среды и пороками развития.

На сегодняшний день не существует единой системы мониторинга пороков во всем мире. Информация поступает из регистров, являющихся инструментами для идентификации генетических и тератогенных воздействий, а также для планирования превентивных мер и создания рекомендаций [9].

При одних и тех же воздействиях тератогена на беременных женщин ВПР плода отмечаются не во всех случаях, поскольку тератогенная дифференциация основывается на генетической чувствительности и может быть результатом полигенного или моногенного наследования. Установлено, что чувствительность к тератогену зависит от генотипа матери и плода, а также взаимодействий между генотипом и факторами окружающей среды (например, вирусные инфекции, профессиональные вредности и др.) [10].

В то же время известно, что вещество не может быть классифицировано как «тератоген» или «не тератоген» без необходимой информации по дозе, пути его введения, продолжительности, гестационному сроку воздействия [6].

Классическим примером является эпилепсия, при которой частота возникновения пороков развития плода носит дозозависимый характер и зависит от конкретного ЛС [7]. Результаты мультицентрового исследо-

вания, проведенного в Англии и США, показали, что частота гибели плода варьирует у женщин, получавших карбамазепин, фенитоин и вальпроовую кислоту, соответственно в 3,6, 3,6 и 2,9% случаев [11].

По данным EURAP – регистра беременностей при эпилепсии – частота БПР составляет 24,2% при режиме дозирования вальпроовой кислоты ≥ 1500 мг/день, а при ежедневной дозе 700 мг/день – всего 5,6%.

На сегодняшний день система мониторинга безопасности ЛС основана на методе спонтанных сообщений. Однако для выявления нежелательных реакций (НР) типа D отсроченные эффекты, к которым относится тератогенность, использование спонтанных сообщений представляет определенные трудности. Поэтому оценка безопасности применения ЛС при беременности возможна лишь с использованием всего арсенала методов фармаконадзора, включая исследования «случай–контроль», проспективного неинтервенционного наблюдения, регистров (например, регистры пороков развития), пострегистрационных исследований (наблюдательные и ретроспективные), активного мониторинга и др.

В настоящее время в России не установлен системный подход к пострегистрационной оценке рисков и безопасности применения ЛС при беременности.

В руководстве Европейского агентства лекарственных средств (*European Medicines Agency – EMA*) по изучению воздействия ЛС во время беременности в пострегистрационном периоде (*Guideline on the exposure to medical products during pregnancy: need for post-authorisation data*) подробно представлены рекомендации по надлежащей практике фармаконадзора при беременности [12].

Наряду с клиническими исследованиями, в Руководстве обсуждаются исследования, представляющие специальный интерес. Это исследования по изучению безопасности фармакотерапии у плода, фармакокинетические и фармакогенетические исследования у беременных женщин, развитие концепции персонализированной медицины [12].

Следует отметить, что в настоящее время исследования в области фармакогенетики приобретают большое значение при изучении факторов риска НР и в России, в том числе у беременных женщин [13].

Тератогенный эффект ЛС, наибольший риск которого приходится на 3–6 нед гестационного периода, зависит от степени воздействия препарата на плод, которая в определенной степени регулируется транспортерами ЛС в триаде мать–плацента–плод. Поступающие в организм матери ЛС выводятся различными транспортными системами в неизменном виде или вовлекаются в метаболические реакции, облегчающие их дальнейшую элиминацию. Выведение ЛС из материнско-плацентарно-плодного компартмента осуществляют белки, выполняющие транспортную функцию, вовлеченные в фармакокинетический про-

цесс, от которого зависит уровень препаратов в крови матери, и, следовательно, степень воздействия ЛС на плод [14, 15].

К настоящему времени накопилось достаточно фактов, свидетельствующих о возможном взаимоотношении между протективной функцией плаценты, которая обеспечивается АВС-транспортерами, и чувствительностью к порокам развития у некоторых плодов, матери которых получали противоэпилептические и другие ЛС во время беременности [15].

С другой стороны, в последнее время появились литературные данные, позволяющие утверждать, что АВС-транспортеры, в первую очередь гликопротеин Р, играют важную физиологическую и защитную роль в репродуктивных процессах.

УЧАСТИЕ ГЛИКОПРОТЕИНА Р В РЕПРОДУКТИВНЫХ ПРОЦЕССАХ

На сегодняшний день открыто более 400 мембранных транспортных белков ЛС, которые сгруппированы в два основных суперсемейства – транспортеры растворенных веществ (*Solute carriers – SLC*) и АТФ-связывающие белки (АВС-транспортеры, от англ. *ATP binding cassette*). Важнейшим и наиболее изученным представителем суперсемейства АВС-транспортеров является гликопротеин Р. Большинство АВС-транспортеров вовлечены в эффлюксную транспортную активность специфических субстратов через биологические барьеры.

АВС-транспортеры, в том числе гликопротеин Р, были идентифицированы в мужских и женских гонадах ряда видов животных и человека, где они осуществляют защитную функцию [16, 17].

Существуют немногочисленные экспериментальные данные о том, что снижение активности гликопротеина Р и других транспортеров в зернистых клетках яичников под влиянием различных факторов может вызвать нарушение фолликулогенеза и стероидогенеза [16].

В недавно опубликованном экспериментальном исследовании [17] показано, что транскрипция гена *ABCB1*, кодирующего гликопротеин Р, у млекопитающих регулируется прогестероном. Поэтому, по мнению Л.М. Врайбуу и соавт., существует потенциальная возможность увеличения экспрессии *ABCB1* при помощи гормонов яичников во время токсического воздействия различных веществ [18].

На сегодняшний день миометрий остается относительно неисследованным органом в контексте экспрессии и функции АВС-транспортеров. Однако учитывая ключевую роль АВС-транспортеров в транспорте субстратов (стероидов, цитокинов, хемокинов и др.), которые важны для поддержания спокойного состояния матки и стимулировании ее сократительной способности, дальнейшие исследования в этом направлении имеют решающее значение.

Так, в экспериментальной работе G. Helguera и соавт. продемонстрировано снижение экспрессии мРНК *Abcb1* в миометрии крыс после начала родов более чем в 100 раз по сравнению с поздними сроками беременности. По мнению авторов, это предполагает участие гликопротеина Р в поддержании спокойного состояния матки, а снижение его активности – наоборот, в стимуляции сократимости миометрия [19].

Экспрессия гликопротеина Р обнаружена в эндометрии, причем она повышена в поздней пролиферативной фазе и очень чувствительна к гормональным изменениям менструального цикла, что может свидетельствовать об участии гликопротеина Р в регуляции и биораспределении ключевых субстратов, вовлеченных в процесс имплантации и материнского распознавания беременности [20].

В немногочисленных экспериментальных исследованиях показано, что провоспалительный цитокин – интерлейкин-6 (ИЛ6), субстрат гликопротеина Р, экспрессируется в бластоцистах и участвует в дифференцировке и инвазии трофобласта в стенку эндометрия [20, 21].

На сегодняшний день существуют экспериментальные данные, которые демонстрируют важную роль ABC-транспортеров в раннем развитии, дифференцировке клеток эмбрионов и защите от токсинов окружающей среды [22].

Так, у мышей описана значительная экспрессия мРНК *Abcb1a/b* в 2-клеточной зиготе и эмбрионах на 7–9-й день посткоитального периода. Активность гликопротеина Р выявлена во внутреннем слое клеточной массы бластоцист и во всех эмбриональных клетках. Эти данные свидетельствуют о том, что эффлюксная активность гликопротеина Р для отдельных субстратов может быть вовлечена в последовательность процессов, приводящих к морфогенетическому развитию эмбриона [23].

Наиболее важными макроанатомическими структурами, обеспечивающими связь между матерью и плодом, являются плацента, децидуальная оболочка и плодные оболочки. Адаптации фенотипа и транспортной системы плаценты во время беременности имеют решающее значение для нормального развития плода [24].

В физиологических и патологических условиях плацентарный обмен веществ рассматривают в качестве активной функции плацентарной мембраны, которая осуществляет избирательный контроль над прохождением через нее ксенобиотиков [22].

Установлено, что транспортный белок гликопротеин Р, кодируемый геном *ABCB1*, экспрессирован на материнской и плодной стороне плацентарной мембраны синцитиотрофобласта, где он осуществляет активное выведение ксенобиотиков, в том числе липофильных ЛС из плодного компартмента в систему кровообращения матери, осуществляя фетопротективную роль [22, 25, 26].

ABC-транспортеры в плаценте регулируют кумуляцию плодом большого количества физиологических субстратов, химических веществ, ЛС, которые могут присутствовать в крови матери.

Экзогенные субстраты – это различные химические вещества (бисфенол А, ивермектин, пестициды и др.), ксенобиотики (антиретровирусные, антидепрессанты, антибиотики и многие другие ЛС) [22].

Эндогенные субстраты гликопротеина Р включают 17-гидроксипрогестерон, альдостерон, противовоспалительный цитокины (ИЛ4, ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ6, интерферон- γ , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, фактор некроза опухоли- α), хемокины (CCL2), эндогенный кортизол, синтетические глюкокортикоиды, эстрадиол-17 β -глюкуранид, эстриол, эстрон, флавоноиды, фактор активации тромбоцитов, прегненолон, сфингомиелин [27].

Важная роль отводится гликопротеину Р в активном транспорте эндогенных веществ, в том числе глюкокортикостероидов (ГКС).

Результаты исследования последних лет свидетельствуют, что гликопротеин Р, наряду с плацентарной 11 β -гидроксистероидной дегидрогеназой 2-го типа (катализирует превращение кортизола в биологически неактивный кортизон), является «новым» участником плацентарного ГКС-барьера. По данным ряда авторов, гликопротеин Р регулирует, ограничивает воздействие чрезмерно высоких уровней материнских ГКС на плод, уменьшая таким образом связанную с этим задержку его развития [28].

Активность плацентарного гликопротеина Р у людей *in vivo* определяется путем измерения концентраций его субстратов у плода (пуповины) и в плазме крови матери.

Одной из пионерских работ, посвященных определению степени трансплацентарного транспорта, было исследование С. Marzolini и соавт. во время кесарева сечения у женщин, получавших субстраты гликопротеина Р – ингибиторы протеазы ВИЧ [29]. Уровень концентрации определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Оказалось, что коэффициенты концентрации препаратов нелфинавира, ритонавира, саквинавира и лопинавира из пуповины и в материнской плазме были очень малы (<0,3). Авторы полагают, что эти результаты подтверждают точку зрения об эффлюксной активности плацентарного гликопротеина Р. Поэтому при проведении антиретровирусной терапии у беременной женщины для профилактики ВИЧ-инфицирования плода крайне важно учитывать, что ингибиторы протеаз ВИЧ (например, саквинавир), являясь субстратом гликопротеина Р, не проникают через плаценту и, таким образом, не обеспечивают защиту новорожденного.

Приведенные примеры иллюстрируют положение о фетопротективной роли гликопротеина Р.

В ряде работ продемонстрировано, что в условиях нормально протекающей беременности максимально высокий уровень гликопротеина Р и мРНК плаценты *ABCB1* отмечается в I триместре с постепенным снижением к концу гестационного периода [30]. Эта динамика экспрессии предполагает, что гликопротеин Р играет важную роль в защите плода от воздействия потенциально вредных факторов, особенно в I триместре, когда развивающийся плод наиболее уязвим к тератогенному воздействию.

В недавно опубликованном исследовании G.E. Impregio и соавт. продемонстрировано, что параллельно со снижением экспрессии гликопротеина Р в плаценте происходит значительное его увеличение в развивающемся гематоэнцефалическом барьере плода, что подтверждает его фетопротективную роль [30]. Установлено, что экспрессия гликопротеина Р связана с размером плода и плаценты, она снижена у недоношенных новорожденных малого гестационного возраста.

Таким образом, ABC-транспортёры контролируют клеточный метаболизм, осуществляют регуляцию местного и системного иммунологического ответа, распределение большого количества эндогенных и экзогенных субстратов в материнско-плодном интерфейсе.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА *ABCB1*, КОДИРУЮЩЕГО ГЛИКОПРОТЕИН Р

Полиморфизм гена *ABCB1*, кодирующего гликопротеин Р, связан с аминокислотными заменами. Такие замены могут приводить к изменению субстратной специфичности, сродства транспортера к конкретным субстратам, а также к снижению активности транспортера и изменению уровня экспрессии гена [31].

Как показали исследования последних лет, наибольшее клиническое значение имеет полиморфный маркер *C3435T*, представляющий собой замену в нуклеотидной последовательности в положение 3435 цитидинового нуклеотида на тимидиновый.

Немногочисленные исследования посвящены изучению влияния полиморфного маркера *C3435T* на экспрессию гена *ABCB1* в тканях плаценты, однако результаты достаточно противоречивы [32]. Так, в исследовании M. Hitzl и соавт. обнаружено значительное снижение экспрессии гликопротеина Р в плаценте у матерей и плодов с генотипами *3435TT* и *3435CT* по полиморфному маркеру *C3435T* гена *ABCB1* по сравнению с генотипом гомозиготным по аллелю *3435C* [32]. Более того, в плаценте матерей-носителей аллелей *2677T* и *3435T* гена *ABCB1*, наблюдалось снижение гликопротеина Р в 2,3 раза [32].

Таким образом, полиморфный маркер *C3435T* гена *ABCB1* может приводить к изменению его экспрессии или функции, что может сказываться на выведении ЛС-субстратов гликопротеина Р в различных органах, в том числе в плаценте.

По мнению большинства исследователей, до настоящего времени неясно, до какой степени полиморфизм гена *ABCB1* влияет на экспрессию и активность гликопротеина Р и имеет ли это клиническое значение. Однако в литературе имеются немногочисленные экспериментальные и клинические исследования, свидетельствующие об увеличении воздействия на плод потенциально вредных ксенобиотиков в случае генетически детерминированного снижения экспрессии и активности гликопротеина Р в плацентарном трофобласте [33]. Более того, результаты этих исследований демонстрируют ассоциации носительства полиморфизмов гена *ABCB1* и тератогенного риска для плода, в том числе на фоне приема беременными женщинами ЛС [15]. Сегодня существуют немногочисленные данные об участии гликопротеина Р в плацентарном транспорте фолиевой кислоты, положительный эффект которой в отношении профилактики ВПР подтверждается многочисленными клиническими исследованиями. Так, экспериментальные данные показали, что функция гликопротеина Р в эндотелиоцитах гематоэнцефалического барьера в значительной степени зависит от дефицита фолатов [34].

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА *ABCB1* И РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ, ИНДУЦИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

В 1998 г. G.R. Lankas и соавт. впервые в эксперименте показали токсикопротективную роль гликопротеина Р для плода на линии CF-1 нокаутных мышей (-/-) по гену *mdr1a*, у которых введение пестицида авермектина сопровождалось появлением расщелины нёба у плодов в 100% случаев. У плодов гетерозиготных (*mdr1a+/-*) мышей порок развития выявлялся только в 30% случаев, а у плодов гомозиготных (*mdr1a+/+*) мышей расщелины нёба не отмечалось. Выявление расщелины нёба в большем проценте случаев коррелировало с уровнем концентрации авермектина в тканях плодов. Более того, было обнаружено, что степень химического воздействия обратно пропорциональна степени экспрессии гликопротеина Р и определяется генотипом плода [35].

В дальнейшем J.W. Smit и соавт. продемонстрировали, что плацентарный гликопротеин Р может ограничивать поступление его субстратов или потенциально токсических веществ в плод. Токсикопротективную роль гликопротеина Р оценили у нокаутных мышей по гену *mdr1a* для дигоксина, саквинавира и паклитаксела, классических субстратов этого транспортера. Обнаружено, что у носителей определенных аллелей концентрация этих препаратов в крови плода была соответственно в 2,4, 7 и 16 раз выше, чем у носителей генотипа «дикого типа». В этом же исследовании было показано, что функция плацентарного гликопротеина Р может быть полностью заблокирована ингибиторами PSC833 (аналог циклоспорина А) и GG120918, в результате чего

значительно возрастает плацентарный перенос ЛС, являющихся субстратами гликопротеина Р [36].

На сегодняшний день клинические исследования взаимосвязи полиморфизма гена гликопротеина Р с риском возникновения ВПР, индуцированных ЛС, немногочисленны [37, 38].

В. J. Blik и соавт. показали, что у матерей-носительниц генотипа *3435TT* из Германии, применявших ЛС в прекоцепционном периоде, выше риск рождения детей с расщелиной губы или нёба в 6,2 раза. Причем этот риск в 19,2 раза выше у матерей, которым не проводилась предгравидарная профилактика фолиевой кислотой [39].

В дальнейшем исследование М. Martinelli и соавт. не подтвердило наличия ассоциации носительства полиморфизма *ABCB1* и риска рождения детей с расщелиной губы или нёба [40].

S. A. Obermann-Borst и соавт. в исследовании случай–контроль исследовали роль генетических факторов и образа жизни в патогенезе ВПР сердечно-сосудистой системы в Нидерландах. Результаты исследования продемонстрировали увеличение риска рождения детей с ВПР сердца в 3 раза у матерей с генотипом *3435CT/TT*, которые применяли в периконцепционном периоде ЛС без фолиевой кислоты (отношение шансов – ОШ – 2,8; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,2–6,4), причем прием фолиевой кислоты достоверно снижал этот риск (ОШ – 1,7; 95% ДИ – 0,8–3,7).

В группе матерей, которые не применяли ЛС, продемонстрировано снижение риска ВПР сердца у детей (ОШ – 1,7; 95% ДИ – 1,1–2,7). Авторы исследования также показали, что и генотипы *3435CT/TT* плода увеличивают риск возникновения врожденных пороков сердечно-сосудистой системы [33].

Результаты исследований В. J. Blik и соавт. и S. A. Obermann-Borst и соавт. согласуются с заключением М. Hitzl и соавт. о том, что риск тератогенности для плода возрастает при снижении экспрессии гликопротеина Р в плаценте у матерей с генотипом *3435TT* [32, 33, 39].

Результаты противоположного характера были получены в исследовании С. Wang и соавт., которые выявили достоверное увеличение в 3,5 раза риска рождения детей с дефектом межжелудочковой перегородки в популяции китайских детей с генотипами *3435CC* или *3435CT*, матери которых подверглись периконцепционному воздействию фталатов и алкилфенолов, по сравнению с детьми с генотипом *3435TT*. При этом авторы подчеркивают наличие снижения экспрессии *ABCB1* у детей-носителей генотипов *3435CC* и *3435CT* по сравнению с генотипом *3435TT* [41].

В это же время А. Omoimi и соавт. провели исследование типа случай–контроль на популяции Тайваня и Сингапура с целью изучения ассоциации носительства 9 полиморфизмов генов *ABCB1*, *ABCC1*, *ABCC2*, *ABCG2* и риска рождения детей с расщелиной губы. Результаты исследования свидетельствовали о том, что поли-

морфизм гена *ABCB1* плода достоверно ассоциирован с риском возникновения челюстно-лицевых аномалий, преимущественно за счет субоптимального выведения ксенобиотиков из плодно-материнского интерфейса. Авторы пришли к выводу, что для установления этого риска необходимо обязательно проводить фармакогенетическое тестирование плода [42].

В 2017 г. А. N. A. Daud и соавт. предприняли попытку изучить роль фармакогенетики в модуляции риска врожденных аномалий сердца у плода после пренатального применения ингибиторов обратного захвата серотонина в I триместре беременности [15]. В фармакогенетическое пилотное исследование они включили 33 случая мать–ребенок и 2 случая – только матери (умерших детей). Были определены полиморфизмы 10 генов, которые могли быть ассоциированы с внутриутробным воздействием ингибиторов обратного захвата серотонина – *CYP1A2*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *ABCB1*, *SLC6A4*, *HTR1A*, *HTR1B*, *HTR2A* и *HTR3B*. В результате не обнаружено ассоциаций ни с одним из 7 исследованных полиморфизмов гена *ABCB1* (rs1045642, rs1128503, rs1882478, rs2032582, rs2235040, rs4148739 и rs9282564) у матерей и их детей с риском врожденных аномалий сердца после пренатального применения ингибиторов обратного захвата серотонина в I триместре беременности. Авторы полагают, что отсутствие положительных результатов можно объяснить небольшой мощностью исследования, в котором фармакогенетические риски не были скорректированы с учетом других факторов риска (ожирение матери, употребление алкоголя, наркотиков и т.д.) [15].

Таким образом, приведенные в настоящем обзоре литературные данные позволяют утверждать, что ABC-транспортёры, в первую очередь – гликопротеин Р, играют важную физиологическую и защитную роль во время гаметогенеза, эмбриогенеза и развития эмбриона/плода. ABC-транспортёры участвуют в модуляции стероидогенеза в яичниках, циклических изменениях матки, имплантации, транспорте питательных веществ, иммунологических реакциях и выступают в роли «привратников» против потенциально вредных веществ, в том числе ЛС.

В литературе имеются немногочисленные экспериментальные и клинические исследования, свидетельствующие об увеличении воздействия на плод потенциально вредных ксенобиотиков в случае генетически детерминированного снижения экспрессии и активности гликопротеина Р в плацентарном трофобласте. Более того, результаты этих исследований демонстрируют ассоциации носительства полиморфизмов гена *ABCB1* и тератогенного риска для плода, в том числе на фоне приема беременными женщинами ЛС, являющихся субстратами изучаемого транспортёра.

Однако результаты несут достаточно противоречивый характер, что можно частично объяснить этногенетическими различиями в частотах клинически

значимых аллельных вариантов изучаемых генов, недостаточной мощностью исследований. Поэтому необходимо продолжать работу в этом направлении, принимая во внимание генотип как матери, так и плода по изучаемым полиморфизмам гена *ABCB1*.

* * *

Конфликт интересов.

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

Финансирование.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/Reference

- Oza S., Lawn J.E., Hogan D.R. et al. Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000–2013. *Bull World Health Organ.* 2015; 93 (1): 19–28. DOI: 10.2471/BLT.14.139790
- United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME). Levels & Trends in Child Mortality. New York: UNICEF, 2017.
- Демикова Н.С., Лапина А.С. Врожденные пороки развития в регионах Российской Федерации (итоги мониторинга за 2000–2010 гг.). *Рос вестн перинатол и педиатр.* 2012; 57 (2): 91–8 [Demikova N.S., Lapina A.S. Congenital malformations in the regions of the Russian Federation (results of monitoring for 2000–2010). *Ros vestn perinatol i pediatri (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2012; 57 (2): 91–8 (in Russ.)].
- Feldkamp M.L., Carey J.C., Byrne J.L.B. et al. Etiology and clinical presentation of birth defects: population based study. *BMJ.* 2017; 357. DOI: 10.1136/bmj.j2249
- Holmes L.B., Westgate M.-N., Toufaily M.H. Malformations attributed to the process of vascular disruption. *Birth Defects Res.* 2018; 110: 98–107. DOI: 10.1002/bdr2.1160
- Toufaily MH, Westgate Marie-Noel, Lin AE, et al. Research Article Causes of Congenital Malformations. *Birth Defects Research.* 2018; 110: 87–91. DOI: 10.1002/bdr2.1105
- Tomson T., Battino D., Bonizzoni E. et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol.* 2018; 17: 530–8. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30107-8
- Klausner R., Shapiro E.D., Elder R.W. Evaluation of a Screening Program to Detect Critical Congenital Heart Defects in Newborns. *Hosp Pediatr.* 2017; 7(4): 214–218. DOI: 10.1542/hpeds.2016-0176
- EUROCAT – European Surveillance of Congenital Anomalies. Publication of the EUROCAT statistical monitoring report and updated prevalence tables. Available from: <http://www.eurocat-network.eu/> (last accessed: 21 September 2016).
- Zhu H., Kartiko S., Finnell R.H. Importance of gene - environment interactions in the etiology of selected birth defects. *Clin Genet.* 2009; 75 (5): 409–23. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2009.01174.x
- Atkinson D., Brice-Bennet S., D'souza S.W. Antiepileptic Medication During Pregnancy: Does Fetal Genotype Affect Outcome? *Pediatric research.* 2007; 62 (2): 120–7. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3180a02e50
- Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy: need for post authorisation. EMEA/CHMP/313666/2005, London, 14 November, 2005.
- Персонализируемая медицина: клинико-фармакологические аспекты. Под ред. В.Г. Кукеса. М.: Издательство АГО Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов, 2014; 260 с. [Personalizirovannaya meditsina: kliniko-farmakologicheskie aspekty. Pod red. V.G. Kukesa. M.: Izdatel'stvo AGO Mezhdunarodnaya assotsiatsiya klinicheskikh farmakologov i farmatsevtov, 2014; 260 s. (in Russ.)].
- Кукес В.Г., Сокова Е.А., Игнатъев И.В. и др. Гликопротеин P и здоровье плода. *Проблемы репродукции.* 2010; 5: 78–84 [Kukes V.G., Sokova E.A., Ignat'ev I.V. et al. Glycoprotein P and fetal condition. *Problemy reproduktiv.* 2010; 5: 78–84 (in Russ.)].
- Daud A.N.A., Bergman J.E.H., Kerstjens-Frederikse W.S. et al. Prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors and congenital heart anomalies: an exploratory pharmacogenetics study. *Pharmacogenomics.* 2017; 18 (10): 987–1001. DOI: 10.2217/pgs-2017-0036
- Bloise E., Ortiga-Carvalho T.M., Reis F.M. et al. ATP-binding cassette transporters in reproduction: a new frontier. *Hum Reprod Update.* 2016; 22: 164–81. DOI: 10.1093/humupd/dmv049
- Brayboy L.M., Oulhen N., Long S. et al. Multidrug resistance transporter-1 and breast cancer resistance protein protect against ovarian toxicity, and are essential in ovarian physiology. *Reprod Toxicol.* 2017; 69: 121–31. DOI: 10.1016/j.reprotox.2017.02.002
- Brayboy L.M., Knapik L.O., Long S. et al. Ovarian hormones modulate multidrug resistance transporters in the ovary. *Contraception and Reproductive Medicine.* 2018; 3: 26. DOI: 10.1186/s40834-018-0076-7
- Helguera G., Eghbali M., Sforza D. et al. Changes in global gene expression in rat myometrium in transition from late pregnancy to parturition. *Physiol Genomics.* 2009; 36: 89–97. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00290.2007
- Bloise E., Feuer S.K., Rinaudo P.F. Comparative intrauterine development and placental function of ART concepti: implications for human reproductive medicine and animal breeding. *Hum Reprod Update.* 2014; 20: 822–39. DOI: 10.1093/humupd/dmu032
- Bleier B.S., Nocera A.L., Iqbal H. et al. P-glycoprotein functions as an immunomodulator in healthy human primary nasal epithelial cells. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013; 3 (6): 433–8. DOI: 10.1002/alar.21166
- Iqbal M, Audette MC, Petropoulos S, et al. Placental drug transporters and their role in fetal protection. *Placenta.* 2012; 33: 137–42. DOI: 10.1016/j.placenta.2012.01.008
- Sawicki W.T., Kujawa M., Jankowska-Steifer E. et al. Temporal/spatial expression and efflux activity of ABC transporter, P-glycoprotein/Abcb1 isoforms and Bcrp/Abcg2 during early murine development. *Gene Expr Patterns.* 2006; 6: 738–46. DOI: 10.1016/j.modgep.2005.12.003
- Joshi A.A., Vaidya S.S., St-Pierre M.V. et al. Placental ABC Transporters: Biological Impact and Pharmaceutical Significance. *Pharm Res.* 2016; 33 (12): 2847–78. DOI: 10.1007/s11095-016-2028-8
- Koren Gideon, Ornoy Asher. The role of the placenta in drug transport and fetal drug exposure. *Expert Review of Clinical Pharmacology.* 2018; 11 (4): 373–85. DOI: 10.1080/17512433.2018
- Han L.W., Gao C., Mao Q. An update on expression and function of P-gp/ABCB1 and BCRP/ABCG2 in the placenta and fetus. *Exp Opin Drug Metabol Toxicol.* 2018; 14 (8): 817–29. DOI: 10.1080/17425255.2018.1499726
- Sharom F.J. Complex interplay between the P-glycoprotein multidrug efflux pump and the membrane: its role in modulating protein function. *Front Oncol.* 2014; 4: 41. DOI: 10.3389/fonc.2014.00041
- Lye P., Bloise E., Nadeem L, et al. Glucocorticoids modulate multidrug resistance transporters in the first trimester human placenta. *Cell Mol Med.* 2018; 22 (7): 3652–60. DOI: 10.1111/jcmm.13646
- Marzolini C., Rudin C., Decosterd L.A. et al. Transplacental passage of protease inhibitors at delivery. *Aids.* 2002; 16 (6): 889–93. DOI: 10.1097/00002030-200204120-00008
- Imperio G.E., Javam M., Lye P. et al. Gestational age-dependent gene expression profiling of ATP-binding cassette transporters in the healthy human placenta. *J Cell Mol Med.* 2019; 23: 610–8. DOI: 10.1111/jcmm.13966
- Bruhn O., Cascorbi I. Polymorphisms of the drug transporters ABCB1, ABCG2, ABCG2 and ABCG3 and their impact on drug bioavailability and clinical relevance. *Exp Opin Drug Metab Toxicol.* 2014; 10 (10): 1337–54. DOI: 10.1517/17425255.2014.952630
- Hitzl M., Schaeffeler E., Hoche 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. DOI: 10.1097/00008571-200405000-00006
- 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.e1–8. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.10.911
- Frigerio B., Bizzoni C., Jansen G. et al. Folate receptors and transporters: biological role and diagnostic/therapeutic targets in cancer and other diseases. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019; 38 (1): 125. DOI: 10.1186/s13046-019-1123-1
- 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 (4): 457–63. DOI: 10.1016/S0890-6238(98)00027-6

36. 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 (10): 1441–7. DOI: 10.1172/JCI7963

37. Staud F., Cerveny L., Ceckova M. Pharmacotherapy in pregnancy: effect of ABC and SLC transporters on drug transport across the placenta and fetal drug exposure. *J Drug Target.* 2012; 20: 736–63. DOI: 10.3109/1061186X.2012.716847

38. Daud A.N.A., Bergman J.E.H., Bakker M.K. et al. Pharmacogenetics of drug-induced birth defects: The role of polymorphisms of placental transporter proteins. *Pharmacogenomics.* 2014; 15 (7): 1029–41. DOI: 10.2217/pgs.14.62

39. Bliiek B.J., 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. DOI: 10.1002/ajmg.a.33036

40. Martinelli M., Carinci F., Morselli P.G. et al. Study of ABCB1 multidrug resistance protein in a common orofacial malformation. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011; 24: 1–5. DOI: 10.1177/03946320110240S201

41. Wang C., Zhou K., Xie L. et al. Maternal Medication Use, Fetal 3435 C>T Polymorphism of the ABCB1 Gene, and Risk of Isolated Septal Defects in a Han Chinese Population. *Pediatr Cardiol.* 2014; 35 (7): 1132–41. DOI: 10.1371/journal.pone.0068807

42. Omoumi A., Wang Z., Yeow V. et al. Fetal polymorphisms at the ABCB1-transporter gene locus are associated with susceptibility to non-syndromic oral cleft malformations. *Eur J Hum Genet.* 2013; 21(12): 1436–41. DOI: 10.1038/ejhg.2013.25

BIRTH DEFECTS: THE ROLE OF P-GLYCOPROTEIN

T. Pikuza¹; Professor **R. Chilova¹**, MD; **E. Sokova^{1,2}**, Candidate of Medical Sciences; **R. Kazakov¹**, Candidate of Biological Sciences; **K. Akopov³**;

O. Astsaturova¹, Candidate of Medical Sciences

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

²Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow

³State Clinical Hospital named. S.S. Yudina, Moscow

ABC transporters and mainly P-glycoprotein play critical physiological and protective roles in during reproductive processes. The P-glycoprotein, encoded by the ABCB1 gene, is suggested to protect the developing embryo from drugs which are substrates of P-glycoprotein and other xenobiotic exposures. It is increasingly recognized that the activity of these transporters is affected by genetic polymorphisms. The article looks into the recent studies exploring the association between P-glycoprotein polymorphisms and the risk of fetal birth defects associated with medication use during pregnancy.

Key words: obstetrics and gynecology, pregnancy, birth defects, drugs, fetus, placenta, drug transporters, P-glycoprotein, polymorphism

For citation: Pikuza T., Chilova R., Sokova E. et al. Birth defects: the role of P-glycoprotein. *Vrach.* 2020; 31 (7): 27–33. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-07-04>

Об авторах/About the authors: Pikuza T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-839-1627>; Chilova R.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6331-3109>; Sokova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6389-2099>; Kazakov R.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0802-4229>; Akopov K.O. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-481X>; Astsaturova O.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7115-8177>

<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-07-05>

Гематологические показатели как предикторы исхода новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов различных возрастных групп

С.А. Рукавишников^{1,2},

Т.А. Ахмедов^{1,2},

А.С. Пушкин^{1,2},

У.Р. Сагинбаев^{1,2}

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова

²Городская многопрофильная больница №2, Санкт-Петербург

E-mail: starosta-mpf@mail.ru

В марте 2020 года Всемирной организацией здравоохранения была объявлена пандемия новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Заболевание характеризуется высокой контагиозностью и определенным уровнем смертности. Смертельный исход, как правило, связан с факторами риска, такими как возраст пациента, его конституциональные особенности, наличие сопутствующей патологии и др. Целью настоящего исследования явилось выявление отличительных особенностей гематологических индексов у пациентов с COVID-19, разделенных на две группы в зависимости от исхода патологии (выздоровление/смерть). Обнаружены статистически значимые различия по отдельным эритроцитарным, лейкоцитарным и тромбоцитарным индексам. Выявленные особенности не противоречат известным фактам и дополняют сведения о патогенезе новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: инфекционные заболевания, новая коронавирусная инфекция COVID-19, исход заболевания, клетки крови.

Для цитирования: Рукавишников С.А., Ахмедов Т.А., Пушкин А.С. и др. Гематологические показатели как предикторы исхода новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов различных возрастных групп. *Врач.* 2020; 31 (7): 33–36. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-07-05>

Пневмония является заболеванием, которое характеризуется совокупностью патологических процессов, формирующихся в дистальных отделах легочной ткани и сопровождается инфекционным, экссудативным и межочечным воспалением, вызванным биологическими агентами различной этиологии [3]. Альтернативным определением пневмонии является инфекционное заболевание нижних отделов респираторного тракта, подтвержденное рентгенологически [4].

Первичная заболеваемость пневмонией со второй половины XX века характеризуется неблагоприятной восходящей тенденцией [5]. Установлено, что пневмонии принадлежит 5-е место в структуре причин смерти,