DOI: 10.15690/pf.v13i2.1551

О.В. Решетько[1], К.А. Луцевич[1], Н.И. Клименченко[2]

[1] Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация
[2] Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Москва, Российская Федерация

Фармакологическая безопасность при беременности: принципы тератогенеза и тератогенность лекарственных средств

Контактная информация:
Решетько Ольга Вилоровна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фармакологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского
Адрес: 410071, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, **тел.:** +7 (8452) 51-15-32, **e-mail:** reshetko@yandex.ru
Статья поступила: 02.02.2016 г., **принята к печати:** 26.04.2016 г.

Используемые во время беременности лекарственные средства оказывают одновременное воздействие на систему мать–будущий ребенок. Статья, посвященная проблеме применения лекарственных препаратов с потенциальными тератогенными свойствами, указывает на необходимость дальнейших исследований в области фармакологической безопасности при беременности. Авторы анализируют различные механизмы развития врожденных дефектов у ребенка в период внутриутробного развития, в т. ч. в результате использования лекарственных средств. По этическим соображениям при беременности трудно проводить исследования безопасности лекарственных средств. По мнению авторов, полезным может быть сбор дополнительной информации в пострегистрационный период как в рамках рутинного фармаконадзора, так и в ходе целенаправленных фармакоэпидемиологических исследований с текущей оценкой тератогенного риска ЛС.
Ключевые слова: *беременность, лекарственные средства, безопасность, тератогенность, врожденные дефекты, тератогенные механизмы.*

(***Для цитирования:*** Решетько О.В., Луцевич К.А., Клименченко Н.И. Фармакологическая безопасность при беременности: принципы тератогенеза и тератогенность лекарственных средств. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (2): 105–115. doi: 10.15690/pf.v13i2.1551)

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в мировой медицинской литературе крайне мало данных о воздействии лекарственных средств (ЛС) в период беременности — как на организм матери, так и ее будущего ребенка [1, 2]. Многие ЛС способствуют развитию таких осложнений беременности, как самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды, мертворождение, а также могут вызывать формирование врожденных аномалий развития, церебрального паралича, рождение с низкой массой, задержку умственного развития и поведенческие нарушения в последующем и пр. При этом риск развития врожденных аномалий у ребенка может быть обусловлен как прямым воздействием препарата на систему «мать–будущий ребенок», так и через влияние ЛС на отдельные процессы в организме матери или самого

O.V. Reshet'ko[1], K.A. Lutsevich[1], N.I. Klimenchenko[2]

[1] Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation
[2] Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Pharmacological safety during pregnancy: the principles of teratogenesis and teratogenicity of drugs

Drugs used during pregnancy simultaneously have an impact on 2 populations — fetal and maternal. The article is devoted to teratogenic drugs exposition; it points out the need for further research in the field of pharmaceutical safety during pregnancy. Authors analyzed the multiplicity of the congenital disorders in infants, including birth defects cuased by drug application. For ethical reasons, researchers can not conduct any studies on the safety of medicines during pregnancy. Authors suppose that collection of additional information during the marketing phase as a part of the routine pharmacovigilance program and the targeted pharmacoepidemiological trials with the current evaluation of the teratogenic risk of drugs will help to achieve the goals.
Key words: *pregnancy, drugs, safety, teratogenicity, birth defects, teratogenic mechanisms.*

(***For citation:*** Reshet'ko O.V., Lutsevich K.A., Klimenchenko N.I. Pharmacological safety during pregnancy: the principles of teratogenesis and teratogenicity of drugs. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (2): 105–115. doi: 10.15690/pf.v13i2.1551)

ребенка. Разнообразие этих эффектов обусловлено генетическими особенностями ребенка, определяющими различия фармакокинетики и фармакодинамики препаратов с тератогенными свойствами у разных индивидов [3].

ПРИНЦИПЫ ТЕРАТОГЕНЕЗА

Талидомидная трагедия в 1960-х гг. прошлого века стала для медицинских работников не только предупреждением, изменившим представление о маточно-плацентарном барьере, защищающем будущего ребенка от контакта с любым агентом из окружающей среды, но и своеобразным сигналом тревоги, когда почти любое воздействие стало рассматриваться потенциально тератогенным [4, 5]. Считается, что нежелательная побочная реакция лекарственных средств как явление относится только к конкретному субъекту. Однако, талидомидная трагедия показала, что некоторые наиболее угрожающие здоровью неблагоприятные эффекты могут затрагивать исключительно будущего ребенка, не оказывая при этом никакого влияния на материнский организм, поэтому врожденные аномалии должны учитываться в качестве важной категории побочных реакций [6]. Под тератогенной экспозицией ЛС понимают определенное воздействие, увеличивающее опасность развития врожденных аномалий, которые могут быть диагностированы у новорожденного при первичном врачебном обследовании [7]. Кроме тератогенности как частного случая эмбриофетотоксичности, ведущего к возникновению структурных врожденных аномалий, важны и другие виды патологии онтогенетического развития (Developmental Toxicity), такие как функциональные нарушения, замедление роста, ограничение жизнедеятельности [8, 9].

По современным представлениям, врожденные аномалии (Congenital Anomalies) характеризуются нарушением строения и/или функции какого-либо органа с самого рождения и имеют пренатальное происхождение. В литературе часто встречаются также такие термины, как «врожденные дефекты» (Birth Defects, Congenital Abnormalities) и «врожденные пороки развития» (ВПР; Congenital Malformations), при этом последний используется в большей степени в случаях нарушения формирования какой-либо ткани или системы (например, нервной) в первом триместре беременности [10].

Тератологические исследования, проводимые на лабораторных животных, — важный метод изучения безопасности лекарственных средств и других химических соединений. Для этого разработаны строгие процедуры и стандарты, взятые за основу фармацевтической индустрией и регуляторными агентствами разных стран. Необходимость таких исследований очевидна — они помогают идентифицировать и предотвращать тератогенные воздействия, последствия которого могут быть:

1) неизвестными;
2) не причиняющими вреда;
3) приводящими к функциональному тератогенезу, порой не проявляющемуся до подросткового возраста;
4) приводящими к эмбриофетотоксичности с развитием ВПР и даже к прекращению беременности [11].

Изучение разнообразных как в проявлении, так и во временных рамках [12] нежелательных эффектов некоторых лекарственных средств на ребенка антенатально привело ученых к мысли, что не все ВПР связаны с воздействием данного препарата. В большинстве случаев внутриутробные воздействия, приводящие к развитию врожденной аномалии, считаются доказанными, поскольку воздействуют на эмбрион во время органогенеза, однако некоторые тератогены могут оказывать отсроченные эффекты (в более поздние сроки гестации) [2]. При изучении лекарственной безопасности в период беременности важно учитывать, что тератогенный эффект может быть результатом действия нескольких факторов [13].

Механизмы тератогенного воздействия препаратов на развивающиеся клетки и ткани специфичны и приводят к следующим последствиям — смерти, пороку развития, замедлению роста или функциональным нарушениям. Существующее представление о тератогенном терминационном периоде определяет тот временной предел, до которого опасное вещество при попадании в организм способно вызывать аномалию развития того или иного органа. Лекарственные средства, подвергаясь в организме матери биотрансформации, также имеют порог, по достижении которого неблагоприятные реакции не возникают [9, 14, 15]. Следовательно, единственная возможность достоверно утверждать, что воздействие конкретного ЛС на человека является тератогенным, — это подтвердить способность препарата вызывать врожденные аномалии у младенцев. Но для этого потребовалось бы проведение клинических исследований с участием беременных женщин, что *a priori* признается невозможным [16].

В 1994 г. T. H. Shepard предложил использовать следующие критерии тератогенности лекарственных средств:

1) проникновение через плаценту;
2) биологически приемлемое объяснение механизму обнаруженного тератогенного действия;
3) наличие достоверной временной связи между воздействием и исходом (воздействие препарата в критический период внутриутробного развития);
4) специфичность, так как большинство тератогенов продуцируют определенный тип ВПР;
5) сходство результатов, полученных по крайней мере в двух или более высококачественных фармакоэпидемиологических исследованиях;
6) экспериментальное подтверждение на животных.

Последнее, по мнению автора, не обязательно, так как дозы, используемые в исследованиях на животных, часто в десятки, а то и в сотни раз превышают терапевтические дозы у человека [17].

К сожалению, большинство потенциально тератогенных воздействий во время беременности не изучены с учетом указанных выше характеристик. Это означает, что консультирование врачом беременной женщины основано на *оценочном суждении* о воздействии лекарств, в отсутствии убедительных доказательств потенциальной тератогенности [18].

Наряду со множеством лекарственных средств с доказанной безопасностью для будущего ребенка около 30 препаратов идентифицировано в качестве тератогенов. Исходный тератогенный риск при беременности, т. е. риск неонатальной патологии в отсутствии воздействия какого-либо известного тератогенного фактора, составляет около 3%. К пяти годам жизни ребенка риск выявления основных врожденных аномалий возрастает до 4,5%, при этом более чем в поло-

вине случаев этиология дефектов остается неизвестной (причиной являются как средовые, так и генетические факторы) [19].

Важно отметить, что обусловленные лекарственными и другими химическими веществами аномалии, возможно, насчитывают не более 1% и потенциально могут быть предотвращены во время беременности с помощью оптимизации фармакотерапии [20]. Все женщины, несмотря на возраст, расу, доход или место проживания, подвержены риску рождения ребенка с врожденными аномалиями развития, из которых наиболее распространенными, часто представляющими угрозу жизни, являются врожденные пороки сердца (ВПС) и дефекты развития нервной трубки (spina bifida и анэнцефалия). Другая распространенная группа врожденных аномалий представлена черепно-лицевыми пороками развития, которые включают расщелину губы (заячья губа), как с расщелиной неба, так и без таковой, и отдельно расщелину неба (волчья пасть). Существует много других распространенных врожденных аномалий (например, гипоспадия), которые редко угрожают жизни, но часто требуют комплексного медикаментозного и хирургического вмешательства [21].

На рубеже 60–70-х гг. прошлого века J. Wilson определил тератологию как науку о неблагоприятном воздействии факторов окружающей среды на развивающиеся системы, особенно на половые клетки, эмбрион, будущего ребенка и младенца. Тогда же были сформулированы шесть главных принципов тератологии, не потерявших, в общем, своей актуальности и сегодня [9, 14, 15]:

1) чувствительность к тератогенезу зависит от генотипа будущего ребенка и того, каким образом он взаимодействует с неблагоприятными факторами окружающей среды;
2) чувствительность к тератогенным агентам изменяется в зависимости от стадии внутриутробного развития в момент воздействия неблагоприятного фактора;
3) воздействие тератогенов на развивающиеся клетки и ткани специфично, инициируется определенная последовательность нарушений развития;
4) доступ неблагоприятных воздействий к развивающимся тканям зависит от природы воздействия (агента);
5) существуют четыре проявления нарушения развития — смерть, порок развития, замедление роста и функциональные нарушения;
6) частота и степень тяжести повреждений прямо пропорциональны дозе воздействующего тератогена, а возможные эффекты варьируют от их отсутствия до летального исхода.

На современном этапе главной целью в области клинической и экспериментальной тератологии стало конкретное объяснение причин и механизмов происхождения врожденных аномалий для разработки мер, способствующих их предотвращению [22]. Известно, что на восприимчивость к тератогенному воздействию способен оказывать влияние генотип не только матери, но и будущего ребенка, что в свою очередь может приводить к различиям в клеточной чувствительности, трансплацентарном переносе, метаболизме, связывании с белками и распределении лекарственных средств в организме, когда даже при воздействии равноценных доз в одинаковые периоды беременности возможен целый диапазон исходов у разных индивидов.

ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ ТЕРАТОГЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В опубликованном в 2010 г. M.M. van Gelder и соавт. обзоре литературы были идентифицированы 6 связанных с использованием лекарственных средств принципиальных тератогенных механизмов, роль которых стала понятна главным образом благодаря исследованиям на лабораторных животных [3, 23]:

1) антагонизм с фолиевой кислотой;
2) разрушение клеток нервного валика;
3) эндокринные нарушения;
4) окислительный стресс;
5) сосудистые нарушения;
6) специфический рецептор- или ферментопосредованный тератогенез.

Антагонизм с фолиевой кислотой

Свою функцию фолиевая кислота реализует в процессе метаболизма фолатов — фолатном цикле — сложном каскадном процессе, контролируемом ферментами, имеющими в качестве коферментов производные фолиевой кислоты. При участии фермента дигидрофолатредуктазы (ДГФР) фолиевая кислота преобразуется до естественной биоактивной формы тетрагидрофолиевой кислоты, переходящей в 5-метилтетрагидрофолат (5-МТГФ) моноглутамат — основную форму фолиевой кислоты в системном кровотоке, которая транспортируется внутрь клеток. Ключевым ферментом фолатного цикла, играющим роль в образовании активной формы фолиевой кислоты, является метилентетрагидрофолатредуктаза (МТГФР). Внутри клетки 5-МТГФ, будучи акцептором или донором одноуглеродных фрагментов, выступает в качестве важного кофермента многих биохимических реакций: например, участвует в синтезе пурина и пиримидина, метилировании ДНК. В результате нарушения этого сложного процесса могут возникнуть фолатный дефицит и/или накопление гомоцистеина. Реметилирование гомоцистеина в метионин катализирует B_{12}-зависимая метионинсинтаза — цитоплазматический фермент, переходящий в неактивное состояние. При участии фермента метионинсинтазы-редуктазы в ходе реакции метилирования возможно восстановление функции метионинсинтазы [24]. Нарушения в метаболизме фолиевой кислоты связаны с появлением различных врожденных аномалий, тогда как дополнительный прием матерями фолиевой кислоты, по-видимому, оказывает защитное действие, снижая, в частности, риск развития дефектов нервной трубки [25]. В фолатном цикле такие ферменты, как МТГФР и метионинсинтаза-редуктаза, являются продуктами полиморфных генов, что может вести к различиям в чувствительности индивидов к антагонистам фолиевой кислоты [26, 27]. Продемонстрировано, что дополнительный прием фолиевой кислоты матерями с генотипами *MTHFR* 677CT или TT значительно снижал частоту ВПС и накопление гомоцистеина [28].

Используемые во время беременности антагонисты фолиевой кислоты увеличивают риск формирования пороков нервной трубки, сердечно-сосудистых аномалий, орофациальных расщелин и дефектов конечностей [29]. Первую группу антагонистов фолиевой кислоты составляют конкурентные ингибиторы ДГФР (метотрексат, сульфасалазин, триамтерен, триметоприм и ламотриджин), необратимо связывающиеся с ферментом. Вторая группа представлена преимущественно противо-

эпилептическими препаратами (вальпроевая кислота, карбамазепин, фенитоин), которые являются антагонистами к другим участвующим в фолатном метаболизме ферментам, в результате чего ухудшается всасывание фолиевой кислоты или увеличивается ее деградация. С целью определить эффективность антагонистов фолиевой кислоты в предотвращении развития ВПР у человека было проведено три исследования, но полученные результаты оказались противоречивыми, в частности для ингибиторов ДГФР [29–31]. Были обнаружены признаки генетически детерминированного риска развития врожденных аномалий вследствие воздействия вальпроевой кислоты, в большей степени при наличии полиморфизма *C677T* гена *MTHFR* [32]. При этом влияние непосредственно самой вальпроевой кислоты на частоту развития ВПР было в 3 раза выше (отношение шансов, ОШ, 7,79; 95% доверительный интервал, ДИ, 1,45–41,9), чем влияние генотипа матери (ОШ 2,57; 95% ДИ 0,28–23,7) [33].

Разрушение клеток нервного валика

Нервный валик (гребешок) представляет важную полипотентную клеточную популяцию. Во время нейруляции клетки нервного валика отделяются от нервных складок и мигрируют в эмбрион, давая развитие многочисленным структурам. В развитие клеток нервного валика вовлечены разнообразные молекулярные сигналы и рецепторы. Следовательно, препараты, которые взаимодействуют с этими молекулярными структурами и рецепторами (например неселективный антагонист эндотелиновых рецепторов бозентан, показанный для лечения легочной артериальной гипертензии), могут индуцировать повреждения нервного валика с развитием мальформаций. Кроме того, эксперименты *in vivo* и *in vitro* позволили предположить, что изменение уровней фолата и/или гомоцистеина является причиной аномалии миграции, дифференциации и прогрессии клеточного цикла клеток нервного валика, связывая, таким образом, этот тератогенный механизм с фолатным антагонизмом [34]. Однако, одной из наиболее важных сигнальных молекул в развитии клеток нервного валика является ретиноевая кислота — биологически активная форма витамина А. Как избыток, так и дефицит ретиноевой кислоты может быть причиной связанных с клетками нервного валика врожденных аномалий, указывая на то, что для нормального развития необходим адекватный гомеостаз ретиноидов. Эмбриональный синтез и распад ретиноевой кислоты представлены ретинальдегид-дегидрогеназой и цитохромом CYP26, соответственно [35, 36]. В дополнение к ретиноидам, таким как третиноин, изотретиноин и этретинат, другие ингибирующие эти ферменты препараты также могут быть вовлечены в нарушение гомеостаза ретиноидов [23].

Эндокринные нарушения

ЛС, имитирующие или ингибирующие действия гормонов (диэтилстильбэстрол, пероральные контрацептивы и препараты, используемые при лечении бесплодия), а также другие химические агенты, например бисфенол А и фталаты, могут нарушать физиологические функции эндогенных гормонов, влияя на их освобождение, связывание или метаболизм [23]. Их действие *in utero* может вызвать нарушение развития репродуктивной системы будущего ребенка. Было показано, что лечение беременных женщин синтетическим эстрогеном диэтилстильбэстролом привело к развитию аденокарциномы влагалища у их дочерей [37]. Кроме препаратов, непосредственно влияющих на гормональный гомеостаз, источником такого воздействия могут быть оболочки пероральных препаратов, например месалазина (5-аминосалициловая кислота) и омепразола [38]. Драже или таблетки с энтеросолюбильным покрытием содержат фталаты, которые вследствие антиандрогенных свойств могут влиять на развитие мужской репродуктивной системы. Кроме того, ряд препаратов может содержать фталаты в качестве пластификаторов. Генетические факторы индивидов также обусловливают вариативную восприимчивость к агентам, нарушающим функции эндокринной системы [39]. Вместе с тем в эпидемиологических исследованиях не продемонстрирована связь омепразола и месалазина с ростом риска развития часто встречающихся врожденных аномалий [40, 41].

Окислительный стресс

Окислительный стресс возникает при нарушении баланса между генерацией активных форм кислорода (АФК) и механизмами антиоксидантной защиты клетки или ткани. Это ведет к необратимому окислению ДНК, белков и липидов с последующей инактивацией многих ферментов и гибелью клеток. Предполагается участие окислительного стресса в патогенезе некоторых врожденных аномалий, включающих пороки развития и деформации костно-мышечной системы, дефекты развития нервной трубки, орофациальные расщелины и сердечно-сосудистые дефекты [42, 43]. Некоторые лекарственные средства известны в качестве агентов окислительно-восстановительного цикла и подвержены одноэлектронным восстановительным реакциям с образованием АФК, что, как считается, может служить основой их тератогенного эффекта [43–45]. Примером таких препаратов являются талидомид, фенитоин, вальпроевая кислота, антиаритмические средства III класса, препараты железа и различные химиотерапевтические средства [43, 46, 47]. Из-за несовершенства системы антиоксидантной защиты развитие эмбриона особенно чувствительно к высоким уровням АФК, в частности на ранней стадии органогенеза, хотя ферменты плаценты играют роль в защите будущего ребенка от окислительного стресса [46, 48].

Обнаружено влияние полиморфизма генов, вовлеченных в регуляцию окислительного стресса, на возможные тератогенные эффекты ЛС, продуцирующих АФК. Так, продемонстрирована защитная ассоциация (ОШ 0,29; 95% ДИ 0,12–0,68) между гаплотипом микросомальной эпоксидгидролазы (EPHX1) Y113/H139 и черепно-лицевыми аномалиями у детей, чьи матери принимали фенитоин во время беременности [49]. Однако, генотип *CYP2C9* — основного метаболизирующего фенитоин фермента — не был связан с тератогенностью препарата [23]. Кроме того, в ряде исследований изучалось влияние полиморфизма генов, вовлеченных в регулирование продукции связанных с табакокурением АФК. Аллельные варианты фетального гена *CYP1A1*, участвующего в активации химических веществ табачного дыма, уменьшали риск возникновения оральных расщелин [50, 51]. Вместе с тем для детоксицирующего фермента глутатион-S-трансферазы показано, что делеции в гене *GSTT1* связаны с высоким риском развития оральных расщелин у детей, чьи матери курили [51, 52]. Однако, этот риск не наблюдался в случае делеций в гене *GSTM1* [50, 53]. Вариантные аллели в генах N-ацетилтрансферазы 2

(*NAT2*) и *EPHX1* Y113H, вовлеченных в детоксикацию продуктов табакокурения, также не были ассоциированы, соответственно, ни с орофациальными, ни с оральными расщелинами у плодов курящих матерей [51, 53, 54].

Сосудистые нарушения

Сосудистые нарушения относят к патологии циркуляции крови в комплексе «мать–плацента–ребенок». Они включают гипер- и гипоперфузию, гипоксию и обструкцию. Вызванные сосудистыми нарушениями врожденные аномалии проявляются структурными дефектами в результате сбоя первоначально нормального пренатального развития артерий, вен и капилляров (сосудистого русла). Предполагается, что воздействие во время беременности вазоактивных веществ, особенно с сосудосуживающим эффектом, играет этиологическую роль в формировании сосудистых аномалий. Эти тератогены могут уменьшать плацентарный или фетальный кровоток, влиять на развитие кровеносных сосудов, изменяя таким образом структуру и/или анатомию сосудистого русла. В ряде эпидемиологических исследований выявлены вазоактивные препараты, ассоциированные с сосудистыми нарушениями: мизопростол [55, 56], ацетилсалициловая кислота [57, 58], эрготамин [59, 60] и псевдоэфедрин [58, 61]. Однако, все препараты с сосудосуживающим или сосудорасширяющим эффектом могут стать причиной врожденных аномалий вследствие сосудистых нарушений. К тому же эти нарушения могут приводить к гипоксии, индуцирующей генерацию АФК и развитие окислительного стресса. Врожденные аномалии, которые были отнесены к сосудистым нарушениям, включают формирование редукционных дефектов конечностей, гидроцефалию/порэнцефалию, гастрошизис, атрезию тонкой кишки и синдром Поланда (реберно-мышечный дефект). Большинство доказательств в поддержку сосудистого механизма развития врожденных аномалий получено из исследования случаев с подозрением на их сосудистое происхождение, например, таких как окклюзия, эмболия, вскрытие плодного пузыря и анастомозы двойных плацентарных сосудов [23].

Тератогенез, опосредованный воздействием на специфические рецепторы или ферменты

Важную роль в регуляции артериального давления и в гомеостазе внеклеточного объема жидкости играет ***ренин-ангиотензин-альдостероновая система*** (РААС). Компоненты РААС присутствуют у ребенка уже на стадии внутриутробного развития, хотя их распределение варьирует по сравнению с организмом взрослого [62]. Два класса часто используемых антигипертензивных препаратов — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (АТ II), нарушая функцию РААС, могут оказывать негативное влияние на внутриутробное развитие ребенка [62]. В сравнении с другими антигипертензивными препаратами ингибиторы АПФ в большей степени вляют на скорость клубочковой фильтрации [63]. По опубликованным данным, в результате применения ингибиторов АПФ в любом триместре беременности могут развиться разнообразные нарушения: маловодие, задержка внутриутробного развития, преждевременные роды, почечная недостаточность, пороки развития костей, контрактуры конечностей, открытый артериальный проток, гипоплазия легких, респираторный дистресс-синдром [64, 65]. Менее изучена связь блокаторов рецепторов ангиотензина II с формированием врожденных аномалий, однако их эффект рассматривается сходным с таковым у ингибиторов АПФ [66]. Также противоречивой остается взаимосвязь между полиморфизмом генов, кодирующих синтез белков РААС, и эффективностью ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II, не позволяющая ассоциировать эти полиморфизмы с вызванными врожденными аномалиями. С другой стороны, различные аллельные вариации в гене *CYP2C9* могут приводить к синтезу ферментов с измененной активностью, что становится причиной изменения скорости метаболизма (замедление или ускорение). Например, блокаторы рецепторов ангиотензина II подтипа AT_1 ирбесартан и лозартан метаболизируются ферментом CYP2C9. На этом основании предполагается, что риск развития врожденной аномалии от воздействия указанных препаратов будет выше у тех детей, чьи матери имеют низкую активность CYP2C9. Другие блокаторы рецепторов ангиотензина II подтипа AT_1 метаболизируются CYP2C9 в минимальной степени [3].

В эмбриональных тканях для нормального развития структур и сигнальных доменов в плазматической мембране клетки, синтеза стероидных гормонов и активации морфогенетического фактора ***хеджхог*** (англ. hedgehog) необходим холестерин. При этом семейство белков хеджхог участвует в передаче сигнала дифференцирования ткани, выступая в качестве ключевых регуляторов роста, дифференциации и морфогенеза многих структур эмбриона. В связи с этим подавление их синтеза может вести к врожденным аномалиям [67]. Статины ингибируют фермент гидроксиметилглютарил-кофермент А редуктазу (ГМГ-КоА-редуктаза), катализирующий синтез мевалоновой кислоты, лимитирующей стадии метаболического пути синтеза холестерина. Следовательно, ингибирование этого пути статинами может вести к широкому спектру врожденных аномалий. В ряде исследований было показано возникновение мальформаций при использовании статинов (повышенный риск развития аномалий конечностей и центральной нервной системы), однако в исследованиях последних лет этот факт не был подтвержден, по крайней мере при воздействии на материнский организм в первом триместре [68, 69].

Известно, что важное значение для регуляции экспрессии генов имеет группа ферментов — ***деацетилазы гистонов*** (гистондеацетилазы), которые модифицируют гистоны и изменяют конформацию хроматина. Хотя нормальные клетки человека, по-видимому, относительно резистентны к ингибиторам гистондеацетилазы, ферментная активность имеет решающее значение для эмбрионального развития. В литературе отсутствуют работы об эффектах ингибирования гистондеацетилазы в патогенезе врожденных аномалий у человека. Однако, экспериментальные исследования свидетельствуют о развитии мальформаций осевого скелета [70, 71] и нервной трубки [72]. Препараты, ингибирующие гистондеацетилазы, включают вальпроевую кислоту [73], противогрибковый антибиотик трихостатин А [74] и салицилаты [75]. Кроме того, борная кислота как неактивный ингредиент, используемый в лекарственных препаратах, а также в качестве отпускаемого без рецепта антибактериального продукта, может вызывать гиперацетилирование гистонов на уровне сомитов эмбриона [71].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются ингибиторами ***циклооксигеназы*** (ЦОГ) — фермента, регулирующего образование простагландинов. Идентифицированы 2 изоформы ЦОГ — конститутивная ЦОГ-1, которая регулирует продукцию простагландинов, участвующих в обеспечении физиологической функциональной активности клеток, и индуцибельная ЦОГ-2, принимающая участие в синтезе простагландинов в зоне воспаления. Обе изоформы ЦОГ имеют разные уровни экспрессии. Так, у эмбрионов крыс на протяжении органогенеза обнаруживается только мРНК ЦОГ-1 [76]. Отмечается, что нежелательные побочные реакции неселективных НПВП связаны главным образом с ингибированием ЦОГ-1. Результаты экспериментальных исследований позволяют считать, что ингибирование ЦОГ-1 может вести к ВПР сердца и диафрагмы [77]. По имеющимся ранее представлениям, применение НПВП женщиной во время беременности не ассоциировалось с врожденными аномалиями, хотя увеличивало риск выкидыша. Позднее были опубликованы свидетельства возрастающего риска орофациальных расщелин и ВПС, в частности аномалий развития сердечной перегородки [78–80]. Ацетилсалициловая кислота (Аспирин) является единственным НПВП, который необратимо ингибирует ЦОГ путем ацетилирования, с чем, по-видимому, связана более высокая распространенность ВПР в исследованиях на животных [81]. В настоящее время связь между полиморфизмом материнских ферментов ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и возросшей частотой врожденных аномалий остается неизученной.

Карбоангидразы представляют большую семью металлоферментов цинка, которые катализируют обратимую гидратацию двуокиси углерода. Они участвуют в различных биологических процессах, в т. ч. дыхании, кальцификации, поддержании кислотно-щелочного баланса, резорбции костей, формировании внутриглазной жидкости, спинномозговой жидкости, слюны и желудочной кислоты. Несколько цитоплазматических и связанных с мембранами изоферментов карбоангидразы экспрессируются в различных тканях развивающихся человеческих и мышиных эмбрионов [82]. Ингибиторы ферментов, к которым относится ацетазоламид, связаны с развитием врожденных аномалий, особенно с деформаций конечностей [83]. Считается, что уменьшение эмбриональной внутриклеточной pH, которая влияет на различные функции клеток, включая синтез белка, может лежать в основе тератогенного механизма ингибиторов карбоангидраз, хотя подтверждений существования такого механизма у человека нет [83].

В развивающемся мозге млекопитающих ***рецепторы N-метил-D-аспартата*** (НМДА-рецепторы), по-видимому, играют важную роль в миграции нейронов, образовании и элиминации синапсов. Из лабораторных животных только крысы наиболее уязвимы к последствиям действия антагонистов НМДА-рецепторов в первую неделю после рождения, в течение которой экспрессия ЛС достигает пика [84]. Предполагается, что у человека восприимчивость к эффектам антагонистов НМДА-рецепторов начинается с 20-й нед беременности [85]. В результате, воздействие антагонистов НМДА-рецепторов, таких как амантадин, декстрометорфан и кетамин, может приводить к малым порокам развития головного мозга [23, 86]. Противоречива предполагаемая роль антагонистов НМДА-рецепторов в индукции дефектов развития нервной трубки и нервного валика на модели куриных эмбрионов [87]. Вместе с тем эти результаты не были воспроизведены на мышах [88], и широко используемый декстрометорфан не ассоциирован с развитием врожденных аномалий у человека. Хотя экспрессия НМДА-рецепторов происходит в спинном мозге человека во время первого триместра [89], их ингибирование не играет роли в индукции дефектов развития нервной трубки и нервного валика. Следовательно, открытым остается вопрос участия этого механизма в проявлении основных структурных врожденных аномалий у человека.

У позвоночных ***γ-аминомасляная кислота*** (ГАМК) — важнейший тормозной нейромедиатор в центральной нервной системе, который связывает специфические трансмембранные рецепторы ГАМК. Считается, что экстранейрональные ГАМКергические системы присутствуют также в других тканях, включая яички, маточные трубы и яичник, поджелудочную железу, где, как предполагается, ГАМК играет морфогенетическую роль во время эмбрионального развития [90]. Экстранейрональная ГАМКергическая система, по-видимому, также играет важную роль в нормальном развитии неба. Основной группой препаратов, проявляющих опосредованное рецепторами ГАМК фармакологическое действие, являются бензодиазепины, усиливающие эффекты кислоты. Эти препараты часто используются во время беременности и у новорожденных. При их применении наблюдается такое осложнение, как, например, абстинентный синдром, однако данные о тератогенности бензодиазепинов немногочисленны и противоречивы. В ряде эпидемиологических исследований использование бензодиазепинов в первом триместре было ассоциировано с орофациальными расщелинами [91], ВПС [92] и атрезией желудочно-кишечного тракта [93]. Однако, в других исследованиях не было получено данных о развитии врожденных аномалий при использовании бензодиазепинов [94].

Серотонин (5-гидрокситриптамин; 5-HT) — один из основных нейромедиаторов в центральной нервной системе. В период внутриутробного развития ребенка серотонин выполняет множество важных функций, участвуя в морфогенезе челюстно-лицевых структур, миграции краниального нервного валика и клеточной пролиферации. Эффекты серотонина опосредуются рецепторами 5-HT. Известно по крайней мере 15 подтипов серотониновых рецепторов, разделенных на 4 класса. 5-HT2B-подтип рецепторов вовлечен в серотонининдуцированный митогенез. В эксперименте у эмбрионов мышей, лишенных этих рецепторов, развивалась кардиомиопатия с дисфункцией левого желудочка без гипертрофии [95]. Следовательно, стимуляция рецепторов 5-HT агонистами (суматриптан и буспирон) или их подавление антагонистами (рисперидон, гранисетрон и кветиапин) могут служить причиной врожденных аномалий. Помимо этого, действия 5-HT завершаются захватом нейромедиатора транспортерами, предполагающим, что пренатальное воздействие селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) также может оказывать тератогенный эффект. Показано, что этот класс антидепрессантов, включающий флуоксетин, пароксетин и сертралин, вызывает краниофациальные аномалии у мышей [96]. Серотонин вовлечен и в морфогенез сердца, что указывает на возможность развития ВПС при блокаде захвата нейромедиатора [97]. Однако, у матерей риск врожденных анома-

лий, ассоциированный с приемом СИОЗС, оказывается несущественным [98, 99]. Тем не менее обнаруженная в некоторых исследованиях связь между использованием пароксетина и развитием врожденных аномалий [100, 101] была опровергнута в работе A. Einarson и соавт. [102]. Также предполагается связь между воздействием флуоксетина в первом триместре и развитием ВПС [103]. Однако, другие СИОЗС, включающие сертралин, циталопрам и эсциталопрам, не оказывали подобных эффектов [104]. Следовательно, допускается, что отдельные СИОЗС могут оказывать разные эффекты на эмбрион. Неоднозначность результатов эпидемиологических исследований подтверждает возможность влияния многих других факторов на проявления тератогенности флуоксетина, включая наличие какой-либо болезни у матери, использование сопутствующих ЛС и др. [23]. Хотя СИОЗС являются фармакологически подобными препаратами, между ними существуют химические различия. Таким образом, даже если каждый их них обладает тератогенной активностью, это может быть никак не связано с ингибированием рецепторов 5-HT. СИОЗС также различаются своим фармакокинетическим профилем, что следует учитывать при изучении их тератогенной активности, независимо от механизмов ингибирования рецепторов 5-HT [105]. Так, метаболизм пароксетина осуществляется главным образом изоформой CYP2D6. Полиморфизмы, ведущие к ослаблению метаболической способности, могут увеличивать концентрацию пароксетина в плазме.

РОЛЬ ТРАНСПОРТЕРОВ В ЭМБРИОФЕТАЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ТЕРАТОГЕННЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ

В течение последних двух десятков лет описан ряд важных транспортеров ЛС, которым принадлежит ведущая роль в эмбриофетальном воздействии препаратов с тератогенным потенциалом [3, 106, 107]. Синцитиотрофобласт плаценты человека содержит многочисленные транспортные белки, локализованные либо в микроворсинчатой апикальной мембране, обращенной в кровь матери, либо в базальной (плодной) мембране. В перемещении лекарственных средств через плаценту активно участвуют пять транспортеров — гликопротеин P (P-gp; также известный как MDR1 и ABCB1), семейство трех ассоциированных с множественной лекарственной устойчивостью протеинов MRP (MRP1–MRP3) и протеин резистентности рака груди BCRP [106]. Описаны многочисленные полиморфизмы этих транспортеров, например для P-gp, MRP2 и BCRP, вовлеченных во взаимодействие с противоэпилептическими препаратами [108]. Экспериментальное исследование защитной для плода роли P-gp, выполненное на линии мышей CF-1, нокаутных по гену *mdr1a*, показало, что введение пестицида авермектина сопровождалось появлением расщелины неба у потомства в 100% случаев. Потомство гетерозиготных мышей было менее чувствительным к развитию порока, а у гомозиготного вообще не наблюдалось такой патологии. При этом степень химического воздействия была обратно пропорциональна степени экспрессии P-gp и определялась генотипом плода [109]. Впоследствии эти результаты были подтверждены другими авторами, оценившими защитную роль P-gp у мышей для дигоксина, саквинавира и паклитаксела. Обнаружено, что у носителей полиморфных аллелей концентрация этих препаратов в крови плода, соответственно, в 2,4, 7 или 16 раз выше, чем у носителей «дикого» аллеля. Показано, что функция плацентарного P-gp может быть полностью заблокирована его ингибиторами PSC833 (аналог циклоспорина A) и GG120918, в результате чего значительно возрастает плацентарный перенос препаратов, являющихся субстратами P-gp [110].

Вместе с тем в немногочисленных клинических исследованиях получены противоречивые результаты о связи между полиморфизмом гена *ABCB1* (полиморфные маркеры *C1236T* и *C3435T*), кодирующего P-gp, и тератогенным эффектом лекарственных средств и других ксенобиотиков. Так, B. J. Bliek и соавт. в исследовании типа случай–контроль изучили ассоциацию между материнским и детским функциональным полиморфизмом гена *ABCB1* 3435C > T, экспозицией лекарственных средств в периконцептуальный период гестации и риском формирования у детей расщелины губы с расщелиной неба или без таковой. Показано 6,2-кратное (95% ДИ 1,6–24,2) увеличение риска развития порока у детей среди матерей с генотипом *3435TT* гена *ABCB1*, использовавших ЛС в периконцептуальном периоде, по сравнению с женщинами с генотипом *3435CC* без фармакотерапии. У матерей с генотипом *3435CC* применение ЛС не приводило к увеличению риска развития врожденной аномалии (ОШ 2,8; 95% ДИ 0,8–10,2) по сравнению с матерями, не принимавшими ЛС. Этот эффект у носительниц генотипа *3435TT* был более выражен, если в качестве препаратов рассматривались только субстраты P-gp [111]. Однако, в исследовании M. Martinelli и соавт. эти результаты не нашли подтверждения [112]. В то же время C. Wang и соавт. в исследованиях типа случай–контроль в этнической группе хань китайской популяции оценили полиморфизм *C3435T* гена *ABCB1* как с экспозицией токсикантов (фталаты и алкилфенольные соединения) [113], так и лекарственных средств [114] в периконцептуальном периоде на риск формирования ВПС. Авторы пришли к выводу, что у подвергшихся экспозиции детей с генотипом *CC/CT*, в отличие от не подвергавшихся детей с генотипом *TT*, возрастает риск формирования ВПС, особенно дефектов межжелудочковой перегородки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для многих используемых при беременности препаратов эффекты воздействия на нерожденного ребенка остаются неизвестными и относительно малозаметными, что усложняет их идентификацию в клинической практике. Связано это в том числе со сложностью оценки тератогенности лекарственных средств. По этическим соображениям при беременности трудно использовать классическую парадигму исследования лекарственных средств, безопасность которых не подтверждена. Необходимость в исследованиях фармакологической безопасности во время беременности вызвана важностью более полной характеристики медикаментозных рисков, поскольку доклинические исследования на лабораторных животных позволяют получить только ограниченные данные. В этой связи необходим сбор дополнительной информации в пострегистрационный период как в рамках рутинного фармаконадзора, так и в ходе целенаправленных, прежде всего фармакоэпидемиологических, исследований с текущей оценкой тератогенного риска ЛС. Нацеленные на определение наиболее часто используемых при беременности препаратов фармакоэпидемиологические исследования позволяют установить приоритет в изучении врожденных аномалий,

имеющих важные последствия для практического здравоохранения. Однако, осуществимость перспектив фармакологической безопасности остается под вопросом вследствие дополнительно вмешивающихся факторов, затрудняющих не только проведение таких исследований, но и интерпретацию полученных результатов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alfirevic A, Alfirevic Z, Pirmohamed M. Pharmacogenetics in reproductive and perinatal medicine. *Pharmacogenomics*. 2010; 11(1):65–79. doi: 10.2217/pgs.09.153.
2. Parisi MA, Spong CY, Zajicek A, Guttmacher A. We don't know what we don't study: the case for research on medication effects in pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011;157(3): 247–250. doi: 10.1002/ajmg.c.30309.
3. Wilffert B, Altena J, Tijink L, et al. Pharmacogenetics of drug-induced birth defects: what is known so far? *Pharmacogenomics.* 2011;12(4):547–558. doi: 10.2217/pgs.10.201.
4. Einarson A. Studying the safety of drugs in pregnancy: and the gold standard is. *J Clin Pharmacol Pharmacoepidemiol*. 2010;1:3–8.
5. Schachter AD, Kohane IS. Drug target gene signatures that predict teratogenicity are enriched for developmentally related genes. *Reprod Toxicol*. 2011;31(4):562–569. doi: 10.1016/j.reprotox.2010.11.008.
6. Mitchell AA. Adverse drug reactions *in utero*: perspectives on teratogens and strategies for the future. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(6):781–783. doi: 10.1038/clpt.2011.52.
7. Obican S, Scialli AR. Teratogenic exposures. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011;157(3):150–169. doi: 10.1002/ajmg.c.30310.
8. Шер С.А. Тератогенное воздействие лекарственных средств на организм будущего ребенка на этапе внутриутробного развития // *Педиатрическая фармакология*.— 2011.— Т. 8.— № 6.— С. 57–60. [Sher SA. Teratogenic effects of drugs on the organism of a future child during fetal stage of development. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2011;8(6):57–60. (In Rus).]
9. Иванова А.А., Михайлов А.В., Колбин А.С. Тератогенные свойства лекарств. История вопроса // *Педиатрическая фармакология*.— 2013.— Т. 10.— № 1.— С. 46–53. [Ivanova AA, Mikhailov AV, Kolbin AS. Teratogenic properties of drugs. Background information. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2013;10(1): 46–53. (In Rus).] doi: 10.15690/pf.v10i1.588.
10. WHO/CDC/ICBDSR. Birth defects surveillance: a manual for programme managers [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014. Available from: http://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefectscount/documents/bd-surveillance-manual.pdf.
11. De Vane L, Goetzl LM, Ramamoorthy S. Exposing fetal drug exposure. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(6):786–788. doi: 10.1038/clpt.2011.67.
12. Blumenfeld YJ, Reynolds-May MF, Altman RB, El-Sayed YY. Maternal fetal and neonatal pharmacogenomics: a review of current literature. *J Perinatol.* 2010;30:571–579. doi: 10.1038/jp.2009.183.
13. Nordeng H, Ystrom E, Eberhard-Gran M. Medication safety in pregnancy — Results from the MoBa study. *Norsk Epidemiologi*. 2014;24:161–168.
14. Jelinek R. The contribution of new findings and ideas to the old principles of teratology. *Reprod Toxicol*. 2005;20(3):295–300. doi: 10.1016/j.reprotox.2005.03.011.
15. Friedman JM. The principles of teratology: are they still true? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010;88(10):766–768. doi: 10.1002/bdra.20697.
16. Friedman JM. How do we know if an exposure is actually teratogenic in humans? *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011;157(3):170–174. doi: 10.1002/ajmg.c.30302.
17. Shepard TH. «Proof» of human teratogenicity. *Teratology*. 1994;50:97–98.
18. Holmes LB. Human teratogens: Update 2010. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011;91(1):1–7. doi: 10.1002/bdra.20748.
19. Wilson RD, Johnson JA, Summers A, et al. Principles of human teratology: drug, chemical and infectious exposure. SOGC Clinical Practice Guideline. *J Obstet Gynaecol Can*. 2007;29(11):911–917. doi: 10.1016/s1701-2163(16)32668-8.
20. Uhl K, Trontell A, Kennedy D. Risk minimization practices for pregnancy prevention: understanding risk, selecting tools. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(3):337–348. doi: 10.1002/pds.1312.
21. Zhu H, Kartiko S, Finnell RH. Importance of gene-environment interactions in the etiology of selected birth defects. *Clin Genet*. 2009;75(5):409–423. doi: 10.1111/j.1399-0004.2009.01174.x.
22. Kalter H. *Teratology in the twentieth century. Congenital malformations in humans and how their environmental causes were established*. Amsterdam: Elsevier; 2003.
23. Van Gelder MMHJ, Van Rooij IALM, Miller RK, et al. Teratogenic mechanisms of medical drugs. *Hum Reprod Update*. 2010;16(4): 378–394. doi: 10.1093/humupd/dmp052.
24. van der Put NMJ, van Straaten HWM, Trijbels FJM, Blom HJ. Folate, homocysteine and neural tube defects: an overview. *Exp Biol Med*. 2001;226(4):243–270.
25. Czeizel AE. Periconceptional folic acid and multivitamin supplementation for the prevention of neural tube defects and other congenital abnormalities. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2009;85(4):260–268. doi: 10.1002/bdra.20563.
26. Botto LD, Yang Q. 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 2000;151(9):862–877. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010290.
27. van der Linden IJM, den Heijer M, Afman LA, et al. The methionine synthase reductase 66A>G polymorphism is a maternal risk factor for spina bifida. *J Mol Med.* 2006;84(12):1047–1054. doi: 10.1007/s00109-006-0093-x.
28. van Beynum IM, Kapusta L, den Heijer M, et al. Maternal MTHFR 677C>T is a risk factor for congenital heart defects: effect modification by periconceptional folate supplementation. *Eur Heart J*. 2006;27(8):981–987. doi: 10.1093/eurheartj/ehi815.
29. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, et al. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2000;343(22):1608–1614. doi: 10.1056/nejm200011303432204.
30. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol*. 2001;153(10):961–968. doi: 10.1093/aje/153.10.961.

31. Meijer WM, de Walle HEK, Kerstjens-Frederikse WS, et al. Folic acid sensitive birth defects in association with intrauterine exposure to folic acid antagonists. *Reprod Toxicol*. 2005;20(2):203–207. doi: 10.1016/j.reprotox.2005.01.008.
32. Malm H, Kajantie E, Kivirikko S, et al. Valproate embryopathy in three sets of siblings: further proof of hereditary susceptibility. *Neurology*. 2002;59(4):630–633. doi: 10.1212/wnl.59.4.630.
33. Kini U, Lee R, Jones A, et al. Influence of the MTHFR genotype on the rate of malformations following exposure to antiepileptic drugs *in utero*. *Eur J Med Genet*. 2007;50(6):411–420. doi: 10.1016/j.ejmg.2007.08.002.
34. Stoller JZ, Epstein JA. Cardiac neural crest. *Semin Cell Dev Biol*. 2005;16(6):704–715. doi: 10.1016/j.semcdb.2005.06.004.
35. Duester G. Families of retinoid dehydrogenases regulating vitamin A function: production of visual pigment and retinoic acid. *Eur J Biochem*. 2000;267(14):4315–4324. doi: 10.1046/j.1432-1327.2000.01497.x.
36. Fujii H, Sato T, Kaneko S, et al. Metabolic inactivation of retinoic acid by a novel P450 differentially expressed in developing mouse embryos. *EMBO J*. 1997;16(14):4163–4173. doi: 10.1093/emboj/16.14.4163.
37. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med*. 1971;284(16): 878–881. doi: 10.1056/nejm197104222841604.
38. Hernandez-Diaz S, Mitchell AA, Kelley KE, et al. Medications as a potential source of exposure to phthalates in the U.S. population. *Environ Health Perspect*. 2009;117(2):185–189. doi: 10.1289/ehp.11766.
39. Giwercman A, Rylander L, Giwercman YL. Influence of endocrine disruptors on human male fertility. *Reprod Biomed Online*. 2007; 15(6):633–642. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60530-5.
40. Diav-Citrin O, Park YH, Veerasuntharam G, et al. The safety of mesalamine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. *Gastroenterology*. 1998;114(1):23–28. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70628-6.
41. Gill SK, O'Brien L, Einarson TR, et al. The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(6):1541–1545. doi: 10.1038/ajg.2009.122.
42. Sahambi SK, Hales BF. Exposure to 5-bromo-2 deoxyuridine induces oxidative stress and activator protein–1 DNA binding activity in the embryo. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2006; 76(8):580–591. doi: 10.1002/bdra.20284.
43. Wellfelt K, Skold AC, Wallin A, et al. Teratogenicity of the class III antiarrhythmic drug almokalant. Role of hypoxia and reactive oxygen species. *Reprod Toxicol*. 1999;13(2):93–101. doi: 10.1016/s0890-6238(98)00066-5.
44. Hansen JM, Harris C. A novel hypothesis for thalidomide-induced limb teratogenesis: redox misregulation of the NF-kB pathway. *Antioxid Redox Signal*. 2004;6(1):1–14. doi: 10.1089/152308604771978291.
45. Winn LM, Wells PG. Maternal administration of superoxide dismutase and catalase in phenytoin teratogenicity. *Free Radic Biol Med*. 1999;26(3–4):266–274. doi: 10.1016/s0891-5849(98)00193-2.
46. Defoort EN, Kim PM, Winn LM. Valproic acid increases conservative homologous recombination frequency and reactive oxygen species formation: a potential mechanism for valproic acid-induced neural tube defects. *Mol Pharmacol*. 2006;69(4): 1304–1310. doi: 10.1124/mol.105.017855.
47. Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(5):1218–1222.
48. Foster W, Myllynen P, Winn LM, et al. Reactive oxygen species, diabetes and toxicity in the placenta: a workshop report. *Placenta*. 2008;29:105–107. doi: 10.1016/j.placenta.2007.10.014.
49. Azzato EM, Chen RA, Wacholder S, et al. Maternal *EPHX1* polymorphisms and risk of phenytoin-induced congenital malformations. *Pharmacogenet Genomics*. 2010;20(1):58–63. doi: 10.1097/FPC.0b013e328334b6a3.
50. Chevrier C, Bahuau M, Perret C, et al. Genetic susceptibilities in the association between maternal exposure to tobacco smoke and the risk of nonsyndromic oral cleft. *Am J Med Genet A*. 2008; 146A(18):2396–2406. doi: 10.1002/ajmg.a.32505.
51. Shi M, Christensen K, Weinberg CR, et al. Orofacial cleft risk is increased with maternal smoking and specific detoxification gene variants. *Am J Hum Genet*. 2007;80(1):76–90. doi: 10.1086/510518.
52. van Rooij I, Wegerif MJ, Roelofs HM, et al. Smoking, genetic polymorphisms in biotransformation enzymes, and nonsyndromic oral clefting: a gene-environment interaction. *Epidemiology*. 2001;12(5):502–507. doi: 10.1097/00001648-200109000-00007.
53. Hartsfield JK Jr, Hickman TA, Everett ET, et al. Analysis of the EPHX1 113 polymorphism and GSTM1 homozygous null polymorphism and oral clefting associated with maternal smoking. *Am J Med Genet*. 2001;102(1):21–24. doi: 10.1002/1096-8628(20010722)102:1<21::aid-ajmg1409>3.0.co;2-t.
54. Lie RT, Wilcox AJ, Taylor J, et al. Maternal smoking and oral clefts: the role of detoxification pathway genes. *Epidemiology*. 2008;19(4):606–615. doi: 10.1097/ede.0b013e3181690731.
55. Orioli IM, Castilla EE. Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity. *BJOG*. 2000;107(4):519–523. doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb13272.x.
56. Vargas FR, Schuler-Faccini L, Brunoni D, et al. Prenatal exposure to misoprostol and vascular disruption defects: a case-control study. *Am J Med Genet*. 2000;95(4):302–306. doi: 10.1002/1096-8628(20001211)95:4<302: aid-ajmg2>3.0.co;2-b.
57. Kozer E, Nikfar S, Costei A, et al. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(6):1623–1630. doi: 10.1067/mob.2002.127376.
58. Werler MM, Mitchell AA, Shapiro S. The relation of aspirin use during the first trimester of pregnancy to congenital cardiac defects. *N Engl J Med*. 1989;321(24):1639–1642. doi: 10.1056/nejm198912143212404.
59. Raymond GV. Teratogen update: ergot and ergotamine. *Teratology*. 1995;51(5):344–347. doi: 10.1002/tera.1420510511.
60. Smets K, Zecic A, Willems J. Ergotamine as a possible cause of Mobius sequence: additional clinical observation. *J Child Neurol*. 2004;19(5):398. doi: 10.1177/088307380401900518.
61. Werler MM, Sheehan JE, Hayes C, et al. Vasoactive exposures, vascular events, and hemifacial microsomia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004;70(6):389–395. doi: 10.1002/bdra.20022.
62. Schutz S, Le Moullec JM, Corvol P, Gasc JM. Early expression of all the components of the renin-angiotensin-system in human development. *Am J Pathol*. 1996;149(6):2067–2079.
63. Himmelmann A, Hansson L, Hansson BG, et al. ACE inhibition preserves renal function better than beta-blockade in the treatment of essential hypertension. *Blood Press*. 1995;4(2):85–90. doi: 10.3109/08037059509077575.
64. Shotan A, Widerhorn J, Hurst A, et al. Risks of angiotensin-converting enzyme inhibition during pregnancy: experimental and clinical evidence, potential mechanisms, and recommendations for use. *Am J Med*. 1994;96(5):451–456. doi: 10.1016/0002-9343(94)90172-4.
65. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*. 2006;354(23):2443–2451. doi: 10.1056/nejmoa055202.

66. Alwan S, Polifka JE, Friedman JM. Angiotensin II receptor antagonist treatment during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2005;73(2):123–130. doi: 10.1002/bdra.20102.
67. Gofflot F, Hars C, Illien F, et al. Molecular mechanisms underlying limb anomalies associated with cholesterol deficiency during gestation: implications of Hedgehog signaling. *Hum Mol Genet*. 2003;12(10):1187–1198. doi: 10.1093/hmg/ddg129.
68. Petersen EE, Mitchell AA, Carey JC, et al. Maternal exposure to statins and risk for birth defects: a case-series approach. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(20):2701–2705. doi: 10.1002/ajmg.a.32493.
69. Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Fischer MA, et al. Statins and congenital malformations: a cohort study. *BMJ*. 2015;350:h1035. doi: 10.1136/bmj.h1035.
70. Menegola E, Di Renzo F, Broccia ML, et al. Inhibition of histone deacetylase activity on specific embryonic tissues as a new mechanism for teratogenicity. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2005;74(5):392–398. doi: 10.1002/bdrb.20053.
71. Di Renzo F, Cappelletti G, Broccia ML, et al. Boric acid inhibits embryonic histone deacetylases: a suggested mechanism to explain boric acid related teratogenicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007;220(2):178–185. doi: 10.1016/j.taap.2007.01.001.
72. Eikel D, Lampen A, Nau H. Teratogenic effects mediated by inhibition of histone deacetylases: evidence from quantitative structure activity relationships of 20 valproic acid derivatives. *Chem Res Toxicol*. 2006;19(2):272–278. doi: 10.1021/tx0502241.
73. Phiel CJ, Zhang F, Huang EY, et al. Histone deacetylase is a direct target of valproic acid, a potent anticonvulsant, mood stabilizer, and teratogen. *J Biol Chem*. 2001;276:36734–36741. doi 10.1074/jbc.M101287200.
74. Yoshida M, Kijima M, Akita M, et al. Potent and specific inhibition of mammalian histone deacetylase both in vivo and in vitro by trichostatin A. *J Biol Chem*. 1990;265(28):17174–17179.
75. Di Renzo F, Cappelletti G, Broccia ML, et al. The inhibition of embryonic histone deacetylases as the possible mechanism accounting for axial skeletal malformations induced by sodium salicylate. *Toxicol Sci*. 2008;104:397–404. doi: 10.1093/toxsci/kfn094.
76. Streck RD, Kumpf SW, Ozolins TR, et al. Rat embryos express transcripts for cyclooxygenase-1 and carbonic anhydrase-4, but not for cyclooxygenase-2, during organogenesis. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2003;68(1):57–69. doi: 10.1002/bdrb.10006.
77. Cappon GD, Cook JC, Hurtt ME. Relationship between cyclooxygenase 1 and 2 selective inhibitors and fetal development when administered to rats and rabbits during the sensitive periods for heart development and midline closure. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2003;68(1):47–56. doi: 10.1002/bdrb.10008.
78. Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, et al. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ*. 2001;322(7281):266–270. doi: 10.1136/bmj.322.7281.266.
79. Cleves MA, Savell VH, Raj S, et al. Maternal use of acetaminophen and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and muscular ventricular septal defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004;70(3):107–113. doi: 10.1002/bdra.20005.
80. Ofori B, Oraichi D, Blais L, et al. Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2006;77(4):268–279. doi: 10.1002/bdrb.20085.
81. Cook JC, Jacobson CF, Gao F, et al. Analysis of the nonsteroidal anti-inflammatory drug literature for potential developmental toxicity in rats and rabbits. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2003;68(1):5–26. doi: 10.1002/bdrb.10005.
82. Kallio H, Pastorekova S, Pastorek J, et al. Expression of carbonic anhydrases IX and XII during mouse embryonic development. *BMC Dev Biol*. 2006;6(1):22. doi: 10.1186/1471-213x-6-22.
83. Scott WJ, Duggan CA, Schreiner CM, et al. Reduction of embryonic intracellular pH: a potential mechanism of acetazolamide induced limb malformations. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1990;103(2):238–254. doi: 10.1016/0041-008x(90)90227-l.
84. Monyer H, Burnashev N, Laurie DJ, et al. Developmental and regional expression in the rat brain and functional properties of four NMDA receptors. *Neuron.* 1994;12(3):529–540. doi: 10.1016/0896-6273(94)90210-0.
85. Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, et al. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science*. 1999;283(5398):70–74. doi: 10.1126/science.283.5398.70.
86. Kornhuber J, Bormann J, Hubers M, et al. Effects of the 1-amino-adamantanes at the MK-801-binding site of the NMDA-receptor-gated ion channel: a human postmortem brain study. *Eur J Pharmacol*. 1991;206(4):297–300. doi: 10.1016/0922-4106(91)90113-v.
87. Andaloro VJ, Monaghan DT, Rosenquist TH. Dextromethorphan and other N-methyl-D-aspartate receptor antagonists are teratogenic in the avian embryo model. *Pediatr Res*. 1998;43(1):1–7. doi: 10.1203/00006450-199801000-00001.
88. Bennett GD, VanWaes J, Moser K, et al. Failure of homocysteine to induce neural tube defects in a mouse model. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2006;77(2):89–94. doi: 10.1002/bdrb.20071.
89. Akesson E, Kjaeldgaard A, Samuelsson EB, et al. Ionotropic glutamate receptor expression in human spinal cord during first trimester development. *Brain Res Dev Brain Res*. 2000;119(1):55–63. doi: 10.1016/s0165-3806(99)00158-3.
90. Varju P, Katarova Z, Madarasz E, et al. GABA signalling during development: new data and old questions. *Cell Tissue Res.* 2001;305(2):239–246. doi: 10.1007/s004410100356.
91. Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, et al. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations of oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ*. 1998;317(7162):839–843. doi: 10.1136/bmj.317.7162.839.
92. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. A population-based case-control study of oral chlordiazepoxide use during pregnancy and risk of congenital abnormalities. *Neurotoxicol Teratol*. 2004;26(4):593–598. doi: 10.1016/j.ntt.2004.03.009.
93. Wikner BN, Stiller CO, Bergman U, et al. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(11):1203–1210. doi: 10.1002/pds.1457.
94. Lin AE, Peller AJ, Westgate MN, et al. Clonazepam use in pregnancy and the risk of malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004;70(8):534–536. doi: 10.1002/bdra.20051.
95. Nebigil CG, Hickel P, Messaddeq N, et al. Ablation of serotonin 5-HT2B receptors in mice leads to abnormal cardiac structure and function. *Circulation*. 2001;103(24):2973–2979. doi: 10.1161/01.cir.103.24.2973.
96. Shuey DL, Sadler TW, Lauder JM. Serotonin as a regulator of craniofacial morphogenesis: site specific malformations following exposure to serotonin uptake inhibitors. *Teratology*. 1992;46(4):367–378. doi: 10.1002/tera.1420460407.
97. Sari Y, Zhou FC. Serotonin and its transporter on proliferation of fetal heart cells. *Int J Dev Neurosci*. 2003;21(8):417–424. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2003.10.002.
98. Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, et al. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2007;356(26):2684–2692. doi: 10.1056/nejmoa066584.

99. Louik C, Lin AE, Werler MM, et al. First trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2007;356(26):2675–2683. doi: 10.1056/nejmoa067407.
100. Berard A, Ramos E, Rey E, et al. First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2007;80(1):18–27. doi: 10.1002/bdrb.20099.
101. Kallen BA, Olausson PO. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007;79(4): 301–308. doi: 10.1002/bdra.20327.
102. Einarson A, Pistelli A, DeSantis M, et al. Evaluation of the risk of congenital cardiovascular defects associated with use of paroxetine during pregnancy. *Am J Psychiatry*. 2008;165(6): 749–752. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07060879.
103. Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D, et al. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicentre, controlled, observational study. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66:695–705. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03261.x.
104. Reefhuis J, Devine O, Friedman JM, et al. Specific SSRIs and birth defects: bayesian analysis to interpret new data in the context of previous reports. *BMJ*. 2015;350: h3190. doi: 10.1136/bmj.h3190.
105. Sadler TW. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and heart defects: potential mechanisms for the observed associations. *Reprod Toxicol*. 2011;32(4):484–489. doi: 10.1016/j.reprotox.2011.09.004.
106. Vahakangas K, Myllynen P. Drug transporters in the human blood-placental barrier. *Br J Pharmacol*. 2009;158(3):665–678. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00336.x.
107. Кукес В. Г., Сокова Е. А., Игнатьев И. В. и др. Гликопротеин Р и здоровье плода. *Проблемы репродукции*. 2010;5:78–84. [Kukes VG, Sokova EA, Ignat'ev IV, et al. Glycoprotein P and fetal condition. *Problemy reproduktsii*. 2010;5:78–84. (In Rus).]
108. Atkinson DE, Brice-Bennett S, D'Souza SW. Antiepileptic medication during pregnancy: does fetal genotype affect outcome? *Pediatr Res*. 2007;62(2):120–127. doi: 10.1203/pdr.0b013e3180a02e50.
109. Lankas GR, Wise LD, Cartwright ME. Placental P-glycoprotein deficiency enhances susceptibility to chemically induced birth defects in mice. *Reprod Toxicol*. 1998;12(4):457–463. doi: 10.1016/s0890-6238(98)00027-6.
110. Smit JW, Huisman MT, van Tellingen O, et al. Absence or pharmacological blocking of placental P-glycoprotein profoundly increases fetal drug exposure. *J Clin Invest*. 1999;104(10): 1441–1447. doi: 10.1172/jci7963.
111. Bliek BJ, van Schaik RH, van der Heiden I, 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;149(10):2088–2092. doi: 10.1002/ajmg.a.33036.
112. Martinelli M, Carinci F, Morselli PG, et al. Study of ABCB1 multidrug resistance protein in a common orofacial malformation. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24(2):1–5.
113. Wang C, Xie L, Zhou K, et al. Increased risk for congenital heart defects in children carrying the *ABCB1* gene C3435T polymorphism and maternal periconceptional toxicants exposure. *PLoS ONE*. 2013;8(7): e68807. doi: 10.1371/journal.pone.0068807.
114. 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. *Pediatric Cardiology*. 2014;35(7):1132–1141. doi: 10.1007/s00246-014-0906-6.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ПЕДИАТРИЯ + CD

2-е, обновленное и дополненное издание

Под редакцией: А. А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой
Год издания: 2015
Количество страниц: 744

Представлены новейшие данные по основным разделам профилактической педиатрии: по формированию и охране здоровья нерожденного ребенка (плода) и новорожденного, здоровья подрастающего поколения; по созданию оптимальных условий для формирования здоровья, физических и интеллектуальных возможностей детей; по организации медицинского обслуживания детей, оценке физического, нервно-психического развития, диспансерному наблюдению здоровых детей, организации грудного вскармливания, ухода; по организации оздоровления часто болеющих детей и лечебно-профилактической помощи в дошкольных образовательных учреждениях и школах.

Книга предназначена для врачей детских поликлиник, педиатров, неонатологов и других специалистов, работающих с детьми, сотрудников образовательных и научных учреждений, организаторов здравоохранения, врачей общей практики, студентов VI курса медицинских вузов, интернов и ординаторов.