

© И.В. Игнатко¹, Л.А. Стрижаков¹, В.С. Флорова¹, А.Л. Мартиросова²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² Городская клиническая больница № 29 имени Н.Э. Баумана, Москва, Российская Федерация

Персонализированный подход к антигипертензивной терапии у беременных с точки зрения клинической фармакогенетики

Правильный препарат в нужной дозе, назначенный пациенту вовремя, с учетом его эффективности и безопасности, — это то, к чему стремятся все врачи при назначении лекарственных веществ пациентам. Беременность — состояние, для которого особенно актуален принцип персонализированной фармакотерапии, принимая во внимание физиологические изменения в организме женщины, а также развивающийся плод, в отношении которого возможны неблагоприятные действия, в том числе дозозависимые, от применяемых лекарственных препаратов. Вопрос персонализированной фармакотерапии гипертензивных нарушений имеет тесную взаимосвязь с клинической фармакогенетикой, так как за особенностями изменения метаболизма препарата во время беременности стоит генетический код женщины, обуславливающий активность работы цитохромов печени, плодово-плацентарного барьера, почечного клиренса. Сбор дополнительной информации поможет сформировать терапевтические модели и определить пути персонализации фармакотерапии при беременности. Целью настоящего обзора является обобщение имеющихся данных по фармакогенетике антигипертензивных препаратов, применяемых во время беременности.

Ключевые слова: фармакогенетика, беременность, артериальная гипертензия, преэклампсия, гестационная артериальная гипертензия, гипотензивная терапия.

(Для цитирования): Игнатко И.В., Стрижаков Л.А., Флорова В.С., Мартиросова А.Л. Персонализированный подход к антигипертензивной терапии у беременных с точки зрения клинической фармакогенетики. *Вестник РАМН.* 2018;73(3):149–156. doi: 10.15690/vramn954)

149

Введение

Во время беременности особенно актуален принцип персонализированной фармакотерапии. Подбор терапии в случаях экстрагенитальных заболеваний или возникающих осложнений беременности — особенно трудная и важная для клинициста задача, поскольку требует от него знания всевозможных неблагоприятных влияний назначаемых препаратов на органы- и гистогенез у плода. Особенности фармакокинетики лекарственных веществ во время беременности отличаются от таковых у небеременных женщин: изменение действия препаратов наблю-

дается у антибиотиков, антигипертензивных и антиретровирусных препаратов [1–5], что обусловлено не только генетическими характеристиками женщины, но и многочисленными физиологическими изменениями, происходящими в ее организме, в том числе синтезом ряда белков-регуляторов метаболизма и гормонов фетоплацентарным комплексом [6]. Безусловно, систематизация действия лекарственных веществ во время беременности была необходима, в первую очередь по их тератогенному и эмбриотоксическому эффекту.

В 1975 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and

© I.V. Ignatko¹, L.A. Strizhakov¹, V.S. Florova¹, A.L. Martirosova²

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

² City Clinical Hospital № 29 named after N.E. Bauman, Moscow, Russian Federation

The Personalized Approach to Antihypertensive Therapy during Pregnancy in Terms of Clinical Pharmacogenetics

The right drug at the right dose administered to a patient in time is the goal which all medical specialists aim at when prescribing medicines to patients. Pregnancy is a condition when the principle of personalized pharmacotherapy is especially relevant. Due to the developing fetus and the occurring changes in the maternal organism, the selection of drug therapy during pregnancy is especially difficult for a clinician. This issue is tightly intertwined with clinical pharmacogenetics since the genetic code of a woman that determines the activity of the liver cytochrome, the fetus-placental barrier, and renal clearance contributes to the peculiarities of the drug metabolism during pregnancy. Additional data provides the opportunities to form therapeutic models and to determine the ways of personalizing pharmacotherapy in pregnancy. The purpose of this review is to summarize the available data on the pharmacogenetics of antihypertensive drugs used during pregnancy.

Key words: pharmacogenetics; pregnancy; arterial hypertension; gestational arterial hypertension; preeclampsia; antihypertensive therapy.

(For citation): Ignatko IV, Strizhakov LA, Florova VS, Martirosova AL. The Personalized Approach to Antihypertensive Therapy during Pregnancy in Terms of Clinical Pharmacogenetics. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2018;73(3):149–156. doi: 10.15690/vramn954)

Drug Administration, FDA, США) была принята классификация лекарственных веществ по принципу «опасности» для плода — А, В, С, D и X, которая просуществовала в неизменном виде до 2015 г. Согласно новым правилам маркировки (Pregnancy and Lactation Labeling Final Rule, PLLR), принятым FDA 30 июня 2015 г., в описании к лекарственным препаратам появились три новые категории: беременность, кормление (*nursing mothers* — *кормящие матери*) и влияние на мужскую/женскую репродуктивную систему [7]. Кроме того, в руководстве FDA «Беременность, лактация и репродуктивный потенциал: маркировка рецептурных препаратов и биологических продуктов человека — содержание и формат» (Pregnancy, Lactation, and Reproductive Potential: Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format) впервые появились рекомендации по включению в маркировку лекарственных препаратов информации о влиянии беременности на активность различных ферментов цитохрома P450 и известные метаболические пути препарата. В частности, хорошо известно, что во время беременности активность изофермента цитохрома P-450 1A2 (CYP1A2) снижается, а изофермента 2D6 (CYP2D6) — увеличивается. Если препарат в основном метаболизируется через специфический фермент цитохрома P450, его описание должно содержать эту информацию [8].

150

Артериальная гипертензия осложняет течение беременности в 12–22% случаев [9]. Беременные женщины с хронической и гестационной артериальной гипертензией нуждаются в подборе безопасной и эффективной гипотензивной терапии и антигипертензивных препаратов. По данным метаанализа 15 исследований, антигипертензивная терапия, проведенная у беременных женщин с хронической гипертензией, в сравнении с приемом плацебо/без лечения уменьшила частоту тяжелых случаев заболевания (относительный риск 0,33; 95% доверительный интервал 0,19–0,56) и частоту присоединения преэклампсий, мертворождений или преждевременных родов [10].

Подбор антигипертензивной терапии вызывает у терапевтов и акушеров-гинекологов ряд трудностей:

- 1) возникает дилемма между сохранением прежней, проводимой до беременности антигипертензивной терапии и заменой «привычного» лекарственного средства (ЛС) на более безопасный и рекомендованный при гестации препарат другого класса;
- 2) возможное отсутствие эффекта от приема препарата с необходимостью увеличения его суточной дозы или же замена на другое ЛС.

При гестационной артериальной гипертензии тщательная оценка эффективности терапии обусловлена еще и своевременной дифференциальной диагностикой с преэклампсией [9, 11]. Таким образом, очевидна взаимосвязь с клинической фармакогенетикой, так как за особенностями изменения метаболизма препарата во время беременности стоят физиологические изменения и генетический код женщины, который обуславливает активность работы цитохромов печени, плодово-плацентарного барьера, почечного клиренса [11, 12].

Предлагаемый обзор посвящен перспективам фармакогенетических исследований для обеспечения индивидуализированной фармакотерапии артериальной гипертензии во время беременности. Поиск литературы производился при помощи русскоязычной и англоязычной версий поисковой сети Интернет базы данных медицинских и биологических публикаций PubMed и в электронной библиотеке eLIBRARY с глубиной поиска 15 лет.

Антигипертензивная терапия во время беременности

Лекарственная терапия артериальной гипертензии может быть начата любым из перечисленных препаратов — метилдопой, лабеталолом, нифедипином (уровень доказательности IA). Согласно рекомендациям Рабочей группы по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертонии, Европейского общества кардиологов (2007) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2008), для базисной терапии артериальной гипертензии I–II степени препаратами выбора являются:

- 1) агонист центральных α_2 -адренорецепторов метилдопа (500–2000 мг/сут);
- 2) селективные и неселективные β -адреноблокаторы — лабеталол (200–400 мг/сут), пиндолол (10–30 мг/сут), окспренолол (100–200 мг/сут), метопролол (100 мг/сут);
- 3) блокаторы медленных кальциевых каналов (дигидропиридиновые) — нифедипин/нифедипин SR (10–60/20–40 мг/сут) [6, 9, 11].

При этом в разных странах существуют определенные различия в выборе препарата первой линии: так, по данным Национального института здоровья Великобритании (NICE) [13] и Американского общества акушеров-гинекологов [14, 15], предпочтение отдается лабеталолу, в то время как препаратом первой линии, согласно Федеральным клиническим рекомендациям Минздрава РФ, является метилдопа [16].

Сложность индивидуализации фармакотерапии во время беременности обусловлена отсутствием или противоречивостью данных по фармакокинетике, фармакодинамике и режиму дозирования для большинства лекарственных препаратов в связи с ограниченными возможностями проведения клинических исследований по этическим соображениям, а также особенностями клинической фармакологии в плодово-плацентарном комплексе [10, 11]. Кроме того, физиологические изменения сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной, гепатобилиарной систем, желудочно-кишечного тракта во время беременности могут приводить к существенным сдвигам в фармакокинетических параметрах для некоторых ЛС [12] (табл. 1). Во время беременности установлены также изменения в экспрессии и активности изоферментов цитохрома P-450 и транспортных белков, приводящие к нарушениям метаболического профиля ЛС [10–13].

Особенности метаболизма лекарственных веществ во время беременности

Любой препарат, включая антигипертензивный, проходит 4 этапа — всасывание, распределение, метаболизм и выведение. Наиболее изученным с фармакогенетической позиции остается этап метаболизма.

Во время беременности отмечается разнонаправленное изменение активности многих печеночных ферментов, участвующих в фазах I и II метаболизма ЛС, что приводит к изменению их фармакокинетики, причем для ряда ферментов эта активность варьирует в зависимости от сроков беременности [8, 12]. Так, метаболизм ЛС, который протекает при участии изоферментов CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 и UGT1A4, во время беременности повышен [12, 17, 18]. Результаты исследования активности CYP1A2 и CYP2C19 во время беременности

Таблица 1. Индуцированные беременностью изменения в фармакокинетике ряда лекарственных препаратов [12]

Лекарственный препарат	Влияние на период полувыведения	Клиренс	Связывание с белками плазмы крови, %	Биодоступность, %	Срок беременности, при котором отмечены изменения
Цефазолин (цефатризин)	Снижается (1,5 ч)	Возрастает	60	43	19–24 нед
Амоксициллин	Снижается (1,2 ч)	Возрастает	Нет данных	95	II–III триместры беременности, роды и послеродовый период
Цефутоксим	Снижается (44 мин)	Возрастает	Нет данных	30–50	Роды
Зидовудин	Не изменяется (1,1 ч)	Возрастает	<25	63	Роды
Глибенкламид	Не изменяется (4 ч)	Возрастает	98	Снижается	28–38 нед
Дигоксин	Снижается (38 ч)	Возрастает	33	60	III триместр
Мидазолам	Не изменяется (2,5 ч)	Возрастает	30	24	28–32 нед
Ламотриджин	15–24 ч	Возрастает	98	55	На протяжении всей беременности
Кофеин	Возрастает (10,5 ч)	Снижается	Нет данных	Нет данных	36–40 нед

демонстрируют ее снижение, что предполагает необходимость изменения дозировки ЛС с целью уменьшения токсичности их субстратов [8, 9, 15]. К примеру, блокаторы β -адренорецепторов, такие как пропранолол и метопролол, метаболизируются при участии изофермента цитохрома P-450 2D6 (CYP2D6). Активность CYP2D6 повышается во время беременности. Беременность является единственной известной причиной повышения активности данного фермента [19, 20]. Активность CYP2D6 начинает возрастать с начала II триместра и продолжает увеличиваться на протяжении беременности, то есть на поздних сроках беременности пациентки с контролируемой артериальной гипертензией могут отмечать повышение артериального давления в связи с ускорением метаболизма ЛС [19, 20]. Таким образом, при назначении β -адреноблокаторов необходимо учитывать, что по мере прогрессирования беременности потребность в препарате может меняться (возрастать, например со 100 до 450 мг/сут [19]).

Особенности метаболизма блокаторов β -адренорецепторов во время беременности

β 1- и β 2-адренорецепторы

Играют основную роль в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы. Оба подтипа адренорецепторов полиморфны. Существуют два наиболее значимых в клиническом отношении однонуклеотидных полиморфизма замены в гене *ADRB1*, кодирующем β 1-адренорецептор, локализованном на 10-й хромосоме (локус 10q25.3) [20] — *A145G* (Ser49Gly) (полиморфный маркер Gly49Ser) и *C1165G* (Arg389Gly) (полиморфный маркер Gly389Arg) [21]. На данный момент известно, что полиморфизм гена *ADRB1* ассоциирован с фармакодинамикой блокаторов β -адренорецепторов [22]. Анализ гаплотипов по вариантам в кодонах 49 и 389 в исследовании J. Johnson и соавт. показал, что пациенты с диплотипами *49Gly389Arg/49Ser389Gly* были фактически индифферентны к метопрололу, тогда как самый большой гипотензивный ответ (снижение систолического артериального давления почти 15 мм рт.ст.) наблюдался у пациентов с диплотипом *49Ser389Arg/49Ser389Arg* (другие диплотипы были промежуточными) [23]. Аллели *49Gly* и *389Gly* у пациентов с гипертензией не ассоциированы

с отрицательным хронотропным ответом после титрования концентрации S-метопролола в плазме крови [23]. Антигипертензивный эффект метопролола был значительно выражен у гомозигот *389ArgArg* [23]. Данный генотип, как показали исследования G. Sofwoga и соавт., имел значимое влияние на гемодинамический ответ при введении атенолола. Пациенты с гомозиготным вариантом *Arg389* демонстрировали большее снижение систолического артериального давления покоя ($8,7 \pm 1,3$ против $0,2 \pm 1,7$ мм рт.ст.; $p < 0,001$) и среднего артериального давления ($7,2 \pm 1,0$ против $2,0 \pm 1,7$ мм рт.ст.; $p = 0,009$) [24]. В исследованиях D. Wu и соавт. был изучен полиморфизм другой аллели гена *ADRB1 1165G > C*, и было показано, что пациенты, гомозиготные по *ADRB1*-генотипу (CC), имели лучшие исходы терапии β -блокаторами, чем пациенты с последовательностью GC (частота аллеля в исследуемой группе составила 61,29%), имевшие большую резистентность к антигипертензивной терапии метопрололом [25]. В исследовании Д. Сычёва и соавт. установлено, что у носителей аллельного варианта *CYP2D6*4* отмечается снижение интенсивности биотрансформации метопролола, что является причиной «выхода» больных с хронической сердечной недостаточностью на более низкие дозы метопролола (генотип *CYP2D6*4/*4* — 46 ± 7 мг/сут, *CYP2D6*1/*4* — 74 ± 11 мг/сут), при сопоставимой эффективности у больных, не несущих данный аллельный вариант и «вышедших» на высокие дозы препарата (104 ± 12 мг/сут). Выявление генотипа *CYP2D6*4/*4* с чувствительностью 43% и специфичностью 96% прогнозирует «выход» пациентов с хронической сердечной недостаточностью на низкие дозы метопролола (менее 50 мг/сут) [26].

Многие заболевания, одновременный прием лекарственных препаратов и некоторые физиологические состояния, в том числе беременность, могут приводить к изменению кривой концентрация–время, отражающей метаболизм препаратов, в результате чего концентрация ЛС для достижения терапевтического эффекта должна измениться [27]. Активность изофермента CYP2D6 возрастает по сравнению с послеродовым периодом на 25,6% в 14–18 нед гестации, на 34,8% — в 24–28 нед, на 47,8% — к 40-й нед беременности. Активность изофермента CYP1A2, наоборот, существенно снижается на протяжении беременности по сравнению с послеро-

довым периодом (в I триместре — на 32,8%, во II — на 48,1%, в III — на 65,2% соответственно). Активность изофермента CYP3A на протяжении всей беременности постепенно повышается (35–38%) [28]. На основании результатов исследования Т. Трасу и соавт. делают вывод, что во время беременности необходимо индивидуально подбирать гипотензивную терапию с учетом активности ферментов, участвующих в метаболизме соответствующих лекарственных средств [20].

Метопролол

Считается «золотым стандартом» для изучения активности CYP2D6, так как этот фермент обеспечивает 70–80% метаболизма данного ЛС и почти все его α -гидроксилирование. М. Власкиной при проведении сравнительного анализа эффективности длительного приема метопролола у больных ишемической болезнью сердца с «диким» вариантом CYP2D6 и его «медленными» аллелями было установлено, что при титровании дозы метопролола целевые значения показателей гемодинамики у носителей «медленных» аллелей CYP2D6 достигаются на 8–10 дней раньше, чем у больных с «диким» вариантом CYP2D6, однако при этом количество побочных эффектов на 20–30% выше, чем у обладателей «дикого» гена [29].

К. Goryachkina и соавт. при изучении индивидуальных детерминант, связанных с метаболизмом при назначении метопролола, и также эффектов у пациентов, получающих препарат в качестве стандартного лечения острого инфаркта миокарда, было установлено, что распределение метопролола и его эффекты в основном контролируются генотипом CYP2D6. Более высокая активность CYP2D6, по-видимому, связана с нарушениями сердечного ритма, осложняющими острый инфаркт миокарда, являясь отрицательным прогностическим фактором для выживания пациентов [30]. Н. Поздняковым по данным проведенного анализа терапии метопрололом пациентов с ишемической болезнью сердца обнаружено 144 межлекарственных взаимодействия с данным препаратом, а также выявлено, что у носителей «медленных» аллельных вариантов гена *CYP2D6*10*, *CYP2D6*4*, в отличие от носителей нормальных аллелей, при приеме сопоставимых доз метопролола выявляется большее снижение частоты сердечных сокращений: в 1,6 раза для *CYP2D6*10*, в 1,7 раза для *CYP2D6*4* [31].

Несмотря на достаточную изученность терапевтических аспектов фармакогенетических особенностей метопролола, существует небольшое число исследований его фармакодинамики у беременных. R. Ryu и соавт. в исследовании метаболизма метопролола в течение беременности и лактации изучили концентрации метопролола и его метаболита α -гидрокси метопролола в плазме крови женщины, моче, грудном молоке в разные сроки гестации и в послеродовом периоде (у лактирующих женщин и без лактации) при оральном приеме 75–150 мг препарата [32]. Беременные были генотипированы на наличие низкофункционального аллельного варианта *CYP2D6*. Было установлено, что средний клиренс метопролола был значительно выше в середине (361 ± 223 л/ч; $p < 0,05$) и конце беременности (568 ± 273 л/ч; $p < 0,05$) по сравнению с его клиренсом через 3 мес и более после родов (200 ± 131 и 192 ± 98 л/ч соответственно). Изучение распределения метопролола, метаболизируемого с помощью изофермента CYP2D6, у женщин в последнем триместре беременности и спустя 3–5 мес после родов показало, что концентрация метопролола после перорального приема в дозе 100 мг в 2–4 раза ниже у беременных (пиковая плазмен-

ная концентрация в течение беременности была только 12%, после родов — 55%), а клиренс препарата в 4,4 раза выше [20]. По мнению ряда авторов, значительное возрастание клиренса метопролола (292%), продемонстрированное в другом исследовании, диктует необходимость повышения дозы метопролола в 3–4 раза [10].

Исторически сложилось так, что CYP2D6 считался неиндуцируемым ферментом по классическим способам индукции (например, с участием рецептора прегнана и конститутивного рецептора андростана). Однако было высказано предположение о том, что снижение экспрессии небольшого гетеродимерного партнера (SHP) может частично отвечать за индукцию CYP2D6 во время беременности. Клинические наблюдения указывают на то, что без корректировки дозы эффективность метопролола у беременных женщин может быть снижена [20]. G. Pariente и соавт. было показано, что на конечный эффект и безопасность лекарственного препарата влияют физиологические изменения в организме беременной (увеличение сердечного выброса, общей массы тела, жировой ткани, скорости клубочковой фильтрации, а также снижение концентрации альбумина в плазме и измененная активность ферментов, метаболизирующих лекарственные средства), достигающие пика в течение третьего триместра, а также изменения во время беременности в метаболизме лекарств изоферментами цитохрома P450 (т.е. CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 и CYP2C19) и изоферментами уридина 5'-дифосфо-глюкуронозилтрансферазы (UGT) (то есть UGT1A4 и UGT2B7) [33]. Однако оценка взаимосвязи между клиническим ответом и генотипом требует дальнейшего изучения.

По мнению R. Ryu и соавт., вопрос о фармакокинетике β -блокаторов во время беременности остается дискуссионным: активность изофермента CYP2D6 у беременных с различной скоростью метаболизма меняется разнонаправленно: у беременных с генотипом «экстенсивного» и «быстрого» метаболизатора по CYP2D6 — повышается, а у генотипически «медленных» метаболизаторов по CYP2D6 — еще больше снижается. До настоящего времени не установлено, почему существует детерминированность молекулярных путей метаболизма ксенобиотиков и, возможно, эндогенных субстратов при беременности. Принимая во внимание особенности изменения активности CYP2D6 при беременности (у плода отмечена низкая активность CYP2D6 как у «быстрых», так и у «медленных» метаболизаторов, поскольку генотип по изоферменту формируется спустя несколько месяцев после рождения), закономерно возникает вопрос о целесообразности назначения генотипически «медленным» метаболизаторам по CYP2D6 лекарственных средств, являющихся субстратами этого изофермента, например блокаторов β -адренорецепторов и некоторых антипсихотиков (флуоксетин) [32].

Атенолол

Блокатор $\beta 1$ -адренорецепторов — также используется в акушерстве. В отличие от метопролола, у атенолола при беременности клиренс практически не меняется. Вариабельность клиренса атенолола составляет менее 27% во II триместре беременности, 29% в III триместре и 45% после родов [32]. По сравнению с метопрололом, атенолол имеет наиболее предсказуемый почечный клиренс во время беременности и после родов, что делает его более комплаентным гипотензивным препаратом в этот период.

Для нормального функционирования сердечно-сосудистой системы необходима достаточная активность эндотелиальной изоформы синтазы оксида азо-

та (Endothelial Nitric Oxide Synthase, eNOS), которая отвечает за синтез NO [34]. Сниженная экспрессия eNOS, следовательно, приводит к снижению биодоступности NO, которая играет значительную роль в эндотелиальной дисфункции, связанной с преэклампсией. eNOS представляет собой интересную фармакогеномическую мишень, но многочисленные взаимозависимые механизмы контроля и сигнальные пути, которые действуют на разных этапах функционирования фермента, затрудняют задачу изучения его роли в фармакокинетике. Ген eNOS, локализованный на 7q35–7q36, состоит из 26 экзонов и 25 интронов. С момента его описания в 1990-х годах в гене eNOS было идентифицировано большое количество полиморфных вариантов. Несколько полиморфизмов были связаны с преэклампсией и другими сердечно-сосудистыми и гипертензивными расстройствами. Было показано соотношение между полиморфизмами eNOS и дифференциальными ответами на несколько классов сердечно-сосудистых препаратов, некоторые из которых используются для лечения преэклампсии [35]. В частности, D. Naas было установлено, что полиморфизмы в гене eNOS связаны с изменениями в фармакологическом ответе на ателолол. У пациентов с полиморфизмом G498A в гене eNOS отмечают более выраженное снижение артериального давления при приеме ателолола. При подтверждении в более крупных исследованиях наличие полиморфизмов eNOS, вполне допустимо, может помочь в разработке персонализированной антигипертензивной терапии ателололом [36].

Лабеталол

Неселективный блокатор β -адренорецепторов и $\alpha 1$ -адренорецепторов; его метаболизм происходит в печени с участием UDP-глюкозилтрансферазы 1A и 2B7. Надо отметить, что в состав препарата входят 2 диастереомера — RR-лабеталол (неселективный блокатор β -адренорецепторов) и SR-лабеталол (блокатор $\alpha 1$ -адренорецепторов). За счет неоднородного состава он имеет разные фармакокинетические свойства при внутривенном и пероральном назначении. При внутривенном назначении элиминация обоих стереомеров происходит одинаково; в случае перорального назначения во время беременности RR-лабеталол выводится быстрее, что проявляется снижением эффективности при терапии синусовой тахикардии. В этом случае, как показали исследования T. Carvalho и соавт., рекомендуется не двукратный (каждые 12 ч), а более частый (каждые 6–8 ч) прием лабеталола [37] при лечении гипертензии у беременных. У пациенток с гипертензией аллель G полиморфизма A2996G в гене eNOS ассоциируется с более значительным снижением артериального давления на фоне лечения ателололом по сравнению с пациентками с аллелем A. Аллель A полиморфизма G498A в гене eNOS также ассоциируется с лучшим ответом на лечение ателололом [38]. Наличие аллелей 2996G и 498A является благоприятным для больных, получающих β -блокаторы. Эти многообещающие результаты должны быть подтверждены у большего числа пациентов из разных групп населения, и могут иметь значение при рассмотрении фармакогеномических подходов к лечению преэклампсии [34].

Особенности метаболизма блокаторов кальциевых каналов

Нифедипин

Блокатор кальциевых каналов; метаболизируется изоферментом цитохрома P450 CYP3A5, активность ко-

торого повышается во время беременности. У пациенток с выраженной экспрессией гена CYP3A5 наблюдается усиленный клиренс ($232,87 \pm 37,8$ л/ч), в то время как в группе с низкой активностью гена CYP3A5 [варианты 3*(rs776746), 6*(rs10264272), 7*(rs41303343)] коэффициент очищения недостаточен ($85,6 \pm 45,0$ л/ч; $p < 0,0001$) [39]. Стандартно прием нифедипина рекомендуется каждые 8 ч. При повышенном клиренсе, возможно, целесообразно сокращение интервала до 6 ч, в то время как у женщин со сниженной экспрессией гена CYP3A5 дозировка нифедипина должна подбираться более тщательно [40]. Выявлено, что три однонуклеотидных полиморфизма в CACNA1A (rs2239050, rs2238032 и rs2239128) были связаны с эффективностью лечения гипертензивных нарушений блокаторами кальциевых каналов [40]. Исследование A. Beitelshes и соавт. также показало, что у пациентов с rs1051375 A/A отмечается лучший эффект лечения нифедипином или верапамилом [41]. Также были изучены варианты Glu65 Lys и Val110Leu KCNMB1 в отношении регуляции систолического артериального давления верапамилом. Хотя уровень снижения артериального давления не изменялся по генотипу, носители Lys65 достигли более раннего контроля артериального давления и потребовали меньше дополнительных процедур. Было обнаружено, что носители Leu110 имеют сниженный риск смерти, инфаркта миокарда или инсульта [42]. Более высокие показатели смертности также были зарегистрированы у лиц с вариантом Ser49-Arg389 ADRB1 после лечения верапамилом. Кроме того, больные хронической артериальной гипертензией, гомозиготные по T-аллелю NPPA T2238C, имели более благоприятные клинические исходы при лечении блокатором кальциевых каналов, тогда как носители C ответили лучше на диуретик [43].

Особенности метаболизма $\alpha 2$ -агонистов центрального действия

Метилдопа

$\alpha 2$ -Агонист центрального действия, оказывает антигипертензивный эффект путем стимуляции $\alpha 2$ -рецепторов в головном мозге, снижая таким образом центральный адренергический выброс. Метаболизм ЛС происходит с помощью метилирования катехол-О-метилтрансферазой (Catechol-O-methyl transferase, COMT) [44]. Стоит отметить побочный эффект метилдопы — способность вызывать депрессивноподобные состояния [45], хотя данный эффект не изучен во время беременности. Самая распространенная замена COMT rs4680 (472G>A) в 4-м экзоне (как следствие замены валина на метионин в 158-м кодоне MB-COMT и 108-м кодоне в S-COMT) приводит к 3–4-кратному снижению метилиционной активности фермента [45].

Особенности метаболизма вазодилататоров

Гидралазин

Обычно используется для лечения гипертонического криза и быстрого снижения артериального давления при тяжелой преэклампсии и эклампсии [46]. Гипотензия — частый побочный эффект терапии гидралазином. Препарат метаболизируется с помощью фермента N-ацетилтрансферазы (N-acetyltransferase, NAT) [21]. В гене, кодирующем NAT, наблюдаются несколько однонуклеотидных полиморфизмов (NAT1 и NAT2), приводящих к снижению ферментативной активности. Изменение свойств NAT может потенциально привести к более высоким концентрациям гидралазина, что

Таблица 2. Генетические полиморфизмы, актуальные для персонализированной антигипертензивной терапии во время беременности

Ген и соответствующий фермент или рецептор	Фенотип / полиморфизм	Гипотензивный препарат	Результат полиморфизма	Влияние беременности на активность фермента
<i>ADRB1</i>	49Gly389Arg/49Ser389Gly rs1801253(G;G)	Метопролол	Снижается активность фермента	-
<i>CYP2D6</i>	2988G>A (<i>CYP2D6</i> *41 вариант) rs28371725	Метопролол	Снижается активность фермента	Повышается активность фермента, необходимо увеличение как дозировки, так и кратности приема
<i>ADRB1</i>	rs1801253(C;G)	Метопролол	Снижается активность фермента	-
<i>CYP3A5</i>	<i>CYP3A5</i> *3 (также известный как 986A>G) rs776746	Нифедипин	Снижается активность фермента	-
<i>COMT</i>	rs4680 (472G>A)	Метилдопа	Снижается активность фермента	-
<i>ABCB1</i>	A T3587G	Гликопротеин Р	Снижение экспрессии гликопротеина Р	Повышение проницаемости плацентарного барьера и повышение потенциального токсического влияния ЛС на плод
<i>eNOS</i>	298Glu > Asp, rs1799983	Атенолол	Снижается активность фермента	-
<i>NAT</i>	1. <i>NAT2</i> *5A: 341C + 481T, rs1801280(C) + rs1799929(T) 2. <i>NAT2</i> *5B: 341C + 481T + 803G, rs1801280(C) + rs1799929(T) + rs1208(G) 3. <i>NAT2</i> *5C: 341C + 803G, rs1801280(C) + rs1208(G)	Гидралазин	Снижается активность фермента	-

154

обусловит усугубление таких побочных эффектов, как гипотензия. На сегодняшний день данные закономерности не были изучены во время беременности. Как было установлено, дефицит *COMT* играет роль в патогенезе преэклампсии. Важно отметить, что гидралазин также ингибирует активность плацентарного *COMT* [47], поэтому опосредованное гидралазином подавление *COMT*/2-ME необходимо тщательно оценить для его связи с возможным прогрессированием преэклампсии, индуцированным лекарственными препаратами. Тем не менее сомнительно, что генотипирование *NAT* перед назначением лечения было бы клинически оправдано, так как преимущества терапии гидралазином при тяжелой преэклампсии перевешивают риск неблагоприятных реакций на данный препарат [34].

Функция и роль плацентарного гликопротеина Р

Мессенджер РНК (мРНК) длиной 4872 пары нуклеотидов, включая 5'-нетранслируемую область (*RefSeq-присоединение NM_000927.3*), приводит к образованию белка длиной 1280 аминокислот, называемого Р-гликопротеином (P-glycoprotein, P-gp). Вторичная структура Р-gp обнаруживает две гомологичные половинные белка, каждая из которых содержит 6 трансмембранных доменов и нуклеотидсвязывающий домен. Р-gp экспрессируется поляризованным образом в плазматической мембране клеток в барьерных и элиминационных орга-

нах, где имеет защитные и выделительные функции. Он играет важную роль в элиминации перорально вводимых препаратов, чтобы ограничить их биодоступность. В экспериментальных исследованиях конца прошлого века было обнаружено, что Р-gp вносит значительный вклад в осуществление барьерной функции плаценты, предотвращая проникновение потенциально вредных веществ от матери к плоду [48]. Р-гликопротеин, кодируемый геном *ABCB1*, обладает широким субстратным спектром, к которому принадлежат различные ЛС, включая гипотензивные препараты. Предполагают, что при наличии генетически детерминированного снижения экспрессии Р-gp в плацентарном трофобласте воздействие потенциально опасных ЛС и других ксенобиотиков на плод увеличивается [48].

Генетические полиморфизмы, актуальные для персонализированной антигипертензивной терапии во время беременности, представлены в табл. 2.

Заключение

Проблема артериальной гипертензии во время беременности остается в центре внимания акушеров-гинекологов, кардиологов и клинических фармакологов. Знание генетически обусловленных особенностей метаболизма антигипертензивных препаратов у конкретной женщины позволит адекватно оценить клиническую картину и своевременно изменить тактику лечения. Фармакогенетика может быть одним из инструментов для достижения этой

цели. Однако объем современных исследований в этих областях недостаточен. Необходимо больше данных, сочетающих анализ имеющихся в популяции генотипов, их влияния на активность соответствующих ферментов или транспортных белков и информацию по изменению фармакокинетики и фармакодинамики соответствующего ЛС. В частности, нужны краткосрочные и долгосрочные результаты оценки перинатальных исходов и состояния новорожденных для оценки терапии в акушерстве. Изучение генотипов как матери, так и плода и создание терапевтических моделей поможет клиницистам в выборе безопасных и эффективных схем лечения.

Источник финансирования

Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи проведены за счет собственных средств авторов.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Игнатко И.В. — концепция и дизайн обзора, сбор данных литературы, анализ, интерпретация и систематизация данных литературы, написание и правка рукописи; Стрижаков Л.А. — сбор данных литературы, анализ, интерпретация и систематизация данных литературы, написание и правка рукописи; Флорова В.С. — сбор данных литературы, анализ, интерпретация и систематизация данных литературы, написание рукописи; Мартиросова А.Л. — сбор данных литературы, анализ, интерпретация и систематизация данных литературы. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Andrew MA, Easterling TR, Carr DB, et al. Amoxicillin pharmacokinetics in pregnant women: modeling and simulations of dosage strategies. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81(4):547–556. doi: 10.1038/sj.cpt.6100126.
- Buchanan ML, Easterling TR, Carr DB, et al. Clonidine pharmacokinetics in pregnancy. *Drug Metab Dispos.* 2008;37(4):702–705. doi: 10.1124/dmd.108.024984.
- Unadkat JD, Wara DW, Hughes MD, et al. Pharmacokinetics and safety of indinavir in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;51(2):783–786. doi: 10.1128/aac.00420-06.
- Beigi RH, Han K, Venkataramanan R, et al. Pharmacokinetics of oseltamivir among pregnant and nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(6):S84–S88. doi: 10.1016/j.ajog.2011.03.002.
- Hebert MF, Carr DB, Anderson GD, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atenolol during pregnancy and postpartum. *J Clin Pharmacol.* 2005;45(1):25–33. doi: 10.1177/0091270004269704.
- Haas DM, Hebert MF, Soldin OP, et al. Pharmacotherapy and pregnancy: highlights from the Second International Conference for Individualized Pharmacotherapy in Pregnancy. *Clin Transl Sci.* 2009;2(6):439–443. doi: 10.1111/j.1752-8062.2009.00166.x.
- Drugs in pregnancy and lactation: improved benefit-risk information. *FDA/CDER SBIA Chronicles* [Internet]. 2015 Jan [cited 2018 Apr 12];(1):[about 2 p.]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/SmallBusinessAssistance/UCM431132.pdf>.
- Pregnancy, lactation, and reproductive potential: labeling for human prescription drug and biological products — content and format guidance for industry* [Internet]. U.S. Department of health and human services food and drug administration; 2014. 21 p [cited 2018 May 12]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM425398.pdf>.
- Акушерство. Национальное руководство* / Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. — 1080 с. [Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo. Ed by Savel'eva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinskii V.E. — 2-e ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 1088 p. (In Russ).]
- Webster LM, Conti-Ramsden F, Seed PT, et al. Impact of antihypertensive treatment on maternal and perinatal outcomes in pregnancy complicated by chronic hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(5):e005526. doi: 10.1161/JAHA.117.005526.
- Сокова Е.А., Чилова Р.А., Проклова Г.Ф., и др. Особенности метаболизма лекарственных средств во время беременности // *Вестник современной клинической медицины.* — 2016. — Т.9. — №5 — С. 70–75. [Sokova EA, Chilova RA, Proklova GF, et al. The characteristics of drug metabolism during pregnancy. *Bulletin of contemporary clinical medicine.* 2016;9(5):70–75. (In Russ).]
- Загородникова К.А., Бурбелло А.Т., Покладова М.В. Механизмы повреждающего действия лекарств на плод и значение фармакогенетики для безопасности лекарств у беременных // *Медицинская генетика.* — 2015. — Т.14. — №12 — С. 3–10. [Zagorodnikova KA, Burbello AT, Pokladova MV. Mechanisms of fetal adverse drug effects and importance of pharmacogenetics for safe medication use in pregnancy. *Medical Genetics.* 2015;14(12):3–10. (In Russ).]
- Feghali MN, Mattison DR. Clinical therapeutics in pregnancy. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:783528. doi: 10.1155/2011/783528.
- Hypertension in pregnancy: diagnosis and management.* Clinical guideline. NICE; 2010. 49 p.
- Hypertension in pregnancy.* Practice Guideline. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2013. 100 p.
- Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия.* Федеральные клинические рекомендации. — М.; 2015. — 23 с. [Gipertenzivnye rasstroistva vo vremya beremennosti, v rodakh i poslerodovom periode. Preeklampsiya. Eklampsiya. Federal clinical recommendations. Moscow; 2015. 23 p. (In Russ).]
- Mattison DR. *Clinical pharmacology during pregnancy.* Academic Press; 2013. 471 p.
- Персонализированная медицина: клинико-фармакологические аспекты* / Под ред. В.Г. Кукеса. — М.; 2014. [Personalizirovannaya meditsina: kliniko-farmakologicheskie aspekty. Ed by Kukes V.G. Moscow; 2014. pp. 20. (In Russ).]
- Haas DM, D'Alton M. Pharmacogenetics and other reasons why drugs can fail in pregnancy: higher dose or different drug? *Obstet Gynecol.* 2012;120(5):1176–1179.
- Tracy TS, Venkataramanan R, Glover DD, et al. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A Activity) during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(2):633–639. doi: 10.1016/j.ajog.2004.08.030.
- Pacanowski MA, Johnson JA. PharmGKB submission update: IX. ADRB1 gene summary. *Pharmacol Rev.* 2007;59(1):2–4. doi: 10.1124/pr.59.1.6.
- Litonjua AA, Gong L, Duan QL, et al. Very important pharmacogene summary ADRB2. *Pharmacogenet Genomics.* 2010;20(1):64–69. doi: 10.1097/FPC.0b013e328333dae6.
- Johnson J. β 1-adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;74(1):44–52. doi: 10.1016/s0009-9236(03)00068-7.
- Sofowora GG, Dishy V, Muszkat M, et al. A common beta1-adrenergic receptor polymorphism (Arg389Gly) affects blood pressure response to beta-blockade. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;73(4):366–371. doi: 10.1016/s0009-9236(02)17734-4.
- Wu D, Li G, Deng M, et al. Associations between ADRB1 and CYP2D6 gene polymorphisms and the response to β -blocker therapy in hypertension. *J Int Med Res.* 2015;43(3):424–434. doi: 10.1177/0300060514563151.
- Сычев Д.А., Игнатъев И.В., Раменская Г.В., и др. Фармакогенетические исследования системы биотрансформации и транс-

- портеров для персонализации фармакотерапии в кардиологии (российский опыт). Обозрение второе: фармакогенетические исследования CYP2D6 // *Клиническая фармакология и фармакотерапия*. — 2007. — Т.16. — №4 — С. 62–66. [Sychev DA, Ignat'ev IV, Ramenskaya GV, Vlaskina MV. Farmakogeneticheskie issledovaniya sistemy biotransformatsii i transporterov dlya personalizatsii farmakoterapii v kardiologii (rossiiskii opyt). Soobsheniye vtoroe: farmakogeneticheskie issledovaniya CYP2D6. *Klinicheskaya farmakologiya i farmakoterapiya*. 2007;16(4): 62–66. (In Russ).]
27. Hebert MF. Impact of pregnancy on pharmacokinetics of medications. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2013;20(3):e350–e357.
 28. Hogstedt S, Lindberg B, Peng DR, et al. Pregnancy-induced increase in metoprolol metabolism. *Clin Pharmacol Ther*. 1985;37(6):688–692. doi: 10.1038/clpt.1985.114.
 29. Власкина М.В. Влияние полиморфизма гена CYP2D6 на фармакодинамические эффекты метопролола у больных ИБС, стенокардией напряжения II–III ФК: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Саратов; 2009. — 24 с. [Vlaskina MV. Vliyanie polimorfizma gena CYP2D6 na farmakodinamicheskie efekty metoprolola u bol'nyh IBS, stenokardiei napryazheniya II–III FK. [dissertation abstract] Saratov; 2009. 24 p. (In Russ).]
 30. Goryachkina K, Burbello A, Boldueva S, et al. CYP2D6 is a major determinant of metoprolol disposition and effects in hospitalized Russian patients treated for acute myocardial infarction. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(12):1163–1173. doi: 10.1007/s00228-008-0525-3.
 31. Поздняков Н.О. Клинико-фармакологическое значение генов CYP2D6, ENOS и AGTR2 у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца: Дис. ... канд. мед. наук. — Ярославль; 2016. — 180 с. [Pozdnyakov NO. Kliniko-farmakologicheskoe znachenie genov SYP2D6, ENOS i AGTR2 u patsientov s razlichnymi formami ishemicheskoi bolezni serdtsa. [dissertation] Yaroslavl; 2016. 180 p. (In Russ).]
 32. Ryu RJ, Eyal S, Easterling TR, et al. Pharmacokinetics of metoprolol during pregnancy and lactation. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(5):581–589. doi: 10.1002/jcph.631.
 33. Pariente G, Leibson T, Carls A, et al. Pregnancy-associated changes in pharmacokinetics: a systematic review. *PLoS Med*. 2016;13(11):e1002160. doi: 10.1371/journal.pmed.1002160.
 34. Williams P, Morgan. The role of genetics in pre-eclampsia and potential pharmacogenomic interventions. *Pharmgenomics Pers Med*. 2012;3:7. doi: 10.2147/pgpm.s23141.
 35. Silva PS, Lacchini R, Gomes Vde A, Tanus-Santos JE. Pharmacogenetic implications of the eNOS polymorphisms for cardiovascular action drugs. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(2):e27–34. doi: 10.1590/s0066-782x2011000200017.
 36. Haas DM. Pharmacogenetics and individualizing drug treatment during pregnancy. *Pharmacogenomics*. 2014;15(1):69–78. doi: 10.2217/pgs.13.228.
 37. Carvalho TM, Cavalli Rde C, Cunha SP, et al. Influence of gestational diabetes mellitus on the stereoselective kinetic disposition and metabolism of labetalol in hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;67(1):55–61. doi: 10.1007/s00228-010-0896-0.
 38. Liljedahl U, Karlsson J, Melhus H, et al. A microarray minisequencing system for pharmacogenetic profiling of antihypertensive drug response. *Pharmacogenetics*. 2003;13(1):7–17. doi: 10.1097/00008571-200301000-00003.
 39. Haas DM, Quinney SK, Clay JM, et al. Nifedipine pharmacokinetics are influenced by CYP3A5 genotype when used as a preterm labor tocolytic. *Am J Perinatol*. 2013;30(4):275–281. doi: 10.1055/s-0032-1323590.
 40. Bremer T, Man A, Kask K, Diamond C. CACNA1C polymorphisms are associated with the efficacy of calcium channel blockers in the treatment of hypertension. *Pharmacogenomics*. 2006;7(3):271–279. doi: 10.2217/14622416.7.3.271.
 41. Beitelshes AL, Navare H, Wang D, et al. CACNA1C gene polymorphisms, cardiovascular disease outcomes, and treatment response. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2(4):362–370. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.109.857839.
 42. Beitelshes AL, Gong Y, Wang D, et al. KCNMB1 genotype influences response to verapamil SR and adverse outcomes in the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST). *Pharmacogenet Genomics*. 2007;17(9):719–729. doi: 10.1097/FPC.0b013e32810f2e3c.
 43. Lynch AJ, Boerwinkle E, Davis BR, et al. Pharmacogenetic association of the NPPA T2238C genetic variant with cardiovascular disease outcomes in patients with hypertension. *JAMA*. 2008;299(3):296–307. doi: 10.1001/jama.299.3.296. Erratum in *JAMA*. 2009;302(10):1057–8.
 44. Lakshman DK, Simon C, Ursula G, et al. *Adverse drug interactions: a handbook for prescribers*. 2nd ed. Boca-Raton, FL, USA: CRC Press Book; 2010. 199 p.
 45. Gupta M, Kaur H, Jajodia A, et al. Diverse facets of COMT: from a plausible predictive marker to a potential drug target for schizophrenia. *Curr Mol Med*. 2011;11(9):732–743. doi: 10.2174/156652411798062386.
 46. Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(7):CD001449. doi: 10.1002/14651858.CD001449.pub3.
 47. Barnea ER, Fakh H, Oelsner G, et al. Effect of antihypertensive drugs on catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase activity in human term placental explants. *Gynecol Obstet Invest*. 1986;21(3):124–130. doi: 10.1159/000298941.
 48. Hodges LM, Markova SM, Chinn LW, et al. Very important pharmacogene summary. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(3):152–161. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283385a1c.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Игнатко Ирина Владимировна [Irina V. Ignatko, MD, PhD, Professor], доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)»

Адрес: 115446, Москва, Коломенский проезд, д. 4., стр. 2, тел.: +7 (499) 782-30-45, e-mail: iradocent@mail.ru, SPIN-код: 8073-1817, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9945-3848>

Стрижаков Леонид Александрович [Leonid A. Strizhakov, MD, PhD, Professor], доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)»

Адрес: 119435, Москва, ул. Росолимо, д. 11, стр. 5, тел.: +7 (499) 248-53-33, e-mail: strizhakov76@mail.ru, SPIN-код: 3539-7327, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2291-6453>

Флорова Виолетта Сергеевна [Violetta S. Frolova, MD], аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)»

Адрес: 115446, Москва, Коломенский проезд, д. 4., стр. 2, e-mail: Florova.violetta@gmail.com, SPIN-код: 4488-6220, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1483-8819>

Мартырозова Алина Лорисовна [Alina L. Martirosova, MD], заведующая I-м акушерским отделением родильного дома при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 111020, Москва, Госпитальная пл., д. 2, тел.: +7 (495) 360-40-93, e-mail: martirosova@inbox.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5763-7593>