

определение, диагностические критерии, первичная профилактика, лечение / Н.М. Ахметжанов, С.А. Бутрова, И.И. Дедов [и др.] // Consilium medicos кардиология. — 2010. — Т. 12, № 5. — С.12.

3. Алексеева, Н.С. Влияние компонентов метаболического синдрома на качество жизни пациентов / Н.С. Алексеева / Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2014. — № 6. — С.5.
 4. Демидова, Т.Ю. Борьба с ожирением — необходимое звено профилактики сахарного диабета II типа / Т.Ю. Демидова // Диабет. Образ жизни. — 2005. — № 6 (100). — С.55—56.
 5. Механизмы развития артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом / Е.И. Красильникова, Е.И. Баранова, Я.В. Благосклонная [и др.] // Артериальная гипертензия. — 2011. — Т. 17, № 5. — С.405—414.
 6. Хохлов, А.Л. Взаимосвязь показателей качества жизни и особенностей психологического статуса с клиническими проявлениями метаболического синдрома / А.Л. Хохлов, А.Н. Жилина, Т.А. Буйдина // Качественная клиническая практика. — 2006. — № 2. — С.19—23.
 7. Чазова, И.Е. Метаболический синдром, сахарный диабет II типа и артериальная гипертензия / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка // Сердце: журнал для практикующих врачей. — 2003. — Т. 2, № 3. — С.102—104.
 8. Lautatzis, M.E. Efficacy and safety of metformin during pregnancy in women with gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome: a systematic review / M.E. Lautatzis, D.G. Goulis, M. Vrontakis // Metabolism. — 2013. — Vol. 62. — P.1522—1534.
- lecheniye [Consensus of the Russian experts in a problem of a metabolic syndrome in the Russian Federation: definition, diagnostic criteria, primary prophylaxis, treatment]. Consilium medicos kardiologiya [cardiology]. 2010; 12 (5): 12.
 3. Alekseyeva NS. Vliyaniye komponentov metabolicheskogo sindroma na kachestvo jizni patsiyentov [Influence of components of a metabolic syndrome on quality of life of patients]. Novokuznetski gosudarstvenni institute usovershenstvovaniya vrachey — Byulleten VCNTS CO RAMN [Novokuznetsk state institute of improvement of doctors — The Bulletin]. 2014; 6: 5.
 4. Demidova TY. Borba s ojireniyem — neobhodimoye zveno profilaktiki saharnogo diabeta II-tipa [Fight against an obesity — a neobkhodimy link of prophylaxis of a diabetes mellitus II types]. Diabet: obraz jizni [Diabetes: way of life]. 2005; 6 (100): 55—56.
 5. Krasilnikova EI, Baranova EI, Blagosklonnaya YV et al. Mehanizmi razvitiya arterialnoy gipertenzii u bolnih metabolicheskim sindromom [Mechanisms of development of arterial hypertension in patients with a metabolic syndrome]. Arterialnaya gipertenziya [Arterial hypertension]. 2011; 17 (5): 405—414.
 6. Hohlov AL, Jilina AN, Buydina TA. Vzaimisvyaz pokazateley kachestva jizni i osobennostey psihologicheskogo statusa s klinicheskimi proyavleniyami metabolicheskogo sindroma [Interrelation of indicators of quality of life and features of the psychological status with clinical implications of a metabolic syndrome]. Kachestvennaya klinicheskaya praktika [Good clinical practice]. 2006; 2: 19-23.
 7. Chazova IY, Michka VB. Metabolicheski sindrom, saharni diabet II-tipa i arterialnaya gipertenziya [Metabolic syndrome, diabetes mellitus II types and arterial hypertension]. Serdts: jurnal dlya praktikuyushih vrachey [Heart: the magazine for the practicing doctors]. 2003; 2 (3): 102—104.
 8. Lautatzis ME, Goulis DG, Vrontakis M. Efficacy and safety of metformin during pregnancy in women with gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome: a systematic review. Metabolism. 2013; 62: 1522-1534.

REFERENCES

1. Novik AA, Ionova TI. Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva jizni v medicine [Guide to research of quality of life]. Moscow: ZAO "OLMA Media Grupp". 2007; 2: 320 p.
2. Ahmedjanov NM, Buturova SA, Dedov I et al. Konsensus rossiyskih ekspertov po problem metabolicheskogo sindroma v Rossiyskoy Federatsii: opredeleniye, diagnosticheskiye kriterii, pervichnaya profilaktika,

© Е.А. Сокова, Р.А. Чилова, Г.Ф. Проклова, Ю.В. Мекша, О.А. Демидова, 2016

УДК 615.015.4:618.2(048.8)

DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(5).70-75

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

СОКОВА ЕЛЕНА АНДРЕЕВНА, канд. мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник Центра клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Россия, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2, e-mail: sokova2@rambler.ru

ЧИЛОВА РАИСА АЛЕКСЕЕВНА, докт. мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

ПРОКЛОВА ГУЗЕЛЬ ФАРИТОВНА, лаборант кафедры акушерства и гинекологии № 1 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

МЕКША ЮРИЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ, канд. мед. наук, зав. родовым отделением Клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

ДЕМИДОВА ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА, канд. фарм. наук, научный сотрудник Центра клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Россия, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2

Реферат. Цель исследования — представить современную научную информацию по метаболическим особенностям лекарственных средств у беременных, которые могут приводить к изменениям их эффективности и безопасности. **Материал и методы.** Поиск информации по особенностям метаболизма лекарственных средств во время беременности выполнялся в базе данных MEDLINE и другим электронным ресурсам

по ключевым словам: беременность, лекарственное средство, безопасность, эффективность, цитохром P-450, метаболизм. **Результаты и их обсуждение.** Во время беременности происходят значительные физиологические изменения, которые определяют особенности клинической фармакологии лекарственных средств в материнско-плацентарно-плодном комплексе. При беременности активность изоферментов CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 и UGT повышается, а CYP1A2 и CYP2C19 снижается. **Заключение.** Особенности метаболизма лекарственных средств во время беременности определяют потенциальную необходимость селективного выбора лекарственного средства (например, глибурида, флуоксетина, ламотриджина и др.) и режима его дозирования. **Ключевые слова:** беременность, лекарственное средство, безопасность, эффективность, цитохром P-450, изофермент, метаболизм.

Для ссылки: Особенности метаболизма лекарственных средств во время беременности / Е.А. Сокова, Р.А. Чилова, Г.Ф. Проклова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 5. — С.70—75.

THE CHARACTERISTICS OF DRUG METABOLISM DURING PREGNANCY

SOKOVA ELENA A., *C. Med. Sci., associate professor, senior research officer of Center of clinical pharmacology of Scientific Center for expert evaluation of medical products, Russia, 127051, Moscow, Petrovsky ave., 8, b. 2, e-mail: sokova2@rambler.ru*

CHILOVA RAISA A., *D. Med. Sci., professor of the Department of obstetrics and gynecology № 1 of I.M. Sechenov the First Moscow State Medical University, Russia, 119991, Moscow, Pirogovskaya str. 2, b. 4*

PROKLOVA GUZEL F., *laboratory assistant of the Department of obstetrics and gynecology № 1 of I.M. Sechenov the First Moscow State Medical University, Russia, 119991, Moscow, Pirogovskaya str. 2, b. 4*

MEKSHA YURY V., *C. Med. Sci., Head of the Department of obstetrics of V.F. Snegirev Clinic of obstetrics and gynecology of I.M. Sechenov the First Moscow State Medical University, Russia, 119991, Moscow, Pirogovskaya str. 2, b. 4*

DEMIDOVA OLGA A., *C. Pharm. Sci., research worker of Center of clinical pharmacology of Scientific Center for expert evaluation of medical products, Russia, 127051, Moscow, Petrovsky ave., 8, b. 2*

Abstract. Aim. The article highlights contemporary scientific issues concerning the effects of pregnancy on drug metabolism and its clinical implications for drug therapy. **Material and methods.** The search for information on contemporary scientific issues of drug metabolism during pregnancy was performed in MEDLINE and in other internet resources based on key words: pregnancy, drugs, safety, efficacy, drug metabolism, CYP-450; enzyme. **Results and discussion.** Pregnancy is associated with significant physiologic changes that determine clinical pharmacology of drugs in maternal-placental-fetus complex. Pregnancy appears to increase the activity of some enzymes (CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 and UGT), while other ones seem to have decreased activity (CYP1A2 and CYP2C19). **Conclusion.** Learning the effects of pregnancy on total drug exposure is often the first step in understanding drug's pharmacokinetics and the potential need in medication selection and dosage (for example of glyburide, fluoxetine, lamotrigene).

Key words: pregnancy, drugs, safety, efficacy, drug metabolism, CYP-450, enzyme.

For reference: Sokova EA, Chilova RA, Proklova GF, Demidova OA. The characteristics of drug metabolism during pregnancy. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (5): 70—75.

Оценка влияния лекарственных средств (ЛС) на беременную женщину и эмбрион/плод осложнена отсутствием подробных данных по фармакокинетике и фармакодинамике для большинства ЛС по этическим соображениям. Во время беременности происходят значительные физиологические изменения, которые определяют особенности клинической фармакологии в материнско-плацентарно-плодном комплексе и, как следствие, потенциальную необходимость селективного выбора ЛС и режима его дозирования [1, 2].

В идеале клиницист должен знать фармакокинетику любого ЛС, вводимого беременной, включая особенности его метаболизма в зависимости от стадии гестации. Любое изменение метаболизма ЛС в организме матери во время беременности может иметь серьезные последствия для безопасности фармакотерапии и для состояния развивающегося эмбриона или плода. Не вызывает сомнения, что нужно учитывать и изменения фармакодинамических эффектов (например, при назначении токолитической терапии β-адреностимуляторами при преждевременных родах).

Система цитохрома P-450 (CYP) является основной окислительной системой метаболизма ЛС в организме человека и играет критическую роль в их распределении [3]. Исследования последних

лет показали наличие изменений активности ферментов метаболизма ЛС при беременности (таблица).

Тип конкретного изофермента, участвующего в метаболизме конкретного ЛС, зависит от химической структуры субстанции лекарственного препарата. Для одних биотрансформация ЛС происходит одним изоферментом, для других в изменении метаболического профиля участвует целый каскад изоферментов. Активность того или иного фермента метаболизма определяется по фармакокинетике «маркерного» субстрата путем измерения концентрации неизмененного вещества и концентрации его метаболита в сыворотке или плазме крови. Под действием изоферментов CYP ЛС превращаются в гидрофильные вещества и метаболиты, в результате чего скорость выведения почками данных соединений возрастает.

Во время беременности отмечается разнонаправленное изменение активности многих печеночных ферментов, участвующих в I и II фазах метаболизма ЛС, что приводит к изменению их фармакокинетики, причем для ряда ферментов эта активность варьирует в зависимости от сроков беременности (например, активность изофермента CYP3A4 повышена в течение всего срока беременности).

Специфические изменения ферментов метаболизма лекарственных средств при беременности

Изофермент	Изменения активности во время беременности	Лекарственное средство	Возможное клиническое значение
CYP3A	Повышена	Нифедипин, метадон, индинавир	Снижение концентрации метадона вызывает синдром отмены [4—6]
CYP2D6	Повышена	Метопролол, декстрометорфан, дулоксетин, флуоксетин, циталопрам	Снижение концентрации флуоксетина ассоциировано с нарастанием симптомов депрессии [4]
CYP1A2	Снижена	Теofilлин, клозапин, оланзапин, ондансетрон, циклобензаприн	При увеличении $T_{1/2}$ теофиллина необходимо снижение дозы [4]
UGT1A4	Повышена	Ламотриджин	Снижение концентрации ламотриджина приводит к учащению частоты судорожных эпизодов. Рекомендуется мониторинг концентрации в каждом триместре и коррекция дозы препарата [7]

До настоящего времени окончательно не установлено, почему существует детерминированность молекулярных путей метаболизма ксенобиотиков, ЛС и, возможно, эндогенных субстратов при беременности.

Ферменты I фазы биотрансформации лекарственных средств

Подсемейство CYP3A. Изофермент CYP3A вовлечен в метаболизм более чем 50% современных ЛС [3, 4]. Мидазолам является одним из «золотых стандартов» среди маркерных субстратов для изучения активности CYP3A. В работе M.F. Hebert et al. определяли влияние беременности на активность CYP3A по фармакокинетике мидазолама. Было отмечено увеличение в 2 раза клиренса мидазолама во время беременности по сравнению с послеродовым периодом, что приводило к снижению его биодоступности (рис. 1). Увеличение активности CYP3A во время беременности на 35—38% было подтверждено также в исследовании с маркерным препаратом декстрометорфаном [3]. Было отмечено увеличение на 25—33% клиренса нелфинавира при беременности [5, 6, 7]. Поскольку CYP3A участвует в метаболизме большого количества ЛС, результаты этих исследований должны учитываться при установлении режима дозирования субстратов этого изофермента у беременных [3, 4]. Особенно это

касается ЛС с узким терапевтическим диапазоном, у которых может уменьшаться клинически эффективная концентрация в плазме крови. Например, концентрация индинавира – ЛС для лечения ВИЧ-инфекции, субстрата CYP3A и Р гликопротеина, составляет всего 1/3 от концентрации препарата у женщин спустя 6—10 нед после родов. С другой стороны, концентрация ЛС с подобранным режимом дозирования во время беременности и являющихся субстратами CYP3A может достигать токсических значений в послеродовом периоде.

Подсемейство CYP2D6. В состав подсемейства CYP2D входит единственный изофермент CYP2D6, который обнаруживается в основном в печени и метаболизирует около 20% всех известных ЛС, в том числе нейролептики, антидепрессанты, транквилизаторы, β -адреноблокаторы и многие другие.

Маркерными субстратами, используемыми для фенотипирования CYP2D6, являются декстрометорфан и метопролол. Установлено, что беременность оказывает существенное влияние на активность CYP2D6. Активность этого изофермента у беременных с различной скоростью метаболизма ксенобиотиков меняется разнонаправленно: у «экстенсивных» и «быстрых» метаболизаторов по CYP2D6 повышается, а у «медленных» метаболизаторов еще больше снижается [8, 9]. В исследовании было показано, что активность CYP2D6 во втором триместре беременности возрастает на 25,6%, а к концу беременности — на 47,8%, причем значительная вариабельность обусловлена генетическим полиморфизмом. На рис. 2 приведены усредненные кривые концентрации субстратов CYP2D6 во время беременности и у тех же пациентов через 3 мес после родов, которые наглядно иллюстрируют снижение терапевтической концентрации препаратов во время гестации [10].

В исследовании T. Yer et al. (2011) было продемонстрировано значительное возрастание клиренса метопролола в III триместре беременности (292%). По мнению авторов, это диктует необходимость повышения дозы метопролола в 3—4 раза [11]. Клиренс клонидина, субстрата CYP2D6, также повышен на 80% у беременных. Интересен факт, что у небеременных клонидин элиминируется преимущественно почками (59%), а у беременных только 36% клонидина выводится в неизменном виде с мочой [12]. Увеличение активности CYP2D6 во время беременности настолько велико, что основной

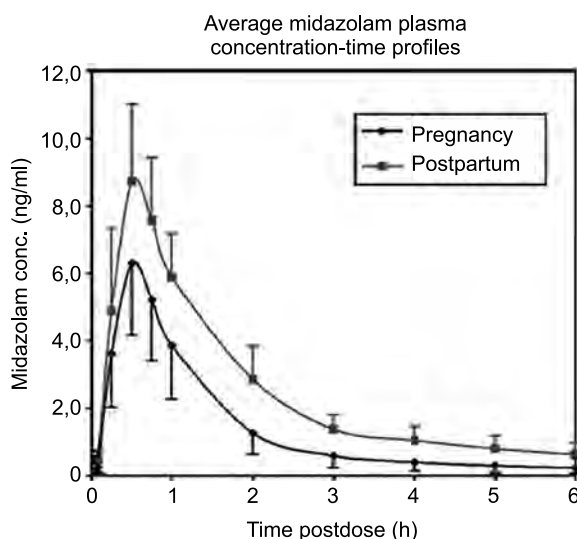


Рис. 1. Кривые концентрации мидазолама во время беременности и в послеродовом периоде (Hebert M.F. et al.) [8]

почечный путь выведения для клонидина переключается на метаболический.

Принимая во внимание факт снижения активности CYP2D6 у «медленных» метаболизаторов во время беременности, важно прогнозировать побочное действие субстратов этого изофермента. В клинической практике в связи с депрессией беременным нередко назначают антидепрессант флуоксетин, который метаболизируется изоферментом CYP2D6, ген которого обладает полиморфизмом. Было установлено, что у «медленных» метаболизаторов по CYP2D6 нежелательные реакции при лечении флуоксетином (седативный эффект, кардиотоксичность, аритмии и др.) возникают чаще, что объясняется высокими концентрациями препарата в крови [13]. Поэтому перед назначением беременным женщинам антидепрессантов необходимо провести генотипирование для выявления носительства аллельных вариантов гена CYP2D6.

Подсемейство CYP2C9. CYP2C9 участвует в метаболизме 10% ЛС. CYP2C9 является основным ферментом метаболизма фенитоина. Клиренс маркерного препарата фенитоина увеличен в 1,5 раза на протяжении всего периода гестации по сравнению с небеременными [14].

Основным изоферментом биотрансформации сахароснижающего препарата глибурида, который назначают беременным с гестационным диабетом, является CYP2C9 (CYP3A и CYP2C19 также участвуют в метаболизме глибурида). В исследовании M.F. Hebert et al. было показано снижение концентрации глибурида на 50% у беременных, что предполагает назначение более высоких доз препарата (рис. 3).

Подсемейство CYP1A2. Активность изофермента CYP1A2 снижена и остается низкой на протяжении всего периода беременности, что сопровождается снижением скорости метаболизма ряда субстратов этого изофермента (кофеин, теофиллин) [15]. Так, отмечается прогрессивное увеличение $T_{1/2}$ кофеина (в I триместре беременности он равен 5,3 ч, во II — 12 ч, в III — 18 ч). Отмечается снижение клиренса теофиллина в III триместре беременности, с увеличением $T_{1/2}$ до 12 ч по сравнению с 9,5 ч в послеродовом периоде, что предполагает необходимость уменьшения дозы теофиллина на поздних стадиях беременности для предотвращения токсичности [16].

Подсемейство CYP2C19. Активность CYP2C19 также снижена во время беременности. В исследовании

Concentration - Time Curve
CYP2D6 Substrate

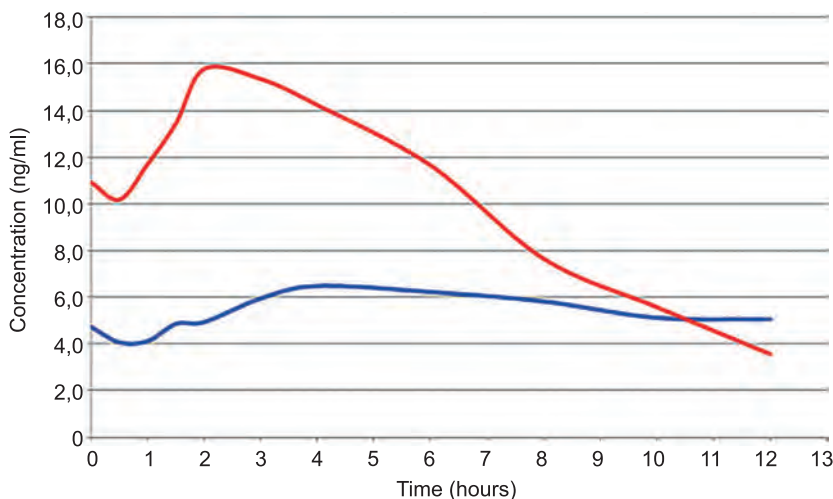


Рис. 2. Кривые концентрации субстратов CYP2D6 во время беременности (голубая линия) и у тех же пациентов через 3 мес после родов (красная линия) (Hebert M.F. et al.) [10]

довании McGready et al. была продемонстрирована низкая активность CYP2C19 во время гестации у «нормальных» и «медленных» метаболизаторов по сравнению с послеродовым периодом [17].

Ферменты II фазы биотрансформации лекарственных средств

Уридилдифосфатглюкуроновая кислота (УДФ-глюкуронилтрансфераза 1A4).

Глюкуронирование является наиболее важной реакцией II фазы метаболизма ЛС. Глюкуронирование представляет собой присоединение к субстрату УДФ-глюкуроновой кислоты. Эта реакция катализируется надсемейством ферментов УДФ-глюкуронилтрансферазами (UGT). UGT1A4 метаболизирует вещества до глюкуронидных соединений, что приводит к увеличению их полярности и облегчает растворимость в воде и элиминацию. Известно большое количество субстратов UGT1A4 (амитриптилин, имипрамин, ламотриджин и др.). Увеличение активности UGT1A4 отмечено в I триместре беременности [18]. Прогестерон и прегнандиол, концентрация которых возрастает во время беременности, блокируют изоферменты УДФ-глюкуронилтрансферазы, что приводит к замедлению глюкуронирования II фазы метаболизма

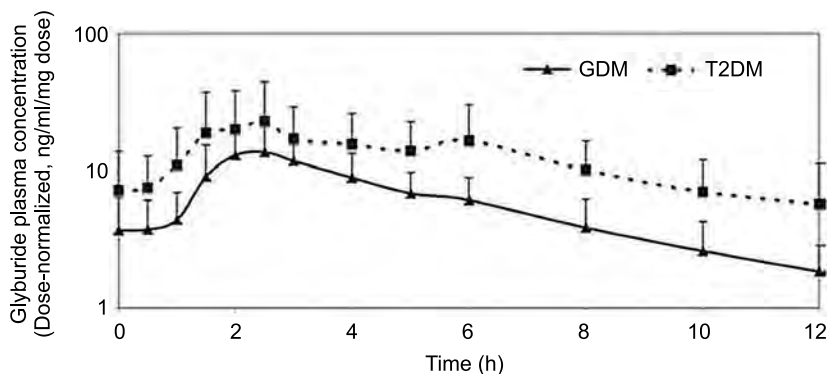


Рис. 3. Равновесная концентрация глибурида у беременных с гестационным диабетом (n=40) и у небеременных женщин с диабетом II типа (n=25) (Hebert M.F. et al.) [15]

для ряда ЛС. Возрастание клиренса субстратов UGT1A4 приводит к снижению их концентрации во время беременности и потенциально к снижению эффективности. Так, например, снижение концентрации ламотриджина, субстрата UGT1A4, назначенного в терапевтических дозах во время беременности, может приводить к учащению частоты судорожных эпизодов.

Заключение. Во время беременности происходят значительные физиологические изменения, которые определяют особенности клинической фармакологии в материнско-плацентарно-плодном комплексе и, как следствие, потенциальную необходимость селективного выбора ЛС и его режима дозирования [1, 2].

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. Поэтому назначение ряда ЛС беременным в стандартных терапевтических дозировках является необоснованным с позиции клинической фармакологии. Как правило, ЛС назначаются без необходимой информации по фармакокинетике и фармакодинамике, полученной у этой популяции. В статье были представлены результаты клинических исследований метаболизма ЛС у беременных женщин, которые могут приводить к увеличению или снижению клиренса ЛС, метаболизма и, соответственно, эффективности, безопасности и режима дозирования. Эта актуальная информация для определенных фармакотерапевтических групп ЛС (например, глибурида, флуоксетина, ламотриджина и др.), безусловно, должна присутствовать в соответствующем разделе инструкций по медицинскому применению ЛС.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Isoherranen, N. Drug Metabolism and Transport During Pregnancy: How Does Drug Disposition Change during Pregnancy and What Are the Mechanisms that Cause Such Changes? / N. Isoherranen, E. Kenneth // Drug. Metab. Dispos. — 2013. — № 41. — P.256—262.
2. Feghali, M.N. Clinical Therapeutics in Pregnancy (Review Article) / M.N. Feghali, D.R. Mattison // Journal of Biomedicine and Biotechnology. — 2011. — P.783528.
3. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A Activity) during pregnancy / T.S. Tracy [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2005. — T. 192, № 2. — P.633—639.
4. Hodge, L.S. Alterations in drug disposition during pregnancy: implications for drug therapy / L.S. Hodge,

T.S. Tracy // Expert Opinion on Drug. Metabolism and Toxicology. — 2007. — Vol. 3, № 4. — P.557—571.

5. Pregnancy-related effects on nelfinavir-M8 pharmacokinetics: a population study with 133 women / D. Hirt [et al.] // Agents and Chemotherapy. — 2006. — Vol. 50, № 6. — P.2079—2086.
6. Pharmacokinetics of nelfinavir in HIV-1-infected pregnant and nonpregnant women / P. Villani [et al.] // British Journal of Clinical Pharmacology. — 2006. — T. 62, № 3. — P.309—315.
7. The impact of pregnancy and childbirth on the metabolism of lamotrigine / P.B. Pennell [et al.] // Neurology. — 2004. — T. 62, № 2. — P.292—295.
8. Effects of pregnancy on CYP3A and P-glycoprotein activities as measured by disposition of midazolam and digoxin: a University of Washington Specialized Center of Research Study / M.F. Hebert [et al.] // Pharmacology and Therapeutics. — 2008. — Vol. 84, № 2. — P.248—253.
9. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A Activity) during pregnancy / T.S. Tracy [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2005. — Vol. 192, № 2. — P.633—639.
10. Impact of pregnancy on pharmacokinetics of medications / M.F. Hebert [et al.] // J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol. — 2013. — Vol. 20, № 3. — P.350—357.
11. Yep, T. The pharmacokinetics of metoprolol during pregnancy / T. Yep [et al.] // Annual Meeting American College of Clinical Pharmacology. — Pittsburg: PA, 2011. — P.106—107.
12. Clonidine pharmacokinetics in pregnancy / M.L. Buchanan [et al.] // Drug. Metab. Dispos. — 2009. — № 37. — P.702—705.
13. Sim, S.C. Pharmacogenomic biomarkers: new tools in current and future drug therapy / S.C. Sim, V. Ingelman-Sundberg // Trends Pharmacol. Sci. — 2011. — № 32. — P.72—81.
14. Pharmacokinetics of anticonvulsants in pregnancy: alterations in plasma protein binding / M.S. Yerby [et al.] // Epilepsy Res. — 1990. — № 5. — P.223—228.
15. Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice / M.F. Hebert [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. — 2009. — № 85. — P.607—614.
16. Carter, B.L. Theophylline clearance during pregnancy / B.L. Carter, C.E. Driscoll, G.D. Smith // Obstetrics and Gynecology. — 1986. — Vol. 68, № 4. — P.555—559.
17. Pregnancy and use of oral contraceptives reduces the biotransformation of proguanil to cycloguanil / R. McGready [et al.] // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2003. — Vol. 59, № 7. — P.553—537.
18. Lamotrigine clearance during pregnancy / T.A. Tran [et al.] // Neurology. — 2002. — № 23. — P.299—302.

REFERENCES

1. Isoherranen N, Kenneth E. Drug Metabolism and Transport During Pregnancy: How Does Drug Disposition Change during Pregnancy and What Are the Mechanisms that Cause Such Changes? Drug Metab Dispos. 2013; 41: 256–262.
2. Feghali MN, Mattison DR. Clinical Therapeutics in Pregnancy (Review Article). Journal of Biomedicine and Biotechnology. 2011; 783528.
3. Tracy TS, Venkataramanan R, Glover DD, Caritis SN. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A Activity) during pregnancy. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2005; 192 (2): 633–639.
4. Hodge LS, Tracy TS. Alterations in drug disposition during pregnancy: implications for drug therapy. Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology. 2007; 3 (4): 557–571.

5. Hirt D, Treluyer JM, Jullien V et al. Pregnancy-related effects on nelfinavir–M8 pharmacokinetics: a population study with 133 women. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2006; 50 (6): 2079–2086.
6. Villani P, Florida M, Pirillo MF et al. Pharmacokinetics of nelfinavir in HIV–1–infected pregnant and nonpregnant women. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2006; 62 (3): 309–315.
7. Pennell PB, Newport DJ, Stowe ZN, Helmers SL, Montgomery JQ, Henry TR. The impact of pregnancy and childbirth on the metabolism of lamotrigine. *Neurology*. 2004; 62 (2): 292–295.
8. Hebert MF, Easterling TR, Kirby B, Carr DB, Buchanan ML, Rutherford T et al. Effects of pregnancy on CYP3A and P–glycoprotein activities as measured by disposition of midazolam and digoxin: a University of Washington Specialized Center of Research Study. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2008; 84 (2): 248–253.
9. Tracy TS, Venkataramanan R, Glover DD, Caritis SN et al. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A Activity) during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192 (2): 633–639.
10. Hebert MF, Easterling TR, Kirby B, Carr DB, Buchanan ML, Rutherford T et al. Impact of pregnancy on pharmacokinetics of medications. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2013; 20(3): 350–357.
11. Yep T, Eyal S, Easterling TR, Shen DD, Kelly EJ, Hankins GDV et al. The pharmacokinetics of metoprolol during pregnancy. *Abstract of Annual Meeting American College of Clinical Pharmacology, Pittsburg? PA*. 2011; 106–107.
12. Buchanan ML, Easterling TR, Carr DB, Shen DD, Risler LJ et al. Clonidine pharmacokinetics in pregnancy. *Drug Metab Dispos*. 2009; 37: 702–705.
13. Sim SC, Ingelman–Sundberg V. Pharmacogenomic biomarkers: new tools in current and future drug therapy. *Trends Pharmacol Sci*. 2011; 32: 72–81.
14. Yerby MS, Friel PN, McCormick K, Koerner M, Van Allen M., Leavitt AM et al. Pharmacokinetics of anticonvulsants in pregnancy: alterations in plasma protein binding. *Epilepsy Res*. 1990; 5: 223–228.
15. Hebert MF, Ma X, Narahariseti SB, Krudys KM, Umans JG, Hankins GDV et al. Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice. *Clin Pharmacol Ther*. 2009; 85: 607–614.
16. Carter BL, Driscoll CE, Smith GD. Theophylline clearance during pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 1986; 68 (4): 555–559.
17. McGready R, Stepniewska K, Seaton E, Cho T, Cho D, Ginsberg A et al. Pregnancy and use of oral contraceptives reduces the biotransformation of proguanil to cycloguanil. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003; 59 (7): 553–537.
18. Tran TA, Leppik IE, Blesi K, Sathanandan ST, Rimmel R. Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology*. 2002; 23: 299–302.

© М.В. Ткачева, А.Ю. Гордеева, А.В. Белостоцкий, Р.А. Чилова, Р.А. Кочарян, Э.В. Жукова, Н.С. Трифонова 2016

УДК 618.177:616-056.257:616-008.9(048.8)

DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(4).75-79

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ БЕСПЛОДИЯ ПРИ ОЖИРЕНИИ КАК КОМПОНЕНТ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

ТКАЧЕВА МАРИЯ ВИКТОРОВНА, врач-эндокринолог, врач УЗИ-диагностики ООО «Клиника Сесиль», Россия, 125047, Москва, 1-й Тверской-Ямской пер., 13/5, тел. +7-499-705-04-19, e-mail: tkacheva_m@mail.ru

ГОРДЕЕВА АЛЛА ЮРЬЕВНА, врач-акушер-гинеколог Клиники акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, врач-акушер-гинеколог лечебно-диагностического отделения № 1 Университетской клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, тел. +7-499-248-67-29, e-mail: ostalkaaa@gmail.com

БЕЛОСТОЦКИЙ АНДРЕЙ ВИКТОРОВИЧ, докт. мед. наук, директор «Дирекции по координации деятельности медицинских организаций» Департамента здравоохранения города Москвы, Россия, 115280, Москва, 2-й Автозаводский проезд, 3, тел. +7-495-531-69-80 (доб. 100), +7-495-722-09-57, e-mail: belostotskyAV@zdrav.mos.ru

ЧИЛОВА РАИСА АЛЕКСЕЕВНА, докт. мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, врач-акушер-гинеколог лечебно-диагностического отделения № 1 Университетской клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, тел. +7-985-761-91-35, e-mail: rtchilova@gmail.com

КОЧАРЯН РЕНИК АРТУРОВИЧ, старший лаборант кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, тел. +7-985-423-32-23, e-mail: kocharyan.renik@yandex.ru

ЖУКОВА ЭЛЬВИРА ВАЛЕНТИНОВНА, врач-акушер-гинеколог, зав. лечебно-диагностическим отделением № 1 Клиники акушерства и гинекологии Университетской клинической больницы № 2 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, тел. +7-985-998-04-41, e-mail: zhukova.elvira@mail.ru

ТРИФОНОВА НАТАЛЬЯ СИЯТОВНА, канд. мед. наук, врач-акушер-гинеколог Клиники акушерства и гинекологии Университетской клинической больницы № 2 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, тел. +7-903-773-72-02, e-mail: trifonova.nataly@mail.ru

Реферат. Цель. Проблема метаболического синдрома имеет острую социальную значимость. Однако это проблема двоякая, с одной стороны, все процессы и компоненты метаболического синдрома обратимы при своевременной диагностике и начатом лечении. С другой стороны, все компоненты метаболического синдрома приводят к заболеваниям, с крайне опасными последствиями и резко ухудшают качество жизни пациентов. **Материал и методы.** Анализ современных и актуальных публикаций, посвященных проблеме ожирения как важного компонента метаболического синдрома. **Результаты и их обсуждение.** На основе анализа исследований последних лет освещен современный взгляд на этиологию и патогенез метаболического синдрома и ожирения, влияние этих патологических состояний на развитие синдрома поликистозных яичников и бесплодия. В обзорной статье