

Значение изучения полиморфизма гена *ABCB1*, кодирующего гликопротеин Р, для оценки отношения ожидаемой польза к возможному риску применения бета-адреноблокаторов у русских беременных с хронической артериальной гипертензией

Е.А. Сокова, В.Г. Кукес

Центр клинической фармакологии ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России, Москва

Контактная информация: Сокова Елена Андреевна, sokova2@rambler.ru

Цель работы заключалась в изучении ассоциации полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* с эффективностью и безопасностью терапии бисопрололом у беременных с хронической артериальной гипертензией (ХАГ) I и II степени. Генетическое тестирование по идентификации аллелей и генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* проводилось у 65 русских беременных с ХАГ I и II степени и 86 практически здоровых беременных женщин, которые находились под наблюдением во II и III триместрах беременности. Результаты исследования свидетельствуют об отсутствии различий в частотах аллелей и генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* между группами беременных с различным режимом дозирования бисопролола. Впервые установлены ассоциации полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* с весом и оценкой по шкале Апгар 1-2 новорожденных, рожденных от русских женщин с ХАГ при лечении бисопрололом.

Ключевые слова: гликопротеин Р, полиморфизм гена *ABCB1*, беременность, хроническая артериальная гипертензия, бета-адреноблокатор.

До настоящего времени вопрос об отношении ожидаемой пользы к возможному риску длительного применения антигипертензивных лекарственных средств (ЛС) у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией (ХАГ) I и II степени на различных сроках гестации по-прежнему остается предметом дискуссий [1-3]. Беременные женщины с ХАГ составляют группу повышенного риска по акушерским осложнениям, при этом эффективное снижение АД для матери может быть сопряжено с ухудшением маточно-плацентарного кровотока, гемодинамики и

задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) плода [4, 5]. Практически все антигипертензивные препараты, проникая через плаценту, потенциально способны оказывать нежелательное влияние на плод, новорожденного и/или постнатальное развитие ребенка [4, 6, 7].

Согласно современным рекомендациям по ведению беременных с АГ, препаратами, отвечающими требованиям к рациональной фармакотерапии, названы β -адреноблокаторы (β -АБ) [8, 9]. Результаты проведенных мета-анализов по лечению ХАГ I и II степени у беременных показали, что пероральный прием β -АБ

снижает риск развития тяжелой гипертензии и необходимость назначения дополнительной антигипертензивной терапии [1, 10]. В то же время остается недоказанным тот факт, что ЗВУР плода, хроническая внутриутробная гипоксия плода, преждевременные роды, рождение новорожденных с малым гестационным сроком связаны лишь с наличием ХАГ у матери [11].

По мнению ряда исследователей, главным вопросом, определяющим индивидуальный фармакологический ответ матери и плода, являются особенности функционирования системы биотрансформации и транспортеров ЛС в материнско-плацентарно-плодном комплексе [12, 13]. В последнее время большое внимание уделяется исследованию АТФ-зависимых транспортеров ЛС как «активного компонента» плацентарного барьера [14]. Гликопротеин Р – первый из открытых и наиболее изученный транспортер ЛС – экспрессирован на материнской стороне плацентарной мембраны синцитиотрофобласта, удаляет ксенобиотики и ЛС из системы кровообращения плода в систему кровообращения матери. Генетический полиморфизм гена *ABCB1*, кодирующего гликопротеина Р (наиболее изучены полиморфные маркеры *C1236T* и *C3435T*), вносит определенный вклад в межиндивидуальную вариабельность концентрации его ЛС-субстратов, что приводит к различиям в их эффективности и безопасности [12, 15]. Результаты, полученные исследователями в эксперименте и в клинике, демонстрируют вклад гликопротеина Р в регуляцию артериального давления, возможно, через ренин-ангиотензин-альдостероновую

систему, участие некоторых *ABC*-транспортеров (*ABCB1* и *ABCG2*) в ограничении поступления и распределения ЛС в «таргетные» органы [16, 17, 18]. Однако о влиянии этих протеинов и их полиморфизмов на эффективность и безопасность применения антигипертензивных препаратов - β -АБ известно мало. В литературе мы не встретили работ, посвященных изучению полиморфизмов гена *ABCB1*, кодирующего гликопротеин Р, у беременных ХАГ. Указанные обстоятельства послужили причиной выбора направления настоящего исследования, т.е. изучения ассоциации полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* с эффективностью и безопасностью терапии бисопрололом у русских беременных женщин с ХАГ I и II степени.

Материалы и методы

Генетическое тестирование по идентификации аллелей и генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* проведено у 65 беременных с ХАГ I и II степени и 86 практически здоровых беременных женщин, которые находились под наблюдением во II и III триместрах беременности (средний возраст - $29,62 \pm 0,67$). Национальность обследованных женщин устанавливалась на основании их устного опроса. Обследование и лечение пациенток с ХАГ проводилось на базе специализированного кардиологического отделения для беременных ГКБ № 67, группа практически здоровых беременных обследована на базе женской консультации ГКБ № 71. Перед началом исследования было получено разрешение Регионального Этического комитета. Отбор пациенток для исследования проводился согласно кри-

териям включения/невключения во II триместре беременности (14-16 недель гестации). Диагноз ХАГ устанавливали в соответствии с классификацией АГ при беременности [8, 9, 19].

Генотипирование проводили методом ПЦР-ПДРФ по полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1*. Образцы ДНК предварительно выделялись из лейкоцитов стандартным фенольным методом.

Всем пациенткам с ХАГ, соответствующим критериям включения и невключения, назначали Биспролол (Конкор[®], «Никомед») в начальной дозе 2,5 мг/сут (или 5 мг/сут – пациенткам с ХАГ II степени), с последующим титрованием дозы на 2,5 мг до достижения целевых значений 10 мг/сут на последующих визитах. При неэффективности проводимой терапии беременным назначали Нифекард XL[®] («ЛЕК», Словения) 30 мг/сут.

Эффективность проводимой терапии оценивали по динамике клинических симптомов, показателям физикального осмотра и динамике показателей лабораторно-инструментальных методов обследования. Первичным критерием отличной оценки эффективности считали снижение уровня офисного АД и всех стандартных показателей СМАД до целевых уровней. Оценка безопасности включала мониторинг и регистрацию нежелательных явлений на протяжении всего исследования. Критериями безопасности лечения считали отсутствие нежелательных явлений во время исследования при оценке причинно-следственной связи с исследуемым препаратом, отсутствие атриовентрикулярных блокад (AV-блокад) по

ЭКГ и мониторингу ЭКГ по Холтеру (ХМ-ЭКГ), отсутствие негативного влияния на маточно-плацентарный кровоток и данные кардиотокографии (КТГ).

Статистическую обработку полученных в ходе исследования результатов проводили с помощью программы Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc.). Достоверность наблюдаемых различий качественных показателей оценивали методом хи-квадрат, при необходимости использовали поправку Йетса, двусторонний критерий Фишера. Уровень достоверности был принят как достаточный при $p < 0,05$. При проведении корреляционного анализа использовалась τ (тау) – корреляция Кендалла.

Результаты исследований

На фоне назначенного лечения при повторном обследовании показатели САД и ДАД у 14 пациенток не достигли целевых уровней, хотя и произошло достоверное снижение всех показателей СМАД (табл. 1). Была проведена коррекция антигипертензивной терапии, в результате которой большинство пациенток (26 чел.) получали Конкор[®] в дозе 2,5 мг/сут, 21 пациентка – 5 мг/сут Конкора[®], 9 беременных – 10 мг/сут Конкора[®], а 9 пациенткам проводили комбинированную терапию (Нифекард XL[®] 30 мг/сут и 2,5 мг/сут Конкор[®]). Анализ показателей СМАД в III триместре беременности выявил достоверную тенденцию к повышению основных стандартных показателей САД и ДАД у всех пациенток по сравнению со II триместром беременности. Полный курс лечения прошли все включенные в исследование беременные, кроме двух

**Показатели СМАД у пациенток с ХАГ
во II-III триместрах беременности Ме (25%; 75%)**

Наименование показателя	До лечения 0-1 визит	На фоне лечения 2 визит	В III триместре 3 визит
	14-16 неделя	17-19 неделя	30-34 неделя
ГН, САД, %	50,1 (35;60)	20,9 (6;32)*	29,6 (9;45)*, **
ГН, ДАД, %	39,4 (22;50)	15,2 (2;25)*	23,7 (5;32)*, **
Ср САД дн, мм рт.ст.	140,3 (131;146)	126,1 (119; 131)*	128,6 (121;134)*, **
Ср ДАД дн, мм рт.ст.	88,8 (83;93)	76,4 (71;81)*	79,7 (76;84)*, **
Ср САД н, мм рт.ст.	126,6 (119;131)	114,8 (105;122)*	118,4 (109;125)*, **
Ср ДАД н, мм рт.ст.	76,3 (71;81)	65,1 (56;70)*	70,1 (63;78)*, **
Мах САД дн, мм рт.ст.	164,9 (155;170)	153,3 (143;160)*	154,1 (143;163)*
Мах ДАД дн, мм рт.ст.	105,6 (98;110)	95,8 (86;101)*	96,4 (89;101)*
ЧСС ср, уд/мин.	88,4 (83;93)	77,5 (75;80)*	79,4 (75;82)*

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой «беременные с ХАГ до лечения»; ** – $p < 0,05$ по сравнению с группой «беременные с ХАГ на фоне лечения».

пациенток с ХАГ II степени, досрочно выбывших на 3-4 визитах в связи развитием ЗВУР плода и последующим самопроизвольным абортom.

Анализ показателей доплерографии маточно-плацентарного кровообращения выявил: у трех женщин – сочетанное нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения (II степень); у пяти – нарушение маточно-плацентарного кровообращения (IA степень); у одной пациентки – нарушение плодово-плацентарного кровотока (IB степень). По результатам ХМ-ЭКГ в III триместре беременности у 26-и беременных (40%) были зарегистрированы единичные наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы в количестве от 10 до 100 в сутки, развития АВ-блокад, связанных с применением

β -АБ, в группе обследуемых пациенток мы не наблюдали. У семи беременных (35%) были изменены показатели КТГ, что составило, в среднем, 6-7 баллов по Фишеру.

Наблюдаемая гетерогенность по показателям эффективности и безопасности на фоне лечения Конкором® и Нифедардом XL® позволила предположить влияние на эти показатели генетических факторов.

Частоты аллелей и генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* у пациенток с ХАГ и в контрольной группе беременных подчинялись закону Харди-Вайнберга. Результаты генетического тестирования частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* свидетельствовали об отсутствии ассоциации изученного

Таблица 2

Частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* в подгруппах с различным режимом дозирования Конкора® у беременных с ХАГ

Наименование аллеля и генотипа	Распределение аллелей и генотипов у беременных с ХАГ с различным режимом дозирования Конкора®, чел., (%)			χ^2	p
	Конкор® 2,5 мг N=26*	Конкор® 5,0 мг N=21*	Конкор® 10,0 мг N=9*		
3435C	22(43,3)	20(47,6)	9(50,0)	0,437	0,804
3435T	30(57,7)	22(52,4)	9(50,0)		
3435TT	7(27,0)	7(33,3)	3(33,3)	4,287	0,369
3435CT	16(61,5)	8(38,1)	3(33,3)		
3435CC	3(11,5)	6(28,6)	3(33,3)		

Примечание: * – N – количество пациентов.

маркера с ХАГ и тяжестью ее течения у русских беременных женщин [20].

Была выявлена слабая обратная значимая корреляция дозы Конкора® и наличия аллеля *3435T* полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* ($\tau=-0,19$; $p=0,027$). Принимая во внимание данные корреляционного анализа, мы проанализировали результаты генетического тестирования по полиморфному маркеру *C3435T* гена *ABCB1* относительно дозы антигипертензивного препарата Конкора®, получаемого пациентками в течение настоящей беременности (табл. 2). Различия между группами беременных с различным режимом дозирования β -АБ Конкора® по частотам аллелей и генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* оказались статистически незначимыми ($p=0,804$ и $p=0,369$ соответственно), что позволило сделать вывод об отсутствии ассоциации полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* с эффективностью терапии β -АБ бисопрололом.

Индивидуальный анализ показал, что у новорожденных весом меньше 2500 г в 100% случаев отмечался генотип *3435TT* по полиморфному маркеру *C3435T* гена *ABCB1*. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, величина веса новорожденного менее 2500 г используется большинством исследователей в качестве критического порогового уровня. Принимая во внимание результаты индивидуального анализа, мы изучили ассоциацию полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* с весом новорожденных (табл. 3). Все новорожденные были разделены на 4 группы: начиная с критического веса в 2500 г с разницей в 500 г. В группе новорожденных весом <2500 г матери с ХАГ имели генотип *3435TT* полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* в 100% случаев. Различия в частотах генотипов и аллелей полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* в соответствующих группах матерей были

Частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* у матерей с ХАГ в зависимости от веса новорожденных

Наименование аллеля и генотипа	Распределение аллелей и генотипов у матерей с ХАГ в зависимости от веса новорожденных, чел., (%)				χ^2	p
	<2500 N=5*	2500-3000 N=24*	3000-3500 N=26*	>3500 N=10*		
3435CC	0(0,0)	6(25)	6(23,0)	1(10)	18,849	0,001
3435CT	0(0,0)	14(58,3)	10(38,5)	8(80)		
3435TT	5(100)	4(16,7)	10(38,5)	1(10)		
3435C	0(0,0)	26(54,2)	22(42,3)	10(50)	10,174	0,022
3435T	10(100)	22(45,8)	30(57,7)	10(50)		
3435(CC+CT)	0(0,0)	20(83,3)	16(61,5)	9(90)	16,238	0,001
3435TT	5(100)	4(16,7)	10(38,5)	1(10)		

Примечание: * – N – количество пациентов.

статистически значимыми ($p=0,001$ и $p=0,022$ соответственно). При сравнении частот генотипа *3435TT* полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* и двух других генотипов *3435 (CC+CT)* полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* были получены также достоверные различия ($p<0,001$). Отношение шансов для аллелей полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* составило 20,3 [2,4; 173,3], а для генотипов - ОШ=17,3 (1,8; 163,3). Следует отметить, что большой разброс в показателях доверительного интервала был связан с малой выборкой маловесных новорожденных.

Таким образом, результаты генетического тестирования по полиморфному маркеру *C3435T* гена *ABCB1* матерей с ХАГ свидетельствуют об ассоциации изученного маркера с весом новорожденных у русских беременных с ХАГ

при лечении бисопрололом, носительство генотипа *3435TT* полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* повышает вероятность рождения детей с низким весом в 17,3 раз, а носительство аллели *3435T* – в 20,3 раза.

По результатам корреляционного анализа было установлено, что носительство аллели *3435T* значимо связано с оценкой по шкале Апгар 1 ($\tau=0,31$; $p<0,001$) и с оценкой по шкале Апгар 2 ($\tau=0,20$; $p=0,029$). В то же время, между носительством аллели *3435C* и шкалой Апгар 1 выявлена обратная значимая корреляционная связь ($\tau=-0,31$; $p<0,001$). По результатам генетического тестирования установлена ассоциация изученного полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* с различной оценкой новорожденных по шкале Апгар на первой и пятой минутах – как по частотам аллелей

Таблица 4

Частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* в подгруппах матерей с ХАГ в зависимости от оценки новорожденных по шкале Апгар

Наименование аллеля и генотипа	Распределение аллелей и генотипов у матерей с ХАГ в зависимости от оценки новорожденных по шкале Апгар, чел., (%)					χ^2	p
	7-7	7-8	8-8	8-9	9-9		
3435C	6(75,0)	12(54,5)	23(44,2)	15(50,0)	2(14,3)	9,202	0,054
3435T	2(25,0)	10(45,5)	29(55,8)	15(50,0)	12(85,7)		
3435CC	3 (75,0)	3 (27,3)	5 (19,2)	2 (13,3)	0 (0,0)	18,263	0,019
3435CT	0 (0,0)	6 (54,6)	13 (50,0)	11 (73,3)	2 (28,6)		
3435TT	1 (25,0)	2 (18,2)	8 (30,8)	2 (13,3)	5 (71,4)		
435(CC+CT)	3	9	18	13	2	8,675	0,070
3435TT	1	2	8	2	5		
3435CC	3	3	5	2	0	9,854	0,043
3435(CT+TT)	1	8	21	13	7		

($p=0,054$), так и по частотам генотипов ($p=0,019$) (табл. 4). При проведении расчетов в отношении генотипа *3435CC* и двух других генотипов (*3435CT* и *3435TT*) была обнаружена ассоциация ($p=0,043$), а для отношения генотипа *3435TT* и генотипов (*3435CC* и *3435CT*) – статистическая тенденция ($p=0,070$). Отношение шансов для генотипа *3435TT* или *3435CT* по полиморфному маркеру *C3435T* гена *ABCB1* составило 14,7 (1,3; 165,9), т.е. носительство этих генотипов беременными с ХАГ повышает вероятность более тяжелого состояния по шкале Апгар 1-2 новорожденных, рожденных от русских женщин с ХАГ при терапии бисопрололом, а носительство генотипа *3435CC* полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* может являться протективным фактором.

Обсуждение результатов

В настоящее время вопрос об участии протеинов множественной лекарственной устойчивости, в том числе гликопротеина Р, в патогенезе, становлении и лечении артериальной гипертензии находится на стадии разработки [18]. В рамках пилотного исследования была впервые изучена роль полиморфизма *C3435T* гена *ABCB1* как фактора, влияющего на эффективность и безопасность фармакотерапии β -АБ у русских беременных женщин Московского региона с ХАГ I и II степени. По нашим данным, частоты аллелей и генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* не различались в группах русских беременных с ХАГ с различным режимом дозирования бисопролола, т.е. изученный маркер не ассоцииро-

ван с эффективностью терапии β-АБ. Возможно, необходима комплексная оценка эффективности β-АБ, заключающаяся в изучении гаплотипов – генов транспортеров ЛС и их полиморфизмов и полиморфизмов генов, кодирующих белки-мишени.

Результаты проведенного генетического тестирования свидетельствуют об ассоциации полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* с весом новорожденных у беременных с ХАГ. Носительство генотипа *3435TT* полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* у беременных с ХАГ повышает вероятность рождения маловесных детей в 17,3 раз, а носительство аллели *3435T* – в 20,3 раза на фоне фармакотерапии бисопрололом. В исследовании Li J. с соавт (2012) не было обнаружено ассоциации носительства полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* матерью с весом новорожденного [21]. В то же время, была продемонстрирована ассоциация генотипа *3435TT* гена *ABCB1* плода с низким весом новорожденного. Безусловно, вес ребенка при рождении является мультифакторным феноменом, на который влияют и негенетические факторы (питание и социальный статус матери, этническая принадлежность и др.). Участие гликопротеина Р в процессе роста плода обусловлено его фетопротективной функцией по отношению к ксенобиотикам и ЛС, транспортной – по отношению к питательным веществам, необходимым для жизнедеятельности плода, а также участием в плацентарном глюкокортикоидном барьере и апоптозе. Так, в исследовании Hitzl с соавт. (2004) было продемонстрировано снижение количества и экспрессии Р гликопро-

теина у матерей с генотипом *3435TT* гена *ABCB1* через пути апоптоза [22]. С этих же позиций, вполне вероятно, можно объяснить и полученный в нашей работе результат генетического тестирования, свидетельствующий о наличии ассоциации полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* с оценкой по шкале Апгар 1-2 у новорожденных, рожденных от русских женщин с ХАГ при лечении бисопрололом.

Нельзя исключить, что генетический тест по идентификации аллелей и генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* у беременных с ХАГ в дальнейшем может быть использован для предсказания шанса рождения детей с низким весом и более тяжелым состоянием новорожденных по шкале Апгар при фармакотерапии β-АБ. Однако необходимы дальнейшие исследования для объяснения молекулярных механизмов, которые опосредуют пути нарушение роста плода, ассоциированное с аллелью *3435T* полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1*.

Список литературы

1. **Abalos E., Duley L., Steyn D.W.** Anti-hypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy [Cochrane Database Of Systematic Rev]. 2008. (4).
2. **Sibai B.M.** Chronic hypertension in pregnancy // *Obstet Gynecol.* 2002. 100. P. 369-77.
3. *Protocols for high-risk pregnancies /* edited by John T. Queenan, John C. Hobbins, Catherine Y. Spong. - 4th ed. - 2005 by Blackwell Publishing Ltd. P. 264-272.
4. **Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe**

- S.J.** A reference guide to fetal and neonatal risk. Drugs in pregnancy and lactation - Ninth Edition / Lippincott Williams&Wilkins. Philadelphia. 2011.
5. **von Dadelszen P., Ornstein M.P., Bull S.B., et al.** Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis // *Lancet*. 2000. 355. P.87-92.
 6. **Syme M.R., Paxton J.W., Keelan J.A.** Drug Transfer and Metabolism by the Human Placenta // *Clin. Pharmacokinetics*. 2004. 43 (8). P. 487-514.
 7. **Tabacova S.A., Kimmel C.A.** Atenolol: pharmacokinetics/dynamics aspects of comparative developmental toxicity // *Reprod Toxicol*. 2002. 16. P. 1-7.
 8. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности (Российские рекомендации) // *Российский кардиологический журнал*. 2013. 4. 102. Приложение.
 9. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // *Journal of Hypertension*. 2013. 31(7). P. 1281-1357.
 10. **Magee L.A., Duley L.** Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy [Cochrane Database Of Systematic Rev]. 2003. (3).
 11. **Magee L.A., Elran E., Bull S.B., Logan A., Koren G.** Risks and benefits of β -receptor blockers for pregnancy hypertension: overview of the randomized trials // *Eur J. Obstet Gynecol. Reprod. Biol*. 2000. № 88. P. 15-26.
 12. **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. P. 256-262.
 13. **Mattison D.R.** Clinical Pharmacology during pregnancy. ELSEVIER. 2013. 471.
 14. **Fromm M.F.** Importance of P-glycoprotein at blood-tissue barriers // *Trends Pharmacol. Sci*. 2004. 25(8). P. 423-9.
 15. **Ceckova-Novatna M., Pavec P., Staud F.** P-glycoprotein in the placenta: Expression, localization, regulation and function: Review // *Reproductive Toxicology*. 2006. 22(3). P. 400-410.
 16. **Eap C.B., Bochud M., Elston R.C., Bovet P., Maillard M.P., Nussberger J., Schild L., Shamlaye C., Burnier M.** CYP3A5 and ABCB1 genes influence blood pressure and response to treatment, and their effect is modified by salt // *Hypertension*. 2007. 49. P. 1007-1014.
 17. **Lacchini R., Figueiredo V.N., Demacq C., et al.** MDR-1 C^{3435T} polymorphism may affect blood pressure in resistant hypertensive patients independently of its effects on aldosterone release // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2013. 14 (1).
 18. **Marcos J.A. Delou, Anibal G. Lopes, Ma'rcia A.M. Capella.** Unveiling the Role of Multidrug Resistance Proteins in Hypertension // *Hypertension*. 2009. 54. P. 210-216.
 19. Доклад Рабочей группы Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по высокому артериальному давлению при беременности // *Артериальная гипертензия*. 2008. Том 14. № 1. С. 7-21.
 20. **Кукес В.Г., Сокова Е.А., Изнатьев И.В., Казаков П.Е.** Неассоциированность полиморфного маркера