



Фармакогенетическое тестирование по полиморфному маркеру *Arg16Gly* гена *ADRB2* и полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1* у беременных с хронической артериальной гипертензией

Е.А. Сокова, В.Г. Кулес

Центр клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва

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

Изучено значение фармакогенетического тестирования по полиморфному маркеру *Arg16Gly* гена *ADRB2* и полиморфному маркеру *C3435T* гена *ABCB1* у беременных с хронической артериальной гипертензией (ХАГ) I и II степени. Генетическое тестирование по идентификации аллелей и генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* и полиморфного маркера *Arg16Gly* гена *ADRB2* проводилось у 65 русских беременных с ХАГ и 86 практически здоровых беременных женщин. Показано, что носительство генотипов *16GlyGly+3435TT* беременными ассоциировано с II степенью ХАГ и предшествующим неблагоприятным акушерским анамнезом. Впервые выявлена значимая ассоциация носительства генотипов *16ArgArg+3435CC* и дозы бета-адреноблокатора (β -АБ) Бисопролола у беременных с ХАГ. Установлены различия в частотах аллелей и генотипов по изученным полиморфным маркерам у беременных русских женщин с ХАГ, родивших детей с нормальным и пограничным индексом Пондерала при лечении Бисопрололом.

Ключевые слова: гликопротеин Р, полиморфный маркер *C3435T* гена *ABCB1*, β_2 -адренорецептор, полиморфный маркер *Arg16Gly* гена *ADRB2*, беременность, хроническая артериальная гипертензия, бета-адреноблокатор.

Введение

В настоящее время участие протеинов множественной лекарственной устойчивости, в первую очередь, *ABCB1* (*MDR1*) и их полиморфизмов, а также полиморфизмов гена *ADRB2*, в развитии, становлении и лечении артериальной гипертензии находят-

ся на стадии разработок. Результаты, полученные исследователями в эксперименте и в клинике, демонстрируют вклад гликопротеина Р в регуляцию артериального давления, возможно, через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, а также его участие в ограничении поступления и распре-

деления ЛС в «таргетные» органы, в т.ч. и плаценту [9, 14, 15]. Физиологические гестационные изменения при беременности, касающиеся гемодинамических, гормональных, метаболических и других параметров, вносят свой, дополнительный вклад в патогенетические механизмы развития АГ, которые до конца неясны. Роль гликопротеина Р в молекулярных механизмах, лежащих в основе формирования ХАГ у беременных, а также в различных осложнениях при беременности, к настоящему моменту практически не изучена. С другой стороны, учитывая роль β_2 -адренорецепторов (β_2 -АР) в вазодилирующей физиологической регуляции артериального давления при беременности, а их полиморфизмов – в модулировании десенситизации этих рецепторов и, соответственно, изменении вазодилатации, представляется важным изучение генетического полиморфизма гена *ADRB2*, кодирующего β_2 -АР, у беременных с артериальной гипертензией, для понимания патофизиологических механизмов её возникновения, прогнозирования течения беременности, перинатальных исходов, а также для выбора тактики лечения β -адреноблокаторами.

Материалы и методы

Генетическое тестирование по идентификации аллелей и генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* и полиморфного маркера *Arg16Gly* гена *ADRB2* 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±0,67 лет). Наци-

ональность 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 Локального этического комитета. Отбор пациенток для исследования проводился согласно критериям включения/невключения во II триместре беременности (14-16 недель гестации). Диагноз ХАГ устанавливали в соответствии с классификацией АГ при беременности [1, 2, 8].

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 назначался Нифедипин (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 протяже-

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

Генотипирование по полиморфному маркеру *C3435T* гена *ABCB1* и полиморфному маркеру *Arg16Gly* гена *ADRB2* проводили методом ПЦР-ПДРФ. Образцы ДНК предварительно выделялись из лейкоцитов стандартным фенольным методом.

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 Фише-

ра. Уровень достоверности был принят как достаточный при $p < 0,05$. При проведении корреляционного анализа использовалась τ (τ_{ay}) – корреляция Кендалла.

Результаты исследований

Частоты аллелей и генотипов по полиморфному маркеру *C3435T* гена *ABCB1* и полиморфному маркеру *Arg16Gly* гена *ADRB2* у пациенток с ХАГ и в контрольной группе беременных подчинялись закону Харди-Вайнберга.

Как нами было показано ранее, частоты аллелей и генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* не ассоциированы с ХАГ I, II степени у русских беременных женщин [3].

Для реализации цели настоящего исследования мы изучили взаимосвязь полиморфного маркера *Arg16Gly* гена *ADRB2* с ХАГ у русских беременных женщин (табл. 1).

Как видно из данных, представленных в табл. 1, в группе беременных с ХАГ и в контрольной группе наблюдалось практически одинаковое количест-

Таблица 1
Частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфного маркера *Arg16Gly* гена *ADRB2* у пациенток с ХАГ и в контрольной группе

| Наименование аллеля и генотипа | Распределение аллелей и генотипов у беременных с ХАГ и в контрольной группе (%), чел. | | Уровень значимости (p) |
|--------------------------------|---|----------------------------|------------------------|
| | Беременные с ХАГ N=65 | Контрольная группа N=86 | |
| Arg16 | 45(34,6) | 66(38,4) | 0,582 |
| Gly16 | 85(65,4) | 106(61,6) | |
| 16ArgArg | 9(13,9) | 15(17,4) | 0,804 |
| 16ArgGly | 27(41,5) | 36(41,9) | |
| 16GlyGly | 29(44,6) | 35(40,7) | |

во гетерозиготных носителей генотипа *16ArgGly* (41,5% и 41,9% соответственно). Наиболее редким был генотип *16ArgArg* (14% и 18% соответственно). При сравнении групп по частотам аллелей и генотипов полиморфного маркера *Arg16Gly* гена *ADRB2* различия не достигли статистически значимого уровня ($p=0,582$ и $p=0,804$ соответственно). Частоты минорного аллеля *Arg16* в контрольной группе (0,384) соответствовали диапазону, обнаруживаемому в других европеоидных группах (0,38-0,46) [7].

Мы проанализировали частоты аллелей и генотипов по изученному полиморфизму у пациенток с ХАГ I, II степени и в контрольной группе (табл. 2).

Обращал на себя внимание тот факт, что у беременных с ХАГ II степени наблюдалось преобладание носительства гомозиготного генотипа *16GlyGly* и аллели *Gly16* в сравнении с беременными с ХАГ I степени и пациентками из контрольной группы (57,9%; 71,0% и 39,1%; 63,0% и 40,7% и 61,6% соответственно). Однако выборка, взятая

для исследования, недостаточна, чтобы установить статистически значимое различие в частотах носительства генотипа *16GlyGly* и аллели *Gly16* ($P=0,049$).

Следующим этапом нашего исследования явилась оценка результатов генетического тестирования по полиморфному маркеру *Arg16Gly* гена *ADRB2* и полиморфному маркеру *C3435T* гена *ABCB1* у пациенток с ХАГ I и II степени и в группах с наличием и отсутствием предшествующего неблагоприятного акушерского анамнеза (табл. 3 и 4).

Полученные данные свидетельствуют о наличии ассоциации изученного сочетания генотипов *16GlyGly+3435TT* с ХАГ II степени у беременных русских женщин ($p=0,052$).

В подгруппу с отягощенным акушерским анамнезом вошли 9 пациенток с самопроизвольными абортами в качестве исхода предыдущих беременностей и 5 пациенток с неразвивающимися беременностями (у двух из них неразвивающиеся беременности были зарегистрированы дважды).

Таблица 2

Частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфного маркера *Arg16Gly* гена *ADRB2* у пациенток с ХАГ I, II степени и в контрольной группе

| Наименование аллеля и генотипа | Распределение аллелей и генотипов у беременных с ХАГ I, II степени и в контрольной группе (%), чел. | | | Уровень значимости (p) |
|--------------------------------|---|-------------------------------------|-------------------------|------------------------|
| | Беременные с ХАГ I степени N=46 | Беременные с ХАГ II степени N=19 | Группа контроля N=86 | |
| Arg16 | 34(37,0) | 11(29,0) | 66(38,4) | 0,551 |
| Gly16 | 58(63,0) | 27(71,0) | 106(61,6) | |
| 16ArgArg | 6(13,1) | 3(15,8) | 15(17,4) | 0,540 |
| 16ArgGly | 22(47,8) | 5(26,3) | 36(41,9) | |
| 16GlyGly | 18(39,1) | 11(57,9) | 35(40,7) | |

Таблица 3

Результаты генетического тестирования по полиморфному маркеру *Arg16Gly* гена *ADRB2* и полиморфному маркеру *C3435T* гена *ABCB1* у пациенток с ХАГ I, II степени

| Наличие генотипов <i>16GlyGly+3435TT</i> | Распределение сочетания генотипов у пациенток с ХАГ I и II степени (%), чел. | | Уровень значимости (p) |
|--|--|-------------------------------------|------------------------|
| | Беременные с ХАГ I степени N=46 | Беременные с ХАГ II степени N=19 | |
| Нет | 42 (91,3) | 13 (68,4) | 0,052 |
| Есть | 4 (8,7) | 6 (31,6) | |

Таблица 4

Результаты генетического тестирования по полиморфному маркеру *Arg16Gly* гена *ADRB2* и полиморфному маркеру *C3435T* гена *ABCB1* у пациенток с ХАГ I, II степени и неблагоприятным акушерским анамнезом

| Наличие генотипов <i>16GlyGly+3435TT</i> | Распределение сочетания генотипов <i>16GlyGly+3435TT</i> у пациенток с ХАГ I и II степени и неблагоприятным акушерским анамнезом (%), чел. | | Уровень значимости (p) |
|--|--|---|------------------------|
| | Беременные с ХАГ без отягощенного акушерского анамнеза N=22 | Беременные с ХАГ и отягощенным акушерским анамнезом N=14 | |
| Нет | 21 (95,45) | 1 (4,55) | 0,064 |
| Есть | 10 (71,43) | 4 (28,57) | |

Как видно из данных, представленных в табл. 4, носительство генотипов *16GlyGly+3435TT* наблюдалось у 28,6% пациенток с ХАГ и отягощенным акушерским анамнезом, в отличие от группы беременных с другими генотипами и отягощенным акушерским анамнезом (4,6%). Выявлена достоверная тенденция носительства изученных генотипов *16GlyGly+3435TT* с наличием в анамнезе акушерских осложнений у русских беременных женщин с ХАГ ($p=0,064$). Скорее всего, наличие тенденции можно объяснить малой выборкой исследования ($p=0,517$).

Следующий этап настоящего исследования состоял в изучении ассоци-

ации полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* и полиморфного маркера *Arg16Gly* гена *ADRB2* с эффективностью терапии β -АБ Бисопрололом. Результаты генетического тестирования, опубликованные нами ранее, показали отсутствие ассоциации полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* с эффективностью терапии β -АБ Бисопрололом [5]. Мы продолжили исследование и проанализировали результаты генетического тестирования по полиморфному маркеру *Arg16Gly* гена *ADRB2* относительно дозы β -АБ Бисопролола, получаемого пациентками в течение настоящей беременности (табл. 5).

Таблица 5

Частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфного маркера *Arg16Gly* гена *ADRB2* в подгруппах беременных с ХАГ с различным режимом дозирования Бисопролола

| Наименование аллеля и генотипа | Распределение аллелей и генотипов полиморфного маркера <i>Arg16Gly</i> у беременных с ХАГ с различным режимом дозирования Конкора® (%), чел. | | | Уровень значимости (p) |
|--------------------------------|--|---------------------------|---------------------------|------------------------|
| | Бисопролол 2,5 мг N=31 | Бисопролол 5,0 мг N=26 | Бисопролол 10,0 мг N=8 | |
| Arg16 | 21 (33,87) | 18 (34,62) | 6 (37,50) | 0,964 |
| Gly16 | 41 (66,13) | 34 (65,38) | 10 (62,50) | |
| 16ArgArg | 4 (12,90) | 3 (11,54) | 2 (25,00) | 0,811 |
| 16ArgGly | 13 (41,94) | 12 (46,15) | 2 (25,00) | |
| 16GlyGly | 14 (45,16) | 11 (42,31) | 4 (50,00) | |

Различия между группами беременных с различным режимом дозирования β-АБ Бисопролола по частотам аллелей и генотипов полиморфного маркера *Arg16Gly* гена *ADRB2* не достигли статистически значимого уровня (p=0,964 и p=0,811 соответственно). Это позволило сделать вывод об отсутствии ассоциации полиморфного *Arg16Gly* гена *ADRB2* с эффективностью терапии β-АБ Бисопролола.

Исходя из цели исследования, были проанализированы результаты генетического тестирования по полиморфному маркеру *Arg16Gly* гена *ADRB2* и полиморфному маркеру *C3435T* гена *ABCB1* у беременных с ХАГ I и II степени с различным режимом дозирования Бисопролола (табл. 6).

Анализ результатов генетического тестирования по полиморфному маркеру *Arg16Gly* гена *ADRB2* и поли-

Таблица 6

Результаты генетического тестирования по полиморфному маркеру *Arg16Gly* гена *ADRB2* и полиморфному маркеру *C3435T* гена *ABCB1* у беременных с ХАГ и различным режимом дозирования Бисопролола

| Наличие генотипов 16ArgArg+3435CC | Распределение генотипов 16ArgArg+3435CC у беременных с ХАГ и различным режимом дозирования Конкора® (%), чел. | | | Уровень значимости (p) |
|-----------------------------------|---|-------------------|--------------------|------------------------|
| | Бисопролол 2,5 мг | Бисопролол 5,0 мг | Бисопролол 10,0 мг | |
| Нет | 31 (100) | 26 (100) | 6 (75,00) | <0,001 |
| Есть | 0 (0) | 0 (0) | 2 (25,00) | |

морфному маркеру *C3435T* гена *ABCB1* выявил значимую ассоциацию носительства генотипов *16ArgArg+3435CC* и дозы β -АБ Бисопролола у беременных с ХАГ ($p < 0,001$). Это были пациентки, которые на 3-м визите после коррекции лечения по результатам СМАД и офисного АД получали лечение в дозе 10 мг/сут. Отношение шансов (ОШ) для генотипов *16ArgArg+3435CC* составило 24,9 [2,1; 289,8].

Таким образом, носительство генотипа *16ArgArg* по полиморфному маркеру *Arg16Gly* гена *ADRB2* и генотипа *3435CC* полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* беременными с ХАГ повышает вероятность необходимого увеличения дозы Бисопролола до 10 мг при лечении ХАГ у беременных. Однако на данном этапе исследования генетический тест по идентификации гаплотипа *16ArgArg/3435CC* не может быть использован в качестве генетического предиктора антигипертензивного ответа на β -АБ Бисопролол у беременных с ХАГ, статистическая мощность исследования недостаточная ($p = 0,09$). Выявление генотипов *16ArgArg+3435CC* с чувствительностью 30,0% и специфичностью 98,3% прогнозирует вероятность повышения дозы Бисопролола до 10 мг; прогностическая ценность положительного результата составила 75,0%, отрицательного результата – 89,2%.

До настоящего времени продолжается дискуссия, влияет ли применение β -АБ или наличие ХАГ у беременных на гестационный возраст новорожденного. Поэтому на следующем этапе работы мы изучили влияние Бисопролола на перинатальные исходы и роль изучаемых полиморфизмов.

Нами не было выявлено корреляции дозы Бисопролола 2,5-5,0 мг/сут и 10 мг/сут с индексом Пондерала – маркером гестационного срока новорожденных ($\tau = -0,09$; $p = 0,303$ и $\tau = -0,06$; $p = 0,48$). Следует отметить, что в исследовании отсутствовали новорожденные с индексом Пондерала меньше 2,0 (свидетельствующим о малом гестационном сроке). В то же время, у 12 женщин со срочным родоразрешением индекс Пондерала новорожденных был пограничным – 2,5. Мы провели сравнение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *Arg16Gly* гена *ADRB2* между подгруппами пациенток с ХАГ со срочным родоразрешением, имевших новорожденных с индексом Пондерала меньше и больше 2,5 (табл. 7).

Анализ встречаемости частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *Arg16Gly* гена *ADRB2* в подгруппах беременных с ХАГ и различным индексом Пондерала выявил преобладание носительства гомозиготного генотипа *16ArgArg* и аллели *16Arg* в подгруппе беременных, родивших детей с индексом Пондерала $\leq 2,5$, по сравнению с подгруппой женщин, родивших детей с индексом Пондерала $> 2,5$ (25,0% и 10,34%; 58,3 и 31,03%; $p = 0,048$ и $p = 0,040$ соответственно). ОШ для аллели *16Arg* полиморфного маркера *Arg16Gly* гена *ADRB2* составило ОШ=3,1 [1,13; 8,53], т.е. носительство аллели *16Arg* повышает вероятность рождения детей с измененным гестационным сроком с чувствительностью 58,3% и специфичностью 69,0%; прогностическая ценность положительного результата составила 43,8%, отрицательного результата – 80,0%.

Частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфного маркера *Arg16Gly* гена *ADRB2* в подгруппах беременных со срочными родами, ХАГ и различным индексом Пондерала

| Наименование аллеля и генотипа | Распределение аллелей и генотипов у беременных с ХАГ и различным индексом Пондерала (%), чел. | | Уровень значимости (p) |
|--------------------------------|---|-------------------------------|------------------------|
| | Индекс Пондерала ≤2,5 N=12 | Индекс Пондерала >2,5 N=29 | |
| Arg16 | 14 (58,3) | 18 (31,03) | 0,040 |
| Gly16 | 10 (41,7) | 40 (68,97) | |
| 16ArgArg | 3 (25,0) | 3 (10,34) | 0,048 |
| 16ArgGly | 8 (65,67) | 12 (41,38) | |
| 16GlyGly | 1 (8,33) | 14 (48,28) | |
| 16(ArgArg + ArgGly) | 11 (91,67) | 15(51,72) | 0,030 |
| 16GlyGly | 1 (8,33) | 14 (48,28) | |

Обсуждение результатов

На сегодняшний день фармакогенетическое тестирование рассматривается как инструмент персонализированной медицины [4]. Существует согласованное мнение, что применение фармакогенетики в акушерстве как инструмента индивидуализации фармакотерапии может обеспечить достижение максимальной пользы и минимального риска для беременной и её ребёнка [11, 12].

В рамках пилотного исследования впервые изучено значение фармакогенетического тестирования по полиморфному маркеру *Arg16Gly* гена *ADRB2* и полиморфному маркеру *C3435T* гена *ABCB1* у русских беременных женщин Московского региона с ХАГ I и II степени, получавших антигипертензивное лечение β-АБ Бисопрололом во II и III триместрах гестации.

По нашим данным, частоты аллелей и генотипов полиморфного маркера

C3435T гена *ABCB1* и полиморфного маркера *Arg16Gly* гена *ADRB2* не ассоциированы с I и II степенью ХАГ у русских беременных женщин. Обращало на себя внимание, что у беременных с ХАГ II степени преобладало носительство аллелей *Gly16* и *3435T* по сравнению с беременными ХАГ I степени и пациентками контрольной группы. В литературе есть указания на значимое увеличение риска II стадии артериальной гипертензии в популяции северных китайцев с АГ при носительстве аллели *Gly16* по полиморфному маркеру *Arg16Gly* гена *ADRB2* [10]. Обсуждается участие протеинов множественной лекарственной устойчивости, в первую очередь – *ABCB1* (*MDR1*) и их полиморфизмов, в развитии и становлении артериальной гипертензии. Ряд авторов показали наличие ассоциации высокого АД и аллели *3435T* гена *ABCB1* [14]. Однако результаты иссле-

дований достаточно противоречивые, что может быть объяснено этнической принадлежностью, различной степенью тяжести АГ и другими факторами в изученных популяциях.

Результаты пилотного исследования показали наличие ассоциаций изученного сочетания генотипов *16GlyGly+3435TT* с II степенью ХАГ и наличием в анамнезе акушерских осложнений у русских беременных женщин. Можно предположить, что изменение баланса адренергического тонуса вследствие влияния генетических полиморфизмов β_2 -АР и, соответственно, вазоконстрикторного ответа может являться определенным звеном в патогенезе таких состояний как гипертензия или состояний, ассоциированных со снижением маточно-плацентарного кровотока у беременных. С другой стороны, в исследовании [13] было продемонстрировано снижение количества и экспрессии гликопротеина Р у матерей с генотипом *3435TT* гена *ABCB1* через пути апоптоза.

В настоящее время достаточное внимание уделяется изучению полиморфизмов β_2 -АР (наряду с полиморфизмами β_1 -АР) как причине различного ответа на терапию β -АБ у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в т.ч. и артериальной гипертензией [16]. Однако в литературе имеется небольшое количество работ, посвященных участию полиморфизмов *ABCB1* в лечении АГ β -АБ [9].

Нами не выявлено различий в частотах аллелей и генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* и полиморфного маркера *Arg16Gly* гена *ADRB2* между группами беременных с

различным режимом дозирования Бисопролола. Вместе с тем, выявлена значимая ассоциация носительства генотипов *16ArgArg+3435CC* и дозы β -АБ Бисопрололом у беременных с ХАГ ($p < 0,001$).

Эти результаты подтверждают предположение, что, возможно, необходима комплексная оценка эффективности β -АБ, заключающаяся в изучении генов-транспортеров субстратов ЛС и их полиморфизмов и полиморфизмов генов, кодирующих белки-мишени. На сегодняшний день необходимы дальнейшие исследования для подтверждения данного положения с достаточной статистической значимостью.

До настоящего времени в научном сообществе продолжается дискуссия, влияет ли применение β -АБ или наличие ХАГ у беременных на гестационный возраст новорожденного. Ряд авторов отмечает, что фармакотерапия беременных с ХАГ β -АБ может повышать риск рождения детей с малым гестационным сроком [6].

Нами установлено, что доза Бисопрололом 2,5-10,0 мг не ассоциирована с индексом Пондерала – маркером гестационного срока новорожденных. В нашем исследовании впервые установлено влияние генетических факторов на гестационный срок новорожденных. Носительство аллели *16Arg* по полиморфному маркеру *Arg16Gly* гена *ADRB2* повышает вероятность рождения детей с измененным гестационным сроком с чувствительностью 58,3% и специфичностью 69,0%; прогностическая ценность положительного результата составила 43,8%, отрицательного результата – 80,0%.

Список литературы

1. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности (Российские рекомендации) // Российский кардиологический журнал. 2013. № 4. Прил. 102 с.
2. Доклад Рабочей группы Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по высокому артериальному давлению при беременности // Артериальная гипертензия. 2008. Т. 14. № 1. С. 7-21.
3. Кукес В.Г., Сокова Е.А., Игнатъев И.В., Казаков Р.Е. Неассоциированность полиморфного маркера С3435Т гена MDR1 с хронической артериальной гипертензией у русских беременных женщин // Биомедицина. 2011. № 4. С. 98-100.
4. Персонализированная медицина: Клинико-фармакологические аспекты / под ред. В.Г. Кукеса - М.: Издательство АНО Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов. 2014. 260 с.
5. Сокова Е.А., Кукес В.Г. Значение изучения полиморфизма гена *ABCB1*, кодирующего гликопротеин Р, для оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения бета-адреноблокаторов у русских беременных с хронической артериальной гипертензией // Биомедицина. 2014. № 2. С. 119-127.
6. Abalos E., Duley L., Steyn D.W., Henderson-Smart D.J. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy / Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007. Issue 1. Art. No.: CD002252.
7. Brodde O.E. Beta-1 and beta-2 adrenoceptor polymorphisms: functional importance, impact on cardiovascular diseases and drug responses // Pharmacol. Ther. 2008. 117. P. 1-29.
8. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // J. of Hypertension. 2013. 31(7). P. 1281-1357.
9. 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.
10. Ge D., Huang J., He J., Li B., Duan X., Chen R., Gu D. Beta2-Adrenergic receptor gene variations associated with stage-2 hypertension in northern Han Chinese // Ann Hum Genet. 2005. Jan;69 (Pt 1). P. 36-44.
11. Haas D.M., Hebert M.F., Soldin O.P., Flockhart D.A., et al. Pharmacotherapy and pregnancy: highlights from the Second International Conference for Individualized Pharmacotherapy in Pregnancy // Clin. Transl. Sci. 2009. 2. P. 439-43.
12. Haas D.M., Renbarger J.L., Denne S., Ahmed M.S., et al. Pharmacotherapy and pregnancy: highlights from the First International Conference for Individualized Pharmacotherapy in Pregnancy // Clin. Transl. Sci. 2009. 2. P. 11-4.
13. Hitzl M., Schaeffeler E., Hocher B., et al. Variable expression of Pglycoprotein in the human placenta and its association with mutations of the multidrug resistance 1 gene (MDR1, ABCB1) // Pharmacogenetics. 2004. 14(5). P. 309-18.
14. 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).
15. 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.
16. Nonen S., Azuma J., Fujio Y. Pharmacogenomics of Adrenergic Receptors; from Hypertension to Heart Failure // The Open Hypertension Journal. 2010. 3. P. 14-20.

Pharmacogenotyping test of *ABCB1* gene C3435T and *ADRB2* gene Arg16Gly polymorphisms in pregnant women with chronic hypertension

Е.А. Sokova, V.G. Kukes

Objectives were to study the pharmacogenotyping test significance of *ABCB1* gene C3435T and *ADRB2* gene Arg16Gly polymorphisms in Russian pregnant women with chronic hypertension. The comparative analysis of allele/genotype frequencies of *ABCB1* gene C3435T and *ADRB2* gene Arg16Gly polymorphisms was undertaken in Russian pregnant women with mild to moderate chronic hypertension (N1=65) and healthy subjects on the similar periods of gestation (N2=86). The data suggest that carrying 16GlyGly+3435TT genotypes is associated with moderate chronic hypertension and unfavorable obstetrical anamnesis. The maternal 16ArgArg+3435CC genotypes showed association with the dose of Bisoprolol. The maternal allele/genotype frequencies of studied polymorphisms showed difference in groups of newborns with normal and border-line Ponderal index during Bisoprolol treatment.

Key words: P-glycoprotein, *ABCB1* gene C3435T polymorphism, β_2 -adrenoceptor, *ADRB2* gene Arg16Gly polymorphism, pregnancy, chronic hypertension, beta-adrenoblocker.