Биомедицина • № 4, 2011, С. 98-100

Неассоциированность полиморфного маркера C3435T гена MDR1 с хронической артериальной гипертонией у русских беременных женщин

В.Г. Кукес, Е.А. Сокова, И.В. Игнатьев, Р.Е. Казаков

Центр клинической фармакологии ФГБУ НЦ ЭСМП Росздравнадзора РФ, Москва

Контактная информация: Казаков Роман Евгеньевич elmed@yandex.ru

Генетическое тестирование проведено у 64-х русских пациенток с ХАГ 1-й и 2-й степени, в возрасте 19-42 лет (Me 29,0 лет (25%;75%: 22,5;38,0)) во II триместре беременности и в группе контроля, которую составили 88 практически здоровых русских женщин, в те же сроки беременности, в возрасте 19-37 лет. Частоты аллелей и генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *MDR1* у пациенток с ХАГ и в контрольной группе здоровых беременных подчинялись закону Харди-Вайнберга. В группе беременных с ХАГ 13 пациенток (20%) имели генотип *3435CC*, 31 (48%) — гетерозиготный генотип *3435CT*, генотип *3435TT* (20%) выявлен у 20 беременных. В контрольной группе было 14 лиц с генотипом *3435CC* (16%), 44 – с генотипом *3435CT* (50%) и 30 пациенток с генотипом *3435TT* (34%). Статистически достоверных различий между группами обнаружено не было (p=0,773). Полученный результат по частотам генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *MDR1* у пациенток с ХАГ и в контрольной группе здоровых беременных соответствовал диапазону, обнаруживаемому в других европеоидных группах.

Ключевые слова: артериальная гипертония у беременных, генетический полиморфизм.

Известно, что беременные женщины с хронической артериальной гипертензией (ХАГ) изначально имеют большой риск развития осложнений, угрожающих для жизни матери и плода, при этом патогенетические механизмы развития АГ до конца неясны. В последние несколько лет появились очевидные экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие об участии протеинов множественной лекарственной устойчивости (*MDR*), в том числе и гликопротеина P (*MDR1*) в развитии артериальной гипертензии [2, 4]. Известно, что гликопротеин P осуществляет транспорт эндогенных субстратов, включая гормоны, и принимает участие в секреции ряда антигипертензивных лекарственных средств [4]. В ряде экспериментальных исследований было показано, что диета с высоким содержанием натрия снижает экспрессию MDR1 у крыс, а у животных со спонтанной гипертензией описан феномен «down»-регуляции для *MDR1* в периферических мононуклеарных клетках крови и в почках [5]. Последнее исследование Bochud M. с соавт. (2008) выявило, что некоторые полиморфизмы гена *MDR1* взаимосвязаны с нарушением скорости гломерулярной фильтрации у европейцев, изменением почечной функции и гемодинамики у африканцев, что предполагает отношение гена *MDR1* к ренальной функции у населения в целом [1]. Результаты исследований, полученные рядом авторов на животных и у человека, свидетельствуют о том, что вклад гликопротеина P в регуляцию артериального давления происходит через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, через регуляцию распределения плазменных и тканевых уровней альдостерона [4]. Учитывая имеющиеся данные об участии гликопротеина P в транспорте эндогенных веществ, которые могут быть задействованы в молекулярных механизмах развития ХАГ у беременных, данные о связи между экспрессией *MDR1* и сердечно-сосудистыми заболеваниями, значительный уровень полиморфизма гена *MDR1*, было предпринято настоящее исследование.

Целью работы было изучение взаимосвязи полиморфного маркера *C3435T* гена *MDR1* с хронической артериальной гипертензией у русских беременных женщин.

Материалы и методы

Генетическое тестирование проведено у 64 русских пациенток с ХАГ 1-й и 2-й степени в возрасте 19-42 лет (Me 29,0 лет (25%;75%: 22,5;38,0)) во II триместре беременности и в группе контроля, которую составили 88 практически здоровых русских женщин, в те же сроки беременности, в возрасте 19-37 лет (Me 27,0 лет (25%;75%:21,0;34,0)). 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 критериям включения/невключения. Генотипирование проводили методом ПЦР-ПДРФ по полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1*. Образцы ДНК предварительно выделялись из лейкоцитов стандартным фенольным методом.

Результаты и их обсуждение

Частоты аллелей и генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *MDR1* у пациенток с ХАГ и в контрольной группе здоровых беременных подчинялись закону Харди-Вайнберга. В группе беременных с ХАГ 13 пациенток (20%) имели генотип 3435CC, 31 (48%) — гетерозиготный генотип 3435CT, генотип 3435TT (20%) выявлен у 20 беременных. В контрольной группе было 14 лиц с генотипом 3435CC (16%), 44 – с генотипом 3435CT (50%) и 30 пациенток с генотипом 3435TT (34%). Статистически достоверных различий между группами обнаружено не было (p=0,773). Сравнение частот аллелей полиморфного маркера *C3435T* гена *MDR1* также не выявило достоверных различий (p=0,608). Таким образом, нам не удалось обнаружить ассоциации полиморфного маркера *C3435T* гена *MDR1* с ХАГ у беременных. Полученный результат по частотам генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *MDR1* у пациенток с ХАГ и в контрольной группе здоровых беременных соответствовал диапазону, обнаруживаемому в других европеоидных группах [3].

Выводы

В настоящее время вопрос об участии протеинов множественной лекарственной устойчивости, в том числе гликопротеина P, в патогенезе, становлении и лечении артериальной гипертензии находится на стадии разработки. В предпринятом исследовании по изучению взаимосвязи полиморфного маркера *C3435T* гена *MDR1* с хронической артериальной гипертензией у русских беременных женщин нам не удалось обнаружить ассоциации полиморфного

маркера *C3435T* гена *MDR1* в популяции беременных с ХАГ. Однако, учитывая немногочисленные данные о влиянии гена *MDR1* и его полиморфизмов на эффективность антигипертензивной терапии, в том числе и β-адреноблокаторами, которые являются препаратами выбора для лечения артериальной гипертензии у беременных, необходимо проведение дальнейших фармакогенетических исследований с целью разработки индивидуализированных подходов их применения.

Список литературы

1. ***Bochud M, Eap CB, Maillard M.*** Association of ABCB1 genetic variants with renal function in Africans and in Caucasians// BMC Med Genomics. 2008. № 1. 21 p.
2. ***Bochud M, Bovet P, Burnier M, Eap CB.*** CYP3A5 and ABCB1 Genes and Hypertension.//Pharmacogenomics. 2009. 10 (3). P.477-487.
3. ***Cascorbi I., Gerloff T., Johne A., Meisel C., Hoffmeyer S., Schwab M., Schaeffeler E., Eichelbaum M., Brinkmann U., Roots I.*** Frequency of single nucleotide polymorphisms in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in white subjects.// Clin Pharmacol Ther. 2001.Vol. 69 (3). P. 169-174.
4. ***Marcos J.A. Delou, Aníbal G. Lopes, Ma´rcia A.M. Capella.*** Unveiling the Role of Multidrug Resistance Proteins in Hypertension.// Hypertension. 2009. 54. P. 210-216.
5. ***Valente RC, Capella LS, Nascimento CR, Braga F.*** ABCB1 (P-glycoprotein) but not ABCC1 (MRP1) is downregulated in peripheral blood mononuclear cells of spontaneously hypertensive rats.//Pflugers Arch. 2008. 456. P. 359-368.

Markers inassociation of polimorphic C3435T MDR1 gene with chronic hypertension in russian pregnant women

V.G. Kukes, E.A. Sokov, I.V. Ignatiev, R. E. Kazakov

Genetic testing is conducted in 64 Russian patients with 1 and 2 degrees CAH with the age of 19-42 years (29.0 years old Me (25%, 75%: 22.5; 38.0)) in the II trimester of pregnancy and in the control group, which were 88 healthy Russian women in the same period of pregnancy, aged 19-37 years. Allele frequencies and genotypes of polymorphic markers C3435T MDR1 gene in patients with CAH and the control group of healthy pregnant women were subordinate to the Hardy-Weinberg equilibrium. In the group of pregnant women with CAH 13 patients (20%) had genotype 3435SS, 31 (48%) – heterozygous genotype 3435ST, 3435TT genotype (20%) was diagnosed in 20 pregnant. In the control group were 14 individuals with genotype 3435SS (16%), 44 – 3435ST with genotype (50%) and 30 patients with genotype 3435TT (34%). No statistically significant differences between groups was observed (p = 0.773). The result obtained in genotype frequencies of polymorphic markers C3435T MDR1 gene in patients with CAH and the control group of healthy pregnant women fits range found in other Caucasoid groups.

Key words: arterial hypertension in beremennyz, genetic polymorphism.

Разработка нового биологически активного материала для восстановления костной ткани и оценка его безопасности в применении

Л.П. Ларионов, Л.Ф. Королёва, Е.Ф. Гайсина, М.Н. Добринская

Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург
Институт машиноведения УрО РАН, Екатеринбург

Контактная информация: Ларионов Леонид Петрович elmed@yandex.ru

Требования к материалам матрикса помимо биосовместимости с организмом включают также и согласованность во времени процессов его резорбции и образования новой ткани. Этому процессу должна предшествовать безопасность применения материалов для организма. В работе представлены данные о составе допированных композиций гидроксиапатитов и их влияние на организм экспериментальных животных.

Ключевые слова: допированные материалы гидроксиапатитов, мыши, крысы, острая токсичность.

В настоящее время наблюдается значительная распространённость дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника и крупных суставов, увеличение количества больных с костными дефектами после травм, опухолей и других заболеваний опорно-двигательного аппарата, которая требует создания новых биодеструктируемых материалов [1].

Большой теоретический и практический интерес представляет оценка степени биосовместимости таких материалов. Однако очень часто термин «нетоксичность» материалов отождествляется с термином «биосовместимость» или «биоинертность». Такой подход является упрощённым, так как не отражает всей многогранности взаимодействия с организмом. В связи с этим, весьма актуальным представляется исследование, позволяющее раскрыть взаимодействие биологически активных материалов с организмом. Что позволило нам определить цель – разработать новые допированные материалы, относящиеся к гидроксиапатитам.

Материалы и методы

В процессе выполнения данной работы Л.Ф. Королёвой было синтезировано пять композиций гидроксиапатитов в виде неразделёной кристаллической смеси полимерных фосфатов и карбонатов кальция, допированной микроэлементами и представляющей собой тонкодисперсный порошок белого или светло-кремового цвета [2, 3].

Массовая доля карбонатов в пересчёте на Ca, % 37-39

Массовая доля фосфатов в пересчёте на P, % 16-19

Мольное соотношение кальция и фосфора, Ca/P 1,5-1,67

Суммарная массовая доля микроэлементов, не более, % 1,5.

Полученные опытные образцы субстанций были подвергнуты оценке их безопасности в применении и возможного проявления токсичности в эксперименте на лабораторных животных. Для этой цели было сформировано шесть групп (по 10 особей в группе, массой 17-19 г, обоих полов) белых беспородных