

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., John 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 in association of polymorphic 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 pregnant women, 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 биодеструктурируемых 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 неразделённой 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

мышей и такое же количество белых крыс линии *Wistar* массой 170-250 г.

Для оценки острой токсичности полученных композиций мышам и крысам вводили надосадочную жидкость и 10%-суспензию в желудок через зонд и внутрибрюшинно (для мышей в объёме – 0,1 мл/10 г, а для крыс – 1 мл/100 г массы животного). Наблюдение за животными осуществляли в первые сутки ежедневно, а в последующие 14 дней – ежедневно.

Для исследования биосовместимости допированных гидроксиапатитов в процессе оперативного вмешательства изучаемые субстанции крысам подшивали подкожно и внутримышечно по 500 мг/г. Наблюдение за поведением животных осуществляли в течение 30 дней. В этот период кроме внешнего наблюдения, исследовали их ориентировочно-исследовательские реакции в тесте «Открытое поле» в течение трёх мин. При этом регистрировали уход животного с центрального круга (в сек.), количество пересечённых квадратов, вертикальных стоек, актов груминга и количество обследованных «нор».

Результаты и их обсуждение

В процессе изучения острой токсичности при максимально вводимых объёмах надосадочной жидкости и суспензий, с использованием различных путей введения, нам не удалось выявить LD_{50} , что является свидетельством отсутствия токсического проявления изучаемых субстанций.

После оперативного вмешательства подшивания порошков под кожу и в мышцу внешнее рубцевание на коже проходило без воспалительных процессов. К 18-25 суткам заживление ран завершалось рубцеванием первичного на-

тяжения. При этом шерстистый покров полностью перекрывал механически травмированные участки.

При вскрытии после 30-дневной экспозиции наблюдения за животными оказалось, что максимальная доза вшитых субстанций рассосалась у большинства крыс (в 96 %). Однако у 4% животных, у которых мы зарегистрировали не рассосавшийся порошок, выраженного воспалительного процесса не проявилось. Эти результаты дают нам возможность сделать заключение о биологической совместимости изучаемых допированных субстанций.

Согласно требованиям Руководства по доклиническим исследованиям необходимо было изучить новые композиционные материалы относительно их влияния на функциональное состояние центральной нервной системы, что было и выполнено при использовании теста «Открытое поле». Сравнивая показатели скорости реакции избегания опытных и контрольных крыс центрального круга арены, они оказались равными $8,21 \pm 2,00$ сек, а у контрольной группы – $7,81 \pm 1,66$ сек. Ориентировочно-исследовательская активность опытных групп животных также не отличалась от показателей контрольной группы крыс: количество пересечённых квадратов у опытных групп крыс за трехминутную экспозицию был равен $28,72 \pm 6,54$; у контрольной – $29,31 \pm 5,86$; количество вертикальных стоек у опытных животных – $13,22 \pm 3,88$, а у контрольных – $11,21 \pm 2,99$; число обследованных отверстий $9,32 \pm 2,44$ и $7,99 \pm 2,66$ соответственно группам животных. Не отличались показатели и в отношении груминга, то есть у опытных групп количество актов умыывания было зарегистрировано $16,31 \pm 4,12$, а у контрольных – $13,22 \pm 3,89$.

На основании результатов проведенных исследований установлено, что полученные новые биологически активные вещества – допированные гидроксиапатиты – не вызывают токсических проявлений при различных путях введения и биологически совместимы с тканями экспериментальных животных. Это является основанием для дальнейших более углублённых научных исследований по изучению новых биологически активных материалов для восстановления костной ткани и упрочнения зубной эмали.

Список литературы

1. **Баринов С.М., Комлев В.С.** Биокерамика на основе фосфатов кальция. М.: Наука. 2005. 206 с.
2. Патент РФ 2320353. Материал для медицинского применения/ Л.Ф.Королёва, Л.П.Ларионов. Приоритет от 31.07.2006 г. Опубл. 27.03. 2008 г.
3. **Королёва Л.Ф.** // Нанодисперсные дегидрированные карбонат-фосфаты кальция. Неорганические материалы. 2010. Т.10. № 4. С. 465-472.

Development of new biologically active material for bone reconstruction and evaluation of its application security

L.P. Larionov, L.F. Koroleva, E.F. Gaysina, M.N. Dobrinskaya

Requirements for matrix materials, other than biocompatibility with the body, include also the timing of the processes of its resorption and formation of new tissue. This process must be preceded by the safety of the products for the body. The paper presents data on the composition of doped hydroxyapatite compositions and their influence on the organism of experimental animals.

Key words: hydroxyapatite doped materials, mice, rats, acute toxicity.