

Отсутствие обратного эффекта ингибиторов Ca<sub>v</sub> каналов на ДП при эффективной концентрации, вероятно, обусловлено неэлектrogenной природой изменения структуры мембраны, вызванной лиганд-канальными взаимодействиями.

#### Выводы

1. Взаимодействие нифедипина и нитрендипина с Ca<sub>v</sub> и K<sub>ca3.1</sub> каналами модулируется изменениями их структурного состояния, отражающегося в величине ДП, вызываемого изменением РП среды инкубации.

2. При повышении РП (гипоксия, очаг воспаления) нифедипин и нитрендипин способны увеличивать агрегацию эритроцитов вследствие снижения отрицательного заряда на их мембране, а при снижении, - оказывают обратное действие.

#### Литература

1. Fusman G. et al. Red blood cell adhesiveness/aggregation, C-reactive protein, fibrinogen, and erythrocyte sedimentation rate in healthy adults and in those with atherosclerotic risk factors // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – V. 90, N 5. – P. 561–563.

2. Djenev I. et al. Role of electrical and mechanical properties of red blood cells for their aggregation // *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects.* – 2000. – V. 164, N 2-3. – P. 95–104.

3. Cortez-Maghelly C., Bisch P.M. Effect of ionic strength and outer surface charge on the mechanical stability of the erythrocyte membrane: a linear hydrodynamic analysis // *J. Theor. Biol.* – 1995. – V. 176, N 3. – P. 325–339.

4. Baskurt O.K. et al. Aggregation behavior and electrophoretic mobility of red blood cells in various mammalian species // *Biorheology.* – 2000. – V. 37, N 5-6. – P. 417–428.

5. Tsuda K, Nishio I.A. Calcium channel blocker, benidipine, improves cell membrane fluidity in human subjects via a nitric oxide-dependent mechanism // *Am. J. Hypertens.* – 2004 V. 17, N 12. – P. 1143–1150.

6. Zhirnov V.V. Khyzhnyak S.V., Voitsitsky V.M. The effects of ultra-low dose β-radiation on the physical properties of human erythrocyte membranes // *Int. J. Rad. Biol.* – 2010. – V. 86, N 6. – P. 499 – 506.

7. Fukui K. et al. Cognitive impairment of rats caused by oxidative stress and aging, and its prevention by vitamin E // *Ann N. Y. Acad. Sci.* – 2002. – V. 959, N. – P. 275–284.

8. Almeida J.P. et al. Modulation of hemorheological parameters by the erythrocyte redox thiol status // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2008. – V. 40, N 2. – P. 99–111.

9. Seaman G.V.F. Electrokinetic behavior of red cells / In: D.M Surgenor, ed. *The Red Blood Cell.* – N.Y.: Academic Press, 1975. – P. 1135–1229.

10. Ellory J.C. et al. Nitrendipine is a potent inhibitor of the Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channel of human erythrocytes // *FEBS Lett.* – 1992. – 296, N 2. – P. 219–221.

11. Kaji D.M. Nifedipine inhibits calcium-activated K transport in human erythrocytes // *Am. J. Physiol. - Cell Physiol.* – 1990. – V 259, N 2. – P. C332–C339.

12. Soldati L. et al. Characterization of Voltage-Dependent Calcium Influx in Human Erythrocytes by fura-2 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1997. – V. 236, N 3. – P. 549–554.

### AN INFLUENCE OF NIFEDIPINE AND NITRENDIPINE ON THE HUMAN ERYTHROCYTE MEMBRANE ZETA POTENTIAL UNDER MODIFICATION OF THE INCUBATION MEDIUM REDOX POTENTIAL

Zhirnov V.V., Grubskaja L.V., Iakovenko I.N.

*Institute of Bioorganic and Petroleum Chemistry, NAS of Ukraine, Kiev*

The interaction of nifedipine and nitrendipine with their channels is modulated by changes in membrane structure induced by the change of redox potential (RP) of incubation medium. Nifedipine and nitrendipine under the environmental RP increasing (hypoxia, inflammation focus) are able to increase erythrocytes aggregation in consequence of negative charge lowering on their membrane. A decreasing of the incubation medium RP renders a reverse action on this parameter owing to increasing of negative charge on their membrane.

### ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ АЛЛЕЛЬНОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ – РЕГУЛЯТОРОВ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ГЕНОТИПАХ МАТЕРЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, И ИХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Занина Е.В., Чистякова Г.Н., Третьякова Т.Б., Демченко Н.С.

*ФГУ «НИИ ОММ» Минздравсоцразвития России  
Российская Федерация, г. Екатеринбург*

*luxx@yandex.ru*

Артериальная гипертензия (АГ) – мультифакториальное заболевание, ее развитию способствуют генетическая предрасположенность, факторы внешней среды, внутриутробное программирование. Основу первичной (эссенциальной) гипертонии составляет большое число генов, каждый из которых вносит определенный вклад в формирование клинической картины болезни. Генетически обусловленными причинами развития АГ могут являться избыточная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), функциональное состояние эндотелия, функциональное состояние трансмембранных электролитных каналов и насосов клеточных структур и другие факторы. Авторы популяционных исследований рассматривают наличие в семье АГ фактором риска для повышенного артериального давления у потомства. Установлено, что риск гипертонии у детей при наличии одного из родителей с АГ составляет 27%, а при болезни обоих родителей увеличивается до

50%; по данным других исследований, вероятность развития гипертонии у детей в семье с историей АГ повышается в 4 раза [2]. Метод молекулярного исследования генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском гипертонии, уже на стадии раннего детского возраста позволяет прогнозировать развитие АГ в будущем.

**Цель исследования:** Анализ частоты встречаемости аллельного полиморфизма генов – регуляторов артериального давления в генотипах женщин, страдающих хронической артериальной гипертензией и их новорожденных детей.

**Материалы и методы исследования:** Обследованы 21 женщина и их новорожденные дети. Матери страдали хронической АГ I – II степени, 18 (85,7%) из них имели отягощенную наследственность по гипертонической болезни. Всем обследуемым было проведено молекулярно-генетическое типирование. Образцы ДНК получали из клеток буккального эпителия, используя набор реагентов и

протокол для выделения ДНК из различного биологического материала фирмы НПО «ДНК-Технология» (Россия). Далее на полученных образцах проводили полимеразную цепную реакцию в режиме «реального времени» с использованием комплектов реагентов и протоколов фирмы НПО «ДНК-Технология». Детекция и анализ результатов ПЦР осуществлялись на приборе ДТ-96 этой же фирмы.

Определяли следующие полиморфизмы: 704Т>С и 521Т>С в гене AGT, продуктом которого является ангиотензи-

ноген; А1166С в гене AGTR1, продукт - рецептор типа 1 ангиотензина II; G1675А в гене AGTR2, продукт - рецептор типа 2 ангиотензина II; 344С/Т в гене CYP11B2, продукт - синтаза альдостерона; 825С>Т в гене GNB3, продукт которого участвует в трансмембранных сигнальных путях; 786Т>С и 894G>Т в гене NOS3, продукт - эндотелиальная синтаза оксида азота.

#### Результаты и их обсуждение

Таблица 1.

Частота встречаемости неблагоприятных вариантов аллелей в генотипах женщин, страдающих хронической артериальной гипертензией и их новорожденных детей.

Полиморфизм	У женщин, n=42	У новорожденных, n=42
704Т>С в гене AGT	61%	47%
521Т>С в гене AGT	16%	12,5%
А1166С в гене AGTR1	19%	20%
G1675А в гене AGTR2	50%	60%
344С/Т гена CYP11B2	62%	60%
825 С>Т гена GNB3	33%	42%
786Т>С в гене NOS3	71%	69%
894 G>Т в гене NOS3	26%	33%

Полиморфизм 786Т>С гена эндотелиальной NO-синтазы в гомо- и гетерозиготном состоянии выявлялся наиболее часто в обеих группах. У матерей несколько чаще встречался полиморфизм 704Т>С гена AGT, а у детей полиморфизм G1675А гена AGTR2 и 825 С>Т гена GNB3. Приблизительно с одинаковой частотой наблюдались полиморфизмы остальных генов. Мутации 704Т>С гена AGT и 786Т>С гена NOS3 чаще встречались у женщин, страдающих хронической артериальной гипертензией и их новорожденных детей, чем в целом в европеоидных популяциях (соответственно 61%/47% и 71%/69% против 30-40% [1,3]). Вариант 704С обуславливает увеличение экспрессии гена AGT и повышение в крови уровня ангиотензиногена (исходное вещество для синтеза вазоконстриктора - ангиотензина II). При варианте 786С снижается активность промотора гена NOS3, уменьшается концентрация окиси азота в кровяном русле, нарушается вазодилатация. Не выявлена ассоциация АГ с полиморфизмом А1166С в гене AGTR1 (генотип 1166С определяет повышенную чувствительность рецепторов типа 1 к ангиотензину II). Частота встречаемости данной мутации ниже, чем в целом в европеоидных популяциях (19%/20% против 30-40% [1]).

#### Выводы

Проведенный анализ свидетельствует о наличии связи полиморфизмов генов AGT и NOS3 с развитием АГ. Достоверных отличий в частоте встречаемости низкофункциональных аллелей в генотипах женщин и детей нет. Вероятно, передача полиморфных аллелей плоду от матери не

имеет выраженного отрицательного эффекта без сочетания с другими факторами риска.

#### Литература

1. Генные полиморфизмы в практике врача. Краткий справочник *генных полиморфизмов*. Барнаул; 2009. 1-13.
2. Б.А. Намаканов. Семейная артериальная гипертензия. Артериальная гипертензия, 2004; 10(1).
3. A.A. Sethi et al. Angiotensinogen polymorphisms and elevated blood pressure in the general population: the Copengagen City Heart Study. Hypertension, 2001; 37(3): 875-81.

#### THE FREQUENCY OF ALLELIC POLYMORPHISM OF GENES - REGULATORS OF BLOOD PRESSURE IN THE GENOTYPES OF MOTHERS WITH CHRONIC HYPERTENSION, AND THEIR NEWBORN

Zanina E.V., Chistyakova G.N., Tretyakova T.B., Demchenko N.S.

FSI "SRI OMM" Department of Health and Social Development of the Russia

In this study, we examined the frequency of occurrence of polymorphisms of genes - regulators of blood pressure in the genotypes of women with chronic hypertension and their infants. Mutations 704Т>С from gene AGT and 786Т>С from gene NOS3 were more common than generally in European populations. Not identified association of hypertension with the А1166С polymorphism in the gene AGTR1.