

Оригинальные исследования



© ЗАХАРОВ И. С., ГОРДЕЕВА Л. А., КОЛПИНСКИЙ Г. И., ГЛУШКОВ А. Н.

УДК 616.71-008.9

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *CYP1B1* НА УРОВЕНЬ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТИ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

И. С. Захаров¹, Л. А. Гордеева², Г. И. Колпинский¹, А. Н. Глушков²

¹ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ,
ректор – д.м.н., проф. В. М. Ивойлов;

²ФГБУН Институт экологии человека СО РАН, директор – д.м.н., проф. А. Н. Глушков.

Цель исследования. Оценить влияние полиморфизма гена *CYP1B1* Leu432Val на уровень минеральной плотности кости у женщин русской этнической группы, проживающих в Кемеровской области.

Материалы и методы. Проводилось исследование минеральной плотности кости, исследование полиморфизма гена *CYP1B1* Leu432Val, а так же концентрации малонового диальдегида в плазме крови.

Результаты. У носителей полиморфного варианта Val/Val гена *CYP1B1* уровень МПК поясничных позвонков был ниже по сравнению с лицами, имеющими генотипы Leu/Val и Leu/Leu ($p=0,02$).

Заключение. Полученные данные могут быть использованы в комплексном прогнозировании остеопоротических изменений и стратификации пациентов для проведения костной денситометрии.

Ключевые слова: минеральная плотность кости, полиморфизм генов, *CYP1B1*.

IMPACT *CYP1B1* GENE POLYMORPHISM ON THE LEVEL OF BONE MINERAL DENSITY IN POSTMENOPAUSAL PERIOD IN WOMEN

I. S. Zakharov¹, L. A. Gordeeva², G. I. Kolpinskiy¹, A. N. Glushkov²

¹Kemerovo State Medical Academy,

²Institute of Human Ecology of the Siberian Branch of the RAS

The aim of the research. To assess the influence of gene polymorphism *CYP1B1* Leu432Val to the level of bone mineral density in women of Russian ethnic group living in the Kemerovo Region.

Materials and methods. There were studied the bone mineral density, polymorphism *CYP1B1* Leu432Val, as well as the concentration of malondialdehyde in blood plasma.

Results. The individuals with polymorphic variant Val / Val gene *CYP1B1* level lumbar spine BMD was lower compared to individuals with genotypes Leu / Val and Leu / Leu ($p = 0.02$).

Conclusion. The obtained data can be used in a complex prediction of osteoporotic changes and stratification of patients for bone densitometry.

Key words: bone mineral density, gene polymorphism, *CYP1B1*.

Введение

Выраженное снижение уровня эстрогенов в постменопаузальном периоде вызывает нарушение баланса между костеобразованием и резорбтивными процессами в костной ткани. Гипоэстрогения является одним из ключевых патогенетических звеньев постменопаузального остеопороза.

После наступления менопаузы начинает доминировать продукция эстрона, который менее активен, чем эстрадиол. В метаболизме данного гормона представляет интерес процесс гидроксилирования, который может происходить в нескольких направлениях. Так *CYP1A1* приводит к образованию 2-гидроксиэстрона (2-OHE₁), обладающего невысокой эстрогеновой активностью, в то время как *CYP1B1*

способствует созданию 4-гидроксиэстрона (4-OHE₁) и 16-гидроксиэстрона (16-OHE₁), которые в метаболическом аспекте являются более активными соединениями. Кроме этого, известно, что ряд ферментов, относящихся к цитохрому P450, участвующих в метаболизме эстрогенов, так же играют важную роль в преобразовании некоторых ксенобиотиков и поллютантов синтезируя промежуточные генотоксические и канцерогенные агенты [13]. В эксперименте было показано значительное увеличение экспрессии *CYP1B1* у половозрелых крыс при воздействии бензо[а]пирена и 3-метилхолантрена, что приводило к увеличению высокорекреационных продуктов метаболизма. При этом, было отмечено, что формирование промежуточных про-

дуктов наиболее выражено у лиц, имеющих аллель 432Val.

В литературе представлено большое количество работ, демонстрирующих важную роль гена *CYP1B1* в развитии ряда патологических процессов как у женщин, так и у мужчин: рака тела матки, рака предстательной железы, миомы тела матки, открытоугольной глаукомы, хронической обструктивной болезни легких [8]. При этом, влияние различных вариантов полиморфного гена *CYP1B1* не является однородным и зависит от популяционных и этнических особенностей. Так, группа исследователей выявила, что лица, имеющие генотипы Leu/Val и Val/Val, больше предрасположены к развитию миеломной болезни [7]. Выявлена связь генотипа Val/Val с развитием хронической обструктивной болезни лёгких [4]. В то же время, в другом исследовании была показана протективная роль генотипа Val/Val в отношении рака предстательной железы [5]. У китайских женщин был отмечен повышенный риск рака молочной железы при замене Val на Leu [9].

Существуют работы, свидетельствующие о важной роли гена *CYP1B1* в формировании окислительного (оксидативного) стресса [13]. Так же было выявлено, что токсичные вещества табачного дыма, такие как бензо[а]пирен посредством ферментов *CYP1A1*, *CYP1A2* и *CYP1B1* способствуют активации остеокластов [10].

В исследовании американской популяции, оценивалось влияние полиморфизма гена *CYP1B1* на уровень минеральной плотности костной ткани. Было выявлено, что у носителей генотипа Val/Val гена *CYP1B1* минеральная плотность кости была выше, чем у носителей генотипов Leu/Val и Leu/Leu [12]. В то же время, в популяции словацких женщин не было отмечено связи между полиморфизмом гена *CYP1B1* (Leu432Val) и уровнем минеральной плотности костной ткани [14].

Вероятно, неоднозначность влияния полиморфизма гена *CYP1B1* на показатели минеральной плотности кости связана с популяционными особенностями, так как каждая популяция имеет собственный уникальный генетический набор, что в итоге сказывается на фенотипических характеристиках. Кроме того, важную роль в экспрессии генов играют внешние факторы – воздействие ксенобиотиков, промышленных поллютантов. По данным 2014 года, степень загрязнения воздуха в г. Кемерово была оценена как высокая, в г. Новокузнецке – как очень высокая. Среди загрязняющих веществ в атмосфере преобладали бенз(а)пирен и диоксид азота. Географические особенности расположения Кемеровской области способствуют накоплению экологически вредных веществ, что ведёт к прогрессивному росту заболеваемости по различным нозологиям, включая болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани [1]. Распространённость остеопороза у женщин Кузбасса после 50 летнего возраста составляет 27,9%, а после 70-летнего возраста остеопороз выявляется у половины обследованных [2].

В связи с этим, изучение влияния полиморфизма гена

CYP1B1 (Leu432Val) на уровень минеральной плотности кости у женщин в постменопаузе, проживающих в промышленном регионе, является актуальным.

Целью исследования явилась оценка влияния полиморфизма гена *CYP1B1* (Leu432Val, rs1056836) на уровень минеральной плотности кости у женщин русской этнической группы, проживающих в Кемеровской области.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 217 женщин постменопаузального периода. Средний возраст в изучаемой выборке составил $64,8 \pm 10,4$ лет.

Всем, с целью изучения показателей минеральной плотности кости, проводилась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия костным денситометом Lunar-DPX-NT (GE Healthcare, Великобритания). Определялась двухмерная минеральная плотность кости II–IV поясничных позвонков ($\text{г}/\text{см}^2$).

Выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови осуществлялся с использованием метода фенол-хлороформной экстракции с последующим осаждением этанолом, образцы ДНК хранили при температуре -20°C . Генотипирование *CYP1B1* (с.1294 C>G, Leu432Val, rs1056836) проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК, с последующим плавлением амплификационных продуктов и анализом кривых плавления в режиме реального времени. В работе применяли коммерческие тест-системы ООО «СибДНК» (г. Новосибирск). Амплификацию проводили с использованием системы детекции ПЦР CFX96 (Bio-Rad, США) в соответствии с инструкциями, рекомендованными производителем тест-систем, при следующих условиях: начальная денатурация 3' при температуре 96°C ; затем 40 циклов, включающих денатурацию при температуре $96^\circ\text{C} - 8''$, отжиг праймеров и последующую элонгацию при температуре $60^\circ\text{C} - 35''$ (каждый шаг сопровождался регистрацией флуоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующим интервалам флуоресценции флуорофоров FAM и R6G). Общий объем реакционной смеси составил 20 мкл.

Концентрация малонового диальдегида (МДА) в плазме крови, являющегося ключевым прооксидантом, участвующим в формировании окислительного стресса, определялась методом спектрофотометрии, основанной на оценке продукта реакции с тиобарбитуровой кислотой в кислой среде в присутствии ионов Fe^{2+} . Единицы измерения МДА – мкмоль/л.

Исследование было одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО КеГМА Минздрава России (протокол № 140/к от 22.10.2014 г.). Статистическая обработка проводилась с применением программ StatSoft Statistica 6.1. Нормальность распределения показателей оценивалась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Количественные показатели, учитывая отсутствие нормального распределения выборки, описывались с помощью медианы (М) и квартилей.

Для определения статистической значимости различий между количественными признаками нескольких независимых групп применялся критерий Краскела-Уоллиса (H). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

В изучаемой выборке женщин, находящихся в постменопаузальном периоде, наблюдаемые частоты генотипов гена CYP1B1 были сопоставимы с их ожидаемыми частотами и соответствовали распределению Харди-Вайнберга ($p = 0,94$). Частоты генотипов гена CYP1B1 были сопоставимы с результатами ранее проведенных исследований у лиц европейского происхождения [5, 11] (табл. 1).

Таблица 1
Распределение частот встречаемости аллелей и генотипов гена CYP1B1(Val432Leu) у женщин Кемеровской области

| Аллели/генотипы | 432Leu | 432Val | Leu/Leu | Leu/Val | Val/Val |
|-------------------|---------------------|---------------------|--------------------|-------------------|--------------------|
| Частота (абс., %) | "259 (60,0±2,3)" | "175 (40,0±2,3)" | "77 (35,7±3,3)" | 105 (48,1±3,4) | "35 (16,2±2,5)" |

Таблица 2
Показатели МПК поясничных позвонков у женщин постменопаузального периода в зависимости от генотипов CYP1B1

| Генотипы | Leu/Leu | Leu/Val | Val/Val | H | χ^2 | уровень значимости, p |
|--------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|------|----------|-----------------------|
| МПК (L2-L4), г/см ² | "1,018 (0,913; 1,131)" | "0,989 (0,923; 1,117)" | "0,918 (0,804; 1,062)" | 7,87 | 3,99 | 0,02 |

Таблица 3
Концентрация МДА у женщин постменопаузального периода в зависимости от генотипов CYP1B1

| Генотипы | Leu/Leu | Leu/Val | Val/Val | H | χ^2 | уровень значимости, p |
|---------------|---------------------|----------------------|-----------------------|-------|----------|-----------------------|
| МДА, мкмоль/л | "7,9 (6,9; 8,9)" | "8,0 (6,9; 8,95)" | "9,25 (7,9; 11,1)" | 13,41 | 5,69 | 0,001 |

При оценке уровня минеральной плотности кости у женщин, в зависимости от генотипов гена CYP1B1, было обнаружено, что у носителей гомозиготного генотипа Val/Val было выявлено статистически значимое снижение МПК поясничных позвонков по сравнению с лицами, имеющими генотипы Val/Leu и Leu/Leu ($p = 0,02$). Данные представлены в таблице 2.

Ферменты CYP1B1 участвуют в метаболизме эстрогенов, переводя эстрон в более активные формы: 4-гидроксиэстрон и 16-гидроксиэстрон. Одновременно с участием в метаболизме эстрогенов ферментная система цитохромов P450 инактивирует ряд ксенобиотиков и поллютантов, при этом в первой фазе метаболизма данных агентов образуются соединения, приводящие к активации окислительного стресса.

В проведенном исследовании у женщин с генотипом Val/Val отмечалась большая концентрация малонового диальдегида плазмы крови по сравнению с генотипами Leu/Val и Leu/Leu ($p = 0,001$). Данные представлены в таблице 3.

Высокие значения МДА рассматриваются как признак окислительного стресса. Согласно существующим литературным данным [3], повышение прооксидантной активности ассоциировано с увеличением остеокластогенеза и, как следствие, формированием в перспективе остеопоротических изменений.

Полученные результаты не согласуются с проведенным ранее исследованием N. Napoli et al. (2009), в котором, напротив, генотип Val/Val у женщин постменопаузального периода был ассоциирован с более высоким уровнем минеральной плотности кости по сравнению с генотипами Leu/Val и Leu/Leu [12]. Вероятно, это связано как с межпопуляционными особенностями распределения частот аллелей и генотипов гена CYP1B1, так и с воздействием экстрагенетических индукторов. В то же время, прослеживается параллель с исследованиями, демонстрирующими влияние ксенобиотиков и поллютантов на метаболические процессы в организме в зависимости от генотипа гена CYP1B1 (Leu432Val). Было показано, что именно генотип Val/Val ассоциирован с более агрессивным течением окислительного стресса и более значимыми метаболическими изменениями [6, 13].

Заключение

В результате проведенного исследования была выявлена детерминирующая роль полиморфизма гена CYP1B1 (Leu432Val) в потере костной массы у женщин постменопаузального периода, проживающих в экологически неблагоприятных условиях. Полученные данные могут быть использованы в комплексном прогнозировании формирования остеопоротических изменений и стратификации пациентов для проведения костной денситометрии.

Литература

1. Глебова Л.А., Коськина Е.В., Бачина А.В., Чухров Ю.С. Оценка риска для здоровья населения в промышленных центрах Кузбасса // Санитарный врач. – 2013. – № 7. – С. 61-63.
2. Захаров И.С., Колпинский Г.И., Ушакова Г.А., Ушаков А.В., Ван Вай-Чен, Мигаль О.В., Архарова О.М. Рас-

пространённость остеопенического синдрома у женщин в постменопаузе // Медицина в Кузбассе. — 2014. — Т. XIII, № 3. — С. 32-36.

3. Захаров И.С., Колпинский Г.И., Ушакова Г.А., Вавин Г.В. Роль оксидативного стресса в формировании постменопаузального остеопороза // Гинекология. — 2014. — № 1. — С. 41-44.

4. Коротина Г.Ф., Ахмадишина Л.З., Загидуллин Ш.З., Викторова Т.В. Анализ генетических факторов, вовлеченных в развитие ХОБЛ // Пульмонология. — 2013. — № 1. — С. 25-31.

5. Оськина Н.А., Боярских У.А., Лазарев А.Ф., Петрова В.Д., Ганов Д.И., Лифшиц Г.И., Филипенко М.Л. Изучение ассоциации однонуклеотидной полиморфной замены rs1056836 гена CYP1B1 с риском развития рака предстательной железы // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. — 2010. — Т. 8, № 3. — С. 27-31.

6. Butts S., Sammel M., Greer C., Rebbeck T., Boorman D., Freeman E. Cigarettes, genetic background, and menopausal timing: the presence of single nucleotide polymorphisms in cytochrome P450 genes is associated with increased risk of natural menopause in European-American smokers // Menopause. — 2014. — Vol. 21, № 7. — P. 694-701.

7. Davis S., Zhang Y., Zheng T., Rothman N., Lan Q., Zahm S.H., Chanock S.J., Baris D., De Roos A.J., Gold L.S., Brown E.E., Severson R., Milliken K. Associations of common variants in genes involved in metabolism and response to exogenous chemicals with risk of multiple myeloma // Cancer Epidemiol. — 2009. — Vol. 33. — P. 276-280.

8. Gehan A. El-Shennawy, Abd-Alla A. Elbially, Anwar E. Isamil, Manal M. Elbehery Is Genetic Polymorphism of ESR1, CYP1A1 and CYP1B1 Risk Factor for Development of Uterine Leiomyoma? // Egyptian Journal of Medical Microbiology. — 2010. — Vol. 19, № 1. — P. 19-26.

9. Haiyan Jiao, Chunlian Liu, Weidong Guo, Liang Peng, Yintao Chen, Francis L. Martin Association of CYP1B1 Polymorphisms with Breast Cancer: A Case-Control Study in the Han Population in Ningxia Hui Autonomous Region, P. R. China // Biomarker Insights. — 2010. — № 5. — P. 21-27.

10. Iqbal J., Sunc Li, Caod J., Yuenc T., Luc P., Babe I., Adrian Leua N., Srinivasana S., Wagagef S., Hunterf C.A., Nebertg D.W., Zaidic M., Avadhani N.G. Smoke carcinogens cause bone loss through the aryl hydrocarbon receptor and induction of Cyp1 enzymes // PNAS. — 2013. — Vol. 110, № 27. — P. 11115-11120.

11. GarcíA-Closas M., Herbstman J., Schiffman M., Glass A., Dorgan J.F. Relationship between serum hormone concentrations, reproductive history, alcohol consumption and genetic polymorphisms in pre-menopausal women // Int. J. Cancer. 2002. — № 102. — P. 172-178.

12. Napoli N., Rini G.B., Serber D., Giri T., Yarramaneni J., Bucchieri S., Camarda L., Di Fede G., Camarda M. R., Jain S., Mumm S., Armamento-Villareal R. The Val432Leu polymorphism of the CYP1B1 gene is associated with

differences in estrogen metabolism and bone density // Bone. — 2009. — № 44. — P. 442-448.

13. Nock N.L., Cicek M.S., Li Li, Xin Liu, Rybicki B.A., Moreira A., Plummer S. J., Casey G., Witte J.S. Polymorphisms in estrogen bioactivation, detoxification and oxidative DNA base excision repair genes and prostate cancer risk // Carcinogenesis. — 2006. — Vol. 27, № 9. — P. 1842-1848.

14. Omelka R., Krajcovicova V., Spankova J., Durisova J., Martiniakova M., Galbavy D., Bauerova M. No association between the CYP1B1/Leu432Val polymorphism and osteoporosis-related traits in Slovak postmenopausal women // Bone Abstracts. — 2013. — № 1. — P. 276.

References

1. Glebova L.A., Kos'kina E.V., Bachina A.V., Chukhrov Yu.S. Assessment of risk to human health in the industrial centers of Kuzbass // Sanitary Doctor. — 2013. — № 7. — P. 61-63.

2. Zakharov I.S., Kolpinskiy G.I., Ushakova G.A., Ushakov A.V., Wang Wai-Chan, Migal' O.V., Arkharova O.M. Prevalence of osteopenic syndrome in postmenopausal women // Medicine in Kuzbass. — 2014 — Vol. XIII, № 3. — P. 32-36.

3. Zakharov I.S., Kolpinskiy G.I., Ushakova G.A., Vavin G.V. The role of oxidative stress in the formation of postmenopausal osteoporosis // Gynecology. — 2014. — № 1. — P. 41-44.

4. Korytina G.F., Akhmadishina L.Z., Zagidullin Sh.S., Viktorova T.V. Analysis of genetic factors involved in the development of COPD // Pulmonology. — 2013. — № 1. — P. 25-31.

5. Os'kina N.A., Boyarskikh U.A., Lazarev A.F., Petrova V.D., Ganov D.I., Lifshits G.I., Filipenko M.L. The study of association SNP rs1056836 gene CYP1B1 replacement with risk of developing the prostate cancer // Vestnik NSU. Series: Biology, Clinical Medicine. — 2010. — Vol. 8, № 3. — P. 27-31.

6. Butts S., Sammel M., Greer C., Rebbeck T., Boorman D., Freeman E. Cigarettes, genetic background, and menopausal timing: the presence of single nucleotide polymorphisms in cytochrome P450 genes is associated with increased risk of natural menopause in European-American smokers // Menopause. — 2014. — Vol. 21, № 7. — P. 694-701.

7. Davis S., Zhang Y., Zheng T., Rothman N., Lan Q., Zahm S.H., Chanock S.J., Baris D., De Roos A.J., Gold L.S., Brown E.E., Severson R., Milliken K. Associations of common variants in genes involved in metabolism and response to exogenous chemicals with risk of multiple myeloma // Cancer Epidemiol. — 2009. — Vol. 33. — P. 276-280.

8. Gehan A. El-Shennawy, Abd-Alla A. Elbially, Anwar E. Isamil, Manal M. Elbehery Is Genetic Polymorphism of ESR1, CYP1A1 and CYP1B1 Risk Factor for Development of Uterine Leiomyoma? // Egyptian Journal of Medical Microbiology. — 2010. — Vol. 19, № 1. — P. 19-26.

9. Haiyan Jiao, Chunlian Liu, Weidong Guo, Liang Peng, Yintao Chen, Francis L. Martin Association of CYP1B1 Polymorphisms with Breast Cancer: A Case-Control Study in

the Han Population in Ningxia Hui Autonomous Region, P. R. China // *Biomarker Insights*. – 2010. – № 5. – P. 21-27.

10. Iqbal J., Sunc Li, Caod J., Yuenc T., Luc P., Babe I., Adrian Leua N., Srinivasana S., Wagagef S., Hunterf C.A., Nebertg D.W., Zaidic M., Avadhani N.G. Smoke carcinogens cause bone loss through the aryl hydrocarbon receptor and induction of Cyp1 enzymes // *PNAS*. – 2013. – Vol. 110, № 27. – P. 11115-11120.

11. Garcí A-Closas M., Herbstman J., Schiffman M., Glass A., Dorgan J.F. Relationship between serum hormone concentrations, reproductive history, alcohol consumption and genetic polymorphisms in pre-menopausal women // *Int. J. Cancer*. 2002. – № 102. – P. 172-178.

12. Napoli N., Rini G.B., Serber D., Giri T., Yarramaneni J., Bucchieri S., Camarda L., Di Fede G., Camarda M. R., Jain S., Mumm S., Armamento-Villareal R. The Val432Leu polymorphism of the CYP1B1 gene is associated with differences in estrogen metabolism and bone density // *Bone*. – 2009. – № 44. – P. 442-448.

13. Nock N.L., Cicek M.S., Li Li, Xin Liu, Rybicki B.A., Moreira A., Plummer S. J., Casey G., Witte J.S. Polymorphisms in estrogen bioactivation, detoxification and oxidative DNA base excision repair genes and prostate cancer risk // *Carcinogenesis*. – 2006. – Vol. 27, № 9. – P. 1842-1848.

14. Omelka R., Krajcovicova V., Spankova J., Durisova J., Martiniakova M., Galbavy D., Bauerova M. No association between the CYP1B1/Leu432Val polymorphism and osteoporosis-related traits in Slovak postmenopausal women // *Bone Abstracts*. – 2013. – № 1. – P. 276.

Сведения об авторах

Захаров Игорь Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №1, ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия МЗ РФ.

Адрес: 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, г. 22а; тел. 8 (3842) 465162; e-mail: isza@mail.ru.

Гордеева Людмила Александровна – кандидат биологических наук, заведующая лабораторией иммуногенетики, ФГБУН Институт экологии человека СО РАН.

Адрес: 650065, г. Кемерово, пр. Ленинградский, г. 10; тел. 8(3842) 575079.

Колпинский Глеб Иванович – доктор медицинских наук, главный врач, МБУЗ Клинический консультативно-диагностический центр, г. Кемерово, профессор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия МЗ РФ.

Адрес: 650066, г. Кемерово, пр. Октябрьский, г. 53, корп. 1; тел. 8(3842) 353367.

Глушков Андрей Николаевич – доктор медицинских наук, директор ФГБУН Институт экологии человека СО РАН.

Адрес: 650065, г. Кемерово, пр. Ленинградский, г. 10; тел. 8(3842) 575079.

Authors

Zakharov Igor Sergeevich – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology №1, Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 22a, Voroshilov Str., Kemerovo, Russian Federation, 650029; Phone: +7 (3842) 465162; e-mail: isza@mail.ru.

Gordeeva Lyudmila Alexandrovna - Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Immunogenetics, Institute of Human Ecology of the Siberian Branch of the RAS.

Address: 10, Leningradsky Prospekt, Kemerovo, Russian Federation, 650065; Phone: 8(3842) 575079.

Kolpinskiy Gleb Ivanovich – Doctor of Medical Sciences, Chief Physician of Clinical Consultative and Diagnostic Centre, Professor of Radiation Diagnosis, Radiotherapy and Oncology Department, Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 53/1, October Prospect, Kemerovo, Russian Federation, 650066; Phone: 8 (3842) 353367.

Glushkov Andrei Nikolaevich – Director of the Institute of Human Ecology of the Siberian Branch of the RAS.

Address: 10, Leningradsky Prospekt, Kemerovo, Russian Federation, 650065; Phone: 8 (3842) 575079.

© ЗИМНИЦКАЯ О. В., МАЛИНОВСКАЯ Н. А., ПЕТРОВА М. М., САЛМИНА А. Б.

УДК 616.12-008.331.1:611.018.74

МОБИЛИЗАЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ II-III СТАДИИ

О. В. Зимницкая, Н. А. Малиновская, М. М. Петрова, А. Б. Салмина

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д.м.н., проф. И. П. Артюхов; кафедра поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, зав. – д.м.н., проф. М. М. Петрова; кафедра биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, зав. – д.м.н., проф. А. Б. Салмина.

Цель исследования. Установить, как изменяется уровень циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) II-III стадии по сравнению с практически здоровыми добровольцами.

Материалы и методы. Обследовано 20 пациентов с ГБ II-III стадии и 10 практически здоровых добровольцев в возрасте от 40 до 70 лет. В лимфоцитарной фракции, полученной из образцов венозной крови, проводилась иммуноцитохимия методом комбинированного окрашивания (анализ коэкспрессии 2 антигенов, иммунофлюоресцентный вариант), конфокальная микроскопия препаратов осуществлялась с помощью микроскопа Olympus FV10i (Olympus, Япония). Клетки подсчитывались в 10 полях зрения при увеличении 600-6000 (за счет оптического и цифрового увеличения). ЭПК были идентифицированы как CD31+CD133+ клетки.

Результаты. Установлено, что относительное количество ЭПК увеличивается у пациентов с ГБ III стадии по сравнению с практически здоровыми добровольцами ($p=0,01$). Также установлено, что относительное количество клеток, экспрессирующих CD31, статистически значимо выше у пациентов с ГБ III стадии по сравнению с практически здоровыми добровольцами ($p=0,005$).

Заключение. У пациентов с ГБ по сравнению с группой практически здоровых добровольцев повышается уровень ЭПК в периферической крови.

Ключевые слова: эндотелиальные прогениторные клетки, гипертоническая болезнь, эндотелиальная дисфункция.