



О.Е. ДУБЕНКО¹,
С.Л. КОСТЮКОВСКИЙ², И.И. ПОДУШКА¹

¹Харьковская медицинская академия
последипломного образования

²Городская клиническая больница № 7 г. Харькова

Ренин-ангиотензиновая система при остром инсульте

Цель — исследовать роль ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в развитии и течении разных типов мозгового инсульта.

Материалы и методы. Обследовано 232 больных с острым инсультом, из них 191 — с ишемическим и 41 — с геморрагическим. Проведена молекулярно-генетическая диагностика полиморфизма гена АПФ, определение в сыворотке крови активности АПФ и уровня ангиотензина II.

Результаты. У больных с острым инсультом наиболее частым вариантом генотипа является монозиготный вариант DD — у 46,1 %, наименее частым — монозиготный вариант II — у 14,7 %, гетерозиготный вариант ID занимает промежуточное положение — у 39,2 %. Имеются существенные отличия между вариантами генотипов DD и II, которые связаны как с течением острого инсульта, так и с состоянием РАС. Вариант генотипа DD является наименее благоприятным, так как ассоциируется с большей тяжестью течения инсульта, более высокими уровнями артериального давления в дебюте инсульта, что сопровождается более высокой активностью АПФ. У больных — носителей аллеля D также отмечен более высокий уровень ангиотензина II в сыворотке крови, более тяжелое атеросклеротическое поражение сонных артерий. Монозиготный вариант генотипа II является наиболее благоприятным, о чем свидетельствует лучшее восстановление неврологического дефицита, менее значительный подъем артериального давления, что связано с меньшей активацией РАС.

Выводы. Полиморфизм гена АПФ имеет клиническое значение при церебральном инсульте и оказывает влияние на течение острого инсульта.

Ключевые слова: острый инсульт, полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензин II, ангиотензинпревращающий фермент.

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) является одним из центральных звеньев в развитии таких мультифакторных заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ) и атеросклероз, — основных этиологических факторов церебрального инсульта. Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) — ключевой фермент РАС. АПФ способствует превращению ангиотензина I в ангиотензин II (АТ II), который обладает широким спектром биологической активности и обуславливает развитие патологических изменений в органах-мишенях, в том числе влияет на миграцию, гиперплазию и гипертрофию гладкомышечных клеток сосудов, увеличивает продукцию внеклеточного матрикса атеросклеротической бляшки, активирует медиаторы воспаления, способствует агрегации тромбоцитов и др. АТ II может играть центральную роль в процессах ремоделирования артерий, формировании

и прогрессировании АГ и атеросклеротического поражения сосудов [3]. Доказательство того, что уровень АПФ находится под генетическим контролем, открыло новую эру в исследовании роли генетических факторов в развитии сердечно-сосудистой патологии. Большинство исследований сфокусировано на полиморфизме типа инсерция/делеция (вставка/отсутствие) гена АПФ [7, 17]. Методами молекулярной генетики установлено, что у человека гены многих ферментов, рецепторов и других белков имеют один или несколько структурных полиморфизмов. Полиморфизм гена АПФ — один из наиболее изучаемых среди генов, способствующих развитию кардиоваскулярной патологии. Ген АПФ расположен на хромосоме 17q23. В интроне 16 гена либо присутствует (insertion (I)) либо отсутствует (deletion (D)) фрагмент ДНК, состоящий из 287 нуклеотидных пар. В настоящее время накоп-

лено немало данных о роли I/D полиморфизма гена АПФ в развитии патологических процессов в сердечно-сосудистой системе: гипертрофии миокарда левого желудочка, систолической дисфункции левого желудочка, застойной сердечной недостаточности, нарушении функции сосудистого эндотелия, влиянии различных вариантов генотипа на уровень артериального давления (АД) и др. [1, 5, 9, 11—13, 18—20, 22]. В эксперименте показано, что активация PAC может быть одним из факторов, способствующих ишемическому повреждению головного мозга при остром инсульте [8, 10].

Однако, несмотря на важную роль полиморфизма гена АПФ в развитии сердечно-сосудистой патологии, данные о значении I/D полиморфизма гена АПФ в развитии инсульта противоречивы [6, 21].

Цель работы — исследовать роль PAC и полиморфизма гена АПФ в развитии и течении разных типов мозгового инсульта.

Материалы и методы

Обследовано 232 больных в острой стадии инсульта, из них 191 (82,3 %) с ишемическим инсультом (ИИ) и 41 (17,7 %) с геморрагическим инсультом по типу внутримозговой гематомы (ГИ). Мужчин было 111 (47,8 %). Возраст больных варьировал от 39 до 86 лет, средний возраст составил $(64,83 \pm 0,95)$ года. Все больные находились на лечении в отделении острой сосудистой патологии городской клинической больницы № 7 г. Харькова.

У всех больных в анамнезе была гипертоническая болезнь, больных с симптоматической АГ в обследование не включали. Всем пациентам проводили общеклиническое неврологическое и соматическое обследование. Для оценки тяжести состояния больного с инсультом использовали шкалы NIHSS, Рэнкина, комы Глазго [2]. Всем больным проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга для уточнения характера и локализации инсульта, ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) общих сонных, внутренних сонных и позвоночных артерий с помощью ультразвукового сканера Simens Sonoline G 40 для обнаружения атеросклеротических бляшек, стенозов артерий, утолщения стенок сосудов, измерения толщины комплекса интима — медиа.

Полиморфизм I/D гена АПФ определяли методом полимеразной цепной реакции с дальнейшим

электрофорезом по методу B. Rigat и M. Odawara [14, 15]. ДНК выделяли из клеток буккального эпителия. Активность АПФ в сыворотке крови исследовали с помощью набора реактивов Angiotensin Converting Enzyme Kinetic производства Buhmann Lab (Швейцария) калориметрическим методом. Уровень АТ II измеряли радиоиммунным методом с помощью набора реактивов Buhmann Lab (Швейцария).

Полученные результаты обрабатывали методами вариационной и непараметрической статистики с помощью пакета прикладных статистических программ Microsoft Excel и Statistica для Windows. Рассчитывали среднюю арифметическую (M), стандартную ошибку средней (m). Достоверность различий между показателями определяли с помощью t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Краскела — Уоллиса, для установления связи между признаками использовали метод углового преобразования Фишера (φ-критерий). Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При оценке частоты полиморфных вариантов гена АПФ у обследованных больных с острым инсультом установлено, что наиболее частым генотипом была гомозиготность по аллелю D (DD) — у 46,1 % больных (табл. 1). Но более значительным это преобладание было у больных с ГИ — у 53,7 %. Гомозиготность по аллелю I (II) отмечена реже всего — у 14,7 % больных, что в 3,1 раза меньше по сравнению с генотипом DD ($p < 0,001$). Гетерозиготы (генотип ID) установлены в 39,2 % случаев и по частоте заняли промежуточное место. Следовательно, для больных с острым инсультом на фоне гипертонической болезни установлено высокодостоверное доминирование генотипа DD по сравнению с генотипом II. В целом носителей аллеля D было в 1,5 раза больше, чем носителей аллеля I (соответственно 198 (85,3 %) и 124 (53,9 %) больных). Различий в частоте разных генотипов между мужчинами и женщинами не выявлено.

При анализе особенностей клинического течения разных типов инсульта учитывали уровень АД при развитии инсульта (зарегистрированный врачами скорой помощи или в приемном покое), тяжесть инсульта по шкалам. Результаты показали,

Т а б л и ц а 1

Частота полиморфных вариантов генотипа гена АПФ у больных с разными типами инсульта

Тип инсульта	II	ID	DD	Всего
Ишемический	29 (15,2 %)	77 (40,3 %)	85 (44,5 %)	191
Геморрагический	5 (12,2 %)	14 (34,1 %)	22 (53,7 %)	41
Всего	34 (14,7 %)	91 (39,2 %)	107 (46,1 %)	232

что ряд клинических показателей имели достоверную связь с полиморфизмом гена АПФ: систолическое АД (САД) ($p < 0,01$) и диастолическое АД (ДАД) в начале развития симптомов ($p < 0,001$), тяжесть состояния больного при поступлении по шкале NIHSS ($p < 0,05$) (табл. 2). У большинства больных в дебюте инсульта отмечен острый подъем АД, в большей степени при ГИ, чем при ИИ, которое стабилизировалось в течение нескольких суток. Согласно данным литературы, высокое систолическое АД в первые 24 ч острого инсульта удваивает риск плохого исхода.

Наиболее высокие цифры САД в дебюте инсульта зарегистрированы у больных с генотипом ID как при ИИ, так и при ГИ (см. табл. 2). Отмечено также, что у 60,1 % носителей генотипа DD дебют ИИ происходил на фоне высоких цифр САД (≥ 180 мм рт. ст.), тогда как у лиц с II генотипом такая величина САД выявлена в 5,5 раза реже (10 %; $p < 0,001$). В отношении ДАД в этот период заболевания выявлена тенденция, не достигающая характера закономерности и проявляющаяся в том, что у носителей DD высокое ДАД (≥ 110 мм рт. ст.) встречалось в 2,7 раза чаще по сравнению с гомозиготами II — соответственно у 26,8 и 10 % ($p > 0,05$). Тяжесть ИИ при поступлении статистически значимо не отличалась в зависимости от варианта генотипа, но у больных с ГИ тяжесть состояния была статистически значимо меньше, чем у больных с генотипом II. Влияние полиморфизма гена АПФ на тяжесть состояния больного при поступлении в приемное отделение проявлялось также в том, что очень тяжелое состояние при ИИ (≥ 21 балла по шкале NIHSS) встречалось только у носителей аллеля D: у 8,9 % гомозигот и у 4,2 % гетерозигот ($p > 0,05$). Шкала Рэнкина оказалась менее

чувствительной по сравнению со шкалой NIHSS. Указанные различия в чувствительности шкал связаны с размахом баллирования; в шкале NIHSS этот размах составляет от 3 до 22 баллов, а в шкале Рэнкина — от 2 до 5 баллов. При выписке больного из стационара выявлена тенденция ($p > 0,05$) к более высоким значениям по шкале NIHSS у носителей делеционного аллеля D. При этом летальный исход у больных с ИИ отмечен только среди носителей генотипа DD (5,4 %) и не наблюдался как среди гетерозигот, так и гомозигот II (0 %). Однако эти различия носили лишь характер тенденции ($p > 0,05$).

Определение степени влияния полиморфизма гена АПФ на клинические особенности ИИ с помощью значений ϕ -критерия показало, что наибольшее его влияние отмечено в отношении САД в дебюте заболевания ($\phi = 3,65$; $p < 0,001$), ДАД в приемном отделении ($\phi = 2,80$; $p < 0,01$) и САД в приемном отделении ($\phi = 2,49$; $p < 0,05$).

У больных с ГИ доминирующим генотипом была гомозиготность по аллелю D (DD), которая определена у 53,6 % больных. Гомозиготность по аллелю I (II) встречалась реже — всего у 12,2 %, что в 4,4 раза меньше доли больных с генотипом DD ($p < 0,001$). Генотип ID выявлен у 34,1 % лиц. При этом доля данного генотипа в 2,8 раза была выше по сравнению с генотипом II ($p < 0,05$) и в 1,6 раза ниже по сравнению с генотипом DD ($p < 0,05$). Таким образом, для больных с ГИ выявлено достоверное доминирование частоты генотипа DD по сравнению с генотипом II и ID. Обнаружена достоверная корреляция ряда клинических показателей с полиморфизмом гена АПФ. К ним относятся возраст больного ($p < 0,05$), САД в приемном отделении ($p < 0,05$), состояние больного по шкале NIHSS

Т а б л и ц а 2

Особенности клинического течения разных типов острого инсульта в зависимости от полиморфизма гена АПФ

Показатель	DD	ID	II
Ишемический инсульт			
САД в дебюте, мм рт. ст.	179,8 ± 2,9	188,9 ± 6,8	162,0 ± 11,1
ДАД в дебюте, мм рт. ст.	99,9 ± 2,3	99,6 ± 4,7	96,0 ± 7,0
Оценка по NIHSS при поступлении, баллы	10,2 ± 0,5	9,7 ± 0,9	9,3 ± 1,3
Оценка по NIHSS при выписке, баллы	6,9 ± 0,4	7,4 ± 0,6	5,8 ± 1,3
Оценка по шкале Рэнкина, баллы	2,7 ± 0,1	2,9 ± 0,2	3,1 ± 0,2
Геморрагический инсульт			
САД в дебюте, мм рт. ст.	194,8 ± 5,7	212,91 ± 4,2	192,3 ± 8,1
ДАД в дебюте, мм рт. ст.	110,6 ± 3,7	121,43 ± 5,1	106,8 ± 2,6
Оценка по NIHSS при поступлении, баллы	16,59 ± 0,9	17,36 ± 0,7	15,0 ± 1,2
Оценка по NIHSS при выписке, баллы	12,41 ± 0,8	13,21 ± 0,5	8,8 ± 0,6
Оценка по шкале ком Глазго, баллы	10,41 ± 0,3	9,5 ± 0,8	9,8 ± 0,7
Оценка по шкале Рэнкина, баллы	3,64 ± 0,2	3,76 ± 0,3	3,4 ± 0,2

при поступлении и при выписке ($p < 0,05$). У больных с генотипом DD ГИ у лиц ≥ 70 лет развивается достоверно чаще, чем у пациентов с генотипом II (соответственно у 22,7 и 0 %; $p < 0,05$). У 22,1 % больных с генотипом DD в приемном отделении отмечен высокий уровень САД (≥ 180 мм рт. ст.), тогда как у носителей с генотипом II таких значений не определялось (0 %; $p < 0,05$).

Проявилось влияние полиморфизма гена АПФ и на тяжесть состояния больных как при поступлении, так и при выписке из стационара. При этом более тяжелое состояние больного по шкале NIHSS в приемном отделении (≥ 12 баллов) достоверно чаще выявляли у больных с генотипом DD, чем с II (соответственно у 77,8 и 40 %; $p < 0,05$). Подобная закономерность отмечена и в отношении состояния больного по шкале NIHSS при выписке из стационара. Значения показателя ≥ 12 баллов в 3,4 раза чаще выявляли среди носителей генотипа DD, чем II (соответственно у 68,7 и 20 %; $p < 0,05$). Шкала оценки тяжести больного по шкале Рэнкина оказалась менее чувствительной по сравнению со шкалой NIHSS в связи с чем установлена лишь тенденция ($p > 0,05$) к более тяжелому состоянию гомозиготов DD по сравнению с гомозиготами II.

При определении степени влияния полиморфизма гена АПФ на особенности клинического течения ГИ для всех показателей установлена связь слабой силы полиморфизма гена АПФ с клиническими показателями. При этом первое ранговое место занимает прямая связь генотипа DD с величиной САД в приемном отделении ($\varphi = 2,02$; $p < 0,05$), второй и третий ранги занимает такая же связь генотипа DD с состоянием больного по шкале NIHSS при выписке из стационара ($\varphi = 1,79$; $p < 0,05$) и с состоянием больного по шкале NIHSS в приемном отделении.

Достоверные отличия между группами с альтернативной гомозиготностью гена АПФ установлены в отношении таких характеристик первичного внутримозгового кровоизлияния, как локализация стороны поражения ГИ ($p < 0,05$), объем гематомы ($p < 0,05$), прорыв крови в желудочки ($p < 0,05$) и наличие лейкоареоза ($p < 0,05$). При этом у больных с генотипом DD достоверно чаще по сравнению с носителями генотипа II отмечали: правостороннюю локализацию ГИ (у 54,5 % больных с генотипом DD и у 0 % с генотипом II; $p < 0,05$), объем гематомы ≤ 4000 мм³ (соответственно у 45,5 и 0 % больных; $p < 0,01$), наличие прорыва крови в желудочки (у 18,8 и 0 % больных; $p < 0,05$) и лейкоареоза (у 18,8 и 0 % больных; $p < 0,05$), а также медиальную локализацию гематомы (у 22,7 и 0 % больных; $p < 0,05$). Таким образом, для носителей генотипа DD по сравнению с генотипом II были характерны: правосторонняя локализация ГИ, наличие медиальной гематомы, относительно небольшой (≤ 4000 мм³) объем гематомы, наличие прорыва крови в желудочки мозга и лейкоареоз.

Изучение динамики тяжести инсульта по шкале NIHSS показало более значительное уменьшение количества баллов и, соответственно, лучшее восстановление неврологических функций у больных с генотипом II как при ИИ, так и при ГИ.

Активность АПФ была исследована нами у 87 больных с острым ИИ и 10 здоровых лиц без АГ. Как у здоровых лиц, так и у больных уровень активности АПФ колебался в широких пределах: у здоровых людей активность АПФ варьировала от 28,4 до 61,3 ед/л, в среднем — $(42,4 \pm 3,16)$ ед/л, у больных ИИ — от 3,9 до 108,6 ед/л, в среднем — $(47,38 \pm 2,88)$ ед/л. Статистически значимых различий в активности АПФ между мужчинами и женщинами не выявлено. Сравнительное исследование уровня активности АПФ в зависимости от варианта генотипа гена АПФ показало, что у больных с генотипом DD наиболее высокая активность АПФ — в среднем $(59,66 \pm 5,58)$ ед/л, что статистически достоверно отличалось от показателей при других генотипах: ID — $(41,88 \pm 3,25)$ ед/л и II — $(47,36 \pm 8,61)$ ед/л ($p = 0,034$).

Проведенный корреляционный анализ между уровнем активности АПФ и степенью тяжести инсульта по шкале NIHSS при поступлении и при выписке не выявил статистически значимых зависимостей. Однако при анализе в зависимости от полиморфных вариантов гена АПФ у больных с генотипом II выявлена связь между активностью АПФ и тяжестью при поступлении ($r = 0,40$). Мы решили уточнить, влияет ли степень активности АПФ на клинические особенности при остром ИИ. С этой целью мы разделили больных на две группы: больные, у которых активность АПФ была на уровне значений в контрольной группе — не выше 61 ед./л (нормальный уровень), и с повышенным уровнем активности АПФ — выше 61 ед./л. Нормальный уровень активности АПФ выявлен у 62 больных, повышенный уровень — у 23. Мы провели оценку частоты различных вариантов генотипа гена АПФ в зависимости от уровня активности АПФ, которая показала, что частота монозиготного генотипа II не отличалась — у 11 (17,7 %) больных с нормальным и у 4 (17,4 %) с повышенным уровнем. Однако у больных с повышенным уровнем АПФ значительно преобладал монозиготный генотип DD — у 10 (43,5 %), тогда как при нормальной активности — только у 12 (19,4 %) ($p < 0,05$). Гетерозиготный вариант генотипа ID встречался у 9 (39,1 %) больных с повышенной активностью АПФ и у 39 (62,9 %) — с нормальной активностью ($p < 0,05$). Таким образом, получено еще одно свидетельство того, что вариант генотипа DD гена АПФ ассоциируется с повышенной активностью АПФ.

Сравнение тяжести состояния больных с острым ИИ при поступлении в стационар в зависимости от уровня активности АПФ показало, что у больных с

нормальным уровнем активности этого фермента степень тяжести по шкале NIHSS колебалась от 1 до 19 баллов и в среднем составляла $(6,80 \pm 0,62)$ балла, у больных с высоким уровнем активности АПФ — от 3 до 16 баллов, в среднем $(11,18 \pm 0,54)$ балла, что было статистически значимо выше, чем у больных с нормальным уровнем активности фермента ($p < 0,05$).

При оценке нейровизуализационных данных отмечено, что наряду с очагом инфаркта мозга, кортикальным или лакунарным, у больных с высоким уровнем активности АПФ достоверно чаще (у 13 (56,5 %) больных) визуализировались множественные мелкие лакунарные очаги, у некоторых — с участками лейкоареоза, тогда как у больных с нормальным уровнем активности АПФ — у 31,1 %. При этом перенесенный ИИ в анамнезе был отмечен только у 6 из обследованных больных, то есть большинство этих мелких сосудистых очагов были клинически немими, что свидетельствовало о длительно существующем поражении мелких глубоких перфорирующих артерий мозга у больных с плохо контролируемой АГ, чаще — у больных с повышенным уровнем активности АПФ.

Уровень АТ II в сыворотке крови был исследован у 90 больных (у 64 с ИИ, у 26 с ГИ) и у 10 здоровых лиц. Уровень АТ II отличался в зависимости от варианта генотипа гена АПФ, что было характерно как для больных с ИИ, так и с ГИ (табл. 3). У больных с генотипом II зарегистрирован низкий уровень АТ II, который не отличался существенно от показателя здоровых лиц.

Достоверные отличия наблюдали между больными с генотипом II и генотипами DD и ID. Для носителей генотипа ID и DD было характерно высокое содержание АТ II и отличия между этими вариантами генотипа не были статистически значимыми. При этом колебания уровня АТ II были наиболее значительны у больных с генотипом DD — от 13,1 до 155,4 пг/мл, тогда как у больных с генотипом II — от 12,8 до 88,7 пг/мл. Тесная корреляция полиморфизма гена АПФ установлена в отношении уровня ангиотензина II у больных с ИИ ($\varphi = 2,72$; $p < 0,01$) и с ГИ ($\varphi = 4,9$; $p < 0,001$). Эти данные указывают на то, что носительство аллеля D гена АПФ является патогенетическим фактором,

так как способствует повышению активности АПФ и образования АТ II.

Для изучения связи варианта генотипа гена АПФ с наличием и степенью выраженности атеросклеротического поражения внутренних сонных артерий мы провели сопоставление степени их поражения по данным экстракраниальной УЗДГ в зависимости от варианта генотипа гена АПФ. По ряду морфологических изменений выявлены достоверные отличия. Так, атеросклеротические бляшки достоверно чаще определялись у больных с генотипом DD (у 81,3 %), чем с генотипом II (у 51,1 %; $p < 0,05$). Частота развития стенозирующего атеросклероза более 50 % внутренних сонных артерий существенно не отличалась в зависимости от варианта полиморфизма гена АПФ — у 31,8 % больных с генотипом II, у 31,3 % с генотипом ID и у 31,6 % с генотипом DD. Однако при этом полное отсутствие атеросклеротических бляшек в сонных артериях зафиксировано у гораздо большего количества больных с генотипом II (45,5 %), чем при других вариантах генотипа — у 29,4 % больных с генотипом ID и у 22,4 % больных с генотипом DD. Кроме того, для гомозигот DD по сравнению с гомозиготами II характерно утолщение $\geq 0,9$ мм комплекса интима — медиа общей сонной артерии (соответственно у 59,4 и 0 %; $p < 0,001$). Относительно наличия атеросклеротического стеноза в любой из магистральных артерий шеи также выявлены достоверные различия между больными с генотипом DD — у 68,8 %, а с генотипом II — у 16,7 % ($p < 0,05$). Это позволяет высказать предположение, что при генотипе II имеется меньшая предрасположенность к развитию атеросклеротического поражения сонных артерий, а носительство аллеля D является патогенетическим фактором в отношении формирования атеросклеротического стеноза экстракраниальных сосудов и гипертрофии комплекса интима — медиа общей сонной артерии.

При ранговой оценке силы связи полиморфизма гена АПФ с морфологическими изменениями в экстракраниальных артериях установлена тесная его корреляция с толщиной комплекса интима — медиа общих сонных артерий ($\varphi = 4,86$; $p < 0,001$), умеренной силы связь обнаружена с атеросклеротическими бляшками со стенозом внутренних сон-

Таблица 3

Уровень ангиотензина II в сыворотке крови у больных с острым инсультом в зависимости от полиморфизма гена АПФ, пг/мл

Тип мозгового инсульта	II	ID	DD
Ишемический	$36,6 \pm 6,9$	$51,02 \pm 4,4$	$48,1 \pm 3,2$
Геморрагический	$22,7 \pm 1,9$	$50,8 \pm 5,8$	$50,4 \pm 5,5$
Здоровые лица		$36,2 \pm 3,1$	

Различия между генотипами DD и II статистически значимы для обоих типов мозгового инсульта ($p < 0,01$).

Различия между генотипами DD и ID статистически незначимы для обоих типов мозгового инсульта ($p > 0,05$).

ных артерий ($\varphi = 2,62$; $p < 0,01$), а слабая связь — с атеросклеротическим стенозом бифуркации общих сонных артерий ($\varphi = 1,75$; $p < 0,05$).

Таким образом, наиболее распространенным полиморфным вариантом генотипа гена АПФ был вариант генотипа DD как у больных с ИИ, так и с ГИ. При сопоставлении полученных результатов с данными литературы следует отметить одно из наиболее крупных исследований [4], в котором изучалось распределение генотипов АПФ у 143 здоровых лиц и у 200 больных, перенесших инфаркт миокарда. У здоровых лиц генотип II выявлен в 21,0 % случаев, генотип ID — в 67,8 %, генотип DD — в 11,2 %, у больных с ИБС, перенесших инфаркт миокарда, — соответственно 24,0; 57,5 и 18,5 %. В крупном метаанализе ($n = 9833$) оценивали влияние полиморфизма I/D на толщину комплекса интима — медиа сонных артерий, которая является важным предиктором атеросклероза сонных артерий. Отмечено, что частота генотипов различна среди разных этнических групп, но общая частота аллеля D была 46,32 %. Выявлена также позитивная связь между аллелем D и толщиной комплекса интима — медиа [16]. Среди больных с инсультом носителей генотипа DD существенно больше не только по сравнению со здоровыми лицами, но и с больными с ишемической болезнью сердца. Активность АПФ была статистически значимо выше у носителей генотипа DD по сравнению с больными с другими генотипами. Подтверждает наличие связи между повышенным уровнем активности АПФ и генотипом DD тот факт, что среди больных с ИИ с

повышенным уровнем активности АПФ этот генотип встречается значительно чаще, чем среди больных с нормальным уровнем активности АПФ. У больных с повышенным уровнем активности АПФ чаще наблюдается большая степень тяжести острого инсульта, а также чаще визуализируются немые лакунарные инфаркты при МРТ. Достоверные отличия практически по всем изученным показателям выявлены между больными с генотипом II и генотипами DD и ID. Между генотипами DD и ID отличия не были достоверны.

Результаты исследования позволяют утверждать, что полиморфизм I/D гена АПФ имеет клиническое значение для развития мозгового инсульта и оказывает влияние на тяжесть состояния больных и уровень АД. Наиболее неблагоприятным в этом отношении является монозиготный вариант генотипа DD, а наиболее благоприятным — монозиготный вариант II. Вероятно, это связано с тем, что при генотипе DD наблюдается повышенная активность АПФ, который преобразовывает в организме АТ I в АТ II. Последний является основным кондуктором, обеспечивающим такие эффекты РАС, как формирование и прогрессирование АГ, прогрессирование атеросклеротического процесса, а также оказывает негативное влияние на структурные и функциональные характеристики сердечно-сосудистой системы, развитие кардио- и цереброваскулярных событий. Это позволяет утверждать, что носительство аллеля D связано с повышением активации РАС и риском ишемических кардио- и цереброваскулярных заболеваний.

Литература

- Багмет А.Д., Шестопал Н.С. I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента, морфофункциональное состояние сердца и суточный профиль артериального давления у молодых мужчин с артериальной гипертензией // Тер. арх.— 2005.— № 9.— С. 20—23.
- Белова А.Н. Нейрореабилитация: Руководство для врачей.— М.: Антидор, 2003.— 735 с.
- Березин А.Е. Клиническая эффективность и безопасность применения олмесартана — нового антагониста рецепторов к ангиотензину II — у пациентов с артериальной гипертензией // Укр. мед. часопис.— 2009.— № 4 (72).— С. 25—30.
- Беркович О.А., Баженова Е.А., Вахрамеева Н.В. и др. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и дисфункция эндотелия у мужчин, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте // Артериальная гипертензия.— 2008.— Т. 14, № 3.— С. 239—244.
- Савинецкая Г.А., Голубева Ф.Ф., Погода Т.В., Генерозов Э.В. Влияние генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и гена NO-синтазы на развитие артериальной гипертензии // Клин. медицина.— 2008.— № 8.— С. 13—17.
- Скворцова В.И., Лимборская С.А., Слонимский П.А. и др. Роль полиморфных вариантов генов ренин-ангиотензиновой системы в развитии ишемического инсульта в московской популяции // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.— 2003.— Т. 103, № 3.— С. 47—51.
- Целуйко В.И., Кравченко Н.А., Ляшенко А.М., Львова А.М. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента при сердечно-сосудистой патологии // Цитология и генетика.— 2002.— Т. 36, № 5.— С. 30—33.
- Chen S., Li G., Zhang W. et al. Ischemia-induced brain damage is enhanced in human renin and angiotensinogen double-transgenic mice // Am. J. Physiol.— Regul Integr. Comp Physiol.— 2009.— Vol. 297, N 5.— P. 1526—1531.
- Czarnecka D., Kawecka-Jaszcz K., Stolarz K. et al. Genetic factors in hypertension. Angiotensin-converting enzyme polymorphism // Kardiol. Pol.— 2004.— Vol. 61, N 7.— P. 1—10.
- Inaba S., Iwai M., Tomono Y. et al. Exaggeration of focal cerebral ischemia in transgenic mice carrying human Renin and human angiotensinogen genes // Stroke.— 2009.— Vol. 40, N 2.— P. 597—603.
- Matsubara M., Suzuki M., Fujiwara T. et al. Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and hypertension: the Ohasama study // Hypertension.— 2002.— Vol. 20, N 6.— P. 1121—1126.
- McNamara D.M., Holubkov R., Postava L. et al. Pharmacogenetic interaction between angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure // J. Am. Coll. Cardiol.— 2004.— Vol. 44, N 10.— P. 2019—2026.
- Nui T., Chen X., Xu X. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and cardiovascular disease // Drugs.— 2002.— Vol. 62.— P. 977—993.
- Odawara M., Matsunuma A., Yamashita K. Mistyping frequency of the angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and an

- improved method for its avoidance // *Hum. Genet.*— 1997.— Vol. 100.— P. 163—166.
15. Rigat B., Hubert C., Corvol P., Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin-converting enzyme gene // *Nucleic Acid Res.*— 1992.— Vol. 20.— P. 1433.
 16. Sayed-Tabatabaei F.A., Houwing-Duistermaat J.H., van Duijn C.M., Witterman C.M. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and carotid artery wall thickness // *Stroke.*— 2003.— Vol. 34.— P. 1634—1639.
 17. Sayed-Tabatabaei F.A., Oostra B.A., Isaacs A. et al. ACE polymorphism // *Circulation Research.*— 2006.— Vol. 98.— P. 1123—1133.
 18. Sunder-Plassmann G., Kittler H., Eberle C. et al. Angiotensin-converting enzyme DD genotype is associated with hypertensive crisis // *Crit. Care Med.*— 2002.— Vol. 30, N 10.— P. 2236—2241.
 19. Tamaki S., Nakamura Y., Tsujita Y. et al. Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and blood pressure in a Japanese general population (the Shigaraki Study) // *Hypertension. Res.*— 2002.— Vol. 25, N 6.— P. 843—848.
 20. Tsai C.T., Fallin D., Chiang F.T. Angiotensinogen gene haplotype and hypertension: interaction with ACE gene I allele // *Hypertension.*— 2003.— Vol. 41, N 1.— P. 9—15.
 21. Van Rijn M.J., Bos M.J., Isaacs A. et al. Polymorphisms of the renin-angiotensin system are the associated with blood pressure, atherosclerosis and cerebral white matter pathology // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 2007.— Vol. 78, N 10.— P. 1083—1087.
 22. Zhu X., Chang Y.P., Yan D. et al. Associations between hypertension and genes in the renin-angiotensin system // *Hypertension.*— 2003.— Vol. 41, N 4.— P. 657—664.

О.Є. ДУБЕНКО, С.Л. КОСТЮКОВСЬКИЙ, І.І. ПОДУШКА

Ренін-ангіотензинова система при гострому інсульті

Мета — дослідити роль ренін-ангіотензинової системи (РАС) і поліморфізму гена ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) в розвитку і перебігу різних типів мозкового інсульту.

Матеріали і методи. Обстежено 232 хворих з гострим інсультом, з них 191 — з ішемічним і 41 — з геморагічним. Проведено молекулярно-генетичну діагностику поліморфізму гена АПФ, визначення активності в сироватці крові АПФ та рівня ангіотензину II.

Результати. У хворих з гострим інсультом найчастішим варіантом генотипу був монозиготний варіант DD — у 46,1 %, найменш частим — монозиготний варіант II — у 14,7 %, гетерозиготний варіант ID займав проміжне положення — у 39,2 %. Відзначено суттєві відмінності між варіантами генотипів DD та II, які пов'язані як з перебігом гострого інсульту, так і зі станом РАС. Варіант генотипу DD є найменш сприятливим та асоціюється з тяжчим перебігом інсульту, вищим рівнем артеріального тиску в дебюті інсульту, що супроводжується вищою активністю АПФ. У хворих — носіїв алеля D також відзначено вищий рівень ангіотензину II в сироватці крові, більш значне атеросклеротичне ураження сонних артерій. Монозиготний варіант генотипу II є найбільш сприятливим, про що свідчить краще відновлення неврологічного дефіциту, менш значний підйом артеріального тиску, що пов'язано з меншою активацією РАС.

Висновки. Поліморфізм гена АПФ має клінічне значення при церебральному інсульті та впливає на перебіг гострого інсульту.

Ключові слова: гострий інсульт, поліморфізм гена ангіотензинперетворювального ферменту, ангіотензин II, ангіотензинперетворювальний фермент.

О.Ye. DUBENKO, S.L. KOSTIUKOVSKII, I.I. PODUSHKA

Renin-angiotensin system in acute stroke

Objective – to research the renin-angiotensin system and polymorphism of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene significance for course and progress of acute stroke different types.

Methods and subjects. The examination included 232 patients with acute stroke, in 191 had ischemic and 41 – primary intracranial hemorrhage. All patients were genotyped for the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion (I/D) polymorphism by polymerase chain reaction. Angiotensin-converting enzyme activity and angiotensin II level in serum were detected by enzymatic assay.

Results. In acute stroke patients most frequent variant of genotype was DD – in 46.1 %, less frequent – is II – in 14.7 %, heterozygote variant ID – in 39.2 %. Significant differences between DD and II variants of genotype were defined which associated with clinical course of stroke and renin-angiotensin system activity. Genotype DD was the most unfavorable and associated with intense severity of stroke, higher blood pressure at admission that is accompanied by increase angiotensin converting enzyme activity. Patients with who had D-allele demonstrated elevation of serum angiotensin II level and severe carotid artery stenosis. Monozygotic variant genotype II was more favorable and associated with the best neurological function recovery, lower blood pressure that accompanied less renin-angiotensin system activity.

Conclusions. The polymorphism angiotensin-converting enzyme gene is clinically relevant and influences the course of acute stroke.

Key words: acute stroke, angiotensin-converting enzyme gene polymorphism, angiotensin II, angiotensin-converting enzyme.