

Особенности биоэлектрической активности головного мозга у больных инсультом с различными полиморфными вариантами гена ACE

С.М. Кузнецова², Л.А. Лившиц¹, Н.В. Ларина³, С.А. Кравченко¹

¹Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, г. Киев

²Государственное учреждение "Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины", г. Киев

³Государственное учреждение "Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского МЗ Украины, г. Симферополь

Резюме. Анализ структуры биоэлектрической активности головного мозга у больных, перенесших ишемический инсульт, с учетом полиморфизма гена ACE показал, что у больных с генотипом II полиморфизма I/D в гене ACE выше интенсивность в диапазоне дельта-, тета-, альфа-1- и альфа-2-ритмов в пораженном и интакном полушариях, чем у гетерозигот ID данного полиморфизма и больных с генотипом DD. У больных-носителей полиморфизма DD ниже интенсивность в диапазоне альфа-1-, альфа-2-, бета-1-, бета-2-ритмов по сравнению с больными с генотипами II и ID. Возможно, тесная связь между DD генотипом и формированием лакунарного инсульта (Elbaz A. et al. [12]) фенотипически реализуется в особенностях биоэлектрической активности головного мозга, в частности – более низкой интенсивности быстрых ритмов ЭЭГ (альфа-1-, альфа-2-, бета-1-, бета-2-).

Согласно современным представлениям в патогенезе инсульта значительная роль отводится генетическим факторам [3]. Выделяют группы генов, нарушения структуры и функционирования которых определяют генетическую предрасположенность к формированию цереброваскулярных заболеваний [2].

К настоящему времени установлены достоверные ассоциации полиморфных вариантов ряда генов с факторами риска развития инсульта. В частности, к таким генам можно отнести следующие: гены ренин-ангиотензиновой системы, системы гемостаза, гены NO-синтаз, ген фибриногена, тромбоцитарного гликопротеина GP IIb/IIIa; гены V, VIII и XII факторов свертывания, протромбина; гены, регулирующие фибринолиз (tPA, PAI-1), гены метаболизма сывороточных липидов и гомоцистеина, гены программированной клеточной гибели [1].

Особое внимание в изучении генетических механизмов формирования инсульта отводится гену ангиотензинпревращающего фермента. Ангиотензинпревращающий фермент (ACE) и ангиотензиноген (AGT) являются ключевыми элементами ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и вносят существенный вклад в развитие инсульта [17]. ACE

– это интегральный мембранный протеин, высвобождаемый с клеточной поверхности цинковой металлоэстеразой [2]. Ген ангиотензинпревращающего фермента (ACE), отвечает за синтез ангиотензина II и катаболизм брадикинина – пептидов, задействованных в регуляции сосудистого тонуса, пролиферации гладкомышечных клеток, процессах реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах. Помимо этого, тканевый ангиотензин II является стимулятором различных ростовых факторов, вовлеченных в процесс атерогенеза [7, 9]. Ангиотензин II вызывает хемотаксис нейтрофилов, моноцитов, Т-лимфоцитов, участвуя тем самым в местном воспалении и иммунном ответе [6]. Он стимулирует также выработку эндотелина и норэпинефрина – пептидов, оказывающих вазоконстрикторное действие; активизирует высвобождение ингибитора активатора плазминогена, в результате чего блокируется фибринолиз и создаются условия для тромбообразования [13].

Ген ACE картирован в хромосоме 17q23; ACE включен в мембраны клеток многих органов и имеет внутри- и внеклеточные области (домены), позволяющие оказывать эффект как внутри, так и

вне клетки [11]. В результате исследований был открыт инсерционно-делеционный полиморфизм (I/D), связанный с инсерцией (I) или делецией (D) Alu-повтора размером 287 п.н. в интроне 16. Показано, что у лиц, гомозиготных по делеционному полиморфизму (D/D) ACE, более высок в плазме уровень ACE, высока активность превращения ангиотензина I в ангиотензин II и разрушение вазопротекторного пептида брадикинина [5]. При анализе риска развития ишемического инсульта у лиц с D/D-генотипом в ряде работ были получены позитивные результаты [8, 14]. Наиболее тесная связь зафиксирована между D/D- генотипом и формированием лакунарных инсультов [12]. Однако большинство авторов отрицают ассоциацию полиморфизма гена ACE с ишемическим инсультом [10, 11, 15, 18]. При анализе зависимости между инсерционно-делеционным полиморфизмом гена ACE и развитием гемодинамически значимых стенозов (более 70 %), проведенным РГМУ совместно с Институтом молекулярной генетики РАН, установлено, что в обеих группах достоверно чаще ($p < 0,05$) стенозы встречались у лиц с D/D- генотипом [7].

Таким образом, выявлена достоверная ассоциация D/D-генотипа с выраженностью атеросклеротического поражения сосудов мозга. У здоровых индивидуумов уровень концентрации ACE может варьировать 5-кратно. Уровень ACE в сыворотке у здоровых людей гомозиготных по D аллелю почти в два раза выше, чем у гомозиготных по I аллелю. В исследовании Назарова В.В. при изучении патогенетических особенностей острой церебральной ишемии у лиц молодого возраста установлено, что у пациентов перенесших ИИ, распределение гено-

типа по гену ACE соответствовало распределению в усредненной популяции жителей Европы: в 19,6% наблюдений выявлялись инсерционные гомозиготы (II), в 47,1% наблюдений – инсерционные гетерозиготы (ID) и в 33,3% наблюдений выявлялись делеционные гомозиготы (DD) [4]. Показано, что делеционные гомозиготы (DD) с умеренной гипергомоцистеинемией более подвержены риску развития ишемического инсульта, а генотип (DD) в сочетании с умеренной гипергомоцистеинемией следует рассматривать как независимый фактор риска развития ишемического инсульта.

Цель исследования: анализ структуры биоэлектрической активности головного мозга у больных, перенесших ишемический инсульт, с различными полиморфными вариантами гена ACE.

Материал и методы

В ходе нашего исследования обследовано 195 больных, перенесших ишемический инсульт и проходивших лечение в отделении реабилитации больных, перенесших нарушение мозгового кровообращения ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины». Предварительно все больные прошли комплексное обследование: клинико-неврологический осмотр, ЭЭГ (на 16-канальном элекроэнцефалографе «Neurofax EEG - 100K», NIHON KONDEN, Япония), УЗДС сосудов головы и шеи (прибор EnVisor, PHILIPS), КТ/МРТ головного мозга (для верификации характера и локализации очага), ЭКГ. На основании результатов этого обследования, был подтвержден диагноз – ишемический инсульт.

Таблица 1 Показатели в диапазоне интенсивности Δ -ритма у больных, перенесших ишемический инсульт, с различными генотипами полиморфизма I/D гена ACE

Область мозга	Полушарие	II	ID	DD
Лобная	Пораженное	1,181±0,067	1,119±0,054	1,206±0,067
	Интактное	1,161±0,105*	0,848±0,041	0,904±0,049
	Пораженное	1,09±0,083	1,074±0,057	1,091±0,063
	Интактное	1,065±0,099	0,816±0,04	0,802±0,039**
	Пораженное	0,999±0,067	0,904±0,05	0,961±0,052
	Интактное	0,848±0,1	0,638±0,033	0,653±0,032
Центральная	Пораженное	1,144±0,08	1,023±0,054	1,077±0,061
	Интактное	1,53±0,106*	0,775±0,036	0,732±0,035**
	Пораженное	1,083±0,062	0,989±0,05	1,053±0,062
Затылочная	Интактное	1,041±0,102*	0,733±0,033	0,741±0,036**
	Пораженное	1,077±0,074	0,973±0,054	0,996±0,056
	Интактное	1,018±0,11*	0,715±0,035	0,687±0,034**
Височная	Пораженное	0,93±0,063	0,884±0,056	0,914±0,054
	Интактное	0,85±0,103	0,614±0,032	0,619±0,035
	Пораженное	0,865±0,064	0,764±0,038	0,888±0,081
	Интактное	0,837±0,113*	0,527±0,029	0,526±0,03**

Примечания: * – статистически достоверные различия показателей между группами II и ID
** – статистически достоверные различия показателей между группами II и DD

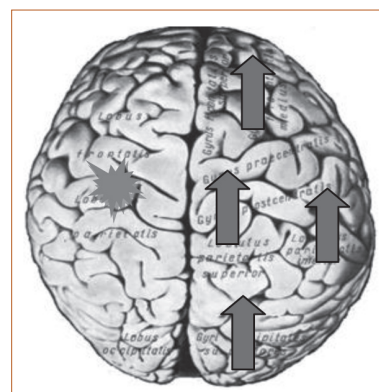


Рисунок 1 Сравнительный анализ интенсивности дельта-ритма у больных-носителей II полиморфизма, по сравнению с больными-носителями ID и DD полиморфизма

Таблиця 2 Показатели в диапазоне интенсивности θ -ритма у больных, перенесших ишемический инсульт, с различными генотипами полиморфизма I/D гена ACE

Область мозга	Полушарие	II	ID	DD
Лобная	Пораженное	1,459±0,114	1,234±0,057	1,319±0,079
	Интактное	1,335±0,101*	0,997±0,04	1,04±0,063
	Пораженное	1,621±0,121*	1,26±0,063	1,348±0,084
	Интактное	1,439±0,101*	1,03±0,042	1,08±0,067**
	Пораженное	1,193±0,11	0,957±0,056	0,985±0,059
Центральная	Интактное	1,019±0,102*	0,721±0,034	0,749±0,042**
	Пораженное	1,64±0,122*	1,258±0,068	1,321±0,078
	Интактное	1,447±0,1*	1,021±0,045	1,021±0,061
	Пораженное	1,606±0,12	1,274±0,07	1,294±0,081
Затылочная	Интактное	1,428±0,101*	0,989±0,05	1,017±0,068**
	Пораженное	1,442±0,114	1,172±0,067	1,241±0,074
Височная	Интактное	1,311±0,1*	0,902±0,045	0,927±0,055**
	Пораженное	1,316±0,118	1,042±0,065	1,095±0,073
	Интактное	1,133±0,102*	0,761±0,038	0,763±0,048**
	Пораженное	1,197±0,12	0,945±0,06	1,078±0,102
	Интактное	1,03±0,098*	0,664±0,035	0,706±0,046**

Примечания: * – статистически достоверные различия показателей между группами II и ID
 ** – статистически достоверные различия показателей между группами II и DD

Рисунок 2

Сравнительный анализ интенсивности тета-ритма у больных-носителей II полиморфизма, по сравнению с больными-носителями ID и DD полиморфизма

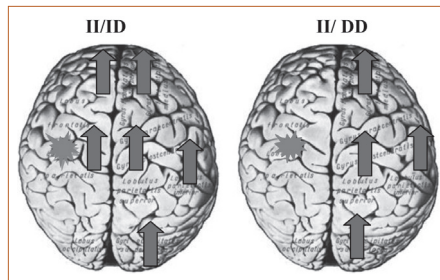


Рисунок 3

Сравнительный анализ интенсивности $\alpha 1$ -ритма у больных-носителей II полиморфизма, по сравнению с больными-носителями ID и DD полиморфизма

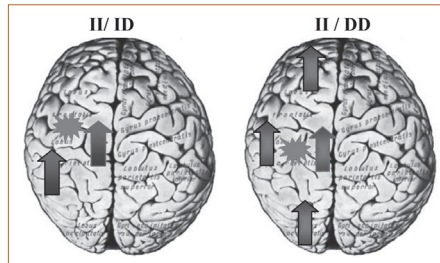


Рисунок 4

Сравнительный анализ интенсивности $\alpha 2$ -ритма у больных-носителей II полиморфизма, по сравнению с больными-носителями ID и DD полиморфизма

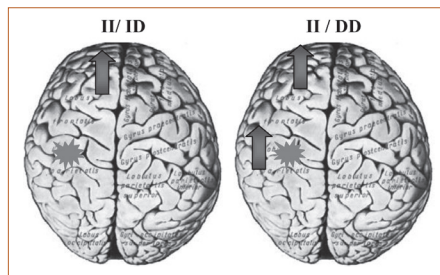
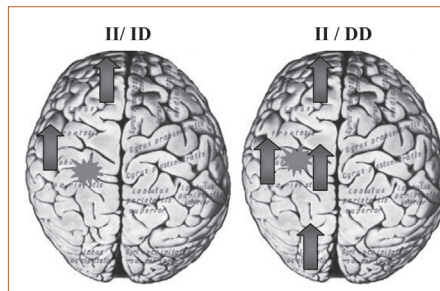


Рисунок 5

Сравнительный анализ интенсивности $\beta 1$ -ритма у больных-носителей II полиморфизма, по сравнению с больными-носителями ID и DD полиморфизма



Выделение и очистку препаратов ДНК из лейкоцитов периферической крови проводили с помощью стандартного метода [4]. Определение генотипов по полиморфизму I/D гена ACE проводили с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР), условия которой описаны в работе Rigat и соавт. [16]. Продукты ПЦР разделяли с помощью горизонтального электрофореза, и после окрашивания геля этидием бромидом визуализировали с использованием трансиллюминатора. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов общей статистики. Оценка достоверности проводилась по t-критерию Стьюдента. Вычисляли среднее значение показателя и стандартное отклонение. Различия считались достоверными при значении $P < 0,05$.

Результаты исследования

Распределение генотипов полиморфизма I/D в гене ACE оказалось следующим – гомозиготный генотип (II) был выявлен у 53 пациентов, что составило 27,2%, гетерозиготный генотип (ID) – у 76 пациентов (38,9%) и гомозиготный генотип (DD) – у 66 пациентов (33,9%).

Установлено, что у больных, гомозиготных (II) по полиморфизму I/D, интенсивность в диапазоне Δ -ритма выше, чем у больных гетерозигот (ID) и гомозигот (DD) (статистически достоверно в лобной, центральной областях интактного полушария) – см. табл. 1, рис. 1.

Также отмечается высокий уровень интенсивности θ -ритма в группе больных-носителей II полиморфизма как в сравнении с группой носителей ID, так и носителей DD полиморфизма. Статистически достоверные различия установлены в лобных и центральных областях интактного и пораженного полушарий и затылочных и височных областях интактного полушария в сравнении с группой гетерозигот и во всех отведениях интактного полушария по сравнению с группой гомозигот по делеционному полиморфизму (табл. 2, рис. 2).

Таблиця 3 Показатели в диапазоне интенсивности α_1 -ритма у больных, перенесших ишемический инсульт, с различными генотипами полиморфизма I/D гена ACE

Область мозга	Полушарие	II	ID	DD
Лобная	Пораженное	1,354±,092	1,119±0,065	1,047±0,064**
	Интактное	1,482±0,105	1,355±0,082	1,29±0,072
	Пораженное	1,435±0,095	1,195±0,071	1,12±0,065**
	Интактное	1,598±0,113	1,491±0,093	1,381±0,077
	Пораженное	1,006±0,066	0,817±0,049	0,743±0,047**
	Интактное	1,119±0,075	1,028±0,066	0,953±0,058
Центральная	Пораженное	1,535±0,111*	1,179±0,064	1,185±0,076**
	Интактное	1,658±0,144	1,497±0,087	1,474±0,088
	Пораженное	1,889±0,155*	1,309±0,094	1,358±0,105**
	Интактное	2,078±0,192	1,689±0,118	1,747±0,124
Затылочная	Пораженное	1,872±0,142*	1,316±0,106	1,427±0,131
	Интактное	2,323±0,194*	1,665±0,13	1,743±0,148
Височная	Пораженное	1,152±0,074*	0,86±0,049	0,809±0,049**
	Интактное	1,322±0,11	1,166±0,074	1,173±0,078
	Пораженное	1,282±0,09*	0,833±0,061	0,892±0,077**
	Интактное	1,508±0,13	1,155±0,09	1,279±0,102

Примечания: * – статистически достоверные различия показателей между группами II и ID
** – статистически достоверные различия показателей между группами II и DD

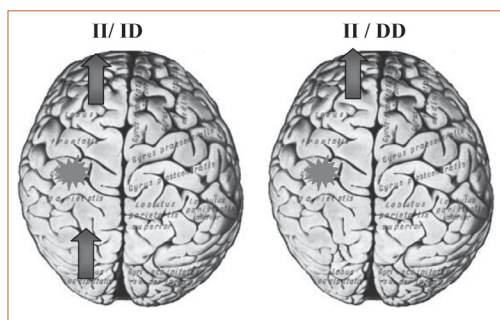
Таблиця 4 Показатели в диапазоне интенсивности α_2 -ритма у больных, перенесших ишемический инсульт, с различными генотипами полиморфизма I/D гена ACE

Область мозга	Полушарие	II	ID	DD
Лобная	Пораженное	0,813±0,043*	0,646±0,028	0,627±0,028**
	Интактное	0,881±0,058	0,795±0,032	0,76±0,039
	Пораженное	0,891±0,048*	0,726±0,034	0,698±0,035**
	Интактное	0,949±0,058	0,881±0,039	0,865±0,044
	Пораженное	0,634±0,039*	0,488±0,02	0,484±0,025**
	Интактное	0,664±0,043	0,64±0,032	0,608±0,035
Центральная	Пораженное	0,893±0,051	0,789±0,038	0,765±0,038
	Интактное	0,969±0,054	0,964±0,049	0,936±0,049
	Пораженное	0,944±0,058	0,884±0,055	0,847±0,048
	Интактное	1,083±0,071	1,051±0,066	1,03±0,062
Затылочная	Пораженное	0,937±0,083	0,82±0,059	0,804±0,054
	Интактное	1,084±0,085	0,99±0,068	1,007±0,064
Височная	Пораженное	0,732±0,046	0,602±0,032	0,559±0,03**
	Интактное	0,783±0,048	0,778±0,04	0,771±0,047
	Пораженное	0,652±0,04	0,539±0,033	0,524±0,034
	Интактное	0,775±0,057	0,671±0,042	0,703±0,043

Примечания: * – статистически достоверные различия показателей между группами II и ID
** – статистически достоверные различия показателей между группами II и DD

Рисунок 6

Сравнительный анализ интенсивности β_2 - ритма у больных-носителей II и ID полиморфизма, по сравнению с больными-носителями DD полиморфизма



Интенсивность в диапазоне α_1 - и α_2 -ритмов ниже во всех областях мозга в группах больных-носителей мутантного полиморфизма (ID и DD). Статистически достоверно ниже интенсивность в диапазоне α_1 - и α_2 -ритмов в лобных и височных областях пораженного полушария, интенсивность α_1 -ритма в центральной области пораженного полушария у больных гомозиготных носителей делеционного полиморфизма. У больных гетерозиготных носителей делеционного полиморфизма ниже интенсивность в диапазоне α_1 -ритма в центральных и височных областях пораженного полушария и интенсивность α_2 ритма в лобных отведениях пораженного полушария (табл. 3, 4, рис. 3, 4).

Как видно из табл. 5, в группе носителей мутационного полиморфизма DD статистически достоверно ниже интенсивность в диапазоне β_1 -ритма во всех областях пораженного полушария и в лобных и височных областях пораженного полушария у гетерозиготных носителей мутантного аллеля гена ACE (рис. 5). Для больных с различным полиморфизмом генов ACE так же характерны особенности интенсивности в диапазоне β_1 -ритма.

Однако при анализе уровня интенсивности в диапазоне β_2 -ритма (табл. 6) в 3-х исследуемых группах следует обратить внимание на то, что у больных с полиморфизмом II и ID статистически достоверно выше интенсивность в диапазоне β_2 , чем в группе больных-носителей полиморфизма DD (рис. 6).

Особое внимание при анализе взаимосвязи полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента с показателями биоэлектрической активности головного мозга, было обращено на частоту α -ритма,

так как этот ритм генетически детерминирован и рассматривается, как биологические «часы» мозга. Как видно из табл. 7, у больных с II полиморфизмом ACE частота α -ритма статистически достоверно ниже во всех областях интактного полушария по сравнению с группой носителей ID полиморфизма, и в центральной, затылочных и височных областях интактного полушария по сравнению с группой носителей полиморфизма DD (рис. 7).

Итак, по показателям интенсивности основных ритмов ЭЭГ у пациентов с генотипом II интенсивность в диапазоне Δ -, θ -, α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2 -ритмов выше, чем у больных с генотипами DD и ID во всех отведениях; у пациентов с генотипом ID отмечается самый низкий уровень интенсивности в диапазоне Δ - и θ -ритмов и ниже интенсивность в диапазоне α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2 -ритмов. У пациентов с генотипом DD определяется наиболее низкая интенсивность α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2 - ритмов по сравнению с пациентами с генотипами II и ID.

Таким образом, в результате анализа структуры биоэлектрической активности головного мозга у больных, перенесших ишемический инсульт с учетом полиморфизма I/D гена ACE установлены фенотипические особенности структуры электрогенеза мозга в зависимости от типа полиморфизма гена ACE. Наиболее неблагоприятным генотипом в предрасположенности к инсульту является DD генотип. По данным Elbaz A. et al. [12] установлена тесная связь между DD генотипом и лакунарным инсультом. Можно полагать, что фенотипическим проявлением генотипа DD являются особенности биоэлектрической активности головного мозга.

Таблица 5 Показатели в диапазоне интенсивности β_1 -ритма у больных, перенесших ишемический инсульт, с различными генотипами полиморфизма I/D гена ACE

Область мозга	Полушарие	II	ID	DD
Лобная	Пораженное	0,473±0,018	0,413±0,015	0,381±0,017**
	Интактное	0,499±0,026	0,502±0,027	0,466±0,018
	Пораженное	0,509±0,02	0,439±0,018	0,396±0,015**
	Интактное	0,545±0,026	0,502±0,022	0,482±0,02
Центральная	Пораженное	0,407±0,024*	0,322±0,016	0,299±0,016**
	Интактное	0,412±0,024	0,436±0,029	0,399±0,026
	Пораженное	0,509±0,021	0,448±0,019	0,423±0,017**
	Интактное	0,552±0,028	0,519±0,021	0,499±0,02
Затылочная	Пораженное	0,501±0,02	0,434±0,018	0,422±0,016**
	Интактное	0,544±0,027	0,503±0,021	0,504±0,02
Височная	Пораженное	0,466±0,021	0,398±0,02	0,389±0,015**
	Интактное	0,52±0,028	0,476±0,024	0,478±0,018
	Пораженное	0,459±0,043	0,362±0,017	0,35±0,019
	Интактное	0,485±0,028	0,481±0,025	0,45±0,024
	Пораженное	0,374±0,02*	0,306±0,014	0,298±0,014**
	Интактное	0,93±0,521	0,368±0,016	0,396±0,021

Примечания: * – статистически достоверные различия показателей между группами II и ID
** – статистически достоверные различия показателей между группами II и DD

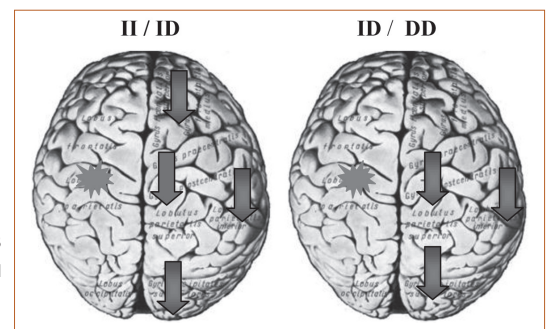
Таблица 6 Показатели в диапазоне интенсивности β_2 -ритма у больных, перенесших ишемический инсульт, с различными генотипами полиморфизма I/D гена ACE

Область мозга	Полушарие	II	ID	DD
Лобная	Пораженное	0,223±0,011	0,215±0,011#	0,17±0,006**
	Интактное	0,235±0,016	0,245±0,012	0,213±0,009
	Пораженное	0,222±0,012	0,209±0,009#	0,177±0,007**
	Интактное	0,229±0,016	0,236±0,01	0,215±0,009
	Пораженное	0,2±0,015	0,815±0,01#	0,147±0,008**
	Интактное	0,205±0,017	0,253±0,021	0,21±0,015
Центральная	Пораженное	0,211±0,011	0,203±0,008	0,178±0,007
	Интактное	0,215±0,015	0,229±0,009	0,21±0,008
	Пораженное	0,196±0,01	0,188±0,007	0,171±0,007
	Интактное	0,206±0,014	0,524±0,313	0,214±0,016
Затылочная	Пораженное	0,205±0,012	0,366±0,182	0,168±0,008**
	Интактное	0,224±0,017	0,217±0,01	0,208±0,011
Височная	Пораженное	0,21±0,023	0,188±0,009	0,157±0,009
	Интактное	0,207±0,016	0,256±0,02	0,203±0,011
	Пораженное	0,177±0,012	0,164±0,009	0,142±0,009
	Интактное	0,351±0,159	0,199±0,014	0,192±0,014

Примечания: * – статистически достоверные различия показателей между группами II и ID
** – статистически достоверные различия показателей между группами II и DD

Рисунок 7.

Сравнительный анализ частоты α -ритма у больных с II полиморфизмом ACE в сравнении с группами носителей ID и DD полиморфизма



Таблиця 7 Показатели в диапазоне частоты α -ритма у больных, перенесших ишемический инсульт, с различными генотипами полиморфизма I/D гена ACE

Область мозга	Полушарие	II	ID	DD
Лобная	Пораженное	8,932±0,212	9,137±0,154	8,669±0,126
	Интактное	9,124±0,131*	9,772±0,162	9,426±0,133
	Пораженное	8,902±0,194	9,227±0,153	8,983±0,129
	Интактное	9,22±0,154	9,712±0,139	9,612±0,216
	Пораженное	9,22±0,196	9,419±0,155	9,128±0,17
Центральная	Интактное	9,436±0,169*	10,451±0,193	9,861±0,199
	Пораженное	9,035±0,185	9,401±0,15	9,174±0,127
	Интактное	9,22±0,157*	9,874±0,139	9,805±0,129**
	Пораженное	8,924±0,154	9,334±0,148	9,174±0,113
Затылочная	Интактное	9,032±0,221*	9,818±0,134	9,858±0,132**
	Пораженное	8,998±0,165	9,324±0,146	9,239±0,119
Височная	Интактное	9,253±0,163*	9,892±0,147	10,903±0,131**
	Пораженное	9,256±0,219	9,665±0,176	9,227±0,141
	Интактное	9,61±0,172*	10,681±0,185	10,163±0,162
	Пораженное	9,086±0,204	9,323±0,148	9,032±0,139
	Интактное	9,404±0,154*	10,179±0,145	10,192±0,161**

Примечания: * – статистически достоверные различия показателей между группами II и ID
 ** – статистически достоверные различия показателей между группами II и DD

Работа поддержана поддержана грантом по международному сотрудничеству ДФФД-РФФД-2008 № 22/09/ДФ.

Литература

- Гусев Е.И., Фаворова О.О., Судомоина М.А. и др. Полиморфизм генов фибриногена у больных с ишемическим инсультом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2008. - 108, №4. - С. 27-30.
- Иванов В.П., Васильева О.В., Полоников А.В., Вялых Е.К., Солодилова М.А., Полякова Н.В., Анцупов В.В. К вопросу о генетических механизмах развития сосудистых заболеваний мозга // Ученые Записки. Электронный научный журнал Курского Государственного университета. - 2010. - №2. - С. 47-52.
- Кузнецова С.М., Гур'янова Н.В., Калашников Н.В. Хромосомный полиморфизм – біологічні та медичні аспекти // Цитология и генетика. - 1996. - т.30. - №2. - С. 67-74.
- Маниатис Т., Фрич Е.Е., Сэмбрук. Молекулярное клонирование М.: Мир, 1984. - 480 с.
- Назаров В.В. Инсульт у лиц молодого возраста. Особенности патогенеза и диагностики: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. - СПб. - 2009. - 38 с.
- Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. - М: Медицина 1995. - 67 с.
- Скворцова В.И., Лимборская С.А., Сломинский П.А. и др. Генетика ишемического инсульта // Журн. Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2001. - 101, №4. - С. 10-18.
- Тулицына Т.В., Бондаренко Е.А., Кравченко С.А., Татарский П.Ф., Шетова И.М., Шамалов Н.А., Кузнецова С.М., Шульженко Д.В., Скворцова В.И., Сломинский П.А., Лившиц Л.А., Лимборская С.А. Сравнительный анализ ассоциаций полиморфных вариантов F2, F5, GR1A и ACE с риском развития инсульта в русской и украинской популяциях // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. - 2013. - №1. - С. 20-26.
- Чистяков Д. Полиморфные маркеры генов e NOS и сосудистого рецептора ангиотензиногена II и предрасположенность к ИБС. - М.: 1999.
- Aalto-Setälä K., Palomaki H. et al. genetic risk factors and ischaemic cerebrovascular disease : role of common variation of the genes encoding apolipoproteins and angiotensin-converting enzyme/ Ann Med 1998; 20:224-233.
- Catto A., Carter A., Barrett J.H. et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/ deletion polymorphism and cerebrovascular disease/ Stroke 1996 b; 27:435-440.
- Elbaz A., Mallet C. et al/ Association between the ACE 4656 (CT) 2/3 polymorphism and plasma ACE level with lacunar stroke in the GENIC study. Cerebrovasc Dis 1998; 8: Suppl 4:13.
- Furrukh S. Malik, Carl J / Lavie, Mandeep R. Mehra et al. Renin-angiotensin system: Genes bedside. Am Heart J 1997;514-526.
- Nacata Y., Katsuya T. et al. Polymorphism of angiotensin converting enzyme , angiotensinogen, and apolipoprotein E genes in Japanese population with cerebrovascular disease. Am J Hypertens. 1997;10:1391-1395.
- Pullicino P., Kwen P.L. et al. Angiotensin-converting enzyme gene and lacunar stroke. Stroke 1996; 27: 569-57017. Rigat B., Hubert C., Corvol P., Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). Nucleic Acids Res. 20:1433;1992:26.
- Rigat B., Hubert C., Corvol P., Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). Nucleic Acids Res. 20:1433;1992.
- Saidi S., Mallat S.G., Almawi W.Y. et al Association between renin-angiotensin-aldosterone system genotypes and haplotypes and risk of ischemic stroke of atherosclerotic etiology. // Acta Neurol Scand. 2009;119(6):356-63.
- Sharma P., Carter N.D. et al. Molecular approach to assessing the genetic risk of cerebral infarction : deletion polymorphism in the gene encoding angiotensin 1-converting enzyme . J Hum Hypertens. 1994; 8:645-648.