

УДК 575.191:611.1:616:153:577.112.856

С.В. ВИНОГРАДОВА

Інститут терапії АМН України, Харків

РОЛЬ I/D ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА  
АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО  
ФЕРМЕНТУ В РОЗВИТКУ  
МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ  
У ХВОРИХ ІЗ СЕРЦЕВО-  
СУДИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ



*Розглядається роль I/D поліморфізму гена ангіотензинперетворюючого ферменту у розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), метаболічного синдрому Х та інсулін-незалежного цукрового діабету, пов'язаних із такими метаболічними розладами, як порушення толерантності до глюкози і гіперглікемія, інсулінорезистентність та гіперінсулінемія, ожиріння та дисліпопротеїдемії. Наведено думки багатьох авторів, що D-алель і DD генотип впливають на розвиток дисліпопротеїдемії і таких серцево-судинних захворювань, як ішемічна хвороба серця та інфаркт міокарда.*

© С.В. ВИНОГРАДОВА, 2005

ISSN 0564–3783. Цитология и генетика. 2005. № 1

Одним з ведучих факторів розвитку серцево-судинної патології є активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), найважливішим компонентом якої є ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ). Він перетворює ангіотензин I (АТ-I) у ангіотензин II (АТ-II), а також гідролізує брадикінін. Ці пептиди не тільки регулюють тонус судин, але й впливають самі або через посередників на стан серцево-судинної системи: АТ-II регулює водно-сольовий баланс, скорочувальну функцію міокарда, бере участь у біосинтезі норадреналіну та інших біоактивних речовин, діє як фактор росту, зумовлюючи судинну і серцеву гіпертрофію та ін.; брадикінін знижує кров'яний тиск шляхом дилатації резистивних судин, підвищує їх проникність, ініціює больову реакцію. Завдяки своїй важливій біологічній ролі АПФ давно є терапевтичною метою при лікуванні серцево-судинних захворювань.

Сьогодні вчені всього світу все більше звертаються до проблеми генетично обумовленої артеріальної гіпертензії (АГ). У 1990 р. був знайдений поліморфізм гена АПФ, пов'язаний з інсерцією (I) або делецією (D) у 16-му інтроні 287 пар нуклеотидів [1]. Більш високий рівень АПФ у плазмі крові відзначався у гомозигот з алелем D. Показано, що у здорових осіб з генотипом DD рівень АПФ у крові вдвічі більший, ніж у осіб з генотипом II, а у гетерозиготних носіїв він має проміжне значення [2]. Аналогічні дані одержані у роботі [3]: у хворих на артеріальну гіпертензію з генотипом DD концентрація АПФ була вдвічі більша, ніж у хворих з генотипом II/ID.

Як свідчать численні дослідження, у розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) важливе значення мають метаболічні розлади: гіперглікемія, порушення толерантності до глюкози (ПТГ), розвиток інсулінорезистентності (ІР) та гіперінсулінемія (ГІ), дисліпопротеїдемія (ДЛП) і ожиріння. Ці порушення супроводжують також такі захворювання, як метаболічний синдром Х (МСХ), інсулін-незалежний цукровий діабет (ІНЦД), які часто поєднуються з ССЗ. Ряд досліджень свідчать про можливий зв'язок I/D поліморфізму гена АПФ з цими метаболічними розладами і захворюваннями.

У роботі італійських вчених [4] вивчався зв'язок поліморфізму генів РААС, у тому числі I/D поліморфізму гена АПФ, з розвитком ожиріння (959 чоловіків 25–75 років). Показано, що DD генотип асоційований з більшим зростанням ваги тіла й артеріального тиску головним чином у чо-

ловіків похилого віку. Японські дослідники вивчали вплив I/D поліморфізму гена АПФ у 51 хворого з АГ [5]. Чутливість до інсуліну в групах DD, ID та II не відрізнялась, хоча автори відзначають тенденцію до її зниження у напрямку II, ID, DD. Італійські вчені показали, що D-алель асоційований із ІР [6]. Вони обстежили 200 гіпертоніків (114 чоловіків і 86 жінок, середній вік  $45,5 \pm 4,7$ ) і 96 нормотоніків (54 чоловіки, 42 жінки, середній вік  $44,0 \pm 4,7$ ). Рівень інсуліну натщесерце у носіїв DD генотипу був вдвічі вищий, ніж у II.

### Зв'язок I/D поліморфізму гена АПФ із ІНЦД і МСХ

Високий ризик розвитку ССЗ мають хворі на ІНЦД і МСХ. При цих патологіях відбуваються значні метаболічні розлади, пов'язані з ІР, ГІ і ДЛП. Дослідниками з Словенії обстежено 109 хворих ІНЦД, у групі DD-носіїв середній рівень аполіпропротеїну В (апо-В) був значно вищий, ніж у групі ID/II [7]. Вони показали зв'язок DD генотипу з хронічною гіперглікемією у цих хворих. Фінські вчені вивчали I/D поліморфізм гена АПФ у 84 хворих на ІНЦД і у 115 осіб контрольної групи [8]. Частоти алелей не відрізнялись. I/D поліморфізм не впливав на рівень ліпідів, інсуліну, індексу маси тіла (ІМТ), артеріальний тиск (АТ). При проведенні тесту на толерантність до глюкози у хворих із DD генотипом відзначався підвищений рівень глюкози (у контролі він був у межах норми). Японські вчені вивчали зв'язок між I/D поліморфізмом гена АПФ і чутливістю до інсуліну у 142 людей без діабету й 64 хворих на ІНЦД [9]. В обох групах інсулінова реакція на введення глюкози була значно нижче при DD генотипі у порівнянні з ID/II генотипами. В роботі китайських вчених [10] у 132 пар близнюків досліджувався зв'язок I/D поліморфізму гена АПФ із ІНЦД. Вони показали, що частота DD генотипу у цих хворих була значно вищою, ніж у контрольній групі. Німецькими і японськими дослідниками також показаний позитивний зв'язок між генотипом DD та ІНЦД [11–13]. Грецькі вчені обстежили 184 пацієнтів із ІНЦД (75 чоловіків і 109 жінок). Розподіл генотипів був такий: II — 15,8 %, ID — 46,7 %, DD — 37,5 %. Автори вважають, що DD генотип може бути пов'язаний із підвищеним кардіоваскулярним ризиком у діабетичних хворих [14].

Окремі автори пов'язують I-алель із ризиком розвитку ІНЦД. Американські дослідники обстежили 66 жінок з ожирінням або підвищеною вагою віком  $57 \pm 1$  років [15]. У носіїв DD генотипу спостерігалась більша чутливість до інсуліну, а II-носії були більш резистентні і, на думку авторів, мали потенційний ризик розвитку ІНЦД. Автори вважають, що I/D поліморфізм гена АПФ не має зв'язку із ризиком розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС). Схожі дані отримані англійськими вченими. Вони обстежили 103 хворих із ІНЦД і 533 осіб контрольної групи [16]. Хворі з DD генотипом мали значно вищий рівень імунореактивного інсуліну. Хворі із DD генотипом, котрим не вводили інсулін, були більш чутливі до інсуліну і мали нижчий рівень проінсуліну у порівнянні з II генотипом, в той час як у контрольній групі генотип не впливав на чутливість до інсуліну. Генотип не був пов'язаний із частотою ІХС, артеріальним тиском (АТ), рівнем ліпідів та інгібітора активатора плазміногена-1 (РАІ-1). У роботі російських вчених [17], які вивчали I/D-поліморфізм гена АПФ у хворих ІНЦД із Чувашії, було показано, що у них частота I-алеля вірогідно підвищена. В іншому дослідженні російських авторів [18] був проведений аналіз трьох типів поліморфізмів генів РААС: I/D-поліморфізму гена АПФ, мутації М235Т і поліморфізму, пов'язаного з кількістю СА-повторів у гені ангіотензиногену, в трьох групах людей московської популяції: хворих із поліметаболічним синдромом — 124 особи з різним ступенем вираженості клінічних проявів, хворі з ІНЦД — 134 особи, контрольна група — 100 осіб. Частота I-алеля в групі поліметаболічного синдрому була значно підвищена ( $p < 0,01$ ). У хворих із ІНЦД його частота також підвищена, хоча різниця з контролем не вірогідна. Частота алеля I та генотипу II вище в групі хворих із поліметаболічним синдромом у порівнянні з ІНЦД. Автори відзначають тенденцію до підвищення частоти алеля I та генотипу II при переході від більш легкої до більш важкої, з більшою кількістю включених компонентів, форми поліметаболічного синдрому.

Деякі автори не встановили впливу I/D поліморфізму гена АПФ на розвиток ІНЦД, МСХ і порушення обміну глюкози та ліпідів. У роботі [19] було обстежено 305 осіб (146 чоловіків і 159 жінок, середній вік — 47 років)

індійської популяції Піма. Частота D-алеля в них значно менша, ніж у європейців, а рівень АПФ залежить від I/D поліморфізму гена АПФ. Рівень АПФ корелював із вмістом ліпідів, глюкози, АТ, що підтверджує внесок підвищеного рівня АПФ у розвиток інсулінорезистентності та ІХС. Однак автори не встановили зв'язок цього поліморфізму з діабетом і ожирінням, рівнем інсуліну, тригліцеридів (ТГ), систолічним і діастолічним АТ. Автори роботи [20] також не знайшли зв'язку I/D-поліморфізму гена АПФ із розвитком ІНЦД у корейських жінок. Японські вчені вивчали вплив I/D поліморфізму гена АПФ і M235T ангіотензиногена в 84 хворих ІНЦД; розподіл I/D генотипів у цих групах вірогідно не відрізнявся [21].

Таким чином, дані різних авторів про зв'язок I/D поліморфізму гена АПФ із розвитком ІНЦД суперечливі. Деякі дослідники вважають DD генотип асоційованим з цією патологією [7–14], інші — II генотип та I-алель [15–18], а окремі автори не встановили зв'язок ІНЦД із цим поліморфізмом [5, 19–25]. Треба зазначити, що частота D-алеля гена АПФ у різних популяціях може істотно варіювати, зокрема, частота D-алеля у японців, китайців та інших вихідців із Південної Азії значно менша, ніж у європейців [23], і це може зумовлювати суперечливість висновків різних авторів. Факторами, які можуть посилювати негативний вплив DD генотипу гена АПФ на розвиток ССЗ у хворих на ІНЦД і МСХ, є ІР і ожиріння. Як показано в експерименті на мишах із ожирінням і діабетом, експресія гена ангіотензиногена в адипозній тканині підвищена. Ці дані свідчать, що експресія АТ II опасистими клітинами причетна до розвитку МСХ, а надлишок адипозної маси при підвищеній вазі може значно впливати на рівень АТ II у крові [24]. Ці дані були підтверджені іншими дослідженнями, що встановили кореляцію між рівнем плазмених лептинів (маркером маси адипоцитів) і рівнем ангіотензиногена [25].

#### **Вплив I/D поліморфізму гена АПФ на розвиток дисліпопротеїдемії**

Ряд досліджень свідчать про асоціацію DD генотипу з ДЛП. Канадські вчені обстежили 65 хворих із ДЛП та ожирінням [26]. У носіїв DD генотипу до початку лікування був підвищений

рівень субфракції-3 холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) ( $p < 0,02$ ). Після шестимісячного лікування гемфіброзілом у них спостерігався більш виражений вплив терапії на рівень ХС ЛПВЩ. Іспанські вчені обстежили 122 хворих з ішемічним інсультом [27]. Показаний зв'язок DD генотипу з підвищеним рівнем ТГ як у гострій фазі, так і через 3 міс після інсульту (різниця з II генотипом була статистично вірогідною). Японські дослідники обстежили 63 дитини і підлітків із ІНЦД [28]. Показано, що у носіїв II генотипу рівень ліпопротеїду (а) (ЛП(а)) був значно нижчий, ніж у ID/DD. Автори вважають, що D-алель може впливати на ліпідний профіль і, зокрема, на рівень ЛП(а) у хворих із ІНЦД. Ізраїльські вчені вивчали зв'язок I/D поліморфізму гена АПФ з факторами ризику ІХС. Показано кореляцію D-алеля з рівнем холестерину низької щільності (ХС ЛПНЩ) [29]. У DD-носіїв він був максимальним, у II — мінімальним, а в ID мав середнє значення. У групі DD/ID спостерігався більш високий АТ у порівнянні з II. Автори вважають, що I/D поліморфізм гена АПФ впливає на розвиток ІХС через традиційні фактори ризику. Вчені з Норвегії в дослідженні на близнюках показали зв'язок D-алеля з рівнем ЛП(а) [30]. У групі DD він був вірогідно вищий, ніж у ID/II. Дослідники не виявили впливу I/D поліморфізму гена АПФ на рівень ТГ, загального холестерину (ЗХС) і ХС ЛПВЩ та ЛПНЩ, апо-В, апопротеїну А-1, а також на ІМТ. Японські вчені [31] показали, що ступінь стенозу коронарної артерії асоційований із D-алелем гена АПФ ( $p < 0,05$ ). Цей алель був пов'язаний також із рівнем ліпідів, ЛПВЩ, ЗХС і ТГ. Австралійські вчені обстежили 404 школяра віком 6–13 років, чії батьки мали ІХС [32]. Автори показали, що у дітей, у яких хоча б один із батьків мав коронарні випадки, була підвищена частота D-алеля. Вони знайшли також асоціацію I/D поліморфізму гена АПФ із рівнем ЛП(а). Норвезькі вчені вивчали частоти II поліморфізмів семи генів-кандидатів, які регулюють АТ [33]. Вони обстежили молодих чоловіків віком 21 рік європейської раси (18 із нормальним АТ і 67 — з підвищеним). Чоловіки з II генотипом гена АПФ мали більш низький АТ і менше порушень ліпідного профілю. Таким чином, дослідники пов'язують із порушенням ліпідного профілю DD генотип. Тільки в одній ро-

боті іспанських вчених, які обстежили хворих із АГ, відзначається, що II генотип є фактором ризику цереброваскулярної патології через підвищений рівень ЛП(а) [34].

Деякі автори не знайшли впливу I/D поліморфізму гена АПФ із порушенням ліпідного профілю. Грецькі вчені вивчали вплив декількох поліморфізмів, у тому числі I/D поліморфізму гена АПФ, на метаболізм ЛПВЩ у хворих із сімейною гіперхолестеринемією (ГХС) [35]. Вони не виявили впливу поліморфізму гена АПФ на рівень ЛПВЩ. Французькі дослідники вивчали вплив 17 поліморфізмів 13 генів-кандидатів, які можуть впливати на метаболізм ліпідів, у тому числі I/D поліморфізм гена АПФ, у 772 чоловіків і 780 жінок, які проходили медогляд [36]. Автори не виявили впливу I/D поліморфізму гена АПФ на ліпідний спектр крові. Англійські вчені досліджували поліморфізм кількох генів РААС у хворих з гетерозиготною ГХС (112 осіб) і у хворих з полігенною ГХС (72 особи) [37]. I/D поліморфізм гена АПФ не був пов'язаний з цими патологіями. Японські вчені в дослідженні на здорових особах (106 чоловіків і 30 жінок) не знайшли асоціації I/D поліморфізму гена АПФ ані за розміром ЛПНЩ, ані за рівнем ліпідів [38]. Російські вчені обстежили 403 дитини і підлітків 6—18 років із Санкт-Петербурга [39]. Вони не виявили кореляції I/D поліморфізму гена АПФ із рівнем ліпідів. Італійські вчені не помітили зв'язку цього поліморфізму з рівнем ліпідів і розвитком ІХС. D-алель у хворих ІХС спостерігався декілька частіше, але не вірогідно [40].

Таким чином, дані різних авторів про зв'язок I/D поліморфізму гена АПФ із порушенням ліпідного профілю суперечливі. Одні дослідники відзначають таку асоціацію і пов'язують її з D-алелем [26—33], інші не виявили такого зв'язку [35—40]. Слід відзначити, що у дослідженнях [35, 37], у яких не було знайдено впливу I/D поліморфізму гена АПФ на ліпідний профіль, обстежені хворі зі спадковою ГХС, у яких переважне значення у розвитку хвороби можуть мати інші генетичні чинники, а в роботах [36, 38, 39] досліджувались здорові особи. Певно, зв'язок I/D поліморфізму гена АПФ із розвитком ДЛП більш виражений при наявності ССЗ, і підвищений рівень АТ II при DD генотипі є додатковим фактором, який сприяє розвитку патології. Встановлено, що взаємодія між ХС ЛПНЩ і АТ

II є потенційно важливим у розвитку ССЗ. Підвищена чутливість судин до АТ II відзначена у випадку гіперхолестеринемії [23].

#### **Роль I/D поліморфізму гена АПФ у розвитку атеросклерозу й ІХС**

У декількох дослідженнях вивчався вплив I/D поліморфізму гена АПФ на розвиток ІХС. Дослідники з Молдови обстежили 102 хворих ІХС (85 чоловіків і 17 жінок) віком від 31 до 71 року і 50 осіб контролю без ССЗ і діабету. У хворих ІХС частота DD генотипу була в 2,2 раза вище, ніж у контролі [41]. У роботі голландських вчених було обстежено 885 чоловіків із стабільною стенокардією [42]. Автори показали, що взаємодія I/D поліморфізму гена АПФ і A1166C поліморфізму рецепторів I-го типу до АТ II (АТ(1)R) підвищує ризик ішемічних випадків. Японські дослідники вивчали зв'язок I/D поліморфізму гена АПФ із факторами ризику розвитку ІХС (ожиріння, гіперліпідемія, гіпертензія, діабет) у 300 здорових чоловіків, які проходили медогляд [43]. Носії ID і DD генотипів мали як мінімум один із чотирьох факторів ризику частіше, ніж II. Автори вважають, що в японській популяції I/D поліморфізм гена АПФ асоційований з ІХС і частково опосередкований чотирма факторами ризику. Інша група японських вчених показала зв'язок D-алеля гена АПФ із рівнем РАІ-1 [44]. Вони обстежили 110 здорових чоловіків і знайшли, що рівень ТГ і I/D поліморфізм гена АПФ — це незалежні фактори, які детермінують рівень РАІ-1. Італійські вчені знайшли зв'язок D-алеля з товщиною інтими медії артеріальної стінки у 135 здорових чоловіків, що може свідчити про схильність до атеросклерозу [45]. Американські вчені показали вплив I/D поліморфізму гена АПФ на рівень ліпідів плазми і ступінь коронарного атеросклерозу при застосуванні флавоустатину [46]. Носії DD генотипу після лікування мали більш значне зниження ХС ЛПНЩ, більш виражену регресію або меншу прогресію ІХС.

#### **Вплив I/D поліморфізму гена АПФ на розвиток інфаркту міокарда**

Менш вивчена роль I/D поліморфізму гена АПФ у розвитку інфаркту міокарда (ІМ). Ново-зеландські вчені вивчали частоти генотипів у 978

хворих, які перенесли гострий інфаркт міокарда (середній вік — 62,1 рік; 98 % — чоловіки) [47]. Частоти генотипів були такі: II — 23,2 %; ID — 49,5 %; DD — 27,3 %. Був показаний зв'язок між D-алелем і смертністю після ІМ (88 із 103 померлих мали генотип DD або ID;  $p < 0,05$ ). У пацієнтів з DD генотипом були достовірно підвищені рівні мозкового натрійуретичного пептиду (МНУП) у плазмі крові, N-кінцевого МНУП і ендотеліну-1 через 96 год після ІМ у порівнянні з групою ID/II пацієнтів. Автори вважають, що комбінація аналізу I/D поліморфізму гена АПФ і рівня МНУП плазми, N-кінцевого МНУП і фракції викиду лівого шлуночка підвищують інформативність прогнозу у пацієнтів після ІМ. Російськими вченими також показана асоціація між I/D поліморфізмом гена АПФ і гострим ІМ [48]. Частота DD генотипу у пацієнтів з ІМ була 0,57 при 0,21 у контролі ( $p < 0,0001$ ). У групі хворих з кардіосклерозом частота генотипу DD була знижена. Автори вважають, що це може бути пов'язано з більшою летальністю носіїв DD генотипу в період ранньої реабілітації. Пацієнти з повторним ІМ мали значно більшу частоту генотипу DD. Хворі з цим генотипом мали також більше ускладнень після ІМ. Японські дослідники вивчали вплив поліморфізмів генів аполіпопротеїну Е (апоЕ) та I/D поліморфізму гена АПФ у 254 пацієнтів із ІМ і 422 здорових осіб [49]. Вони показали, що незалежними факторами ризику ІМ в японській популяції є DD генотип гена АПФ і епсилон 4 алель апо-Е. Інша група японських вчених також відзначає збільшення частоти алеля D у групі хворих із різноманітними постінфарктними ускладненнями (рання постінфарктна стенокардія, розвиток повторного інфаркту) [50]. У роботі [51] повідомляється, що I/D поліморфізм гена АПФ пов'язаний не стільки з розвитком атеросклерозу коронарних артерій, скільки з коронаротромбозами, епізодами коронароспазму. У роботі [52] вивчався зв'язок I/D поліморфізму гена АПФ з летальністю після ІМ. Показано збільшення частоти алеля D у хворих, які померли. Японські дослідники обстежили 172 хворих (110 чоловіків і 62 жінки, середній вік — 56 років), які проходили коронарну ангіографію [53]. У пацієнтів з ІМ в анамнезі частота D-алеля була значно вищою. У носіїв DD-генотипу активність факторів коагуляції VII і X була значно меншою, ніж у ID/II.

Рівень ТГ не залежав від генотипу. Автори вважають, що D-алель має більше значення у розвитку ІМ, ніж активність факторів коагуляції VII і X.

Деякі автори відзначають вплив I-алеля на розвиток ІМ. Японські дослідники вивчали вплив I/D поліморфізму гена АПФ на розвиток ІМ і летальність після нього в японській популяції [54]. Був обстежений 441 пацієнт із первинним ІМ. Розповсюдженість генотипів була такою: DD — 16 %, ID — 44 %, II — 40 %. Протягом 9,4 міс померли 49 хворих, з них DD генотип мали 4, ID — 26, II — 19 осіб. Таким чином, автори прийшли до висновку, що у вивченій популяції DD генотип пов'язаний з меншою летальністю після первинного ІМ ( $p = 0,0363$ ). Норвезькі вчені показали вплив I-алеля на розвиток ІМ у чоловіків [55]. Вони обстежили 185 чоловіків і 49 жінок не старше 56 і 61 років відповідно, які перенесли ІМ, і 366 осіб контрольної групи. Частота DD генотипу була значно менша у чоловіків з ІМ, ніж у контролі (22,7 % у порівнянні з 34,9 %). У жінок не було статистично вірогідної різниці між групами.

Ряд дослідників не знайшли асоціації I/D поліморфізму гена АПФ із розвитком ІМ. Німецькі вчені вивчали вплив I/D поліморфізму гена АПФ на розвиток ІМ у загальній популяції і серед родичів (1319 пацієнтів-неродичів і сибсів 246 сімей) [56]. В обох групах не знайдено зв'язку частоти D-алеля з розвитком ІМ. Англійські вчені досліджували зв'язок I/D поліморфізму гена АПФ і А/С поліморфізму АТ<sub>1</sub>р рецепторів до АТ II у 541 хворого ІМ і 507 осіб контрольної групи [57]. Вони не знайшли впливу цих поліморфізмів або їх взаємодії на ризик розвитку ІМ. Чеські дослідники також не знайшли впливу I/D поліморфізму гена АПФ на розвиток ІМ [58]. Вони обстежили 236 чоловіків віком не старше 65 років, які перенесли ІМ без летального наслідку, і 302 чоловіка контролю. Частоти алелей і генотипів у цих групах вірогідно не відрізнялись. Іспанські вчені обстежили 220 хворих із ІМ і 200 осіб контрольної групи, частоти генотипів не відрізнялись по групах [59].

Отже, дані різних дослідників про вплив I/D поліморфізму гена АПФ у розвитку ІМ суперечливі, але більшість авторів вважають, що DD генотип і D-алель є факторами ризику цієї патології [47—53]. Окремі вчені відзначають протилежну

закономірність [54, 55], а деякі дослідники не знайшли асоціації I/D поліморфізму гена АПФ із розвитком ІМ [56–59].

Таким чином, підвищений рівень АТ II, який спостерігається при DD генотипі, сприяє розвитку ССЗ, пов'язаних з метаболічними порушеннями. Як показано дослідженнями останніх років, це може відбуватись кількома шляхами. Підвищений рівень АТ II викликає дестабілізацію атеросклеротичної бляшки за допомогою активації матриксних металопротеїназ (ММП), що може привести до розвитку гострого коронарного синдрому [60]. Сполучення таких патогених факторів, як інсулінорезистентність, що підсилює вазоконстрикцію шляхом стимуляції рецепторів до АТ II, надлишок адипозної маси, здатної синтезувати і виділяти у кров АТ II, активація РААС серця впливає на ремоделювання серця і судин. Холестерин ліпопротеїдів низької щільності охарактеризований як суворий предиктор чутливості судин до АТ II: гіперхолестеринемія підсилює вазоконстрикцію, стимульовану АТ II [25].

\*\*\*

Аналіз світової наукової літератури з питання впливу I/D поліморфізму гена АПФ на виникнення різноманітних метаболічних розладів (у першу чергу порушень ліпідного спектра) і розвиток пов'язаних з ними захворювань свідчить, що більшість авторів вважають D-алель і DD генотип факторами ризику таких патологій, як ІНЦД, МСХ, ІХС, ІМ.

**SUMMARY.** The role of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene I/D polymorphism in development of cardiovascular pathology (CVP), metabolic syndrom and insulin-independent diabetes associated with such metabolic disorders as glucose intolerance and hyperglycemia, intolerance to insulin and hyperinsulinemia, dyslipoproteinemia (DLP) and obesity is discussed. Most of authors consider D-allele and DD genotype to be associated with development of DLP and such CVP as ischemic heart disease and myocardial infarction.

**РЕЗЮМЕ.** Рассматривается роль I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома X и инсулин-независимого сахарного диабета, связанных с такими метаболическими нарушениями, как нарушение толерантности к глюкозе и гипергликемия, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, ожирение и дислипипротендемии. Представлено мнение

многих авторов, что D-алель и DD генотип влияют на развитие дислипипротендемии и таких сердечно-сосудистых заболеваний, как ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Rigat B., Hubert C., Corvol P. Soubrier FPCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin-converting enzyme gene (DCPI) (dipeptidyl I carboxypeptidase 1) // Nucl. Acids Res. — 1992. — 20. — P. 1433.
2. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F. et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-1-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels // J. Clin. Invest. — 1990. — 86. — P. 1343–1346.
3. Bell D.M., Rutledge D.R., Pepine C.J. Association of the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and angiotensin converting enzyme inhibitor cough in patients with congestive heart failure // Abstracts of the 19<sup>th</sup> Congr. of the European Society of Cardiology. — Stockholm, 1997. — P. 976.
4. Strazzullo P., Iacone R., Iacoviello L. et al. Genetic variation in the renin-angiotensin system and abdominal adiposity in men: the Olivetti Prospective Heart Study // Ann. Intern. Med. — 2003. — 138, № 1. — P. 17–23.
5. Yamamoto J., Kageyama S., Sakurai T. et al. Insulin resistance and angiotensin converting enzyme polymorphism in Japanese hypertensive subjects // Hypertens. Res. — 1999. — 22, № 2. — P. 81–84.
6. Perticone F., Ceravolo R., Iacopino S. et al. Relationship between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and insulin resistance in never-treated hypertensive patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — 86, № 1. — P. 172–178.
7. Tkač I., Salagovič J., Kozarova M. et al. Interaction between angiotensin-converting enzyme genotype and glycaemic control influences lipoprotein levels in type 2 diabetes mellitus // Wien.Klin. Wochenschr. — 2003. — 115, № 1/2. — P. 36–40.
8. Huang X.H., Rantalaiho V., Wirta O. et al. Relationship of the angiotensin-converting enzyme gene polymorphism to glucose intolerance, insulin resistance, and hypertension in NIDDM // Hum. Genet. — 1998. — 102, № 3. — P. 372–378.
9. Cong N.D., Hamaguchi K., Saikawa T. et al. The I/D polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene but not the angiotensinogen gene is associated with insulin response to oral glucose in Japanese // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1999. — 220, № 1. — P. 46–51.
10. Feng Y., Niu T., Xu X. et al. Insertion/deletion polymorphism of the ACE gene is associated with type 2 diabetes // Diabetes. — 2002. — 51, № 6. — P. 1986–1988.
11. Bengtsson K., Orho-Melander M., Lindblad U. et al. Polymorphism in the angiotensin-converting enzyme but not in the angiotensinogen gene is associated with hypertension and type 2 diabetes; the Skaraborg Hypertension and

- sion and type 2 diabetes; the Skaraborg Hypertension and diabetes project // *J. Hyperten.* — 1999. — **17**, № 11. — P. 1569—1575.
12. *Yoshida H., Kuriyama S., Atsumi Y. et al.* Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism in non-insulin dependent diabetes mellitus // *Kidney. Int.* — 1996. — **50**, № 2. — P. 657—664.
  13. *Doi Y., Yoshizumi H., Yoshinari M. et al.* Association between a polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene and microvascular complications in Japanese patients with NIDDM // *Diabetologia.* — 1996. — **39**, № 1. — P. 97—102.
  14. *Diamantopoulos E.J., Andreadis E., Kakou M.* Atherosclerosis of carotid arteries and the ace insertion/deletion polymorphism in subjects with diabetes mellitus type 2 // *Int. Angiol.* — 2002. — **21**, № 1. — P. 63—69.
  15. *Ryan A.S., Nicklas B.J., Berman D.M., Ferrell R.E.* The insertion/deletion polymorphism of the ACE gene is related to insulin sensitivity in overweight women // *Diabetes Care.* — 2001. — **24**, № 9. — P. 1646—1652.
  16. *Panahloo A., Andres C., Mohamed-Ali V. et al.* The insertion allele of the ACE gene I/D polymorphism. A candidate gene for insulin resistance? // *Circulation.* — 1995. — **92**, № 12. — P. 3390—3393.
  17. *Милосердова О.В., Сломинский П.А., Мауянов И.В. и др.* Ассоциация между инсерционно-делеционным полиморфизмом гена ангиотензин-превращающего фермента и развитием ангиопатий у больных инсулин-независимым сахарным диабетом из Республики Чувашия // *Генетика.* — 2001. — **37**, № 1. — С. 112—126.
  18. *Милосердова О.В., Перова Н.В., Балаболкин М.И. и др.* Анализ полиморфных вариантов генов ренин-ангиотензиновой системы при метаболическом синдроме и инсулин-независимом сахарном диабете // *Генетика.* — 2001. — **37**, № 10. — С. 1396—1402.
  19. *Nagi D.K., Foy C.A., Mohamed-Ali V. et al.* Angiotensin-I-converting enzyme (ACE) gene polymorphism, plasma ACE levels, and their association with the metabolic syndrome and electrocardiographic coronary artery disease in Pima Indians // *Metabolism.* — 1998. — **47**, № 5. — P. 622—626.
  20. *Um J.Y., Mun K.S., An N.H. et al.* Polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene and BMI in obese Korean women // *Clin. Chim. Acta.* — 2003. — **328**, № 1/2. — P. 173—178.
  21. *Ito H., Tsukui S., Kanda T. et al.* Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and polyneuropathy in type 2 diabetes without macroalbuminuria // *J. Int. Med. Res.* — 2002. — **30**, № 5. — P. 476—482.
  22. *Costa L.A., Canani L.H., Maia A.L., Gross J.L.* The ACE Insertion/Deletion Polymorphism Is Not Associated With the Metabolic Syndrome (WHO Definition) in Brazilian Type 2 Diabetic Patients // *Diabetes Care.* — 2002. — **25**, № 12. — P. 2365—2366.
  23. *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) // *Hypertens. Res.* — 2002. — **25**, № 6. — P. 843—848.
  24. *Ortlepp J.R., Breuer J., Eitner F.* Inhibition of the renin-angiotensin system ameliorates genetically determined hyperinsulinemia // *Eur. J. Pharmacol.* — 2002. — **436**, № 1/2. — P. 145—50.
  25. *Ferrario C.M., Smith R., Levy P., Strawn W.* The hypertension-lipid connection: insights into the relation between angiotensin II and cholesterol in atherogenesis // *Amer. J. Med. Sci.* — 2002. — **323**, № 1. — P. 17—24.
  26. *Bosse Y., Vohl M.C., Dumont M. et al.* Influence of the angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism on lipoprotein/lipid response to gemfibrozil // *Clin. Genet.* — 2002. — **62**, № 1. — P. 45—52.
  27. *Ser T. del, Bornstein B., Barba R., Cemillan C.* Relationship of angiotensin converting enzyme genotype with serum triglyceride concentration in stroke patients // *Neurosci. Lett.* — 2001. — **316**, № 1. — P. 21—24.
  28. *Kobayashi K., Amemiya S., Mochizuki M. et al.* Association of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism with lipid profiles in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus // *Horm. Res.* — 1999. — **51**, № 4. — P. 201—204.
  29. *Oren I., Brook J.G., Gershoni-Baruch R. et al.* The D allele of the angiotensin-converting enzyme gene contributes towards blood LDL-cholesterol levels and the presence of hypertension // *Atherosclerosis.* — 1999. — **145**, № 2. — P. 267—271.
  30. *Berge K.E., Berg K.* Cardiovascular risk factors in people with different genotypes in the insertion/deletion (I/D) polymorphism at the locus for angiotensin I-converting enzyme (ACE) // *Clin. Genet.* — 1997. — **52**, № 6. — P. 422—426.
  31. *Suzuki T., Yokota H., Yamazaki T. et al.* Angiotensin converting enzyme polymorphism is associated with severity of coronary heart disease and serum lipids (total cholesterol and triglycerides levels) in Japanese patients // *Coron. Artery Dis.* — 1996. — **7**, № 5. — P. 371—375.
  32. *Badenhop R.F., Wang X.L., Wilcken D.E.* Angiotensin-converting enzyme genotype in children and coronary events in their grandparents // *Circulation.* — 1995. — **91**, № 6. — P. 1655—1658.
  33. *Fossum E., Berge K.E., Hoiieggen A. et al.* Polymorphisms in candidate genes for blood pressure regulation in young men with normal or elevated screening blood pressure // *Blood. Press.* — 2001. — **10**, № 2. — P. 92—100.
  34. *Andreu E., Palmero C., Lozano R., et al.* The effect of the angiotensinogen M235T and the angiotensin-converting enzyme I/D polymorphisms on arterial hypertension and other cardiovascular risk factors [Article in Spanish] // *Med. Clin.(Barc).* — 1999. — **113**, № 5. — P. 164—168.
  35. *Miltiadows G., Cariolou M.A., Elisaf M.* HDL cholesterol levels in patients with molecularly defined familial hypercholesterolemia // *Ann. Clin. Lab. Sci.* — 2002. — **32**, № 1. — P. 50—54.
  36. *Pallaud C., Gueguen R., Sass C. et al.* Genetic influences on lipid metabolism trait variability within the Stanislas Cohort // *J. Lipid. Res.* — 2001. — **42**, № 11. — P. 1879—1890.
  37. *Wierzbicki A.S., Lambert-Hamill M., Lumb P.J., Cro-*

- ok M.A. Renin-angiotensin system polymorphisms and coronary events in familial hypercholesterolemia // *Hypertension*. — 2000. — **36**, № 5. — P. 808–812.
38. Okumura K., Matsui H., Kawakami K. et al. Relationship between the apolipoprotein E and angiotensin-converting enzyme genotypes and LDL particle size in Japanese subjects // *Clin. Chim. Acta*. — 1999. — **285**, № 1/2. — P. 91–103.
39. Skobeleva N.A., Vasina V.I., Volkova M.V. et al. DNA polymorphism in the region of APOB100, APOCIII, APOE, and angiotensin-converting enzyme genes and indicators of the lipid spectrum in children and adolescents in St. Petersburg // *Mol. Gen. Mikrobiol. Virusol.* — 1997. — № 4. — P. 36–40.
40. Corbo R.M., Vilaro T., Mantuano E. et al. Apolipoproteins B and E, and angiotensin I-converting enzyme (ACE) genetic polymorphisms in Italian women with coronary artery disease (CAD) and their relationships with plasma lipid and apolipoprotein levels // *Clin. Genet.* — 1997. — **52**, № 2. — P. 77–82.
41. Истарту В., Манеа Д., Барбакаръ Н. и др. Некоторые аспекты генетической предрасположенности к развитию ишемической болезни сердца // *Терапевтичні читання пам'яті академіка Л.Т. Малої* : Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. — Харків, 2004 р. — С. 93.
42. Geel P.P. van, Pinto Y.M., Zwinderman A.H. et al. Increased risk for ischaemic events is related to combined RAS polymorphism // *Heart*. — 2001. — **85**, № 4. — P. 458–462.
43. Uemura K., Nakura J., Kohara K. et al. Association of ACE I/D polymorphism with cardiovascular risk factors // *Hum. Genet.* — 2000. — **107**, № 3. — P. 239–242.
44. Matsubara Y., Hayakawa T., Tsuda T. et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with plasma antigen levels of plasminogen activator inhibitor-1 in healthy Japanese population // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. — 2000. — **11**, № 2. — P. 115–120.
45. Marian A.J., Safavi F., Fertic L. et al. Interactions between angiotensin-I converting enzyme insertion/deletion polymorphism and response of plasma lipids and coronary atherosclerosis to treatment with fluvastatin: the lipoprotein and coronary atherosclerosis study // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2000. — **35**, № 1. — P. 89–95.
46. Pujia A., Motti C., Irace C. et al. Deletion polymorphism in angiotensin converting enzyme gene associated with carotid wall thickening in a healthy male population // *Coron. Artery Dis.* — 1996. — **7**, № 1. — P. 51–55.
47. Palmer B.R., Pilbrow A.P., Yandle T.G. et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism interacts with left ventricular ejection fraction and brain natriuretic peptide levels to predict mortality after myocardial infarction // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2003. — **41**, № 5. — P. 729–736.
48. Мальгина Н.А., Костомарова И.В., Мелентьев А.С. и др. Связь I/D-полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента с наследственной предрасположенностью к инфаркту миокарда // *Клин. медицина*. — 2002. — **80**, № 8. — С. 25–29.
49. Nakai K., Fusazaki T., Zhang T. et al. Polymorphism of the apolipoprotein E and angiotensin I converting enzyme genes in Japanese patients with myocardial infarction // *Coron. Artery Dis.* — 1998. — **9**, № 6. — P. 329–334.
50. Yoshida M., Iwai N., Ohmichi N. et al. D allele of the angiotensin-converting enzyme is a risk factor for secondary cardiac events after myocardial infarction // *Int. J. Cardiol.* — 1999. — **70**. — P. 119–125.
51. Oike Y., Hata A., Ogata Y. et al. Angiotensin-converting enzyme as a genetic risk for coronary artery spasm: implication in the pathogenesis of myocardial infarction // *J. Clin. Invest.* — 1995. — **96**. — P. 2975–2979.
52. Evans A.E., Poirier O., Kee F. et al. Polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene in subjects who die from coronary heart disease // *Quart. J. Med.* — 1994. — **87**. — P. 211–214.
53. Okura Y., Hayashi K., Shingu T. et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion genotype is associated with the activities of plasma coagulation factor VII and X independent of triglyceride metabolism // *Coron. Artery Dis.* — 2003. — **14**, № 4. — P. 285–291.
54. Tokunaga S., Tsuji H., Nishiue T. et al. Lower mortality in patients with the DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene after acute myocardial infarction // *Acta Cardiol.* — 2001. — **56**, № 6. — P. 351–355.
55. Bohn M., Berge K.E., Bakken A. et al. Insertion/deletion (I/D) polymorphism at the locus for angiotensin I-converting enzyme and myocardial infarction // *Clin. Genet.* — 1993. — **44**, № 6. — P. 292–297.
56. Holmer S.R., Bickeboller H., Hengstenberg C. et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and myocardial infarction a large association and linkage study // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* — 2003. — **35**, № 6. — P. 955–962.
57. Steeds R.P., Wardle A., Smith P.D. Analysis of the postulated interaction between the angiotensin II sub-type 1 receptor gene A1166C polymorphism and the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene on risk of myocardial infarction // *Atherosclerosis*. — 2001. — **154**, № 1. — P. 123–128.
58. Hubacek J.A., Pitha J., Podrapska I. et al. Insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene in myocardial infarction survivors // *Med. Sci. Monit.* — 2000. — **6**, № 3. — P. 503–506.
59. Batalla A., Alvarez R., Reguero J.R. et al. Synergistic effect between apolipoprotein E and angiotensinogen gene polymorphisms in the risk for early myocardial infarction // *Clin. Chem.* — 2000. — **46**, № 12. — P. 1910–1915.
60. Moudgil R., Musat-Marcu S., Xu Y. et al. Increased AT2R protein expression but not increased apoptosis during cardioprotection induced by AT1R blockade // *Can. J. Cardiol.* — 2002. — **18**, № 8. — P. 873–883.

Надійшла 13.07.04