

© Кривчун А.М., Литвиненко Н.В., Кайдашев І.П., Шликова О.А., Смирнова І.П., Горбась І.М
УДК 616.813-005-071

ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА РЕЦЕПТОРА АНГІОТЕНЗИНУ II ПЕРШОГО ТИПУ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ У МЕШКАНЦІВ ПОЛТАВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Кривчун А.М., Литвиненко Н.В., Кайдашев І.П., Шликова О.А., Смирнова І.П., Горбась І.М
Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м.Полтава,
ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д.Стражеска» АМН України, м.Київ

Исследовались особенности течения гипертонической дисциркуляторной энцефалопатии в зависимости от полиморфизма A1166C гена рецептора ангиотензина II 1 типа у жителей Полтавской области. Показано, что для носителей генотипа СС характерны более выраженные проявления субъективных клинических симптомов и патологические изменения в неврологическом статусе. Таким образом, наличие генотипа СС влияет на тяжесть гипертонической дисциркуляторной энцефалопатии. Полученные данные могут быть использованы для определения у пациентов наличия полиморфных вариантов A1166C гена рецептора ангиотензина II 1 типа с целью прогнозирования развития гипертонической дисциркуляторной энцефалопатии, а также ее профилактики.

Ключевые слова: гипертоническая дисциркуляторная энцефалопатия, полиморфизм гена рецептора ангиотензина II первого типа.

В зв'язку зі зростанням хронічних порушень мозкового кровообігу головного мозку, зумовлених артеріальною гіпертензією (АГ), проблема їх ранньої діагностики, лікування і профілактики є однією з найбільш актуальних проблем сучасної ангіоневрології. АГ відноситься до числа захворювань, у розвитку яких генетичний компонент займає одне з провідних місць. Одним із основних напрямлень цих досліджень є пошук так званих генів-кандидатів, продукти експресії яких пов'язані з регуляцією тону судин і розвитком судинної патології.

Серед найбільш вагомих генів-кандидатів, які беруть участь в розвитку АГ, розглядаються гени, що кодують білки – компоненти ренін-ангіотензинової системи: ангіотензинперетворюючого ферменту, рецепторів ангіотензину II першого типу та інші [6,8,10]. Останнім часом зростає кількість досліджень, в яких доводиться роль поліморфізму гена рецептора ангіотензину II першого типу (АТ1Р) в виникненні та перебігу АГ [7].

В популяції мешканців Полтавської області продемонстровано зв'язок розвитку АГ із поліморфізмом А1166С гена АТ1Р [3], визначені особливості перебігу артеріальної гіпертензії (ураження органів-цілей, чутливість до окремих антигіпертензивних препаратів, тощо) [1,2]. Таким чином, проведені дослідження обґрунтовують необхідність вивчення особливостей перебігу судинних захворювань головного мозку в залежності від генетичних факторів, зокрема, поліморфізму гена АТ1Р. Актуальність даного напрямку досліджень підтверджена зростаючою кількістю зарубіжних публікацій про роль поліморфізму АТ1Р в розвитку дисциркуляторної енцефалопатії та мозкових інсультів [5,11,12,13].

Метою нашого дослідження стало вивчення особливостей клінічного перебігу гіпертонічної дисциркуляторної енцефалопатії (ГДЕ) в залежності від поліморфізму А1166С гена АТ1Р у мешканців Полтавської області.

Матеріали та методи дослідження

При проведенні епідеміологічного обстеження разом із співробітниками відділу епідеміології ННЦ «Ін-

ститут кардіології ім.М.Д. Стражеска» АМН України, м.Київ (проф. Смирнова І.П.) серед населення Полтавського та Диканського районів Полтавської області була виділена група з 79 пацієнтів з ГДЕ II стадії. Під час проведення дослідження було проведено анкетування хворих, збір і деталізація скарг, ретельне вивчення особистого і родинного анамнезу, визначення артеріального тиску, молекулярно-біологічне обстеження (виділення геномної ДНК з венозної крові), клініко-неврологічне та нейропсихологічне обстеження.

Встановлення діагнозу дисциркуляторної енцефалопатії I, II, III стадії проводилося згідно методичних рекомендацій інституту неврології, психіатрії, наркології АМН України (1993, м. Київ). Основним критерієм відбору хворих була наявність АГ не менше 3 років, що є основним критерієм ГДЕ. Згідно критеріям ВООЗ групу осіб з АГ склали обстежені з рівнем систолічного артеріального тиску (САТ) 140 мм.рт.ст. та більше, і (або) з діастолічного артеріального тиску (ДАТ) 90 мм рт. ст. та більше, і (або) з нормальним рівнем артеріального тиску (АТ) при антигіпертензивній терапії протягом останніх 2 тижнів.

Для визначення алелей поліморфної ділянки (A1166C) гена судинного рецептора (тип 1) ангіотензину II проводили виділення геномної ДНК з венозної крові обстежуваних методом фенол-хлороформної екстракції [9].

У людей забір крові проводили натщесерце за допомогою одноразових пластикових шприців з кубітальної вени в силіконовані пробірки з розчином гепарину (25 ОД на 1 мл крові). Суспензію лейкоцитів отримували шляхом інкубації при 37°C протягом 1 години з додаванням 1,8% розчину декстрану (Fluka) в співвідношенні 2:1, з наступною дворазовою відмивкою фізіологічним розчином.

Клітини лізували буфером, що містить 10 Мм трис-НСІ (рН 8,0), 10 Мм EDTA, 0,5% додецилсульфата натрію. ДНК екстрагували сумішшю хлороформ-фенол після обробки їх проназою і преципітували крижаним етанолом у кінцевій концентрації 70%. Зразки ДНК, розчиняли в 10 Мм трис-НСІ буфері (рН 8,0), що містить 1 Мм EDTA. Поліморфну ділянку гену АТ2R1 ампліфікували за допомогою полімеразної ла-

нцогової реакції в 25 мкл реакційної суміші на ампліфікаторі "Терцик" („ДНК-Технологія", Москва). Для ідентифікації алелей до 15 мкл ампліфікаційної суміші додавали 5U рестриктази Bst I з 10-кратним буфером G (ТОО «Сибэнзим», Новосибірськ). Проби витримували протягом ночі при 65°C [4]. Продукти розщеплення поліморфної ділянки гену AT2R1 виявляли за допомогою електрофорезу у 6% поліакриламідному або в 2,5% агарозному гелях. В якості маркера молекулярної ваги ДНК використовували ДНК лямбда-фага, що розрізана рестриктазою pst1. Гелі фарбували етидіумом бромідом з наступною візуалізацією результатів в УФ-світлі.

Для порівняльної характеристики груп хворих, ступеню вираженості суб'єктивних симптомів і детальної оцінки проявів об'єктивних неврологічних порушень нами була розроблена шкала: відсутні, легкі, помірні, виражені симптоми.

Для оцінки загальної когнітивної продуктивності використовували коротку шкалу обстеження психічно-

го статусу MMSE (Mini Mental State Examination). Показники оцінювали в балах: 28-30 балів - немає когнітивних порушень; 24-27 балів - переддементні порушення; 20-23 бала - деменція легкого ступеня; 11-19 балів - деменція помірного ступеня; 0-10 балів - тяжка деменція.

Отримані цифрові значення обробляли параметричними та непараметричними методами.

Результати та їх обговорення

Було оглянуто 858 осіб (548 жінок і 310 чоловіків) у віці 18-64 роки, з яких було виділено 449 нормотензивних пацієнтів і 409 з АГ. Серед них 89 осіб з АГ без порушень неврологічного статусу та 320 пацієнтів з ГДЕ (106 пацієнтів з ГДЕ I стадії, 201 - з ГДЕ II ст. та 13 - із ГДЕ III ст.). Результати проведеного клініко-епідеміологічного обстеження 858 мешканців Полтавської області представлені у таблиці 1.

Таблиця 1
Клініко-епідеміологічні показники у обстежених мешканців Полтавської області (M±m)

Показник	Нормотензивні особи (n=449)	Гіпертензивні пацієнти без ДЕ (n=89)	Гіпертензивні пацієнти з ДЕ I ст. (n=106)	Гіпертензивні пацієнти з ДЕ II ст. (n=201)	Гіпертензивні пацієнти з ДЕ III ст. (n=13)
Вік, роки	37,86±0,54	46,21±1,09 p ₀ <0,001	45,74±0,85 p ₀ <0,001	53,48±0,45 p ₀ <0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	55,54±1,88 p ₀ <0,001 p ₁ <0,005 p ₂ <0,001
САТ, мм рт ст.	116,67±0,55	138,25±1,06 p ₀ <0,001	148,67±1,46 p ₀ <0,001 p ₁ <0,001	169,00±1,44 p ₀ <0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	154,69±8,49 p ₀ <0,001 p ₁ <0,001 p ₃ <0,05
ДАТ, мм рт ст.	72,17±0,40	85,76±0,94 p ₀ <0,001	90,75±1,15 p ₀ <0,001 p ₁ <0,002	99,16±0,80 p ₀ <0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	95,92±4,36 p ₀ <0,001 p ₁ <0,001
Вік виявлення гіпертензії, роки		44,72±1,14	41,30±0,87 p ₁ <0,02	43,61±0,61 p ₂ <0,05	46,54±2,11 p ₂ <0,05
Тривалість гіпертензії, роки		1,45±0,17	4,36±0,26 p ₁ <0,001	9,88±0,39 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	9,00±1,18 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примітка: p₀ – показник достовірності відмінностей із нормотензивними особами;

p₁ – показник достовірності відмінностей із гіпертензивними пацієнтами без ДЕ;

p₂ – показник достовірності відмінностей пацієнтами з ДЕ I ст.;

p₃ – показник достовірності відмінностей із гіпертензивними пацієнтами з ДЕ II ст.

Для подальшого клінічного та молекулярно-біологічного обстеження нами були відібрані 112 пацієнтів у віці 30-60 років з ГДЕ різної стадії. В групу обстежених не включали хворих з порушенням серцевого ритму і цукровим діабетом. Для дослідження зв'язку поліморфізму гена рецептора АТ1Р з розвитком та

клінічним перебігом ГДЕ відповідно до визначеного поліморфного варіанту пацієнти були розділені на три групи (табл. 2):

- 1 група- гомозиготи СС (26 пацієнти);
- 2 група- гетерозиготи АС (62 пацієнти);
- 3 група- гомозиготи АА (24 пацієнти).

Таблиця 2
Розподіл пацієнтів за стадією ГДЕ та генотипом АТ1Р (%)

Групи пацієнтів з генотипом	ГДЕ I ст. (n=26)	ГДЕ II ст. (n=80)	ГДЕ III ст. (n=6)
СС (n=26)	11,11	20,78	83,3 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
АС (n=62)	62,96	56,97 p ₀ <0,05	0 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
АА (n=24)	25,93	20,25	16,7

Примітка: (тут та далі)

p₀ – показник достовірності відмінностей між групами ГДЕ I ст. і ГДЕ II ст.;

p₁ – показник достовірності відмінностей між групами ГДЕ I ст. і ГДЕ III ст.;

p₂ – показник достовірності відмінностей між групами ГДЕ II ст. і ГДЕ III ст..

Згідно представлених в таблиці 2 даних, ГДЕ I ступеня була переважно діагностована у хворих з генотипом АС (62,96%) та АА (25,93%), тобто за наявності алеля А. В той же час, ГДЕ III ступеня виявлена переважно у хворих із генотипом СС – 83,3%. Потрібно підкреслити, що в групі пацієнтів із ГДЕ I та II ст. переважає генотип АС, при ГДЕ III ст. – СС.

Основним питанням для нас стало виявлення зв'язку між проявами неврологічної симптоматики у хворих на ГДЕ та генотипом АТ1Р. З цією метою була виділена однорідна група хворих на ГДЕ II ст. (80 пацієнтів).

Аналіз скарг хворих показав (табл. 3), що пацієнтів всіх груп найбільше турбувало незначне і помірне головокружіння, але для носіїв генотипу СС характерна більша інтенсивність проявів. Так, на виражене головокружіння скаржились 38,89% пацієнтів з генотипом СС, 6,67% - з генотипом АС і лише 5,88% з генотипом АА. Найбільша кількість помірного головокружіння (64,44%) характерна для хворих з генотипом АС, незначне головокружіння спостерігали у переважній кількості пацієнтів з генотипом АА - 70,59% і тільки у 11,11% - з генотипом СС. Помірну хиткість при ході відмічали 38,89% пацієнтів з генотипом СС і лише 11,76% - з генотипом АА, відсутність цього симптому спостерігали у 16,67% у групі з генотипом СС і в

52,94% - з генотипом АА. На виражену втомлюваність скаржились 61,11% пацієнтів з групи з генотипом СС, 31,11% - з генотипом АС і 29,41% - з генотипом АА; помірна втомлюваність переважала в носіїв генотипу АС (44,44%) і незначна (35,29%) більш характерна для пацієнтів з генотипом АА; відсутність втомлюваності також виявлена тільки у групі з генотипом АА-11,76%.

Звертала на себе увагу ступінь виразності головного болю. В носіїв генотипу СС переважає незначний та помірний головний біль (50% та 27,78% відповідно), в пацієнтів з генотипом АА - виражений характер головного болю (70,59%). У 22,22% хворих з генотипом СС і лише у 5,88% з генотипом АА головний біль був відсутній. Таким чином, відсутність головного болю у групі пацієнтів з генотипом СС можливо можна вважати несприятливим фактором, внаслідок "маскування" симптомів у хворих з цим генотипом. Подібна картина спостерігалася і при аналізі скарг на роздратованість, так відсутність роздратованості виявили у 33,33% носіїв генотипу СС і у 5,88% - генотипу АА, виражену - у 47,06% хворих з генотипом АА і лише у 5,56% - з генотипом СС. Враховуючи вище сказане можна передбачати, що у пацієнтів з генотипом АА переважає головний біль невротичного ґенезу.

*Таблиця 3
Суб'єктивні клінічні симптоми у хворих на ГДЕ II ст з різним генотипом АТ1Р (%)*

Скарги	Група з генотипом СС (n=18)	Група з генотипом АС (n=45)	Група з генотипом АА (n=17)
Головний біль	відсутній	22,22	11,11
	незначний	50,	37,78
	помірний	27,78	42,22
	виражений	0	8,89
Головокружіння	відсутнє	5,56	2,22
	незначне	11,11	26,67
	помірне	44,44	64,44
	виражене	38,89	6,67 $p_0 < 0,002$
Хиткість при ході	відсутня	16,67	42,22
	незначна	44,44	42,22
	помірна	38,89	15,56 $p_0 < 0,04$
Роздратованість	відсутня	33,33	8,89 $p_0 < 0,016$
	незначна	33,33	48,89
	помірна	27,78	46,77
	виражена	5,56	4,44
Втомлюваність	відсутня	0	0
	незначна	0	24,44 $p_0 < 0,02$
	помірна	38,89	44,44
	виражена	61,11	31,11 $p_0 < 0,03$

Аналізуючи дані неврологічного статусу (табл. 4) ми виявили, що більш виражена рефлексорно-

пірамідна недостатність характерна для пацієнтів з генотипом СС. Так, у цій групі полікінетичні рефлекси

виявлені у 22,22%, (5,88% - у пацієнтів з генотипом АА; 11,11% – з генотипом АС), високі у 50,0%. В порівнянні з хворими з генотипом АС і АА, у пацієнтів з генотипом СС значно виражені пірамідні знаки (у 22,22% виражені і у 55,56% наявні) у вигляді патологічних ступеневих та кистьових рефлексів. Непостійні патологічні знаки переважають у носіїв генотипу АС - 62,22%, а у 11,76% пацієнтів з генотипом АА вони взагалі відсутні, в групі з генотипом СС хворих з відсутніми пірамідними знаками не виявлено. Наявні субкортикальні знаки спостерігали в усіх хворих на ГДЕ II ст. Грубі субкортикальні рефлекси переважали у хворих з генотипом АС - 28,89%, 22,22% - з генотипом СС, а в групі з генотипом АА їх виявили лише у

11,76%. Більш виражені мозочкові і вестибулярні порушення також спостерігалися у пацієнтів з генотипом СС. Так, грубий ністагм виявлено у 23,08% носіїв генотипу СС, 3,23% - у пацієнтів з генотипом АС, 0% - з генотипом АА, а у 58,82% хворих з генотипом АА, у 31,11% - з генотипом АС і у 16,67% - з генотипом СС ністагм відсутній. Найбільша кількість грубих порушень кординаторних проб і вираженої хиткості в позі Ромберга виявлена у носіїв генотипу СС (11,11%), 5,88% - у генотипу АА, при цьому стійкість в позі Ромберга і чіткість при виконанні координаторних проб виявлена у 17,65% у пацієнтів з генотипом АА і у 15,56% - з генотипом АС, носіїв генотипу СС в даній підгрупі не спостерігали.

Таблиця 4
Об'єктивні неврологічні симптоми у хворих на ГДЕ II ст з різним генотипом АТ1 (%)

Показник		I група з генотипом СС (n=18)	II група з генотипом АС (n=45)	III група з генотипом АА (n=17)
Рефлекси	нормальні	0	11,11	17,65 $p_1 < 0,05$
	пожвавлені	27,78	42,22	47,06
	високі	50,00	35,56	29,41
	полікінетичні	22,22	11,11	5,88 $p_1 < 0,05$
Пірамідні знаки	відсутні	0	4,44	11,76
	непостійні	22,22	62,22 $p_0 < 0,004$	35,29
	наявні	50,56	33,33	52,94
	виражені	22,22	0 $p_0 < 0,001$	4,17 $p_1 < 0,05$
Субкортикальні рефлекси	непостійні	5,56	20,00 $p_0 < 0,003$	17,65
	наявні	72,22	51,11	70,59
	виражені	22,22	28,89	11,76
Ністагм	відсутній	16,67	31,11	58,82 $p_1 < 0,04$
	непостійний	22,22	31,11	58,82 $p_1 < 0,05$
	наявний	44,44	40,00	29,41
	виражений	23,08	3,23 $p_0 < 0,002$	0 $p_1 < 0,05$
Порушення координаторних проб	відсутні	0	15,56 $p_0 < 0,05$	17,65 $p_1 < 0,05$
	непостійні	38,89	13,33	47,06 $p_2 < 0,05$
	наявні	44,44	42,22	29,41
	виражені	11,11	2,22	5,88
Поза Ромберга	стійкість	0	15,56 $p_0 < 0,05$	17,65 $p_1 < 0,05$
	похитування	38,89	44,44	47,06
	помірна хиткість	50,00	35,56	29,41
	виражена хиткість	11,11	4,44	5,88

При обстеженні когнітивних розладів (табл. 5) легка деменція виявлена тільки у пацієнтів з генотипом СС - 11,11% , преддементні розлади переважають в

усіх групах, відсутність когнітивних порушень виявлено лише у 5,88% пацієнтів з генотипом АА .

Таблиця 5
Дані нейропсихологічного статусу шкала MMSE (в %)

ПОКАЗНИК	Група з генотипом СС (n=18)	Група з генотипом АС (n=45)	Група з генотипом АА (n=17)
Когнітивні порушення відсутні	0	0	5,88
Преддеменція	84,89	100,0 $p_0 < 0,02$	94,12
Легка деменція	11,11	0 $p_0 < 0,02$	0

Висновки

Таким чином, отримані нами результати показують вплив поліморфізму гена АТ1Р на клінічний перебіг ГДЕ. Наявність генотипу СС зумовлює більш виражене головокружіння, хиткість при ході та втомлюваність. Наявність генотипу АА впливає на інтенсивність головного болю таневротичні прояви.

Об'єктивні порушення неврологічної симптоматики чітко переважали в пацієнтів з генотипом СС. Для них характерні більш інтенсивні прояви патологічних змін в неврологічному статусі: виражені рефлекторно-пірамідні, координаторні та когнітивні порушення. Таким чином, наявність алеля С (переважно в гомозиготній формі) визначає тяжкість перебігу ГДЕ.

Отримані нами дані є підставою для визначення у пацієнтів поліморфізму гена АТ1Р, зокрема, мутації А1166С з метою формування групи ризику розвитку ГДЕ та прогнозування її перебігу.

Література

1. Кайдашев І.П. Поліморфізм гена рецептора ангіотензину ІІ першого типу визначає важкість перебігу ренопаренхімної гіпертензії / Кайдашев І.П., Расин М.С., Борзих О.А., Шликова О.А. // Кровообіг та гемостаз.-2006.-№2.- С.54-58.
2. Кайдашев І.П. Комбинации полиморфных генов регуляторных белков могут определять течение артериальной гипертензии / Кайдашев И.П., Расин А.М., Ножинова О.А., Якимина Л.И., Расин М.С. // Буковинский медицинский журнал.-2007.-№2.- С.22-26.
3. Кайдашев И.П. Фармакогенетический подход к применению кандесартана в лечении эссенциальной гипертензии / Кайдашев И.П., Расин М.С., Савченко Л.Г., Шликова О.А., Якимина Л.И. // Цитология и генетика.-2005.-№5.- С.51-55.
4. Чистяков Д.А. Полиморфизм гена сосудистого рецептора ангиотензина – II и сердечно-сосудистые заболевания / Чистяков Д.А., Кобалова Ж.Д., Терещенко С.Н. и др. // Тер. архив-2000.-№4.-С.9-12.

Summary

POLYMORPHISM OF ANGIOTENSIN II RECEPTOR TYPE 1 GENE: ITS INFLUENCE ON THE CLINICAL COURSE OF HYPERTENSIVE DYSIRCULATORY ENCEPHALOPATHY AMONG THE RESIDENTS OF POLTAVA REGION
Kryvchun A.M., Lytvynenko N.V., Kaidashev I.P., Shlykova O.A., Smyrnova I.P., Gorbis I.M.

Key words: hypertensive dyscirculative encephalopathy, polymorphism of angiotensin II receptor type 1 gene of the first type.

The article deals with the peculiarities of hypertensive dyscirculative encephalopathy clinical course depending on the polymorphism of A1166C angiotensin II receptor type 1 gene of the first type among the residents of Poltava region. It has been revealed, that for the patients with genotype CC more expressed manifestations of subjective clinical symptoms and pathological changes at neurological status are typical. Thus, the presence of allele C influences upon the severity of hypertensive dyscirculative encephalopathy. The obtained materials can be used for the diagnostics of polymorphic variants of A1166C angiotensin II receptor type 1 gene of the first type with the aim of hypertensive dyscirculative encephalopathy prognostication, as well as its preventive treatment.

Ministry of Public Health of Ukraine

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava.

5. Behravan J. Polymorphism of angiotensin II type 1 receptor gene in essential hypertension in Iranian population / Behravan J., Naghibi M., Mazloomi M., Hassany M. // Daru.-2006.-v.14,N 2.-P.82-86.
6. Fukazawa R. Possible synergic effect of angiotensin-I converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and angiotensin-II type 1 receptor 1166 A/C gene polymorphism on ischemic heart disease in patients with Kawasaki disease / Fukazawa R., Sonobe T., Hamamoto K., Hamaoka K. Et al. // Pediatric Research.- 2004.-v.56,N4.-P. 597-601.
7. Lapierre A.V. Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism and essential hypertension in San Luis / Lapierre A.V., Arce M.E., Lopez J.R., Cluffo G.M //Biocell.-2006.-v.30,N3.-P.447-455.
8. Marre M. Contribution of genetic polymorphism in the rennin-angiotensin system to the development of renal complications in insulin-dependent diabetes/ Marre M., Oeunemaitre X., Gallois Y., Rodier M. et al. // J Clin Invest.-1997.-v.99,N7.-1585-1595.
9. Max E.. Detection of isotype switch rearrangement in bulk culture by PCR / Max E., Mills F.C., Chu Ch // Current Protocols in Immunology. Ed. f. E. Coligen and other, New York.-1992.- P. 110.22.4 – 110.22.5.
10. Ntzani E.E. Genetic effects versus bias for candidate polymorphisms in myocardial infarction: case study and overview of large-scale evidence/ Ntzani E.E., Rizos E.C., Ioannidis J.P. // Am J Epidemiology.-2007.-v.165,N9.-P. 973-984.
11. Rijn M.J.. Polymorphisms of the rennin angiotensin system are associated with blood pressure, atherosclerosis and cerebral white matter pathology/ Rijn M.J., Bos M.J., Isaacs A., Yazdanpanah M et al. //J Neurol Neurosurg Psychiatry.-2007.-78.-P. 1083-1087.
12. Szolnoki Z. Angiotensin II type-1 receptor A1166C polymorphism is associated with increased risk of ischemic stroke in hypertensive smokers / Szolnoki Z., Havasi V., Talian G., Bene J. et al. // J Molecular neuroscience.-2006.-v.28,N 3.- P.285-290.
13. Szolnoki Z. The combination of homozygous MTHFR 677T and angiotensin II type-1 receptor 1166C variants confers the risk of small-vessel-associated ischemic stroke / Szolnoki Z., Maasz A., Magyari L. et al // J Mol Neurosci.-2007.-v.31,N 3.- P. 201-207.

Матеріал надійшов до редакції 6.09.2010 р.