

ОБЗОРЫ

УДК 577.152.341*51

©Кугаевская

АНГИОТЕНЗИН ПРЕВРАЩАЮЩИЙ ФЕРМЕНТ И БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Е.В. Кугаевская

Учреждение Российской академии медицинских наук
Научно-исследовательский институт биомедицинской химии
имени В.Н.Ореховича РАМН, Москва, 119121, Погодинская ул. 10,
тел. (495) 246-5072; факс: (495) 245-0857;
эл. почта: Elena.Kugaevskaya@ibmc.msk.ru

Болезнь Альцгеймера (БА) – неизлечимое дегенеративное заболевание центральной нервной системы, приводящее к деменции. В основе БА лежит нейродегенеративный процесс, приводящий к гибели нейронов коры головного мозга, связанный с образованием в мозге нейрофибриллярных клубков и отложением сенильных или амилоидных бляшек, главным компонентом которых является пептид бета-амилоид (Аβ). Факторами риска развития БА являются возраст, а также гипертензия, атеросклероз, диабет и гиперхолестеринемия, в патогенез которых вовлечен ангиотензин превращающий фермент (АПФ), ключевой фермент ренин-ангиотензиновой (РАС) и калликреин-кининовой (ККС) систем. Недавно было обнаружено, что АПФ, наряду с другими металлопротеиназами, принимает участие в метаболизме Аβ, расщепляя связи на N-концевом и C-концевом участках молекулы Аβ. Интерес к роли АПФ в процессах деградации Аβ связан с тем, что назначение ингибиторов АПФ (иАПФ) является основным терапевтическим подходом, применяемым при лечении различных форм гипертонии и других сердечно-сосудистых заболеваний. Однако до сих пор не решен вопрос о том, могут ли применяться антигипертензивные препараты, тормозящие РАС, для лечения или предупреждения БА. В настоящее время проводятся многочисленные исследования, посвященные поиску взаимосвязи между РАС и БА.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, пептид бета-амилоид, ангиотензин превращающий фермент, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента.

ВВЕДЕНИЕ. Болезнь Альцгеймера (БА) – один из наиболее распространенных случаев деменции, составляющий 50-60% от общего числа заболевших. Основным фактором риска развития БА является возраст. Число заболевших существенно растет после 65 лет и приближается к 50% среди людей, достигших 85 лет [1]. Хотя традиционно БА рассматривается

как нейродегенеративное расстройство несосудистой природы, исследования показывают, что факторами риска развития БА являются гипертензия, атеросклероз, диабет и гиперхолестеринемия, которые непосредственно связаны с сосудистой деменцией. В Международной классификации болезней (МКБ-10) выделено три основных типа БА – БА с поздним началом, когда заболевание обнаруживается после 65 лет (тип 1); БА с ранним началом (тип 2); атипичные формы БА, которые не подходят по описанию и диагностическим признакам к первому и второму типу, а также смешанные формы БА и сосудистой деменции. В настоящее время считается, что преобладающей формой деменции, особенно у пожилых людей, является БА в сочетании с сосудистой патологией мозга [2].

Диагностика БА базируется на клинической симптоматике (включающей такие показатели как потеря памяти, прогрессирование нарушений высших функций мозга, изменение настроения и личностных особенностей пациентов) и данных нейровизуальных исследований. При вскрытии у пациентов обнаруживается значительная атрофия мозга и обилие внутриклеточных нейрофибриллярных клубков и внеклеточных сенильных бляшек, главным компонентом которых является пептид бета-амилоид (А β). Посмертный диагноз БА базируется именно на этих патологических признаках. Хотя этиология БА остаётся пока неизвестной, полагают, что А β играет важную роль в возникновении и прогрессировании болезни [3]. Образование А β является результатом последовательного расщепления его предшественника (“amyloid precursor protein” или β -АПБ) несколькими ферментативными системами [4]. Деградация А β осуществляется различными системами организма, в частности цинковыми металлопротеиназами, к числу которых относится АПФ [5].

Ангиотензин превращающий фермент (АПФ) (КФ 3.4.15.1) – ключевой фермент ренин-ангиотензиновой (РАС) и калликреин-кининовой (ККС) систем – помимо регуляции артериального давления вовлечён в обмен нейропептидов, репродуктивные процессы, защитные и иммунные реакции организма [6–8]. Назначение ингибиторов АПФ (иАПФ) является основным терапевтическим подходом, применяемым при лечении различных форм гипертонии и других сердечно-сосудистых заболеваний [9–11]. В последнее десятилетие было обнаружено, что АПФ участвует в деградации А β [12–15]. Данные, полученные в экспериментах *in vitro*, показали, что торможение активности АПФ при применении его ингибиторов (иАПФ) может усиливать патологические процессы, в которых принимает участие А β – отложения амилоида в виде бляшек и образования фибрилл. Однако судя по данным клинических исследований, применение препаратов, тормозящих РАС, таких как иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), предохраняет когнитивную функцию, уменьшает вероятность возникновения БА и улучшает качество жизни у пациентов с гипертензией [16]. Аналогичные результаты были получены в ряде клинических наблюдений, касающихся воздействия антигипертензивного лечения на пациентов с БА и людей с мягкими когнитивными нарушениями; в обеих группах на фоне приема иАПФ наблюдалось снижение скорости ухудшения когнитивной функции [17–19].

Современные исследования направлены на выявление связей между РАС и БА. Они представляют интерес для выяснения роли различных компонентов РАС в патогенезе БА и оценке терапевтического потенциала антигипертензивных препаратов, тормозящих РАС, для лечения или предупреждения БА.

1. ГИПОТЕЗЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА.

БА является главной формой прогрессирующей деменции, в основе которой лежит нейродегенеративный процесс, приводящий к гибели нейронов коры головного мозга. Он связан с образованием в мозге нейрофибриллярных клубков, состоящих из парных спиралевидных нитей аномального тау-белка (Microtubule-associated protein tau, МАРТ) и внеклеточным накоплением Аβ в форме сенильных бляшек [20]. Предположения об патогенетических механизмах БА представлены тремя основными гипотезами – холинергической, гипотезой Аβ-каскада и т.н. тау-гипотезой.

Согласно холинергической гипотезе, когнитивное ухудшение, наблюдаемое при БА, в значительной мере обусловлено потерей холинергической функции центральной нервной системой (ЦНС), связанной с ослаблением активности нейротрансмиттера ацетилхолина (ACh). В пользу этой гипотезы свидетельствуют данные о том, что при БА в мозге наблюдается снижение синтеза и изменение транспорта ACh, селективная потеря холинергических нейронов, прерывание ACh-рецепторного сигналинга, снижение уровня рецепторов ACh. Действительно, главным симптоматическим лечением БА является применение лекарственных препаратов, ингибирующих активность ацетилхолинэстеразы (отвечающей за снижение уровня ACh), что способствует замедлению скорости прогрессирования БА за счёт увеличения количества ACh и пролонгированию его жизни в мозге [21].

Согласно гипотезе Аβ-каскада, основные нейродегенеративные нарушения, наблюдаемые при БА, особенно сенильные бляшки, связаны с накоплением в мозге форм Аβ, состоящих из 38-42 аминокислотных остатков (а.о.) [5]. Накопление Аβ рассматривается как вероятное следствие нарушения баланса между его образованием из β-АПБ и удалением. В поддержку этой гипотезы свидетельствуют следующие данные: ген, кодирующий β-АПБ, расположен на 21 хромосоме, а у людей, страдающих синдромом Дауна (имеющих дополнительную копию 21 хромосомы, либо её участка), доживших до 40 лет, обнаруживается патология Альцгеймеровского типа [22, 23]. Кроме того, основным установленным генетическим фактором риска БА с поздним началом является изоформа гена апополипротеина Е (*APOE*) – *APOE e4*, ассоциированная с избыточным накоплением Аβ в тканях мозга [24]. Что касается удаления Аβ, то известно несколько различных путей, включающих дренаж интерстициальной жидкости в пространство, окружающее кровеносные сосуды мозга, рецептор-опосредованный транспорт из мозга в периферическую циркуляцию, энзиматическая деградация [5]. Однако гипотеза Аβ-каскада не стала общепринятой, что обусловлено недостаточно высокой корреляцией между отложением Аβ в мозге и тяжестью болезни [25]. Как показывают исследования, высокую корреляцию с проявлениями БА имеет нейрофибриллярная патология, которая рассматривается в качестве центрального звена БА тау-гипотезой [26]. Согласно ей, нейропатологические нарушения возникают при гиперфосфорилировании тау-белка, ассоциированного с микротрубочками (МАР). Гиперфосфорилированный тау-белок образует нейрофибриллярные клубки внутри нервных клеток, что блокирует передачу сигналов между нейронами и вызывает их гибель [27, 28].

2. РОЛЬ Аβ В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА.

Образование Аβ – это нормальный процесс, протекающий в организме. Аβ-пептиды образуются из трансмембранного предшественника β-АПБ, под действием двух аспартильных протеаз, известных как β- и γ-секретазы

АНГИОТЕНЗИН ПРЕВРАЩАЮЩИЙ ФЕРМЕНТ И БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

[29-31] (рис. 1). Вначале β -АПБ гидролизуется β -секретазой с образованием большого эктодомена, который “сдувается” во внеклеточную жидкость. Оставшийся мембрано-связанный С-терминальный фрагмент, состоящий из 99 а.о., включающий части цитоплазматического и трансмембранного доменов β -АПБ, подвергается гидролизу γ -секретазой. В зависимости от места гидролиза γ -секретазой образуются три основные формы $A\beta$, состоящие из 38, 40 и 42 а.о. ($A\beta_{38}$, $A\beta_{40}$, $A\beta_{42}$), из которых 28 а.о. относятся к цитоплазматическому домену и 10-14 а.о. к трансмембранному домену β -АПБ (рис. 1). $A\beta$ содержит в своём составе два домена: цинк-связывающий домен, включающий а.о. с 1-го по 16-ый [32–34], и основной домен, который может образовывать бета-слои, формирующие амилоидные фибриллы [35]. При нормальных физиологических условиях $A\beta$ обнаруживается в плазме, цереброспинальной жидкости и в тканях мозга. У здоровых людей количество образующегося в организме $A\beta_{42}$ составляет 5-15% от общего количества всех форм $A\beta$, преобладающей из которых является $A\beta_{40}$ [36].

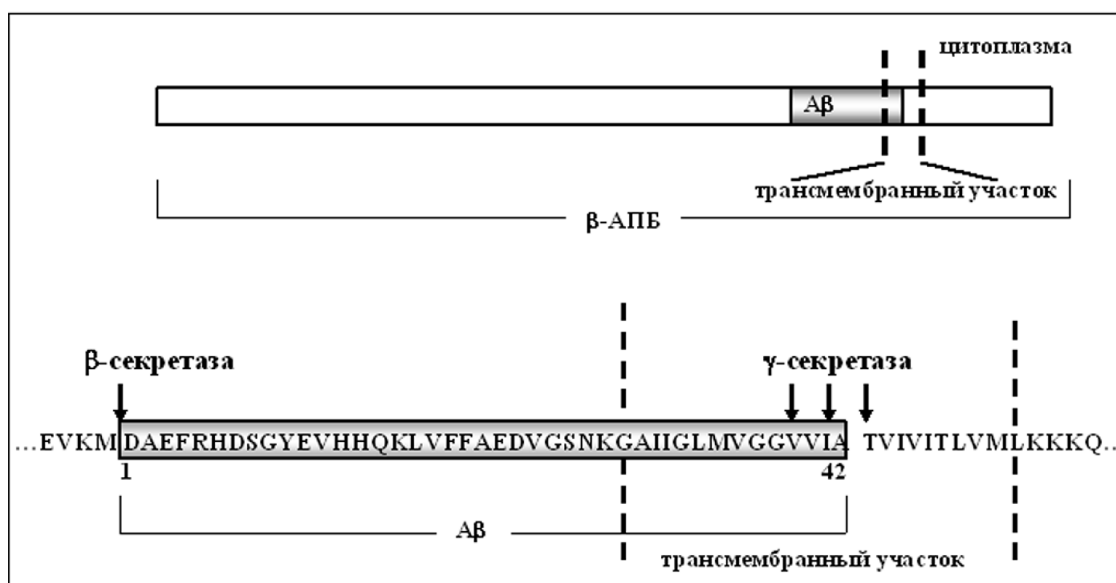


Рисунок 1.

Образование $A\beta$ из предшественника β -АПБ.

Пунктирная линия показывает границы клеточной мембраны.

В настоящее время считается, что одной из основных причин развития БА является переход молекул $A\beta$ из растворимой в агрегированную форму. Показано, что токсичными являются как фибриллярные, так и олигомерные формы $A\beta$ [37]. Предполагается, что образование фибрилл обусловлено способностью $A\beta$ образовывать бета-складчатые олигомерные структуры, и что критическую роль в этом процессе играет переход молекул от нативного структурированного состояния к деструктурированному [38–40]. Изучение состава сенильных бляшек мозга, образующихся при БА, показало, что их основными компонентами являются пептиды $A\beta_{40}$ и $A\beta_{42}$ [41]. Сравнительные исследования $A\beta_{40}$ и $A\beta_{42}$ в системах *in vitro* и *in vivo* показали, что $A\beta_{42}$ гораздо быстрее агрегирует и обладает более высокой нейротоксичностью, чем $A\beta_{40}$ [42–46]. Предполагается, что более высокая

нейротоксичность $A\beta_{42}$ связана с тем, что этот пептид легче теряет нативную структуру и образует агрегаты, чем $A\beta_{40}$, из-за менее жёсткой конформации и большей подвижности С-концевого участка молекулы. Так, методами ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и кругового дихроизма (КД) было установлено, что хотя в целом конформация молекул $A\beta_{40}$ и $A\beta_{42}$ схожа, однако С-концевой участок $A\beta_{42}$, в отличие от аналогичного участка $A\beta_{40}$, слабее структурирован за счёт наличия двух дополнительных а.о. (41 и 42), которые разрушают С-концевое “гидрофобное ядро”, защищающее от разворачивания С-концевую спираль пептида, присутствующую у $A\beta_{40}$ [47–49].

Ведущая роль $A\beta_{42}$ в патогенезе БА была подтверждена в ряде генетических, гистопатологических и биохимических исследований [50]. При наследственных формах БА, характеризующихся ранним началом болезни, наблюдается или повышенное образование всех форм $A\beta$, или увеличение образования только $A\beta_{42}$ [51–56]. В экспериментах *in vivo* было продемонстрировано, что у трансгенных мышей с моделью БА для отложения амилоида в мозге достаточно присутствия одной формы амилоидного пептида – $A\beta_{42}$, в то время как при повышенной экспрессии $A\beta_{40}$ образование амилоидных бляшек не происходило [57]. Предположение, что $A\beta_{40}$ оказывает защитное воздействие, препятствуя образованию амилоидных бляшек в мозге, было подтверждено в последующих экспериментах. Так скрещивание мышей с повышенной экспрессией $A\beta_{40}$ с мышами с моделью БА или с мышами, повышенно экспрессирующими $A\beta_{42}$, приводило к значительному снижению отложений амилоида в мозге у их потомства [58]. Эксперименты *in vitro* показали, что снижение скорости амилоидогенеза, происходящее в присутствии $A\beta_{40}$, связано с его тормозящим воздействием на процесс образования $A\beta_{42}$ -фибрилл [59–61]. Предполагается, что в основе этого явления лежит различная избирательность взаимодействия мономеров $A\beta_{40}$ и $A\beta_{42}$ с $A\beta_{42}$ -агрегатами [62]. Методом ЯМР было продемонстрировано, что добавление мономеров $A\beta_{40}$ в среду, содержащую как мономеры, так и агрегаты $A\beta_{42}$, препятствовало дальнейшей агрегации $A\beta_{42}$ из-за более высокой избирательности взаимодействия $A\beta_{40}$ -мономеров с $A\beta_{42}$ -агрегатами. Кроме того, связывание молекул $A\beta_{40}$ с $A\beta_{42}$ -агрегатами вызывало освобождение в среду $A\beta_{42}$ -мономеров. Таким образом, тормозящее воздействие $A\beta_{40}$ на процесс амилоидогенеза может быть объяснено его способностью блокировать агрегацию $A\beta_{42}$, не давая мономерам $A\beta_{42}$, не обладающим токсичными свойствами [63–65] терять свою растворимость.

3. РОЛЬ АПФ В МЕТАБОЛИЗМЕ $A\beta$.

В норме секреция $A\beta$ не приводит к патологическим процессам, поскольку в здоровой ткани мозга существует баланс между продукцией пептидов и их деградацией различными системами организма, нарушение которого считается основной причиной развития БА. Одной из систем, поддерживающей низкий уровень $A\beta$ в тканях, являются цинковые металлопротеиназы [5, 66]. Эти ферменты гидролизуют различные связи $A\beta$, однако какая из них играет основную роль до конца не ясно. К их числу относится АПФ – ключевой фермент РАС, регулирующий кровяное давление и водно-солевой обмен в организме [8].

Молекула соматического АПФ состоит из одной полипептидной цепи (1277 а.о.), содержащей два высокомолекулярных домена (N- и С- домены), каждый из которых имеет активный центр с цинк-связывающей последовательностью (HEXXH) [67]. Домены каталитически неравноценны; они отличаются по профилю активации ионами хлора, по скорости гидролиза

Дальнейшие эксперименты, проведённые на клеточной культуре нейробластомы человека, подтвердили участие АПФ в деградации Аβ: при обработке экспрессирующих АПФ и β-АПБ клеток каптоприлом (иАПФ) в среде наблюдалось накопление Аβ. Методом точечного мутагенеза было показано, что за снижение уровня Аβ в клетках отвечают оба домена полноразмерной молекулы АПФ [14]. Однако при исследовании взаимодействия отдельных доменов АПФ с Аβ оказалось, что деградация Аβ осуществляется исключительно N-доменом. Так в одном из экспериментов было продемонстрировано расщепление N-доменом связи R⁵–H⁶ в Аβ₁₆ (цинк-связывающем домене Аβ) [15], в другом эксперименте – расщепление связи D⁷–S⁸ в Аβ₄₀ [13]. В обоих случаях гидролиз Аβ в присутствии C-домена АПФ не наблюдался.

При изучении вклада АПФ в деградацию Аβ *in vivo* были получены противоречивые данные о роли АПФ в этом процессе. Например, однократное введение иАПФ молодым (4-х недельным) трансгенным мышам с моделью БА не вызывало каких-либо изменений уровня Аβ мозга. Также не было обнаружено увеличения накопления Аβ в мозге 4-х недельных трансгенных мышей, лишённых гена АПФ [80]. Однако, у мышей более зрелого возраста роль АПФ в деградации Аβ оказалась существенной. У 7-месячных мышей на фоне хронического приёма (в течении 3-х месяцев) ингибитора иАПФ (каптоприла) наблюдалось существенное увеличение отложения Аβ в мозге. При исследовании гомогенатов мозга этих животных, а также тканей мозга пациентов с БА было обнаружено, что деградация Аβ, в которой принимает участие АПФ, происходит в два этапа – сначала Аβ₍₁₋₄₂₎ превращается в Аβ₍₁₋₄₀₎, а уже затем Аβ₍₁₋₄₀₎ подвергается дальнейшей деградации [81] (рис. 2). Эксперименты, проведённые *in vitro* показали, что отщепление двух последних а.о. от Аβ₍₁₋₄₂₎ осуществляется N-доменом АПФ, а так же то, что самым сильным тормозящим действием на этот процесс обладает иАПФ эналаприл (по сравнению с каптоприлом, периндоприлом и лизиноприлом) [82].

В пользу существенной роли АПФ в метаболизме Аβ свидетельствуют данные экспериментов, проведённых на культуре нейронов мозга мыши с моделью БА. Изучение влияния антигипертензивных препаратов, относящихся к различным классам (в том числе иАПФ и БРА) на количество внеклеточных олигомеров Аβ показало, что только при применении валсартана (БРА, который не тормозит активность АПФ, а препятствует связыванию АП с рецепторами) наблюдается значительное снижение олигомеризации и накопления Аβ [83]. Эти данные согласуются с результатами экспериментов *in vivo*, в одном из которых было показано, что применение валсартана оказывает положительное влияние на когнитивную функцию мышей с моделью БА, способствуя улучшению пространственного обучения, в другом – на фоне олмесартана (БРА) наблюдалось существенное уменьшение цереброваскулярной дисфункции, непосредственно связанной с отложением Аβ [83, 84].

4. РАС И БА.

РАС – одна из наиболее изученных систем организма, которая участвует в контроле кровяного давления и регуляции водно-солевого обмена. Функционирование “классической” РАС происходит следующим образом: под действием АПФ неактивный декапептид ангиотензин I (AI), образующийся из ангиотензиногена при участии ренина, превращается в вазопрессорный октапептид ангиотензин II (AII), который взаимодействует с рецепторами ангиотензина – AT₁R и AT₂R. Данные последних лет показывают,

АНГИОТЕНЗИН ПРЕВРАЩАЮЩИЙ ФЕРМЕНТ И БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

что РАС является гораздо более сложной и многокомпонентной системой, которая включает ряд других метаболитов ангиотензина, обладающих биологической активностью (АП, АІV, А(1-7)), и их рецепторы [85]. Локальные РАС идентифицированы во многих органах и тканях: в почках, сердце, репродуктивных органах, мозге и др. Все они содержат необходимые компоненты для образования АП и других ангиотензинов и соответствующие им рецепторы. Показано, что ангиотензиновые пептиды, продуцируемые РАС мозга, вовлечены в эмоциональные и поведенческие реакции (сексуальное поведение, стресс), а также в поддержание когнитивной функции, связанной с памятью и обучением; существенную роль в этом играет взаимодействие ангиотензина IV (АІV) с его рецептором [86–88] (рис. 3).

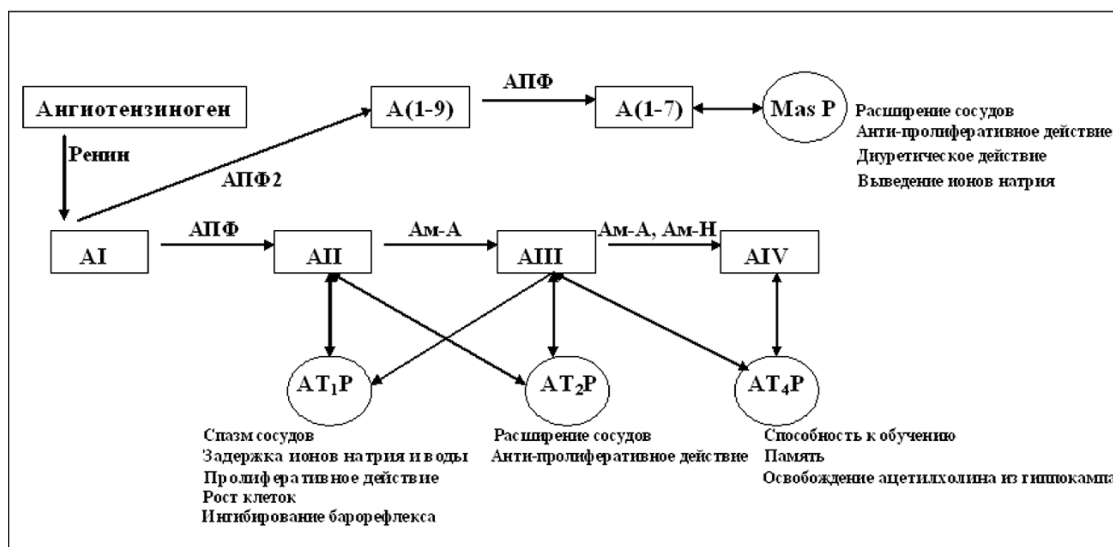


Рисунок 3.

РАС мозга.

Ам-А - аминокпептидаза А; Ам-Н - аминокпептидаза Н; АПФ - ангиотензин превращающий фермент; АПФ 2 - ангиотензин превращающий фермент 2; АТ₁Р, АТ₂Р, АТ₄Р - рецепторы, взаимодействующие с ангиотензиновыми пептидами АП, АІІ, АІV; Mas Р - рецептор Mas, взаимодействующий с ангиотензиновым пептидом А(1-7).

При сравнительных исследованиях различных структур мозга пациентов с БА и нормальных людей, было обнаружено, что при БА активность РАС мозга изменяется. Так, выявлена положительная корреляция между увеличением в мозге нейрональной и периваскулярной активности АПФ и отложением Аβ в виде сенильных бляшек в паренхиме и кровяных сосудах мозга, а также стадиями болезни [5, 23, 89, 90, 91]. Судя по данным посмертных исследований, уровень активности АПФ повышен в срединном гиппокампе, парагиппокампальной извилине, хвостатом ядре, входящем в состав полосатого тела и коре головного мозга [93–95]. Существенное увеличение АТ₁Р и АТ₂Р, ассоциированное с БА, обнаружено в коре головного мозга [93, 96]. Результаты изучения спинномозговой жидкости пациентов с БА, полученные различными группами исследователей, показали, что уровень АПФ либо не отличается от нормального [97, 98], либо понижен по сравнению с нормой [89, 92, 99]. Что касается уровня АПФ кровяного русла, то имеющиеся

в настоящее время данные демонстрируют как снижение уровня АПФ плазмы у пациентов с БА [100], так и его повышение [101].

Таким образом, при БА в ряде структур мозга наблюдается не только увеличение активности АПФ, которое, в конечном счете, приводит к повышенной продукции ангиотензинов, но также рост количества AT_1R и AT_2R , отвечающих за осуществление их эффектов. Оценка увеличения общей активности РАС мозга не однозначна. С одной стороны, активация РАС может являться дополнительным фактором, способствующим развитию когнитивных нарушений за счёт повышения продукции АП, так как хорошо известно, что АП ингибирует калий-опосредованное освобождение ACh, одного из главных нейротрансмиттеров холинергической системы, вовлечённой в патогенез БА [102, 103]. С другой стороны, повышенное образование ангиотензиновых пептидов (АП, АIII, AIV) может оказывать положительное влияние на когнитивную функцию, так как взаимодействие этих пептидов с соответствующими рецепторами (AT_1R , AT_2R и AT_4R) необходимо для её поддержания [104]. В экспериментах *in vivo* показано, что взаимодействие АП с AT_1 мозга увеличивает ассоциативную память и способность к обучению, а взаимодействие AIV с AT_4R усиливает пространственную память и облегчает приобретение необходимых навыков. Существенную роль AIV в когнитивном процессе в последние годы связывают также с участием этого пептида в дополнительном транспорте глюкозы, за счёт торможения активности инсулин-регулирующей аминопептидазы, обнаруженной в большом количестве в отделах мозга, отвечающих за поведенческие и когнитивные функции – гиппокампе, миндалевидном теле и префронтальной области коры головного мозга [88].

Кроме участия АПФ мозга в образовании ангиотензиновых пептидов, он принимает непосредственное участие в деградации $A\beta$ [12–15], в том числе в превращении высоко патогенного $A\beta_{42}$ в менее патогенный $A\beta_{40}$ [81]. В связи с этим увеличение активности АПФ мозга при БА может рассматриваться в качестве компенсаторной реакции организма, способствующей торможению процесса амилоидогенеза и направленной на снижение нейропатологических отклонений.

5. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА АПФ И БА.

В настоящее время установлено, что наследственные формы БА с ранним началом ассоциированы с мутациями генов β -АПБ и пресенилина (относящегося к семейству трансмембранных белков, составляющих часть протеазного комплекса γ -секретазы), в то время как генетическим фактором риска для развития формы БА с поздним началом являются вариации гена аполипопротеина Е (APOE) [24]. Поиск других маркеров БА привлёк внимание к генам РАС, так как, судя по результатам многочисленных исследований, факторами риска БА являются гипертензия, атеросклероз, диабет – заболевания, в патогенез которых вовлечена РАС 1.

Современные исследования фокусируются на гене АПФ (*АПФ1*), расположенном на хромосоме 17q23 [105]. В более ранних исследованиях в *АПФ1* был выявлен инсерционно-делеционный (I/D) полиморфизм, выражающийся присутствием или отсутствием фрагмента размером 287 пар нуклеотидов в 16 интроне этого гена. Оказалось, что I/D полиморфизм *АПФ1* ассоциирован с уровнем АПФ в плазме крови и развитием целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний. У людей с гомозиготными D-аллелями (36%) отмечен повышенный уровень АПФ плазмы, у людей с гомозиготными I-аллелями (17%) – пониженный уровень АПФ плазмы, в то время как у людей

с гетерозиготными аллелями (47%) наблюдается средний уровень АПФ плазмы [106]. Дальнейшие исследования показали, что уровень АПФ плазмы у людей с DD-генотипом в два раза выше, чем у людей с II-генотипом [107], и это повышение ассоциировано с риском развития гипертензии, ишемической болезни и лакунарного мозгового инсульта, приводящего к когнитивным нарушениям [108, 109]. Однако в противоположность данным о возрастании риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у людей с DD-генотипом *АПФ1*, оказалось, что именно этот генотип преобладает среди людей, доживших до ста лет, и непосредственно связан с увеличением продолжительности жизни [110].

Первые данные о взаимосвязи полиморфизма *АПФ1* и риска БА были получены в 1999 году, когда было показано, что ID- и II-генотипы *АПФ1* ассоциированы с риском развития БА, в то время как DD-генотип обладает нейропротективным свойством [111]. Однако, судя по результатам многочисленных публикаций, подтвердить вовлечение *АПФ1* в патогенез БА удаётся не всегда. В ряде исследований это предположение получило подтверждение [112–114], в ряде других – нет [115–118]. В двух независимых исследованиях, которые не показали статистически достоверной взаимосвязи между полиморфизмом *АПФ1* и риском БА, было отмечено, что у пациентов с II-генотипом наблюдается тенденция к накоплению $A\beta_{42}$ в мозге [116], а также снижение уровня АПФ в спинномозговой жидкости [89]. В некоторых случаях взаимосвязь между вариантами *АПФ1* и БА была выявлена только после проведения дополнительных вторичных анализов, включая онлайн мета-анализы по базе данных “AlzGene” [111–125].

6. ГИПЕРТЕНЗИЯ И БА.

Гипертензия является фактором риска для возникновения цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний, увеличивающим тяжесть их протекания и количество смертельных исходов. В последнее десятилетие накоплены данные, свидетельствующие о существовании взаимосвязи между гипертензией и БА [126]. Гипертензия, как и БА, с возрастом усиливается; ей подвержена почти половина людей старше 70 лет. У пациентов с БА наблюдается сосудистая патология мозга (микроинфаркты, лакунарные и мозговые кровоизлияния), которая характерна также для пациентов с гипертензией [127–130]. У пациентов с гипертензией часто наблюдается увеличение числа нейрофибриллярных клубков и атрофия в некоторых областях мозга, что считается ключевой особенностью БА. Нейропатологические данные показывают, что при БА патологические изменения часто наблюдаются в регионах мозга, вовлеченных в центральную регуляцию кровяного давления (гипоталамусе, миндалинах, инсुлярной коре, медиальной префронтальной коре, голубом пятне, парабрахияльных ядрах, мосте головного мозга и в продолговатом мозге) [131, 132]. Предполагается, что БА может провоцироваться вторичными патологиями, развивающимися на фоне гипертензии, к числу которых относится нарушение регуляции мозгового кровотока, приводящее к его уменьшению [133–135].

Судя по данным эпидемиологических исследований, развитию БА в большинстве случаев предшествует повышение уровня кровяного давления, наблюдающееся у пациентов среднего возраста в течение 10-15 лет; причём риск развития БА тем выше, чем существеннее превышение нормальных уровней систолического и диастолического давления [133, 136]. Существенное увеличение риска БА наблюдается при сочетании повышенного кровяного давления с гиперхолестеринемией. Как было отмечено выше, вариации гена

АРОЕ являются главным генетическим фактором риска БА [24]. Однако риск БА у очень пожилых людей не зависит от АРОЕ-генотипа [137, 138].

В настоящее время неясно, существует ли взаимосвязь между уровнем кровяного давления и риском БА в позднем возрасте. Нет данных, однозначно доказывающих, что повышение уровня кровяного давления у людей старше 80 лет является фактором риска развития БА. Наблюдения показывают, что в период, предшествующий развитию БА, у очень пожилых пациентов часто наблюдается не повышение, а снижение уровня кровяного давления [133]. В нескольких перекрестных краткосрочных исследованиях было продемонстрировано, что у людей этой возрастной группы снижение уровня кровяного давления при применении антигипертензивных препаратов повышает риск БА [139–141].

7. БА И АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРЕПАРАТАМИ, ТОРМОЗЯЩИМИ РАС.

РАС играет основную патофизиологическую роль в развитии гипертензии. В настоящее время она рассматривается в качестве новой терапевтической мишени при лечении БА [84, 126]. Современные исследования, касающиеся взаимосвязи РАС и БА, направлены на решение двух основных вопросов, первый из которых – как антигипертензивное лечение препаратами, тормозящими РАС (иАПФ и БРА), воздействует на когнитивную функцию человека, а второй вопрос – можно ли использовать препараты, тормозящие РАС для лечения пациентов с БА?

Ингибиторы АПФ, широко применяемые при терапии различных сердечно-сосудистых заболеваний, тормозят превращение АІ в АІІ, который оказывает гипертензивный эффект благодаря взаимодействию с АТ₁Р [85]. Некоторые иАПФ, например, периндоприл [142, 143], каптоприл [144, 145], трандолаприл [146, 147], лизиноприл [147], способны проникать через гематоэнцефалический барьер и действовать непосредственно на РАС ЦНС, которая, включая ангиотензины и их рецепторы, вовлечена в процессы, отвечающие за нейропластичность, когнитивную функцию и поведенческие реакции [86, 148]. В настоящее время некоторые исследователи склоняются к мысли, что БРА могут эффективнее защищать когнитивную функцию, чем иАПФ, так как, с одной стороны, блокирование АТ₁Р оказывает антигипертензивное действие (как и в случае применения иАПФ), с другой стороны – происходящее при этом увеличение продукции АІІ и АІІІ приводит к стимуляции АТ₂Р и АТ₄Р, которые играют существенную роль в поддержании когнитивной функции [149].

Вторичный сравнительный анализ данных двух больших исследований – “SYST-EUR” (оценка эффекта иАПФ эналаприла на риск развития инсультов у пациентов с гипертензией) [150] и “PROGRESS” (оценка эффекта иАПФ периндоприла на количество случаев повторных инсультов у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями) [151], показал, что применение иАПФ ослабляет у пациентов симптомы когнитивного нарушения и уменьшает риск возникновения васкулярной деменции и БА [152]. Однако, судя по данным другого исследования – “HYVET-COG” (исследование когнитивной функции на очень поздней стадии гипертонической болезни у пациентов старше 80-и лет), добавление периндоприла (иАПФ) к индопамиду (диуретику) не привело к уменьшению количества случаев деменции [153]. Похожие результаты были получены в другом исследовании: при 18-и недельном приёме периндоприла очень пожилыми людьми с гипертензией каких либо изменений когнитивной функции не наблюдалось [154].

Результаты длительного (10-летнего) наблюдения за пациентами с гипертензией и БА, получавшими различные антигипертензивные препараты, показывают, что иАПФ, проникающие в мозг через гематоэнцефалический барьер (каптоприл и периндоприл), заметнее снижают скорость когнитивных ухудшений у пожилых людей, страдающих гипертензией, чем непроникающие в мозг иАПФ (эналаприл и имидаприл) [155]. Аналогичный результат наблюдался и у пациентов с легкой и средней степенью тяжести БА: применение в течение 1 года каптоприла или периндоприла вызывало более существенное замедление прогрессирования БА, чем применение эналаприла или имидаприла [156]. Однако в двух краткосрочных (4-х недельном и 15-и недельном) исследованиях не было обнаружено положительного влияния на пациентов с БА иАПФ церанаприла, способного проникать через гематоэнцефалический барьер [157, 158].

В ряде исследований последних лет было показано, что положительное влияние на когнитивную функцию оказывают практически все антигипертензивные препараты (β -адреноблокаторы, диуретики, блокаторы кальциевых каналов, иАПФ, БРА); в некоторых из них не удалось обнаружить защитное действие иАПФ [159, 160], в других было отмечено, что самое существенное замедление прогрессирования БА наблюдалось на фоне применения БРА [18, 19]. Так, лозартан (БРА способный проникать через гематоэнцефалический барьер) улучшал когнитивную функцию и качество жизни у пациентов с гипертензией и БА [161, 162]. Следует отметить, что у пациентов с БА наблюдаемые на фоне приема лозартана положительные изменения когнитивной функции не были связаны с изменениями кровяного давления [104].

Таким образом, данные многочисленных клинических исследований свидетельствуют, что терапия, направленная на РАС, может быть использована для замедления скорости прогрессирования когнитивного ухудшения при БА. Однако нельзя не отметить, что данные о влиянии того или иного антигипертензивного препарата на когнитивную функцию пациентов часто не согласуются между собой. Возможно, что это связано с тем, что проводимые в настоящее время исследования отличаются своим дизайном, включающим такие параметры как количество пациентов, их возраст, продолжительность лечения, а также порог диагностики клинических форм БА. Очевидно, что необходимо проведение дополнительных клинических исследований, в которых следует тщательно сравнить воздействие на когнитивную функцию пациентов с БА антигипертензивных препаратов тормозящих РАС – иАПФ и БРА, а также сравнить нейрпатологические последствия их хронического применения [163].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. РАС, которая играет важнейшую роль в патогенезе гипертензии, рассматривается в настоящее время в качестве новой терапевтической мишени при лечении БА. В мозге есть собственная РАС, которая отвечает за различные физиологические функции мозга, а также участвует в развитии патологий. Нарастание активности РАС мозга при БА может являться дополнительным фактором, способствующим развитию когнитивных нарушений. Судя по данным многочисленных исследований, часть из которых была представлена в обзоре, терапия, направленная на РАС, может быть использована для замедления скорости прогрессирования когнитивного ухудшения при БА. В ряде клинических исследований было продемонстрировано, что применение препаратов, тормозящих РАС, таких как иАПФ и БРА, снижает смертность, улучшает качество жизни,

предохраняет когнитивную функцию. Однако эксперименты, проведенные в системе *in vitro*, показывают, что действие АПФ в мозге направлено на уменьшение количества олигомерной формы Аβ, вовлечённой в патогенез БА, и что использование иАПФ (особенно тех, которые способны проникать сквозь гемато-энцефалический барьер) может способствовать накоплению в мозге Аβ, приводящему к образованию амилоидных бляшек. Назначение пациентам с БА антигипертензивных препаратов из группы БРА рассматривается в настоящее время в качестве альтернативы лечению с использованием иАПФ, хотя нейропатологические последствия хронического приема препаратов группы БРА в достаточной мере не изучены. Проведение исследований такого рода необходимо в связи с тем, что рецепторы ангиотензина мозга вовлечены в процессы, отвечающие за нейропластичность и поддержание когнитивной функции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Katzman R. (1986) *New Engl. J. Med.*, **314**, 964-973.
2. Rockwood K., Bowler J., Erkinjuntti T., Hachinski V., Wallin A. (1999) *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, **13**, S59-S63.
3. Roher A.E., Lowenson, J.D., Clarke S., Wolkow C., Wang R., Cotter R.J., Reardon I.M., Ziircher-Neely H.A., Heinrikson R.L. (1993) *J. Biol. Chem.*, **268**, 3072-3083.
4. Walsh D.M., Selkoe D.J. (2007) *J. Neurochem.*, **101**, 1172-1184Ab.
5. Miners J.S., Baig S., Palmer J., Palmer L.E., Kehoe P.G., Love S. (2008) *Brain Pathol.*, **18**, 240-252.
6. Erdös E.G. (1979) in: *Handbook of Experimental Pharmacology*, **25**, S5, pp. 438-487.
7. Soffer R.L. (1981) in: *Biochemical Regulation of Blood Pressure* (R.L. Soffer, ed.), John Wiley & Sons, New York, pp. 123-164.
8. Елисеева Ю.Е. (1993) *Успехи биол. химии*, **33**, 106-129.
9. Pitt B. (2000) *Clin. Cardiol.*, **23**, Suppl. 4, IV9-14.
10. Bakris G.L. (2001) *Am. J. Hypertens.*, **14** (8 Pt 2), 264S-269S.
11. Halkin A., Keren G. (2002) *Am. J. Med.*, **112**, 126-134.
12. Hu J., Igarashi A., Kamata M., Nakagawa H. (2001) *J. Biol. Chem.*, **276**, 47863-47868.
13. Oba R., Igarashi A., Kamata M., Nagata K., Takano S., Nakagawa H. (2005) *Eur. J. Neurosci.*, **21**, 733-740.
14. Hemming M.L., Selkoe D.J. (2005) *J. Biol. Chem.*, **280**, 37644-37650.
15. Toropygin I.Y., Kugaevskaya E.V., Mirgorodskaya O.A., Elisseeva Y.E., Kozmin Y.P., Popov I.A., Nikolaev E.N., Makarov A.A., Kozin S.A. (2008) *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **22**, 231-239.
16. Papademetriou V. (2005) *Geriatrics*, **60**, 20-24.
17. Kehoe P.G., Wilcock G.K. (2007) *Lancet Neurol.*, **6**, 373-378.
18. Hajjar L., Catoe H., Sixta S., Boland R., Johnson D., Hirth V., Wieland D., Eleazer P. (2005) *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **60**, 67-73.
19. Wolozin B., Lee A., Whitmer R., Kaziz L. (2008) *Alzheimer's Dementia*, **4**, T118.
20. Tiraboschi P., Hansen L.A., Thal L.J., Corey-Bloom J. (2004) *Neurology*, **62**, 1984-1989.
21. Pakaski M., Kalman J. (2008) *Neurochem. Int.*, **53**, 103-111.

22. Nistor M., Don M., Parekh M., Sarsoza F., Goodus M., Lopez G.E., Kawas C., Leverenz J., Doran E., Lott I.T., Hill M., Head E. (2007) *Neurobiol. Aging*, **28**, 1493-1506.
23. Lott I.T., Head E. (2005) *Neurobiol. Aging*, **26**, 383-389.
24. Weisgraber K.H., Mahley R.W. (1996) *FASEB J.*, **10**, 1485-1494.
25. Hardy J. (2006) *Curr. Alzheimer Res.*, **3**, 71-73.
26. Mudher A., Lovestone S. (2002) *Trends Neurosci.*, **25**, 22-26.
27. Iqbal K., Alonso Adel C., Chen S., Chohan M.O., El-Akkad E., Gong C.X., Khatoon S., Li B., Liu F., Rahman A., Tanimukai H., Grundke-Iqbal I. (2005) *Biochim. Biophys. Acta*, **1739**, 198-210.
28. Chun W., Johnson G.V. (2007) *Front. Biosci.*, **12**, 733-756.
29. Haass C., Schlossmacher M.G., Hung A.Y., Vigo-Pelfrey C., Mellon A., Ostaszewski B.L., Lieberburg I., Koo E.H., Schenk D., Teplow D.B., Selkoe D.J. (1992) *Nature*, **359**, 322-325.
30. Seubert P., Vigo-Pelfrey C., Esch F., Lee M., Dovey H., Davis D., Sinha S., Schiossmacher M., Whaley J., Swindlehurst C., McCormack R., Wolfert R., Selkoe D., Lieberburg I., Schenk D. (1992) *Nature*, **359**, 325-327.
31. Shoji M., Golde T.E., Ghiso J., Cheung T.T., Estus S., Shaffer L.M., Cai X.D., McKay D.M., Tintner R., Frangione B. et al. (1992) *Science*, **258**, 126-129.
32. Liu S.T., Howlett G., Barrow C.J. (1999) *Biochemistry*, **38**, 9373-9378.
33. Miura T., Suzuki K., Kohata N., Takeuchi H. (2000) *Biochemistry*, **39**, 7024-7031.
34. Yang D.S., McLaurin J., Qin K., Westaway D., Fraser P.E. (2000) *Eur. J. Biochem.*, **267**, 6692-6698.
35. Crescenzi O., Tomaselli S., Guerrini R., Salvadori S., D'Ursi A.M., Temussi P.A., Picone D. (2002) *Eur. J. Biochem.*, **269**, 5642-5648.
36. Durkin J.T., Murthy S., Husten E.J., Trusko S.P., Savage M.J., Rotella D.P., Greenberg B.D., Siman R. (1999) *J. Biol. Chem.*, **274**, 20499-20504.
37. Dahlgren K.N., Manelli A.M., Stine W.B., Baker L.K., Krafft G.A., LaDu M.J. (2002) *J. Biol. Chem.*, **277**, 32046-32053.
38. Dobson C.M. (2003) *Nature*, **426**, 884-890.
39. Hardy J., Selkoe D.J. (2002) *Science*, **297**, 353-356.
40. Kelly J.W. (1998) *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **8**, 101-106.
41. Roher A.E., Lowenson J.D., Clarke S., Wolkow C., Wang R., Cotter R.J., Reardon I.M., Zurcher-Neely H.A., Heinrichson R.L., Ball M.J., Greenberg B.D. (1993) *J. Biol. Chem.*, **268**, 3072-3083.
42. Harper J.D., Lansbury P.T. (1997) *Annu. Rev. Biochem.*, **66**, 385-407.
43. El-Agnaf O.M., Mahil D.S., Patel B.P., Austen B.M. (2000) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **273**, 1003-1007.
44. Zhang Y., McLaughlin R., Goodyer C., LeBlanc A. (2002) *J. Cell. Biol.*, **156**, 519-529.
45. Mucke L., Masliah E., Yu G.Q., Mallory M., Rockenstein E.M., Tatsuno G., Hu K., Kholodenko D., Johnson-Wood K., McConlogue L. (2000) *J. Neurosci.*, **20**, 4050-4058.
46. Liao M.Q., Tzeng Y.J., Chang L.Y., Huang H.B., Lin T.H., Chyan C.L., Chen Y.C. (2007) *FEBS Lett.*, **581**, 1161-1165.
47. Riek R., Guntert P., Dobeli H., Wipf B., Wuthrich K. (2001) *Eur. J. Biochem.*, **268**, 5930-5936.
48. Lim K., Collver H., Le Y., Nagchowdhuri P., Kenney J. (2007) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **353**, 443-449.

49. Shen L., Ji H.F., Zhang H.Y. (2008) *J. Phys. Chem. B.*, **112**, 3164-3167.
50. Findeis M.A. (2007) *Pharmacol. Ther.*, **116**, 266-286.
51. Citron M., Oltersdorf T., Haass C., McConlogue L., Hung A.Y., Seubert P., Vigo-Pelfrey C., Lieberburg I., Selkoe D.J. (1992) *Nature*, **360**, 672-674.
52. Cai X.D., Golde T.E., Younkin S.G. (1993) *Science*, **259**, 514-516.
53. Suzuki N., Cheung T.T., Cai X.D., Odaka A., Otvos L., Eckman C., Golde T.E., Younkin S.G. (1994) *Science*, **264**, 1336-1340.
54. Bentahir M., Nyabi O., Verhamme J., Tolia A., Horre K., Wiltfang J., Esselmann H., De Strooper B. (2006) *J. Neurochem.*, **96**, 732-742.
55. Kumar-Singh S., Theuns J., Van Broeck B., Pirici D., Vennekens K., Corsmit E., Cruts M., Dermaut B., Wang R., Van Broeckhoven C. (2006) *Hum. Mutat.*, **27**, 686-695.
56. Rovelet-Lecrux A., Hannequin D., Raux G., LeMeur N., Laquerrière A., Vital A., Dumanchin C., Feuillet S., Brice A., Vercelletto M., Dubas F., Frebourg T., Campion D. (2006) *Nat. Genet.*, **38**, 24-26.
57. McGowan E., Pickford F., Kim J., Onstead L., Eriksen J., Yu C., Skipper L., Murphy M.P., Beard J., Das P., Jansen K., Delucia M., Lin W.L., Dolios G., Wang R., Eckman C.B., Dickson D.W., Hutton M., Hardy J., Golde T. (2005) *Neuron*, **47**, 191-199.
58. Kim J., Onstead L., Randle S., Price R., Smithson L., Zwizinski C., Dickson D.W., Golde T., McGowan E. (2007) *J. Neurosci.*, **27**, 627-633.
59. Hasegawa K., Yamaguchi I., Omata S., Gejyo F., Naiki H. (1999) *Biochemistry*, **38**, 15514-15521.
60. Snyder S., Lador U.S., Wade W.S., Wang G.T., Barrett L.W., Matayoshi E.D., Huffaker H.J., Krafft G.A., Holzman T.F. (1994) *Biophysical Journal*, **67**, 1216-1228.
61. Zou K., Kim D., Kakio A., Byun K., Gong J.S., Kim J., Kim M., Sawamura N., Nishimoto S., Matsuzaki K., Lee B., Yanagisawa K., Michikawa M. (2003) *J. Neurochem.*, **8**, 609-619.
62. Yan Y., Wang C. (2007) *J. Mol. Biol.*, **369**, 909-916.
63. Chong Y.H., Shin Y.J., Lee E.O., Kaye R., Glabe, C.G., Tenner A.J. (2006) *J. Biol. Chem.*, **281**, 20315-20325.
64. Masters C.L., Cappai R., Barnham K.J., Villemagne V.L. (2006) *J. Neurochem.*, **97**, 1700-1725.
65. Dahlgren K.N., Manelli A.M., Stine W.B.Jr., Baker L.K., Krafft G.A., LaDu M.J. (2002) *J. Biol. Chem.*, **277**, 32046-32053.
66. Iwata N., Higuchi M., Saido T.C. (2005) *Pharmacol. Ther.*, **108**, 129-148.
67. Soubrier F., Alhenc-Gelas F., Hubert C., Allegrini J., John M., Tregear G., Corvol P. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **85**, 9386-9390.
68. Jaspard E., Wei L., Alhenc-Gelas F. (1993) *J. Biol. Chem.*, **268**, 9496-9503.
69. Binevski P.V., Nikolskaya I.I., Pozdnev V.F., Kost O.A. (2000) *Biochemistry (Moscow)* **65**, 651-658.
70. Natesh R., Schwager S.L., Sturrock E.D., Acharya K.R. (2003) *Nature*, **421**, 551-554.
71. Corradi H.R., Schwager S.L., Nchinda A.T., Sturrock E.D., Acharya K.R. (2006) *J. Mol. Biol.*, **357**, 964-974.
72. Dive V., Cotton J., Yiotakis A., Michaud A., Vassiliou S., Jiracek J., Vazeux G., Chauvet M.T., Cuniasse P., Corvol P. (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 4330-4335.
73. Georgiadis D., Cuniasse P., Cotton J., Yiotakis A., Dive V. (2004) *Biochemistry*, **43**, 8048-8054.

74. *Елизеева Ю.Е., Кузнецкая Е.В.* (2009) Биомед, химия, **55**, 397-414.
75. *van Esch J., Tom B., Dive V., Batenburg W.W., Georgiadis D., Yiotakis A., van Gool J.M.G., de Bruijn R.J.A., de Vries R., Danser A.H.J.* (2005) Hypertension, **45**, 120-125.
76. *Junot C., Gonzales M.F., Ezan E., Cotton J., Vazeux G., Michaud A., Azizi M., Vassiliou S., Yiotakis A., Corvol P., Dive V.* (2001) J. Pharmacol. Exp. Ther., **297**, 606-611.
77. *Rousseau A., Michaud A., Chauvet M.T., Lenfant M., Corvol P.* (1995) J. Biol. Chem., **270**, 3656-3661.
78. *Azizi M., Rousseau A., Ezan E., Guyene T.T., Michelet S., Grognet J.M., Lenfant M., Corvol P., Menard J.* (1996) J. Clin. Invest., **97**, 839-844.
79. *Deddish P.A., Marcic B., Jackman H.L., Wang H.Z., Skidgel R.A., Erdös E.G.* (1998) Hypertension, **31**, 912-917.
80. *Eckman E.A., Adams S.K., Troendle F.J., Stodola B.A., Kahn M.A., Fauq A.H., Xiao H.D., Bernstein K.E., Eckman C.B.* (2006) J. Biol. Chem., **281**, 30471-30478.
81. *Zou K., Yamaguchi H., Akatsu H., Sakamoto T., Ko M., Mizoguchi K., Gong J.S., Yu W., Yamamoto T., Kosaka K., Yanagisawa K., Michikawa M.* (2007) J. Neurosci., **27**, 8628-8635.
82. *Zou K., Maeda T., Watanabe A., Liu J., Liu S., Oba R., Satoh Y., Komano H., Michikawa M.* (2009) J. Biol. Chem., **284**, 31914-31920.
83. *Wang J., Ho L., Chen L., Zhao Z., Zhao W., Qian X., Humala N., Seror I., Bartholomew S., Rosendorff C., Pasinetti G.M.* (2007) J. Clin. Invest., **117**, 3393-3402.
84. *Takeda S., Sato N., Rakugi H., Morishita R.* (2008) Alzheimer's Dementia, **4**, Suppl, T479.
85. *Fyhrquist F., Saijonmaa O.* (2008) J. Intern. Med., **264**, 224-236.
86. *Wright J.W., Reichert J.R., Davis C.J., Harding J.W.* (2002) Neurosci. Biobehav. Rev., **26**, 529-552.
87. *Bohlen O., Albrecht H.D.* (2006) Cell Tissue Res., **326**, 599-616.
88. *Chai S.Y., Yeatman H.R., Parker M.W., Ascher D.B., Thompson P.E., Mulvey H.T., Albiston A.L.* (2008) BMC Neurosci., **9**, (Suppl 2), S14.
89. *Miners J.S., Ashby E., Harrison R., Speedy E., Baig S., Prince J.A., Love S., Kehoe P.G.* (2009) Am. J. Translational. Res., **1**, 63-177.
90. *Savaskan E.* (2005) Curr. Alzheimer Res., **2**, 29-35.
91. *Kehoe P.G.* (2003) J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst., **4**, 80-93.
92. *Zubenko G.S., Volicer L., Direnfeld L.K., Freeman M., Langlais P.J., Nixon R.A.* (1985) Brain. Res., **328**, 215-221.
93. *Savaskan E., Hock C., Olivieri G., Bruttel S., Rosenberg C., Hulette C., Müller-Spahn F.* (2001) Neurobiol. Aging, **22**, 541-546.
94. *Arregui A., Perry E., Rossor M., Tomlinson B.E.* (1982) J. Neurochem., **38**, 1490-1492.
95. *Barnes N.M., Cheng C.H., Costall B., Naylor R.J., Williams T., Wischik C.M.* (1991) Eur. J. Pharmacol., **200**, 289-292.
96. *Ge J., Barnes N.M.* (1996) Eur. J. Pharmacol., **297**, 299-306.
97. *Konings C.H., Kuiper M.A., Scheltens P., Grijpma A.M., van Pelt W., Wolters E.C.* (1993) Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., **31**, 495-497.
98. *Nielsen H.M., Londos E., Minthon L., Janciauskiene S.M.* (2007) Neurobiol. Dis., **26**, 27-35.
99. *Zubenko G.S., Marquis J.K., Volicer L., Direnfeld L.K., Langlais P.J., Nixon R.A.* (1986) Biol. Psychiatry, **21**, 1365-1381.

100. Vardy E.R., Rice P.J., Bowie P.C., Holmes J.D., Catto A.J., Hooper N.M. (2009) *J. Alzheimers Dis.*, **16**, 609-618.
101. Akatsu H., Ogawa N., Kanesaka T., Hori A., Yamamoto T., Matsukawa N., Michikawa M. (2011) *J. Neurol. Sci.*, **300**, 67-73.
102. Barnes J.M., Barnes N.M., Costall B., Horowitz Z.P., Naylor R.J. (1989) *Brain Res.*, **491**, 136-143.
103. Barnes J.M., Barnes N.M., Costall B., Horowitz Z.P., Ironside J.W., Naylor R.J., Williams T.J. (1990) *Brain Res.*, **507**, 341-343.
104. Gard P.R. (2004) *Expert Opin. Ther. Targets*, **8**, 7-14.
105. Bertram L., McQueen M.B., Mullin K., Blacker D., Tanzi R.E. (2007) *Nat. Genet.*, **39**, 17-23.
106. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F., Cambien F., Corvol P., Soubrier F. (1990) *J. Clin. Invest.*, **86**, 1343-1346.
107. Tiret L., Kee F., Poirier O., Nicaud V., Lecerf L., Evans A., Cambou J.P., Arveiler D., Luc G., Amouyel P., Poirier O., Lecerf L., Cambien F. (1993) *Lancet*, **341**, 991-992.
108. Markus H.S., Barley J., Lunt R., Bland J.M., Jeffery S., Carter N.D., Brown M.M. (1995) *Stroke*, **26**, 1329-1333.
109. Sharma P. (1998) *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, **64**, 227-230.
110. Faure-Delanef L., Baudin B., Bénétteau-Burnat B., Beaudoin J.C., Giboudeau J., Cohen D. (1998) *Clin. Chem.*, **44**, 2083-2087.
111. Kehoe P.G., Russ C., McIlroy S., Williams H., Holmans P., Holmes C., Liolitsa D., Vahidassr D., Powell J., McGleenon B., Liddell M., Plomin R., Dynan K., Willimas N., Neal J., Cairns N.J., Wilcock G., Passmore P., Lovestone S., Williams J., Owen M.J. (1999) *Nat. Gen.*, **21**, 71-72.
112. Chih-Ya C., Chen-Jee H., Hsiu-Chih L., Tsung-Yun L., Shih-Jen T. (2002) *Eur. Neurol.*, **47**, 26-29.
113. Alvarez R., Alvarez V., Lahoz C.H., Martinez C., Pena J., Sanchez J.M., Guisasola L.M., Salas-Puig J., Moris G., Vidal J.A., Ribacoba R., Menes B.B., Uria D., Coto E. (1999) *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **67**, 733-736.
114. Matilla K.M., Rinne J.O., Roytta M., Laippala P., Pietila T., Kalimo H., Koivula T., Frey H., Lehtmaki T. (2000) *J. Med. Genet.*, **37**, 766-770.
115. Monastero R., Calderalle R., Mannino M., Cefalu A.B., Lopez G., Noto D., Camarda C., Camarda L.K., Notarbartolo A., Averna M.R., Camarda R. (2002) *Neurosci. Lett.*, **335**, 147-149.
116. Lendon C.L., Thaker U., Harris J.M., McDonagh A.M., Lambert J.C., Chartier-Harlin M.-C., Iwatsubo T., Pickering-Brown S.M., Mann D.M. (2002) *Neurosci. Lett.*, **328**, 314-318.
117. Buss C., Muller-Thompssen T., Hock C., Alberici A., Binetti G., Nitsch R.M., Gal A., Finckh U. (2002) *Am. J. Med. Genet.*, **114**, 440-445.
118. Wakutani Y., Kowa H., Kusumi M., Yamagata K., Wada-Isoe K., Adachi Y., Takeshima T., Urakami K., Nakashima K. (2002) *Ann. NY Acad. Sci.*, **977**, 232-238.
119. Kauwe J., Wang J., Mayo K., Morris J., Fagan A., Holtzman D., Goate A. (2009) *Neurogenetics*, **10**, 13-17.
120. Schjeide B.M., McQueen M.B., Mullin K., Divito J., Hogan M.F., Parkinson M., Hooli B., Lange C., Blacker D., Tanzi R.E., Bertram L. (2009) *Neurogenetics*, **10**, 19-25.
121. Edwards T.L., Pericak-Vance M., Gilbert J.R., Haines J.L., Martin E.R., Ritchie M.D. (2009) *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.*, **150B**, 721-735.

122. Li H., Wetten S., Li L., St Jean P.L., Upmanyu R., Surh L., Hosford D., Barnes M.R., Briley J.D., Borrie M., Coletta N., Delisle R., Dhalla D., Ehm M.G., Feldman H.H., Fornazzari L., Gauthier S., Goodgame N., Guzman D., Hammond S., Hollingworth P., Hsiung G.Y., Johnson J., Kelly D.D., Keren R., Kertesz A., King K.S., Lovestone S., Loy-English I., Matthews P.M., Owen M.J., Plumpton M., Pryse-Phillips W., Prinjha R.K., Richardson J.C., Saunders A., Slater A.J., St George-Hyslop P.H., Stinnett S.W., Swartz J.E., Taylor R.L., Wherrett J., Williams J., Yarnall D.P., Gibson R.A., Irizarry M.C., Middleton L.T., Roses A.D. (2008) *Arch. Neurol.*, **65**, 45-53.
123. Bertram L., McQueen M.B., Mullin K., Blacker D., Tanzi R.E. (2007) *Nat. Genet.*, **39**, 17-23.
124. Lehmann D.J., Cortina-Borja M., Warden D.R., Smith A.D., Sleegers K., Prince J.A., van Duijn C.M., Kehoe P.G. (2005) *Am. J. Epidemiol.*, **162**, 305-317.
125. Meng Y., Baldwin C.T., Bowirrat A., Waraska K., Inzelberg R., Friedland R.P., Farrer L.A. (2006) *Am. J. Hum. Genet.*, **78**, 871-877.
126. Skoog I., Gustafson D. (2006) *Neurol. Res.*, **28**, 605-611.
127. Gold G., Giannakopoulos P., Bouras C. (1998) *Eur. Neurol.*, **40**, 121-129.
128. de la Torre J.C. (2002) *Stroke*, **33**, 1152-1162.
129. Blauw G.J., Bollen E.L., van Buchem M.A., Westendorp R.G. (2001) *Eur. Heart. J.*, **3**, Suppl. N, N16-19.
130. Jellinger K.A. (2002) *J. Neural. Transm.*, **109**, 813-836.
131. Burke W., Coronado P., Schmitt C., Gillespie K., Chung H. (1994) *J. Autonomic Nervous System*, **48**, 65-71.
132. Reis D. (1998) *Arch. Neurol.*, **45**, 180-183.
133. Skoog I., Gustafson D. (2003) *Neurol. Res.*, **25**, 675-680.
134. de la Torre J.C. (2004) *Lancet Neurol.*, **3**, 184-190.
135. de la Torre J.C. (2004) *Neurological Research*, **26**, 517-524.
136. Skoog I., Lernfelt B., Landahl S., Palmertz B., Andreasson L.A., Nilsson L. (1996) *Lancet*, **347**, 1141-1145.
137. Kivipelto M., Helkala E.L., Laakso M., Hanninen T., Hallikainen M., Alhainen K. (2001) *Brit. Med. J.*, **322**, 1447-1451.
138. Kivipelto M., Helkala E.L., Laakso M.P. (2002) *Ann. Intern. Med.*, **137**, 149-155.
139. Ruitenberg A., Skoog I., Ott A. (2001) *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, **12**, 33-39.
140. Morris M.C., Scherr P.A., Hebert L.E., Glynn R.J., Bennett D.A., Evans D.A. (2001) *Arch. Neurol.*, **58**, 1640-1646.
141. Verghese J., Lipton R.B., Hall C.B., Kuslansky G., Katz M. (2003) *Neurology*, **61**, 1667-1672.
142. Johnston C.I., Fabris B., Yamada H., Mendelsohn F.A., Cubela R., Sivell D., Jackson B. (1989) *J. Hypertens. Suppl.*, **7**(5), S11-16.
143. Reardon K.A., Mendelsohn F.A., Chai S.Y., Horne M.K. (2000) *Aust. N.-Z. J. Med.*, **30**, 48-53.
144. Geppetti P., Spillantini M.G., Frilli S., Pietrini U., Fanciullacci M., Sicuteri F. (1987) *J. Hypertens.*, **5**, 151-154.
145. Ranadive S.A., Chen A.X., Serajuddin A.T. (1992) *Pharm. Res.*, **9**, 1480-1486.
146. Jouquey S., Mathieu M.N., Hamon G., Chevillard C. (1995) *Neuropharmacology*, **34**, 1689-1692.
147. Tan J., Wang J.M., Leenen F.H. (2005) *Am. J. Hypertens.*, **18** (2 Pt 1), 158-164.
148. Wright J.W., Harding J.W. (2010) *Exp. Neurol.*, **223**, 326-333.
149. Oprisiu-Fournier R., Faure S., Mazouz H., Boutitie F., Serot J.M., Achard J.M., Godefroy O., Hanon O., Temmar M., Albu A., Strandgaard S., Wang J., Black S.E., Fournier A. (2009) *Expert Rev. Neurother.*, **9**, 1289-1305.

150. *Forette F., Seux M.L., Staessen J.A., Birkenhäger W.H., Bulpitt C.J., Girerd X., Jääskivi M., Vanhanen H., Kivinen P., Yodfat Y., Vänkä O., Antikainen R., Laks T., Webster J.R., Hakamäki T., Lehtomäki E., Lilov E., Grigorov M., Janculova K., Halonen K., Kohonen-Jalonen P., Kermowa R., Nachev C., Tuomilehto J.* (1998) *Lancet*, **352**, 1347-1351.
151. *Tzourio C., Anderson C., Chapman N., Woodward M., Neal B., MacMahon S., Chalmers J., PROGRESS Collaborative Group* (2003) *Arch. Intern. Med.*, **163**, 1069-1075.
152. *Hanon O., Forette F.* (2004) *J. Neurol. Sci.*, **226**, 71-74.
153. *Peters R., Beckett N., Forette F., Tuomilehto J., Clarke R., Ritchie C., Waldman A., Walton I., Poulter R., Ma S., Comsa M., Burch L., Fletcher A., Bulpitt C.* (2008) *Lancet Neurol.*, **7**, 683-689.
154. *Louis W.J., Mander A.G., Dawson M., O'Callaghan C., Conway E.L.* (1999) *J. Hypertens.*, **17**, 1813-1819.
155. *Ohnui T., Matsui T., Yamaya M., Arai H., Ebihara S., Maruyama M., Sasaki H.* (2004) *J. Am. Geriatr. Soc.*, **52**, 649-650.
156. *Ohnui T., Tomita N., Sato-Nakagawa T., Matsui T., Maruyama M., Niwa K., Arai H., Sasaki H.* (2004) *Neurology*, **63**, 1324-1325.
157. *Weiner M.F., Bonte F.J., Tintner R., Ford N., Svetlik D., Riall T.* (1992) *Drug Dev. Res.*, **26**, 467-471.
158. *Sudilovsky A., Cutler N.R., Sramek J.J., Wardle T., Veroff A.E., Mickelson W., Markowitz J., Repetti S.* (1993) *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, **7**, 105-111.
159. *Khachaturian A.S., Zandi P.P., Lyketsos C.G., Hayden K.M., Skoog I., Norton M.C., Tschanz J.T., Mayer L.S., Welsh-Bohmer K.A., Breitner J.C.* (2006) *Arch. Neurol.*, **63**, 686-692.
160. *Rosenberg P.B., Mielke M.M., Tschanz J., Cook L., Corcoran C., Hayden K.M., Norton M., Rabins P.V., Green R.C., Welsh-Bohmer K.A., Breitner J.C., Munger R., Lyketsos C.G.* (2008) *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, **16**, 883-892.
161. *Fogari R., Mugellini A., Zoppi A., Derosa G., Pasotti C., Fogari E., Preti P.* (2003) *J. Hum. Hypertens.*, **17**, 781-785.
162. *Tedesco M.A., Ratti G., Di Salvo G., Natale F.* (2002) *Drugs Aging*, **19**, 723-732.
163. *Kehoe P.G.* (2009) *Alzheimer's Research & Therapy*, **1**, 3-10.

Поступила: 29. 02. 2011.

ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME AND ALZHEIMER'S DISEASE

E. V. Kugaevskaya

Institute of Biomedical Chemistry, Russian Academy of Medical Sciences (RAMS),
ul. Pogodinskaya, 10, Moscow, 119992 Russia, tel.: (499) 246 50 72;
e-mail: Elena.Kugaevskaya@ibmc.msk.ru

Alzheimer's disease (AD) is an incurable degenerative disease of the central nervous system, leading to dementia. The basis of AD is neurodegenerative process that leads to death of neurons in the cerebral cortex. This neurodegenerative process is associated with the formation of neurofibrillary tangles in the brain and the deposition of senile plaques, the main component of which is a beta-amyloid peptide ($A\beta$). Risk factors for AD are age, as well as hypertension, atherosclerosis, diabetes and hypercholesterolemia in the pathogenesis of which involved angiotensin converting enzyme (ACE) – key enzyme of the renin-angiotensin (RAS) and kallikrein-kinin (KKS) systems. Recently it was discovered that ACE, along with other metallopeptidases, participates in the metabolism of $A\beta$, cleaving the bonds at the N-terminal and C-terminal region of the molecule $A\beta$. The role of the ACE in the degradation processes of $A\beta$ takes an interest. It is associated with the fact that the using of ACE inhibitors is the main therapeutic approach used in the treatment of various forms of hypertension and other cardiovascular diseases. However, until now not been resolved, can be used antihypertensive drugs that inhibit RAS for the treatment or prevention of AD. Currently, there are numerous studies on finding the relationship between RAS and AD.

Key words: Alzheimer's disease, beta-amyloid peptide, angiotensin converting enzyme, angiotensin converting enzyme inhibitors.