

соответственно в 98 (67,3%) и 38 (36,5%) случаях. При этом среди представителей условно-патогенных микроорганизмов лидирующее место занимали грибы *Candida albicans*, идентифицированные у 56,4% амбулаторных больных.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что у амбулаторных больных из представителей условно-патогенной флоры в основном присутствует *C. albicans* (56,4% случаев).

2. У амбулаторных больных частота обнаружения *St. aureus* составляла 30,8%, *P. vulgaris* — 13,5%, *Ps. aeruginosa* — 2,6%, *Klebsiella* — 0,6%.

3. Из патогенных микроорганизмов выявление *S. typhimurium* зарегистрировано в 3,2% случаев

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

- ВОЗ. Диарея (информационный бюллетень). 2017 (апрель). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/ru/> (дата обращения: 19.12.2017). [WHO. Diarrhoea (information bulletin). 2017 (April). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/ru/> (access date: 19.12.2017). (In Russ.)]
- Диго Р.Н., Шаркова В.А., Алленов В.А. и др. Проблемы острых кишечных инфекций неустановленной этиологии в Приморском крае, пути их решения. *Ж. инфекцион. патол.* 2009; 16 (3): 102–103. [Digo R.N., Sharkova V.A., Allenov V.A. et al. Issues of acute intestinal infections of unknown origin in Primorskiy Krai, ways of their solution. *Zhurnal infektsionnoy patologii.* 2009; 16 (3): 102–103. (In Russ.)]
- Усова Н.И. Формирование кишечного микробиоценоза, состояние проблемы. *Вопр. соврем.*

недиатрии. 2011; 10 (4): 62–69. [Usova N.I. Formation of intestinal microbiocenosis, state of the issue. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2011; 10 (4): 62–69. (In Russ.)]

4. Вовк Е.И., Машарова А.А., Верткин А.Л. Острые кишечные инфекции в практике врача скорой медицинской помощи. *Леч. врач.* 2002; (1–2): 58–62. [Vovk E.I., Masharova A.A., Vertkin A.L. Acute intestinal infections in the practice of an ambulance doctor. *Lechashchiy vrach.* 2002; (1–2): 58–62. (In Russ.)]

5. Григорович М.С. Функциональное состояние желудочно-кишечного тракта и особенности исходов при острых кишечных инфекциях. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2012; (3): 56–59. [Grigovich M.S. The functional status of gastrointestinal tract and features of the outcomes in acute intestinal infections. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni.* 2012; (3): 56–59. (In Russ.)]

6. Николаева И.В. Формирование кишечной микрофлоры ребёнка, факторы, влияющие на этот процесс. *Детские инфекции.* 2011; (3): 39–42. [Nikolaeva I.V. Formation of intestinal microflora of the child and factors influencing this process. *Detskie infektsii.* 2011; (3): 39–42. (In Russ.)]

7. Савилов Е.Д., Мамонтова Л.М., Астафьев В.А., Жданова С.Н. Применение статистических методов в эпидемиологическом анализе. М.: МЕДпресс-информ. 2004; 112 с. [Savilov E.D., Mamontova L.M., Astaf'ev V.A., Zhdanova S.N. *Primenenie statisticheskikh metodov v epidemiologicheskoy analize.* (Use of statistical methods in epidemiological analysis.) Moscow: MEDpress-inform. 2004; 112 p. (In Russ.)]

8. Хусайнова Э.Т. Некоторые аспекты состояния здоровья детей раннего возраста г. Уфы. *Мед. вестн. Башкортостана.* 2010; (3): 6–12. [Khusainova E.T. The objective of the research is to study the health status of the infants of the city of Ufa who experienced neonatal resuscitation. *Meditinskiy vestnik Bashkortostana.* 2010; (3): 6–12. (In Russ.)]

9. *Медицинская микробиология.* Под ред. В.И. Покровского, О.К. Поздеева. М.: ГЭОТАР-Медицина. 1999; 1200 с. [Meditinskaya mikrobiologiya. (Medical microbiology.) Ed. by V.I. Pokrovskiy, O.K. Pozdeev. Moscow: GEOTAR-Meditsina. 1999; 1200 p. (In Russ.)]

УДК 616.831-005.1: 575.116.4

© 2018 Левашова О.А. и соавторы

Исследование взаимосвязи аллельного полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы, синтазы оксида азота и фолатного цикла с тяжестью ишемического инсульта

Ольга Анатольевна Левашова*, Надежда Ивановна Баранова,
Искандэр Гусманович Золкорняев

Пензенский институт усовершенствования врачей, г. Пенза, Россия

Реферат

DOI: 10.17816/KMJ2018-404

Цель. Изучить частоту полиморфных вариантов ряда генов, кодирующих протенны различных звеньев ренин-ангиотензиновой системы [*AGT Thr174Met (rs4762)*, *AGT Met235Thr (rs699)*, *AGTR1 A1166C (rs5186)*], эндотелиальных факторов [*NOS3 C786T (rs2070744)*], ферментов фолатного цикла [*MTHFR C677T (rs1801133)*],

Адрес для переписки: olga.lewashova@yandex.ru

Поступила 11.12.2017; принята в печать 01.03.2018.

у пациентов с ишемическим инсультом различной степени тяжести.

Методы. Обследованы 98 пациентов с ишемическим инсультом, верифицированным по результатам магнитно-резонансной и компьютерной томографии головного мозга. Тяжесть инсульта оценивали по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS). Типирование аллельных вариантов генов проводили методом полимеразной цепной реакции с детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени.

Результаты. Анализ частоты полиморфных генов ренин-ангиотензиновой системы не выявил статистически значимых различий в изучаемых группах пациентов. Полиморфизм гена *NOS3 C786T* в нашем исследовании также не ассоциировался с тяжестью ишемического инсульта. Среди изученных полиморфных вариантов только полиморфизм *C677T* гена *MTHFR* оказался достоверно связан с тяжёлым течением острой ишемии мозга.

Вывод. Полиморфизм *C677T* гена *MTHFR* достоверно связан с тяжёлым течением острой ишемии мозга; носительство аллеля *677T* гена *MTHFR* у изучаемой категории больных может обуславливать повышенный уровень гомоцистеина и оказывать неблагоприятное влияние на течение острой ишемии мозга.

Ключевые слова: полиморфизм генов, ишемический инсульт, тяжесть заболевания.

Investigation of the correlation of allele polymorphism of renin-angiotensin system genes, nitric oxide synthase and folate cycle with the severity of ischemic stroke

O.A. Levashova, N.I. Baranova, I.G. Zolkornyaev

Penza Institute for Further Training of Physicians, Penza, Russia

Aim. To study the frequency of polymorphic gene variants encoding proteins of renin-angiotensin system [*AGT Thr174Met (rs 4762)*, *AGT Met235Thr (rs699)*, *AGTR1 A1166C (rs5186)*], endothelial factors [*NOS3 C786T (rs2070744)*], and folate cycle enzymes [*MTHFR C677T (rs1801133)*] in patients with various ischemic stroke severity.

Methods. 98 patients with ischemic stroke verified by magnetic resonance imaging and computed tomography scan of the brain, were examined. The severity of stroke was assessed by National Institutes of Health Stroke Scale. The allelic variants of genes were typified by polymerase chain reaction with the detection of amplification products in the «real time» mode.

Results. The analysis of genetic polymorphism frequency of renin-angiotensin system did not reveal statistically significant differences in the study groups. The polymorphism of *NOS3 C786T* gene in the study was also not associated with the severity of ischemic stroke. Among the studied polymorphic variants, only the *C677T* polymorphism of *MTHFR* gene was revealed to be reliably associated with severe course of acute cerebral ischemia.

Conclusion. *C677T* polymorphism of *MTHFR* gene is reliably associated with severe course of acute cerebral ischemia; carriage of *677T* allele of *MTHFR* gene in the studied category of patients can cause an increased level of homocysteine and have an adverse effect on the course of acute cerebral ischemia.

Keywords: gene polymorphism, ischemic stroke, severity of disease.

Ишемический инсульт — важнейшая медико-социальная проблема, обусловленная высокой долей в структуре общей заболеваемости, инвалидизации и смертности [1]. Частота инсультов в России — одна из самых высоких в мире, она составляет 350–400 случаев на 100 тыс. населения [2]. Вследствие этого изучение механизмов развития инсульта и разработка методов защиты мозга, программ восстановления и функционального выздоровления после инсульта представляют собой важные научные направления современной клинической и экспериментальной неврологии [3].

В последние годы были проведены исследования, посвящённые поиску молекулярно-генетических маркёров острого нарушения мозгового кровообращения [4, 5]. Определение таких маркёров, отвечающих за наследственную предрасположенность к цереброваскулярным заболеваниям, обуславливающих тяжесть острой ишемии мозга, является одной из приоритетных задач современной науки [6, 7]. Среди множества генов-кандидатов, способных оказать

влияние на развитие ишемического инсульта, можно выделить несколько групп: гены ренин-ангиотензиновой системы [8], гены продукции оксида азота [9], гомоцистеинового метаболизма [10].

По результатам проведённых исследований обнаружено значительное количество полиморфных вариантов генов, способствующих развитию церебральной сосудистой патологии, что позволяет говорить об их роли в инициации возникающих расстройств. Кроме того, представляют интерес не только механизмы, способствующие развитию заболевания, но и маркёры, определяющие более тяжёлое течение заболевания и неблагоприятный его прогноз. Тяжесть течения острой недостаточности мозгового кровообращения ишемического генеза может быть обусловлена как совместным вкладом независимо действующих, так и влиянием взаимодействующих полиморфных вариантов различных генов. Изучение генетических факторов, способных оказать влияние на течение острой ишемии мозга, — актуальная задача.

Таблица 1. Распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов гена *MTHFR C677T (rs1801133)* у больных ишемическим инсультом различной степени тяжести

Ген	Генотипы, аллели	Первая группа (n=63)		Вторая группа (n=35)	
		Абс.	%	Абс.	%
<i>MTHFR C677T</i>	<i>C/C</i>	25	40	17	49
	<i>C/T</i>	38	60	17	49
	<i>T/T</i>	—	—	1	2
	<i>C</i>	88	70	54	51
	<i>T</i>	38	30	16	49*

Примечание: * статистическая значимость различий по частоте аллелей *MTHFR C677T* между пациентами первой и второй групп ($\chi^2=7,55$; $p=0,006$).

Целью настоящего исследования был анализ частоты полиморфных вариантов ряда генов, кодирующих протеины различных звеньев ренин-ангиотензиновой системы [*AGT Thr174Met (rs4762)*, *AGT Met235Thr (rs699)*, *AGTR1 A1166C (rs5186)*], эндотелиальных факторов [*NOS3 C786T (rs2070744)*], ферментов фолатного цикла [*MTHFR C677T (rs1801133)*] у пациентов с ишемическим инсультом различной степени тяжести.

Обследованы 98 пациентов с ишемическим инсультом, верифицированным по результатам магнитно-резонансной и компьютерной томографии головного мозга. Возраст обследованных больных составил $65\pm 7,8$ года. Тяжесть инсульта оценивали по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS — от англ. National Institutes of Health Stroke Scale). Критериями исключения были наличие исходной декомпенсации соматического заболевания, хронических дегенеративных заболеваний нервной системы, перенесённые черепно-мозговые травмы, онкологический анамнез, острая или хроническая интоксикация.

Геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из лейкоцитов периферической крови реагентами «ДНК-экспресс кровь» (ООО НПФ «Литех», Россия) и «ДНК проба-ГС-Генетика» (ООО «НПО ДНК-технология», Россия) согласно инструкции производителя тест-системы. Типирование аллельных вариантов генов проводили методом полимеразной цепной реакции с детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени реактивами НПО «Литех» (Россия) и ООО «НПО ДНК-технология» (Россия) на амплификаторе «DT-lite» (ООО «НПО ДНК-технология», Россия).

Пациенты в зависимости от тяжести мозгового инсульта были разделены на две группы. Первую группу составили 63 пациента с инсультом лёгкой и средней

степени тяжести, от 4 до 14 баллов по шкале NIHSS. Во вторую группу вошли 35 пациентов с тяжестью инсульта от 15 до 22 баллов.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета программ Statistica 6.0. Для сравнения распределений частот генотипов и аллелей использован критерий χ^2 (Пирсона). За критическую величину значимости (p) было принято значение 0,05.

Анализ распределения генотипов и аллелей генов *AGT Thr174Met (rs4762)*, *AGT Met235Thr (rs699)*, *AGTR1 A1166C (rs5186)*, *NOS3 C786T (rs2070744)* у больных ишемическим инсультом различной степени тяжести не выявил статистически значимых различий.

Частота полиморфных вариантов гена *MTHFR C677T (rs1801133)* представлена в табл. 1.

Известно, что в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе при цереброваскулярной патологии, значительную роль играют гены-кандидаты, детерминирующие различные составляющие ренин-ангиотензиновой системы [4–7]. Последовательная активация различных звеньев этой системы начинается с ренина, который преобразует ангиотензиноген в неактивный предшественник ангиотензина II — ангиотензин I. Путём ограниченного протеолиза под действием протеолитических ферментов (ангиотензин-превращающего фермента, химазы) ангиотензин I превращается в ангиотензин II — основной эффекторный пептид ренин-ангиотензиновой системы.

Замена *Thr* на *Met* в кодоне 174 и *Met* на *Thr* в кодоне 235 гена *AGT* приводит к значительному повышению уровня ангиотензина II.

Ранее была показана ассоциация полиморфизма *RS699* генотипа *CC* и аллеля *C* с риском формирования гипертонической

болезни и развития инсульта [8]. В нашем исследовании анализ частоты полиморфных вариантов гена *AGT* у больных ишемическим инсультом различной степени тяжести не выявил статистически значимых различий в изучаемых группах пациентов. Вероятно, генотип *CC* и аллель *C* гена *AGT* могут увеличивать риск развития ишемического инсульта, но не влияют на тяжесть течения заболевания.

Реализация физиологических эффектов ангиотензина II происходит через рецепторы I и II типов. Наибольший интерес представляют рецепторы AT1, поскольку их активация приводит к выраженному вазоконстриктивному, провоспалительному эффекту, что, вероятно, может оказывать влияние как на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, так и на тяжесть их течения. Показано, что наличие аллеля *1166C* гена *AGTR1* увеличивает риск развития ишемической болезни сердца, ишемического инсульта, сердечной недостаточности и терминальной стадии почечной недостаточности, но не у пациентов с артериальной гипертензией [9]. Однако по результатам других исследователей данный полиморфизм не ассоциировался с риском развития инсульта [10]. Полученные нами результаты генотипирования не выявили ассоциации гена *AGTR1 1166* и с тяжестью острой ишемии мозга.

Продукты гена эндотелиальной NO-синтазы (*eNOS*) опосредуют противовоспалительные, антипролиферативные эффекты, а также вазодилатацию. Выраженность физиологических эффектов фермента обусловлена заменой тимина на цитозин в положении 786, приводящей к снижению его экспрессии [11]. В отношении ассоциации полиморфизма гена *eNOS* с риском развития острой ишемии головного мозга получены противоречивые результаты. Так, в ряде исследований было показано отсутствие ассоциации этого полиморфизма с риском возникновения ишемического инсульта [12, 13]. Другими авторами выявлена взаимосвязь аллеля *T* гена *eNOS* с вероятностью развития лакунарного инсульта [5]. В нашем исследовании полиморфизм гена *NOS C786T* не ассоциировался с тяжестью ишемического инсульта.

При изучении характера распределения генотипов и аллелей фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) зарегистрировано более частое носительство аллеля *677T* во второй группе больных

с тяжёлым вариантом течения ишемического инсульта. Известно, что наиболее распространённая генетически обусловленная причина гипергомоцистеинемии — замена цитозина на тимин в позиции 677 гена *MTHFR*. Гипергомоцистеинемия оказывает многокомпонентное патогенетическое действие: инициирует воспаление, усиливает свободнорадикальные процессы и эндотелиальную дисфункцию. Снижение концентрации гомоцистеина способствует профилактике развития острой недостаточности мозгового кровообращения [14]. Носительство аллеля *677T* гена *MTHFR* у изучаемой категории больных может обуславливать повышенный уровень гомоцистеина и оказывать неблагоприятное влияние на течение ишемического инсульта.

ВЫВОД

Среди изученных полиморфных вариантов только полиморфизм *C677T* гена *MTHFR* достоверно связан с тяжёлым течением острой ишемии мозга. Использование в клинической практике рациональной системы профилактики, лечения и прогноза тяжести острой недостаточности мозгового кровообращения с учётом генетической предрасположенности позволит прогнозировать тяжесть заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р. Ишемический инсульт. Современное состояние проблемы. *Доктор.ру*. 2013; (5): 2–7. [Gusev E.I., Martynov M.Yu., Kamchatnov P.R. Ischemic stroke. Current state of the problem. *Doktor.ru*. 2013; (5): 2–7. (In Russ).]
2. Воробьев П.А. *Инсульт. Нормативные документы*. М.: Ньюдиамед. 2010; 480 с. [Vorob'ev P.A. *Insult. Normativnye dokumenty*. (Stroke. Regulatory documents.) Moscow: N'yudiamed. 2010; 480 p. (In Russ.)]
3. Суслина З.А. Неврология на рубеже веков: достижения и перспективы. *Вестн. РАМН*. 2012; (8): 57–65. [Suslina Z.A. Neurology at the border of centuries: achievements and prospects. *Vestnik RAMN*. 2012; (8): 57–65. (In Russ.)] DOI: 10.15690/vramn.v67i8.351.
4. Титов Б.В., Матвеева Н.А., Мартынов М.Ю., Фаворова О.О. Ишемический инсульт как комплексное полигенное заболевание. *Молекулярн. биол.* 2015; 49 (2): 224–248. [Titov B.V., Matveeva N.A., Martynov M.Yu., Favorova O.O. Ischemic stroke as a complex polygenic disease. *Molekulyarnaya biologiya*. 2015; 49 (2): 224–248. (In Russ.)] DOI: 10.7868/S0026898415020135.
5. Страмбовская Н.Н. Ассоциация полиморфных генетических маркеров с различными вариантами

- ишемического инсульта. *J. Siberian Med. Sci.* 2015; (1): 1–12. [Strambovskaia N.N. Association of polymorphic genetic markers with various options of ischemic stroke. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2015; (1): 1–12. (In Russ.)]
6. Гайфуллина Ф.Г., Катмина М.Н., Ризванова Ф.Ф. и др. Роль генетического полиморфизма в патогенезе цереброваскулярных заболеваний. *Казанский мед. ж.* 2012; 93 (4): 663–667. [Gayfullina F.G., Katmina M.N., Rizvanova F.F. et al. Role of genetic polymorphism in the pathogenesis of cerebrovascular disease. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2012; 93 (4): 663–667. (In Russ.)]
7. Корчагин В.И., Миронов К.О., Дрибноходова О.П. и др. Роль генетических факторов в формировании индивидуальной предрасположенности к ишемическому инсульту. *Ann. klin. i eksperim. nevrologii.* 2016; 10 (1): 65–75. [Korchagin V.I. Mironov K.O., Dribnokhodova O.P. et al. A role of genetic factors in the development of individual predisposition to ischemic stroke. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii.* 2016; 10 (1): 65–75. (In Russ.)]
8. Платунова И.М., Никулина С.Ю., Черкашина И.И. и др. Ассоциация полиморфизма RS699 гена ангиотензиногена (AGT) с геморрагическим и ишемическим инсультами. *Сибирское мед. обозрение.* 2013; (3): 26–30. [Platunova I.M., Nikulina S.Yu., Cherkashina I.I. et al. Association of polymorphism RS699 angiotensinogen gene (AGT) with hemorrhagic and ischemic strokes. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2013; (3): 26–30. (In Russ.)]
9. Katsuya T., Morishita R. Gene polymorphism of angiotensin II type 1 and type 2 receptors. *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19 (17): 2996–3001. DOI: 10.2174/1381612811319170004.
10. Zhang H., Sun M., Sun T. et al. Association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms and ischemic stroke: a meta-analysis. *Cerebrovasc. Dis.* 2011; 32 (5): 431–438. DOI: 10.1159/000330655.
11. Nakayama M., Yasue H., Yoshimura M. et al. T786C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene in associated with coronary spasm. *Circulation.* 1999; 99 (22): 2864–2870. DOI: 10.1161/01.CIR.99.22.2864.
12. Бушуева О.Ю., Стецкая Т.А., Корогодина Т.В. и др. Гендерные различия 298 DD гена эндотелиальной синтазы оксида азота и риск развития инсульта. *Клин. мед.* 2015; 93 (2): 34–40. [Bushueva O.Yu., Stetskaya T.A., Korogodina T.V. et al. Gender-specific differences of endothelial nitric oxide synthase E298D polymorphism and the risk of stroke. *Klinicheskaya meditsina.* 2015; 93 (2): 34–40. (In Russ.)]
13. Kumar A., Misra S., Kumar P. et al. Association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of ischemic stroke: A meta-analysis. *Neurol. India.* 2017; 65 (1): 22–34. DOI: 10.4103/0028-3886.198170.
14. Spence J.D. Homocysteine lowering for stroke prevention: Unravelling the complexity of the evidence. *Int. J. Stroke.* 2016; 11 (7): 744–747. DOI: 10.1177/1747493016662038.

УДК 616.65-006.6

© 2018 Бова Ф.С. и соавторы

Модификация риска биохимического рецидива у пациентов с локализованным раком предстательной железы после радикальной простатэктомии при сочетанных гистоморфологических изменениях перитуморальной зоны

Филипп Сергеевич Бова^{1*}, Олег Иванович Кит²,
Алексей Юрьевич Максимов², Николай Сергеевич Карнаухов²

¹Областная больница №2, г. Ростов-на-Дону, Россия;

²Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, г. Ростов-на-Дону, Россия

Реферат

DOI: 10.17816/KMJ2018-408

Цель. Оценить прогностическую значимость гистопатологических процессов в перитуморальной зоне в отношении риска биохимического рецидива у больных локализованным раком предстательной железы после радикальной простатэктомии.

Методы. Проведены гистоморфологические исследования в перифокальной зоне операционных образцов ткани у 309 больных локализованным раком предстательной железы (T1c–2cN0M0) после радикальной операции методом световой микроскопии. Выделены четыре группы больных в зависимости от риска рецидива. Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови определена концентрация простатспецифического антигена исходно и каждые 3 мес в течение 2 лет после операции для выявления биохимического рецидива.

Результаты. Гистоморфологическое исследование перитуморальной зоны позволило выявить сочетанные с аденокарциномой гистопатологические процессы у 257 (83,2%) из 309 больных локализованным раком предстательной железы. Шанс развития биохимического рецидива при сочетании аденокарциномы предстательной железы и простатической интраэпителиальной неоплазии-2 возрос в 3,3 раза ($p=0,02$), а при сочетании аденокарциномы, неоплазии и хронического воспаления в перифокальной зоне — в 4,5 раза ($p=0,005$) по сравнению с пациентами без гистопатологических изменений перитуморальной зоны. При сочетании аденокарциномы