

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ И ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА

Т. В. Смелая¹, А. Н. Кузовлев¹, В. В. Мороз¹,
А. М. Голубев¹, О. Б. Белопольская², Л. Е. Сальникова^{1,2}

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Москва
Россия, 107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

² Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова, Москва
Россия, 117971, Москва, ул. Губкина, 3

Search for Common Molecular Genetic Markers of Nosocomial Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome

T. V. Smelaya¹, A. N. Kuzovlev¹, V. V. Moroz¹, A. M. Golubev¹, O. B. Belopolskaya², L. E. Salnikova^{1,2}

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Moscow
Russia, 25, Petrovka St., Build. 2, Moscow 107031

² V. N. Vavilov Institute of General Genetics, Moscow
Russia, 3, Gubkin St., Moscow 117971

Риск развития, особенности течения нозокомиальной пневмонии (НП) и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) зависят не только от свойств возбудителя, но и от генетических особенностей больного. Известен значительный вклад генетических факторов в предрасположенность, особенности течения и исхода при инфекционных осложнениях критических состояний. Цель данного исследования — выявление генотипов, сопряженных с риском развития НП и ОРДС. **Материалы и методы.** Были изучены однонуклеотидные полиморфные варианты (SNPs) в генах детоксикации ксенобиотиков и оксидативного стресса (*CYP1A1* (три сайта), *AhR*, *ABCB1*, *SOD2*, *GCLC*, *CAT*), а также в генах сосудистого гомеостаза (*ACE*, *AGT*, *AGTR1*, *NOS3*, *VEGFα* и *MTHFR*) с помощью тетра-праймерной аллельспецифической полимеразной цепной реакции (ПЦР). Были генотипированы 750 человек: 419 больных и пострадавших (81,1% мужчин, в возрасте 42.9±0,9 года), госпитализированных в клинические базы НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского (Москва, Россия). **Результаты.** В группе больных зарегистрированы 268 случаев НП. Индивидуальный SNPs анализ показал, что среди больных НП риск развития ОРДС сопряжен с носительством следующих генотипов: *CYP1A1* rs2606345-T/T ($p=0,0027$, OR=2,38, 95% CI: 1,35–4,17) и *AhR* rs2066853-G/A-A/A ($p=0,0012$, OR=2,94, 95% CI: 1,54–5,60). Частота встречаемости С-аллеля гена *AGTR1* rs5186 была значительно выше среди выживших (в группе НП). Оценка мультипликативной генетической модели генов, которые продемонстрировали наибольшие однолокусные эффекты в связи с риском развития ОРДС, и госпитальной летальности, позволила установить комплексный генотип, включающий сочетание рисков аллелей генов системы детоксикации и сосудистого гомеостаза (*CYP1A1* rs2606345-T – *AhR* rs2066853-A и *ACE* rs4340-D – *AGT* rs699-C – *AGTR1* rs5186-C), ассоциированный с повышенным риском развития как НП, так и ОРДС, а также с вероятностью летального исхода. **Вывод.** Ряд аллельных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков сопряжен с риском развития нозокомиальной пневмонии и ОРДС: *CYP1A1* rs2606345-T/T, *AhR* rs2066853 G/A-A/A и *AGT* rs699 C/C *AhR* rs2066853-G/A-A/A. Сочетание двух и более рисков аллелей в генах *CYP1A1*, *AhR*, *ACE*, *AGT* и *AGTR1* у одного и того же больного повышает риск развития НП. Увеличение количества рисков аллелей до четырех и более у больных НП сопряжено с риском развития ОРДС. **Ключевые слова:** полиморфизм генов, гены оксидативного стресса, гены детоксикации ксенобиотиков детоксикации ксенобиотиков, острый респираторный дистресс-синдром, нозокомиальная пневмония.

Genetic predisposition partially accounts for the clinical variability of the course of an infectious process. A total of 750 people, including 419 (81.1%) male patients aged 42.9±0.9 years, admitted to the clinics of the V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology (Moscow, Russia), were genotyped to establish the influence of genetic factors on their susceptibility to critical conditions. **Materials and methods.** Tetra-primer allele-specific polymerase chain reaction was used to investigate single-nucleotide polymorphisms (SNP) in the xenobiotic detoxification and oxidative stress genes (*CYP1A1* (three sites), *AhR*, *ABCB1*, *SOD2*, *GCLC* and *CAT*) and in the vascular homeostasis genes (*ACE*, *AGT*, *AGTR1*, *NOS3*, *VEGFα* and *MTHFR*). **Results.** A total of 268 nosocomial pneumonia (NP) cases were registered in a patient group. Individual SNP analysis has shown that among the patients with NP the risk of acute respiratory distress syndrome (ARDS) is associated with the carriage of the following genotypes: *CYP1A1* rs2606345-T/T ($p=0.0027$,

Адрес для корреспонденции:

Артем Кузовлев
E-mail: artem_kuzovlev@mail.ru

Correspondence to:

Artem Kuzovlev
E-mail: artem_kuzovlev@mail.ru

Пневмония. Острый респираторный дистресс-синдром

OR=2.38; 95% CI: 1.35–4.17) and *AhR*rs2066853-G/A-A/A ($p=0.0012$, OR=2.94; 95% CI: 1.54–5.60). The frequency of the C allele of the *AGTR1* gene (rs5186) was much higher among the survivors (in the NP group). The assessment of a multiplicative genetic model of genes that had demonstrated the highest single-locus effects because of a ARDS risk, as well as in-hospital mortality, could establish the complex genotype including a combination of risky alleles of the detoxification and vascular homeostasis genes (*CYP1A1* rs2066345-T – *AhR* rs2066853-A and *ACE* rs4340-D – *AGT* rs699-C – *AGTR1* rs5186-C), which was associated with the increased risk of both NP and ARDS, as well as with the likelihood of a fatal outcome. **Conclusion.** An understanding of the risk factors of NP and ARDS will aid in predicting the outcome of the underlying disease and in developing possible preventive measures. **Key words:** gene polymorphism, oxidative stress genes, xenobiotic detoxification genes, acute respiratory distress syndrome, nosocomial pneumonia.

DOI:10.15360/1813-9779-2015-3-24-38

Введение

У пациентов в отделениях реаниматологии (ОР) среди осложнений нозокомиальная пневмония (НП) по-прежнему занимает лидирующие позиции, обуславливая тем самым высокую летальность [1–3]. Известны данные исследований по изучению вентилятор-ассоциированной пневмонии [4], острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и пневмонии новорожденных, где отмечено, что эти заболевания относятся к мультифакториальным (или полигенным) [5]. Современные представления о генетической составляющей мультифакториальных заболеваний (МФЗ) во многом связаны с концепцией подверженности порогового проявления многофакторного фенотипа [6, 7]. Согласно данной концепции предрасположенность к возникновению заболевания наследственно обусловлена, но реализация ее возможна только при взаимодействии с факторами среды.

В развитии различных болезней особое значение имеют исследование системы генов метаболизма ксенобиотиков, поскольку ферментами этой системы осуществляется метаболизм не только большинства разнообразных по химической структуре экзогенных молекул, но и многочисленных эндогенных веществ, например, медиаторов воспаления [8]. Межгенные взаимодействия обусловлены взаимным влиянием генетических вариантов в контексте одного физиологического пути. Применительно к МФЗ предполагается, что отдельный генетический вариант имеет слабый индивидуальный эффект в отношении фенотипа, однако в синергизме с другими вариантами этот эффект может заметно увеличиваться [9]. В случае МФЗ вариантный генотип обладает неполной пенетрантностью (т.е. неполное фенотипическое соответствие генотипу), и риск, ассоциированный с таким вариантом, превышает среднепопуляционный [10]. Поскольку в повреждении сурфактантной системы и нарушении кровообращения в легких принимают участие разнообразные медиаторы воспаления и регуляторы сосудистого тонуса, молекулярно-генетическое исследование природы особенностей течения пневмоний различного генеза наиболее полно, когда в анализ включается множество генов, эффект которых модифицирован внешнесредовым влиянием [11, 12].

В настоящее время выполнено единственное полногеномное исследование, посвященное поиску генетической детерминанты развития ОРДС, в котором выявлен один генетический маркер (PPFIA1) риска

Introduction

Among the complications in patients in the intensive care units nosocomial pneumonia (NP) still holds a leading position, thereby causing a high mortality [1–3]. Known research data for the studies of ventilator-associated pneumonia [4], acute respiratory distress syndrome (ARDS) and pneumonia of newborns noted that these diseases are multifactorial (or polygenic) [5]. Modern understanding of the genetic component of multifactorial diseases (MD) includes the concept of exposure threshold manifestations multivariate phenotype [6, 7]. According to this concept of predisposition the disease is due to hereditary factors, but its realization is possible only in the interaction with environmental factors.

Xenobiotic metabolism gene system significantly contribute to the development of various diseases since this enzyme system is involved in the metabolism of not only different in the chemical structure exogenous molecules, but also numerous endogenous substances, such as inflammatory mediators [8]. As applied to MDs it is assumed that a single genetic variant has a weak effect on an individual phenotype, but in synergy with other variants this effect can be markedly increased [9]. In the case of MDs the variant genotype has incomplete penetrance (i.e., incomplete phenotypic matching to genotype), and the risk associated with such variant is more than average in a population [10]. Since various mediators of inflammation and regulators of vascular tone are involved in the surfactant system damage and circulation disturbances in the lungs, molecular genetic study of NP predisposition would be complete when the analysis included many genes which effect is modified by environmental influence [11, 12].

Currently the only performed full genome study of genetic determinants of the development of ARDS, includes as a one genetic marker (PPFIA1) risk of acute lung injury (the first stage of ARDS) [13]. The results of our previous studies further indicated the role of genes detoxification of xenobiotics (particularly CYP1A1) gene and the hemostatic system in susceptibility to pneumonia of various origins [14, 15].

The purpose of this study was the identification of genotypes under a risk of nosocomial pneumonia and acute respiratory distress syndrome.

Materials and Methods

The sample consisted of 419 patients (81,1% of men aged 42,9±0,9 years) who were hospitalized at the V. A. Negovsky

Pneumonia. Acute Respiratory Distress Syndrome

развития острого повреждения легких (первая стадия ОРДС) [13]. Результаты наших предыдущих исследований указывают дополнительно на роль генов детоксикации ксенобиотиков (особенно *CYP1A1*) и генов системы гемостаза в предрасположенности к пневмонии различного генеза [14, 15].

Таким образом, целью данного исследования было выявление генотипов, сопряженных с риском развития нозокомиальной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома.

Материал и методы

Выборка составила 419 больных и пострадавших (81,1% мужчин в возрасте $42,9 \pm 0,9$ года), госпитализированных в клинические базы НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского (Москва, Россия). Подробная характеристика исследованных групп представлена в табл. 1.

Критериями исключения были: возраст менее 18 лет, отсутствие информированного согласия, длительный прием кортикостероидов, хронические заболевания органов дыхания (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулез, рак легких), любые хронические заболевания в стадии декомпенсации, тяжелый неврологический дефицит (≤ 8 по шкале комы Глазго), наркомания, алкоголизм, СПИД и беременность. В обеих группах были пациенты с сопутствующими заболеваниями, среди наиболее часто встречающихся: атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия 1–2 степени – 10, 6% и 14,9%, соответственно; диабет 1–2 типа – 2,0% и 4,5%; алиментарно-конституциональное ожирение 1–2 степени – 1,3% и 3,7%; язвенная болезнь желудка и/или 12 перстной кишки – 2,0% и 3,7%; мочекаменная и желчекаменная болезнь – 4,0% и 3,4%.

Клинические данные были собраны проспективно. В ходе лечения у 268 пациентов была диагностирована НП. Диагноз НП был установлен на основе клинических данных и инструментальных методов диагностики (рентгенографии органов грудной клетки, при необходимости – компьютерной томографии легких). Для верификации возбудителя НП выполняли бактериологическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ). Положительным считали результат при концентрации патогена 1×10^5 кое/мл или более. Диагностика ОРДС осуществлялась с использованием критериев НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского (2006) [16].

Все больные с НП получали лечение в соответствии с Рекомендациями Российского респираторного общества и Международной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии [17]. В качестве конечных точек исследования были определены: ОРДС, полиорганная недостаточность (ПОН), септический шок и летальный исход от любой причины.

Многогранность функций легких, их значение для поддержания гомеостаза требует глубокого анализа и рассмотрения полиморфизма генов, участвующих во многих метаболических процессах. В качестве генов-кандидатов предрасположенности к риску развития нозокомиальной пневмонии были выбраны гены, участвующие в регуляции различных звеньев гомеостаза: гены детоксикации ксенобиотиков (*CYP1A1* (три сайта); *AhR*, *GSTM1*; *GSTT1*; *ABCB1*); гены окислительно-восстановительного статуса (*SOD2*, *CAT*, *GCLC*); гены сосудистого гомеостаза (*ACE*, *AGT*, *AGTR1*, *NOS3*, *VEGF α*), а также ген, ответственный за синтез и метилирование ДНК – *MTHFR*).

ДНК выделяли из венозной крови. Методической основой генотипирования являлась аллель-специфическая тетрапраймазная полимеразная цепная реакция [18]. Дизайн исследования: случай – контроль, т. е. сравнение частоты распределения генотипов среди больных и здоровых. Вклады

research institute of general reanimatology (Moscow, Russia). Detailed characteristics of the studied groups are presented in Table 1.

Exclusion criteria were: age less than 18 years, lack of informed consent, long term administration of corticosteroids, chronic respiratory diseases (asthma, chronic obstructive pulmonary disease, tuberculosis, lung cancer), any chronic diseases in the stage of decompensation, severe neurological deficit (on a scale of coma Glasgow ≤ 8), drug addiction, alcoholism, AIDS and pregnancy. In both groups there were patients with concomitant diseases, including the most common: atherosclerosis, coronary heart disease, arterial hypertension of 1–2 degrees – 10, 6% and 14,9%, respectively; Type 1–2 diabetes – 2 and 4,5%; alimentary and constitutive obesity – 1,3 and 3,7%; peptic ulcer and / or duodenal ulcer 12 – 2,0 and 3,7%; urolithiasis and cholelithiasis – 4,0 and 3,4%.

Clinical data were collected prospectively. In the course of treatment, 268 patients were diagnosed with NP. The diagnosis of NP was put up on the basis of clinical and instrumental methods of diagnostics (chest X-ray, if necessary, CT scan). To verify the cause of NP bacteriological examination of bronchoalveolar lavage fluid (BALF) was done. A positive result was considered at a pathogen concentration of 1×10^5 cfu / ml or more. Diagnosis of ARDS was carried out using the criteria of the V. A. Negovsky research institute of general reanimatology (2006) [16].

All patients with NP were treated in accordance with the national guidelines [17]. As the study endpoints were determined: acute respiratory distress syndrome, multiple organ dysfunction (MODS), septic shock and death from any cause.

The versatility of lung function, their importance for the maintenance of homeostasis requires a thorough analysis and consideration of polymorphisms of genes involved in many metabolic processes. As a candidate genes the following were selected: genes of detoxification of xenobiotics (*CYP1A1* (three sites); *AhR*, *GSTM1*; *GSTT1*; *ABCB1*); genes of redox status (*SOD2*, *CAT*, *GCLC*); genes of vascular homeostasis (*ACE*, *AGT*, *AGTR1*, *NOS3*, *VEGF α*), genes responsible for synthesis and methylation of DNA – *MTHFR*).

DNA was extracted from venous blood. Methodical basis of genotyping was allele-specific tetra-primer polymerase chain reaction [18]. Study Design: case – control (comparing the frequency distribution of genotypes among patients and healthy controls). Contributions of different genotypes in the risk of disease was determined by the traditional indicators such as «odds ratio» (OR). The results were interpreted as follows: OR=1 – no correlation between genotype and disease; OR>1 – increased risk of disease; OR<1 – protective effect of genotype on the risk of developing the disease. A comparison was carried out in three models: dominant, recessive and additive.

Statistical analysis included: for the distribution of genotypes – test to comply with the distribution of the Hardy-Weinberg equilibrium; binary parameters: two-sided Fisher's exact, multiple logistic regression; for quantitative indicators: linear regression, Mann-Whitney test. Effects haplotypes examined by regression analysis using the maximum likelihood estimate. The multiplicative effects assessment alleles within the pathways carried out using an approach based on the calculation of the cumulative genetic risk score. These studies were interpreted taking into account the power of the test and statistical significance for multiple comparisons [19–23]. The following software was used: WinSTAT (<http://www.winstat.com/>), SNPStats (<http://bioinfo.iconologia.net/SNPstats>) and WinPepi (<http://publichealth.jbpub.com/book/gerstman/winpepi.cfm>).

Results and Discussion

A group of patients with NP and without NP were comparable in age, sex, ethnicity (Table 2). In each of the groups dominated caucasoids, mainly Eastern Slavs

Таблица 1. Характеристика больных.

Table 1. Characteristics of patients.

Indicators	Values of indicators in the groups	
	without NP, n (%)	with NP, n (%)
Total number	151	268
Age (years)	42.5±1.5	43.1±1.2
Sex		
Male	116 (76.8)	224 (85.6)
Female	35 (23.2)	44 (16.4)
Underlying diseases		
Severe combined trauma/wounding	91 (60.3)	143 (53.4)
Bowel obstruction	7 (4.6)	14 (5.2)
Inflammatory diseases of the abdominal cavity and retroperitoneal space complicated by destruction ¹	38 (25.2)	66 (24.6)
Purulent-inflammatory diseases of the skin, subcutaneous tissue, head and neck ²	8 (5.3)	34 (12.7)
Other ³	7 (4.6)	11 (4.1)
Comorbidity⁴:		
No	121 (80.1)	189 (70.5)
Yes	30 (19.9)	79 (29.5)
Solid tumors	13 (8.6)	18 (6.7)
Cardiovascular diseases ⁵	16 (10.6)	40 (14.9)
Type 2 diabetes	3 (2.0)	12 (4.5)
Obesity	2 (1.3)	10 (3.7)
Neurological pathology ⁶	1 (0.66)	8 (3.0)
Gastric/duodenal ulcer	3 (2.0)	10 (3.7)
Urolithiasis/cholelithiasis	6 (4.0)	9 (3.4)
Days before NP development	–	5.2±0.2
Acute Respiratory Failure (ARF)		
No	89 (58.9)	16 (6.0)
Yes	62 (41.1)	252 (94.0)
Mean intensive care unit stay, days	44.9±3.4	64.5±3.5
Mortality	4 (2.6)	92 (34.3)

Note (примечания): Indicators – признаки; total number – число больных; age (years) – возраст (годы); sex (Male, Female) – пол (мужчины женщины); underlying diseases – первичная нозология; severe combined trauma/wounding – тяжелая сочетанная травма/ранения; bowel obstruction – кишечная непроходимость; inflammatory diseases of the abdominal cavity and retroperitoneal space complicated by destruction¹ – воспалительные заболевания органов брюшной полости, осложненные деструкцией; purulent-inflammatory diseases of the skin, subcutaneous tissue, head and neck² – гнойно-воспалительные заболевания кожи, подкожной клетчатки, головы и шеи; other – другие; comorbidity – сопутствующие заболевания; no – нет; yes – да; solid tumors – опухоли; cardiovascular diseases⁵ – сердечно-сосудистые заболевания; type 2 diabetes – диабет 2 типа в стадии компенсации; obesity – алиментарно-конституциональное ожирение; neurological pathology – неврологическое заболевание; gastric/duodenal ulcer – язвенная болезнь желудка/12-и перстной кишки; urolithiasis/cholelithiasis – мочекаменная/желчнокаменная болезнь; days before NP development – дни до развития НП; acute Respiratory Failure (ARF) – острая дыхательная недостаточность (ОДН); mean intensive care unit stay, days – средняя продолжительность госпитализации, сутки; mortality – госпитальная летальность. Values of indicators in the groups – значения в группах; without NP – без НП; with NP – с НП.

¹ Pancreatonecrosis, acute phlegmonous and gangrenous appendicitis, destructive cholecystitis, renal carbuncle, hollow organ perforation – панкреонекроз, острый флегмонозно-гангренозный аппендицит, деструктивный холецистит, карбункул почки, перфорация полого органа. ² Lacunar tonsillitis, retropharyngeal abscess, suppurative submandibular lymphadenitis, purulent sphenoiditis, purulent pansinusitis, purulent otitis – лакунарная ангина, заглоточный абсцесс, подчелюстной гнойный лимфаденит, гнойный сфеноидит, гнойный пансинусит, гнойный отит. ³ Acute violation of cerebral circulation, pericarditis – острое нарушение мозгового кровообращения, перикардит. ⁴ Some patients had more than one disease – несколько пациентов имели не одно, а несколько сопутствующих заболеваний. ⁵ Ischemic cardiopathy, essential hypertension, widespread atherosclerosis, coronary artery bypass – ИБС, гипертоническая болезнь, атеросклероз, аорто-коронарное шунтирование. ⁶ Consequences of earlier stroke – последствия ранее перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

различных генотипов в риск развития болезни определяли с помощью традиционного для таких исследований показателя «odds ratio» (OR – соотношение шансов). Полученные результаты трактовали следующим образом: OR=1 – указывает на отсутствие корреляций между генотипом и заболеванием; OR>1 – повышенный риск болезни; OR<1 – протективный эффект данного генотипа относительно риска развития заболевания. Сравнение проводили по трем моделям: доминантной, рецессивной и аддитивной.

Статистический анализ включал: для распределения генотипов – проверку на соответствие распределения закону

(85,6% and 80,4%), which included Russian (73,7% and 68,2%), The most frequent complication in the study group – NP was detected in 268 (63,9%) cases. It was also clear that in the group with NP the incidence of critical states are significantly higher than patients without NP (Table 2), particularly ARDS was – 69 (25,8%) and 3 (2,0%) of respectively. Therefore, in the group with respiratory support pneumonia was more common and the duration of mechanical ventilation was longer compared to

Pneumonia. Acute Respiratory Distress Syndrome

Таблица 2. Характеристика осложнений.

Table 2. Complications in groups.

Indicators	Values of indicators in the groups	
	without NP N (%)	with NP N (%)
Complications (of basic disease) ¹		
No	54 (35.8)	— (0.0)
Yes	97 (64.2)	268 (100.0)
Major complications		
Nosocomial pneumonia (NP)	— (0.0)	268 (100.0)
Sepsis	3 (2.0)	77 (28.7)
Multiple organ failure	4 (2.7)	105 (39.2)
Acute respiratory distress syndrome	3 (2.0)	69 (25.8)
Peritonitis	32 (21.2)	51 (19.0)
Intra-abdominal abscesses	8 (5.3)	10 (3.7)
Anastomotic failure	— (0.0)	9 (3.4)
Lung abscesses/empyema	— (0.0)	32 (11.9)
Wound suppuration	3 (2.0)	5 (1.9)
Posttraumatic osteomyelitis	2 (1.3)	5 (1.9)
Secondary meningoencephalitis	2 (1.3)	4 (1.5)
Mediastinitis	1 (0.7)	9 (3.4)
Tracheoesophageal fistula	— (0.0)	2 (0.7)
Pleurisy	4 (2.7)	48 (17.9)
Pulmonary thromboembolism	2 (1.3)	6 (2.2)
Traumatic bullets	9 (6.0)	24 (9.0)
Pneumothorax	5 (3.3)	19 (7.1)
Other ²	9 (6.0)	13 (4.9)
Combined pulmonary and extrapulmonary complications	7 (4.6)	151 (56.3)
Yes	62 (41.1)	252 (94.0)
No	89 (58.9)	16 (6.0)
Acute Respiratory Failure (ARF)		
Days before NP development	—	5.2±0.2
Use of mechanical ventilation		
No	134 (88.7)	146 (54.5)
Yes	17 (11.3)	122 (45.5)
Duration of mechanical ventilation. (days)	6.0±1.7	15.8±0.8
ICU admission		
No	16 (10.6)	11 (4.1)
Yes	135 (89.4)	257 (95.9)
Length of ICU stay (days)	5.7±0.6	20.2±1.8
Hospital mortalityg	4 (2.6)	92 (34.3)

Note (примечания): Indicators — признаки; complications (of basic disease) — осложнения; no — нет; yes — да; major complications — основные осложнения; nosocomial pneumonia — нозокомиальная пневмония; sepsis — сепсис; multiple organ failure — полиорганная недостаточность; acute respiratory distress syndrome — острый респираторный дистресс-синдром; peritonitis — перитонит; intra-abdominal abscesses — абсцессы брюшной полости; anastomotic failure — несостоятельность ранее наложенного анастомоза; lung abscesses/empyema — абсцесс /эмпиема легких; wound suppuration — нагноение послеоперационной раны; posttraumatic osteomyelitis — посттравматический остеомиелит; secondary meningoencephalitis — вторичный менингоэнцефалит; mediastinitis — медиастинит; tracheoesophageal fistula — трахео-пищеводный свищ; pleurisy — плеврит; pulmonary thromboembolism — тромбоз легочной артерии (ТЭЛА); traumatic bullets — травматический пульмонит; pneumothorax — пневмоторакс; other — другие; combined pulmonary and extrapulmonary complications — сочетание легочных и внелегочных осложнений; Acute Respiratory Failure (ARF) — острая дыхательная недостаточность; days before NP development — время развития нозокомиальной пневмонии (НП), сутки; use of mechanical ventilation — применение ИВЛ; duration of mechanical ventilation, days — длительность ИВЛ, сутки; ICU admission — госпитализация в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), сутки; length of intensive care unit (ICU) stay, days — длительность пребывания в ОРИТ, сутки; hospital mortalityg — госпитальная летальность; values of indicators in the groups — значения в группах; without NP — без НП; with NP — с НП. ¹ — a few patients who had not one, but several complications — несколько пациентов имели не одно, а несколько осложнений; ² — acute cerebrovascular accident, purulent lymphadenitis, gemomediastinum, endomyocarditis, fat embolism, pansinusitis, seizure, secondary pyelonephritis, acute limb ischemia, early adhesive ileus, post-operative / post-traumatic pancreatic necrosis — острое нарушение мозгового кровообращения, гнойный лимфаденит, гемомедиастинум, эндомиокардит, жировая эмболия, пансинусит, эпилептический припадок, вторичный пиелонефрит, острая ишемия нижних конечностей, ранняя спаечная кишечная непроходимость, послеоперационный/посттравматический панкреонекроз.

Харди-Вайнберга; для бинарных показателей: точный двусторонний критерий Фишера, множественную логистическую регрессию; для количественных показателей: линейную регрессию, критерий Манна-Уитни. Эффекты гаплотипов рассматривали с помощью регрессионного анализа с использованием метода максимального правдоподобия (maximum

the group without the NP, which in turn led to an increased time in the ICU and length of hospitalization.

The frequencies of genotypes of studied genes in groups is presented in Table 3. We then compared the distribution of genotypes in patients with NP among those

Таблица 3. Распределение генотипов в группе с НП и контрольной выборке.
Table 3. The distribution of genotypes among patients with NP and without NP.

Genes and genotypes	At-risk control		NP	P-value ^{1,2} (genetic model) ³ , OR (95% CI)
	Number (%)			
<i>CYP1A1</i> rs2606345		<i>n</i> =150	<i>n</i> =266	0.30 (dom)
	T/T	53 (35.3)	107 (40.2)	0.80 (0.53–1.22)
	T/G	77 (51.3)	129 (48.5)	
G/G	20 (13.3)	30 (11.3)		
<i>CYP1A1</i> rs4646903		<i>n</i> =150	<i>n</i> =263	0.40 (dom)
	T/T	124 (82.7)	208 (79.1)	1.25 (0.74–2.10)
	T/C	26 (17.3)	54 (20.5)	
C/C	0 (0.0)	1 (0.4)		
<i>CYP1A1</i> rs1048943 Ile462Val		<i>n</i> =151	<i>n</i> =265	0.83 (dom)
	A/A	139 (92.1)	245 (92.4)	0.92 (0.44–1.95)
	A/G	12 (7.9)	20 (7.6)	
G/G	0 (0.0)	0 (0.0)		
<i>AhR</i> rs2066853 Arg554Lys		<i>n</i> =147	<i>n</i> =261	0.42 (dom)
	G/G	122 (83.0)	208 (79.7)	1.24 (0.73–2.10)
	G/A	23 (15.7)	51 (19.5)	
A/A	2 (1.4)	2 (0.8)		
<i>ABCB1</i> rs1045642 Ile1145 =		<i>n</i> =150	<i>n</i> =264	0.28 (dom)
	T/T	51 (34.0)	90 (34.1)	0.75 (0.44–1.27)
	T/C	70 (46.7)	133 (50.4)	
C/C	29 (19.3)	41 (15.5)		
<i>SOD2</i> rs4880 Ala16Val		<i>n</i> =151	<i>n</i> =268	0.077 (dom)
	C/C	50 (33.1)	68 (25.4)	1.49 (0.96–2.33)
	T/C	63 (41.7)	132 (49.2)	
T/T	38 (25.2)	68 (25.4)		
<i>CAT</i> rs17880664		<i>n</i> =146	<i>n</i> =260	0.42 (rec)
	T/T	62 (42.5)	104 (40.0)	0.78 (0.44–1.41)
	T/A	62 (42.5)	124 (47.7)	
A/A	22 (15.1)	32 (12.3)		
<i>GCLC</i> rs17883901		<i>n</i> =148	<i>n</i> =262	0.84 (dom)
	C/C	120 (81.1)	214 (81.7)	0.95 (0.56–1.59)
	C/T	26 (17.6)	45 (17.2)	
T/T	2 (1.4)	3 (1.1)		
<i>ACE</i> rs4340 Alu-287 bp		<i>n</i> =150	<i>n</i> =266	0.35 (rec)
	D/D	36 (24.0)	70 (26.3)	0.80 (0.50–1.27)
	I/D	73 (48.7)	136 (51.1)	
I/I	41 (27.3)	60 (22.6)		
<i>AGT</i> rs699 Met235Thr		<i>n</i> =148	<i>n</i> =264	0.30 (rec)
	T/T	41 (27.7)	70 (26.5)	1.31 (0.79–2.18)
	T/C	80 (54.0)	135 (51.1)	
C/C	27 (18.2)	59 (22.4)		
<i>AGTR1</i> rs5186		<i>n</i> =149	<i>n</i> =264	0.26 (rec)
	A/A	79 (53.0)	144 (54.5)	1.56 (0.71–3.45)
	A/C	61 (40.9)	95 (36.0)	
C/C	9 (6.0)	25 (9.5)		
<i>MTHFR</i> rs1801133 Ala222Val		<i>n</i> =147	<i>n</i> =261	0.57 (dom)
	C/C	65 (44.2)	124 (47.5)	0.89 (0.59–1.34)
	C/T	70 (47.6)	110 (42.2)	
T/T	12 (8.2)	27 (10.3)		
<i>NOS3</i> rs1799983 Glu298Asp		<i>n</i> =150	<i>n</i> =264	0.97 (dom)
	G/G	76 (50.7)	135 (51.1)	1.01 (0.67–1.51)
	G/T	65 (43.3)	109 (41.3)	
T/T	9 (6.0)	20 (7.6)		
<i>VEGF-α</i> rs833061		<i>n</i> =148	<i>n</i> =264	0.29 (rec)
	T/T	40 (27.0)	69 (26.1)	0.87 (0.55–1.39)
	C/T	69 (46.6)	132 (50.0)	
C/C	39 (26.4)	63 (23.9)		

Note (примечания): Genes and genotypes – гены и генотипы; at-risk control – контроль; NP – НП; number – число; P-value (genetic model) – P-значение (генетическая модель); ¹ – multivariate logistic regression adjusted for age, sex, co-morbidity, and duration of mechanical ventilation – множественный регрессионный анализ с учетом возраста, пола, наличия или отсутствия сопутствующей патологии, применения и длительности ИВЛ; ² – genotypes associated with response in the accordance with OR (protective, if OR<1, susceptible, if OR>1) – генотипы, ассоциированные с риском развития НП и ОРДС в соответствии с OR (протективный эффект, если OR<1, предрасположенность, если OR>1); ³ – the genetic model: rec (recessive), dom (dominant) – генетическая модель: rec (рецессивная), dom (доминантная).

Pneumonia. Acute Respiratory Distress Syndrome

likelihood estimate). Мультипликативное оценивание эффектов аллелей в рамках метаболических путей осуществляли с использованием подхода, базирующегося на подсчете кумулятивного эффекта рисков аллелей (cumulative genetic risk score, CGRS). Данные исследований интерпретировали с учетом мощности теста и статистической значимости множественных сравнений. [19-23] Были использованы программы и ресурсы: WinSTAT (<http://www.winstat.com/>), SNPStats (<http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats>) и WinPepi (<http://publichealth.jbpub.com/book/gerstman/winpepi.cfm>).

Результаты и обсуждение

Группы больных с НП и без НП были сравнимы по полу, возрасту, этнической принадлежности (табл. 2). В каждой из групп преобладали кавказоиды, преимущественно восточные славяне (85,6 и 80,4%, соответственно), к которым относятся русские (на 73,7 и 68,2%, соответственно). Наиболее частое осложнение в исследованной группе 268 (63,9%) случаев — НП. Очевиден тот факт, что в группе с НП частота развития критических состояний была существенно выше, чем у пациентов без НП (табл. 2), в частности, ОРДС составил — 69 (25,8%) и 3 (2,0%) случаев, соответственно. Поэтому в группе с НП применяли респираторную поддержку чаще, а продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) была большей по сравнению с группой без НП, что, в свою очередь, приводило к увеличению времени пребывания в ОРИТ и госпитализации в целом.

Частоты генотипов по изученным генам в группе с НП и группе без НП представлена в табл. 3 (для всех генотипов соблюдено равновесие Харди-Вайнберга в обеих группах). Сравнили также распределение генотипов в группе больных с НП среди тех, у кого развился либо не развился ОРДС, а также среди выживших и умерших (табл. 4).

Индивидуальный SNP-анализ (однонуклеотидные полиморфные варианты) генов системы детоксикации ксенобиотиков показал, что риск развития ОРДС в группе больных и пострадавших с НП ассоциирован с мажорным генотипом гена *CYP1A1* rs2606345-T/T ($p=0,0027$, OR=2,38, 95% доверительный интервал [CI]: 1,35–4,17).

Данные результатов генотипирования генов системы сосудистого гомеостаза позволили установить, что частота генотипов *AhR*rs2066853 G/A-A/A и *AGT* rs699 C/C *AhR* rs2066853-G/A-A/A значительно выше среди пациентов с ОРДС в группе НП по сравнению с теми, у кого не развилось данное осложнение ($p=0,0012$, OR=2,94, 95% CI: 1,54–5,60). P -значение после проверки по Бонферрони оставалось значимым для генов *CYP1A1* (rs2606345) и *AhR* ($P_{\text{Bonferroni}}=0,038$ и $P_{\text{Bonferroni}}=0,017$, соответственно). Анализ взаимосвязей показал, что носителей минорного G-аллеля гена *CYP1A1* T/GG/G (rs2606345) значительно реже регистрировали в подгруппе, где развился ОРДС, что подтвердила оценка гаплотипов. В ходе исследования был выявлен гаплотип, продемонстрировавший протектив-

who developed and did not develop ARDS, and among the survivors and dead in this group (Table 4).

Individual SNP-analysis (single nucleotide polymorphic variants) of genes of detoxification of xenobiotics showed that the risk of ARDS in patients with NP was associated with a major gene genotype *CYP1A1* rs2606345-T / T ($P=0,0027$, OR=2,38, 95% CI: 1,35–4,17).

The results of genotyping of the genes of vascular homeostasis revealed that the frequency of genotypes *AhR*rs2066853 G / AA / A and *AGT* rs699 C / C *AhR* rs2066853-G / AA / A was significantly higher among the patients with ARDS in the NP group compared to those who did not developed this complication ($P=0,0012$, OR=2.94, 95% CI: 1.54–5.60). P -value after Bonferroni test was significant for gene *CYP1A1* (rs2606345) and *AhR* ($P_{\text{Bonferroni}}=0,038$ and $P_{\text{Bonferroni}}=0,017$, respectively). An analysis of the relationships showed that carriers of the minor allele of G-gene *CYP1A1* T / GG / G (rs2606345) were recorded significantly less frequent in the group in which ARDS developed, which was further confirmed by the assessment of haplotypes. The study identified a haplotype demonstrated the protective effect on the risk of developing ARDS: *CYP1A1* rs2606345-G-rs1048943-A-rs4646903-T ($P=0,0024$, OR=0.44, 95% CI 0.26–0.74).

Bacteriological examination of BALF in the subgroups showed that there were no significant differences. Gram negative flora dominated, accounting to 60% and 52.4%.

A strong association with the probability of death was associated with the C-allele of the gene *AGTR1* (rs5186), and this result remained significant even after adjustment for multiple comparisons (P -Bonferroni). Among the survivors, we observed protective effect of other site of the gene *CYP1A1*, namely — minor C allele of the gene *CYP1A1* (rs4646903) (under dominant model).

To search for risk genotypes on the development of sepsis and MODS in NP group multiple regression analysis was used. But none of the SNPs were significantly associated with these complications. The frequency distribution of genotypes of the genes studied, adjusted for the primary nature of nosology, age, sex, use and duration of mechanical ventilation showed no difference among patients and survivors with respect to the risk of NP and critical conditions such as sepsis, ARDS and MODS.

Next, we analyzed the 14 SNPs for association with the duration of stay in the intensive care unit. It was revealed that carriers of *ABCB1* rs1045642-T allele stayed significantly longer in the ICU (Fig. 1; U -test [Mann-Whitney] T / CC / C vs. T / T, $P=0.04$). Given the pronounced additive effect (one allele risk against two risk alleles), we tested the other SNPs (linear regression analysis, adjusted for age, sex, use of mechanical ventilation and length), then the accuracy of Association T-allele of the gene *ABCB1* (rs1045642) with duration of stay in the intensive care unit became more pronounced ($P=0,0045$).

Next the multiplicative genetic model was assessed in the framework of the metabolic pathways that demonstrated the greatest effects in connection with the risk of ARDS and mortality: detoxification of xenobiotics

Таблица 4. Распределение генотипов в группе больных НИП относительно риска развития ОРДС и летального исхода.
Table 4. The distribution of genotypes among NP patients with ARDS and poor outcome and in at-risk controls.

Genes and genotypes	NP patients without ARDS		P-value ^{1,2} (genetic model) ³ , OR, 95% CI	NP survivors		P-value (genetic model), OR, 95% CI
	Number (%)	ARDS		Number (%)	NP non-survivors	
<i>CYP1A1</i> rs2606345	<i>n</i> =198	<i>n</i> =68	0.0027 (dom) ⁴	<i>n</i> =166	<i>n</i> =91	0.53 (dom)
	T/T 69 (34.9)	38 (55.9)	0.42	64 (38.5)	39 (42.9)	0.85
	T/G 102 (51.5)	27 (39.7)	0.24–0.74	84 (50.6)	42 (46.1)	0.50–1.42
<i>CYP1A1</i> rs4646903	G/G 27 (13.6)	3 (4.4)		18 (10.8)	10 (11.0)	
	<i>n</i> =195	<i>n</i> =68	0.26 (dom)	<i>n</i> =163	<i>n</i> =91	0.03 (dom)
	T/T 151 (77.4)	57 (83.8)	0.66	121 (74.2)	78 (85.7)	0.48
<i>CYP1A1</i> rs1048943 Ile462Val	T/C 43 (22.1)	11 (16.2)	0.32–1.37	41 (25.1)	13 (14.3)	0.24–0.95
	C/C 1 (0.5)	0 (0.0)		1 (0.6)	0 (0.0)	
	<i>n</i> =197	<i>n</i> =68	0.22 (dom)	<i>n</i> =165	<i>n</i> =91	0.56 (dom)
<i>AhR</i> rs2066853 Arg554Lys	A/A 180 (91.4)	65 (95.6)	0.48	151 (91.5)	85 (93.4)	0.75
	A/G 17 (8.6)	3 (4.4)	0.13–1.69	14 (8.5)	6 (6.6)	0.28–2.03
	G/G 0 (0.0)			0 (0.0)	0 (0.0)	
<i>ABC1</i> rs1045642 Ile1145 =	<i>n</i> =193	<i>n</i> =68	0.0012 (dom) ⁵	<i>n</i> =163	<i>n</i> =89	0.32 (dom)
	G/G 163 (84.5)	45 (66.2)	2.94	132 (81.0)	68 (76.4)	1.38
	G/A 29 (15.0)	22 (32.4)	1.54–5.60	30 (18.4)	20 (22.5)	0.73–2.60
<i>SOD2</i> rs4880 Ala16Val	A/A 1 (0.5)	1 (1.5)		1 (0.6)	1 (1.1)	
	<i>n</i> =196	<i>n</i> =69	0.32 (rec)	<i>n</i> =164	<i>n</i> =91	0.18 (dom)
	T/T 65 (33.2)	26 (36.8)	0.66	51 (31.1)	37 (40.7)	0.69
<i>CAT</i> rs17880664	T/C 98 (50.0)	35 (51.5)	0.29–1.52	87 (53.0)	39 (42.9)	0.40–1.19
	C/C 33 (16.8)	8 (11.8)		26 (15.8)	15 (16.5)	
	<i>n</i> =199	<i>n</i> =69	0.084 (rec)	<i>n</i> =167	<i>n</i> =92	0.079 (rec)
<i>ACE</i> rs4340 Alu–287 bp	C/C 46 (23.1)	22 (31.9)	0.55	44 (26.4)	22 (23.9)	0.58
	T/C 97 (48.7)	35 (50.7)	0.27–1.11	75 (44.9)	53 (57.6)	0.31–1.08
	T/T 56 (28.1)	12 (17.4)		48 (28.7)	17 (18.5)	
<i>AGT</i> rs699 Met235Thr	<i>n</i> =193	<i>n</i> =67	0.25 (dom)	<i>n</i> =161	<i>n</i> =90	0.25 (dom)
	T/T 73 (37.8)	31 (46.3)	0.72	68 (42.2)	32 (35.6)	1.37
	T/A 99 (51.3)	25 (37.3)	0.41–1.26	74 (46.0)	47 (52.2)	0.80–2.36
<i>GCLC</i> rs17883901	A/A 21 (10.9)	11 (16.4)		19 (11.8)	11 (12.2)	
	<i>n</i> =194	<i>n</i> =68	0.58 (dom)	<i>n</i> =162	<i>n</i> =95	0.94 (dom)
	C/C 160 (82.5)	54 (79.4)	1.22	133 (82.1)	75 (82.4)	0.97
<i>AGTR1</i> rs5186	C/T 31 (16.0)	14 (20.6)	0.61–2.45	28 (17.3)	15 (16.5)	0.49–1.91
	T/T 3 (1.6)	0 (0.0)		1 (0.6)	1 (1.1)	
	<i>n</i> =198	<i>n</i> =68	0.43 (rec)	<i>n</i> =166	<i>n</i> =91	0.60 (dom)
<i>MTHFR</i> rs1801133 Ala222Val	D/D 50 (25.2)	20 (29.4)	1.30	42 (25.3)	26 (28.6)	0.86
	I/D 106 (53.5)	30 (44.1)	0.68–2.46	86 (51.8)	45 (49.5)	0.48–1.53
	I/I 42 (21.2)	18 (26.5)		38 (22.9)	20 (22.0)	
<i>NOS3</i> rs1799983 Glu298Asp	<i>n</i> =196	<i>n</i> =68	0.028 (rec)	<i>n</i> =164	<i>n</i> =91	0.67 (dom)
	T/T 57 (29.1)	13 (19.1)	2.03	43 (26.2)	26 (28.6)	0.88
	T/C 102 (52.0)	33 (48.5)	1.09–3.80	83 (50.6)	44 (48.4)	0.50–1.57
<i>VEGF-α</i> rs833061	C/C 37 (18.9)	22 (32.4)		38 (23.2)	21 (23.1)	
	<i>n</i> =196	<i>n</i> =68	0.07 (dom)	<i>n</i> =164	<i>n</i> =91	0.0023 (add) ⁶
	A/A 100 (51.0)	44 (64.7)	0.59	97 (59.1)	41 (45.0)	1.83
<i>VEGF-α</i> rs833061	A/C 79 (40.3)	16 (23.5)	0.33–1.05	57 (34.8)	35 (38.5)	1.24–2.72
	C/C 17 (8.7)	8 (11.8)		10 (6.1)	15 (16.5)	
	<i>n</i> =193	<i>n</i> =68	0.21 (dom)	<i>n</i> =162	<i>n</i> =90	0.23 (dom)
<i>VEGF-α</i> rs833061	C/C 87 (45.1)	37 (54.4)	0.70	71 (43.8)	47 (52.2)	0.73
	C/T 85 (44.0)	25 (36.8)	0.40–1.22	69 (42.6)	39 (43.3)	0.43–1.23
	T/T 21 (10.9)	6 (8.8)		22 (13.6)	4 (4.4)	
<i>VEGF-α</i> rs833061	<i>n</i> =196	<i>n</i> =68	0.88 (dom)	<i>n</i> =164	<i>n</i> =91	0.48 (dom)
	G/G 100 (51.0)	35 (51.5)	0.96	86 (52.4)	43 (47.2)	1.20
	G/T 81 (41.3)	28 (41.2)	0.55–1.67	64 (39.0)	42 (46.1)	0.72–2.02
<i>VEGF-α</i> rs833061	T/T 15 (7.7)	5 (7.3)		14 (8.5)	6 (6.6)	
	<i>n</i> =196	<i>n</i> =68	0.30 (dom)	<i>n</i> =164	<i>n</i> =91	0.055 (dom)
			0.72			0.57
<i>VEGF-α</i> rs833061			0.39–1.33			0.32–1.01
	T/T 48 (24.5)	21 (30.9)		36 (21.9)	30 (33.0)	
	C/T 101 (51.5)	31 (45.6)		88 (53.7)	38 (41.8)	
	C/C 47 (24.0)	16 (23.5)		40 (24.4)	23 (25.3)	

Note (примечания): Genes and genotypes – гены и генотипы; NP patients – пациенты с НИП; without ARDS – без ОРДС; with ARDS – с ОРДС; P-value (genetic model) – P-значение (генетическая модель); NP survivors – выжившие с НИП; NP non-survivors – умершие с НИП; number – число; ¹ Adjusted analysis by age, sex, use and duration of mechanical ventilation – множественный регрессионный анализ с поправкой на возраст, пол, применение и длительность механической вентиляции; ² Genotypes associated with response in the accordance with OR (protective, if OR<1, susceptible, if OR>1) are highlighted in grey; significant P-values are in bold – генотипы в соответствии с OR (протективный при OR<1, ассоциированный при OR>1) выделены серым цветом; значимые P-значения выделены жирным шрифтом; ³ The genetic model: rec (recessive), dom (dominant); add (additive) – генетические модели: rec (рецессивная), dom (доминантная); add (аддитивная); ⁴ – $P_{Bonferroni}=0,038$; ⁵ – $P_{Bonferroni}=0,017$; ⁶ $P_{Bonferroni}=0,032$.

Pneumonia. Acute Respiratory Distress Syndrome

ный (защитный) эффект относительно риска развития ОРДС: *CYP1A1* rs2606345-G-rs1048943-A-rs4646903-T ($p=0,0024$, OR=0,44, 95% CI 0,26–0,74).

Бактериологическое исследование БАЛЖ у больных НП в подгруппах с ОРДС и без ОРДС показал отсутствие значимых различий. В качестве возбудителя в обеих подгруппах преобладала Грам (-) флора, составив 60% и 52,4% соответственно.

Сильная связь с вероятностью летального исхода была ассоциирована с С-аллелем гена *AGTR1* (rs5186), и этот результат оставался значимым даже после поправки на множественные сравнения ($P_{\text{Bonferroni}}$). Среди выживших пациентов исследованных групп мы наблюдали протективный эффект другого сайта гена *CYP1A1*, а именно — минорного С-аллеля гена *CYP1A1* (rs4646903) (по доминантной модели).

Для поиска рискованных генотипов развития сепсиса и ПОН в группе с НП был применен множественный регрессионный анализ. Но ни один из SNPs не был достоверно ассоциирован с этими осложнениями. Частота распределения генотипов по изученным генам с поправкой на характер первичной нозологии, возраст, пол, применение и длительность ИВЛ не выявила различий среди больных и пострадавших относительно риска развития НП и таких критических состояний, как сепсис, ОРДС и ПОН.

Далее анализировали 14 SNPs для выявления ассоциаций с продолжительностью пребывания в ОР. Установили, что носители *ABCB1* rs1045642-T аллеля значительно дольше оставались в отделении интенсивной терапии (рис. 1; *U*-тест [Mann-Whitney] T/C-C/C против T/T, $p=0,04$). Учитывая выраженный аддитивный эффект (один аллель риска против двух аллелей риска), тестировали этот и другие SNPs (линейный регрессионный анализ с поправкой на возраст, пол, применение и продолжительность ИВЛ), после чего достоверность ассоциации Т-аллеля гена *ABCB1*(rs1045642) с длительностью пребывания в ОР стала более выраженной ($p=0,0045$).

Далее была проведена оценка мультипликативной генетической модели в рамках тех метаболических путей, которые продемонстрировали наибольшие эффекты в связи с риском развития ОРДС и летальности: детоксикации ксенобиотиков (*CYP1A1* и *AhR*) и гены ренин-ангиотензиновой системы (*ACE*, *AGT*, *AGTR1*) для всех конечных точек риска. На рисунке 2 показана восприимчивость к НП и ОРДС для носителей разного количества рискованных аллелей. Определено пороговое значение для протективных и рискованных генотипов, сопряженных с НП и ОРДС. Сочетание двух и более аллелей риска в указанных генах у одного и того же пациента повышают риск развития НП (рис. 2 верхний. $p=0,017$, OR=2,04, 95% CI 1,16–3,57). Увеличение количества рискованных аллелей до четырех и более у больных с НП сопряжено с развитием ОРДС (рис. 2 нижний. $p=0,0012$, OR=2,56, 95% CI 1,46–4,49).

Таким образом, создание генетических панелей может помочь выделить группы высокого риска разви-

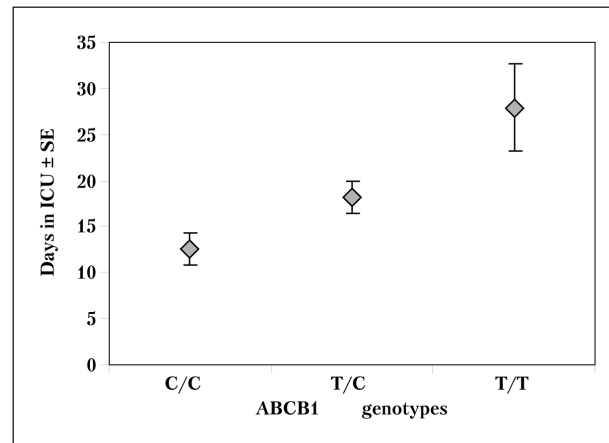


Рис. 1. Генотипы гена *ABCB1*, ассоциированные с длительностью пребывания в ОРИТ.

Fig. 1. *ABCB1* genotypes associations with the number of days in ICU.

Note (примечания): Days in ICU — число дней в ОРИТ; genotypes — генотипы.

(*CYP1A1* and *AhR*) and the genes of the renin-angiotensin system (*ACE*, *AGT*, *AGTR1*) for all endpoints risk. Figure 2 shows the sensitivity to NP and ARDS for different number of carriers risk alleles. Threshold values for protective and risk genotypes associated with NP and ARDS. Combining two or more risk alleles in these genes in one and the same patient increases the risk of NP (upper panel; $P=0.017$, OR=2.04, 95% CI 1.16–3.57). Increasing the number of risk alleles and four more patients with NP associated with the development of ARDS (lower panel; $P=0.0012$, OR = 2.56, 95% CI 1.46–4.49).

Thus, the creation of genetic panels can help to identify groups at high risk for certain critical conditions. Nominally significant relationship was found for the same risk score (the threshold for the four genotypes of risk) to predict the outcome of the disease with the development of nosocomial pneumonia ($P=0.041$, OR = 1.77, 95% CI 1.04–3.00). However, we found no association between the same multiplicative genetic model for sepsis and MODS in patients with NP.

This study evaluates the effects of SNPs in the xenobiotics detoxification and vascular homeostasis genes on the development and progression of critical illness (nosocomial pneumonia, ARDS, sepsis, MOF and mortality) in a relatively homogeneous group of patients of the same ethnicity.

The most intriguing finding is the cumulative effect of risk alleles in genes containing genes partner (detoxification of xenobiotics: *CYP1A1* and *AhR* and the renin-angiotensin system: *ACE*, *AGT*, *AGTR1*) on the risk of NP and ARDS. Taking into account that cytochrome P450 enzymes play an important role in the metabolism of endogenous and exogenous chemicals identified *CYP1A1* gene effects do not seem random. The enzyme *CYP1A1* is involved in the regulation of the functions of the bronchial and alveolar epithelium; moreover, P450 enzymes, including *CYP1A1*, are involved in the formation and further

тия конкретных критических состояний. Номинально значимая взаимосвязь была выявлена для одного и того же балла риска (порог для четырех генотипов риска) для прогнозирования исхода заболевания при развитии нозокомиальной пневмонии ($p=0,041$, $OR=1,77$, $95\% CI 1,04-3,00$). Однако мы не выявили ассоциации между теми же мультипликативными генетическими моделями для сепсиса и ПОН у больных НП.

Проведенное исследование оценивает влияние полиморфных вариантов в генах детоксикации ксенобиотиков и сосудистого гомеостаза на развитие и течение НП и ОРДС в сравнительно однородных группах больных одинаковой национальности.

Самым интригующим результатом исследования является совокупное влияние рискованных аллелей в генах, содержащих гены-партнеры (детоксикации ксенобиотиков: *CYP1A1* и *AhR* и ренин-ангиотензиновой системы: *ACE*, *AGT*, *AGTR1*) на риск развития НП и ОРДС.

Принимая во внимание, что ферменты системы цитохрома P450 играют важную роль в метаболизме экзогенных и эндогенных химических веществ, выявленные эффекты гена *CYP1A1* кажутся не случайными. Фермент CYP1A1 принимает участие в регуляции функций бронхиального и альвеолярного эпителия; кроме того, ферменты системы P450, в том числе CYP1A1, вовлечены в формирование и дальнейшее регулирование реакций активных форм кислорода, в том числе, и токсических эффектов кислорода [24, 25]. Функциональный полиморфизм rs2606345G/T расположен в интроне CYP1A1 и влияет на уровень экспрессии данного гена [26, 27]. В наших предыдущих исследованиях [14, 15] мы показали роль вариантов гена *CYP1A1* (исключительно или в сочетании с SNPs в других генах) в связи с риском развития внебольничной и нозокомиальной пневмонии. Окислительный стресс играет важную роль в патогенезе значительного числа заболеваний. Важными компонентами защиты клеток от окислительного стресса являются антиоксидантные ферменты, активность которых генетически детерминирована. Активные формы кислорода необходимы для энергетического обеспечения, а также для борьбы с инфекционными агентами, детоксикации ксенобиотиков, регуляции структурных процессов пролиферации, дифференцировки и апоптоза). Вместе с тем, высокая реакционная способность кислорода, особенно его активных форм, участвующих в разнообразных патологических процессах (воспаление, лихорадка, ишемия и другие), определяет целесообразность включения многоуровневой системы антиоксидантной защиты. Полиморфные варианты генов антиоксидантной системы (АОС), обуславливая функциональную вариативность белковых продуктов, влияют на широкий спектр биохимических реакций, направленных на активацию АОС, детерминируя тем самым риск реализации широкого спектра патологических состояний. Результаты поиска генетических детерминантов АОС указывают на наличие наследственной предрасположенности к дисбалансу АОС [28]. Легкие наиболее уязвимы в от-

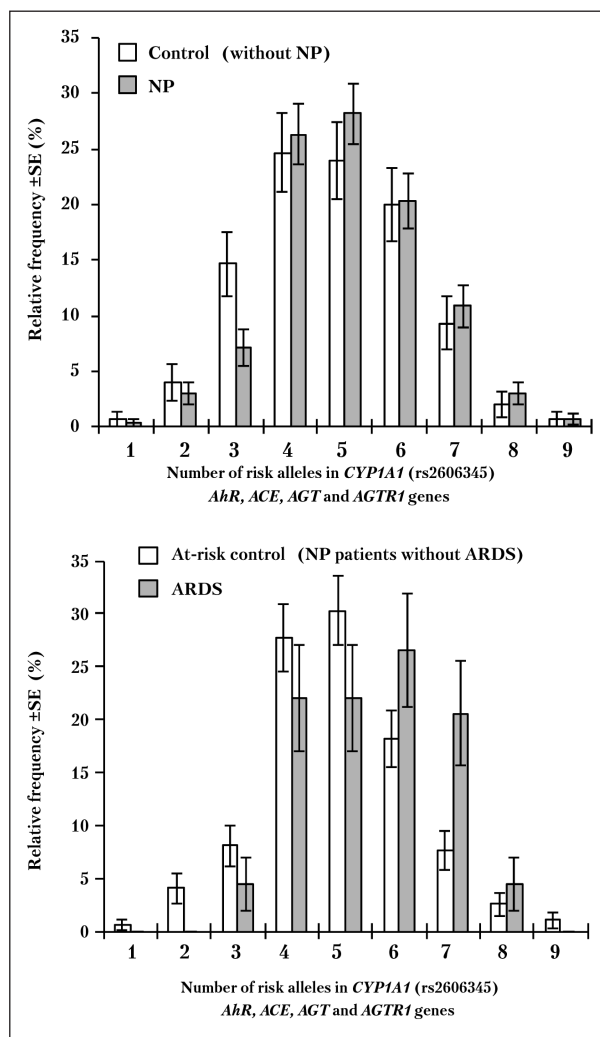


Рис. 2. Относительная частота распределения числа рискованных аллелей при НП (верхний рисунок) и ОРДС (нижний рисунок) и соответствующий контроль по генам *CYP1A1*, *AhR*, *ACE*, *AGT* и *AGTR1*.

Fig. 2. Relative frequency distribution by the number of risk alleles in the SNPs associated with NP (upper figure) and ARDS (lower figure) and matched control in *CYP1A1*, *AhR*, *ACE*, *AGT* and *AGTR1* genes.

Note (примечания): Relative frequency — частота встречаемости; number of risk alleles genes — число рискованных аллелей в генах; controls (without NP) — контроль (без НП); NP — НП; At-risk controls (NP patients without ARDS) — контроль (пациенты без ОРДС); ARDS — ОРДС. Mean values and standard errors of relative frequencies are plotted by the number of carried risk alleles, so bars represents proportions of patients or at-risk control subjects carrying specified number of risk alleles. Genotype distribution of SNPs was compared using additive model: homozygous risk — 2 risk alleles, heterozygous — 1 risk allele, homozygous protective — 0 risk alleles. Risk alleles are: *CYP1A1* rs2606345-T, *AhR* rs2066853-A, *ACE* rs4340-D, *AGT* rs699-C and *AGTR1* rs5186-C. Мультипликативный риск оценивали с использованием аддитивной модели: гомозиготный генотип по рисковому аллелю — два рискованных аллеля, гетерозиготный генотип — один рискованный аллель, гомозиготный протективный генотип — 0 рискованных аллелей. Рискованные аллели: *CYP1A1* rs2606345-T, *AhR* rs2066853-A, *ACE* rs4340-D, *AGT* rs699-C и *AGTR1* rs5186-C.

There are only two subjects in the group with eight risk alleles (lower figure) — в группе с восемью рискованными аллелями только два больных (нижний рисунок).

Pneumonia. Acute Respiratory Distress Syndrome

ношении оксидантного повреждения, так как непосредственно подвергаются действию кислорода и его активных форм, что обусловлено дисбалансом в системе оксиданты-антиоксиданты. Нарушение равновесия между монооксигеназной системой и системой антиоксигеназной защиты организма является пусковым механизмом повреждения бронхов при хронической обструктивной болезни легких.

Хорошо известно, что активность гена *CYP1A1* регулируется транскрипционным фактором AhR. Повышение базального уровня цитохрома P450 (CYP) может быть обусловлено, в частности, полиморфизмом гена рецепторного белка AhR. Выявлено 10 наиболее распространенных вариантов гена *AhR*, влияющих на активность CYP. В частности, повышенную активность обнаруживали при наличии варианта в кодирующей области *AhR* (аллель G1721 A), причем у мужчин в большей степени, чем у женщин [29].

Мы дополнительно протестировали функциональный вариант (rs2066853) в домене трансактивации гена *AhR* [30]. Выявление ассоциации полиморфизма AhR с риском развития ОРДС поддерживает гипотезу о причастности обоих генов к регуляции сигнальных каскадов, контролирующих прогрессирование воспаления в легких вплоть до развития ОРДС или возникновения НП на фоне уже развившегося ОРДС. Поэтому мы полагаем, что полиморфные варианты генов *CYP1A1* и *AhR* могут быть генетическими факторами риска развития ОРДС.

Изначально считалось, что AhR участвует в основном в метаболизме химических веществ из окружающей среды. Теперь известно несколько физиологических лигандов для AhR, например, медиаторы острого воспаления: лейкотриены и простагландины [31]. Экспрессия AhR в большинстве типов клеток иммунной системы влияет на активность множества ксенобиотик- или диоксин-чувствительных элементов (XREs/DREs), которые регулируют иммунный ответ, что подчеркивает важность этого рецептора в иммунологических процессах, в частности при воспалении [32–35].

В ряде исследований показано, что применение ИВЛ нередко приводит к развитию воспаления в легких, что индуцирует окислительный стресс, который усугубляет течение патологического процесса. Вышеуказанные гипотезы о роли метаболического пути с участием *CYP1A1* и AhR в прогрессировании воспаления легких, соответствуют экспериментальным данным, полученным на животных, и показывающим, что экспрессия *CYP1A1* значительно увеличивается при гипероксии [24]. Результаты проведенного исследования убедительно доказывают то, что генетически детерминированная изменчивость в активности *CYP1A1* и AhR может способствовать развитию ОРДС.

В результате проведенного исследования установлено значение генов еще одного важного метаболического пути (ренин-ангиотензиновой системы – РАС) для риска возникновения ОРДС. Известно, что функциональная активность компонентов РАС, в том числе

control the reaction of reactive oxygen species, including oxygen and toxic effects [24, 25]. Functional polymorphism rs2606345G / T located in intron *CYP1A1* and affects the expression level of the gene [26, 27].

In our previous studies [14, 15], we showed the role of the gene variants of *CYP1A1* (exclusively or in combination with SNPs in other genes) due to the risk of community-acquired and nosocomial pneumonia. Oxidative stress plays a significant role in the pathogenesis of diseases. Important components protect cells from oxidative stress are antioxidant enzymes, whose activity is genetically determined. Reactive oxygen species are needed for energy security and to combat infectious agents, detoxification of xenobiotics, structural regulation of proliferation, differentiation and apoptosis). However, the high reactivity of oxygen, particularly the active forms involved in a variety of pathological processes (inflammation, fever, ischemia, etc.) determines the appropriateness of including multilevel antioxidant defense system. Polymorphic variants of genes of antioxidant system (AOS), causing functional variation of protein products affect a wide range of biochemical reactions, aimed at activation of the AOC, determining the risk of implementing a wide range of pathological conditions. Results of genetic determinants of the AOC indicate the presence of a genetic predisposition to an imbalance of the AOC [28]. Lungs are most vulnerable to oxidative damage because they are directly exposed to oxygen and its active forms resulting from imbalance in the oxidant-antioxidant.

It is well known that the activity of the *CYP1A1* gene is regulated by the transcription factor AhR. Increased basal levels of cytochrome P450 (CYP) may be due, in particular, to the receptor protein gene polymorphism AhR. Ten most common variants of the gene *AhR*, affecting the activity of CYP, are revealed. In particular, increased activity was found in the presence of variations in the coding region of *AhR* (allele G1721 A), and in men more than in women [29].

In addition, we further tested a functional variant (rs2066853) in the gene transactivation domain *AhR* [30]. Identification of AhR polymorphisms association with the risk of ARDS supports the hypothesis of the involvement of both genes in the regulation of signaling cascades that control the progression of the inflammation in the lungs until the development of ARDS or the occurrence of NP on the background of already developed ARDS. Therefore, we believe that polymorphic variants of the genes *CYP1A1* and *AhR* may be genetic risk factors for ARDS

Initially it was believed that AhR was involved primarily in the metabolism of chemical substances from the environment. Now, there are several physiological ligands for AhR, e.g., acute inflammation mediators: leukotrienes, prostaglandins [31]. AhR expression in most cell types of the immune system are influenced by the activity of many xenobiotic- or dioxin-sensitive elements (XREs / DREs), that regulate immune response, emphasizing the importance of this receptor in immunological processes, particularly during inflammation [32–35].

генов ангиотензиногена (AGT), ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и рецептора 1 типа ангиотензина II (AGTR1), влияет на артериальное давление и тонус сосудов, и важна для развития воспаления [36].

Ангиотензин II (AngII) является основным фактором РАС и, как известно, благодаря сосудосуживающему эффекту вызывает значительное увеличение системного и локального артериального давления. Помимо прямого влияния AngII на системный кровоток, возможно также опосредованное воздействие белка на сосудистый тонус при травме в условиях окислительного стресса [37]. Для критических состояний характерна избыточная продукция свободных радикалов, истощение антиоксидантной защиты, что, в свою очередь, может послужить пусковым механизмом развития системного воспаления и полиорганной недостаточности [38]. Большинство физиологических и патофизиологических эффектов AngII реализуется при взаимодействии с *AGTR1* [39]. Выявленная в настоящем исследовании ассоциация полиморфизма *AGTR1* с неблагоприятным исходом среди пациентов с НП коррелирует с литературными данными и биологически оправдана.

Мы считаем, что касается сопряженность вариабельности гена *ABCB1* с развитием осложненного течения основного заболевания (НП, ОРДС) объясняется его значением в фармакокинетике лекарственных препаратов через клеточные мембраны, так как индивидуальные особенности распределения и скорости возникновения терапевтического эффекта конкретного лекарственного средства у больного также генетически детерминированы [40, 41].

Все шире признается, что, анализируя суммарное влияние генов различных систем, предположительно участвующих в патогенезе развития заболевания или критического состояния, можно приблизиться к пониманию механизмов реализации генетических детерминант [42, 43]. Учитывая это соображение, мы сгруппировали SNPs в метаболических путях, а затем тестировали совместное влияние комбинаций. Два набора генов-партнеров были анализированы на основе их вклада в развитие воспаления и критического состояния.

Это первое сообщение об ассоциации НП и ОРДС с мультипликативными эффектами генов детоксикации ксенобиотиков и ренин-ангиотензиновой системы. Распределение аллелей риска в метаболических путях детоксикации/оксидативного стресса и сосудистого гомеостаза показывает, что увеличение количества рискованных аллелей наблюдается именно в группе НП и ОРДС.

Полученные результаты позволяют судить о том, что существует тесная связь между двумя изученными путями в отношении усиления воспалительной реакции в легких, которая в особенности зависит от влияния выраженности окислительного стресса и дисфункции эндотелия легочных капилляров [44].

Исследование имело несколько ограничений. Выборка была средней, и не у всех выявленных ассоциаций статистическая мощность теста была более 80%. Даль-

Several studies showed that the use of mechanical ventilation often leads to the development of inflammation in the lungs that induces oxidative stress, which exacerbates the disease process. The above hypothesis about the role of the metabolic pathway involving CYP1A1 and AhR in the progression of inflammation of the lungs, the experimental data obtained in animals, showing the expression of *CYP1A1* significantly increased by hyperoxia [24]. The results of this study clearly demonstrate that the genetically determined variability in the activity of CYP1A1 and AhR may contribute to the development of ARDS.

The study is set of genes of another important pathway (renin-angiotensin system – RAS) in connection with the risk of ARDS. It is known that the functional activity of components of the RAS, including genes of angiotensinogen (AGT), angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin type 1 receptor II (AGTR1), influence on the blood pressure and vascular tone is important in connection with the development of inflammation [36].

Angiotensin II (AngII) is the primary effector of RAS and, as is known, thanks to the vasoconstrictor effect causes a significant increase in local and systemic arterial pressure [37]. For critical conditions characterized by excessive production of free radicals, depletion of antioxidant protection, which in turn can serve as a trigger for the development of systemic inflammation and organ failure [38]. Most of the physiological and pathophysiological effects of AngII are realized in the interaction with *AGTR1* [39]. Identified association of the polymorphism of *AGTR1* gene with a poor outcome in patients with NP correlates with literature data and is biologically justified.

With regard to the variability of gene *ABCB1* conjugation with complications of the underlying disease (NP, ARDS), we believe that this is due to its value in the pharmacokinetics of drugs across cell membranes, as the individual characteristics of the distribution and rate of occurrence of the therapeutic effect of a particular drug in a patient are also genetically determined [40, 41].

It is increasingly recognized that by analyzing the total effect of the genes of different systems, involved in the pathogenesis of the disease or a critical state, can bring us closer to the understanding the mechanisms of realization of genetic determinants [42, 43]. Given this consideration, we have grouped the SNPs in the metabolic pathways, and then tested the joint effect of combinations. Two sets of partner genes were analyzed based on their contribution to the development of inflammation and critical state.

This is the first report of an association between NP and ARDS and cumulative effects of xenobiotics detoxification and RAS family genes. Our results suggest that there is a significant crosstalk between two studied pathways in the aggravation of lung inflammation, which particularly depends on strong oxidative stress and pulmonary capillary endothelial dysfunction [44].

Pneumonia. Acute Respiratory Distress Syndrome

нейший анализ стратификации (например, вентилятор-ассоциированная пневмония, сроки развития ОРДС по отношению к нозокомиальной пневмонии, частота встречаемости сепсиса и ПОН в каждой подгруппе) был ограничен статистической мощностью и недостаточным числом случаев для сравнения в исследованных группах.

Заклучение

Таким образом, показано, что ряд аллельных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков сопряжено с риском развития нозокомиальной пневмонии и ОРДС: *CYP1A1* rs2606345-T/T ($p=0,0027$, OR=2,38, 95% доверительный интервал: 1,35–4,17), *AhR*rs2066853 G/A-A/A и *AGT* rs699 C/C *AhR* rs2066853-G/A-A/A ($p=0,0012$, OR=2,94, 95% доверительный интервал: 1,54–5,60). Сочетание двух и более рисков аллелей в генах *CYP1A1*, *AhR*, *ACE*, *AGT* и *AGTR1* у одного и того же больного повышает риск развития НП ($p=0,017$, OR=2,04, 95% CI 1,16–3,57). Увеличение количества рисков аллелей до четырех и более у больных НП сопряжено с риском развития ОРДС ($p=0,0012$, OR=2,56, 95% CI 1,46–4,49). Выявленные ассоциации очень важны для понимания путей и механизмов возникновения НП и ОРДС, прогнозирования исхода заболевания, особенно в том случае, если в ближайшем будущем результаты подобных генетических исследований будут применяться для персонализированного подхода к лечению больных.

Литература

1. Yoon Y.S. Respiratory review of 2012: pneumonia. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*. 2012; 73 (2): 77–83. <http://dx.doi.org/10.4046/trd.2012.73.2.77>. PMID: 23166539
2. Schuetz P, Batschwaroff M, Dusemund F, Albrich W, Bürgi U, Maurer M, Brutsche M, Huber A.R., Müller B. Effectiveness of a procalcitonin algorithm to guide antibiotic therapy in respiratory tract infections outside of study conditions: a post-study survey. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2010; 29 (3): 269–277. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-009-0851-0>. PMID: 20039090
3. Мороз В.В., Смелая Т.В., Голубев А.М., Сальникова Л.Е. Генетика и медицина критических состояний: от теории к практике. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 5–12. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-5>
4. Determann R.M., Royakkers A., Wolthuis E.K., Vlaar A.P., Choi G., Paulus F., Hofstra J.J., de Graaff M.J., Korevaar J.C., Schultz M.J. Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial. *Crit. Care*. 2010; 14 (1): R1. <http://dx.doi.org/10.1186/cc8230>. PMID: 20055989
5. Copland I.B., Post M. Understanding the mechanisms of infant respiratory distress and chronic lung disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2002; 26 (3): 261–265. <http://dx.doi.org/10.1165/ajrcmb.26.3.f231>. PMID: 11867331
6. Баранов В.С., Глотов О.С., Баранова Е.В. Геномика старения и предиктивная медицина. *Успехи геронтологии*. 2010; 23 (3): 329–338. PMID: 21137201
7. van de Vosse E., van Dissel J.T., Ottenhoff T.H. Genetic deficiencies of innate immune signalling in human infectious disease. *Lancet Infect. Dis.* 2009; 9 (11): 688–698. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70255-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70255-5). PMID: 19850227
8. Brownson R.C., Dodson E.A., Stamatakis K.A., Casey C.M., Elliott M.B., Luke D.A., Wintrobe C.G., Kreuter M.W. Communicating evidence-based information on cancer prevention to state-level policy makers. *J. Natl. Cancer Inst.* 2011; 103 (4): 306–316. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djq529>. PMID: 21212381
9. Davies P.D., Yew W.W., Ganguly D., Davidow A.L., Reichman L.B., Dheda K., Rook G.A. Smoking and tuberculosis: the epidemiological association and immunopathogenesis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2006; 100 (4): 291–298. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2005.06.034>. PMID: 16325875

The study has several important limitations. Our sample size was modest, and not all estimated associations had > 80% power to detect a moderate OR. Further stratification analysis (e.g., ventilator-associated pneumonia and others) was limited by the statistical power in stratification analysis. We could not estimate the associations in non-NP group as there were only a few subjects with ARDS, sepsis and MOF in this group.

Conclusion

Thus, it is shown that a number of allelic variants of genes of detoxification are associated with the risk of NP ad ARDS: *CYP1A1* rs2606345-T / T ($P=0.0027$, OR=2.38, 95% CI: 1.35–4.17), *AhR*rs2066853 G / AA / A and *AGT* rs699 C / C *AhR* rs2066853-G / AA / A ($P=0.0012$, OR=2.94, 95% CI: 1.54–5.60). The combination of two or more risk alleles in the gene *CYP1A1*, *AhR*, *ACE*, *AGT* and *AGTR1* the same patient increases the risk of NP ($P=0.017$, OR=2.04, 95% CI 1.16–3.57). Increasing the number of risk alleles up to four and more in NP patients is associated with the risk of ARDS ($P=0.0012$, OR=2.56, 95% CI 1.46–4.49). The identified association is very important for understanding the ways and mechanisms of NP and ARDS, predicting disease outcome, especially if in the future the results of these genetic studies will be used for a personalized approach to the treatment of patients.

References

1. Yoon Y.S. Respiratory review of 2012: pneumonia. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*. 2012; 73 (2): 77–83. <http://dx.doi.org/10.4046/trd.2012.73.2.77>. PMID: 23166539
2. Schuetz P, Batschwaroff M, Dusemund F, Albrich W, Bürgi U, Maurer M, Brutsche M, Huber A.R., Müller B. Effectiveness of a procalcitonin algorithm to guide antibiotic therapy in respiratory tract infections outside of study conditions: a post-study survey. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2010; 29 (3): 269–277. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-009-0851-0>. PMID: 20039090
3. Moroz V.V., Smelaya T.V., Golubev A.M., Sahnikova L.E. Genetika i meditsina kriticheskikh sostoyanii: ot teorii k praktike. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Genetics and medicine of critical conditions: from theory to practice. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (4): 5–12. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-5>. [In Russ.]
4. Determann R.M., Royakkers A., Wolthuis E.K., Vlaar A.P., Choi G., Paulus F., Hofstra J.J., de Graaff M.J., Korevaar J.C., Schultz M.J. Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial. *Crit. Care*. 2010; 14 (1): R1. <http://dx.doi.org/10.1186/cc8230>. PMID: 20055989
5. Copland I.B., Post M. Understanding the mechanisms of infant respiratory distress and chronic lung disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2002; 26 (3): 261–265. <http://dx.doi.org/10.1165/ajrcmb.26.3.f231>. PMID: 11867331
6. Baranov V.S., Glotov O.S., Baranova E.V. Genomika starenia i prediktivnaya meditsina. [Genomic of aging and predictive medicine]. *Uspekhi Gerontologii*. 2010; 23 (3): 329–338. PMID: 21137201. [In Russ.]
7. van de Vosse E., van Dissel J.T., Ottenhoff T.H. Genetic deficiencies of innate immune signalling in human infectious disease. *Lancet Infect. Dis.* 2009; 9 (11): 688–698. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70255-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70255-5). PMID: 19850227
8. Brownson R.C., Dodson E.A., Stamatakis K.A., Casey C.M., Elliott M.B., Luke D.A., Wintrobe C.G., Kreuter M.W. Communicating evidence-based information on cancer prevention to state-level policy makers. *J. Natl. Cancer Inst.* 2011; 103 (4): 306–316. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djq529>. PMID: 21212381
9. Davies P.D., Yew W.W., Ganguly D., Davidow A.L., Reichman L.B., Dheda K., Rook G.A. Smoking and tuberculosis: the epidemiological association and immunopathogenesis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2006; 100 (4): 291–298. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2005.06.034>. PMID: 16325875

10. Angus D.C., Burgner D., Wunderink R., Mira J.P., Gerlach H., Wiedermann C.J., Vincent J.L. The PIRO concept: P is for predisposition. *Crit. Care*. 2003; 7 (3): 248–251. PMID: 12793879
11. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A., Bartlett J.G., Campbell G.D., Dean N.C., Dowell S.F., File T.M.Jr., Musher D.M., Niederman M.S., Torres A., Whitney C.G.; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44 Suppl 2: S27–S72. <http://dx.doi.org/10.1086/511159>. PMID: 17278083
12. Назаренко Г.И., Клейменова Е.Б., Гущина Н.Н. Изучение генетических маркеров и традиционных факторов риска развития ишемической болезни сердца. *Рос. мед. вестн.* 2009; 14 (1): 47–54.
13. Christie D., Shofer J., Millard S.P., Li E., Demichele-Sweet M.A., Weamer E.A., Kamboh M.I., Lopez O.L., Sweet R.A., Tsuang D. Genetic association between APOE*4 and neuropsychiatric symptoms in patients with probable Alzheimer's disease is dependent on the psychosis phenotype. *Behav. Brain Funct.* 2012; 8: 62. <http://dx.doi.org/0.1186/1744-9081-8-62>. PMID: 23270420
14. Salnikova L.E., Smelaya T.V., Moroz V.V., Golubev A.M., Rubanovich A.V. Host genetic risk factors for community-acquired pneumonia. *Gene*. 2013; 518 (2): 449–456. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2012.10.027>. PMID: 23107763
15. Salnikova L.E., Smelaya T.V., Moroz V.V., Golubev A.M., Rubanovich A.V. Functional polymorphisms in the CYP1A1, ACE, and IL-6 genes contribute to susceptibility to community-acquired and nosocomial pneumonia. *Int. J. Infect. Dis.* 2013; 17 (6): e433–e442. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2013.01.005>. PMID: 23411129
16. Мороз В.В., Голубев А.М. Принципы диагностики ранних проявлений острого повреждения легких. *Общая реаниматология*. 2006; 2 (4): 5–7. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2006-4>
17. Rambaldi D., Pece S., Di Fiore P.P. Bioconductor package to estimate proliferation in cell-tracking dye studies. *Bioinformatics*. 2014; 30 (14): 2060–2065. <http://dx.doi.org/10.1093/bioinformatics/btu127>. PMID: 24681909
18. Hamajima N. PCR–CTPP: a new genotyping technique in the era of genetic epidemiology. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2001; 1 (1): 119–123. PMID: 11901796
19. winSTAT.com 2003.1
20. Sole X., Guino E., Valls J., Iñiesta R., Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006; 22 (15): 1928–1929. <http://dx.doi.org/10.1093/bioinformatics/btl268>. PMID: 16720584
21. Benjamini Y., Yekutieli D. Quantitative trait Loci analysis using the false discovery rate. *Genetics*. 2005; 171 (2): 783–790. <http://dx.doi.org/10.1534/genetics.104.036699>. PMID: 15956674
22. Storey J.D., Tibshirani R. Statistical significance for genome-wide studies. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003; 100 (16): 9440–9445. PMID: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1530509100.12883005>
23. Abramson J.H. WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and their teaching potential. *Epidemiol. Perspect. Innov.* 2011; 8 (1): 1. <http://dx.doi.org/10.1186/1742-5573-8-1>. PMID: 21288353
24. Jiang W., Welty S.E., Couroucli X.I., Barrios R., Kondraganti S.R., Muthiah K., Yu L., Avery S.E., Moorthy B. Disruption of the Ah receptor gene alters the susceptibility of mice to oxygen-mediated regulation of pulmonary and hepatic cytochromes P450A1 expression and exacerbates hyperoxic lung injury. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004; 310 (2): 512–519. <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.103.059766>. PMID: 15123765
25. Jiang W., Couroucli X.I., Wang L., Barrios R., Moorthy B. Augmented oxygen-mediated transcriptional activation of cytochrome P450 (CYP)1A expression and increased susceptibilities to hyperoxic lung injury in transgenic mice carrying the human CYP1A1 or mouse 1A2 promoter *in vivo*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011; 407 (1): 79–85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.02.113>. PMID: 21362406
26. Rotunno M., Yu K., Lubin J.H., Consonni D., Pesatori A.C., Goldstein A.M., Goldin L.R., Wacholder S., Welch R., Burdette L., Chanock S.J., Bertazzi P.A., Tucker M.A., Caporaso N.E., Chatterjee N., Bergen A.W., Landi M.T. Phase I metabolic genes and risk of lung cancer: multiple polymorphisms and mRNA expression. *PLoS One*. 2009; 4 (5): e5652. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0005652>. PMID: 19479063
27. Wang S., Chanock S., Tang D., Li Z., Jedrychowski W., Perera F.P. Assessment of interactions between PAH exposure and genetic polymorphisms on PAH-DNA adducts in African American, Dominican and Caucasian mothers and newborns. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2008; 17 (2): 405–413. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965>. PMID: 18268125
28. Колесникова Л.И., Баирова Т.А., Перушина О.А. Гены ферментов антиоксидантной системы. *Вестник РАМН*. 2013; 12: 83–88. PMID: 24741948
29. Smart C.D., Mayton H., Mizubuti E.S., Willmann M.R., Fry W.E. Environmental and genetic factors influencing self-fertility in *Phytophthora infestans*. *Phytopathology*. 2000; 90 (9): 987–994. <http://dx.doi.org/10.1094/PHYTO.2000.90.9.987>. PMID: 18944524
- (4): 291–298. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2005.06.034>. PMID: 16325875
10. Angus D.C., Burgner D., Wunderink R., Mira J.P., Gerlach H., Wiedermann C.J., Vincent J.L. The PIRO concept: P is for predisposition. *Crit. Care*. 2003; 7 (3): 248–251. PMID: 12793879
11. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A., Bartlett J.G., Campbell G.D., Dean N.C., Dowell S.F., File T.M.Jr., Musher D.M., Niederman M.S., Torres A., Whitney C.G.; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44 Suppl 2: S27–S72. <http://dx.doi.org/10.1086/511159>. PMID: 17278083
12. Nazarenko G.I., Kleimenova E.B., Gushchina N.N. Uzuchenie genicheskikh markerov i traditsionnykh faktorov riska razvitiya ishemicheskoi bolezni serdtsa. [The study of genetic markers and traditional risk factors for coronary heart disease]. *Rossiiskie Meditsinskie Vesti*. 2009; 14 (1): 47–54. [In Russ.]
13. Christie D., Shofer J., Millard S.P., Li E., Demichele-Sweet M.A., Weamer E.A., Kamboh M.I., Lopez O.L., Sweet R.A., Tsuang D. Genetic association between APOE*4 and neuropsychiatric symptoms in patients with probable Alzheimer's disease is dependent on the psychosis phenotype. *Behav. Brain Funct.* 2012; 8: 62. <http://dx.doi.org/0.1186/1744-9081-8-62>. PMID: 23270420
14. Salnikova L.E., Smelaya T.V., Moroz V.V., Golubev A.M., Rubanovich A.V. Host genetic risk factors for community-acquired pneumonia. *Gene*. 2013; 518 (2): 449–456. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2012.10.027>. PMID: 23107763
15. Salnikova L.E., Smelaya T.V., Moroz V.V., Golubev A.M., Rubanovich A.V. Functional polymorphisms in the CYP1A1, ACE, and IL-6 genes contribute to susceptibility to community-acquired and nosocomial pneumonia. *Int. J. Infect. Dis.* 2013; 17 (6): e433–e442. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2013.01.005>. PMID: 23411129
16. Мороз В.В., Голубев А.М. Принципы диагностики ранних проявлений острого повреждения легких. *Общая реаниматология*. 2006; 2 (4): 5–7. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2006-4>
17. Rambaldi D., Pece S., Di Fiore P.P. Bioconductor package to estimate proliferation in cell-tracking dye studies. *Bioinformatics*. 2014; 30 (14): 2060–2065. <http://dx.doi.org/10.1093/bioinformatics/btu127>. PMID: 24681909
18. Hamajima N. PCR–CTPP: a new genotyping technique in the era of genetic epidemiology. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2001; 1 (1): 119–123. PMID: 11901796
19. winSTAT.com 2003.1
20. Sole X., Guino E., Valls J., Iñiesta R., Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006; 22 (15): 1928–1929. <http://dx.doi.org/10.1093/bioinformatics/btl268>. PMID: 16720584
21. Benjamini Y., Yekutieli D. Quantitative trait Loci analysis using the false discovery rate. *Genetics*. 2005; 171 (2): 783–790. <http://dx.doi.org/10.1534/genetics.104.036699>. PMID: 15956674
22. Storey J.D., Tibshirani R. Statistical significance for genome-wide studies. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003; 100 (16): 9440–9445. PMID: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1530509100.12883005>
23. Abramson J.H. WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and their teaching potential. *Epidemiol. Perspect. Innov.* 2011; 8 (1): 1. <http://dx.doi.org/10.1186/1742-5573-8-1>. PMID: 21288353
24. Jiang W., Welty S.E., Couroucli X.I., Barrios R., Kondraganti S.R., Muthiah K., Yu L., Avery S.E., Moorthy B. Disruption of the Ah receptor gene alters the susceptibility of mice to oxygen-mediated regulation of pulmonary and hepatic cytochromes P450A1 expression and exacerbates hyperoxic lung injury. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004; 310 (2): 512–519. <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.103.059766>. PMID: 15123765
25. Jiang W., Couroucli X.I., Wang L., Barrios R., Moorthy B. Augmented oxygen-mediated transcriptional activation of cytochrome P450 (CYP)1A expression and increased susceptibilities to hyperoxic lung injury in transgenic mice carrying the human CYP1A1 or mouse 1A2 promoter *in vivo*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011; 407 (1): 79–85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.02.113>. PMID: 21362406
26. Rotunno M., Yu K., Lubin J.H., Consonni D., Pesatori A.C., Goldstein A.M., Goldin L.R., Wacholder S., Welch R., Burdette L., Chanock S.J., Bertazzi P.A., Tucker M.A., Caporaso N.E., Chatterjee N., Bergen A.W., Landi M.T. Phase I metabolic genes and risk of lung cancer: multiple polymorphisms and mRNA expression. *PLoS One*. 2009; 4 (5): e5652. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0005652>. PMID: 19479063
27. Wang S., Chanock S., Tang D., Li Z., Jedrychowski W., Perera F.P. Assessment of interactions between PAH exposure and genetic polymorphisms on PAH-DNA adducts in African American, Dominican and Caucasian mothers and newborns. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2008; 17 (2): 405–413. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965>. PMID: 18268125
28. Колесникова Л.И., Баирова Т.А., Перушина О.А. Гены ферментов антиоксидантной системы. *Вестник РАМН*. 2013; 12: 83–88. PMID: 24741948
29. Smart C.D., Mayton H., Mizubuti E.S., Willmann M.R., Fry W.E. Environmental and genetic factors influencing self-fertility in *Phytophthora infestans*. *Phytopathology*. 2000; 90 (9): 987–994. <http://dx.doi.org/10.1094/PHYTO.2000.90.9.987>. PMID: 18944524

Pneumonia. Acute Respiratory Distress Syndrome

30. Zhang B., Beeghly-Fadiel A., Lu W., Cai Q., Xiang Y.B., Zheng Y., Long J., Ye C., Gu K., Shu X.O., Gao Y., Zheng W. Evaluation of functional genetic variants for breast cancer risk: results from the Shanghai breast cancer study. *Am. J. Epidemiol.* 2011; 173 (10): 1159–1170. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwr004>. PMID: 21454829
31. Denison M.S., Nagy S.R. Activation of the aryl hydrocarbon receptor by structurally diverse exogenous and endogenous chemicals. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2003; 43: 309–334. PMID: 12540743
32. Busbee P.B., Rouse M., Nagarkatti M., Nagarkatti P.S. Use of natural AhR ligands as potential therapeutic modalities against inflammatory disorders. *Nutr. Rev.* 2013; 71 (6): 353–369. <http://dx.doi.org/10.1111/nure.12024>. PMID: 23731446
33. Stockinger B. Beyond toxicity: aryl hydrocarbon receptor-mediated functions in the immune system. *J. Biol.* 2009; 8 (7): 61. <http://dx.doi.org/10.1186/jbiol170>. PMID: 19691822
34. Rohlman D., Pham D., Yu Z., Steppan L.B., Kerkliet N.I. Aryl hydrocarbon receptor-mediated perturbations in gene expression during early stages of CD4(+) T-cell differentiation. *Front. Immunol.* 2012; 6 (3): 223. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2012.00223>. PMID: 22888330
35. Esser C., Rannug A. The aryl hydrocarbon receptor in barrier organ physiology, immunology, and toxicology. *Pharmacol. Rev.* 2015; 67 (2): 259–279. <http://dx.doi.org/10.1124/pr.114.009001>. PMID: 25657351
36. Gradman E.H. Evolving understanding of the renin–angiotensin–aldosterone system: pathophysiology and targets for therapeutic intervention. *Am. Heart J.* 2009; 157: S1–S6.
37. Rajagopalan S., Kurz S., Munzel T., Tarpey M., Freeman B.A., Griendling K.K., Harrison D.G. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J. Clin. Invest.* 1996; 97 (8): 1916–1923. PMID: 8621776
38. Manzanares W., Dhaliwal R., Jiang X., Murch L., Heyland D.K. Antioxidant micronutrients in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care.* 2012; 16 (2): R66. <http://dx.doi.org/10.1186/cc11316>. PMID: 22534505
39. Zhou M.S., Schulman I.H., Raji L. Nitric oxide, angiotensin II, and hypertension. *Semin. Nephrol.* 2004; 24 (4): 366–378. PMID: 15252776
40. Ho R.H., Kim R.B. Transporters and drug therapy: implications for drug disposition and disease. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2005; 78 (3): 260–277. PMID: 16153397
41. Zhou S.F. Structure, function and regulation of P-glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition. *Xenobiotica.* 2008; 38 (7–8): 802–832. <http://dx.doi.org/10.1080/00498250701867889>. PMID: 18668431
42. Weng L., Macciardi F., Subramanian A., Guffanti G., Potkin S.G., Yu Z., Xie X. SNP-based pathway enrichment analysis for genome-wide association studies. *BMC Bioinformatics.* 2011; 12: 99. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2105-12-99>. PMID: 21496265
43. Braun R., Buetow K. Pathways of distinction analysis: a new technique for multi-SNP analysis of GWAS data. *PLoS Genet.* 2011; 7 (6): e1002101. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pgen.1002101>. PMID: 21695280
44. Orfanos S.E., Armaganidis A., Glynos C., Psevdi E., Kaltsas P., Sarafidou P., Catravas J.D., Dafni U.G., Langleben D., Roussos C. Pulmonary capillary endothelium-bound angiotensin-converting enzyme activity in acute lung injury. *Circulation.* 2000; 102 (16): 2011–2018. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.102.16.2011>. PMID: 11034953
45. Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Писарев В.М., Половников С.Г., Шабанов А.К., Голубев М.А. Сурфактантный белок А (SP-A) – прогностический молекулярный биомаркер при остром респираторном дистресс-синдроме. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (3): 5–13. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-3-5>
46. Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Писарев В.М. Новые диагностические кандидатные молекулярные биомаркеры острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология.* 2014; 10 (4): 6–10. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-4-6-10>
47. Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Шабанов А.К., Писарев В.М. Белок клеток Клара (Club cell protein) – новый диагностический кандидатный молекулярный биомаркер при нозокомальной пневмонии. *Общая реаниматология.* 2014; 10 (6): 6–14. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-6-14>
29. Smart C.D., Mayton H., Mizubuti E.S., Willmann M.R., Fry W.E. Environmental and genetic factors influencing self-fertility in *Phytophthora infestans*. *Phytopathology.* 2000; 90 (9): 987–994. <http://dx.doi.org/10.1094/PHYTO.2000.90.9.987>. PMID: 18944524
30. Zhang B., Beeghly-Fadiel A., Lu W., Cai Q., Xiang Y.B., Zheng Y., Long J., Ye C., Gu K., Shu X.O., Gao Y., Zheng W. Evaluation of functional genetic variants for breast cancer risk: results from the Shanghai breast cancer study. *Am. J. Epidemiol.* 2011; 173 (10): 1159–1170. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwr004>. PMID: 21454829
31. Denison M.S., Nagy S.R. Activation of the aryl hydrocarbon receptor by structurally diverse exogenous and endogenous chemicals. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2003; 43: 309–334. PMID: 12540743
32. Busbee P.B., Rouse M., Nagarkatti M., Nagarkatti P.S. Use of natural AhR ligands as potential therapeutic modalities against inflammatory disorders. *Nutr. Rev.* 2013; 71 (6): 353–369. <http://dx.doi.org/10.1111/nure.12024>. PMID: 23731446
33. Stockinger B. Beyond toxicity: aryl hydrocarbon receptor-mediated functions in the immune system. *J. Biol.* 2009; 8 (7): 61. <http://dx.doi.org/10.1186/jbiol170>. PMID: 19691822
34. Rohlman D., Pham D., Yu Z., Steppan L.B., Kerkliet N.I. Aryl hydrocarbon receptor-mediated perturbations in gene expression during early stages of CD4(+) T-cell differentiation. *Front. Immunol.* 2012; 6 (3): 223. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2012.00223>. PMID: 22888330
35. Esser C., Rannug A. The aryl hydrocarbon receptor in barrier organ physiology, immunology, and toxicology. *Pharmacol. Rev.* 2015; 67 (2): 259–279. <http://dx.doi.org/10.1124/pr.114.009001>. PMID: 25657351
36. Gradman E.H. Evolving understanding of the renin–angiotensin–aldosterone system: pathophysiology and targets for therapeutic intervention. *Am. Heart J.* 2009; 157: S1–S6.
37. Rajagopalan S., Kurz S., Munzel T., Tarpey M., Freeman B.A., Griendling K.K., Harrison D.G. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J. Clin. Invest.* 1996; 97 (8): 1916–1923. PMID: 8621776
38. Manzanares W., Dhaliwal R., Jiang X., Murch L., Heyland D.K. Antioxidant micronutrients in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care.* 2012; 16 (2): R66. <http://dx.doi.org/10.1186/cc11316>. PMID: 22534505
39. Zhou M.S., Schulman I.H., Raji L. Nitric oxide, angiotensin II, and hypertension. *Semin. Nephrol.* 2004; 24 (4): 366–378. PMID: 15252776
40. Ho R.H., Kim R.B. Transporters and drug therapy: implications for drug disposition and disease. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2005; 78 (3): 260–277. PMID: 16153397
41. Zhou S.F. Structure, function and regulation of P-glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition. *Xenobiotica.* 2008; 38 (7–8): 802–832. <http://dx.doi.org/10.1080/00498250701867889>. PMID: 18668431
42. Weng L., Macciardi F., Subramanian A., Guffanti G., Potkin S.G., Yu Z., Xie X. SNP-based pathway enrichment analysis for genome-wide association studies. *BMC Bioinformatics.* 2011; 12: 99. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2105-12-99>. PMID: 21496265
43. Braun R., Buetow K. Pathways of distinction analysis: a new technique for multi-SNP analysis of GWAS data. *PLoS Genet.* 2011; 7 (6): e1002101. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pgen.1002101>. PMID: 21695280
44. Orfanos S.E., Armaganidis A., Glynos C., Psevdi E., Kaltsas P., Sarafidou P., Catravas J.D., Dafni U.G., Langleben D., Roussos C. Pulmonary capillary endothelium-bound angiotensin-converting enzyme activity in acute lung injury. *Circulation.* 2000; 102 (16): 2011–2018. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.102.16.2011>. PMID: 11034953
45. Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Писарев В.М., Половников С.Г., Шабанов А.К., Голубев М.А. Сурфактантный белок А (SP-A) – прогностический молекулярный биомаркер при остром респираторном дистресс-синдроме. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (3): 5–13. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-3-5>
46. Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Писарев В.М. Новые диагностические кандидатные молекулярные биомаркеры острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология.* 2014; 10 (4): 6–10. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-4-6-10>
47. Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Шабанов А.К., Писарев В.М. Белок клеток Клара (Club cell protein) – новый диагностический кандидатный молекулярный биомаркер при нозокомальной пневмонии. *Общая реаниматология.* 2014; 10 (6): 6–14. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-6-14>

Поступила 12.01.2015

Submitted 12.01.15