

ГЕНЕТИКА И МЕДИЦИНА КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ

В. В. Мороз¹, Т. В. Смелая¹, А. М. Голубев¹, Л. Е. Сальникова^{1,2}

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Москва

² Институт общей генетики им. В. Н. Вавилова РАН, Москва

Genetics and Medicine of Critical Conditions: from Theory to Practice

V. V. Moroz¹, T. V. Smelaya¹, A. M. Golubev¹, L. E. Salnikova^{1,2}

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

² V. N. Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow

Рассмотрена роль генетических исследований в современной медицине. Высокая летальность при развитии критических состояний (сепсис, полиорганная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, нозокомиальные инфекции) побуждают к поиску прогностических моделей. Представлены результаты исследований, проведенных в НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН совместно с Институтом общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН. Выявлена панель генетических маркеров, ассоциированная с повышенным риском развития как внебольничной, так и нозокомиальной пневмонии (комбинации полиморфных вариантов гена детоксикации ксенобиотиков (*CYP1A1*), цитокинов (*IL-6*) и ренин-ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*). Генетические факторы играют существенную роль в детерминации ответа на лекарственные препараты, установлено, что 20–95% доли межиндивидуальной изменчивости по эффективности их метаболизма объясняется генетической вариабельностью. В проведенном ассоциативном исследовании были выявлены различия в эффективности антибактериальной терапии по генам *GSTP1* и *ABCB1*. Таким образом, можно сказать, что возможности молекулярно-генетических методов открывают перспективы развития нового направления в реаниматологии — «генетика критических состояний». Выявление групп повышенного риска развития жизнеугрожающих состояний особенно важно для предотвращения их развития, выявления ранних маркеров для своевременного определения необходимого объема специализированной медицинской помощи. **Ключевые слова:** мультифакториальные заболевания, полиморфизм генов, гены детоксикации ксенобиотиков, внебольничная пневмония, нозокомиальная пневмония.

The authors consider the role of genetic studies in modern medicine. The high death rates due to critical conditions (sepsis, multiple organ dysfunction, acute respiratory distress syndrome, nosocomial infections) initiate a search for prognostic models. The paper presents the results of the investigations made at the V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology jointly with the V. N. Vavilov Institute of General Genetics. The panel of genetic markers, which is associated with the increased risk of both community-associated and nosocomial pneumonia (combinations of polymorphic variants in the xenobiotic detoxification gene (*CYP1A1*), cytokines (*IL-6*), and renin-angiotensin-converting enzyme (*ACE*), has been revealed. Genetic factors are essential in determining a response to drugs; 20–95% of the individual variability in the efficiency of their metabolism has been ascertained to result from genetic variability. An associative study has revealed differences in the efficiency of antibacterial therapy in terms of the *GSTP1* and *ABCB1* genes. Thus, it can be said that the possibilities of molecular genetic methods open prospects for developing the new area in reanimatology — critical care genetics. Identification of groups at increased risk for life-threatening conditions is particularly important in preventing their development and detecting their early markers for the timely determination of the required volume of specialized medical care. **Key words:** multifactorial diseases, gene polymorphism, xenobiotic detoxification genes, community-associated pneumonia, nosocomial pneumonia.

Роль генетических исследований в изучении мультифакториальных заболеваний

Достижения генетики активно проникают в различные сферы жизни общества, в том числе и в медицину, что обуславливает развитие новых дисциплин, на-

пример, молекулярной медицины. В то же время, стремительное накопление знаний о генетической основе патологических процессов обогащает представления об этиологии и патогенезе распространенных болезней человека, существенно повышает возможности их диагностики [1]. Сегодня методы молекулярной генетики весьма эффективно используют клиницисты в таких разделах медицины, как онкология, хирургия, трансплантология, психиатрия, пульмонология и др. На стыке двух столетий наметилась позитивная тенденция к поиску точек взаимодействия фундаментальной и прикладной генетики, подходов к ранней диагностике пато-

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Смелая Тамара Валерьевна (Smelaya T. V.)
E-mail: tamara_smelaya@mail.ru

логических процессов, созданию прогностических моделей и верификации критериев эффективности лечения заболеваний [2, 1, 3]. Развитие молекулярно-генетических методов и технологий в последние десятилетия позволило картировать гены многочисленных наследственных болезней и идентифицировать мутации, появление которых приводит к нарушению функционирования кодируемого геном белка и формированию патологии. Первоначально предметом изучения медицинской генетики были менделевские болезни (моногенные) [4], много позже мультифакториальные заболевания (МФЗ): атеросклероз и ишемическая болезнь сердца [5], сахарный диабет [6, 7], бронхиальная астма [8, 9], муковисцидоз [10–12], алкоголизм [13], злокачественные новообразования [14–18]. Позже стали изучать заболевания, связанные с воспалением: туберкулез легких [19–21], хроническая обструктивная болезнь легких [22]. Генетика широко распространенных болезней человека является активно развивающейся областью исследований. Однако темп накопления сведений о конкретных генах, участвующих в их возникновении и развитии, существенно уступает известным на сегодня знаниям по генетике моногенных (менделевских) болезней. Мало изучены генетические основы подверженности к инфекционным заболеваниям. Объектом проведенных исследований были, как правило, возбудители болезней [23, 20, 24]. Современные представления о генетической составляющей МФЗ во многом связаны с концепцией подверженности и порогового проявления многофакторного фенотипа [25]. Согласно этой концепции, предрасположенность к возникновению заболевания наследственно обусловлена, но реализация ее возможна только при взаимодействии с факторами среды. С позиции изучения роли «общих» генов в развитии различных болезней особую актуальность приобретает 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 [26]. Эти знания сейчас с успехом применяются на практике с целью ДНК-диагностики наследственных заболеваний, а в последнее время и с целью определения относительного риска подверженности индивидов МФЗ. Высокая летальность при развитии критических состояний (сепсис, полиорганная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, нозокомиальные инфекции) побуждают к поиску ранних маркеров их возникновения [27]. В частности, нозокомиальная пневмония (НП) является наиболее частой из госпитальных инфекций в отделениях анестезиологии и реаниматологии (ОАР), что удлиняет сроки лечения, ухудшает прогноз болезни и существенно увеличивает материальные затраты лечебных учреждений [28–30]. Каждый день пребывания в ОАР увеличивает риск развития НП на 3%. В 2006 г. в России были зарегистрированы 25582 случая НП. Наибольшие показатели летальности среди

госпитальных инфекций также ассоциируются с НП, достигая от 30–60 до 80% [31–34]. Впрочем, столь высокие цифры могут вводить в заблуждение, поскольку у большого числа пациентов с НП имеются тяжелые заболевания различных органов, и пневмония всегда осложняет течение любого заболевания, утяжеляя состояние пациента и внося свой «вклад» в танатогенез в каждом конкретном случае. Согласно имеющимся данным, атрибутивная летальность у пациентов с НП колеблется в широких пределах — от 10 до 50% и более [35, 36].

Анализ литературных данных по эпидемиологии и особенностям течения пневмонии ставит ряд вопросов. Почему у одних пациентов развивается пневмония, у других (при равных условиях) — нет? Может ли генетическая детерминированность на уровне аллельного полиморфизма генов детоксикации ксенобиотиков и цитокинов влиять на вероятность развития пневмонии, а также на тяжесть течения и исход заболевания? Сопряжено ли развитие таких критических состояний как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), сепсис и полиорганная недостаточность (ПОН) с генетическим полиморфизмом?

В последние годы появились исследования, направленные на поиск генетических детерминант развития септического шока [37]. Существуют доказательные исследования, что развитие сепсиса ассоциировано с полиморфизмом генов провоспалительных цитокинов. Перспективные исследования включают в себя: определение полиморфизма одиночных нуклеотидов и других вариантов человеческого генома на уровне отдельных генов-кандидатов и полногеномное сканирование для выявления участков хромосом с генетическими маркерами заболеваний или признаков [38, 39]. Основной целью генетического исследования больных с острым повреждением легких (ОПЛ) и ОРДС является объяснение того факта, что не все пациенты в критических состояниях (травма, сепсис) имеют развернутую клинико-лабораторную картину повреждения легких, тогда как действие фактора риска примерно одинаково по своей силе и длительности. Вероятно, существует ряд генетических отличий между группами пациентов с развитием ОРДС и без признаков этого синдрома [40, 41]. Но ОРДС может развиваться и при ВП, что требует, вероятно, дополнительного поиска причин генерализации воспаления. Диагностической и прогностической значимостью будут обладать те маркеры, которые позволят предсказать вероятность развития ОПЛ, вероятность перехода стадии повреждения структур альвеолокапиллярной мембраны в стадию репарации и пролиферации, а также вероятность систематизации фактов локально синтезированных цитокинов (т. е. предсказать развитие, так называемой, декомпартментализации медиаторов системного воспалительного ответа) [42–45]. Исследование диагностической и прогностической значимости биологических маркеров ОПЛ является перспективным направлением в разделе критических состояний. Ближайшей задачей исследователей данной проблемы является трансформация вы-

сокочувствительных тестов по верификации биологических маркеров ОПЛ в реально применимые в клинических условиях методы для оценки коррекции между биологическими и, вероятно, клиническими проявлениями ОПЛ. В НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН проводят исследования, посвященные поиску критериев ранней диагностики и прогноза критических состояний, в частности, выявление биомаркеров острого повреждения легких при черепно-мозговой травме [46].

Принято считать, что точность прогноза генетических моделей сильно варьирует [47]. Независимо от предсказательной мощности, существует ряд преимуществ такого генетического прогноза по сравнению с классическими альтернативами. В частности, в отличие от классического прогнозирования риска, генетически детерминированный риск остается неизменным с течением времени и устойчивым [47]. Поэтому выявление групп повышенного риска особенно важно для предотвращения развития заболевания или выявления его на ранних стадиях для своевременного определения необходимого объема специализированной медицинской помощи.

Другим направлением генетических исследований в медицинской практике является фармакогенетика, базовые принципы которой были сформулированы около 50-и лет назад, и сегодня это научно-практическое направление является центральным компонентом концепции персонализированной медицины. Интерес ученых и клиницистов к фармакогенетике основан на идее о том, что генетические данные могут быть ключом к индивидуальной терапии. Известно, что генетические факторы играют существенную роль в детерминации ответа на лекарственные препараты. В частности, для ряда лекарств установлено, что 20–95% доли межиндивидуальной изменчивости по эффективности их метаболизма объясняется генетической вариабельностью [48]. Принципы фармакогенетики наиболее изучены в отношении применения лекарственных препаратов для лечения ишемической болезни сердца. Различия в эффективности гипотензивной терапии стимулировали начало поиска конституциональных, генетически присущих индивиду факторов риска развития атеросклероза не на популяционном, а на индивидуальном уровне [5]. С феноменом генетического полиморфизма ферментов, участвующих в биотрансформации ксенобиотиков, впервые столкнулись фармакологи, и это явление обуславливает значительные межиндивидуальные различия в метаболизме — до 10^4 [49].

Приоритетная роль антимикробной терапии в лечении любого инфекционного процесса очевидна, ее адекватность во многом определяет исход лечения. Выбор правильных режимов и схем антибактериальной терапии способен купировать течение инфекции, улучшить прогноз и сократить сроки лечения [29, 50]. Между тем, в последние годы отмечается отчетливая тенденция к увеличению числа случаев развития вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) и росту уровня резистентности нозокомиальных микроорганизмов, что объективно затрудняет проведение эффек-

тивной антибактериальной терапии. Эта ситуация вызывает большую тревогу клиницистов и требует своего решения [30, 51].

Антибактериальная терапия пациентов, находящихся в ОАР, представляет сложную проблему. Это связано с тем, что от адекватности выбора антибиотиков при инфекциях в ОАР нередко зависит жизнь пациента. Убедительно показано, что неверный выбор антибактериального препарата ухудшает исход болезни и является наиболее значимым независимым фактором риска летального исхода у этих пациентов [29, 52, 53]. Пристальное внимание исследователей направлено на изучение роли ферментативной системы метаболизма в биотрансформации лекарственных препаратов [54]. Изучение полиморфизма генов, обуславливающего индивидуальные особенности метаболизма лекарственных препаратов, проявляющегося различиями в эффективности медикаментозной терапии, является перспективным направлением в связи с важностью практического применения. В то же время мало изучены механизмы индивидуальной чувствительности и переносимости лекарственных средств антимикробного действия. Особые надежды возлагаются на изучение генетической детерминированности этих свойств. Представленный на рис. 1 график отражает возрастающий интерес к вопросам индивидуальных особенностей в переносимости лекарственных препаратов.

Большинство исследований посвящены изучению эффектов химиотерапии при лечении рака (456,0 — 27,3%), в неврологии/психиатрии (321,0 — 19,2%), кардиологии (287,0 — 17,2%), в области инфекционных заболеваний (106,0 — 6,4%) и респираторной патологии (49,0 — 2,9%). Главным образом, изучали побочное действие лекарств (1190,0 — 71,6%) и только 210 исследований (12,6%) посвящены изучению фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных препаратов с точки зрения доказательной медицины. Выбор правильных режимов и схем антибактериальной терапии способен купировать течение инфекции, улучшить прогноз и сократить сроки лечения. Между тем, в последние годы отмечается отчетливая тенденция к росту уровня резистентности нозокомиальных микроорганизмов, что объективно затрудняет проведение эффективной антибиотикотерапии. Эта ситуация вызывает большую тревогу клиницистов и требует своего решения, одним из подходов к которому могут быть фармакогенетические исследования.

Результаты ассоциативных исследований предрасположенности к повышенному риску развития пневмонии различного генеза

В период с 2007 года по настоящее время в НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН совместно с лабораторией экологической генетики Института общей генетики им. В. Н. Вавилова РАН изучают риск развития пневмонии различного генеза. Результа-

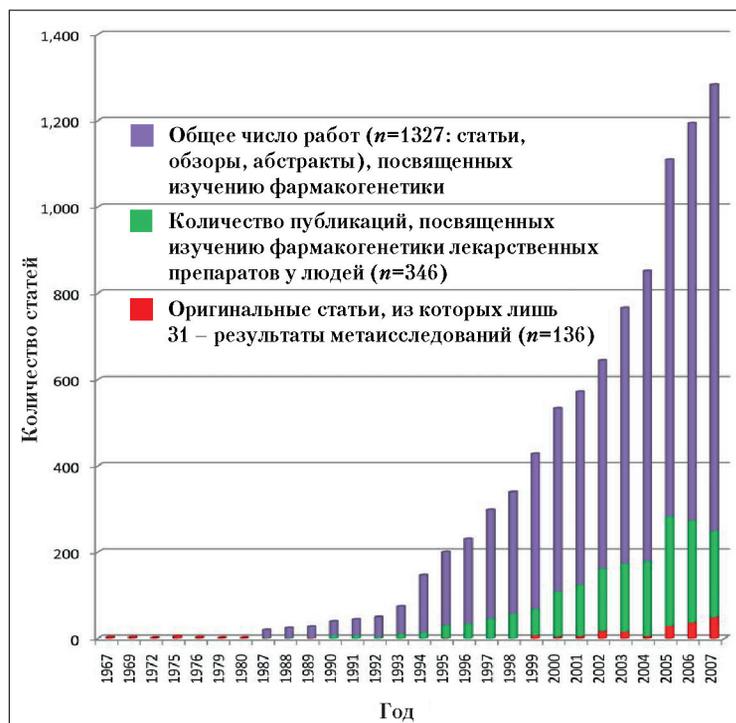


Рис. 1. Динамика количества публикаций в области фармакогенетики (1967–2007 гг.) [55].

ты, полученные на расширенной выборке, подтверждают ранее полученные данные [56, 57]. Многогранность функций легких, их значение для поддержания гомеостаза требует глубокого анализа и рассмотрения полиморфизма генов, участвующих в различных метаболических процессах, поэтому в качестве генов-кандидатов предрасположенности к риску развития пневмонии были выбраны гены, участвующие в регуляции различных звеньев гомеостаза: гены детоксикации ксенобиотиков (*CYP1A1* T606G rs2606345; *CYP1A1*T3801C rs4646903; *CYP1A1* A4889G rs1048943; *GSTM1* Ins/Del; *GSTT1* Ins/Del; *GSTP1* A313G Ile105Val, rs1695; *ABCB1* T3435C rs1045642), гены, участвующие в регуляции иммунного ответа (*IL6* 174 G>C rs1800795; *TNF α* 308G>A rs1800629; *CCR5* Del32 rs333), ключевой ген ренин-ангиотензиновой системы – *ACE* Alu-287 bp rs4340, а также ген-триггер, ответственный за синтез и метилирование ДНК – *MTHFR* 677C>T Ala222Val rs1801133.

Анализ частот встречаемости однолуксных генотипов 13 полиморфных сайтов 11 генов среди 288 больных ВП (контроль, $n=188$) показал, что риск развития внебольничной пневмонии ассоциирован с инсерционным вариантом *GSTM1* (I/*) ($p=0,0032$; OR=1,85; ДИ 1,24–2,75), мажорным аллелем в гомозиготном состоянии гена 1-й стадии детоксикации ксенобиотиков *CYP1A1* rs2606345T ($p=3,9 \cdot 10^{-5}$; OR=2,40; ДИ 1,59–3,64) и гомозиготой по делеции гена ангиотензин-превращающего фермента *ACE* rs4340Del ($p=0,014$; OR=1,81; ДИ 1,14–2,88) [57]. Наблюдение за группой контроля в течение пяти лет позволило зарегистрировать 46 случаев заболевания внебольничной пневмонией (из 188 человек) и

1 – нозокомиальной, что подтвердило высокую предсказательную значимость маркера *CYP1A1* rs2606345 ($p=5,5 \cdot 10^{-5}$; OR=4,37; ДИ 2,14–8,94) (рис. 2).

Все изученные в исследовании ВП полиморфные варианты были исследованы также и в связи с риском развития НП у 334 больных с различной нозологией (перитонит, травма, ранение, гнойно-воспалительные заболевания различной локализации). Проведенное ассоциативное исследование выявило три гена (*ACE*, *IL-6* и *CYP1A1*), продемонстрировавших наибольшую взаимосвязь между числом рискованных генотипов и риском развития как внебольничной, так и нозокомиальной пневмонии. Относительно ВП получены следующие результаты: для 0–1 рискованных генотипа – $n=102$ (76,12%) в контроле, $n=158$ (49,84%) – среди больных по сравнению с 2–3 генотипами риска – $n=32$ (23,88%) в контроле, $n=159$ (50,16%) – среди больных, ($p=2,5 \cdot 10^{-7}$, OR=3.21, 95% ДИ 2,04–5,04). Относительно НП зарегистрировано следующее: для 0–1 рискованных генотипа – $n=55$ (55,56%) в контроле,

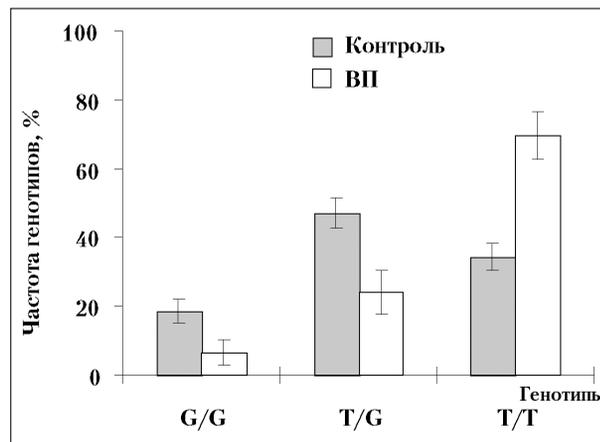


Рис. 2. Частота распределения генотипов *CYP1A1* T606G относительно риска развития ВП (пациенты из числа ранее здоровых добровольцев, которые заболели внебольничной пневмонией в течение 2007–2012 гг., $n=46$) и доноры, которые не заболели ВП в период наблюдения, $n=142$).

$n=69$ (33,99%) в группе больных по сравнению с 2–3 генотипами риска – $n=44$ (44,44%) – в контроле, $n=134$ (66,01%) – среди больных ($p=4,6 \cdot 10^{-4}$, OR=2,43, 95% ДИ 1,49–3,96). Увеличение риска развития ВП и НП оказалось ассоциированным с комбинацией рискованных генотипов (рис. 3):

- для внебольничной – *CYP1A1* 606T/T – *ACE* Del/Del – *IL-6* 174 G/G – C/C;
- для нозокомиальной – *CYP1A1* 606T/T – *ACE* Del/* – *IL-6* 174 G/G- C/C.

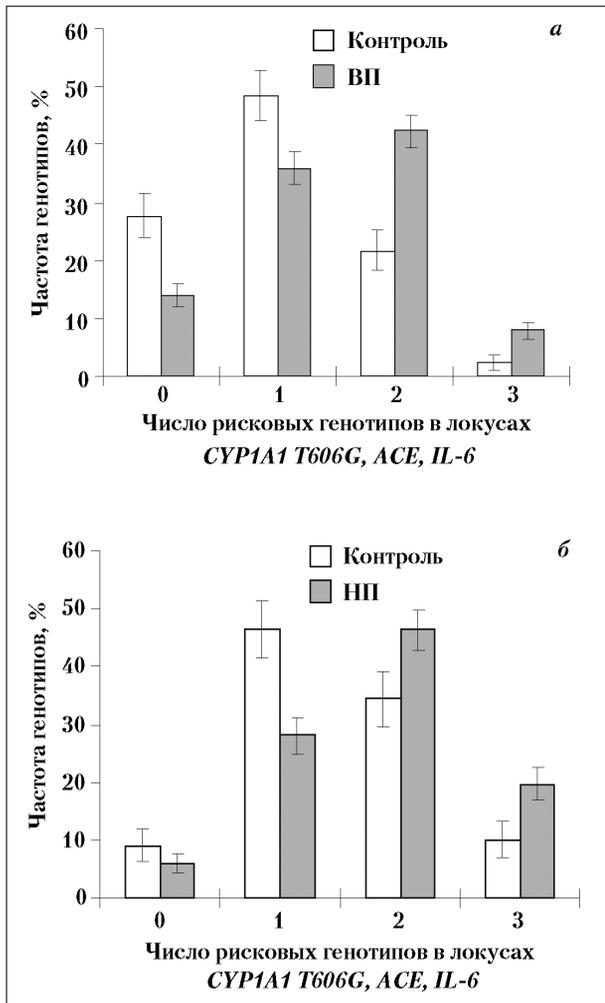


Рис. 3. Множественный SNP-анализ полиморфных вариантов генов, ассоциированный с возникновением ВП (а) и развитием НП (б). Приведены средние и стандартные ошибки относительных частот по количеству генотипов риска среди больных и в контрольной популяции.

Роль полиморфизма генов в эффективности антибактериальной терапии при лечении больных внебольничной пневмонией

Одним из методов генетики МФЗ, к которым относится и пневмония, является исследование ассоциации полиморфных вариантов генов, продукты которых предположительно задействованы в развитии и регуляции тех или иных звеньев патогенеза болезни [58–60]. Оценка результатов лечения больных ВП показала, что применение амоксициллина/клавуланата (аугментин) наиболее эффективно у носителей гомозиготного варианта *GSTP1* 313 A/A ($p=3,7 \cdot 10^{-4}$; OR=2,13). В ходе исследования выявлено, что у обладателей данного аллельного варианта (генотип A/A) хуже результаты лечения цефалоспорином ($p=0,003$; OR=2,42) (рис. 4). Достоверно хороший эффект получен при лечении осложненных форм пневмонии левофлоксацином (таваник) в случаях наличия генотипа A/A гена *GSTP1* ($p=0,003$; OR=1,73). У больных с минорным G-аллелем

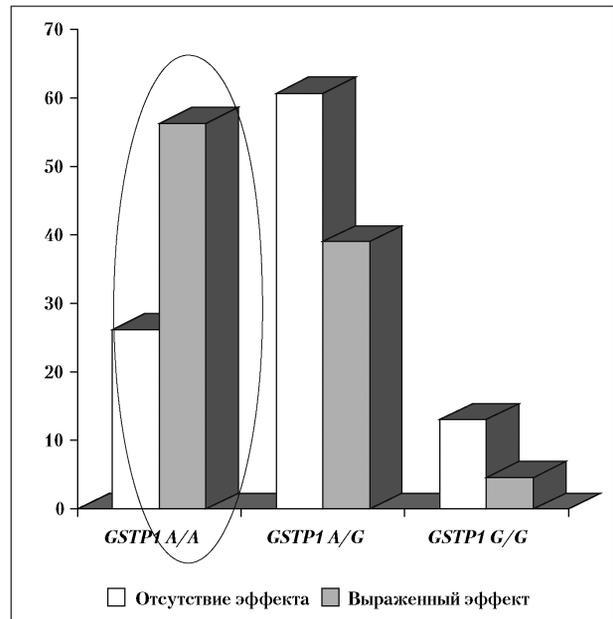


Рис. 4. Встречаемость различных генотипов по локусу *GSTP1* A313G среди больных группы ВП ($n=288$) в зависимости от эффекта применения амоксициллина.

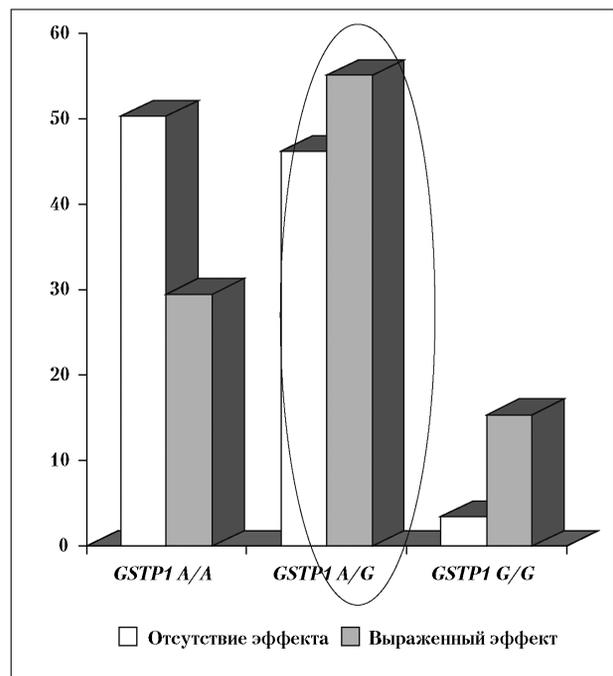


Рис. 5. Встречаемость различных генотипов по локусу *GSTP1* A313G среди больных группы ВП ($n=288$) в зависимости от эффекта применения цефалоспоринов.

в гомо- либо гетерозиготном состоянии отмечался положительный эффект применения цефалоспоринов ($p=1,0 \cdot 10^{-4}$; OR=2,08) (рис. 5).

Относительно роли аллелей гена *ABCB1* T3435C получены следующие результаты. Эффективность лечения амоксициллином/клавуланатом лучше у обладателей гомозиготного варианта гена (Т/Т), а в случаях гетерозиготного носительства (Т/С) достоверно лучше эффективность при назначении цефалоспоринов (цеф-

триаксон, цефепим) ($p=0,043$; $OR=0,97$). Выявив сопряженность генотипа с эффективностью применения лекарственных препаратов, лечение больных, позднее заболевших внебольничной пневмонией из контрольной выборки, осуществляли в зависимости от выявленного генотипа. Результаты ассоциативного исследования позволили выявить группу людей повышенного риска возникновения внебольничной пневмонии, госпитализировать больных на ранних сроках заболевания, осуществить индивидуальный подход к назначению антибактериальной терапии по данным генотипирования, что способствовало уменьшению количества случаев осложненного течения болезни с 69,7 до 9,1% и сокращению длительности госпитализации с $28,7 \pm 3,1$ до $16,6 \pm 1,9$ суток [57].

Заключение

Полученные данные показывают, что для более эффективного лечения больных пневмонией различного генеза следует использовать новые технологии — медико-

генетические исследования. Полученные результаты исследования могут быть положены в основу разработки скрининговых программ по выявлению лиц с повышенным риском развития пневмонии. Выявленные генотипы предрасположенности позволяют определить людей с высоким риском возникновения внебольничной и нозокомиальной пневмонии, а также осложненного течения заболевания, что способствует своевременной госпитализации больных, определению необходимого объема медицинской помощи. Необходимо отметить, что изучение естественной изменчивости генов, участвующих в регуляции различных систем гомеостаза больных с различной нозологией, а также установление вклада генетического полиморфизма в патогенез распространенного заболевания, такого как пневмония, очень важно для предотвращения развития критических состояний. А понимание основных механизмов, участвующих в патогенезе заболеваний, поможет понять не только причины возникновения болезней, но и научить бороться с ними. И это уже не только теория, но и предложение к практическому применению.

Литература

- Пузырев В. П., Фрейдлин М. Б. Генетический взгляд на феномен сочетанных заболеваний человека. *Acta Naturae*. 2009; 3: 57–63.
- Мороз В. В., Смирнова С. Г., Иванова О. В., Порошенко Г. Г. Мутации и антимутагены в медицине критических состояний. *Общая реаниматология*. 2007; 3 (5–6): 213–217.
- Баранов В. С., Готов О. С., Баранова Е. В. Геномика старения и предиктивная медицина. *Успехи геронтологии*. 2010; 23 (3): 329–338.
- Пузырев В. П., Огородова Л. М. (ред.). Генетика бронхолегочных заболеваний. М.: Атмосфера; 2010.
- 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.
- Araki A., Ito H., Majima Ya., Hosoi T., Orimo H. Association between plasma homocysteine concentrations and asymptomatic cerebral infarction or leukoaraiosis in elderly diabetic patients. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2003; 3 (1): 15–23.
- Bid H. K., Komwar R., Saxena M., Chaudhari P., Agrawal C. G., Banerjee M. Association of glutathione S-transferase (GSTM1, T1 and P1) gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in north Indian population. *J. Postgrad. Med.* 2010; 56 (3): 176–181.
- Fagerås Bötcher M., Hmani-Aifa M., Lindström A., Jenmalm M. C., Mai X. M., Nilsson L., Zdošek H. A., Björkstén B., Söderkvist P., Vaarala O. A TLR4 polymorphism is associated with asthma and reduced lipopolysaccharide-induced interleukin-12(p70) responses in Swedish children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114 (3): 561–567.
- Vercelli D. Advances in asthma and allergy genetics in 2007. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122 (2): 267–271.
- Капранов Н. И., Каширская Н. Ю., Толстова В. Д. Муковисцидоз. Ребенок и лекарство. т. 2. 2–е изд. М.: Оверлей; 2008: 536–552.
- Davies J. C., Turner M. W., Klein N.; London MBL CF Study Group. Impaired pulmonary status in cystic fibrosis adults with two mutated MBL-2 alleles. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (5): 798–804.
- Boyle M. P. Strategies for identifying modifier genes in cystic fibrosis. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2007; 4 (1): 52–57.
- Марусин А. В., Максимова Н. Р., Матвеева Н. П., Спиридонова М. Г., Степанов В. А. Ассоциация полиморфизма генов переносчика дофамина DAT1 (SLC6A3) и этанолметаболизирующих ферментов АДН1В и СYP2E1с риском формирования зависимости алкогольной зависимости в якутской популяции. *Якутский мед. журнал*. 2009; 2: 148–150.
- Белицкий Г. А., Якубовская М. Г. Генетический полиморфизм и вариабельность химического канцерогенеза (обзор). *Биохимия*. 2008; 73 (5): 677–689.
- Fumagalli M., Pozzoli U., Cagliani R., Comi G. P., Bresolin N., Clerici M., Sironi M. Genome-wide identification of susceptibility alleles for viral infections through a population genetics approach. *PLoS Genet.* 2010; 6 (2): e1000849.
- Demir A., Altin S., Pehlivan D., Demir M., Yakar F., Seyhan E. C., Dincer S. I. The role of GSTM1 gene polymorphisms in lung cancer development in Turkish population. *J. Carcinog.* 2007; 6: 13.
- Tripathi S., Ghoshal U., Ghoshal U. C., Mittal B., Krishnani N., Chourasia D., Agarwal A. K., Singh K. Gastric carcinogenesis: Possible role of polymorphisms of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 genes. *Scand. J. Gastroenterol.* 2008; 43 (4): 431–439.
- Palli D., Polidoro S., D'Errico M., Saieva C., Guarvera S., Calcagnile A. S., Sera F., Allione A., Gemma S., Zanna I., Filomena A., Testai E., Caini S., Moretti R., Gomez-Miguel M. J., Nesti G., Luzzi I., Ottini L., Masala G., Matullo G., Dogliotti E. Polymorphic DNA repair and metabolic genes: a multigenic study on gastric cancer. *Mutagenesis*. 2010; 25 (6): 569–575.
- Гра О. А., Кожекбаева Ж. М., Скотникова О. И., Лутвинов В. И. Анализ генетической предрасположенности к туберкулезу легких в русской популяции. *Генетика*. 2010; 46 (2): 262–271.
- Caws M., Thwaites G., Dunstan S., Hawen T. R., Lan N. T., Thuong N. T., Stepienwska K., Huyen M. N., Bang N. D., Loc T. H., Gagneux S., van Sooling D., Kremer K., van der Sande M., Small P., Anh P. T., Chinh N. T., Quy H. T., Duyen N. T., Tho D. Q., Hieu N. T., Torok E., Hien T. T., Dung N. H., Nhu N. T., Duy P. M., van Vinh Chau N., Farrar J. The influence of host and bacterial genotype on the development of disseminated disease with Mycobacterium tuberculosis. *PLoS Pathog.* 2008; 4 (3): e1000034.
- Vannberg F. O., Chapman S. J., Khor C. C., Tosh K., Floyd S., Jackson-Sillah D., Crampin A., Sighali L., Bah B., Gustafson P., Aaby P., McAdam K. P., Bah-Sow O., Lienhardt C., Sirugo G., Fine P., Hill A. V. CD209 genetic polymorphism and tuberculosis disease. *PLoS One*. 2008; 3 (1): e1388.
- Чуцалин А. Г. (ред.). Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: Атмосфера; 2008.
- Campos M. A., Alazemi S., Zhang G., Sandhaus R. A., Wanner A. Influenza vaccination in subjects with alpha1-antitrypsin deficiency. *Chest*. 2008; 133 (1): 49–55.
- Frodsham A. J., Hill A. S. Genetics of infectious diseases. *Hum. Mol. Genet.* 2004; 13 (2): 187–194.
- Dorman S. E., Holland S. M. Interferon- γ and interleukin-12 pathway defects and human disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2000; 11 (4): 321–333.
- Brownson R. C., Dodson E. A., Stamatakis K. A., Casey C. M., Elliott M. B., Luke D. A., Winthrope 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.
- Мороз В. В., Власенко А. В., Голубев А. М., Яковлев В. Н., Алексеев В. Г., Булатов Н. Н., Смеляя Т. В. Патогенез и дифференциальная диагностика респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (3): 5–13.
- Марченков Ю. В., Измайлов В. В., Козлова Е. М., Богомолов П. В. Эффективность «открытия альвеол» у больных с острым повреждением легких и сопутствующим пневмотораксом. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (2): 17–21.
- Белобородов В. Б. Фармакодинамика карбопенемов: повышение эффективности и снижение затрат. *РМЖ*. 2009; 2: 70–75.

30. Magret M., Amaya-Villar R., Garnacho J., Lisboa T., Diaz E., Dewaele J., Deja M., Mamto E., Rello J.; EU-VAP/CAP Study Group. Ventilator-associated pneumonia in trauma patients is associated with lower mortality: results from EU-VAP study. *J. Trauma*. 2010; 69 (4): 849–854.
31. Савельев В. С., Гельфанд Б. Р., Попов Т. В. Этиологическая и нозологическая структура нозокомиальных инфекций в отделении интенсивной терапии хирургического профиля. *Бюл. Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. 2005; 3: 251–251.
32. Карпун Н. А., Мороз В. В., Климова Г. М., Акимкин В. Г., Журавлев А. Г., Колесник А. В. Профилактика нозокомиальных инфекций дыхательных путей. *Общая реаниматология*. 2007; 3 (3): 100–104.
33. Чуралин А. Г., Гельфанд Б. Р. (ред.). Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации. М.: Компания БОРГЕС; 2009.
34. 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.
35. Chastre J., Fagon J. Y. Ventilator-associated pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (7): 867–903.
36. Голубев А. М., Смеляя Т. В., Мороз В. В., Попов А. А., Толбатов А. А., Медунецкая С. В. Внебольничная и нозокомиальная пневмония: клиничко-морфологические особенности. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (3): 5–14.
37. Halpern N. A., Hale K. E., Sepkowitz K. A., Pastores S. M. A world without ventilator-associated pneumonia: time to abandon surveillance and deconstruct the bundle. *Crit. Care Med.* 2012; 40 (1): 267–270.
38. Villar J. Genetics and pathogenesis of adult respiratory distress syndrome. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2002; 8 (1): 1–5.
39. Madách K., Aladzsyi I., Szilágyi A., Fust G., Gál J., Pénez I., Prohászka Z. 4G/5G polymorphism of PAI-1 gene is associated with multiple organ dysfunction and septic shock in pneumonia induced severe sepsis: prospective, observational, genetic study. *Crit. Care*. 2010; 14 (2): R79.
40. Umantová L., Machala M., Topinka J., Schmuczerová J., Krémár P., Neča J., Šujanová K., Kozubík A., Vondráček J. Benzo[a]pyrene and tumor necrosis factor-coordinately increase genotoxic damage and the production of proinflammatory mediators in alveolar epithelial type II cells. *Toxicol. Lett.* 2011; 206 (2): 121–129.
41. Jemg J. S., Yu C. J., Wang H. C., Chen K. Y., Cheng S. L., Yang P. C. Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene affects the outcome of acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (4): 1001–1006.
42. Mukamal K. J., Pai J. K., O'Meara E. S., Tracy R. P., Psaty B. M., Kuller L. H., Newman A. B., Yende S., Curhan G. C., Siscovick D. S., Rimm E. B. CRP gene variation and risk of community-acquired pneumonia. *Respirology*. 2010; 15 (1): 160–164.
43. An P., Li R., Wang J. M., Yoshimura T., Takahashi M., Samudralal R., O'Brien S. J., Phair J., Goedert J. J., Kirk G. D., Troyer J. L., Sezgin E., Buchbinder S. P., Donfield S., Nelson G. W., Winkler C. A. Role of exonic variation in chemokine receptor genes on AIDS: CCR2 F167Y association with pneumocystis pneumonia. *PLoS Genet.* 2011; 7 (10): e1002328.
44. Chiang T. Y., Tzeng T. D., Lin H. D., Cho C. J., Lin F. J. Isolation and characterization of polymorphic microsatellite loci from metapneumovirus barabata using PCR-based isolation of microsatellite arrays (PIMA). *Int. J. Mol. Sci.* 2012; 13 (3): 2763–2768.
45. Özkan H., Köksal N., Çetinkaya M., Kiliç S., Çelebi S., Oral B., Budak F. Serum mannose-binding lectin (MBL) gene polymorphism and low MBL levels are associated with neonatal sepsis and pneumonia. *J. Perinatol.* 2012; 32 (3): 210–217.
46. Григорьев Е. В., Каменева Е. А., Гришанова Т. Г., Будаев А. В., Дербенева О. А. Маркеры повреждения головного мозга при тяжелой сочетанной травме. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (2): 71–74.
47. Villanueva B., Fernández J., García-Cortés L. A., Varona L., Daetwyler H. D., Toro M. A. Accuracy of genome-wide evaluation for disease resistance in aquaculture breeding programs. *J. Anim. Sci.* 2011; 89 (11): 3433–3442.
48. Evans W. E., McLeod H. L. Pharmacogenomics – drug disposition, drug targets, and side effects. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (6): 538–549.
49. Guengerich F. P. Cytochrome P450s, drugs, and diseases. *Mol. Interv.* 2003; 3 (4): 194–204.
50. Shin J., Kayser S. R., Langae T. Y. Pharmacogenetics: from discovery to patient care. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2009; 66 (7): 625–637.
51. Bassetti M., Righi E., Esposito S., Petrosillo N., Nicolini L. Drug treatment for multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infections. *Future Microbiol.* 2008; 3 (6): 649–660.
52. Cohen J. A role for the micro-organism in the outcome from infection? A principle challenged. *Crit. Care Med.* 2011; 39 (8): 2001–2002.
53. Cunha B. Infectious diseases in critical care medicine. USA: Informa Healthcare; 2007: 157–168.
54. Nebert D. W., Jorge-Nebert L., Vesell E. S. Pharmacogenomics and «individualized drug therapy»: high expectations and disappointing achievements. *Am. J. Pharmacogenomics*. 2003; 3 (6): 361–370.
55. Holley S. L., Fryer A. A., Haycock J. W., Grubb S. E., Strange R. C., Hoban P. R. Differential effects of glutathione S-transferase pi (GSTP1) haplotypes on cell proliferation and apoptosis. *Carcinogenesis*. 2007; 28 (11): 2268–2273.
56. Мороз В. В., Смеляя Т. В., Сальникова Л. Е., Голубев А. М., Рыбанович А. В. Генетическое исследование предрасположенности к внебольничной пневмонии. *Вестник РАМН*. 2011; 11: 12–16.
57. Смеляя Т. В. Генетическая предрасположенность, патоморфоз, лечение внебольничной и нозокомиальной пневмонии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011. 48.
58. Silverman E. K., Palmer L. J. Case-control association studies for the genetics of complex respiratory diseases. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2000; 22 (6): 645–648.
59. Hall I. P., Sayers I. Pharmacogenetics and asthma: false hope or new dawn? *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (6): 1239–1245.
60. Wright C. M., Larsen J. E., Colosimo M. L., Barr J. J., Chen L., McLachlan R. E., Yang I. A., Bowman R. V., Fong K. M. Genetic association study of CYP1A1 polymorphisms identifies risk haplotypes in nonsmall cell lung cancer. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (1): 152–159.

References

1. Puzryev V. P., Freidin M. B. A genetic view of the human comorbidity phenomenon. *Acta Naturae*. 2009; 3: 57–63. [In Russ.].
2. Moroz V. V., Smirnova S.G., Ivanova O. V., Poroshenko G. G. Mutations and antimutagens in critical care medicine. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2007; 3 (5–6): 213–217. [In Russ.].
3. Baranov V. S., Glotov O. S., Baranova E. V. Aging genomics and predictive medicine. *Uspekhi Gerontologii*. 2010; 23 (3): 329–338.
4. Puzryev V. P., Ogorodova L. M. (eds.). Genetics of bronchopulmonary diseases. Moscow: Atmosfera; 2010. [In Russ.].
5. Nazarenko G. I., Kleimenova E. B., Gushchina N. N. Study of genetic markers and conventional risk factors of coronary heart disease. *Ros. Med. Vesti*. 2009; 14 (1): 47–54. [In Russ.].
6. Araki A., Ito H., Majima Ya., Hosoi T., Orimo H. Association between plasma homocysteine concentrations and asymptomatic cerebral infarction or leukoaraiosis in elderly diabetic patients. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2003; 3 (1): 15–23.
7. Bid H. K., Konwar R., Saxena M., Chaudhari P., Agrawal C. G., Banerjee M. Association of glutathione S-transferase (GSTM1, T1 and P1) gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in north Indian population. *J. Postgrad. Med.* 2010; 56 (3): 176–181.
8. Fagerås Böttcher M., Hmani-Aifa M., Lindström A., Jenmalm M. C., Mai X. M., Nilsson L., Zdošek H. A., Björkstén B., Söderkvist P., Vaarala O. A TLR4 polymorphism is associated with asthma and reduced lipopolysaccharide-induced interleukin-12(p70) responses in Swedish children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114 (3): 561–567.
9. Vercelli D. Advances in asthma and allergy genetics in 2007. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122 (2): 267–271.
10. Kapranov N. I., Kashirskaya N. Yu., Tolstova V. D. The child and the drug. V. 2. 2nd ed. Moscow: Overlay; 2008. 536–552. [In Russ.].
11. Davies J. C., Turner M. W., Klein N.; London MBL CF Study Group. Impaired pulmonary status in cystic fibrosis adults with two mutated MBL-2 alleles. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (5): 798–804.
12. Boyle M. P. Strategies for identifying modifier genes in cystic fibrosis. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2007; 4 (1): 52–57.
13. Marusin A. V., Maksimova N. R., Matveyeva N. P., Spiridonova M. G., Stepanov V. A. Association of dopamine transport DAT1 (SLC6A3) gene and ethanol-metabolizing enzyme ADH1B and CYP2E1 gene polymorphisms with the risk of alcohol dependence in the Yakut population. *Yakutskiy Med. Zhurnal*. 2009; 2: 148–150. [In Russ.].
14. Belitsky G. A., Yakubovskaya M. G. Genetic polymorphism and variability of chemical carcinogenesis (a review). *Biokhimiya*. 2008; 73 (5): 677–689. [In Russ.].
15. Fumagalli M., Pozzoli U., Cagliani R., Comi G. P., Bresolin N., Clerici M., Sironi M. Genome-wide identification of susceptibility alleles for viral infections through a population genetics approach. *PLoS Genet.* 2010; 6 (2): e1000849.
16. Demir A., Altin S., Pehlivan D., Demir M., Yakar F., Seyhan E. C., Dincer S. I. The role of GSTM1 gene polymorphisms in lung cancer development in Turkish population. *J. Carcinog.* 2007; 6: 13.
17. Tripathi S., Ghoshal U., Ghoshal U. C., Mittal B., Krishnani N., Chourasia D., Agarwal A. K., Singh K. Gastric carcinogenesis: Possible role of polymorphisms of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 genes. *Scand. J. Gastroenterol.* 2008; 43 (4): 431–439.
18. Palli D., Polidoro S., D'Errico M., Saieva C., Guarrera S., Calcagnile A. S., Sera F., Allione A., Gemma S., Zanna I., Filomena A., Testai E., Caini S., Moretti R., Gomez-Miguel M. J., Nesi G., Luzzi L., Ottini L., Masala G.,

- Matullo G., Dogliotti E. Polymorphic DNA repair and metabolic genes: a multigenic study on gastric cancer. *Mutagenesis*. 2010; 25 (6): 569–575.
19. Gra O. A., Kozhekbayeva Zh. M., Skotnikova O. I., Litvinov V. I. Analysis of genetic predisposition to pulmonary tuberculosis in the native Russian population. *Genetika*. 2010; 46 (2): 262–271. [In Russ.].
 20. Caws M., Thwaites G., Dunstan S., Hawen T. R., Lan N. T., Thuong N. T., Stepniewska K., Huyen M. N., Bang N. D., Loc T. H., Gagneux S., van Soolingen D., Kremer K., van der Sande M., Small P., Anh P. T., Chinh N. T., Quy H. T., Duyen N. T., Tho D. Q., Hieu N. T., Torok E., Hien T. T., Dung N. H., Nhu N. T., Duy P. M., van Vinh Chau N., Farrar J. The influence of host and bacterial genotype on the development of disseminated disease with *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog*. 2008; 4 (3): e1000034.
 21. Vannberg F. O., Chapman S. J., Khor C. C., Tōsh K., Floyd S., Jackson-Sillah D., Crampin A., Sichali L., Bah B., Gustafson P., Aaby P., McAdam K. P., Bah-Sow O., Lienhardt C., Sirugo G., Fine P., Hill A. V. CD209 genetic polymorphism and tuberculosis disease. *PLoS One*. 2008; 3 (1): e1388.
 22. Chuchalin A. G. (ed.). Chronic obstructive pulmonary disease. Moscow: *Atmosfera*; 2008. [In Russ.].
 23. Campos M. A., Alazemi S., Zhang G., Sandhaus R. A., Wanner A. Influenza vaccination in subjects with alpha1-antitrypsin deficiency. *Chest*. 2008; 133 (1): 49–55.
 24. Frodsham A. J., Hill A. S. Genetics of infectious diseases. *Hum. Mol. Genet*. 2004; 13 (2): 187–194.
 25. Dorman S. E., Holland S. M. Interferon- γ and interleukin-12 pathway defects and human disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2000; 11 (4): 321–333.
 26. Brownson R. C., Dodson E. A., Stamatakis K. A., Casey C. M., Elliott M. B., Luke D. A., Wintrobe C. G., Kreuter M. W. Communicable evidence-based information on cancer prevention to state-level policy makers. *J. Natl. Cancer Inst*. 2011; 103 (4): 306–316.
 27. Moroz V. V., Vlasenko A. V., Golubev A. M., Yakovlev V. N., Alekseyev V. G., Bulatov N. N., Smelaya T. V. Pathogenesis and differential diagnosis of respiratory distress syndrome. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2011; 7 (3): 5–13. [In Russ.].
 28. Marchenkov Yu. V., Izmailov V. V., Kozlova E. M., Bogomolov P. V. Effectiveness of alveolar opening in patients with acute lung injury and concomitant pneumothorax. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2009; 5 (2): 17–21. [In Russ.].
 29. Beloborodov V. B. Pharmacodynamics of carbopenems: efficacy enhancement and cost reduction. *RMZh*. 2009; 2: 70–75.
 30. Magret M., Amaya-Villar R., Garnacho J., Lisboa T., Díaz E., Dewaele J., Deja M., Manno E., Rello J.; EU-VAP/CAP Study Group. Ventilator-associated pneumonia in trauma patients is associated with lower mortality: results from EU-VAP study. *J. Trauma*. 2010; 69 (4): 849–854.
 31. Savelyev V. S., Gelfand B. R., Popov T. V. The etiological and nosological structure of nosocomial infections in a surgical intensive care unit. *Byul. Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra SO RAMN*. 2005; 3: 251–251. [In Russ.].
 32. Karpun N. A., Moroz V. V., Klimova G. M., Akimkin V. G., Zhuravlev A. G., Kolesnik A. V. Prevention of nosocomial infections of the airways. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2007; 3 (3): 100–104. [In Russ.].
 33. Chuchalin A. G., Gelfand B. R. (eds.). Nosocomial pneumonia in adults: Russian national guidelines. Moscow: BORGES Company; 2009. [In Russ.].
 34. 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.
 35. Chastre J., Fagon J. Y. Ventilator-associated pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 165 (7): 867–903.
 36. Golubev A. M., Smelaya T. V., Moroz V. V., Popov A. A., Tolbatov A. A., Medunetskaya S. V. Community-acquired and nosocomial pneumonia: Clinical and morphological features. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2010; 6 (3): 5–14. [In Russ.].
 37. Halpern N. A., Hale K. E., Sepkowitz K. A., Pastores S. M. A world without ventilator-associated pneumonia: time to abandon surveillance and deconstruct the bundle. *Crit. Care Med*. 2012; 40 (1): 267–270.
 38. Villar J. Genetics and pathogenesis of adult respiratory distress syndrome. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2002; 8 (1): 1–5.
 39. Madách K., Aladzsity I., Szilágyi A., Fust G., Gál J., Péntes I., Prohászka Z. 4G/5G polymorphism of PAI-1 gene is associated with multiple organ dysfunction and septic shock in pneumonia induced severe sepsis: prospective, observational, genetic study. *Crit. Care*. 2010; 14 (2): R79.
 40. Umannová L., Machala M., Topinka J., Schmutzová J., Krčmář P., Neča J., Šujanová K., Kozubík A., Vondráček J. Benzo[a]pyrene and tumor necrosis factor-coordinately increase genotoxic damage and the production of proinflammatory mediators in alveolar epithelial type II cells. *Toxicol. Lett*. 2011; 206 (2): 121–129.
 41. Jerng J. S., Yu C. J., Wang H. C., Chen K. Y., Cheng S. L., Yang P. C. Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene affects the outcome of acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med*. 2006; 34 (4): 1001–1006.
 42. Mukamal K. J., Pai J. K., O'Meara E. S., Tracy R. P., Psaty B. M., Kuller L. H., Newman A. B., Yende S., Curhan G. C., Siscovick D. S., Rimm E. B. CRP gene variation and risk of community-acquired pneumonia. *Respirology*. 2010; 15 (1): 160–164.
 43. An P., Li R., Wang J. M., Yoshimura T., Takahashi M., Samudralal R., O'Brien S. J., Phair J., Goedert J. J., Kirk G. D., Troyer J. L., Sezgin E., Buchbinder S. P., Donfield S., Nelson G. W., Winkler C. A. Role of exonix variation in chemokine receptor genes on AIDS: CCR2L2 F167Y association with pneumocystis pneumonia. *PLoS Genet*. 2011; 7 (10): e1002328.
 44. Chiang T. Y., Tzeng T. D., Lin H. D., Cho C. J., Lin F. J. Isolation and characterization of polymorphic microsatellite loci from metapneumoecis barbata using PCR-based isolation of microsatellite arrays (PIMA). *Int. J. Mol. Sci*. 2012; 13 (3): 2763–2768.
 45. Özkan H., Köksal N., Çetinkaya M., Kiliç S., Çelebi S., Oral B., Budak F. Serum mannose-binding lectin (MBL) gene polymorphism and low MBL levels are associated with neonatal sepsis and pneumonia. *J. Perinatol*. 2012; 32 (3): 210–217.
 46. Grigoryev E. V., Kameneva E. A., Grishanova T. G., Budayev A. V., Derbeneva O. A. Markers of brain injury in severe concomitant trauma. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2010; 6 (2): 71–74. [In Russ.].
 47. Villanueva B., Fernández J., García-Cortés L. A., Varona L., Daetwyler H. D., Toro M. A. Accuracy of genome-wide evaluation for disease resistance in aquaculture breeding programs. *J. Anim. Sci*. 2011; 89 (11): 3433–3442.
 48. Evans W. E., McLeod H. L. Pharmacogenomics — drug disposition, drug targets, and side effects. *N. Engl. J. Med*. 2003; 348 (6): 538–549.
 49. Guengerich F. P. Cytochrome P450s, drugs, and diseases. *Mol. Interv*. 2003; 3 (4): 194–204.
 50. Shin J., Kayser S. R., Langae T. Y. Pharmacogenetics: from discovery to patient care. *Am. J. Health Syst. Pharm*. 2009; 66 (7): 625–637.
 51. Bassetti M., Righi E., Esposito S., Petrosillo N., Nicolini L. Drug treatment for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Future Microbiol*. 2008; 3 (6): 649–660.
 52. Cohen J. A role for the micro-organism in the outcome from infection? A principle challenged. *Crit. Care Med*. 2011; 39 (8): 2001–2002.
 53. Cunha B. Infectious diseases in critical care medicine. USA: Informa Healthcare; 2007: 157–168.
 54. Nebert D. W., Jorge-Nebert L., Vesell E. S. Pharmacogenomics and «individualized drug therapy»: high expectations and disappointing achievements. *Am. J. Pharmacogenomics*. 2003; 3 (6): 361–370.
 55. Holley S. L., Fryer A. A., Haycock J. W., Grubb S. E., Strange R. C., Hoban P. R. Differential effects of glutathione S-transferase pi (GSTP1) haplotypes on cell proliferation and apoptosis. *Carcinogenesis*. 2007; 28 (11): 2268–2273.
 56. Moroz V. V., Smelaya T. V., Salnikova L. E., Golubev A. M., Rubanovich A. V. Genetic study of predisposition to community-acquired pneumonia. *Vestnik RAMN*. 2011; 11: 12–16. [In Russ.].
 57. Smelaya T. V. The genetic predisposition, pathomorphism, treatment of community-acquired and nosocomial pneumonia. *Doct. Med. Sci. Dissertation*. Moscow; 2011. 48. [In Russ.].
 58. Silverman E. K., Palmer L. J. Case-control association studies for the genetics of complex respiratory diseases. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2000; 22 (6): 645–648.
 59. Hall I. P., Sayers I. Pharmacogenetics and asthma: false hope or new dawn? *Eur. Respir. J*. 2007; 29 (6): 1239–1245.
 60. Wright C. M., Larsen J. E., Colosimo M. L., Barr J. J., Chen L., McLachlan R. E., Yang I. A., Bowman R. V., Fong K. M. Genetic association study of CYP1A1 polymorphisms identifies risk haplotypes in nonsmall cell lung cancer. *Eur. Respir. J*. 2010; 35 (1): 152–159.

Поступила 20.04.12