

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К РАЗВИТИЮ ОСТРОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Л. Е. Сальникова¹, Т. В. Смелая^{2,3}, В. В. Мороз², А. М. Голубев²,
Н. Ш. Лаптева¹, Г. Г. Порошенко², А. В. Рубанович¹

¹ НИИ общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН, Москва,

² НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Москва,

³ Главный военный клинический госпиталь ВВ МВД РФ, Балашиха

Genetic Predisposition to the Development of Acute Community-Acquired Pneumonia

L. Ye. Salnikova¹, T. V. Smelaya^{2,3}, V. V. Moroz², A. M. Golubev²,
N. Sh. Lapteva¹, G. G. Poroshenko², A. V. Rubanovich¹

¹ N. I. Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow

² V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

³ Main Military Hospital of Internal Forces, Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation, Balashikha

Цель работы. Ассоциативное исследование полиморфизма ДНК при острой внебольничной пневмонии. **Материал и методы.** В исследование были включены 243 больных с острой внебольничной пневмонией (ОВП), группу контроля составили 178 здоровых людей. Генетическая изменчивость изучена для следующих локусов-кандидатов: ген ренин-ангиотензиновой системы *ACE*, ген хемокинового рецептора *CCR5* и 4 гена детоксикации ксенобиотиков (*CYP1A1*, *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*). В связи с полученными ранее данными о влиянии аллелей *CYP1A1* на предрасположенность к пневмонии были определены гаплотипы по 3-м полиморфным сайтам этого гена. **Результаты:** описаны протективные и предрасполагающие гено- и гаплотипы по указанным локусам и их комбинациям. Повышенную предрасположенность к пневмонии обнаружили гомозиготы по делеции в локусе *ACE* (OR=1,8; $p=0,013$), «положительные» генотипы локуса *GSTM1* (OR=1,7; $p=0,010$) и гомозиготы по аллелю 606Т гена *CYP1A1* (OR=1,6; $p=0,020$). В прогностическом отношении наиболее эффективной оказалась комбинация двух последних генотипов (OR=1,9 при $p=0,006$; частота встречаемости в контроле более 20%). **Заключение:** выявлено три полиморфных маркера в генах *CYP1A1*, *GSTM1* и *ACE*, сопряженных с развитием и течением ОВП. **Ключевые слова:** полиморфизм генов, гены детоксикации ксенобиотиков, пневмония.

Objective: to study associations of DNA polymorphism in acute community-acquired pneumonia (ACAP). **Subjects and methods.** The study enrolled 243 patients with ACAP; a control group included 178 healthy individuals. Genetic variability was investigated for the following candidate locuses: the *ACE* renin-angiotensin system gene, the *CCR5* chemokine receptor gene and 4 xenobiotic detoxification genes (*CYP1A1*, *CSTM1*, *GSTT1*, and *GSTP1*). According to the earlier data on the effect of *CYP1A1* alleles on predisposition to pneumonia, haplotypes were determined by 3 polymorphic sites of this gene. **Results.** Protective and predisposing geno- and haplotypes were described by the above loci and their combinations. Homozygotes for the deletion at the *ACE* locus (OR=1.8; $p=0.013$); *GSTM1*-positive genotypes (OR=1.7; $p=0.010$) and homozygotes for 606T allele in the *CYP1A1* gene (OR=1.6; $p=0.020$) were found to have a higher predisposition to pneumonia. A combination of the two latter genotypes (OR=1.9 at $p=0.006$; its frequency in the control was more than 20%) proved to be prognostically most effective. **Conclusion:** three polymorphic markers were identified in the *CYP1A1*, *GSTM1*, and *ACE* genes associated with the development and course of ACAP. **Key words:** gene polymorphism, xenobiotic detoxification genes, pneumonia.

Стремительное накопление знаний о генетической основе многих патологических процессов обогащает представления об этиологии и патогенезе распространенных болезней человека, существенно повышает возможности их диагностики. Сегодня достижения молекулярной генетики весьма эффективно используются клиницистами в таких разделах медицины, как онколо-

гия, хирургия, трансплантология, психиатрия, пульмонология и др. В последнее десятилетие наметилась позитивная тенденция к поиску точек взаимодействия фундаментальной и прикладной молекулярной генетики в подходах к ранней диагностике патологических процессов и созданию прогностических моделей и верификации критериев эффективности лечения заболеваний [1, 2].

Болезни органов дыхания были и остаются в числе наиболее часто встречающихся [3]. К наиболее распространенным заболеваниям относится острая внебольничная пневмония (ОВП). Проблема диагностики и лечения

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Смелая Тамара Валерьевна
E-mail: tamara_smelaya@mail.ru

Частоты однолокусных генотипов для исследованных групп

Локусы	Генотипы	Контроль	Внебольничная	Пневмония
		(n=178)	пневмония (n=243)	с осложнениями (n=193)
		абс. знач (%)	абс. знач (%)	абс. знач (%)
CYP1A1 4889	A/A	167 (93,8)	218 (89,7)	178 (92,2)
	A/G	11 (6,2)	25 (10,3)	15 (7,3)
CYP1A1 3801	C/C	0	1 (0,4)	1 (0,5)
	T/C	39 (21,9)	46 (19,0)	30 (15,6)
CYP1A1 606	T/T	139 (78,1)	195 (80,6)	161 (83,9)
	T/T	77 (43,2)	134 (55,1)	115 (59,6)
	T/G	74 (41,6)	81 (33,3)	62 (32,1)
ACE	G/G	27 (15,2)	28 (11,5)	16 (8,3)
	D/D	40 (22,5)	82 (33,7)	61 (31,6)
	D/I	89 (50,0)	103 (42,4)	79 (40,9)
CCR5	I/I	49 (27,5)	58 (23,9)	53 (27,5)
	D/D	1 (0,6)	1 (0,4)	1 (0,5)
GSTM1	I/D	31 (17,4)	40 (16,5)	36 (18,7)
	I/I	146 (82,0)	202 (83,1)	156 (80,8)
GSTT1	D/D	92 (51,7)	94 (38,7)	74 (38,3)
	I/*	86 (48,3)	149 (61,3)	119 (61,7)
GSTP1	D/D	32 (18,0)	49 (20,2)	42 (21,8)
	I/*	146 (82,0)	194 (79,8)	151 (78,2)
MTHFR	A/A	78 (44,1)	45 (48,4)	32 (54,2)
	A/G	87 (49,1)	45 (48,4)	26 (44,1)
	G/G	12 (6,8)	3 (3,2)	1 (1,7)
MTHFR	C/C	74 (41,6)	40 (44,0)	23 (39,0)
	C/T	88 (49,4)	43 (47,2)	32 (54,2)
	T/T	16 (9,0)	8 (8,8)	3 (6,8)

Примечание. Серая заливка выделяет случаи достоверного отклонения от распределения Харди-Вайнберга (дефицит гетерозигот). Полужирным шрифтом — генотипы, ассоциированные с пневмонией.

острой пневмонии относится к числу весьма актуальных вопросов современной медицины. Наряду с повсеместным повышением заболеваемости, устойчиво сохраняются показатели летальности, возрастает число осложненных и затяжных форм острого легочного воспаления [4]. В структуре летальности пневмония входит в десятку наиболее частых причин смерти, а среди инфекционных заболеваний занимает первое место. Клиническая картина внебольничной пневмонии характеризуется большим разнообразием: от мало- или бессимптомного течения до молниеносных форм с развитием инфекционно-токсического или септического шока. Помимо свойств самого возбудителя, его вирулентности и патогенности, на возникновение и течение пневмонии влияет способность организма противостоять инфекции.

В настоящее время не вызывает сомнений значение индивидуальных генетических особенностей человека как фактора риска развития различных заболеваний. Наиболее активно в этой связи изучают онкологические, сердечно-сосудистые и системные хронические заболевания [5]. По данным ряда авторов реакция организма на течение и исход инфекционного процесса наследственно детерминированы [6]. Роль генетического полиморфизма в возникновении и развитии острых инфекционных заболеваний изучена недостаточно, так как в данных ассоциативных исследованиях круг изучаемых генов-кандидатов достаточно узок и ограничивается, в основном, генами цито- и хемокинов [7]. Однако общая устойчивость организма зависит от многих факторов, в частности, от активности генов детоксикации ксенобиотиков [8–10].

Ранее нами была показана роль генов первой и второй фаз системы детоксикации ксенобиотиков в возникновении и течении пневмонии различного генеза [11]. Среди изученных нами генов лишь для носителей минорного аллеля (4889G) гена первой фазы детоксикации ксенобиотиков CYP1A1 выявлена предрасположенность к заболеванию острой внебольничной пневмонией, и это единственный эффект, который был зарегистрирован на уровне единичного локуса. Частота носителей аллеля 4889G в гомо- или гетерозиготном состоянии не превышает 10%, что существенно снижает прогностическую эффективность этого полиморфизма. В данном исследовании на значительно расширенной выборке больных мы продолжили изучение влияния полиморфизма гена CYP1A1 на возникновение и течение пневмонии, добавив дополнительные, более полиморфные сайты этого же локуса. Выбор других генов детоксикации (GSTM1, GSTT1) также обусловлен полученными ранее результатами. Анализ литературных данных по генетической обусловленности риска развития острых и хронических заболеваний дыхательных путей позволил включить в исследование ген хемокинового рецептора 5 (CCR5) [12] и ключевой ген ренин-ангиотензиновой системы — ACE [13].

Материалы и методы

Проведено ассоциативное исследование полиморфизма ДНК у 243-х больных с ОВП, находившихся на лечении в Главном военном клиническом госпитале Внутренних войск МВД РФ (г. Балашиха) и ГВКГ МО имени Н. Н. Бурденко (г. Москва). Контрольную группу составили 178 здоровых людей (до-

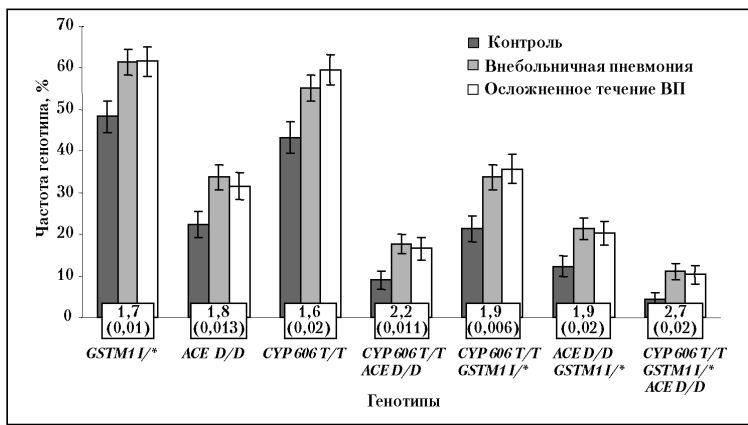


Рис. 1. Значимые эффекты генотипов предрасположенности к пневмонии. Приведены значения относительных рисков (OR) и соответствующие уровни значимости. *CYP 606* – сокращенное обозначение полиморфного сайта *CYP1A1 T606G*.

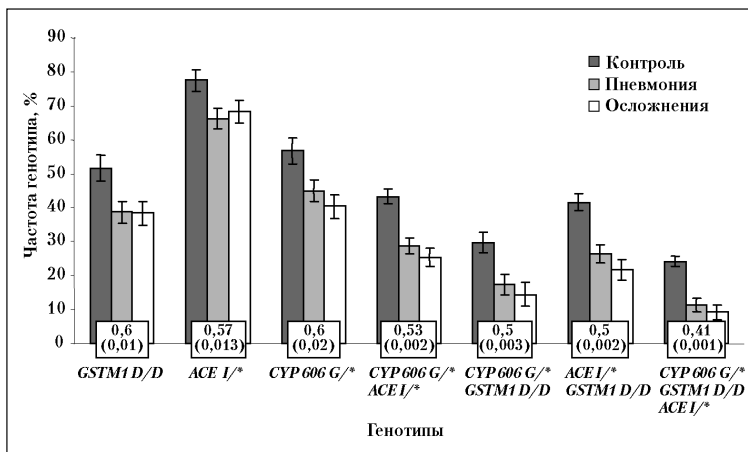


Рис. 2. Значимые эффекты протективных генотипов. Приведены значения относительных рисков (OR) для пневмонии и соответствующие уровни значимости. *CYP 606* – сокращенное обозначение полиморфного сайта *CYP1A1 T606G*.

норов) в возрасте от 18 до 55 лет, (в среднем 21,53±5,49 года), которые ранее не болели пневмонией.

Диагноз пневмонии устанавливали на основании бактериологических, клиничко-рентгенологических и лабораторных данных. С помощью шкалы Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) [14] оценивали тяжесть пневмонии. Все больные получали комплексную интенсивную терапию, согласно патогенеза основной нозологии, тяжести состояния и развившихся осложнений.

Было проведено выделение ДНК и ПЦР-генотипирование методом аллель-специфической гибридизации по ранее описанной методике [15]. В случае делеционно-инсерционного полиморфизма (*GSTM1*, *GSTT1*) выявлялись два генотипа: «нулевой» – гомозигота по делеции (D/D) и «положительный», несущий функциональную аллель в гомо- или гетерозиготном состоянии (I/*). Здесь и далее «*» означает произвольную аллель. Полный список изученных локусов приведен в табл. 1.

Кроме генов детоксикации ксенобиотиков была изучена генетическая изменчивость для локусов ренин-ангиотензиновой системы *ACE* и хемокинового рецептора *CCR5*. Генотипирование инсерционно-делеционного полиморфизма по локусам *ACE* (делеция 287 п. о.) и *CCR5* (делеция 32 п. о.) осуществляли мультимплексной ПЦР.

Степень ассоциации генотипов с заболеваниями охарактеризована традиционным показателем OR (odds ratio – отношение рисков). Для проверки статистической значимости разли-

чий частот всегда использовали двусторонний точный критерий Фишера. Частоты гаплотипов и их эффектов оценивали с помощью общедоступной on-line программы SNPStats [16].

Результаты и обсуждение

1. Анализ частот однолокусных генотипов. В табл. 1 сопоставлены частоты встречаемости генотипов 9 полиморфных сайтов для: контрольной популяции ($n=178$), больных острой внебольничной ($n=243$) и группы больных с осложненным течением внебольничной пневмонией ($n=193$). Из таблицы видно, что повышенную предрасположенность к пневмонии обнаруживают гомозиготы по делеции в локусе *ACE* ($OR=1,8$; $p=0,013$), «положительные» генотипы локуса *GSTM1* ($OR=1,7$; $p=0,010$) и гомозиготы по аллели *606T* гена *CYP1A1* ($OR=1,6$; $p=0,020$).

Косвенным подтверждением этих наблюдений является сильное нарушение распределения Харди-Вайнберга (дефицит гетерозигот, $p<10^{-6}$) в группе больных именно для локусов *ACE* и *CYP1A1 T606G* (и только для них). В контрольной популяции все изученные локусы находились в состоянии равновесия по Харди-Вайнбергу.

Группа больных с осложнениями достоверно не отличалась по частотам генотипов от всей совокупности больных пневмонией.

2. Анализ частот комбинаций генотипов. В ряде случаев однолокусные эффекты усиливались при рассмотрении комбинаций локусов. Совокупность соответствующих результатов с указанием значимости эффек-

тов представлена на рисунках 1 (генотипы предрасположенности) и 2 (протективные генотипы). Прогностическая эффективность генетических маркеров определяется не только величиной OR, но и частотой встречаемости последних в реальных популяциях. С этой точки зрения наиболее эффективной оказалась комбинация локусов *GSTM1-CYP1A1 T606G*. Генотип *GSTM1 I/* – CYP1A1 606T/T* обнаруживает предрасположенность к пневмонии ($OR=1,9$ при $p=0,006$). Соответственно альтернативный генотип *GSTM1 D/D – CYP1A1 606G/** демонстрирует протективный эффект ($OR=0,50$ при $p=0,003$). Частота встречаемости обоих генотипов в контрольной популяции превышает 20%.

3. Анализ гаплотипов гена *CYP1A1*. В связи с полученными нами ранее данными о влиянии аллелей *CYP1A1* на предрасположенность к пневмонии [11], в настоящем исследовании был предпринят анализ частот гаплотипов по сайтам T606G (rs2606345), T3801C (rs4646903) и A4889G (rs1048943) гена *CYP1A1* для больных пневмонией и контрольной популяции. Выявлено сильное сцепление указанных сайтов (табл. 2) и

Таблица 2

Приведенные неравновесия по сцеплению D' (над диагональю) и соответствующие уровни значимости (под диагональю) для трех сайтов гена *CYP1A1* (выделено заливкой) и остальных изученных полиморфных локусов

Локусы	<i>MTHFR</i>	<i>GSTP1</i>	<i>CYP1A1</i>			<i>ACE</i>	<i>CCR5</i>
			4889	3801	606		
<i>MTHFR</i>	—	0,0018	0,2436	0,3638	0,0121	0,014	0,0901
<i>GSTP1</i>	0,9846	—	0,26	0,2337	0,0037	0,0028	0,0833
4889	0,3991	0,0511	—	0,6618	0,7318	0,1485	0,1492
3801	0,0428	0,0048	0	—	0,7712	0,0765	0,1728
606	0,7885	0,9697	0	0	—	0,0294	0,0699
<i>ACE</i>	0,8117	0,9644	0,3453	0,4348	0,5768	—	0,1748
<i>CCR5</i>	0,3546	0,6918	0,7748	0,5945	0,3492	0,126	—

Таблица 3

Встречаемость различных гаплотипов локуса *CYP1A1* среди больных пневмонией и в контрольной выборке. Заливкой выделены редкие гаплотипы (менее 1%)

<i>CYP1A1</i>			Контроль ($n=2 \times 178$)	Пневмония ($n=2 \times 243$)	OR (95% доверительный интервал)	p
4889	3801	606				
A	T	T	0,629	0,6863	1,00	—
A	T	G	0,2552	0,1965	0,75 (0,54–1,03)	0,079
A	C	G	0,0812	0,0427	0,47 (0,25–0,90)	0,024
G	C	G	0,0214	0,0337	1,59 (0,63–3,98)	0,32
A	C	T	0,0037	0,0231	6,33 (0,78–51,73)	0,086
G	T	T	0,0045	0,0087	1,76 (0,46–6,82)	0,41
G	T	G	0,0017	0,009		
G	C	T	0,0033	0		

получены оценки частот наиболее распространенных гаплотипов (табл. 3). Напомним, что число изученных гаплотипов всегда равно удвоенному объему выборки.

Далее проводили регрессионный анализ зависимости заболеваемости от заданного гаплотипа (логистическая регрессия), результаты которого представлены в табл. 3. Достоверный протективный эффект был выявлен для достаточно редкого гаплотипа 4889A-3801C-606G (OR=0,47; $p=0,024$). Дальнейший анализ показал, что максимальный протективный эффект оказывает гаплотип 4889A-606G (OR=0,66; $p=0,005$), частота которого в контрольной популяции превышает 30% (табл. 4). Вероятно, эффекты, связанные с этим гаплотипом, были зарегистрированы нами в предыдущей работе (повышенная частота аллеля 4889G для больных пневмонией). В настоящем исследовании эти различия оказались незначимыми: частота гетерозигот по 4889G среди больных составила 10,3 против 6,2% в контроле (табл. 1).

Мы подтвердили полученные ранее данные о значимости функциональных полиморфизмов в гене *CYP1A1* в развитии внебольничной пневмонии. *CYP1A1* — индуцибельный фермент 1 фазы детоксикации, который под воздействием многих вредных факторов в наиболее высоких концентрациях регистрируется в легких [17].

В 1-й фазе детоксикации ксенобиотиков происходит активация фермента *CYP1A1* посредством цитохромов P-450 и ряда других ферментов с образованием промежуточных электрофильных метаболитов, обладающих токсическими свойствами. Во 2-й фазе происходит собственно детоксикация, для эффективности которой необходим баланс в работе ферментов каждой фазы. Нарушение этого процесса возникает как при

меньшей каталитической активности полиморфных вариантов ферментов 2-й фазы, так и при большей активности ферментов 1-й фазы.

В настоящей работе изучены три сайта локуса *CYP1A1*, которые по нашим данным оказались тесно сцепленными, то есть совместно передающимися от родителей потомству. Эти 3 сайта *CYP1A1* характеризуются функциональным полиморфизмом, то есть, аллельные варианты либо кодируют измененное количество белка, либо белок с измененной активностью. Наибольшее количество литературных данных касается полиморфизма *CYP1A1* A4889G. Замена аминокислоты изолейцин на валин в 462 позиции у носителей минорного аллельного варианта 4889G сопровождается значительным повышением активности фермента [18]. Полиморфизм T3801C не связан с изменением аминокислотной последовательности, однако характеризуется увеличенной индуцибельностью фермента у обладателей генотипа T/C и C/C [19]. Полиморфизмы A4889G и T3801C описаны в литературе как сцепленные, однако в глобальном проекте НарМар (буквально: гапloidное картирование) [20], который представляет собой каталог вариаций человеческого генома, соответствующие данные отсутствуют. Мы проверили сцепление между этими сайтами и подтвердили его наличие (табл. 2).

По литературным данным для третьего изученного нами сайта *G606T* были получены достоверные эффекты в ассоциативных исследованиях по раку легких [21], в работах по гормонально-зависимым опухолям [22], при изучении уровня метаболитов половых гормонов, которые являются субстратом для *CYP1A1* [23]. В литературе обсуждается вопрос о разнонаправленном влиянии ал-

Таблица 4

Встречаемость гаплотипов по двум сайтам локуса *CYP1A1*, наиболее влияющим на предрасположенность к пневмонии. Заливкой выделены редкие гаплотипы (менее 1%)

<i>CYP1A1</i>		Контроль (n=356)	Пневмония (n=486)	OR (95% доверительный интервал)	p
4889	606				
A	T	0,6333	0,7101	1,00	—
A	G	0,3358	0,2384	0,66 (0,49–0,88)	0,0053
G	G	0,0237	0,0435	1,80 (0,76–4,24)	0,18
G	T	0,0072	0,008	0,99 (0,16–6,09)	0,99

лельных вариантов *606G* и *606T* на регистрируемые эффекты в экологически неблагоприятных условиях (промышленное загрязнение воздуха, курение) и при отсутствии таковых. В первом случае протективным вариантом является *606T*, во втором — *606G* [21, 24]. В отношении экспрессии гена наблюдается аналогичная закономерность — у курильщиков *606G* экспрессия значительно выше, а у некурящих — ниже по сравнению с носителями аллеля *606T*. При этом курение имело в отношении экспрессии гена временное воздействие, эффект регистрировался при курении в течение дня, независимо от курения в предыдущие дни и годы [21].

По результатам исследования было выявлено, что аллель *606T* (табл. 1) ассоциирована и с предрасположенностью к пневмонии, и с осложненным течением. Если сайт T3801C не оказывает существенного влияния на риск возникновения пневмонии, то гаплотип *606G-4889A* имеет значительный протективный эффект (табл. 4).

Второй локус, по которому зарегистрирован эффект сопряженности с развитием внебольничной пневмонии — это локус *GSTM1*. В нашей предыдущей работе на меньшей выборке (196 больных с пневмонией различного генеза) была получена аналогичная тенденция, в настоящем исследовании результат стал достоверным — функциональная аллель ассоциирована с риском возникновения острой внебольничной пневмонии и развитием осложненного течения заболевания.

Наиболее простым и логичным объяснением данного феномена является факт взаимодействия фермента с лекарствами, которые, как и многие другие экзогенные и эндогенные соединения, являются субстратом для *GSTM1*. Слишком быстрая и эффективная «детоксикация» — утилизация лекарственных препаратов у носителей функционального аллеля *GSTM1* увеличивает риск развития пневмонии и вероятность возникновения осложнений, которые были зарегистрированы у 193-х больных (79,4%). При сопоставлении характера и частоты развившихся осложнений с частотой встречаемости различных комбинаций генотипов, не было отмечено наиболее вероятной комбинации генотипов.

Локус *ACE*, который характеризуется инсерционно-делеционным полиморфизмом 287 п. о., позволяет, в отличие от *GSTM1* с делецией 15 килобаз (15000 пар оснований), генотипировать и гомо- и гетерозиготные варианты. Выбор данного гена для анализа на сопряженность с пневмонией обусловлен тем, что у носителей делеционного генотипа более высокая концентрация в

плазме крови провоспалительного белка ангиотензина II, снижен уровень приспособительных реакций, в частности, что немаловажно при заболеваниях органов дыхания, у них более низкий порог кашлевого рефлекса [13].

Литературные данные о сопряженности полиморфизма *ACE* с внебольничной пневмонией достаточно противоречивы. Есть результаты о наличии корреляции делеционного полиморфизма с частотой заболевания и риском фатального исхода в японской популяции [25]. В датской популяции полиморфизм *ACE* не влиял ни на вероятность заболевания, ни на его течение [13]. В обеих популяциях исследовались пожилые пациенты: в японской популяции средний возраст составлял 82 года, в датской — 63 года. Число заболевших японцев — 87 среди 1011 наблюдаемых, датчан — 200 пациентов с пневмонией и 200 здоровых. Изученная нами популяция больных значительно больше и моложе, так как, в основном, заболевшие — это военнослужащие срочной или контрактной службы, средний возраст которых составил 27,64±13,11 лет, и было лишь девять больных (3,7%) старше 60 лет.

В ряде исследований показано [26, 27], что делеционный полиморфизм был сопряжен и с риском развития грозных осложнений: полиорганной недостаточности (ПОН), острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Есть данные о том, что I/D полиморфизм является прогностическим фактором при разрешении ОРДС [13]. В ходе нашего исследования у семи больных с внебольничной пневмонией развилась ПОН, в пяти случаях сочеталось с острым повреждением легких (ОПЛ), включая ОРДС. Четверо из семи — гомозиготы по делеции в локусе *ACE*. Так как частота гомозигот в исследованной популяции не превышает 25%, можно предположить, что генотип D/D сопряжен с развитием ПОН и ОПЛ на уровне тенденции ($p=0,056$ по точному критерию Фишера).

Заключение

В настоящей работе выявлено три полиморфных маркера в генах *CYP1A1*, *GSTM1* и *ACE*, сопряженных с развитием и течением острой внебольничной пневмонии. Аллельные варианты этих генов могут влиять на риск заболевания и его осложнений как сами по себе, в связи с изменением активности кодируемых ими ферментов, так и в результате сцепления с другими, пока неизвестными, локусами. Предсказательная ценность подобных ассоциативных исследований зависит от рас-

пространности аллельных вариантов и OR (odd ratio) — меры коррелятивной связи, показывающей степень риска возникновения заболевания, либо степень защиты при протективном эффекте. Достоверные результаты с достаточно высокими OR получены нами для высокополиморфных маркеров (табл. 1, рис. 1, 2), и, в том числе, выявлены протективные генотипы, защищающие от развития внебольничной пневмонии.

Литература

1. Шевченко Ю. Л., Софронов Г. А., Новик А. А., Белохвостова А. С. Возможности молекулярно-генетической диагностики в военной медицине. ВМЖ 1998; 319 (4): 25–34.
2. Чиж И. М., Жилыев Е. Г., Галин Л. Л., Белозеров В. В. Военно-медицинская доктрина — научная основа медицинского обеспечения Вооруженных сил. ВМЖ 1995; 316 (12): 4–13.
3. Раков А. Л., Комаревцев В. Н., Харитонов М. А., Казанцев В. А. Особенности внебольничной пневмонии у военнослужащих в период вооруженного конфликта на Северном Кавказе в 1995–1996 гг. ВМЖ 2005; 326 (7): 23–30.
4. Синопальников А. И., Миронов М. Б., Комиссаров А. Л. Оптимизация этиологической диагностики и адекватная антибактериальная терапия острых пневмоний. ВМЖ 1996; 317 (2): 30–33.
5. Суханов В. А., Пирюзия Л. А. Фармакогенетические проблемы в медицине. М.: Медицина; 2009. 243.
6. Waterer G. W., Quasney M. W., Cantor R. M., Wunderink R. G. Septic shock and respiratory failure in community-acquired pneumonia have different TNF polymorphism associations. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163 (7): 1599–1604.
7. Waterer G. W., Wunderink R. G. Science review: Genetic variability in the systemic inflammatory response. Crit. Care 2003; 7 (4): 308–314.
8. Jönsson L. S., Jönsson B. A., Axmon A. et al. Influence of glutathione-related genes on symptoms and immunologic markers among vulcanization workers in the southern Sweden rubber industries. Int. Arch. Occup. Environ. Health 2008; 8 (7): 913–919.
9. Xue B., Wu Y., Yin Z. et al. Regulation of lipopolysaccharide-induced inflammatory response by glutathione S-transferase P1 in RAW264.7 cells. FEBS Lett. 2005; 579 (19): 4081–4087.
10. Habdous M., Herbeth B., Haddy N. et al. Smoking, genetic polymorphisms of glutathione S-transferases and biological indices of inflammation and cellular adhesion in the STANISLAS study. EXCLI J. 2004; 3: 58–67.
11. Сальникова Л. Е., Смелая Т. В., Мороз В. В. и соавт. Гены детоксикации ксенобиотиков и их роль в развитии пневмонии. Общая реаниматология 2008; IV (6): 9–16.
12. Nadif R., Mintz M., Rivas-Fuentes S. et al. Polymorphisms in chemokine and chemokine receptor genes and the development of coal workers' pneumoconiosis. Cytokine 2006; 33 (3): 171–178.
13. van de Garde E. M., Endeman H., Deneer V. H. et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and risk and outcome of pneumonia. Chest 2008; 133 (1): 220–225.
14. Pugin J., Auckenthaler R., Mili N. et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriological analysis of bronchoscopic and non bronchoscopic «blind» bronchoalveolar lavage fluid. Am. Rev. Respir. Dis. 1991; 143 (5 Pt 1): 1121–1129.
15. Сальникова Л. Е., Фомин Д. К., Елисова Т. В. и соавт. Изучение связи цитогенетических и эпидемиологических показателей с генотипами у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Радиационная биология. Радиоэкология 2008; 48 (3): 303–312.
16. Электронная ссылка <http://bioinfo.iconcologia.net>
17. Kisselev P., Schunck W-H., Roots I., Schwarz D. Association of CYP1A1 polymorphisms with differential metabolic activation of 17 β -estradiol and estrone. Cancer Res. 2005; 65 (7): 2972–2978.
18. Meletiadis J., Chanock S., Walsh T. J. Human pharmacogenomic variations and their implications for antifungal efficacy. Clin. Microbiol. Rev. 2006; 19 (4): 763–787.
19. Электронные ссылки: <http://www.genecards.org/index.shtml>
<http://www.hapmap.org/>
20. Georgiadis P., Topinka J., Stoikidou M. D. et al. Interactions between CYP1A1 polymorphisms and exposure to environmental tobacco smoke in the modulation of lymphocyte bulky DNA adducts and chromosomal aberrations. Carcinogenesis 2005; 26 (1): 93–101.
21. Rotunno M., Yu K., Lubin J. H. et al. Phase I metabolic genes and risk of lung cancer: multiple polymorphisms and mRNA expression. PLoS One 2009; 4 (5): e5652.
22. Figueroa J. D., Sakoda L. C., Graubard B. I. et al. Genetic variation in hormone metabolizing genes and risk of testicular germ cell tumors. Cancer Causes Control 2008; 19 (9): 917–929.
23. Sowers M. R., Wilson A. L., Kardis S. R. et al. CYP1A1 and CYP1B1 polymorphisms and their association with estradiol and estrogen metabolites in women who are premenopausal and perimenopausal. Am. J. Med. 2006; 119 (9 Suppl 1): 44–51.
24. Wang S., Chanock S., Tang D. et al. 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.
25. Morimoto S., Okaishi K., Onishi M. et al. Deletion allele of the angiotensin-converting enzyme gene as a risk factor for pneumonia in elderly patients. Am. J. Med. 2002; 112 (2): 89–94.
26. Harding D., Baines P. B., Brull D. et al. Severity of meningococcal disease in children and the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 165 (8): 1103–1106.
27. Marshall R. P., Webb S., Bellingan G. J. et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with susceptibility and outcome in acute respiratory distress syndrome. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 166 (5): 646–650.

Поступила 25.09.09