

ГЕНЫ ДЕТОКСИКАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ ПНЕВМОНИИ

Л. Е. Сальникова¹, Т. В. Смелая³, В. В. Мороз², А. М. Голубев²,
Н. Х. Понасенков³, Р. В. Хоменко³, И. В. Харламова³, Н. Ш. Лаптева¹,
Г. И. Кузнецова¹, Г. Г. Порошенко², А. В. Рубанович¹

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

² ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, Москва

³ Главный военный клинический госпиталь ВВ МВД РФ, Балашиха

Xenobiotic Detoxification Genes and Their Role in the Development of Pneumonia

L. Ye. Salnikova¹, T. V. Smelaya³, V. V. Moroz², A. M. Golubev², N. Kh. Ponasenkov³, R. V. Khomenko³,
I. V. Kharlamova³, N. Sh. Lapteva¹, G. I. Kuznetsova¹, G. G. Poroshenko², A. V. Rubanovich¹

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

² 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 — анализ полиморфизма ДНК у больных пневмонией, находившихся на стационарном лечении. **Материал и методы:** первую группу (I) составили 99 человек с острой внебольничной пневмонией (ВП), вторую группу (II) — 95 человек (тяжелая сочетанная травма, включая ранения — 63, общий перитонит — 32). Среди больных II группы были выделены две подгруппы: IIА — 57 человек с нозокомиальной пневмонией (НП) и 38 человек (IIВ) — без НП. Группу сравнения (К) составили 160 относительно здоровых людей. ПЦР-генотипирование проводили для полиморфных генов, контролирующих детоксикацию ксенобиотиков (*GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *CYP1A1*) и *MTHFR*-гена, ответственного за синтез и метилирование ДНК. **Результаты.** Показана предрасположенность к заболеванию острой ВП для носителей минорного аллеля (4889G) в локусе *CYP1A1*: 12,7% против 5,4% в контроле ($p=0,034$; OR=2,6); развитие осложнений у больных I группы (токсический миокардит, плеврит, эмпиема плевры, токсическая нефропатия) наиболее вероятно для комбинации генотипов *GSTT1* + *GSTM1* 0/0 (OR=3,2; $p=0,010$ относительно группы контроля). Выявлено, что при тяжелой травме, перитоните (IIВ) статистически достоверно в 61,1% случаев не развивается НП при генотипе *GSTM1* + *GSTT1* + против 38,8% в контроле ($p=0,022$) или против 37,5% во IIА подгруппе ($p=0,045$; OR=2,6). **Ключевые слова:** внебольничная пневмония, нозокомиальная пневмония, полиморфизм генов.

Objective: to analyze DNA polymorphism in inpatients with pneumonia. **Subjects and methods.** Group 1 consisted of 99 patients with acute community-acquired pneumonia (CAP). Group 2 included 95 patients with severe concomitant injury, including wounds ($n=63$) and generalized peritonitis ($n=32$). Among Group 2 patients, the authors singled out two subgroups: 2A comprising 57 patients with nosocomial pneumonia (NP) and 2B including 38 patients without NP. A control group was composed of 160 apparently healthy individuals. Polymerase chain reaction genotyping was carried out for the polymorphic genes controlling xenobiotic detoxification (such as *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, and *CYP1A1*) and the *MTHFR* gene that is responsible for DNA synthesis and methylation. **Results.** Predisposition to acute CAP has been shown for the carriers of a minor allele (4889G) at the *CYP1A1* locus: 12.7% versus 5.4% in the controls ($p=0.034$; OR=2.6); In Group 1 patients, the development of complications (toxic myocarditis, pleuritis, pleural empyema, toxic nephropathy) is most probable for a combination of *GSTT1* + *GSTM1* 0/0 genotypes (OR=3.2; $p=0.010$ versus the control group). It has been established that in severe injury, peritonitis (2B), NP does not develop statistically significantly in 61.1% of cases with the *GSTM1* + *GSTT1* + genotype versus 38.8% in the controls ($p=0.022$) or versus 37.5% in subgroup 2A ($p=0.045$; OR=2.6). **Key words:** acute community-acquired pneumonia, nosocomial pneumonia, gene polymorphism.

Пневмония по-прежнему занимает 1-е место в структуре причин смерти среди инфекционных болезней [1]. В США ежегодно регистрируют от 2 до 6 млн случаев заболевания пневмонией [2, 3], 30–40% из них нуждаются в госпитализации, летальность среди них составляет 1–5% [1, 4]. В последние десятилетия в России, как и во всем мире, отмечена тенденция к росту заболеваемости и летальности от пневмонии [1]. В России заболеваемость колеблется в пределах 10–14

человек, а в других развитых странах мира — от 3,6 до 16 человек на 1000 человек в год. В крупных городах России с 1990 г. заболеваемость пневмонией возросла в 4 раза, а летальность при ней — в 3 раза [1]. Высокие показатели заболеваемости пневмонией регистрируют среди воинских континентов. В Вооруженных Силах РФ средняя заболеваемость пневмонией у военнослужащих, проходивших службу по призыву, за 25-летний период составила 12,5% [5]. В 2002 г. уровень заболева-

емости пневмонией возрос, по сравнению с таковыми в 2001 г., на 2,1% — с 43,8 до 44,7‰ [6]. Традиционно подъем заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями, бронхитами и пневмонией связан с влиянием сезонных и климатических факторов, периодов и особенностей воинской службы (адаптация новобранцев, воздействие профессиональных, экологических и других факторов) [7, 8]. Ежегодно в отдельных учебных центрах некоторых военных округов у молодого пополнения регистрируют эпидемические вспышки пневмонии с ростом заболеваемости до 250‰ и выше [6, 9].

Немаловажное значение придается госпитальной (нозокомиальной) пневмонии (НП), составляющей 10–15% от всех госпитальных инфекций. Летальность от НП составляет от 30–60 до 80% [10].

Не вызывает сомнений тот факт, что помимо свойств возбудителя заболевания, на развитие и исход любого инфекционного процесса и пневмонии, в том числе, влияет и сопротивляемость организма, определяемая его генетическим статусом.

Течение многих острых заболеваний, возникновение осложнений зависят от генов-кандидатов, наиболее изученными из которых являются гены цитокинов и гены детоксикации ксенобиотиков. В литературе показано участие генов детоксикации ксенобиотиков в развитии не только хронических, но и острых заболеваний: острая респираторная инфекция [11], острый панкреатит [12], периодонтит [13], острая патология кишечника [14].

Гены детоксикации ксенобиотиков являются факторами риска хронических заболеваний дыхательной системы: астмы [15], хронической обструктивной болезни легких [16], хронических бронхитов и рецидивирующих пневмоний [17], эмфиземы и рака легких [18]. Развитие легочной функции у детей и скорость ее ухудшения с возрастом также зависит от генотипа по локусам глутатион S-трансфераз (GST) [19, 20] — генов второй фазы детоксикации ксенобиотиков. Из многочисленных глутатион S-трансфераз наиболее полиморфны гены *GSTM1* и *GSTT1*; полиморфизм их имеет делеционный характер и встречается в разных популяциях с частотой 50–70% и 20–40%, соответственно. Глутатионтрансферазы катализируют реакцию глутамата с различными органическими радикалами и играют ключевую роль в обеспечении резистентности клеток к перекисному окислению жиров, свободным радикалам, алкилированию белков и в предотвращении поломок ДНК [15]. Важная функция генов детоксикации ксенобиотиков — взаимодействие с эндогенными факторами, для глутатионтрансфераз эндогенными субстратами являются билирубин и гормоны, участвующие в биосинтезе простагландинов [15]. Некоторые GST имеют сигнальные функции, ведущие к изменению экспрессии других генов. Так, *GSTP1* регулирует активность Jun N-terminal kinase [21], а апоптоз-индуцирующая киназа ASK1 регулируется *GSTM1* [22].

Цель работы — изучить влияния полиморфизма генов первой и второй фазы детоксикации ксенобиотиков, соответственно, арил гидрокарбон гидролазы

CYP1A1 и глутатион-S-трансфераз *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, и гена-триггера, ответственного за синтез и метилирование ДНК — 5,10 метилен тетрагидрофолатредуктазы *MTHFR*, на возникновение и течение пневмонии различного генеза.

Данный выбор обусловлен, с одной стороны, участием генов детоксикации ксенобиотиков в развитии воспаления в органах дыхания, с другой стороны, широкой распространенностью минорных вариантов и их комбинаций, что может быть использовано в качестве прогностического критерия при определении тактики ведения пациентов с пневмонией различного генеза.

Материалы и методы

Исследование основано на результатах ассоциативного анализа полиморфизма ДНК у 196 больных, находившихся на стационарном лечении в Главном военном клиническом госпитале Внутренних войск МВД РФ (г. Балашиха) и Главном военном клиническом госпитале МО им. Н. Н. Бурденко (Москва). Больные были разделены на две группы. Первую группу (I) составили 99 человек с острой ВП от 18 до 54 лет (средний возраст $30,2 \pm 13,1$ лет). Во вторую группу (II) были включены 95 человек (тяжелая сочетанная травма, включая ранения — 63, общий перитонит — 32) в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст $48,0 \pm 14,7$ года).

Всем больным II группы были выполнены хирургические вмешательства с целью хирургической обработки ран, устранения причин перитонита и развившихся осложнений. Среди больных II группы были выделены две подгруппы: IIА — 57 человека, у которых в послеоперационном периоде развилась нозокомиальная пневмония (НП) и 38 человек (IIВ) — без НП.

Группу сравнения (К) составили 160 относительно здоровых людей в возрасте от 18 до 55 лет (в среднем — $21,5 \pm 5,5$), которые ранее не болели пневмонией. В изучаемых группах преобладали мужчины молодого возраста, составив в группе сравнения — 97,5%, в I-й группе — 93,7%, во II-й группе — 71,6%.

Диагноз пневмонии устанавливали на основании характерных для данного заболевания клиничко-рентгенологических и лабораторных данных. Степень тяжести больных с ВП определяли на основании размеров пневмонической инфильтрации, выраженности интоксикации, степени нарушения функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем (Приказ МЗ РФ № 300 от 9 октября 1998 г.) [1]. В соответствии с определениями зарубежных и российских авторов, нозокомиальной мы считали пневмонию, развившуюся спустя 48 часов и более от момента госпитализации [23, 24]. С помощью шкалы Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) [25] оценивали тяжесть пневмонии.

По общепринятым методикам выполняли обследование больных, которое включало оценку объективного состояния, данных лабораторных и инструментальных методов исследования, R-графию органов грудной полости, мониторинг газового состава артериальной и смешанной венозной крови, кислотно-основного и электролитного баланса. Рентгенографию дополняли бронхоскопией, томографией легких для детализации внутренней структуры инфильтрата, корней легких, а также с целью дифференциальной диагностики. Рентгеноскопию и УЗИ использовали для определения жидкости в плевральной полости. Динамику показателей гемодинамики оценивали по данным суточного мониторирования АД, ЧСС, ЦВД, динамике ЭКГ и эхокардиографии. С целью выявления этиологического фактора, а также возможной коррекции антимикробной химиотерапии в процессе лечения исследовали мокроту, промывные воды из трахеобронхиального дерева, гемокультуру, раневое содержимое. Больные обеих групп получали комплексную интенсивную терапию, согласно патогенеза основной нозологии, тяжести состояния.

Выделение ДНК и генотипирование методом аллель-специфической гибридизации по локусам *GSTM1*(del) *GSTT1*(del), *GSTP1*(A313G), *MTHFR*(C677T) описано ранее [16].

Для выявления точечной мутации (A4889G) в гене *CYP1A1* проводили аллельспецифическую ПЦР (рис. 1) с использованием внешних (F и R) и внутренних (специфических, Fw и Rm) праймеров:

- F: 5'-gagctccactcacttgacactctt -3';
- R: 5'-cagtgtctatgagtttcaggctgaatctt-3';
- Fw: 5'-gaagtgtatcggtgagacca -3';
- Rm: 5'-ctcccagcgggcaac -3'.

Для исключения вероятности ингибирования ПЦР-реакции образцы проб с делеционными вариантами *GSTM1* 0/0 *GSTT1* 0/0 дополнительно проверяли отдельной ПЦР с внутренним контролем (рис. 2).

Полученные результаты обработаны с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6,0. Статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

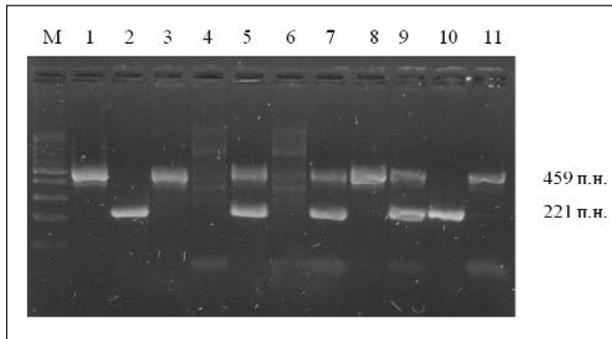


Рис. 1. Электрофореграмма ПЦР-продуктов генов *GSTM1*, *GSTT1*.

Верхняя полоса соответствует *GSTT1* — 459 п. н., нижняя полоса — *GSTM1* — 271 п. н., отсутствие какой-либо из полос — нет соответствующего фермента, отсутствие обеих полос — двойная делеция. № 1, 3, 8, 11 *GSTT1*+/*GSTM1* 0/0; № 2, 10 *GSTT1* 0/0 *GSTM1*+; № 5, 7, 9 *GSTT1*+ *GSTM1*+; № 4, 6 *GSTM1* 0/0 *GSTT1* 0/0.

Слева — М-маркер молекулярных весов GenePak™ DNA Ladder M50 (100—1000 п. н.).

В табл. 1 приведена краткая сводка литературных данных по уровням полиморфизма и активности ферментов для генотипов 5 изученных локусов.

Результаты и обсуждение

Обе группы статистически сопоставимы по полу и возрасту. В группе с ВП преобладали больные с односторонним поражением легких, составив 72,0%, более половины из них (67,2%) с локализацией в правом легком. Во II группе больные с НП составили 60%, при этом, двусторонние пневмонии составили 66,7%, что соответствовало достоверному увеличению больных с тяжелым течением заболевания. Летальность в I группе составила 6,1% (6 человек), во II группе 26,3% (25 человек, из которых у 24 развилась НП). Длительность госпитализации больных I группы составила 27,1±8,7 суток, II группы — 47,3±22,4 суток.

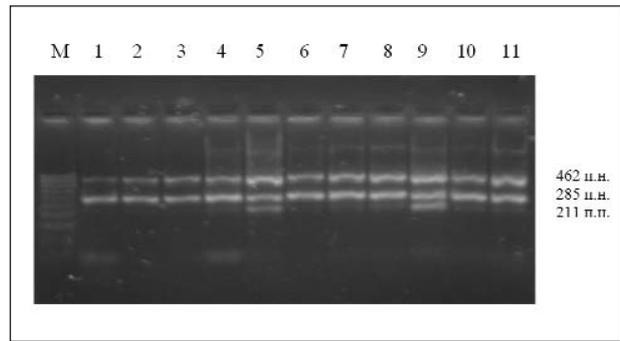


Рис. 2. Электрофореграмма ПЦР-продуктов гена *CYP1A1*.

№ 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 11 генотип *CYP1A1*(A/A); № 5, 9 генотип (A/G). Полосы: 462 п. н. — внешние праймеры; 285 п. н. — полоса дикого типа; 211 п. н. — полоса мутантного варианта. Слева — М-маркер молекулярных весов GenePak™ DNA Ladder M50 (50—500 п. н.).

Таблица 1

Характеристики изученных полиморфных локусов

Локусы	Полиморфные варианты	Идентификационный номер SNP	Фенотипы генотипов	Средние частоты генотипов (по данным ОМIM)*
<i>GSTM1</i>	Инсерция (+) - делеция (0/0)	—	Отсутствие фермента: 0/0. Наличие фермента: +/0 либо +/+	+/-0,12, +/0—0,38, 0/0—0,50
<i>GSTT1</i>	Инсерция (+) - делеция (0/0)	—	Отсутствие фермента: 0/0. Наличие фермента: +/0 либо +/+	+/-0,38, +/0—0,42, 0/0—0,20
<i>GSTP1</i>	A313G	rs 1695	Пониженная активность фермента для генотипа G/G, Ile105Val	A/A—0,47, A/G—0,40, G/G—0,13
<i>CYP1A1</i>	A4889G	rs 1048943	Повышенная активность фермента для генотипа A/G, G/G, Ile462Val	В большинстве популяций белой расы частота аллелей: A/A-0,92-0,96, A/G-0,04-0,08, G/G-0,00 (обзор популяционных данных) [26]
<i>MTHFR</i>	C677T	rs 1801133	Пониженная активность и повышенная термоллабильность фермента для генотипа T/T, Ala222Val	C/C-0,49, C/T-0,45, T/T-0,06

Примечание. * — Online Mendelian Inheritance in Man.

Таблица 2

Частоты однолокусных генотипов для исследованных групп больных (%)

Локусы	Генотипы	Контроль (n=160)	Группа I (n=99)	Группа II (n=95)	
				подгруппа IIА (n=57)	подгруппа IIВ (n=38)
<i>CYP1A1</i>	A/A	94,6	87,2	90,7	83,3
	A/G	5,4	12,8*	9,3	16,7
<i>GSTM1</i>	0/0	51,7	42,4	55,4	36,1
	+	48,3	57,6	44,6	63,9
<i>GSTT1</i>	0/0	18,0	23,2	14,3	5,6
	+	82,0	76,8	85,7	94,4
<i>GSTP1</i>	A/A	44,1	49,0	37,5	33,3
	A/G	49,2	48,0	53,6	61,1
	G/G	6,8	3,0	8,9	5,6
<i>MTHFR</i>	C/C	41,6	42,7	50,0	40,0
	C/T	49,4	47,9	40,7	54,3
	T/T	9,0	9,4	9,3	5,7

Примечание. Здесь и в табл. 3: * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Таблица 3

Частоты двулокусных генотипов по генам *GSTM1-GSTT1* для обеих групп больных

Выборка (число случаев)	<i>GSTT1</i>	<i>GSTM1</i> (%)	
		0/0	+
Контроль n=160	0/0	8,4	9,6
	+	43,3	38,8
Группа I n=99	0/0	7,1	16,2
	+	35,4	41,4
IIА n=57	0/0	7,1	7,1
	+	48,2	37,5
IIВ n=38	0/0	2,8	2,8
	+	33,3	61,1*

Результаты анализа изменчивости 5 локусов в исследованных группах представлены в табл. 3 (частоты генотипов) и 4 (частоты гапloidных аллельных комбинаций). Все локусы находились в состоянии равновесия по Харди-Вайнбергу. Генотипические и аллельные частоты по отдельно взятым локусам в изученных группах значимо не отличались (практически совпадали). Исключение составляло распределение генотипов (и аллелей) локуса *CYP1A1* для больных с ВП. В этой группе больных аллель 4889G, соответствующий повышенной активности фермента, встречался значимо чаще, чем в контроле (12,8% против 5,4% в контроле; OR=2,6; $p=0,034$).

Определение частоты двулокусных генотипов по генам *GSTM1-GSTT1* для различных групп больных (табл. 3) выявило, что при тяжелых травмах, перитонитах чаще удается избежать пневмонии при генотипе *GSTM1 + GSTT1 +*: 61,1% (подгруппа IIА) против 38,8% в контроле ($p=0,022$) или 61,1 против 37,5% в подгруппе IIВ ($p=0,045$; OR=2,6). Однолокусные генотипы *GSTM1+* и *GSTT1+* также оказывают протективное воздействие на уровне тенденции (табл. 2). При этом среди больных II-й группы частоты генотипов по локусам *GSTM1-GSTT1* не отличались от контроля.

У большинства больных ВП к исходу 5–7-х суток после начала потенциально эффективной антибактериальной терапии регрессировали клинические прояв-

ления заболевания (нормализовалась температура тела, снижался лейкоцитоз, уменьшался кашель и частота дыхания и др.), но рентгенологические признаки выздоровления, как правило, отстают, занимая 2,5–3 недели. При неосложненном течении ВП длительность госпитализации составила 19–23 дня (в среднем, $21,4 \pm 2,3$), при осложненном течении — от 24 до 81 суток, в среднем $31,9 \pm 11,5$.

В группе с ВП у 60 (60,6%) человек развились осложнения, среди которых плеврит и миокардит составляли абсолютное большинство (рис. 3), а в 9,1% случаях они сочетались у одного и того же больного. Так плеврит был зарегистрирован в 50% случаях, отек легких — 5,1%, эмпиема плевры — в 3,0%, ОРДС — в 2,0%, абсцесс легкого с деструкцией легочной ткани — в 2,0%.

Частоты двулокусных генотипов по генам *GSTT1-GSTM1* были заметно сопряжены с осложнениями при ВП (табл. 4). Обнаружено, что осложнения чаще возникают для генотипов *GSTT1 + GSTM1 0/0* (OR=3,2; $p=0,010$). При этом генотип *GSTT1 0/0 GSTM1 0/0* оказывает незначимое протективное воздействие (OR=0,23 при $p=0,072$).

По результатам проведенного исследования, у больных с НП осложнения (гидроторакс, ОРДС, отек легких, абсцесс легкого, эмпиема плевры) развились у 54 (94,7%) больных, 24 (44,4%) из которых впоследствии умерли. Длительность заболевания при осложнен-

Таблица 4

Частоты двулокусных генотипов по генам *GSTM1-GSTT1* для больных с осложнениями при ВП

Выборка (число случаев)	<i>GSTT1</i>	<i>GSTM1</i> (%)	
		0/0	+
Без осложнений (<i>n</i> =39)	0/0	12,8	15,4
	+	20,5	51,3
Осложнения (<i>n</i> =60)	0/0	3,3	16,6
	+	45,0	35,0

ном течении НП составила от 19 до 323 суток, в среднем $63,7 \pm 37,8$.

Ферменты детоксикации ксенобиотиков обеспечивают общую устойчивость организма к факторам внешней и внутренней среды. Нарушение баланса в метаболических путях за счет изменений активности ферментов, обусловленных генетическим полиморфизмом, может вызывать нарушение окислительно-восстановительного гомеостаза. На 1-й стадии детоксикации ксенобиотиков происходит их активация посредством цитохромов P-450 и ряда других ферментов. Образующиеся при этом промежуточные электрофильные метаболиты обладают токсическими свойствами. Для эффективной детоксикации ксенобиотиков необходимо равновесие между ферментами первой и второй фазы [15]. Наиболее полно ферменты детоксикации представлены в печени, но для большинства из них, показана экспрессия и в других органах, в том числе, в легких и бронхах, например, глутатион-S трансфераз и цитохромов P-450 [18]. *CYP1A1* – индуцибельный фермент 1 фазы детоксикации – характеризуется внепеченочной экспрессией и, под воздействием многих вредных факторов, в высоких концентрациях регистрируется в легких, включая клетки «быстрого реагирования» иммунной системы организма – альвеолярные макрофаги [27]. Минорный вариант *CYP1A1* 4889G (462Val) характеризуется увеличенной каталитической активностью этого гена и, соответственно, высокорезактивные продукты его метаболизма в значительно большем, по сравнению с ферментом дикого типа, количестве присутствуют в организме. В многочисленных работах показана ассоциация данного полиморфизма с различной легочной патологией, в том числе воспалительными процессами, под воздействием химических и механических факторов [18, 27]. В исследованной когорте нельзя полностью исключить совокупного влияния токсичных соединений и генотипа на развитие ВП (курение, воздействие горяче-смазочных материалов, выхлопные газы и др.). Однако данного объяснения причин увеличения числа носителей минорного варианта *CYP1A1* у больных ВП, по сравнению с контролем, недостаточно.

В результате совместного действия многочисленных высокополиморфных ферментов системы детоксикации в организме поддерживается определенный баланс. При различных инфекциях этот баланс нарушается, в случаях с индуцибельным ферментом, обладающим повышенной активностью (*CYP1A1* 462 Val), это нарушение может приводить к более сущест-

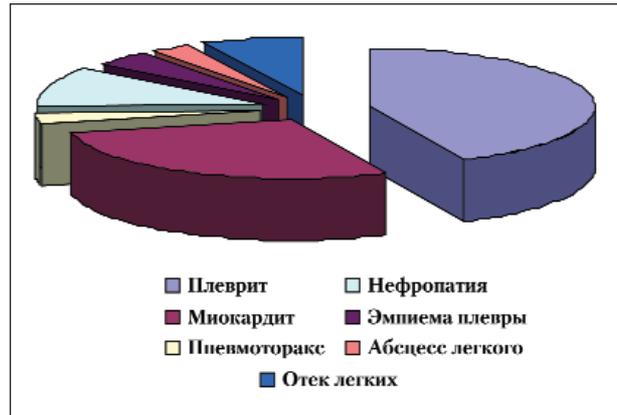


Рис. 3. Осложнения в группе больных с внебольничной пневмонией.

венным для организма изменениям. Активация макрофагов, нейтрофилов и эозинофилов сопровождается широким спектром химических процессов, вызывающих образование кислородных радикалов. Последние могут непосредственно стимулировать воспалительные клетки и амплифицировать воспалительные и окислительные реакции. Кроме того, эндотоксины (бактериальные липополисахариды), гипоксия, медиаторы воспаления вызывают уменьшение экспрессии *CYP1A1* [28, 29]. Нарушение баланса в системе детоксикации в условиях развивающегося оксидативного стресса может приводить к усугублению процесса, более выраженного у носителей минорного варианта *CYP1A1*. По результатам проведенного нами исследования, было выявлено, что 8,08% больных с осложненным течением ВП, являются носителями минорного *CYP1A1*.

Во II группе больных в 40% случаях не развилась НП. Наличие ферментов второй фазы детоксикации ксенобиотиков глутатион-S-трансфераз *GSTM1* и *GSTT1* ассоциировалось в данной работе с меньшим риском возникновения НП. Частота встречаемости *GSTM1* и *GSTT1* у больных подгруппы ПВ было 60,5 и 86,8%, соответственно.

Высокая частота делеционного полиморфизма *GSTM1* и *GSTT1*, а также частичная перекрестная субстратная специфичность некоторых глутатион-S-трансфераз, а именно, *GSTM*, *GSTP* и *GSTA*, гипотетически предполагают некоторую избыточную протективную активность ферментов глутатионового пула. Учитывая значимость этих ферментов в развитии патологии со стороны органов дыхания, можно предположить, что повышенный пул глутатион-S-трансфераз при крити-

ческих состояниях обеспечивает большую устойчивость организма к инфекционным осложнениям. В группе ПВ у 7 пострадавших (18,4%) были осложнения со стороны органов дыхания (травматический пневмонит — 2, малый гидроторакс — 3, тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии — 1, жировая эмболия, легочная форма — 1), но без дальнейшего развития пневмонии.

Статистически достоверные данные получены в отношении ассоциации возникновения осложнений ВП и комбинации генотипов *GSTT1* + *GSTM1* 0/0. Эти результаты, хотя и кажутся несколько неожиданными, однако коррелируют с литературными данными и вполне объяснимы с точки зрения специфичности энзиматической активности соответствующих ферментов. В результате воспалительных и окислительных процессов образуется большое количество реактивных метаболитов — субстратов для *GSTM1*, влияющего на индивидуальную чувствительность организма к эндогенным метаболитам окислительного стресса [30]. Возможно, аллергизация организма при генотипе *GSTM1* 0/0 [31] вносит существенный вклад в развитие осложненной пневмонии. Среди больных I группы встречаемость *GSTM1* 0/0 составила 37,4%, осложненное течение ВП диагностировано в 21,2%, среди умерших в данной группе — в 3,0%. Во II группе частота встречаемости *GSTM1* 0/0 составила 49,5%; среди больных подгруппы с НП — в 86,8%, летальный исход констатирован в 42,1% случаев из них. *GSTT1* участвует в детоксикации небольших молекул, например, дихлорметана, оксида этилена и др., по отношению к ряду соединений *GSTT1* проявляет активность как фермент 1 фазы детоксикации, вызывая образование промежуточных цито- и генотоксичных метаболитов [30].

В многочисленных исследованиях в разных лабораториях показана корреляция мажорного варианта *GSTT1* + с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы и другими патологиями, ассоциированными с курением и неблагоприятной экологией [30, 32, 33]. Подавляющее число больных исследованных групп (80,4%) являются носителями функционального аллеля *GSTT1* (вариант +/+ или +/-/null).

В данной работе не было выделено отдельных групп в зависимости от нозологической формы ослож-

нений, однако, на сегодняшний день известна ассоциация генотипа *GSTT1* + с сердечно-сосудистыми заболеваниями и увеличенным риском рака печени и почек при контакте с галогенированными органическими растворителями [30]. Печень и почки — это основные органы, в которых экспрессируется *GSTT1*. Экстрапульмональные осложнения в виде миокардита и нефропатии среди больных с ВП составили 33,3 и 8,1%, а в группе с НП 65,8 и 34,2%, соответственно. Частота встречаемости мажорного варианта наблюдалась у больных I группы в 71,7% случаев, во II группе — в 90,5%, среди них больные с НП составили — 89,5%.

Структура осложнений, развивающихся при пневмониях различного генеза, будет изучаться нами по мере накопления материала.

Знание генотипа по кандидатным локусам, в сочетании с возможной профессиональной или бытовой вредностью, полезно для выявления групп наличия/отсутствия риска по всем изученным когортам: внебольничные пневмонии, нозокомиальные пневмонии и осложнения при них.

Выводы

1. Предрасположенность к острой внебольничной пневмонии для носителей минорного аллеля (4889G) в локусе *CYP1A1*: 12,7 против 5,4% в контроле ($p=0,034$; OR=2,6).

2. Пневмония как осложнение тяжелых травм и общего перитонита статистически достоверно реже встречается у лиц с генотипом *GSTM1*+ *GSTT1*+. Однолокусные генотипы *GSTM1*+ и *GSTT1*+ также оказывают протективное воздействие на уровне тенденции. При этом для группы с НП частоты генотипов по локусам *GSTM1*-*GSTT1* не отличались от контроля.

3. Осложнения в группе с внебольничной пневмонией чаще возникают у больных с генотипами *GSTT1* + *GSTM1* 0/0 (OR=3,2; $p=0,010$).

Работа выполнена при финансовой поддержке программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки — медицине», 2008.

Литература

1. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Стручинский Л. С. и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Клинический микроб. антимикроб. химиотер. 2006; 8: 54–86.
2. Bartlett J. G., Dowell S. F., Mandell L. A. et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin. Infect. Dis. 2000; 31: 347–382.
3. Niedermann M. S., Mandell L. A., Anzueto A. et al. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 1730–1754.
4. American thoracic society. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis assessment of severity and initial antimicrobial therapy. Amer. Rev. Resp. Dis. 1993; 148 (5): 1418–1426.
5. Чучалин А. Г., Синопальников А. И. (ред.) Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. М.: Атмосфера; 2005.
6. 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; 7: 23–30.
7. Кацуба А. М., Королева Е. Б., Щекин В. М., Волков К. Л. Актуальные вопросы квалифицированной и специализированной пульмонологической помощи больным пневмонией в условиях базового гарнизонного госпиталя. В кн.: Тез. науч.-практич. конфер. М.: 2000. 17–19.
8. Сиротко И. И. Клинико-эпидемиологические особенности острых бронхолегочных заболеваний у лиц молодого возраста в организованных коллективах: автореф. дис. ... д-ра мед.наук. Самара; 2001.
9. Пучев И. А., Синопальников А. И., Ульянов В. А., Клочков О. И. Современные подходы к ведению больных внебольничными пневмониями в воинских коллективах. ВМЖ 2001; 322 (11): 29–35.

10. Hospital-acquired pneumonia guideline committee of the American thoracic society & infectious diseases society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 17: 388–416.
11. *Tobin M. J.* Pediatrics, surfactant, and cystic fibrosis in AJRCCM 2002. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 333–344.
12. *Rahman S. H., Ibrahim K., Larvin M., McMahon M. J.* The null polymorphism of the glutathione-S-transferase gene (GST-T1) is protective in acute pancreatitis. *British J. Surgery* 2001; 88 (1): 1–2.
13. *Concolino P., Cecchetti F., D'Autiliad C. et al.* Association of periodontitis with GSTM1/GSTT1-null variants-A pilot study. *Clinical Biochemistry* 2007; 40 (13–14): 939–945.
14. *Mittal R. D., Manchanda P. K., Bid H. K., Ghoshal U. C.* Analysis of polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha and polymorphic xenobiotic metabolizing enzymes in inflammatory bowel disease: study from northern India. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 22 (6): 920–924.
15. *Баранов В. С., Баранова Е. В., Иващенко Т. Э., Асеев М. В.* Геном человека и гены «предрасположенности». Введение в предиктивную медицину. СПб.: Интермедика; 2000.
16. *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.
17. *Korytina G. F., Yanbaeva D. G., Babenkova L. I. et al.* Genetic polymorphisms in the cytochromes P-450 (1A1, 2E1), microsomal epoxide hydrolase and glutathione S-transferase M1, T1, and P1 genes, and their relationship with chronic bronchitis and relapsing pneumonia in children. *J. Mol. Med.* 2005; 83 (9): 700–710.
18. *Cantlay A. M., Lamb D., Gillooly M. et al.* Association between the CYP1A1 gene polymorphism and susceptibility to emphysema and lung cancer. *Clin. Mol. Pathol.* 1995; 48 (4): 210–214.
19. *Gilliland F. D., Gauderman W. J., Vora H. et al.* Effects of glutathione-S-transferase M1, T1, and P1 on childhood lung function growth. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (5): 710–716.
20. *Imboden M., Downs S. H., Senn O. et al.* Glutathione S-transferase genotypes modify lung function decline in the general population: SAPAL-DIA cohort study. *Respiratory Res.* 2007; 8: 2.
21. *Holley S. L., Fryer A. A., Haycock J. W. et al.* Differential effects of glutathione S-transferase pi (GSTP1) haplotypes on cell proliferation and apoptosis. *Carcinogenesis* 2007; 11: 2268–2273.
22. *Dorion S., Lambert H., Landry J.* Activation of the 38 signaling pathway by heat shock involves the dissociation of glutathione S-transferase Mu from Ask1. *J. Biol. Chemistry* 2002; 277 (34): 30792–30797.
23. *Tablan O. C., Anderson L. J., Besser R. et al.* Recommendations of CDC and the Healthcare infection control practices advisory committee: guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003. *Morb. Mortal Wkly. Rep.* 2004; 53 (RR-3): 1–36.
24. *Гельфанд Б. Р., Белоцерковский Б. З., Проценко Д. Н.* Нозокомальная пневмония в хирургии. Методические рекомендации РАСХИ. М.: 2004. 5–15.
25. *Clinical pulmonary infection score; Pugin J., Auckenthaler R. 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: 1121–1129.
26. *Masson L. F., Sharp L., Cotton S. C., Little J.* Cytochrome P-450 1A1 gene polymorphisms and risk of breast cancer. *Am. J. Epidemiol.* 2005; 161 (10): 901–915.
27. *Thum T., Erpenbeck V. J., Moeller J. et al.* Expression of xenobiotic metabolizing enzymes in different lung compartments of smokers and nonsmokers. *Environmental Health Perspectives* 2006; 114 (11): 1655–1661.
28. *Ke S., Rabson A. B., Germino J. F. et al.* Mechanism of suppression of cytochrome P-450 1A1 expression by tumor necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (43): 39638–39644.
29. *Zhang N., Walker M. K.* Crosstalk between the aryl hydrocarbon receptor and hypoxia on the constitutive expression of cytochrome P4501A1 mRNA. *Cardiovasc. Toxicol.* 2007; 7 (4): 282–290.
30. *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.
31. *Wanand J., Diaz-Sanchez D.* Phase II enzymes induction blocks the enhanced Ig production in B cells by diesel exhaust particles. *J. Immunol.* 2006; 177: 3477–3483.
32. *Marinho C., Alho I., Arduino D. et al.* GST M1/T1 and MTHFR polymorphisms as risk factors for hypertension. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007; 353 (2): 344–350.
33. *Girisha K. M., Gilmour A., Mastana S. et al.* T1 and M1 polymorphism in glutathione S-transferase gene and coronary artery disease in North Indian population. *Indian J. Med. Sci.* 2004; 58 (12): 520–526.

Поступила 23.09.08

План научно-организационных мероприятий ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН в 2009 г.

1. Сертификационный курс анестезиологов-реаниматологов (март-апрель) — 20 дней.
2. Конференция, посвященная 100-летию со дня рождения академика РАМН В. А. Неговского (март).
3. Симпозиум «Актуальные проблемы реаниматологии» в рамках XVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство» (апрель) — 1 день.
4. Международный (7-й ежегодный) симпозиум «Острая дыхательная недостаточность» (июнь) — 2 дня.
5. Сертификационный курс анестезиологов-реаниматологов (ноябрь-декабрь) — 20 дней.
6. Конференция молодых ученых (декабрь) — 1 день.