



Сергиенко Е.Н.<sup>1</sup>✉, Романова О.Н.<sup>1</sup>, Фомина Е.Г.<sup>2</sup>, Григорьева Е.Е.<sup>2</sup>, Зверко В.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь

## Клиническая значимость исследования ассоциации аллельного полиморфизма генов как предикторов развития и неблагоприятного течения сепсиса (аналитический обзор литературы)

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Сергиенко Е.Н. – сбор и анализ научного материала, разработка дизайна статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи, составление резюме; Романова О.Н. – научное редактирование статьи; Фомина Е.Г. – анализ научного материала, научное редактирование статьи; Григорьева Е.Е. – научное редактирование статьи; Зверко В.В. – анализ научного материала, научное редактирование статьи.

Подана: 01.03.2022

Принята: 06.06.2022

Контакты: serhiyenka@yandex.com

### Резюме

Сепсис представляет собой осложненное развитием бактериальной инфекции проявление синдрома системного воспалительного ответа, течение которого сопровождается угрожающей жизни органной дисфункцией, вызванной особенностями реакции иммунного ответа на инфекцию. Несмотря на современные стратегии реанимации и достижения в медицине, сепсис и его последствия остаются частой причиной смерти пациентов с внебольничными и внутрибольничными инфекциями. Поэтому для его ранней диагностики и оказания своевременной лечебно-диагностической помощи пациентам требуется использование информативных диагностических маркеров с целью выявления пациентов с высоким риском заболевания. Все больше данных свидетельствуют о том, что генетические вариации, особенно однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в целом ряде генов, ответственных за врожденный иммунитет, могут влиять на риск развития у пациентов серьезной инфекции. Определение различий в генах и связанных с ними различий в реакции на сепсис может способствовать разработке новых генетически адаптированных диагностических и терапевтических вмешательств для улучшения результатов лечения пациентов с восприимчивостью к сепсису.

**Ключевые слова:** полиморфизм, гены, сепсис, септический шок, экспрессия, интерлейкины, геном

Serhiyenka E.<sup>1</sup>✉, Romanova O.<sup>1</sup>, Fomina E.<sup>2</sup>, Grigorieva E.<sup>2</sup>, Zverko V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology,  
Minsk, Belarus

## Clinical Significance of the Study of the Association of Allelic Polymorphism of Genes as Predictors of the Development and Unfavorable Course of Sepsis (Analytical Review of the Literature)

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Serhiyenka E. – collection and analysis of scientific material, development of the article design, preparation of the references, writing the text of the article, making a summary; Romanova O. – scientific editing of the article; Fomina E. – analysis of scientific material, scientific editing of the article; Grigorieva E. – scientific editing of the article; Zverko V. – analysis of scientific material, scientific editing of the article.

Submitted: 01.03.2022

Accepted: 06.06.2022

Contacts: serhiyenka@yandex.com

### Abstract

---

Sepsis is a pathological condition with the development of life-threatening organ dysfunction caused by a violation of the regulation of the immune response to infection. Despite modern resuscitation strategies and advances in medicine, sepsis and its consequences remain a common cause of death in patients with community-acquired and nosocomial infections. Therefore, for its early diagnosis and timely care, prognostic markers are needed to identify high-risk patients. More and more evidence suggests that genetic variations, especially single nucleotide polymorphisms (SNPs) in a number of genes responsible for innate immunity, may affect the risk of serious infection in patients. The identification of differences in genes and related differences in response to sepsis may contribute to the development of new genetically adapted diagnostic and therapeutic interventions to improve outcomes if treatment in patients with sepsis susceptibility.

**Keywords:** polymorphism, genes, sepsis, septic shock, expression, interleukins, genome

---

В настоящее время сепсис представляет собой актуальную проблему здравоохранения во всех странах мира, что связано с растущими показателями заболеваемости и летальности, несмотря на совершенствование диагностических подходов и терапевтических мероприятий.

Как известно, каждый человек имеет индивидуальные особенности, и течение септического процесса может происходить по-разному непредсказуемо: по клиническим проявлениям, исходам, последствиям, а также эффективности проводимой терапии.

Понимание основных факторов, способствующих развитию сепсиса, важно, поскольку сепсис оказывает существенное влияние на заболеваемость и летальность в отделениях интенсивной терапии.

С развитием медицины и появлением технологии секвенирования генома человека, признанием степени генетической изменчивости, существующей в человеческой популяции, стало ясно, что генетические особенности индивидуума оказывают влияние на все процессы, происходящие в организме, в том числе на течение того или иного патологического процесса [1]. Безусловно, что и реакция на инфекцию у разных людей неодинакова: при определенной терапии большинство пациентов выздоравливают, в то время как у других развивается сепсис с полиорганной дисфункцией, рефрактерная гипотензия и смерть. В литературе имеются неоспоримые доказательства того, что предрасположенность к сепсису, тяжесть его течения и исход в определенной степени наследственно детерминированы [2–4].

Классические популяционные генетические методы предполагают наличие сильного генетического компонента в качестве фактора риска возникновения осложненного (с точки зрения выживаемости) течения сепсиса. Большое количество публикаций посвящено изучению взаимосвязи генетического полиморфизма и сепсиса. Эти полиморфизмы в основном включают варианты в генах, кодирующих белки, участвующие в идентификации микроорганизмов и реакции на бактериальные патогены.

Учитывая, что медицина развивается в направлении индивидуального лечения, основанного на генетических особенностях пациента, представляется целесообразным установить доказательства того, что генетическая изменчивость в некоторых генах играет определенную роль в развитии сепсиса и его исходах.

Секвенирование генома человека продемонстрировало, что многие гены, в том числе те, которые участвуют в развитии сепсиса, являются полиморфными. Полиморфный ген – это ген, в котором сравнение последовательности ДНК гена у нескольких индивидуумов показывает различия с частотой не менее 1%. Участки внутри генов, отличающиеся друг от друга, называются полиморфными и могут отличаться вставками, удалениями или заменами одной или нескольких пар оснований либо наличием переменного числа коротких tandemных повторов. В гене может быть один или несколько полиморфных участков, которые могут располагаться в некодирующих областях гена, принимая участие в регуляции экспрессии гена. Было показано, что некоторые из этих вариаций влияют на уровень и/или активность продуцируемого белка, оказывающего воздействие на функцию клеток [3].

Однонуклеотидный полиморфизм (англ. Single Nucleotide Polymorphism, SNP) – полиморфизм, при котором варианты последовательностей ДНК отличаются в конкретном месте последовательности по одному нуклеотиду. Полиморфизм в участке молекулы ДНК, несущем генетическую информацию (гене), может изменить последовательность аминокислот белка, изменив при этом свойства белка, что может отразиться на его функции [3].

Современное понимание патогенетических механизмов развития инфекционных заболеваний основано на анализе генетических взаимоотношений определенных генов, регулирующих иммунный ответ. В патофизиологии сепсиса процессы воспаления и иммунного ответа имеют важное значение. В связи с этим большое количество исследований направлено на изучение ассоциативных отношений между полиморфизмом генов, определяющих каскад реакций организма при воспалении, и иммунным ответом, экспрессией генов и вероятностью развития септического процесса [1, 5, 6].

Одной из задач исследования молекулярно-биологических факторов предрасположенности к формированию сепсиса является поиск кандидатных генов, определяющих восприимчивость к развитию септического процесса. К числу надежных индикаторов происходящих в организме изменений является экспрессия иммунокомпетентных генов. Оценка изменений экспрессии генов, принимающих участие в иммунопатогенезе сепсиса, позволяет в определенной степени прогнозировать дальнейшее развитие и исход заболевания.

В ряде исследований последнего десятилетия достаточно широко изучается полиморфизм генов провоспалительных цитокинов как предикторов неблагоприятного течения септического процесса. Наиболее вероятными кандидатами, имеющими прогностическое значение при сепсисе, являются гены, кодирующие TNF- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), TNF- $\beta$  (ФНО- $\beta$ ), IL-1 $\beta$ , IL-6 (ИЛ-6), IL-10 (ИЛ-10), TLR-2 (Toll-подобный рецептор 2), TLR-4 (Toll-подобный рецептор 4) [1, 3, 7, 8].

В инициации ответа на инфекцию ключевая роль отводится рецепторам врожденного иммунитета: Toll-подобным рецепторам, С-лектин-подобным рецепторам типа С, Rig-подобным рецепторам и нуклеотидсвязывающим рецепторам, обеспечивающим межмолекулярный характер взаимодействия организма с генетически чужеродными патоген-ассоциированными молекулярными «мотивами» (англ.: pathogen-associated molecular pattern – PAMP) [6–10]. К PAMP относят: эндотоксин грамотрицательных бактерий, пептидогликаны грамположительных микробов, липотейхоевую кислоту и др. При взаимодействии перечисленных рецепторов с патогенами происходит возбуждение различных сигнальных путей, которое в конечном счете приводит к активации антигенпрезентирующих клеток с подключением адаптивной иммунной системы.

Значимое место среди факторов врожденного иммунитета принадлежит Toll-подобным рецепторам (TLR). Выделяют 10 TLR у человека, их обнаруживают на поверхности различных клеток: лейкоцитов, эпителия пищеварительного тракта, эндотелия сосудов, микроглии и др. Основной функцией этих рецепторов является раннее распознавание инфекционных агентов с последующей экспрессией генов провоспалительных цитокинов, активирующих фагоциты, Т- и В-лимфоциты, синтез иммуноглобулинов. Точечные мутации генов, кодирующих факторы врожденного иммунитета (TLR, синтез провоспалительных цитокинов), могут быть связаны с повышенной восприимчивостью организма к инфекциям. По данным литературы, результаты исследований по оценке возможной ассоциации полиморфизма TLR с риском возникновения сепсиса достаточно противоречивы [11].

Мутации в Toll-подобном рецепторе TLR-4 – главном рецепторе определения/распознавания патогена, увеличивают восприимчивость к инфекциям, вызванным грамотрицательными микроорганизмами. Описано несколько SNP в TLR-4, при этом лишь небольшое их количество оказалось связано с повышением риска септического шока и смертности в результате септического шока у детей. Было обнаружено, что замена аденина на гуанин в паре оснований 896 приводит к замене аспарагиновой кислоты на глицин в положении 299 (Asp299Gly). Полиморфизм Asp299Gly связан со сниженной экспрессией и функцией TLR-4. Результаты исследований Long H. и соавт. показали, что полиморфизм A896G гена TLR4 играет важную роль в нарушении передачи сигнала от TLR4 к ядерному фактору (NF- $\kappa$ B) в ответ на воздействие липополисахарида. Следовательно, полиморфизм TLR4 A896G может влиять на синтез

медиаторов воспаления, эффективность иммунного ответа и, как следствие, на риск развития сепсиса. Для полиморфизма TLR4 C1196T такой связи не установлено [11, 12].

Генный полиморфизм TLR-2, основного рецептора, ответственного за распознавание структуры (формы, рисунка) грамположительных бактерий, связан с повышенным риском инфекции как у детей, так и у взрослых [13].

Помимо полиморфизма генов TLR риск возникновения сепсиса и его исход могут быть детерминированы полиморфизмом генов провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8). Различия в структуре этих генов способны приводить к изменению их экспрессии и влиять на выраженность иммунного ответа [3, 6]. Известно, что в одних случаях сепсис сопровождается повышением концентрации в крови провоспалительных цитокинов («цитокиновый шторм») и развитием полиорганной недостаточности. В других – продукция этих цитокинов подавляется и развивается иммуносупрессия. Поэтому необходимы и различные подходы в терапии: в первом случае – это проведение противовоспалительной терапии, во втором – иммуностимулирующей.

Генетические полиморфизмы в регуляторных областях гена, кодирующего TNF- $\alpha$ , являются наиболее широко изученными по сравнению с таковыми, кодирующими образование других цитокинов при сепсисе. Как провоспалительный цитокин TNF- $\alpha$  играет ключевую роль в патогенезе острой воспалительной реакции и отвечает за начальную активацию воспалительной реакции. TNF- $\alpha$  также, по-видимому, ответственен за развитие неблагоприятных последствий системной воспалительной реакции, таких как повышение проницаемости капилляров, гипотензия, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и полиорганная недостаточность. В настоящее время общепризнано, что чрезмерно выраженная провоспалительная реакция, приводящая к дисбалансу между провоспалительными цитокинами (такими как TNF- $\alpha$ ) и противовоспалительными цитокинами, приводит к клиническим проявлениям сепсиса и септическому шоку [1, 2]. Ген, кодирующий TNF- $\alpha$ , картируется на коротком плече хромосомы 6 в положении бр21.1–21.3 в кластере генов III класса MHC между HLA-B и HLA-DR генами. Описано несколько полиморфных положений промоторной области гена. Имеются данные о роли однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в промоторной области гена TNF- $\alpha$  в предрасположенности к сепсису. У пациентов, гомозиготных по аллели G в позиции –308, существует тенденция к продукции большего количества мРНК TNF- $\alpha$ , в то же время пациенты, гомозиготные по аллели A в позиции –308, чаще страдают более тяжелым сепсисом, чем те, которые несут аллель G. Таким образом, SNP G  $\rightarrow$  A на –308 позиции в TNF- $\alpha$  повышает риск развития сепсиса после травмы, ожогов у пациентов с внебольничной пневмонией и хирургической инфекцией [14].

В работе Tiancha H. показано, что полиморфизм +252 A/G гена TNF- $\beta$  связан как с восприимчивостью к сепсису, так и со смертностью от него. По сравнению с AG + GG генотип TNF- $\beta$  AA ассоциирован с повышенным риском развития сепсиса в общей популяции. Обнаружена связь между смертностью от сепсиса и генотипом AA. Стратификация по этническому признаку показала, что вклад данного полиморфизма как в восприимчивость к сепсису, так и в смертность может быть сильнее у кавказцев, чем у представителей других национальностей [15].

Одним из значимых медиаторов воспаления, уровень которого достаточно быстро повышается в первые часы при сепсисе, является ИЛ-1 $\beta$ . Исследования

S. Esposito и соавт. показали, что генотипы СТ и ТТ rs1143643 IL-1 $\beta$  ассоциированы с риском развития сепсиса. В то же время в аналогичных исследованиях, проведенных А. Абу-Мазиадом и соавт., такой зависимости не установлено. Метаанализ 2014 года, оценивающий возможные ассоциации полиморфизма гена IL-1 $\beta$  с риском сепсиса, показал ассоциацию IL-1 $\beta$  C889T и IL-1 $\beta$  C3954T с развитием септического процесса. Поэтому полиморфизм гена IL-1 $\beta$  может стать причиной неэффективного иммунного ответа и снижения способности организма к элиминации возбудителя из организма [6].

Известно, что IL-10 играет важную роль в иммуносупрессии при сепсисе. Чрезмерная воспалительная реакция и потенциальное вредное воздействие многих медиаторов воспаления, таких как TNF, уравновешиваются противовоспалительными цитокинами, в том числе IL-10 [16]. IL-10 вырабатывается в основном моноцитами и подавляет экспрессию цитокинов, таких как TNF- $\alpha$ , IL-1  $\alpha$  и  $\beta$ , IL-6 и IL-8 [17]. Противовоспалительные эффекты IL-10 были продемонстрированы в моделях сепсиса на животных, при которых нейтрализация IL-10 приводит к преувеличенной провоспалительной реакции и смерти. Было высказано предположение, что избыточная экспрессия IL-10 может вызывать иммуносупрессию при бактериальном сепсисе и увеличивать смертность за счет ингибирования бактериального клиренса. Установлено, что в пределах промоторной области, контролирующей транскрипцию гена IL-10, расположены три однонуклеотидных полиморфизма в позициях 1082 (от G до A), 819 (от C до T) и 592 (от C до A), которые, как было показано, влияют на экспрессию IL-10 [18, 19]. Wacharasint P. и соавт. считают, что однонуклеотидные полиморфизмы генов семейства IL-10 (IL-10, IL-19, IL-20 и IL-24), сгруппированные на хромосоме 1, могут быть связаны с более высоким уровнем летальности от септического шока [17, 18].

IL-6 является провоспалительным цитокином, оказывающим стимулирующее действие как на В-, так и Т-лимфоциты, и участвует в индукции лихорадки и синтезе белка острой фазы в печени. Уровни IL-6 в сыворотке крови коррелировали с тяжестью и исходом сепсиса. Было показано, что промоторная область для IL-6 имеет несколько однонуклеотидных полиморфизмов. Наиболее изученным из этих полиморфизмов является относительно распространенный регуляторный полиморфизм, включающий замену G на C в положении 174 в промоторной области. Jun-Wei Gao с соавт. провели метаанализ 20 исследований риска сепсиса и 7 исследований смертности у пациентов с сепсисом, являющихся носителями однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) G-174A гена, кодирующего IL-6. Исследователи не установили корреляции между наличием этого гена и риском развития сепсиса, но связь между наличием G-174A и смертностью была статистически значимой для пациентов с двумя аллелями этого гена [17, 20].

Кластер дифференцировки 14 (CD14) широко изучен. CD14 экспрессируется на поверхности моноцитов, макрофагов и нейтрофилов в виде связанного с мембраной CD14, а также содержится в сыворотке в виде растворимого CD14. Повышенные уровни мембраносвязанного или растворимого CD14 являются хорошо известными биологическими факторами риска развития сепсиса как в экспериментах на животных, так и у пациентов в критическом состоянии. Ген CD14 расположен на хромосоме 5q31.1. В гене CD14 идентифицировано множество однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) [21]. Полиморфизм C-2159 (rs2569190; также сообщается как CD14-260) в промоторной области гена CD14 является наиболее часто описываемым.

С генетической точки зрения замена С-159Т приводит к повышению транскрипционной активности и, соответственно, к высоким уровням CD14 в сыворотке крови. Qin Wu и соавт. был проведен метаанализ определения связи полиморфизма CD14 – 159С/Т и восприимчивости к сепсису или с риском смерти от сепсиса. Результаты этого метаанализа свидетельствуют о том, что полиморфизм CD14-159С/Т может незначительно влиять на риск развития сепсиса во всех популяциях [21, 22]. Однако результаты текущих исследований оказались противоречивыми и непостоянными, что требует дальнейших исследований генетических ассоциаций.

В таблице представлены варианты полиморфизма генов, имеющие наиболее вероятное прогностическое значение при сепсисе [1–3, 6, 23–27].

**Ассоциации между полиморфизмом генов и клиническими особенностями при сепсисе [28]**  
**Associations between gene polymorphism and clinical features in sepsis [28]**

Ген	Полиморфизм	Следствие полиморфизма	Ассоциативные исследования (результаты анализа литературных данных)
TLR4	Asp299Gly/ Thr399Ile	Gly299/Ile399 ассоциирован со сниженной экспрессией TLR4	Полиморфизм ассоциирован с тяжелой грам-отрицательной инфекцией и септическим шоком
		Gly299/Ile399 связан со снижением реакции на LPS	Данный полиморфизм связан со смертностью у пациентов с SIRS (CCBO)
		Не влияет на реакцию на LPS	Отсутствие связи со смертностью при менингококковой инфекции
CD14	–159 С/Т	Т ассоциирован с повышенным уровнем CD14	– Полиморфизм связан с септическим шоком и смертностью – Отсутствие связи с сепсисом или смертностью
FCγRIIa	H131R	R131 связан с IgG2 пониженной аффинности	Полиморфизм ассоциирован с тяжелой формой менингококковой инфекции
		R131 связан со снижением фагоцитоза опсонизированных частиц IgG2	– Полиморфизм связан с молниеносной формой менингококковой инфекции – Полиморфизм связан с инфекциями, вызванными инкапсулированными бактериями – Отсутствие связи с менингококковой инфекцией
MBL	Варианты В, С, D	Варианты В, С и D, связаны с повышенной деградацией MBL	– Варианты связаны с рецидивирующими респираторными инфекциями – Варианты связаны с менингококковой инфекцией – Варианты связаны с инвазивными формами пневмококковой инфекции – Отсутствие связи с инвазивными формами пневмококковой инфекции
TNF-α	TNF-α-308 G/A	А связан с повышенным уровнем TNF-α	– Полиморфизм ассоциирован с увеличением летальности у взрослых с септическим шоком – Полиморфизм ассоциирован с увеличением летальности при менингококковой инфекции у детей – Отсутствие связи с развитием сепсиса или смертности у взрослых

Окончание таблицы

Ген	Полиморфизм	Следствие полиморфизма	Ассоциативные исследования (результаты анализа литературных данных)
LT-α или TNF-β	LT-α+250 G/A	A связан с повышенным уровнем TNF-α	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Полиморфизм ассоциирован с увеличением летальности у взрослых с септическим шоком</li> <li>– Полиморфизм ассоциирован с увеличением летальности у детей с бактериемией</li> <li>– Полиморфизм ассоциирован с повышенным риском сепсиса у взрослых с внебольничной пневмонией</li> <li>– Отсутствие связи с увеличением летальности у женщин с сепсисом</li> </ul>
IL-1RA	Вариант 86-пары оснований	Аллель A2, связана с повышением уровня IL-1RA и снижением уровня IL-1α	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Полиморфизм связан с повышенным риском сепсиса, но не с летальностью</li> <li>– Полиморфизм не связан с сепсисом, но ассоциирован с увеличением летальности при сепсисе</li> <li>– Полиморфизм связан с повышенным риском летальности при менингококковой инфекции</li> <li>– Отсутствие связи с повышенным риском менингококковой инфекции у детей</li> </ul>
IL-6	–174 G/C	G связан с повышением уровня IL-6	Полиморфизм не связан с сепсисом у взрослых пациентов хирургических отделений
		C связан с повышением уровня IL-6 в моноцитах новорожденных	Полиморфизм ассоциирован с сепсисом у недоношенных новорожденных
IL-10	–1082 G/A, –819 C/T, –592 C/A	GCC связан с увеличением продукции IL-10	Ассоциирован с развитием сепсиса
		–1082 G ассоциирован с повышением уровня IL-10	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Полиморфизм ассоциирован с тяжелым течением внебольничной пневмонии у пациентов</li> <li>– Полиморфизм ассоциирован с развитием септического шока при инвазивных формах пневмококковой инфекции</li> </ul>
		–592 C связан с повышением уровня IL-10	Полиморфизм не связан с сепсисом, но ассоциирован с увеличением летальности
		Отсутствие связи с уровнем в сыворотке крови	Отсутствие связи с летальностью у взрослых, находящихся в критическом состоянии
HSP70-2	+1267 G/A	+1267 G ассоциирован с более низким уровнем мРНК HSP70-2	+1267 G не связан с развитием сепсиса или летальностью у взрослых +1267 A ассоциирован с развитием септического шока, но не связан с летальностью у взрослых пациентов с внебольничной пневмонией
ACE	I/D	DD связан с повышением уровня ACE в сыворотке и тканях	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Полиморфизм ассоциирован с тяжелым течением менингококковой инфекции у детей</li> <li>– Полиморфизм ассоциирован с ОРДС и летальностью при ОРДС у взрослых</li> <li>– Отсутствие связи с летальностью у недоношенных новорожденных</li> </ul>
PAI-1	4G/5G	4G связан с повышением уровня PAI-1	Полиморфизм ассоциирован с развитием септического шока при менингококковой инфекции
SP-B	+1580 T/C	C ассоциирован с N-связанным гликозилированием	Полиморфизм ассоциирован с сепсисом и ОРДС, но не связан с летальностью при внебольничной пневмонии у взрослых

Примечания: TLR – Toll-подобный рецептор; LPS – липополисахарид; Ig – иммуноглобулин; MBL – лектин, связывающий маннозу; TNF – фактор некроза опухоли; FCγRIIIa – FC-рецепторы лейкоцитов класса RIIa; LT – лимфотоксин; IL-1RA – агонист рецептора интерлейкина-1; GCC – гаплотип, определяемый тремя односайтовыми полиморфизмами в промоторе IL-10: G в 1082, C в 819 и C в 592; HSP – белок теплового шока; ACE – ангиотензин I-превращающий фермент; I/D – вставка/делеция; PAI – ингибитор активатора плазминогена; SP-B – белок поверхностно-активного вещества B; SIRS – Systemic inflammatory response syndrome, синдром системной воспалительной реакции (ССВО); ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром.

Все изложенное определяет актуальность изучения и анализа распределения полиморфных вариантов генов цитокинов и рецепторов эффекторных клеток врожденного иммунитета с оценкой уровня их экспрессии у пациентов с сепсисом. В настоящее время изучение полиморфизма генов является актуальным и перспективным направлением во всем мире. В Республике Беларусь подобные исследования у пациентов с сепсисом не проводились, что представляет огромный научный интерес, так как полученные результаты позволят установить «критические» аллели генов, определяющих развитие сепсиса, его осложнений и исход.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lewis D.H. et al. The immunopathology of sepsis: pathogen recognition, systemic inflammation, the compensatory anti-inflammatory response, and regulatory T cells. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2012; 26: 457-482.
2. Kumar V. Innate immune system in sepsis immunopathogenesis and its modulation as a future therapeutic approach. *Inflammatory Diseases – Immunopathology, Clinical and Pharmacological Bases*, ed. M. Khatami, InTech, 2012: 57–82.
3. Sergeev S.A., Strunin O.V., Litasova E.E. The role of genetic polymorphism in the development of sepsis in children. *Pathology of blood circulation and cardiac surgery*, 2013; 17 (4): 59–62. (in Russian)
4. Giamarellos-Bourboulis E.J., Opal S.M. The role of genetics and antibodies in sepsis. *Annals of Translational Medicine*, 2016; 4 (17): 328.
5. Dominguez-Andrés J. et al. The itaconate pathway is a central regulatory node linking innate immune tolerance and trained immunity. *Cell Metabolism*, 2018; 29 (1): 1550-4131.
6. Yakubtsevich R.E. Genetic prerequisites for the development of sepsis. *Journal of Grodno State Medical University*, 2019; 1 (17): 5–10. (in Russian)
7. Liu Z.-L. et al. The CD40 rs1883832 polymorphism affects sepsis susceptibility and sCD40L levels. *BioMed Research International*, 2018. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/7497314.2022.01.03>.
8. Dou X.M. et al. Correlations between ACE single nucleotide polymorphisms and prognosis of patients with septic shock. *Bioscience Reports*, 2017; 37 (2). doi: 10.1042/BSR20170145.
9. Yamada T. et al. IL18 production and IL18 promoter polymorphisms correlate with mortality in ICU patients. *In Vivo*, 2014; 28 (3): 391–396.
10. Grube M. et al. Donor nucleotide-binding oligomerization-containing protein 2 (NOD2) single nucleotide polymorphism 13 is associated with septic shock after allogeneic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2015; 21 (8): 1399-1404.
11. Nachtigall I. et al. Polymorphisms of the toll-like receptor 2 and 4 genes are associated with faster progression and a more severe course of sepsis in critically ill patients. *Journal of International Medical Research*, 2014; 42 (1): 93–110.
12. Wang H. et al. The association of polymorphisms of TLR4 and CD14 genes with susceptibility to sepsis in a Chinese population. *BMC Medical Genetics*, 2014; 15: 123.
13. Jun-Wei Gao et al. Association between the TLR2 Arg753Gln polymorphism and the risk of sepsis. *Critical Care*, 2015; 19: 416–424.
14. Retas T. et al. Haplotypes composed of minor frequency single nucleotide polymorphisms of the TNF gene protect from progression into sepsis: A study using the new sepsis classification. *International Journal of Infectious Diseases*, 2018; 67: 102–106.
15. Tiancha H. et al. Association between lymphotoxin- $\alpha$  intron +252 polymorphism and sepsis: a meta-analysis. *Scand. J. Infect. Dis*, 2011; 43 (6–7): 436–447.
16. Wacharasint P. et al. Single nucleotide polymorphisms of IL-10 family members are associated with increased mortality in septic shock: 35th Annual Conference on Shock, At Miami Beach, Florida. *Shock*, 2012; 37 (1): 55.
17. Palumbo A.A. et al. Analysis of IL-6, IL-10 and IL-17 genetic polymorphisms as risk factors for sepsis development in burned patients. *Burns*, 2012; 38: 208–213.
18. Pan W. et al. Association between interleukin-10 polymorphisms and sepsis: a meta-analysis. *Epidermoid. Infect*, 2015; 143: 366–375.
19. Ouyang L. et al. Quantitative analysis of the association between interleukin-10 1082A/G polymorphism and susceptibility to sepsis. *Molecular Biology Reports*, 2013; 40: 4327–4332.
20. Jun-wei Gao et al. Association between IL-6-174G/C polymorphism and the risk of sepsis and mortality: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2015; 10 (3). Available at: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0118843>. 2022.01.03.
21. An-qiang Zhang et al. Association between CD14 promoter-159C/T polymorphism and the risk of sepsis and mortality: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2013; 8 (8): e71237.
22. Jimenez-Sousa M.A. et al. Association of CD14 rs2569190 polymorphism with mortality in shock septic patients who underwent major cardiac or abdominal surgery: a retrospective study. *Scientific Reports*, 2018; 8 (1). Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20766-7>.
23. Zhang A.-Q. et al. Mannose-binding lectin polymorphisms and the risk of sepsis: evidence from a meta-analysis. *Epidermoid. Infect*, 2014; 142: 2195–2206.
24. Shao Y. et al. Association Study Between Promoter Polymorphisms of ADAM17 and Progression of Sepsis. *Cellular Physiology, Biochemistry*, 2016; 39 (4): 1247–1261.
25. Garnacho-Montero J. et al. Genetic variants of the MBL2 gene are associated with mortality in pneumococcal sepsis. *Diagnostic Microbiology & Infectious Diseases*, 2012; 73: 39–44.
26. Garcia-Laorden I.M. et al. The role of mannose-binding lectin in pneumococcal infection. *European Respiratory Journal*, 2013; 41: 131–139.
27. Ozkan H. et al. Serum mannose-binding lectin (MBL) gene polymorphism and low MBL levels are associated with neonatal sepsis and pneumonia. *Journal of Perinatology*, 2012; 32: 210–217.
28. Dahmer M. et al. Genetic polymorphisms in sepsis. *Pediatric Crit. Care Med*, 2005; 6 (3): S61–S73.