

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ К РАЗВИТИЮ СЕПСИСА**Якубцевич Р. Э.***Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь*

Цель проведенного обзора литературы – обобщить результаты современных взглядов на генетические предпосылки к развитию сепсиса. Проанализировано 28 русскоязычных и англоязычных источников. Внимание уделено разным типам однонуклеотидных полиморфизмов, наличие которых способствует развитию сепсиса. Результаты приведенных исследований свидетельствуют о существовании взаимосвязи генетического полиморфизма каждого человека и риска развития септического процесса, его тяжести и исхода. На основании информации о генетических особенностях каждого человека станут возможны индивидуальные подходы к лечению и профилактике сепсиса.

Ключевые слова: сепсис, однонуклеотидный полиморфизм, толл-подобные рецепторы.

Стремительное накопление знаний о генетической составляющей многих патологических процессов расширило представление об этиологии и патогенезе большинства заболеваний человека, а также существенно повысило возможности их диагностики, лечения и профилактики. Секвенирование генома человека подчеркнуло, насколько мы похожи как особи одного вида. Исследование генетических полиморфизмов установило нашу уникальность как индивидов. В течение последних 20 лет примерно 13 млн полиморфизмов обнаружено в человеческом геноме. В некоторых случаях редкие генетические заболевания показаны как результат необычных полиморфизмов в обычно высококонсервативных последовательностях генов. И, наоборот, многие часто встречающиеся нарушения могут быть связаны с обычными полиморфизмами.

Сепсис по-прежнему остается одной из основных причин заболеваемости и смертности в отделениях интенсивной терапии [1]. При сепсисе после прохождения микроорганизмами естественных барьеров между внешней и внутренней средой организма в работу включается система первичного иммунного ответа, реализуемая через взаимодействие различных молекул микроорганизмов с толл-подобными рецепторами (ТПР, toll-like receptors, TLRs). Они расположены на плазмолеммах и мембранах лизосом разных клеток иммунной системы (нейтрофилы, дендритные клетки, тучные клетки, НК-клетки, эпителиальные клетки, фибробласты, В-лимфоциты) [2]. После взаимодействия молекул микроорганизмов с ТПР в клетках запускается каскад реакций, реализуемый через разные ферменты и факторы, который в конечном счете приводит к активации либо нуклеарного фактора κB (NF- κB), либо активаторного белка 1 (AP-1), либо интерферон-регуляторных факторов 3 и 7 (IRF 3, IRF7). Эти молекулы запускают экспрессию генов, кодирующих синтез белков острой фазы, факторов коагуляции, провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12 и TNF- α) и противовоспалительных (ИЛ-10, антагонист рецептора ИЛ-1, растворимый антагонист рецептора TNF- α) цитокинов, интерферонов [2, 3].

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что индивидуальный ответ организма на тяжесть течения и клинический исход любого инфекционного процесса наследственно

детерминирован [4]. Несмотря на клинически однообразный патогенез септического процесса, у каждого человека склонность к инфекции и тяжесть ее течения подвержена вариациям. Данные индивидуальные особенности реакций организма на инфекцию могут быть обусловлены генетическим полиморфизмом человеческой популяции.

Существует достаточное количество исследований по сепсису, указывающих на то, что ответственность за развитие этого процесса лежит на обычных полиморфизмах (неоднородности при его проявлении) и результаты выживаемости при сепсисе могут быть объяснены одиночными нуклеотидными полиморфизмами. Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) – отличие последовательности ДНК на один нуклеотид у представителей одного вида, встречающееся с частотой более 1%, является наиболее распространенным типом устойчивых вариаций в популяции [5].

Доказательства того, что эндогенные медиаторы на самом деле посредники индивидуальной реакции на инфекцию, привели к появлению разных подходов к оценке влияния генотипа каждого человека на течение заболевания [6]. Опубликованное 30 лет назад исследование Т. Соренсена убедительно доказывает связь генетики и восприимчивости к инфекции. Группа из более чем 900 приемных детей, а также их биологические и приемные родители были исследованы на протяжении всего 1982 г. Если биологический родитель умер от инфекции в возрасте до 50 лет, риск смерти у совершеннолетних усыновленных детей возрастал в 5,8 раза, что выше, чем в случае всех остальных исследованных причин. Смерть приемного родителя от инфекционных заболеваний не приводила к большему относительному риску у приемного ребенка, что позволило исследователям предположить, что существует тесная связь между генетикой и восприимчивостью к инфекции [7]. Роль генетического фона человека и предрасположенность к выраженности воспалительной реакции определяются изменчивостью генов, которые кодируют эндогенные медиаторы, образующиеся при воспалении. Про- и противовоспалительные медиаторы влияют на восприимчивость и исход у пациентов с системной воспалительной реакцией и сепсисом. Мутации

в TLR-4, ключевом рецепторе, увеличивают восприимчивость к инфекциям по отношению к грамотрицательным микроорганизмам [8]. Замена аденина на гуанин в 896-й паре оснований ведет к началу транскрипции для TLR-4 (+896), что приводит к замене аспарагиновой кислоты глицином в аминокислоте 299 (Asp299Gly). Полиморфизм Asp299Gly связан с пониженной экспрессией и функцией TLR-4 рецептора [6]. Более того, в ряде исследований взрослые с полиморфизмом Asp299Gly оказались в группе с повышенным риском септического шока и неблагоприятного исхода, в то время как дети с этим полиморфизмом оказались подвержены высокому риску инфекций мочевыводящих путей: у детей данный SNP не влияет ни на восприимчивость, ни на тяжесть септического шока, вызванного менингококками. Эти результаты подтверждены исследованием более 500 детей из Гамбии [9]. Установлено, что несколько дополнительных полиморфизмов SNP в TNF- β , IL-1, IL-6, IL-8, и IL-10 влияют на восприимчивость и тяжесть септического шока у детей. Существуют генетически опосредованные воздействия на экспрессию многих цитокинов, призванные играть ключевую роль в ответе на сепсис и влияющие на клинические исходы [10]. Доказано, что резистентность организма может во многом зависеть от активности генов детоксикации ксенобиотиков [11, 12].

Известно, что при сепсисе имеет место иммуносупрессия, а при этом концентрация циркулирующих иммуноглобулинов снижается. Их синтез в ответ на инвазивные бактериальные патогены проходит сложный путь, начиная с распознавания антигена врожденными иммунными клетками, которые презентуются в Т-клетки. Согласованные ответы Т-хелперов лимфоцитов привлекают специфические В-клетки, приводят к продукции иммуноглобулинов плазматическими клетками. Все молекулы, вовлеченные в этот процесс, кодируются генами, несущими однонуклеотидные полиморфизмы (SNP). Мета-анализ исследований случай-контроль показал, что перенос малых частотных SNP CD14, TLR2 и TNF связан с повышенным риском сепсиса. Неоднозначность результатов клинических испытаний, изучающих клиническую эффективность экзогенного введения иммуноглобулина при сепсисе, предполагает, что результаты лечения следует учитывать после корректировки SNP всех вовлеченных генов в пути развития продукции иммуноглобулинов [13].

Установлено, что острая активация миелоидных клеток при сепсисе может индуцировать синтез итаконата, который впоследствии опосредует врожденную иммунную толерантность в моноцитах человека. Напротив, стимуляция приобретенного иммунитета с помощью антигенной толерантности, вызванной β -глюканом, увеличивает экспрессию сукцинатдегидрогеназы и приводит к усиленному врожденному иммунному ответу после вторичной стимуляции. Эти данные демонстрируют важность баланса IRG1-итако-нат-SDH в развитии иммунной толерантности и

тренировки иммунной системы, подчеркивают возможность β -глюкана восстанавливать иммунный ответ при развившемся иммунопараличе [14]. Исследование Nachtigall I. и соавт. [15] продемонстрировало развитие тяжелого сепсиса у 60% пациентов, носителей однонуклеотидного полиморфизма Arg753Gln, находившихся на лечении в отделениях интенсивной терапии. У пациентов, не имевших данного ОНП, тяжелый сепсис встретился в 33% случаев. Это свидетельствует о предрасположенности людей, имеющих ОНП Arg753Gln, к развитию тяжелого сепсиса. По данным Wang H. и соавт. [16], склонность к септическому процессу имеет место и у людей, носителей rs11536889. Так, данный ОНП выявлен у 59,2% исследуемых пациентов. В группе контроля данный полиморфизм встречался у 20,6%. Zhang A. Q. и соавт. [17] провели мета-анализ 16 научных работ по заболеваемости и 4 работ по смертности от сепсиса, связанных с ОНП, с заменой цитидина на тимин в позиции -159 гена, кодирующего CD14 (C-159T). Ими установлена достоверная связь между носительством ОНП C-159T, заболеваемостью и смертностью от сепсиса в Азиатской популяции и у пациентов с септическим шоком. Мета-анализ, проведенный Teuffel O. и соавт. [18], включавший 25 исследований взаимосвязи ОНП -308 G/A промотора гена TNF- α и предрасположенности к сепсису, установил достоверную закономерность между наличием данного полиморфизма и повышенным риском заболеваемости сепсисом. Было продемонстрировано также отсутствие взаимосвязи данного ОНП с риском неблагоприятного исхода. Jun-wei Gao с соавт. [19] провели мета-анализ 20 работ по риску развития сепсиса и 7 работ по летальности среди септических пациентов, носителей ОНП G-174A гена, кодирующего ИЛ-6. Исследователи не установили корреляции между наличием данного ОНП и риском развития сепсиса. Зависимость наличия G-174A и смертности была статистически значима для пациентов с двумя аллелями данного ОНП, однако исчезала после проведения коррекции Бонферрони.

Выявлена сопряженность гена биотрансформации ксенобиотиков GSTP1 A313G с риском возникновения нозокомиальной пневмонии у пациентов с перитонитом, тяжелой сочетанной травмой и гнойно-воспалительными заболеваниями разной локализации, а также ассоциация инсерционно-делеционного полиморфизма гена ACE с исходом при развитии острого респираторного дистресс-синдрома, сепсиса и органной недостаточности у пациентов с внебольничной и нозокомиальной пневмонией. Показана связь полиморфного варианта A313G гена GSTP1 и T3435C гена ABCB1 с эффективностью антибактериальной терапии при лечении внебольничной пневмонии. При изучении цитокинового профиля у пациентов с внебольничной и нозокомиальной пневмонией доказано, что маркерами неблагоприятного исхода заболевания являются TNF- α , IL-6 и IL-1 β . Объективно подтверждена высокая эффективность назначения антибактериальной

терапии на основе результатов генотипирования по изученным генам. Это может позволить проводить лечение с учетом индивидуальных особенностей, что существенно снижает частоту осложнений [20]. Исследована также связь между септическим шоком и ангиотензин-1-превращающим ферментом ОНП (SNPs) у 238 пациентов с септическим шоком и у 242 здоровых человек, где был обнаружен полиморфизм ACE rs4291 и rs4646994. Исследование демонстрирует, что генотип ТТ генотипа rs4291 или DD rs4646994 может свидетельствовать о более высоком риске септического шока и более неблагоприятном прогнозе у пациентов, имеющих данную патологию [21]. В нескольких статьях представлены противоречивые результаты относительно роли однонуклеотидных полиморфизмов в промоторной активности гена TNF в восприимчивости к сепсису с использованием новых определений Сепсис-3. Уровни TNF- α сыворотки были значительно выше у пациентов, гомозиготных по h1-гаплотипам, у которых развился сепсис, однако такого результата не наблюдалось у пациентов, несущих другие гаплотипы [22]. Известно, что интерлейкин-10 играет роль в иммуносупрессии при сепсисе. Wacharasint P. и соавт. [23] считают, что одиночные нуклеотидные полиморфизмы генов семейства IL-10 (IL-10, IL-19, IL-20 и IL-24), сгруппированные на хромосоме 1, могут быть связаны с повышенной смертностью от септического шока. Результаты проведенного авторами исследования показали, что полиморфизмы в IL-19 (rs2243191) и IL-20 (rs2981573) были связаны с увеличением выживаемости. Пациенты же с генотипами rs2243191 или rs2981573 имели повышенную смертность, а также у этих пациентов период без полиорганной дисфункции был очень коротким. Установлено, что CD40 служит важным звеном между иммунным ответом и воспалением. В этой связи исследована потенциальная связь между функциональным однонуклеотидным полиморфизмом CD40 (rs1883832) и восприимчивостью к сепсису. Результаты показали, что частота генотипа ТТ и аллель CD40 rs1883832 Т значительно выше у пациентов с сепсисом, чем при здоровом контроле. Уровни sCD40L в плазме также были значительно увеличены у пациентов с сепсисом. Сделан вывод, что аллель CD40 rs1883832 Т действует как фактор риска повышенной восприимчивости к сепсису и может участвовать в развитии сепсиса посредством регуляции экспрессии

CD40 и уровней sCD40L плазмы [24]. Анализ 38 пациентов с септическим шоком после аллогенной трансплантации стволовых клеток для ассоциации ОНП в генах NOD2 и TLR5 с восприимчивостью к септическому шоку проведен в исследовании Grube M. [25]. В качестве контролей использовались 127 реципиентов стволовых клеток, не подверженных каким-либо инфекционным осложнениям. Обнаружена существенная связь между наличием донора NOD2 SNP13 (3016_3017insC) и частотой септического шока ($p=0,002$). ОНП в промоторе интерлейкина-18 (-607C/A и -137G/C) также могут влиять на клинический ход воспалительных заболеваний. Исследован генотип промотора IL-18, при этом только пациенты с генотипом -607CA проявляли различия в экспрессии IL-18 между выжившими и оставшимися в живых. Таким образом, уровни IL-18 в плазме могут прогнозировать исход у пациентов с сепсисом. Полиморфизм промотора IL-18, особенно при -607, может увеличить продукцию IL-18 у некоторых пациентов и может быть полезным для прогнозирования исхода у пациентов с сепсисом в отделениях интенсивной терапии [26]. Представлено также потенциально ценное клиническое доказательство того, что полиморфизм ADAM17 rs12692386 является функциональным вариантом, который может быть применен в качестве соответствующей оценки риска развития сепсиса [27]. Ретроспективное исследование у 205 пациентов взаимосвязи между полиморфизмом CD14 rs2569190 и смертью, связанной с септическим шоком у белых европейских пациентов, которым была проведена крупная кардиальная или абдоминальная операция, показало, что наличие генотипа CD14 rs2569190 GG ассоциировалось со смертью у шоковых септических пациентов, которым была проведена крупная операция [28].

Таким образом, результаты проанализированных выше исследований свидетельствуют о существовании взаимосвязи генетического полиморфизма человека и риска развития септического процесса, его тяжести и исхода. Выделение групп риска пациентов, более склонных к развитию разных видов сепсиса, а также получение информации о предполагаемой тяжести их течения, опираясь на данные генетических особенностей каждого человека, после тщательного изучения данной проблемы позволит разработать индивидуальные подходы к лечению и профилактике сепсиса.

Литература

1. Surviving sepsis campaign : international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 / A. Rhodes [et al.] // Intensive Care Medicine. – 2017. – Vol. 43, № 3. – P. 304-377. – doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
The immunopathology of sepsis: pathogen recognition, systemic inflammation, the compensatory anti-inflammatory response, and regulatory T cells / D. H. Lewis [et al.] // Journal of Veterinary Internal Medicine. – 2012. – Vol. 26. – P. 457-482. – doi: 10.1111/j.1939-1676.2012.00905.x.
2. Kumar, V. Innate immune system in sepsis immunopathogenesis and its modulation as a future therapeutic approach [Electronic resource] / V. Kumar // Inflammatory Diseases – Immunopathology, Clinical and Pharmacological Bases / ed. M. Khatami. – InTech, 2012. – P. 57-82. – Mode of access: https://www.researchgate.net/publication/221924358_Innate_Immune_System_in_Sepsis_Immunopathogenesis_and_Its_Modulation_as_a_Future_Therapeutic_Approach. – doi:10.5772/25590.

3. Waterer, G. W. Science review: Genetic variability – in the systemic inflammatory response / G. W. Waterer, R. G. Wunderink // Critical Care Medicine. – 2003. – Vol. 7, № 4. – P. 308-314. – doi: 10.1186/cc2164.

4. Brookes, A. J. The essence of SNPs / A. J. Brookes // *Gene*. – 1999. – Vol. 234, № 2. – P. 177-186.
5. Сергеев, С. А. Роль генетического полиморфизма в развитии сепсиса у детей / С. А. Сергеев, О. В. Струнин, Е. Е. Литасова // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. – 2013. – Т. 17, № 4. – С. 59-62. – doi: <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2013-4-59-62>.
6. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees / T. I. Sorensen [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1988. – Vol. 318, № 12. – P. 727-732. – doi: [10.1056/NEJM198803243181202](https://doi.org/10.1056/NEJM198803243181202).
7. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans / N. C. Arbour [et al.] // *Nature Genetics*. – 2000. – Vol. 25, № 2. – P. 187-191. – doi: [10.1038/76048](https://doi.org/10.1038/76048).
8. Variation in Toll-like receptor 4 and susceptibility to group A meningococcal meningitis in Gambian children / A. Allen [et al.] // *Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2003. – Vol. 22, № 11. – P. 1018-1019. – doi: [10.1097/01.inf.0000095431.15606.68](https://doi.org/10.1097/01.inf.0000095431.15606.68).
9. Bactericidal permeability increasing protein gene variants in children with sepsis / J. Michalek [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2007. – Vol. 33, № 12. – P. 2158-2164. – doi: [10.1007/s00134-007-0860-3](https://doi.org/10.1007/s00134-007-0860-3).
10. Regulation of lipopolysaccharide-induced inflammatory response by glutathione S-transferase PI in RAW264.7 cells / B. Xue [et al.] // *FEBS Letters*. – 2005 – Vol. 579, № 19. – P. 4081-4087. – doi: [10.1016/j.febslet.2005.06.034](https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.06.034).
11. Human NRAGE disrupts E-cadherin/beta-catenin regulated homotypic cell-cell adhesion / B. Xue [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2005. – Vol. 336, № 1 – P. 247-251. – doi: [10.1016/j.bbrc.2005.08.069](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.08.069).
12. Giamarellos-Bourboulis, E. J. The role of genetics and antibodies in sepsis / E. J. Giamarellos-Bourboulis, S. M. Opal // *Annals of Translational Medicine*. – 2016 – Vol. 4, № 17. – P. 328. – doi: [10.21037/atm.2016.08.63](https://doi.org/10.21037/atm.2016.08.63).
13. The itaconate pathway is a central regulatory node linking innate immune tolerance and trained immunity / J. Dominguez-Andrés [et al.] // *Cell Metabolism*. – 2018 – Vol. 29, № 1. – P. 1550-4131. – doi: [10.1016/j.cmet.2018.09.003](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.09.003).
14. 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 / I. Nachtigall [et al.] // *Journal of International Medical Research*. – 2014. – Vol. 42, № 1. – P. 93-110. – doi: [10.1177/0300060513504358](https://doi.org/10.1177/0300060513504358).
15. The association of polymorphisms of TLR4 and CD14 genes with susceptibility to sepsis in a Chinese population / H. Wang [et al.] // *BMC Medical Genetics*. – 2014. – Vol. 15. – P. 123. – doi: [10.1186/s12881-014-0123-4](https://doi.org/10.1186/s12881-014-0123-4).
16. Association between CD14 promoter-159C/T polymorphism and the risk of sepsis and mortality: a systematic review and meta-analysis [Electronic resource] / A.-q. Zhang [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 8. – P. e71237. Mode of access: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0071237>. – Date of access: 19.08.2018. – doi: [10.1371/journal.pone.0071237](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071237).
17. Association between tumor necrosis factor-alpha promoter -308 A/G polymorphism and susceptibility to sepsis and sepsis mortality: a systematic review and meta-analysis / O. Teuffel [et al.] // *Critical Care Medicine*. – 2010. – Vol. 38, № 1. – P. 276-282. – doi: [10.1097/CCM.0b013e3181b42af0](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181b42af0).
18. Association between IL-6-174G/C polymorphism and the risk of sepsis and mortality: a systematic review and meta-analysis [Electronic resource] / J.-W. Gao [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 3. – Mode of access: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0118843>. – Date of access: 3.03.2018. – doi: [10.1371/journal.pone.0118843](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118843).
19. Генетическая предрасположенность к развитию острой внебольничной пневмонии / Л. Е. Сальникова [и др.] // *Общая реаниматология*. – 2010. – Т. 6, № 1. – С. 5-10. – <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2010-1-5>.
20. Correlations between ACE single nucleotide polymorphisms and prognosis of patients with septic shock / X. M. Dou [et al.] // *Bioscience Reports*. – 2017. – Vol. 37, № 2. – pii: BSR20170145. – doi: [10.1042/BSR20170145](https://doi.org/10.1042/BSR20170145).
21. Haplotypes composed of minor frequency single nucleotide polymorphisms of the TNF gene protect from progression into sepsis: A study using the new sepsis classification / T. Retsas [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2018. – Vol. 67. – P. 102-106. – doi: [10.1016/j.ijid.2017.12.008](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.12.008).
22. 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 / P. Wacharasint [et al.] // *Shock*. – 2012. – Vol. 37, suppl. 1. – S. 55. – doi: [10.1097/SHK.0b013e3182597b55](https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3182597b55).
23. The CD40 rs1883832 polymorphism affects sepsis susceptibility and sCD40L levels [Electronic resource] / Z.-L. Liu [et al.] // *BioMed Research International*. – 2018. – Vol. 2018. – Art. ID 7497314. – Mode of access: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/7497314>. <https://doi.org/10.1155/2018/7497314>.
24. Donor nucleotide-binding oligomerization-containing protein 2 (NOD2) single nucleotide polymorphism 13 is associated with septic shock after allogeneic stem cell transplantation / M. Grube [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2015. – Vol. 21, № 8 – P. 1399-1404. – doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.05.011>.
25. IL18 production and IL18 promoter polymorphisms correlate with mortality in ICU patients / T. Yamada [et al.] // *In Vivo*. – 2014. – Vol. 28, № 3 – P. 391-396.
26. Association Study Between Promoter Polymorphisms of ADAM17 and Progression of Sepsis / Y. Shao [et al.] // *Cellular Physiology, Biochemistry*. – 2016. – Vol. 39, № 4. – P. 1247-1261. – doi: [10.1159/000447830](https://doi.org/10.1159/000447830).
27. Association of CD14 rs2569190 polymorphism with mortality in shock septic patients who underwent major cardiac or abdominal surgery: a retrospective study / M. A. Jimenez-Sousa [et al.] // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol. 8, № 1. – Art. nr. 2698. – doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20766-7>.

References

1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellinhan GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock. *Intensive Care Medicine*. 2017;43(3):304-377. doi: [10.1007/s00134-017-4683-6](https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6).
2. Lewis DH, Chan DL, Pinheiro D, Armitage-Chan E, Garden OA. 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. doi: 10.1111/j.1939-1676.2012.00905.x.
3. Kumar V. Innate immune system in sepsis immunopathogenesis and its modulation as a future therapeutic approach [Internet]. In: Khatami M, ed. *Inflammatory Diseases – Immunopathology, Clinical and Pharmacological Bases*. InTech; 2012. p. 57-82. Available from: https://www.researchgate.net/publication/221924358_Innate_Immune_System_in_Sepsis_Immunopathogenesis_and_Its_Modulation_as_a_Future_Therapeutic_Approach. doi:10.5772/25590.
 4. Waterer GW, Wunderink RG. Science review: Genetic variability- in the systemic inflammatory response. *Critical Care Medicine*. 2003;7(4):308-314. doi: 10.1186/cc2164.
 5. Brookes AJ. The essence of SNPs. *Gene*. 1999;234(2):177-186.
 6. Sergejev SA, Strunin OV, Litasova EE. Rol geneticheskogo polimorfizma v razvitii sepsisa u detej [Role of genetic polymorphism in the development of sepsis in infants]. *Patologija krovoobrashhenija i kardiohirurgija [Circulation Pathology and Cardiac Surgery]*. 2013;17(4):59-62. doi: <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2013-4-59-62>. (Russian).
 7. Sorensen TI, Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *New England Journal of Medicine*. 1988;318(12):727-732. doi: 10.1056/NEJM198803243181202.
 8. Arbour NC, Lorenz E, Schutte BC, Zabner J, Kline JN, Jones M, Frees K, Watt JL, Schwartz DA. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. *Nature Genetics*. 2000;25(2):187-191. doi: 10.1038/76048.
 9. Allen AM, Obaro S, Bojang K, Awomoyi AA, Greenwood BM, Whittle HF, Sirugo G, Newport MJ. Variation in Toll-like receptor 4 and susceptibility to group a meningococcal meningitis in Gambian children. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2003;22(11):1018-1019. doi: 10.1097/01.inf.0000095431.15606.68.
 10. Michalek J, Svetlikova P, Fedor M, Klimovic M, Klapacova L, Bartosova D, Elbl L, Hrstkova H, Hubacek JA. Bactericidal permeability increasing protein gene variants in children with sepsis. *Intensive Care Medicine*. 2007;33(12):2158-2164. doi: 10.1007/s00134-007-0860-3.
 11. Xue B, Wu Y, Yin Z, Zhang H, Sun S, Yi T, Luo L. Regulation of lipopolysaccharide-induced inflammatory response by glutathione S-transferase PI in RAW264.7 cells. *FEBS Letters*. 2005;579(19):4081-4087. doi: 10.1016/j.febslet.2005.06.034.
 12. Xue B, Wen C, Shi Y, Zhao D, Li C. Human NRAGE disrupts E-cadherin/beta-catenin regulated homotypic cell-cell adhesion. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2005;336(1):247-251. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.08.069.
 13. Giamarellos-Bourboulis EJ, Opal SM. The role of genetics and antibodies in sepsis. *Annals of Translational Medicine*. 2016;4(17):328. doi: 10.21037/atm.2016.08.63.
 14. Dominguez-Andrés J, Novakovic B, Li Y, Scicluna BP, Gresnigt MS, Arts RJ, Oosting M, Moorlag SJCFM, Groh LA, Zwaag J, Koch RM, Ter Horst R, Joosten LA, Wijmenga C, Michelucci A, van der Poll T, Kox M, Pickkers P, Kumar V, Stunnenberg H, Netea MG. The itaconate pathway is a central regulatory node linking innate immune tolerance and trained immunity. *Cell Metabolism*. 2018;29(1):1550-4131. doi: 10.1016/j.cmet.2018.09.003.
 15. Nachtigall I, Tamarkin A, Tafelski S, Weimann A, Rothbart A, Heim S, Wernecke KD, Spies C. 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. doi: 10.1177/0300060513504358.
 16. Wang H, Wei Y, Zeng Y, Qin Y, Xiong B, Qin G, Li J, Hu D, Qiu X, Sooranna SR, Pinhu L. The association of polymorphisms of TLR4 and CD14 genes with susceptibility to sepsis in a Chinese population. *BMC Medical Genetics*. 2014;15:123. doi: 10.1186/s12881-014-0123-4.
 17. Zhang A-Q, Yue C-I, Gu W, Du J, Wang H-y, Jiang J. Association between CD14 promoter-159C/T polymorphism and the risk of sepsis and mortality: a systematic review and meta-analysis *PLoS One* [Internet]. 2013;8(8):e71237. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0071237>. (accessed: 19.08.2018). doi: 10.1371/journal.pone.0071237.
 18. Teuffel O, Ethier MC, Beyene J, Sung L. Association between tumor necrosis factor-alpha promoter -308 A/G polymorphism and susceptibility to sepsis and sepsis mortality: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine*. 2010;38(1):276-282. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b42af0.
 19. Gao J-W, Zhang A-Q, Pan W, Yue C-L, Zeng L, Gu W, Jiang J. Association between IL-6-174G/C polymorphism and the risk of sepsis and mortality: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet] 2015;10(3). Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0118843>. (accessed: 03.03.2018). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118843>.
 20. Salnikova LYe, Smelaya TV, Moroz VV, Golubev AM, Lapteva NSh, Poroshenko GG, Rubanovich AV. Geneticheskaja predispozitsionnost k razvitiyu ostroj vnebolnichnoj pnevmonii [Genetic Predisposition to the Development of Acute Community-Acquired Pneumonia]. *Obshhaja reanimatologija [General Reanimatology]*. 2010;6(1):5-10. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2010-1-5>. (Russian).
 21. Dou XM, Cheng HJ, Meng L, Zhou LL, Ke YH, Liu LP, Li YM. Correlations between ACE single nucleotide polymorphisms and prognosis of patients with septic shock. *Bioscience Reports*. 2017;37(2):BSR20170145. doi: 10.1042/BSR20170145.
 22. Retsas T, Huse K, Lazaridis L-D, Karampela N, Bauer M, Platzer M, Kolonia V, Papageorgiou E, Giamarellos-Bourboulis EJ, Dimopoulos G. 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. doi: 10.1016/j.ijid.2017.12.008.
 23. Wacharasint P, Nakada T-A, Boyd JH, Walley KR. Single nucleotide polymorphisms of IL-10 family members are associated with increased mortality in septic shock. In: 35th Annual Conference on Shock; At Miami Beach, Florida; 2012. p. 55. (Shock; no. 37, suppl. 1). doi: 10.1097/SHK.0b013e3182597b55.
 24. Liu Z-L, Hu J, Xiao X-F, Peng Y, Zhao S-P, Xiao X-Z, Yang M-S. The CD40 rs1883832 Polymorphism Affects Sepsis Susceptibility and sCD40L Levels. *BioMed Research International* [Internet]. 2018;2018:7497314.

- Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/7497314>. <https://doi.org/10.1155/2018/7497314>.
25. Grube M, Brenmoehl J, Rogler G, Hahn J, Herr W, Holler E. 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. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.05.011>.
 26. Yamada T, Aoyama-Ishikawa M, Yamashita H, Fujiwara M, Usami M, Ueda T, Terashima M, Kohama K, Nakao A, Kotani J. IL18 production and IL18 promoter polymorphisms correlate with mortality in ICU patients. *In Vivo*. 2014;28(3):391-396.
 27. Shao Y, He J, Chen F, Cai Y, Zhao J, Lin Y, Yin Z, Tao H, Shao X, Huang P, Yin M, Zhang W, Liu Z, Cui L. Association study between promoter polymorphisms of ADAM17 and progression of sepsis. *Cellular Physiology, Biochemistry*. 2016;39(4):1247-1261. doi: [org/10.1159/000447830](https://doi.org/10.1159/000447830).
 28. Jimenez-Sousa MA, Liu P, Medrano LM, Fernández-Rodríguez A, Almansa R, Gómez-Sánchez E, Rico L, Lorenzo M, Fadrique A, Tamayo E, Resino S. 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):2698. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20766-7>.

GENETIC BACKGROUND FOR THE DEVELOPMENT OF SEPSIS

Yakubtsevich R. E.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

The purpose of this literature review was to summarize the results of recent research on the genetic background for the development of sepsis. A total of 28 Russian- and English-language literature sources were analyzed. A focus was put on various types of single-nucleotide polymorphisms, the presence of which contributes to the development of sepsis. The results of the recent studies point at the existence of the connection between the genetic polymorphism of each person and the risk of sepsis development, as well as its severity and outcome. With information about the genetic characteristics of each person available, individual approaches to the treatment and prevention of sepsis are possible.

Keywords: *sepsis, single-nucleotide polymorphism, toll-like receptors.*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Об авторах / About the authors

Якубцевич Руслан Эдвардович / Yakubtsevich Ruslan, e-mail: jackruslan@tut.by, ORCID: 0000-0002-8699-8216

Поступила / Received: 29.10.2018

Принята к публикации / Accepted for publication: 29.01.2019