

*Summary*

**THE EFFECT OF SN-POLYMORPHISMS OF CONNECTIVE  
TISSUE GENES IN DEVELOPMENT OF BURN SEPSIS AND  
IT'S OUTCOME**

***Zhyllinski Y. V.<sup>1</sup>, Ibragimova Zh. A.<sup>2</sup>, Gubicheva A. V.<sup>1</sup>,  
Marchuk S. I.<sup>2</sup>, Gurinovich U. U.<sup>2</sup>, Chasnoit A. Ch.<sup>3</sup>, Skakun P. V.<sup>1</sup>***

<sup>1</sup> *City Clinical Emergency Hospital, Minsk*

<sup>2</sup> *Belarusian state medical university, Minsk*

<sup>3</sup> *Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk*

The normal healing process of a burn wound is an important factor in the prevention of local infectious complications and sepsis. Violation of healing due to polymorphisms of connective tissue genes creates favorable conditions for the generalization of infection and it's adverse outcome.

**ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ  
SN-ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО  
ОТВЕТА ПРИ СЕПСИСЕ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ  
ОЖОГОВОЙ ТРАВМОЙ**

***Жилинский Е. В.<sup>1</sup>, Скакун П. В.<sup>1</sup>, Губичева А. В.<sup>1</sup>,  
Ибрагимова Ж. А.<sup>2</sup>, Гуринович В. В.<sup>2</sup>, Марчук С. И.<sup>2</sup>,***

<sup>1</sup> *Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, г.  
Минск, Беларусь*

<sup>2</sup> *Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск,  
e.zhyllinski@list.ru*

**Введение.** Современная концепция патогенеза сепсиса основана на изучении генетических ассоциаций специфических кандидатных генов, вовлеченных в регуляцию иммунного ответа. Согласно этой концепции, генетические факторы человека играют значительную роль в исходе инфекционных заболеваний. К генам, контролирующим тип иммунного ответа, чувствительность или резистентность к инфекции, предрасположенность к разным формам течения инфекционных заболеваний и их осложнений, относятся в первую очередь гены цитокинов [1].

Одной из основных причин смерти у пациентов с ожоговой травмой является сепсис, при этом показатели летальности достигают 84% [2-3]. Сепсис у тяжелообожженных пациентов имеет свои особенности, так как развивается на фоне гиперметаболического и системного воспалительного ответа [4].

**Цель исследования.** Оценить встречаемость SN-полиморфизмов генов провоспалительного G(-308)A/TNF $\alpha$  (rs1800629), G (-174)C/IL6 (rs1800795) и противовоспалительного ответа (Gln551Arg IL4R (rs1801275), (rs1800629), C(-589)T/IL4 (rs2243250), A(1082)G IL10 (rs1800896) при сепсисе и его неблагоприятном исходе.

**Материал и методы.** Проспективное когортное исследование проводилось с июня 2016 г. по январь 2019 г. на базе Республиканского ожогового центра Городской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Минска и лаборатории биохимических методов исследования Белорусского государственного медицинского университета. В исследование были включены 196 пациентов старше 18 лет с ожоговой болезнью. Диагноз «сепсис» выставлялся на основе критериев Согласительного совета по ожоговой инфекции Китайской медицинской ассоциации (КМА), 2013 г. [5].

В основную группу вошли 120 пациентов с сепсисом, в группу сравнения – 76 пациентов без сепсиса. Группы пациентов были однородны по возрастному и половому составу, пациенты получили равнозначную ожоговую травму, которая обусловила развитие ожоговой болезни.

Статистический анализ выполнен при помощи программы Atte Stat Excel 10.0 и Statistica 10. Различия между признаками в исследуемых группах выявлялись при помощи критерия Манна-Уитни (U), и  $\chi^2$  (с расчетом критерия Фишера).

**Результаты исследования.** У тяжелообожженных пациентов проанализированы частоты следующих SN-полиморфизмов: G(-308)A/TNF $\alpha$  (rs1800629), G (-174)C/IL6 (rs1800795), Gln551Arg/IL4R (rs1801275), C(-589)T/IL4R (rs2243250), A(1082)G/IL10 (rs1800896).

В проведенном исследовании доля пациентов с -308A TNF $\alpha$  (rs1800629) составила 13,04%. Влияния на прогноз тяжелой ожоговой травмы аллели A не выявлено: данный полиморфизм встречался у 12,5% умерших пациентов и у 13,2% выживших ( $\chi^2=0,04$ ,  $p=1,000$ ).

Данная аллель выявлена у 11,8% тяжелообожженных пациентов с сепсисом и у 13,8% пациентов без сепсиса ( $\chi^2=0,08$ ,  $p=1,000$ ). Доля пациентов с -308A TNF $\alpha$  была выше при тяжелом течении сепсиса с неблагоприятным исходом (16,7%), чем у пациентов с благоприятным исходом (6,3%) ( $\chi^2=4,98$ ,  $p=0,042$ ).

Следующим проанализированным полиморфизмом был G (-174)C IL6 (rs1800795). В исследовании доля пациентов с аллелью -174G IL6 (rs1800795) составила 51,1%. Доля пациентов с аллелью -174G IL6 среди умерших (50,0%) и выживших (51,5%) тяжелообожженных существенно не различалась ( $\chi^2=0,02$ ,  $p=1,000$ ). Данная аллель выявлена у 55,9% пациентов с сепсисом и у 48,3% без сепсиса ( $\chi^2=0,50$ ,  $p=0,523$ ). Различий по частоте встречаемости -174G IL6 у умерших пациентов с сепсисом при ожоговой болезни не получено, хотя -174G IL6 встречался на 11,1% чаще, чем у выживших ( $\chi^2=0,42$ ,  $p=0,730$ ).

Далее был проанализирован полиморфизм Gln551ArgIL4R (rs1801275). Доля пациентов с заменой глутамина на аргинин в рецепторе ИЛ-4 в исследовании составила 17,4%, среди умерших пациентов – 20,8%, среди выживших – 16,2% ( $\chi^2=0,27$ ,  $p=0,755$ ). Данный полиморфизм не оказывал влияния на развитие сепсиса: у пациентов с генерализованной инфекцией он встречался в 20,6% случаев, без таковой – в 15,5% случаев ( $\chi^2=0,38$ ,  $p=0,577$ ). Различий по частоте встречаемости данной замены у умерших (22,2%) и выживших (18,8%) пациентов с сепсисом при ожоговой болезни не получено ( $\chi^2=0,06$ ,  $p=1,000$ ).

В проведенном исследовании у тяжелообожженных пациентов частота аллели -589T IL4 (rs2243250) составила 20,7%. Доля пациентов с -аллелью T среди умерших составила 20,8%, среди выживших – 20,6% ( $\chi^2=0,01$ ,  $p=1,000$ ). Доля пациентов с -589T IL4 при развитии сепсиса составила 32,5%, что было выше, чем у пациентов без сепсиса (11,2%) ( $\chi^2=5,11$ ,  $p=0,031$ ). Наличие данного полиморфизма достоверно не влияло на прогноз при сепсисе у умерших (22,2%) и выживших (31,3%) пациентов ( $\chi^2=2,35$ ,  $p=0,170$ ).

Доля пациентов с аллелью -1082G IL10 (rs1800896) составила 59,8%. Частота данной аллели у умерших пациентов составила 54,7%, у выживших – 61,7% ( $\chi^2=0,43$ ,  $p=0,629$ ). Полиморфный вариант -1082G IL10 выявлен у 77,6% пациентов с сепсисом и у

38,2% пациентов без сепсиса ( $\chi^2=6,39$ ,  $p=0,017$ ), что демонстрирует влияние -1082G IL10 на развитие сепсиса при ожоговой болезни.

**Выводы.** SN-полиморфизмы -589T IL4 (rs2243250) и -1082G IL10 (rs1800896) достоверно чаще встречались у пациентов с сепсисом ( $\chi^2=5,11$ ,  $p=0,031$ ) и ( $\chi^2=6,39$ ,  $p=0,017$ ), соответственно. При неблагоприятном исходе сепсиса преобладал SN-полиморфизм -308A TNF $\alpha$  (rs1800629) ( $\chi^2=4,98$ ,  $p=0,042$ ).

### *Литература*

1. Tsygan, V. N. Genetic polymorphism of cytokines / V. N. Tsygan, M. A. Ivanov, T. A. Kamilova [et al.] // Vestnik of russian military medical academy. – 2006. – № 2. – С. 211-219.
2. Lopez, O. N. Predicting and managing sepsis in burn patients: current perspectives / O.N. Lopez, J. Cambiaso-Daniel, L. K. Branski [et al.] // Ther. Clin. Risk Manag. – 2017. – № 13. – С. 1107-1117.
3. D'Avignon, L. C. Contribution of bacterial and viral infections to attributable mortality in patients with severe burns: an autopsy series. / L. C. D'Avignon, B. K. Hogan, C. K. Murray [et al.] // Burns. – 2010. – № 6 (36). – С. 773-779.
4. Williams, F. N. The hypermetabolic response to burn injury and interventions to modify this response. / F. N. Williams, D. N. Herndon, M. G. Jeschke // Clin. Plast. Surg. – 2009. – № 4 (36). – С. 583–96.
5. Yizhi, P. Diagnostic criteria and treatment protocol for post-burn sepsis. / P. Yizhi, C. Jing, Y. Zhiqiang [et al.] // Crit. Care. – 2013. – № 1 (17). – С.406.

### *Summary*

## **FREQUENCY OF SNP OF INFLAMMATORY RESPONSE GENES IN SEPSIS PATIENTS WITH SEVERE BURN INJURY**

**Zhyllinski Y. V.<sup>1</sup>, Skakun P. V.<sup>1</sup>, Gubicheva A. V.<sup>1</sup>, Ibragimova J. A.<sup>2</sup>, Gurinovich U. U.<sup>2</sup> Marchuck S. I.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Minsk City Emergency Hospital, Minsk

<sup>2</sup> Belarusian state medical university, Minsk

e.zhyllinski@list.ru

Human genetic factors play a significant role in the outcome of infectious diseases. Cytokine genes play an important role in the formation of immune response. The article considers SN polymorphisms of pro- and antiinflammatory response genes and their influence on the development and outcome of sepsis in severe burn injury.