



Сергиенко Е.Н.¹✉, Зверко В.В.², Фомина Е.Г.², Романова О.Н.¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Минск, Беларусь

Ассоциация полиморфизмов генов иммунной системы с риском и тяжестью сепсиса у детей

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Сергиенко Е.Н. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, анализ полученных результатов, написание текста; Зверко В.В. – концепция и дизайн исследования, анализ полученных результатов; Фомина Е.Г. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Романова О.Н. – концепция и дизайн исследования.

Подана: 12.08.2025

Принята: 14.11.2025

Контакты: serhiyenka@yandex.com

Резюме

Введение. С целью поиска диагностических и прогностических маркеров при сепсисе активно ведутся исследования в области иммунопатогенеза и изучения влияния генетической составляющей на течение патологического процесса. К настоящему времени не существует ни одного биомаркера, достаточно специфичного для самостоятельного, без включения дополнительных тестов диагностики использования. В данной статье рассматривается роль генетических вариаций некоторых факторов иммунной системы как потенциальных биомаркеров для оценки риска развития сепсиса и его прогрессирования.

Цель. Изучить влияние полиморфизма генов иммунной системы на риск развития и течение сепсиса у детей.

Материалы и методы. Исследовано 123 пациента, из них пациенты с сепсисом – 52, бактериальными инфекциями – 36, здоровые дети – 35. Были изучены полиморфные варианты 8 генов, кодирующих белки врожденного иммунитета, которые, согласно данным литературы, могут быть связаны с сепсисом.

Результаты. Наличие генотипа G/G по полиморфизму G2258A гена TLR2 увеличивало шансы развития сепсиса в 4,2 раза (95% ДИ 1,43–12,068; $p=0,01$). Генотип C/G полиморфизма C-174G гена ИЛ-6 также был связан с повышенным риском возникновения сепсиса (OR=2,4; 95% ДИ 1,149–5,011; $p=0,03$). Генотип A/A полиморфизма A251T гена ИЛ-8 был ассоциирован с меньшей вероятностью развития септического шока (СШ) (OR=4,074; 95% ДИ 1,23–13,489; $p=0,03$), а генотип G/G полиморфизма G-1082A гена ИЛ-10 ассоциирован с большей вероятностью развития СШ (OR=0,347; 95% ДИ 0,129–0,935; $p=0,04$).

Заключение. В ходе исследования установлено, что генотип G/G по полиморфизму G2258A гена TLR2 и генотип G/G по полиморфизму C-174G гена ИЛ-6 являются факторами, коррелирующими с развитием сепсиса.

Ключевые слова: полиморфизм, гены, сепсис, дети, цитокины, иммунная система



Serhiyenka E.¹✉, Zverko V.², Fomina E.², Romanova O.¹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology of the Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, Belarus

Association of Immune System Genes Polymorphisms with Sepsis Risk and Severity in Children

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Serhiyenka E. – study concept and design, material collection, obtained results analysis, text writing; Zverko V. – study concept and design, obtained results analysis; Fomina E. – study concept and design, editing; Romanova O. – study concept and design.

Submitted: 12.08.2025

Accepted: 14.11.2025

Contacts: serhiyenka@yandex.com

Abstract

Introduction. With the aim of finding diagnostic and prognostic markers for sepsis, active investigations are conducted in the field of immunopathogenesis and learning about the genetic factor's impact on the pathological process course. Currently, there is no biomarker that is specific enough to be used independently, without additional diagnostic tests. The article discusses the role of genetic variations in certain immune system factors as potential biomarkers for evaluating the risk for sepsis and its progression.

Purpose. To investigate the impact of immune system gene polymorphisms on the risk for sepsis and its progression in children.

Materials and methods. A total of 123 patients were examined, including 52 children with sepsis, 36 children with bacterial infections, and 35 healthy children. Polymorphic variants of 8 genes encoding innate immune proteins, which, according to the literature, could be associated with sepsis, were investigated.

Results. The presence of the G/G genotype for the G2258A polymorphism of the TLR2 gene increased the odds for sepsis by 4.2 times (95% CI 1.43–12.068; $p=0.01$). The C/G genotype of the C-174G polymorphism of the IL-6 gene was also associated with an increased risk of sepsis (OR=2.4; 95% CI 1.149–5.011; $p=0.03$). The A/A genotype of the A251T polymorphism of the IL-8 gene was associated with a lower probability of SS (OR=4.074; 95% CI 1.23–13.489; $p=0.03$), and the G/G genotype of the G-1082A polymorphism of the IL-10 gene was associated with a higher probability of septic shock (OR=0.347; 95% CI 0.129–0.935; $p=0.04$).

Conclusion. The study established that the G/G genotype for the G2258A polymorphism of the TLR2 gene and the G/G genotype for the C-174G polymorphism of the IL-6 gene are factors that correlate with sepsis onset.

Keywords: polymorphism, genes, sepsis, children, cytokines, immune system

■ ВВЕДЕНИЕ

Полиморфизм генов иммунной системы играет важную роль в патогенезе сепсиса, поскольку индивидуальные генетические вариации могут влиять на ответ

организма на инфекцию и предрасположенность к развитию сепсиса [1–3]. Полиморфизм может быть связан с различными генами иммунной системы, ответственными за определенные звенья патогенеза при сепсисе. Полиморфизмы в генах интерлейкинов могут влиять на продукцию этих же цитокинов, приводя к изменениям в уровне провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, что нарушает баланс иммунного ответа и приводит к чрезмерной воспалительной реакции или недостаточной защите от инфекции [2–4]. Кроме того, полиморфизм генов может активировать клетки иммунной системы (Т-клетки, макрофаги и др.), что также может изменить клиническое течение сепсиса. Генетические вариации могут определять не только предрасположенность к сепсису, но и его тяжесть, а также выживаемость пациентов. Понимание генетических предрасположенностей может помочь в ранней диагностике и выборе наиболее эффективной терапии для конкретного пациента [5].

Один из наиболее изученных полиморфизмов – это -308 G/A полиморфизм в промоторе гена TNF, который, согласно данным литературы, демонстрирует влияние на риск развития сепсиса [6–9]. Исследования показали, что носители аллеля А имеют более высокий уровень продукции TNF- α и могут быть предрасположены к более тяжелым формам сепсиса из-за усиленного воспалительного ответа [7, 9].

Полиморфизм -174 G/C в промоторе гена IL-6 связан с изменением уровня продукции IL-6. Некоторые исследования показывают, что носители аллеля С могут иметь более высокий риск развития сепсиса и более тяжелые исходы [10–12]. IL-10 является противовоспалительным цитокином, и его полиморфизмы могут определять способность организма контролировать воспаление при инфекциях. Показано, что полиморфизмы -1082 A/G, -819 C/T и -592 A/C в гене IL-10 связаны с изменением уровня продукции этого противовоспалительного цитокина. Носители аллелей А ассоциированы с низкой продукцией IL-10 и более подвержены тяжелым формам сепсиса, так как IL-10 играет важную роль в подавлении избыточного воспалительного ответа. В одном из исследований была обнаружена прямая корреляция между полиморфизмом -592 A/C и повышенным риском сепсиса у пациентов с тяжелыми инфекциями. Полиморфизм -511 C/T в промоторе гена IL-1 β связан с изменением уровня продукции IL-1 β . Согласно некоторым литературным данным, носители аллеля Т могут иметь более высокий уровень этого провоспалительного цитокина, что сопровождается усилением воспалительного ответа и ассоциировано с увеличением риска сепсиса. Однако, согласно другим исследованиям, полиморфизм IL-1 β +3954 C>T обеспечивает снижение риска развития сепсиса [13]. По результатам метаанализа, представленного коллективом авторов, полиморфизм IL-8-251 A/T ассоциирован с риском развития сепсиса, а также смертностью от него [14, 15]. Исследования полиморфизма -1188 A/C в гене IL-12 демонстрируют влияние его на уровень продукции IL-12, который активирует Т-клетки и NK-клетки, а изучение полиморфизма -137 G/C в гене IL-18 указывает на связь с изменением уровня продукции IL-18, увеличение уровня которого может способствовать усилению воспалительного ответа и увеличению риска развития сепсиса [5].

Кроме изучения полиморфизма генов, обуславливающих экспрессию цитокинов при сепсисе, большое количество публикаций посвящено генам и их полиморфизмам, связанным с рецепторами [16]. Так, например, полиморфизмы в генах, кодирующих рецепторы распознавания патогенов (PRRs), таких как TLR (рецепторы



Toll-подобного типа), могут влиять на способность иммунной системы распознавать патогены и реагировать на них. Полиморфизм Asp299Gly в гене TLR4 связывают с измененной чувствительностью к инфекциям [17, 18]. Носители этого полиморфизма могут иметь ослабленный ответ на эндотоксин, что может приводить к увеличению риска сепсиса при бактериальных инфекциях [19, 20].

Полиморфизмы в генах, регулирующих апоптоз, способны влиять на выживание иммунных клеток во время инфекции и, следовательно, – на тяжесть сепсиса. Например, полиморфизм -938 C/A в промоторе гена BCL2 может влиять на уровень экспрессии этого гена, который регулирует апоптоз [5, 21].

Полиморфизмы в гене C3 системы комплемента, такие как rs2230199, связаны с повышенным риском сепсиса и его тяжестью, так как система комплемента играет ключевую роль в иммунном ответе на инфекции [5].

Нами приведены результаты только малой части исследований, которые показывают, как различные полиморфизмы способны влиять на иммунный ответ и предрасполагать к развитию сепсиса. Понимание генетических механизмов может помочь в разработке новых методов диагностики и совершенствовании подходов к лечению септических процессов, а также в индивидуализации подходов к терапии для пациентов с высоким риском развития сепсиса [22–24].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние полиморфизма генов иммунной системы на риск развития и течение сепсиса у детей.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовано 123 пациента, из них пациенты с сепсисом – 52 (основная группа), бактериальными инфекциями – 36 (группа сравнения), здоровые дети – 35 (группа контроля). По возрасту и полу группы пациентов сопоставимы.

ДНК выделяли из цельной крови с использованием набора реагентов для выделения ДНК/РНК («НК экстра», Республика Беларусь) в соответствии с рекомендациями производителя. Постановку ПЦР осуществляли на приборе Quant Studio 5 (Applied Biosystems, США) с использованием олигонуклеотидов, синтезированных ООО «Арт-БиоТех» (Республика Беларусь).

Полиморфизм генов устанавливали методом ПЦР с помощью наборов реагентов для определения олигонуклеотидного полиморфизма «TNF- α G308A», «LTAG+252A», «IL-4C-589T», «IL-8A251T», «IL-6 C-174G», «IL-10G-1082A», «TLR2Arg753Gln (G2258A)», «TLR4Asp299Gly(A896G)» (НПФ «Литех», РФ) в соответствии с инструкциями производителя.

Статистический анализ

Полученные результаты обработаны с применением пакета программ Statistica for Windows 10 и программного обеспечения Statistica 13. Для проверки статистическими методами предположения о влиянии события на развитие исхода была составлена четырехпольная таблица сопряженности и рассчитаны следующие показатели: частота события в группах, «отношение шансов» (OR), 95% доверительные интервалы и р-значение.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали статистически значимую связь между определенными генетическими вариантами и риском развития сепсиса. В частности, наличие генотипа G/G по полиморфизму G2258A гена TLR2 увеличивало шансы возникновения сепсиса в 4,2 раза (95% ДИ 1,43–12,068; $p=0,01$). Кроме того, генотип C/G полиморфизма C-174G гена ИЛ-6 также был связан с повышенным риском сепсиса (OR=2,4; 95% ДИ 1,149–5,011; $p=0,03$) (табл. 1). Анализ частоты генотипов выявил, что генотип G/G полиморфизма G2258A гена TLR2 был значительно чаще обнаружен у детей с сепсисом (92,3%) по сравнению с таковым в контрольной группе (74,3%). Аналогичная тенденция наблюдалась для генотипа C/G полиморфизма C-174G гена ИЛ-6, который присутствовал у 61,5% детей с сепсисом и у 40% детей контрольной группы.

При исследовании частот генотипов полиморфизмов других генов, связанных с врожденным иммунитетом, статистически значимых различий между группой детей с сепсисом и контрольной группой обнаружено не было. Однако были отмечены следующие наблюдения: для полиморфизма G308A гена ФНО- α генотип A/A встречался в группе сепсиса в два раза чаще, чем в контрольной группе (5,8% против 2,9%). Аналогично для полиморфизма C-589T гена ИЛ-4 генотип C/T был в 1,5 раза более распространен (30,8% против 20%), а для полиморфизма G-1082A гена ИЛ-10 генотип G/G встречался в 1,7 раза чаще (34,6% против 20%).

Таблица 1
Распределение частот генотипов по полиморфным аллелям исследуемых генов в группе пациентов с сепсисом и контрольной группе, n/%
Table 1
Distribution of genotype frequencies by polymorphic alleles of the studied genes in the group of patients with sepsis and the control group, n/%

Ген	Группа пациентов с сепсисом	Группа контроля	OR; 95% ДИ	p
LTA (G+252A)				
G/G	4/7,7	5/14,2	0,5 (0,156–1,608)	0,16
G/A	20/38,5	15/42,9	0,833 (0,401–1,732)	0,34
A/A	28/53,8	15/42,9	1,555 (0,754–3,21)	0,16
ФНО- α (G308A)				
G/G	43/82,7	28/80	1,194 (0,476–2,998)	0,38
G/A	6/11,5	6/17,1	0,63 (0,226–1,76)	0,23
A/A	3/5,8	1/2,9	2,081 (0,301–14,406)	0,27
TLR2 Arg753Gln (G2258A)				
G/G	48/92,3	26/74,3	4,154 (1,43–12,068)	0,01
G/A	4/7,7	7/20	0,333 (0,111–1,004)	0,051
A/A	–	2/5,7	–	–
TLR4 Asp299Gly (A896G)				
A/A	45/86,5	27/77,1	1,905 (0,743–4,88)	0,13
A/G	7/13,5	8/22,9	0,525 (0,205–1,345)	0,13
G/G	–	–	–	–



Окончание таблицы 1

Ген	Группа пациентов с сепсисом	Группа контроля	OR; 95% ДИ	p
IL-4 (C-589T)				
C/C	34/65,4	27/77,1	0,559 (0,247–1,268)	0,12
C/T	16/30,8	7/20	1,777 (0,758–4,171)	0,13
T/T	2/3,8	1/2,9	1,36 (0,176–10,537)	0,4
IL-6 (C-174G)				
C/C	7/13,5	8/22,9	0,525 (0,205–1,345)	0,13
C/G	32/61,5	14/40	2,4 (1,149–5,011)	0,03
G/G	13/25	13/37,1	0,564 (0,259–1,231)	0,11
IL-8 (A251T)				
A/A	14/26,9	7/20	1,473 (0,621–3,499)	0,23
T/T	10/19,3	8/22,9	0,804 (0,334–1,936)	0,34
A/T	28/53,8	20/57,1	0,875 (0,369–2,075)	0,38
IL-10 (G-1082A)				
G/G	18/34,6	7/20	2,118 (0,91–4,927)	0,07
G/A	33/63,5	23/65,7	0,906 (0,427–1,925)	0,42
A/A	1/1,9	5/14,3	0,118 (0,019–0,742)	0,03

На основании анализа частот генотипов генов врожденного иммунитета было проведено дальнейшее исследование ассоциаций между различными генами и сепсисом путем сравнения показателей в группе пациентов с сепсисом и контрольной

Таблица 2

Распределение частот ассоциаций генотипов по полиморфным аллелям генов в группах, n/%

Table 2

Distribution of frequencies of genotype associations by polymorphic alleles of genes in the groups, n/%

Ассоциация генов	Группа пациентов с сепсисом	Группа контроля	OR; 95% ДИ	p
IL-6 (C-174G) генотип C/G + TLR2 (G2258A) генотип G/G	30/57,7	11/31,4	2,975 (1,397–6,338)	0,009
IL-10 (G-1082A) генотип G/G + TLR2 (G2258A) генотип G/G	18/34,6	6/17,1	2,558 (1,062–6,168)	0,04
IL-6 (C-174G) генотип C/G + IL-10 (G-1082A) генотип G/G	10/19,2	1/2,9	8,095 (1,384–47,354)	0,03
IL-6 (C-174G) генотип C/G + TLR2 (G2258A) генотип G/G + TLR4 (A896G) генотип G/G	24/46,2	9/25,7	2,476 (1,131–5,421)	0,03
TLR2 (G2258A) генотип G/G + TLR4 (A896G) генотип G/G	41/78,8	21/60	2,485 (1,121–5,51)	0,03

Таблица 3
Распределение частот генотипов по полиморфным аллелям исследуемых генов в группах пациентов с сепсисом с учетом наличия септического шока
Table 3
Distribution of genotypes frequencies by polymorphic alleles of the studied genes in the groups of patients with sepsis, taking into account the presence of septic shock

Ген	Группа пациентов с сепсисом без СШ, n=29	Группа пациентов с сепсисом с СШ, n=23	OR; 95% ДИ	p
LTA (G+252A)				
G/G	3/10,4	1/4,4	2,538 (0,358–17,988)	0,22
G/A	13/44,8	7/30,4	1,857 (0,707–4,879)	0,15
A/A	13/44,8	15/65,2	0,433 (0,168–1,117)	0,07
ФНО-α (G308A)				
G/G	22/75,9	21/91,2	0,299 (0,073–1,227)	0,07
G/A	5/17,2	1/4,4	4,583 (0,709–29,623)	0,09
A/A	2/6,9	1/4,4	1,629 (0,206–12,904)	0,34
TLR2 Arg753Gln (G2258A)				
G/G	26/89,6	22/95,6	0,393 (0,056–2,792)	0,21
G/A	3/10,4	1/4,4	2,538 (0,358–17,988)	0,22
A/A	–	–	–	–
TLR4 Asp299Gly (A896G)				
A/A	24/82,8	21/91,2	0,457 (0,106–1,971)	0,19
A/G	5/17,2	2/8,8	2,187 (0,507–9,432)	0,19
G/G	–	–	–	–
IL-4 (C-589T)				
C/C	18/62,1	16/69,6	0,716 (0,27–1,899)	0,29
C/T	9/31	7/30,4	1,028 (0,38–2,784)	0,48
T/T	2/6,9	–	–	–
IL-6 (C-174G)				
C/C	3/10,4	4/17,4	0,548 (0,142–2,116)	0,23
C/G	20/68,9	12/52,2	2,037 (0,786–5,281)	0,1
G/G	6/20,7	7/30,4	0,596 (0,207–1,722)	0,21
IL-8 (A251T)				
A/A	11/38	3/13,1	4,074 (1,23–13,489)	0,03
T/T	5/17,2	5/21,7	0,75 (0,235–2,392)	0,34
A/T	13/44,8	15/65,2	0,433 (0,168–1,117)	0,07
IL-10 (G-1082A)				
G/G	7/24,1	11/47,8	0,347 (0,129–0,935)	0,04
G/A	21/72,4	12/52,2	2,406 (0,913–6,34)	0,07
A/A	1/3,5	–	–	0,07

группе. Наше исследование выявило, что развитие сепсиса связано с определенными комбинациями генотипов. В частности, были обнаружены значимые ассоциации между следующими парами генотипов: C/G гена IL-6 (C-174G) и G/G гена TLR2 (G2258A); G/G гена IL-10 (G-1082A) и G/G гена TLR2 (G2258A); C/G гена IL-6 (C-174G) и G/G гена IL-10 (G-1082A); C/G гена IL-6 (C-174G) и G/G гена TLR2 (G2258A) в сочетании



с G/G геном TLR4 (A896G); а также G/G гена TLR2 (G2258A) и G/G гена TLR4 (A896G). Эти ассоциации были статистически значимы ($p < 0,05$). Подробные результаты этих значимых ассоциаций по полиморфным аллелям представлены в табл. 2.

В последующем был проведен внутригрупповой анализ с учетом развития септического шока (СШ), который представлен в табл. 3. Установлено, что генотип A/A полиморфизма A251T гена ИЛ-8 был ассоциирован с меньшей вероятностью развития СШ (OR=4,074; 95% ДИ 1,23–13,489; $p=0,03$). Частота встречаемости генотипа A/A была в 2,9 раза ниже в группе пациентов с СШ (13,1%) по сравнению с таковой в группе без СШ (38%). Генотип G/G полиморфизма G-1082A гена ИЛ-10 был ассоциирован с большей вероятностью развития СШ (OR=0,347; 95% ДИ 0,129–0,935; $p=0,04$). Частота встречаемости генотипа G/G была в 2 раза выше в группе пациентов с СШ (47,8% против 24,1% соответственно).

Установлена также ассоциация между некоторыми генетическими полиморфизмами и наличием сепсиса с СШ у детей. Так, генотип A/A для полиморфизма G+252A гена LTA наблюдался в 1,5 раза чаще у детей с СШ по сравнению с группой без СШ (65,2% против 44,8%). Генотипы C/C и G/G по полиморфизму C-174G гена ИЛ-6 встречались у детей с СШ чаще, чем без СШ (в 1,7 и 1,5 раза соответственно). Также генотип A/T по полиморфизму A251T гена ИЛ-8 был в 1,5 раза более распространен в группе с СШ (65,2% против 44,8%), но эти данные не были статистически значимыми.

Проведенный сравнительный анализ с группой пациентов с бактериальными инфекциями и внутригрупповой анализ с учетом наличия бактериемии в группе пациентов с сепсисом не выявил значимых различий в распределении частот генотипов по полиморфизмам исследуемых генов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ассоциация с повышенным риском сепсиса была установлена для генотипа G/G по полиморфизму G2258A гена TLR2 (OR=4,154; 95% ДИ 1,43–12,068; $p=0,01$) и генотипа C/G по полиморфизму C-174G гена ИЛ-6 (OR=2,4; 95% ДИ 1,149–5,011; $p=0,03$). Кроме того, комбинации некоторых генотипов в генах IL-6, IL-10, TLR2 и TLR4 также продемонстрировали связь с развитием сепсиса ($p < 0,05$). Кроме того, у детей с сепсисом чаще встречались определенные генетические варианты: генотип A/A по полиморфизму G308A в гене ФНО- α (в 2 раза чаще), генотип C/T по полиморфизму C-174G в гене ИЛ-4 (в 1,5 раза чаще) и генотип G/G по полиморфизму G-1082A в гене ИЛ-10 (в 1,7 раза чаще) по сравнению со здоровыми детьми.

В группе пациентов с сепсисом и СШ были выявлены следующие значимые отличия по сравнению с пациентами без СШ: генотип G/G по полиморфизму G-1082A гена ИЛ-10 встречался в 2 раза чаще (OR=0,347; 95% ДИ 0,129–0,935; $p=0,04$), а генотип A/A по полиморфизму A251T гена ИЛ-8 встречался в 2,9 раза реже (OR=4,074; 95% ДИ 1,23–13,489; $p=0,03$). Частота генотипа A/A по полиморфизму G+252A гена LTA в группе детей с сепсисом и СШ была в 1,5 раза выше по сравнению с группой без СШ, генотипа C/C по полиморфизму C-174G гена ИЛ-6 – в 1,7 раза, а генотипа G/G – в 1,5 раза, генотипа A/T по полиморфизму A251T гена ИЛ-8 – в 1,5 раза ($p > 0,05$).

Судя по полученным данным, следует полагать, что генетические факторы оказывают значительное влияние на предрасположенность к сепсису и его течение. Генетические вариации, в частности полиморфизмы генов цитокинов, могут существенно изменять ответ организма на инфекцию и сепсис. Дальнейшие исследования

в данном направлении должны быть сосредоточены на раскрытии сложной генетической природы сепсиса, что будет способствовать совершенствованию диагностики и тактики лечения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Osikov M., Telesheva L., Konashov A. et al. The role of genetic polymorphisms of hemostasis factors in the pathogenesis and prognosis of sepsis (review). 2024;2(136):230–246. (in Russ.) doi: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).230-246
2. Meneses do Rêgo A.C., Araújo-Filho I. Association of Cytokine Gene Polymorphisms with Inflammatory Responses and Sepsis Outcomes in Surgical and Trauma Patients. *Arch Surg Clin*.
3. Liang J., Su Y., Wang N. et al. A meta-analysis of the association between inflammatory cytokine polymorphism and neonatal sepsis. *PLoS One*. 2024;19(6):e0301859. doi: 10.1371/journal.pone.0301859
4. Gupta D.L., Sinha T., Bhoi S. et al. Cytokine Gene Polymorphism and Sepsis. *Infectious Process and Sepsis*. IntechOpen: London, UK, 2020. doi: 10.5772/intechopen.90572
5. Lu H., Wen D., Wang X. et al. Host genetic variants in sepsis risk: a field synopsis and meta-analysis. *Crit Care*. 2019;23:26. doi: 10.1186/s13054-019-2313-0
6. Fatani S.H., Alkhatib K.H., Badr H., AlRefaei A.A. Association of TNF- α -308 (G > A) (rs1800629) Gene Polymorphism with Adverse Outcomes of Sepsis in Critically Ill Patients. *DNA Cell Biol*. 2020;39(9):1723–1729. doi: 10.1089/dna.2020.5468
7. Hugo Montes A., Valle-Garay E., Martin G. et al. The TNF- α (-238 G/A) polymorphism could protect against development of severe sepsis. *Innate Immun*. 2021;27(5):409–420. doi: 10.1177/17534259211036186
8. Feng B., Mao Z.R., Pang K. et al. Association of tumor necrosis factor α -308G/A and interleukin-6 -174G/C gene polymorphism with pneumonia-induced sepsis. *J Crit Care*. 2015;30(5):920–3. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.04.123
9. Georgescu A.M., Banescu C., Azamfirei R. et al. Evaluation of TNF- α genetic polymorphisms as predictors for sepsis susceptibility and progression. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):221. doi: 10.1186/s12879-020-4910-6
10. Gao Jw, Zhang Aq, Pan W. 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):e0118843. doi: 10.1371/journal.pone.0118843
11. Chen Y., Hu Y., Song Z. The association between interleukin-6 gene -174G/C single nucleotide polymorphism and sepsis: an updated meta-analysis with trial sequential analysis. *BMC Medical Genetics*. 2019;20(1):35. doi: 10.1186/s12881-019-0766-2
12. Baghel K., Srivastava R.N., Chandra A. et al. TNF- α , IL-6, and IL-8 cytokines and their association with TNF- α -308 G/A polymorphism and postoperative sepsis. *J Gastrointestinal Surg*. 2014;18(8):1486–94. doi: 10.1007/s11605-014-2574-5
13. Fu P., Xie S., Zhang X. Investigation of the IL-1 β +3954 C>T polymorphism and the risk of sepsis: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(31):e21022. doi: 10.1097/MD.00000000000021022
14. Fu P., Xie S., Zhang X. IL-8 gene locus is associated with risk, severity, and 28-day mortality of sepsis in a Chinese population. *Clin Exp Med*. 2019;19(4):571–576. doi: 10.1007/s10238-019-00584-5
15. Zhao S., Gong J., Yin S., Li X., Zhao S., Mou T., Luo S. The association between interleukin-8 gene-251 A/T polymorphism and sepsis: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(15):e25483. doi: 10.1097/MD.00000000000025483
16. Georgescu A.M., Grigorescu B.L., Chirțes I.R. et al. The Relevance of Coding Gene Polymorphisms of Cytokines and Cellular Receptors in Sepsis. *J Crit Care Med (Targu Mures)*. 2017;3(1):5–11. doi: 10.1515/jccm-2017-0001
17. Zhu L., Li X., Miao C. Lack of association between TLR4 Asp299Gly and Thr399Ile polymorphisms and sepsis susceptibility: a meta-analysis. *Gene*. 2012;501:213–8.
18. Wang H., Wei Y., Zeng Y., et al. The association of polymorphisms of TLR4 and CD14 genes with susceptibility to sepsis in a Chinese population. *BMC Med Genet*. 2014;15:123.
19. Mansur A., von Gruben L., Popov A.F., et al. The regulatory toll-like receptor 4 genetic polymorphism rs11536889 is associated with renal, coagulation and hepatic organ failure in sepsis patients. *J Transl Med*. 2014;12:177.
20. Gao J.W., Zhang A.Q., Wang X., et al. Association between the TLR2 Arg753Gln polymorphism and the risk of sepsis: a meta-analysis. *Crit Care*. 2015;19:416.
21. Kovzel V., Davydova L., Lapina T. et al. Genetic, Metabolic, and Proteomic Polymorphisms and Clinical Phenotypes of Sepsis. *General Reanimatology*. 2024;20(6):36–54. Available at: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-6-2470> (in Russian)
22. Vincent J.L. Individual gene expression and personalized medicine in sepsis. *Lancet Respir Med*. 2016;4(4):242–243. doi: 10.1016/S2213-2600(16)00068-0
23. Davenport E.E., Burnham K.L., Radhakrishnan J., et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(17):328. doi: 10.21037/atm.2016.08.63
24. Giamarellos-Bourboulis E.J., Opal S.M. The role of genetics and antibodies in sepsis. *Ann Transl Med*. 2016;4(17):328. doi: 10.21037/atm.2016.08.63