

Прогностическое значение генетического полиморфизма промоторной области AQP5 при сепсисе с различными очагами

В. М. Писарев¹, А. Г. Чумаченко¹, И. Н. Тюрин², Р. А. Черпаков², Е. В. Елицина¹,
Е. К. Григорьев¹, И. А. Александров³, А. В. Тутельян^{3,4}

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, ФНКЦ РР,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, 2, д. 5, стр. 2

² Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения г. Москвы,
Россия, 127083, Москва, ул. Касаткина, д. 7

³ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева Минздрава России,
Россия, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

⁴ Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора,
Россия, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

Prognostic Value of a Genetic Polymorphism in Promotor Region of AQP5 in Sepsis Depends on the Source of Infection

Vladimir M. Pisarev¹, Anastasiya G. Chumachenko¹, Igor N. Turin², Rostislav A. Cherpakov²,
Elizaveta V. Elisina¹, Evgeny K. Grigoriev¹, Ivan A. Aleksandrov³, Aleksey V. Tutelyan^{3,4}

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

² City Clinical Hospital № 40,
7 Kasatkina Str, 127083 Moscow, Russia

³ D. Rogachev Federal Scientific Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia,
1 Samora Mashela Str., 117997 Moscow, Russia

⁴ Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор,
3а Novogireyevskaya Str., 111123 Moscow, Russia

Для цитирования: В.М. Писарев, А.Г. Чумаченко, И.Н. Тюрин, Р.А. Черпаков, Е.В. Елицина, Е.К. Григорьев, И.А. Александров, А.В. Тутельян. Прогностическое значение генетического полиморфизма промоторной области AQP5 при сепсисе с различными очагами. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (3): 16–33. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-16-33 [На русск. и англ.]

For citation: Vladimir M. Pisarev, Anastasiya G. Chumachenko, Igor N. Turin, Rostislav A. Cherpakov, E.V. Elisina, Evgeny K. Grigoriev, Ivan. A. Aleksandrov, Aleksey V. Tutelyan. Prognostic Value of a Genetic Polymorphism in Promotor Region of AQP5 in Sepsis Depends on the Source of Infection. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2020; 16 (3): 16–33. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-16-33 [In Russ. and Engl.]

Резюме

Акваторины — мембранные белки, играющие роль в транспорте молекул воды через клеточную мембрану и участвующие в формировании и разрешении отеков, миграции клеток, воспалительных реакциях. Имеются единичные исследования, свидетельствующие о связи генетического полиморфизма аквапорина 5 (rs3759129 AQP5) с течением сепсиса. Вместе с тем, очевидная гетерогенность пациентов по очагам инфекции может затруднить поиск наиболее выраженной ассоциации генотипов AQP5 с течением инфекционных осложнений критических состояний и дальнейшую разработку rs3759129 AQP5 как потенциально сильного маркера исхода сепсиса.

Цель исследования: выяснить связь аллельных вариантов сайта однонуклеотидного полиморфизма гена AQP5 (1364A/C, rs3759129) с исходами сепсиса (СЕПСИС-3, 2016) в зависимости от вероятного первичного очага инфекции.

Материалы и методы. С помощью тетрапраймерной полимеразной цепной реакции с последующей электрофоретической визуализацией продуктов проведено аллель-специфическое генотипирование ДНК, выделенной из образцов крови 339 пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии двух лечебных учреждений.

Результаты. Выявлена тенденция к преимущественному выживанию пациентов с сепсисом с генотипами AQP5 «С+» (АС и СС) вне зависимости от источника инфекции ($p > 0,050$). Однако только в группе пациентов с генотипами AQP5 АС или СС и абдоминальным сепсисом (Sepsis-3, 2016) было вы-

Адрес для корреспонденции:

Владимир Митрофанович Писарев
E-mail: vpisarev@gmail.com

Correspondence to:

Vladimir M. Pisarev
E-mail: vpisarev@gmail.com

явлено значительное увеличение 30-дневной выживаемости по сравнению с гомозиготными пациентами генотипа *AQP5* AA ($p=0,002$).

Заключение. Информативная ценность выявления генотипов CC или AC *AQP5* для прогноза 30-дневной выживаемости по сравнению с гомозиготными пациентами с генотипом AA может быть выше у пациентов с абдоминальным сепсисом.

Ключевые слова: полиморфизм генов; *AQP5*; rs3759129; сепсис; абдоминальный сепсис; критические состояния

Summary

Aquaporins represent proteins contributed to water transport through cell membrane. They are involved in formation and resolution of edema, cell migration and inflammatory reaction. There are only few studies linking the genetic polymorphism of aquaporin 5 (rs3759129 *AQP5*) and sepsis. At the same time, the apparent heterogeneity of patients along the foci of infection may limit finding the most significant association of *AQP5* genotypes with the course of infectious complications of critical conditions and restrict further development of rs3759129 *AQP5* as a potentially strong marker of sepsis outcome.

The purpose of the study was to determine whether the preferential localization of the infection affects the prognostic value of the genetic marker *AQP5* (1364A/C, rs3759129) in outcome prediction in sepsis (SEPSIS-3, 2016) patients.

Materials and methods. Study groups ($n=339$) included ICU patients with abdominal sepsis (AS, including pancreatitis, peritonitis, cholecystitis, appendicitis; $n=94$) sepsis patients with other sources of infections ($n=65$) and ICU patients without sepsis ($n=180$). *AQP5* polymorphism was studied by analyzing PCR products in a 2% agarose gel using a *AQP5* 1364A/C specific tetra primer set.

Result. Distribution of alleles (A and C) and genotypes (AA, AC and CC) *AQP5* 1364A/C in patients with sepsis or sepsis subgroups (sepsis with no septic shock and sepsis shock patients) versus control group (healthy volunteers) did not differ. Although there was a trend to preferential survival of sepsis patients with genotype C *AQP5* despite the source of infection, only patients with *AQP5* CC or AC genotype and abdominal sepsis (Sepsis-3), or a subgroup of the same *AQP5* genotype experiencing septic shock, demonstrated increased 30-day survival versus AA homozygotic patients ($P=0.002$).

Conclusion. The informative value of detecting the *AQP5* CC or AC genotype for prognosis of 30-day survival versus AA homozygotic patients is most significant only in abdominal sepsis patients.

Keywords: SNP; genetic polymorphism; *AQP5*; aquaporins; sepsis; critical illness

DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-16-33

Введение

Сепсис является распространенным критическим состоянием, вносящим наиболее значительный вклад в летальность в отделениях интенсивной терапии в любой стране мира [1–3]. Развитие сепсиса сопровождается каскадом изменений в системах воспаления, коагуляции и фибринолиза, развивающихся с последующими нарушениями микроциркуляции и тканевой оксигенации, развитием митохондриальной дисфункции и метаболических расстройств [4, 5]. Существенная роль в регуляции воспаления, включая развитие отека и накопление клеток в очагах воспаления, принадлежит белкам клеточной мембраны — аквапоринам (AQP), регулирующим трансмембранный транспорт воды в тканях. В связи с ролью одного из аквапоринов — *AQP5* в развитии отеков и воспалительных реакций [6], а также миграции клеток иммунной системы [7], молекулы *AQP5* обладают потенциалом служить в качестве патогенетически значимых маркеров течения и исхода сепсиса [8].

Пациенты с сепсисом представляют собой достаточно гетерогенную группу, и индивиду-

Introduction

Sepsis is a common critical illness largely contributing to mortality in intensive care units worldwide [1–3]. Sepsis is accompanied by a series of changes in the inflammation, coagulation, and fibrinolysis systems with associated microcirculation and tissue oxygenation disorders, mitochondrial dysfunction, and metabolic disturbances [4, 5]. Cell membrane proteins, aquaporins (AQP), which regulate the transmembrane water transport in tissues, play key role in the control of inflammation. One of aquaporins, *AQP5*, is essential for the development of edema and inflammatory reactions [6] including migration of immune cells [7]. Therefore, *AQP5* molecules may serve as pathogenetically significant markers of the course and outcome of sepsis [8].

Patients with sepsis are a rather heterogeneous group, and personalized approaches using comprehensive high-tech treatment strategies of sepsis remain the challenges that has not yet been sufficiently addressed [9]. This heterogeneity of patients with sepsis may be caused by both variety of mechanisms leading to the same clinically abnormal condition in different patients, and genetic variability of key components of such mecha-

лизация подходов с использованием современных высокотехнологичных методов лечения сепсиса представляет одну из современных задач, реализуемых пока недостаточно [9]. Причины гетерогенности пациентов с сепсисом могут лежать как в разнообразии механизмов, приводящих к развитию сходного патологического состояния у разных пациентов, так и в области генетической вариабельности ключевых компонентов таких механизмов [10, 11]. Одним из наиболее распространенных методов изучения генетической вариабельности является исследование однонуклеотидного полиморфизма (SNP, single nucleotide polymorphisms), основанного на существовании в популяции аллельных вариантов одного и того же гена, отличающихся только по одному нуклеотиду в одном и том же участке хромосомы. Существуют лишь единичные работы, выявившие ассоциацию генетического полиморфизма *AQP5* с течением и исходами сепсиса [12, 13]. Так, Adamzik et al. показали, что пациенты генотипов AC и CC -1364 A/C *AQP5* сепсисом или острым респираторным дистресс-синдромом выживают чаще по сравнению с носителями альтернативного генотипа [13, 14]. Интересно, что сайт однонуклеотидной замены -1364 A/C (rs3759129) в промоторе гена аквапорина-5 (*AQP5*) определяет уровень экспрессии *AQP5*: в клетках пациентов генотипа *AQP5* AA экспрессия этого белка выше, чем в клетках носителей альтернативных генотипов [15]. При этом установили, что данные генетические варианты однонуклеотидной замены по-разному ассоциируются с контролем таких патогенетически значимых для развития сепсиса процессов, как активность ренин-ангиотензиновой системы и миграция клеток иммунной системы [7, 16]. Вместе с тем, экспериментальные данные на трансгенных по *AQP5* человека мышах показали неоднозначность связи генетически детерминированного уровня экспрессии *AQP5* и патогенетических механизмов, имеющих потенциальное отношение к развитию жизнеугрожающих инфекционных осложнений критических состояний при первичном источнике инфекции в легких [17]. В клинике значимость связи функционального полиморфизма в области промотора -1364 A/C *AQP5* (rs3759129) и первичного источника инфекции для прогноза сепсиса оставалась неисследованной.

Цель исследования — выявление связи генотипов однонуклеотидной замены -1364 A/C *AQP5* с исходами сепсиса в зависимости от первичного источника инфекции.

Материал и методы

Дизайн исследования. Проведено наблюдательное, многоцентровое, проспективное, выборочное,

исследования [10, 11]. One of the most common methods of studying genetic variability is the analysis of single nucleotide polymorphisms (SNP) based on the parallel existence of several allelic variants of the same gene differing only by one nucleotide in the population. There are only few publications revealing association of genetic polymorphism *AQP5* with the course and outcome of sepsis [12, 13]. For example, Adamzik et al. have shown that patients with genotypes AC and CC-1364 A/C *AQP5* and sepsis or acute respiratory distress syndrome survive more often than those with an alternative genotype [13, 14]. Notably, the site of single-nucleotide polymorphism of -1364 A/C (rs3759129) in the promoter of the aquaporin-5 gene (*AQP5*) determines the level of *AQP5* expression: in cells of *AQP5* AA genotype patients, the expression of this protein is higher than in cells of alternative genotypes carriers [15]. At the same time, these genetic variants of single-nucleotide polymorphism were found to be associated in different ways with the control of renin-angiotensin system activity and migration of immune system cells, both playing a key role in sepsis development [7, 16]. Meanwhile, experimental data on *AQP5* transgenic mice have shown inconsistent association between the genetically determined level of *AQP5* expression and pathogenetic mechanisms potentially relevant to the development of life-threatening infection complications in critically ill patients with primary source of infection in the lungs [17]. No studies have been performed so far to find out if the prognostic value of linking sepsis outcome and functional polymorphism in the promoter area -1364 A/C *AQP5* (rs3759129) depends on the primary source of infection in sepsis patients.

The aim of the study was to identify the relationship between the genotypes of single-nucleotide polymorphism of -1364 A/C *AQP5* and the outcome of sepsis depending on the primary source of infection.

Materials and Methods

The study design. It was an observational, multi-centre, prospective, selective, uncontrolled genetic study based on two clinical hospitals. The study included patients of ICU ($n=339$) in whom genetic single-nucleotide polymorphism -1364 A/C of the promoter region of the *AQP5* gene (rs3759129) was evaluated. Depending on the detection of sepsis signs (according to the consensus definition SEPSIS-3, 2016) and the primary source of infection, patients were divided into groups (group 1 and group 2, depending on the presence of sepsis) and subgroups (depending on the primary focus of infection as well as the duration of hospitalization). A group of apparently healthy volunteers ($n=100$) living in Moscow was used as a population control.

Eligibility criteria.

Inclusion criteria. Inclusion criteria for the first group ($n=180$) were:

неконтролируемое генетическое исследование на базе двух клинических больниц. В исследование вошли пациенты ОРИТ ($n=339$), у которых был определен генетический однонуклеотидный полиморфизм -1364 A/C промоторной зоны гена *AQP5* (rs3759129). В зависимости от выявления признаков сепсиса (согласно консенсусному определению СЕПСИС-3, 2016) и первичного источника инфекции, пациентов подразделяли на группы (группа 1 и группа 2, в зависимости от наличия сепсиса) и подгруппы (в зависимости от первичного очага инфекции, а также от длительности госпитализации). В качестве популяционного контроля использовали группу условно-здоровых доноров ($n=100$) московской популяции.

Критерии соответствия.

Критерии включения. Критерии включения в первую группу ($n=180$):

- возраст от 19 до 91 года,
- длительность нахождения в ОРИТ от 2 и более суток,
- принадлежность к европеоидной популяции (опрос, внешние признаки),
- отсутствие сепсиса по критериям СЕПСИС-3, 2016 [18] в течение всего срока госпитализации.

Критерии включения во вторую группу ($n=159$):

- возраст от 19 до 91 года,
- длительность нахождения в ОРИТ от 2 и более суток,
- принадлежность к европеоидной популяции (опрос, внешние признаки),
- развившийся в течение госпитализации сепсис (в соответствии с критериями СЕПСИС-3) [18].

Критерии исключения. Критериями исключения являлись:

- длительность госпитализации менее, чем двое суток,
- хроническая интоксикация препаратами опиоидного и опиатного рядов, психостимуляторами, седативно-снотворными веществами,
- имеющиеся данные о воздействии вредных факторов окружающей среды (бензол, ртуть и пр.),
- лекарственная иммуносупрессия (по анамнестическим данным, имеющейся медицинской документации),
- наличие в прошлом или выявленных при госпитализации инфекций, вызванных возбудителями СПИД, вирусных гепатитов, менингита, сифилиса.

Условия проведения исследования. В работе исследовали пациентов ОРИТ городской клинической больницы им. В. М. Буянова Департамента здравоохранения г. Москвы и Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии Министерства науки и высшего образования. Всем пациентам, поступившим в ОРИТ, оказывали медицинскую помощь в соответствии с принятыми протоколами лечения, рекомендованными Минздравом РФ. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) об этических принципах проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, декларированных на 64-ой Генеральной ассамблее ВМА, Форталеза, Бразилия, 2013 и решением Этического комитета ФНКЦ РР (протокол № В 2.2.18 от 20.12.2018 г)

- age between 19 and 91 years,
- duration of stay in ICU two and more days,
- Caucasian race (defined by survey and appearance),
- no sepsis according to SEPSIS-3, 2016 [18] during the whole period of hospitalization.

Inclusion criteria for the second group ($n=159$):

- age between 19 and 91 years,
- duration of stay in ICU two and more days,
- Caucasian race (defined by survey and appearance),
- sepsis developed during hospitalization (according to SEPSIS-3 criteria) [18].

Exclusion criteria. The exclusion criteria were:

- the duration of hospitalization less than two days,
- Chronic intoxication by opiate and opiate-like drugs, stimulants, sedatives,
- available data on the environmental hazards exposure (benzene, mercury, etc.),
- medical immune suppression (based on history data and available medical documentation),
- previous or present infectious conditions such as AIDS, viral hepatitis, meningitis, syphilis.

Terms and conditions of the study. The patients hospitalized in the ICU of City Clinical Hospital named after V. M. Buyanov of the Moscow Department of Healthcare and the Federal Research and Clinical Centre of Critical Care medicine and Rehabilitology of the Ministry of Science and Higher Education participated in the study. All patients admitted to ICU were treated according to the treatment protocols recommended by the Ministry of Health of the Russian Federation. The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association (WMA) on Ethical Principles for Research Involving Human Subjects proclaimed at the 64th General Assembly of the WMA, Fortaleza, Brazil, 2013, and the decision of the Ethics Committee of the Federal Research and Clinical Centre of Critical Care and Rehabilitology (Protocol No. В 2.2.18 of 20.12.2018).

Duration of study. The study was conducted in 2018–2019. The average duration of hospital stay of patients was 15 days \pm 15.2.

Description of medical intervention. Venous blood was taken for molecular test in 5 ml EDTA tubes (Vacuette, Austria).

The main outcome of the study. The main outcome of the study was the 30-day survival rate of patients. The contribution of single-nucleotide polymorphism *AQP5* rs3759129 to 30-day survival rate of ICU patients was assessed.

Analysis in subgroups. Patients with sepsis were divided into two subgroups depending on the suspected primary focus of sepsis (in the abdominal cavity, abdominal sepsis, or non-abdominal sepsis). Furthermore, a subgroup of patients with abdominal sepsis was divided into second order subgroups depending on the length of hospitalization: 1) 2–10 days, and 2) 11 days or more.

Outcome registration. A group of ICU patients was studied (aged 19 to 91 years, mean age — 59.8 \pm 16.4 years). Sepsis and septic shock in patients were diagnosed according to the international consensus panel guidelines SEPSIS-3 (2016). DNA for genotyping was extracted from whole blood using Diatom DNA Prep 200 kits, according to the enclosed instructions (Isogen Lab,

Продолжительность исследования. Исследование проводилось в 2018–2019 году. Средняя длительность пребывания пациентов в стационаре составила 15 суток±15,2.

Описание медицинского вмешательства. Забор венозной крови для молекулярно-биологического исследования осуществляли в пробирки объемом 5 мл с ЭДТА производства компании Vacuette (Австрия). В ряде случаев для генотипирования использовали остатки крови, забранные в пробирки с ЭДТА, предназначенные для проведения медицинских анализов по медицинским показаниям.

Основной исход исследования. Основным исходом исследования являлась 30-дневная выживаемость пациентов. В работе оценивали вклад однонуклеотидного полиморфизма *AQP5* rs3759129 в 30-дневную выживаемость пациентов ОРИТ.

Анализ в подгруппах. Пациенты с сепсисом были разделены на две подгруппы в зависимости от предполагаемого первичного очага сепсиса (в абдоминальной полости — абдоминальный сепсис, или очаг инфекции иной локализации — неабдоминальный сепсис). Далее, подгруппу пациентов с абдоминальным сепсисом дополнительно разделяли на подгруппы второго порядка в зависимости от продолжительности вторичной госпитализации: 1) 2–10 дней, и 2) 11 дней и более.

Методы регистрации исходов. Исследовали группу пациентов ОРИТ (в возрасте от 19 до 91 года, средний возраст — 59,8±16,4 года). Сепсис и септический шок у пациентов определяли в соответствии с рекомендациями международной консенсусной панели исследователей SEPSIS-3 (2016). ДНК для генотипирования выделяли из цельной крови с помощью наборов Diatom DNA Prep 200, согласно прилагаемой инструкции (ООО «Лаборатория Изоген», Россия). С помощью публично доступных данных сайта NCBI [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP] были проанализированы последовательности нуклеотидов в составе гена *AQP5* человека и синтезированы праймеры для генотипирования аллельных вариантов А и С промоторной области гена *AQP5* rs3759129:

1. Прямой внешний (F₁) —
5'-CTCCAGCCTCGTTCTCCACATG — 3',
2. Обратный внешний (R₁) —
5'-CTTGATCTCTCCCTCGA — 3',
3. Прямой внутренний (F₂) —
5'-GACAGAGAGACTAAGACAGCAAC -3',
4. Обратный внутренний (R₂) —
5'-CTGTTTTCCTCCTGCCTT 3'.

Генотипирование ДНК проводили с помощью тетрапраймерной полимеразной цепной реакции (ПЦР) [19]. Принцип метода следующий: с помощью двух пар праймеров в одной пробирке одновременно амплифицируют фрагменты ДНК, соответствующие обоим аллелям — мутантному и нормальному. Аллель-специфические ампликоны имеют разные длины и определяются с помощью гель-электрофореза. Аллель-специфическую ПЦР проводили в программируемом термостате GenAmp 9700 (Applied Biosystems, США). Использовали следующий режим постановки ПЦР: T₁ -95°C, 30 сек, T₂ — 61,9°C, 30 сек (32 цикла) T₃ - 72°C с последующей пролонгацией при 72°C в течении 7 минут. Продукты амплификации разделяли с помощью электрофореза

(Russia). Using publicly available data from the NCBI website [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP], sequences of nucleotides in the human *AQP5* gene were analyzed and primers were synthesized for genotyping the allele variants A and C of the promoter region of the *AQP5* gene rs3759129:

1. Forward external (F1) —
5'-CTCCAGCCTCGTTCTCCACATG — 3',
2. Reverse external (R1) —
5'-CTTGATCTCTCCCTCGA — 3',
3. Forward internal (F2) —
5'-GACAGAGAGACTAAGCAAC -3',
4. Reverse internal (R2) —
5'-CTGTTTTCCTCCTGCCTT 3'.

DNA genotyping was performed using tetra-primer polymerase chain reaction (PCR) [19]. The principle of the method is as follows: using two pairs of primers in one tube, DNA fragments corresponding to both mutant and normal alleles are amplified simultaneously. The allele-specific amplicons have different lengths and are detected with gel electrophoresis. Allele-specific PCR was performed in a GenAmp 9700 programmable thermostat (Applied Biosystems, USA). The following PCR modes were used: T₁ — 95°C, 30 sec, T₂ — 61,9°C, 30 sec (32 cycles), T₃ — 72°C with subsequent prolongation at 72°C for 7 minutes. Amplification products were separated by electrophoresis in gel with 2% agarose followed by visualization of results in the passing UV light (fig. 1).

The correlation of survival rates in patients from different groups and subgroups with various variants of genetic polymorphism *AQP5* -1364 A/C was identified by analysis and statistical calculations.

Statistical analysis methods. The testing of allele frequencies distribution for compatibility with the Hardy-Weinberg equilibrium was done using the χ^2 test. The study compared *AQP5* AA homozygotes frequencies with other genotypes in the patient groups. Correlation of genotypes and diseases was characterized by odds ratio (OR) and 95 percent confidence intervals. Statistical processing was performed using GraphPad InStat (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA). The distribution of values in the samples was estimated using the Kolmogorov-Smirnov criterion. In subsequent calculations for binary parameters, the exact Fisher method was used. For quantitative parameters with normal distribution, the Student t criterion was used and the mean and the error of the mean were calculated. Differences between groups with $P<0.05$ were considered significant.

Results and Discussion

The clinical characteristics of the groups are presented in tables 1 and 2. The groups ($n=339$) included ICU patients without sepsis ($n=180$), with abdominal sepsis (pancreatitis, peritonitis, cholecystitis, and appendicitis; $n=94$, table 1), and patients with sepsis with other sources of infection ($n=65$, table 2). Apparently healthy volunteers served as a control group ($n=100$).

The distribution of genotypes among all ICU patients is shown in fig. 2. As seen from the figure, the frequencies of genotypes were: AA — 74%, AC — 24%, CC — 2% ($n=339$, $P=0.532$), which was compatible with Hardy-Weinberg equilibrium. The

в геле с 2% агарозы с последующей визуализацией результатов в проходящем УФ-свете (рис. 1).

Связь выживаемости пациентов разных групп и подгрупп с тем или иным вариантом генетического полиморфизма *AQP5*-1364 A/C устанавливали путем анализа и статистических расчетов.

Статистический анализ. Методы статистического анализа данных: Распределение частот аллелей на соответствие закону Харди-Вайнберга проверяли с помощью теста χ^2 . В исследовании сравнивали частоты гомозигот *AQP5* AA с остальными генотипами в группах больных. Степень ассоциации генотипов и заболеваний характеризовали с помощью показателя отношения шансов (odds ratio, OR) и 95- процентные доверительные интервалы. Статистическую обработку осуществляли при помощи программы GraphPad InStat (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA). Характер распределения величин в выборках определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. В последующих расчетах для бинарных показателей применяли точный метод Фишера (ТМФ). Для количественных показателей в случаях с нормальным распределением величин использовали критерий *t* Стьюдента, рассчитывая среднее значение (*M*) и стандартное отклонение (σ). Достоверными считали различия между группами при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика групп представлена в табл. 1 и 2. Группы ($n=339$) включали пациентов ОРИТ без сепсиса ($n=180$), с абдоминальным сепсисом (панкреатит, перитонит, холецистит, аппендицит; $n=94$, табл. 1) и пациентов с сепсисом, но с другими источниками инфекций ($n=65$, табл. 2). В качестве контрольной группы использовали условно-здоровых добровольцев ($n=100$).

Распределение генотипов среди всех пациентов ОРИТ представлено на рис. 2. Как видно из рисунка, частоты генотипов составили: AA — 74%, AC — 24%, CC — 2% ($n=339$, $p=0,532$), что соответствовало закону Харди-Вайнберга. Распределения частот генотипов среди пациентов достоверно не отличались от таковых в контрольной группе условно-здоровых добровольцев (AA — 70%, AC — 26%, CC — 4%, $n=100$, $p=0,431$). Величина p указывает на соответствие закону Харди-Вайнберга.

Распределения частот генотипов в группе пациентов с сепсисом составили: AA — 73,7%, AC — 23,7%, CC — 2,6%, что также соответствовало закону Харди-Вайнберга ($p=0,657$, $n=159$) и достоверно не отличались от распределения среди здоровых доноров (рис. 2).

Среди пациентов без сепсиса из носителей генотипа *AQP5* AA выжили — 121, умерли — 13, среди носителей генотипов *AQP5* AC и CC — 42 и 4, соответственно ($n=180$, $p=0,9113$, Хи-квадрат, рис. 3, а). Таким образом, показатели летальности в группе пациентов различных

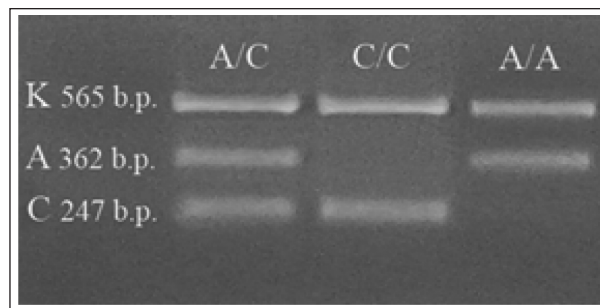


Рис. 1. Электрофореграмма продуктов амплификации *AQP5* rs3759129.

Fig. 1. *AQP5* rs3759129 amplification product electrophoregram.

Note. K — amplification control, 565 np; A — allele A, 362 np; C — allele C, 247 np.

Примечание. К — контроль амплификации, 565 п.н.; А — аллель А, 362 п.н.; С — аллель С, 247 п.н.

Таблица 1. Характеристика нозологической структуры группы пациентов с абдоминальным сепсисом, $n=94$ ($M \pm \sigma$).

Table 1. Parameters of group of patients with abdominal sepsis, $n=94$ ($M \pm \sigma$).

Parameters	Value
Age, years	58.6±14.8
Sex	
Male, <i>n</i>	52
Female, <i>n</i>	42
APACHE II on admission, score	14.8±5.9
SOFA on admission, score	3.6±2.3
Hospital stay, day	16.4±17.3
Lung ventilation duration, day	7.3±12.4
ICU stay, day	8.7±7.8
Pancreatic necrosis, pancreatitis, <i>n</i>	12
Peritonitis, <i>n</i>	22
Cholecystitis, cholangitis, biliary tract stones, <i>n</i>	11
Neoplastic diseases*, <i>n</i>	4
Appendicitis, <i>n</i>	24
Pyelonephritis, <i>n</i>	3
Mesenteric thrombosis, <i>n</i>	6
Other**, <i>n</i>	12

Note. * — sigmoid cancer, pancreatic cancer, gastric cancer, lung carcinoma with metastatic pleural effusion. ** — caecal perforation, sigmoid volvulus, renal cyst rupture, small bowel necrosis, spontaneous esophageal rupture, abdominal ischemic syndrome, colonic polyp, peptic ulcer disease.

Примечание. Для табл. 1, 2: Parameters — параметры; Value — значение; Age — возраст; Sex — пол; Male — мужчины; Female — женщины; on admission — при поступлении; Hospital stay — длительность пребывания в больнице; Lung ventilation duration — длительность ИВЛ; ICU stay — длительность пребывания в ОРИТ; pancreatic necrosis, pancreatitis — панкреонекроз, панкреатит; neoplastic diseases — онкологические заболевания; other — другое; Peritonitis — перитонит; cholecystitis, cholangitis, biliary tract stones — холецистит, холангит, холедохолитиаз; appendicitis — аппендицит; pyelonephritis — пиелонефрит; mesenteric thrombosis — мезентеральный тромбоз. * — рак сигмовидной кишки, поджелудочной железы, желудка, рак легкого с метастатическим плевритом. ** — перфорация купола слепой кишки, заворот сигмовидной кишки, разрыв кисты почки, некроз тонкой кишки, спонтанный разрыв пищевода, абдоминальный ишемический синдром, полип слепой кишки, язвенная болезнь.

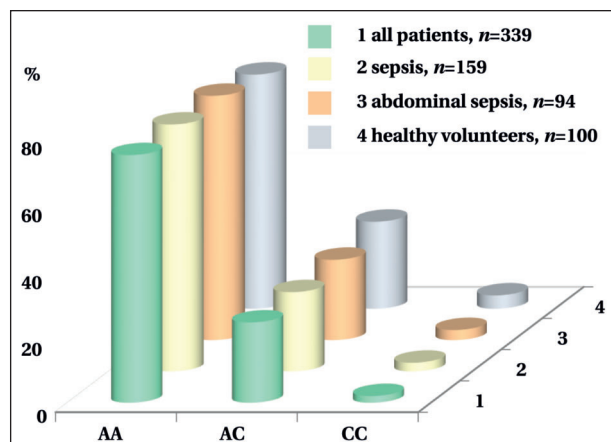


Рис. 2. Распределение всех пациентов ОРИТ (1), пациентов с сепсисом (2) и только с абдоминальным сепсисом (3) по частотам генотипов по сравнению с контрольной группой здоровых доноров (4).

Fig. 2. Distribution of all ICU patients (1), patients with sepsis (2) and patients with abdominal sepsis (3) by frequency of genotypes compared to the control group of healthy participants (4).

Примечание. All patients — все пациенты; sepsis — сепсис; abdominal sepsis — абдоминальный сепсис; healthy volunteers — условно-здоровые доноры.

генотипов *AQP5* без сепсиса практически одинаковы.

У 159 человек пациентов был диагностирован сепсис (СЕПСИС-3). Среди пациентов с сепсисом и генотипом *AQP5* AA выжили 53, умерли — 64, среди носителей альтернативных генотипов — 27 и 15, соответственно ($n=159$, $p=0,053$, $OR=2,174$, Хи-квадрат, рис. 3, *b*). Таким образом, выявлена тенденция лучшей выживаемости пациентов с сепсисом генотипов *AQP5* AC и CC по сравнению с септическими пациентами генотипа *AQP5* AA, однако различия между пациентами разных генотипов были всего лишь на уровне, близкой к маргинальной достоверности.

Таблица 2. Характеристика нозологической структуры группы пациентов с неабдоминальным сепсисом, $n=65$ ($\pm\sigma$).

Table 2. Parameters of group of patients with sepsis due to non-abdominal causes, $n=65$ ($M\pm\sigma$).

Parameters	Value
Age, years	62±18.3
Sex	
Male, n	35
Female, n	30
APACHE II on admission, score	14.6±5.4
SOFA on admission, score	3.6±2.1
Hospital stay, day	19.8±8.4
Lung ventilation duration, day	11.7±19.2
ICU stay, day	19.4±28.3
Pneumonia, n	18
Trauma, n	6
Stroke, n	11
Hypoxic brain injury, n	4
Neoplastic diseases*, n	7
Cardiovascular diseases, n	6
Non-viral hepatitis, n	5
Pancreatic necrosis, pancreatitis, n	4
Other**, n	4

Note. * — adrenal neoplasm, laryngeal neoplasm, glioblastoma, cervical cancer, lung carcinoma, craniopharyngioma. ** — gastritis, multiple sclerosis, peptic ulcer disease.

Примечание. * — новообразования надпочечников, гортани, глиобластома, рак шейки матки, рак легкого, крауниофарингиома. ** — гастрит, рассеянный склероз, язвенная болезнь. Pneumonia — пневмония; trauma — травма; stroke — инсульт; hypoxic brain injury — гипоксические повреждение головного мозга; cardiovascular diseases — сердечно-сосудистые заболевания; non-viral hepatitis — гепатит невирусной этиологии.

frequency distributions of genotypes among patients did not differ significantly from those in the control group of apparently healthy volunteers (AA — 70%, AC — 26%, CC — 4%, $n=100$, $P=0.431$). The p value indicates conformity with the Hardy-Weinberg equilibrium.

Genotype frequency distributions in the group of sepsis patients were: AA — 73.8%, AC — 23.7%, CC — 2.6%, which also was compatible with

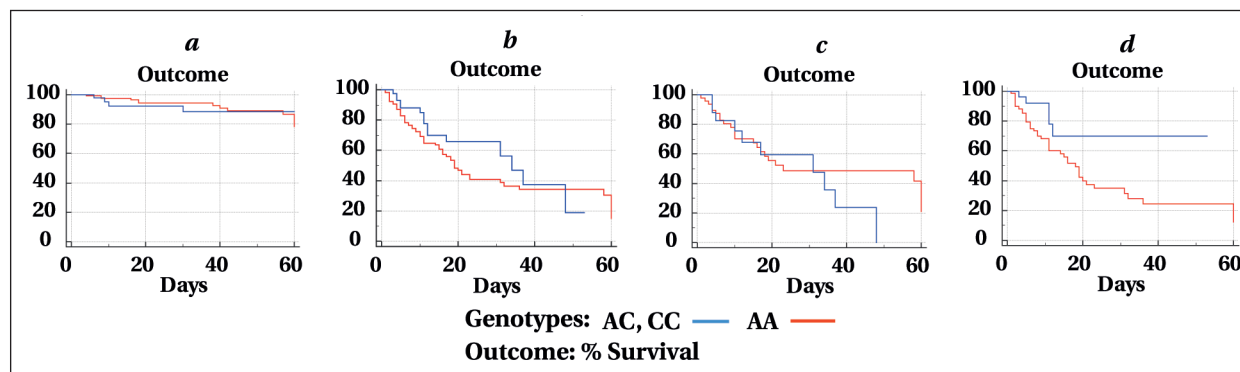


Рис. 3. Выживаемость пациентов ОРИТ с различными генотипами *AQP5* rs3759129.

Fig. 3. Survival rate of ICU patients with different genotypes of *AQP5* rs3759129.

Note. *a* — no sepsis, $n=180$, $P=0.9113$, χ^2 . *b* — sepsis, all, $n=159$, $P=0.053$, $OR=2.174$, χ^2 . *c* — non-abdominal sepsis, $n=65$, $P=0.583$, Fischer's method. *d* — abdominal sepsis, $n=94$, $P=0.002$, $OR=5.714$.

Примечание. *a* — нет сепсиса, $n=180$, $p=0,9113$, χ^2 . *b* — сепсис, все, $n=159$, $p=0,053$, $OR=2,174$, χ^2 . *c* — неабдоминальный сепсис, $n=65$, $p=0,583$, метод Фишера. *d* — абдоминальный сепсис, $n=94$, $p=0,002$, $OR=5.714$. Outcome — исход; Survival — выжившие; days — дни.

Все пациенты с сепсисом были разделены на две группы — пациенты с абдоминальным и неабдоминальным сепсисом. Из носителей генотипа *AQP5* AA с неабдоминальным сепсисом умерли 50%, среди носителей генотипов *AQP5* AC, CC — 41% ($n=65$, $p=0,583$, ТМФ, рис. 3, с). Таким образом, выживаемость при неабдоминальном сепсисе не зависит от однонуклеотидной замены *AQP5* rs3759129.

Среди пациентов с абдоминальным сепсисом различия в выживаемости пациентов различных генотипов оказались значимы. Так, среди пациентов мажорного генотипа *AQP5* AA выжили 29, умерли — 40, среди пациентов других (минорных) генотипов AC и CC — 20 и 5 пациентов, соответственно ($n=94$, $p=0,002$, OR=5,714, ТМФ, рис. 3, d). Таким образом, наличие аллеля С *AQP5* в значительной мере определяет благоприятный исход сепсиса только в случае источника инфекции в абдоминальной полости (абдоминальный сепсис). Следовательно, контролируемая или ассоциированная с аллелем С *AQP5* защита от летального исхода при абдоминальном сепсисе носит доминантный характер.

Далее, группу пациентов с абдоминальным сепсисом разделили на две примерно равные подгруппы: 1) пациенты с длительностью госпитализации 2–10 дней ($n=46$), и 2) пациенты с продолжительностью госпитализации 11 дней и более ($n=48$). В первой подгруппе различия в выживаемости между пациентами с генотипами *AQP5* AC, CC и пациентами генотипа *AQP5* AA оказались значимыми. Так, пациенты с минорной аллелью С выживали значительно чаще — в 83 %, по сравнению с пациентами с альтернативным генотипом AA, выживаемость которых составила 38% ($p=0,017$, ТМФ, $n=46$). 30-дневная выживаемость пациентов второй подгруппы — носителей минорной аллели С составила сходную с первой подгруппой величину — 79%. Однако, в отличие от первой подгруппы, по выживаемости пациенты с абдоминальным сепсисом — гомозиготные по мажорной аллели А и носители аллели С — значительно не отличались, сохраняя, впрочем, сходную тенденцию к различиям ($p=0,054$, ТМФ, $n=48$). Таким образом, протективный эффект аллели С *AQP5* наиболее выражено проявляется в группе пациентов с абдоминальным сепсисом достаточно рано — в первые 10 дней госпитализации.

Молекулярные механизмы снижения экспрессии *AQP5* у носителей минорного аллельного варианта С (rs3759129) неизвестны. Поскольку не исключено, что мутация А→С rs 3759129 в промоторной области гена *AQP5* могла произойти в сайте связывания какого-либо транскрипционного фактора, данный район

the Hardy–Weinberg equilibrium ($P=0.657$, $n=159$) and did not differ significantly from the distribution among healthy participants (fig. 2).

Among patients without sepsis who were *AQP5* AA genotype carriers 121 survived, 13 died, and among *AQP5* AC and CC genotypes carriers 42 and 4, respectively ($n=180$, $P=0.9113$, χ^2 , fig. 3, a). Thus, mortality in the group of patients with various *AQP5* genotypes without sepsis was almost identical.

Sepsis was diagnosed in 159 patients (SEPSIS-3). Among patients with sepsis and *AQP5* AA genotype 53 survived, 64 died, among carriers of alternative genotypes — 27 and 15, respectively ($n=159$, $P=0.053$, OR=2.174, χ^2 , fig. 3, b). Hence, the tendency of better survival in patients with *AQP5* AC and CC genotypes was found compared to septic patients of *AQP5* AA genotype, but the differences between patients of different genotypes were not significant.

All patients with sepsis were divided into two groups: those with abdominal and non-abdominal sepsis. Among carriers of *AQP5* AA genotype with non-abdominal sepsis 50% died, among carriers of *AQP5* AC, CC genotypes 41% died ($n=65$, $P=0.583$, Fischer's method, fig. 3, b). Thereby, survival rate in non-abdominal sepsis does not depend on single-nucleotide polymorphism of *AQP5* rs3759129.

Among patients with abdominal sepsis, differences in survival rates of patients with different genotypes were significant. In particular, 29 patients of the major genotype *AQP5* AA survived, 40 died, among other (minor) genotypes of AC and CC 20 survived and 5 patients died ($n=94$, $P=0.002$, OR=5.714, Fischer's method, fig. 3, d). So, the presence of allele C of *AQP5* largely determines the favorable outcome of sepsis only if the source of infection was localized in the abdominal cavity (abdominal sepsis). Therefore, controlled by or associated with allele C of *AQP5* protection against lethal outcomes in abdominal sepsis is dominant.

The group of patients with abdominal sepsis was further divided into two approximately equal subgroups: 1) patients with a duration of hospitalization of 2–10 days ($n=46$), and 2) patients with a duration of hospitalization of 11 days or more ($n=48$). In the first subgroup, differences in survival rates between patients with *AQP5* AC, CC genotypes and patients with *AQP5* AA genotype were significant. Thus, patients with minor allele C survived significantly more frequently, in 83%, compared with patients with alternative genotype AA, whose survival rate was 38% ($P=0.017$, Fischer's method, $n=46$). The 30-day survival rate of patients of the second subgroup carrying the minor allele C was similar to that of the first subgroup at 79%. However, in contrast to the first subgroup, the survival rate of patients with abdominal sepsis homozygous in major allele A and carriers of minor

был проанализирован *in silico* с помощью двух баз данных: JASPAR [20] (<http://jaspar.genereg.net/about/>) и SNP2TFBS [21] (<https://ccg.epfl.ch/snp2tfbs/snpviewer.php>). В анализе на основе базы данных JASPAR использовалась последовательность нуклеотидов вокруг SNP размером в 100 нуклеотидов. Было проанализировано 540 мотивов сайтов связывания различных факторов с порогом относительного счета 90%. В анализе на основе базы данных SNP2TFBS был задействован только SNP rs3759129. Обнаружили, что непосредственно сама замена не входит в состав сайта связывания какого-либо транскрипционного фактора. Ряд исследований, однако, указывает на то, что замены нуклеотидов в зонах, ближайших от сайта связывания, также может значительно изменять экспрессию регулируемого гена [22]. Поэтому интерес представляли и потенциальные сайты связывания вблизи сайта исследуемого полиморфизма. Согласно базе JASPAR, недалеко от точки расположения мутации — на протяжении 101 нуклеотида был обнаружен целый ряд потенциальных сайтов связывания транскрипционных факторов — преимущественно белков класса T-BOX. В табл. 3 представлены отобранные кандидатные сайты связывания транскрипционных факторов с относительным счетом около 1, имеющие наибольшую вероятность существования не только *in silico*, но и в реальности. К таковым, прежде всего, относятся сайты транскрипционных факторов EHF, TBX4, TBX1, TBX15 с относительным счетом 1, а также сайты с относительным счетом ниже 1 на величину, не превышающую 10%, расположены в пределах 50 нуклеотидов от мутации — MGA, TBX5, ETS1, SPI1, MEIS1, FLI1 (табл. 3).

Следует полагать, что последующие исследования того, какие транскрипционные факторы изменяют характер своего связывания с промоторной областью в зависимости от наличия цитозина или аденозина в близлежащем сайте полиморфизма -1364 A/C *AQP5*, помогут точнее установить механизм ассоциации генетических вариантов -1364 A/C *AQP5* с ранней смертностью пациентов с абдоминальным сепсисом.

Проведенное исследование позволило впервые установить, что комбинация генетического фактора — минорной аллели С однонуклеотидной замены в области сайта 1364 A/C гена *AQP5*, и фактора среды — наличие источника инфекции в брюшной полости — определяют лучшую выживаемость при сепсисе (рис. 3, *d*, $p=0,002$, OR=5,714).

Белок *AQP5* обеспечивает активный транспорт воды в клетки и из клеток иммунной системы и жизненно важных органов — головного мозга, почек, легких [6, 8, 23]. Счита-

Таблица 3. Наиболее значимые сайты связывания транскрипционных факторов в области генетического полиморфизма -1364 A/C *AQP5* (rs3759129).
Table 3. Most important sites of transcription factors binding in the genetic polymorphism region -1364 A/C *AQP5* (rs3759129).

Matrix ID	Gene	Relative count*	Nucleotide First	Nucleotide Last	Distance to SNP
MA0598.1	EHF	1.0000	55	62	+4
MA0806.1	TBX4	1.0000	80	87	+29
MA0805.1	TBX1	1.0000	80	87	+29
MA0803.1	TBX15	1.0000	80	87	+29
MA0801.1	MGA	0.9999	80	87	+29
MA0807.1	TBX5	0.9999	80	87	+29
MA0098.1	ETS1	0.9924	56	61	+5
MA0098.1	ETS1	0.9924	60	65	+9
MA0080.1	SPI1	0.9778	56	61	+5
MA0098.1	ETS1	0.9737	4	9	-42
MA0498.2	MEIS1	0.9320	41	47	-4
MA0475.1	FLI1	0.9195	54	64	+3

Note. * — The numerical expression of the compliance of the studied sequence to the binding site motive.

Примечание. * — Цифровое выражение соответствия изучаемой последовательности мотиву сайта связывания. Matrix ID — номер матрикса; gene — ген; relative count — относительный счет; first/last nucleotide — первый/последний нуклеотид; distance to SNP — расстояние до SNP.

allele C did not differ significantly, although maintaining a similar trend for differences ($P=0.054$, Fischer's method, $n=48$). Thus, the strong protective effect of *AQP5* allele C is revealed in the group of patients with abdominal sepsis quite early, in the first 10 days of hospitalization.

Molecular mechanisms of reduced *AQP5* expression in carriers of minor allele C (rs3759129) are unknown. Since the A→C rs 3759129 mutation in the promoter region of the *AQP5* gene could have occurred in the binding site of a transcription factor, this region was analyzed *in silico* using two databases, JASPAR [20] (<http://jaspar.genereg.net/about/>) and SNP2TFBS [21] (<https://ccg.epfl.ch/snp2tfbs/snpviewer.php>). The analysis based on the JASPAR database used a sequence of nucleotides with a size of 100 nucleotides around SNP. We analyzed 540 motives for binding sites of various factors with the 90% relative score threshold. Only SNP rs3759129 was used in the analysis based on the SNP2TFBS database. The polymorphism itself was found not to be part of a binding site of any transcription factor. Several studies, however, had demonstrated that the nucleotide polymorphism in areas nearest to the binding site could also significantly change the expression of the regulated gene [22]. Therefore, potential binding sites near the site of the polymorphism under study were of interest as well. According to the JASPAR database, a number of potential binding sites of transcription factors, mainly T-BOX class proteins, were discovered in the vicinity of the mutation site, 101 nucleotides long. table 3 presents selected candidate transcription factor binding sites with a relative score of about 1, which are the most likely to exist not only *in silico*, but also in reality. These are primarily transcrip-

ется, что именно этот механизм обуславливает вовлечение AQP5 в контроль пролиферации клеток, воспалительные реакции, образование и рассасывание отеков, миграцию иммунокомпетентных клеток в организме [11, 24, 25]. Показано, что замена аденина на цитозин в положении -1364 AQP5 ассоциирована со снижением экспрессии гена AQP5 в клетках иммунной системы при сепсисе и уменьшением миграционного потенциала нейтрофилов [15]. Предполагается, что именно сниженная экспрессия AQP5 и последующее снижение миграции нейтрофилов лежит в основе ассоциации полиморфных вариантов AQP5 -1364 A/C и выживаемости при сепсисе. Действительно, активированные нейтрофилы, обладая повышенной способностью к адгезии к стенке сосудов, выделяют большое количество протеаз и активных форм кислорода, которые не только убивают бактерии, но и повреждают эндотелий [8, 26, 27]. Последнее приводит к нарушению перфузии тканей и органов кислородом с последующим развитием окислительного стресса в клетках и развитием органной недостаточности [28]. Поэтому при инфекции именно более активная миграция избыточного количества нейтрофилов в ткани у пациентов, гомозиготных по аллелю AA AQP5 -1364 A/C, предположительно приводила к нарастанию полиорганной недостаточности, и как следствие — к неблагоприятному исходу [7]. Однако, существуют другая трактовка и другая группа данных, которая не позволяет однозначно объяснить связь сниженной экспрессии AQP5, наличия минорного аллеля С AQP5 -1364 A/C и исход сепсиса. Так, уменьшение миграции нейтрофилов в инфицированные ткани при наличии минорного аллеля С AQP5 -1364 A/C может, наоборот, увеличить вероятность неблагоприятного исхода сепсиса вследствие неполного уничтожения бактерий. Более того, Zhang et al [17] обнаружили, что делеция AQP5 приводит к значительному снижению выработки муцина в легких. Отсутствие гена AQP5 приводило к снижению секреции слизи и жидкости из эпителия дыхательных путей, что может ухудшать антибактериальную защиту. Авторы показали, что делеция AQP5 приводила к значительному уменьшению активации сигнальных путей p38-МАРК/NF-κB до и после заражения *Pseudomonas aeruginosa*, что свидетельствует о том, что экспрессия AQP5 необходима для осуществления защитных эффектов системы врожденного иммунитета в дыхательных путях [17]. Поскольку AQP5 экспрессируется в альвеолярных клетках типа I и эпителиальных клетках дыхательных путей, а повреждение эпителия легких при воспалительных заболеваниях легких приводит к снижению его экс-

pression factor sites EHF, TBX4, TBX1, TBX15 with a relative score of 1, and sites with a relative score below 1 by 10% and less are located within 50 nucleotides from the mutation — MGA, TBX5, ETS1, SPI1, MEIS1, FLI1 (table 3).

Further studies, which transcription factors may change the nature of their binding to the promoter area depending on the presence of cytosine or adenosine in a nearby polymorphism site -1364 A/C AQP5, should be warranted to determine more accurately the mechanism of association of genetic variants -1364 A/C AQP5 with early mortality in patients with abdominal sepsis.

For the first time, the study argues that the combination of a genetic factor, minor allele C of a single-nucleotide polymorphism within the -1364 A/C site of the AQP5 gene, and an environment factor, a source of infection in the abdominal cavity, determine the best survival rate in sepsis (fig. 3, *d*, $P=0.002$, OR=5.714).

The AQP5 protein provides active inward and outward water transport in cells of immune system and vital organs such as brain, kidneys, lungs [6, 8, 23]. This mechanism is believed to involve AQP5 in control of cell proliferation, inflammatory reactions, formation and resolution of edema, migration of immunocompetent cells in the body [11, 24, 25]. The replacement of adenine by cytosine in -1364 AQP5 position was shown to be associated with reduced expression of AQP5 gene in immune cells during sepsis and decreased migration potential of neutrophils [15]. The reduced expression of AQP5 and subsequent decrease in neutrophil migration are supposed to be the basis for the association of polymorphic variants of AQP5 -1364 A/C and survival rate in sepsis. Indeed, activated neutrophils, possessing an increased ability to adhere to the vascular wall, produce a large number of proteases and active oxygen forms, which not only kill bacteria, but also damage endothelium [8, 26, 27]. The latter leads to impaired oxygen perfusion of tissues and organs followed by oxidative stress in cells and organ failure [28]. Therefore, in case of infection, the presumably more active migration of excess neutrophils into tissues of homozygous patients with AA AQP5 -1364 A/C genotype led to progressive multi-organ dysfunction and adverse outcome [7]. However, there are different interpretation and another data group which does not allow clear explanation of the relationship between reduced AQP5 expression, minor allele C of AQP5 -1364 A/C and the outcome of sepsis. Thus, reduced neutrophil migration to infected tissues in the presence of the minor allele C of AQP5 -1364 A/C may, on the contrary, increase the probability of an adverse sepsis outcome due to incomplete elimination of bacteria. Moreover, Zhang et al [17] found that AQP5 deletion leads to a significant reduction in the mucin production in the lungs. The absence of the AQP5 gene resulted in reduced mucus and fluid secretion by the respiratory epithe-

прессии [17], следует ожидать, скорее, худшего прогноза сепсиса у пациентов-носителей аллеля *C AQP5* -1364 A/C за счет потенциала развития легочных поражений. В нашем исследовании пациенты с наличием патологического процесса в легких составляли значительную часть группы пациентов с неабдоминальным сепсисом, однако связи между генотипом *AQP5* -1364 A/C (rs3759129) и исходом сепсиса в этой группе пациентов обнаружено не было (рис. 3, с). В недавней работе Rahmel et al. было продемонстрировано значимое преобладание поражения почек у пациентов с легочной патологией генотипа *AQP5* AA rs3759129 [29]. Однако, это не приводило к значимым различиям по уровню летальности в группах пациентов генотипа *AQP5* AA против *AQP5* AC+CC (rs3759129) [29]. Поэтому установление возможных причин связи летального исхода сепсиса с определенным генотипом *AQP5* rs3759129 и источником инфекции в брюшной полости представляет особый интерес.

Известно, что анатомический источник инфекции является существенным для прогноза исхода [30]. Именно пациенты с абдоминальным сепсисом (развивающимся как осложнение после лапаротомии, при перитоните, колите, ишемии кишечника, перфорации кишечника, наличии перитонеального катетера) характеризуются наихудшим прогнозом [31–33] — летальность может достигать 80% [34]. Развитие пост-хирургической абдоминальной инфекции чаще приводит к распространению инфекционного процесса (диссеминированная инфекция), вовлечению в воспаление других органов [35, 36], присоединению вторичных инфекций, еще больше ухудшающих прогноз [37, 38]. Очевидно, что процессы, которые будут способствовать развитию инфекции при источнике в брюшной полости, анатомически более приспособленном к ее распространению в организме, могут явиться факторами, способными существенно повлиять на исход.

Представляется, что к таким модулирующим факторам следует отнести уровень иммуносупрессии. Развитие супрессии иммунных реакций еще более ухудшает прогноз при сепсисе вследствие накопления нарушающих эндотелиальные клетки сосудов бактериальных токсинов (липополисахарид и др.), увеличения вероятности прогрессирования имеющейся инфекции и присоединения новых бактериальных инфекций, нередко — антибиотикорезистентных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, с высокой вероятностью неблагоприятного исхода [39, 40]. В последнее время механизм быстро развивающейся при сепсисе иммуносупрессии связыва-

lium, which may compromise antibacterial protection. The authors had shown that *AQP5* deletion led to a significant reduction in the activation of the signaling pathways of p38-MAPK/NF- κ B before and after infection with *Pseudomonas aeruginosa* demonstrating the necessity of *AQP5* expression for the protective effects of the innate immune system in the airways [17]. Since *AQP5* is expressed in type I alveolar cells and airway epithelial cells, and damage to the lung epithelium in inflammatory lung diseases causes its reduced expression [16], patients carrying allele *C AQP5* -1364 A/C should rather be expected to have a worse sepsis prognosis due to the potential for lung injury. In our study, patients with lung pathology were a significant part of the group with non-abdominal sepsis, but no relationship was found between the genotype of *AQP5* -1364 A/C (rs3759129) and the outcome of sepsis in this group of patients (fig. 3, b). Recent study by Rahmel et al. has demonstrated a significant predominance of renal damage in patients with lung pathologies and *AQP5* AA rs3759129 genotype [29]. However, this was not associated with significant mortality differences in the groups of patients with *AQP5* AA genotype versus *AQP5* AC+CC (rs3759129) [29]. Therefore, revealing the possible causes of the association between sepsis mortality and specific genotype *AQP5* rs3759129 depending on the source of infection is particularly interesting.

The anatomical source of infection is well recognized to be essential in predicting the outcome [30]. The patients with abdominal sepsis (developing as a complication after laparotomy, with peritonitis, colitis, intestinal ischemia, intestinal perforation, indwelling peritoneal catheter) are characterized by the worst prognosis [31–33] with mortality reaching 80% [34]. The development of postoperative abdominal infection more often leads to dissemination, involvement of other organs into inflammation [35, 36], and development of secondary infections affecting prognosis [37, 38]. Obviously, the factors contributing to infection that originates from abdominal cavity and is most suitable for facilitated spreading of infection, may significantly affect the outcome.

The immune suppression appears to be one of these factors. The suppression of immune response can further worsen the prognosis in sepsis due to the accumulation of bacterial toxins (lipopolysaccharide, etc.) damaging vascular endothelial cells, an increase in the risk of infection progression and hospital bacterial infections commonly resistant to antibiotics [39, 40]. Recently, the mechanism of rapidly developing immunosuppression in sepsis has been associated with the generation of myeloid-derived suppressor cells (MDSC) [41–43]. These cells carrying CD33+, HLA-DR-, CD15+ (granulocytic MDSC) and CD33+, HLA-DR-, CD14+ (monocytic MDSC) appear as

ется с генерацией супрессорных клеток миелоидного происхождения (миелоидных супрессорных клеток, МИК) [41–43]. Эти клетки с фенотипами клеточной поверхности CD33+, HLA-DR-, CD15+ (гранулоцитарные МИК) и CD33+, HLA-DR-, CD14+ (моноцитарные МИК) появляются уже в первые дни развития сепсиса [44]. В экспериментальных моделях сепсиса МИК уже на 2–3 день накапливаются в костном мозгу [45, 46]. Показано, что при сепсисе МИК выходят в кровоток, циркулируя длительное время и способствуя развитию хронической иммуносупрессии [47]. Повышенное содержание МИК в крови характерно и для абдоминального сепсиса [48], хотя оно может быть достаточно вариабельным [42]. В наших недавних исследованиях одной из существенных причин такой вариабельности при абдоминальном сепсисе оказался генотип *AQP5* (rs3759129): увеличенное содержание моноцитарных МИК в крови в ранние сроки после обнаружения сепсиса наблюдали только у пациентов генотипа *AQP5* AA (rs3759129), но не у пациентов — носителей минорного аллеля С [49]. Можно полагать, что при сепсисе сниженная миграция клеток в кровоток у пациентов генотипов С+ *AQP5* (rs3759129) [7] определяет дефицит циркулирующих МИК, способствуя большей эффективности иммунных реакций в отсутствии их продуктов (иммуносупрессорные простагландины, ферменты, свободные радикалы кислорода, NO). Возможно, что эта же генетическая причина предрасполагает и к снижению миграции провоспалительных миелоидных клеток, препятствуя их избыточному накоплению у пациентов генотипов С+ *AQP5* (rs3759129) и вследствие этого — способствуя уменьшению повреждающего воздействия на эндотелий сосудов и органы и предотвращению фатального развития септического шока и мультиорганной недостаточности. Таким образом, наличие минорного аллеля С *AQP5* при сепсисе может обеспечивать преимущества для выживания как в результате снижения миграции МИК, подавляющих противобактериальные иммунные реакции, так и провоспалительных миелоидных клеток с высоким потенциалом повреждения клеток эндотелия. И наоборот, пациенты мажорного генотипа AA *AQP5* с увеличенным содержанием МИК [49] и провоспалительных нейтрофилов [7] будут предрасположены к неблагоприятному исходу сепсиса (рис. 3, *d*). Интересно, что в экспериментальной модели сепсиса было показано, что в ранние сроки его развития клетки с фенотипом, характерным для МИК, могут являться провоспалительными, ассоциирующимися с тяжелым течением сепсиса [45]. Обладают ли клетки с фенотипом моно-

early as in the first days of sepsis [44]. In the experimental models of sepsis, MIC accumulate in bone marrow on day 2–3 [45, 46]. In sepsis, MDSC have been shown to enter the bloodstream, circulating for a long time and contributing to chronic immunosuppression [47]. Increased MDSC count in the blood is also typical for abdominal sepsis [48], although it may be quite variable [42]. In our recent studies, one of the essential reasons for such variability in abdominal sepsis was the genotype *AQP5* (rs3759129): increased MDSC count in the blood in the early period after diagnosing sepsis was observed only in patients with *AQP5* AA genotype (rs3759129), but not in patients carrying the minor allele C [49]. We may assume that in sepsis the reduced migration of cells into the bloodstream in С+ *AQP5* genotypes patients (rs3759129) [7] results in a deficit of circulating MDSCs, contributing to greater efficiency of immune response in the absence of their products (immunosuppressor prostaglandins, enzymes, free oxygen radicals, NO). The same genetic cause may also predispose to reduced migration of proinflammatory myeloid cells, preventing their excessive accumulation in patients with С+ *AQP5* genotypes (rs3759129) and thereby reducing vascular endothelial damage and preventing septic shock and multi-organ failure. Thus, the presence of the minor allele C of *AQP5* in sepsis patients can provide advantages for survival in sepsis presumably due to reduced MDSC migration (results in less suppressed antibacterial immune response), and decreased activity of pro-inflammatory myeloid cells (results in less endothelial cell damage). Conversely, patients with major AA *AQP5* genotype associated with increased MDSC content [49] and pro-inflammatory neutrophils [7] will be predisposed indeed to adverse sepsis outcome (fig. 3, *d*). Interestingly, the experimental model of sepsis has shown that in the early period cells exhibiting MDSC phenotype may be pro-inflammatory and associate with a severe course of sepsis [45]. Whether the cell subset with the monocytic MDSC phenotype in patients with abdominal sepsis are capable of producing pro-inflammatory cytokines requires additional studies.

Clinical effect of the recessive allele C of *AQP5* restricted to patients with abdominal sepsis may presumably be due to the most significant activation of stress cell reactions triggering MDSCs in patients with complicated infection in abdominal cavity. The appropriateness of this hypothesis is confirmed by: (1) clinical evidence of highest mortality and frequency of septic shock in abdominal sepsis [46, 50, 51]; (2) major contribution of abdominal sepsis into development of disseminated infection [35, 36, 38]; (3) association of death of patients with septic shock with the highest accumulation of MDSC in circulation [46]. Moreover, animal experiments have shown that ischemia-reperfusion in mesenteric vessels,

цитарных МИК пациентов с абдоминальным сепсисом способностью к продукции провоспалительных цитокинов, требует отдельных исследований.

Ограничение клинического эффекта рецессивной аллели *C AQP5* наличием у пациентов абдоминального сепсиса, предположительно, может быть результатом наибольшей активации стрессовых клеточных реакций, активирующих клетки с фенотипом МИК у пациентов с осложненным течением инфекционного процесса в брюшной полости. Уместность этой гипотезы определяется: (1) клиническими данными о том, что именно для абдоминального сепсиса характерны наиболее высокие показатели и летальности, и частоты септического шока [46, 50, 51]; (2) тем, что именно абдоминальный сепсис способствует развитию диссеминированной инфекции [35, 36, 38]; (3) ассоциацией летального исхода пациентов после септического шока с наибольшим накоплением МИК в циркуляции [46]. Более того, экспериментальные исследования показали, что ишемия-реперфузия мезентериальных сосудов в брюшной полости экспериментальных животных, моделирующая нарушения, характерные для абдоминального сепсиса, индуцирует системную продукцию хемокинов, которые вовлекают нейтрофилы и моноциты в оказание повреждений других органов с последующим развитием полиорганной недостаточности [51]. Эти факты свидетельствуют в пользу того, что именно при клинически агрессивном абдоминальном сепсисе больше вероятности ранней генерации клеток с фенотипом МИК, способствующих системной иммуносупрессии (а возможно, и провоспалительным реакциям), генерализации инфекции, усугублению полиорганной недостаточности с неблагоприятным исходом.

Предполагаемая связь миграции ранних МИК и генотипа *AQP5* может быть связана с различной аффинностью транскрипционных факторов к участку промотора *AQP5*, в котором расположена замена А/С. Однако недавние исследования не выявили какой-либо разницы между фрагментами ДНК, содержащими *AQP5* А+ и С+ rs3759129, по способности связывать один из транскрипционных факторов с высокой аффинностью к промотору *AQP5* [52]. Проведенный в нашей работе биоинформатический анализ показал, что несмотря на то, что изучаемый полиморфизм не располагается непосредственно в зоне сайта связывания какого-либо транскрипционного фактора, замена А/С обладает потенциалом влияния на уровень экспрессии гена *AQP5*, поскольку вблизи области замены

simulating abnormalities typical for abdominal sepsis, induces systemic production of chemokines, which involves neutrophils and monocytes into damaging the other organs with subsequent development of multi-organ failure [51].

These facts confirm the likelihood of early generation of MDSCs promoting systemic immunosuppression (and possibly pro-inflammatory reactions), contributing to generalization of infection and worsening of multi-organ failure with adverse outcome in clinically aggressive abdominal sepsis.

The assumed relationship between the migration of early MDSCs and the *AQP5* genotype may be due to different affinity of transcription factors to the *AQP5* promoter site altered by A/C polymorphism. However, recent studies did not reveal any difference between DNA fragments containing *AQP5* A+ and C+ rs3759129 in their ability to bind one of the transcription factors with high affinity to the *AQP5* promoter [52]. Our bioinformatics analysis has shown that despite the fact that the studied polymorphism is not located directly in the binding site area of any transcription factor, substitution of A/C might potentially affect the level of expression of *AQP5* gene, because binding sites of transcription factors including the popular ETS, SPI1 factors are located very close to the replacement area (table 3). Two possible mechanisms can be assumed: (1) polymorphic variant C reduces the affinity of binding of a transcription factor with its specific site located near the mutation, which decreases the effect of transcription factor stimulating the transcription activity of *AQP5* gene; (2) minor mutation C increases the affinity of binding of transcription repressor *AQP5* to its site in the promoter region, which also leads to reduced transcription activity of the gene. The most probable candidate for a functionally significant binding, whose affinity may depend on the presence of A or C in the promoter site of *AQP5*, is the transcription factor ETS1, which is expressed in MDSC [53, 54].

The drawbacks of this study include an insufficient sample size, which makes it difficult to stratify patients more thoroughly into groups based on comorbidity, severity of organ disorders, etc. Two groups of patients with abdominal sepsis did not differ in SOFA and APACHE II scores on admission, but differed in a minor mutation, single replacement of A nucleotide with C in the *AQP5* gene. We found significant quantitative differences in 30-day survival between these groups, which suggests that the use of rs3759129 *AQP5* as a candidate genetic marker for stratification of patients with abdominal sepsis into risk groups of adverse outcome can be promising. Taking into account the challenge of finding more reliable markers for prognosis of abdominal sepsis than the existing criteria SOFA, APACHE II, SAPS, PIRO, WSES, MODS and other

обнаруживаются участки связывания некоторых транскрипционных факторов — ETS, SP1 (см. табл. 3). Можно предположить два возможных механизма:

(1) полиморфный вариант С снижает аффинность связывания того или иного транскрипционного фактора со своим специфическим сайтом, локализованным вблизи мутации, благодаря чему уменьшается эффект транскрипционного фактора, стимулирующего транскрипционную активность гена *AQP5*;

(2) минорная мутация С увеличивает аффинность связывания репрессора транскрипции *AQP5* со своим сайтом в промоторной области, что также приводит к снижению транскрипционной активности гена. Наиболее вероятным кандидатом для функционально значимого связывания, аффинность которого может зависеть от наличия А или С в сайте промоторной зоны *AQP5*, является транскрипционный фактор ETS1, который экспрессирован в МИК [53, 54].

К недостаткам данного исследования следует отнести недостаточно значительный объем выборки, затрудняющий более тщательную стратификацию пациентов по группам с учетом клинической гетерогенности выборки по коморбидности, тяжести органических нарушений и т. д. Вместе с тем, количественно выраженные и значимые различия по 30-дневной выживаемости между двумя группами пациентов с абдоминальным сепсисом, не отличающихся при госпитализации по значениям SOFA и APACHE II, но различных по наличию или отсутствию минорной мутации — единственной замены нуклеотида А на нуклеотид С в гене *AQP5*, позволяют считать перспективным использование rs3759129 *AQP5* в качестве кандидатного генетического маркера для стратификации пациентов именно с абдоминальным сепсисом по группам риска неблагоприятного исхода. Учитывая существующие проблемы поиска более надежных маркеров прогноза абдоминального сепсиса, чем существующие критерии SOFA, APACHE II, SAPS, PIRO, WSES, MODS и другие показатели [50, 55–57], генетические маркеры могут оказаться востребованными для использования в комбинации с другими имеющимися маркерами с целью повышения точности персонализированных подходов к лечению пациентов с угрожающим жизни абдоминальным сепсисом.

Литература

1. Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013; 369 (9): 840–851. DOI: 10.1056/NEJMra1208623
2. Machado ER., Nsutebu E., Abdalaziz S. et al. Sepsis 3 from the perspective of clinicians and quality improvement initiatives. *J. Crit Care.* 2017; 40: 315–317. Epub 2017 Apr 26, DOI: 10.1016/j.jcrrc.2017.04.037

scores [50, 55–57], the use of the genetic markers in combination with other parameters to enhance the accuracy of personalized treatment strategies for patients with life-threatening abdominal sepsis might be warranted.

Conclusion

The presence of allele C (genotypes AC and CC) of a single-nucleotide polymorphism -1364 A/C of gene *AQP5* in the studied group of patients with abdominal sepsis is associated with a favorable outcome. The protective effect of allele C begins to appear in the group of patients with abdominal sepsis as early as the first 10 days of hospitalization.

Acknowledgements. The work was carried out as a part of the state assignment No. 0563-2019-0018 from the Ministry of Science and High Education of Russian Federation (to VMP). The authors would like to express their gratitude to professor Marina V. Petrova (Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation) for organizing the collection of biomaterials and clinical analysis of patients data. Partly, the results were reported at the 39th International Symposium on Intensive and Emergency Medicine (ISICEM) in 2019 [58].

Conflict of interests. The authors of the paper declare no conflict of interest.

Заклучение

Наличие аллели С (генотипы АС и СС) однонуклеотидной замены -1364 А/С гена *AQP5* в исследованной группе пациентов с абдоминальным сепсисом ассоциируется с благоприятным исходом. Протективный эффект аллели С начинает проявляться в группе пациентов с абдоминальным сепсисом достаточно рано — в первые 10 дней госпитализации.

Благодарность. Работа выполнена в рамках темы госзадания № 0563-2019-0018 (рук. темы ВМП). Авторы выражают признательность д. м. н., проф. М. В. Петровой (ФНКЦ РР) за организацию сбора биоматериалов и клинического анализа данных пациентов. Частично результаты работы доложены на 39-м Международного симпозиума по интенсивной медицине и медицине скорой помощи (ISICEM) в 2019 г. [58].

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

References

1. Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013; 369 (9): 840–851. DOI: 10.1056/NEJMra1208623
2. Machado ER., Nsutebu E., Abdalaziz S. Sepsis 3 from the perspective of clinicians and quality improvement initiatives. *J. Crit Care.* 2017; 40: 315–317. Epub 2017 Apr 26, DOI: 10.1016/j.jcrrc.2017.04.037

3. *Белобородова Н.В., Острова И.В.* Сепсис-ассоциированная энцефалопатия (обзор). *Общая реаниматология*. 2017; 13 (5): 121–139. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-121-139.
4. *Кавайон Ж.* Новые методы лечения при сепсисе: модели на животных «не работают» (обзор). *Общая реаниматология*. 2018; 14 (3): 46–53. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-3-46-53.
5. *Ушакова Н.Д., Кит О.И., Маслов А.А., Меньшенина А.П.* Экстракорпоральная детоксикация при абдоминальном сепсисе у онкологических больных *Общая реаниматология*. 2018; 14 (2): 25–34. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-2-25-34
6. *Verkman A.S.* Aquaporins in clinical medicine. *Annu Rev Med*. 2012; 63: 303–316. DOI: 10.1146/annurev-med-043010-193843
7. *Rump K., Unterberg M., Bergmann L., Bankfalvi A., Menon A., Schäfer S., Scherag A., Bazzi Z., Siffert W., Peters J., Adamzik M.* AQP5-1364A/C polymorphism and the AQP5 expression influence sepsis survival and immune cell migration: a prospective laboratory and patient study. *J Transl Med*. 2016 Nov 21; 14 (1): 321. PMID: 27871297 DOI: 10.1186/s12967-016-1079-2
8. *Rump K., Adamzik M.* Function of aquaporins in sepsis: a systematic review. *Cell Biosci*. 2018; 8: 10. DOI: 10.1186/s13578-018-0211-9
9. *Тюрин И.Н., Раутбарт С.А., Козлов И.А.* Ранние особенности кровообращения у больных с неблагоприятным исходом абдоминального сепсиса (предварительное сообщение). *Общая реаниматология*. 2017; 13 (3): 13–24. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-13-24
10. *Russell J.A.* Genomics and pharmacogenomics of sepsis: so close and yet so far. *Crit Care*. 2016; 20 (1): 185. DOI: 10.1186/s13054-016-1374-6
11. *Смеляя Т.В., Кузовлев А.Н., Мороз В.В., Голубев А.М., Белопольская О.Б., Сальникова Л.Е.* Молекулярно-генетические маркеры нозокомиальной пневмонии острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (3): 24–38. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-3-24-38
12. *Мязин А.Е., Чумаченко А.Г., Кузовлев А.Н., Голубев А.М., Мороз В.В., Гапонов А.М., Тутельян А.В., Голубев М.А., Писарев В.М.* Генетические варианты интронной области гена аквапорина aqp5 и развитие отека легких при легкой инфекции, осложненной септическим шоком. *Общая реаниматология*. 2016; 12 (3): 8–23. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-3-8-23
13. *Adamzik M., Frey U.H., Möhlenkamp S., Scherag A., Waydhas C., Marggraf G., Dammann M., Steinmann J., Siffert W., Peters J.* Aquaporin 5 gene promoter—1364A/C polymorphism associated with 30-day survival in severe sepsis. *Anesthesiology*. 2011; 114 (4): 912–917. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31820ca911. PMID: 21427539
14. *Rahmel T., Rump K., Peters J., Adamzik M.* Aquaporin 5 -1364A/C Promoter Polymorphism Is Associated with Pulmonary Inflammation and Survival in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Anesthesiology*. 2019; 130 (3): 404–413. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002560
15. *Lambertz N., Hindy N.E., Adler C., Adamzik M., Keyvani K., Bankfalvi A., Siffert I W., Sandalcioglu E., Bachmann S.H.* Expression of aquaporin 5 and the AQP5 polymorphism A (-1364)C in association with peritumoral brain edema in meningioma patients. *J Neurooncol*. 2013; 112 (2): 297–305. DOI: 10.1007/s11060-013-1064-z. Epub 2013 Feb 8. PMID: 23392848
16. *Adamzik M., Frey U.H., Bitzer K., Jakob H., Baba H.A., Schmieder R.E., Schneider M.P., Heusch G., Peters J., Siffert W.* A novel-1364A/C aquaporin 5 gene promoter polymorphism influences the responses to salt loading of the renin-angiotensin-aldosterone system and of blood pressure in young healthy men. *Basic Res Cardiol*. 2008; 103: 598–610. DOI: 10.1007/s00395-008-0750-z PMID: 18846354
17. *Zhang Z.Q., Song Y.L., Chen Z.H., Shen Y., Bai C-X.* Deletion of aquaporin 5 aggravates acute lung injury induced by *Pseudomonas aeruginosa*. *J Trauma* 2011; 71: 1305–1311 DOI: 10.1097/TA.0b013e3182128528,
18. *Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Manu Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G. R., Chiche J-L., Coopersmith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Angus D.C.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
19. *Сальникова Л.Е., Чумаченко А.Г., Веснина И.Н., Лаптева Н.Ш., Кузнецова Г.И., Абилов С.К., Рубанович А.В.* Полиморфизм генов репарации и цитогенетические эффекты облучения. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2010. Т. 50. № 6. С. 656–662. ISSN: 0869-8031, УДК [57+61]: 539.1.047: 575.224: 23
20. *Khan A., Fornes O., Stigliani A., Gheorghe M., Castro-Mondragon J.A., van der Lee R., Bessy A., Chèneby J., Kulkarni S., Tan G., Baranašić D., Arenillas D., Sandelin A., Vandepoele K., Lenhard B., Ballester B., Wasserman W.W., Parcy F., Mathelier A.* JASPAR 2018: update of the open-access database of transcription factor binding profiles and its web framework. *Nucleic Acids Res*. 2018; 46: D260–D266, DOI: 10.1093/nar/gkx1126
3. *Beloborodova N.B., Ostrova I.V.* Sepsis-Associated Encephalopathy (Review). *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2017; 13 (5): 121–139. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-121-139
4. *Cavaillon J.* New Approaches to Treat Sepsis: Animal Models «Do Not Work» (Review). *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2018; 14 (3): 46–53 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-3-46-53.
5. *Ushakova N.D., Kit O.I., Maslov A.A., Men'shenina A.P.* Extracorporeal Detoxification in Abdominal Sepsis in Cancer Patients. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2018; 14 (2): 25–34 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-2-25-34
6. *Verkman A.S.* Aquaporins in clinical medicine. *Annu Rev Med*. 2012; 63: 303–316. DOI: 10.1146/annurev-med-043010-193843
7. *Rump K., Unterberg M., Bergmann L., Bankfalvi A., Menon A., Schäfer S., Scherag A., Bazzi Z., Siffert W., Peters J., Adamzik M.* AQP5-1364A/C polymorphism and the AQP5 expression influence sepsis survival and immune cell migration: a prospective laboratory and patient study. *J Transl Med*. 2016 Nov 21; 14 (1): 321. PMID: 27871297 DOI: 10.1186/s12967-016-1079-2
8. *Rump K., Adamzik M.* Function of aquaporins in sepsis: a systematic review. *Cell Biosci*. 2018; 8: 10. DOI: 10.1186/s13578-018-0211-9
9. *Tyurin I.N., Rautbart S.A., Kozlov I.A.* Early Characteristics of Circulation in Patients with Poor Outcome of Abdominal Sepsis (Preliminary Report). *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2017; 13 (3): 13–24 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-13-24
10. *Russell J.A.* Genomics and pharmacogenomics of sepsis: so close and yet so far. *Crit Care*. 2016; 20 (1): 185. DOI: 10.1186/s13054-016-1374-6
11. *Smelaya T.V., Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Golubev A.M., Belopolskaya O.B., Salmnikova L.E.* Search for Common Molecular Genetic Markers of Nosocomial Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-3-24-38
12. *Myazin A.E., Chumachenko A.G., Kuzovlev A.N., Golubev A.M., Moroz V.V., Gaponov A.M., Tutelian A.V., Golubev M.A., Pisarev V.M.* Genetic Variants of Intron Region of Aquaporin AQP5 Gene and Development of Pulmonary Edema in Lung Infection Complicated by Septic Shock. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2016; 12 (3): 8–23 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-3-8-23
13. *Adamzik M., Frey U.H., Möhlenkamp S., Scherag A., Waydhas C., Marggraf G., Dammann M., Steinmann J., Siffert W., Peters J.* Aquaporin 5 gene promoter—1364A/C polymorphism associated with 30-day survival in severe sepsis. *Anesthesiology*. 2011; 114 (4): 912–917. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31820ca911. PMID: 21427539
14. *Rahmel T., Rump K., Peters J., Adamzik M.* Aquaporin 5 -1364A/C Promoter Polymorphism Is Associated with Pulmonary Inflammation and Survival in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Anesthesiology*. 2019; 130 (3): 404–413. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002560,
15. *Lambertz N., Hindy N.E., Adler C., Adamzik M., Keyvani K., Bankfalvi A., Siffert I W., Sandalcioglu E., Bachmann S.H.* Expression of aquaporin 5 and the AQP5 polymorphism A (-1364)C in association with peritumoral brain edema in meningioma patients. *J Neurooncol*. 2013; 112 (2): 297–305. DOI: 10.1007/s11060-013-1064-z. Epub 2013 Feb 8. PMID: 23392848
16. *Adamzik M., Frey U.H., Bitzer K., Jakob H., Baba H.A., Schmieder R.E., Schneider M.P., Heusch G., Peters J., Siffert W.* A novel-1364A/C aquaporin 5 gene promoter polymorphism influences the responses to salt loading of the renin-angiotensin-aldosterone system and of blood pressure in young healthy men. *Basic Res Cardiol*. 2008; 103: 598–610. DOI: 10.1007/s00395-008-0750-z PMID: 18846354
17. *Zhang Z.Q., Song Y.L., Chen Z.H., Shen Y., Bai C-X.* Deletion of aquaporin 5 aggravates acute lung injury induced by *Pseudomonas aeruginosa*. *J Trauma* 2011; 71: 1305–1311 DOI: 10.1097/TA.0b013e3182128528
18. *Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Manu Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G. R., Chiche J-L., Coopersmith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Angus D.C.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
19. *Salmnikova L.E., Chumachenko A.G., Vesnina I.N., Lapteva N.Sh., Kuznetsova G.I., Abilev S.K., Rubanovich A.V.* Polymorphism of repair genes and cytogenetic effects of radiation. *Radiacionnaya biologiya. Radioekologiya*. 2010; 50 (6): 656–662 [In Russ.]. ISSN: 0869-8031, УДК [57+61]: 539.1.047: 575.224: 23
20. *Khan A., Fornes O., Stigliani A., Gheorghe M., Castro-Mondragon J.A., van der Lee R., Bessy A., Chèneby J., Kulkarni S., Tan G., Baranašić D., Arenillas D., Sandelin A., Vandepoele K., Lenhard B., Ballester B., Wasserman W.W., Parcy F., Mathelier A.* JASPAR 2018: update of the open-access database of transcription factor binding profiles and its web framework. *Nucleic Acids Res*. 2018; 46: D260–D266, DOI: 10.1093/nar/gkx1126

21. Kumar S., Ambrosini G., Bucher P. SNP2TFBS - a database of regulatory SNPs affecting predicted transcription factor binding site affinity, *Nucleic Acids Res.* 2017 Jan4. PMC5210548, DOI: 10.1093/nar/gkw1064,
22. Li S.-L., Schlegel W., Valente A.J., Clark R.A. Critical flanking sequences of PU.1 binding sites in myeloid-specific promoters. *The Journal of Biological Chemistry*, Nov.5, 1999; DOI: 10.1074/jbc274.45.32453
23. Song Y., Fukuda N., Bai C., Ma T., Matthay M.A., Verkman A.S. Role of aquaporins in alveolar fluid clearance in neonatal and adult lung, and in oedema formation following acute lung injury: studies in transgenic aquaporin null mice. *J Physiol.* 2000; 525 Pt 3: 771–779. PMID: 10856128
24. Zhang Z., Chen Z., Song Y., Zhang P., Hu J., Bai C. Expression of aquaporin 5 increases proliferation and metastasis potential of lung cancer. *J Pathol.* 2010; 221: 210–220. DOI: 10.1002/path.2702 PMID: 20455256
25. Papadopoulos M.C., Saadoun S., Verkman A.S. Aquaporins and cell migration. *Pflugers Arch.* 2008; 456: 693–700. DOI: 10.1007/s00424-007-0357-5 PMID: 17968585,
26. Lerman Y.V., Kim M. Neutrophil migration under normal and sepsis conditions. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2015; 15: 19–28. DOI: 10.2174/1871529X15666150108113236. PMID: 25567338,
27. Castanheira S.E., Silva F.V.E., Ferreira R.G., Kanashiro A., Gonçalves Leite C.A.V., Nascimento D.C., Colón D.F., Borges V., Alves-Filho J.-C., Queiróz Cunha F. Paradoxical roles of the neutrophil in sepsis: protective and deleterious. *Front Immunol.* 2016; 7: 155. PMID: 27199981, DOI: 10.3389/fimmu.2016.00155,
28. Craciun F.L., Schuller E.R., Remick D.G. Early enhanced local neutrophil recruitment in peritonitis-induced sepsis improves bacterial clearance and survival. *J Immunol.* 2010; 185: 6930–6938. DOI: 10.4049/jimmunol.1002300. PMID: 21041722,
29. Rahmel T., Nowak H., Rump K., Siffert W., Peters J., Adamzik M. The aquaporin 5 -1364A/C promoter polymorphism impacts on resolution of acute kidney injury in pneumonia evoked ARDS. *PLoS One.* 2018 Dec 5; 13 (12): e0208582. DOI: 10.1371/journal.pone.0208582,
30. Leligdowicz A., Dodek P.M., Norena M., Wong H., Kumar A., Kumar A., Co-operative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group. Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 189 (10): 1204–1213 PMID: 24635548 DOI: 10.1164/rccm.201310-1875OC
31. Cahill R.A., Wang J.H., Redmond H.P. Enteric bacteria and their antigens may stimulate postoperative peritoneal adhesion formation. *Surgery.* 2007; 141: 403–410. DOI: 10.1016/j.surg.2006.09.010
32. Karantonis F.E., Nikiteas N., Perrea D., Vlachou A., Giamarellos-Bourboulis E.J., Tsigris C., Kostakis A. Evaluation of the effects of laparotomy and laparoscopy on the immune system in intra-abdominal sepsis — a review. *J Invest Surg.* 2008; 21: 330–339. DOI: 10.1080/08941930802438914
33. Dupont H., Paugam-Burtz C., Muller-Serieys C., Fierobe L., Chosidow D., Marmuse J.P., Mantz J., Desmots J.M. Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with Candida isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. *Arch Surg.* 2002; 137: 1341–1346. DOI: 10.1001/archsurg.137.12.1341
34. Jawad I., Luksic I., Rafnsson S.B. Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality. *J Glob Health.* 2012; 2 (1): 010404 PMID: 23198133 PMID: PMC3484761 DOI: 10.7189/jogh.02.010404
35. Sartelli M., Abu-Zidan F.M., Ansaloni L., Bala M., Beltran M.A., Biffi W.L., Catena F., Chiara O., Coccolini F., Coimbra R., Demetrashevili Z., Demetriades D., Diaz J.J., Di Saverio S., Fraga G.P., Ghnnam W., Griffiths E.A., Gupta S., Hecker A., Karamarkovic A., Kong V.Y., Kafka-Ritsch R., Kluger Y., Latifi R., Leppaniemi A., Lee J.G., McFarlane M., Marwah S., Moore F.A., Ordonez C.A., Pereira G.A., Plaudis H., Shelat V.G., Ulrych J., Zachariah S.K., Zielinski M.D., Garcia M.P., Moore E.E. The role of the open abdomen procedure in managing severe abdominal sepsis: WSES position paper. *World J Emerg Surg.* 2015; 10: 35. PMID: 26269709 PMID: PMC4534034 DOI: 10.1186/s13017-015-0032-7
36. Sartelli M., Viale P., Catena F., Ansaloni L., Moore E., Malangoni M., Moore F.A., Velmahos G., Coimbra R., Ivatury R., Peitzman A., Koike K., Leppaniemi A., Biffi W., Burlew C.C., Balogh Z.J., Boffard K., Bendinelli C., Gupta S., Kluger Y., Agresta F., Di Saverio S., Wani I., Escalona A., Ordonez C., Fraga G.P., Alves Pereira Jr. G., Bala M., Cui Y., Marwah S., Sakakushev B., Kong V., Naidoo N., Ahmed A., Abbas A., Guercioni G., Vettoretto N., Diaz-Nieto R., Gerych I., Tranà C., Faro M.P., Yuan K.-Ch., K. Yuh Yen Kok, Chichom Mefire A., Lee J.G., Hong S.-K., Ghnnam W., Siribumrungwong B., Sato N., Murata K., Irahara T., Coccolini F., Segovia Lohse H.A., Verni A., Shoko T. 2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg.* 2013; 8 (1): 3 DOI: 10.1186/1749-7922-8-3
37. Montravers P., Gauzit R., Muller C., Marmuse J.P., Fichelle A., Desmots J.M. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical anti-
21. Kumar S., Ambrosini G., Bucher P. SNP2TFBS - a database of regulatory SNPs affecting predicted transcription factor binding site affinity, *Nucleic Acids Res.* 2017 Jan4. PMC5210548, DOI: 10.1093/nar/gkw1064,
22. Li S.-L., Schlegel W., Valente A.J., Clark R.A. Critical flanking sequences of PU.1 binding sites in myeloid-specific promoters. *The Journal of Biological Chemistry*, Nov.5, 1999; DOI: 10.1074/jbc274.45.32453
23. Song Y., Fukuda N., Bai C., Ma T., Matthay M.A., Verkman A.S. Role of aquaporins in alveolar fluid clearance in neonatal and adult lung, and in oedema formation following acute lung injury: studies in transgenic aquaporin null mice. *J Physiol.* 2000; 525 Pt 3: 771–779. PMID: 10856128
24. Zhang Z., Chen Z., Song Y., Zhang P., Hu J., Bai C. Expression of aquaporin 5 increases proliferation and metastasis potential of lung cancer. *J Pathol.* 2010; 221: 210–220. DOI: 10.1002/path.2702 PMID: 20455256
25. Papadopoulos M.C., Saadoun S., Verkman A.S. Aquaporins and cell migration. *Pflugers Arch.* 2008; 456: 693–700. DOI: 10.1007/s00424-007-0357-5 PMID: 17968585,
26. Lerman Y.V., Kim M. Neutrophil migration under normal and sepsis conditions. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2015; 15: 19–28. DOI: 10.2174/1871529X15666150108113236. PMID: 25567338,
27. Castanheira S.E., Silva F.V.E., Ferreira R.G., Kanashiro A., Gonçalves Leite C.A.V., Nascimento D.C., Colón D.F., Borges V., Alves-Filho J.-C., Queiróz Cunha F. Paradoxical roles of the neutrophil in sepsis: protective and deleterious. *Front Immunol.* 2016; 7: 155. PMID: 27199981, DOI: 10.3389/fimmu.2016.00155,
28. Craciun F.L., Schuller E.R., Remick D.G. Early enhanced local neutrophil recruitment in peritonitis-induced sepsis improves bacterial clearance and survival. *J Immunol.* 2010; 185: 6930–6938. DOI: 10.4049/jimmunol.1002300. PMID: 21041722,
29. Rahmel T., Nowak H., Rump K., Siffert W., Peters J., Adamzik M. The aquaporin 5 -1364A/C promoter polymorphism impacts on resolution of acute kidney injury in pneumonia evoked ARDS. *PLoS One.* 2018 Dec 5; 13 (12): e0208582. DOI: 10.1371/journal.pone.0208582,
30. Leligdowicz A., Dodek P.M., Norena M., Wong H., Kumar A., Kumar A., Co-operative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group. Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 189 (10): 1204–1213 PMID: 24635548 DOI: 10.1164/rccm.201310-1875OC
31. Cahill R.A., Wang J.H., Redmond H.P. Enteric bacteria and their antigens may stimulate postoperative peritoneal adhesion formation. *Surgery.* 2007; 141: 403–410. DOI: 10.1016/j.surg.2006.09.010
32. Karantonis F.E., Nikiteas N., Perrea D., Vlachou A., Giamarellos-Bourboulis E.J., Tsigris C., Kostakis A. Evaluation of the effects of laparotomy and laparoscopy on the immune system in intra-abdominal sepsis — a review. *J Invest Surg.* 2008; 21: 330–339. DOI: 10.1080/08941930802438914
33. Dupont H., Paugam-Burtz C., Muller-Serieys C., Fierobe L., Chosidow D., Marmuse J.P., Mantz J., Desmots J.M. Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with Candida isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. *Arch Surg.* 2002; 137: 1341–1346. DOI: 10.1001/archsurg.137.12.1341
34. Jawad I., Luksic I., Rafnsson S.B. Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality. *J Glob Health.* 2012; 2 (1): 010404 PMID: 23198133 PMID: PMC3484761 DOI: 10.7189/jogh.02.010404
35. Sartelli M., Abu-Zidan F.M., Ansaloni L., Bala M., Beltran M.A., Biffi W.L., Catena F., Chiara O., Coccolini F., Coimbra R., Demetrashevili Z., Demetriades D., Diaz J.J., Di Saverio S., Fraga G.P., Ghnnam W., Griffiths E.A., Gupta S., Hecker A., Karamarkovic A., Kong V.Y., Kafka-Ritsch R., Kluger Y., Latifi R., Leppaniemi A., Lee J.G., McFarlane M., Marwah S., Moore F.A., Ordonez C.A., Pereira G.A., Plaudis H., Shelat V.G., Ulrych J., Zachariah S.K., Zielinski M.D., Garcia M.P., Moore E.E. The role of the open abdomen procedure in managing severe abdominal sepsis: WSES position paper. *World J Emerg Surg.* 2015; 10: 35. PMID: 26269709 PMID: PMC4534034 DOI: 10.1186/s13017-015-0032-7
36. Sartelli M., Viale P., Catena F., Ansaloni L., Moore E., Malangoni M., Moore F.A., Velmahos G., Coimbra R., Ivatury R., Peitzman A., Koike K., Leppaniemi A., Biffi W., Burlew C.C., Balogh Z.J., Boffard K., Bendinelli C., Gupta S., Kluger Y., Agresta F., Di Saverio S., Wani I., Escalona A., Ordonez C., Fraga G.P., Alves Pereira Jr. G., Bala M., Cui Y., Marwah S., Sakakushev B., Kong V., Naidoo N., Ahmed A., Abbas A., Guercioni G., Vettoretto N., Diaz-Nieto R., Gerych I., Tranà C., Faro M.P., Yuan K.-Ch., K. Yuh Yen Kok, Chichom Mefire A., Lee J.G., Hong S.-K., Ghnnam W., Siribumrungwong B., Sato N., Murata K., Irahara T., Coccolini F., Segovia Lohse H.A., Verni A., Shoko T. 2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg.* 2013; 8 (1): 3 DOI: 10.1186/1749-7922-8-3
37. Montravers P., Gauzit R., Muller C., Marmuse J.P., Fichelle A., Desmots J.M. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical anti-

- after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis*. 1996; 23: 486–494. DOI: 10.1093/clinids/ 23.3.486
38. Calandra T, Bille J, Schneider R, Mosimann F, Francioli P. Clinical significance of Candida isolated from peritoneum in surgical patients. *Lancet*. 1989; 2: 1437–1440 DOI: 10.1016/S0140-6736 (89)92043-6
 39. Hensler T, Hecker H, Heeg K, Heidecke C.D., Bartels H., Barthlen W, Wagner H., Siewert J.R., Holzmann B. Distinct mechanisms of immunosuppression as a consequence of major surgery. *Infect Immun*. 1997; 65 (6): 2283–2291 PMID: 9169765 PMID: PMC175317
 40. Kimura E, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M., Miyazaki M. Immunosuppression following surgical and traumatic injury. *Surg Today*. 2010; 40 (9): 793–808. DOI: 10.1007/s00595-010-4323-z
 41. Schrijver I.T., Théroude C., Roger T. Myeloid-Derived Suppressor Cells in Sepsis. *Front. Immunol*. 2019; 10: 327 PMID: 30873175 PMID: PMC6400980 DOI: 10.3389/fimmu.2019.00327
 42. Гапонов М.А., Писарев В.М., Тутельян А.В., Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А. Прогностическое значение содержания моноцитарных миелоидных иммуносупрессорных клеток при сепсисе. *Инфекционные болезни*. 2015; 13 (4): 72–74
 43. Гапонов М.А., Хайдуков С.В., Писарев В.М., Гребенчиков О.А., Гапонов А.М., Тутельян А.В. Субпопуляционная гетерогенность миелоидных иммуносупрессорных клеток у пациентов с септическими состояниями. *Российский иммунологический журнал*, 2015; 9 (18): 11–14
 44. Patel J.J., Rosenthal M.D., McClave S.A., Martindale R.G. (). Tempering the Clinical Effects of Early Myeloid-derived Suppressor Cell Expansion in Severe Sepsis and Septic Shock. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2018; 197 (5): 677–678. DOI: 10.1164/rccm.201708-1701le
 45. Brudecki L., Ferguson D.A., McCall C.E., El Gazzar M. Myeloid-derived suppressor cells evolve during sepsis and can enhance or attenuate the systemic inflammatory response. *Infect. Immun*. 2012, 80, 2026–2034 PMID: 22451518 PMID: PMC3370575 DOI: 10.1128/IAI.00239-12
 46. Waeckel L., Venet E, Gossez M., Monard C., Rimmelé T., Monneret G. Delayed persistence of elevated monocytic MDSC associates with deleterious outcomes in septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2020; 24 (1): 132. DOI: 10.1186/s13054-020-02857-y
 47. Mathias B., Delmas A.L., Ozrazgat-Baslanti T., Vanzan, E.L., Szpila B.E., Mohr A.M., Moore F.A., Brakenridge S.C., Brumback B.A., Moldawer L.L., Efron P.A., the Sepsis, Critical Illness Research Center Investigators. Human Myeloid-derived Suppressor Cells are Associated With Chronic Immune Suppression After Severe Sepsis/Septic Shock. *Ann. Surg*. 2017; 265: 827–834 PMID: 27163951 PMID: PMC5102824 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001783
 48. Albertsmeier M., Prix N.J., Winter H., Bazhin A., Werner J., Angele M.K. Monocyte-Dependent Suppression of T-Cell Function in Postoperative Patients and Abdominal Sepsis. *Shock*. 2017; 48 (6): 651–656. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000924
 49. Pisarev V.M., Chumachenko A.G., Gaponov A.M., Tyurin I.N., Cherpakov R., Tutelyan A.V. Promoter polymorphism in AQP5 gene associates with increased survival and decreased numbers of monocytic MDSC in abdominal sepsis (by SEPSIS-3). *Shock*, 2018. 49: S.1. p.27. <https://journals.lww.com/shockjournal/pages/default.aspx>
 50. De Waele J., Lipman J., Sakr Y., Marshall J.C., Vanhems P., Barrera Groba C., Leone M., Vincent J-L. for the EPIC II Investigators. Abdominal infections in the intensive care unit: characteristics, treatment and determinants of outcome. *BMC Infect Dis*. 2014; 14: 420. 2014. DOI: 10.1186/1471-2334-14-420
 51. Jawa R.S, Quist E., Boyer C.W, Shostrom V.K, Mercer D.W. Mesenteric ischemia-reperfusion injury up-regulates certain CC, CXC, and XC chemokines and results in multi-organ injury in a time-dependent manner. *Eur Cytokine Netw*. 2013; 24 (4): 148–156. DOI: 10.1684/ecn.2014.0345
 52. Rump K., Siffert W., Peters J., Adamzik M. The Transcription Factor NMP4 Binds to the AQP5 Promoter and Is a Novel Transcriptional Regulator of the AQP5 Gene. *DNA Cell Biol*. 2016; 35 (7): 322–327. DOI: 10.1089/dna.2015.3110
 53. Nagaraj S., Nelson A., Youn J.I., Cheng P., Quiceno D., Gabrilovich D.I. Antigen-specific CD4 (+)T cells regulate function of myeloid-derived suppressor cells in cancer via retrograde MHC class II signaling. *Cancer Res*. 2012; 72 (4): 928–938. DOI: 10.1158/0008-5472
 54. Hou Y, Feng Q, Xu M., Li G-S., Xue-Na Liu X-N., Sheng Z., Zhou H., Ma J., Wei Y., Sun Y-X., Yu Y-Y., Qiu J-H., Shao L-L., Liu X-G., Hou M., Peng J. High-dose dexamethasone corrects impaired myeloid-derived suppressor cell function via Ets1 in immune thrombocytopenia. *Blood*. 2016; 127 (12): 1587–1597. DOI: 10.1182/blood-2015-10-674531
 55. Hanisch E., Brause R., Paetz J., Arlt B. Review of a large clinical series: predicting death for patients with abdominal septic shock. *J Intensive Care Med*. 2011; 26 (1): 27–33 PMID: 21262751 DOI: 10.1177/0885066610384058
 56. van Ruler O., Kiewiet J.J., Boer K.R., Lamme B., Gouma D.J., Boerme-

56. van Ruler O., Kiewiet J.J., Boer K.R., Lamme B., Gouma D.J., Boermeester M.A., Reitsma J.B. Failure of available scoring systems to predict ongoing infection in patients with abdominal sepsis after their initial emergency laparotomy. *BMC Surg.* 2011; 11: 38 PMID: 22196238 PMCID: PMC3268736 DOI: 10.1186/1471-2482-11-38
57. Chen Y.X., Li C.S. Risk stratification and prognostic performance of the predisposition, infection, response, and organ dysfunction (PIRO)scoring system in septic patients in the emergency department: a cohort study. *Crit Care.* 2014; 18 (2): R74 PMID: 24739219 PMCID: PMC4056311 DOI: 10.1186/cc13832
58. Pisarev V.M., Chumachenko A.G., Tyurin I.N., Cherpakov R., Tutelyan A.V. Prognostic value of a genetic polymorphism of AQP5 in sepsis depends on a source of infection. 39th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. *Critical Care* 2019, 23 (Suppl 2):82. <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/supplements/volume-23-supplement-2>.
- ester M.A., Reitsma J.B. Failure of available scoring systems to predict ongoing infection in patients with abdominal sepsis after their initial emergency laparotomy. *BMC Surg.* 2011; 11: 38 PMID: 22196238 PMCID: PMC3268736 DOI: 10.1186/1471-2482-11-38
57. Chen Y.X., Li C.S. Risk stratification and prognostic performance of the predisposition, infection, response, and organ dysfunction (PIRO)scoring system in septic patients in the emergency department: a cohort study. *Crit Care.* 2014; 18 (2): R74 PMID: 24739219 PMCID: PMC4056311 DOI: 10.1186/cc13832
58. Pisarev V.M., Chumachenko A.G., Tyurin I.N., Cherpakov R., Tutelyan A.V. Prognostic value of a genetic polymorphism of AQP5 in sepsis depends on a source of infection. 39th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. *Critical Care* 2019, 23 (Suppl 2):82. <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/supplements/volume-23-supplement-2>.

Поступила 19.03.2020

Received 19.03.2020