

## Вклад полиморфизма промоторной области гена *AGTR1* в течение и исход сепсиса у пациентов с различной коморбидностью

А. Г. Чумаченко, Е. К. Григорьев, В. М. Писарев\*

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР,  
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

## Contribution of *AGTR1* Promoter Region Polymorphism to the Progression and Outcome of Sepsis in Patients with Various Comorbidities

Anastasia G. Chumachenko, Evgeniy K. Grigoriev, Vladimir M. Pisarev\*

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

**Для цитирования:** А. Г. Чумаченко, Е. К. Григорьев, В. М. Писарев. Вклад полиморфизма промоторной области гена *AGTR1* в течение и исход сепсиса у пациентов с различной коморбидностью. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (5): 35–51. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-5-35-51> [На русск. и англ.]

**For citation:** Anastasia G. Chumachenko, Evgeniy K. Grigoriev, Vladimir M. Pisarev. Contribution of *AGTR1* promoter region polymorphism to the progression and outcome of sepsis in patients with various comorbidities. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2021; 17 (5): 35–51. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-5-35-51> [In Russ. and Engl.]

### Резюме

Значительный вклад в течение сепсиса и особенно септического шока вносят дисрегуляция артериального давления и развитие циркуляторной недостаточности. Одним из генов, влияющих на состояние эндотелия сосудистой стенки и тонуса артериол, является ген рецептора 1 к ангиотензину II (*AGTR1*). Однонуклеотидный полиморфизм *AGTR1* rs275651 ассоциирован с развитием стенокардии, отека легких в условиях высокогорья, гипертензии. Значение полиморфизма *AGTR1* rs275651 при сепсисе, в том числе — в группах пациентов в сочетании с выраженной коморбидностью, ранее исследовано не было.

**Цель исследования** — определение вклада функционального полиморфизма *AGTR1* в исход сепсиса у пациентов с различной коморбидностью, включая сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет второго типа.

**Материалы и методы.** В проспективное исследование включили 144 пациента ОРИТ двух клинических больниц г. Москвы в возрасте 18–75 лет с клиническими признаками сепсиса (СЕПСИС-3, 2016).

**Результаты.** В группе пациентов с сердечно-сосудистой патологией носители генотипа ТТ *AGTR1* rs275651 характеризовались меньшим уровнем летальности по сравнению с носителями аллеля А (25 летальных исходов из 33 против 16 из 16, соответственно,  $p=0,041$ , ТМФ;  $p=0,0019$ , log rank тест). В группе пациентов с сахарным диабетом ( $n=62$ ), также обнаружили значимые различия в исходе сепсиса — в зависимости от варианта генотипа *AGTR1* rs275651. В подгруппе носителей генотипа ТТ *AGTR1* rs275651 выявили значимо меньшую летальность по сравнению с носителями генотипов ТА, АА (27 летальных исхода из 41 и 20 из 21 соответственно,  $p=0,012$ , ТМФ; OR=10,37; 95% CI: 1,26–85,5;  $p<0,0001$ , log rank тест).

**Заключение.** Выявили связь функционального полиморфизма *AGTR1* -777 Т>А (rs275651) с исходом сепсиса у пациентов ОРИТ с высоким уровнем исходной коморбидности: у носителей более распространенного генотипа ТТ летальность ниже по сравнению с носителями минорной аллели А.

**Ключевые слова:** сепсис; септический шок; генетический полиморфизм; *AGTR1*; ген рецептора ангиотензина II; сахарный диабет; коморбидность

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Summary

Blood pressure dysregulation and circulatory failure are major contributors to the progression of sepsis and especially septic shock. One of the genes affecting the vascular endothelium and arteriolar tone is the an-

Адрес для корреспонденции:

\*Владимир Митрофанович Писарев  
E-mail: [vpisarev@gmail.com](mailto:vpisarev@gmail.com)

Correspondence to:

\*Vladimir M. Pisarev  
E-mail: [vpisarev@gmail.com](mailto:vpisarev@gmail.com)

giotensin II receptor 1 gene (*AGTR1*). The *AGTR1* rs275651 single-nucleotide polymorphism is associated with the development of angina, high altitude pulmonary edema, and hypertension. The significance of the *AGTR1* rs275651 polymorphism in sepsis, particularly in patients with significant comorbidity, has not been studied previously.

**The aim of the study** was to determine the impact of *AGTR1* functional polymorphism on sepsis outcome in patients with various comorbidities, including cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus.

**Material and methods.** A prospective study included 144 ICU patients of two clinical hospitals in Moscow, aged 18-75 years with clinical signs of sepsis (Sepsis-3, 2016).

**Results.** In the group of patients with cardiovascular diseases, carriers of the TT *AGTR1* rs275651 genotype had a lower mortality rate compared with carriers of the A allele (25 deaths out of 33 versus 16 out of 16, respectively,  $P=0.041$ , Fisher's exact test;  $P=0.0019$ , log-rank test). In the group of patients with diabetes mellitus ( $n=62$ ), we also found significant differences in sepsis outcome based on the *AGTR1* rs275651 genotype variant. The subgroup of TT *AGTR1* rs275651 genotype carriers demonstrated significantly lower mortality compared with TA, AA genotypes carriers (27 deaths out of 41 and 20 out of 21, respectively,  $P=0.012$ , Fisher's exact test; OR=10.37; 95% CI: 1.26 to 85.5;  $P<0.0001$ , log-rank test).

**Conclusion.** We found an association of the functional polymorphism *AGTR1* -777 T>A (rs275651) with sepsis outcome in ICU patients with high-value baseline comorbidity: carriers of the more common TT genotype had lower mortality compared to carriers of the minor A allele.

**Keywords:** sepsis; septic shock; genetic polymorphism; *AGTR1*; angiotensin II receptor gene; diabetes mellitus; comorbidity

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

DOI:10.15360/1813-9779-2021-5-35-51

## Введение

Сепсис является наиболее распространенной причиной летальности в отделениях реаниматологии и интенсивной терапии (ОРИТ) в любой развитой стране мира. За последние годы были охарактеризованы разнообразные клеточные и молекулярные механизмы сепсиса [1], обоснована целесообразность подходов к персонализированной медицине критических состояний [2], в том числе при сепсисе — с учетом генетической вариабельности пациентов [2–5]. Значительный вклад в течение сепсиса (СЕПСИС-3, 2016) и особенно септического шока (СШ) вносят нарушения эндотелия сосудов и дисрегуляция артериального давления с последующим развитием циркуляторной недостаточности (ЦН) и нарушением перфузии тканей. ЦН является одним из главных симптомов шока и приводит к повреждению органов с образованием полиорганной недостаточности. Развитие ЦН происходит вследствие несоответствия между объемом циркулирующей крови и емкостью сосудистого русла. При сепсисе под воздействием бактериальных эндотоксинов, провоспалительных эндогенных медиаторов и продуктов активированных гранулоцитов, адгезирующихся на поверхности эндотелия, происходит расширение стенок мелких сосудов, развитие гипотензии и снижение тканевого перфузионного давления, вследствие чего кровоснабжение тканей становится недостаточным, развиваются гипоксия тканей и органная недостаточность. Этому способствуют снижение сократительной способ-

## Introduction

Sepsis is the most common cause of mortality in intensive care units (ICUs) in any developed country of the world. In recent years, a variety of cellular and molecular mechanisms of sepsis have been characterized [1] and the feasibility of approaches to personalized critical care medicine [2] based on genetic variability in sepsis was shown [2–5]. Endothelial dysfunction and blood pressure dysregulation with resulting circulatory failure (CF) and impaired tissue perfusion contribute significantly to the progression of sepsis (Sepsis-3, 2016) and especially septic shock. Circulatory failure is one of the main presentations of shock and leads to organ damage with the development of multiple organ failure. Circulatory failure results from a mismatch between the volume of circulating blood and vascular bed capacity. In sepsis, bacterial endotoxins, proinflammatory endogenous mediators and products of activated granulocytes adhering to the endothelial surface cause dilatation of small vascular walls, hypotension and low tissue perfusion pressure, which leads to inadequate blood supply to tissues, tissue hypoxia and organ failure. This is promoted by reduced myocardial contractility and volumetric blood flow rate in the microcirculatory system during shock development [6].

Sepsis development also depends on the polymorphism of genes controlling the processes that are pathogenetically significant for critical conditions [2–7]. Vascular damage in chronic diseases and conditions (diabetes mellitus, hypertension, increased body weight, metabolic syndrome) significantly impairs the compensatory reactions of the body. This can reduce the effectiveness of treatment, slow down the recovery, and lead to the

ности миокарда и объемной скорости кровотока в микроциркуляторном русле при развитии шока [6].

Развитие сепсиса зависит и от полиморфизма генов, контролирующих процессы, патогенетически значимые для критических состояний [2–7]. Поражение сосудов при хронических заболеваниях и патологических состояниях (сахарный диабет, гипертензии, увеличенная масса тела, метаболический синдром) обуславливает значительное снижение компенсаторных реакций организма. Это может снижать эффективность лечения, замедлять процесс выздоровления, приводить к переходу острого критического состояния в хроническое. Исследование генетических факторов, ассоциированных с поражением сосудов при критических состояниях, остается привлекательной, но еще недостаточно исследованной областью генетики критических состояний.

Одним из генов, влияющих на состояние сосудистой стенки, эндотелий и тонус артериол, является ген рецептора 1 ангиотензина II (*AGTR1*). Полиморфизм этого гена вносит значительный вклад в структуру заболеваемости гипертонией и хронической болезнью почек [8, 9]. Повышенная экспрессия *AGTR1* связана с гипертрофией сердца и атеросклерозом [10]. Однонуклеотидный полиморфизм *AGTR1* rs275651 ассоциирован с развитием стенокардии, отека легких в условиях высокогорья, гипертонии [11–13]. Наиболее распространенный гаплотип I TTAA в промоторной части гена — T (rs275651) — T (rs275652) — A(rs422858) — A (rs275653) — ассоциирован в европеоидной популяции с увеличением активности промотора гена и развитием гипертонии [14]. Исследования с использованием трансгенных мышей показали, что для гаплотипа I характерна увеличенная способность промоторной области гена связывать транскрипционный фактор USF2 [15]. Показано, что именно USF2 обеспечивает изменение активности промотора *AGTR1* с последующим увеличением окислительного стресса и повышением периферического давления [15]. Эксперименты с использованием крыс продемонстрировали, что при сепсисе экспрессия *AGTR1* снижается во всех органах, приводя к уменьшению реакции сердечно-сосудистой системы на ангиотензин II и способствуя тем самым развитию септического шока [16]. Однако клинических исследований, посвященных связи функционального полиморфизма *AGTR1*, сепсиса и нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, не проводили.

transformation of an acute critical illness into a chronic one. The study of genetic factors associated with vascular damage in critical conditions remains an attractive, but underexplored area of genetics of critical illness.

One of the genes affecting the vascular wall, endothelium and arteriolar tone is the angiotensin II receptor 1 gene (*AGTR1*). The polymorphism of this gene contributes significantly to the development of hypertension and chronic kidney disease [8, 9]. Increased *AGTR1* expression is associated with cardiac hypertrophy and atherosclerosis [10]. *AGTR1* rs275651 single-nucleotide polymorphism associates with the development of angina, high altitude pulmonary edema, and hypertension [11–13]. The most common haplotype I TTAA in the promoter region of the gene, T (rs275651) — T (rs275652) — A(rs422858) — A (rs275653), is linked to increased gene promoter activity and development of hypertension in the Caucasian population [14]. Studies using transgenic mice showed that haplotype I is characterized by an increased ability of the promoter region of the gene to bind the USF2 transcription factor [15]. USF2 has been shown to promote a change in *AGTR1* promoter activity followed by an increase in oxidative stress and peripheral pressure [15]. Experiments using rats have demonstrated that in sepsis *AGTR1* expression is reduced in all organs, leading to a blunted cardiovascular response to angiotensin II and thus contributing to septic shock [16]. However, there have been no clinical studies on the association of functional polymorphism of *AGTR1*, sepsis and cardiovascular disorders.

The interest of researchers has also been attracted to the 3'-region, the opposite one of the *AGTR1* gene. *AGTR1* A1166C (rs5186) single-nucleotide polymorphism, located in the 3'-region of the gene, has been known to contribute to the development of diabetic nephropathy [17, 18]. The C allele of *AGTR1* A1166C rs5186 has been shown to protect against adverse outcome in nosocomial pneumonia [19]. There is a linkage disequilibrium between this allele and two other alleles as part of the GCC haplotype constituted by the G rs1492078, C rs5186, and C rs380400 alleles [20]. Interestingly, the alternative A allele of *AGTR1* rs5186 determines the high risk of mortality for type 2 diabetic patients on dialysis [21]. However, the association of diabetes, mortality, and the 3'-region or 5'-region polymorphism of the *AGTR1* gene in sepsis has not been investigated. The aim of our study was to determine the contribution of the functional polymorphism *AGTR1* rs275651 within the haplotype 5'-region of the *AGTR1* gene to the progression and outcome of sepsis in patients with multiple comorbidities, including cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus.

Таблица 1. Демографические показатели, заболеваемость и коморбидность пациентов ОРТ.

Параметры	ОРТ 1, n (%)	ОРТ 2, n (%)	$P_{1-2}^{**}$	Все пациенты, n (%)
Мужчины, n (%)	28 (49%)	54 (62%)	0,173	82 (57%)
Женщины, n (%)	29 (51%)	33 (38%)		62 (43%)
Возраст, M (IQR)	50,6 (45–69)	56,8 (51–68)	0,746	54,3 (50–68)
Оценка по шкале SOFA при поступлении, M (IQR)	6,3 (5–7)	6,0 (3–9)	0,982	6,1 (4–8)
Перитонит, n (%)	3 (5%)	10 (11%)	0,328	13 (9%)
Внебольничная пневмония, n (%)	—	19 (23%)	<0,001	19 (14%)
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	15 (26%)	18 (21%)	0,560	33 (23%)
Панкреатит, панкреонекроз, n (%)	3 (5%)	6 (7%)	0,965	9 (6%)
Почечная недостаточность, пиелонефрит, почечно-каменная болезнь, атипичный гемолитико-уремический синдром, n (%)	23 (41%)	10 (11%)	<0,001	33 (23%)
Травмы, n (%)	2 (4%)	10 (11%)	0,165	12 (9%)
Флегмона, n (%)	3 (5%)	5 (6%)	0,804	8 (5%)
Абсцесс, n (%)	4 (7%)	5 (6%)	0,965	9 (6%)
Опухоли, n (%)	1 (2%)	2 (2%)	0,709	3 (2%)
Эндокардит, n (%)	3 (5%)	—	0,117	3 (2%)
Другое*, n (%)	—	2 (2%)	0,671	2 (1%)
Оперированные, n (%)	34 (60%)	51 (59%)	0,960	85 (59%)
Сахарный диабет, n (%)	26 (46%)	36 (41%)	0,742	62 (43%)
Септической шок, n (%)	37 (65%)	59 (68%)	0,857	96 (67%)
Значение индекса коморбидности Charlson, M (IQR)	5,9 (5–8)	5,7 (3–8)	0,460	5,8 (3–8)
Оценка по шкале Cirs, M (IQR)	21,3 (18–26)	20,1 (15–26)	0,326	20,7 (16–26)
Оценка по шкале Cirs сердце, M (IQR)	2,1 (1–3)	1,9 (1–3)	0,174	2,0 (1–3)
Оценка по шкале Cirs сосуды, M (IQR)	2,0 (2–3)	1,7 (1–2)	0,115	1,8 (1–3)
Оценка по шкале Cirs кровь, M (IQR)	1,6 (1–2)	1,1 (0–2)	0,002	1,3 (0–2)
Оценка по шкале Cirs легкие, M (IQR)	1,2 (0–2)	1,3 (0–2)	0,811	1,3 (0–2)
Оценка по шкале Cirs органы чувств, M (IQR)	1,0 (0–2)	1,1 (0–2)	0,423	1,0 (0–2)
Оценка по шкале Cirs желудочно-кишечный тракт до тощей кишки, M (IQR)	1,3 (1–2)	1,4 (1–2)	0,499	1,4 (1–2)
Оценка по шкале Cirs желудочно-кишечный от тощей кишки, M (IQR)	0,9 (0–2)	0,9 (0–1)	0,827	0,9 (0–2)
Оценка по шкале Cirs печень, M (IQR)	1,1 (0–2)	1,2 (0–2)	0,417	1,2 (0–2)
Оценка по шкале Cirs, почки, M (IQR)	2,7 (2–4)	2,0 (1–3)	0,003	2,3 (1–3)
Оценка по шкале Cirs, мочеполовая система, M (IQR)	1,6 (1–2)	1,4 (0–2)	0,520	1,5 (1–2)
Оценка по шкале Cirs, опорно-двигательный аппарат и кожа, M (IQR)	1,6 (0–3)	1,3 (0–2)	0,370	1,4 (0–3)
Оценка по шкале Cirs, нервная система, M (IQR)	1,3 (0–2)	1,5 (1–2)	0,212	1,4 (0–2)
Оценка по шкале Cirs, эндокринная система, M (IQR)	2,2 (1–4)	2,1 (0–4)	0,677	2,1 (1–4)
Оценка по шкале, Cirs психика, M (IQR)	0,8 (0–2)	1,2 (0–2)	0,139	1,1 (0–2)
Всего, n	57	87		144

**Примечание.** \* — синдром Иценко–Кушинга, язва желудка. Для табл. 1, 2: n — число пациентов; M — медианное значение; IQR — межквартильный размах; \*\* — значения  $p$ , рассчитанные по критерию Манна–Уитни.

Внимание исследователей было привлечено и к другой — противоположной — области гена *AGTR1* — 3'-области. Известны данные о вкладе однонуклеотидной замены *AGTR1* A1166C (rs5186), расположенной в 3'-области гена, в развитии диабетической нефропатии [17, 18]. Показано, что аллель *S* *AGTR1* A1166C rs5186 защищает от неблагоприятного исхода при нозокомиальной пневмонии [19]. Данный аллель неравновесно сцеплен с двумя другими аллелями, входя в гаплотип GCC, который образуют аллели *G* rs1492078, *S* rs5186 и *C* rs380400 [20]. Интересно, что альтернативный аллель *A* *AGTR1* rs5186 определяет высокий риск летального исхода для пациентов с диабетом второго типа, находящихся на диализе [21]. Однако, связь диабета, летальности и полиморфизма 3'-области или 5'-области гена *AGTR1* при сепсисе не исследовали. Цель работы — определение вклада функционального поли-

## Materials and Methods

An uncontrolled noncomparative sampling study was conducted. Mortality was the primary endpoint; the incidence of septic shock and SOFA scores were the secondary endpoints.

According to preliminary data, the mortality rate in sepsis in the cohort of patients with multiple comorbidities was about 90 percent which served as the basis for calculating the sample size. According to the formula for sample size calculation  $n=(t^2 \cdot P \cdot Q) / \Delta^2$  [22, 23], where  $t$  is the critical value of Student test (at 0.05 significance level it equals 1.96),  $\Delta$  is the marginal error (5%),  $P$  is the proportion of cases in which the studied parameter occurred (90),  $Q$  is the proportion of cases in which the studied parameter did not occur (10), the total number of patients ( $n$ ) was 138. The study included ICU patients ( $n=144$ ) from two clinical hospitals in Moscow aged 18–75 years with clinical signs of sepsis (Sepsis-3, 2016, Table 1).

As shown in the table 1, median scores on the Charlson and CIRS comorbidity scales were 5.8 and

**Table 1. Demographic parameters, morbidity and comorbidity of ICU patients.**

Parameter	ICU 1, n (%)	ICU 2, n (%)	<i>P</i> <sub>1-2</sub> value**	All patients, n (%)
Men, n (%)	28 (49%)	54 (62 %)	0.173	82 (57%)
Women, n (%)	29 (51%)	33 (38 %)		62 (43 %)
Age, M (IQR)	50.6 (45–69)	56.8 (51–68)	0.746	54.3 (50–68)
SOFA score on admission, M (IQR)	6.3 (5–7)	6.0 (3–9)	0.982	6.1 (4–8)
Peritonitis, n (%)	3 (5%)	10 (11%)	0.328	13 (9%)
Nosocomial pneumonia, n (%)	—	19 (23%)	<0.001	19 (14%)
Cardiovascular disease, n (%)	15 (26%)	18 (21%)	0.560	33 (23%)
Pancreatitis, pancreatic necrosis, n (%)	3 (5%)	6 (7%)	0.965	9 (6%)
Renal failure, pyelonephritis, renal stones, atypical hemolytic uremic syndrome, n (%)	23 (41%)	10 (11%)	<0.001	33 (23%)
Trauma, n (%)	2 (4%)	10 (11%)	0.165	12 (9%)
Cellulitis, n (%)	3 (5%)	5 (6%)	0.804	8 (5%)
Abscess, n (%)	4 (7%)	5 (6%)	0.965	9(6%)
Neoplastic disease, n (%)	1 (2%)	2 (2%)	0.709	3 (2%)
Endocarditis, n (%)	3 (5%)	—	0.117	3 (2%)
Other*, n (%)	—	2 (2%)	0.671	2 (1%)
Underwent surgery, n (%)	34 (60%)	51 (59%)	0.960	85 (59%)
Diabetes mellitus, n (%)	26 (46%)	36 (41%)	0.742	62 (43%)
Septic shock, n (%)	37 (65%)	59 (68%)	0.857	96 (67%)
Charlson comorbidity index, M (IQR)	5.9 (5–8)	5.7 (3–8)	0.460	5.8 (3–8)
CIRS score, M (IQR)	21.3 (18–26)	20.1 (15–26)	0.326	20.7 (16–26)
CIRS Heart score, M (IQR)	2.1 (1–3)	1.9 (1–3)	0.174	2.0 (1–3)
CIRS Vascular score, M (IQR)	2.0 (2–3)	1.7 (1–2)	0.115	1.8 (1–3)
CIRS Hematopoietic score, M (IQR)	1.6 (1–2)	1.1 (0–2)	0.002	1.3 (0–2)
CIRS Respiratory score, M (IQR)	1.2 (0–2)	1.3 (0–2)	0.811	1.3 (0–2)
CIRS Eyes, ears, nose, throat, and larynx score, M (IQR)	1.0 (0–2)	1.1 (0–2)	0.423	1.0 (0–2)
CIRS Upper GI score, M (IQR)	1.3 (1–2)	1.4 (1–2)	0.499	1.4 (1–2)
CIRS Lower GI score, M (IQR)	0.9 (0–2)	0.9 (0–1)	0.827	0.9 (0–2)
CIRS Liver, pancreas, and biliary score, M (IQR)	1.1 (0–2)	1.2 (0–2)	0.417	1.2 (0–2)
CIRS Renal score, M (IQR)	2.7 (2–4)	2.0 (1–3)	0.003	2.3 (1–3)
CIRS Genitourinary, M (IQR)	1.6 (1–2)	1.4 (0–2)	0.520	1.5 (1–2)
CIRS Musculoskeletal and skin, M (IQR)	1.6 (0–3)	1.3 (0–2)	0.370	1.4 (0–3)
CIRS Neurologic score, M (IQR)	1.3 (0–2)	1.5 (1–2)	0.212	1.4 (0–2)
CIRS Endocrine and breast score, M (IQR)	2.2 (1–4)	2.1 (0–4)	0.677	2.1 (1–4)
CIRS Psychiatric illness score, M (IQR)	0.8 (0–2)	1.2 (0–2)	0.139	1.1 (0–2)
Total, n	57	87		144

**Note.** \* — Cushing syndrome, gastric peptic ulcer. For Table 1, 2: *n* — the number of patients; *M* — median; *IQR* — interquartile range; *GI* — Gastrointestinal tract; \*\* — *P* values calculated using the Mann–Whitney test.

морфизма *AGTR1* rs275651 в составе гаплотипа 5'-области гена *AGTR1* в течение и исход сепсиса у пациентов с высокой коморбидностью, включая сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет второго типа.

## Материал и методы

Провели закрытое неконтролируемое несравнительное выборочное исследование. Первичной конечной точкой являлась летальность, вторичными конечными точками были частота развития септического шока, оценки по шкале SOFA.

По предварительным данным летальность при сепсисе в когорте больных с высокой коморбидностью составила примерно 90 процентов, на основании этого был рассчитан размер выборки. По формуле для расчета размера выборки  $n = (t^2 * P * Q) / \Delta^2$  [22, 23], где *t* — критическое значения критерия Стьюдента (при уровне значимости 0,05 составляет 1,96),  $\Delta$  — предельно допустимая ошибка (5%), *P* — доля случая, в которых встречался изучаемый признак (90), *Q* — доля случаев, в которых не встречался изучаемый признак (10), общее количество пациентов (*n*) составило 138. В исследование включили пациентов ОРИТ (*n*=144) двух кли-

20.7, respectively, indicating multiple comorbidities in the entire cohort studied. Patients from the two ICUs did not differ on most parameters. Some differences in the CIRS Hematopoietic and CIRS Renal scores were due to the higher number of patients with impaired renal function in the ICU 1 due to the presence of a nephrology tertiary care center in the hospital where the ICU 1 was based.

On admission, 49 patients had cardiovascular disorders scored 3 or 4 on the CIRS scale, and 62 patients were diagnosed with type 2 diabetes mellitus (Table 2). The groups of patients with diabetes and cardiovascular disease predictably differed from patients without these comorbidities in age, Charlson scores and CIRS Heart, Vascular, Respiratory, Eyes, ears, nose, throat, and larynx, Renal, Musculoskeletal and skin, Neurologic, and Endocrine and breast scores. However, SOFA scores did not differ between these patient groups on admission.

The *AGTR1* rs275651 allelic variants were determined by tetraprimer polymerase chain reaction followed by electrophoretic separation and identification of stained products in a gel. The following primers were selected and synthesized at Eurogen LLC using the Primer-BLAST software (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>):

**Таблица 2. Демографические показатели и коморбидность пациентов ОРИТ с диабетом, тяжелой сердечно-сосудистой патологией, и без диабета и сердечно-сосудистой патологии.**

Параметры	Пациенты			p
	с диабетом (1)	без диабета и сердечно-сосудистой патологии (2)	с сердечно-сосудистой патологией (3)	
Мужчины, n	29 (48%)	35 (59%)	31 (63%)	$p_{1-2}=0,230$
Женщины, n	33 (52%)	24 (41%)	18 (37%)	$p_{2-3}=0,826$
Возраст, М (IQR)	62,8 (59–70)	50,8 (40–63)	60,5 (56–70)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
Оценка по шкале SOFA при поступлении, М (IQR)	6,7 (5–8)	6,1 (3–8)	6,9 (5–8)	$p_{1-2}=0,153$ $p_{2-3}=0,081$
Индекс коморбидности Charlson, М (IQR)	8,0 (7–9)	3,4 (1–5)	7,6 (7–9)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
Cirs, М (IQR)	25,8 (23–30)	14,3 (7–22)	24,7 (22–28)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
Cirs сердце, М (IQR)	2,4 (2–3)	1,1 (0–2)	3,1 (3–3)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
Cirs сосуды, М (IQR)	2,3 (2–3)	1,2 (0–2)	2,4 (2–3)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
Cirs кровь, М (IQR)	1,7 (1–2)	0,9 (0–2)	1,6 (0–2)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}=0,100$
Cirs легкие, М (IQR)	1,5 (1–2)	0,9 (0–2)	1,4 (1–2)	$p_{1-2}=0,003$ $p_{2-3}=0,011$
Cirs органы чувств, М (IQR)	1,4 (1–2)	0,7 (0–1)	1,6 (1–2)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
Cirs желудочно-кишечный тракт до тощей кишки, М (IQR)	1,4 (1–2)	1,3 (0–2)	1,8 (1–2)	$p_{1-2}=0,392$ $p_{2-3}=0,103$
Cirs желудочно-кишечный от тощей кишки, М (IQR)	0,7 (0–1)	0,9 (0–2)	0,9 (0–2)	$p_{1-2}=0,957$ $p_{2-3}=0,603$
Cirs печень, М (IQR)	1,3 (0–2)	0,9 (0–2)	1,7 (1–2)	$p_{1-2}=0,103$ $p_{2-3}=0,027$
Cirs почки, М (IQR)	2,8 (2–4)	1,6 (1–2)	2,7 (2–3)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
Cirs мочеполовая система, М (IQR)	1,7 (1–2)	1,2 (0–2)	1,7 (1–2)	$p_{1-2}=0,006$ $p_{2-3}=0,013$
Cirs опорно-двигательный аппарат и кожа, М (IQR)	1,7 (1–2)	0,9 (0–2)	1,9 (1–2)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
Cirs нервная система, М (IQR)	1,9 (1–3)	0,9 (0–2)	1,9 (1–2)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
Cirs эндокринная система, М (IQR)	3,5 (3–4)	1,0 (0–2)	2,3 (2–3)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
Cirs психика, М (IQR)	1,4 (1–2)	0,8 (0–2)	1,2 (0–2)	$p_{1-2}=0,001$ $p_{2-3}=0,013$

нических больниц г. Москвы в возрасте 18–75 лет с клиническими признаками сепсиса (СЕПСИС-3, 2016, табл. 1).

Как видно из табл. 1, медианные значения оценки пациентов по шкалам коморбидности Charlson и Cirs составили 5,8 и 20,7 соответственно, что указывает на высокую коморбидность пациентов всей исследованной когорты. Пациенты из двух ОРИТ не различались по большинству параметров. Некоторые различия оценок по шкалам Cirs кровь и Cirs почки обусловлены большим поступлением пациентов с нарушением функций почек в ОРИТ 1 вследствие наличия нефрологического центра в ГКБ с ОРИТ 1.

При поступлении у 49 пациентов выявили нарушения сердечно-сосудистой системы, оцененные на 3 или 4 балла по шкале CIRS, у 62 пациентов диагностировали сахарный диабет второго типа (табл. 2). Группы пациентов с диабетом и сердечно-сосудистой патологией ожидаемо отличались от пациентов без данных коморбидностей по возрасту, индексу

1for 5`-GGACATGCTACCCAAGTTGC-3`  
2for 5`-CCAAAAATCAATTAATGTTA-3`  
1rev 5`-GCAATTGGCATATCCATCAC-3`  
2rev 5`-GTCACCCTACTCACCTATCA-3`.

Significance of differences between the groups was assessed using  $\chi^2$  test with Yates correction for sample continuity and Fisher's exact test (FET). Odds ratios (OR, odds ratios) and 95% confidence intervals (95% CI) were calculated to assess risks of sepsis mortality in patients with various genotypes. Normality of distribution was determined using the Kolmogorov–Smirnov test. Qualitative parameters were presented as absolute numbers with the percentages indicated. In non-normal distribution, Mann–Whitney  $U$ -test was used to evaluate differences between groups by calculating medians and interquartile range (IQR). The Kaplan–Meier procedure and log-rank test were used to identify differences in survival rate. Predictors of outcome were determined by logistic regression. Differences at  $P<0.05$  were considered significant. Statistical analysis was performed using MedCalc version 11.6 and SigmaStat version 3.5.

**Table 2. Demographic parameters and comorbidity of ICU patients with diabetes mellitus, severe cardiovascular disease, and without diabetes mellitus and cardiovascular disease.**

Parameter	Patients			P value
	with diabetes mellitus (1)	without diabetes mellitus and cardiovascular disease (2)	with cardiovascular disease (3)	
Men, <i>n</i>	29 (48%)	35 (59%)	31 (63%)	$P_{1-2}=0.230$
Women, <i>n</i>	33 (52%)	24 (41%)	18 (37%)	$P_{2-3}=0.826$
Age, M (IQR)	62.8 (59–70)	50.8 (40–63)	60.5 (56–70)	$P_{1-2}<0.001$ $P_{2-3}<0.001$
SOFA score on admission, M (IQR)	6.7 (5–8)	6.1 (3–8)	6.9 (5–8)	$P_{1-2}=0.153$ $P_{2-3}=0.081$
Charlson comorbidity index, M (IQR)	8.0 (7–9)	3.4 (1–5)	7.6 (7–9)	$P_{1-2}<0.001$ $P_{2-3}<0.001$
CIRS score, M (IQR)	25.8 (23–30)	14.3 (7–22)	24.7 (22–28)	$P_{1-2}<0.001$ $P_{2-3}<0.001$
CIRS Heart score, M (IQR)	2.4 (2–3)	1.1 (0–2)	3.1 (3–3)	$P_{1-2}<0.001$ $P_{2-3}<0.001$
CIRS Vascular score, M (IQR)	2.3 (2–3)	1.2 (0–2)	2.4 (2–3)	$P_{1-2}<0.001$ $P_{2-3}<0.001$
CIRS Hematopoietic score, M (IQR)	1.7 (1–2)	0.9 (0–2)	1.6 (0–2)	$P_{1-2}<0.001$ $P_{2-3}=0.100$
CIRS Respiratory score, M (IQR)	1.5 (1–2)	0.9 (0–2)	1.4 (1–2)	$P_{1-2}=0.003$ $P_{2-3}=0.011$
CIRS Eyes, ears, nose, throat, and larynx score, M (IQR)	1.4 (1–2)	0.7 (0–1)	1.6 (1–2)	$P_{1-2}<0.001$ $P_{2-3}<0.001$
CIRS Upper GI score, M (IQR)	1.4 (1–2)	1.3 (0–2)	1.8 (1–2)	$P_{1-2}=0.392$ $P_{2-3}=0.103$
CIRS Lower GI score, M (IQR)	0.7 (0–1)	0.9 (0–2)	0.9 (0–2)	$P_{1-2}=0.957$ $P_{2-3}=0.603$
CIRS Liver, Pancreas, and biliary score, M (IQR)	1.3 (0–2)	0.9 (0–2)	1.7 (1–2)	$P_{1-2}=0.103$ $P_{2-3}=0.027$
CIRS Renal score, M (IQR)	2.8 (2–4)	1.6 (1–2)	2.7 (2–3)	$P_{1-2}<0.001$ $P_{2-3}<0.001$
CIRS Genitourinary, M (IQR)	1.7 (1–2)	1.2 (0–2)	1.7 (1–2)	$P_{1-2}=0.006$ $P_{2-3}=0.013$
CIRS Musculoskeletal and skin, M (IQR)	1.7 (1–2)	0.9 (0–2)	1.9 (1–2)	$P_{1-2}<0.001$ $P_{2-3}<0.001$
CIRS Neurologic score, M (IQR)	1.9 (1–3)	0.9 (0–2)	1.9 (1–2)	$P_{1-2}<0.001$ $P_{2-3}<0.001$
CIRS Endocrine and breast score, M (IQR)	3.5 (3–4)	1.0 (0–2)	2.3 (2–3)	$P_{1-2}<0.001$ $P_{2-3}<0.001$
CIRS Psychiatric illness score, M (IQR)	1.4 (1–2)	0.8 (0–2)	1.2 (0–2)	$P_{1-2}=0.001$ $P_{2-3}=0.013$

Charlson и шкале Cirs, оценкам по шкале Cirs сердца, сосудов, легких, органов чувств, почек, опорно-двигательного аппарата, нервной системы и эндокринной системы. Однако оценки по шкале SOFA между данными группами пациентов при поступлении не различались.

Аллельные варианты *AGTR1* rs275651 определяли с помощью тетрапраймерной полимеразной цепной реакции с последующим электрофоретическим разделением и идентификацией окрашенных продуктов в геле. С помощью программы Primer — BLAST (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>) были подобраны и синтезированы в ООО «Евроген» следующие праймеры:

1for 5`-GGACATGCTACCCAAGTTGC-3`  
 2for 5`-CCAAAAATCAATTAATGTTA-3`  
 1rev 5`-GCAATTGGCATATCCATCAC-3`  
 2rev 5`-GTCACCCTACTCACSTATCA-3`.

Значимость различий между группами оценивали с использованием критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса на непрерывность выборки и точного ме-

## Results and Discussion

The study found a strong association between increased comorbidity and mortality. Mortality among patients with CIRS comorbidity score of 1–10 ( $n=23$ ) was 26%, and with that of 11–35 ( $n=121$ ) — 72% ( $P=0.001$ ,  $\chi^2$ , Fig. 1, *a*). In the subgroup of patients with Charlson score of 1–4 ( $n=47$ ), 62% survived; in the subgroup with score values 5–15 ( $n=97$ ), 23% survived ( $P=0.001$ ,  $\chi^2$ , Fig. 1, *b*). Thus, in our patient cohort, comorbidity scores significantly predicted outcome.

Logistic regression was used to analyze the relationship between survival rate and CIRS comorbidity score of patients in the first two days of admission to the clinic (Table 3). The table shows that comorbidity contributes significantly to mortality in sepsis. In the studied cohort of severely comorbid patients in our sample, the CIRS comorbidity

**Таблица 3. Логистическая регрессия — анализ предикторов выживаемости при сепсисе.**  
**Table 3. Logistic regression analysis of predictors of survival in sepsis.**

Parameter	All patients			Diabetes mellitus			Without diabetes mellitus		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Age	0.99	0.95–1.03	0.658	0.983	0.90–1.06	0.585	0.99	0.937–1.041	0.634
Sex	1.10	0.48–2.47	0.826	1.1432	0.25–5.18	0.862	1.516	0.50–4.58	0.461
Charlson score	1.09	0.8–1.36	0.425	1.17	0.013–1.100	0.452	1.15	0.85–1.57	0.355
CIRS score	1.13	1.04–1.23	0.005	1.23	0.98–1.54	0.071	1.126	1.010–1.26	0.032
SOFA score	1.04	0.91–1.2	0.561	0.92	0.712–1.19	0.862	1.10	0.92–1.31	0.275
Parameter	Severe cardiovascular conditions			Without severe cardiovascular conditions					
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P			
Age	1.08	0.953–1.23	0.2589	0.9924	0.9398–1.0479	0.7831			
Sex	0.003	0.0–0.82	0.0421	2.1471	0.9320–1.2653	0.1181			
Charlson score	1.2	0.68–2.10	0.5303	1.0148	0.7144–1.4415	0.9346			
CIRS score	1.84	1.12–3.02	0.016	1.119	1.01–1.24	0.029			
SOFA score	0.0	0.0–0.0	0.99	1.09	0.93–1.26	0.290			
Parameter	Pooled group: severe cardiovascular conditions and diabetes mellitus			Without severe cardiovascular conditions and diabetes mellitus					
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P			
Age	0.97	0.91–1.04	0.425	1.01	0.94–1.08	0.801			
Sex	0.36	0.099–1.3	0.118	3.19	0.94–10.81	0.062			
Charlson score	1.21	0.85–1.73	0.289	0.96	0.67–1.36	0.813			
CIRS score	1.18	0.98–1.42	0.085	1.14	1.013–1.28	0.036			
SOFA score	0.88	0.72–1.11	0.279	1.1532	0.95–1.4	0.145			

**Note.** OR — odds ratio; 95% CI — 95% confidence interval.

**Примечание.** All patients — все пациенты; diabetes mellitus — диабет; severe cardiovascular conditions — тяжелая сердечно-сосудистая патология; pooled group — объединенная группа; without — нет; age — возраст; sex — пол; score — баллы; OR — отношение шансов (odds ratio); 95% CI — 95-процентные доверительные интервалы.

тогда Фишера (ТМФ). Для оценки рисков летального исхода сепсиса у пациентов с различными генотипами рассчитывали отношения шансов (OR, odds ratio) и 95-процентные доверительные интервалы (95% CI). Соответствие значений нормальному распределению определяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Качественные признаки представляли в абсолютных числах с указанием долей %. В случае распределения значений, которое отличается от нормального, при сравнении различий между группами использовали *U*-критерий Манна–Уитни, рассчитывая медианы и межквартильный размах (IQR). Для выявления различий в выживаемости использовали процедуру Каплана–Меера и логарифмический ранговый критерий (Logrank test). Предикторы исхода выявляли посредством логистической регрессии. Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Статистический анализ проводили с использованием программ MedCalc версия 11.6 и SigmaStat версия 3.5.

## Результаты и обсуждение

Исследование выявило выраженную ассоциацию между увеличением степени коморбидности и летальностью. Летальность среди пациентов с оценками по шкале коморбидности CIRS 1–10 ( $n=23$ ) составила 26 %, с оценками 11–35 ( $n=121$ ) — 72% ( $P=0,001$ ,  $\chi^2$ , рис. 1, *a*). В подгруппе пациентов с оценками индекса 1–4 по шкале Charlson ( $n=47$ ) выжили 62%, в подгруппе с оценками 5–15 ( $n=97$ ) выжили 23% ( $P=0,001$ ,  $\chi^2$ , рис. 1, *b*). Таким образом, в нашей когорте пациентов шкалы оценки коморбидности значимо прогнозировали исход.

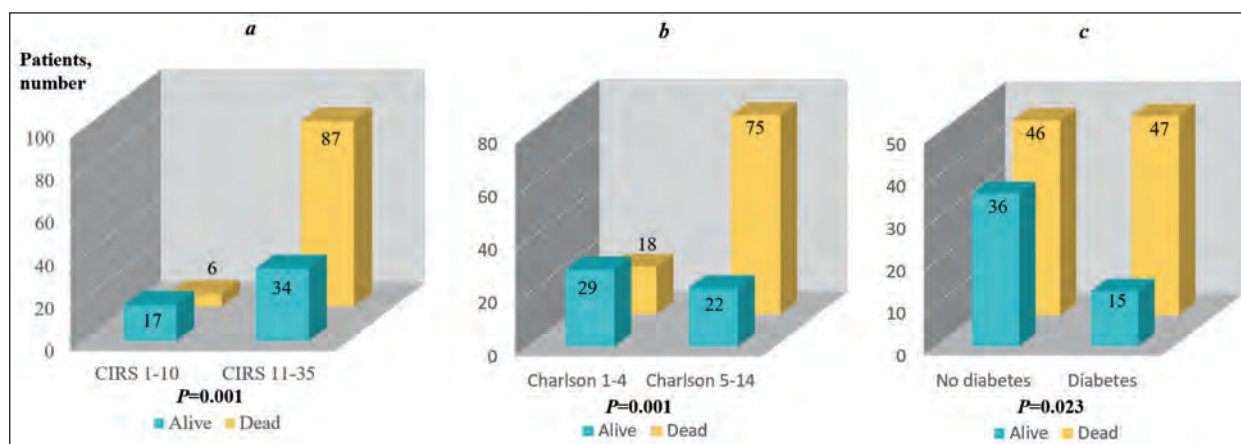
score was highly informative for outcome prognosis. In the group of patients with severe cardiovascular conditions we found differences in survival depending on sex. Women survived more often in this subgroup. There were no differences in the sex distribution of patients with different *AGTR1* rs275651 genotypes.

Approximately half of our sample consisted of patients with type 2 diabetes mellitus (DM). We found that the mortality in patients with DM and sepsis was significantly higher than that of septic patients without diabetes (47 of 62 vs. 46 of 82, respectively,  $P=0.023$ ,  $\chi^2=5.165$ ,  $n=144$ , Fig. 1, *c*). The results confirmed the conclusion of other authors that comorbid diabetes contributes significantly to the adverse outcome of sepsis [24].

The study of the genetic variability of the entire cohort of patients studied revealed the following distribution of *AGTR1* rs275651 genotype frequencies: TT — 101 (70%), TA — 41 (28%), AA — 2 (2%), which corresponded to the Hardy-Weinberg law ( $P=0.338$ ,  $n=144$ ), and did not differ from the distribution in the group of apparently healthy donors in the Moscow population (TT — 76%, TA — 22%, AA — 2%,  $P=0.672$ ,  $n=141$ , Table 4).

Further analysis of a possible link between genotype and comorbidity according to the CIRS and Charlson scales revealed no differences in comorbidity between patients with different *AGTR1* rs275651 genotypes. Patients of various *AGTR1* rs275651 genotypes with sepsis did not differ in mortality as well (Fig. 2, *a*), but there was a trend toward less frequent septic shock development in





**Рис. 1. Выживаемость пациентов ОРИТ с сепсисом и различным уровнем коморбидности.**

**Fig. 1. Survival rate of ICU patients with sepsis and various comorbidity scores.**

**Note.** a — based on CIRS score,  $n=144$ ,  $P=0.001$ ,  $\chi^2$ . b — based on Charlson comorbidity index,  $P=0.001$ ,  $\chi^2$ . c — based on presence of diabetes mellitus,  $P=0.023$ ,  $\chi^2$ .

**Примечание.** a — в зависимости от оценки по шкале CIRS,  $n=144$ ,  $p=0,001$ ,  $\chi^2$ . b — в зависимости от оценки по шкале Charlson индекс,  $n=144$ ,  $\chi^2$ . c — в зависимости от наличия сахарного диабета,  $p=0,023$ ,  $\chi^2$ .

С помощью логистической регрессии анализировали связь выживаемости и оценки коморбидности пациентов по шкале Cirs в первые двое суток поступления в клинику (табл. 3). Из таблицы видно, что коморбидность вносит значительный вклад в летальность при сепсисе. В исследованной когорте высококоморбидных пациентов нашей выборки шкала оценки коморбидности Cirs оказалась высокоинформативна для прогноза исхода. В группе пациентов с тяжелой сердечно-сосудистой патологией обнаружили различие в выживаемости в зависимости от пола. В данной подгруппе чаще выживали женщины. Не было различий в распределении по полу пациентов с различными генотипами *AGTR1* rs275651.

Примерно половину нашей выборки составили пациенты с сахарным диабетом второго типа. Обнаружили, что летальность пациентов с диабетом и сепсисом была значимо выше, чем септических пациентов без диабета (47 случаев из 62 vs. 46 из 82, соответственно,  $P=0,023$ ,  $\chi^2=5,165$ ,  $n=144$ , рис. 1, c). Результаты подтвердили вывод других авторов о том, что наличие диабета вносит значительный вклад в неблагоприятный исход сепсиса [24].

Изучение генетической вариабельности всей когорты исследованных пациентов выявило следующее распределение частот генотипов *AGTR1* rs275651: TT — 101 (70%), TA — 41 (28%), AA — 2 (2%), что соответствовало закону Харди-Вайнберга ( $p=0,338$ ,  $n=144$ ), и не отличалось от распределения в группе условно-здоровых доноров московской популяции (TT — 76%, TA — 22%, AA — 2%,  $p=0,672$ ,  $n=141$ , табл. 4).

Дальнейший анализ возможной связи генотипа и коморбидности по шкалам комор-

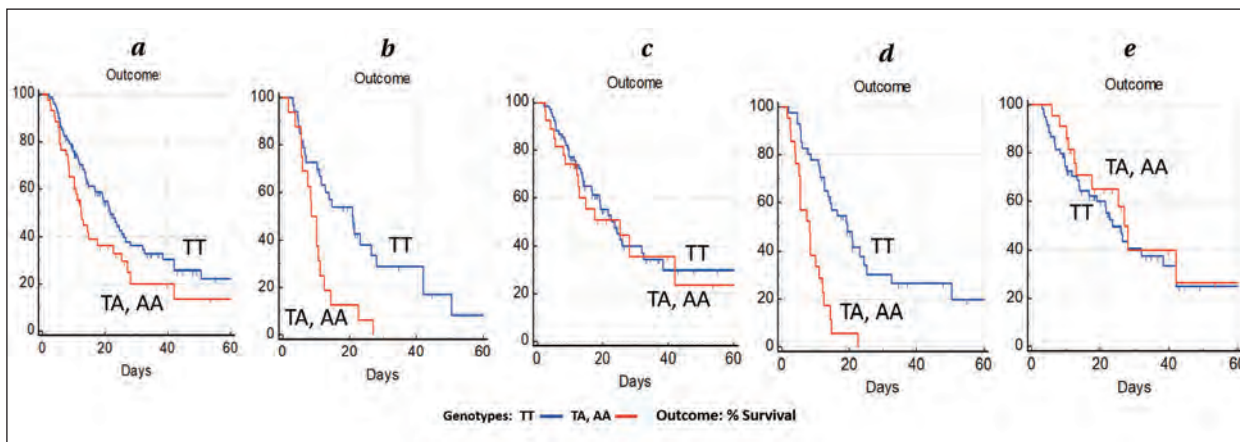
the *AGTR1* rs275651 TT genotype carriers ( $P=0.062$ , FET).

However, a separate analysis of the groups of patients with severe cardiovascular conditions ( $n=49$ ) and with type 2 DM ( $n=62$ ) revealed significant differences in the progression and outcome of sepsis based on the *AGTR1* rs275651 genetic variant. Thus, in the group of patients with cardiovascular disease (predominantly coronary heart disease), carriers of the TT *AGTR1* rs275651 genotype were characterized by a lower mortality rate compared with carriers of the TA, AA genotypes (25 deaths out of 33 and 16 out of 16, respectively,  $n=49$ ,  $P=0.041$ , FET;  $P=0.002$ , log-rank test, Fig. 2, b). Among the carriers of TA, AA variants in this group of patients, a higher incidence of septic shock was also noted (16 cases out of 16 vs. 24 cases out of 33;  $P=0.022$ , FET).

The groups of patients with cardiovascular conditions and DM overlapped significantly: 25 patients (17% of the total sample, half of patients with cardiovascular diseases) had both comorbidities. In the group of patients with type 2 DM ( $n=62$ ) the progression and outcome of sepsis associated with the *AGTR1* rs275651 genotype variant. Thus, differences in mortality and frequency of septic shock were found: carriers of the TT *AGTR1* rs275651 genotype were characterized by lower mortality compared with carriers of the TA, AA genotypes (27 deaths out of 41 and 20 out of 21, respectively,  $P=0.012$ , OR=10.37; 95% CI: 1.26 to 85.5, FET;  $P<0.0001$ , log-rank test, Fig.2d). Carriers of TA, AA variants developed septic shock more frequently (20 of 21 versus 26 of 41;  $P=0.006$ , OR=11.54; 95% CI: 1.40 to 94.84). SOFA scores in diabetic patients also differed depending on the *AGTR1* rs275651 genotype of the patients. While

**Таблица 4. Распределение частот генотипов среди условно-здоровых доноров и пациентов ОРИТ.**  
**Table 4. Distribution of genotype frequencies among apparently healthy donors and ICU patients.**

Donors and patients	AGTR1 TT	AGTR1 TA	AGTR1 AA
Apparently healthy donors	107 (76%)	31 (22%)	3 (2%)
ICU patients	101 (70%)	41 (28%)	2 (2%)



**Рис. 2. Выживаемость септических пациентов ОРИТ с различными генотипами AGTR1 rs275651.**

**Fig. 2. Survival rate of ICU sepsis patients with various AGTR1 rs275651 genotypes.**

**Note.** a — all patients,  $n=144$ ,  $P=0.062$ ,  $\chi^2$ ;  $P=0.057$ , log-rank test. b — patients with severe cardiovascular diseases,  $n=49$ ,  $P=0.041$ , Fisher's exact test;  $P=0.002$ , log-rank test. c — patients without severe cardiovascular diseases,  $n=95$ ,  $P>0.05$ , Fisher's exact test;  $P=0.734$ , log-rank test. d — patients with diabetes mellitus,  $n=62$ ,  $P=0.012$ , OR=10.37 95% CI: 1.26–85.50, Fisher's exact test;  $P<0.0001$ , log-rank test. e — patients without diabetes mellitus,  $n=82$ ,  $P>0.05$ , Fisher's exact test;  $P=0.451$ , log-rank test.

**Примечание.** a — все пациенты,  $n=144$ ,  $p=0,062$ ,  $\chi^2$ ;  $p=0,057$ , log rank test. b — пациенты с тяжелой сердечно-сосудистой патологией,  $n=49$ ,  $p=0,041$ , точный метод Фишера;  $p=0,002$ , log rank test. c — пациенты без тяжелой сердечно-сосудистой патологии,  $n=95$ ,  $p>0,05$ , точный метод Фишера;  $p=0,734$ , log rank test. d — пациенты с сахарным диабетом,  $n=62$ ,  $p=0,012$ , OR=10,37 95% CI: 1,26–85,50, точный метод Фишера;  $p<0,0001$ , log rank test. e — пациенты без сахарного диабета,  $n=82$ ,  $p>0,05$ , точный метод Фишера;  $p=0,4508$ , log rank test.

бидности Cirs и Charlson не выявил различий по коморбидности между пациентами различных генотипов AGTR1 rs275651. Пациенты с сепсисом разных генотипов AGTR1 rs275651 не отличались и по летальности (рис.2 а), однако в группе носителей генотипа AGTR1 rs275651 TT отмечали тенденцию к снижению развития септического шока ( $p=0,062$ , ТМФ).

Однако, раздельный анализ групп пациентов с тяжелой сердечно-сосудистой патологией ( $n=49$ ) и с сахарным диабетом второго типа ( $n=62$ ) выявил значимые различия по течению и исходу сепсиса в зависимости от генетического варианта AGTR1 rs275651. Так, в группе пациентов с сердечно-сосудистой патологией (преимущественно с ишемической болезнью сердца) носители генотипа TT AGTR1 rs275651 характеризовались меньшим уровнем летальности по сравнению с носителями генотипов TA, AA (25 летальных исхода из 33 и 16 из 16, соответственно,  $n=49$ ,  $p=0,041$ , ТМФ;  $p=0,002$ , log rank test, рис. 2, b). Среди носителей вариантов TA, AA в этой группе пациентов отмечали и большую частоту развития СШ (16 случаев из 16 vs. 24 из 33;  $p=0,022$ , ТМФ).

Группы пациентов с сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом значительно перекрывались: 25 пациентов (17% общей

no significant differences in the frequency of multiple organ failure were found on the first day, they were already significant on day 2 of ICU stay ( $P=0.004$ , Mann-Whitney  $U$ -criterion): median SOFA scale values were 9 (IQR 8.0 to 10.8) points for carriers of minor allele A and 7 (IQR 5.0 to 9.0) points for homozygous patients of TT AGTR1 rs275651 genotype. Genotype-specific differences on the SOFA scale were characteristic of patients on the «median» day of ICU stay ( $P=0.001$ , Mann-Whitney  $U$ -criterion) as well as with respect to the maximum multiple organ failure rate during the entire hospitalization period ( $P=0.039$ , Mann-Whitney  $U$ -criterion). At the same time, as seen in Fig. 2, c, e, no differences in the progression and outcome of sepsis were found between the groups of patients of different AGTR1 rs275651 genotypes without cardiovascular conditions ( $n=95$ ) and without diabetes mellitus ( $n=82$ ).

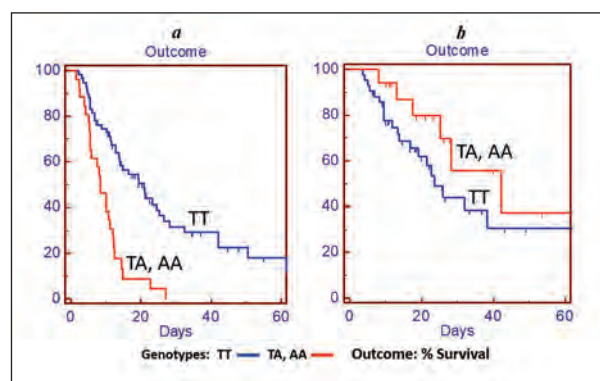
After pooling patients with severe cardiovascular disease and diabetes mellitus into one cohort of highly comorbid patients ( $n=85$ ), survival rate differences remained highly significant in relation to AGTR1 rs275651 genotype (Fig. 3, a). Thus, among carriers of the more common TT genotype, mortality was 69%; among carriers of the minor A allele, it was 96% ( $P=0.005$ , OR=10.97, 95% CI: 1.38 to 87.35, FET;  $P<0.0001$ , log-rank test).

выборки, половина пациентов с сердечно-сосудистой патологией) имели обе коморбидности. В группе пациентов с сахарным диабетом второго типа ( $n=62$ ) течение и исход сепсиса зависел от варианта генотипа *AGTR1* rs275651. Так, выявили различия по уровню летальности и частоте развития септического шока: для носителей генотипа ТТ *AGTR1* rs275651 была характерна меньшая летальность по сравнению с носителями генотипов ТА, АА (27 летальных исхода из 41 и 20 из 21 соответственно,  $p=0,012$ ,  $OR=10,37$ ; 95% CI: 1,26—85,5, ТМФ;  $p<0,0001$ , log rank тест, рис. 2, *d*). У носителей вариантов ТА, АА септический шок развивался чаще (20 случаев из 21 против 26 из 41;  $p=0,006$ ,  $OR=11,54$ ; 95% CI: 1,40–94,84). Оценки по шкале SOFA у пациентов с диабетом тоже различались в зависимости от генотипа *AGTR1* rs275651 пациентов. Если в первый день значимых различий по уровню полиорганной недостаточности не обнаружили, то уже на второй день пребывания в ОРИТ различия оказались значимы ( $p=0,004$ , *U*-критерий Манна–Уитни): медианные значения по шкале SOFA составили 9 (IQR 8,0–10,8) баллов для носителей минорной аллели А и 7 (IQR 5,0–9,0) баллов для гомозиготных пациентов генотипа ТТ *AGTR1* rs275651. Генотип-специфические различия по шкале SOFA были характерны для пациентов в «срединный» день пребывания в ОРИТ ( $p=0,001$ , *U*-критерий Манна–Уитни), а также в отношении максимального значения показателя полиорганной недостаточности за весь период госпитализации ( $p=0,039$ , *U*-критерий Манна–Уитни). При этом, как видно на рис. 2, *c*, *e*, между группами пациентов разных генотипов *AGTR1* rs275651 без сердечно-сосудистой патологии ( $n=95$ ) и без сахарного диабета ( $n=82$ ) различий в течении и исходе сепсиса не выявили.

При объединении пациентов с тяжелой сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом в одну когорту высококоморбидных пациентов ( $n=85$ ) различия по выживаемости сохраняли высокую значимость в зависимости от генотипа *AGTR1* rs275651 (рис. 3, *a*). Так, среди носителей более распространенного генотипа ТТ летальность составила 69%, у носителей минорной аллели А — 96% ( $p=0,005$ ,  $OR=10,97$  95% CI: 1,38–87,35, ТМФ;  $p<0,0001$ , log rank тест).

Напротив, в когорте пациентов с меньшей коморбидностью — без сахарного диабета и выраженной сердечно-сосудистой патологии различия по выживаемости между группами пациентов, отличающихся по генотипу *AGTR1* rs275651 (ТТ против А+) отсутствовали ( $p>0,05$ ; рис. 3, *b*).

Представленные данные указывают на то, что коморбидность пациентов, обусловленная сахарным диабетом или выраженной патологи-



**Рис. 3. Выживаемость септических пациентов ОРИТ с различными генотипами *AGTR1* rs275651, без и с сопутствующей тяжелой коморбидностью.**

**Fig. 3. Survival rate of ICU sepsis patients with various *AGTR1* rs275651 genotypes, with and without severe comorbidities.**

**Note.** *a* — pooled group that include patients with severe cardiovascular diseases and patients with diabetes mellitus ( $n=85$ ,  $P=0,005$ ,  $OR=10,97$  95% CI: 1,379–87,347, Fisher's exact test;  $P<0,0001$ , log-rank test). *b* — patients without diabetes mellitus and severe cardiovascular diseases ( $n=59$ ,  $P>0,05$ , Fisher's exact test;  $P=0,191$ , log-rank test).

**Примечание.** *a* — когорта, объединяющая пациентов с сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом ( $n=85$ ,  $p=0,005$ ,  $OR=10,97$  95% CI: 1,38–87,35, ТМФ;  $p<0,0001$ , log rank тест). *b* — пациенты без сахарного диабета и тяжелой сердечно-сосудистой патологии ( $n=59$ ,  $p>0,05$ , ТМФ;  $p=0,1914$ , log rank тест).

In contrast, in the cohort of patients with less comorbidities (without DM and significant cardiovascular conditions) there were no differences in survival between patient groups with different *AGTR1* rs275651 genotypes (TT versus A+) ( $P>0,05$ ; Fig. 3, *b*).

Our findings suggest that a comorbidity such as diabetes mellitus or advanced cardiovascular disease may be contributing factor to the *AGTR1*-associated predisposition to the adverse course of sepsis.

Sepsis and especially septic shock are accompanied by dramatic cardiovascular changes caused by abnormal reaction of the immune cells to the infection, involving components of microorganisms and products of activated immune cells (cytokine storm). Vascular damage, hypotension, reduced cardiac output, low perfusion lead to tissue hypoxia and multiple organ failure associated with septic shock.

In sepsis, the renin-angiotensin system is activated, apparently as one of the universal adaptive responses to stress. However, with a prolonged increase in gene expression, there may be exhaustion, resulting in a drop in Ang II level. Insufficient angiotensin production leads to maladaptation and an increased risk of profound hypotension. This has been the basis for attempts to treat patients with septic shock using a recombinant drug [25–27]. Recombinant Ang II administration

ей сердечно-сосудистой системы, может являться фактором, способствующим проявлению *AGTR1*-ассоциированной предрасположенности к неблагоприятному течению сепсиса.

Сепсис, и особенно его тяжелая форма — септический шок, сопровождается выраженными изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы, вызванными патологической реакцией клеток иммунной системы на инфекцию, с участием компонентов микроорганизмов и продуктов активированных клеток иммунной системы (цитокиновый шторм). Поражения сосудов, развитие гипотензии, снижение сердечного выброса, гипоперфузия приводят к гипоксии тканей и развитию полиорганной недостаточности, сопровождающей септический шок.

При сепсисе активируется ренин-ангиотензиновая система — видимо, как одна из универсальных адаптивных реакций на стресс. Однако, при длительном увеличении экспрессии гена может происходить ее истощение, в результате которого содержание AngII падает. Развитие недостаточности продукции ангиотензина приводит к дисадаптации и увеличению риска развития глубокой гипотензии. На этом были основаны попытки клинического лечения пациентов с септическим шоком с помощью рекомбинантного препарата [25–27]. Введение рекомбинантного AngII было особенно успешным для быстрого восстановления пациентов с гипотензией и рекомендовано для лечения пациентов с катехоламин-резистентным дистрибутивным шоком [28]. Однако, даже расширенные исследования клинического применения AngII при шоке оставили нерешенными многие вопросы по клинической эффективности его применения. Такие вопросы возникли в связи с обнаруженными неблагоприятными эффектами препарата на легкие, головной мозг, микроциркуляцию, воспалительные реакции и увеличение риска тромбозов [29]. Это обусловило поиск патогенетически значимых биомаркеров для персонализации лечения септического шока AngII. В недавних исследованиях была продемонстрирована повышенная эффективность препарата при лечении пациентов с высоким содержанием ренина, который был определен как биомаркер-кандидат для персонализации применения рекомбинантного AngII [30].

Недостаточность эффективности AngII может иметь причину, связанную с уменьшением экспрессии *AGTR1* при сепсисе, вызванном действием нескольких провоспалительных цитокинов (цитокиновый шторм) и оксида азота (NO) [16]. Пониженные уровни экспрессии генов ренин-ангиотензиновой системы AngII и ACE при сепсисе были ассоциированы

has been particularly successful for the rapid recovery of hypotensive patients and has been recommended for the treatment of patients with catecholamine-resistant distributive shock [28]. However, even extended studies of the clinical use of Ang II in shock have left many unresolved issues regarding its clinical efficacy. These issues emerged when adverse effects of the drug on the lungs, brain, microcirculation, inflammatory reactions, and increased risk of thromboembolism were found [29]. This has prompted a search for pathogenetically relevant biomarkers to personalize the treatment of septic shock with Ang II. Recent studies have demonstrated increased efficacy of the drug in the treatment of patients with high renin levels, which has been identified as a candidate biomarker for the personalization of recombinant Ang II use [30].

Lack of Ang II efficacy may stem from decreased *AGTR1* expression in sepsis induced by several proinflammatory cytokines (cytokine storm) and nitric oxide (NO) [16]. Reduced expression levels of the Ang II and ACE renin-angiotensin system genes in sepsis have been associated with an unfavorable prognosis [31]. At the same time, there is evidence that *AGTR1* expression is reduced in sepsis, leading to impaired cardiovascular response to Ang II and contributing to the development of septic shock [16]. Ang II is a highly effective vasopressor administered in hypotension in patients with sepsis, particularly in septic shock, to stabilize blood pressure and reduce catecholamine demand [32]. Ang II administration in refractory septic shock was effective in increasing blood pressure and reducing norepinephrine demand [33]. One could logically assume that in sepsis (and especially in septic shock) the survival rate of patients with the genotype associated with increased expression of the receptor to Ang II, TT *AGTR1* -777 T>A rs275651, would be higher. We confirmed this hypothesis in the present study: both the incidence of life-threatening septic shock and mortality were significantly lower in patients with the most common TT *AGTR1* -777 T>A (rs275651) genotype. One might speculate that these patients might be genetically predisposed to the highest sensitivity to their own Ang II. However, additional administration of recombinant Ang II could be excessive in these patients and result in well-known complications associated with Ang II use. Further clinical studies will help establish the possible informative value of the *AGTR1* -777 T>A (rs275651) polymorphism appropriate for the personalized use of recombinant Ang II in distributive types of shock, including septic shock.

Sepsis is particularly dangerous for patients with comorbid conditions such as diabetes mellitus and cardiovascular disease. Hereditary predisposition to vascular disorders may increase the risk of lethal outcome. For example, *AGTR1* rs263936 and

с неблагоприятным прогнозом [31]. Вместе с тем, имеются данные о том, что при сепсисе снижается и экспрессия рецептора AngII — *AGTR1*, приводя к ухудшению реакции сердечно-сосудистой системы на AngII и способствуя развитию септического шока [16]. AngII является высокоэффективным вазопрессором, который используют при гипотензии у пациентов с сепсисом, особенно — при септическом шоке для стабилизации давления и снижения потребности в катехоламинах [32]. Введение AngII при рефрактерном септическом шоке позволяло эффективно повысить давление и снизить потребность в норадреналине [33]. Логично было предположить, что при сепсисе (и особенно — при септическом шоке) выживаемость пациентов с генотипом, ассоциированным с увеличенной экспрессией рецептора к AngII — ТТ *AGTR1* -777 Т>А rs275651 — будет выше. Эту гипотезу мы подтвердили в настоящем исследовании: и частота жизнеугрожающего СШ, и летальность были значительно ниже у пациентов наиболее распространенного генотипа ТТ *AGTR1* -777 Т>А (rs275651). Можно полагать, что именно такие пациенты будут генетически предрасположены к наибольшей реакции на собственный AngII. Не исключено, однако, что именно у таких пациентов дополнительное введение рекомбинантного препарата AngII может являться избыточным, и приведет к осложнениям, сопровождающим назначение AngII. Дальнейшие клинические исследования помогут установить, достаточно ли информативно определение полиморфизма *AGTR1* -777 Т>А (rs275651) для персонализированного использования рекомбинантного AngII при дистрибутивном шоке, включая септический шок.

Особенно опасен сепсис для пациентов с такими коморбидными патологиями, как сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. При этом наследственная предрасположенность к сосудистым нарушениям может повышать риск летального исхода. Так, однонуклеотидные замены *AGTR1* rs263936 и rs1492099 были ассоциированы с внезапной остановкой сердца [34]. Известно, что аллель С *AGTR1* A1166C rs5186 в 3' — области связана с увеличением риска ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. У носителей С-аллели rs5186 снижалось связывание микро-РНК miR-155 (которые подавляют экспрессию гена) в 3'-области гена, в результате чего возрастает синтез молекул *AGTR1* [35]. Аллель С rs5186 в составе гаплотипа GCC (G rs1492078, C rs5186, C rs380400) был ассоциирован с уменьшением систолического артериального давления при терапии кандесартаном. Альтернативный гаплотип AAC, наоборот, ассоциировался с уменьшением диастолического давления в ответ на такое же лечение [20].

rs1492099 single-nucleotide polymorphism have been associated with sudden cardiac death [34]. The C allele of *AGTR1* A1166C rs5186 in the 3'-region is associated with an increased risk of coronary heart disease and myocardial infarction. Carriers of the rs5186 C allele had reduced binding of miR-155 microRNAs (which suppress gene expression) in the 3'-region of the gene, resulting in increased synthesis of *AGTR1* molecules [35]. The C rs5186 allele within the GCC haplotype (G rs1492078, C rs5186, C rs380400) has been associated with decreased systolic blood pressure during candesartan therapy. In contrast, the alternative haplotype AAC was associated with decreased diastolic blood pressure in response to the same medication [20].

*AGTR1* polymorphism is involved in the development of diabetic nephropathy [17, 18, 36]. The mortality of type 2 diabetic patients on dialysis has been shown to depend on the *AGTR1* rs5186 genetic variability [21]. A synonymous substitution in the *AGTR1* rs5182 coding region participates in the development of hypertension in diabetes: patients with *AGTR1* rs5182 CC genotype had a higher risk of hypertension [37].

The above listed examples indicate the significance of the *AGTR1* genetic polymorphism in the severity of comorbid diseases in patients with sepsis and septic shock in our study. The T rs275651 allele is a part of haplotype I TTAA, which consists of 4 substitutions in the promoter 5'-region of the *AGTR1* gene including T rs275651, T rs275652, A rs422858, A rs275653. Interestingly, the *AGTR1* rs422858 and *AGTR1* rs275653 minor alleles were associated with longevity in the Italian population. In the Japanese population, the GG rs275653 A/G genotype was also associated with the life longevity; in addition, the centenarians with this genotype had lower blood pressure [38]. There is an evidence that the *AGTR1* rs275653 polymorphism is associated with the risk of small vessel stroke [39]. *AGTR1* rs275652 and rs275653 genotypes affected the clinical manifestations of systemic sclerosis in a Mexican population, contributing to vascular damage [40].

Increased frequency of *AGTR1* rs5186 allele C associated with high level of *AGTR1* receptor production is typical for survivors of nosocomial pneumonia [19]. Our research shows a similar pattern, which is however associated with another mutation localized in the 5'-region of the same gene: increased survival in sepsis is characteristic of patients with the *AGTR1* genetic variant associated with a relatively high expression of this gene.

Angiotensin II is known to have strong immunostimulatory and proinflammatory activity [41–43]. Therefore, one may assume that the increased survival in life-threatening infections of carriers of genetically polymorphic variants with

Полиморфизм *AGTR1* играет роль в развитии диабетической нефропатии [17, 18, 36]. Показано, что летальность пациентов с диабетом второго типа на диализе зависит от генетического варианта *AGTR1* rs5186 [21]. Синонимичная замена в кодирующей области *AGTR1* rs5182 играет роль в развитии гипертензии при сахарном диабете: больные генотипа *AGTR1* rs5182 CC обладали большим риском гипертензии [37].

Приведенные примеры указывают на значение генетического полиморфизма *AGTR1* в течении заболеваний, являющихся коморбидными для пациентов с сепсисом и септическим шоком в нашем исследовании. Аллель T rs275651 входит в гаплотип I TТАА, состоящий из 4 замен в промоторной 5'-области гена *AGTR1*: T rs275651, T rs275652, A rs422858, A rs275653. Интересно, что минорные аллели *AGTR1* rs422858 и *AGTR1* rs275653 были ассоциированы с долгожительством в итальянской популяции. В японской популяции с долгожительством оказался связанным и генотип GG rs275653 A/G; кроме того, долгожители с данным генотипом имели более низкое артериальное давление [38]. Имеются данные о связи полиморфизма *AGTR1* rs275653 с риском инсульта мелких сосудов [39]. Генотипы *AGTR1* rs275652 и rs275653 влияли на клинические проявления системного склероза в мексиканской популяции, внося вклад в повреждение сосудов [40].

Повышенная частота встречаемости аллеля С *AGTR1* rs5186, ассоциированного с высоким уровнем продукции рецептора *AGTR1*, характерна для выживших пациентов с нозокомиальной пневмонией [19]. В нашей работе прослеживается аналогичная закономерность, но ассоциированная уже с другой мутацией, локализованной в 5'-области того же гена: повышенная выживаемость при сепсисе характерна для пациентов с тем генетическим вариантом *AGTR1*, который ассоциирован с относительно высоким уровнем экспрессии данного гена.

Обсуждая полученные данные, следует отметить, что AngII обладает выраженной иммуностимулирующей и провоспалительной активностью [41–43]. Поэтому не исключено, что повышенная выживаемость при жизнеугрожающей инфекции носителей генетически полиморфных вариантов с более высокой транскрипционной активностью гена рецептора AngII обусловлена усилением противoinфекционного иммунитета и/или более выраженной стимуляцией иммунорегуляторных механизмов, прежде всего — супрессорных клеток миелоидного происхождения (СКМП), способных снижать чрезмерный уровень воспалительных реакций при сепсисе. О такой возможности свидетельствуют данные об индукции СКМП при введении AngII

higher transcriptional activity of the Ang II receptor gene is due to enhanced anti-infective immunity and/or a more pronounced stimulation of immunoregulatory mechanisms, primarily myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) that can reduce the excessive inflammatory response in sepsis. This possibility is evidenced by the data on the induction of MDSCs when injecting Ang II into mice [44] and on the accumulation of MDSCs in patients with sepsis, including septic shock [45, 46].

The involvement of Ang II receptors in a number of processes pathogenetically related to severe vascular and immune system damage in patients with serious comorbidities such as cardiovascular disorders and type 2 diabetes mellitus determines the association of the functional genetic variant *AGTR1* with organ disorders in sepsis and septic shock outcome in the studied cohort of patients, which we have found.

## Conclusion

The *AGTR1* (-777 T>A) rs275651 polymorphism associates with the progression and outcome of sepsis in ICU patients with a baseline comorbidity such as type 2 diabetes mellitus or cardiovascular disease. Carriers of the most common TT genotype demonstrate less severe organ damage (as seen according to the SOFA score), developed septic shock less frequently, and exhibit a significantly higher survival rate as compared to carriers of the minor A allele.

мышам [44] и о накоплении СКМП у пациентов с сепсисом, включая СШ [45, 46].

Не исключено, что вовлеченность рецепторов AngII в целый ряд процессов, патогенетически связанных с выраженностью поражений сосудистой и иммунной систем пациентов с тяжелыми коморбидными состояниями — сердечно-сосудистыми нарушениями и сахарным диабетом второго типа, определяет обнаруженную нами ассоциативную связь функционального генетического варианта *AGTR1* с органными нарушениями при сепсисе и исходом септического шока в исследованной когорте пациентов.

## Заклучение

Обнаружили связь полиморфизма *AGTR1* (-777 T>A) rs275651 с тяжестью течения и исходами сепсиса у пациентов ОРИТ с высоким уровнем исходной коморбидности — наличием сахарного диабета второго типа или сердечно-сосудистой патологии. Для носителей наиболее распространенного генотипа TT были характерны менее выраженные органные нарушения (с оценкой по шкале SOFA), септический шок развивался реже, а выживаемость была значимо выше по сравнению с носителями минорной аллели А.

## Литература

1. 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
2. Мороз В.В., Смелая Т.В., Голубев А.М., Сальникова Л.Е. Генетика и медицина критических состояний: от теории к практике. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 5. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-4-5
3. Писарев В.М., Чумаченко А.Г., Филев А.Д., Ершова Е.С., Костюк С.В., Вейко Н.Н., Григорьев Е.К., Елисина У.В., Черпаков Р.А., Тутельян А.В. Комбинация молекулярных биомаркеров ДНК в прогнозе исхода критических состояний. *Общая реаниматология*. 2019; 15 (3): 31–47. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-3-31-47
4. Писарев В.М., Чумаченко А.Г., Турин И.Н., Черпаков Р.А., Елисина Е.В., Григорьев Е.К., Александров И.А., Тутельян А.В. 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
5. Nakada T.-A., Takahashi W., Nakada E., Shimada T., Russell J.A., Walley K. R. Genetic Polymorphisms in Sepsisrdiovascular Disease: Do Similar Risk Genes Suggest Similar Drug Targets? *Chest*. 2019 Jun; 155 (6): 1260–1271. DOI: 10.1016/j.chest.2019.01.003
6. Bronkhorst M.W.G.A., Patka P., Van Lieshout E.M.M. Effects of Sequence Variations in Innate Immune Response Genes on Infectious Outcome in Trauma Patients: A Comprehensive Review. *Shock*. 2015; 44 (5): 390–396. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000450
7. Qian X., Guo D., Zhou H., Qiu J., Wang J., Shen C., Guo Z., Xu Y., Dong C. Interactions Between PPARG and AGTR1 Gene Polymorphisms on the Risk of Hypertension in Chinese Han Population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2018; 22 (2): 90–97. DOI: 10.1089/gtmb.2017.0141
8. Smyth L. J., Cañadas-Garre M., Cappa R.C., Maxwell A.P., McKnight A.J. Genetic associations between genes in the renin-angiotensin-aldosterone system and renal disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019; 9 (4): e026777. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-026777
9. Rivard K., Grandy S. A., Douillette A., Paradis P., Nemer M., Allen B.G., Fiset C. Overexpression of type 1 angiotensin II receptors impairs excitation-contraction coupling in the mouse heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011; 301 (5): H2018–27. DOI: 10.1152/ajpheart.01092.2010
10. Dimitrijevic I., Ekelund U., Edvinsson M.-L., Edvinsson L. Increased expression of endothelin ET (B) and angiotensin AT (1) receptors in peripheral resistance arteries of patients with suspected acute coronary syndrome. *Heart Vessels*. 2009; 24 (6): 393–398. DOI: 10.1007/s00380-008-1136-8
11. Ghafil F.A., Mohammad B.I., Al-Janabi H. S., Hadi N.R., Al-Aubaidy H.A. Genetic Polymorphism of Angiotensin II Type 1 Receptors and Their Effect on the Clinical Outcome of Captopril Treatment in Arab Iraqi Patients with Acute Coronary Syndrome (Mid Euphrates). *Indian J Clin Biochem*. 2021; 36 (1): 81–87. DOI: 10.1007/s12291-019-00860-x
12. Jin T., Ren Y., Zhu X., Li X., Ouyang Y., He X., Zhang Z., Zhang Y. Kang L., Yuan D. Angiotensin II receptor 1 gene variants are associated with high-altitude pulmonary edema risk. *Oncotarget*. 2016; 7 (47): 77117–77123. DOI: 10.18632/oncotarget.12489
13. Martínez-Rodríguez N., Posadas-Romero C., Cardoso G., Perez-Rodríguez J. M., Perez-Hernandez N., Vallejo M., Vargas-Alarcón G. Association of angiotensin II type 1-receptor gene polymorphisms with the risk of developing hypertension in Mexican individuals. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2012; 13 (1): 133–140. DOI: 10.1177/1470320311419175
14. Mottl A.K., Shoham D.A., North K. E. Angiotensin II type 1 receptor polymorphisms and susceptibility to hypertension: a HuGE review. *Genet Med*. 2008; 10 (8): 560–574. DOI: 10.1097/gim.0b013e3181809613
15. Jain S., Prater A., Pandey V., Rana A., Puri N., Kumar A. A haplotype of Angiotensin receptor type 1 associated with human hypertension increases blood pressure in transgenic mice. *Journal of biological chemistry*. 2013; 288 (52): 37048–37056. DOI: 10.1074/jbc.M113.520023. Epub 2013 Nov 7
16. Bucher M., Ittner K.-P., Hobbhahn J., Taeger K., Kurtz A. Downregulation of angiotensin II type 1 receptors during sepsis. *Hypertension* 2001; 38: 177–182. DOI: 10.1161/01.hyp.38.2.177
17. Zhuang Y., Niu F., Liu D., Sun J., Zhang X., Zhang J., Guom S. Association between AGTR1 A1166C polymorphism and the susceptibility to diabetic nephropathy: Evidence from a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (41): e07689. DOI: 10.1097/MD.00000000000007689
18. Shah V.N., Cheema B.S., Sharma R., Khullar M., Kohli H. S., Ahluwalia T. S., Mohan V., Bhansali A. ACAC $\beta$  gene (rs2268388) and AGTR1 gene (rs5186) polymorphism and the risk of nephropathy in Asian Indian patients with type 2 diabetes. *Mol Cell Biochem*. 2013; 372 (1–2): 191–198. DOI: 10.1007/s11010-012-1460-2. Epub 2012 Oct 19
19. Смелая Т.В., Кузовлев А.Н., Мороз В.В., Голубев А.М., Белопольская О.Б., Сальникова Л.Е. Молекулярно-генетические маркеры но-

## References

1. Cavaillon Zh. New Approaches to Treat Sepsis: Animal Models «Do Not Work» (Review). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2018; 14 (3): 46–53 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-3-46-53
2. Moroz V.V., Smelaya T.V., Golubev A.M., Salnikova L.E. Genetics and Medicine of Critical Conditions: from Theory to Practice. *General Reanimatology*. 2012; 8 (4): 5. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-4-5
3. Pisarev V.M., Chumachenko A.G., Filev A.D., Ershova E.S., Kostyuk S.V., Veiko N.N., Grigoriev E.K., Elygina E.V., Cherpakov R.A., Tutelyan A.V. Combination of DNA Molecular Biomarkers in the Prediction of Critical Illness Outcome. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2019; 15 (3): 31–47 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-3-31-47
4. Pisarev V.M., Chumachenko A.G., Turin I.N., Cherpakov R.A., Elygina E.V., Grigoriev E.K., Aleksandrov I.A., Tutelyan A.V. 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 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-16-33
5. Nakada T.-A., Takahashi W., Nakada E., Shimada T., Russell J.A., Walley K. R. Genetic Polymorphisms in Sepsisrdiovascular Disease: Do Similar Risk Genes Suggest Similar Drug Targets? *Chest*. 2019; 155 (6): 1260–1271. DOI: 10.1016/j.chest.2019.01.003
6. Bronkhorst M.W.G.A., Patka P., Van Lieshout E.M.M. Effects of Sequence Variations in Innate Immune Response Genes on Infectious Outcome in Trauma Patients: A Comprehensive Review. *Shock*. 2015; 44 (5): 390–396. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000450
7. Qian X., Guo D., Zhou H., Qiu J., Wang J., Shen C., Guo Z., Xu Y., Dong C. Interactions Between PPARG and AGTR1 Gene Polymorphisms on the Risk of Hypertension in Chinese Han Population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2018; 22 (2): 90–97. DOI: 10.1089/gtmb.2017.0141
8. Smyth L. J., Cañadas-Garre M., Cappa R.C., Maxwell A.P., McKnight A.J. Genetic associations between genes in the renin-angiotensin-aldosterone system and renal disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019; 9 (4): e026777. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-026777
9. Rivard K., Grandy S. A., Douillette A., Paradis P., Nemer M., Allen B.G., Fiset C. Overexpression of type 1 angiotensin II receptors impairs excitation-contraction coupling in the mouse heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011; 301 (5): H2018–27. DOI: 10.1152/ajpheart.01092.2010
10. Dimitrijevic I., Ekelund U., Edvinsson M.-L., Edvinsson L. Increased expression of endothelin ET (B) and angiotensin AT (1) receptors in peripheral resistance arteries of patients with suspected acute coronary syndrome. *Heart Vessels*. 2009; 24 (6): 393–398. DOI: 10.1007/s00380-008-1136-8
11. Ghafil F.A., Mohammad B.I., Al-Janabi H. S., Hadi N.R., Al-Aubaidy H.A. Genetic Polymorphism of Angiotensin II Type 1 Receptors and Their Effect on the Clinical Outcome of Captopril Treatment in Arab Iraqi Patients with Acute Coronary Syndrome (Mid Euphrates). *Indian J Clin Biochem*. 2021; 36 (1): 81–87. DOI: 10.1007/s12291-019-00860-x
12. Jin T., Ren Y., Zhu X., Li X., Ouyang Y., He X., Zhang Z., Zhang Y. Kang L., Yuan D. Angiotensin II receptor 1 gene variants are associated with high-altitude pulmonary edema risk. *Oncotarget*. 2016; 7 (47): 77117–77123. DOI: 10.18632/oncotarget.12489
13. Martínez-Rodríguez N., Posadas-Romero C., Cardoso G., Perez-Rodríguez J. M., Perez-Hernandez N., Vallejo M., Vargas-Alarcón G. Association of angiotensin II type 1-receptor gene polymorphisms with the risk of developing hypertension in Mexican individuals. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2012; 13 (1): 133–140. DOI: 10.1177/1470320311419175
14. Mottl A.K., Shoham D.A., North K. E. Angiotensin II type 1 receptor polymorphisms and susceptibility to hypertension: a HuGE review. *Genet Med*. 2008; 10 (8): 560–574. DOI: 10.1097/gim.0b013e3181809613
15. Jain S., Prater A., Pandey V., Rana A., Puri N., Kumar A. A haplotype of Angiotensin receptor type 1 associated with human hypertension increases blood pressure in transgenic mice. *Journal of biological chemistry*. 2013; 288 (52): 37048–37056. DOI: 10.1074/jbc.M113.520023. Epub 2013 Nov 7
16. Bucher M., Ittner K.-P., Hobbhahn J., Taeger K., Kurtz A. Downregulation of angiotensin II type 1 receptors during sepsis. *Hypertension* 2001; 38: 177–182. DOI: 10.1161/01.hyp.38.2.177
17. Zhuang Y., Niu F., Liu D., Sun J., Zhang X., Zhang J., Guom S. Association between AGTR1 A1166C polymorphism and the susceptibility to diabetic nephropathy: Evidence from a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (41): e07689. DOI: 10.1097/MD.00000000000007689
18. Shah V.N., Cheema B.S., Sharma R., Khullar M., Kohli H. S., Ahluwalia T. S., Mohan V., Bhansali A. ACAC $\beta$  gene (rs2268388) and AGTR1 gene (rs5186) polymorphism and the risk of nephropathy in Asian Indian patients with type 2 diabetes. *Mol Cell Biochem*. 2013; 372 (1–2): 191–198. DOI: 10.1007/s11010-012-1460-2. Epub 2012 Oct 19
19. Smelaya T.V., Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Golubev A.M., Belopolskaya O.B., Salnikova L.E. Search for Common Molecular Genetic Markers

- зокомпиальной пневмонии острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (3): 24–38. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-3-24-38
20. Sun Y, Liao Y, Yuan Y, Feng L, Ma S, Wei F, Wang M, Zhu F Influence of autoantibodies against AT1 receptor and AGTR1 polymorphisms on candesartan-based antihypertensive regimen. *Journal of the American Society of Hypertension*, 2014; 8 (1): 21–27. DOI: 10.1016/j.jash.2013.08.002
  21. Padro-Miquel A, Alía-Ramos P, González-Alvarez M. T., Navarro-Moreno M. A. Survival in type 2 diabetic patients in dialysis and the number of risk alleles in polymorphisms of the renin-angiotensin system genes. *Clin Biochem*. 2009; 42 (1–2): 5–11. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2008.10.011.2009 Jan; 42 (1–2): 5–11
  22. Наркевич А.Н., Виноградов К.А. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2019; 65 (6): 10. DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-6-10
  23. Лихвантцев В.В., Ядгаров М.Я., Берикашвили Л.Б., Казанцева К.К., Кузовлев А.Н. Определение объема выборки. *Анестезиология и реаниматология*. 2020; 6: 77–87 DOI: 10.17116/anaesthesiology202006177
  24. Tiwari S., Pratyush D.D., Gahlot A., Surya K Singh S.K. Sepsis in diabetes: A bad duo. *Diabetes Metab Syndr*. 2011; 5 (4): 222–227. DOI: 10.1016/j.dsx.2012.02.026. Epub 2012 Apr 4;
  25. Doerschug K.C., Delsing A.S., Schmidt G.A., Ashare A. Renin-angiotensin system activation correlates with microvascular dysfunction in a prospective cohort study of clinical sepsis. *Crit Care* 2010; 14: R24–32. DOI: 10.1186/cc8887
  26. Ganter M.T., Cohen M.J., Brohi K., Chesebro B. B., Staudenmayer K. L., Rahn P, Christiaans S. C., Bir N. D., Pittet J.-F. Angiotensin-2, marker and mediator of endothelial activation with prognostic significance early after trauma? *Ann. Surg.* 2008; 247: 320–326. DOI 10.1097/SLA.0b013e318162d616
  27. Sander C.S., Chang H., Salzmann S., Müller C.S.L., Ekanayake-Mudiyanselage S., Elsner P, Thiele J.J. Photoaging is associated with protein oxidation in human skin in vivo. *J Invest Dermatol*. 2002; 118 (4): 618–625. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2002.01708.x
  28. Bissell B.D., Browder K., McKenzie M., Flannery A.H. A Blast From the Past: Revival of Angiotensin II for Vasodilatory Shock. *Ann Pharmacother*. 2018; 52 (9): 920–927. DOI: 10.1177/1060028018767899
  29. Russell J.A. Vasopressor therapy in critically ill patients with shock. *Intensive Care Med*. 2019; 45 (11): 1503–1517. DOI: 10.1007/s00134-019-05801-z
  30. Russell J.A., Gordon A.C., Williams M.D., Boyd J.H., Walley K.R., Kisson N. Vasopressor Therapy in the Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med*. 2021; 42 (1): 59–77. DOI: 10.1055/s-0040-1710320. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32820475
  31. Senatore F, Jagadeesh G., Rose M., Pillai V.C., Hariharan S., Liu Q., McDowell T.Y., Sapru M.K., Southworth M.R., Stockbridge N. FDA Approval of Angiotensin II for the Treatment of Hypotension in Adults with Distributive Shock. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2019; 19 (1): 11–20. DOI: 10.1007/s40256-018-0297-9
  32. Jadhav A.P, Sadaka F.G. Angiotensin II in septic shock. *Am J Emerg Med*. 2019; 37 (6): 1169–1174. DOI: 10.1016/j.ajem.2019.03.026. Epub 2019 Mar 19
  33. Bellomo R, Furni L.G., Busse L.W., McCurdy M.T., Ham K.R., Boldt D.W., Hästbacka J., Khanna A.K., Albertson T.E., Tumlin J., Storey K., Handisides D., Tidmarsh G.E., Chawla L.S., Ostermann M. Renin and Survival in Patients Given Angiotensin II for Catecholamine-Resistant Vasodilatory Shock. A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202 (9): 1253–1261. DOI: 10.1164/rccm.201911-2172OC
  34. Schmidt C., Höcherl K., Kurt B., Moritz S., Kurtz A., Bucher M. Blockade of multiple but not single cytokines abrogates downregulation of angiotensin II type-I receptors and anticipates septic shock. *Cytokine*. 2010; 49 (1): 30–38. DOI: 10.1016/j.cyto.2009.10.006
  35. Zhang W, Chen X, Huang L., Zhou L. N., Wu G., Chen Y. Severe sepsis: Low expression of the renin-angiotensin system is associated with poor prognosis. *Exp. Ther. Med*. 2014; 7 (5): 1342–1348. DOI: 10.3892/etm.2014.1566
  36. Antonucci E., Gleeson P.J., Annoni F, Agosta S., Orlando S., Taccone F S., Velissaris D., Scolletta S. Angiotensin II in Refractory Septic Shock. *Shock*. 2017; 47 (5): 560–566. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000807
  37. Кочкин А.А., Яворовский А.Г., Берикашвили Л.Б., Лихвантцев В.В. Современная вазопрессорная терапия септического шока (обзор). *Общая реаниматология*. 2020; 16 (2): 77–93. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-2-77-93
  38. Aouizerat B.E., Vittinghoff E., Musone S.L., Pawlikowska L., Kwok P.-Y., Jeffrey E Olginand Tseng Z.H.; GWAS for discovery and replication of genetic loci associated with sudden cardiac arrest in patients with coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011; 11: 29. DOI: 10.1186/1471-2261-11-29
  39. Zhang K., Zhou B., Zhang L. Association study of angiotensin II type 1 receptor: A1166C (rs5186) polymorphism with coronary heart disease using systematic meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2013; 14 (2): 181–188. DOI: 10.1177/1470320312447652
  - of Nosocomial Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2015; 11 (3): 24–38. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-3-24-38
  20. Sun Y, Liao Y, Yuan Y, Feng L, Ma S, Wei F, Wang M, Zhu F Influence of autoantibodies against AT1 receptor and AGTR1 polymorphisms on candesartan-based antihypertensive regimen. *Journal of the American Society of Hypertension*, 2014; 8 (1): 21–27. DOI: 10.1016/j.jash.2013.08.002
  21. Padro-Miquel A, Alía-Ramos P, González-Alvarez M. T., Navarro-Moreno M. A. Survival in type 2 diabetic patients in dialysis and the number of risk alleles in polymorphisms of the renin-angiotensin system genes. *Clin Biochem*. 2009; 42 (1–2): 5–11. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2008.10.011.2009 Jan; 42 (1–2): 5–11
  22. Наркевич А.Н., Виноградов К.А. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2019; 65 (6): 10 [In Russ.]. DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-6-10
  23. Likhvantsev V.V., Yadgarov M.Ya., Berikashvili L.B., Kazantseva K.K., Kuzovlev A.N. Determination of the sample size. *Anesthesiol. i reanimatol*. 2020; 6: 77–87 [In Russ.] DOI: 10.17116/anaesthesiology202006177
  24. Tiwari S., Pratyush D.D., Gahlot A., Surya K Singh S.K. Sepsis in diabetes: A bad duo. *Diabetes Metab Syndr*. 2011; 5 (4): 222–227. DOI: 10.1016/j.dsx.2012.02.026. Epub 2012 Apr 4;
  25. Doerschug K.C., Delsing A.S., Schmidt G.A., Ashare A. Renin-angiotensin system activation correlates with microvascular dysfunction in a prospective cohort study of clinical sepsis. *Crit Care*. 2010; 14: R24–32. DOI: 10.1186/cc8887
  26. Ganter M.T., Cohen M.J., Brohi K., Chesebro B. B., Staudenmayer K. L., Rahn P, Christiaans S. C., Bir N. D., Pittet J.-F. Angiotensin-2, marker and mediator of endothelial activation with prognostic significance early after trauma? *Ann. Surg.* 2008; 247: 320–326. DOI 10.1097/SLA.0b013e318162d616
  27. Sander C.S., Chang H., Salzmann S., Müller C.S.L., Ekanayake-Mudiyanselage S., Elsner P, Thiele J.J. Photoaging is associated with protein oxidation in human skin in vivo. *J Invest Dermatol*. 2002; 118 (4): 618–625. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2002.01708.x
  28. Bissell B.D., Browder K., McKenzie M., Flannery A.H. A Blast From the Past: Revival of Angiotensin II for Vasodilatory Shock. *Ann Pharmacother*. 2018; 52 (9): 920–927. DOI: 10.1177/1060028018767899
  29. Russell J.A. Vasopressor therapy in critically ill patients with shock. *Intensive Care Med*. 2019; 45 (11): 1503–1517. DOI: 10.1007/s00134-019-05801-z
  30. Russell J.A., Gordon A.C., Williams M.D., Boyd J.H., Walley K.R., Kisson N. Vasopressor Therapy in the Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med*. 2021; 42 (1): 59–77. DOI: 10.1055/s-0040-1710320. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32820475
  31. Senatore F, Jagadeesh G., Rose M., Pillai V.C., Hariharan S., Liu Q., McDowell T.Y., Sapru M.K., Southworth M.R., Stockbridge N. FDA Approval of Angiotensin II for the Treatment of Hypotension in Adults with Distributive Shock. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2019; 19 (1): 11–20. DOI: 10.1007/s40256-018-0297-9
  32. Jadhav A.P, Sadaka F.G. Angiotensin II in septic shock. *Am J Emerg Med*. 2019; 37 (6): 1169–1174. DOI: 10.1016/j.ajem.2019.03.026. Epub 2019 Mar 19
  33. Bellomo R, Furni L.G., Busse L.W., McCurdy M.T., Ham K.R., Boldt D.W., Hästbacka J., Khanna A.K., Albertson T.E., Tumlin J., Storey K., Handisides D., Tidmarsh G.E., Chawla L.S., Ostermann M. Renin and Survival in Patients Given Angiotensin II for Catecholamine-Resistant Vasodilatory Shock. A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202 (9): 1253–1261. DOI: 10.1164/rccm.201911-2172OC
  34. Schmidt C., Höcherl K., Kurt B., Moritz S., Kurtz A., Bucher M. Blockade of multiple but not single cytokines abrogates downregulation of angiotensin II type-I receptors and anticipates septic shock. *Cytokine*. 2010; 49 (1): 30–38. DOI: 10.1016/j.cyto.2009.10.006
  35. Zhang W, Chen X, Huang L., Zhou L. N., Wu G., Chen Y. Severe sepsis: Low expression of the renin-angiotensin system is associated with poor prognosis. *Exp. Ther. Med*. 2014; 7 (5): 1342–1348. DOI: 10.3892/etm.2014.1566
  36. Antonucci E., Gleeson P.J., Annoni F, Agosta S., Orlando S., Taccone F S., Velissaris D., Scolletta S. Angiotensin II in Refractory Septic Shock. *Shock*. 2017; 47 (5): 560–566. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000807
  37. Кочкин А.А., Яворовский А.Г., Берикашвили Л.Б., Лихвантцев В.В. Modern Vasopressor Therapy of Septic Shock (Review). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2020; 16 (2): 77–93 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-2-77-93
  38. Aouizerat B.E., Vittinghoff E., Musone S.L., Pawlikowska L., Kwok P.-Y., Jeffrey E Olginand Tseng Z.H.; GWAS for discovery and replication of genetic loci associated with sudden cardiac arrest in patients with coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011; 11: 29. DOI: 10.1186/1471-2261-11-29
  39. Zhang K., Zhou B., Zhang L. Association study of angiotensin II type 1 receptor: A1166C (rs5186) polymorphism with coronary heart disease using systematic meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2013; 14 (2): 181–188. DOI: 10.1177/1470320312447652



40. Martin M.M., Buckenberger J.A., Jiang J., Geraldine E. Malana G.E. Nuovo G.J., Chotani M., Feldman D.S., Schmittgen T.D., Elton T.S. The human angiotensin II type 1 receptor +1166 A/C polymorphism attenuates microRNA-155 binding. *Journal of Biological Chemistry*. 2007; 282 (33): 24262–24269. DOI: 10.1074/jbc.M701050200
41. Shah V.N., Cheema B.S., Rajni Sharma, Khullar M., Kohli H.S., Ahluwalia T.S., Mohan V., Bhansali A. ACACb gene (rs2268388) and AGTR1 gene (rs5186) polymorphism and the risk of nephropathy in Asian Indian patients with type 2 diabetes. *Mol Cell Biochem*. 2013; 372 (1–2): 191–198. DOI: 10.1007/s11010-012-1460-2
42. Hou L., Quan X., Li X., Su X. Correlation between gene polymorphism in angiotensin II type 1 receptor and type 2 diabetes mellitus complicated by hypertension in a population of Inner Mongolia. *BMC Med Genet*. 2020; 21 (1): 83. DOI: 10.1186/s12881-020-01021-1
43. Benigni A., Orisio S., Noris M., Iatropoulos P., Castaldi D., Kamide K., Rakugi H., Arai Y., Todeschini M., Giulia Ogliairi, Imai E., Gondo Y., Hirose N., Mari D., Remuzzi G. Variations of the angiotensin II type 1 receptor gene are associated with extreme human longevity. *Age (Dordr)*. 2013; 35 (3): 993–1005. DOI: 10.1007/s11357-012-9408-8. Epub 2012 May 9
44. Li Y., Peng Y., Yao S., Chen L., Li S., Wang M., Chen S., Chen X., Deng F., Hu W., Zhu P., Zhao B., Zhong W., Ma G. Association of miR-155 and Angiotensin Receptor Type 1 Polymorphisms with the Risk of Ischemic Stroke in a Chinese Population. *DNA Cell Biol*. 2020; 39 (1): 92–104. DOI: 10.1089/dna.2019.4948. Epub 2019 Nov 13
45. Rodríguez-Reynan T.S., Núñez-Alvarez C., Cruz-Lagunas A., Posadas-Sánchez R., Pérez-Hernández N., Jiménez-Alvarez L., Ramírez-Martínez G., Granados J., Vargas-Alarcón G., Zúñiga J. Angiotensin II Type 1 receptor (AGTR1) gene polymorphisms are associated with vascular manifestations in patients with systemic sclerosis (SSc). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2016; 17 (3): 1470320316659954. DOI: 10.1177/1470320316659954
46. Luft F.C., Dechend R., Müller D.N. Immune mechanisms in angiotensin II-induced target-organ damage. *Ann Med*. 2012 Jun; 44 Suppl 1: S49–54. DOI: 10.3109/07853890.2011.653396.
47. Chang Y., Wei W. Angiotensin II in inflammation, immunity and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2015; 179 (2): 137–145. DOI: 10.1111/cei.12467
48. Biancardi V.C., Bomfim G.F., Reis W.L., Al-Gassimi S., Nunes K.P. The interplay between Angiotensin II, TLR4 and hypertension. *Pharmacol Res*. 2017; 120: 88–96. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.03.017.
49. Shah K.H., Shi P., Giani J.F., Janjulia T., Bernstein E.A., Li Y., Zhao T., Harrison D.G., Bernstein K.E., Shen X.Z. Myeloid Suppressor Cells Accumulate and Regulate Blood Pressure in Hypertension. *Circ Res*. 2015; 117 (10): 858–869. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306539
50. Cuenca A.G., Delano M.J., Kelly-Scumpia K.M., Moreno C., Scumpia P.O., Laface D.M., Heyworth P.G., Efron P.A., Moldawer L.L. A paradoxical role for myeloid-derived suppressor cells in sepsis and trauma. *Mol Med*. 2011; 17 (3–4): 281–292. DOI: 10.2119/molmed.2010.00178
51. Schrijver I.T., Théroude C., Roger T. Myeloid-Derived Suppressor Cells in Sepsis. *Front Immunol*. 2019; 10: 327. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00327
52. 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
53. 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
40. Martin M.M., Buckenberger J.A., Jiang J., Geraldine E. Malana G.E. Nuovo G.J., Chotani M., Feldman D.S., Schmittgen T.D., Elton T.S. The human angiotensin II type 1 receptor +1166 A/C polymorphism attenuates microRNA-155 binding. *Journal of Biological Chemistry*. 2007; 282 (33): 24262–24269. DOI: 10.1074/jbc.M701050200
41. Shah V.N., Cheema B.S., Rajni Sharma, Khullar M., Kohli H.S., Ahluwalia T.S., Mohan V., Bhansali A. ACACb gene (rs2268388) and AGTR1 gene (rs5186) polymorphism and the risk of nephropathy in Asian Indian patients with type 2 diabetes. *Mol Cell Biochem*. 2013; 372 (1–2): 191–198. DOI: 10.1007/s11010-012-1460-2
42. Hou L., Quan X., Li X., Su X. Correlation between gene polymorphism in angiotensin II type 1 receptor and type 2 diabetes mellitus complicated by hypertension in a population of Inner Mongolia. *BMC Med Genet*. 2020; 21 (1): 83. DOI: 10.1186/s12881-020-01021-1
43. Benigni A., Orisio S., Noris M., Iatropoulos P., Castaldi D., Kamide K., Rakugi H., Arai Y., Todeschini M., Giulia Ogliairi, Imai E., Gondo Y., Hirose N., Mari D., Remuzzi G. Variations of the angiotensin II type 1 receptor gene are associated with extreme human longevity. *Age (Dordr)*. 2013; 35 (3): 993–1005. DOI: 10.1007/s11357-012-9408-8. Epub 2012 May 9
44. Li Y., Peng Y., Yao S., Chen L., Li S., Wang M., Chen S., Chen X., Deng F., Hu W., Zhu P., Zhao B., Zhong W., Ma G. Association of miR-155 and Angiotensin Receptor Type 1 Polymorphisms with the Risk of Ischemic Stroke in a Chinese Population. *DNA Cell Biol*. 2020; 39 (1): 92–104. DOI: 10.1089/dna.2019.4948. Epub 2019 Nov 13
45. Rodríguez-Reynan T.S., Núñez-Alvarez C., Cruz-Lagunas A., Posadas-Sánchez R., Pérez-Hernández N., Jiménez-Alvarez L., Ramírez-Martínez G., Granados J., Vargas-Alarcón G., Zúñiga J. Angiotensin II Type 1 receptor (AGTR1) gene polymorphisms are associated with vascular manifestations in patients with systemic sclerosis (SSc). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2016; 17 (3): 1470320316659954. DOI: 10.1177/1470320316659954
46. Luft F.C., Dechend R., Müller D.N. Immune mechanisms in angiotensin II-induced target-organ damage. *Ann Med*. 2012 Jun; 44 Suppl 1: S49–54. DOI: 10.3109/07853890.2011.653396.
47. Chang Y., Wei W. Angiotensin II in inflammation, immunity and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2015; 179 (2): 137–145. DOI: 10.1111/cei.12467
48. Biancardi V.C., Bomfim G.F., Reis W.L., Al-Gassimi S., Nunes K.P. The interplay between Angiotensin II, TLR4 and hypertension. *Pharmacol Res*. 2017; 120: 88–96. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.03.017.
49. Shah K.H., Shi P., Giani J.F., Janjulia T., Bernstein E.A., Li Y., Zhao T., Harrison D.G., Bernstein K.E., Shen X.Z. Myeloid Suppressor Cells Accumulate and Regulate Blood Pressure in Hypertension. *Circ Res*. 2015; 117 (10): 858–869. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306539
50. Cuenca A.G., Delano M.J., Kelly-Scumpia K.M., Moreno C., Scumpia P.O., Laface D.M., Heyworth P.G., Efron P.A., Moldawer L.L. A paradoxical role for myeloid-derived suppressor cells in sepsis and trauma. *Mol Med*. 2011; 17 (3–4): 281–292. DOI: 10.2119/molmed.2010.00178
51. Schrijver I.T., Théroude C., Roger T. Myeloid-Derived Suppressor Cells in Sepsis. *Front Immunol*. 2019; 10: 327. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00327
52. Gaponov M.A., Khaydukov S.V., Pisarev V.M., Grebenshchikov O.A., Gaponov A.M., Tutelyan A.V. Population heterogeneity of myeloid immunosuppressive cells in patients with septic conditions. *Rossiiskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2015; 9 (18): 11–14 [In Russ.]
53. Gaponov M.A., Pisarev V.M., Tutelyan A.V., Likhvantsev V.V., Grebenshchikov O.A. Prognostic value of the content of monocytic myeloid immunosuppressive cells in sepsis. *Infektsionniye bolezni*. 2015; 13 (4): 72–74 [In Russ.]

Received 2021.07.19

Поступила 2021.07.19