



УДК: 616.9-578.834.

**ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ,
РЕГУЛИРУЮЩИХ СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ
БОЛЬНЫХ С ПНЕВМОНИЕЙ.**

Бобомуратов Т.А., Маллаев Ш.Ш., Файзиев Н.Н., Ходжаниёзова М.Ю.

Ташкентский государственный медицинский университет,

Ташкент, Узбекистан.

Резюме

В статье представлены сведения об изучении особенностей течения пневмонии у детей, изменений в системе гемостаза, особенностей генетического полиморфизма при различных воспалительных заболеваниях. Острый воспалительный процесс в легких приводит к нарушению их метаболической функции, нарушает баланс системы гемостаза легких. По результатам лабораторно-инструментального обследования у детей с пневмонией выявлены существенные изменения в системе гемостаза.

Ключевые слова: дети, пневмония, гемостаз, генетический полиморфизм

**ПНЕВМОНИЯ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БОЛАЛАРДА ГЕМОСТАЗ
ТИЗИМИ БОШҚАРУВЧИ ГЕН ПОЛИМОРФИЗИМИ
ХУСУСИЯТЛАРИ.**

Бобомуратов Т. А., Маллаев Ш.Ш., Файзиев Н. Н., Хўжаниёзова М.Ю.

Тошкент давлат тиббиёт университети,

Тошкент, Ўзбекистон.



Резюме

Мақолада пневмониянинг болаларга хос клиник кечishi хусусиятлари, гемостаз тизимидаги ўзгаришлар ва турли яллиғланиш билан кечувчи касалликларда генетик полиморфизм хусусиятларини ўрганиш тўғрисидаги маълумотлар келтирилган. Ўпкада ўткир яллиғланиш жараёни уларнинг метаболик функциясининг бузилишига олиб келади ва бу ўпканинг гемостаз тизими мувозанатини издан чиқаради. Пневмония билан оғриган болаларда лаборатор инструментал текширув натижалари гемостаз тизимида сезиларли ўзгаришлар аниқланди.

Калит сўзлар: болалар, пневмония, гемостаз.

CHARACTERISTICS OF GENE POLYMORPHISMS REGULATING THE HEMOSTASIS SYSTEM IN CHILDREN WITH PNEUMONIA.

Bobomuratov T.A., Mallaev Sh.Sh., Fayziev N.N., Khujaniyozova M.Y.

Tashkent State Medical University

Tashkent, Uzbekistan.

Summary

The article presents information about the study of the features of the course of pneumonia in children, changes in the hemostasis system, features of genetic polymorphism in various inflammatory diseases. An acute inflammatory process in the lungs leads to a violation of their metabolic function, disrupts the balance of the hemostasis system of the lungs. According to the results of laboratory and instrumental examination in children with pneumonia, significant changes in the hemostasis system were revealed.

Keywords: children, pneumonia, hemostasis, genetic polymorphism



Актуальность

Повышенная активность белков, участвующих в образовании фибринолитического белка плазмина, является частью врождённого иммунного ответа на инфекцию (1, 2). Урокиназоподобный активатор плазминогена (uPA) и его рецептор (uPAR) способствуют миграции клеток и активности нейтрофилов посредством плазмин-зависимых и плазмин-независимых механизмов (3). Ингибитор uPA — ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) — также активируется при инфекции. Повышенные концентрации PAI-1 в системном кровотоке и альвеолярном компартменте выявлены при пневмонии, тяжёлом сепсисе и остром повреждении лёгких (2, 4–6). PAI-1 взаимодействует с воспалительными цитокинами, способствуя поддержанию гомеостаза (7). Хотя локальная экспрессия PAI-1 может ограничивать инфекционный процесс, его системная гиперэкспрессия способна нарушать ответ организма хозяина на инфекцию. Это особенно важно у лиц пожилого возраста, у которых отмечаются повышенные циркулирующие концентрации PAI-1 и усиленный ответ PAI-1 на липополисахарид (8–10). Функциональный инсерционно-делеционный полиморфизм, обозначаемый как 4G/5G, выявлен на расстоянии 675 пар оснований выше сайта инициации транскрипции (PAI-4G/5G) в гене PAI-1 (7q21.3–q22) (11, 12). Хотя оба аллеля связываются с транскрипционным активатором, аллель 5G снижает уровень транскрипции за счёт связывания с белком-репрессором и, таким образом, ассоциирован с более низкими концентрациями циркулирующего PAI-1 (13, 14). Полиморфизм 4G/4G чаще встречается у пациентов с неспецифической интерстициальной пневмонией (15). Вопрос о его роли при инфекционных заболеваниях, в частности при внебольничной пневмонии (ВП), остаётся недостаточно изученным.

Ведущими факторами риска развития внебольничной пневмонии (ВБП) считаются вирулентность возбудителя, восприимчивость организма хозяина и



эпидемиологические особенности. Значительная часть пациентов с ВБП сталкивается с развитием тяжёлых осложнений, таких как сепсис, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), синдром полиорганной недостаточности (СПОН), а также менее летальных состояний (плеврит, эмпиема) и синдромов, включая острую дыхательную недостаточность (ОДН). Вариабельность клинических проявлений ВБП указывает на наличие генетической предрасположенности [1].

Восприимчивость к ВП и развитию её критических осложнений систематически изучается рядом исследовательских групп, при этом установлена значимая роль некоторых генетических вариаций организма хозяина в формировании разнообразия клинических проявлений заболевания [2–25]. Предполагается, что системы ответной реакции организма, включая пути распознавания паттернов, воспалительные медиаторы, антиоксидантную защиту и механизмы коагуляции, играют ключевую роль в формировании индивидуального ответа на ВП.

Внебольничная пневмония является одним из наиболее распространённых заболеваний дыхательной системы у детей и представляет собой частую причину госпитализации. *Streptococcus pneumoniae* является ведущим возбудителем ВБП у детей в возрасте от 3 недель до 5 лет, а также основным патогеном, обуславливающим развитие осложнённых форм пневмонии, таких как парапневмонический выпот и эмпиема плевры (1). Плевральный выпот периодически развивается у детей с внебольничной бактериальной пневмонией и диагностируется примерно у 40–50% пациентов с бактериальной пневмонией (2). *S. pneumoniae* является ведущим этиологическим агентом, ассоциированным с развитием парапневмонических выпотов у детей, у которых удалось идентифицировать возбудителя.



Despite high prevalence, the pathogenesis of pleural effusions in TB remains understudied due to the lack of evidence. Increased vascular permeability and exudation are probably key contributors to the development of exudative pleurisy.

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) представляет собой димерный белок массой 46 кДа и является эндотелий-специфическим многофункциональным цитокином, играющим важную роль в ангиогенезе и регуляции сосудистой проницаемости (3–5). VEGF рассматривается как один из ключевых медиаторов формирования злокачественного плеврального и перитонеального выпота (6). Известно также, что уровень VEGF повышается при хронических заболеваниях лёгких, таких как бронхиальная астма и муковисцидоз (7–9). В последние годы показано, что концентрация VEGF в сыворотке крови значительно возрастает у пациентов с активным туберкулёзом лёгких и снижается после успешного лечения (10). В то же время относительно пневмонии на сегодняшний день опубликовано лишь ограниченное количество исследований (11, 12), причем данные, касающиеся ВП, представлены с учетом только ее рентгенологического типа и этиологии. В этой связи мы провели исследование уровня VEGF в сыворотке крови у детей с внебольничной пневмонией в зависимости от ее рентгенологического типа и этиологического фактора с целью оценки возможной роли VEGF в патогенезе тяжелых и осложненных форм пневмонии.

Острый воспалительный процесс в легких приводит к нарушению их метаболической функции, что проявляется в утрате способности легких регулировать баланс протеаз-антипротеаз системы гемостаза [3].

Состояние данной проблемы в педиатрии диктует необходимость более обширных исследований и обоснованных заключений о состоянии системы гемостаза. Полигенный подход как инструмент для выявления индивидов с



повышенным риском развития осложнений предполагает, что одновременное присутствие нескольких генетических вариаций со слабыми, но достоверными эффектами на процесс гемостаза может повлиять на риск серьезных тромботических осложнений. Полиморфизмы генов системы гемостаза Фибриноген (фактор I) является одним из основных факторов системы коагуляции, который участвует в процессе гемостаза. Помимо своей роли в реакции коагуляции, фибриноген участвует в патогенезе атеросклероза, способствуя адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к поверхности эндотелия и модуляции связывания плазмينا с его рецептором.

Минорные аллели четырех полиморфизмов в гене FGB, двух в гене FGA и одного полиморфизма в гене FGG ассоциированы с повышенным уровнем фибриногена в плазме. ОНП в промоторе гена FGB (– 455GA, rs1800790) и в промоторе гена FGA (58GA, rs2070011) влияют на уровень фибриногена в плазме.

Большой мультимерный гликопротеин фактор фон Виллебранда (ФВ), секретируемый эндотелиальными клетками сосудов, имеет пятикратную вариабельность уровня антигена в плазме крови здоровых людей, функционирует как антигемофильный фактор и интерфейс между тромбоцитом и сосудистой стенкой в системе свертывания крови. ФВ играет ключевую роль в процессе гемостаза и формировании артериального тромбоза, действуя как молекулярный мост, привязывающий тромбоциты к поврежденному эндотелию, и как молекула-носитель для фактора свертывания VIII, облегчая адгезию тромбоцитов к нормальному эндотелию и агрегацию тромбоцитов в местах сосудистого повреждения [12,13]. Низкие уровни ФВ ассоциированы с кровотечением, а повышенные с риском тромбоза, ИМ и инсульта. Плазматические уровни ФВ на 53–75% зависят от



генетических факторов и вносят свой вклад в генетическую предрасположенность к ССЗ [14]. Повышенные уровни ФВ в плазме являются независимым фактором риска венозной тромбоэмболической болезни, ИМ, инсульта [18,19]. Роль ФВ в артериальном тромбообразовании и атеросклеротических процессах делает его полезным клиническим маркером риска, связанного с атеросклерозом. ФВ ассоциирован с эндотелиальной дисфункцией и патогенезом атеросклероза благодаря способности опосредовать адгезию тромбоцитов. Выявлена ассоциация между ОНП rs216809 в гене VWF (von Willebrand factor) и толщиной каротидной бляшки [5].

Ингибитор активатора плазминогена (РАI)-1 ингибирует урокиназу и тканевый активатор плазминогена, необходимые для ответа хозяина на инфекцию. Неизвестно, связаны ли изменения в гене РАI-1 с повышенной восприимчивостью к инфекции. Роль полиморфизма 4G/5G и других генетических вариантов в гене РАI-1, что варианты, связанные с повышенной экспрессией РАI-1, будут связаны с учащением случаев внебольничной пневмонии (ВП). [1,2]

Заключение. Комплексное взаимодействие между генетическими и экологическими факторами в патогенезе сложных заболеваний с доказанным генетическим компонентом, таких как бронхолегочной патологии, пневмония и БОС, в которых влияние отдельных генов на риск слабое, объясняет, почему функциональный полиморфизм может влиять не только на промежуточный (активацию тромбоцитов), но и на клинический фенотип (например, алвеолит). Это наблюдение согласуется с концепцией, что в многофакторных заболеваниях генетические полиморфизмы чаще влияют на риск заболевания, определяя индивидуальную чувствительность к экологическим факторам риска,



нежели являются причиной самого патологического процесса [20]. Многие авторы полагают, что генотипирование по отдельным полиморфизмам бесполезно для клинической оценки индивидуального риска бронхолегочной патологии и ее осложнений и что необходимо проводить генотипирование пациентов по панели маркеров гемостаза и коагуляции [3, 4, 15, 16, 17,19]. В частности, сочетание протромботических полиморфизмов может помочь прогнозировать внебольничный пневмонии у детей [4].

Литература

1. Parpugga, T.K. et al. The effect of PAI-1 4G/5G polymorphism and clinical factors on coronary artery occlusion in myocardial infarction // Dis. markers. [Электронный ресурс] – 2015. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4529953/>, свободный. – Загл. с экрана. – Текст на экране англ.].
2. Ye, Z. et al. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: metaanalysis of 66,155 cases and 91,307 controls // Lancet. – 2006. – Vol. 367, №9511. – P. 651–658.
3. Martinelli, N. et al. Combined effect of hemostatic gene polymorphisms and the risk of myocardial infarction in patients with advanced coronary atherosclerosis // PLoS one. – 2008. – Vol. 3, №2. – e1523.
4. Kathiresan, S. et al. Common genetic variation in five thrombosis genes and relations to plasma hemostatic protein level and cardiovascular disease risk // Arterioscler. thromb. vasc. biol. – 2006. – Vol. 26, №6. – P. 1405–1412.
5. Danesh, J. et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis // JAMA. – 2005. – Vol. 294, №14. – P. 1799–809.
6. Mannila, M.N. et al. Contribution of haplotypes across the fibrinogen



gene cluster to variation in risk of myocardial infarction // *Thromb. haemost.* – 2005. – Vol. 93, №3. – P. 570–577.

7. Agirbasli, M. et al. Multifactor dimensionality reduction analysis of MTHFR, PAI-1, ACE, PON1, and eNOS gene polymorphisms in patients with early onset coronary artery disease // *Eur. j. cardiovasc. prev. rehabil.* 2011. – Vol. 18, №6. – P. 803–809.

8. Lima, L.M. et al. PAI-1 4G/5G polymorphism and plasma levels association in patients with coronary artery disease // *Arq. bras. cardiol.* – 2011. – Vol. 97, №6. – P. 462–389.

9. Ploplis, V. A. Effects of altered plasminogen activator inhibitor-1 expression on cardiovascular disease // *Current drug targets.* – 2011. – Vol. 12, №12. – P. 1782–1789.

10. Mannucci, P.M. et al. The association of factor V Leiden with myocardial infarction is replicated in 1880 patients with premature disease // *J. thromb. haem.* – 2010. – Vol. 8, №10. – P. 2116–2121.

11. Desch, K.C. et al. Linkage analysis identifies a locus for plasma von Willebrand factor undetected by genome-wide association // *Proc. natl. acad. sci. USA.* – 2013. – Vol. 110, №2. – P 588–593.

12. Van Schie, M. et al. Genetic determinants of von Willebrand factor levels and activity in relation to the risk of cardiovascular disease: a review // *J. thromb. haemost.* – 2011. – Vol. 9, №5. – P. 899–908.

13. Van Schie, M.C. et al. Variation in the von Willebrand factor gene is associated with von Willebrand factor levels and with the risk for cardiovascular disease // *Blood.* 2011. – Vol. 117, №4. – P. 1393–1399.

14. Tang, W. et al. Gene-centric approach identifies new and known loci for FVIII activity and VWF antigen levels in European Americans and African Americans // *Am. j. hematol.* – 2015. – Vol. 90, №6. – P. 534–540.

15. Rivera-García, B.E. et al. Platelet glycoprotein IIIA PLA1/A2



polymorphism in young patients with ST elevation myocardial infarction and idiopathic ischemic stroke // Mol. cell. biochem. – 2013. – Vol. 384, Issue 1. – P. 163–171.

16. Akramovich, B. T., Fatxullaevna, N. N., Sabirovna, S. N., Masurovna, A. M., & Nizomiddinovich, F. N. (2022). Impact of breastfeeding on the physical and somatic development of children. International journal of health sciences, 6(S4), 3505-3511.
17. Bobomuratov, T. A., & Fayziyev, N. N. (2024). ZOTILJAM BILAN OG ‘RIGAN KICHIK YOSHLI BOLALARDA GEMOSTAZ TIZIMINING GENETIK JIHATLARI.
18. Bobomuratov, T. A., & Fayziyev, N. N. (2024). ZOTILJAM BILAN OG ‘RIGAN KICHIK YOSHLI BOLALARDA GEMOSTAZ TIZIMINING GENETIK JIHATLARI.
19. Bobomuratov, T. A., Nurmatova, N. F., Sultanova, N. S., Mallaev, S. S., & Fayziev, N. N. (2022). Brestfeeding and Genetic Features of Juvenile Rheumatoid Arthritis. Journal of Pharmaceutical Negative Results, 13.
20. Bobomuratov, T. A., Nurmatova, N. F., Sultanova, N. S., Mallaev, S. S., & Fayziev, N. N. (2022). Brestfeeding and Genetic Features of Juvenile Rheumatoid Arthritis. Journal of Pharmaceutical Negative Results, 1983-1988.
21. Bobomuratov, T. A., Sh, M. S., Fayziev, N. N., & Egamberdiyev, S. B. (2025). COVID-19 O ‘TKAZGAN BOLALARDA SHIFOXONADAN TASHQARI ZOTILJAMNING KLINIK KECHISHI.
22. Bobomuratov, T. A., Sh, M. S., Fayziev, N. N., & Egamberdiyev, S. B. (2025). COVID-19 O ‘TKAZGAN BOLALARDA SHIFOXONADAN TASHQARI ZOTILJAMNING KLINIK KECHISHI.
23. Bobomuratov, T. A., Sh, M. S., SB, F. N. E., & Muxtorov, M. G. (2024). SHIFOXONADAN TASHQARI ZOTILJAM BILAN KASALLANGAN BOLALARDA GEMOSTAZ TIZIMINING OZGARISHLARIDA GEN



POLIMORFIZMINING ROLI.

24. GENETIC ASPECTS OF THE HEMOSTATIC SYSTEM IN YOUNG CHILDREN WITH PNEUMONIA Turdikul A. Bobomuratov, Nodirbek N. Fayziyev, Nafisa S. Sultanova, Shuxrat Sh. Mallayev, Guloyim S. Avezova MedForum: International Conference on Patient-Centered Approaches to Medical Intervention 2024 – Dr. Tanima Bhattacharya et al. (eds) © 2024 Taylor & Francis Group, London Volume 338-342
25. Mukhtorov, Mallayev Sh Sh Egamberdiev SB. "THE ROLE OF GENE POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS IN CHILDREN." British Journal of Global Ecology and Sustainable Development. Volume-33, October- (2024): 40-45.
26. Muxtorov, M. G., and R. T. Yunusova. "BOLALARDA COVID-19 DAN KEYINGI DAVRDA BIRIKTIRUVCHI TO ‘QIMANING TIZIMLI KASALLIKLARINING LABORATOR VA KLINIK XUSUSIYATLARI." Журнал академических исследований нового Узбекистана 1.6 (2024): 33-35.
27. Muxtorov, Maqsud. "BIRIKTIRUVCHI TO ‘QIMANING TIZIMLI KASALLIKLARI BOR BOLALARDA COVID-19 NING UCHRASH CHASTOTASI." Theoretical aspects in the formation of pedagogical sciences 3.10 (2024): 149-151.
28. Sh, M. S., Bobomuratov, T. A., Fayziev, N. N., Sultanova, N. S., & Dinmuxammadieva, D. R. (2022). Genetic Aspects of Juvenile Rheumatoid Arthritis. ISSN (E), 2795-7624.
29. Sh, M. S., Sultanova, N. S., Avezova, G. S., & Faiziev, N. N. Molecular-Genetic Mechanisms of the Development of Juvenile Idiopathic Arthritis in Children. Texas Journal of Medical Science.–2023, 31-34.
30. Sultanova, N. S., & Avezova, G. S. Mallaev Sh. Sh., Fayziyev NN Comprehensive characteristics of the state of health of children in different age



- periods, depending on the types of feeding and care. British Medical, 3(2), 109-113.
31. Sultanova, N. S., Sh, A. G. M. S., & Fayziyev, N. N. (2023). Comprehensive characteristics of the state of health of children in different age periods, depending on the types of feeding and care. British Medical Journal, 3(2).
32. Алимов, А. В., Маллаев, Ш. Ш., Файзиев, Н. Н., & Эгамбердиев, С. Б. (2024). КЛИНИЧЕСКИЕ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ.
33. Бобомуратов, Т. А., Маллаев, Ш. Ш., & Файзиев, Н. Н. (2025). ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНА VEGFA_C936T У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЯМИ.
34. Бобомуратов, Т. А., Маллаев, Ш. Ш., Файзиев, Н. Н., Эгамбердиев, С. Б., & Мухторов, М. Г. (2024). Роль генетического полиморфизма RAI-1 в тяжелом течении внебольничной пневмонии.
35. Бобомуратов, Т. А., Файзиев, Н. Н., & Маллаев, Ш. Ш. (2022). Коронавирусные инфекции у детей, клинические особенности, диагностики, лечения у детей. Вестник Ташкентской медицинской академии, 5, 21-23.
36. Бобомуратов, Т. А., Файзиев, Н. Н., & Маллаев, Ш. Ш. (2022). Коронавирусные инфекции у детей, клинические особенности, диагностики, лечения у детей. Вестник Ташкентской медицинской академии, 5, 21-23.
37. Бобомуратов, Т. А., Файзиев, Н. Н., & Маллаев, Ш. Ш. (2022). Коронавирусные инфекции у детей, клинические особенности, диагностики, лечения у детей. Вестник Ташкентской медицинской академии, 5, 21-23.



38. Кароматов, И. Д., Ражабова, Г. Х., & Файзиев, Н. (2017). Магнолия крупноцветная. Биология и интегративная медицина, (8), 91-113.
39. Маллаев, Ш. Ш., Файзиев, Н. Н., & Мухторов, М. Г. (2024). ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ.
40. Маллаев, Ш. Ш., Файзиев, Н. Н., Эгамбердиев, С. Б., & Мухторов, М. Г. (2024). ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ.
41. Файзиев, Н. Н., & Тиллаева, Ш. Ш. (2017). ИССЛЕДОВАНИЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП. In Актуальные вопросы современной медицины (pp. 196-197).
42. Файзиев, Н. Н., Маллаев, Ш. Ш., Султанова, Н. С., & Бобомуратов, Т. А. (2023). Изменения в системе гемостаза у детей с пневмонией и оптимизация их лечения. Academic research in educational sciences, (1), 180-187.