

«Stomatologiya» - илмий-амалий журнал
1998 йилда асос солинган
Ўзбекистон матбуот ва ахборот
агентлиги томонидан 15 август 2007
йилда қайта рўйхатга олинган.
Гувоҳнома № 0289.

STOMATOLOGIYA

№ 2, 2026 (103)

ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ЖУРНАЛ

Ўзбекистон Республикаси Вазирлар
Маҳкамаси ҳузуридаги Олий
аттестация комиссияси (ОАК)
қарорига асосан «Stomatologiya»
журнали Фан доктори илмий
даражасига талабгорларнинг
диссертация ишлари илмий
натижалари юзасидан илмий
мақолалар эълон қилиниши
лозим бўлган республика илмий
журналлари рўйхатига
киритилган (ОАК Раёсатининг
2013 йил 30 декабрдаги 201/3-сон
қарори билан тасдиқланган)

ТАХРИРИЯТ МАНЗИЛГОҲИ:

100048, Ўзбекистон Республикаси,
Тошкент ш., Махтумқули кўчаси, 103
тел.: +99871-236-26-75;
факс: +99871-230-47-58
Интернетдаги манзилгоҳи:
stomjurnal.tibbiyot.com.

Дизайнер ва компьютерда терувчи:
Е.Алексеев
Мухаррир О.А.Козлова
Баҳоси келишилган нархда.

Рекламани чоп қилиш ҳақ тўлаш йўли
билан амалга оширилади.
Реклама матнининг тўғрилиги бўйича
жавобгарлик реклама берувчи
зиммасидадир.
Қўлёзмалар, суратлар ва расмлар
тақриз қилинмайди ҳамда эгасига
қайтарилмайди.
Келтирувчи фактларнинг тўғрилиги,
рақамли материалларнинг аниқлиги,
препаратларнинг номлари, атамалар,
илмий-адабий манбалар, исм ва
фамилияларнинг тўғрилиги учун
жавобгарлик муаллифларнинг ҳамда
таҳририят ҳайъатининг
зиммасидадир.

Бош муҳаррир: т.ф.д., проф. Нигматов Р.Н.
Бош муҳаррир муовуни: т.ф.д., проф. Акбаров А.Н.
Масъул котиб: т.ф.н., доц. Рахматуллаева Д.У.

ТАХРИРИЯТ ХАЙЪАТИ

Ando Masatoshi – АҚШ
Baek il Kim – Жанубий Корея
Daisuke Inaba – Япония
Elbert de Josselin de long – Голландия
Jin Young Choi – Жанубий Корея
Peter Botenberg – Бельгия
Абдуллаев Ш.Ю., т.ф.д., проф.
Азимов М.И., т.ф.д., проф.
Алиева Р.К. (Озарбайжон), т.ф.д., проф.
Амануллаев Р.А., т.ф.д., проф.
Бекжанова О.Е., т.ф.д., проф.
Боймуродов Ш.А., т.ф.д., проф.
Ғуломов С.С., т.ф.д., проф.
Ғаффоров С.А., т.ф.д., проф.
Даминова Ш.Б., т.ф.д., проф.
Жуматов У.Ж., т.ф.д., проф.
Ирсалиев Х.И., т.ф.д., проф.
Колбаев А.А. (Қирғизистон), т.ф.д., проф.
Комилов Х.П., т.ф.д., проф.
Маргвелашвили В.В. (Грузия) т.ф.д., проф.
Нигматова И.М., т.ф.н., доцент
Ризаев Ж.О., т.ф.д., проф.
Рузудинов С.Р. (Қозғистон), т.ф.д., проф.
Тоиров У.Т. (Тожикистон), т.ф.д., проф.
Хабилов Н.Л., т.ф.д., проф.
Хасанов А.И., т.ф.д., доц.
Юлдошев И.М. (Қирғизистон), т.ф.д., проф.

ТАХРИРИЯТ КЕНГАШИ

Абдукодиров А.А. (Тошкент), т.ф.д., проф.
Исмоилов М.М. (Фарғона)
Кисельникова Л.П. (Россия), т.ф.д., проф.
Курбонов Ф.Р. (Хоразм)
Тулаганов Б.О. (Тошкент вилояти)
Усмонов Ф.К. (Тошкент), т.ф.н., доц.
Узакберганаева У.А. (Нукус)
Хасанова Л.Э. (Тошкент), т.ф.д.
Худанов Б.О. (Тошкент), т.ф.д.
Шукурова У.А. (Тошкент), т.ф.д.
Юлдошев А.А. (Тошкент), т.ф.д.

«Stomatologiya» - научно-практический журнал.
Основан в 1998 году.
Зарегистрирован повторно Агентством печати и информации Республики Узбекистан 15 августа 2007 г.
Свидетельство № 0289.

STOMATOLOGIYA

№ 2, 2026 (103)

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) при Кабинете Министров Республики Узбекистан журнал «Stomatologiya» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Республике Узбекистан, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени доктора наук (*Утверждено Постановлением Президиума ВАК РУз. № 201/3 от 30 декабря 2013 года*).

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

100048, Республика Узбекистан,
г. Ташкент, ул. Махтумкули, 103
тел.: +99871-236-26-75;
факс: +99871-230-47-58
Адрес в Интернете:
stomjurnal.tibbiyot.com.

Оригинал-макет изготовлен в «Янги аср авлоди».

Дизайн, компьютерный набор и верстка
Е.Алексеев

Редактор О.А.Козлова

Цена журнала договорная.

Публикация рекламы на коммерческой основе.

За правильность рекламного текста ответственность несет рекламодатель. Рекламодатели предупреждены редакцией об ответственности за рекламу не зарегистрированных и не разрешенных к применению Министерством здравоохранения РУз лекарственных средств и предметов медицинского назначения.

Рукописи, фотографии и рисунки не рецензируются и не возвращаются.

Авторы и редакционная коллегия несут ответственность за достоверность излагаемых фактов, точность цифровых данных, правильность названий препаратов, терминов, литературных источников, имён и фамилий.

Главный редактор: д.м.н., проф. Р.Н. Нигматов
Зам.главного редактора: д.м.н., проф. Акбаров А.Н.
Ответственный секретарь: к.м.н., доц. Д.У.Рахматуллаева

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ando Masatoshi – США
Baek il Kim – Южная Корея
Daisuke Inaba – Япония
Elbert de Josselin de long – Голландия
Jin Young Choi– Южная Корея
Peter Botenberg – Бельгия
Абдуллаев Ш.Ю., д.м.н., проф.
Азимов М.И., д.м.н., проф.
Алиева Р.К. (Азербайджан), д.м.н., проф.
Амануллаев Р.А., д.м.н., проф.
Бекжанова О.Е., д.м.н., проф.
Баймуродов Ш.А., д.м.н., проф.
Гулямов С.С., д.м.н., проф.
Гаффаров С.А., д.м.н., проф.
Даминова Ш.Б., д.м.н., проф.
Джуматов У.Д., д.м.н., проф.
Иноятлов А.Ш., д.м.н., проф.
Ирсалиев Х.И., д.м.н., проф.
Калбаев А.А. (Кыргызстан), д.м.н., проф.
Комилов Х.П., д.м.н., проф.
Маргвелашвили В.В. (Грузия), д.м.н., проф.
Мухамедов И.М., д.м.н., проф.
Нигматова И.М., к.м.н., доцент
Ризаев Ж.А., д.м.н., проф.
Рузуддинов С.Р. (Казахстан), д.м.н., проф.
Таиров У.Т. (Таджикистан), д.м.н., проф.
Токаревич И.В. (Белоруссия), д.м.н., проф.
Трунин В.А. (Россия), д.м.н., проф.
Хабилов Н.Л., д.м.н., проф.
Хасанов А.И., д.м.н., доц.
Юлдашев И.М. (Кыргызстан), д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдукадыров А.А. (Ташкент), д.м.н., проф.
Исмаилов М.М. (Фергана)
Кисельникова Л.П. (Россия), д.м.н., проф.
Курбанов Ф.Р. (Харезм)
Туляганов Б.О. (Ташкентская обл.)
Узакберганаева У.А. (Нукус)
Усманов Ф.К. (Ташкент), к.м.н., доц.
Хасанова Л.Э. (Ташкент), д.м.н.
Худанов Б.О. (Ташкент), д.м.н.
Шукурова У.А., (Ташкент), д.м.н.
Юлдашев А.А. (Ташкент), д.м.н.

ортодонттик аппаратлар ёрдамида даволаш
самарадорлигини қиёсий баҳолаш

Шукурова Г.Р., Якубова Ф.Х. Методы
лечения заболеваний пародонта у
ортодонтических пациентов

Юсупалиева К.Б., Нигматов Р.Н., Якубов Р.К.
Ранняя диагностика и лечение детей с
гипоплазией нижней челюсти

СТОМАТОЛОГИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Нурматова Н.Т., Гаффоров С.А., Якубова Ф.Х.
Клинико-стоматологические и иммунологические
особенности различных форм хронического
гингивита у детей и подростков

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Отамуродова Г.С., Нигматова И.М.
Комплексная оценка результатов
ортодонтического лечения глубокого прикуса на
основе цифровых технологий

Розметова Асаль Анварзода Гражданско-
правовая ответственность стоматологических
клиник как механизм повышения качества
медицинских услуг

Закирова Х., Ризаева С., Ибрагимов А.
Ортопедическая реабилитация искусственными
коронками в системе комплексного лечения
заболеваний пародонта

Махкамova Ф.Т. Влияние сигнального пути
JAK-STAT на развитие SARS-CoV-2

Собиров А.А., Гаффоров С.А. Тиш ва тишлар
катори аномалияларида пародонт тўқималаридаги
морфофункционал ўзгаришлар ва ортодонттик
даволашнинг биомеханик ҳамда микроэкологик
жиҳатлари

**Ирсалиев Х.И., Ибрагимов А., Ирсалиева Ф.,
Валиева Ф., Ирсалиева Ф.** Гнатологические
аспекты в зубочелюстной системе при
использования циркониевых материалов в
ортопедической стоматологии

**Рахматуллаева Д.У., Махсумова И.Ш.,
Суръатов Д.Х.** Эффективность лечения
хронических форм периодонтита в детском
возрасте

narrowing of the maxillary tooth rows using non-
removable orthodontic devices

Shukurova G.R., Yakubova F.H. Assessment
of immunomodulator efficiency against parodontitis
in orthodontic patient

**Yusupalieva K.B., Nigmatov R.N., Yakubov
R.K.** Early diagnosis and treatment of children
with mandibular hypoplasia

PEDIATRIC DENTISTRY

**Gafforov S. A., Nurmatoва N. T., Yakubova
F.H.** Clinical-dental and immunological features
of various forms of chronic gingivitis in children
and adolescents

REVIEWS

Otamurodova G.S., Nigmatova I.M.
Comprehensive assessment of the results of
orthodontic treatment of deep bite based on digital
technologies

Rozmetova Asal Anvarzoda Civil liability of
dental clinics as a mechanism for improving the
quality of medical services

**Khilola Zakirova, Sevara Rizaeva, Abdulla
Ibragimov** Orthopedic rehabilitation with artificial
crowns in the system of complex treatment of
periodontal diseases

Makhkamova F.T. Influence of jak-stat
signaling pathway on development of sars-CoV-2.

Sobirov A.A., Gafforov S.A. Morphofunctional
changes in periodontal tissues in dental and dental
arch anomalies and biomechanical and
microecological aspects of orthodontic treatment

**Irsaliev H.I., Ibragimov A., Irsaliev F.,
Valieva F., Irsaliev F.** Gnathological aspects in
the dental system when using zirconium materials
in orthopedic dentistry

**Rakhmatullaeva D.U., Makhsumova I.Sh.,
Suratov D.Kh.** Treatment of chronic forms
periodontitis in childhood

38. Zhu M., Zhao M., Hu B., Wang Y., Li Y., Song J. Efficacy of glycine powder air-polishing in supportive periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis // Journal of Periodontal & Implant Science. 2021. Vol.51(3). P.147–162. doi:10.5051/jpis.1902340117.

Аннотация. В современной концепции ведения пациентов с пародонитом ортопедическая реабилитация рассматривается не как изолированный этап восстановления анатомической формы, эстетики и функции, а как компонент комплекса мероприятий, направленного на снижение воспалительной нагрузки, устранение ретенционных факторов биоплёнки, нормализацию функциональных взаимоотношений в зубочелюстной системе и поддержание достигнутых результатов в рамках поддерживающей терапии.

Ключевые слова: искусственные коронки, ортопедическая реабилитация, пародонит.

**PARODONT KASALLIKLARINI
KOMPLEKS DAVOLASHDA SUN'IY
QOPLAMALAR BILAN ORTOPEDIK
REABILITATSIYA AHAMIYATI**

*Khilola Zakirova, Sevara Rizaeva, Abdulla
Ibragimov*

Аннотация. Пародонит билан оғриган беморларни даволашнинг замонавий концепциясида ортопедик реабилитация

анатомик шакл, эстетика ва функцияни тиклашнинг алоҳида босқичи сифатида эмас, балки яллиғланишни камайтириш, биоплёнкани ушлаб туриш омилларини йўқ қилиш, функционал муносабатларни нормаллаштириш ва эришилган натижаларни қўллаб-қувватлаш орқали тиш-жаг тизимини қўллаб-қувватлашга қаратилган чора-тадбирлар мажмуасининг таркибий қисми сифатида қаралади.

Калит сўзлар: сун'ий қоламалар, ортопедик реабилитация, пародонит.

**ORTHOPEDIC REHABILITATION WITH
ARTIFICIAL CROWNS IN THE SYSTEM OF
COMPLEX TREATMENT OF
PERIODONTAL DISEASES**

*Khilola Zakirova, Sevara Rizaeva, Abdulla
Ibragimov*

Abstract. In the modern concept of managing patients with parodontitis, orthopedic rehabilitation is considered not as an isolated stage of restoring the anatomical shape, aesthetics, and function, but as a component of a complex of measures aimed at reducing the inflammatory load, eliminating the retention factors of the biofilm, normalizing the functional relationships in the dentition, and maintaining the achieved results within the framework of supportive therapy.

Keywords: artificial crowns, orthopedic rehabilitation, parodontitis.

УДК: 612.017:578.834.1:616-006.6

ВЛИЯНИЕ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ JAK-STAT НА РАЗВИТИЕ SARS-COV-2



Махкамova Ф.Т.

Ташкентский государственный медицинский университет

Семейство белков млекопитающих, трансдукторов сигналов и активаторов транскрипции (STAT) состоит из семи членов, а именно STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B и STAT6, которые функционируют для иницирования транскрипции генов, играя, таким образом, роль в предшествовании всех сигналов, управляемых цитокинами, присутствующих во внеклеточной среде [1]. Кодированные гены для белков семейства STAT картированы в трех хромосомных кластерах: хромосомы 2, 12 и 17 [2]; молекулярный размер варьирует от 748

аминокислот для STAT4 до 851 аминокислоты для STAT2. Молекулы разделяют консервативные домены, осуществляя деятельность по передаче внутриклеточного сигнала и иницированию транскрипции, как следует из их названий. Он необходим для взаимодействия димер-димер с образованием тетрамеров или олигомеров, домена спиральной спирали, домена связывания ДНК и домен Src homology 2 (SH2). Домен SH2 необходим для привлечения STAT к фосфорилированным рецепторам. Остатки тирозина, модифицированные

фосфорилированием, это Туг 701 для STAT1, Туг 690 для STAT2, Туг 705 для STAT3, Туг 693 для STAT4, Туг 694 для STAT5 и Туг 641 для STAT6, необходимые для взаимодействия SH-фосфотирозина. Домен трансактивации на С-конце необходим для взаимодействия кофакторов [3].

STAT – это факторы транскрипции, которые латентно существуют в цитоплазме; они активируются при фосфорилировании янускиназой (JAK). JAK – семейство внутриклеточных тирозинкиназ, включающее JAK1-3 и тирозинкиназу 2 (TYK2), которые нековалентно взаимодействуют с доменом на мембранном рецепторе или рецепторами фактора роста, простирающимися на внутриклеточную часть; они активируются, когда различные цитокины связывают свои рецепторы. JAK катализируют фосфорилирование остатка тирозина для передачи сигналов широкого спектра поверхностных рецепторов на мембране. После фосфорилирования отдельные молекулы STAT димеризуются и транслоцируются в ядро, иницируя транскрипцию. Важная роль STAT в регуляции иммунного ответа и других биологических событий была выявлена в исследованиях по нацеливанию генов [5,6].

Было выявлено три основных механизма негативной регуляции сигнализации STAT: 1) дефосфорилирование JAK и STAT, катализируемое различными тирозиновыми протеинфосфатазами, такими как специфичные для Т-клеток 45 [7,9]; 2) инактивация JAK белками семейства супрессоров сигнализации цитокинов (SOCS); 3) взаимодействие с ингибитором белка активированного STAT (PIAS), который был идентифицирован как негативный регулятор сигнализации STAT. Предыдущие исследования показали, что белки PIAS действуют на малый убиквитин, как модификатор малого убиквитин-подобного модификатора лигазы E3. Кроме того, биохимические исследования показали, что список белков, как положительно, так и отрицательно регулируемых семейством PIAS посредством множественных механизмов, быстро расширился до >60, причем большинство из них являются факторами транскрипции [10,11].

После фосфорилирования STAT гомо- или гетеродимеризуются, перемещаются в ядро и координируются с другими коактиваторами транскрипции или факторами транскрипции, способствуя повышению инициации транскрипции. В культивируемых клетках и экспериментальных животных лиганд-зависимая активация STAT наблюдалась как временный процесс, длящийся в течение минут

или часов. Молекулы STAT, и в частности STAT1, 3 и 5, постоянно фосфорилируются тирозином или активируются тирозином. Ряд экспериментов выявил важность активации STAT для контроля роста. Полученные данные убедительно свидетельствуют о ее роли в контроле прогрессирования клеточного цикла и инициации возникновения апоптоза. Сигнальный путь JAK/STAT контролирует процессы на клеточном уровне, что имеет существенное значение для гомеостаза. Изменения этой оси способствуют прогрессированию рака, воспалительных и аутоиммунных заболеваний [11,12].

Данные свидетельствуют о роли белков семейства STAT в индукции и поддержании проканцерогенной воспалительной микросреды, для инициирования злокачественной трансформации и во время прогрессирования рака [13]. Важность воспаления в иницировании опухоли и злокачественном прогрессировании была изучена в первую очередь. Воспалительные состояния могут иницировать или способствовать онкогенной трансформации, генетические и эпигенетические изменения в злокачественных клетках также могут генерировать воспалительную микросреду, которая дополнительно поддерживает прогрессирование опухоли. В дополнение к роли воспаления, способствующей развитию опухоли, была подчеркнута важность иммунных реакций и воспалительных медиаторов в подавлении опухолегенеза и роста опухоли [14,16]. STAT3 и, в некоторой степени, STAT5 и STAT6, участвуют в ингибировании противоопухолевого иммунитета. Учитывая эффекторные молекулы клеточного цикла и апоптоза, регулируемые JAK-STAT, предполагают, что этот путь также способствует канцерогенезу посредством стимуляции пролиферации и потенцирования запрограммированной гибели клеток [13].

Модуляция противовирусного иммунитета, опосредованная путем JAK/STAT, способствует передаче сигналов интерферонов, особенно типа I. Путь JAK-STAT также участвует в патогенезе двух опухолеродных вирусов герпеса человека, вируса Эпштейна – Барр (EBV) и герпесвируса, ассоциированного с саркомой Капоши (KSHV).

Гамма-группа вирусов герпеса человека содержит два лимфотропных члена – EBV и KSHV. В их геноме гены расположены рядом с терминальным повтором области, кодирующей мембранные белки для передачи клеточных сигналов. Кодирующие продукты, называемые терминальными мембранными белками (TMP), взаимодействуют с клеточными белками,

участвующими в активности нерецепторных протеинтирозинкиназ и факторов, ассоциированных с рецептором фактора некроза опухоли. Было показано, что постоянная активация STAT может быть связана с вызванным EBV онкогенезом у иммунокомпетентных лиц [17], как это наблюдается при назофарингеальной карциноме, тесно связанной с инфекцией EBV и эндемичной среди определенных регионов мира, включая Южный Китай и Юго-Восточную Азию.

Когда активируются рецепторы цитокинов, JAK катализируют фосфорилирование остатка тирозина для передачи сигналов широкого спектра поверхностных рецепторов на мембране. Как было отмечено выше, активность STAT модулируется группой ингибиторов PIAS. PIAS1 и PIAS3 блокируют эффекты соответственно STAT1 и STAT3; сообщалось, что вход в литический цикл предотвращается, если STAT3 подавляется PIAS3. Было обнаружено, что высокая экспрессия STAT3 облегчает вход в литический цикл EBV.

Было показано, что кодируемая вирусом Эпштейна – Барр серин/треонин-протеинкиназа BGLF4 усиливает продукцию внеклеточных вирусных частиц во время литической репликации вируса Эпштейна – Барр [19,20]. BGLF4 эффективно подавляет активность промотора IFN- β , стимулированного полиинозиновой:полицитидиловой кислотой поли (I:C) и чувствительного элемента регуляторного фактора интерферона (IRF) 3. Более того, BGLF4 подавляет экспрессию эндогенной мРНК IFN- β , стимулируемую поли (I:C) и фосфорилированием STAT1 в Ttg701 [20]. Продукт генетического кодирования, вирусный IRF2 KSHV/HHV-8, ингибирует сигнализацию интерферона.

Было обнаружено, что несколько нерецепторных тирозинкиназ, таких как SH2 и протоонкоген, гомологичный ретровирусному гену трансформации ABL, образующему связанную со злокачественностью цитогенетическую аберрацию, известную как хромосома Ph (19), фосфорилируют STAT. Сорафениб, ингибитор мультикиназы, подавляет пролиферацию клеток и запускает апоптоз при гораздо более низких концентрациях в клетках, в которых экспрессируется слитый белок BCR/ABL [2,13]. В клетках лейкемии Ph+апоптоз индуцируется сорафенибом, о чем свидетельствует обнаружение каспазы-3 и падение потенциала митохондриальной мембраны, которое было специально идентифицировано в клетках, содержащих BCR/ABL.

При анализе пути JAK/STAT было выявлено, что элементы проксимальной сигнализации, такие как рецептор IFN 1, JAK1 и TYK2, нарушаются SARS-CoV-2, что приводит к ингибированию фосфорилирования STAT, индуцированного IFN. Механизмы, лежащие в основе ингибирования STAT, были объяснены для раскрытия стратегии иммунного уклонения от SARS-CoV-2, и задействованный путь может быть направлен антикоронавирусной терапией [2,14].

Коронавирусная болезнь 2019 г. (COVID-19) вызвала тяжелую пандемию в течение следующих трех лет. Клиническая сущность COVID-19 интенсивно изучалась [2,15]. Было обнаружено, что инфекция нижних дыхательных путей и нескольких внутренних органов характеризуется синдромом высвобождения цитокинов (CRS) с повышенной продукцией интерлейкинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-7 и ИЛ-10. Некоторые из цитокинов, участвующих в патогенезе, используют отдельный внутриклеточный сигнальный путь, опосредованный JAK. Таким образом, ингибирование JAK представляет собой выраженный терапевтический потенциал для CRS, который известен как частая причина неблагоприятных клинических исходов COVID-19 [2,6,17].

Была создана и описана уникальная панель моделей клеточных культур, профилирующих протеомные ответы на инфекцию SARS-CoV-2 с использованием клеток легких, печени, кишечника, почек, сердца и мозга. Система позволяет идентифицировать белки и пути в клетках, которые широко подвергаются воздействию SARS-CoV-2. Среди прослеженных путей наиболее заметным был сигнальный каскад JAK-STAT, ключевой компонент в пути ответа интерферона (IFN). Ингибирование фосфорилирования STAT в сочетании с его ядерной транслокацией было продемонстрировано в клетках, инфицированных SARS-CoV-2 [2,8,13].

Анализ пути JAK/STAT показал, что элементы проксимальной сигнализации, такие как рецептор IFN 1, JAK1 и TYK2, нарушаются под действием SARS-CoV-2, что приводит к ингибированию фосфорилирования STAT, вызванного IFN.

Злокачественность достигается за счет функционального изменения двух типов генов, связанных с раком, то есть онкогенов и генов-супрессоров опухолей (TSG). Они приобретают онкогенный потенциал двумя способами: усиление функции онкогенов и потеря функции TSG.

Клинически пациенты с колоректальной карциномой или другими видами рака

получают длительный и улучшенный противоопухолевый иммунитет от иммунотерапии, когда STAT1 экспрессируется в ядре [3,12]. Когда JAK1 диссоциирует от рецептора IFN- γ , следует фосфорилирование ингибирования STAT1; одновременно STAT1 транслоцируется в ядро, чтобы способствовать росту опухоли посредством ингибирования апоптоза [3,13].

Малые РНК, такие как микроРНК, которые связываются с нетранслируемой областью мРНК, могут напрямую или косвенно влиять на экспрессию STAT1. Было выявлено, что сверхэкспрессия STAT1 значительно подавляет экспрессию miR-181a [3,14].

STAT1 фосфорилируется по остатку Тир 701 активированным JAK. После фосфорилирования STAT1 гомодимеризуется и транслоцируется в ядро, где связывается со специфическими гамма-активируемыми последовательностями (GAS), чтобы стимулировать экспрессию генов, стимулируемых IFN (ISG) при инициации транскрипции [3,15,17]. В некоторых типах клеток STAT1 также фосфорилируется по остатку Ser727, что приводит к усилению его транскрипционной активности [18]. Во время индукции экспрессии фактора транскрипции IFN-регуляторного фактора 1 (IRF1) запускается IFN- γ , IRF1 взаимодействует со STAT1 и привлекает комплекс STAT1-IRF1 к элементам GAS [3,12,13,19,20]. Инфекции вируса герпеса и коронавируса индуцируют IFN- γ , который регулирует активацию пути JAK/STAT. Было показано, что в клетках рака яичников (РЯ) экспрессия PD-L1, индуцированная IFN- γ , зависит от сигнализации JAK1, STAT1 и IRF1. Кроме того, IFN- γ увеличивает ацетилирование промотора PD-L1 человека в РЯ и других раковых клетках, а STAT1, Ser727-p-STAT1 и IRF1 привлекаются к промотору.

При РЯ повышенный уровень экспрессии PD-L1 связан с плохим прогнозом [3,10]. Было также показано, что уровни Тир 701-p, STAT1 и Ser 727-p-STAT1 были повышены в тканях РЯ [4,11]. В клетках ОС было обнаружено, что IFN- γ увеличивает уровни STAT1, Тир 701-p-STAT1 и Ser727-STAT1 при увеличении экспрессии PD-L1 [4,12].

STAT3 и другие члены семейства STAT известны как онкогенные, а путь JAK-STAT3 известен своим потенциалом способствовать пролиферации опухолевых клеток, выживанию, инвазии, ангиогенезу и подавлению иммунитета. Ранее было выявлено, что сигнализация JAK/STAT3 способствует опосредованному воспалением канцерогенезу, поддержанию фенотипов раковых стволовых

клеток (CSC) и преметастатических ниш. CSC представляют собой субпопуляцию раковых клеток, которая проявляет фенотип стволовых клеток; они обладают способностью поддерживать самообновление, напоминая нормальные стволовые клетки.

При гетеро- или гомодимеризации молекулы STAT связывают фрагменты с регуляторной функцией выше по течению к кодирующей части в геномной последовательности и иницируют транскрипцию целевых генов. Активация JAK2 путем транс- или аутофосфорилирования индуцирует каскад активации нижестоящих молекул, включая STAT. Экспериментальные данные показали, что как внешние (окружающая среда), так и внутренние пути связывают рак. Внутренние пути возникают из генетических и эпигенетических событий в опухолевых клетках. STAT, в частности STAT3, имеют решающее значение как для внешних, так и для внутренних путей воспаления [5,10,15]. Благодаря своему онкогенному потенциалу, который способствует пролиферации и выживанию опухолевых клеток, STAT3 управляет переходом от хронического воспаления к злокачественности [5,12]. При различных гематологических злокачественных новообразованиях STAT5 и STAT6 постоянно активируются [12,15]. В случаях хронического миелоидного лейкоза было показано, что STAT5 постоянно активируется в злокачественных клетках при наличии классической хромосомной транслокации BCR/ABL [4,5,16].

Фосфорилированная форма STAT5 усиливает транскрипцию регуляторных факторов апоптоза, таких как Bcl-X, и прогрессирование клеточного цикла, таких как циклин D1, D2, 7E, p21Cip и другие ингибиторы циклинзависимой киназы (CDK) [5,7,8]. Мутации в псевдокиназном домене JAK2, от валина до фенилаланина в остатке 617 (JAK2 V617F), являются основной активирующей мутацией для сигнализации JAK2 [5,9,16]. Паттерн мутации проиллюстрирован на рис. 2. JAK2 V617F – это частая мутация при миелопролиферативном расстройстве с отсутствием сопоставления BCR/ABL, вызванная цитогенетической aberrацией t (9;22), наблюдаемой в хромосоме Ph, в которой затронута некоторая активность киназы [1].

JAK2 задействует путь для активации нескольких членов семейства STAT в дополнение к STAT3. Гиперпролиферация, которая индуцируется JAK2 V617F, включает активацию STAT3 вместе с нижестоящими факторами, на которые он нацелен [6,12].

Сообщалось, что ингибирование транскрипции циклина D2 и усиление p27kip1 объясняют остановку роста, вызванную inhibition JAK2 V617F [6,13]. Было обнаружено, что подавление p27kip1, вызванное экспрессией JAK2 V617F, связано с экспрессией Skp2, индуцированной STAT5, что позволяет предположить, что деградация p27kip1 может быть результатом сверхэкспрессии убиквитинлигазы Skp2, направленной на p27kip1 [6,12]. Таким образом, p27kip1 был идентифицирован как субстрат JAK2 [6,14].

Мутационная активация часто способствует злокачественной пролиферации посредством таких событий, как модификация гистоновых маркеров. Фактически STAT3 классифицируется как онкогенный [14]. Сообщалось о его вовлечении, направленном на признаки рака, такие как пролиферация, уклонение от апоптоза и ангиогенез опухолевых клеток [6,15]. Активности контролируют экспрессию проопухолевых генов, таких как циклины D1 и D2, с-Мус, регулятор апоптоза MCL1, сурвивин/бакуловирусный IAP-повтор, содержащий 5 (BIRC5), В-клеточная лимфома-экстра-большая, фактор роста гепатоцитов, гипоксия-индуцированный фактор- α (HIF-1 α и фактор роста эндотелия сосудов A (VEGF) [6,16,17,20].

Изменения в экспрессии STAT3 влияют на пролиферацию хозяина, а также на лекарственную устойчивость раковых клеток. При лечении эрлотинибом уровни p-STAT3 повышаются в клеточных линиях немелкоклеточного рака легкого (HMPЛ) с мутацией рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и индуцируется лекарственная устойчивость. Напротив, опосредованное РНК-интерференцией снижение STAT3 повышает чувствительность клеток к эрлотинибу [1,3,5,6]. Следует отметить, что результаты могут быть распространены на HMPЛ, чей онкогенез обусловлен мутацией KRAS. При лечении ингибитором митоген-активируемой протеинкиназы линии HMPЛ, несущие мутацию KRAS, демонстрируют повышенный уровень p-STAT3, и индуцируется лекарственная устойчивость [7,12].

Линии HMPЛ, несущие мутации EGFR и KRAS, секретируют цитокины, такие как ИЛ-6, которые вносят вклад в основные механизмы активации STAT3 в сигнальной системе gp130/JAK, связанной с HMPЛ. За аутокринной активацией STAT3, зависящей от сигнализации JAK, следует вовлечение gp130, что способствует выживанию опухолевых клеток [1,7,13,5]. В этом контексте рост опухолевых

клеток *in vivo* и *in vitro* снижается за счет снижения уровня ИЛ-6 или JAK1/2 [6,7,11,13].

Среди сигнальных путей воспаления, связанных с развитием опухоли, ключевую роль играет фосфорилирование STAT3 [7,14]. STAT3, онкогенный фактор транскрипции, обычно конститутивно активируется при раке простаты и некоторых других видах рака человека, таких как рак молочной железы [7,15,17,19]. Из-за важной роли, которую он играет в выживании и пролиферации клеток [3,13], STAT3 был обозначен как основная цель противораковой терапии. В клетках гепатоцеллюлярной карциномы STAT3 также оказывает антиапоптотическое и пролиферативное действие [17,18]. Действительно, при ожирении [7,19] и воспалении, связанном с жировой дистрофией печени [18,20], активация ИЛ-6/STAT3 рассматривается как «достоверный» опухолевый промоутер.

Центральная роль STAT3 заключается в продвижении и поддержании фенотипа стволовых клеток. В этой популяции STAT3 подавляет прогрессирование опухоли. В стволовых клетках было отмечено, что метилирование гистона (H) по остаткам лизина, катализируемое энхансером гомолога zester 2 (EZH2), регулирует STAT3 [4,17]. Как каталитическая субъединица поликомбового репрессивного комплекса 2, EZH2, как известно, проявляет онкопротеиноподобную активность для би- или триметилирования репрессивной метки на H3, лизина 27 H3, для подавления транскрипции целевого гена [8,11]. Отрицательные регуляторы клеточного цикла, такие как ингибитор CDK 1A или p21Waf1/Cip1, подавляются. Репрессивное воздействие на эти молекулы приводит к продвижению злокачественности через его активность лизинтрансферазы на гистонах; целевые гены, которые участвуют в пролиферации клеток, апоптозе и регуляции прогрессирования клеточного цикла, включают p15 INK4b-ARF, p16 INK4A, связанный с фактором некроза опухоли апоптоз-индуцирующий лиганд и фактор Круппеля 2 [8,12].

Сверхэкспрессия EZH2 нарушает пролиферацию клеток, апоптоз, миграцию и инвазию. Высокий уровень EZH2 также связан с неблагоприятным клиническим исходом при раке [13,16]. Было выявлено, что EZH2 способствует злокачественности при HMPЛ и сверхэкспрессии EZH2 и связан с плохим прогнозом у пациентов с HMPЛ. Данные свидетельствуют о том, что EZH2-siRNA увеличивает экспрессию p15INK4B p21Waf1 и p27Kip1 в линиях HMPЛ. Однофакторный

анализ показал, что у пациентов с НМРЛ с высокой экспрессией EZH2 значительно ниже общая, раково-специфическая и безрецидивная выживаемость. Было продемонстрировано, что сверхэкспрессия EZH2 необходима для прогрессирования НМРЛ, а уровни EZH2 могут служить прогностическим предиктором того же рака [8,17].

EZH2 также метилирует негистоновый белок STAT3 и участвует в ацетилировании STAT3, которое катализируется ацетилтрансферазой p300, таким образом, играя роль в регуляции образования транскрипционного комплекса, связанного с промоторами целевых генов.

Литература

1. Arakeri R.G., Subash A., Rao J. et al. COVID-19: Loss of bridging between innate and adaptive immunity // *Med. Hypotheses*. – 2020. – Vol. 144. – P. 109861. [View PDFView articleView in ScopusGoogle Scholar](#)

2. Alonso-Peña L.M., San Segundo D., Arias-Loste M. et al. Innate and adaptive immunity alterations in metabolic associated fatty liver disease and its implication in COVID-19 severity // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 915. [Google Scholar](#)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359610121000800> - bbib233. Alam M.S., Czajkowsky D.M., Islam M.A., Rahman M.A. The role of vitamin D in reducing SARS-CoV-2 infection: an update // *Int. Immunopharmacol.* – 2021. – P. 107686. [Google Scholar](#)

4.<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359610121000800> - bbib24 Bedard K., Krause K.-H. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology // *Physiol. Rev.* – 2007. – Vol. 87, №1. – P. 245-313. [CrossrefView in ScopusGoogle Scholar](#)

5. Prompetchara E., Ketloy C., Palaga T. Immune responses in C Asian Pac // *J. Allergy Immunol.* – 2020. – Vol. 38, 1. – P. 1-9. [View in ScopusGoogle Scholar](#)

6. Møhlenberg D.M., Thyrsted J., Blay-Cadanet J. et al. Enghild SARS-CoV-2 evades immune detection in alveolar macrophages // *EMBO Rep.* – 2020. – Vol. 21, №12. – P. e51252 [View in ScopusGoogle Scholar](#)

7. Yatim Hadjadj N., Barnabei L., Corneau A. et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients // *Science*. – 2020. – Vol. 369 (6504). – P. 718-724. [CrossrefGoogle Scholar](#)

8. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359610121000800> - bbib28Ruetsch C., Brglez V., Crémoni M. Functional exhaustion of Type I and II interferons production in severe COVID-19

patients // *Front. Med.* – 2020. – Vol. 7. [Google Scholar](#)

9.<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359610121000800> - bbib29 Meffre E., Iwasaki A. Interferon Deficiency Can Lead to Severe COVID Nature Publishing Group. – 2020. [Google Scholar](#)

10.<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359610121000800> - bbib30 Nguyen Thevarajan T.H., Koutsakos M., Druce J. et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19 // *Nat. Med.* – 2020. – Vol. 26, №4. – P. 453-455. [CrossrefView in ScopusGoogle Scholar](#)

11.<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359610121000800> - bbib31 Agrawal A. Mechanisms and implications of age-associated impaired innate interferon secretion by dendritic cells: a mini-review // *Gerontology*. – 2013. – Vol. 59, №5. – P. 421-426. [CrossrefView in ScopusGoogle Scholar](#)

12.<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359610121000800> - bbib32 Nguyen Molony J.T., Kong Y., Montgomery R.R. et al. Aging impairs both primary and secondary RIG-I signaling for interferon induction in human monocytes // *Sci. Signal.* – 2017. – Vol. 10 (509). [Google Scholar](#)

13.<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359610121000800> - bbib33 Röhmle Loske, J., Lukassen S., Stricker S. et al. Pre-activated antiviral innate immunity in the upper airways controls early SARS-CoV-2 infection in children // *Nat. Biotechnol.* – 2021. – P. 1-6. [CrossrefGoogle Scholar](#)

14.<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359610121000800> - bbib34 Peckham W.H., Radziszewska A., Menon M. et al. Sex and pubertal differences in the type 1 interferon pathway associate with both X chromosome number and serum sex hormone concentration // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 9. – P. 3167. [View in ScopusGoogle Scholar](#)

15.<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359610121000800> - bbib35 Corbi P.G., Mazzeo G., Boccia M. et al. COVID-19 and the elderly: insights into pathogenesis and clinical decision-making // *Aging Clin. Exp. Res.* – 2020. – P. 1-10. [View in ScopusGoogle Scholar](#)

16.<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359610121000800> - bbib36 Zhou T.Yu, Du R., Fan G. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395 (10229). – P. 1054-1062. [View PDFView articleView in ScopusGoogle Scholar](#)

17.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359610121000800> - bbib37 de C. Raine P.N.M., Radziszewska A., Ciurtin C., Wedderburn L.R. et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission // Nat. Commun. – 2020. – Vol. 11, №1. – P. 1-10. [CrossrefGoogle Scholar](#)

18. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359610121000800> - bbib38 Greuel E.S., Ihlow J., Michaelis E.G. et al. Causes of death and comorbidities in hospitalized patients with COVID-19 // Sci. Rep. – 2021. – Vol. 11, №1. – P. 1-9. [Google Scholar](#)

19. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359610121000800> - bbib39 Biswas M., Rahaman S., Biswas T.K. et al. Association of sex, age, and comorbidities with mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis // Intervirology. – 2020. – P. 1-12. [View at publisherCrossrefGoogle Scholar](#)

20. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359610121000800> - bbib40 Guan W.-J., Li C.-C., Li Y.-M et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalised patients with COVID-19 treated in Hubei (epicentre) and outside Hubei (non-epicentre): a nationwide analysis of China // Europ. Respir. J. – 2020. – Vol. 55, №6.

ВЛИЯНИЕ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ JAK-STAT НА РАЗВИТИЕ SARS-CoV-2

Махкамova Ф.Т.

Проанализировано влияние сигнального пути JAK-STAT на развитие SARS-CoV-2. Сигнальный путь JAK-STAT контролирует процессы на клеточном уровне, что имеет существенное значение для гомеостаза. Изменения этой оси способствуют прогрессированию рака, воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Механизмы, лежащие в основе ингибирования STAT, были

объяснены для раскрытия стратегии иммунного уклонения от SARS-CoV-2, и задействованный путь может быть направлен анти-коронавирусной терапией.

Ключевые слова: JAK/STAT, патогенез, таргетная терапия, SARS-CoV-2.

SARS-CoV-2 RIVOJLANISHIGA JAK-STAT SIGNAL YO'LINING TA'SIRI

Maxkamova F.T.

Maqolada JAK-STAT signalizatsiya yo'lining SARS-CoV-2 rivojlanishiga ta'siri bo'yicha tadqiqotlar ko'rib chiqiladi. JAK/STAT signalizatsiya yo'li hujayra darajasidagi jarayonlarni nazorat qiladi, bu gomeostaz uchun zarurdir. Ushbu o'qdagi o'zgarishlar saraton, yallig'lanish va otoimmün kasalliklarning rivojlanishiga yordam beradi. SARS-CoV-2 ning immunitetdan qochish strategiyasini aniqlash uchun STAT inhibitsiyonining asosiy mexanizmlari aniqlangan va bu yo'l antikoronavirus terapiyasiga qaratilgan bo'lishi mumkin.

Калит so'zlar: JAK/STAT, patogenezi, maqsadli terapiya, SARS-CoV-2.

INFLUENCE OF JAK-STAT SIGNALING PATHWAY ON DEVELOPMENT OF SARS-CoV-2

Makhamova F.T.

The article deals with the study influence of the JAK-STAT signaling pathway on the development of SARS-CoV-2. JAK-STAT signaling pathway which controls processes at the cellular level, that is essential for homeostasis. Changes in this axis contribute to the progression of cancer, inflammatory and autoimmune diseases. The mechanisms, being in STAT inhibition, could be explained to open the immune strategy deviation from SARS-CoV-2, and the pathway involved to be directed by anti-coronavirus therapy.

Key words: JAK-STAT, pathogenesis, targeted therapy, SARS-CoV-2.

УДК: 616.314-007-089.23:616.311.2-018.73:612.76

ТИШ ВА ТИШЛАР ҚАТОРИ АНОМАЛИЯЛАРИДА ПАРОДОНТ ТЎКИМАЛАРИДАГИ МОРФОФУНКЦИОНАЛ ЎЗГАРИШЛАР ВА ОРТОДОНТИК ДАВОЛАШНИНГ БИОМЕХАНИК ҲАМДА МИКРОЭКОЛОГИК ЖИҲАТЛАРИ



Собиров А.А.¹, Гаффоров С.А.²

Тошкент давлат тиббиёт университети¹,

Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази²