

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

STOMATOLOGIYA

№ 3, 2025 (100)

ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ЖУРНАЛ

Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси
хузуридаги 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 кири-
тилган (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 такриз
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. Жуматов У.Ж.
Масъул котиб: т.ф.н., доц. Рахматуллаева Д.У.

ТАХРИРИЯТ ҲАЙЪАТИ

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.
Аверьянов С.В. (Россия), т.ф.д., проф.
Азимов М.И., т.ф.д., проф.
Акбаров А.Н., 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. (Тошкент), т.ф.д., проф.
Гаффоров С.А., т.ф.д., проф.
Даминова Ш.Б., 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.
Мухамедов И.М., т.ф.д., проф.
Нигматова И.М., т.ф.н., доцент
Ризаев Ж.О., т.ф.д., проф.
Рузудинов С.Р. (Қозоғистон), т.ф.д., проф.
Тоиров У.Т. (Тожикистон), т.ф.д., проф.
Токарев И.В. (Белоруссия), т.ф.д., проф.
Трунин В.А. (Россия), 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.
Ғуломов С.С. (Тошкент), т.ф.д., проф.
Исмоилов М.М. (Фарғона)
Кисельникова Л.П. (Россия), т.ф.д., проф.
Қурбонов 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.

Maxkamov A.M., Artikbaev M.B., Maxkamov M.E. Qoraqalpog'istonda yuzning tug'ma patologiyasi bo'lgan bolalarni reabilitatsiya qilish bosqichlari54-60

Саидмуродова Н.С., Махкамова Ф.Т. Определение чувствительности микробов в выделениях из полости рта детей к поливалентному бактериофагу секстафаг60-64

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Муинова М.К., Нигматова И.М. Разработка цифровых технологий при диагностике и планировании лечения ретенции зубов64-68

Daminova Sh.B., Matkulieva S.R., Isahodjaeva X.K. Risk factors for caries in childhood69-72

Камилов Х.П., Бахрамова Ф.Н., Ахмадалиев Н.Н. Роль местных факторов защиты эпителиальных клеток слизистой оболочки полости рта в патогенезе воспаления72-77

Исмоилов М.Х., Нигматова И.М. Особенности ортодонтического лечения во время беременности77-84

Махкамова Ф.Т. Современные представления о патогенезе коронавирусной инфекции COVID-19.....84-91

Мухамедова Ш.Ю., Хамраева Р.Р. Актуальные взгляды на причины гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области.....91-96

Makhkamov A.M., Artikbayev M.B., Makhkamov M.E. Stages of rehabilitation of children with congenital facial pathology in Karakalpakstan 54-60

Saidmuradova N.S., Makhkamova F.T. Determination of the sensitivity of microbes in children's oral secretions to the polyvalent bacteriophage Sextaphage 60-64

REVIEWS

Muinova M.K., Nigmatova I.M. Development of digital technologies for diagnosis and treatment planning of dental retention 64-68

Даминова Ш.Б., Маткулиева С.Р., Исходжаева Х.К. Факторы риска развития кариеса в детском возрасте 69-72

Kamilov Kh.P., Bakhramova F.N., Akhmadaliev N.N. The role of local factors protecting epithelial cells of the oral mucosa in the pathogenesis of inflammation72-77

Ismoilov M.Kh., Nigmatova I.M. Orthodontic Treatment During Pregnancy 77-84

Makhkamova F.T. Current concepts of the pathogenesis of coronavirus infection COVID-1984-91

Mukhamedova Sh.Yu., Khamraeva R.R. Current views on the causes of infectious and inflammatory diseases of the maxillofacial region 91-96

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)



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 инициирования транскрипции генов, играя, таким образом, роль в предшествовании всех сигналов, управляемых цитокинами, присутствующих во внеклеточной среде [8]. Кодированные гены для белков семейства STAT картированы в трех хромосомных кластерах: хромосомы 2, 12 и 17; молекулярный размер варьирует от 748 аминокислот для STAT4 до 851 аминокислоты для STAT2. Молекулы разделяют консервативные домены, осуществляя деятельность по передаче внутриклеточного сигнала и инициированию транскрипции, как следует из их названий. От аминоконца (N) до карбокси (C)конца домены в линейной структуре включают, NH2-концевой домен STAT обеспечивает сайты взаимодействия белок-белок и необходим для взаимодействия димер-димер с образованием тетрамеров или олигомеров, домен спиральной спирали, домен связывания ДНК и домен Src homology 2 (SH2). Домен SH2 необходим для привлечения STAT к фосфорилированным рецепторам. Остатки тирозина, модифицированные фосфорилированием, это Tyr 701 для STAT1, Tyr 690 для STAT2, Tyr 705 для STAT3, Tyr 693 для STAT4, Tyr 694 для STAT5 и Tyr 641 для STAT6, необходимы для взаимодействия SH-фосфотирозина. Домен трансакти-

вации на C-конце необходим для взаимодействия кофакторов [14].

STAT – это факторы транскрипции, которые латентно существуют в цитоплазме; они активируются при фосфорилировании янус-киназой (JAK). JAK – это 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 [12,13].

Было выявлено три основных механизма негативной регуляции сигнализации STAT: дефосфорилирование JAK и STAT, катализируемое различными тирозиновыми протеинфосфатазами, такими как специфичные для Т-клеток 45 (7-9); инактивация JAK белками семейства супрессоров сигнализации цитокинов (SOCS) и взаимодействие с ингибитором белка, активированного STAT (PIAS), который был идентифицирован как негативный регулятор сигнализации STAT. Предыдущие исследова-

дования показали, что белки PIAS действуют на малый убиквитин как модификатор малого убиквитин-подобного модификатора лигазы E3. Кроме того, по данным биохимических исследований, список белков как положительно, так и отрицательно регулируемых семейством PIAS посредством множественных механизмов, быстро расширился более чем до 60, причем большинство из них являются факторами транскрипции [4].

После фосфорилирования STAT гомо- или гетеродимеризуются, перемещаются в ядро и координируются с другими коактиваторами транскрипции или факторами транскрипции, способствуя повышению инициации транскрипции [6]. В культивируемых клетках и у экспериментальных животных лиганд-зависимая активация STAT наблюдалась как временный процесс, длящийся в течение минут или часов. Молекулы STAT, 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 и возникновении 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 [2,17].

Данные свидетельствуют о роли белков семейства STAT в индукции и поддержании проканцерогенной воспалительной микро среды, для инициирования злокачественной трансформации и во время прогрессирования рака. Важность воспаления в инициировании опухоли и злокачественном прогрессировании в первую очередь была предметом исследования. Воспалительные состояния могут инициировать или способствовать онкогенной трансформации, генетические и эпигенетические изменения в злокачественных клетках также могут генерировать воспалительную микро среду, 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 [7,10]. STAT3, и в некоторой степени STAT5 и STAT6, участвуют в ингибировании противоопухолевого иммунитета. Учитывая эффекторные молекулы клеточного цикла и апоптоза, регулируемые JAK-STAT, этот путь также способствует канцерогенезу посредством стимуляции пролиферации и потенцирования запрограммированной гибели клеток.

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, 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 обнару-

жено, 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 [13,19]. BGLF4 эффективно подавляет активность промотора IFN-бета, стимулированного полиинозиновой: полицитидиловой кислотой поли (I:C) и чувствительного элемента регуляторного фактора интерферона (IRF). Более того, BGLF4 подавляет экспрессию эндогенной мРНК IFN-бета, стимулируемую поли (I:C) и фосфорилированием STAT1 в Tyr701. Продукт генетического кодирования, вирусный IRF2 KSHV/HHV-8 ингибирует сигнализацию интерферона [5].

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, фосфорилируют STAT. Было обнаружено, что сорафениб, ингибитор мультикиназы, подавляет пролиферацию клеток и запускает апоптоз при гораздо более низких концентрациях в клетках, в которых экспрессируется слитый белок BCR/ABL. 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.

Анализ пути JAK/STAT выявил, 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 [3].

Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) вызвала тяжелую пандемию в течение следующих трех лет. При изучении клинической сущности COVID-19 было об-

наружено, что инфекция нижних дыхательных путей и нескольких внутренних органов характеризуется синдромом высвобождения цитокинов (CRS) с повышенной продукцией интерлейкинов (ИЛ), 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.

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 на пути ответа интерферона (IFN). Ингибирование фосфорилирования STAT в сочетании с его ядерной транслокацией было продемонстрировано в клетках, инфицированных SARS-CoV-2 [11].

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. Когда JAK1 диссоциирует от рецептора IFN-γ, следует фосфорилирование ингибирования STAT1; одновременно STAT1 транслоцируется в ядро,

чтобы способствовать росту опухоли посредством ингибирования апоптоза [18].

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.

STAT1 фосфорилируется по остатку Tyr 701 активированным JAK. После фосфорилирования STAT1 затем гомодимеризуется и транслоцируется в ядро, где он связывается со специфическими гамма-активируемыми последовательностями (GAS), чтобы стимулировать экспрессию генов, стимулируемых IFN (ISG) при инициации транскрипции. В некоторых типах клеток STAT1 также фосфорилируется по остатку Ser727, что приводит к усилению его транскрипционной активности (38). 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. 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. Было также показано, что уровни Tyr 701-p, STAT1 и Ser 727-p-STAT1 были повышены в тканях РЯ. В клетках остеосаркомы было обнаружено, что IFN- γ увеличивает уровни STAT1, Tyr 701-p-STAT1 и Ser727-STAT1 при увеличении экспрессии PD-L1.

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, поддер-

жанию фенотипов раковых стволовых клеток (CSC) и преметастатических ниш (35,43–49). 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. Благодаря своему онкогенному потенциалу, который способствует пролиферации и выживанию опухолевых клеток, STAT3 управляет переходом от хронического воспаления к злокачественности. При различных гематологических злокачественных новообразованиях STAT5 и STAT6 постоянно активируются. В случаях хронического миелоидного лейкоза было показано, что STAT5 постоянно активируется в злокачественных клетках при наличии классической хромосомной транслокации BCR/ABL.

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 циклин-зависимой киназы (CDK). Мутации в псевдокинадном домене JAK2, от валина до фенилаланина в остатке 617 (JAK2 V617F), являются основной активирующей мутацией для сигнализации JAK2. JAK2 V617F — это частая мутация при миелопролиферативном расстройстве с отсутствием сопоставления BCR/ABL, вызванная цитогенетической аберрацией t (9:22), наблюдаемой в хромосоме Ph, в кото-

рой 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. Сообщалось, что ингибирование транскрипции циклина D2 и усиление p27kip1 объясняют остановку роста, вызванную inhibition JAK2 V617F. 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. Таким образом, p27kip1 был идентифицирован как субстрат JAK2.

Мутационная активация часто способствует злокачественной пролиферации посредством таких событий, как модификация гистоновых маркеров. Фактически STAT3 классифицируется как онкогенный. Сообщалось о его вовлечении, направленном на признаки рака, такие как пролиферация, уклонение от апоптоза и ангиогенез опухолевых клеток [9]. 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).

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. Следует отметить, что результаты могут быть распространены на HMPЛ, чей онкогенез обусловлен мутацией KRAS. При лечении ингибитором митоген-ак-

тивируемой протеинкиназы линии HMPЛ, несущие мутацию KRAS, демонстрируют повышенный уровень p-STAT3, и индуцируется лекарственная устойчивость.

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 способствуя выживанию опухолевых клеток. В этом контексте рост опухолевых клеток *in vivo* и *in vitro* снижается за счет снижения ИЛ-6 или JAK1/2 [18-20].

Среди сигнальных путей воспаления, связанных с развитием опухоли, ключевую роль играет фосфорилирование STAT3. STAT3, онкогенный фактор транскрипции, обычно конститутивно активируется при раке простаты и некоторых других видах рака человека, таких как рак молочной железы. Из-за важной роли, которую он играет в выживании и пролиферации клеток (33), STAT3 был обозначен как основная цель противораковой терапии. В клетках гепатоцеллюлярной карциномы STAT3 также оказывает антиапоптотическое и пролиферативное действие. Действительно, при ожирении и воспалении, связанном с жировой дистрофией печени, 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. 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. 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 [16].

Сверхэкспрессия EZH2 нарушает пролиферацию клеток, апоптоз, миграцию и инвазию. Высокий уровень EZH2 также связан с неблагоприятным клиническим исходом при раке. Было выявлено, что EZH2 способствует злокачественности при НМРЛ и сверхэкспрессии EZH2 и связан с плохим прогнозом у пациентов с НМРЛ. Данные свидетельствуют о том, что EZH2-siRNA увеличивает экспрессию p15INK4B p21Waf1 и p27Kip1 в линиях НМРЛ. 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 [15].

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. Abilov P.M. Патогенетические аспекты возникновения коронавирусной инфекции COVID-19: обзор литературы // – 2015. – Т. 13, №2. – С. 112-126.
2. 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. – Article 107686.
3. 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.
4. Biswas M., Rahaman T.K., Biswas Z., Ibrahim B. Association of sex, age, and comorbidities with mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis // *Intervirology.* – 2020. – Vol. 34. – P. 1-12.
5. Dalskov M., Møhlenberg J., Thyrsted J. et al. SARS-CoV-2 evades immune detection in alveolar macrophages // *EMBO Rep.* – 2020. – Vol. 21.
6. Elezkurtaj S., Greuel J., Ihlow E.G. et al. Ingold-Heppner Causes of death and comorbidities in hospitalized patients with COVID-19 // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11, №1. – P. 1-9.
7. Hadjadj N., Yatim L., Barnabei A. et al. Chenevier-Gobeaux Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients // *Science.* – 2020. – Vol. 369 (6504). – P. 718-724.
8. Lamadrid M., Alonso-Peña D., San Segundo 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.
9. Liang W.-J. 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.
10. Loske J., Röhm S., Lukassen S. et al. Pre-activated antiviral innate immunity in the upper airways controls early SARS-CoV-2 infection in children // *Nat. Biotechnol.* – 2021. – Vol. 41. – P. 1-6.
11. Meffre E., Iwasaki A. Interferon Deficiency Can Lead to Severe COVID // *Nature Publishing Group*, 2020.
12. Molony J.T., Nguyen Y., Kong 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).
13. Peckham N.M., de C. Raine A., Radziszewska C. 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.
14. Perrotta G., Corbi G., Mazzeo M. et al. COVID-19 and the elderly: insights into pathogenesis and clinical decision-making // *Aging // Clin. Exp. Res.* – 2020. – Vol. 78. – P. 1-10.
15. Prompetchara E., Ketloy C., Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential

vaccines: lessons learned from SARS and MERS epidemic // Asian Pac. J. Allergy Immunol. – 2020. – Vol. 38, №1. – P. 1-9.

16. Rao G., Arakeri A., Subash J. et al. COVID-19: Loss of bridging between innate and adaptive immunity // Med. Hypothes. – 2020. – Vol. 144. – Article 109861

17. Ruetsch C., Brglez V., Crémoni M. Functional exhaustion of Type I and II interferons production in severe COVID-19 patients // Front. Med. – 2020. – Vol. 7.

18. Thevarajan T.H., Nguyen M., Koutsakos 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.

19. Webb H., Peckham A., Radziszewska 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.

20. Usmonova G.E., Abilov P.M., Iriskulov B.U. Improving the treatment of coronavirus infection COVID-19 // Central Asia J. Med. – 2022. – №4. – P. 69-76.

Современные представления о патогенезе коронавирусной инфекции COVID-19 (обзор литературы)

Махкамова Ф.Т.

Внутриклеточный путь Янус-киназы/сигнального преобразователя и активатора транскрипции (JAK/STAT) и модификация гистоновых меток нуклеосом регулируют экспрессию провоспалительных медиаторов, играя существенную роль в канцерогенезе, противовирусном иммунитете и взаимодействии белков хозяина с частицами вируса герпеса. Также предполагается, что этот путь играет жизненно важную роль в клиническом течении острой инфекции, вызванной тяжелым острым респираторным синдромом коронавируса типа 2 (SARS-CoV-2; известный как коронавирусная инфекция-2019), новым человеческим коронавирусом, первоначально выявленным в центральном китайском городе Ухань к концу 2019 года, который перерос в пандемию, затронувшую почти два миллиона

человек по всему миру. Инфекция в основном проявляется лихорадкой, кашлем, миалгией и поражением легких, при этом она также поражает несколько внутренних органов, таких как печень. Патогенез характеризуется цитокиновым штормом с перепроизводством провоспалительных медиаторов. Врожденный и адаптивный иммунитет хозяина против вирусного патогена осуществляется различными эффекторами и регулируется различными сигнальными путями, в частности JAK/STAT. Выяснение основного механизма регуляции опосредующих факторов, экспрессируемых при вирусной инфекции, поможет диагностике и противовирусной таргетной терапии поможет преодолеть инфекцию, вызванную SARS-CoV-2.

Ключевые слова: JAK/STAT; патогенез; таргетная терапия; SarS-coV-2.

COVID-19 koronavirus infeksiyasi patogenezing hozirgi tushunchalari

Maxkamova F.T.

Hujayra ichidagi Janus kinaz/signal o'tkazgich va transkripsiya yo'lining faollashtiruvchisi (JAK/STAT) va giston nukleosoma belgilarining modifikatsiyasi kanserogenezda, antiviral immunitetda va herpes virusi zarralari bilan xost oqsilining o'zaro ta'sirida muhim rol o'ynaydigan proinflatuar vositachilarning ifodasini tartibga soladi. Bu yo'l shuningdek, 2019-yil oxiriga kelib Xitoyning markaziy Vuxan shahrida aniqlangan va butun dunyo bo'ylab ikki millionga yaqin odamga ta'sir ko'rsatgan yangi odam koronavirusi (SARS-CoV-2; 2019-yilda koronavirus kasalligi deb nomlanuvchi) og'ir o'tkir respirator sindromi koronavirusi (SARS-CoV-2) keltirib chiqaradigan o'tkir infeksiyaning klinik kechishida ham muhim rol o'ynashi tavsiya etiladi. Infektsiya asosan isitma, yo'tal, miyalgi va o'pkaning shikastlanishi bilan namoyon bo'ladi, shu bilan birga u jigar kabi bir nechta ichki organlarga ham ta'sir qiladi. Patogenez proinflatuar vositachilarning ortiqcha ishlab chiqarilishi bilan sitokin bo'roni bilan tavsiflanadi. Virusli patogenga qarshi tug'ma va adaptiv xost immuniteti turli effektorlar tomonidan vositachilik qiladi va turli signal yo'llari, xususan JAK/STAT bilan tartibga solinadi. Virusli infektsiya paytida ifodalanagan

vositachi omillarni tartibga solishning asosiy mexanizmini aniqlash diagnostika va virusga qarshi maqsadli terapiyaga yordam beradi, bu SARS-CoV-2 infektsiyasini engishga yordam beradi.

Kalit so'zlar: JaK/STaT; patogenez; maqsadli terapiya; SARS-CoV-2.

Current concepts of the pathogenesis of coronavirus infection COVID-19

Makhkamova F.T.

The intracellular pathway of Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT) and modification of nucleosome histone marks regulate the expression of proinflammatory mediators, playing an essential role in carcinogenesis, antiviral immunity and the interaction of host proteins with Herpesviral particles. The pathway has also been suggested to play a vital role in the clinical course of the acute infection caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2;

known as coronavirus infection 2019), a novel human coronavirus initially identified in the central Chinese city Wuhan towards the end of 2019, which evolved into a pandemic affecting nearly two million people worldwide. The infection mainly manifests as fever, cough, myalgia and pulmonary involvement, while it also attacks multiple viscera, such as the liver. The pathogenesis is characterized by a cytokine storm, with an overproduction of proinflammatory mediators. Innate and adaptive host immunity against the viral pathogen is exerted by various effectors and is regulated by different signaling pathways notably the JAK/STAT. The elucidation of the underlying mechanism of the regulation of mediating factors expressed in the viral infection would assist diagnosis and antiviral targeting therapy, which will help overcome the infection caused by SARS-CoV-2.

Key words: JaK/STaT; pathogenesis; targeted therapy; SarS-coV-2.

УДК: 616-002.36-071

АКТУАЛЬНЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРИЧИНЫ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)



Мухамедова Ш.Ю., Хамраева Р.Р.

Ташкентский государственный медицинский университет

Одонтогенные воспалительные заболевания челюстно-лицевой области и шеи формируются, как правило, вследствие проникновения микробного агента через корневой канал зуба, поражённого кариозным процессом и его осложнениями (интраканаликулярный путь), либо посредством пародонтально-

го кармана в окружающие периапикальные ткани (ретроградный путь) [2-8]. В течение длительного времени микробиологический профиль одонтогенной инфекции рассматривался преимущественно как монофлора, представляемая стрептококками и стафилококками, а также их ассоциациями с грамо-