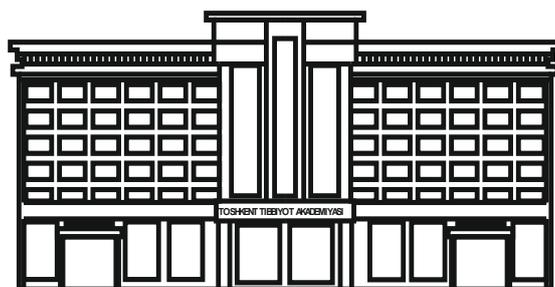


ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

2023 №9

2011 йилдан чиқа бошлаган

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI
AXBOROTNOMASI



ВЕСТНИК
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Тошкент

СОДЕРЖАНИЕ	CONTENT	
НОВЫЕ ПЕДАГОГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ	NEW PEDAGOGICAL TECHNOLOGIES	
<i>Iskandjanova F.K. SHIFOKOR-O'QITUVCHINING KASBIY-PEDAGOGIK VA AXBOROT KOMPETENTSIYASINI TAKOMILLASHTIRISH MEKANIZMI</i>	<i>Iskandzhanova F.K. THE MECHANISM FOR IMPROVING THE PROFESSIONAL-PEDAGOGICAL AND INFORMATIONAL COMPETENCE OF A DOCTOR-TEACHER</i>	8
<i>To'xtaxodjayeva F.Sh., Murodullayev M.N. MATE-MATIK METODLARNING TIBBIYOTDA QO'LLANISHI</i>	<i>Tukhtakhodjaeva F.Sh., Murodullayev M.N. APPLICATION OF MATHEMATICAL METHODS IN MEDICINE</i>	11
ОБЗОРЫ	REVIEWS	
<i>Акбаров М.М., Сёмаш К.О., Джанбеков Т.А., Усмонов А.А., Гайбуллаев Т.З. АЛГОРИТМ ПОДГОТОВКИ И ОБСЛЕДОВАНИЯ РОДСТВЕННЫХ ДОНОРОВ ПЕЧЕНИ И ИХ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ</i>	<i>Akbarov M.M., Syomash K.O., Dzhanbekov T.A., Usmonov A.A., Gaibullaev T.Z. ALGORITHM FOR THE PREPARATION AND EXAMINATION OF RELATED LIVER DONORS AND THEIR PERIOPERATIVE MANAGEMENT</i>	14
<i>Акилов Ф.А., Худайбердиев Х.Б. СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ КАМНЕЙ МОЧЕТОЧНИКОВ</i>	<i>Akilov F.A., Khudaiberdiev H.B. MODERN PRINCIPLES OF TREATMENT OF URETERAL STONES</i>	23
<i>Алимходжаева Л.Т., Мирзаева М.А. РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В РАЗВИТИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ТЕРАПИИ</i>	<i>Alimhodjayeva L.T., Mirzayeva M.A. THE IMPORTANCE OF INTERLEUKIN-6 IN BREAST CANCER DEVELOPMENT AND THERAPEUTIC RESISTANCE</i>	26
<i>Бобомуратов Т.А., Файзиев Н.Н. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ С ПНЕВМОНИЕЙ</i>	<i>Bobomuratov T.A., Fayziev N.N. GENETIC FEATURES OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN CHILDREN WITH PNEUMONIA</i>	29
<i>Ибадов Р.Р., Акилов Х.А. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ НА ФОНЕ COVID-19</i>	<i>Ibadov R.R., Akilov Kh.A. FEATURES OF THE CLINICAL COURSE AND MANAGEMENT OF PATIENTS WITH COVID-19 ASSOCIATED CARDIOVASCULAR SYSTEM PATHOLOGY</i>	31
<i>Irnazarov A.A., Xasanov V.R., Beknazarov I.R., Irnazarova D.X. O'TKIR VENOZ TROMBOZ</i>	<i>Irnazarov A.A., Khasanov V.R., Beknazarov I.R., Irnazarova D.Kh. ACUTE VENOUS THROMBOSIS</i>	36
<i>Qarshiyeva Sh.M., Mo'minova Z.A. METABOLIK SINDROMLI AYOLLARDA MENOPAUZA BUZILISHI RIVOJLANISHINING XAVF OMILLARI</i>	<i>Karshieva Sh.M., Muminova Z.A. RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF MENOPAUSE IN WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME</i>	40
<i>Маллаев Ш.Ш., Алимов А.В. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ</i>	<i>Mallaev Sh.Sh., Alimov A.V. MOLECULAR-GENETIC MECHANISMS OF THE DEVELOPMENT OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS IN CHILDREN</i>	42
<i>Худайбердиев С.Т. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОЛОГИЙ ГИПОФИЗА</i>	<i>Khudaiberdiev S.T. CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HYPOPHYSIS PATHOLOGIES</i>	45
<i>Худайбердиев Х.Б., Акилов Ф.А., Солиев Т.Х. РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА КАМНЕЙ МОЧЕТОЧНИКОВ В СОВРЕМЕННОЙ УРОЛОГИИ</i>	<i>Khudaiberdiev Kh.B., Akilov F.A., Soliev T.Kh. EARLY DIAGNOSIS OF URETERAL STONES IN CURRENT UROLOGY</i>	48
<i>Худайкулова Г.К., Мўминова М.Т., Отажанов Ш.З. ОИВ-ИНФЕКЦИЯСИ БИЛАН ЗАРАРЛАНГАН БОЛАЛАРДА ЭНТЭРАЛ ВИРУСЛАР ВА ДИАРЕЯ</i>	<i>Khudaykulova G.K., Muminova M.T., Otajanov Sh.Z. ENTERIC VIRUSES AND DIARRHEA IN HIV-INFECTED CHILDREN</i>	51
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА	EXPERIMENTAL MEDICINE	
<i>Хожаназарова С.Ж. ВЛИЯНИЕ ПЕСТИЦИДОВ НА СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА И ТКАНЕВЫЕ СТРУКТУРЫ ЯИЧНИКОВ У КРЫС</i>	<i>Khozhanazarova S.Zh. THE EFFECT OF PESTICIDES ON THE STATE OF THE MICROVASCULATURE AND TISSUE STRUCTURES OF THE OVARIES IN RATS</i>	54

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ

Маллаев Ш.Ш., Алимов А.В.

БОЛАЛАРДА ЮВЕНИЛ ИДИОПАТИК АРТРИТ РИВОЖЛАНИШИНING МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК МЕХАНИЗМЛАРИ

Маллаев Ш.Ш., Алимов А.В.

MOLECULAR-GENETIC MECHANISMS OF THE DEVELOPMENT OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS IN CHILDREN

Mallaev Sh.Sh., Alimov A.V.

Ташкентская медицинская академия

Мақолада ювенил идиопатик артритнинг ривожланишида молекуляр генетик механизмлари хусусиятлари келтирилган. Касалликнинг клиник кечиш хусусиятлари, лаборатор тахлил натижалари уни даволашнинг самарадор усулини танлашда муҳим аҳамиятга эга. Даволашдаги самарадор усул ремиссияни тезроқ бошланиши, унинг муддатини узайиши ва медикаментоз давони ножўя таъсирини камайиши билан ифодаланади.

Калит сўзлар: ювенил идиопатик артрит, генетика, прогноз.

The article describes the molecular and genetic features of juvenile idiopathic arthritis and the consequences of the disease after treatment with chronotherapy. The clinical features of the disease, the results of laboratory analysis are important when choosing an effective treatment method. An effective treatment method is characterized by a faster onset of remission, an extension of its duration and a decrease in the side effects of drug treatment.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, genetic, prognosis.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – наиболее частое ревматическое многофакторное заболевание, развивающееся у детей в возрасте младше 16 лет. Международная лига ревматологических ассоциаций выделяет 7 вариантов ЮИА: системный, олигоартикулярный (персистирующий и распространившийся), полиартикулярный (положительный или отрицательный по ревматоидному фактору), артрит, ассоциированный с энтезитом, псориазический артрит, а также недифференцированный артрит [1,7,10].

У европеоидов олигоартикулярный ЮИА является наиболее распространенным вариантом заболевания, диагностируемым в 50% случаев [5,8,18]. Частота заболеваемости ЮИА в Северной Америке и Европе варьирует от 16 до 160 случаев на 100 тыс. детей с увеличением числа заболевших от 4 до 14 в год [15,21,22]. У больных олигоартикулярным ЮИА на момент дебюта и в течение первых 3-х месяцев заболевания поражается четыре сустава или меньше. При этом у некоторых детей заболевание со временем прогрессирует, и его течение приобретает полиартикулярный характер.

Полиартикулярный ЮИА, отрицательный по ревматоидному фактору (РФ), является вторым по частоте встречаемости вариантом болезни. Его диагностируют у 10-15% больных ЮИА, на момент дебюта он характеризуется поражением более 4-х суставов. Положительный по РФ полиартикулярный ЮИА клинически сходен с ревматоидным артритом (РА) взрослых и встречается редко.

Системный артрит по распространенности занимает 3-е место. В популяциях европеоидов системный артрит в структуре ЮИА составляет 5-15%,

в Японии – 50%, в Российской Федерации – 22%. Поскольку ЮИА объединяет разнородные по своему клиническому проявлению субтипы, приводящие к хроническому поражению суставов, генетические факторы, определяющие патогенез отдельных вариантов ЮИА, могут быть общими.

Следует также отметить, что локусы предрасположенности к ЮИА могут быть связаны и с другими аутоиммунными заболеваниями. Данная гипотеза подтверждается случаями ЮИА, сочетающегося с такими аутоиммунными болезнями, как сахарный диабет (СД) 1-го типа [4], аутоиммунный тиреоидит [18] и целиакия [3]. Существенный вклад в развитие ЮИА вносит генетическая компонента. Близнецовые методы генетического анализа показали 25-40% степень конкордантности ЮИА у однояйцевых близнецов, что значительно выше частоты встречаемости данного заболевания в общей популяции, достигающей в среднем одного случая на 1000 человек [2,10], тогда как заболеваемость ЮИА в sibсовых парах примерно в 15-30 раз выше распространенности ЮИА в общей популяции [4].

Считается, что гены главного комплекса гистосовместимости (ГКГ, англ. HLA – Human Leukocyte Antigen) человека являются главным локусом предрасположенности к ЮИА, объясняющим приблизительно 17% семейной кластеризации заболевания [8]. К настоящему времени проведено множество исследований, касающихся оценки роли генов HLA в патогенезе ЮИА, причем ассоциация нескольких локусов HLA была подтверждена в различных этнических группах. Например, для генов HLA класса I была неоднократно продемонстрирована ассоциация аллелей HLA-A2 и HLA-B27 у больных ЮИА с недиф-

ференцированным спондилоартритом [6,9]. Гены предрасположенности к ювенильному идиопатическому артриту обнаружены в популяционных исследованиях типа случай – контроль. Подход с использованием генов-кандидатов широко применяли в исследованиях генетической предрасположенности к ЮИА. В течение последних 40 лет было изучено свыше 100 генов на предмет возможной связи их с развитием ЮИА [8,14].

Однако успехи, достигнутые при использовании данного подхода, оказались весьма скромными. Низкая эффективность подобного рода исследований может быть в значительной мере обусловлена небольшими размерами выборок, которые повышают риск получения ложноположительных результатов. Только для двух локусов генетическая ассоциация с заболеванием была продемонстрирована более чем в двух широкомасштабных исследованиях типа случай – контроль. Это гены тирозиновой фосфатазы типа 22 (PTPN22; маркер rs2467701) и α -субъединицы рецептора интерлейкина 2 (IL2RA; rs2104286). В целом аллель T гена PTPN22 (полиморфизм C1858T; rs2467701) показал наиболее значимую связь с ЮИА в европейских популяциях (OR=1,311). p T гена PTPN22 приводит к аминокислотной замене аргинина на триптофан (R620W) в молекуле лимфоидной тирозиновой фосфатазы Lyp, которая специфически экспрессируется в иммунных клетках и играет роль в ингибировании сигналов от T- и B-клеточных рецепторов. Вариант Lyp 620W более активен, чем Lyp 620R, и это приводит к выраженной способности к супрессии сигнала от T-клеточного рецептора [15].

Показано, что наличие аллеля высокого риска 1858T в гене PTPN22 имеет непосредственное отношение к дефектам в регуляции и нарушениям центральной и периферической толерантности B-лимфоцитов. Кроме того, вариант Lyp 620W более чувствителен к деградации с участием цитоплазматической протеазы кальпаина, что в итоге ведет к снижению содержанию данного варианта и гиперактивности T- и B-клеток. Благодаря ключевой роли в иммунной регуляции наличие предрасполагающего аллеля 1858T гена PTPN22 может усиливать риск нарушения иммунной толерантности, повышенной активности дендритных клеток и индукции многочисленных аутоиммунных болезней, включая СД 1-го типа, аутоиммунный тиреоидит, системную красную волчанку, миастению, ЮИА [13].

Гены предрасположенности к ювенильному идиопатическому артриту обнаружены в результате скрининга локусов, показавших ранее ассоциацию с ревматоидным артритом. С использованием метода полногеномного сканирования было открыто достаточно много генетических вариантов, каждый из которых вовлечен в патогенез нескольких аутоиммунных заболеваний. Поскольку молекулярный механизм патогенеза аутоиммунных и воспалительных заболеваний имеет ряд сходных черт, они также могут иметь общие гены предрасположенности. В связи с этим генетики стали исследовать ло-

кусы, для которых была доказана ассоциация с такой аутоиммунной болезнью, как РА, на возможную связь с ЮИА. Последующие генетические исследования показали наличие локусов, вовлеченных в этиологию как ЮИА, так и РА. TRAF1/C5 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 1/complement component 5). В первичном анализе девяти локусов, ранее показавших ассоциацию с РА, были обнаружены два (STAT4 и TRAF1/C5), которые показали строгую связь с ЮИА [23]. Для двух других локусов (TNFAIP3 и PRKCQ) наблюдаемая ассоциация была не такой значимой [24]. В ранних исследованиях, касающихся связи гена TRAF1/C5 с ЮИА, были получены неоднозначные результаты. Маркер rs10818488 показал ассоциацию с полиартикулярным ЮИА (OR=1,46, p=0,004) у голландцев [17], тогда как у европеоидов США была описана слабая ассоциация между маркером rs3761847 и ЮИА (OR=1,45, p=0,03551) [19]. Однако при анализе независимой выборки североамериканских европеоидов связь между маркером rs3761847 и ЮИА не была подтверждена [20].

Таким образом, результаты, полученные Hinks и соавт., подтвердили наличие ассоциации локуса TRAF1/C5 с ЮИА. Гены TRAF1 и C5 лежат по соседству друг с другом на хромосоме 9q33-34. Первый из них кодирует фактор 1, связывающийся с рецептором фактора некроза опухоли TNFR и являющийся членом семейства белков TRAF, которые опосредуют проведение сигнала от различных рецепторов семейства TNFR. Гетеродимерный комплекс TRAF1/TRAF2 контролирует активацию протеинкиназ MAPK8/JNK и ядерного фактора транскрипции NF- κ B в результате стимулирующего воздействия фактора некроза опухоли- α (ФНО- α). В результате данной активации происходит транслокация NF- κ B в ядро, сопровождающаяся последующей индукцией экспрессии многочисленных провоспалительных и антиапоптозных генов [12].

Комплекс TRAF1/TRAF2 также взаимодействует с белками-ингибиторами апоптоза IAP, что приводит к стимуляции антиапоптозного ответа. Как известно, ФНО- α выступает в качестве одного из важнейших регуляторов острой воспалительной реакции у больных ЮИА. Таким образом, в качестве медиаторов провоспалительного сигнального механизма, индуцированного ФНО- α , ген TRAF1 можно рассматривать в качестве функционального кандидата на связь с развитием ЮИА. Ген C5 кодирует пятый компонент комплемента, играющего важнейшую роль в процессах воспаления и гибели чужеродных клеток. В ходе активации происходит протеолиз C5 с образованием пептида C5a, называемого анафилотоксином, обладающего мощным спазмогенным и хемотоксическим действием, и C5b, являющегося компонентом комплекса атаки мембраны комплемента. Была показана существенная активация системы комплемента в синовиальной жидкости больных олигоартикулярным ЮИА [18,25].

Таким образом, ген C5 также может быть рассмотрен в качестве возможного кандидата на связь с ЮИА. Среди маркеров, ассоциированных с ЮИА в

локусе TRAF1/C5, два (rs10818488 и rs2900180) локализованы между этими генами, тогда как третий (rs3761847) расположен в интроне 1 гена TRAF1. Функциональная значимость данных маркеров неизвестна. Предполагают, что аллель А маркера rs10818488, предрасполагающий к ЮИА, вовлечен в создание участка связывания EP300 – гистоновой ацетилтрансферазы, которая регулирует транскрипцию посредством ремоделирования хроматина [3]. Отсутствие аллеля А может нарушить связывание активатора транскрипции EP300 с данным участком ДНК. Фактор EP300 может быть вовлечен в регуляцию (активацию) как гена TRAF1, так и гена C5. Следовательно, маркер rs10818488 может претендовать на роль возможного этиологического варианта в локусе TRAF1/C5. Тем не менее, необходимо дальнейшее детальное исследование данного геномного региона и функциональный анализ SNPs, показавших ассоциацию с ЮИА.

Заключение

ЮИА – полигенное заболевание, развивающееся с участием множества генов, расположенных вне локуса HLA и по большей части демонстрирующих слабый генетический эффект на предрасположенность к данному заболеванию. Для этого заболевания установлено также множество генов, вовлеченных в патогенез других аутоиммунных болезней, особенно ЮИА. Большинство генов предрасположенности к ЮИА вовлечены в регуляцию иммунной системы и регуляцию воспаления, что говорит о главной роли нарушенного иммунного гомеостаза. Дифференциально экспрессирующиеся гены могут быть использованы для определения главных субтипов ЮИА на ранних стадиях заболевания [2]. Это наиболее примечательно, поскольку к настоящему времени четкие клинические критерии разграничения данных субтипов не разработаны. Профили экспрессии генов могут быть также полезны для про-

гнозирования исхода заболевания или ответа на терапию [16]. Фармакогенетика и фармакогеномика должны более широко применяться для идентификации молекулярных маркеров (генов, SNPs), влияющих на терапевтическую эффективность противовоспалительных и иных классов лекарств, используемых в лечении ЮИА. Например, была показана ассоциация маркера rs3763980 в гене SLC16A7 со слабым ответом больных ЮИА на лечение метотрексатом [8].

Фармакогенетический подход позволит обнаружить сигнальные и метаболические пути и гены, которые помогут контролировать эффективность лекарств, используемых в лечении детского артрита, а также выбрать индивидуальную стратегию для достижения наибольшей эффективности терапии. Обнаружение таких новых генов предрасположенности к ЮИА, как JMJD1C и NAA25, позволяет сделать вывод о вероятной роли эпигенетических нарушений в патогенезе ЮИА.

Со списком литературы можно ознакомиться в редакции

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ

Маллаев Ш.Ш., Алимов А.В.

Описаны молекулярно-генетические механизмы ювенильного идиопатического артрита у детей. Клинические особенности заболевания, результаты лабораторного анализа имеют важное значение при выборе эффективного метода лечения, который характеризуется более быстрым наступлением ремиссии, продлением ее продолжительности и уменьшением побочных эффектов.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, генетика, прогноз.

