

УДК : 575.174 : 575.113.1

ГЕНОМНЫЙ ИМПРИНТИНГ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ ПРИ ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ (ОБЗОР)

Муратходжаева С.А., Арипова Т.У.

Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

XULOSA

Genomili imprinting epigenetik mexanizm bo'lib, unda genlarning ifodalanishi allelning ota-ona kelib chiqishiga bog'liq bo'ladi. Yosh ortishi bilan imprinting naqshlarining bosqichma-bosqich degradatsiyasi sodir bo'ladi, bu epigenetik beqarorlikka va yoshga bog'liq kasalliklarning rivojlanish xavfini ortishiga olib keladi. Ushbu sharh genomik imprinting buzilishlarining neyrodegenerativ kasalliklar, onkologik jarayonlar va metabolic buzilishlar patogenezidagi roli haqidagi zamonaviy ma'lumotlarni tahlil qiladi. Epigenetik beqarorlikning molekulyar mexanizmlari, jumladan DNK metillanishidagi o'zgarishlar, giston modifikatsiyalari va kodlanmagan RNK disregulyatsiyasi ko'rib chiqiladi. Qarishda epigenetik buzilishlarni tuzatishga qaratilgan potentsial terapevtik yondashuvlar muhokama qilinadi.

Kalit so'zlar: genomik imprinting, epigenetik beqarorlik, qarish, epimutatsiya, DNK metillanishi.

ВВЕДЕНИЕ

Геномный импринтинг – один из интереснейших примеров эпигенетических процессов, который происходит исключительно у плацентарных и сумчатых млекопитающих и определяет экспрессию генов в зависимости от родительской принадлежности аллелей. Факт, что в геноме человека присутствует около 150 импринтированных генов делает тему крайне увлекательной для исследователя [18]. Этот феномен играет критическую роль в эмбриональном развитии, росте и поддержании клеточного гомеостаза. Импринтинговые гены составляют менее 1% от общего числа генов человека, однако их дисфункция может иметь серьезные последствия для организма. С возрастом происходит прогрессивная деградация эпигенетических меток, включая нарушение паттернов геномного импринтинга. Эпигенетическая нестабильность рассматривается как один из ключевых признаков старения и важный фактор риска развития возраст-зависимых заболеваний.

Нарушения геномного импринтинга

Нарушение эпигенетических процессов и поддержание импринтинга с момента формирования эмбриона приводит к возникновению широкого и гетерогенного круга заболеваний, среди которых наиболее известными являются синдром Прадера-Вилли и синдром Ангельмана, синдром Беквита-Видеманна, синдром Рассела-Сильвера, опухоль Вильмса, наследственная остеодистрофия, псевдогипопаратир-

SUMMARY

Genomic imprinting is an epigenetic mechanism in which gene expression depends on the parental origin of the allele. With aging, gradual degradation of imprinting patterns occurs, leading to epigenetic instability and increased risk of developing age-related diseases. This review analyzes current data on the role of genomic imprinting disruptions in the pathogenesis of neurodegenerative diseases, oncological processes, and metabolic disorders. Molecular mechanisms of epigenetic instability are examined, including changes in DNA methylation, histone modifications, and non-coding RNA dysregulation. Potential therapeutic approaches aimed at correcting epigenetic disruptions during aging are discussed.

Keywords: genomic imprinting, epigenetic instability, aging, epimutation, DNA methylation.

реоз, транзиторийный неонатальный сахарный диабет, синдром преждевременного полового созревания, синдром Кагами-Огата и другие [4].

Примерами самого раннего естественного импринтирования могут служить андрогенота и гиногенота. Нормальная диплоидная зигота обычно имплантируется на 6-10 день, начиная вырабатывать хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), тем самым обеспечивая развитие экстраэмбриональных тканей и дальнейшее развитие плода. Однако в некоторых случаях формируется андрогенота (аномальная плацента, содержащая 2 набора отцовских хромосом без материнских хромосом) либо гиногенота (содержит только материнские хромосомы), что приводит к пузырному заносу или тератоме яичника соответственно [1].

Экспрессия одного из родительских генов обусловлена эпигенетическими модификациями, такими как метилирование ДНК, которые подавляют один аллель гена, в то время как другой остается активным. Такое явление контрастирует с менделевским наследованием, где оба аллеля гена обычно экспрессируются одинаково.

Геномный импринтинг относится к классу передаваемых генетических эффектов, при которых экспрессия фенотипа у потомства зависит от родительского происхождения передаваемого аллеля.

Механизмы установления и поддержания импринтинга

Геномный импринтинг контролируется специализированными регуляторными элементами - центрами контроля импринтинга (ICR, Imprinting Control Regions). Эти элементы характеризуются дифференциальным метилированием ДНК, специфическими модификациями гистонов и взаимодействием с различными регуляторными белками.

Установление импринтинговых меток происходит в гаметах во время гаметогенеза. В процессе эмбрионального развития эти метки должны быть точно сохранены через множественные циклы деления клеток. Поддержание импринтинга обеспечивается сложной системой эпигенетических механизмов, включая:

- ДНК-метилтрансферазы (DNMT1, DNMT3A, DNMT3B)
- Деметилирующие ферменты семейства ТЕТ
- Белки, связывающие метилированную ДНК
- Некодирующие РНК (ncRNA)
- Модификации гистонов

Вышеуказанные механизмы чаще всего работают одновременно, обеспечивая динамическое состояние генома. Например, у терианов (млекопитающие и сумчатые) выравнивание дозировки генов происходит с помощью инактивации одной X-хромосомы у самок, которое зависит от модификаций гистонов, а поддержание неактивного состояния инактивированной хромосомы определяется метилированием ДНК. [7].

Некодирующие РНК играют важную роль как для инактивации, так и поддержания активности определенных X-хромосом центром инактивации x (XIC) [1].

Интересно, что эпигенетические метки в ооцитах устанавливаются во время фолликулогенеза, а в сперматозоидах лишь во время развития плода [6, 12, 15, 24, 19].

Сегодня в мире проводятся потрясающие эксперименты по контролю импринтинга с помощью целенаправленного редактирования метилирования ДНК семи областей контроля импринтинга (ICR) с помощью эпигеномной инженерии на основе CRISPR [26]. В частности, два сперматозоида были введены в энуклеированный ооцит для формирования предположительно диплоидных эмбрионов. Аллель-специфическое эпигенетическое редактирование было достигнуто путем инъекции направляющих РНК с последовательностями мотива, смежного с протоспейсером (PAM), разработанными для соответствия одному аллелю, но не другому. Рождение андрогенетических мышей, способных развиваться до взрослого состояния, демонстрирует, что андрогенез у млекопитающих достижим путем целенаправленного эпигенетического ремоделирования нескольких определенных ICR.

Помимо исследований геномного импринтинга на молекулярном уровне, специалистами разных областей медицины и психологии активно исследуются разновидности импринтинга в более широком биологическом контексте: филиальный (связь с матерью), сексуальный (сходство партнеров с родителями), лимбический (опыт при рождении и в раннем детском возрасте).

Эпигенетическая нестабильность при старении

При старении различные механизмы вызывают нарушения геномного импринтинга, играя важную роль в развитии возраст-зависимых заболеваний и сопровождаются прогрессивными изменениями в эпигенетическом ландшафте клеток [5,21]. Основные проявления эпигенетической нестабильности включают [25]:

1. Глобальное гипометилирование ДНК с одновременным локальным гиперметилированием промоторов генов-супрессоров опухолей
2. Нарушение модификаций гистонов, включая изменения в паттернах ацетилирования и метилирования
3. Дисрегуляция некодирующих РНК, включая микроРНК и длинные некодирующие РНК
4. Структурные изменения хроматина и нарушение ядерной организации

Изменения в эпигенетическом ландшафте являются отличительной чертой старения, которая способствует необратимому снижению организменной приспособленности, что в итоге приводит к возрастным заболеваниям [28]. Эпигенетические модификации регулируют клеточную память эпигенетических процессов геномного импринтинга. Каким образом эпигенетические модификации влияют на старение показано в табл. [14]

Нейродегенеративные заболевания

Нейродегенеративные заболевания, включая болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и боковой амиотрофический склероз, характеризуются прогрессивной утратой нейронов и когнитивных функций. Исследования показывают, что нарушения геномного импринтинга играют важную роль в патогенезе этих заболеваний.

Особое внимание уделяется импринтинговым генам, экспрессирующимся в нервной ткани: DLK1/GTL2 - кластер генов на хромосоме 14, нарушения которого связаны с когнитивными дисфункциями; SNRPN/UBE3A - гены региона Прадера-Вилли/Ангельмана, участвующие в синаптической передаче; GNAS - ген, кодирующий G-белок, нарушения которого влияют на нейрональную сигнализацию [22]

«Гипотеза импринтированного мозга» утверждает, что несбалансированный импринтинг может быть причиной аутизма и психоза.

Влияние геномной нестабильности на продолжительность жизни: обзор избранных недавно описанных механизмов и последствий*

Метка	Изменение	Последствие
Укорочение теломер	Истощение теломер	Сокращение продолжительности жизни
	Митохондриальная дисфункция, накопление ROS	Ускорение старения
Повреждение ДНК и восстановление	накопление повреждений рДНК	Повышенная геномная нестабильность, сокращение продолжительности жизни
	Снижение емкости DDR: повышение регуляции репарации alt-NHEJ	Увеличение мутагенных изменений, увеличение геномной нестабильности, сокращение продолжительности жизни
Модификация гистонов	Потеря репрессивных знаков	Потеря гетерохроматина: повышенная геномная нестабильность, aberrантная экспрессия генов
	Увеличение количества отметок H3K4me3	Активация генов, связанных со старением
	Отсутствие деацетилазы H3K9	Повышенная нестабильность генома: сокращение продолжительности жизни
	Повышенное убиквитинирование H2A	Повышенный протеолиз гистонов, двуцепочечные разрывы ДНК и нестабильность генома
метилование ДНК	Гиперметилование промоторных областей	Деградация транскрипционных сетей, геномная нестабильность, сокращение продолжительности жизни
	Гиперметилование рДНК	Нарушение регуляции рибосом, метаболический контроль в процессе старения
Изменения хроматина	Повышенная потеря гетерохроматина	Повышенная потеря транскрипционного молчания, геномная нестабильность, ускоренное старение
	Измененный репертуар белков хроматина	Измененная динамика хроматина и экспрессии генов
некодируемые РНК	Дифференциальные паттерны экспрессии miRNA	Изменение экспрессии белка с возрастом

* Статьи, опубликованные за последние пять лет (2018–2023).

Онкологические заболевания

Нарушения геномного импринтинга являются частой находкой при различных типах рака. Потеря импринтинга (LOI, Loss of Imprinting) может приводить к aberrантной экспрессии онкогенов или инактивации опухолевых супрессоров [27]. Наиболее изученными примерами являются: IGF2/H19 - нарушения импринтинга этого кластера обнаружены при колоректальном раке, раке молочной железы и других злокачественных новообразованиях; CDKN1C - ген-супрессор опухолей, потеря импринтинга которого связана с развитием различных типов рака; MEST - ген, нарушения импринтинга которого обнаружены при раке легких и других неоплазиях [3]. Потеря импринтинга в онкологии - потеря импринтинга (LOI) представляет собой эпигенетическое изменение, включающее утрату специфической экспрессии по родительскому происхождению у обычно импринтированных генов. LOI для Igf2, паракринного фактора роста, важна в прогрессировании рака [9]. Многие импринтированные гены часто эпигенетически поражаются при раке человека из-за их функциональной связи с инсулиновыми и инсулиноподобными факторами роста сигнальными путями [10].

Метаболические нарушения

Геномный импринтинг играет важную роль в

регуляции метаболизма, и его нарушения могут приводить к развитию диабета 2 типа, ожирения и метаболического синдрома. Ключевые импринтинговые гены, участвующие в метаболической регуляции, включают: **GNAS** - участвует в регуляции метаболизма глюкозы и липидов; **PLAGL1** - регулирует экспрессию генов, участвующих в метаболизме; **PEG3** - влияет на материнское поведение и метаболизм [11]. Транзиторный неонатальный сахарный диабет также может включать импринтинг.

Механизмы эпигенетической нестабильности

Метилование ДНК является одним из основных механизмов поддержания геномного импринтинга. С возрастом происходят значительные изменения в паттернах метилирования: а) Прогрессивная утрата метилирования в импринтинговых центрах контроля; б) Снижение активности DNMT1 и нарушение поддерживающего метилирования; в) Активация процессов деметилирования через ТЕТ-ферменты; г) Окислительный стресс как фактор повреждения метилированных цитозинон.

Модификации гистонов играют важную роль в регуляции импринтинговых генов. Возрастные изменения включают: снижение уровня H3K4me3 на промоторах активных генов, увеличение репрессивных меток H3K9me3 и H3K27me3, нарушение баланса

между активирующими и репрессивными модификациями, изменения в активности гистоновых деметилаз и ацетилаз

Некодирующие РНК являются важными регуляторами геномного импринтинга. Возрастные изменения в их экспрессии включают: МикроРНК - изменения в экспрессии микроРНК, регулирующих импринтинговые гены; Длинные некодирующие РНК - нарушение экспрессии lncRNA, участвующих в поддержании импринтинга; Циркулярные РНК - изменения в уровне circRNA, влияющих на стабильность импринтинговых транскриптов.

Влияние процессов репарации ДНК на стабильность эпигенетических меток и функционирование импринтинговых генов

Важным механизмом, способствующим нарушению эпигенетических меток, является процесс репарации ДНК, который представляет собой непрерывный клеточный процесс, направленный на поддержание геномной стабильности. В условиях постоянного воздействия эндогенных и экзогенных повреждающих факторов в клетках млекопитающих происходит значительное количество повреждений ДНК - по различным оценкам, от 10^4 до 10^5 повреждений на клетку в сутки, что в масштабах всего организма может составлять миллиарды событий повреждения и репарации [30].

Фундаментальная проблема заключается в том, что в процессе репарации ДНК происходит восстановление первичной структуры двойной спирали, однако эпигенетические модификации - метилирование цитозина в CpG-динуклеотидах, посттрансляционные модификации гистонов и другие эпигенетические метки - могут быть утрачены или существенно нарушены. Это происходит вследствие того, что большинство механизмов репарации ДНК не включают специфических систем для восстановления эпигенетических модификаций.

Особенно критичными являются процессы эксцизионной репарации оснований (BER) и репарации неспаренных оснований (MMR), при которых происходит удаление поврежденных участков ДНК с последующим синтезом новых фрагментов. Вновь синтезированные участки изначально лишены эпигенетических меток, что создает гемиметилированные сайты, требующие активности поддерживающих метилтрансфераз, таких как DNMT1, для восстановления полного паттерна метилирования [17].

Импринтинговые гены представляют собой особенно уязвимую мишень для подобных нарушений, поскольку их функционирование критически зависит от точного поддержания родительски-специфичных паттернов метилирования в регионах контроля импринтинга (ICR). Утрата эпигенетических меток в этих регионах может привести к нарушению моноаллельной экспрессии генов, что в конечном итоге может манифестировать в виде импринтинговых расстройств.

Таким образом, дисбаланс между высокой частотой процессов репарации ДНК и относительно менее эффективными механизмами восстановления эпигенетических модификаций создает условия для прогрессивной эрозии эпигенетических меток, что может рассматриваться как один из механизмов возрастных изменений эпигенома и развития связанных с ними патологических состояний [4].

Эпигенетические биомаркеры старения

Нарушения геномного импринтинга могут служить биомаркерами биологического возраста и риска развития возраст-зависимых заболеваний [2, 13]. Потенциальные биомаркеры включают [20]:

1. Эпигенетические часы - алгоритмы, основанные на паттернах метилирования ДНК
2. Индекс нестабильности импринтинга - показатель, отражающий степень нарушения импринтинговых паттернов
3. Профили экспрессии импринтинговых генов - изменения в экспрессии как показатель эпигенетического возраста

Современные методы диагностики нарушений геномного импринтинга включают [23]:

- Бисульфитное секвенирование для анализа метилирования ДНК
- Хроматин-иммунопреципитация для изучения модификаций гистонов
- РНК-секвенирование для анализа экспрессии импринтинговых генов
- Геномный импринтинг-специфичный анализ для оценки аллель-специфичной экспрессии

Таким образом, ключевыми факторами, обеспечивающими состояние геномного импринтинга при старении и развитии возраст-зависимых заболеваний, являются:

1. Эпигенетическая нестабильность - с возрастом происходит дрейф эпигенетических меток, влияющий на импринтированные гены
2. Потеря импринтинга - критический механизм в развитии рака, особенно через гены роста типа IGF2
3. Метаболические нарушения - импринтированные гены участвуют в развитии диабета и других метаболических заболеваний
4. Нейродегенерация - дисбаланс импринтинга связан с когнитивными нарушениями и психическими расстройствами
5. Системные эффекты - импринтированные гены влияют на множественные системы организма, делая их уязвимыми к возраст-связанным изменениям

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Геномный импринтинг и эпигенетическая нестабильность представляют собой важные механизмы развития возраст-зависимых заболеваний. Прогрессивная деградация импринтинговых паттернов с возрастом приводит к нарушению генной экспрессии и повышенному риску развития нейро-

дегенеративных заболеваний, рака и метаболических нарушений.

Недавние исследования предоставили убедительные доказательства изменений метилирования ДНК по всему геному при старении и возраст-связанных заболеваниях. В настоящее время хорошо установлено, что биомаркеры метилирования ДНК могут определять биологический возраст любой ткани на протяжении всей человеческой жизни.

Понимание молекулярных механизмов эпигенетической нестабильности открывает новые возможности для разработки терапевтических стратегий. Эпигенетическая терапия, персонализированная медицина и профилактические подходы могут существенно улучшить качество жизни пожилых людей и снизить бремя возраст-зависимых заболеваний.

Дальнейшие исследования в этой области должны быть направлены на выяснение причинно-следственных связей между нарушениями геномного импринтинга и патогенезом заболеваний, а также на разработку эффективных методов коррекции эпигенетических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aging Biology Journal. (2024). Exploring the Stability of Genomic Imprinting and X-Chromosome Inactivation in the Aged Brain. *Aging Biology*, 2, 20240030.
2. Benayoun, B.A., et al. (2016). Epigenetic regulation of aging: implications for interventions of aging and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7, 374. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01211-8>
3. Berdasco, M., Esteller, M. (2010). Aberrant epigenetic landscape in cancer: how cellular identity goes awry. *Developmental Cell*, 19(5), 698-711.
4. Chao, Y., Qin, Y., Zou, X. et al. Promising therapeutic aspects in human genetic imprinting disorders. *Clin Epigenet* 14, 146 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13148-022-01369-6>
5. Clinical Epigenetics International Conference. (2024). Meeting abstracts of the clinical epigenetics international conference 2024. *Clinical Epigenetics*, 16, 142.
6. Davis TL, Yang GJ, McCarrey JR, Bartolomei MS. Метилирование H19 стирается и восстанавливается дифференциально на родительских аллелях во время развития мужской половой клетки. *Hum Mol Genet*. 2000;9(19):2885–2894.
7. Dupont C, Armant DR, Brenner CA. Epigenetics: definition, mechanisms and clinical perspective. *Semin Reprod Med*. 2009 Sep;27(5):351-7. doi: 10.1055/s-0029-1237423.
8. Eggermann T, Perez de Nanclares G, Maher ER, Temple IK, Tümer Z, Monk D, Mackay DJ, Grønskov K, Riccio A, Linglart A, Netchine I. Imprinting disorders: a group of congenital disorders with overlapping patterns of molecular changes affecting imprinted loci. *Clin Epigenetics*. 2015 Nov 14;7:123. doi: 10.1186/s13148-015-0143-8. Erratum in: *Clin Epigenetics*. 2016 Mar 07;8:27. doi: 10.1186/s13148-016-0194-5. PMID: 26583054; PMCID: PMC4650860.
9. Feinberg, A.P., et al. (2002). The history of cancer epigenetics. *Nature Reviews Cancer*, 4(2), 143-153.
10. Galluzzi, L., et al. (2024). Aging and cancer. *Molecular Cancer*, 23, 106.
11. Guarente, L. (2024). Genetic and epigenetic alterations in aging and rejuvenation of human. *Science Direct*, Article in press.
12. Hiura H, Obata Y, Komiyama J, Shirai M, Kono T. Зависящая от роста ооцитов прогрессия материнского импринтинга у мышей. *Genes Cells*. 2006;11(4):353–361.
13. Johnson, A.A., et al. (2024). Epigenetic biomarkers in aging and longevity: Current and future application. *Life Sciences*, 340, 122461.
14. Kanherkar, R.R., et al. (2023). Genomic Instability and Epigenetic Changes during Aging. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(18), 14279. <https://doi.org/10.3390/ijms241814279>
15. Li JY, Lees-Murdock DJ, Xu GL, Walsh CP. Сроки установления отцовских метилированных импринтов у мышей. *Геномика*. 2004;84(6):952–960.
16. Lucifero D, Mann MR, Bartolomei MS, Trasler JM. Генно-специфическое время и эпигенетическая память в импринтинге ооцитов. *Hum Mol Genet*. 2004;13(8):839–849.
17. Mackay D J, Temple K. Human imprinting disorders: Principles, practice, problems and progress. *European Journal of Medical Genetics*. Volume 60, Issue 11, November 2017, Pages 618-626. Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.
18. Monk, D., Mackay, D.J.G., Eggermann, T. et al. Genomic imprinting disorders: lessons on how genome, epigenome and environment interact. *Nat Rev Genet* 20, 235–248 (2019). Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.
19. Obata Y, Kaneko-Ishino T, Koide T и др. Нарушение первичного импринтинга во время роста ооцита приводит к измененной экспрессии импринтированных генов во время эмбриогенеза. *Development*. 1998;125(8):1553–1560.
20. Pal, S., Tyler, J.K. (2016). Epigenetics and aging. *Science Advances*, 2(7), e1600584. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1600584>
21. Park K, Jeon MC, Lee D, Kim JI, Im SW. Genetic and epigenetic alterations in aging and rejuvenation of human. *Mol Cells*. 2024 Dec;47(12):100137. doi: 10.1016/j.mocell.2024.100137. Epub 2024 Oct 19. PMID: 39433213; PMCID: PMC11625158.
22. Rodriguez, S., et al. (2024). The Expanding Burden of Neurodegenerative Diseases: An Unmet Medical and Social Need. *Aging and Disease*, 15(4), 1678-1695.

23. Thompson, M.J., et al. (2024). Insights to aging prediction with AI based epigenetic clocks. *Epigenomics*, 17(1), 45-62.
24. Ueda T, Abe K, Miura A и др. Отцовский отпечаток метилирования локуса H19 мыши приобретает на стадии гонимости во время развития яичек плода. *Genes Cells*. 2000;5(8):649–659.
25. Wang, L., et al. (2024). Emerging epigenetic insights into aging mechanisms and interventions. *Mechanisms of Ageing and Development*, 217, 111897.
26. Wei Y, T. Yue, Y. Wang, & Y. Yang, Fertile androgenetic mice generated by targeted epigenetic editing of imprinting control regions, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 122 (27) e2425307122, <https://doi.org/10.1073/pnas.2425307122> (2025).
27. Zhang, W., et al. (2024). The role of imprinting genes' loss of imprints in cancers and their clinical implications. *Frontiers in Oncology*, 14, 1365474. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1365474>
28. Zhao, J., et al. (2024). Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7, 391. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01251-0>
29. Пассарг Э. Наглядная генетика. М.: Лаборатория знаний, 2021. – 508с. ISBN 978-5-00101-391-4
30. Цырлина Е.В., Порошина Т.Е., Васильев Д.А., Еналдиева Д.А., Криворотко П.В., Берштейн Л.М. Повреждение ДНК в мононуклеарах периферической крови у пациентов со злокачественными опухолями молочной железы // Вопросы онкологии. 2023. Т.69, №4., стр 692-698

УДК: 616.728.3-002-092:577.1

ХЕМОКИНЫ И РОСТОВЫЕ ФАКТОРЫ ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ ИДИОПАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ

Каримджанов И.А.¹, Мадаминова М.Ш.¹, Рузимуродов Н.Ф.², Умаров Д.А.³

¹ Ташкентский государственный медицинский университет,

² Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,

³ Университет EMU, Ташкент

XULOSA

Juvenil idiopatik artrit (YuIA) - bolalarda biriktiruvchi to'qimaning surunkali yallig'lanish kasalliklarining geterogen guruhi bo'lib, nogironlikka olib keladi. Xemokinlar va o'sish omillari kabi yallig'lanish mediatorlarini o'rganish immun hujayralar migratsiyasi va faollashuvining asosiy regulyatorlari bo'lib, YuIA patogenezi muhim ro'l o'ynaydi va to'qimalarning shikastlanish mexanizmlarini va maqsadli terapiya istiqbollarini yaxshiroq tushunish imkonini beradi. YuIA patogenezi haqidagi hozirgi tushunchalar immunitet tizimini tartibga solishning buzilishiga, xususan, proyallig'lanish va yallig'lanishga qarshi sitokinlar, xemokinlar va o'sish omillari muvozanatiga qaratilgan.

Sharh turli xil xemokinlar oilalari va o'sish omillarining xususiyatlariga, ularning yallig'lanish jarayonining rivojlanishidagi ahamiyatiga, diagnostika potentsialiga va YuIA uchun yangi terapevtik strategiyalarga bag'ishlangan.

Kalit so'zlar: *juvenil idiopatik artrit, xemokinlar, o'sish omillari, yallig'lanish, sitokinlar, biomarkerlar, immune hujayralar.*

SUMMARY

JIA is a heterogeneous group of chronic inflammatory joint diseases in children leading to disability. Studies of inflammatory mediators, such as chemokines and growth factors, which are key regulators of migration and activation of immune cells, play an important role in the pathogenesis of JIA and allow a better understanding of the mechanisms of tissue damage and prospects for targeted therapy. Modern concepts of the pathogenesis of JIA focus on disturbances in regulating the immune system, particularly the imbalance of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, chemokines, and growth factors.

The review is devoted to the characteristics of various families of chemokines and growth factors, their significance in developing the inflammatory process, potential in diagnostics, and new therapeutic strategies for JIA.

Keywords: *juvenile idiopathic arthritis, chemokines, growth factors, inflammation, cytokines, biomarkers, immune cells.*

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одной из актуальных проблем современной педиатрической ревматологии являются хронические

воспалительные заболевания суставов у детей, самое распространенное среди которых – ювенильный идиопатический артрит (ЮИА).