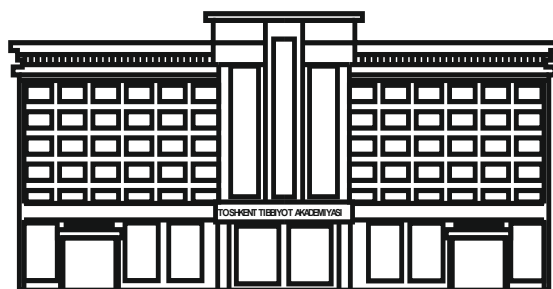


ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

2022 №3

2011 йилдан чиқа бошлаган

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI
AXBOROTNOMASI



В Е С Т Н И К
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Тошкент



Выпуск набран и сверстан на компьютерном издательском комплексе редакционно-издательского отдела Ташкентской медицинской академии

Начальник отдела: М. Н. Аслонов

Редактор русского текста: О.А. Козлова

Редактор узбекского текста: М.Г. Файзиева

Редактор английского текста: А.Х. Жураев

Компьютерная корректура: З.Т. Алюшева

Учредитель: Ташкентская медицинская академия

Издание зарегистрировано в Ташкентском Городском управлении печати и информации
Регистрационное свидетельство 02-00128

Журнал внесен в список, утвержденный приказом № 201/3 от 30 декабря 2013 года реестром ВАК в раздел медицинских наук

Рукописи, оформленные в соответствии с прилагаемыми правилами, просим направлять

по адресу: 100109, Ташкент, ул. Фароби, 2,
Главный учебный корпус ТМА,

4-й этаж, комната 444.

Контактный телефон: 214 90 64

e-mail: rio-tma@mail.ru

rio@tma.uz

Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 9,75.

Гарнитура «Cambria».

Тираж 150.

Цена договорная.

Отпечатано на ризографе редакционно-издательского отдела ТМА.
100109, Ташкент, ул. Фароби, 2.

Вестник ТМА № 3, 2022

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

проф. А.К. Шадманов

Заместитель главного редактора

проф. О.Р.Тешаев

Ответственный секретарь

проф. Ф.Х.Иноятова

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

акад. Аляви А.Л.

проф. Билалов Э.Н.

проф. Гадаев А.Г.

акад. Каримов Ш.И.

проф. Комилов Х.П.

акад. Курбанов Р.Д.

проф. Мавлянов И.Р.

акад. Назыров Ф.Г.

проф. Нажмутдинова Д.К.

проф. Саломова Ф.И.

акад. Соатов Т.С.

проф. Ходжибеков М.Х.

проф. Шайхова Г.И.

проф. Жае Вук Чои

Члены редакционного совета

д.п.н. Абдуллаева Р.М. (Ташкент)

проф. Акилов Ф.О. (Ташкент)

проф. Аллаева М.Д. (Ташкент)

проф. Ахмедов Р.М. (Бухара)

проф. Гиясов З.А. (Ташкент)

проф. Ирискулов Б.У. (Ташкент)

проф. Каримов М.Ш. (Ташкент)

проф. Каюмов У.К. (Ташкент)

проф. Исраилов Р.И. (Ташкент)

проф. Охунов А.О. (Ташкент)

проф. Парпиева Н.Н. (Ташкент)

проф. Рахимбаева Г.С. (Ташкент)

проф. Ризамухамедова М.З. (Ташкент)

проф. Сабиров У.Ю. (Ташкент)

проф. Сабирова Р.А. (Ташкент)

проф. Халиков П.Х. (Ташкент)

проф. Хамраев А.А. (Ташкент)

проф. Холматова Б.Т. (Ташкент)

проф. Шагазатова Б.Х. (Ташкент)

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ	REVIEWS	
<i>Irisqulov B.U., Do'stov F.A. COVID-19 DA JIGAR SHIKASTLANISHINING PATOGENETIK ASPEKTLARI</i>	<i>Iriskulov B.U., Dustov F.A. PATHOGENIC ASPECTS OF LIVER DAMAGE IN COVID-19</i>	8
<i>Косимова Д.С. ИНДИВИДУАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ НЕЙРОМОТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СТРЕССЕ И ПУТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ.</i>	<i>Kosimova D.S. 10INDIVIDUAL METABOLIC CHARACTERISTICS OF NEUROMOTOR FUNCTION DISORDERS IN EXPERIMENTAL STRESS AND WAYS OF ITS CORRECTION</i>	11
<i>Курбанбаева А.Ж., Камилова Р.Т. ХАРАКТЕРИСТИКА СОВРЕМЕННЫХ ЦИФРОВЫХ УСТРОЙСТВ И ИНТЕРНЕТА, ИСПОЛЪЗУЕМЫХ ДЕТЬМИ И ПОДРОСТКАМИ</i>	<i>Kurbanbaeva A.J., Kamilova R.T. 14CHARACTERISTICS OF THE USE OF MODERN DIGITAL DEVICES AND THE INTERNET AMONG CHILDREN AND ADOLESCENTS</i>	15
<i>Мамиева Л.М., Матякубова С.А., Мавлянова Н.Н. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ</i>	<i>Mamiyeva L.M., Matyakubova S.A., Mavlyanova N.N. MODERN VIEWS ON THE ETIOPATHOGENETIC ASPECTS OF PRETERM LABOR</i>	18
<i>Ниёзова Ш.Х., Камышов С.В., Баленков О.Ю. ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА С ПОМОЩЬЮ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ БИОМАРКЕРОВ</i>	<i>Niyozova Sh.Kh., Kamyshov S.V., Balenkov O.Yu. WAYS TO IMPROVE THE EFFECTIVENESS OF TARGETED THERAPY FOR METASTATIC COLORECTAL CANCER USING PREDICTIVE BIOMARKERS</i>	21
<i>Расулова М.Б., Қосимова Р.И. ПАРВОВИРУС PVB 19 ИНФЕКЦИЯСИНИ ГЕМОЛИТИК ВА ОНКОЛОГИК КАСАЛЛИКЛАРДА УЧРАШИ</i>	<i>Rasulova M.B., Kasimova R.I. PARVOVIRUS INFECTION PVB19 IN HEMOLYTIC AND ONCOLOGICAL DISEASES</i>	25
<i>Рахматуллаева Г.К., Эркинова С.А. АРТЕРИОВЕНОЗНЫЕ МАЛЬФОРМАЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА</i>	<i>Raxmatullaeva G.K., Erkinova S.A. ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS OF THE BRAIN</i>	29
<i>Садиев Э.С., Исроилов Р.И. БОЛАЛАР ТУФМА ЮРАК НУҚСОНЛАРИ УЧРАШ ДАРАЖАСИ, ТУРЛАРИ, ЖАРРОҲЛИК БИЛАН ДАВОЛАШНИНГ АҲАМИЯТИ</i>	<i>Sadiev E.S., Isroilov R.I. RATE AND TYPE OF CHILDREN'S CONGENITAL HEART DISEASES, THE IMPORTANCE OF TREATMENT WITH SURGERY</i>	33
<i>Тешаев О.Р., Курбанов Г.И., Муродов А.С. ПРИМЕНЕНИЕ ВАКУУМНОЙ ТЕРАПИИ РАН РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ</i>	<i>Teshaev O.R., Kurbanov G.I., Murodov A.S. THE USE OF VACUUM THERAPY FOR WOUNDS OF VARIOUS ETIOLOGIES</i>	37
<i>Тешаев О.Р., Холов Х.А., Сайидбурхонов С.С. СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ГЕМОРРОЯ</i>	<i>Teshaev O.R., Kholov Kh.A., Sayidburkhonov S.S. MODERN APPROACH TO SURGICAL TREATMENT OF HEMORRHOIDS</i>	43
<i>Тилляшайхов М.Н., Нишанов Д.А., Бойко Е.В., Хасанов Ш.Т., Рахматуллаев Б.Х. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ОПУХОЛЕВОЙ МИКРОСРЕДЫ ПРИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ</i>	<i>Tillyashaykhov M.N., Nishanov D.A., Boyko E.V., Khasanov Sh.T., Rakhmatullaev B.Kh.. BIOLOGICAL FEATURES OF THE TUMOR MICROENVIRONMENT INFLUENCE IN RENAL CELL CARCINOMA</i>	47
<i>Tursunov X.Z., Voboyev X.N., Raimqulov R.S., Xoliyeva N.X. PREKANSEROZ VA ERTA OSHQOZON SARATONIDA MORFOLOGIK O'ZGARISHLAR</i>	<i>Tursunov H.Z., Babaev H.N., Raimkulov R.S., Kholieva N.Kh. MORPHOLOGICAL CHANGES IN PRECANCEROUS LESIONS AND EARLY GASTRIC CANCER</i>	51
<i>Холова Д.Ш., Халимова З.Ю. ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ НЕАКТИВНЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА</i>	<i>Kholova D.Sh., Khalimova Z.Y. EPIGENETIC FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF INACTIVE PITUITARY ADENOMAS</i>	55
<i>Чиниева М.И., Кенжаева Х.Х., Фроянченко Г.А., Набиева З.Б., Мирсавурова Н.Р. НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК И ОРГАНОИДНЫЙ СТРЕСС</i>	<i>Chinieva M.I., Kenzhaeva H.Kh., Froyanchenko G.A., Nabieva Z.B., Mirsavurova N.R. METABOLIC DISORDERS IN KIDNEY DISEASE AND ORGANOID STRESS</i>	60
<i>Shadmanov A.K., Khegay L.N., Abdurakhimov A.Kh., Aslanov M.N., Nurmatov B.K. ASPECTS AND PRIORITIES OF EASY FOOD FOR PATIENTS WITH COVID-19</i>	<i>Shadmanov A.K., Xegay L.N., Abdurahimov A.X., Aslanov M.N., Nurmatov B.K. COVID-19 BILAN KASALLANGAN BEMORLAR UCHUN ENGIL OVQATLARNING ASPEKTLARI VA USTUVORLIKLARI</i>	64
<i>Шодиев У.И., Исроилов Р.И. ҚОВУҚНИНГ ЯХШИ ЭПИТЕЛИЯ ЎСМАЛАРИ: ЧАСТОТАСИ, ТУРЛАРИ ВА САБАБЛАРИ</i>	<i>Chodiev U.I., Isroilov R.I. BENIGN EPITHELIAL TUMORS OF THE BLADDER: FREQUENCY, TYPES AND CAUSES</i>	73

ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА С ПОМОЩЬЮ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ БИОМАРКЕРОВ

Ниёзова Ш.Х., Камышов С.В., Баленков О.Ю.

PROGNOSTIK BIOMARKERLARDAN FOYDALANGAN HOLDA METASTATIK YO'G'ON ICHAK SARATONI UCHUN MAQSADLI TERAPIYA SAMARADORLIGINI OSHIRISH YO'LLARI

Niyozova Sh.X., Kamishov S.V., Balenkov O.Yu.

WAYS TO IMPROVE THE EFFECTIVENESS OF TARGETED THERAPY FOR METASTATIC COLORECTAL CANCER USING PREDICTIVE BIOMARKERS

Niyozova Sh.Kh., Kamyshov S.V., Balenkov O.Yu.

Ташкентская медицинская академия, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии

O'simta o'sishining omillari va retseptorlari, kanserogenezning signalizatsiya yo'llarining asosiy mexanizmlari, metastatik yo'g'on ichak saratonini davolash uchun ishlatiladigan ko'plab dori vositalarining ta'sirini amalga oshirish uchun mas'ul bo'lgan o'sma to'qimalarida bir qator genlar va gen mutatsiyalari ko'rib chiqiladi. Asosan, bular mitogen bilan faollashtirilgan protein kinaz yo'li genlari bo'lib, ular muhim molekulyar maqsadlar bo'lib, yo'g'on ichak saratonida mustaqil aniqlovchi biomarkerlar bo'lib xizmat qila oladi va maqsadli anti-EGFR preparatlari bilan davolanishdan foyda ko'radigan bemorlarni aniqlashga yordam beradi. Molekulyar profilni aniqlash yo'g'on ichak saratonini bilan og'rigan bemorlarni, ayniqsa metastatik jarayonlari bo'lgan bemorlarni davolashga individual yondashuv uchun mezon bo'lib, ushbu guruhdagi bemorlarda davolash natijalarini yaxshilaydi.

Kalit so'zlar: yo'g'on ichak saratonini, metastazlar, aniqlovchi omillar, protoonkogenlar, maqsadli terapiya.

Ways to improve the effectiveness of targeted therapy for metastatic colorectal cancer using prognostic biomarkers
Niyozova Sh.Kh., Kamyshov S.V., Balenkov O.Yu.

The factors and receptors of tumor growth, the key mechanisms of signaling pathways of carcinogenesis, a number of genes and gene mutations in tumor tissue responsible for the implementation of the effect of many drugs used to treat metastatic colorectal cancer are considered. Primarily, these are the mitogen-activated protein kinase pathway genes, which are significant molecular targets and can serve as independent predictive biomarkers in colorectal cancer, helping to identify patients who will benefit from treatment with targeted anti-EGFR drugs. Molecular profiling is the benchmark for a personalized approach to the treatment of patients with colorectal cancer, especially those with a metastatic process, improving treatment outcomes in this group of patients.

Key words: colorectal cancer, metastases, predictive factors, proto-oncogenes, targeted therapy.

В последние десятилетия в мире, в том числе и в Узбекистане, отмечается рост показателей заболеваемости и смертности от колоректального рака (КРР). КРР – третий наиболее часто выявляемый раком у мужчин и второй по частоте у женщин. По показателям летальности в мире он находится на втором месте. Высокая смертность этой категории больных, в первую очередь, обусловлена биологическими характеристиками злокачественной опухоли (активные мутации, высокая пролиферативная активность, склонность к синхронному метастазированию, скрытое клиническое течение и т.д.) и отсутствием программ раннего выявления опухолей этой локализации. Отдаленные метастазы на момент постановки диагноза обнаруживаются у 30% первичных больных, у 50-60% пациентов, подвергшихся радикальному хирургическому лечению по поводу ранних стадий, в течение первого года заболевание прогрессирует [2,9,10,13].

Главной мишенью гематогенных метастазов для опухолей желудочно-кишечного тракта является печень вследствие уникального портального дренажа, что приводит к эмболии опухолевых клеток в печень через портальную систему. По данным разных авторов, после хирургического вмешательства

5-летняя безрецидивная продолжительность жизни составляет 20-50%, общая 5-летняя выживаемость – от 25 до 40% с медианой выживаемости от 23 до 25 месяцев. При этом множественные метастазы печени размером более 10 см с наличием внепеченочных метастазов резко снижают возможности хирургических методов. В то же время такая группа больных с неблагоприятными факторами прогноза является наиболее многочисленной, что делает актуальным поиск новых подходов к терапии [16,23].

Стандартными схемами химиотерапии у больных КРР с метастазами в печени являются такие цитотоксические препараты, такие как оксалиплатин или иринотекан в комбинации с 5-фторурацилом и лейковорином. В настоящее время накапливается все больше сведений о механизмах роста опухолей, диссеминации раковых клеток, что содействует широкому использованию таргетных препаратов в комбинированном лечении метастатического КРР. В последние годы в клинической онкологии произошел значительный прогресс в лечении пациентов с диссеминированным КРР: расширился арсенал цитостатических препаратов, появились новые препараты таргетного действия, модифицировались схемы и режимы введения химиотерапии, увеличилась

доля выполнения циторедуктивных оперативных вмешательств [3,12,16].

Все это стало возможным благодаря открытиям последнего десятилетия в фундаментальной онкологии. Идентифицированы факторы и рецепторы опухолевого роста, ключевые механизмы сигнальных путей канцерогенеза, ряд генов и мутации генов в опухолевой ткани, отвечающих за реализацию эффекта многих препаратов, применяемых для лечения диссеминированного КРР. Таргетная терапия подавляет рост опухоли путем взаимодействия со специфическими молекулами-мишенями, участвующими в канцерогенезе. Предполагают, что за счет направленного действия эти препараты обладают меньшей токсичностью по отношению к нормальным клеткам. Однако их эффективному действию в ряде случаев препятствуют генетические мутации в опухолевых клетках. Перед началом лечения очень важно выявить мутации, определяющие чувствительность опухоли к проводимому лечению.

На фоне современной терапии с использованием новых противоопухолевых препаратов медиана выживаемости без прогрессирования выросла до 10 месяцев (на фоне применения химиотерапии по схеме FOLFIRI в сочетании с цетуксимабом или бевацизумабом), а медиана общей выживаемости за последние 15 лет увеличилась почти в 4 раза и достигла 29 месяцев (на фоне режима «FOLFIRI + цетуксимаб») [1]. Для проведения 1-й линии химиотерапии при мКРР в арсенале онколога есть такие препараты с доказанной эффективностью как комбинация 5-ФУ/ЛВ (5-фторурацил + лейковорин), капецитабин, оксалиплатин, иринотекан, ралтитрексид, которые используются в различных комбинациях (IFL, FOLFOX/XELOX, FOLFIRI/XELIRI, FOLFOXIRI) [1,19].

В канцерогенезе злокачественных эпителиальных опухолей толстой кишки выделяют три ведущих молекулярных механизма. Современная классификация РТК, базирующаяся на их основе, учитывает микросателлитную и хромосомную нестабильности, статус метилирования, наличие соматических мутаций в генах RAS/BRAF и др., герминальных мутаций в генах предрасположенности к РТК (APC, MUTYH, MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2 и др.). Биологическое различие подтипов рака толстой кишки (РТК) определяет различное клиническое течение и прогноз заболевания. Молекулярное профилирование является ориентиром персонализированного подхода к лечению больных РТК, особенно с диссеминированным процессом, улучшая результаты лечения этой группы пациентов. Важнейшими факторами в развитии опухолевого ангиогенеза при КРР являются сосудистый эндотелиальный фактор (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF), трансформирующий фактор роста-альфа (TGF- α), эпидермальный фактор роста (EGF) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF) [4,5,8,12].

Таргетные препараты охватывают три основные группы: моноклональные антитела против рецепторов EGF – EGFR (цетуксимаб и панитумумаб), моноклональные антитела против VEGF-A (бевациз-

умаб) и рекомбинантные белки, к которым относится большое число проангиогенных факторов роста (афлиберцепт), а также низкомолекулярные ингибиторы мультикиназ (регорафениб). Исследования III фазы показывали наилучшую общую выживаемость и выживаемость без признаков заболевания у больных с метастатическим раком, принимающих ингибиторы EGFR и VEGF в комбинированных схемах.

Однако вопрос, касающийся преимуществ и недостатков отдельных схем лечения с их использованием, остается нерешенным. Ключевые изменения в процессе канцерогенеза КРР происходят в сигнальных каскадах клетки. Гены участников сигнальных каскадов являются протоонкогенами (KRAS, NRAS, BRAF, EGFR, HER2/нео, VEGFR) и антионкогенами (p53, BRCA1/2, ER, PR). Гены пути митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) KRAS, NRAS и BRAF являются существенными молекулярными мишенями и могут служить в качестве независимых прогностических биомаркеров при КРР, помогая выявлять пациентов, которые получают выгоду от лечения таргетными препаратами против EGFR [11,14].

Рецептор эпидермального фактора роста EGFR является специфической тирозинкиназой и в клетках КРР наблюдается его гиперэкспрессия. В 60-80% случаев КРР зафиксирована гиперэкспрессия рецепторов EGF. Специфические лиганды – EGF, трансформирующий фактор роста (TGF- α) – связываются с экстрацеллюлярным доменом рецептора и запускают два пути трансляции сигнала в ядро клетки – RAS-RAF-МЕК-МАРК, который регулирует пролиферацию клетки, инвазию и метастазирование, а также PI3K-AKT, блокирующий апоптоз опухолевой клетки. Каскад, стимулируемый EGFR, является одним из основных. Он вовлечен в регуляцию роста, дифференцировки, пролиферации и апоптоза клетки. Постоянная активация EGFR-сигнального пути появляется чаще всего в результате мутаций в генах нижележащих каскадов. Таким образом выполняется активация сигнального пути без участия EGFR [7,15].

Каскад реакций, вызываемый влиянием на EGFR, близко связан с фактором роста эндотелия VEGF и ангиогенезом через фосфатидилинозитол-3-киназу, протеин-серин/треонинкиназу и mTOR. Соответственно одним из важнейших противоопухолевых эффектов цетуксимаба является блокирование повышенной продукции VEGF и последующего неоангиогенеза в опухоли. Ингибирование VEGF с помощью гуманизированных моноклональных антител (бевацизумаб, авастин) позволяет добиться положительного ответа на терапию у больных с мутациями в генах KRAS и BRAF. У больных КРР с мутациями в гене BRAF можно использовать вемурафениб, ингибитор протеинкиназы BRAF. При этом генетические повреждения BRAF приводят к его стабильной стимуляции, и BRAF начинает постоянно передавать стимулы по RAF-МЕК-МАРК-пути, запуская процессы клеточного деления. Мутационный статус генов BRAF и KRAS является

противоположно направленным: если при КРР обнаруживается активация KRAS, то нарушение в кодоне 600 гена BRAF практически исключено; если же в опухоли наблюдается мутация KRAS, то статус BRAF почти всегда остаётся нормальным [17,20,26].

К сожалению, анти-EGFR препараты не влияют на опухоли с мутациями генов KRAS и NRAS, которые модифицируют свойства соответствующих белков. Начальный молекулярный анализ образцов пациентов, участвовавших в исследованиях OPUS и CRYSTAL, показал, что существенную роль в резистентности опухоли к терапии моноклональными антителами исполняют мутации гена KRAS, одного из участников внутриклеточной части сигнального каскада EGFR. Однако дальнейшие изыскания продемонстрировали, что не меньшее значение в определении результативности противоопухолевого ответа имеют и прочие участники сигнального пути, начинающегося с рецептора EGFR: гены RAS-RAF-МЕК-ERK-МАРК. Присутствие мутаций EGFR-сигнального пути – неблагоприятный прогностический фактор, поэтому рациональным является раннее определение мутационного статуса опухоли до момента прогрессирования болезни. Это позволит химиотерапевту сформировать группы риска больных, резистентных к химиотерапии по схемам FOLFOX и XELOX [24,29].

Было обнаружено, что пациенты с диким типом генов KRAS и NRAS в опухоли получают максимальную пользу от терапии антителами в комбинации со стандартной химиотерапией, по сравнению с пациентами без мутаций гена KRAS во 2-м экзоне, несмотря на то, что индивидуализация терапии антителами по статусу генов семейства RAS предусматривает сужение круга пациентов (примерно 50/50 вместо 60/40 при отборе только лишь по статусу 2-го экзона гена KRAS). В то же время не было получено достаточных доказательств негативного влияния мутаций генов BRAF, PI3K, PTEN и других участников сигнального пути RAS-RAF-МЕК-ERK-МАРК по результатам крупных проспективных рандомизированных исследований. Тем не менее, не исключено, что такие исследования могут существенно изменить имеющиеся представления о группе пациентов, для которых использование анти-EGFR антител окажется наиболее выгодным [6,21,28].

Ген NRAS, являясь членом семейства RAS, также включен в активирующий сигнальный путь RAS/RAF/МАРК; он обуславливает пролиферативную активность раковой клетки, её способность к дифференцировке, метастазированию и апоптозу. Присутствие мутации в гене BRAF связано с более агрессивным типом опухоли, высокой вероятностью метастазирования, худшей выживаемостью и более ранним прогрессированием заболевания, что позволяет использовать мутантный статус данного гена в качестве прогностического маркера. Активирующие мутации в гене NRAS выявляются в 5-10% случаев спорадического КРР. Наиболее часто такие трансформации происходят в 3-м экзоне (61 кодон), реже во 2-м и 4-м экзонах (соответ-

ственно 12-й и 13-й, 146-й кодоны). Как правило, присутствие мутаций в гене KRAS, которые более распространены при КРР, исключает вероятность появления мутации в гене NRAS, и наоборот.

Доказано, что активация гена KRAS/NRAS за счет мутации приводит к утрате эффекта ингибирования EGFR моноклональными антителами, что позволяет рассматривать их мутационный статус в качестве самостоятельного предиктивного маркера эффективности анти-EGFR терапии. Это, в свою очередь, даёт возможность оптимизировать схемы лечения и персонально подходить к лечению каждого больного: а именно назначать панитумумаб и цетуксимаб только пациентам с метастатическим КРР с диким типом гена KRAS/NRAS [18,22,27].

Сигнальный путь PI3K (PI3K/АКТ/mTOR) является альтернативным сигнальным путем, регулируемым EGFR. Приблизительно в 40% случаев КРР в ткани опухоли наличествуют мутации в одном из 8 генов сигнального пути PI3K. Как правило, такие модификации являются взаимоисключающими с мутациями в других генах этого же сигнального пути. Чаще других среди генов сигнального пути PI3K выявляются мутации в гене PIK3CA (20% случаев при КРР), в основном в 9-м и 20-м экзонах. Сигнальный путь PI3K представлен несколькими формами регуляции, однако наиболее важной является активность гена-супрессора PTEN. Продукт этого гена, обладающий активностью тирозиновой фосфатазы, участвует в регуляции сигнального пути PI3K/АКТ/mTOR и, как следствие, регулирует процессы клеточной пролиферации. Мутации в гене PTEN выявляют в 7-9% случаев КРР, а в 15-50% опухолей наблюдается потеря экспрессии белка. Оценка молекулярного статуса сигнального пути PI3K в сочетании с анализом генов пути EGFR/RAS/RAF/МАРК помогает обнаружить значительно больше пациентов с метастатическим КРР, которые с определенной долей вероятности не ответят на анти-EGFR терапию. Мутации в гене PIK3CA у больных КРР рассматриваются также в качестве биомаркера, связанного с положительным откликом на дополнительную терапию аспирином [14,19,25].

Ген Her2/neu (ERBB2), расположенный на длинном плече хромосомы 17 (17q12-q21), кодирует рецептор эпидермального фактора роста HER-2 с выраженной тирозинкиназной активностью. Основным физиологическим эффектом этого рецептора является запуск клеточной пролиферации и подавление апоптоза. Мутации в гене HER-2 (амплификация или активирующие мутации) обнаруживаются при метастатическом КРР в 3-5% случаев. Полученные в последнее время данные говорят о том, что эти изменения опосредованно могут влиять на устойчивость опухолевых клеток к антителам к EGFR. Мета-анализ 22 исследований, которые охватили 2395 пациентов, позволил оценить клиническое значение использования панели биомаркеров, включающих пять главных генов – KRAS, NRAS, BRAF, PI3KCA и PTEN, связанных с назначением анти-EGFR терапии. Было обнаружено, что при одно-

временном исследовании мутаций в этих генах значительно повышается результативность выявления предиктивных маркеров, что в свою очередь позволяет значительно оптимизировать тактику лечения больных с метастатическим КРР [1,8,12,17].

Заключение

Хотя в последние годы наблюдается значительное улучшение результатов у пациентов, включенных в новые испытания, современные протоколы по-прежнему ограничены невысокой предсказуемостью эффективности проводимой химиотерапии. В настоящее время в терапии метастатического КРР наибольший интерес представляет изучение новых препаратов с принципиально новыми механизмами противоопухолевого воздействия для расширения возможностей лекарственного лечения. Большой спектр подобных препаратов, находящихся в фазе клинических исследований, открывает широкие перспективы для дальнейшего развития персонализированного лечения пациентов с метастатическим КРР.

Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в лечении больных КРР, актуальной проблемой остаётся поиск основных предиктивных факторов эффективности противоопухолевой терапии. На такую роль претендуют протоонкогены-участники сигнального каскада EGFR в развитии КРР, которые представляют важные молекулярные мишени и могут служить в качестве независимых прогностических биомаркеров при КРР.

Таким образом, возможность определять группы больных, у которых вероятность ответа на предполагаемый вид терапии выше, чем в общей популяции, может значительно увеличить показатели эффективности терапии, помочь избежать нецелесообразного применения определенных препаратов и улучшить отдаленные результаты лечения боль-

ных с метастатическим КРР. Кроме того, назначение противоопухолевого лечения с учетом клинических, молекулярно-генетических факторов позволит уменьшить экономические затраты лечебного учреждения на лекарственное обеспечение за счет рационального планирования лекарственной терапии.

Со списком литературы можно ознакомиться в редакции

ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА С ПОМОЩЬЮ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ БИОМАРКЕРОВ

Ниёзова Ш.Х., Камышов С.В., Баленков О.Ю.

Рассматриваются факторы и рецепторы опухолевого роста, ключевые механизмы сигнальных путей канцерогенеза, ряд генов и мутации генов в опухолевой ткани, отвечающих за реализацию эффекта многих препаратов, применяемых для лечения метастатического колоректального рака. В первую очередь это гены пути митоген-активируемой протеинкиназы, которые являются существенными молекулярными мишенями и могут служить в качестве независимых прогностических биомаркеров при колоректальном раке, помогая выявлять пациентов, которые получают выгоду от лечения таргетными препаратами против EGFR. Молекулярное профилирование является ориентиром персонализированного подхода к лечению больных колоректальным раком, особенно с метастатическим процессом, улучшая результаты лечения в данной группе пациентов.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы, предиктивные факторы, протоонкогены, таргетная терапия.

