

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

2022 №1

2011 йилдан чиқа бошлаган

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI
АХВОРОТНОМАСИ



ВЕСТНИК
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 2013года*

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 № 1, 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 редакционноого 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)

EDITORIAL BOARD

Editor in chief

prof. A.K. Shadmanov

Deputy Chief Editor

prof. O.R. Teshayev

Responsible secretary

prof. F.Kh. Inoyatova

EDITORIAL TEAM

academician Alyavi A.L.

prof. Bilalov E.N.

prof. Gadaev A.G.

academician Karimov Sh.I.

prof. Komilov Kh. P.

academician Kurbanov R.D.

prof. Mavlyanov I.R.

academician Nazzyrov F.G.

prof. Najmutdinova D.K.

prof. Salomova F.I.

academician Soatov T.C.

prof. Khodjibekov M.X.

prof. Shaykhova G.I.

prof. Jae Wook Choi

EDITORIAL COUNCIL

DSc. Abdullaeva R.M.

prof. Akilov F.O. (Tashkent)

prof. Allaeva M.D. (Tashkent)

prof. Akhmedov R.M. (Bukhara)

prof. Giyasov Z.A. (Tashkent)

prof. Iriskulov B.U. (Tashkent)

prof. Karimov M.Sh. (Tashkent)

prof. Kayumov U.K. (Tashkent)

prof. Israilov R.I. (Tashkent)

prof. Okhunov A.A. (Tashkent)

prof. Parpieva N.N. (Tashkent)

prof. Rakhimbaeva G.S. (Tashkent)

prof. Rizamukhamedova M.Z. (Tashkent)

prof. Sabirov U.Y. (Tashkent)

prof. Sabirova R.A. (Tashkent)

prof. Khalikov P.Kh. (Tashkent)

prof. Khamraev A.A. (Tashkent)

prof. Kholmatova B.T. (Tashkent)

prof. Shagzatova B.X. (Tashkent)

*Journal edited and printed in the computer of Tashkent
Medical Academy editorial department*

Editorial board of Tashkent Medical Academy

Head of the department: M.N. Aslonov

Russian language editor: O.A. Kozlova

Uzbek language editor: M.G. Fayzieva

English language editor: A.X. Juraev

Corrector: Z.T. Alyusheva

Organizer: Tashkent Medical Academy

*Publication registered in editorial and information
department of Tashkent city*

Registered certificate 02-00128

*Journal approved and numbered under the order 201/3 from 30 of
December 2013 in Medical Sciences department OF SUPREME ATTESTATION*

COMMISSION

COMPLETED MANUSCRIPTS PLEASE SEND following address:

*2-Farobiy street, 4 floor room 444. Administration building of TMA.
Tashkent. 100109, Toshkent, ul. Farobi, 2, TMA bosh o'quv binosi, 4-qavat,
444-xona.*

Contact number: 71- 214 90 64

e-mail: rio-tma@mail.ru. rio@tma.uz

Format 60x84 1/8. Usl. printer. l. 9.75.

Listening means «Cambria».

Circulation 150.

Negotiable price

Printed in TMA editorial and publisher department risograph

2 Farobiy street, Tashkent, 100109.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENT

НОВЫЕ ПЕДАГОГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ	NEW PEDAGOGICAL TECHNOLOGIES	
Raximov A.F. ARALASH TA'LIM - "BLENDED LEARNING" VA AG'DARILGAN TA'LIM - "FLIPPED CLASSROOM"	Rakhimov A.F. "BLENDED LEARNING" AND "FLIPPED CLASSROOM"	8
ОБЗОРЫ	REVIEWS	
Ахмедова М.Д., Султонова Г.Ю. МИКРОФЛОРА КИШЕЧНИКА И ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ	Akhmedova M.D., Sultonova G.Yu. INTESTINAL MICROFLORA AND LIVER CIRROSIS OF VIRAL ETIOLOGY	11
Иноятова Ф.Х., Рахматуллаева Г.К., Вахобова Н.А., Миркомиллов Э.М. РОЛЬ НЕЙРОТРОПНЫХ АУТОАНТИТЕЛ В ДИАГНОСТИКЕ ПОРАЖЕНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ, АССОЦИИРОВАННЫХ С COVID-19	Inoyatova F.Kh., Rakhmatullaeva G.K., Vahobova N.A., Mirkomilov El.M. THE ROLE OF NEUROTROPIC AUTOANTIBODIES IN THE DIAGNOSIS OF NERVOUS SYSTEM LESIONS ASSOCIATED WITH COVID-19	15
Lyan E.M., Ashurov Z.Sh., Yadgarova N.F., Kevorkova M.A., Vosikov B.A. GENERALLASHGAN HAVOTIRLI KASALLIKLARDA KOGNITIV HULQ TERAPIYASIDAN FOYDALANISH	Lyan E.M., Ashurov Z.Sh., Yadgarova N.F., Kevorkova M.A., Vosikov B.A. COGNITIVE BEHAVIORAL THERAPY FOR GENERALIZED ANXIETY DISORDER	21
Najmutdinova D.K., Urinbayeva D.A., Sadikova N.G., Ergashov N.Sh. 2-TOIFA QANDLI DIABET BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA MIKROANGIOPATIK ASORATLARNING OLDINI OLISH VA DAVOLASHDA FENOFIBRATNING ROLI	Najmutdinova D.K., Urinbayeva D.A., Sadikova N.G., Ergashov N.Sh. THE ROLE OF FENOFIBRATE (TRICOR) IN THE COMPLEX TREATMENT OF MICROANGIOPATHIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES	25
Нуёзова Ш.Х., Камышов С.В., Баленков О.Ю., Кобиллов О.Р. ПРОТООНКОГЕНЫ КАК ПРЕДИКТИВНЫЕ ФАКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ Niyozova Sh.Kh., Kamyshev S.V., Balenkov O.Yu. ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА	Niyozova Sh.Kh., Kamyshev S.V., Balenkov O.Yu., Kobillov O.R. PROTOONCOGENS AS PREDICTIVE FACTORS OF THE EFFECTIVENESS OF ANTITUMOR THERAPY OF METASTATIC COLORECTAL CANCER	30
Рузикулов М.М., Кариев Г.М., Ташматов Ш.Н. ДИАГНОСТИКА И МИКРОХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С БОЛЬШИМИ И ГИГАНТСКИМИ АНЕВРИЗМАМИ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА	Ruzikulov M.M., Kariev G.M., Tashmatov Sh.N. DIAGNOSTICS AND MICROSURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH LARGE AND GIANT CEREBRAL VASCULAR ANEURYSMS	34
Сабиров У.Ю., Колдарова Э.В., Иноятова Н.Р. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ	Sabirov U.Yu, Koldarova E.V., Inoyatova N.R. MODERN METHODS OF TREATMENT OF ACNE	38
Туйчиев Л.Н., Ахмедова М.Д., Шокиров М.К., Анваров Ж.А. ФАСЦИОЛЁЗ – ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБЫТОГО ТРОПИЧЕСКОГО ПАРАЗИТОЗА	Tuychiev L.N., Akhmedova M.D., Shokirov M.K., Anvarov J.A. FASCIOLESI - EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF NEGLECTED TROPICAL PARASITOSIS	45
Хакимов М.Ш., Цай В.Э., Элмуродов И.У. СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ СПАЕЧНОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ	Khakimov M.Sh., Tsai V.E., Elmurodov I.U. MODERN PROBLEMS OF TREATMENT ACUTE ADHESIVE INTESTINAL OBSTRUCTION	48
Shadmanova L.Sh., Yadgarova N.F., Lyan Y.M., Rajapov M.Sh., Kholmuminov A.E., Vosikov B.A. INVOLUTSION DAVRDA DEPRESSIV BUZILISHLARNING RIVOJLANISHINING XAVF OMILLARI	Shadmanova L.Sh., Yadgarova N.F., Lyan Y.M., Rajapov M.Sh., Kholmuminov A.E., Vosikov B.A. DEPRESSIVE DISORDERS RISK FACTORS IN THE LATE-LIFE PERIOD	52
Шодмонов А.К., Шавахабов Ш.Ш., Рихсибоев Ж.Р., Шодмонов Ж.А. РОЛЬ ЭКСТРАКТОВ РАСТЕНИЙ, НУТРИЕНТОВ И АНТИОКСИДАНТОВ В ЛЕЧЕНИИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ	Shodmonov A.K., Shavakhabov Sh., Rikhsiboev J.R., Shodmonov J.A. THE ROLE OF PLANT EXTRACTS, NUTRIENTS AND ANTIOXIDANTS IN THE TREATMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION AND MALE INFERTILITY.	56
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНА	EXPERIMENTAL BIOLOGY AND MEDICINE	
Iriskulov B.U., Tadjibaeva R.B., Dustov F.A. CHANGES IN THE DYNAMIC BLOOD VISCOSITY AGAINST THE BACKGROUND OF THE INTRODUCTION OF THE DOMESTIC BIOSTIMULATING DRUG LACTOFLOL IN THE HYDRONEPHROTIC TRANSFORMATION OF THE KIDNEYS	Iriskulov B.U., Tadjibaeva R.B., Do'stov F.A. TAJRIBAVIY BUYRAK GIDRONEFROZIDA BIOSTIMULLOVCHI LAKTOFLOR PREPARATINI TERI OSTIGA QO'LLANILISHINI QON QOVUSHQOQLIGI DINAMIKASIGA TA'SIRI	61
Касимов Э.Р., Омонова М.Ж., Мусаев Х.А., Юнусалиева М.У. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЦИТКОРНИТ НА АНТИГИПОКСИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ И ОСТРУЮ ТОКСИЧНОСТЬ НА МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ	Kasimov E.R., Omonova M.J., Musayev X.A., Yunusaliyeva M.U. COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE NEW DOMESTIC DRUG CYTOKARTIN FOR ANTIHYPOXIC ACTIVITY AND ACUTE TOXICITY IN EXPERIMENTAL ANIMAL MODELS	64

ПРОТООНКОГЕНЫ КАК ПРЕДИКТИВНЫЕ ФАКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

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

PROTO-ONKOGENLAR METASTATIK YO'G'ON ICHAK SARATONI UCHUN SARATONGA QARSHI TERAPIYA SAMARADORLIGINING ANIQLOVCHI OMILLARI SIFATIDA

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

PROTOONCOGENS AS PREDICTIVE FACTORS OF THE EFFECTIVENESS OF ANTITUMOR THERAPY OF METASTATIC COLORECTAL CANCER

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

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и медицинской радиологии

So'nggi yillarda yo'g'on ichak saratoni (CRC) bilan og'rigan bemorlarni yangi maqsadli dorilar yordamida davolashda erishilgan muvaffaqiyatlarga qaramay, saratonga qarshi terapiya samaradorligining asosiy aniqlovchi omillarini topish muammosi dolzarb muammo bo'lib qolmoqda. Ko'rib chiqish muhim molekulyar maqsadlarni ifodalovchi va CRCda mustaqil aniqlovchi biomarkerlar bo'lib xizmat qilishi mumkin bo'lgan, maqsadli dorilar bilan davolanishdan foyda ko'radigan bemorlarni aniqlashga yordam beradigan CRC rivojlanishidagi EGFR signalizatsiya kaskadida ishtirok etgan proto-onkogenlarning rolini o'rganadi. Umumiy aholiga qaraganda tavsiya etilgan terapiya turiga javob berish ehtimoli ko'proq bo'lgan bemorlar guruhlarini aniqlash qobiliyati terapiya samaradorligini sezilarli darajada oshirishi va metastatik CRC bo'lgan bemorlarda uzoq muddatli natijalarni yaxshilashi mumkin.

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

Despite the success achieved in recent years in the treatment of patients with colorectal cancer (CRC) with the use of new targeted drugs, the problem of finding the main predictive factors for the effectiveness of anticancer therapy remains urgent. This review examines the role of proto-oncogenes in the EGFR signaling cascade in the development of CRC, which represent important molecular targets and can serve as independent prognostic biomarkers in CRC, helping to identify patients who will benefit from targeted drug treatment. The ability to identify groups of patients in whom the likelihood of responding to the proposed type of therapy is higher than in the general population can significantly increase the rates of therapy effectiveness and improve the long-term results of treatment of patients with metastatic colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer, metastases, predictive factors, protooncogenes, targeted therapy

В последние десятилетия во всём мире, в том числе и в Узбекистане, отмечается рост показателей заболеваемости и смертности от колоректального рака (КРР). КРР – третий наиболее часто выявляемый рак у мужчин и второй по частоте у женщин. При этом по показателю летальности он занимает второе место в мире. 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. У 30% первичных больных на момент постановки диагноза обнаруживаются отдаленные метастазы, 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 разным данным, 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 наличие множественных метастазов печени размером более 10 см с наличием внепеченочных метастазов резко снижает возможности методов хирургии. В то же время группа больных с неблагоприятными факторами прогноза является наиболее многочисленной, что диктует необходимость поиска новых подходов к терапии [16,23].

Стандартными схемами химиотерапии у больных КРР с метастазами в печени являются такие цитотоксические препараты, как оксалиплатин или иринотекан в комбинации с 5-фторурацилом и лейковорином. В настоящее время накоплены сведения о механизмах роста опухолей, диссеминации раковых клеток, что позволяет широко использовать таргетные препараты 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»).

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 рака толстой кишки (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 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 этих 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 3 основные группы: моноклональные антитела против рецепторов EGF – EGFR (цетуксимаб и панитумумаб), моноклональные антитела против VEGF-A (бевацизумаб) и рекомбинантные белки, к которым относится

большое число проангиогенных факторов роста (афлиберцепт), а также низкомолекулярные ингибиторы мультитикиназ (регорafenиб). Исследования III фазы показывали наилучшую общую выживаемость и выживаемость без признаков заболевания у больных метастатическим раком, принимающих ингибиторы EGFR и VEGF в комбинированных схемах. Однако остается нерешенным вопрос относительно преимуществ и недостатков отдельных схем лечения с их использованием. Ключевые изменения в процессе канцерогенеза КРР происходят в сигнальных каскадах клетки. Гены участников сигнальных каскадов представляют собой протоонкогены (KRAS, NRAS, BRAF, EGFR, HER2/нео, VEGFR) и антионкогены (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-MAPK, 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/треонин-киназу и mTOR. Соответственно одним из важнейших противоопухолевых эффектов цетуксимаба является блокирование повышенной продукции VEGF и последующего неопластического ангиогенеза 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-MAPK-пути, запуская процессы клеточного деления. Мутационный статус генов BRAF и KRAS является противоположно направленным: если при КРР обнаруживается ак-

тивация 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 показали, что не меньшее значение в определении результативности противоопухолевого ответа играют и прочие участники сигнального пути, начинающегося с рецептора EGFR: гены RAS-RAF-МЕК-ERK-MAPK. Присутствие мутаций EGFR-сигнального пути является неблагоприятным прогностическим фактором, в связи с чем рационально 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].

В различных исследованиях 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-MAPK по результатам крупных проспективных рандомизированных исследований. Тем не менее, не исключено, что появление таких исследований может 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/MAPK; 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 KPP. Наиболее часто такие трансформации происходят в 3-ем экзоне (61 кодон), реже во 2-м и 4-м экзонах (соот-

ветственно 12-й и 13-й, 146-й кодоны). Как правило, присутствие мутаций в гене KRAS, которые более распространены при KPP, 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 KPP с диким типом гена KRAS/NRAS [18,22,27].

Сигнальный путь PI3K (PI3K/AKT/mTOR) – альтернативный сигнальный путь, регулируемый EGFR. Приблизительно в 40% случаев KPP в ткани опухоли наличествуют мутации в одном из 8-ми 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 KPP), 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/AKT/mTOR и, как следствие, регулирует процессы клеточной пролиферации. Мутации в гене PTEN выявляют в 7-9% случаев KPP, а в 15-50% опухолей наблюдается потеря экспрессии белка. Оценка молекулярного статуса сигнального пути PI3K в сочетании с анализом генов пути EGFR/RAS/RAF/MAPK помогает обнаружить значительно больше пациентов с метастатическим KPP, которые с определенной долей вероятности не ответят на анти-EGFR терапию. Мутации в гене PIK3CA у больных KPP 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 KPP 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

В последние годы наблюдается значительное улучшение результатов у пациентов, включенных в новые испытания, однако 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, поиск основных предиктивных факторов эффективности противоопухолевой терапии остается актуальной проблемой. 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 эффективность терапии, помочь избежать нецелесообразного применения определенных препаратов и улучшить отдаленные резуль-

таты лечения больных 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.

ПРОТООНКОГЕНЫ КАК ПРЕДИКТИВНЫЕ ФАКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

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

Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в лечении больных колоректальным раком (КРР) с использованием новых таргетных препаратов, поиск основных предиктивных факторов эффективности противоопухолевой терапии остается актуальной проблемой. В обзоре разбирается роль протоонкогенов участников сигнального каскада EGFR в развитии КРР, которые представляют важные молекулярные мишени и могут служить в качестве независимых прогностических биомаркеров при КРР, помогая выявлять пациентов, которые получают выгоду от лечения таргетными препаратами. Возможность определять группы больных, у которых вероятность ответа на предполагаемый вид терапии выше, чем в общей популяции, может значительно увеличить эффективность терапии и улучшить отдаленные результаты лечения больных метастатическим КРР.

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

