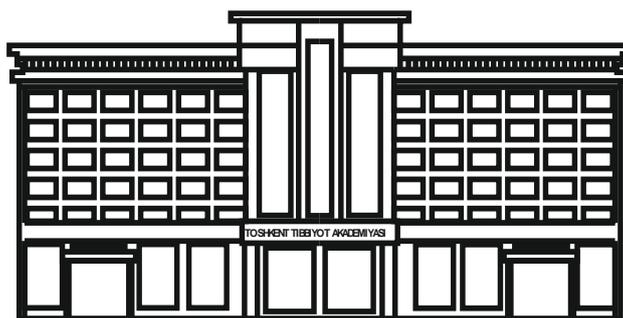


ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

2021 №8

2011 йилдан чиқа бошлаган

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI
AХВОРОТНОМАСИ



В Е С Т Н И К
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Тошкент

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENT

НОВЫЕ ПЕДАГОГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ		NEW PEDAGOGICAL TECHNOLOGIES
<i>Марасулов А.Ф. ПРОЕКТИРОВАНИЕ ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ПОДГОТОВКИ И ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СПЕЦИАЛИСТА – БИОМЕДИЦИНСКОЙ ИНЖЕНЕРИИ</i>	<i>Marasulov A.F. DESIGNING A THEORETICAL MODEL OF TRAINING AND ACTIVITIES OF A SPECIALIST - BIOMEDICAL ENGINEERING</i>	8
ОБЗОРЫ		REVIEWS
<i>Бойко Е.В., Камышов С.В., Тилляшайхова Р.М., Хасанов Ш.Т., Рахматуллаев Б.Х. РОЛЬ СПЕЦИФИЧЕСКИХ БИОМАРКЕРОВ В ИММУНОТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОЧКИ</i>	<i>Boyko E.V., Kamishov S.V., Tillyashaikhova R.M., Khasanov Sh.T., Rakhmatullaev B.Kh. THE ROLE OF SPECIFIC BIOMARKERS IN THE IMMUNOTHERAPY OF METASTATIC KIDNEY CANCER</i>	13
<i>Камилов Х.М., Касимова М.С., Хамраева Г.Х., Ризаева М.А. ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ COVID-19 В ОФТАЛЬМОЛОГИИ</i>	<i>Kamilov Kh.M., Kasimova M.C., Khamraeva G.H., Rizaeva M.A. INFECTIOUS AND INFLAMMATORY COMPLICATIONS IN OPHTHALMOLOGY AMID COVID-19</i>	18
<i>Каримова Н.С., Алимов Ж.М., Исроилов Б.С., Агзамов О.А. ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ БРАХИТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ В РСНПМЦОИР</i>	<i>Karimova N.S., Alimov J.M., Isroilov B.S., Agzamov O.A. PROSPECTS OF BRACHYTHERAPY DEVELOPMENT OF MALIGNANT TUMORS IN THE SIRSSPMCOANDR</i>	20
<i>Mamatqulov B.M., Raxmatullayeva M.Q. BIR YOSHGACHA BOLALAR SALOMATLIGINI O'RGANISHNING USLUBIY YONDASHUVLARI, TANLAB OLINGAN MAJMUANI SHAKLLANTIRISH</i>	<i>Mamatkulov B.M., Rakhmatullayeva M.K. METHODOLOGICAL APPROACHES TO STUDYING THE HEALTH OF ONE-YEAR-OLDS, THE FORMATION OF SAMPLE POPULATION</i>	24
<i>Mamatqulov B.M., Sobirova S.J. JARROHLIK BO'LIMIHAMSHIRALARINING ISHSHAROITI VAFAOLIYATINING O'RGANILGANLIGI</i>	<i>Mamatkulov B.M., Sobirova S.J. STUDY OF WORKING CONDITIONS AND ACTIVITIES OF NURSES OF THE SURGICAL DEPARTMENT</i>	29
<i>Махаматходжаева Х.Б. СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ ПАТОГЕНЕЗА И ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ АНКИЛОЗИРУЮЩИХ СПОНДИЛИТОВ</i>	<i>Mahmuthodjaeva H.B. MODERN DATA OF PATHOGENESIS, DIAGNOSTICS AND TACTICS OF TREATMENT OF ANKYLOSING SPONDILITIS</i>	34
<i>Мухамедов И.М., Хайдаров Н.К., Ахатова Г.Х. ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА И КОЖИ У БОЛЬНЫХ С ИНСУЛЬТОМ</i>	<i>Mukhamedov I.M., Khaidarov N.K., Akhatova G.Kh. CHANGES IN THE MICROBIOCENOSIS OF THE INTESTINE AND SKIN IN PATIENTS WITH STROKE</i>	37
<i>Неъматов А., Кудияров И., Ёдгорова Н., Оринбаева З. COVID-19 БЕМОРЛАРИДА ИЧАК МИКРОБИОЦЕНОЗИНИНГ ЎЗИГА ХОСЛИГИ</i>	<i>Ne'matov A., Kudiyarov I., Yodgorova N., Orinbayeva Z. CHARACTERISTICS OF INTESTINAL MICROBIOTSENOSIS IN COVID-19 PATIENTS</i>	41
<i>Норбекова М.Х. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРЕДИКТИВНОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНГИОГЕНЕЗА ПРИ РАКЕ ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ</i>	<i>Norbekova M.Kh. PROGNOSTIC AND PREDICTIVE VALUE OF ANGIOGENESIS IN BREAST CANCER</i>	44

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРЕДИКТИВНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ANGIOGENEZA ПРИ РАКЕ ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Норбекова М.Х.

KO'KRAK SARATONIDA ANGIOGENEZNING PROGNOSTIK VA PROGNOZLI QIYMATI

Norbekova M.X.

PROGNOSTIC AND PREDICTIVE VALUE OF ANGIOGENESIS IN BREAST CANCER

Norbekova M.Kh.

Ташкентская медицинская академия

Ko'krak bezi saratoni shoshilinch tibbiy va ijtimoiy muammodir. Bemorlarni davolashni individuallashtirish kasallikning prognostik omillarini aniqlash bilan bevosita bog'liq. Tizimli terapiya uchun bemorlarni tanlashda hisobga olingan omillar bugungi kunda yoshi, o'simta hajmi, mintaqaviy limfa tugunlarida metastazlar mavjudligi, kasallikning bosqichi, gistologik turi va o'simtaning xavfli darajasi va boshqalarni o'z ichiga oladi. Bu omillar har birini alohida ko'rib chiqishdan ko'ra yuqori klinik ahamiyatga ega. Ushbu yondashuv bemorlarning turli guruhlariga uchun davolash taktikasini aniqlash uchun diagnostika sxemalarini ishlab chiqishga imkon beradi.

Kalit so'zlar: ko'krak bezi saratoni, angiogenez, kasallikning prognozi, tizimli terapiya.

Breast cancer is an urgent medical and social problem. Individualization of treatment of patients is directly related to the determination of prognostic factors of the disease. The factors taken into account when selecting patients for systemic therapy today include age, tumor size, the presence of metastases in regional lymph nodes, the stage of the disease, the histological type and degree of malignancy of the tumor, etc. A comprehensive analysis of these factors has a higher clinical significance than consideration of each of them separately. This approach makes it possible to develop diagnostic schemes in order to determine the tactics of treatment for various groups of patients.

Key words: breast cancer, angiogenesis, disease prognosis, systemic therapy.

Ангиогенез является одним из ключевых факторов опухолевой прогрессии. В настоящее время он рассматривается как важный маркер прогноза заболевания и чувствительности к противоопухолевой терапии. Регуляция ангиогенеза связана с рядом факторов, таких как ФРЭС, эндотелины, ангиопоэтины и др. Известно, что ФРЭС экспрессируется опухолевыми и стромальными клетками. Связываясь с двумя рецепторами (VEGFR-1 и VEGFR-2), он активирует их, тем самым оказывая влияние на развитие и выживание новообразованных кровеносных сосудов [15].

1. Следует отметить, что гиперстимуляция ангиогенеза проангиогенными факторами и, в первую очередь ФРЭС, приводит к ремоделированию опухолевых сосудов, нарушению их морфологии и функции [11]. В частности: 1. сосуды в опухоли расположены зачастую хаотично и беспорядочно. Характерна их извилистость, с формированием сосудистых колец и патологических перемычек, аномальных артериовенозных шунтов, сосудистых лакун. Калибр сосудов variabelен: от выраженной дилатации до резкого сужения с возможным чередованием расширенных и суженных фрагментов. Стенки сосудов истончены и часто имеют незавершенное строение [3,7,10].

2. В опухоли практически невозможно различить разные типы дилатированных микрососудов, ввиду чего, как полагают некоторые исследователи, классификация опухолевых сосудов на артериолы, капилляры и вены не актуальна [27].

3. В опухолях часто можно наблюдать сосуды преимущественно капиллярного типа, с нарушен-

ной эндотелиальной выстилкой, имеющих прерывистую базальную мембрану [3,14]. Эндотелиальные клетки, выстилающие опухолевые сосуды, расположены нерегулярно, имеют неправильную форму, многочисленные цитоплазматические выросты и структурные нарушения. Клетки слабо связаны между собой, наслаиваются друг на друга, иногда выступают в просвет сосуда или располагаются периваскулярно [13].

4. Для сосудов опухоли характерна повышенная проницаемость, которая может играть важную роль в формировании опухолевой стромы и активации процессов опухолевого ангиогенеза [10,19].

5. В просвете кровеносных и лимфатических сосудов опухоли можно наблюдать как отдельные опухолевые клетки, так и опухолевые эмболы, наличие которых служит неблагоприятным прогностическим фактором [29].

Полагают, что различия в морфологии сосудов, вероятнее всего, связаны с их различным происхождением. Этот факт важно учитывать, так как сосуды, имеющие различное происхождение, отличаются и по чувствительности к ингибиторам ангиогенеза. В настоящее время выделяют следующие типы образования опухолевых сосудов [22]:

Почкование – образование новых сосудов за счет эндотелиальных ростков, образующихся из существующих материнских (матричных) сосудов путем их пролиферации и движения к проблемным зонам: очагам воспаления, гипоксии, опухолевого роста [7,18]. Полагают, что при данном типе ангиогенеза сосуды формируются в несколько этапов: инициации, роста, ремоделирования и созревания

(Macklin P., et al., 2009; Sutoh Y. et al., 2017). При этом наиболее чувствительны к таргетной терапии ингибиторами ангиогенеза незрелые сосуды на стадии инициации и роста.

Кооптация – кровоснабжение за счет кооптации находящихся поблизости сосудов (Qin L., et al., 2012; Cai Y. et al., 2015). Кооптированные сосуды, покрытые перицитами, обычно резистентны к терапии ингибиторами ангиогенеза [2].

Опухолевая мимикрия – стенки сосудов частично или полностью выстланы опухолевыми клетками, либо за счет встраивания последних в эндотелиальную выстилку, либо в результате активного построения опухолевыми клетками таких сосудов [24]. Отмечено важное клиническое значение опухолевой мимикрии в прогрессии рака молочной железы (РМЖ) (Liu T. et al., 2014; Shen Y. et al., 2017). Полагают, что сосудистая сеть, образованная опухолевыми клетками, устойчива к терапии ингибиторами ангиогенеза (Aalders K.C. et al., 2017; Sun H. et al., 2017). Более того, использование у этой когорты пациенток таргетных препаратов может способствовать опухолевой прогрессии за счет индукции метастазов (Xu Y. et al., 2012). В то же время при РМЖ одновременное выявление в опухоли остеопонтина и васкулогенной мимикрии было предиктором полного ответа опухоли на проводимую неoadъювантную терапию.

Интусуспективный ангиогенез – образование сосудов за счет деления просвета капилляров путем втяжения их стенок с образованием перегородки внутри сосуда [4]. Роль этого типа ангиогенеза в опухолевой прогрессии практически не изучена.

Васкулогенез – формирование новых сосудов с участием ангиобластов или «эндотелиальных прогениторных клеток». В ряде работ отмечено, что определение ангиобластов в опухоли или крови онкологических пациентов может быть полезным для оценки чувствительности опухоли к терапии ингибиторами ангиогенеза [6] и химиотерапии [16,29].

В настоящее время многие авторы полагают, что оценка ангиогенеза имеет большое значение для прогноза заболевания и выбора методов противоопухолевой терапии, в том числе и при РМЖ. Для оценки активности опухолевого ангиогенеза используют различные маркеры. Наиболее часто изучают уровень экспрессии ФЭРС или его рецепторов (VEGFR- 1, VEGFR- 2, VEGFR-3) а также ПМС, которую определяют путем подсчета количества сосудов, экспрессирующих CD31, CD34, CD133, D2-40 и другие маркеры.

При изучении активности ангиогенеза при РМЖ были получены довольно противоречивые результаты. В большинстве исследований было отмечено, что высокая ПМС в опухоли и высокий уровень экспрессии ФЭРС чаще наблюдаются при распространенном опухолевом процессе, при наличии метастазов в регионарные лимфатические узлы (РЛУ) и коррелируют с плохим прогнозом заболевания. В то же время следует отметить, что не выявлено связи ПМС с такими важными прогностическими фак-

торами, как степень злокачественности опухоли, возраст пациентов, ЛВИ, статус РЭ, РП и HER2/neu. Другие авторы, кроме уже отмеченных факторов, не обнаружили существенных различий в ПМС и экспрессии ФЭРС в зависимости от размеров опухоли, метастазов в РЛУ и ОВ пациенток с РМЖ [17]. S. Kag и соавт. (2013) связь с размерами опухоли и метастазами в РЛУ обнаружили только для кровеносных, но не лимфатических сосудов.

Что касается оценки уровня экспрессии ФЭРС, то было отмечено, что при РМЖ он коррелирует с размерами опухоли, метастазами в РЛУ, стадией заболевания по TNM, а также с ПМС в опухоли. В работе, выполненной на 574 пациентках с РМЖ без метастазов в РЛУ, было показано, что высокий уровень экспрессии ФЭРС в опухолевой ткани связан с более крупными размерами опухоли, старческим возрастом пациенток и отрицательным статусом РП. При низком уровне экспрессии ФЭРС отмечались более высокие показатели ОВ и БВ. В то же время высокие значения ФЭРС и его рецепторов ассоциировались с худшим прогнозом заболевания (Ghosh S. et al., 2008; Moran M.S. et al., 2011).

Ряд авторов также отметили связь экспрессии ФЭРС с биологическими подтипами РМЖ. Так, было показано, что высокий уровень экспрессии VEGF при люминальном В, HER-2 позитивном и Т НР встречается чаще, чем при люминальном А подтипе РМЖ. При этом высокий уровень экспрессии ФЭРС был ассоциирован с повышенным риском смерти от РМЖ и появлением отдаленных метастазов только при люминальном А подтипе.

Еще раз следует подчеркнуть, что особенности происхождения и морфологии опухолевых сосудов имеют значение как для прогноза заболевания, так и для оценки чувствительности опухоли к проводимому лечению. Однако в настоящее время нет стандартной классификации, которая учитывала бы различные характеристики опухолевых сосудов и их связь с клинико-морфологическими характеристиками патологического процесса, прогнозом заболевания и чувствительностью к проводимому лечению. Предложенные классификации содержат целый ряд существенных недостатков. Так, M.S. Gee и соавт. (2003) в зависимости от размера, строения и покрытия сосудов перицитами выделили три типа сосудов: 1. наименее зрелые, не имеющие просвета почки; 2. маленькие полые сосуды, не покрытые перицитами; 3. наиболее зрелые, крупные, покрытые перицитами сосуды с неподвижными эндотелиальными клетками. При этом было показано, что разные типы сосудов по-разному отвечают на проводимую антисосудистую терапию интерлейкином-12. Кроме того, было установлено, что опухолевые сосуды, устойчивые к терапии против ФЭРС, отличаются увеличенным диаметром, охватом стенок сосудов зрелыми перицитами, а также экспрессией десмина и а-гладкомыечного актина SMA [5].

J.A. Nagy и соавт. [19] приводят собственную классификацию опухолевых сосудов, отмечая, что они последовательно развиваются от маточных (пер-

вичных) сосудов, которые затем реорганизуются в гломерулоидные микрососудистые пролиферации и сосудистые мальформации, а также в нормальные капилляры. Для формирования собственной сосудистой сети опухоль использует приносящие артерии и дренирующие вены [8]. Маточные сосуды возникают из существующих нормальных венул и представляют собой крупные, тонкостенные, бедные перицитами синусоиды, которые сверх экспрессируют рецепторы к ФРЭС. Эндотелиальная выстилка в маточных сосудах имеет дефекты за счет нерегулярного расположения эндотелиальных клеток. Сами эндотелиальные клетки имеют большое количество цитоплазматических отростков, также отмечается большое количество митозов. Гломерулоидные микрососудистые пролиферации представлены кластерами небольших сосудистых каналов, имеющих редуцированную базальную мембрану, выстланных эндотелием и окутанных пролиферирующими перицитами. Сосудистые мальформации, в отличие от маточных сосудов, стабилизированы слоем гладкомышечных клеток, расположенных нерегулярно [19]. Принципиальным отличием между сосудами на ультраструктурном уровне были диаметр сосудов, количество фенестр и пузырьно-вакуолярных органелл. Дальнейшие исследования показали, что к терапии ингибиторами ангиогенеза были чувствительны только незрелые матричные сосуды и гломерулоидные микрососудистые пролиферации (Sitohy et al., 2017).

Основными недостатками классификаций, предложенных M.S. Gee и соавт. (2003) и J.A. Nagy и соавт. [19] является то, что они рассматривают сосуды, относящиеся исключительно к sprouting angiogenesis, без учета других типов сосудов и их связей с факторами опухолевой прогрессии и прогнозом заболевания. Полагаем, что эти данные имеют принципиальное значение не только для более точного прогноза заболевания, но и для установления предиктивных маркеров чувствительности опухоли к таргетной терапии.

Еще одна классификация была предложена N.R. Smith (2013). Он выделил два типа распределения сосудов в опухоли: «опухолевый тип» и «стромальный тип». Для первого типа было характерно диффузное расположение сосудов между опухолевыми клетками. Этот тип был ассоциирован с потерей E-кадгерина и экспрессией виментина, а также с инфильтрацией опухоли макрофагами. При втором типе сосуды располагались преимущественно в опухолевой строме, окружавшей кластеры опухолевых клеток. Автор показал, что наиболее чувствительны к ингибиторам ангиогенеза опухоли, содержащие 60% и больше сосудов 1-го типа. При этом авторы отмечают, что наиболее чувствительные к терапии ингибиторами ангиогенеза опухоли (например, опухоли почек) содержат сосуды преимущественно 1-го типа, тогда как рефрактерные опухоли (например, немелкоклеточный рак легкого) – 2-го типа.

В 2014 г. была предложена классификация опухолевых сосудов в зависимости от их морфологии и

клинической значимости. При раке желудка в строме опухоли и прилежащей слизистой оболочке желудка были описаны следующие типы сосудов и структур с эндотелиальной выстилкой: капилляры обычного строения, дилатированные капилляры, структуры с частичной эндотелиальной выстилкой и характерные ячеистые структуры в рыхлой нежно-волокнистой неоформленной соединительной ткани стромы опухоли. Было установлено, что множественные структуры с частичной эндотелиальной выстилкой были связаны с T3-T4 стадиями рака желудка, наличием множественных метастазов в РЛУ (N2). Они чаще встречались при диффузном типе рака желудка, а их наличие ассоциировалось со снижением ОВ и БВ. Авторы предположили, что данные структуры могут быть аналогичны описанному ранее феномену ретракции стромы (Acs G. et al., 2009, Acs G. et al., 2012). Однако, в отличие от работ G. Acs и соавт. было установлено, что некоторые из описанных структур имеют неполную эпителиальную выстилку. На основании этого факта было высказано предположение, что они могут быть связаны с формированием опухолевых сосудов.

Что касается характерных ячеистых структур в рыхлой нежно-волокнистой неоформленной соединительной ткани, то они чаще всего наблюдались в перитуморальной строме. Их наличие было связано с диффузным типом рака желудка. Учитывая, что вышеописанные структуры имели важное прогностическое значение, их исследование при других локализациях злокачественных новообразований, несомненно, представляет большой интерес. Присутствуют ли данные структуры в строме опухоли при РМЖ, и связаны ли они с клинико-морфологическими и молекулярно-биологическими характеристиками РМЖ – неизвестно.

Важно подчеркнуть, что при изучении особенностей ангиогенеза необходимо учитывать факторы, непосредственно влияющие на процессы ангиогенеза или связанные с ними общими механизмами. К таким факторам можно отнести воспалительную инфильтрацию стромы опухоли и эпителиально-мезенхимальную трансформацию (ЭМТ) опухолевых клеток. Целый ряд исследований свидетельствует о том, что процессы ангиогенеза и ЭМТ тесно взаимосвязаны и могут регулироваться одними и теми же механизмами [1,21,25]. В работе D. Ribatti [25] было отмечено, что при ЭМТ и ангиогенезе в клетках наблюдаются схожие процессы: потеря полярности и маркеров клеточной адгезии, реорганизация цитоскелета с приобретением мезенхимальной морфологии и способности мигрировать. Экспериментально было показано, что при ЭМТ большинство раковых клеток расположено в периваскулярном пространстве и тесно связано с кровеносными сосудами [26]. Более того, эти клетки экспрессируют маркеры перицитов, что позволяет им присоединяться к сосудистым эндотелиальным клеткам и, возможно, выполнять функции перицитов, участвуя в стабилизации сосудистого русла. Еще больший интерес вызывают сообщения

о том, что ЭМТ может являться одним из основных механизмов васкулогенной мимикрии (Yang Z. et al., 2015; Cao Z. et al., 2017). Однако, несмотря на имеющиеся данные о связи ЭМТ с процессами ангиогенеза, связь ЭМТ с разными типами опухолевых сосудов остается практически не изученной.

Таким образом, ввиду высоких цифр заболеваемости и смертности РМЖ является актуальной медико-социальной проблемой. Индивидуализация лечения пациенток с РМЖ напрямую связана с определением факторов прогноза заболевания. На сегодняшний день к факторам, учитываемым при отборе пациентов для системной терапии, относят возраст, размеры опухоли, наличие метастазов в РЛУ, стадию заболевания, гистологический тип и степень злокачественности опухоли, наличие ЛВИ, статус РЭ, РП и HER-2/neu, Ki-67 и др. Комплексный анализ указанных факторов имеет более высокое клиническое значение, чем рассмотрение каждого из них в отдельности. Такой подход позволяет разработать диагностические схемы с целью определения тактики лечения различных групп пациенток (Pammond M. et al., 2011; Maciejczyk A., 2013).

Со списком литературы можно ознакомиться в редакции

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРЕДИКТИВНОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНГИОГЕНЕЗА ПРИ РАКЕ ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Норбекова М.Х.

Рак молочной железы является актуальной медико-социальной проблемой. Индивидуализация лечения пациенток напрямую связана с определением факторов прогноза заболевания. У факторам, учитываемым при отборе пациентов для системной терапии, сегодня относят возраст, размеры опухоли, наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы, стадию заболевания, гистологический тип и степень злокачественности опухоли и др. Комплексный анализ указанных факторов имеет более высокое клиническое значение, чем рассмотрение каждого из них в отдельности. Такой подход позволяет разработать диагностические схемы с целью определения тактики лечения различных групп пациенток.

Ключевые слова: рак молочной железы, ангиогенез, прогноз заболевания системная терапия.

