New Day in Medicine
Новый День в Медицине
NDM

TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal

AVICENNA-MED.UZ

ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187
12(50)2022

Сопредседатели редакционной коллегии:

Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
Т.А. АСКАРОВ
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
С.И. ИСМОИЛОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Б.Т. РАХИМОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОЕВ
С.А.ГАФФОРОВ
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х.ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV(Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

www.bsmi.uz
https://newdaymedicine.com
E: ndmuz@mail.ru
Тел: +99890 8061882

ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE

Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал

УЧРЕДИТЕЛИ:

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»

Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского является генеральным научно-практическим консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных изданий, рецензируемых Высшей Аттестационной Комиссией Республики Узбекистан (Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

12 (50)

2022

декабрь

Received: 20.11.2022
Accepted: 29.11.2022
Published: 20.12.2022

УДК 616.441-006.6-089-037

МЕЪДА ОСТИ БЕЗИ САРАТОНИНИНГ МОЛЕКУЛАР БИОЛОГИК МАРКЕРЛАРИ ва КЛИНИК АМАЛИЁТДАГИ АҲАМИЯТИ

Нишанов Д.А[1], Ибрагимов Ж.М.[2], Мадалиев А.А.[1]

Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент[1].
Ядро тиббиёт маркази – “New life medical” хусусий клиникаси, Тошкент[2].

✓ ***Резюме***

Меъда ости бези саратони салбий прогнозга эга ва 5 йиллик яшовчанлик даражаси 3% дан кам бўлган ўсмалар гуруҳига киради. Эрта босқичдаги меъда ости бези саратони учун ягона асосий даволаш йўли - ўсимтани жарроҳлик йўли билан олиб ташлашдир. Бироқ, касаллик ташхис қўйилганда, беморларнинг 80% маҳаллий даражада прогрессив ёки метастатик саратонга эга бўлиб, бунда самарали даволаш имкони деярли йўқ. Беморларнинг 80 фоизида касаллик ўсимтани жарроҳлик йўли билан олиб ташлашдан кейинги дастлабки 2 йил ичида қайта ривожланади. Ушбу мақолада диагностика ва прогноз учун ошқозон ости бези саратонида молекуляр биологик маркерлар соҳасидаги баъзи эришилган ютуқларни муҳокама қилинади.

Калит сўзлар: меъда ости бези саратони, молекуляр биологик белгилар, касалликнинг прогнози.

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РОЛЬ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Нишанов Д.А[1], Ибрагимов Ж.М.[2], Мадалиев А.А.[1]

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Ташкент[1].
Центр ядерной медицины – частная клиника “New life medical”, Ташкент[2].

✓ ***Резюме***

Рак поджелудочной железы относится к группе опухолей с неблагоприятным прогнозом и 5-летней выживаемостью менее 3% [1]. Единственным основным методом лечения рака поджелудочной железы на ранней стадии является хирургическое удаление опухоли. Однако при диагностировании этого заболевания у 80% пациентов обнаруживается местнопрогрессирующий или метастатический рак, эффективное лечение которого почти невозможно. У 80% пациентов заболевание развивается в первые 2 года после хирургического удаления опухоли [2]. В этом обзоре обсуждаются некоторые достижения в области молекулярно-биологических маркеров рака поджелудочной железы для диагностики и прогноза.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, молекулярно-биологические признаки, прогноз заболевания.

MOLECULAR BIOLOGICAL MARKERS OF PANCREATIC CANCER. SIGNIFICANCE IN CLINICAL PRACTICE

D. Nishanov[1], J. Ibragimov[2], A. Madaliyev[1]

Republican specialized oncology and radiology scientific-practical center, Tashkent[1].
Center of nuclear medicine – “New life medical” private clinic, Tashkent[2].

✓ ***Resume***

Pancreatic cancer belongs to a group of patients with an unfavorable prognosis and a 5-year survival rate of less than 3%. The only method of treating pancreatic cancer in the early stages is surgical removal of the tumor. However, when diagnosing this disease, 80% of patients have locally progressive or metastatic cancer, effective treatment of which is impossible. In 80% of patients, the disease develops in the first 2 years after surgical removal of the tumor. This review examines some advances in the field of molecular biological markers of pancreatic cancer for diagnosis and prognosis.

Keywords: pancreatic cancer, molecular biological signs, prognosis of the disease.

Долзарблиги

Хозирги вақтда меъда ости бези билан оғриган беморларни даволашнинг янги усуллари ишлаб чиқилмоқда, бу эса уларнинг яшовчанлигини, иқтисодий ва ижтимоий ҳолатини яхшилашга ёрдам беради. Ўсимтани жарроҳлик йўли билан олиб ташлаш билан биргаликда кўмакдош ва неоадювант (жарроҳлик амалиётидан олдинги) терапиянинг турли усуллари ўрганилмоқда [3]. Сўнгги пайтларда тизимли кимётерапия (КТ) дан фойдаланиш беморларнинг омон қолиш даражасини ошириши мумкинлиги кўрсатилди [4]. Беморларни даволаш самарадорлигини оширишнинг мумкин бўлган стратегияси ўсимтанинг клиник, морфологик ва индивудал хусусиятларига қараб терапияни индивидуаллаштиришдир [5]. Даволаш самарадорлигининг қўшимча прогностик омиллари ва белгиларини излашнинг долзарблиги шубҳасиздир. Тарқалиши ва гистологик тузилиши билан тақкосланадиган ўсмаларда касалликнинг турли хил кечиши маълум маркерларнинг ифодаланишидаги фарқлар билан изоҳланиши мумкин. Молекуляр-биологик белгиларнинг ифодаланишидаги ўзгаришларни ўрганиш эрта ташхис қўйиш, қайталаниш ва метастазлар хавфини баҳолаш, рационал комбинацияланган терапия схемалари ва мақсадли дори-дармонларни буюриш учун янги диагностик ва прогностик омилларни аниқлаш имконини беради. Тадқиқотчиларнинг алоҳида эътиборини ўсимтадаги пролиферация, апоптоз ва ангиогенез механизмларининг бузилиши ҳақида маълумот олиш имконияти жалб қилинади. Ушбу шарҳда диагностика ва прогноз учун меъда ости бези саратонида молекуляр биологик маркерлар соҳасидаги эришилган асосий клиник ютуқлар муҳокама қилинади.

МОЛЕКУЛАР МЕХАНИЗМЛАРИ – Меъда ости бези саратони ривожланиши ва ривожланиши билан боғлиқ бўлган молекуляр касалликларни ўрганиш беморларни даволаш самарадорлигини оширади, шунингдек, ўсимта пайдо бўлиш хавфи юқори бўлган беморлар гуруҳида эрта ташхис қўйиш усулларини ишлаб чиқишга ёрдам беради. Меъда ости бези инвазив карциномалари инвазив саратонга ўтиши кўплаб генетик ўзгаришларнинг тўпланиши билан боғлиқдир.

Панкреатик интраепителиал ўсмалардаги молекуляр ўзгаришлар (масалан, MUC4 нинг ҳаддан ташқари кўпайиши), "оралиқ" (масалан, D1 циклинининг ҳаддан ташқари кўпайиши) ва "кеч" (масалан, p53 тўпланиши ёки SMAD4 нинг йўқолиши) га бўлиниши мумкин [7]. Тадқиқотларга кўра, h16 нинг йўқолиши ҳам ошқозон ости бези канали ҳужайралари канцерогенезининг дастлабки жараёнларидан биридир [8]. Интраэпителиал ўсмаларнинг пролифератив фаоллиги дисплазия даражасига қараб ортади. 3-даражали panIN ўсмалари юқори даражадаги ҳужайра атипиясига эга ва инвазив карциномага ўтиши мумкин [9]. Ушбу жараёнлар рак олди касаллиги топилган баъзи генетик мутацияларда тасодифан пайдо бўлганидан кўра кўпроқ учрайди. Бу шуни кўрсатадики, баъзи молекулалар/онкогенлар неопластик ўсишни бошлаш учун калит ролини ўйнайди, бошқалари эса малигнизация учун жавобгардир. Меъда ости безидаги рак олди ўзгаришларда топилган биринчи молекуляр ўзгаришлардан бири, p53 ҳаддан ташқари кўп экспрессияси бўлиб, одатда 2 ва 3 даражали panIN юқори даражали атипияга эга эканлигидир [14,16,17]. SMAD4 оқсили ифодасини йўқотиш 3-даражали panIN нинг 50% дан камида учрайди [18,19], одатда инвазив ўсмаларда кўп учрайди ва хавфли прогноз билан боғлиқдир [20].

МЕЪДА ОСТИ БЕЗИНИНГ МОЛЕКУЛАР БИОЛОГИК МАРКЕРЛАРИ

Молекуляр патология соҳасидаги интенсив тадқиқотлар меъда ости бези саратонининг ташхиси, даволаш ва прогнози учун муҳим бўлган молекуляр-биологик маркерларни излашга

қаратилган. Сўнгги ўн йилликда кўплаб тадқиқотлар меъда ости бези саратонинг ривожланиш молекуляр жараёнларни ва уларнинг ўзаро боғлиқлигини аниқлашга қаратилган. Бу ўсмаларнинг ривожланишига онкогенларнинг фаоллашиши/ўсимта ўсишини бостирувчи генларнинг инактивацияси масъул эканлиги аниқланди [5]. Шу билан бирга, меъда ости бези саратонинг молекуляр патогенезида баъзи иммуногистохимия реагентлари (Ki67. EGFR. P53. Bcl2. CD34 . VEGF ва bFGF) молекулаларининг дисрегуляцияси ва уларнинг молекуляр мақсадлари ҳам муҳим рол ўйнайди [5].

Пролифератив фаоллик индекси Ki67 - пролифератив фаолликни баҳолаш, ўсма жараёнининг тажовузкорлиги ва малигнизасининг хавфлилик омилини аниқлашга ёрдам беради [15]. Шунингдек, бошқа омиллар билан биргаликда, кимёвий терапияга жавоб бериш эҳтимолини ҳам кўрсатиши мумкин. Кўпгина усуллар, шу жумладан тимидин-H3 билан белгиланган ҳужайра индекси, ҳужайра циклининг S фазасидаги ҳужайраларни ажратишга асосланган. G1 кеч фазаси, S, G2 ва M фазаларидаги ҳужайраларда мавжуд бўлган Ki-67 антигенига антитаначалар, барча юқори даражада пролиферация қилувчи ҳужайраларни ажратиб кўрсатади, аммо тинч ҳолатда бўлган ҳужайраларда (G0 фазаси ва эрта G1 фазаси) кам кузатилиши мумкин. Пролифератив фаоллик индекси, хавфлилик даражаси юқори бўлган ўсмаларда (паст даражадаги ўсмаларга нисбатан) ва лимфа тугунлари метастазларида баландроқ бўлади. Юқори пролифератив фаоллик меъда ости бези ўсмалари метастазларини ривожланиш хавфини олдиндан айтиш имконини беради [10]. 2003 йилда италиялик олимлар ўтказган тадқиқод натижаларига кўра кузатув даврида метастазлар бўлмаган беморларнинг 73% да (ўртача кузатув 91 ойни ташкил этган) ўсманинг пролифератив фаоллиги паст бўлган (<5% Ki67-мусбат ҳужайралар). Кузатув даврида метастазлар пайдо бўлган барча беморларда пролифератив фаоллик ўртача (Ki-67-мусбат ҳужайралар 5-25%) ёки юқори (пролиферация қилувчи ҳужайраларнинг 25% дан кўпроғи) даражасига тўғри келди.

EGFR оқсиллари - рецепторлари оиласи 4 та аъзодан иборат: EGFR/ErB1/HER1, ErbB2/Neu/HER2, ErB3/HER3 ва ErB4/HER4 [17]. Бу оқсилларни эпителиал табиатга эга ҳужайралар цитоплазматик мембранасида оз миқдорда учрайди. Оддий физиологик шароитда HER рецепторларининг фаоллашуви уларнинг лигандларини вақтинчалик, кўп бўлмаган экспрессияси билан бошқарилади. EGFR учун асосий лигандлар EGF ва трансформацион ўсиш омили (TGF-a). Рецептор лиганд билан боғланганда фосфорилланиши ва унинг фаоллашуви, ҳужайралар бўлиниши, яшовчанлиги, ҳаракатчанлиги, инвазияси ва метастазланишига туртки бўладиган турли сигнал йўлларининг ишга тушишига сабаб бўлади.

Ҳужайра трансформацияси жараёнида бу оқсиллар синтезининг кучайиши ва ҳужайра юзасида рецепторлар сонининг кўпайиши (гиперэкспрессия) кузатилади. Бундан ташқари, EGFR генидаги ўзгаришлар (мутациялар, делециялар ва ўрин алмашинишлар) тез-тез учрайди. Ушбу ўзгаришлар рецепторлари фаоллигининг ошишига олиб келади, бу эса меъда ости бези саратони ривожланишини қўзғатиши мумкин. Экспериментал тадқиқотлар шуни кўрсатдики, EGFR фаоллашуви ўсимта ҳужайралари пролиферациясини фаоллаштириш, ангиогенезни рағбатлантириш, метастаз ва кимётерапия ва радиация терапиясига қаршилик, шунингдек апоптозни ингибирлашда муҳим рол ўйнайди. 2-тоифа эпидермал ўсиш рецепторлари (HER2) кучайиши ва унинг ҳаддан ташқари кўпайиши меъда ости бези саратони ҳолатларининг тахминан 20-60 фоизида аниқланади [12-13].

EGFR ва унинг EGF лиганди гиперэкспрессияси меъда ости бези саратонида тез-тез учрайди. Аксарият ҳолатларда (55%) эндокрин турдаги меъда ости бези саратонида учрайди [15]. HER2 генининг юқори амплификацияси HER2 рецептори гиперэкспрессияси бўлган ўсмаларнинг фақатгина 22-27 фоизидагина аниқланади [18,19]. HER2 юқори экспрессияси кўпайиши ўсимтанинг интрадуктал компонентида инвазив компонентга қараганда кўпроқ учрайди (мос равишда 20 ва 30%). Цитоплазмада EGFR ҳаддан ташқари кўп ва юқори бўлганда беморларда малигнизация кўпроқ аниқланади ва ривожланиш даври қисқароқ бўлади [20]. HER2 нинг ҳаддан ташқари кўпайиши ва ўсимтанинг турли клиник ва патологик хусусиятлари (беморларнинг ёши, жинси, жойлашуви, ҳажми ва ўсманинг гистологик даражаси) ўртасида ҳеч қандай боғлиқлик кузатилмади [21].

Ўсма апоптози оқсили - P53. Ўсимта ҳужайраларининг популяцияси ортиши нафақат бўлинаётган ҳужайралар фракциясининг кўпайиши ҳисобига, балки ҳужайралар меъёрий

ўлиши (апоптоз) механизмларини блокланиши сабабли ҳам бўлиши аниқланган. Ўсма экспериментал моделларининг in vivo ва in vitro ўтказилган тадқиқотларида, турли босқичлардаги ўсма намуналарининг тавсифий таҳлили деярли барча турдаги ўсмалар апоптозни қўзғатишга чидамли эканлигини кўрсатади [24].

P53 оқсили "геномнинг қўриқчиси" мажозий номини олади [27]. Бу оқсил ҳужайра ичидаги мудофаа тизимининг асосий компоненти бўлиб, организмдаги анормал ҳужайралар тўпланишига тўсқинлик қилади. Ҳужайрадаги турли стресс ва ғайритабиий жараёнларда (ДНК шикастланиши, оксидловчи стресс, гипоксия, гипо - ва гипертермия, онкогенларнинг фаъоллашиши, вирусли инфекция билан) p53 фаъоллашади, бу назорат нуқталарида ҳужайра циклининг тўхташига ва ДНКнинг қайталанишига олиб келади. Яхши сифатли ўсмаларда p53 тўпланиши содир бўлмайди, хавфли ўсмаларда эса тўпланиш частотаси 40% ва ундан юқоригача кўтарилади. Турли хил дифференциациядаги ўсмаларда p53 частотасида сезиларли фарқлар мавжуд: интрадуктал саратонда p53 ифодаси 25% ҳолларда, ошқозон ости бези бошининг интерстициал саратонида 50% ҳолатларда кузатилади [20].

Баъзи муаллифлар p53 оқсили меъда ости бези аденокарциномаларида прогностик омил эмаслигини кўрсатади [29]. Шу билан бирга, p53 нинг прогностик моҳиятига ўсманинг дифференциал дарадаси ҳам таъсир кўрсатиши мумкин. Шундай қилиб, p53 интрадуктал табиатга эга ўсмаларда прогностик аҳамиятга эга (ўртача умр кўриш p53-мусбат ўсмалар учун 0,76 йил ва p53-салбий ўсмалар учун 1,44 йил). Ушбу оқсил экспрессиясини меъда ости бези ўсмаларидаги аҳамиятини янада чуқурроқ ўрганиш лозимлигини кўрсатади.

Bcl2 оиласи оқсиллари апоптозни ишга туширишда муҳим рол ўйнайди. Bcl2 оқсилларининг ҳар хил ифодаланиши турли хил ҳужайра ичидаги ва ташқаридаги сигналлар томонидан қўзғатиладиган турли хил тўқималарда апоптозни жуда нозик тартибга солиш имконини беради. Bcl2 оқсили экспрессияси меъда ости бези нормал тўқимаси ацинус ва канал ичи ҳужайралари цитоплазмасида топилади [29]. Меъда ости бези аденокарциномаларида Bcl2 оқсили бирламчи ўсмаларнинг 25%да ва синхрон лимфа тугунлари метастазларининг атиги 7% да учрайди. Шу билан бирга, яхши дифференцияланган ўсмаларда (G1 даража) Bcl2 оқсили ёмон дифференцияланганларга қараганда кўпроқ учрайди. Бироқ, Bcl2 оқсили касалликнинг прогнози билан боғлиқ эмас [22]. Bcl2 оқсилинг меъда ости бези ўсмаларида прогностик аҳамияти яхши ўрганилмаган.

Ангиогенез белгилари. Ангиогенез - майда веналардаги эндотелиал ҳужайралардан капиллярлар тармоғининг шаклланиши - диаметри 1-2 мм га етган ўсимта тугунининг кейинги ўсиши, метастазланиши учун зарурий шароит ҳисобланади. Ўсма ўсиши учун зарур бўлган озуқа моддалари ва кислороднинг етишмаслиги ангиогенезни рағбатлантирувчи омилларни ажратувчи ўсимта ҳужайралари клонларининг пайдо бўлишига олиб келади. Янги микротомирларнинг ўсиши ўсимта ривожланишини рағбатлантирадиган ва унинг метастатик қобилиятини оширадиган зарурий жараёндир [22]. Юқори ангиоген ўсмалар метастатик клонлар "ҳаракатсиз" ҳолатда бўлган паст ангиоген ўсмаларга қараганда метастаз пайтида янги томирларнинг ўсишини рағбатлантириш учун кўпроқ имкониятларга эга. Саратондаги CD34 микротомирларининг ўртача сони ҳар бир кўриш майдонида 85 тадан кам ҳисобаланади. VEGF оқсили экспрессияси ва ўсимтадаги микротомирларнинг зичлиги ўртасида сезиларли корреляция аниқланди [23]. Кўп сонли микротомирларга эга бўлган меъда ости бези аденокарциномалар юқори пролифератив фаолликка, паст даражадаги дифференцияланишга ва диаметри 3 см.дан ортиқ кўринишга эга бўлади. Ўсмада микротомирларнинг миқдори билан ўсма жараёни босқичи мутаносибилиги кузатилади.

Саратондаги микротомирларнинг кўплиги TNM босқичига боғлиқ бўлмаган салбий прогностик омилдир [24,26-28]. Меъда ости бези саратони билан оғриган беморларнинг умумий 2 йиллик яшовчанлик кўрсаткичи, микротомирлари миқдори кўп бўлган ўсмаларда 33% ва паст бўлганида 66% ни ташкил этади [24]. Бошқа адабиётларда VEGF ифодаси ва ўсимтанинг тўлиқ резекциясидан сўнг эрта қайталаниш ва метастаз билан микротомирлар сони ўртасидаги боғлиқликни ўрганади [25]. Микротомирлар сони, касаллик босқичи ва VEGF оқсили ўртасида статистик жиҳатдан муҳим корреляция орқали аниқланди.

VEGF ва bFGF ангиогенез стимуляторлари. Баъзи манбаларда келтирилишича VEGF стимулятори (bFGF ёки ТФ дан фарқли ўлароқ) ва ўсимтадаги микротомирлар миқдори ўртасида статистик аҳамиятга эга бўлган корреляция мавжуд [24,25]. Бошқа тадқиқодларда

VEGF ва микротомирлар миқдори ўртасида боғлиқлик кузатилмаган [29,30]. VEGF экспрессияси ва ўсманинг клинико-патологик хусусиятлари (бемор ёши, жинси, ўсма ҳажми, жойлашуви, ўсма дифференциацияси ва касалликнинг босқичи) ўртасида статистик аҳамиятга эга бўлган боғлиқлик кузатилмайди [30]. VEGF ва bFGF каби ангиогенез стимуляторлари экспрессияси юқори позитив бўлган беморларда яшовчанлик кўрсаткичи, кам ифодаланган ёки мавжуд бўлмаган беморларга қараганда қисқароқдир [24,25,21]. VEGF ангиогенез стимуляторлари юқори позитив бўлган беморларнинг ўртача умр кўриш давомийлиги 9,5 ойни, негатив ҳолларда эса 26,4 ойни ташкил этади [21]. Бошқа адабиётларда VEGF стимуляторлари беморларнинг умр кўриш давомийлиги билан боғлиқ эмас деб ҳисобланади [30]. Кўп омилли таҳлил натижаларида VEGF омили гиперэкспрессияси ва жигар метастазлари ўртасидаги боғлиқликни аниқланди. VEGF юқори ёки ўрта экспрессияси бўлган ўсма аниқланган беморларда VEGF экспрессияси паст бўлган беморларга нисбатан ўртача умр кўриш давомийлиги статистик жиҳатдан сезиларли даражада пасайиши кузатилди [22].

МОЛЕКУЛАР БИОЛОГИК МАРКЕРЛАРНИНГ КЛИНИК АҲАМИЯТИ

Клиник онкологияда амалий фойдаланиш учун молекуляр биологик маркерлар бўйича кўплаб тадқиқотлар мавжуд [27]. Қуйида молекуляр биологик белгиларнинг аҳамиятини баҳолаш учун тадқиқот ўтказишнинг баъзи сабаблари келтирилган.

Молекуляр биологик маркерлар тадқиқотининг мақсадлари қуйида келтирилган:

1. Касалликнинг патогенези механизмларини тушуниш яхшиланади.
2. Клиник тадқиқотларни лойиҳалаш ва таҳлил қилишни такомиллаштириш (масалан, хавфларни стратификация қилиш).
3. Рандомизирланган тадқиқотларда прогноз белгиларининг экспрессияси частотасини ва кимётерапия дори-дармонларига қаршилик кўрсатишни таққослаш орқали турли хил кимётерапия режимларини қабул қилувчи гуруҳлар ўртасида даволаш самарадорлигини қиёслашда ёрдам беради.
4. Метастаз хавфи юқори бўлган беморлар гуруҳини аниқлашда.
5. Касалликнинг натижасини аниқроқ башорат қилишда.
6. Клиник қарор қабул қилишда ёрдам бериш, шу жумладан даволаш усулини танлаш (шу жумладан мақсадли дори воситаларини тайинлаш) ва беморларга тавсиялар беришда.

Хулоса

Баъзи маркерлар касалликнинг молекуляр механизмларини ўрганишга хизмат қилади ва индивудал даволаш тактикасини аниқлаш учун ишлатилади. Бошқалар эса - касалликнинг қайталаниш хавфи юқори бўлган беморлар гуруҳини аниқлаш ва янада интенсив ёки қимматроқ даволанишни танлаш имкониятини яратади. Хавфли ўсмаларнинг прогнози билан боғлиқ бўлган молекуляр-биологик белгилар бўйича янги клиник тадқиқотлар ўтказиш, тадқиқотлар ўртасидаги фарқларни таҳлил қилиш ва индивидуал беморлар учун терапияни танлашда қўлланиши натижасида юқори даволаш самарадорлигига эришишга сабаб бўлади.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ:

1. Джемал А., Мюррей Т., Сэмюэлс А., Гафур А., Уорд Э., Тун М. Статистика рака, 2018 г.. // CA Cancer. Дж. Клин. — 2013. — Вып. 53. — С. 5—26.
2. Йео Т. П., Хрубан Р. Х., Лич С. Д., Виленц Р. Э., Зон Т. А., Керн С. Э. Рак поджелудочной железы // Curr. Пробл. Рак. — 2016. — Вып. 26. — С. 176—275.
3. Клефф Дж., Михальски С., Фрисс Х., Бухлер М. В. Рак поджелудочной железы: от скамейки до 5-летней выживаемости // Поджелудочная железа. — 2018. — Вып. 33. — С. 111—118.
4. Marsh R.W., George T. Обоснование и целесообразность применения химиотерапии и лучевой терапии при аденокарциноме протоков поджелудочной железы // Curr. Гастроэнтерол. Респ. — 2016. — Вып. 8. — С. 111—120.
5. Химено А., Идальго М. Молекулярные биомаркеры: их возрастающая роль в диагностике, характеристике и руководстве терапией при раке поджелудочной железы // Мол. Рак Тер. — 2016. — Вып. 5. — С. 787—796.

6. Canto M.I., Goggins M., Yeo C.J., Griffin C., Axilbund J.E., Brune K Скрининг неоплазии поджелудочной железы у лиц с высоким риском: подход на основе эндоУЗИ. // Clin. Гастроэнтерол. Гепатол. — 2014. — Вып. 2. — С. 606—621.
7. Майтра А., Адсей Н. В., Аргани П., Якобуцио-Донахью К., Де Марзо А., Кэмерон Дж. Л. Многокомпонентный анализ модели прогрессирования аденокарциномы поджелудочной железы с использованием микроматрицы ткани интраэпителиальной неоплазии поджелудочной железы // Мод. Патол. — 2017. — Вып. 16. — С. 902—912.
8. Ислам Х.К., Фудзиока Ю., Томидокоро Т., Сугиура Х., Такахаси Т., Кондо С. Иммуногистохимическое исследование генетических изменений при внутрипротоковых и инвазивных протоковых опухолях поджелудочной железы // Гепатогастроэнтерология. — 2015. — Вып. 48. — С. 879—883.
9. Грубан Р.Х., Виленц Р.Е., Керн С.Е. Генетическая прогрессия в протоках поджелудочной железы // Ам. Дж. Патол. — 2020. — Вып. 156. — С. 1821—1825.
10. Кинзлер К.В., Фогельштейн Б. Гены предрасположенности к раку: привратники и хранители // Природа. — 2014. — Вып. 386. — С. 761—763.
11. Lüttges J., Schlehe B., Menke M.A., Vogel I., Henne-Bruns D., Клёппель Г. Паттерн мутаций K-ras при аденокарциноме протоков поджелудочной железы обычно идентичен таковому в ассоциированном нормальном, гиперпластическом и метапластическом эпителии протоков // Рак. — 2019. — Вып. 85. — С. 1703— 1710.
12. Тада М., Охаши М., Стиратори Ю., Окудаира Т., Комацу Ю., Кавабе Т. Анализ мутации гена K-ras в клетках гиперпластических протоков поджелудочной железы без заболевания поджелудочной железы // Гастроэнтерология. — 2016. — Вып. 110. — С. 227—231.
13. Бьянкин А.В., Кенч Дж.Г., Мори А.Л., Ли К.С., Бьянкин С.А., Хед Д.Р., Хью Т.Б., Хеншолл С.М., Сазерленд Р.Л. Гиперэкспрессия p21WAF/CIP1 — раннее событие в развитии интраэпителиальной неоплазии поджелудочной железы. //Рак Рез. — 2021. — Вып. 61. — С. 8830—8837.
14. Виленц Р.Э., Герадтс Дж., Мейнард Р., Офферхаус Г.Дж., Канг М., Гоггинс М., Йео С.Дж., Керн С.Э., Хрубан Р.Х. Инактивация гена-супрессора опухоли p16 (INK4A) при поражении протоков поджелудочной железы: потеря внутриядерной экспрессии // Cancer Res. — 2018. — Вып. 58. — С. 4740—4744.
15. Talar-Wojnarowska R., Malecka-Panas E. Molecular pathogene sis of pancreatic adenocarcinoma: potential clinical implications // Med. Sci. Monit. — 2006. — N 2. — P. 186—193.
16. Кувахара К., Сасаки Т., Кувада Ю., Мураками М., Ямасаки С., Чаяма К. Экспрессия ангиогенных факторов при протоковой карциноме поджелудочной железы: корреляционное исследование с клинико-патологическими параметрами и выживаемостью пациентов // Поджелудочная железа. — 2021. — Вып. 26. — № 4. — С. 344—349.
17. Шварте-Вальдхофф И., Вольперт О.В., Бук Н.П., Сипос Б., Хан С.А., Кляйн-Скори С., Люттгес Дж., Клёппель Г., Граевен У., Eilert-Micus C., Hintelmann A., Schmiegel W. Smad4/DPC4-опосредованное подавление опухоли посредством подавления ангиогенеза // Proc. Натл. акад. науч. США. — 2020. — Вып. 97. — С. 9624—9629.
18. Heinmoller E., Dietmaier W., Zirngibl H., Heinmöller P., Scaringe W., Jauch K.-W., Hofstädter F., Рюшофф Дж. Молекулярный анализ микрорассеченных опухолей и пренеопластических внутрипротоковых поражений при карциноме поджелудочной железы // Am. Дж. Патол. — 2020. — Вып. 157. — С. 83—92.
19. Luttges J., Galehdari H., Brocker V., Schwarte-Waldhoff I., Henne-Bruns D., Klöp¬pel Г., Шмигель В., Хан С. А. Потеря аллелей часто является первым ударом при биаллельной инактивации генов p53 и DPC4 во время канцерогенеза поджелудочной железы // Am. Дж. Патол. — 2021. — Вып. 158. — С. 1677—1683.
20. Тасцилар М., Скиннер Х.Г., Рости С., Сон Т., Виленц Р.Е., Офферхаус Г.Дж., Адсей В., Абрамс Р.А., Кэмерон Дж.Л., Керн С.Е., Yeo C.J., Hruban R.H., Goggins M. Белок SMAD4 и прогноз аденокарциномы протоков поджелудочной железы // Clin. Рак. Рез. — 2021. — Вып. 7. — С. 4115—4121.
21. Ван Хик Н.Т., Микер А.К., Керн С.Э., Йео С.Дж., Лиллемоэ К.Д., Камерон Дж.Л., Офферхаус Г.Дж., Хикс Дж.Л., Виленц Р.Э., Гоггинс М.Г., Де Марзо А.М., Грубан Р.Х.,

Майтра А. Укорочение теломер практически универсально при интраэпителиальной неоплазии поджелудочной железы // Am. Дж. Патол. — 2022. — Вып. 161. — С. 1541—1547.
22. Китада Т., Секи С., Сакагути Х., Савада Т., Хиракава К., Вакаса К. Клинико-патологическое значение экспрессии индуцируемого гипоксией фактора-1α при карциноме поджелудочной железы человека // Гистопатология. — 2018. — Вып. 43. — С. 550—555.
23. Семенза Г.Л. Ориентация HIF-1 для терапии рака // Нац. Преподобный Рак. — 2019. — № 3. — С. 721—732.
24. Ди Джузеппе Дж. А., Хрубан Р. Х., Гудман С. Н., Полак М., Ван ден Берг Ф. М., Эллисон Д. С., Кэмерон Дж. Л., Офферхаус Г. Дж. Сверхэкспрессия белка p53 при аденокарциноме поджелудочной железы // Am. Дж. Клин. Патол. — 2018. — Вып. 101. — С. 684—688.
25. Buchler P., Reber H. A., Buchler M. W., Friess H., Hines O. J. VEGF-RII влияет на прогноз рака поджелудочной железы // Ann. Surg. — 2022. — Вып. 236. — № 6. — С. 738—749.
26. Xiong H.Q., Abbruzzese J.L. Рецепторно-таргетная терапия эпидермального фактора роста при раке поджелудочной железы // Семин. Онкол. — 2022. — Вып. 29. — № 5. — С. 31—37.
27. Ким С.Г., Ву Т.Т., Ли Дж.Х., Юн Ю.К., Исса Дж.П., Гамильтон С.Р., Рашид А. Сравнение эпигенетических и генетических изменений при муцинозном кистозном новообразовании и серозной микрокистозной аденоме поджелудочной железы // Mod. Патол. — 2019. — Вып. 16. — С. 1086—1094.
28. Abraham S.C., Klimstra D.S., Wilentz R.E., Yeo C.J., Conlon K., Brennan M., Cameron J.L., By T.T., Хрубан Р.Х. Солидно-псевдопапиллярные опухоли поджелудочной железы генетически отличаются от аденокарцином протоков поджелудочной железы и почти всегда содержат мутации бета-катенина // Am. Дж. Патол. — 2022. — Вып. 160. — С. 1361—1369.
29. Фельдманн Г., Майтра А. Молекулярная генетика аденокарциномы протоков поджелудочной железы и недавние последствия трансляционных усилий // J. Mol. Диагн. — 2018. — Вып. 10. — № 2. — С. 111—122.
30. Лопес-Касас П.П., Лопес-Фернандес Л.А. Профилирование экспрессии генов при раке поджелудочной железы // Эксперт. Преподобный Мол. Диагн. — 2020. — Вып. 10. — № 5. — С. 591—601.
31. Москалюк С.А., Грубан Р.Х., Керн С.Е. Мутации генов p16 и K-ras во внутрипротоковых предшественниках аденокарциномы поджелудочной железы человека // Рак. — 2017. — Вып. 84. — С. 2140—2143.

Қабул қилинган сана 20.11.2022