

ISSN: 2181-404X
DOI Journal 10.56017/2181-404X

ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ТАДҚИҚОТЛАР ЖУРНАЛИ

1-ЖИЛД, 9-СОН

ЖУРНАЛ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
ТОМ-1, НОМЕР-9

JOURNAL OF EXPERIMENTAL STUDIES
VOLUME-1, ISSUE-9

ТОШКЕНТ – 2023

ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ТАДҚИҚОТЛАР ЖУРНАЛИ

ЖУРНАЛ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ | JOURNAL OF EXPERIMENTAL STUDIES

№ 9 (2023) DOI <http://dx.doi.org/10.56017/2181-404X-2023-9>

Бош муҳаррир:

Касимов И. – тиббиёт фанлари доктори, профессор

Масъул муҳаррир:

Расулов Х. – физика-математика фанлари номзоди, доцент

Таҳририят аъзолари:

1. Мадумаров Т. – биология фанлари доктори, профессор
2. Исмаилов Қ. – физика-математика фанлари доктори, профессор
3. Мирзакаримов А. – физика-математика фанлари номзоди, доцент
4. Зуфаров М. – тиббиёт фанлари доктори, профессор
5. Нурходжаев А. – геология-минералогия фанлари доктори
6. Акрамова Н. – геология-минералогия фанлари номзоди
7. Хайдаров В. – фармацевтика фанлари номзоди, профессор
8. Урманова Ф. – фармацевтика фанлари доктори, профессор
9. Нуридуллаева К. – фармацевтика ф.б.ф.д (PhD)
10. Алиева Дилфуза Акмалевна – тиббиёт фанлари номзоди
11. Турсунбоева Собира Муҳаммад қизи – амалиётчи нутрициолог ва диетолог
12. Шарипова Дилафруз Аслиддиновна – диетолог ва превентив нутрициолог
13. Хусенов Арслонназар Шерназарович – кимё фанлари доктори (DSc), профессор
14. Хандамов Даврон Абдикодирович – кимё фанлари доктори (DSc), профессор
15. Аскарлов Пулат Азадович – тиббиёт ф.б.ф.д (PhD)

“Экспериментал тадқиқотлар” илмий-амалий журнали 2022 йил 22 декабрь куни № 054835-сонли гувоҳнома билан оммавий ахборот воситаси сифатида давлат рўйхатидан ўтказилган.

Мазкур журнал 6 та халқаро маълумотлар базаларида индексланган бўлиб, жорий йил учун **UIF 2023 = 7.4** “импакт-фактор” кўрсаткичига эга.

Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясининг 2023 йил 24 июлдаги 01-02/1199-сонли хатига мувофиқ ушбу журналда чоп этилган мақолалар **хорижий мақолалар сифатида тан олинади.**

Саҳифаловчи\Page Maker\Верстка: Абдурахмон Хасанов

Таҳририят манзили: Тошкент шаҳар, Учтепа тумани, “Ватан” МФЙ, Чилонзор 24-мавзеси, 2/27-уй. Почта индекси 100152. Веб-сайт: www.imfaktor.uz/com

Телефон номер: +99894-410 11 55, E-mail: tahririyat@imfaktor.uz

© “ИМФАКТОР Pages” илмий нашриёти, 2023 йил.

© Муаллифлар жамоаси, 2023 йил.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ТАДҚИҚОТЛАР ЖУРНАЛИ

ЖУРНАЛ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ | JOURNAL OF EXPERIMENTAL STUDIES

MADALIEV Axror Alievich

*Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya
ilmiy-amaliy tibbiyot markazi patomorfologiya bo'limi mudiri*

NAVRUZOV Sarimbek Navruzovich

*«Yangi Hayot» xirurgik klinikasi direktori
tibbiyot fanlari doktori, professor*

ALIYEVA Dilfuza Akmalevna

*Samarqand davlat tibbiyot universiteti tibbiy rehabilitologiya,
sport tibbiyoti va xalq tabobati kafedrasi assistenti
tibbiyot fanlari nimzodi*

<https://doi.org/10.5281/zenodo.8369433>

KOLOREKTAL SARATON KASALLIGIDA MORFOLOGIK O'ZGARISHLARNING MALIGNIZATSIYA JARAYONLARI VA MOLEKULAR-BIOLOGIK JIHATLARI (adabiyotlar sharxi)

ANNOTATSIYA

Kolorektal saraton onkokoloproktologiyada dolzarb muammolardan biri bo'lib qolmoqda va havf omillarini, shakllanish mexanizmlarini, hamda kasallikni prognozlashda asosiy roli bo'lgan genetik tarkibini o'rganish borasida faol harakatlarni amalga oshirilishni talab qiladi. Ushbu maqolada kolorektal saratonni sakllanish molekulyar mexanizmlari, adenomani transformatsiyalanish omillari, kasallik patogenez va uning mjlekular tabiati tahlil qilingan. Transkripsion signaturaga asoslangan podtiplar kasallikni to'liq aniqlashtirish va takomillashtirishga imkon beradi.

Shu bilan birgakasallikni turiga xos davolash usullarini ishlab chiqish haqida tushuncha beradi, bu esa o'z navbatida kasallikni yanada samarali davolashga yordam bo'ladi.

Kalit so'zlar: kolorektal saraton, genetik podtiplar, adenomani shakllanishi, yo'g'on ichak saratoni, kartsinoma, malignizatsiya, genlar, xavf omillari, mutatsiya, oilaviy polipoz.

ПРОЦЕССЫ МАЛИГНИЗАЦИИ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПЕРЕСТРОЕК ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ (обзор литературы)

АННОТАЦИЯ

Колоректальный рак остается актуальной проблемой онкоколопроктологии и требует принятия активных усилий по изучению факторов риска, механизмов формулирования и поиска генетических составляющих, играющих ключевую роль в определении прогноза заболевания. В данной статье проанализированы молекулярные механизмы формирования колоректального рака, факторы трансформации формирования аденомы, патогенез и молекулярная природа КРР.

Подтипы, основанные на транскрипционных сигнатурах, позволяют лучше уточнять и дают представление о разработке методов лечения, специфичных для подтипа, которые, в свою очередь, могут способствовать более эффективному лечению этого заболевания.

Ключевые слова: колоректальный рак, генетические подтипы, формирование аденомы, рак толстой кишки, карцинома, малигнизация, гены, факторы риска, мутация, семейный полипоз.

MALIGNANCY PROCESSES AND MOLECULAR BIOLOGICAL ASPECTS OF MORPHOLOGICAL REARRANGEMENTS IN COLORECTAL CANCER (literature review)

ANNOTATION

Colorectal cancer remains an urgent problem of oncological proctology and requires active efforts to study risk factors, mechanisms for the formulation and search for genetic components that play a key role in determining the prognosis of the disease. This article analyzes the molecular mechanisms of colorectal cancer formation, factors of transformation of adenoma formation, pathogenesis and molecular nature of CRC.

Subtypes based on transcription signatures allow for better refinement and provide insight into the development of subtype-specific treatment methods, which, in turn, can contribute to more effective treatment of this disease.

Keywords: colorectal cancer, genetic subtypes, adenoma formation, colon cancer, carcinomas, malignancy, genes, risk factors, mutation, familial polyposis.

Kolorektal saraton (KRS) eng ko'p uchraydigan yomon sifatli o'sma bo'lib, jahon miqiyosidagi epidemiologik ma'lumotlarga ko'ra kasallanish bo'yicha 3 – o'rinni va o'lim ko'rsatkichi bo'yicha 2 – o'rinni egallaydi.

Hosil bo'lishi mexanizmi nazariyalariga ko'ra KRS bosqichma bosqich rivojlanib, adeno – kartsinoma hosil bo'ladi, keyinchalik yallig'lanish va kantserogenez rivojlanadi.

Shunday qilib, bu kasallik turli xil morfologik va molekulyar o'zgarishlarning rivojlanishi bilan anatomik joylashuvga ko'ra ma'lum subtiplarning mavjudligi bilan polietiologik hisoblanadi.

KRS ga olib keluvchi genetik omillardan biri MLH1 va APC chizig'idagi mutatsiyalar hisoblanadi. Genetik jihatdan moyillik bo'lishiga qaramasdan, KRS rivojlanishida ovqatlanish xarakterining buzilishi, kam harakat faolligi, alkogol iste'moli, chekish, o'troq turmush tarzi va hokazolar kabi omillar muhim o'rin egallaydi. Agar biz yosh-jinsiy xususiyatlarini tahlil qilsak, shuni ta'kidlash kerakki, hozirgi vaqtda ushbu patologiyaning “yosharish” ga moyilligi mavjud bo'lib, kengaytirilgan epidemiologik tadqiqot ma'lumotlariga ko'ra, yosh jihatidan kasallik yoshi kamaygan, kasallik 50 yoshgacha namoyon bo'ladi [2, 3].

Zamonaviy tendensiyalar asosida KRS onkologiyaning dolzarb muammolaridan biri bo'lib qolmoqda, hamda xavf omillarini, kasallik prognozida asosiy rol o'ynaydigan kelib chiqish mexanizmlari va genetik to'ldiruvchilarni o'rganish bo'yicha keskin choralar ko'rishni talab etadi.

O'tkazilgan tadqiqotlarga ko'ra, mavjud global genetik va epigenetik aberratsiyalar KRS ning geterogenligi va ularning anatomik joylashuvi asosida yo'g'on ichak (YI) bo'ylab nomutanosib ravishda taqsimlanadi. Kasallikning erta («KRS yosharishi») yoshda boshlanishi munosabati bilan uni skrining tekshiruvlarni faol o'tkazish bilan erta aniqlash zaruriyati paydo bo'ldi.

KRS skriningi va ahladni yashirin qon mavjudligiga tekshirishni faol va keng hajmda o'tkazish ikkilamchi profilaktika davrida ma'lum darajadagi yutuqlarga olib keladi. Barcha kurashish choralari zamonaviy ximiya profilaktika usullari bilan birgalikda maqsadli va populyatsion skrining o'tkazilishiga qaratilishi lozim.

KRS ning genetik tashkil etuvchilarini hisobga olgan holda, yo‘g‘on va to‘g‘ri ichak epiteliysining ham genetik, ham epigenetik o‘zgarishlari kasallikning avj olishi, karsinoma invaziyasi, jarayonning shiddat bilan tarqalib metastazlar rivojlanishi, 5 yillik yashovchanlik ko‘rsatkichlarini 10% gacha kamayishiga olib keladi.

Hozirgi kunda katta e‘tibor signal yo‘llarining faollashiviga olib keladigan transkripsion va epigenetik patofiziologik mexanizmlarga qaratilmoqda. Adabiyot ma‘lumotlariga ko‘ra [1, 5] o‘tkazilgan tadqiqotlarda, hujayrali signal yo‘llarining buzilishi va tartibga solinmasligi yomon sifatli fenotiplarning shakllanishiga olib keladi, bu esa rivojlanish jarayonlari va KRS metastazlari amalga oshiriladigan signal yo‘llarini o‘rganish zarurligini belgilaydi, bu diagnostika va tegishli ixtisoslashtirilgan terapiya paytida ham hisobga olinishi kerak.

Olimlarning genom va epignom texnologiyalar sohasidagi yutuqlari nomzod – biomarkerlarni aniqlash imkoniyatini yaratib, maxsus terapiya vaqtida ulardan foydalanish, KRS ni bo‘lgan bemorlarga yaxshi klinik yordam vaqtida xavf omillarini saralashga yordam beradi.

KRS ning molekulyar tasnifiga ko‘ra [4] ikki guruhga ajratiladi:

I guruh – gipermutatsiyalashgan o‘smalar (16% kam) yoki mikrosatellitli turg‘un bo‘lmagan (MSL), reparatsiya natijasida hosil bo‘lgan, hamda (MMR≈13%) ga mos kelmaslik yoki ultra mutatsiyalashgan DNK polimerazali o‘smalar (POLE yoki POLD1), ekzonukleaz domenli mutatsiyalar (EDM 3%) [30].

II guruhga – gipermutatsiyalashmagan o‘smalar - ~84%, mikrosatellit – turg‘un o‘smalar (MS) yuqori mutatsiya tezligi va Wht yo‘lini tartibga solishning buzilishi, shu jumladan adenomatoz polipoz TK (APS), KRAS, Tp53 lar kiradi [7].

Gunney va boshqa mualliflar [22] tomonidan CRC (CMS) ning 4 ta molekulyar podtipi ta‘riflangan: CMS1 (MSI-immun), CMS2; CMS3 (metabolik) va CMS4 (mezenximal). Asosiy biologik podtiplar 1 jadvalda keltirilgan.

Jadval 1

Genlar ekspressiyasini hisobga olgan holda KRS molekulyar podtiplarining biologik xususiyatlari

<i>Podtip</i>	<i>Ekspressiya</i>	<i>Prognoz</i>
CMS1	DNK reparatsiyasining buzilishi. MS1 va MLH1 ni qabul qilmaslik. CIMP – yuqori mutatsiyalanish va B-Raf va SCNA past darajadagi. Infiltratsiya va jarayonni faollashtirish bilan immun ta‘sirlanish	Retsidivlanishning yuqori va yashovchanlikning past darajada bo‘lishi
CMS2	Wht ekspressiyasi va MYC signallarining faollashuvi. Ushbu variantda TSG ning yo‘qolishi xarakterli bo‘ladi va boshqa podtiplarga nisbatan onkogenlarning ekspressiyasi yuqori bo‘ladi	Boshqa podtiplarga nisbatan yashovchanlik ko‘rsatkichi yaxshiroq
CMS3 (metabolik)	SCNA kamroq (somatik nusxalar qiymatining kamayishi). KRAS mutatsiyalari bilan metabolik disregulyatsiya	Yashovchanlik boshqa podtiplarga nisbatan ancha yaxshi.
CMS4 (mezenximal)	TGF-β faollashuvi. EMT genlarining yuqori ekspressiyasi. Yallig‘lanish genlarining, matriks remodelyatsiyasi, invaziya va angiogeneznining oshishi.	Yashovchanlik ko‘rsatkichining o‘ta past bo‘lishi

KRS patogenezi

Patogenetik rivojlanish juda murakkab bo'lib, hoirgacha uning ustida o'rganishlar amalga oshirilmogda, chunki o'sma jarayonining rivojlanishi KRS ga olib keluvchi ko'plab omillar, hamda sporadik, oilaviy va irsiy omillar bilan bog'liq [8,20].

KRS ning 70 % holati sporadik bo'ladi va ularning rivojlanishida ekologik, parhez omili (alkogol mahsulotlarini meyoridan yuqori iste'mol qilish, chekish, kam harakat hayot tarzi, semizlik, tarkibida yog' va kletchatka kam bo'lgan turli parhezlar) sabab bo'lishi mumkin.

KRS oilaviy holatlari, 25%ni tashkil etadi, hamda odatda patologiyaning irsiy oilaviy xarakterga ega bo'lishi bilan ifodalanadi.

Genetik determinatsiyalashgan yoki kasallikning irsiy holatlari 5 – 10% bo'lib, ularning klassifikatsiyasi TK poliplarning boryoki yo'qligiga qarab amalga oshiriladi [8,20].

Polipoz quyidagicha tavsiflanadi: oilaviy adenomatoz (FAP); MUTYH-assotsiyalashgan polipoz (MAP), Peyts–Egers sindomi, yuvinil polipoz, Kauden sindromi, irsiy polipoz bo'lmagan KRS (Linch sindromi) [8, 20, 43, 44]. Bundan tashqari KRS rivojlanishi omillariga ichak yallig'lanish kasalliklari (IYK) – Kron kasalligi (KK), yarali kolit (YK) kabilar bo'lishi mumkin.

Genetik va epigenetik o'zgarishlarning mavjudligi neotransformatsiya jarayonlarining shakllanishiga olib keladi, ya'ni sog'lom tuzilishdagi epiteliyning morfologik jihatdan saraton kasalligiga qarab o'zgarishi hisoblanadi, bu jarayon ko'p bosqichli bo'lib, unda genlarda asosiy o'zgarishlar hosil bo'ladi, keyinchalik onkogenlarning faollashuvi kuzatiladi. Bu jarayon o'z ichiga 2 ta yo'nalishni oladi: birinchisi - o'smaning gen–supressorlari (TSG) va adenomatoz polipoz TK (APS) lar ingibirlanishi bo'lib, barcha KRS ning 85% ni tashkil qiladi, uning mutatsiyasi oilaviy polipozi bor bemorlarning embrion yo'lida hosil bo'ladi.

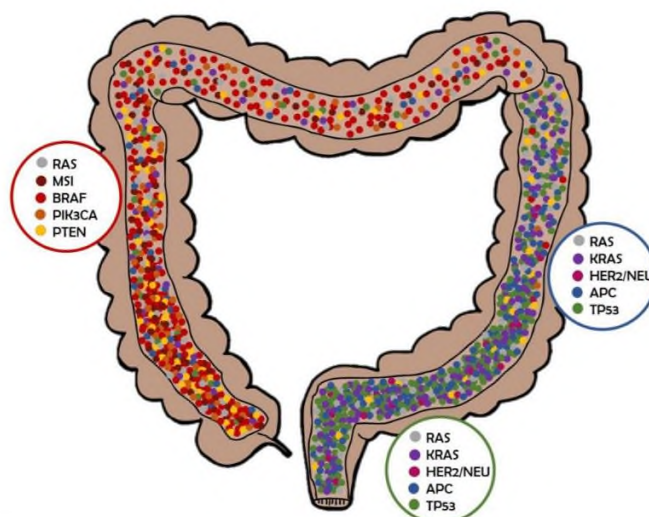
KRS hosil bo'lishining boshqa yo'li MMR reparatsiyasida ishtirok etuvchi mutatsiya va oqsillar faollashuvidagi defect bilan bog'liq bo'lib, sporadik va Lynch sindromining 15% ni tashkil qiladi [13, 15].

KRS xromosom nostabillik (CIN) oqibatida ham rivojlanib, geterozigotalikning yo'qolishi (LOH) va qo'pol xromosom anomalialar bilan ifodalanadi [21, 23].

Adenokarsinomaning paydo bo'lishi haqidagi ilk tarixiy ma'lumotlar 1980 yilda tasvirlangan bo'lib, shu bilan birga YI epiteliysining normadan adenomaga aylanishi, keyinchalik invaziya va metastazlanishi o'rganildi. KRS ning genetik nostabilligi va patogenezi uchta asosiy yo'ldan tashkil topgan bo'lib, xromosom nostabillik, mikrosatellit nostabillik va CpG – orolchalarining mutilator fenotipidan iborat bo'ladi.

Adenomaning shakllanishiga APC, CTNNB1, RNF43 yoki RSPO genlarida “qo'riqchi” mutatsiyalarning rivojlanishi bilan Wnt - yo'lining faollashuvini keltirib chiqaradigan molekulyar o'zaro ta'sirlar olib keladi. KRS paydo bo'lishiga turli mutatsion profildagi variatsiyalar sabab bo'lib, bu mutatsiya rivojlanish vaqtiga ta'sir qiladi. So'ngi tadqiqot ma'lumotlariga ko'ra [39] o'rtacha, 1 ta KRS holatida 81 mutatsiya kuzatiladi va ko'pincha APC, KRAS, TP53, PIK3CA, kam hollarda esa BRAF genlarida kuzatiladi.

YI ning o'zgarmagan shilliq qavatida KRS ning yuzlab genlarini o'rganish natijalarni tasdiqlaydi va KRS ning genetik patternlariga birlashtiradi (1 rasm).



1 rasm. KRS genetik patternlari [46]

So‘nggi tadqiqotlarda qayd etilgan ayrim mutatsiyalar doriterapiyasining mumkin bo‘lgan nishonlarini kodlovchi genlarda uchraydi, masalan, kinazalar, o‘smanning yashovchanligiga pleiotrop ta‘sir ko‘rsatib, o‘smanning o‘sishi va metastazlanishiga olib keladi. Epigen bilan modifikatsiyalanuvchi genlarning yig‘indisi bu eng ko‘p mutatsiyalanuvchi genlar sinifi hisoblanadi. MSI – musbat o‘smalarda ko‘pincha ARID1A genida mutatsiyalar uchrab, xromatin remodilyatsiyani kodlovchi omil hisolanadi. Afroamerikaliklarda uchraydigan KRS holatlarida EPHA6 va FLCN genlarda uchraydigan mutatsiya xarakterli. Bundan tashqari, KRS holatlarining taxminan 10% SOX9 genida monoallel – missens mutatsiyalarga ega, bu transkriptor omil ichak kriptlarining stromal va asos hujayralarida yuqori darajadagi ekspressiya bilan namoyon bo‘ladi.

So‘ngi tadqiqot natijalariga ko‘ra aniqlangan mutatsiyalar [42], dorivor terapiya o‘tkazishda nishonlarni kodlovchi genlarda lokalizatsiyalanadi, masalan, kinazalar – yashovchanlikga pleiotrop effekt, o‘sma o‘sishiga va uning metastazlanishiga ta‘sir ko‘rsatadi.

Epigenomni modifikatsiyalovchi genlar yig‘indisi ko‘p mutatsiyalanuvchi katta sinfni namoyon qiladi [22]. MSI – musbat o‘smalarda, xususan - ARID1A genida mutatsiya aniqlanib, xromatin remodilyatsiyasini kodlovchi omil sanaladi. Afroamerikaliklarda uchraydigan KRS holatlarida xarakterli profil qayd etilib, EPHA6 va FLCN genlardagi mutatsiyani o‘z ichiga oladi. Bundan tashqari KRS holatlarining taxminan 10% ida SOX9 genidagi monoallel missens – mutatsiya mavjud bo‘lib, transkript omilda, ichak kriptalarining stromal va asos hujayralarida yuqori darajada ekspressiyalanadi.

KRS ko‘plab genlar mahsulotlarini ishlab chiqish yo‘llarni faollashtirib yoki ingibirlab rivojlanadi. Ayrim genlar hujayraning hayoti jarayonlarida muhim ahamiyatga ega, va boshqa genlarga nisbatan ko‘proq mutatsiyaga moyil bo‘ladi, bitta mutatsiyaning kritik genda mavjud bo‘lishi qo‘shimcha mutatsiyalarsiz ham aniq signal yo‘llarining buzilishi uchun yetarli bo‘ladi. Shu tarzda, barcha KRS holatlarining yarmida aniqlanishi mumkin bo‘lgan va bir-birini istisno qiladigan KRAS va BRAF genlaridagi mutatsiyalar epidermal o‘sish omili retseptorlari (EGFR) hujayra ichidagi signal yo‘lining muqobil faollashishi bilan bog‘liq [19].

Ushbu keltirilgan misollar genetik abberatsiyaning paydo bo‘lishi o‘sma hujayralariga selektiv ustunlik berish foydasiga bo‘lsa – da, birgina boshqa mutatsiyaning mavjudligi uning patologik ekanligini anglatmaydi. “Yo‘lovchi” – mutatsiyalar CIN yoki MSI bilan bog‘lik ekanligiga qaramasdan, hatto o‘sma hujayralariga ham zarar yetqazishi mumkin. Shu sababdan mutatsiyaga “drayver” maqomini berish uchun 2 ta xususiyat zarur: yirik kogortlarda aniqlanadigan takroriy hodisa va yomon sifatli bo‘lish uchun hissasi. Neoplaziyaga olib keluvchi kamdan – kam uchraydigan hodisalar, genda konsentratsiyalanish xususiyatiga ega bo‘lib, hujayra adgeziyasi, singal, DNK topologiyasi va hujayra siklini nazorat qiladi.

Sporadik KRS da keng tarqalgan mutatsiyalar kamdan – kam maxsus klinik va gistologik kechishni korrelyatsiyalaydi, biroq ayrim genotiplar kasallik podtipi va o'sma to'qimasining ma'lum terapiyaga sezuvchanligini aniqlashga qodir. Masalan, KRAS va BRAF genlaridagi mutatsiyalar EGFR antitanachalariga klinik javobni bloklaydi, MSI bor KRS esa immunitetni nazorat qiluvchi nuqtalarga yuqori sezuvchanligi bilan farq qiladi.

Hujayralardagi epigenetik nazorat CpG-dinukleotidlarning metilatsiyasini va ba'zi giston qoldiqlarining kovalent modifikatsiyasini o'z ichiga oladi. Ichakning normal epiteliysi bilan solishtirganda KRS yaxshi sifatli adenomalarda DNK metilatsiyasining umumiy ko'rsatkichi 8 – 15% dan kam, gipometilatsiya IGF2 kabi lokuslarda markazlashtiruvchi metilatsiyani kamaytirish va imprintingni buzish orqali xromosoma divergentsiyasining aniqligini pasaytirishi [16].

Biroq uning patologik o'rni mavhumligicha qolmoqda. Sichqonlarda o'tkazilgan tadqiqotlar natijasi global gipometilatsiya o'smalarga sezuvchanlikni kamaytiradi, shu bilan birga DNMT3B metiltransferazaning yo'qligi sekinlashtiradi, giperekspressiya esa – o'sma o'sishini oshirishini ko'rsatdi. O'smada genom bo'ylab DNK gipometilatsiyasi mavjud bo'lganda, CIMP bilan KRS ning ayrim turlari HIC1 va Wnt kabi o'smani bostiruvchi genlar transkripsiyasining zaiflashishi bilan bog'liq bo'lgan ko'plab CpG – orolcha promotorlarining muvofiqlashtirilgan gipermetilatsiyasini ko'rsatadi [24].

To'liq genomli DNK metilatsiyali KRS shakllarining tahlili KRAS genidagi mutatsiyali KRS ni CIN – musbatdan farqli xarakteristikasini aniqlaydi: tishli adenomadan kelib chiquvchi, BRAF genidagi mutatsiyalar bilan mustahkam bog'liqlik, MSI mavjudligi, o'ng tomonlama joylashuv, MLH1 gen metilatsiyasi bilan o'smalar, RNK ekspressiyasining turli profillari [24].

Tishli hosilalardan karsinomaning shakllanishi.

Tishli adenoma hosil bo'lish jarayonini boshlash uchun MCI va CIMP holatidan qat'iy nazar, BRAF onkogen mutatsiyasi zarur [12]. Xromosom nostabillik yetarlicha oshadi, yoki xromosomalarning katta qismlari yo'qotilib, genetik destabilizatsiya yuzaga keladi [38]. Adenokarsinomaning o'tish holatidagi erta bosqichlarida 85% CIN aniqlanib, KRAS BRAF onkogenlarining faollashuvi, TSG (APC va TP53) dezaktivatsiyasi va 18 – xromosomaning uzun yelkasi bo'ylab geterozigotaning yo'qolishida KRS onkogenezi rivojlanishi bilan xarakterlanadi [38].

Ushbu ko'p bosqichli genetik model Feron va Fogelshtyn tomonidan ishlab chiqilgan bo'lib [13], birinchi bosqichda APC sustlashadi, adenomatoz bosqichida KRAS onkogen mutatsiyalari sodir bo'lib, 18 xromosomaning yo'qolishi va TP53 inaktivatsiyasida malignizatsiya va o'sma hosil bo'ladi [27, 31, 36].

Allel yo'qotish yoki mahsulotlarning hosil bo'lishi TSG potensial onkogenlarining mavjudligiga ishora qilib, ular mutatsiyalangan hujayralarning o'sishi va ko'payishiga yo'l beradi, hamda normal hujayralar sifatning yomonlashuviga olib keladi [29]. APC geni oqsilni kodlaydi va ko'p domenligi evaziga turli oqsillar bilan o'z domeni orqali birikib, hujayra jarayonlarini nazorat qilish, xromosomal segregatsiyasi, hujayralar migratsiyasi, apoptoz, adgeziya, proliferatsiya va differentsiatsiya jarayonlarini nazorat qilishda ishtirok etadi. Ushbu gen mutatsiyalari neoplaziya erta bosqichida uchraydi va tubulyar adenoma va CIN saratoni hosil bo'lishi bilan bog'liq [25].

Emrional yo'nalishdagi mutatsiya sodir bo'lganida KRS hosil bo'lishida nasliy omil bo'lib xizmat qiluvchi oilaviy adenomatoz polipoz FAP sindromi va boshqa asosiy o'zgarishlar aniqlanadi. Somatik APC mutatsiyalar sporadik KRS ning 70 – 80% dan ko'p holatlarida uchraydi [11]. Alohida yakka APC/ β -katenin/Wnt yo'llar β -katenin yoki TCF faollashuvida o'zgarishi mumkin. APC bilan ishlovchi Bub – R1 nazorat oqsili nazorat genlari orasida muhim ahamiyatga ega bo'lib, hujayra bo'linishi siklida ishtirok etadi [11]. Bu oqsil Cdc – 20 bilan birikib, APC ni bloklaydi, shu bilan birga anafaza faollik signalini kutish faolligini hosil qiladi [28], sporadik KRS da poliploid hujayralar hosil bo'lishi, ularning yashovchanligi va nazoratsiz proliferatsiyasini oshirib, CIN hosil bo'lishida patogenitik mexanizm hisoblanadi [17]. Keyinchalik retseptorlarning murakkab faollashishi sodir bo'ladi, bunda G – oqsillar bilan bog'liq signallar R – oqsillar bilan retseptorlarni faollashtiradi, APC ning mutatsiyalangan hujayralari D1 va Myc kabi nishon siklinlarni faollashtiradi [18].

CCND1 siklinga bog'liq CDK kinazlari bilan birgalikda G1 fazasi S fazasiga o'tganida hujayra siklini nazorat qiluvchi hujayra o'sishi va apoptoz uchun zarur bo'lgan CDKN1B va CDKN1A siklinlarini bloklaydi [26,37]. APC mutatsiyasi bilan ushbu genlarning uzoq faollashuvi YI neoplaziyasini yuzaga keltirib, hujayraning apoptozdan qochishiga imkoniyat yaratadi [37].

Bu ko'p bosqichli sikllar jarayoni yaxshi sifatli adenomalarda ham kuzatilib, o'sma o'sishiga stimulyat yaratadi. B-katenin onkogenlarda uning faoliyatini turli darajalarda va joylarda boshqaradigan abberatsiyalarni ishga tushirish orqali faollashadi, chunki u hujayra differentsiatsiyasining regulyatori bo'lib, KRS kanserogenezi uchun o'ziga xos ahamiyatga ega [6].

18 xromosomada allelning yo'qolishi birlamchi KRS ning kechki kanserogen jarayonida 70% holatda uchraydi [14], hamda KRS mavjud bemorlar uchun ashovchanlik prognozida yomon omil sanaladi [41].

MSI genetik nostabillik o'sma hujayralari uchun xarakterli hisoblanadi va sporadik KRS da 15 – 20%, hamda 95% HNPP (Linch sindromi) da uchraydi. Mikrosatellitlar bu DNK ketma – ketligining takrorlanishi bo'lib, ularning mavjudligi DNK polimerazaning siljishi sabab replikasiya xatoliklariga olib keladi [32]. Mikrosatellit ketma-ketliklarida nukleotidlarning kiritilishi va o'chirilishi normal hujayralarda topilishi mumkin bo'lgan uzun va qisqa allellarning shakllanishiga olib keladi [9, 32]. Bu o'smalarni MSI asosida klassifikatsiyalash imkonini berib, KRS da davolash va maxsus terapiyada ma'lum ahamiyat kasb etadi.

KRS molekulyar tabiatining o'rni

Ma'lumki, KRS erta bosqichlarida davolash o'sma o'chog'ini to'liq xirurgik usul bilan olib tashlab, keyinchalik kimyoterapiyasi, radiatsion usullarni o'tkazish imkoniyatini yaratganligi bois qulay hisoblanadi. Avj olib ketgan, yoki metastazlangan KRS holatlarida adyuvant yoki target kimyoterapiyasi, yoki kombinatsiyalangan davolash usullarini qo'llash majburiy hisoblanadi. Bu molekulyar markerlarni aniqlash zarurligini anglatib, ular yordamida KRS ni tanib olish va qaytalanish yoki davolash usullarining samaradorligini taxmin qilish imkonini beradi.

Hozirgi kunda mutatsiya (TP53) ni aniqlash bilan kompleks davolash usullarini o'tkazishda kechish va adekvat javob reaksiyasi o'rtasidagi bog'liqlik haqida ma'lumotlar qayd etilgan. Shunday qilib TP53 ning nofaol mutatsiyali shakli bor bemorlarda o'lim ko'rsatkichi mutatsiya bo'lmagan bemorlarga nisbatan yuqori [6]. KRASning somatik mutatsiyalarida anti – EGFR terapiyaga nisbatan rezistentlik rivojlanadi. Shu boisdan, molekulyar podtiplarni aniqlash ularni kimyoterapiyasidan oldin prognozlash va terapevtik yondashishda qo'llanilishiga imkon yaratib, nojo'ya ta'sirlar va ortiqcha tibbiy harajatlarni oldini oladi [40]. APC mutatsiyalari KRS iga moyilligi bor bemorlarni aniqlashda yaxshi diagnostik markerlar hisoblanadi [10].

Ko'pchilik mualliflar tomonidan KRS ning eng yaxshi prognostik marker MSI hisoblanadi [22], shu sababdan uni kimyorezistentlik dinamik marker sifatida ko'rish mumkin, MSI mavjud bemorlarni esa adyuvant davolashdan xolos etish mumkin bo'ladi. Shunga o'xshash yondashuvdan foydalanib, Taberner va boshq. [35] ularning gen ekspression profillarini setuksimabga tegishli klinik javob bilan bog'lash orqali KRS ning oltita klinik ahamiyatga ega podtiplarini aniqladi. O'smaning asos va yallig'lanishli yomon va oraliq retsivevsiz yashovchan podtiplari bor bemorlarda adyuvant yoki metastaz sharoitda FOLFIRI (5-FU irinotekan bilan) kombinatsiyalashgan kimyoterapiyasiga tranzitor – amplifitsirlashgan va g'altaksimonga nisbatan sharoitdagiga qaraganda yaxshi javob reaksiyasi kuzatildi [45].

Ushbu tipdagi yetarlicha yaxshi prognozga ega o'smalar bu davolash usullaridan samara topgani ko'rinadi. Shu bilan birga, setuksimabga sezgir bo'lgan tranzit amolifikatsion podtiplar va setuksimabga chidamli vaqtinchalik kuchaytiruvchi podtiplar metastaz sharoitida mos ravishda setuksimab yoki MET ingibitori bilan samarali davolanishi mumkin [33,34]. MSI holati va o'ziga xos podtiplar o'rtasida sezilarli aloqalar mavjud bo'lsa-da, transkripsion signaturaga asoslangan podtiplar yaxshiroq takomillashtirishga imkon beradi va podtipga xos davolash usullarini ishlab chiqish haqida tushuncha beradi, bu esa o'z navbatida kasallikni yanada samarali davolashga yordam beradi.

ИҚТИБОСЛАР/СНОСКИ/REFERENCES

1. Агейкина Н.В., Дуванский В.А., Князев М.В., Мальков П.Г., Данилова Н.В., Харлова О.А. Альтернативный путь развития колоректального рака. Гистогенетические и молекулярные особенности зубчатых поражений. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014;(7(107)):4-12
2. Всемирная организация здравоохранения. Рак. Информационный бюллетень. - 2021. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer/>
3. Демидова Д.А. Колоректальный рак: учеб. пособие / Под ред. Д. А. Демидова; ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. - Екатеринбург: Издательство УГМУ, 2021 -60 с
4. Кит О.И., Дженкова Е.А., Мирзоян Э.А., Геворкян Ю.А., Сагакянц А.Б., Тимошкина Н.Н., Каймакчи О.Ю., Каймакчи Д.О., Толмах Р.Е., Дашков А.В., Колесников В.Е., Милакин А.Г., Полуэктов С.И. Молекулярно-генетическая классификация подтипов колоректального рака: современное состояние проблемы. Южно-Российский онкологический журнал. 2021; 2(2): 50-56
5. Мозеров С.А., Комин Ю.А., Новиков Н.Ю., Южаков В.В., Пашкин С.Б., Мозерова Е.С. Опухолевый ответ на неоадьювантную терапию при колоректальном раке. Журнал научных статей здоровье и образование в XXI веке. 2018;20(4):99-108
6. An N., Zhao C., Yu Z., Yang X. Identification of prognostic genes in colorectal cancer through transcription profiling of multi-stage carcinogenesis. *Oncol. Lett.* 2019;17: 432–441
7. Aoki K., Taketo M.M. Adenomatous polyposis coli (APC): A multi-functional tumor suppressor gene. *J. Cell Sci.* 2007;120: 3327–3335
8. Bogaert J., Prenen H. Molecular genetics of colorectal cancer. *Ann. Gastroenterol.* 2014;27: 9–14;
9. Boland C.R., Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2010;138: –2087
10. Cheng T.H.T., Gorman M., Martin L., Barclay E., Casey G., Saunders B., Thomas H., Clark S., Tomlinson I. Common colorectal cancer risk alleles contribute to the multiple colorectal adenoma phenotype, but do not influence colonic polyposis in FAP. *Eur. J. Hum. Genet.* 2015;23: 260–263
11. Christie M., Jorissen R.N., Mouradov D., Sakthianandeswaren A., Li S., Day F., Tsui C., Lipton L., Desai J., Jones I.T., et al. Different APC genotypes in proximal and distal sporadic colorectal cancers suggest distinct WNT/ β -catenin signalling thresholds for tumourigenesis. *Oncogene.* 2013;32: 4675–4682
12. Corcoran R.B., André T., Atreya C.E., Schellens J.H.M., Yoshino T., Bendell J.C., Hollebecque A., McRee A.J., Siena S., Middleton G., et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK Inhibition in Patients with BRAF(V600E)-Mutant Colorectal Cancer. *Cancer Discov.* 2018;8: 428–443
13. Fearon E.R., Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell.* 1990;61: 759–767.
14. Frouws M.A., Reimers M.S., Swets M., Bastiaannet E., Prinse B., van Eijk R., Lemmens V.E.P.P., van Herk-Sukel M.P.P., van Wezel T., Kuppen P.J.K., et al. The Influence of BRAF and KRAS Mutation Status on the Association between Aspirin Use and Survival after Colon Cancer Diagnosis. *PLoS ONE.* 2017;12: 1–12
15. Grady W.M., Markowitz S.D. Genetic and Epigenetic Alterations in Colon Cancer. *Ann. Rev. Genom. Hum. Genet.* 2002; 3: 101
16. Hanon B.M., Al-Mohaimen Mohammad N.A., Mahmood A.S. CpG Island Methylator Phenotype (CIMP) Correlation with Clinical and Morphological Feature of Colorectal Cancer in Iraq patients. *Pan Arab J. Oncol.* 2015;8: 6–13
17. He L., Lu N., Dai Q., Zhao Y., Zhao L., Wang H., Li Z., You Q., Guo Q. Wogonin induced G1 cell cycle arrest by regulating Wnt/ β -catenin signaling pathway and inactivating CDK8 in human colorectal cancer carcinoma cells. *Toxicology.* 2013;312: 36–47

18. He T.C., Sparks A.B., Rago C., Hermeking H., Zawel L., da Costa L.T., Morin P.J., Vogelstein B., Kinzler K.W. Identification of c-MYC as a target of the APC pathway. *Science*. 1998;281: 1509–1512
19. Kosmidou V., Oikonomou E., Vlassi M., Avlonitis S., Katseli A., Tspiras I., Mourtzoukou D., Kontogeorgos G., Zografos G., Pintzas A. Tumor heterogeneity revealed by KRAS, BRAF, and PIK3CA pyrosequencing: KRAS and PIK3CA intratumor mutation profile differences and their therapeutic implications. *Hum. Mutat.* 2014;35: 329–340
20. Le Marchand L., Wilkens L.R., Hankin J.H., Kolonel L.N., Lyu L.-C. A case-control study of diet and colorectal cancer in a multiethnic population in Hawaii (United States): Lipids and foods of animal origin. *Cancer Causes Control*. 2017;8: 637–648
21. Leary R.J., Lin J.C., Cummins J., Boca S., Wood L.D., Parsons D.W., Jones S., Sjöblom T., Park B.H., Parsons R., et al. Integrated analysis of homozygous deletions, focal amplifications, and sequence alterations in breast and colorectal cancers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008;105: 16224–16229
22. Lenz H.J.J., Van Cutsem E., Limon M.L., Wong K.Y., Hendlisz A., Aglietta M., Garcia-Alfonso P., Neyns B., Luppi G., Cardin D., et al. Durable clinical benefit with nivolumab (NIVO) plus low-dose ipilimumab (IPI) as first-line therapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC) *Ann. Oncol.* 2018;29: vol.714
23. Lin J.K., Chang S.C., Yang Y.C., Li A.F. Loss of heterozygosity and DNA aneuploidy in colorectal adenocarcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2003;10: 1086–1094;
24. Luebeck E.G., Moolgavkar S.H. Multistage carcinogenesis and the incidence of colorectal cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002;99: 15095
25. Manes M., Garcia-Gomes M.d.S.A., Sandini T.M., Zaccarelli-Magalhães J., Florio J.C., Alexandre-Ribeiro S.R., Wadt D., Bernardi M.M., Massironi S.M.G., Mori C.M.C. Behavioral and neurochemical characterization of the mlh mutant mice lacking otoconia. *Behav. Brain Res.* 2019;359: 958–966
26. Manthravadi S., Sun W., Saeed A. Prognostic impact of BRAF V600E mutation in patients with non-metastatic colorectal cancer with microsatellite instability: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 2018;36: 3597
27. Markowitz S., Wang J., Myeroff L., Parsons R., Sun L., Lutterbaugh J., Fan R.S., Zborowska E., Kinzler K.W., Vogelstein B., et al. Inactivation of the type II TGF-beta receptor in colon cancer cells with microsatellite instability. *Science*. 1995;268: 1336–1338
28. Pronobis M.I., Rusan N.M., Peifer M. A novel GSK3-regulated APC:Axin interaction regulates Wnt signaling by driving a catalytic cycle of efficient β catenin destruction. *Elife*. 2015;4: e08022
29. Puccini A., Berger M.D., Naseem M., Tokunaga R., Battaglin F., Cao S., Hanna D.L., McSkane M., Soni S., Zhang W., et al. Colorectal cancer: Epigenetic alterations and their clinical implications. *BBA Rev. Cancer*. 2017;1868: 439–448
30. Roth A.D., Tejpar S., Delorenzi M., Yan P., Fiocca R., Klingbiel D., Dietrich D., Biesmans B., Bodoky G., Barone C., et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: Results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J. Clin. Oncol.* 2019;28: 466–474
31. Samuels Y., Wang Z., Bardelli A., Silliman N., Ptak J., Szabo S., Yan H., Gazdar A., Powell S.M., Riggins G.J., et al. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science*. 2004;304: 554
32. Schwarzenbach H. Loss of Heterozygosity. In: Maloy S., Hughes K., editors. *Brenner's Encyclopedia of Genetics*. 2nd ed. Academic Press; San Diego, CA, USA: 2013. pp. 271–273
33. Shimada Y., Tajima Y., Nagahashi M., Ichikawa H., Oyanagi H., Okuda S., Takabe K., Wakai T. Clinical Significance of BRAF Non-V600E Mutations in Colorectal Cancer: A Retrospective Study of Two Institutions. *J. Surg. Res.* 2018;232: 72–81

34. Suzuki H., Yamamoto E., Maruyama R., Niinuma T., Kai M. Biological significance of the CpG island methylator phenotype. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014;455: 35–42
35. Tabernero J., Geel R.V., Guren T.K., Yaeger R.D., Spreafico A., Faris J.E., Yoshino T., Yamada Y., Kim T.W., Bendell J.C., et al. Phase 2 results: Encorafenib (ENCO) and cetuximab (CETUX) with or without alpelisib (ALP) in patients with advanced BRAF-mutant colorectal cancer (BRAFM CRC) *J. Clin. Oncol.* 2016;34: 3544
36. Thiagalingam S., Lengauer C., Leach F.S., Schutte M., Hahn S.A., Overhauser J., Willson J.K., Markowitz S., Hamilton S.R., Kern S.E., et al. Evaluation of candidate tumour suppressor genes on chromosome 18 in colorectal cancers. *Nat. Genet.* 1996;13: 343–346
37. Tosi F., Magni E., Amatu A., Mauri G., Bencardino K., Truini M., Veronese S., De Carlis L., Ferrari G., Nichelatti M., et al. Effect of KRAS and BRAF Mutations on Survival of Metastatic Colorectal Cancer After Liver Resection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin. Colorectal Cancer.* 2017;16: e153–e163
38. Tsang A.H., Cheng K.H., Wong A.S., Ng S.S., Ma B.B., Chan C.M., Tsui N.B., Chan L.W., Yung B.Y., Wong S.C. Current and future molecular diagnostics in colorectal cancer and colorectal adenoma. *World J. Gastroenterol.* 2014;20: 3847–3857
39. Van Geel R., Tabernero J., Elez E., Bendell J.C., Spreafico A., Schuler M., Yoshino T., Delord J.P., Yamada Y., Lolkema M.P., et al. A Phase Ib Dose-Escalation Study of Encorafenib and Cetuximab with or without Alpelisib in Metastatic BRAF-Mutant Colorectal Cancer. *Cancer Discov.* 2017;7: 610–619
40. Vaqué J.P., Martínez N., Varela I., Fernández F., Mayorga M., Derdak S., Beltrán S., Moreno T., Almaraz C., De las Heras G., et al. Colorectal Adenomas Contain Multiple Somatic Mutations That Do Not Coincide with Synchronous Adenocarcinoma Specimens. *PLoS ONE.* 2015;10: 1–12
41. Wang Y., Liu D., Jin X., Song H., Lou G. Genome-wide characterization of aberrant DNA methylation patterns and the potential clinical implications in patients with endometrial cancer. *Pathol. Res. Pract.* 2019;215: 137–143
42. Wei W., Chua M.S., Grepper S., So S.K. Soluble Frizzled-7 receptor inhibits Wnt signaling and sensitizes hepatocellular carcinoma cells towards doxorubicin. *Mol. Cancer.* 2011;10: 16
43. Wirtzfeld D.A., Petrelli N.J., Rodriguez-Bigas M.A. Hamartomatous polyposis syndromes: Molecular genetics, neoplastic risk, and surveillance recommendations. *Ann. Surg. Oncol.* 2021;8: 319–327;
44. Xie J., Itzkowitz S.H. Cancer in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2018;14: 378–389
45. Xie Y.-H., Chen Y.-X., Fang J.-Y. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020;5: 22
46. Lim D.R., Kuk J.K., Kim T., Shin E.J. Comparison of oncological outcomes of right-sided colon cancer versus left-sided colon cancer after curative resection: Which side is better outcome? *Medicine (Baltimore).* 2017 Oct;96(42): e8241.

ISSN: 2181-404X
DOI Journal 10.56017/2181-404X

ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ТАДҚИҚОТЛАР ЖУРНАЛИ

I-ЖИЛД, 9-СОН

ЖУРНАЛ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
ТОМ-I, НОМЕР-9

JOURNAL OF EXPERIMENTAL STUDIES
VOLUME-I, ISSUE-9

«Экспериментал тадқиқотлар» электрон журнали 2022 йил 22 декабрь куни № 054835-сонли гувоҳнома билан оммавий ахборот воситаси сифатида давлат рўйхатидан ўтказилган.

Муассис: «IMFAKTOR Pages» масъулияти чекланган жамияти.

Таҳририят манзили: 100152, Тошкент шаҳри, Учтепа тумани, “Ватан” МФЙ, Чилонзор 24-мавзеси, 2-уй.

Телефон номер: +99894-410 11 55

Эл. почта: tahririyat@imfaktor.uz

Веб-сайт: www.imfaktor.uz