

**УДК 616.33-006.6-091**

**Тургунова Д.З.**

***Кафедра патологической анатомии и судебной медицины***

***Андижанский государственный медицинский институт***

**МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-**

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА РАКА ЖЕЛУДКА**

**Аннотация:** Статья обобщает и систематизирует современные представления о молекулярно-генетических механизмах патогенеза рака желудка, рассматривает генотоксические и эпигеномные механизмы модификации хромосом, обуславливающие нарушение статуса онкогенов и генов-супрессоров, а также важнейших сигнальных путей, определяющих нарушение процессов пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток, содержит данные о молекулярно-генетических особенностях кишечного и диффузного типов рака желудка.

Среди генотоксических повреждений рассматриваются характерные для рака желудка геномные (изменение числа хромосом, или анеуплоидия) и хромосомные мутации, возникающие вследствие делеций, амплификации или транслокации генов.

Особое внимание уделено эпигеномным механизмам повреждения хромосом, в частности, метилированию ДНК и изменению профиля РНК, определяющих разработку новой стратегии лечения рака желудка.

**Ключевые слова:** рак желудка, морфофункциональная и морфобиологическая характеристика.

**Turgunova D.Z.**

***Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine***

***Andijan State Medical Institute***

**MORPHO-FUNCTIONAL AND MOLECULAR-BIOLOGICAL**

**FACTORS OF THE PREDICTION OF GASTRIC CANCER**

**Abstract:** The article summarizes and systematizes modern concepts of molecular genetic mechanisms of gastric cancer pathogenesis, examines genotoxic and epigenomic mechanisms of chromosome modification that cause disruption of the status of oncogenes and suppressor genes, as well as the most important signaling pathways that determine disruption of cell proliferation, differentiation and apoptosis, contains data about the molecular genetic characteristics of intestinal and diffuse types of stomach cancer.

Among genotoxic lesions, genomic (change in the number of chromosomes, or aneuploidy) and chromosomal mutations that occur as a result of deletion, amplification or translocation of genes are considered characteristic of stomach cancer.

Special attention is paid to the epigenomic mechanisms of chromosome damage, in particular, DNA methylation and changes in the RNA profile, which determine the development of a new strategy for the treatment of gastric cancer.

**Key words:** stomach cancer, morphofunctional and morphobiological characteristics.

**Актуальность.** Во всем мире рак желудка (РЖ) остается одной из ведущих причин смерти от злокачественных новообразований (ЗНО), характеризуется диагностикой на поздних стадиях заболевания вследствие позднего появления клинических симптомов, что значительно ограничивает эффективность проводимого лечения [2,3,5].

Патогенез РЖ характеризуется как многоступенчатый и гетерогенный процесс с широким спектром генетических изменений – генных (функциональные однонуклеотидные полиморфизмы, определяющие генетическую предрасположенность к заболеванию), геномных (изменение числа хромосом, или анеуплоидия) и хромосомных мутаций (изменение структуры хромосом), а также эпигеномного ремоделирования хромосом (метилирование ДНК, модификация гистонов, изменение микроРНК-профиля), ведущих к нарушению регуляции

важнейших сигнальных путей клетки, изменению ответной реакции организма на воздействие факторов окружающей среды, что и определяет нарушения клеточного цикла, дифференцировки клеток, процессов репарации ДНК и апоптоза и ведет к развитию РЖ [1,3,4].

**Цель исследования.** Целью настоящего исследования явилось совершенствование морфологической диагностики РЖ с комплексной оценкой злокачественного потенциала новообразования и выработкой дополнительных критериев прогноза.

**Материалы и методы исследования.** Объектом исследования был текущий операционный материал удаленных желудков 55 пациентов оперированных по поводу рака. Отбирали карциномы с железистой дифференцировкой, гистологической стадии Т1-Т3 (по системе "ШМ, 2011), удаленные в пределах здоровых тканей. Мужчин было 30 (55%), женщин - 25 (45%), соотношение полов - 1,2:1, возраст 27-71 год (в среднем  $-57,3 \pm 7,6$  лет), медиана - 58,0.

**Результаты исследования.** По иммуногистохимической экспрессии муцинов M11C1, МиС2, МиС5АС, МиСб, а также гликопротеина СОЮ, которые продуцируются эпителиоцитами желудка в различных сочетаниях и служат иммунофенотипическими маркерами функциональной гетерогенности железистого эпителия слизистой оболочки желудка в норме и патологии, карциномы желудка можно подразделить на желудочный, кишечный и смешанный иммунофенотипические варианты, при этом функциональный иммунофенотип рака не зависит от локализации в желудке, а также гистологического типа и гистологической стадии опухолевого процесса.

Послеоперационная 4-х летняя скорректированная безрецидивная выживаемость больных раком желудка гистологической стадии Т2-Т3 статистически значимо ассоциирована с функциональным

иммунофенотипом опухоли и составляет у пациентов с желудочным иммунофенотипом 26%, со смешанным иммунофенотипом - 12%.

Количественные показатели имmunогистохимической экспрессии галектина-3 и матриксных металлопротеиназ 2 и 3 типа в карциномах желудка статистически значимо связаны с гистологическим вариантом и функциональным иммунофенотипом опухоли.

Количественные показатели имmunогистохимической экспрессии адгезивной молекулы Е-кадхерина, галектина-3, и матриксных металлопротеиназ 2 и 3 типа статистически значимо ассоциированы с послеоперационной выживаемостью больных раком желудка. Признаками неблагоприятного прогноза являются: <50% опухолевых клеток иммунопозитивных к Е-кадхерину и галектину-3, >40% - иммунопозитивных к матриксной металлопротеиназе 2 типа и >50% - к матриксной металлопротеиназе 3 типа.

Показатели клеточной пролиферации (митотический индекс, индекс K167), а также клеточной гибели по типу апоптоза (апоптотический индекс) в карциномах желудка статистически значимо ассоциированы с гистологическим вариантом и функциональным иммунофенотипом опухоли.

В диагностических целях пролиферативный потенциал рака желудка может быть оценен по условному количественному показателю - «коэффициенту клеточного обновления» (KKO), равному соотношению митотического и апоптотического индексов. Значение ККО  $> 0,7$  является достоверным признаком неблагоприятного прогноза рака желудка. Митотический и апоптотический индексы имеют меньшую прогностическую значимость, однако неблагоприятный прогноз вероятен при митотическом индексе  $>30\%$  и апоптотическом индексе -  $<40\%$ .

Таким образом, независимыми факторами прогноза рака желудка являются функциональный иммунофенотип карциномы по набору

имmunогистохимически экспрессируемых муцинов и СОЮ, «коэффициент клеточного обновления», митотический и апоптотический индексы, а также количественные показатели иммуногистохимической экспрессии Е-кадхерина, галектина-3 и матриксных металлопротеиназ 2 и 3 типа. Иммуногистохимическая экспрессия коллагена 4 базальных мембран, тенасцина-С внеклеточного матрикса, мембранныя экспрессия Е-кадхерина, а также индекс K167 в карциномах желудка не имеют прогностической значимости.

Протяженность опухолевого инфильтрата, полученная при дооперационной диагностике «проксимального» рака желудка гистологической стадии Т2-Т3 методом магнитно-резонансной томографии, статистически значимо превышает подлинные размеры опухоли и нуждается в коррекции с коэффициентом поправки, равным 0,4.

Показано, что злокачественный потенциал РЖ обусловлен не только гистологическим вариантом и показателями пролиферативной активности опухолевых клеток, но и другими важными регуляторными механизмами: интенсивностью гибели клеток по типу апоптоза, морфо-функциональной дифференцировкой клеток опухоли и уровнем экспрессии белков и протеиназ, участвующих в межклеточных и клеточно-матриксные взаимодействиях. Комплексный анализ результатов позволили разработать дополнительные объективные количественные критерии индивидуального прогноза при РЖ, доступные для применения в повседневной практике.

**Вывод.** Проведенное исследование подтвердило предположение о возможности влияния функционального ИФТ опухолевых клеток на злокачественный потенциал РЖ. Внесен определенный вклад в изучение параметров клеточного обновления, а также ИГХ экспрессии опухолевыми клетками ряда молекулярно-биологических маркеров, ассоциированных с опухолевым ростом, в карциномах этой локализации.

## **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

1.Алексеев В.В. Совершенствование метода гипертермической химиоперфузии в системе комплексного лечения больных с канцероматозом брюшины: дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2015. 113 с.

2.Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М.: РИИС ФИАН, 2017. 236 с.

3.Чикина А.С., Александрова А.Ю. Метастазирование: клеточные механизмы и их регуляция // Молекулярная биология. 2014. № 2. С.195-213.

4. Shen L., Zhang X., Chen L.T., Shan Y.S., Hu H.M., Yang Y.H., Price T.J., Sirohi B., Yeh K.H., Sano T., Yang H.K., Park S.R., Kang Y.K., Fujii M. Management of gastric cancer in Asia: resource-stratified guidelines. Lancet Oncol. 2013. no 14. P.535-547.

5. Kanda M., Kodera Y., Sakamoto J. Updated evidence on adjuvant treatments for gastric cancer. Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2015. no 9. P.1549-1560.