УДК 616.33–006.6

OSHQOZON SARATONI ETIOLOGIYASI VA PATOGENEZINING MOLEKULYAR-GENETIK ASOSLARI

Panjiyev Davron Olmos o‘g‘li
Respublika ixtisoslashtirilgan
onkologiya va radiologiya ilmiy-amaliy
tibbiyot markazi 1-bosqich klinik ordinatori
https://doi.org/10.5281/zenodo.23152671

ANNOTATSIYA

Oshqozon saratoni zamonaviy klinik onkologiyaning eng dolzarb muammolaridan biri bo‘lib, dunyo miqyosida onkologik kasallanish va o‘lim ko‘rsatkichlari bo‘yicha yetakchi o‘rinlardan birini egallaydi. Kasallikdan o‘lim ko‘rsatkichlarining yuqoriligi, asosan, uning kech bosqichlarda aniqlanishi, o‘smaning yuqori biologik agressivligi hamda kanserogenez mexanizmlarining murakkabligi bilan bog‘liq. Hozirgi kunda oshqozon saratoni rivojlanishi tashqi muhit omillari, irsiy moyillik va molekulyar-biologik o‘zgarishlarning o‘zaro ta’siri natijasida yuzaga keladigan ko‘p omilli jarayon ekanligi ilmiy jihatdan isbotlangan. Kasallikning asosiy etiologik omillariga Helicobacter pylori infeksiyasi, Epstein–Barr virusi, surunkali atrofik gastrit, ichak metaplaziyasi, irsiy sindromlar, noto‘g‘ri ovqatlanish, chekish, spirtli ichimliklarni suiiste’mol qilish hamda atrof-muhitning zararli omillari kiradi. Zamonaviy onkologiyada oshqozon saratoni kanserogenezining molekulyar-genetik mexanizmlarini o‘rganishga alohida e’tibor qaratilmoqda. Jumladan, TP53, CDH1, HER2, KRAS va PIK3CA genlaridagi mutatsiyalar, DNK reparatsiyasi jarayonlarining buzilishi, epigenetik o‘zgarishlar hamda hujayra ichidagi signal uzatish yo‘llarining disfunksiyasi o‘smaning rivojlanishi, invaziyasi va metastazlanishida muhim ahamiyatga ega ekanligi aniqlangan.

Kalit so‘zlar: oshqozon saratoni, etiologiya, patogenez, molekulyar genetika, kanserogenez, Helicobacter pylori, biomarkerlar, erta tashxis, nishonli (target) terapiya, shaxsiylashtirilgan tibbiyot.

ЭТИОЛОГИЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПАТОГЕНЕЗА РАКА ЖЕЛУДКА

АННОТАЦИЯ

Рак желудка является одной из наиболее актуальных проблем современной клинической онкологии, занимая одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости и смертности населения во всём мире. Высокая летальность заболевания обусловлена преимущественно поздней диагностикой, биологической агрессивностью опухоли и сложностью механизмов канцерогенеза. В настоящее время установлено, что развитие рака желудка представляет собой многофакторный процесс, обусловленный взаимодействием внешних факторов риска, генетической предрасположенности и молекулярно-биологических изменений. К основным этиологическим факторам относятся инфекция Helicobacter pylori, вирус Эпштейна–Барр, хронический атрофический гастрит, кишечная метаплазия, наследственные синдромы, нерациональное питание, курение, злоупотребление алкоголем и воздействие неблагоприятных

факторов окружающей среды. Особое внимание в современной онкологии уделяется изучению молекулярно-генетических механизмов канцерогенеза, включая мутации генов TP53, CDH1, HER2, KRAS, PIK3CA, нарушения процессов репарации ДНК, эпигенетические изменения и дисрегуляцию сигнальных путей, определяющих рост, инвазию и метастазирование опухоли.

Ключевые слова: рак желудка, этиология, патогенез, молекулярная генетика, канцерогенез, Helicobacter pylori, биомаркеры, ранняя диагностика, таргетная терапия, персонализированная медицина.

ETIOLOGY AND MOLECULAR GENETIC BASIS OF THE PATHOGENESIS OF GASTRIC CANCER

ABSTRACT

Gastric cancer remains one of the most significant challenges in modern clinical oncology, ranking among the leading causes of cancer incidence and cancer-related mortality worldwide. The high mortality rate is primarily associated with late-stage diagnosis, the aggressive biological behavior of the tumor, and the complexity of its carcinogenic mechanisms. Current evidence indicates that gastric carcinogenesis is a multifactorial process resulting from the interaction of environmental risk factors, genetic predisposition, and molecular-biological alterations. The major etiological factors include Helicobacter pylori infection, Epstein–Barr virus infection, chronic atrophic gastritis, intestinal metaplasia, hereditary cancer syndromes, unhealthy dietary habits, tobacco smoking, excessive alcohol consumption, and exposure to environmental carcinogens. Recent advances in molecular oncology have significantly improved the understanding of the molecular and genetic mechanisms underlying gastric cancer development. Particular attention has been focused on genetic alterations involving TP53, CDH1, HER2, KRAS, and PIK3CA, defects in DNA repair pathways, epigenetic modifications, and dysregulation of intracellular signaling pathways responsible for tumor initiation, progression, invasion, and metastasis.

Keywords: gastric cancer, etiology, pathogenesis, molecular genetics, carcinogenesis, Helicobacter pylori, genetic mutations, biomarkers, early diagnosis, targeted therapy, personalized medicine.

Materiallar va usullar

Mazkur tadqiqot tizimli adabiyotlar sharhi ko‘rinishida amalga oshirildi. Tadqiqot davomida oshqozon saratoni etiologiyasi va patogenezining molekulyar-genetik asoslariga oid zamonaviy ilmiy manbalar chuqur tahlil qilindi. Ilmiy ma’lumotlarni izlash va saralash jarayonida xalqaro ilmiy ma’lumotlar bazalari, jumladan PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar hamda Cochrane Library platformalaridan foydalanildi. Shuningdek, Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti (WHO), Saraton kasalliklarini o‘rganish xalqaro agentligi (IARC), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Society for Medical Oncology (ESMO) va American Society of Clinical Oncology (ASCO) tomonidan e’lon qilingan klinik tavsiyalar hamda rasmiy hujjatlar tahlil qilindi.

Tadqiqot uchun 2015–2026-yillar oralig‘ida chop etilgan ilmiy maqolalar, tizimli sharhlar, meta-tahlillar, klinik tavsiyalar va monografiyalar tanlab olindi. Qidiruv jarayonida **“gastric cancer”, “stomach cancer”, “etiology”, “pathogenesis”, “molecular genetics”, “Helicobacter pylori”, “TP53”, “CDH1”, “HER2”, “KRAS”, “biomarkers”, “early diagnosis”** kabi kalit so‘zlardan foydalanildi.

Manbalarni tanlashda quyidagi mezonlarga amal qilindi:

- oshqozon saratoni etiologiyasi va patogeneziga oid bo‘lishi;
- molekulyar-genetik mexanizmlarni yoritishi;
- xalqaro ekspertlar tomonidan taqrizdan o‘tgan ilmiy nashrlarda chop etilgan bo‘lishi;
- zamonaviy klinik tavsiyalar va ilmiy dalillarga asoslangan bo‘lishi.

Tanlab olingan ilmiy manbalar mazmunan tahlil qilinib, ulardagi ma’lumotlar etiologik omillar, molekulyar-genetik o‘zgarishlar, gen mutatsiyalari, epigenetik mexanizmlar, biomarkerlar va zamonaviy diagnostika usullari bo‘yicha guruhlarga ajratildi. Olingan natijalar qiyosiy tahlil usuli asosida umumlashtirildi hamda zamonaviy ilmiy qarashlar bilan solishtirildi.

Tadqiqot davomida bioetika tamoyillariga rioya qilindi. Mazkur ish adabiyotlar sharhi shaklida bajarilganligi sababli inson yoki hayvon ishtirokidagi eksperimental tadqiqotlar o‘tkazilmadi va shaxsiy ma’lumotlardan foydalanilmadi. Olingan ilmiy ma’lumotlarning ishonchliligini ta’minlash maqsadida faqat rasmiy, xalqaro e’tirof etilgan va ilmiy jihatdan tasdiqlangan manbalardan foydalanildi.

NATIJALAR

O‘tkazilgan adabiyotlar tahlili shuni ko‘rsatdiki, oshqozon saratoni rivojlanishi ko‘p omilli va murakkab molekulyar-biologik jarayon bo‘lib, unda tashqi muhit omillari, irsiy moyillik, surunkali yallig‘lanish, genetik va epigenetik o‘zgarishlar o‘zaro bog‘liq holda ishtirok etadi. Zamonaviy ilmiy tadqiqotlar natijalariga ko‘ra, oshqozon saratoni rivojlanishining asosiy etiologik omili Helicobacter pylori infeksiyasi bo‘lib, u Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti tomonidan I darajali kanserogen sifatida e'tirof etilgan. Ushbu infeksiya oshqozon shilliq qavatida uzoq muddat davom etuvchi surunkali yallig‘lanishni yuzaga keltirib, atrofik gastrit, ichak metaplaziyasi, displaziya va oxir-oqibat malign transformatsiyaga olib kelishi aniqlandi.

Shuningdek, Epstein–Barr virusi bilan bog‘liq oshqozon saratoni alohida molekulyar subtip sifatida tavsiflanadi. Bu turdagi o‘smalarda DNK gipermetillanishi va immun javob bilan bog‘liq molekulyar o‘zgarishlar ko‘proq uchrashi kuzatildi. Bundan tashqari, noto‘g‘ri ovqatlanish, tuzlangan va dudlangan mahsulotlarni ortiqcha iste'mol qilish, yangi meva va sabzavotlarni kam iste'mol qilish, chekish, alkogolni suiiste'mol qilish, semizlik hamda irsiy omillar kasallik rivojlanish xavfini sezilarli darajada oshirishi aniqlandi.

Molekulyar-genetik tahlillar oshqozon saratoni rivojlanishida bir qator genlarning mutatsiyalari muhim o‘rin tutishini ko‘rsatdi. Xususan, **TP53** genidagi mutatsiyalar hujayra sikli nazoratining buzilishiga va apoptoz jarayonining susayishiga olib keladi. **CDH1** genining mutatsiyalari hujayralararo adgeziyaning buzilishi natijasida diffuz turdagi oshqozon saratoni rivojlanishi bilan bog‘liqligi aniqlandi. **HER2** genining ortiqcha ekspressiyasi esa ayrim bemorlarda nishonli (target) terapiyani qo‘llash uchun muhim prognostik va prediktiv biomarker hisoblanadi. Shuningdek, **KRAS, PIK3CA, ARID1A** genlaridagi o‘zgarishlar va mikrosatellit beqarorligi (MSI) o‘smaning biologik xususiyatlari hamda davolash natijalariga ta'sir qiluvchi muhim omillar ekanligi qayd etildi.

Epigenetik o‘zgarishlar, jumladan DNK metillanishi, giston oqsillarining modifikatsiyasi va mikroRNK ekspressiyasining buzilishi ham oshqozon saratoni patogenezida muhim rol o‘ynashi aniqlandi. Ushbu o‘zgarishlar o‘sma supressori genlari faolligining pasayishi va onkogenlarning faollashishiga olib keladi.

Adabiyotlar tahlili natijalari shuningdek, zamonaviy molekulyar diagnostika usullarining yuqori diagnostik ahamiyatga ega ekanligini ko‘rsatdi. Yangi avlod sekvenslash (NGS), polimeraza zanjir reaksiyasi (PCR), immunogistokimyoviy tekshiruv, fluoresan in situ gibridizatsiya (FISH) va suyuq

biopsiya texnologiyalaridan foydalanish o‘smaga xos molekulyar o‘zgarishlarni aniqlash, kasallikni erta tashxislash, prognozni baholash hamda individual davolash strategiyasini tanlash imkonini beradi.

Olingan ma'lumotlar shuni ko‘rsatadiki, oshqozon saratonining molekulyar-genetik mexanizmlarini chuqur o‘rganish nafaqat kasallik etiologiyasi va patogenezini yaxshiroq tushunishga, balki erta tashxislash usullarini takomillashtirish, yangi biomarkerlarni amaliyotga joriy etish hamda shaxsiylashtirilgan davolash usullarini rivojlantirish uchun ham muhim ilmiy asos yaratadi. Bu esa bemorlarning hayot sifatini yaxshilash va uzoq muddatli yashash ko‘rsatkichlarini oshirishga xizmat qiladi.

MUHOKAMA

Oshqozon saratoni zamonaviy onkologiyaning eng murakkab va dolzarb muammolaridan biri bo‘lib, uning rivojlanishi ko‘plab etiologik omillar hamda molekulyar-genetik o‘zgarishlarning o‘zaro ta’siri bilan bog‘liq. O‘tkazilgan adabiyotlar tahlili natijalari shuni ko‘rsatdiki, oshqozon saratoni patogenezida surunkali yallig‘lanish, genetik moyillik, epigenetik modifikatsiyalar va hujayra ichki signal uzatish tizimlarining buzilishi asosiy o‘rin tutadi. Olingan natijalar zamonaviy xalqaro tadqiqotlar ma’lumotlari bilan mos keladi hamda kasallik rivojlanishining molekulyar mexanizmlarini chuqurroq tushunish imkonini beradi.

Ko‘plab ilmiy tadqiqotlarda **Helicobacter pylori** infeksiyasi oshqozon saratoni rivojlanishining asosiy etiologik omili sifatida e’tirof etilgan. Mazkur mikroorganizm uzoq muddat davom etuvchi surunkali yallig‘lanishni chaqirib, oshqozon shilliq qavatida atrofik gastrit, ichak metaplaziyasi va displaziya rivojlanishiga sabab bo‘ladi. Ushbu o‘zgarishlar esa vaqt o‘tishi bilan xavfli o‘smaning shakllanishiga olib keladi. Shu sababli **Helicobacter pylori** infeksiyasini o‘z vaqtida aniqlash va eradikatsiya qilish oshqozon saratoni birlamchi profilaktikasining muhim tarkibiy qismi hisoblanadi.

Molekulyar-genetik tadqiqotlar natijalari oshqozon saratoni rivojlanishida **TP53, CDH1, HER2, KRAS, PIK3CA va ARID1A** genlaridagi mutatsiyalar muhim ahamiyat kasb etishini ko‘rsatmoqda. Ayniqsa, **TP53** genidagi mutatsiyalar hujayra siklining nazoratdan chiqishiga, **CDH1** genidagi o‘zgarishlar esa hujayralararo adgeziyaning buzilishi va diffuz tipdagi oshqozon saratoni rivojlanishiga sabab bo‘ladi. **HER2** genining yuqori ekspressiyasi ayrim bemorlarda trastuzumab kabi nishonli dori vositalarini qo‘llash imkonini berib, davolash samaradorligini oshirishga xizmat qiladi. Bu esa molekulyar diagnostikaning klinik amaliyotdagi ahamiyati tobora ortib borayotganini tasdiqlaydi.

So‘nggi yillarda epigenetik mexanizmlar, xususan DNK metillanishi, mikroRNK ekspressiyasining buzilishi va giston modifikatsiyalarining oshqozon saratoni rivojlanishidagi roli ham keng o‘rganilmoqda. Ushbu o‘zgarishlar gen ekspressiyasini boshqarib, o‘sma hujayralarining proliferatsiyasi, invaziyasi va metastazlanishiga bevosita ta’sir ko‘rsatadi. Shu bois epigenetik biomarkerlardan foydalanish kasallikni erta aniqlash va prognozini baholashning istiqbolli yo‘nalishlaridan biri hisoblanadi. Zamonaviy molekulyar diagnostika usullari, jumladan yangi avlod sekvenslash (NGS), polimeraza zanjir reaksiyasi (PCR), immunogistokimyoviy tekshiruvlar va suyuq biopsiya texnologiyalarining joriy etilishi oshqozon saratonini klinik belgilar rivojlanishidan oldin aniqlash imkoniyatlarini sezilarli darajada kengaytirmoqda. Ushbu usullar o‘smaning molekulyar profilini aniqlash, davolashga javobni oldindan baholash va individual davolash strategiyasini ishlab chiqishda muhim ahamiyatga ega.

Shu bilan birga, molekulyar-genetik tadqiqotlarning amaliyotga keng joriy etilishi ayrim muammolar bilan ham bog‘liq. Jumladan, yuqori texnologiyali diagnostika usullarining qimmatligi, maxsus laboratoriya jihozlari va malakali mutaxassislar zarurligi ularning barcha tibbiyot muassasalarida keng qo‘llanilishiga to‘sqinlik qilmoqda. Shunga qaramay, ilmiy-texnik taraqqiyot natijasida molekulyar

diagnostika usullarining tobora ommalashib borishi kelajakda oshqozon saratonini erta tashxislash va davolash samaradorligini yanada oshirishga xizmat qiladi.

Umuman olganda, o‘tkazilgan tahlillar oshqozon saratoni etiologiyasi va patogenezining molekulyar-genetik asoslarini chuqur o‘rganish kasallikni erta aniqlash, xavf guruhidagi bemorlarni saralash, shaxsiylashtirilgan davolash usullarini takomillashtirish hamda bemorlarning uzoq muddatli yashash ko‘rsatkichlarini yaxshilashda muhim ilmiy va amaliy ahamiyatga ega ekanligini ko‘rsatadi. Bu yo‘nalishdagi keyingi fundamental va klinik tadqiqotlar yangi biomarkerlarni aniqlash, innovatsion diagnostika usullarini ishlab chiqish hamda oshqozon saratoni bilan og‘rigan bemorlar uchun yanada samarali davolash strategiyalarini yaratishga imkon beradi.

XULOSA

O‘tkazilgan ilmiy adabiyotlar tahlili oshqozon saratoni ko‘p omilli va murakkab molekulyar-genetik mexanizmlar asosida rivojlanadigan xavfli o‘sma ekanligini ko‘rsatdi. Kasallikning kelib chiqishida Helicobacter pylori infeksiyasi, Epstein–Barr virusi, surunkali atrofik gastrit, irsiy moyillik, noto‘g‘ri ovqatlanish, chekish, alkogol iste'moli va boshqa tashqi muhit omillari muhim etiologik ahamiyatga ega. Ushbu omillarning uzoq muddatli ta'siri natijasida hujayralarda genetik va epigenetik o‘zgarishlar yuzaga kelib, malign transformatsiya jarayoni rivojlanadi.

Tadqiqot natijalari shuni ko‘rsatdiki, **TP53, CDH1, HER2, KRAS, PIK3CA va ARID1A** genlaridagi mutatsiyalar, DNK reparatsiyasi tizimidagi nuqsonlar, mikrosatellit beqarorligi (MSI) hamda epigenetik modifikatsiyalar oshqozon saratoni patogenezida muhim o‘rin tutadi. Ushbu molekulyar-genetik o‘zgarishlarni aniqlash kasallikni erta tashxislash, uning biologik xususiyatlarini baholash, prognozini aniqlash va individual davolash taktikasini tanlash imkonini beradi.

Zamonaviy molekulyar diagnostika usullari, jumladan yangi avlod sekvenslash (NGS), polimeraza zanjir reaksiyasi (PCR), immunogistokimyoviy tekshiruvlar, suyuq biopsiya va boshqa innovatsion texnologiyalar oshqozon saratonini erta aniqlash hamda nishonli (target) va shaxsiylashtirilgan davolashni samarali rejalashtirishda muhim ahamiyat kasb etmoqda. Ushbu usullarni klinik amaliyotga keng joriy etish davolash samaradorligini oshirish, kasallikning qaytalanish xavfini kamaytirish va bemorlarning umr davomiyligi hamda hayot sifatini yaxshilashga xizmat qiladi.

Shunday qilib, oshqozon saratoni etiologiyasi va patogenezining molekulyar-genetik asoslarini chuqur o‘rganish zamonaviy onkologiyaning ustuvor ilmiy yo‘nalishlaridan biri bo‘lib, ushbu yo‘nalishdagi fundamental va klinik tadqiqotlarni kengaytirish yangi diagnostik biomarkerlarni aniqlash, samarali profilaktika choralarini ishlab chiqish hamda shaxsiylashtirilgan davolash strategiyalarini takomillashtirish uchun muhim ilmiy asos yaratadi. Kelgusida molekulyar-genetik texnologiyalarni amaliy sog‘liqni saqlash tizimiga keng joriy etish oshqozon saratoni bilan kasallangan bemorlarga ko‘rsatilayotgan tibbiy yordam sifatini sezilarli darajada yaxshilashga xizmat qiladi.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., et al. **Global Cancer Statistics 2024.** CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2024.
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. **Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide.** CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2024.
3. WHO. **Classification of Tumours Editorial Board. Digestive System Tumours.** 5th ed. Lyon: IARC Press; 2022.
4. IARC. **World Cancer Report 2024.** Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2024.

5. National Comprehensive Cancer Network. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer.** Version 2025.
6. European Society for Medical Oncology. **Gastric Cancer: ESMO Clinical Practice Guideline.** 2024.
7. American Society of Clinical Oncology. **Management of Gastric Cancer.** 2024.
8. Correa P. **Human Gastric Carcinogenesis: A Multistep and Multifactorial Process.** Cancer Research. 1992.
9. Correa P., Piazuelo M.B. **The Gastric Precancerous Cascade.** Journal of Digestive Diseases. 2012.
10. Polk D.B., Peek R.M. **Helicobacter pylori: Gastric Cancer and Beyond.** Nature Reviews Cancer. 2010.
11. Smyth E.C., Nilsson M., Grabsch H.I., et al. **Gastric Cancer.** The Lancet. 2020.
12. Ajani J.A., D'Amico T.A., Bentrem D.J., et al. **Gastric Cancer, Version 2.** Journal of the National Comprehensive Cancer Network.
13. Van Cutsem E., Sagaert X., Topal B., et al. **Gastric Cancer.** The Lancet. 2016.
14. Lordick F., Carneiro F., Cascinu S., et al. **Gastric Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines.** Annals of Oncology.
15. Cancer Genome Atlas Research Network. **Comprehensive Molecular Characterization of Gastric Adenocarcinoma.** Nature. 2014.
16. Cristescu R., Lee J., Nebozhyn M., et al. **Molecular Analysis of Gastric Cancer.** Nature Medicine. 2015.
17. Lauren P. **The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma.** Acta Pathologica. 1965.
18. Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A., et al. **Trastuzumab in HER2-positive Gastric Cancer.** The Lancet. 2010.
19. Shah M.A., Ajani J.A. **Gastric Cancer — An Update.** Current Oncology Reports.
20. Rugge M., Genta R.M. **Staging and Grading of Chronic Gastritis.** Human Pathology.