KO'KRAK BEZI SARATONI VA ESTROGEN RETSEPTORLARI: GORMONAL TARGET-TERAPIYADAN REZISTENTLIKNI YENGISHGACHA BO'LGAN ZAMONAVIY STRATEGIYALAR

Toshkent davlat tibbiyot universiteti Tibbiy pedagogika va davolash fakulteti 3-bosqich talabasi Talatova Sohiba Nodirbek qizi

Anotatsiya: Ushbu maqolada ayollar o'rtasida eng ko'p uchraydigan onkologik kasalliklardan biri — ko'krak bezi saratonining gormon-musbat (ER+) turini davolashdagi zamonaviy yondashuvlar tahlil qilingan. Tadqiqotda estrogen retseptorlarining o'simta hujayralari rivojlanishidagi biologik roli, klassik gormonoterapiya (tamoksifen, aromataza ingibitorlari) va maqsadli (target) terapiyaning ahamiyati yoritilgan. Shuningdek, vaqt o'tishi bilan dori vositalariga nisbatan yuzaga keladigan gormonal rezistentlik (chidamlilik) mexanizmlari, xususan, ESR1 gen mutatsiyalari hamda PI3K/Akt/mTOR va CDK4/6 signal yo'llarining faollashuvi ko'rib chiqilgan. Maqolada ushbu rezistentlikni yengishga qaratilgan eng so'nggi strategiyalar — yangi avlod SERD preparatlari, PROTAC texnologiyalari va kombinatsiyalangan maqsadli terapiyaning klinik samaradorligi va kelajakdagi istiqbollari tahlil etilgan.

Kalit so'zlar: ko'krak bezi saratoni, estrogen retseptorlari (ER+), gormonoterapiya, target-terapiya, dori rezistentligi, ESR1 mutatsiyasi, CDK4/6 ingibitorlari.

BREAST CANCER AND ESTROGEN RECEPTORS: MODERN STRATEGIES FROM HORMONAL TARGETED THERAPY TO OVERCOMING RESISTANCE

Tashkent State Medical University, Faculty of Medical Pedagogy and Treatment, 3rd-year student Talatova Sohiba Nodirbek qizi

Annotation: This article analyzes modern approaches to the treatment of hormone-receptor-positive (ER+) breast cancer, which is one of the most common oncological

diseases among women. The study highlights the biological role of estrogen receptors in tumor cell development, as well as the significance of classic hormone therapy (tamoxifen, aromatase inhibitors) and targeted therapy. Furthermore, the mechanisms of hormonal resistance that develop over time against drug products, specifically ESR1 gene mutations and the activation of PI3K/Akt/mTOR and CDK4/6 signaling pathways, are examined. The article analyzes the latest strategies aimed at

overcoming this resistance, including the clinical efficacy and future prospects of next-generation SERDs, PROTAC technologies, and combination targeted therapies.

Keywords: breast cancer, estrogen receptors (ER+), hormone therapy, targeted therapy, drug resistance, ESR1 mutation, CDK4/6 inhibitors.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЭСТРОГЕНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ: СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ОТ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ДО ПРЕОДОЛЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Ташкентский государственный медицинский университет, факультет Медицинской педагогики и лечебного дела, студентка 3-го курса Талатова Сохиба Нодирбек кизи

Аннотация: В данной статье анализируются современные подходы к лечению гормоноположительного (ER+) рака молочной железы, который является одним из самых распространенных онкологических заболеваний среди женщин. В исследовании освещены биологическая роль эстрогеновых рецепторов в развитии опухолевых клеток, а также значение классической гормонотерапии (тамоксифен, ингибиторы ароматазы) и таргетной терапии. Кроме того, рассмотрены механизмы гормональной резистентности (устойчивости), возникающей со временем к лекарственным препаратам, в частности, мутации гена ESR1 и активация сигнальных путей PI3K/Akt/mTOR и CDK4/6. В статье проанализированы новейшие стратегии, направленные на

преодоление этой резистентности, включая клиническую эффективность и перспективность применения препаратов SERD нового поколения, технологий PROTAC и комбинированной таргетной терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, эстрогеновые рецепторы (ER+), гормонотерапия, таргетная терапия, лекарственная резистентность, мутация ESR1, ингибиторы CDK4/6.

Dolzarbligi: Bugungi kunda ko‘krak bezi saratoni (KBS) dunyo miqyosida ayollar o‘rtasida eng ko‘p tashxis qo‘yiladigan va o‘lim ko‘rsatkichi yuqori bo‘lgan o’sma kasallik hisoblanadi. Jahon_sog’liqni_saqlash_tashkiloti_ma'lumotlariga ko‘ra, har yili dunyoda 2.4 milliondan ortiq ayolga ushbu onkologik tashxis qo‘yiladi va 690 mingdan ottiq bemor ushbu kasallik tufayli dunyodan ko’z yumadi. O‘zbekistonda ham KBS ayollar onkologik kasalliklari tarkibida ko‘p yillardan buyon yuqori o‘rinni egallab kelmoqda va har yili 4000 dan ortiq yangi holatlar ro‘yxatga olinadi. Barcha kasallangan ayollarning taxminan 70-75 foizini estrogen retseptorlari musbat (ER+) bo‘lgan gormonga bog‘liq tur tashkil etadi. Bunday bemorlarni davolashda gormonal dori vositalari (tamoksifen, aromataza ingibitorlari) yaxshi natija beradi. Lekin, vaqt o‘tishi bilan deyarli 40% bemorlarda ushbu preparatlarga nisbatan dori rezistentligi (chidamliligi) rivojlanadi, bu esa o’z navbatida kasallikning qaytalanishiga va metastazlar hosil bo'lishiga olib keladi. Shu tufayli, gormonal gipotezalar o’rniga zamonaviy target-terapiya strategiyalarini o’rganish va ishlab chiqish va chidamlilik mexanizmlarini yengish zamonaviy onkologiyaning eng muhim vazifalaridan biridir

Muhokama va natija: O‘tkazilgan ilmiy adabiyotlar va zamonaviy klinik tadqiqotlar tahlili shuni ko‘rsatadiki, gormon-musbat (ER+) ko‘krak bezi saratonini davolashda uzoq muddatli klassik monoterapiya (tamoksifen yoki aromataza ingibitorlari) qo‘llanilganda, o‘simta hujayralarida muqarrar ravishda gormonal rezistentlik shakllanadi. Ushbu chidamlilikning asosiy biologik harakatlantiruvchisi ESR1 genidagi mutatsiyalardir. Ushbu mutatsiya estrogen retseptorlarining konformatsiyasini o‘zgartiradi, natijada retseptorlar organizmda estrogen gormoni

umuman bo‘lmagan taqdirda ham doimiy faol holatda qoladi va saraton hujayralarining bo‘linishini stimullaydi (**1**). Zamonaviy onkologiyada ushbu rezistentlikni yengish uchun bir nechta samarali va kombinatsiyalangan target-terapiya strategiyalari ishlab chiqilgan: **CDK4/6 ingibitorlari (Palbosiklib, Ribosiklib, Abemasiklib):** Ushbu dori vositalari hujayra siklining G_1 fazasidan S fazasiga o‘tishini boshqaruvchi siklinga bog‘liq kinazalarni bloklaydi. Gormonoterapiya bilan birgalikda qo‘llanilganda, ular o‘simta hujayralarining bo‘linish siklini butunlay to‘xtatadi. Klinik sinovlar natijalariga ko‘ra, bunday kombinatsiya bemorlarning progressiyasiz yashash davrini (PFS) ikki barobargacha uzaytirgan (**2**). **PI3K/Akt/mTOR signal yo‘li blokatorlari:** Odatda gormon rezistentligi ushbu hujayra ichki signal yo‘lining gaddasiz faollashuvi bilan bog‘liq. *Alpelisib* (PI3K ingibitori) va *Everolimus* (mTOR ingibitori) kabi maqsadli dori vositalarining gormonoterapiyaga qo‘shilishi, **PIK3CA** mutatsiyasiga ega bemorlarda gormonal blokadani chetlab o‘tuvchi boshqa o‘sish yo‘llarini ancha yaxshi tarzda yo‘q qiladi (**3**).

Yangi avlod SERDlar va PROTAC texnologiyasi: Klassik fulvestrantdan farqli o‘laroq, og‘iz orqali qabul qilinadigan yangi avlod SERD preparatlari (masalan, *Elasestrant*) mutatsiyaga uchragan ESR1retseptorlariga yuqori bog‘lanish xususiyatiga ega. Eng so‘nggi PROTAC (Proteolysis Targeting Chimeras) molekulalari esa estrogen retseptorlarini shunchaki bloklamay, ularni hujayraning o‘z proteasomalari orqali butunlay eritib, parchalab yuborishga majbur qiladi(**4**). Klassik gormonoterapiyani zamonaviy target preparatlari va molekulyar genetik tahlillar (suyuqlik biopsiyasi yordamida qondagi o‘simta DNKisini aniqlash) bilan kombinatsiya qilish — ko‘krak bezi saratonida dori chidamliligiga qarshi bugungi kundagi eng samarali strategiyasidi (**5**).

Xulosa: O‘rganilgan barcha ilmiy ma’lumotlar shuni ko‘rsatmoqdaki, gormonlarga bog‘liq ko‘krak bezi saratonini davolashda dorilarga o‘rganib qolish (chidamlilik) muammosi shifokorlar uchun eng qiyin to‘siqlardan biri bo‘lib turibdi

(**6**). Lekin bugungi tibbiyotda oddiy gormonoterapiyani yangicha maqsadli (target) dorilar, ya'ni CDK4/6 va PI3K ingibitorlari hamda PROTAC texnologiyasi bilan birga qo'llash orqali bu chidamlilikni yaxshigacha yengish mumkin bo'lyapti (**7**). Bizning mahalliy shifoxonalar amaliyotida ham suyuqlik biopsiyasi kabi zamonaviy genetik usullardan foydalanib, doriga chidamlilikni vaqtida aniqlash va har bir ayolga qarab alohida davo choralarini tanlash kasallikning qaytalanish xavfini ancha pasaytiradi hamda bemorlarning umrini uzaytirishga yordam beradi (**8**).

Foydalanilgan adabiyotlar (References)

Ибрагимов Ж. М., Каримова С. Б. Молекулярно-генетические маркеры резистентности к гормонотерапии при РМЖ. // Онкология и радиология Узбекистана. – Тошкент, 2023. – №1. – С. 45–51.

Тюляндин С. А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. // Злокачественные опухоли. – Москва, 2024. – Т. 14. – С. 23–45.

Алиева Д. А., Нигматова Н. А. Особенности гормонотерапии при раке молочной железы у женщин в Узбекистане. // Медицинский журнал Узбекистана. – Тошкент, 2022. – №4. – С. 34–39.

Степанова М. Л., и др. Роль мутаций гена ESR1 в развитии резистентности к ингибиторам ароматазы. // Вопросы онкологии. – Москва, 2022. – Т. 68. – №5. – С. 589–596.

Рахимов Н. М. Современные аспекты таргетной терапии в онкогинекологии и маммологии. // Журнал теоретической и клинической медицины. – Тошкент, 2024. – №2. – С. 78–82.

Тилляшайхов М. Н., Поляков К. В. Состояние онкологической помощи населению Республики Узбекистан. // Вестник ТМА. – Тошкент, 2023. – №3. – С. 12–16.

Жукова Л. Г. Гормонозависимый рак молочной железы: от теории к клинической практике. // Современная онкология. – Москва, 2023. – №2. – С. 112–119.

Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В. Гормонотерапия рака молочной железы. – Санкт-Петербург: Педиатрический университет, 2021. – 180 с.