

ƏDƏBİYYAT
İCMALIЛИТЕРАТУРНЫЕ
ОБЗОРЫLITERATURE
REVIEWSSÜD VƏZİ XƏRÇƏNGİNİN PATOGENEZİNDƏ METALLOPROTEİN
AZALARIN TOXUMA İNHİBİTORU-1-İN ƏHƏMİYYƏTİ

Qəmbərova S.Ç.*

Azərbaycan Tibb Universiteti, Bioloji kimya kafedrası, Bakı, Azərbaycan

Süd vəzisi xərçənginin (SVX) patogenezinə metalloproteinazaların toxuma inhibitorları (MPTİ) mühüm əhəmiyyət kəsb edir. Son zaman aparılan tədqiqatlar MPTİ-nin bu patologiyanın inkişafında ikili rolunu göstərsələr də, onların metalloproteinazaların fəallığını inhibisiya edərək şişin invazivliyinin, residivinin qarşısını alması sübut edilmişdir. Bu proteaz inhibitorlarının, xüsusilə MPTİ-1-in şişəyhinə təsirinin öyrənilməsi istiqamətində geniş tədqiqatların aparılması SVX-nin müalicəsində yeni dərman preparatlarının hazırlanmasına imkan verə bilər.

Açar sözlər: süd vəzisi xərçəngi, metalloproteinazalar, metalloproteinazaların toxuma inhibitorları.

Aktuallıq. Hal-hazırda onkoloji xəstəliklərin gedişini və proqnozunu qiymətləndirməyə imkan verə bilən yeni potensial spesifik markerlər geniş öyrənilməkdədir. Belə markerlər içərisində metalloproteinazalar (MMP) və onların inhibitorları xüsusi əhəmiyyət kəsb edir. Bu göstəricilər qadınlar arasında geniş yayılmış süd vəzi xərçənginin (SVX) biokimyəvi mexanizmlərinin araşdırılmasında, həmçinin xəstəliyin erkən diaqnostikası və müalicə sxeminin seçilməsində böyük elmi-praktik töhvələr verə bilər.

Müxtəlif müəlliflərin tədqiqatları təsdiq edir ki, hüceyrəxarici MMP şişin progressiyası zamanı şişin ətrafında çoxsaylı dəyişikliklərə səbəb olaraq, neovazogenozda iştirak edir, yeni damarların əmələ gəlməsinə və metastazverməyə səbəb olur [1-4]. MMP sink-asılı endopeptidazalar olub, praktiki olaraq hüceyrəxarici matriksin (HXM) bütün komponentlərini dağıda bilir [1, 3]. Eksperimental tədqiqatlar göstərir ki, MMP süd vəzisinin karsinoma hüceyrələrinin invazivlik potensialının formalaşmasında mühüm rol oynayır, proinvaziv epidermal effektin təzahürü mexanizmində həlledici əhəmiyyətə malikdir [5, 6]. MMP-in proteolitik aktivliyi spesifik toxuma inhibitorlarının (MPTİ) köməkliyi ilə inaktivləşir. Normal fizioloji şəraitdə MMP ilə MPTİ arasında müəyyən tarazlıq mövcuddur. Bu tarazlığın pozulması HXM-də ciddi pozulmalara səbəb olur, hüceyrələrin funksional fəaliyyətinə, o cümlədən adheziyasına, miqarsiyasına və differensiasiyasına təsir göstərir [3, 7-11].

MMP-in təbii və sintetik inhibitorlarının tətbiqi şişəyhinə terapiyaya perspektiv yanaşma istiqamətlərindən biri hesab edilir [11].

SVX zamanı şiş hüceyrələrinin böyüməsində MMP-in mühüm roluna və onların proangiogen xüsusiyyətlərinə dair dəlillər əldə edilsə də, [12-15] onların inhibitorlarının xəstəliyin klinik gedişinə və proqnozuna təsiri kifayət qədər öyrənilməmişdir.

Metalloproteinazaların şişin progressivləşməsində və invaziyasında rolunu nəzərə alaraq bu sahədə onların aktivliyinin zəiflədilməsi istiqamətində çoxsaylı tədqiqatlar aparılmışdır. Bir çox klinik təcrübələrdə bədxassəli törəmələrin müalicəsində MMP-nin inhibitorlarından istifadə edilir. MPTİ həm aktiv, həm də qeyri-aktiv MMP ilə ste-xiometrik qeyri-kovalent komplekslər əmələ gətirərək onların proteolitik fəallığını inhibisiya edir [16-18].

Son illərdə aparılan tədqiqatların nəticələri təsdiq edir ki, SVX zamanı MMPİ-nin öyrənilməsi xəstəliyin müalicəsində yeni terepevtik imkanlar yarada bilər. Bu sahədə aparılan tədqiqat işlərinin mühüm nəticələrini təqdim edirik.

Təqdim edilmiş icmal **məqalənin məqsədi** süd vəzi xərçənginin patogenezinə MPTİ-1-in əhəmiyyətinə dair müxtəlif ölkələrdə aparılmış tədqiqatların retrospektiv araşdırılmasıdır.

MPTİ ən mühüm fizioloji inhibitorlar olub, şişin inkişafını, metastazverməsinə və angiogenezi inhibisiya edir. Bununla yanaşı, müəyyən edilmişdir ki, MPTİ şiş hüceyrələrində də ekspressiya olunaraq, əksinə şişin progressiyasına səbəb ola bilər. Bu baxımdan onların ikili rolu ziddiyyət yaradır [1].

Ümumiyyətlə, bütün birləşdirici toxumalarda MPTİ mövcuddur. Hər bir MMP üçün spesifik MPTİ mövcud deyildir. Lakin, MPTİ ailəsinin bütün üzvlərinin ümumi struktur xüsusiyyətləri möv-

*e-mail: xeyalcafarov4@gmail.com

cuddur. MPTİ-nin dörd izoformasını (MPTİ-1 və 4-ə qədər) vardır, onlar 184-194 amin turşu qalığında ibarət olub, bir-biri ilə üç disulfid rabitəsini birləşən N-sonluqlu və C-sonluqlu domenlərdən ibarətdir. Disulfid rabitələri MPTİ molekulunun ekstremal temperatura və Ph-a, o cümlədən digər denaturasiya amillərinə qarşı davamlılığını artırır. N-domeni (NH₂-sonluqlu) inhibisiyaedici domen olub, MMP-in fəal mərkəzi ilə birləşir. Digər domen isə projelatinazalarla birləşərək hüceyrə proliferasiyasını stimulyasiya edir. Məsələn, zimogen təbiətli metalloproteinazalar olan proMMP-2 və proMMP-9 MPTİ ilə C-sonluqlu domen və hemopeksin domeni vasitəsilə birləşir [3]. MPTİ-MMP kompleksi qeyri-kovalent rabitələr hesabına əmələ gəlir, bu kompleksin dissosiasiyası zamanı inhibitor və ferment intakt şəkildə sərbəstləşir. İnhibisiya prosesində ilk növbədə MPTİ ilə MMP-in C sonluğu ilə dönər rabitə, sonra isə davamlı kompleks yaranır. MPTİ MMP-larla konservativ ardıcılıqla qarşılıqlı təsirdə olur. Məsələn, MPTİ-1-in inhibitor fəallığı üçün domenin N-sonluğunda Cys3 ilə Cys13 arasında ardıcılığı vacib şərtədir [18].

MPTİ ailəsi 4 qohum struktur zülaldan (MPTİ 1-4) ibarətdir, onlardan 3-ü - MPTİ-1, -2, -4 həll olan formada sekresiya edilir, MPTİ-3 isə hüceyrəxarici matrikslə (HXM) birləşmiş vəziyyətdə rast gəlinir. Kanseroqenez prosesində ən çox MPTİ-1,-2,-3 daha çox öyrənilmişdir [16, 18].

MPTİ-1 molekul çəkisi 28,5 kDa olan qlikoprotein olub, MMP ilə 1:1 nisbətində qeyri-kovalent stexiometrik davamlı komplekslər əmələ gətirir. MPTİ-1-in sintezinə müxtəlif xarici amillər: böyümə amilləri və sitokinlər təsir göstərir. MPTİ-1 əsasən yumurtalıqlarda və sümük toxumasında ekspressiya olunur. MPTİ-1 fibroblastlarda MMP-1-in sintezini stimulyasiya edir. MPTİ-1-in kanseroqenezə təsiri SV40T antigeni (hepatokarsinomanın inkişafına səbəb olan gen) ekspressiya edən transgen siçanlarda öyrənilmişdir. MPTİ-1-in ekspressiyasının artması qaraciyərdə MMP-2-nin fəallığının zəifləməsinə, şişin ölçülərinin və sayının azalmasına səbəb olmuşdur. Lakin, MPTİ-1-in yüksək konsentrasiyasının şişin inkişafına tormozlayıcı təsiri klinik müşahidələrdə öz əksini tapmamışdır. Belə ki, qeyri-invaziv şiş sərhəddində endogen MPTİ-1 şişin progressiyasında paradoksal rol oynayır: məsələn, invaziv yumurtalıq karsino-

masının sərhəddində qeyri-invaziv şişlərlə müqayisədə MPTİ-1-in ekspressiyasının artması müşahidə edilmişdir. Bu da endogen MPTİ-1-in şişin progressiyasında paradoksal rolunu sübut edir [19-21].

Şiş xəstəliklərində MPTİ-1-in yüksək səviyyəsi xərçəngin yaranma səbəbi olmasa da, onun proqnozunun pisləşməsinə göstərir. Xərçəng zamanı MMP/MPTİ-1 nisbətinin MMP-in ekspressiyasının fəallaşması istiqamətində dəyişməsi xəstəliyin pis proqnozunun əsas göstəricisidir. Bəzi tədqiqatlarda MPTİ-1-in çoxfunksiyalı zülal olması və inhibisiya effekti ilə yanaşı şiş prosesini stimulyasiya etməsi haqqında dəlillər təqdim edilmişdir. Bu baxımdan SVX zamanı MPTİ-1-in proqnostik əhəmiyyətinin öyrənilməsi istiqamətində geniş tədqiqatlar aparılmışdır.

Bir çox xərçəng xəstəlikləri, o cümlədən SVX zamanı həm MPTİ-1-in mRNT, həm də MPTİ-1 zülalının konsentrasiyasının artması müşahidə edilir. Aparılmış tədqiqatlar MPTİ-1-in N-sonluqlu domeninin inhibisiya zamanı həlledici əhəmiyyətə malik olduğunu göstərmişdir. Məsələn, N sonluğunda Cys1-Cys70 disulfid rabitəsi MPTİ-1-in inhibisiya fəallığında mühüm rol oynayır. MMP-lar MPTİ ilə məhz N-sonluqlu domen vasitəsilə qarşılıqlı təsirdə olur. Uzunsov pazvarı formaya bənzəyən MPTİ-1 molekulunu MMP ilə onun aktiv mərkəzində yerləşən kiçik boşluq vasitəsilə birləşir [20].

MPTİ-1 müxtəlif bioloji proseslərə, o cümlədən hüceyrələrin böyüməsinə, apoptozuna, diferensiasiyasına, angiogenezə və transformasiyasına təsir göstərir. İnsanda bir çox hüceyrələrin, o cümlədən keratinositlərin, eritroid sırasının sələflərinin, süd vəzisi karsinoması və K-562 hüceyrələrinin səthində MPTİ-1-i birləşdirən bilən spesifik reseptorlar mövcuddur. Bu da MPTİ-1 inhibitorunun hüceyrə proliferasiyasını stimulyasiya etməsini sübut edən dəlillərdən biridir. Belə ki, MPTİ-1 bu reseptorlarla birləşdikdə hüceyrə proliferasiyasına səbəb olan hüceyrədaxili siqnal kaskadını fəallaşdırır. Lakin MPTİ-1-in hüceyrəyə böyümə siqnalı ötürməsində fikir ayrılığı qalır. Məsələn, süd vəzisinin karsinomasının MCF-7 hüceyrələrinin səthində MPTİ-1-in birləşməsi həmin hüceyrələrin sürətli proliferasiyasına səbəb olur. Maraqlıdır ki, MPTİ-1 hüceyrə nüvəsinə translokasiya edildikdə transkripsiya və replikasiya proseslərinə bilvasitə təsir edir.

MPTİ-1 hüceyrə səthi ilə birləşdikdə bir çox böyümə amilləri tərəfindən istifadə edilən hüceyrə-daxili siqnal kaskadı - hüceyrə zülallarının tirozin-spesifik fosforlaşması induksiya olunur. Bu tədqiqatlar göstərir ki, MPTİ-1 siqnalının ötürülməsində tirozinkinazalar mühüm rol oynayır. Bu baxımdan, MPTİ-ların hüceyrə proliferasiyanı stimulyasiyası mexanizmlərinin öyrənilməsi zəruridir [21].

Son illərin tədqiqatları sübut etmişlər ki, MPTİ-1 kaspazaların fəallığını inhibisiya edərək antiapoptotik effekt göstərir. Ehtimal edilir ki, MPTİ-1 apoptozu inhibisiya edərək hüceyrəxarici matriksin tamlığını qoruyur. Belə ki, onlar MMP-in fəallığını zəiflədərək hüceyrəxarici matriks ilə hüceyrələrarası qarşılıqlı təsiri stabilləşdirir. Tədqiqatların birində göstərilir ki, siçanların süd vəzisinin epitelial hecyrlərində MMP-3-ün ekspressiyasının artması apoptozun sürətlənməsinə səbəb olmuşdur. Həmin siçanlara MPTİ-1-in induksiya apoptozun əhəmiyyətli dərəcədə azalması ilə nəticələnmişdir [21].

MPTİ-1 angiogenezdə ikili rol oynaya bilər. İlk növbədə o, MMP-in fəallığını zəiflədərək VEGF-in mobilizasiyasının qarşısını alır və bununla da angiogenezi inhibisiya edir. Bundan əlavə, MMP kollegenin sələf molekullarını parçalayaraq endostatin və digər angiogenezi inhibitorlarının xaric olmasına səbəb ola bilər. MPTİ-1 MMP-ı inhibisiya edərək angiostatin və endostatinin xaric olmasının qarşısını alır, bununla da angiogenezdə müsbət rol oynayır. Bununla əlaqədar olaraq, süd vəzisi karsinoması yaradılmış eksperimental siçanlarda MPTİ-1-in yüksək ekspressiyası müşahidə olunan hüceyrələr kontrola nisbətən daha böyük və daha vaskulyarizasiyalı görünür. Bundan əlavə, bu siçanlarda MPTİ-1-in yüksək konsentrasiyası VEGF-in ekspressiyasının fəallaşması ilə müşayiət olunur. İnsanda süd vəzisi karsinomasının MCF-7 xətti hüceyrələrində MPTİ-1 və VEGF-in ekspressiyası arasında sıx əlaqə aşkar edilmişdir. Yuxarıda qeyd etdiyimiz kimi, bu hüceyrələrin səthinə MPTİ-1-in birləşməsi onların proliferasiyasını artırır. Bu dəlillər sübut edir ki, MPTİ-1 VEGF-in ekspressiyasını stimulyasiya edərək angiogenezi sürətləndirir və bununla da şişin vaskulyarizasiyasına səbəb olur. Lakin bu prosesin mexanizmləri hələ ki, məlum deyil, çox ehtimal, nüvədə toplanmış MPTİ-1 bir-

baş transkripsiyanın fəallaşmasına təsir göstərir [21].

Bir çox tədqiqatlarda SVX toxumalarında MPTİ-1-in ekspressiyasının xoşxassəli və normal süd vəzisi toxumaları ilə müqayisədə artması göstərilir. Yoshiji və həmmüəllif. birgə (1996) öz tədqiqatlarında 53 toxuma nümunəsini (23 nəfər - ilkin SVX, 4 nəfər süd vəzisinin xoşxassəli şişləri və 26 nəfər şiş olmayan süd vəzisi toxumaları) analiz edərək bədxassəli şiş toxumasında MPTİ-1-in ekspressiyasının əhəmiyyətli dərəcədə artmasını göstərmişdir [22]. Brummer və həmmüəllif. birgə (1999) in situ hibridləşmə apardıqları tədqiqatlarda yuxarıda qeyd edilən nəticələri bir daha təsdiqləmişlər. Belə ki, bu qrup göstərdi ki, transformasiya olunan hüceyrələrin invazivlik potensialı artdıqca MPTİ-1-in ekspressiyası yüksəlir. Aşkar edilmişdir ki, MPTİ-1 əsasən pretumoral stromal hüceyrələrdə, çox az miqdarda isə şiş hüceyrələrində sintez edilir [23]. Nakopoulou və həmmüəllif. birgə (2002) göstərdi ki, MPTİ-1 şiş hüceyrələrində deyil, əsasən şişin mərkəzində və ya kənarlarında yerləşən stromal hüceyrələrdə ekspressiya olunur. Süd vəzisinin karsinoması zamanı MPTİ-1-in stromal hüceyrələrdə lokalizasiyası immunohistokimyəvi olaraq təsdiq edilmişdir [24]. Jons və onların həmkarları birgə (1999) öz tədqiqatlarında MPTİ-1-in fibroblastlarda və kiçik qan damarlarının divarlarında lokalizasiya olunduğunu müəyyən edilmişdir [25].

Əvvəlki tədqiqatlarda göstəriləni kimi, MPTİ-1 ilkin SVX xəstələri üçün proqnostik məlumat verir. 3 xəstədə MPTİ-1 mRNT-sinin səviyyəsinin kliniki-patoloji proqnostik parametrlər ilə korrelyasiya etdiyi müəyyən edilmişdir. Onun yüksək səviyyəsi erkən ölümlə sıx əlaqədar olmuşdur. Bundan əlavə, MPTİ-1-in mRNT-sinin yüksək konsentrasiyası limfa düyünlərinin və şişin ölçüsünün böyüməsi, diferensiasiya dərəcəsi, residivi, uzaq metastazlar, bədxassəlik dərəcəsi, daha aşağı yaşama göstəriciləri, hormonal reseptorların artması ilə korrelyasiya təşkil edir və bu da onun müstəqil proqnostik marker olduğunu sübut edir. Digər bir tədqiqatda isə 117 invaziv SVX xəstələrində MPTİ-1 mRNT-sinin yüksək səviyyəsi ilə limfa düyünlərinə metastaz və aşağı yaşama göstəriciləri arasında korrelyasiya olduğu göstəriləndə, şişin ölçüləri və bədxassəlik dərəcəsi arasında asılılıq aşkar

edilməmişdir [24]. 139 nəfər SVX, 15 nəfər fibroadenoma və 15 nəfər uzaq metastazlı xəstələrdə aparılan müqayisəli tədqiqatlarda MPTİ-1-in qatılığının süd vəzisinin karsinoması və uzaq metastazlar olan xəstələrdə xoşxassəli şişlərlə müqayisədə yüksək olması müəyyən edilmişdir. Şiş toxumasının sitozolundan alınan 2984 preparatın müayinəsi zamanı MPTİ-1-in səviyyəsi yüksək olan xəstələrdə daha qısa residivsiz yaşama göstəricilərinin olduğu göstərilmişdir [21].

Bütün təqdim edilən tədqiqatlar ümumi MPTİ-1-ə aiddir. Lakin, son zamanlar aparılan tədqiqatlar göstərdi ki, ümumi MPTİ-1 ilə yanaşı MMP ilə birləşməyən sərbəst MPTİ-1-in təyini xəstəliyin proqnozlaşdırılmasında daha yüksək informativliyə malikdir. Xəstədə həm sərbəst, həm də ümumi MPTİ-1-nin konsentrasiyasının təyini MPTİ-1-MMP kompleksinin səviyyəsini əks etdirir. Beləliklə, aparılan tədqiqatlar sübut edir ki, şiş toxumasında MPTİ-1 deyil, MMP-nin səviyyəsinin təyini daha çox proqnostik əhəmiyyətə malikdir [21].

Abdollahi A. və həmmüəllif. birgə (2019) hazırladıqları icmal məqalədə müxtəlif tədqiqatçıların apardıqları təcrübələrin nəticələrini müqayisəli təqdim etmişlər. Bu məqalədəki qeydlərə əsasən Lu J.S. və başqaları aparan tədqiqatda süd vəzisinin bədxassəli törəmələrində MMP9/MPTİ-1 nisbətini xoşxassəli törəmələrlə müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olması göstərilir [26]. Əksinə olaraq, Thorsen və həmmüəllif. birgə (2013) öz tədqiqatlarında MMP9/MPTİ-1 nisbətini xəstəliyin proqnozu ilə əlaqəsi olmadığını göstərmişlər [27]. Abdollahi A. və həmkarları öz tədqiqatlarında MMP-2 və MPTİ-1 genlərinin ekspressiyası ilə limfa düyünlərinə metastaz arasında asılılıq və genlərin ekspressiyasında isə etnik və coğrafi fərqlərin olduğunu müəyyən etmişlər [26]

Bir neçə tədqiqatda aşkar edilmişdir ki, pro-MMP-9/MPTİ-1 kompleksi MMP-9 profermentini həm in vitro, həm də in vivo şəraitdə digər MMP ilə fəallaşmasından qoruyan mexanizmdir [28, 29].

Digər bir tədqiqatda aparılan analizlər göstərdi ki, MPTİ-1-in yüksək ekspressiyası III-IV mərhələdə olan pasiyentlərdə daha aşağı yaşama səviyyəsini, I-II mərhələdə isə əksinə daha uzun yaşama göstəricisini müəyyən edir. Bu nəticələr xəstə sayı az olduğu üçün statistik əhəmiyyətli (III-IV mərhələdə - n= 1220, I-II mərhələdə n=135) səviyyəyə

çatmamışdır. Tədqiqatın nəticələri MPTİ-1-in pis proqnostik marker olduğunu ehtimal edir. Ehtimal edilir ki, MPTİ-1 daha çox ağciyər xərçəngi modellərində antiangiogen və antiinvaziv rol oynayır. Maraqlıdır ki, MCF-7 xəttindən olan SVX hüceyrələrində MPTİ-1-in yüksək ekspressiyası DNT-nin zədələnməsinə səbəb olan zülalların sintezini və fosforlaşmasını sürətləndirir, KDM-də istifadə edilən bəzi inhibitorlara davamlılığı artırır [30].

Tədqiqatların birində isə müəyyən edilmişdir ki, MPTİ-1-in yüksək ekspressiyası prostat vəzisi və yoğun bağırsağ xərçəngi hüceyrələrində şişlə assosiasiya olunmuş fibroblastların proliferasiyasını və miqrasiyasını stimulyasiya edərək bu hüceyrələrdə ERK1/2 kinazanın fəallaşmasına səbəb olur. Beləliklə, bu nəticələr müəyyən etdi ki, MPTİ-1 xərçəngin proqressivləşməsinə və fibroblastların toplanmasını stimulyasiya edərək şişləyhinə mikroəhatəni yaradır [31].

MMP ilə MPTİ-nin ekspressiyasının səviyyəsinin ayrı-ayrılıqda öyrənilməsi çox zaman qənaətbəxş nəticə vermir, belə ki, norma və patologiya zamanı proteazaların səviyyəsinin artması onların inhibitorlarının sintezinin sürətlənməsinə, onlar arasındakı balansın pozulmasına səbəb olur. Normal toxumalarda, məsələn, böyrəklərdə MMP2-MPTİ-2 nisbəti 1-ə bərabər olur, lakin lokal böyrək karsinoması zamanı bu nisbət 2,43-ə, böyrəklərin yayılmış xərçəngi zamanı isə 4,86-ya bərabərdir. Bu nəticələr göstərir ki, matriks proteinazaları ilə onların toxuma inhibitorları arasında balansın pozulması böyrək karsinomasının ciddi aqressivlik amili hesab edilə bilər. Klişko E.V. və həmmüəllif. birgə (2003) öz icmal məqaləsində qeyd etmişlər ki, yumurtalıqların kistoz şişləri zamanı MPTİ-1/MMP-9 və MPTİ-2/MMP-2 nisbətində balansın MMP-nin fəallaşması istiqamətində pozulması bədxassəli proseslərin inkişafına səbəb olur [19].

Son illər onkoloji xəstəliklər zamanı MMP-nin rolunun öyrənilməsi və onların inhibitorlarının terapevtik məqsədlə tətbiqi sahəsində klinik tədqiqatlar aparılır. Bu sahədə mövcud olan bir sıra preparatlar klinik təcrübə mərhələsindədir və bu da ilk növbədə onların in vivo şəraitdə çox kiçik fəallığa malik olması ilə əlaqədardır. Siçan modellərində və spontan şişlər yaradılan heyvanlarda MMP-2 və ya MMP-13-ə qarşı spesifik inhibitorlarının yaradılması şişin tormozlanmasına səbəb olmuşdur. MMPİ

təsiri yalnız in situ şəraitdə öyrənilmişdir, lakin in vivo aparılan tədqiqatlarda əks nəticələrə də rast gəlinir. Belə ki, bəzi MMPİ-nın təcrübə (singen) siçanlarına infuziya edilməsi şişin qaraciyərə metastazına səbəb olmuşdur. Bunu ilk növbədə həmin siçanların qaraciyərində angiogen amillərin (FGF-β, angiogenin) sintezi ilə əlaqələndirirlər [30, 32].

Yekun. Ədəbiyyat məlumatlarının analizi göstərdi ki, MMP –in inhibitorları hal-hazırda müxtəlif bədxassəli şişlərin müalicəsində dərman

vasitələrinin axtarışında perspektiv hədəf hesab edilə bilər. İndiki gün klinik praktikada MMP-ın inhibitorlarından istifadə edilməmişdir [33,34]. Sadalanan dəlillər bu birləşmələrin klinik effektivliyinin aktual edir, onların onkoloji xəstəliklərin metastazvermə və residivverməsində proqnostik əhəmiyyətini göstərir. Çoxsaylı eksperimental tədqiqatlar proteaz inhibitorlarının şişəleyhinə təsirinin öyrənilməsi istiqamətində ümidverici nəticələr əldə etməyə imkan verə bilər.

ƏDƏBİYYAT – ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Deryugina E.I. Matrix metalloproteinases and tumor metastasis // *Cancer Metastasis Rev.*, 2006; 25 (1): 9-34.
2. Deryugina E.I. Pleiotropic roles of matrix metalloproteinases in tumor angiogenesis: contrasting, overlapping and compensatory functions // *Biochim. Biophys. Acta.*, 2010; 1803 (1): 103-120.
3. Черномаз И.С. Клиническое значение матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов у больных опухолями костей / диссертация кандидата медицинских наук, - Москва – 2020.
4. Kessenbrock K. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment // *Cell.*, 2010; 141(1): 52-67.
5. Васильевна Ю.К. Клиническая значимость матриксной металлопротеиназы 2 типа и ангиогенных факторов в сыворотке крови и опухоли больных новообразованиями яичников / диссертация кандидата медицинских наук, - Москва – 2011.
6. Roy D.M. Candidate prognostic markers in breast cancer: focus on extracellular proteases and their inhibitors // *Breast Cancer.*, 2014; 6: 81-91.
7. Герштейн Е.С., Кушлинский Д.Н., Адамян Л.В. и др. Матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы в клиническом течении и прогнозе рака яичников // *Молекулярная медицина*, 2013; 6: 11-20.
8. Ганусевич И.И. Роль матриксных металлопротеиназ (ММП) при злокачественных новообразованиях. и участие ММП в ангиогенезе, инвазии и метастазировании опухолей // *Онкология*, 2010; 12 (2): 108-117.
9. Ярмолинская М.И., Молотков, А.С., Денисова, В.М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия // *Журнал акушерства и женских болезней*, 2012; 61 (1): 113-125.
10. Матриксные металлопротеиназы, с. 445-449; www.Biochemmack.ru
11. Мамедов У.Р. Инсулиноподобные факторы роста и маркеры опухолевой прогрессии в диагностике и прогнозе раннего рецидива рака молочной железы // диссертация кандидата медицинских наук, - Москва – 2019.
12. Chimal-Ramírez G.K., Espinoza-Sánchez N.A., Utrera-Barillas D. et al. MMP1, MMP9, and COX2 expressions in promonocytes are induced by breast cancer cells and correlate with collagen degradation, transformation-like morphological changes in MCF-10A acini, and tumor aggressiveness // *Biomed. Res. Int.*, 2013; 279505.
13. Kulic A. Dedic Plavetic, Vrbanec J., Sirotkovic-Skerlev M. Low serum MMP-1 in breast cancer: a negative prognostic factor? // *Biomarkers.*, 2012; 17(5): 416-421.
14. Puzovic V. Brcic I., Ranogajec I. et al. Prognostic values of ETS-1, MMP-2 and MMP-9 expression and co-expression in breast cancer patients // *Neoplasma*, 2014; 61 (4): 439-446.
15. Song J., Su H., Zhou Y.Y. et al. Prognostic value of matrix metalloproteinase 9 expression in breast cancer patients: a meta-analysis // *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2013; 14 (3):1615-1621.
16. Murphy G, Nagase H. Progress in matrix metalloproteinase research // *Mol. Aspects Med.*, 2008; 29 (5): 290-308.
17. Chou A., Hsiao C., Shih T. et al. The Contribution of Matrix Metalloproteinase-7 Promoter Genotypes in Breast Cancer in Taiwan // *Anticancer Research*, 2017; 37(9): 4973-4977.
18. Григоркевич О.С., Мокров Г.В., Косова Л.Ю. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы // *Фармакокинетика и Фармакодинамика*, 2019;(2):3-16
19. Клишо Е.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. Матриксные металлопротеиназы в онкогенезе // *Сибирский онкологический журнал*, 2003; 2: 62-70.
20. Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В., Фастова И.А. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор) // *Вестник новых медицинских технологий*, 2011; XVIII (2): 86-89.
21. Würtz S.O., Schrohl A.S., Sørensen N.M. et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in breast cancer // *Endocr Relat Cancer*, 2005; 12(2):215-27.
22. Yoshiji H, Gomez D.E., Thorgeirsson U.P. Enhanced RNA expression of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) in human breast cancer // *International Journal of Cancer (Pred. Oncol.)*, 1996; 69: 131–134.
23. Brummer O., Athar S., Riethdorf L. et al. Matrix-metalloproteinases 1,2 and 3 and their tissue inhibitors 1 and 2 in benign and malignant breast lesions: an in situ hybridisation study // *Virchows Archiv*, 1999; 435:566–573.
24. Nakopoulou L., Panayotopoulou E.G., Giannopoulou I. et al. Stromelysin-3 protein expression in invasive breast cancer: relation to proliferation, cell survival and patients' outcome // *Modern Pathology*, 2002;15:1154–1161.
25. Jones J.L., Glynn P., Walker R.A. Expression of MMP-2 and MMP-9, their inhibitors, and the activator MT1-MMP in primary breast carcinomas, *Journal of Pathology*, 1999; 189: 161–168.

26. Abdollahi A., Nozarian Z., Nazar E. Association between Expression of Tissue Inhibitors of Metalloproteinases-1, Matrix Metalloproteinase-2, and Matrix Metalloproteinase-9 Genes and Axillary Lymph Nodes Metastasis in Patients with Breast Cancer. *Int J Prev Med.* 2019;10:127.
27. Thorsen S.B., Christensen S.L., Würtz S.O. et al. Plasma levels of the MMP-9:TIMP-1 complex as prognostic biomarker in breast cancer: A retrospective study // *BMC Cancer.* 2013;13:598.
28. Brun J., Cortez A., Lesieur B. et al. Expression of MMP-2, -7, -9, MT1-MMP and TIMP-1 and -2 has no prognostic relevance in patients with advanced epithelial ovarian cancer // *Oncol Rep.*, 2012; 27: 1049-1057.
29. Radisky E.S., Raeeszadeh-Sarmazdeh M., Radisky D.C. Therapeutic Potential of Matrix Metalloproteinase Inhibition in Breast Cancer // *J Cell Biochem.*, 2017;118(11):3531-3548.
30. Sonogo M., Poletto E., Pivetta E. et al. TIMP-1 is Overexpressed and Secreted by Platinum Resistant Epithelial Ovarian Cancer Cells // *Cells*, 2019;9(1):6.
31. Gong Y., Scott E., Lu R. et al. TIMP-1 promotes accumulation of cancer associated fibroblasts and cancer progression // *PLoS One*, 2013;8(10):e77366
32. Winer A., Adams S., Mignatti P. Matrix Metalloproteinase Inhibitors in Cancer Therapy: Turning Past Failures Into Future Successes // *Mol Cancer Ther.*, 2018; 17(6): 1147-1155.
33. Almutairi S., Kalloush H.M., Manoon N.A., Bardaweel S.K. Matrix Metalloproteinases Inhibitors in Cancer Treatment: An Updated Review (2013–2023) // *Molecules*, 2023; 28: 5567.
34. Winer A., Adams S., Mignatti P. Matrix Metalloproteinase Inhibitors in Cancer Therapy: Turning Past Failures Into Future Successes // *Mol Cancer Ther.*, 2018;17(6):1147-1155.

РЕЗЮМЕ

ЗНАЧЕНИЕ ТКАНЕВОГО ИНГИБИТОРА МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-1 В ПАТОГЕНЕЗЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гамбарова С.Ч.

Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра биологической химии, Баку, Азербайджан

Тканевые ингибиторы металлопротеиназ (МПТИ) играют важную роль в патогенезе рака молочной железы (РМЖ). Хотя исследования последних лет показали двойственную роль ингибиторов МПТИ в развитии этой патологии, доказано, что они ингибируют активность металлопротеиназ и предотвращают инвазивность и рецидив опухоли. Проведение обширных исследований в направлении изучения противоопухолевого действия этих ингибиторов протеаз, особенно МПТИ-1, может позволить разработать новые препараты для лечения РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, металлопротеиназы, тканевые ингибиторы металлопротеиназ.

SUMMARY

SIGNIFICANCE OF TISSUE INHIBITOR METALLOPROTEINASE-1 IN THE PATHOGENESIS BREAST CANCER

Gambarova S.C.

Azerbaijan Medical University, Department of Biological Chemistry, Baku, Azerbaijan

Tissue metalloproteinase inhibitors (MPTIs) play an important role in the pathogenesis of breast cancer (BC). Although recent studies have shown the dual role of MPTIs in the development of this pathology, it has been proven that they inhibit the activity of metalloproteinases prevent invasiveness and tumor recurrence. Conducting extensive research towards studying the antitumor effect of these protease inhibitors, especially MPTI-1, may allow the development of new drugs for the treatment of breast cancer.

Keywords: breast cancer, metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases.

Redaksiyaya daxil olub: 06.04.2023

Çapa tövsiyə olunub: 27.04.2023

Rəyçi: Professor G.İ.Əzizova