

DOI: <https://doi.org/10.34921/amj.2024.3.006>

SÜD VƏZİSİ XƏRÇƏNGİ OLAN QADINLARIN QANINDA MATRİKSMETALLOPROTEİNAZALARIN BƏZİ NÜMAYƏNDƏLƏRİNİN VƏ CYR-61-in SƏVİYYƏSİ

L.Ə.Kərimova¹, G.İ.Əzizova², İ.C.Şahverdiyeva²¹*Bakı Dövlət Universitetinin Biofizika və biokimya kafedrası, Bakı, Azərbaycan*²*Azərbaycan Tibb Universitetinin Biokimya kafedrası, Bakı, Azərbaycan*

Məqalədə süd vəzisi xərçənginin (SVX) erkən diaqnostikasında serum matriksmetalloproteinaza-7 (MMP-7), MMP-9 və sisteinlə zəngin angiogen induktor 61-in (CYR61) rolunun araşdırılmasını əks etdirən tədqiqat işi haqqında məlumat verilir. Tədqiqata 2023-2024-cü illərdə Milli Onkoloji Mərkəzə müraciət etmiş və SVX diaqnozu qoyulmuş 30-51 yaşlı 74 qadının nəticələri daxil edilmişdir. Kontrol qrupunu 25-38 yaşlı praktik sağlam 15 qadının nəticələri təşkil etmişdir. Histokimyəvi analiz üsulları ilə SVX-nin biotipləri aydınlaşdırılmış, nəticələrə əsasən 8 qadında “tripl neqativ” və ya üçlü neqativ fenotipli, 33 qadında Her2 sekresiyası müsbət və 33 qadında isə Her2 sekresiyası mənfi olan SVX aşkar edilmişdir. Kontrol qrupun nəticələri həm SVX olan bütün qadınların nəticələri ilə, həm də biotiplərə uyğun olaraq müxtəlif yarımqrupların göstəriciləri ilə müqayisə edilmişdir. Tədqiqatın nəticələrinə əsasən, Her2-müsbət, Her2-mənfi və üçlü neqativ SVX yarımqrupları arasında bu göstəricilərdə statistik əhəmiyyətli fərq aşkar edilməmişdir. MMP-9-un səviyyəsində isə ümumi SVX qrupu ilə kontrol qrupu arasında statistik əhəmiyyətli fərq müşahidə edilmişdir ($p < 0,001$). Tədqiqat göstərmişdir ki, Her2 sekresiyasından asılı olaraq SVX biotipləri arasında serum biomarkerlərinin səviyyəsində əsaslı fərq müəyyən edilmir. Ancaq serum MMP-9 və CYR-61 səviyyəsi SVX-nin biotipindən asılı olmayaraq SVX diaqnostikasında əhəmiyyətli laborator biomarker kimi istifadə edilə bilər.

Açar sözlər: süd vəzisi xərçəngi, biomatriks metalloproteinazaları, CYR-61

Ключевые слова: рак молочной железы, матричные металлопротеиназы, CYR-61.

Keywords: breast cancer, matrix metalloproteinases, CYR61, biomarkers, triple-negative, Her2-positive

Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının məlumatına görə, son on ildə onkoloji xəstəliklər dünyada xəstələnmə və ölüm hallarının əsas səbəblərindən biri olaraq qalmaqda davam edir [1,2]. Statistik məlumatlara görə süd vəzisi xərçəngi son illər artım dinamikasında xərçəngin digər növlərini geridə qoymuşdur [3,4]. Süd vəzisi xərçəngi dünyada qadınlar arasında bədxassəli şişlərdən ölüm faizinə görə 2-ci yerdədir [5, 6]. 2021-ci ildə Azərbaycanda qeydə alınan xərçəng xəstələrinin 20%-ə qədərində süd vəzisi xərçəngi diaqnozu qoyulub. Həmin ildə xərçəng xəstəliyi Respublikamızda ölüm səbəbləri arasında ikinci olmuşdur [6,8].

Metalloproteinazalar (MMP) və ya matriksinlər adlandırılan proteolitik fermentlər ekstrasellulyar matriksin strukturunda iştirak edirlər və son illərdə süd vəzisi xərçənginin diaqnostik markerləri kimi tədqiqatçıların diqqətini cəlb

edirlər. Bu fermentlər normal fizioloji proseslərin, o cümlədən embrion inkişafı, morfogenez, reproduksiya və toxumanın yenidən qurulması kimi bir çox proseslərdə vacib rol oynayırlar [8]. Onlar həmçinin artirit, xərçəng və ürək-damar xəstəlikləri kimi bir çox patoloji proseslərdə iştirak edirlər [9,10]. CYR-61 ekstrasellulyar matriksi təşkil edən zülallardan biridir və hüceyrə aktivliyi, adheziya, miqrasiya və həmçinin hüceyrə apoptozu proseslərinin tənzimlənməsində iştirak edir [11,12]. Son illər ekstrasellulyar matriksdəki dəyişikliklərin araşdırılması süd vəzisi xərçənginin diaqnostikasının təkmilləşdirilməsində, həmçinin proqnozunun dəqiqləşdirilməsində əhəmiyyətli istiqamətlərin müəyyən edilməsinə səbəb olacağı düşünülür.

Tədqiqat işinin məqsədi süd vəzisi xərçəngi olan qadınların qan serumunda MMP-7, MMP-9 və CYR-61 zülallarının səviyyəsinin

diaqnostik əhəmiyyətinin araşdırılmasından ibarət olmuşdur.

Tədqiqatın material və metodları. Prospektiv tədqiqata 2023-2024-cü illərdə Milli Onkoloji Mərkəzə müraciət etmiş SVX olan 30-51 yaşlı 74 qadının nəticələri daxil edilmişdir. Histokimyəvi analiz üsulları ilə SVX-nin biotipləri tədqiq edilmiş, nəticələrə əsasən 8 qadında “tripl neqativ” və ya üçlü neqativ fenotipli, 33 qadında Her2 hipersekresiyası müsbət və 33 qadında isə Her2 sekresiyası mənfi olan SVX aşkar edilmişdir. Əldə olunan histokimyəvi müayinələrin nəticələrinə əsasən, SVX olan qadınlar tripl-neqativ, Her2 müsbət və Her2 mənfi yarımqruplarına ayrılmışdır. Kontrol qrupunu 25-38 yaşlı praktik sağlam 15 qadının nəticələri təşkil etmişdir. Kontrol qrupu nəticələri həm SVX olan bütün qadınların nəticələri ilə, həm də biotiplərə uyğun olaraq ayrı-ayrı yarımqrupların göstəriciləri ilə müqayisə edilmişdir

MMP-7, MMP-9 və CYR-61 zülalları immunoferment (ELISA) analiz metodu ilə tədqiq edilmişdir. Bu məqsədlə Bio-Techne (ABS) reaktiv dəstlərindən istifadə edilmiş, alınmış nəticələr STAT FAX 4700 mikroplanşetli yarımavtomat immunoferment analizatorunda ölçülmüşdür.

Əldə olunmuş nəticələr parametrik və qeyri-parametrik üsulların köməyi ilə riyazi statistik işlənmişdir. Materialların statistik işlənməsi Fişer və t-Student Bonferroni meyarlarından istifadə edilməklə parametrik, Uilkokson-Mann-Uitni meyarından istifadə edilməklə qeyri-parametrik üsulla aparılıb.

Tədqiqatın nəticələri və onların müzakirəsi. Her2-müsbət, Her2-mənfi və üçlü neqativ SVX qruplarında kontrol qrupu ilə müqayisədə serum MMP-7 səviyyəsi aşağı, median qiymətləri yarımqruplara müvafiq olaraq 1,2 (0,6; 4,8) nq/ml, 1,2 (0,8; 2,4) nq/ml və 2,0 (1,1; 4,9) nq/ml olmuşdur. Her2 müsbət olan onkoloji xəstələr qrupunda MMP-7-nin minimal həddi 0,2 nq/ml, yuxarı həddi 32,2 nq/ml təşkil etmişdir. Her2 neqativ və üçlü neqativ qruplarda MMP-7 səviyyəsi müvafiq olaraq 3,0±5,1 nq/ml, 5,7±9,7 nq/ml olmuşdur. Əsas qrupda

MMP-7-nin serum səviyyəsi kontrol qrupdakına nisbətən Fişer meyarına görə statistik etibarlı fərqlənməsə də ($p_f=0,464$), Uilkokson-Mann-Uitni meyarına əsasən göstəricilər arasında etibarlı şəkildə fərqlənmişdir ($p_U<0,05$). Tədqiqata daxil edilmiş sağlam qadınlarda MMP-7-nin qan serumu səviyyəsi 3,1±0,7 nq/ml olmuşdur.

MMP-9 səviyyəsi Her2 müsbət olan qrupda 28,4 nq/ml və 46,5 nq/ml arasında tərəddüd etmiş, orta göstəricisi 37,5±4,4 nq/ml olmuşdur. Üçlü neqativ SVX olan qrupda MMP-9 səviyyəsi orta qiymətlə 37,0±7,6 nq/ml, minimal həddi 19,1 nq/ml, maksimal həddi 54,9 nq/ml olmuşdur. Təqdim olunan qruplar arasında əhəmiyyətli statistik dürüst fərq aşkar edilməmişdir. Qeyd edilən göstəricilər kontrol qrupu ilə müqayisə olunmuş, əsas qrupu təşkil edən SVX xəstələrinin qan serumu MMP-9 səviyyəsi kontrol qrupdakına nisbətən 89,1% aşağı ($p<0,001$) olmuşdur. Əsas qrupda qan serumunda MMP-9-un səviyyəsi t-Student-Bonferroni meyarına əsasən də kontrol qrupuna nisbətən statistik etibarlı üstünlüyə malikdir ($p<0,001$).

Qan serumu CYR-61 səviyyəsində əsas qruplar arasında statistik əhəmiyyətli fərq aşkar edilməmişdir ($p_F=0,063$). Belə ki, ən yüksək nəticə Her2 müsbət olan qrupda müşahidə edilmişdir. Her2 müsbət olan SVX qrupunun nəticələri Her2 mənfi və tripl-mənfi qruplarla müqayisədə müvafiq olaraq 46,5% və 67,1% yüksək olmuşdur (cədvəl). Kontrol qrupla müqayisədə Her2-müsbət, Her2-mənfi və triple-mənfi qruplarına daxil olan qadınların qan serumunda CYR-6-nin səviyyəsi kontrol qrupla müqayisədə müvafiq olaraq 30,5, 20,8 və 18, 3 dəfə ($p_F<0,001$) artmışdır. Ümumilikdə Her2-müsbət, Her2-mənfi və üçqat mənfi SVX qruplarını təşkil edən qadınlarda MMP-7, MMP-9 və CYR-61 zülallarının səviyyəsində

Cədvəl. Süd vəzisi xərçəngi olan qadınlarda qan serumunda MMP-7, MMP-9 və CYR-61 konsentrasiyası, M (min, max)

	MMP-7, nq/ml	MMP-9, nq/ml	CYR-61, nq/ml
Her2-müsbət, n=33	5,7 (0,2 – 32,2)	37,5 (8,0 – 140,0)	406,6 (0 – 5575,0)
Her2-mənfi, n=33	3,0 (0,2 – 25,4)	73,1 (8,0 – 688,0)	277,5 (0 – 784,0)
Triple-mənfi, n=8	5,7 (0,4 – 29,2)	37,0 (12,0 – 72,0)	243,4 (37,0 – 683,0)
Cəmi SVX, n=74	4,5 (0,2 – 32,2)	53,3 (8,0 – 688,0) *	331,4 (0 – 5575,0)
Kontrol, n=15	3,1 (1,8 – 4,1)	486,9 (269,0 – 884,0)	13,3 (0 – 149,0)

Qeyd: * işarəsi ilə əsas və kontrol qrupların göstəriciləri arasındakı fərqi statistik etibarlılığı əks etdirilmişdir.

qruplar arasında əhəmiyyətli fərq aşkar edilməyə də, qan serumunda MMP-9 və CYR-61-in səviyyəsində əsas qrupla kontrol qrupu arasında statistik əhəmiyyətli fərq müşahidə edilmişdir ($p < 0,001$). Tədqiqatın nəticələri göstərdi ki, qan serumunda MMP-9 və CYR-61 konsentrasiyası SVX-nin diaqnostikasında əhəmiyyətli laborator biomarker kimi istifadə edilə bilər.

Tədqiqatın nəticələrinə əsasən bütün qadınların qan serumunda MMP-9 və CYR-61 konsentrasiyası arasında mənfi korrelyasiya əlaqələri ($r = -0,314$, $p < 0,003$) aşkarlanmışdır.

mışdır.

Ekstrasellülar matriks ilə əlaqəli bəzi serum biomarkerləri süd vəzisi xərçənginin erkən aşkarlanması üçün diaqnostik marker kimi tədqiqatçıların diqqət mərkəzindədir. Nəticələrimiz göstərmişdir ki, qan serumunda MMP-9-un təyininədən süd vəzisi xərçənginin ilkin diaqnostikasında əhəmiyyətli laborator biomarker kimi istifadə edilə bilər. Hazırda digər onkoloji xəstəliklər zamanı MMP-9-un diaqnostik və proqnostik əhəmiyyətinin araşdırılması üzərində işlər aparılmaqdadır.

ƏDƏBİYYAT

1. World Health Organization. Breast cancer: prevention and control. Accessed on 3 March 2023. <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>
2. Mehrəliyev O. Processing localization and questionnaire EORTC QLQ-C30 results in patients with breast cancer and metastasis. *Azerbaijan Medical Journal*, 2022, (1), 64–70. <https://doi.org/10.34921/amj.2022.1.010>
3. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2021-2022. Accessed on 3 March 2023. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/breast-cancer-facts-figures.html>
4. Cancer.Net. Breast Cancer: Types of Treatment. Accessed on 3 March 2023. <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/types-treatment>
5. National Cancer Institute. Triple Negative Breast Cancer. Accessed on 3 March 2023. <https://www.cancer.gov/types/breast/hp/triple-negative-breast-cancer>
6. World Health Organization. CANCER FACT SHEETS. In: Fact sheets. France. 2018. Available online: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>. Accessed 2/12 2019
7. Rahimzade S.E., Aliyev J.A., Kazimov E.E., Melikova L.A., Mardanova K.S., Mansurova T.E., Mansurov E.B. CLO20-058: Characteristics of Gynecological Anamnesis and its Prognostic Role in Azerbaijani Women With Breast Cancer // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2020, 18(3.5), CLO20-058. doi.org/10.6004/jnccn.2019.7411
8. Cabral-Pacheco G. A., Garza-Veloz I., Castruita-De la Rosa C., Ramirez-Acuña J. M., Perez-Romero B. A., Guerrero-Rodriguez J. F., Martinez-Avila N., Martinez-Fierro M. L. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases // *International journal of molecular sciences*, 2020, 21(24), 9739. <https://doi.org/10.3390/ijms21249739>
9. He L., Kang Q., Chan K. I., Zhang Y., Zhong Z., Tan W. The immunomodulatory role of matrix metalloproteinases in colitis-associated cancer // *Frontiers in immunology*, 2023, 13, 1093990. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1093990>
10. Rahimova R.R., Dashdamirova G.S., Shahverdiyeva I.J., Karimova I.A. Studying the activity of matrix metalloproteinases and antibodies to DNA in patients with autoimmune thyroiditis // *Kazan Medical Journal*, 2023, 104(6), p. 851–858
11. Roque W., Boni A., Martinez-Manzano J., Romero F. A. Tale of Two Proteolytic Machines: Matrix Metalloproteinases and the Ubiquitin-Proteasome System in Pulmonary Fibrosis // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020, 21(11):3878. <https://doi.org/10.3390/ijms21113878>
12. Mamdouh Shoeib S., Elwy Abdeldaim D., Samir Mashal S., Raafat Ibrahim R., Mohamed Dawood L., Shatat D., Ibrahim El-Masry Y., Almeldin A., Mahamoud El Sharaby R. The Ratio of Cysteine-Rich Angiogenic Inducer 61 to MicroRNA -155 Expression as a Preeclampsia Diagnostic Marker and Predictor of Its Severity // *Reports of biochemistry & molecular biology*, 2023, 12(2), 332–339. <https://doi.org/10.61186/rbmb.12.2.332>

УРОВЕНЬ НЕКОТОРЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И CYR-61 В КРОВИ ЖЕНЩИН С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.А.Керимова¹, Г.И.Азизова², И.Дж.Шахвердиева²

¹Кафедра биофизики и биохимии Бакинского государственного университета, Баку, Азербайджан

²Кафедра биохимии Азербайджанского медицинского университета, Баку, Азербайджан

Резюме. В статье представлены результаты исследования, проведенного с целью выяснения диагностического значения уровней матричной металлопротеиназы-7 (ММР-7), ММР-9 и цистеин-

содержащего ангиогенного индуктора 61 (CYR61) при раке молочной железы (РМЖ). В исследование были включены результаты 74 женщин в возрасте от 30 до 51 года, обратившихся в Национальный Онкологический Центр в 2023-2024 годах и с диагнозом РМЖ. Контрольную группу составили результаты 15 практически здоровых женщин в возрасте 25-38 лет. Биотипы РМЖ были определены с использованием гистохимических методов анализа; по результатам у 8 женщин был выявлен “тройной негативный” фенотип, у 33 женщин наблюдалась гиперсекреция Her2, и у 33 женщин секреция Her2 была отрицательной. Результаты контрольной группы были сопоставлены как с результатами всех женщин с РМЖ, так и с показателями различных подгрупп, разделенных по биотипам. По результатам исследования, статистически значимых различий в уровнях исследуемых показателей между подгруппами Her2-позитивного, Her2-негативного и тройного негативного РМЖ не выявлено. Однако статистически значимая разница была установлена между общей группой РМЖ и контрольной группой по уровню MMP-9 ($p < 0,001$). Исследование показало, что существенных различий в уровнях сывороточных биомаркеров между биотипами РМЖ в зависимости от секреции Her2 не обнаружено. Тем не менее, уровень сывороточного MMP-9 и CYR-61 может использоваться в качестве значимого лабораторного биомаркера для диагностики РМЖ вне зависимости от биотипа.

SERUM LEVELS OF SPECIFIC MATRIX METALLOPROTEINASES AND CYR-61 IN WOMEN WITH BREAST CANCER

L.A.Karimova¹, G.I.Azizova², I.C.Shahverdiyeva²

¹ *Department of Biophysics and Biochemistry, Baku State University, Baku, Azerbaijan*

² *Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan*

Summary. The article presents a study investigating the role of serum matrix metalloproteinase-7 (MMP-7), MMP-9, and cysteine-rich angiogenic inducer 61 (CYR61) in the early diagnosis of breast cancer (BC). The study included results from 74 women aged 30-51 years who visited the National Oncology Centre in 2023-2024 and were diagnosed with BC. The control group consisted of results from 15 healthy women aged 25-38 years. The biotypes of BC were determined using histochemical analysis methods; results showed that 8 women had a 'triple-negative' phenotype, 33 women had Her2-positive hypersecretion, and 33 women had Her2-negative BC. The control group results were compared with both the overall results of all women with BC and the indicators of various subgroups according to biotypes. According to the study results, no statistically significant differences were found in the levels of the studied biomarkers among Her2-positive, Her2-negative, and triple-negative BC subgroups. However, a statistically significant difference was identified in MMP-9 and CYR-61 levels between the overall BC group and the control group ($p < 0.001$). The study demonstrated that there are no significant differences in serum biomarker levels between BC biotypes depending on Her2 secretion. However, the serum MMP-9 level can be used as a significant laboratory biomarker for the diagnosis of BC, regardless of biotype.

Müəlliflə əlaqə üçün:

Kərimova Leyla Ələvsət qızı – Bakı Dövlət Universitetinin Biofizika və biokimya kafedrasının doktorantı

E-mail: leylakarimovaaa@gmail.com