

6. Maeder, M. Kaye, D. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. 53(11), – p. 905–918.
7. Zile, M. Mode of death in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study (I-Preserve) trial / Michael R Zile, William H Gaasch, Inder S Anand [et al.] // Circulation. – 2010. Mar; 121(12), – p. 1393–1405.
8. Мареєв, В.Ю. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / В.Ю.Мареєв, Ф.Т.Агеев, Г.П.Арутюнов [и др.] // Журнал сердечная недостаточность, – Москва: – 2013. – т.14, № 7, – с. 379–472.
9. McKelvie, G.W. Moe, J.A. Ezekowitz // Can. J. Cardiol. – 2013. 29, – p. 168–181.
10. Ferrari, R. Heart failure with preserved ejection fraction: uncertainties and dilemmas / Roberto Ferrari, Michael Böhm, John G F Cleland [et al.] // Eur. J. of Heart Failure. – 2015. Jul; 17(7). – p. 665–671.
11. Зобнина, М.П. Ретроспективная оценка прогноза выживаемости больных эссенциальной артериальной гипертензией в зависимости от исходных особенностей ремоделирования левого желудочка: / автореферат диссертации кандидата медицинских наук)/ – Санкт-Петербург, 2013. – 22 с.
12. Свеклина, Т.С., Таланцева, М.С., Барсуков, А.В. Метаболический синдром и воспаление: актуальные вопросы патогенеза // – Москва: 13. Berry, C. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) / C. Berry, R. Doughty, C. Granger [et al.] // Eur. Heart J. – 2012. 33(14), – p. 1750–1757.
14. Carlsen, C. Prevalence and prognosis of heart failure with preserved ejection fraction and elevated N-terminal pro brain natriuretic peptide: a 10-year analysis from the Copenhagen Hospital Heart Failure Study / Christian Malchau Carlsen 1, Morten Bay, Vibeke Kirk [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2012. – Mar; 14(3), – p. 240–247.
15. Zipes, D. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death—executive summary / Douglas P Zipes, A John Camm, Martin Borggrefe [et al.] // Eur Heart J. – 2006. Sep; 27(17), – p. 2099-2140.
16. Zile, M., Baicu, C., Gaasch, W. Diastolic heart failure – abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle // N Engl J Med. – 2004. 350(19), – p. 1953–1959.
17. Zucker, I. L. Xiao, L., Haack, K. The central renin–angiotensin system and sympathetic nerve activity in chronic heart failure // Clin. Sci. (Lond). – 2014. May; 126(10), – p. 695–706.

MƏDƏALTI VƏZİ XƏRÇƏNG KÖK HÜCEYRƏLƏRİ VƏ RETİNOİDLƏRLƏ POTENSİAL ƏLAQƏ

İsayev O.R.

*Azərbaycan Tibb Universiteti. Histologiya, embriologiya və sitologiya kafedrası. Bakı, Azərbaycan
Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası. Genetik Ehtiyatlar İnstitutu. Bakı, Azərbaycan.*

*Əlaqə üçün məlumatlar: AZ 1022 Bakı, Bakıxanov küçəsi 23. Elektron poçt: isayev.orkhan@amu.edu.az

Mədəalti vəzi xərcəngi hələ də tibb elmi qarşısında ən böyük problemlərdən biri olaraq qalır. Gec diaqnoz olunması, aşkarlanan zaman irəliləmiş mərhələlərdə olması, spesifik markerlərin olmaması və kimyəvi terapiyaya qarşı rezistentlik mədəalti vəzi xərcəngini ən letal nəticələr verən xərcəng növlərindən biri edir. Standart terapiya uğursuz olduğuna görə, bu xəstəlik zamanı 5 illik sağ qalma göstəricisi 10 faizə qədərdir. Müasir araşdırmaların əsas hədəfi standart terapiyaya qarşı yüksək rezistentlik probleminin həllidir. Xərcəng kök hüceyrələrinin kimyəvi dərman terapiyasına qarşı rezistentlikdə vacib rol oynadığı bir sıra xərcəng növlərində, xüsusilə də mədəalti vəzi xərcəngində

sübata yetirilmişdir. Təklif olunur ki, xərçəng xəstəliyinin müalicəsində əsas hədəf xərçəng kök hüceyrələri olmalıdır. Belə ki, standart terapiyadan sonra yalnız normal xərçəng hüceyrələri tələf olur. İnaktiv vəziyyətdə olan xərçəng kök hüceyrələri sağ qalaraq yeni hüceyrələrin inkişafına səbəb ola bilər. Retinoidlərin, aparılan araşdırmalarda müxtəlif xərçəng növlərinə (mədəaltı vəzi xərçəngi daxil olmaqla) qarşı müalicəvi effekti göstərmişdir. Tədqiqatlar göstərmişdir ki, mədəaltı vəzi xərçəngi kök hüceyrələrində retinoy turşusunun kök hüceyrə xüsusiyyətlərinin azaldır. Həmçinin, retinoy turşusunun mədəaltı vəzi xərçəng kök hüceyrələri markerlərinə (CD24, CD44, CD133, ALDH1) təsiri araşdırılmış və məlum olmuşdur ki, onların ekspressiyası müalicədən sonra zəifləyir. Aparılan tədqiqatlarda xərçəng kök hüceyrələri və retinoid reseptorları arasında əlaqənin mümkünlüyü araşdırılmış və bu əlaqənin həm xəstəliyin diaqnostikasında, həm də müalicəsində faydalı ola biləcəyi ehtimal olunur.

Açar sözlər: Mədəaltı vəzi xərçəngi, retinoid reseptorları, retinoy turşusu, xərçəng kök hüceyrələri

POTENTIAL CONNECTION WITH PANTHDARY CANCER STEM CELLS AND RETINOIDS

İsayev O.R.

*Azerbaijan medical university. Department of Histology, Embryology and Cytology .Baku, Azerbaijan
Azerbaijan National Academy of Science. Institute of Genetic Resources. Baku, Azerbaijan.*

*Contact information: AZ 1078 Baku, Kakichanov street 23. E-mail: isayev.orkhan@amu.edu.az

Pancreatic cancer is still one of the biggest problems facing medical science. Late diagnosis, advanced stages of detection, lack of specific markers and resistance to chemotherapy make pancreatic cancer one of the most lethal types of cancer. Due to the failure of standard therapy, the 5-year survival rate for this disease is up to 10 percent. The main goal of modern research is to solve the problem of high resistance to standard therapy. It has been proven that cancer stem cells play an important role in resistance to chemotherapy in a number of cancers, especially in pancreatic cancer. It is suggested that the main target in the treatment of cancer should be cancer stem cells. Thus, only normal cancer cells die after standard therapy. Inactive cancer stem cells can survive and cause new cells to develop. Studies have shown that retinoids have a therapeutic effect against various types of cancer (including pancreatic cancer). Studies have shown that retinoic acid reduces stem cell properties in pancreatic cancer stem cells. Also, the effect of retinoic acid on markers of pancreatic cancer stem cells (CD24, CD44, CD133, ALDH1) was studied and it was found that their expression weakened after treatment. Studies have investigated the possibility of a link between cancer stem cells and retinoid receptors. This link is likely to be useful in both the diagnosis and treatment of the disease.

Key words: Pancreatic cancer, retinoid receptors, retinoic acid, cancer stem cells

Mədəaltı vəzi xərçəngi dünyada xərçəng xəstəliyi səbəbindən ölümlər arasında 4-cü yeri tutur. Hər il orta hesabla 227.000 insan bu xəstəlik səbəbindən dünyasını dəyişir.

Gec diaqnoz olunması, aşkarlanan zaman irəliləmiş mərhələlərdə olması, spesifik markerlərin olmaması və kimyəvi terapiyaya qarşı rezistentlik mədəaltı vəzi xərçəngini ən letal nəticələr verən xərçəng növlərindən biri edir. Mədəaltı vəzi xərçəngi ən çox dünyanın inkişaf etmiş ölkələrində rast gəlinir və xüsusilə, kişi cinsindən olan insanlara daha çox rast gəlinir. Hal-hazırda cərrahi müdaxilə hələ də, ən yaxşı müalicə hesab olunur, lakin bu xəstəlikdən əziyyət çəkən xəstələrin az faizi operabel vəziyyətdə olurlar, gemsitabin və 5-flüorosil preparatları bu xəstəlik üçün standart terapiya hesab edilir. Standart terapiya uğursuz olduğuna görə, bu xəstəlik

zamanı 5 illik sağ qalma göstəricisi 10 faizə qədərdir [1].

Mədəaltı vəzi xərçənginin müalicəsində irəliləyiş hal-hazırda tibb elminin qarşısında duran ən böyük problemlərdən biri sayılır. Müasir baxışlardan biri də, xəstəliyi idarə edən genetik mexanizmlərə təsir olunaraq kimyəvi terapiyaya qarşı rezistentlik probleminin aradan qaldırılmasıdır.

Bu aspektdən retinoidlərin mədəaltı vəzi xərçəngi ilə əlaqəsi maraqlıdır. Bir sıra araşdırmalar göstərmişdir ki, bütün-trans-retinoy turşusunun və bütün trans-retinolların miqdarı mədəaltı vəzi xərçəngi hüceyrələrində normal hüceyrələrə nəzərən aşağıdır. Həmçinin, retinoy turşusu reseptorlarının və retinoy x reseptorların ekspressiyasının azalması xəstələrin sağ qalma göstəricilərinə neqativ təsir ilə müşayiət olunmuş-

dur. [2,3]. Retinoidlərin, aparılan araşdırmalarda müxtəlif xərçəng növlərinə (mədəaltı vəzi xərçəngi daxil olmaqla) qarşı müalicəvi effekti müşahidə olunur. Bu effekt retinoidlərin potensial böyümə inhibitorları olması və hüceyrələrin differensasiya qabiliyyətinə təsiri ilə izah olunur. Retinoy turşusu bir sıra xərçəng növlərinin müalicəsində artıq təsdiq edilmiş (cədvəl 1) və bu sahədə tədqiqatlar hələ də davam etdirilir. Aparılan tədqiqatlar göstərmişdir ki, bir sıra mədəaltı vəzi xərçəngi hüceyrə xətlərində proliferasiya zəifləmiş və differensasiya prosesi fəallaşmışdır. Həmçinin, retinoy turşusunun mədəaltı vəzi xərçəngi hüceyrələrində apoptozu fəallaşdırdığı müşahidə olunmuşdur. Hüceyrələr bu təsirləri ilə yanaşı retinoy turşusunun hüceyrə tsiklini, apoptozu və epitelial differensasiyanı stimula etdiyi məlum olmuşdur. Froeling və başqaları retinoy turşusunun mədəaltı vəzi ulduzabənzər hüceyrələrini süst vəziyyətdən çıxardığını və onların hərəkətliyini zəiflətdiyini göstərmişlər, bununla da, zəifləmiş proliferasiyaya və apoptoz prosesinin stimula olunmasına gətirib çıxarmışdır [4,5].

Aparılan tədqiqatlar göstərmişdir ki, retinoidlərin xərçəng əleyhinə effekti retinoid nüvə reseptorları vasitəsilə həyata keçirilir. Retinoy turşusunun hədəfləri olaraq, müxtəlif struktur genləri, onkogenləri, transkripsiya faktorlarını və hüceyrə-lərə impulsların daşınmasında rol oynayan sito-kinləri göstərmək olar. Mədəaltı vəzi xərçəngində TGF- β -nin retinoy turşusunun hüceyrələrin böyümə qabiliyyətinin zəiflədilməsində modulyator rolunu oynadığı müəyyən edilmişdir. Son tədqiqatlar göstərmişdir ki, retinoidlər miR-1247 vasitəsilə anti-proliferativ effektin əldə edilməsini və İnterleikin-6 mediatorunun inhibe edilməsi ilə isə hüceyrə miqrasiyanın ləngidilməsi proseslərini həyata keçirir [6]. Bu sahədə aparılan

tədqiqatlardan biri də, mədəaltı vəzi xərçəngi hüceyrələrində retinoy turşusunun kök hüceyrə xüsusiyyətlərinin azaldığı barədə araşdırmadır. Bu məqsədlə retinoy turşusunun tək və ya kimyəvi terapiya ilə kombinə olunmuş formada mədəaltı vəzi xərçəng hüceyrələrinə təsiri tədqiq olunmuşdur. Araşdırmada ARTA (all trans retinoic acid), Gemsitabin və 5-Flüorosil preparatları istifadə olunmuşdur. Mədəaltı vəzi xərçəngi hüceyrə xətlərindən isə BxPC3, PaTu8988t və L3.6 üzərində eksperimentlər aparılmış və hüceyrələrin inkişafı, özünü yeniləmə qabiliyyəti, apoptoz təsiri və markerlərin ekspresiyası kimi xüsusiyyətlərə təsiri tədqiq olunmuşdur. Aparılmış təcrübələr nəticəsində müşahidə olunmuşdur ki, retinoy turşusunun hüceyrə tsiklinin zəiflədilməsində və markerlərin ekspresiyasının azalmasında rolu vardır. Həmçinin, retinoy turşusu Gemsitabinlə kombinə olunmuş halda apoptozun yüksəlməsinə gətirib çıxarmışdır. Belə ki, bu təsir standart kimyəvi terapiyadan fərqli olaraq retinoy turşusunun fərqli populyasiyanı hədəf almasıdır. Retinoy turşusunun mədəaltı vəzi xərçəng kök hüceyrələri markerlərinə (CD24, CD44, CD133, ALDH1) təsiri araşdırılmış və məlum olmuşdur ki, onların ekspresiyası müalicədən sonra zəifləmişdir. Həmçinin, kimyəvi terapiya qarşı rezistentliklə marker ekspresiyası arasında əlaqənin olması bir daha müşahidə olunmuşdur. Retinoy turşusunun Gemsitabinlə kombinə olunmuş müalicə qrupunda c-met markerinin də ekspresiyası zəifləmişdir, bu effekt yalnız retinoy turşusunun təsiri zamanı müşahidə olunmamışdır. Gemsitabinlə kombinə olunmuş müalicə qruplarında həmçinin, hüceyrə tsiklinin ləngiməsi və apoptozun stimula olunması müşahidə olunmuşdur. Kök hüceyrələrin fəaliyyətində rol oynayan genlərdən TGF- β , NOTCH, FGF və SOX2 genlə-

Cədvəl 1.

Qida və Dərman Agentliyi tərəfindən xərçəng əleyhinə müalicə üçün təsdiq olunmuş təbii və sintetik retinoy turşuları [14].

Məhsulun adı	Təsdiq ili	Tətbiqi
ATRA	1995	Kəskin leykemiya
13-cis RT	1982	Dəri xərçəngi
9-cis RT	1999	Kapoşi sarkoması
Targretin	1999	T hüceyrə limfoması
Fenretinide	2006	T hüceyrə limfoması, süd vəzi xərçənginin profilaktikası

rinin bu proseslərdə rolu tədqiq olunmuşdur. Nəticə olaraq, retinoy turşularının standart terapiya ilə kombinə olunmuş formada mədəaltı vəzi xərçənginin müalicəsində tətbiq oluna biləcəyi təklif edilmişdir [2,7,8].

Xərçəng kök hüceyrələrinin aktivliyində rol oynayan enzimlərdən biri də aldehid dehidrogenazdır (ALDH). Təsadüfi deyildir ki, son zamanlar ALDH xərçəng kök hüceyrələrinin zənginləşdirilməsində marker rolu oynayır. ALDH ekspressiyası yüksək olan bu hüceyrələr normal kök hüceyrələri kimi, aşağı böyümə tempi, kimyəvi dərman preparatlarına qarşı rezistentlik, özünü törətmə qabiliyyəti ilə xarakterizə olunurlar [9, 10]. Bundan başqa, ALDH leykemiyalar, süd vəzi xərçəngi, uşaqlıq xərçəngi, prostat, baş-boyun, ağciyər, mielomalar, osteosarkoma kimi xərçəng növlərində yüksək dərəcədə ekspressiya olunurlar və kimyəvi dərman müalicəsinə rezistentlikdə mühüm rol oynayırlar. Normal və xərçəng kök hüceyrələrində ALDH-nın bir sıra izomerlərinin ekspressiyasının artdığı görülmüş və məlum olmuşdur ki, onlardan ALDH1A1, daunorubicin və flavopiridolun xərçəngin müalicəsində təsirini azaldır. Bu prosədə rol oynayan digər izomerlərə ALDH3A1, ALDH1A2, ALDH7A1 və ALDH2-ni göstərmək olar. Orqanizmdə ALDH aktivliyi bir sıra maddələrin sintezində önəmli rol oynayır ki, bu maddələr sırasında retinoy turşusunu da göstərmək olar. Aparılan tədqiqatlar göstərir ki, ALDH retinoy turşusu vasitəsilə hüceyrələrin proliferasiyasında, ixtisaslaşmasında və həyatda qalmasında vacib rol oynayır. ALDH aktivliyinin xərçəng kök hüceyrələrinin müalicəsində mühüm bir faktor kimi istifadə olunması hal-hazırda müzakirə mövzudur. Bu sahədə aparılan tədqiqatlara nəzər salsaq görürük ki, bütün-trans retinoy turşusu və digər sintetik retinoy turşular xərçəng hüceyrələrində ALDH aktivliyini azaltmağa və onların böyüməsinə təsir edərək, onları 4-hidroperoksisiklofosfamidə qarşı həssas hala gətirdiyi sübut olunmuşdur [11,12].

Bilindi ki, retinoy turşusu retinoy turşusu reseptorlarının və retinoy x reseptorlarının heterodimer kompleksinin agonistidir. Bu komplekslər nüvə reseptorlarına aid edilir. Retinoy turşusu reseptorlarının müxtəlif izomerləri (alfa, beta, qamma) hüceyrələrin differensiasiyasında, proliferasiyasında və kök hüceyrə qabiliyyəti əldə

etməsində xüsusi rol oynayır. Retinoy turşusu reseptoru izomerlərindən beta2 hüceyrənin tənzimləyici proteinlərindən p21 və p27 təsir edərək, hüceyrə proliferasiyasına neqativ təsir göstərməsi və karsinogenezin azalması müşahidə olunmuşdur [13].

Qeyd olunanları diqqətə alaraq, ALDH-nın xərçəng kök hüceyrələrinin müalicəsində önəmli rol oynadığı söyləmək olar. Bu faktoru nəzərə alaraq, aparılan tədqiqat göstərmişdir ki, bütün-trans-retinoy turşusu hüceyrələrdə ALDH səviyyəsini azaltmış və bununla da, xərçəng kök hüceyrələrini kimyəvi terapiyaya qarşı həssas hala gətirmişdir. Bütün-trans retinoy turşusunun kəskin promielotik leykemiyalarda istifadəsi buna bariz sübut ola bilər. Həmçinin, retinoy turşuların yüksək ALDH aktivliyi göstərən süd vəzi xərçəngi kök hüceyrələrinə təsiri nəticəsində bu hüceyrələrin differensiasiya qabiliyyətinin artırılması və kimyəvi dərman müalicəsinə qarşı rezistentliyinin azaldığı *in vitro* və *in vivo* sübut olunmuşdur. Digər bir tədqiqatda, retinoy turşusunun mədə xərçəngi kök hüceyrələrinə təsiri araşdırılmış və müəyyən olmuşdur ki, koloniya əmələ gətirmə qabiliyyəti və şişin böyümə tempi zəifləmiş, xərçəng kök hüceyrəsi markerlərinin ekspressiyası azalmışdır. Oxşar nəticələr uşaqlıq xərçəngi kök hüceyrələrində müşahidə olunmuşdur. Son tədqiqatlar retinoy turşusunun sorafinib preparatı ilə birlikdə leykemiya xərçəngi kök hüceyrələrini məhv etdiyini göstərmişdir [15,16]. Ümumilikdə retinoy turşularının xərçəngin müalicəsində eksperimental tətbiqi geniş yayılmışdır (cədvəl 2).

Son dövrlər aparılan tədqiqatlar göstərmişdir ki, ALDH-retinoy turşusu əlaqəsi xərçəngin müalicəsində mühüm hədəf nöqtəsidir və retinoy turşusunun təsiri nəticəsində xərçəng kök hüceyrələrinin proliferasiya, invazivlik, kimyəvi dərman terapiyasına qarşı rezistentlik kimi xüsusiyyətlərini zəiflətmək qabiliyyətinə malikdir.

Retinoidlərin xərçəng kök hüceyrələrinə təsirini araşdıran maraqlı tədqiqat işlərindən biri də, WYC-209 adlı yeni sintetik retinoidin müxtəlif şişlərdə xərçəng kök hüceyrələrinə göstərdiyi effektdir. Xərçəng kök hüceyrələrinin retinoy turşusu və onun analoqları ilə müalicəsi onların metataz qabiliyyətini azaltmasına baxmayaraq, suda pis həll olması və yüksək toksikliyi onun istifadəsini məhdud edir.

Cədvəl 2.

Retinoy turşusunun iştirakı ilə aparılan prekliniki və kliniki sınaqlar [14].

Kombinə olunmuş müalicə	Xərçəngin növü
9-cis və ya 13-cis RT + Dexametazon	Çoxsaylı mieloma
BTRT + CLAG	Kəskin mieoloid leykemiya
BTRT, 13-cis RT + fenretinid	Yüksək-riskli neyroblastoma
BTRT	Baş-boyun və ağciyər xərçəngi
BTRT + 5-azasitidin	Yüksək riskli kəskin mieoloid leykemiya və mielodisplastik sindrom
BTRT + paklitaksel	Metastaz vermiş süd vəzi xərçəngi
BTRT + cisplatin və paklitaksel	Ağciyər xərçəngi
BTRT + induksiya edici kimyəvi terapiya	Kəskin mieoloid leykemiya
BTRT	Osteosarkoma
BTRT	Süd vəzisi xərçəngi

Retinoidlərin xərçəng kök hüceyrələrinə təsirini araşdıran maraqlı tədqiqat işlərindən biri də, WYC-209 adlı yeni sintetik retinoidin müxtəlif şişlərdə xərçəng kök hüceyrələrinə göstərdiyi effektdir. Xərçəng kök hüceyrələrinin retinoy turşusu və onun analogları ilə müalicəsi onların metastaz qabiliyyətini azaltmasına baxmayaraq, suda pis həll olması və yüksək toksikliyi onun istifadəsini məhdud edir. Bu məqsədlə, retinoy turşuların sintetik izomerləri bu problemin həllinə kömək ola bilər. Bu məqsədlə tədqiqatda siçan melanoma hüceyrə xətti B16-F1, uşaqlıq xərçəngi hüceyrə xətti A2780, süd vəzisi xərçəngi hüceyrə xətti MCF-7, ağciyər xərçəngi hüceyrə xətti A549, insan melanoma hüceyrə xətti MDA-MB-435 və A375 istifadə olunmuşdur. Apoptoz, proliferasiya, metastaz və s. kimi xərçəng kök hüceyrələrinin əhəmiyyətli xüsusiyyətləri tədqiq olunmuşdur. İn vitro və in vivo eksperimentlər göstərmişdir ki, siçan melanoma hüceyrə xətlərində WYC-209 ilə müalicədən sonra böyümənin ləngiməsi və koloniyaların azalması müşahidə olunmuşdur. Melanoma hüceyrələrində həmçinin, müalicədən artıq 24 saat sonra apoptoz qabiliyyətinin kəskin artması görülmüşdür. WYC-209-in özünü yenilmə qabiliyyətini azaltması Sox2 geninə olan təsiri ilə əlaqələndirilir. Bu sintetik retinoy turşusunun uzun müddətli təsiri nəticəsində heç bir residiv müşahidə olunmamışdır. Eksperimentdə istifadə olunan bütün hüceyrə xətlərində retinoy turşusu reseptorlarının ekspressiyası və WYC-209

arasında əlaqənin olduğu məlum olmuşdur. Fərz olunur ki, retinoy turşusu reseptorları WYC-209-in birbaşa hədəfidir və bu fenomeni retinoid turşusu reseptorlarının ekspressiyanın azalması nəticəsində WYC-209-in inhibə etmək qabiliyyətinin artması ilə birbaşa izah olunur. Bu tədqiqatda siçanlar üzərində aparılan in vivo eksperimentlər zamanı metastazvermə qabiliyyətinin azalması müşahidə olunmuşdur. Sonda qeyd etmək lazımdır ki, WYC-209 adlı sintetik retinoid, insan və heyvan şiş hüceyrə xətlərində xərçəng kök hüceyrələrinin proliferasiya və metastazvermə qabiliyyətini azaltmış, bununla yanaşı, retinoy turşusundan fərqli olaraq, heç bir toksiklik müşahidə olunmamışdır [17].

Qeyd etdiyimiz kimi, xərçəng kök hüceyrələri kimyəvi dərman terapiyasına qarşı rezistentlikdə vacib rol oynayır. Həmçinin, tətbiq olunan standart terapiyadan sonra xərçəng kök hüceyrələrinin miqdarında və aktivliyində artım müşahidə olunur [18,19]. Aparığımız tədqiqatda xərçəng kök hüceyrələri və retinoid reseptorları arasında əlaqənin mümkünlüyü araşdırılmışdır. Bu məqsədlə eksperiment üçün xərçəng kök hüceyrələri ilə zəngin iki mədəaltı vəzi xərçəngi hüceyrə xətləri olan MiaPaCa2 və PANC1 seçilmişdir. Bilindi ki, xərçəng kök hüceyrələrinin zənginləşdirilməsində CD24, CD44 və CD133 markerləri istifadə olunur. İlk öncə qeyd olunan hüceyrə xətlərində xərçəng kök hüceyrə markerlərinin ekspressiyası analiz olun-

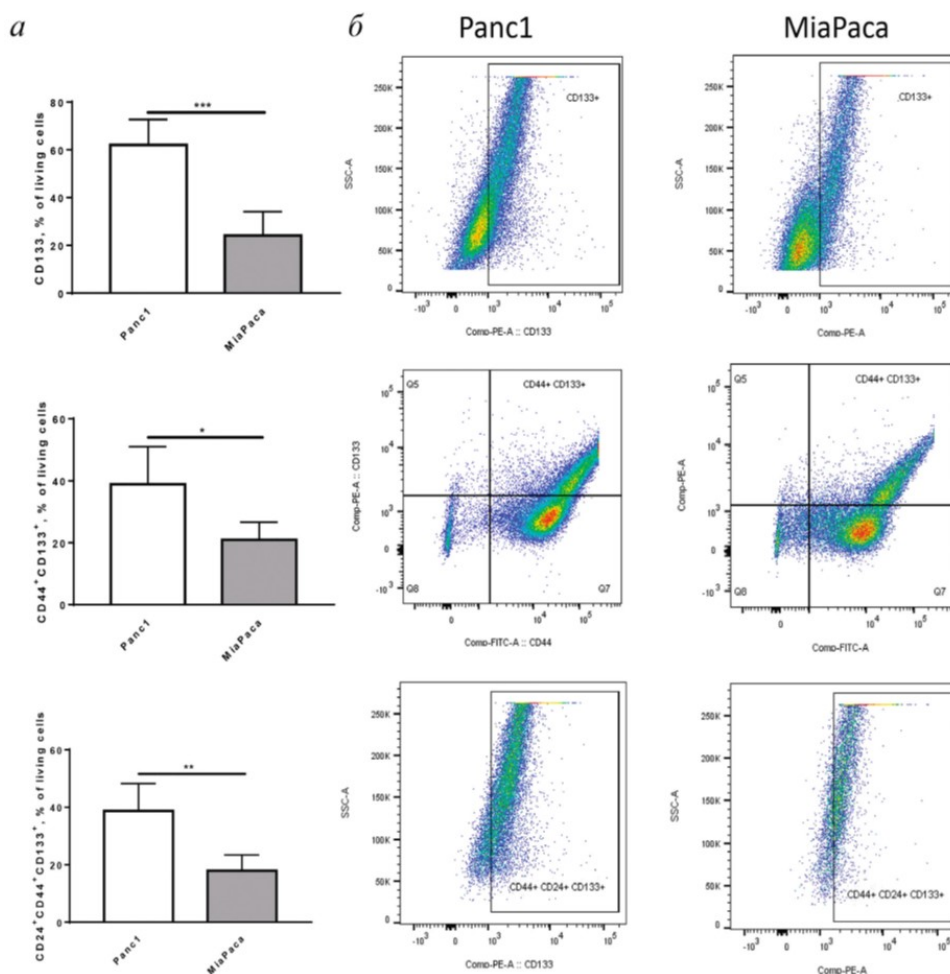
muşdur. Markerlərin tək, ikili və üçlü ekspresiyası FACS metodu vasitəsilə ölçülmüşdür və nəticələr göstərmişdir ki, hər iki hüceyrə xəttində bu markerlər ekspresiya olunur. Mia-PaCa2 və PANC1 hüceyrə xətlərində markerlərin ekspresiyası fərqi baxsaq görərik ki, PANC1 hüceyrə xəttində ekspresiya daha yüksək olmuşdur (şəkil 1).

Məlumdur ki, haqqında danışdığımız retinoid reseptorları hüceyrədaxili proteinlərdir. Bu faktı əsas tutaraq, qeyd olunan xərçəng kök hüceyrələri ilə zəngin iki mədəaltı vəzi xərçəngi hüceyrə xətləri olan MiaPaCa2 və PANC1-da RT-qPCR analizi vasitəsilə mRNT səviyyəsində retinoid x reseptor β -nın (RXRB) ekspresiyası ölçülmüşdür. Markerlərin ekspresiyası zamanı müşahidə olunan

Şəkil 1.

Mia-PaCa2 və PANC1 hüceyrə xətlərində xərçəng kök hüceyrə markerlərinin ekspresiyası.

a) CD133, CD133/CD44 və CD24/CD44/CD133 ekspresiyası FACS metodu ilə ölçülmüşdür. b) FACS metodu ilə çəkilmiş şəkillər.



nəticələrə oxşar nəticələr əldə edilmişdir. Belə ki, PANC1 hüceyrə xəttində retinoid x reseptor β -nın ekspresiyası Mia-PaCA2 hüceyrə xəttinə nəzərən daha yüksək olmuşdur (şəkil 2).

Sonda Mia-PaCa2 və PANC1 hüceyrə xətlərində xərçəng kök hüceyrəsi markerlərinin (CD24, CD44, CD133) ekspresiyası mədəaltı xərçənginin standart müalicəsi sayılan gemitabin və 5-flüorosil preparatları ilə müalicə qruplarında ölçülmüşdür. Öncəki nəticələr kimi, bu

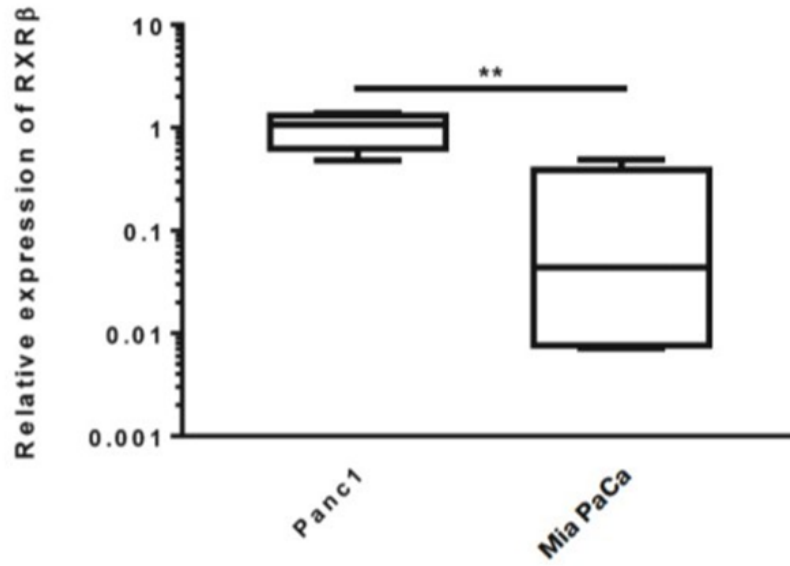
eksperimentdə də PANC1 hüceyrə xəttində üçlü pozitiv hüceyrələrin ekspresiyasının Mia-PaCA2 hüceyrə xəttinə nəzərən yüksək olması aydın nəzərə çarpır (şəkil 3).

Həmçinin, hər iki preparatla müalicə qruplarında retinoid x reseptor β -nın ekspresiyası səviyyəsinin enməsi yalnız PANC1 hüceyrə xəttində müşahidə olunmuşdur (şəkil 4).

Bilindiyi kimi, kimyəvi dərman terapiyasının retinoid reseptorlarına təsiri bu günə qədər

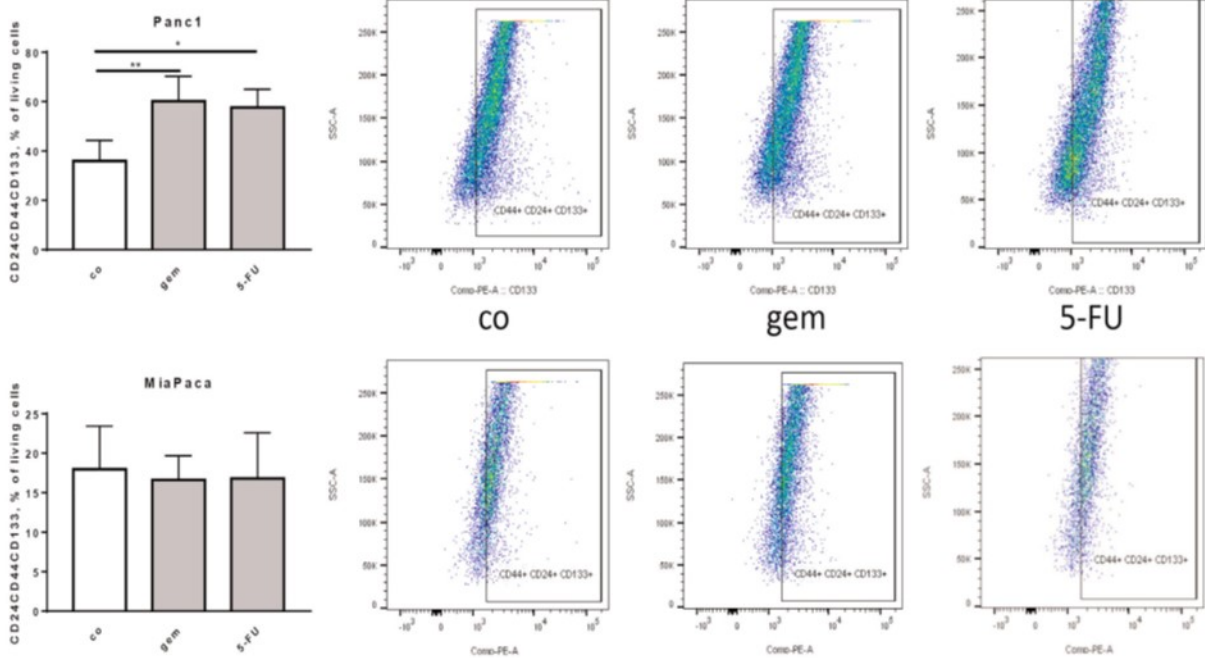
Şəkil 2.

PANC1 hüceyrə xəttində RT-qPCR metodu vasitəsilə RXRβ ekspressiyasının analizi.



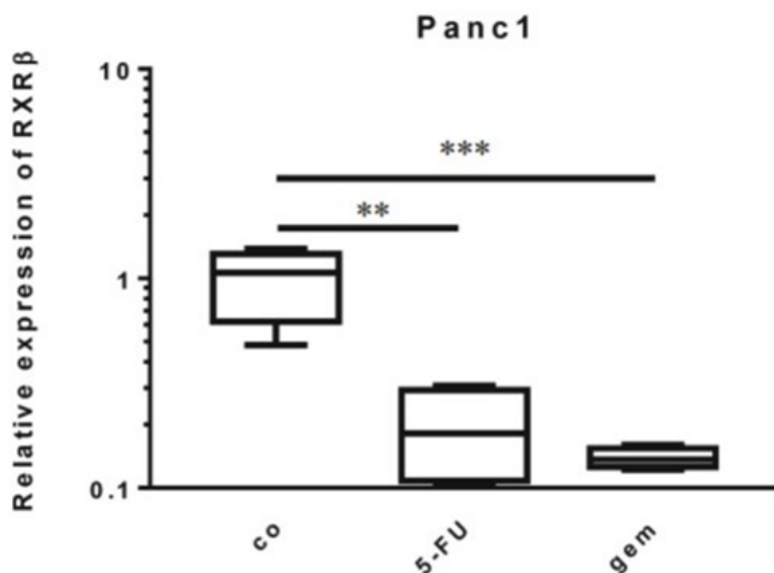
Şəkil 3.

Mia-PacA2 və PANC1 hüceyrə xətlərində gemitabin və 5-flüorosillə müalicədən sonra xərçəng kök hüceyrə markerlərinin ekspressiyası. a) CD133, CD133/CD44 və CD24/CD44/CD133 ekspressiyası FACS metodu ilə ölçülmüşdür. b) FACS metodu ilə çəkilmiş şəkillər.



Şəkil 4.

PANC1 hüceyrə xəttində gemitabin və 5-flüorosillə müalicədən sonra RT-qPCR metodu vasitəsilə RXRβ ekspressiyasının analizi



araşdırılmamışdır. Lakin, retinoid reseptorların karsinogenezisdə rolu şübhə doğurmur və onların səviyyəsinin xərçəng hüceyrələrində sağlam hüceyrələrə nəzərən yüksək olması, həmçinin, bu effektin xərçəng kök hüceyrələri markerlərinin ekspressiyası ilə mütənasib olması bu reseptorların ekspressiyasının xərçəng xəstəliyindən əziyyət çəkənlərin sağ-qalma göstəricilərinin öncədən proqnozlaşdırılmasına əsas verir [20]. Maraqlıdır ki, hal-hazırda mədəaltı vəzi xərçəngində gemitabinə qarşı rezistentliyin aradan qaldırılması üçün retinoid x reseptorların antaqonisti ilə müalicə haqda ədəbiyyatda yalnız ağciyər xərçəngi üzərində aparılan bir tədqiqatda rast gəlinə bilər et alu fakt bizim əldə etdiyimiz nəticələrin gələcək araşdırmalar üçün faydalı ola biləcəyini göstərir.

Maliyyə mənbəyi: AMEA Rəyasət Heyətinin 14 mart 2018-ci il tarixli 7/3 nömrəli qərarı ilə maliyyələşdirilməsi məqsədəuyğun hesab edilmişdir.

Ədəbiyyat siyahısı.

1. *Maisonneuve, P.* Epidemiology and burden of pancreatic cancer: [Electronic resource] / Presse Med. – 2019, <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.02.030>.
2. *Tim Bleul.* Reduced Retinoids and Retinoid Receptors' Expression in Pancreatic Cancer: A Link to Patient Survival/ Tim Bleul, Ralph Rühl, Svetlana Bulashevskaya [et al.] // Mol Carcinog. – 2015, Sep; 54(9), – p. 870-879. doi: 10.1002/mc.22158.
3. *Lo-Coco, F.* Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia / F.Lo-Coco, G.Avvisati, M.Vignetti [et al.] // N Engl J Med. – 2013, 369, – p. 111-121.
4. *Garattini, E.* Retinoids and breast cancer: from basic studies to the clinic and back again / E.Garattini, M.Bolis, S.Garattini [et al.] // Cancer Treat Rev. – 2014, 40, – p. 739-749
5. *Froeling, F.* Retinoic acid-induced pancreatic stellate cell quiescence reduces paracrine Wnt-beta-catenin signalling to slow tumor progression / F.Froeling, C.Feig, C.Chelala [et al.] // Gastroenterology. – 2011, 141, – p. 1486-1497
6. *Shi, S.* miR-1247 is correlated with prognosis of pancreatic and inhibits cell proliferation by target-

- ting neurophilins / S.Shi, Y.Lu, Y.Qin [et al.] // *Curr Mol Med.* – 2014, 14, – p. 316-327.
7. *Herreros-Villanueva, M.* Embryonic stem cell factors and pancreatic cancer / M.Herreros-Villanueva, L Bujanda, D.Billadeau [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2014, 20, – p. 2247-2254.
8. *Herreros-Villanueva, M.* Retinoic acid reduces stem cell-like features in pancreatic cancer cells / M Herreros-Villanueva, Er.Tze-Kiong, L.Bujanda [et al.] // *Pancreas.* – 2014, 44, – p. 918-924.
9. *Ma, I, Allan, A.* The role of human aldehyde dehydrogenase in normal and cancer stem cells // *Stem Cell Rev.* – 2011, 7, – p. 292-306.
10. *Moreb, J.* RNA-mediated knockdown of aldehyde dehydrogenase class-1A1 and class-3A1 is specific and reveals that each contributes equally to the resistance against 4-hydroperoxycyclophosphamide and acetaldehyde / J.Moreb, D.Mohuczy, B.Ostmark [et al.] // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2007, 59, – p. 127-136.
11. *Januchowski, R., Wojtowicz K., Zabel M.* The role of aldehyde dehydrogenase (ALDH) in cancer drug resistance // *Biomed Pharmacother.* – 2013, 67, – p. 669-680.
12. *Xu, X.* Aldehyde dehydrogenases and cancer stem cells / X.Xu, S.Chai, P.Wang [et al.] // *Cancer Lett.* – 2015, 369, – p. 50-57.
13. *Tang, X, Gudas, L.* Retinoids, retinoic acid receptors and cancer // *Annu Rev Pathol.* – 2011, 6, – p. 345-364
14. *Moreb, J.S, Deniz, A. Ucar-Bilyeu, Abdullah Khan.* Use of retinoic acid/aldehyde dehydrogenase pathway as potential targeted therapy against cancer stem cells // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2016.
15. *Young, M.J.* All-trans retinoic acid downregulates ALDH1-mediated stemness and inhibits tumour formation in ovarian cancer cells / M.J.Young, Y.H.Wu, W.T.Chiu [et al.] // *Carcinogenesis.* – 2015, 36, – p. 498-507.
16. *Ma, H.S.* All-trans retinoic acid synergizes with FLT3 inhibition to eliminate FLT3/ITD leukemia stem cells in vitro and in vivo / H.S.Ma, S.M.Greenblatt, C.M.Shirley [et al.] // *Blood.* – 2016, 127, – p. 2867-2878.
17. *Junwei Chen.* Inhibition of cancer stem cell like cells by a synthetic retinoid / Junwei Chen, Xin Cao, Quanlin An [et al.] // *Nature Communications.* – 2018, 9, – p. 1406-1422.
18. *Zhu, Y.* Influence of interferon-alpha on the expression of the cancer stem cell markers in pancreatic carcinoma cells. Y.Zhu, S.Karakhanova, X.Huang [et al.] // *Exp. Cell Res.* – 2014, 324, – p. 146-156.
19. *Bazhin, A.V.* Relationship between all-trans-13,14-dihydroretinoic acid and pancreatic adenocarcinoma. A.V.Bazhin, T.Bleul, A.R.De Lera [et al.] // *Pancreas.* – 2016, 45, – e29-e31.
20. *Isayev, O.* Effect of chemotherapeutic agents on the expression of retinoid receptors and markers of cancer stem cells and epithelial-mesenchymal transition. O.Isayev, Y.Zhu, E.Gasimov [et al.] // *Biochemistry (Moscow).* – 2019, 84, – p. 1424-1432.

ÜRƏYİN LİMFA SİSTEMİ

Mehrəliyev O.Ş.

Azərbaycan Tibb Universiteti. Elmi-Tədqiqat Mərkəzi. Bakı, Azərbaycan

***Əlaqə üçün məlumatlar:** AZ 1072 Bakı, Həsən Əliyev küçəsi 94A, mən. 22. Elektron poçt: qelbinur@mail.ru

Məqalədə ədəbiyyat mənbələri əsasında ürəyin limfa sistemi haqqında müfəssəl məlumat hazırlanmış və onun fizioloji funksiyaları və patoloji proses zamanı bu funksiyalarda baş vermiş dəyişikliklər şərh edilmişdir. Eyni zamanda ürək limfa dövranı ilə qonşu və periferik orqanlar arasında əlaqələrin olması, bu əlaqələrin patoloji proseslərinin inkişafında rolu haqqında da ətraflı məlumat verilmişdir.

Şafının qarşısını almaq məqsədilə müalicəni optimallaşdırmağa və dinamik monitorinqin inkişafına imkan verəcəkdir.

Açar sözlər: “Ürək-damar” kontinuumu, ürəyin hipertontik dəyişməsi, arterial hipertenziya, ürək çatışmazlığı.