

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI
SƏHİYYƏ NAZİRLİYİ

AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

ÜLKƏR FUAD qızı MƏMMƏDOVA

**QALXANABƏNZƏR VƏZİ XƏRÇƏNGİ ZAMANI
HORMONAL STATUSUN, ANTİMİKROB PEPTİDLƏRİN
VƏ BƏZİ SİTOKİNLƏRİN TƏDQIQI**

2406.02 – “Biokimya”

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün
təqdim edilmiş dissertasiyanın

A V T O R E F E R A T I

Bakı – 2018

Dissertasiya işi Azərbaycan Tibb Universitetinin Bioloji kimya kafedrasında yerinə yetirilib.

Elmi rəhbər:

biologiya üzrə elmlər doktoru,
professor

Arif Mustafa oğlu Əfəndiyev

Rəsmi opponentlər:

tibb üzrə elmlər doktoru

Nigar Kamil qızı Qaziyeva

tibb üzrə fəlsəfə doktoru

Mirşahin Əzizağa oğlu Musayev

Aparıcı təşkilat: Əziz Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunun laboratoriya işi kafedrası

Müdafiə « ____ » _____ 2018-ci il tarixində saat ____-da Azərbaycan Tibb Universiteti nəzdindəki FD 03.013 Dissertasiya şurası iclasında keçiriləcəkdir.

Ünvan: AZ 1022, Bakı şəhəri, Ənvər Qasımzadə küçəsi 14 (ATU-nun İnzibati binası, II mərtəbə, Elmi şura zalı).

Dissertasiya ilə Azərbaycan Tibb Universitetinin kitabxanasında (AZ1078, Bakı şəhəri, Səməd Vurğun küşəsi 165) tanış olmaq olar.

Avtoreferat « ____ » _____ 2018-ci il tarixində göndərilib.

FD 03.013

Dissertasiya şurasının
elmi katibi tibb üzrə elmlər
doktoru, professor

Mübariz Qasım oğlu Allahverdiyev

İŞİN ÜMUMİ SƏCİYYƏSİ

Problemin aktuallığı. Qalxanabənzər vəzi xərcəngi (QVX) qalxanabənzər vəzinin bəd xassəli törəməsi olub, bütün onkoloji xəstəliklərin ümumi strukturunda çox az - 0,5-2% təşkil edir. Buna baxmayaraq, QVX dünyanın əksər ölkələrində, xüsusən də qadın əhalisi arasında yüksək sürətlə artmaya meyilliklə səciyyələnir. Azərbaycanda statistik məlumatlara əsasən QVX hər iki cins üzrə 23-cü (0,63%), qadın cinsi üzrə isə 20-ci yeri (0,73%), kişi cinsi üzrə udlaq xərcəngi ilə 20-21-ci yerləri (0,52%) tutur (Əliyev C.Ə., 1999; Əmiraslanov Ə.T., 2010). Son zamanlar QVX-nin diaqnostika və müalicəsində yeni nailiyyətlər əldə edilsə də, bədxassəli törəmənin metastazlarının və residivinin qarşısı tam alınma bilinmir. Hal-hazırda qalxanabənzər vəzidə şişin başlanğıc mərhələsindən proqressiyasına qədər olan inkişaf dövründə bədxassəli hüceyrələrin məhvində iştirak edən spesifik və qeyri-spezifik immun rezistentliyi mexanizmlərinə xüsusi diqqət yetirilir. Son zamanlar aparılan tədqiqat işlərinin nəticələri göstərir ki, QVX-nin patogenetik mexanizmlərində immun və sitokin statusunun və hormonal balansın pozulması xüsusi əhəmiyyət kəsb edir (Mahmudov R.Ə., 2013; Антонов Б.Г., 2004). Bu patologiyalar zamanı sitokinlərin və antimikrob peptidlərin (AMP), eləcə də hipotalamo-hipofiz-tiroid sisteminin hormonlarının öyrənilməsi xəstəliyin patogenezinin molekulyar mexanizmlərinin araşdırılmasında böyük elmi əhəmiyyət daşıyır, bundan əlavə şişin ilkin mərhələsinin təyininə və metastazların proqnozlaşdırılmasında diaqnostik meyarların işlənilib hazırlanmasına imkan verə bilər. Bu sahədə aparılan çoxsaylı xarici və yerli elmi araşdırmaların nəticələri pərakəndə olub, QVX-nin etiologiya və patogenezinə dair problemləri tam əks etdirmir və geniş kompleks tədqiqatların aparılmasını zəruri edir (Шипин Д.Е., 2002; McLeod D., 2012).

QVX-nin müxtəlif formaları ilə yanaşı qalxanabənzər vəzi adenomasının (QVA) sayı da artmaqda davam edir, “düyünlü zob” strukturunda onun yayılması 30% hesablanmışdır. QVA tiroid epitel toxumasının düyünlü xoşxassəli törəməsidir. Qalxanabənzər vəzinin düyünlü törəmələrinin 40-75% - QVA-nın payına düşür. Bu xəstəlik xoşxassəli törəmə olsa da, potensial bədxassəliyə malik olub, QVX transformasiya ehtimalı yüksəkdir.

Xneoplazianın inkişaf prosesində tiroidstimuləedici hormon (TSH), tiroksin (TT₄) və triyodtironin (TT₃) dinamik təsiri haqqında məlumatlar systemsizdir. Ədəbiyyat məlumatları göstərir ki, QVX-nin follikulyar və papillyar histoloji formalarında TSH-in hipersekresiyası, tiroksinin bir qədər azalması, triyodtironin səviyyəsinin isə dəyişmədiyi müşahidə edilir.

Humoral immunitetin zəifləməsi hüceyrə tipli immun sistemində kəskin funksional pozulmalara səbəb olur. Bu da ilk növbədə sitokin və AMP-in disbalansında öz əksini tapır (Антонов В.Г., 2004; Зялов Е.В., 2011). Sitokinlər yerli və sistemli təsir göstərən çoxfunksiyalı nizamlayıcı peptidlər olub, T və B-linfositlərinin aktivləşməsində, iltihab və immun cavabın təmin edilməsində, apoptoz prosesində, şiş antigenlərinin tanınması, hüceyrə-arası adheziya molekullarının ekspressiyasında iştirak edirlər. AMP neyrotfillərin, makrofaqların, yetişməmiş dendrit hüceyrələrinin xemotaksisini, tosqun hüceyrələrin deqranulyasiyasını, qan damarlarının keçiriciliyini artıraraq, şişin ətrafında immun hüceyrələrin toplanmasını sürətləndirir [Азимова В.Т., 2015; Кулакова Е. Б., 2012).

Beləliklə, QVX-nin müxtəlif histoloji formalarında hormonal balansın, bəzi sitokinlərin və AMP-in qatılığının xəstəliyin mərhələsindən asılı olaraq öyrənilməsinə, onlar arasındakı qarşılıqlı əlaqələrin araşdırılmasını, diaqnostik dəyərinin və informativliyinin müəyyən edilməsini qarşımıza qoymuşuq.

Tədqiqat işinin məqsədi: QVX zamanı hormonal statusun, sitokinlərin və AMP-nin xəstəliyin patogenezinə rolunun tədqiqindən ibarətdir.

Tədqiqatın vəzifələri:

1. Tədqiqat kontingentinə daxil olan papillyar və follikulyar tipli QVX və QVA olan xəstələrin qanında tiroid hormonlarını xəstəliyin mərhələsindən asılı olaraq öyrənmək;

2. Tədqiqat kontingentinə daxil olan papillyar və follikulyar tipli QVX və QVA olan xəstələrin qanında hipotalamo-hipofizar-tiroid sistemin göstəricilərini xəstəliyin mərhələsindən asılı olaraq tədqiq etmək;

3. Tədqiqat kontingentinə daxil olan papillyar və follikulyar tipli QVX və QVA olan xəstələrin qanında bəzi sitokinlərin (İL-6 və TNF-α) qatılığını xəstəliyin mərhələsindən asılı olaraq müəyyənləşdirmək;

4. Papillyar və follikulyar tipli QVX və QVA olan xəstələrin qanında bəzi AMP-in (defenzin, kalprotektin, laktoferrin və L-FABP) qatılığını xəstəliyin mərhələsindən asılı olaraq öyrənmək;

5. Papillyar və follikulyar tipli QVX və QVA olan xəstələrin qan serumunda xəstəliyin mərhələsindən asılı olaraq CEA onkomarkerinin qatılığını və onun informativliyini təyin etmək;

6. QVX xəstələrinin müxtəlif histoloji qruplarında və QVA olan xəstələrdə hormonal statusun, sitokinlərin və AMP-nin korrelyasiya analizi və onların diaqnostik informativliyini qiymətləndirmək;

Tədqiqatın elmi yeniliyi. Tədqiqat işində ilk dəfə QVX-nin müxtəlif histoloji qruplarında və QVA zamanı hipotalamo-hipofizar-tiroid sisteminin müxtəlif göstəriciləri, bəzi sitokin və AMP-in rolu müqayisəli və

kompleks şəkildə öyrənilib, onların xəstəliyin patogenezinə rolu araşdırılıb. İlk dəfə alınmış nəticələr əsasında qalxanabənzər vəzinin bəd və xoşxassəli törəmələrinin differensial diaqnostikasında AMP və sitokinlərin yüksək spesiflik və həssaslığa malik test olması müəyyən edilib. İlk dəfə olaraq, QVX zamanı hormonal balansın pozulması ilə sitokinlər və AMP-lər arasında qarşılıqlı korrelyasiya əlaqələri araşdırılıb.

Tədqiqatın praktik əhəmiyyəti. Qalxanabənzər vəzin xoş- və bədxassəli törəmələrinin differensial diaqnostikasında hipotalamo-hipofizar-tiroid sisteminin göstəricilərinin təyini elmi və praktik əhəmiyyətə malikdir. İL-6 və TNF- α iltihab sitokinlərinin və AMP-in öyrənilməsi QVX və QVA-nın patogenezinə immun mexanizmlərinin rolunun araşdırılmasında, morfoloji və klinik-biokimyəvi tədqiqatların aparılmasında mühüm elmi-praktik əhəmiyyət daşıyır. Qalxanabənzər vəzinin neoplaziyaları zamanı endokrin sisteminin göstəricilərinin, sitokinlərin və AMP-in kompleks analizi xəstəliyin histoloji tipinin və mərhələsinin müəyyən edilməsində diaqnostik informativliyə malikdir.

Elmi tədqiqat işinin təcrübəyə tətbiqi. Dissertasiya işinin nəticələri Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkoloji klinikasının praktik fəaliyyətində və biokimya kafedrasının tədris prosesində tətbiq edilib.

Dissertasiya işinin müdafiəyə çıxarılan əsas müddəaları:

1. QVX olan xəstələrdə QVA olan xəstələrdən fərqli olaraq tiroid hormonlarının sintezi və sekresiyası azalır.

2. QVX-nin papillyar və follikulyar tiplərində TSH-in, anti TQ və kalsitonin qatılığı isə statistik əhəmiyyətli dərəcədə artır.

3. QVX-nin progressivləşməsində İL-6 və TNF- α sitokinləri mühüm rol oynayır və onların qatılığı QVA olan xəstələrlə müqayisədə daha çox artır.

4. QVX-nin patogenezinə AMP - kalprotektin, laktoferrin, defenzin və L-FABP mühüm rol oynayır. QVX zamanı QVA olan xəstələrlə müqayisədə AMP-in qatılığının əhəmiyyətli dərəcədə artması müşahidə edilir.

5. QVX xəstələrində tədqiq edilən CEA onkomarkerinin qatılığı QVA xəstələri ilə müqayisədə daha yüksək olub xəstəliyin bədləşmə dərəcəsini müəyyən edir.

6. ROC analizinin əsasında hipotalamo-hipofizar-tiroid sisteminin göstəriciləri, iltihab sitokinləri, AMP və CEA onkomarkeri QVX və QVA-nın differensial diaqnostikasında, xəstəliyin histoloji tiplərinin və mərhələsinin təyində yüksək həssaslığa və informativliyə malik testlər kimi qiymətləndirilir və onlar arasında korrelyasiya asılılığı müəyyən edilir.

Tədqiqatın tibb elminin problem planı ilə əlaqəsi. Dissertasiya işinin mövzusu ATU-nun biokimya kafedrasının "Müxtəlif patoloji vəziy-

yətlərdə bəzi antimikrob peptidlərin və sitokinlərin tədqiqi” adlı mövzusu planının bir hissəsini təşkil edir (Dövlət qeydiyyat nömrəsi №01114090, UOT:61.577.1).

Dərc edilmiş elmi işlər. Dissertasiyanın mövzusu üzrə 13 elmi əsər (onlardan 8-i elmi məqalə və 5-i tezis) çap edilmişdir.

Dissertasiya materiallarının müzakirəsi. Dissertasiya materialları aşağıdakı elmi yığıncaqlarda müzakirə edilbdir: Ümummilli lider H.Ə.Əliyevin doğum gününə həsr edilmiş elmi-praktik konfransı (Bakı, 2018), Azərbaycan Respublikasının müstəqilliyinin 100 illik yubileyinə həsr edilmiş elmi konfransı (Bakı, 2017), XXV Ümumdünya Allerqologiya və İmmunologiya immunoreabilitasiya Beynəlxalq Konqresi (İspaniya, Barselona, 2018), prof. R.Ə. Əsgərovun anadan olmasının 85 illik yubileyinə həsr olunmuş Beynəlxalq Elmi Konfrans materiallarının toplusu (Bakı, 2017), MDB və Avrasiya dövlətlərinin X onkoloqlar və radioloqlar cəmiyyətinin qurultayı (Soçi, 2018).

Dissertasiya işinin aprobasiyası. İlkin müzakirə Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkoloji klinikasının əməkdaşlarının iştirakı ilə 30.10.2018-ci il tarixli iclasında keçirilmişdir (protokol №1). Dissertasiya işinin aprobasiyası 06.11.2018-ci il tarixində Azərbaycan Tibb Universiteti nəzdində fəaliyyət göstərən FD 03.013 Dissertasiya şurasının elmi seminarlar keçirən Aprobasiya komissiyasının iclasında müzakirə olunub (protokol №2).

Dissertasiyanın həcmi və strukturu. Dissertasiya Azərbaycan dilində yazılmış 141 səhifədə kompyuterdə çap edilmiş, giriş hissədən, ədəbiyyat icmalı, material və metodlar, şəxsi tədqiqatların nəticələri və onların müzakirəsi fəsilələrindən, nəticələr, praktik tövsiyələr və ədəbiyyat siyahısından ibarətdir. Dissertasiya 19 cədvəl və 26 şəkillə illüstrasiya edilmişdir. Ədəbiyyat siyahısı 195 mənbəni əhatə edir, onlardan 10-u Azərbaycan, 60-ı rus, 125 -i isə digər xarici ölkə alimlərinin əsərləridir.

TƏDQIQATIN MATERIAL VƏ METODLARI

Xəstələrin ümumi xarakteristikası. Hazırkı tədqiqata Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkoloji Klinikasında QVX və QVA diaqnozu ilə müayinə və müalicə olunmuş 79 xəstənin materialları daxil edilmişdir; nəzarət qrupunu 14 nəfər sağlam şəxs təşkil etmişdir.

QVX və QVA-nın kompleks diaqnostikası şüa, morfoloji və laborator müayinə üsullarından istifadə etməklə aparılmışdır. Xəstələrdən 54 nəfərində QVX, 25 nəfərinə isə QVA diaqnozu qoyulmuşdur. QVX olan xəstələrin 42 nəfərində papilyar, 12 nəfərində follikulyar QVX diaqnozu

təsdiqlənmişdir. Papillyar QVX olan xəstələrin 28 nəfəri xəstəliyin I-II mərhələsində, 14 nəfəri III-IV mərhələsində, follikulyar QVX olan xəstələrin 8 nəfəri I-II mərhələdə, 4 nəfəri III-IV mərhələdədir. Xəstələrin yaşı 36-65 arasında dəyişmiş, onların 58-i qadın, 21-i kişi cinsli olmuşdur. Sağlam şəxslərin 10-u qadın, 4-ü kişi cinsinə mənsub olmuşdur.

Qarşıya məqsədə nail olmaq üçün immunoferment tədqiqatları aparılıb.

Qan serumunda TT_3 , TT_4 , FT_3 , FT_4 , TSH hormonlarının qatılığı “Phishtaz” firmasına məxsus reaktiv dəstinin köməyi ilə analiz edilmişdir.

TQ, antiTQ –nin qatılığı “Human” firmasının, kalsitonin və PTH-nun qatılığı isə “İBL Almaniya” reaktiv dəstləri vasitəsilə təyin edilmişdir.

Qan serumunda İL-6, TNF- α və CEA-nın qatılığı “Vector Best” (Rusiya) firmasına məxsus reaktiv dəstinin köməyi ilə, endotelin, L-FABP, kalpotektinin və laktoferrinin qatılığının təyini isə “Diaqnostikum” firmasına məxsus reaktiv dəstləri vasitəsilə immunoferment üsulla aparılıb.

Tədqiqatın gedişində alınmış bütün rəqəm və göstəricilər müasir tövsiyələr nəzərə alınmaqla statistik təhlil edilmişdir. Statistik təhlil variasiya (U-Uilkokson (Mann-Uitni) və t-Styudent), diskriminant (χ_2 -Pirson), korrelyasiya (Spirmen) və ROC-analiz (testin həssaslıq və spesifikliyinin integral göstəricisi) üsullarının tətbiqi ilə aparılmışdır. Hesablamalar EXCEL-2010 elektron cədvəlində və SPSS-20 paket programında aparılmışdır.

Öyrənilən göstəricilərin həssaslıq və spesifiklikliyi əsasında ROC əyriləri qurulmuşdur və əyrinin ədədi qiyməti onun altında qalan fiqurun sahəsi ilə qiymətləndirilir.

QVA və QVX olan xəstələrdə hipotalamo-hipofizar-tiroid sisteminin göstəricilərinin tədqiqi

QVA olan xəstələrin qan serumunda TT_3 –ün ($2,24 \pm 0,11$ nmol/l), TT_4 –ün ($90,2 \pm 2,8$ nmol/l), FT_3 –ün ($2,86 \pm 0,09$ pmol/l) və FT_4 –ün ($16,8 \pm 0,9$ pmol/l) 21,8%, 4,7% ($p=0,024$), 12,0%, 14,1% artmaya meyil edir. Bu qrupda TSH–ın qatılığı kontrol göstəricilərinə nisbətən 56,9% statistik etibarlı azalaraq orta riyazi göstəricisi $1,61 \pm 0,09$ mkmU/ml təşkil edir. Fərqin dürüstlük əmsalı $p < 0,001$ hesablanır. Qan serumunda kalsitonin ($3,93 \pm 0,20$ pq/ml) qatılığı kontrol hədlərində dəyişir, PTH-nun ($32,4 \pm 1,5$ pq/ml) qatılığında kontrola nisbətən 18,0% azalmaya meyil müşahidə edilir. TQ-nin qatılığı ($12,8 \pm 0,8$ nq/ml) 28,3% ($p < 0,05$) artır, antiTQ-nin ($9,7 \pm 0,5$ U/ml) qatılığı 13,1% artmaya meyil edir, antiTPO-nun ($2,38 \pm 0,15$ U/ml) qatılığı isə kontrol hədlərində dəyişir.

Beləliklə, QVA olan xəstələrin qan serumunda hipotalamo-hipofizar-tiroid sisteminin öyrənilməsi zamanı müəyyən edilir ki, bu xəstələrdə TT₄-ün və TQ-nin qatılığı artır, TSH hormonunun qatılığı isə kontrol qrupun müvafiq göstəricilərinə nisbətən statistik əhəmiyyətli dərəcədə azalır.

Papilyar QVX olan xəstələrin qan serumunda xəstəliyin I-II mərhələsində TT₃ -ün (1,65±0,09 nmol/l), TT₄-ün (75,4± 3,1 nmol/l) və FT₄-ün (13,6±0,3 pmol/l) qatılığı kontrol qrupla müqayisədə, müvafiq olaraq 10,5%, 12,5% və 7,5% azalmaya meyil edir. Xəstəliyin III-IV mərhələsində isə TT₃-ün (1,43±0,16 nmol/l), TT₄-ün (70,8±7,8 nmol/l) və FT₃-ün (2,57±0,14 pmol/l) qatılığı müvafiq olaraq 22,5%, 17,8% və 10,0% azalmaya meyil edir, FT₄-ün (12,5±0,7 pmol/l) qatılığı isə 15,0% (p<0,05) statistik etibarlı azalır. Bu qrupda TSH-in qatılığı I-II mərhələdə kontrol göstəricilərinə nisbətən 68,1% (6,29±0,27 mkMU/ml; p<0,001), III-IV mərhələdə isə 84,9% (6,92±0,48 mkMU/ml; p<0,001) statistik etibarlı artır. QVX zamanı tiroidlərin bədxassəli transformasiyası nəticəsində tiroid hormonlarının sintezinin və sekresiyasının azalması hipofizdə əks-əlaqə mexanizmi üzrə TSH-nun sekresiyasının artmasına səbəb olur. Bu, qalxanabənzər vəzinin kompensator hipertrofiyasına, vəzinin ölçülərinin böyüməsinə gətirib çıxarır (cədvəl).

Qalxanabənzər vəzi adenoması və qalxanabənzər vəzi xərçəngi olan xəstələrdə hipotalamo-hipofizar-tiroid sisteminin göstəriciləri

Göstəricilər	Qruplar					
	QVA	Papilyar QVX		Follikulyar QVX		Kontrol
		I-II mərhələ	III-IV mərhələ	I-II mərhələ	III-IV mərhələ	
TT ₃ , nmol/l	2,24±0,11 (1,3-3,1)	1,65±0,09 ^{^^^} (0,8-2,5)	1,43±0,16 ^{^^^} (0,5-2,4)	1,71±0,24 [^] (0,9-2,6)	1,65±0,20 [^] (1,3-2,2)	1,84±0,19 (0,9-2,9)
TT ₄ , nmol/l	70,38±3,10* (44,1-95,4)	75,4±3,1 (49,7-102,1)	70,8±7,8 (31,6-113,2)	73,8±7,3 (52,5-109,2)	88,5±8,0 [^] (67,8-105,0)	86,2±4,8 (62,5-125)
FT ₃ , pmol/l	3,20±0,13 (2,0-4,4)	2,8±0,7 [^] (2,3-3,4)	2,57±0,14 ^{^^} (1,7-3,5)	2,78±0,13 (2,3-3,3)	2,58±0,25 (2,0-3,2)	2,86±0,09 (2,4-3,4)
FT ₄ , pmol/l	16,78±0,88 (10,2-23,0)	13,6±0,3 ^{^^} (11,2-17,2)	12,5±0,7 ^{^^} (7,6-17,0)	11,7±1,0* [^] (7,2-16,0)	10,7-1,7 [^] (6,7-14,5)	14,7±0,8 (10,7-19,7)
TSH, mkMU/ml	1,61±0,09*** (1,0-2,7)	6,3±0,3***, ^{^^^} (4,1-9,2)	6,9±0,5***, ^{^^^} (4,3-9,5)	6,7±0,6***, ^{^^^} (4,3-9,1)	7,0±1,1***, ^{^^} (4,3-9,1)	3,74±0,27 (1,8-5,1)
TQ, nq/ml	12,9±0,08* (6,5-18,9)	14,1±0,8** (7,3-19,7)	15,8±1,1*** (10,3-22,0)	14,6±1,5* (9,5-21,4)	16,2±1,7* (11,2-18,9)	10,0±0,8 (5,1-15)
Anti-TQ, U/ml	9,7±0,5 (5,1-14,2)	11,7±0,6* [^] (6,9-16,7)	14,5±1,0***, ^{^^^} (9,1-19,3)	13,9±1,7* [^] (8,0-20,8)	12,6±3,2 (5,5-20,0)	8,6±1,3 (0,8-16,7)
Anti TPO, U/ml	2,38±0,15 (1,3-3,6)	2,49±0,18 (1,0-3,9)	2,57±0,41 (0,8-5,0)	2,85±0,26 (1,8-3,9)	2,60±0,71 (0,8-4,0)	2,29±0,34 (0,1-4,1)
Kalsitonin, pq/ml	3,93±0,20 (2,4-5,5)	27,9±3,3 (4,4-68,0)	22,6±2,3** ^{^^} (13,1-34,9)	25,5±5,4 (2,9-48,2)	21,0±4,0 [^] (12,9-31,0)	3,81±0,64 (0,3-10,4)
PTH, pq/ml	32,4±1,5 (21,2-45,1)	5,7±0,6 [^] (1,4-11,7)	6,4±0,9* ^{^^} (0,8-12,2)	5,8±1,4 (1,3-12,5)	6,7±2,0 (3,9-12,6)	39,5±4,8 (13,5-71,6)

***- p<0,001, **- p<0,01, *- p<0,05 kontrol qrupla müqayisədə,

^{^^^}- p<0,001, ^{^^}- p<0,01, [^]- p<0,05 – QVA ilə müqayisədə.

I-II mərhələdə kalsitonin ($5,69 \pm 0,57$ pq/ml), TQ-nin ($14,1 \pm 0,8$ nq/ml) və antiTQ-nin ($11,7 \pm 0,6$ U/ml) qatılığının kontrola nisbətən, müvafiq olaraq 49,2% ($p < 0,05$), 41,4 ($p = 0,003$) və 36,4% ($p = 0,022$), III-IV mərhələdə isə 68,4% ($6,42 \pm 0,86$ pq/ml; $p = 0,018$), 58,1% ($15,8 \pm 1,1$ U/ml; $p < 0,001$) və 69,8% ($14,5 \pm 1,0$ nq/ml; $p = 0,002$) artması müşahidə edilir. Bu qrupda PTH-nun qatılığı kontrol qrupun müvafiq göstəriciləri ilə müqayisədə I-II mərhələdə 39,6% ($27,9 \pm 3,3$ pq/ml; $p < 0,05$), III-IV mərhələdə isə 42,9% ($22,6 \pm 2,3$ pq/ml; $p = 0,005$) statistik dürüst azalır

Beləliklə, aparılmış tədqiqat işində müəyyən edilir ki, papillyar QVX olan xəstələrdə tiroid hormonlarının qatılığı kontrol qrupdakılarla müqayisədə azalmaya meyl edir, TSH-in, TQ və anti-TQ-nin qatılığı isə statistik əhəmiyyətli dərəcədə artır və bu artım xəstəliyin III-IV mərhələsində isə daha yüksəkdir.

Follikulyar QVX olan xəstələrin qan serumunda xəstəliyin I-II mərhələsində TT_3 -ün ($1,71 \pm 0,24$ nmol/l) və TT_4 -ün ($73,8 \pm 7,3$ nmol/l) FT_4 -ün qatılığı ($11,7 \pm 1.0$ pmol/l) kontrol qrupla müqayisədə, müvafiq olaraq 7%, 14,4%, 26,6% ($p = 0,032$) azalmaya meyil edir, FT_4 -ün qatılığı ($11,7 \pm 1.0$ pmol/l) isə 20,6% ($p = 0,032$) statistik etibarlı artır. Xəstəliyin III-IV mərhələsində isə TT_3 -ün ($1,65 \pm 0,20$ nmol/l) və FT_3 -ün ($2,58 \pm 0,25$ pmol/l) qatılığı müvafiq olaraq 10,5% və 9% azalmaya meyil edir, FT_4 -ün ($10,7 \pm 1,7$ pmol/l) qatılığı isə 27,0% ($p = 0,025$) statistik etibarlı azalır. Bu qrupda TSH-in qatılığı I-II mərhələdə kontrol göstəriclərinə nisbətən 78% ($6,66 \pm 0,65$ mkMU/ml; $p < 0,001$), III-IV mərhələdə isə 87,7% ($7,03 \pm 1,07$ mkMU/l; $p = 0,006$) statistik etibarlı artır. I-II mərhələdə kalsitonin ($5,80 \pm 1,40$ pq/ml), TQ-nin ($14,6 \pm 1,5$ nq/ml) və antiTQ-nin ($13,9 \pm 1,7$ U/ml) qatılığının kontrola nisbətən, müvafiq olaraq 52,1%, 45,4% ($p = 0,022$) və 62,3 ($p = 0,020$), III-IV mərhələdə isə 75% ($6,68 \pm 2,00$ pq/ml), 61,6% ($16,2 \pm 1,7$ nq/ml; $p = 0,011$) və 47% ($12,6 \pm 3,2$ U/ml) artması müşahidə edilir. Bədxassəli şişin cərrahi əməliyyat yolu çıxarılmasından sonra TQ-nin səviyyəsinin yüksəlməsi xəstəliyin residivi barədə məlumat verir. Bu qrupda PTH-nun qatılığı kontrol qrupun müvafiq göstəriciləri ilə müqayisədə I-II mərhələdə 35,5% ($25,5 \pm 5,4$ pq/ml), III-IV mərhələdə isə 46,8% ($21,0 \pm 4,0$ pq/ml) azalır, lakin bu fərq statistik etibarlı deyildir. Tədqiqat işinin nəticələrinə əsasən, QVX-nin papillyar və follikulyar formalarında antiTPO-nun qatılığı statistik əhəmiyyətli dəyişmir.

Nəticələrdən göründüyü kimi TSH-in, TQ-nin, antiTQ-nin və kalsitonin qatılığı follikulyar formalarda papillyar tipə nisbətən daha çox artır və bu artım xəstəliyin III-IV mərhələsində daha çox nəzərə çarpır.

QVX-nin papillyar formasında TT₃, TT₄, FT₃, FT₄ hormonlarının qatılığı QVA olan xəstələrlə müqayisədə I-II mərhələdə, müvafiq olaraq 26,5% (p<0,001); 16,4% (p<0,001); 11,8% (p<0,01) və 18,9% (p<0,001); III-IV mərhələdə 36,3% (p<0,001); 21,5% (p<0,01); 19,6% (p<0,01) və 25,5% (p<0,01); follikulyar formasında isə I-II mərhələdə 23,7% (p<0,05); 18,2% (p<0,05); 13,3% (p<0,001) və 30,4% (p<0,001) artır. TSH, TQ, anti TQ və kalsitonin qatılığının QVX xəstələrinin papillyar formasında I-II mərhələdə QVA olan xəstələrlə müqayisədə, müvafiq olaraq 3,9 dəfə (p<0,001); 10,1%; 20,6% (p<0,05) və 44,7% (p<0,01), III-IV mərhələsində 4,3 dəfə (p<0,001); 23,2% (p<0,05); 49,3% (p<0,001) və 63,3% (p<0,001); follikulyar formada isə I-II mərhələdə 4,1 dəfə (p<0,001); 14,0%; 43,5% (p<0,01) və 47,5% (p<0,05) QVA olan xəstələrin müvafiq göstəriciləri ilə müqayisədə artması müşahidə edilir.

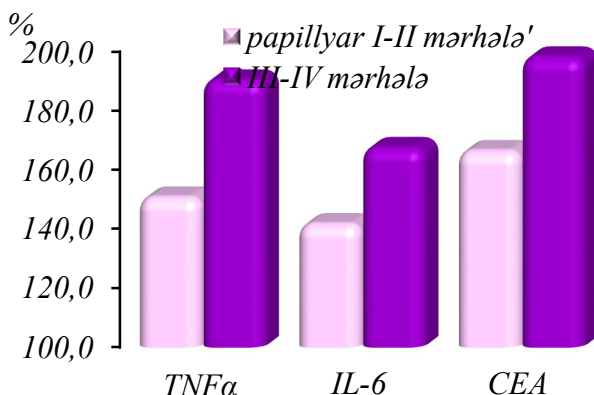
Beləliklə, alınan nəticələr göstərir ki, follikulyar QVX zamanı tiroid hormonlarının qatılığı azalır, TSH, TQ, antiTQ-nin və kalsitonin qatılığı xəstəliyin ağırlıq dərəcəsindən asılı olaraq artır. Bu göstəricilər içərisində FT₄-ün qatılığının azalması, TSH, TQ və antiTQ-nin artması statistik düstürdür.

QVA və QVX olan xəstələrdə sitokin göstəricilərinin və CEA-nın tədqiqi

Müəyyən edilmişdir ki, QVA olan xəstələrin qan serumunda İL-6 və TNF- α -nın qatılığı kontrol hədləri ilə müqayisədə statistik baxımdan etibarlı dəyişməmişdir. Belə ki, bu qrupda TNF- α -nın (1,09 $\pm$ 0,14 pq/ml) və İL-6-nın (2,82 $\pm$ 0,27 pq/ml) qatılığı kontrola nisbətən, müvafiq olaraq 25,4% və 17,3% artmaya meyil edir. Aparılmış bir sıra tədqiqatlarda QVX zamanı İL-6-nın qalxanabənzər vəzi patologiyalarının bəd və xoşxassəli törəmələrinin aşkarlanmasında potensial marker olduğu göstərilib. TNF- α həm apoptotik, həm də antiapoptotik təsir göstərə bilər. Belə ki, o, mitogen aktivliyi nəticəsində şişin ətrafında xemokin və sitokinlərin sintezi artır, bu da ki, şişin inkişafına səbəb ola bilər. İL-6-nın qatılığı papillyar QVX zamanı xəstəliyin I-II mərhələsində kontrola nisbətən 41,5% (3,40 $\pm$ 0,34 pq/ml), III-IV mərhələsində isə 67,3% (4,01 $\pm$ 0,54 pq/ml; p=0,021) artır. TNF- α -nın qatılığının I-II mərhələdə kontrola nisbətən 50,5% (1,31 $\pm$ 0,11 pq/ml; p=0,016), xəstəliyin III-IV mərhələsində isə 90,0% (1,65 $\pm$ 0,23 pq/ml; p=0,004) artması müşahidə edilir.

QVX-nin papillyar formasında İL-6 və TNF- α sitokinlərinin qatılığı QVA olan xəstələrlə müqayisədə xəstəliyin I-II mərhələsində statistik

əhəmiyyətli dəyişmədiyi halda, III-IV mərhələdə, müvafiq olaraq 42,6% ($p<0,05$) və 51,6% ($p<0,001$) əhəmiyyətli dərəcədə artır (şəkil 1).

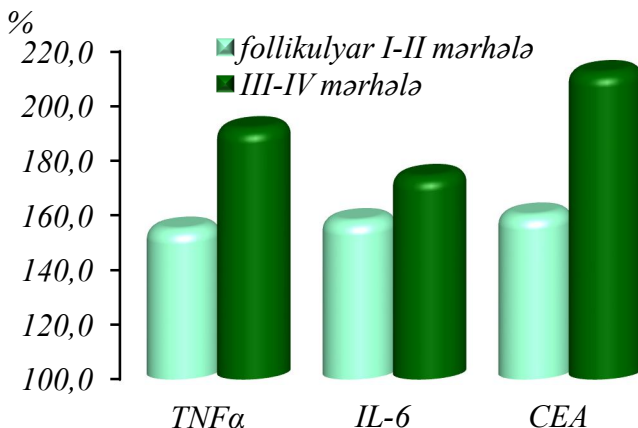


Şəkil 1. Papillyar QVX olan xəstələrdə sitokinlərin və CEA-nın göstəriciləri

Folikulyar QVX zamanı da sitokinlərin qatılığında artma müşahidə edilir. Belə ki, bu artım İL-6-nın qatılığında I-II mərhələdə 57,8% ($3,79\pm0,77$ pq/ml), III-IV mərhələdə 74,0% ($4,18\pm1,34$ pq/ml) təşkil edir, lakin bu artım statistik baxımdan etibarlı deyildir. TNF- α -nın qatılığı kontrola nisbətən I-II mərhələdə 54,7% ($1,34\pm0,45$ pq/ml), III-IV mərhələdə isə 91,4% ($1,66\pm0,60$ pq/ml; $p=0,044$) artır. Papilyar QVX olan xəstələrdə CEA və TNF- α -nın qatılığı QVA olan xəstələrlə müqayisədə I-II mərhələdə dəyişmədiyi halda, xəstəliyin III-IV mərhələsində 42,6% və 51,6% statistik etibarlı artır. Folikulyar QVX olan xəstələrin qanında isə QVA olan xəstələrlə müqayisədə İL-6 və TNF- α -nın qatılığı xəstəliyin I-II mərhələsində, müvafiq olaraq 35% və 13,4%, xəstəliyin III-IV mərhələsində 48,3% və 52,6% artmaya meyil edir (şəkil 2).

Ümumiyyətlə, qəbul edilmişdir ki, törəmənin bəd və ya xoşxassəliyinin əsas göstəricilərindən biri də onkomarkerlərdir. Tədqiqat zamanı QVA olan xəstələrin qan serumunda CEA-nın ($1,41\pm0,19$ nq/ml) qatılığında əhəmiyyətli dəyişiklik müəyyən edilmir. Papillyar QVX zamanı CEA-nın qatılığının I-II mərhələdə 67,2% ($2,20\pm0,23$ nq/ml; $p=0,032$), III-IV mərhələdə isə 2 dəfə ($2,61\pm0,30$ nq/ml; $p=0,004$) statistik əhəmiyyətli artması prosesin bədxassəliyini təsdiq edir. Folikulyar QVX zamanı CEA-nın qatılığı I-II mərhələdə kontrolla müqayisədə 59,9% ($2,11\pm0,44$ nq/ml), III-IV mərhələdə isə 2,1 dəfə ($2,80\pm0,41$ nq/ml; $p=0,026$) artır. Papillyar

QVX olan xəstələrdə CEA-nın qatılığının QVA olan xəstələrlə müqayisədə xəstəliyin I-II mərhələsində 55,6% ($p_1=0,013$), III-IV mərhələsində 85,1% ($p_1=0,003$), follikulyar formada I-II mərhələdə 49,6%, III-IV mərhələdə isə 2,0 dəfə ($p_1=0,019$) statistik etibarlı artması müşahidə edilir.



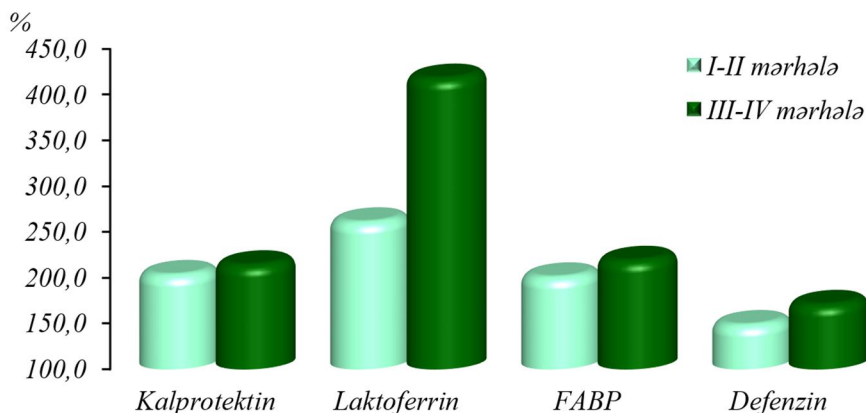
Şəkil 2. Follikulyar QVX olan xəstələrdə sitokinlərin və CEA-nın göstəriciləri

QVA və QVX olan xəstələrdə antimikrob peptidlərinin göstəricilərinin tədqiqi

Məlumdur ki, şişətrafında sitokin və xेमokinlərin sintezinin sürətlənməsində AMP induktor rolunu oynayır. Törəmə ətrafına toplanan immun hüceyrələrində, eləcə də endotelial hüceyrələrdə iltihab törədici sitokinlərin və antimikrob peptidlərin (AMP) sintezi sürətlənir. Tədqiqat işində məlum olur ki, QVA olan xəstələrin qan serumunda defenzinin ($70,6\pm3,2$ nq/ml), kalprotektinin ($119,6\pm5,5$ nq/ml), laktoferrinin ($1,37\pm0,07$ pq/ml) və L-FABP-in ($0,75\pm0,04$ nq/ml) qatılığı 10,7%, 30,9% ($p=0,004$), 42,3% ($p<0,001$) və 27,8% artır. Aparılan analizlər nəticəsində papillyar QVX olan xəstələrin qan serumunda AMP-in qatılığının əhəmiyyətli dərəcədə artması müşahidə edilir. Papillyar QVX zamanı xəstəliyin I-II mərhələsində defenzinin ($89,6\pm2,6$ nq/ml), kalprotektinin ($150,4\pm6,6$ nq/ml) və laktoferrinin ($2,10\pm0,09$ pq/ml) qatılığı kontrol qrupun göstəriciləri ilə müqayisədə, müvafiq olaraq 40,5% ($p<0,001$), 64,6% ($p<0,001$) və 2,2 dəfə ($p<0,001$) statistik etibarlı artır. Xəstəliyin III-IV mərhələsində isə defenzinin

(92,7±5,7 nq/ml), kalprotektinin (162,0±11,8 nq/ml), laktoferrinin (3,42±0,48 pq/ml) və L-FABP-ın (1,08±0,13 pq/ml) qatılığının kontrol qrupun göstəriciləri ilə müqayisədə, müvafiq olaraq 45,3% (p=0,002), 77,2% (p<0,001), 3,5 dəfə (p<0,001) və 80,5% (p=0,008) artması müşahidə edilir.

Folikulyar QVX zamanı xəstəliyin I-II mərhələsində defenzinin (94,7±7,6 nq/ml), kalprotektinin (185,6±17,3 nq/ml), laktoferrinin (2,51±0,36 pq/ml) və L-FABP-ın (1,20±0,26 nq/ml) qatılığı kontrol qrupun göstəriciləri ilə müqayisədə, müvafiq olaraq 48,5% (p=0,006), 2 dəfə (p<0,001), 2,6 dəfə (p=0,004) və 2 dəfə (p=0,034) statistik etibarlı artır. Xəstəliyin III-IV mərhələsində isə defenzinin (108,8±19,6 nq/ml), kalprotektinin (169,7±22,3 nq/ml), laktoferrinin (4,03±0,57 pq/ml) və L-FABP-ın (1,31±0,40 nq/ml) qatılığının kontrol qrupun göstəriciləri ilə müqayisədə, müvafiq olaraq 70,5% (p=0,044), 1,9 dəfə (p<0,001), 2,9 dəfə (p=0,003) və 2,2 dəfə (p<0,05) artması müşahidə edilir (şəkil 3).



Şəkil 3. Folikulyar QVX olan xəstələrdə AMP-nin göstəriciləri

QVX olan xəstələrdə AMP-in: kalprotektin, laktoferrin, L-FABP və defenzinin qatılığının, QVA olan xəstələrlə müqayisədə papillyar formada xəstəliyin I-II mərhələsində 64,6% (p<0,001); 53,3% (p<0,001); 38,1% (p<0,01) və 26,9% (p<0,001), III-IV mərhələsində 35,4% (p<0,001); 2,5 dəfə (p<0,001); 44,6% (p<0,01) və 31,3% (p<0,001); folikulyar formada I-II mərhələdə 55,2 (p<0,001); 83,1% (p<0,001); 60,6% (p<0,01) və 34,1% (p<0,01), III-IV mərhələdə isə 63,3% (p<0,01); 2,9 dəfə (p<0,001); 75,2% (p<0,01) və 54,0% (p<0,01) artması müəyyən edilir. Yüksək qatılıqda

defenzinlər adaptiv immun cavabı sürətləndirərək anadangəlmə immun mexanizmlərində iştirak edir, neytrofillərdə sitokinlərin sintezini sürətləndirərək, iltihab ocağına yeni neytrofilləri cəlb edirlər. İnterleykinlərin sintezini artıraraq, onlar faqositoz və digər limfositlərin sitotoksik aktivliyini stimulyasiya edirlər. L-FABP-in qatılığının neoplaziyanın yayılmış mərhələlərində əhəmiyyətli dərəcədə artması onun kanserogenezin inkişafında böyük rol oynadığını sübut edir və metastazların ehtimalını artırır. Laktoferrin, kalprotektin və digər AMP müxtəlif hüceyrələrin səthində lokalizə olunan spesifik reseptorlar vasitəsilə makrofaqlarda və neytrofillərdə sitokinlərin, o cümlədən İL-6 və TNF- α -nın sintezini və sərbəstləşməsini təmin edərək immunmodullaşdırıcı təsir göstərirlər.

QVA və QVX olan xəstələrdə korrelyasiya, həssaslıq və informativliyin təyini

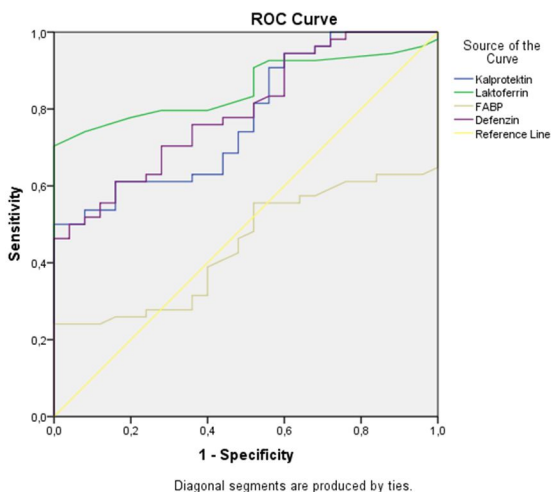
Statistik analizin nəticələrinə əsasən QVX və QVA olan xəstələrdə TT₃-ün səviyyəsi ilə FT₃ ($r=0,321$, $p<0,01$), FT₄ ($r=0,343$, $p<0,05$) ilə müsbət, TSH-in səviyyəsi ilə ($r= -0,438$, $p<0,01$) mənfi korrelyasiya əlaqəsi müəyyən edilir. FT₄ ilə TSH arasında ($r= -0,346$, $p<0,01$), FT₄ ilə TSH arasında ($r= -0,367$, $p<0,01$), kalsitonin ($r= -0,329$, $p<0,01$) mənfi, PTH ilə ($r=0,227$, $p<0,05$) isə əksinə müsbət korrelyasiya aşkar edilir. CEA onkomarkeri ilə FT₄ arasında müşahidə edilən mənfi korrelyasiya ($r=-0,318$, $p<0,05$), bu hormonun sekresiyasının azalmasının xəstəliyin bədləşməsində mühüm rol oynadığını göstərir. Follikulyar QVX olan xəstələrdə FT₃ ilə antiTPO arasında ($r=0,648$, $p<0,05$), FT₄ ilə PTH ($r=0,636$, $p<0,05$), TSH ilə antiTPO ($r=0,593$, $p<0,05$) arasında statistik etibarlı müsbət korrelyasiya müşahidə edilir.

Qalxanabənzər vəzinin bəd- və xoşxassəli xəstəliklərinin patogene- zində iştirak edən biokimyəvi amillərin spesifikliyinin və həssaslığının qiymətləndirilməsi onların xəstəliyin diaqnostikası və müalicəsində rolunu araşdırmağa imkan verə bilər. Testin spesifiklik və həssaslığının cəmi onun diaqnostik əhəmiyyətini əhatə edir. Tədqiqat işində QVA və QVX olan xəstələrin materiallarında analiz edilən biokimyəvi testlərin ROC əyriləri əsasında TSH, anti TQ ($p<0,001$), kalsitonin ($p=0,009$), CEA ($p<0,001$), kalprotektin ($p<0,001$), laktoferrin ($p<0,001$) və defenzin ($p<0,001$) yüksək spesifikliyə və informativliyə malik test kimi qiymətləndirilir. ROC əyrisinə görə, TSH üçün əyrinin sahəsi 1,000 (95% Dİ: 1,000 – 1,000; $p<0,001$) təşkil edir. AntiTQ-nin isə 95% dürüstlük sahəsində intervalı 0,625 ilə 0,845 arasında tərəddüd edir, ROC əyrinin sahəsi $0,735\pm0,056$;

$p < 0,001$ təşkil edir. Kalsitonin üçün ROC əyrinin sahəsi $0,684 \pm 0,058$; $p < 0,009$ təşkil edir, 95% dürüstlük sahəsində intervalı 0,570 ilə 0,797 arasında tərəddüd edir. ROC əyrisinə görə, CEA-nın 95% dürüstlük sahəsində intervalı 0,616 ilə 0,845 arasında tərəddüd edir, əyrinin sahəsi $0,731 \pm 0,058$; $p < 0,001$ təşkil edir.

Kalprotektinin və laktoferrinin ROC əyrilərinin sahəsi, müvafiq olaraq $0,776 \pm 0,053$ ($p < 0,001$) və $0,855 \pm 0,042$ ($p < 0,001$) təşkil edir, 95% dürüstlük sahəsində intervalları 0,672-0,879 və 0,773-0,937 arasında tərəddüd edir. Defenzinin ROC əyrisinə görə, 95% dürüstlük sahəsində intervalı 0,697 ilə 0,892 arasında tərəddüd edir, əyrinin sahəsi isə $0,794 \pm 0,050$; $p < 0,01$ təşkil edir (şəkil 4).

ROC-testinin həssaslıq və spesifikliyinə integral göstəricisi



Şəkil 3. QVX və QVA zamanı AMP-in ROC analizi

Test nəticələrinin dəyişikliyi (s)	Sahə	Stand. xəta	P dürüst.	95% etibarlılıq intervalı	
				Aşağı sərhəd	Aşağı sərhəd
Kalprotektin	0,776	0,053	0,000	0,672	0,879
Laktoferrin	0,855	0,042	0,000	0,773	0,937
L-FABP	0,444	0,063	0,426	0,320	0,568
Defenzin	0,794	0,050	0,000	0,697	0,892

Beləliklə, alınan nəticələr hormonal balansın, sitokinlərin və AMP-in QVX-nin patogenezinə və immun mexanizmlərində rolunu sübut edir. Müəyyən edilmişdir ki, sitokinlər və AMP-in qatılığı QVX xəstələrində QVA olan xəstələrlə müqayisədə artır. Bu artım follikulyar histoloji formada papillyara nisbətən daha yüksəkdir. Bundan əlavə mövcud dəyişikliklər xəstəliyin III-IV mərhələsində daha çox nəzərə çarpır. Bu göstəricilərin təyini qalxanabənzər vəzinin patologiyalarının erkən və differensial diaqnostikası, xəstəliyin bədxassəliliyi, mərhələsinin və klinik ağırlıq dərəcəsinin müəyyən edilməsində, eləcədə düzgün müalicə taktikasının seçilməsində böyük praktik əhəmiyyət daşıya bilər.

NƏTİCƏLƏR

1. QVX-nin papillyar tipi olan xəstələrin qanında QVA olan xəstələrlə müqayisədə TT_3 , TT_4 , FT_3 , FT_4 hormonlarının qatılığı xəstəliyin I-II mərhələsində, müvafiq olaraq - 26,5% ($p<0,001$); 16,4% ($p<0,001$); 11,8% ($p<0,01$) və 18,9% ($p<0,001$); III-IV mərhələsində - 36,3% ($p<0,001$); 21,5% ($p<0,01$); 19,6% ($p<0,01$) və 25,5% ($p<0,01$); follikulyar tipində isə I-II mərhələdə - 23,7% ($p<0,05$); 18,2% ($p<0,05$); 13,3% ($p<0,001$) və 30,4% ($p<0,001$) artır.

2. QVX xəstələrinin papillyar tipində TSH, TQ, anti TQ və kalsitonin qatılığının I-II mərhələdə QVA olan xəstələrlə müqayisədə, müvafiq olaraq - 3,9 dəfə ($p<0,001$); 10,1%; 20,6% ($p<0,05$) və 44,7% ($p<0,01$), III-IV mərhələdə - 4,3 dəfə ($p<0,001$); 23,2% ($p<0,05$); 49,3% ($p<0,001$) və 63,3% ($p<0,001$); follikulyar tipdə isə I-II mərhələdə 4,1 dəfə ($p<0,001$); 14,0%; 43,5% ($p<0,01$) və 47,5% ($p<0,05$), III-IV mərhələdə - 4,4 dəfə ($p<0,001$); 25,9%, 30%; 69,8% ($p<0,01$) - artması. PTH-in qatılığının, əsasən, xəstəliyin III-IV mərhələsində papillyar tipdə - 30,4% ($p<0,001$), follikulyar tipdə isə - 35,1% ($p<0,001$) azalması müəyyən edilir.

3. QVX-nin papillyar tipində olan xəstələrin qanında QVA olan xəstələrlə müqayisədə $IL-6$ və $TNF-\alpha$ sitokinlərinin qatılığı patoloji prosesin I-II mərhələsində dəyişmədiyi halda, III-IV mərhələdə, müvafiq olaraq, əhəmiyyətli dərəcədə - 42,6% ($p<0,05$) və 51,6% ($p<0,001$) artması müşahidə edilir.

4. QVX olan xəstələrin qanında kalprotektin (63,3%; $p<0,01$), laktoferrin (2,9 dəfə; $p<0,001$), L-FABP (75,2%; $p<0,01$) və defenzinin (54,0%; $p<0,01$) qatılığı QVA olan xəstələrlə müqayisədə statistik etibarlı artır və bu artım özünü follikulyar tipdə papillyar tipə nisbətən, xüsusilə də patoloji prosesin III-IV mərhələsində, daha qabarıq şəkildə büruzə verir.

5. QVX olan xəstələrin qanında CEA onkomarkerinin qatılığı QVA olan xəstələrlə müqayisədə statistik olaraq əhəmiyyətli dərəcədə artır və bu artım papillyar tipin I-II mərhələsində - 55,6% ($p<0,05$), III-IV mərhələsində - 85,1% ($p<0,001$), follikulyar tipin I-II mərhələsində - 1,5 dəfə, III-IV mərhələdə isə - 2,0 dəfə ($p<0,01$) təşkil edir.

6. QVX və QVA olan xəstələrdə TT_3 ilə FT_3 ($r=0,321$, $p<0,01$) və FT_4 ($r=0,343$, $p<0,05$) arasında müsbət, TSH ilə tiroid hormonalrı arasında mənfi korrelyasiya (TT_3 - $r=-0,438$, $p<0,01$; TT_4 - $r=-0,346$, $p<0,01$), TQ ($r=0,241$, $p<0,05$), anti-TQ ($r=0,256$, $p<0,05$) və kalsitonin ($r=0,342$, $p<0,01$), eləcədə İL-6 ilə L-FABP ($r=0,235$, $p<0,05$) və defenzin ($r=0,312$, $p<0,01$) arasında müsbət korrelyasiya müşahidə edilir. ROC statistik analizinin nəticələrinə görə anti TQ ($p<0,001$), kalsitonin ($p=0,009$), PTH ($p=0,007$), CEA ($p<0,001$), kalprotektin ($p<0,001$), laktoferrin ($p<0,001$) və defenzin ($p<0,001$) yüksək spesifikliyə və informativliyə malik test kimi qiymətləndirilir.

PRAKTİK TÖVSIYƏLƏR

1.QVX olan xəstələrdə TQ, antiTQ və kalsitoninin yüksək informativliyə və diaqnostik dəyərə malik olmasını nəzərə alaraq, onların təyini qalxanabənzər vəzinin xoş- və bədxassəli törəmələrinin erkən aşkarlanmasında, diferensial diaqnostikasında mühüm praktik əhəmiyyət kəsb edir.

2. QVX zamanı ənənəvi müayinə üsulları ilə yanaşı sitokinlərin, kalprotektin, defenzin və laktoferrinin qatılığının təyini tövsiyə edilir, belə ki, onların təyini xəstəliyin ağırlaşma dərəcəsinin müəyyən edilməsinə və yeni terapeutik üsulların tətbiqinə imkan verə bilər.

Dissertasiya işinin mövzusu üzrə çap olunmuş elmi işlərin siyahısı

1. Endogen antimikrob peptidlər: əsas nümayəndələri və onların tibbi praktikada istifadəsinin perspektivləri // Azərbaycan Tibb Jurnalı. Bakı, 2014, № 4, s. 106-112. Həmmüəlliflər: Orucova İ.N., Orucov A.H.
2. Qalxanabənzər vəzi xərçəngi zamanı endogen antimikrob peptidlərin öyrənilməsi // Azərbaycan Metabolizm Jurnalı, cild 13, yanvar-mart. Bakı, 2018, № 1. s. 21-24. Həmmüəllif: Əfəndiyev A.M.
3. Qalxanabənzər vəzi xərçənginin diaqnostikasında tireoid hormonları və sitokinlərin təyininin əhəmiyyəti // Azərbaycan Allergologiya və Klinik İmmunologiya Jurnalı. Bakı, 2018, cild 6, № 1, s. 61-65
4. Изменение гормонального статуса у больных с различными заболеваниями щитовидной железы // Лики Украины плюс.

- Научно-практический журнал. Киев. 2018, № 1 (34), с. 36-38. Соавторы: Эфендиев А.М. Шадлинский Э.А. Мусеинова А.А.
5. Qalxanabənzər vəzi xərcəngi olan xəstələrdə bəzi biokimyəvi markerlərin diaqnostik əhəmiyyəti / Ümummilli lider H.Ə.Əliyevin doğum gününə həsr olunmuş elmi-praktik konfransın materialları. Bakı, 2018, s. 26-27. Həmmüəlliflər: Əfəndiyev A.M., Xəlilova V.Z.
 6. Qalxanabənzər vəzi xərcənginin patogenezinə bəzi sitokinlərin əhəmiyyəti/ ə.e.x., prof. R.Ə.Əsgərovun anadan olmasının 85 illik yubileyinə həsr olunmuş beynəlxalq elmi konfrans materiallarının toplusu. Bakı, 2018, s. 85
 7. Qalxanabənzər vəzi xərcəngi zamanı tiroid hormonlarının qatılıqlarının öyrənilməsi / Azərbaycan Xalq Cümhuriyyətinin 100 illik yubileyinə həsr olunmuş “Təbabətin aktual problemləri – Bakı, 2018” elmi-praktik konfransın materialları. Bakı, 2018, s. 210. Həmmüəlliflər: Məmmədova Ü.F., Həsənova Ş.İ.
 8. Изменение цитокинов и антимикробных пептидов при раке щитовидной желез // Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (EESJ), № 5 (33), 2018, part 2. Польша. Медицинские науки, с. 31-34. Соавтор: Джафарова Г.А.
 9. Изменение некоторых антимикробных пептидов у пациентов с раком щитовидной железы / X Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. Евразийский онкологический журнал. Сочи, 2018, том 6, № 1, с. 211
 10. Изменение цитокинового профиля и антимикробных пептидов при аденомах щитовидной железы / XXV Всемирный конгресс по реабилитации в медицине и иммунореабилитации. Аллергология и иммунология, Барселона, 2018, том 19, № 1, с. 39. Соавторы: Халилова В.З., Рустамова А.А.
 11. Qalxanabənzər vəzinin xoş- və bədxassəli törəmələrinin patogenezinə bəzi onkomarkerlərin əhəmiyyəti // AMEA-nın xəbərləri (biologiya və tibb elmləri), 2018, cild 73, № 1, s. 167-170. Həmmüəlliflər: Əmiraslanov Ə.T., Əfəndiyev A.M.
 12. Qalxanabənzər vəzi xərcənginin diaqnostikasında tireoid hormonlarının təyininin rolu // Azərbaycan Onkologiya Jurnalı. Bakı, 2018, № 1, s.108-109.
 13. The study of the informativeness and diagnostic value of some cytokines and antimicrobial peptides in thyroid cancer International Scientific Journal Theoretical & Applied Science. Filadelfia, Year: 2018 Issue: 10 Volume: 66, pp. 301-306

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА,
АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ И ЦИТОКИНОВ
ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Резюме

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является довольно редким заболеванием среди онкологических заболеваний, оно составляет 0,5-2% от всех видов рака. Но проблемы патогенеза РЩЖ чрезвычайно актуальны в последние десятилетия, в связи с тенденцией роста распространенности этого заболевания. К настоящему моменту, несмотря на достигнутые большие успехи в разработке принципов комплексной диагностики и терапии РЩЖ, все еще остаются проблемы, связанные с процессами метастазирования опухоли и возникновения рецидивов. В последнее время большое внимание уделяется гормональным и иммунным механизмам в патогенезе РЩЖ. Целью диссертационной работы является изучение роли гормонального статуса, антимикробных пептидов (АМП) и цитокинов в патогенезе РЩЖ.

В данной работе были проведены исследования сыворотки крови у 42 больных с папиллярной формой РЩЖ (28 из них находились на I-II стадии, а 14 больные на III-IV стадии заболевания), у 12 больных фолликулярной формой РЩЖ (8 из них находились на I-II стадии, а 4 больные на III-IV стадии заболевания) и 25 больных аденомами щитовидной железы (АЩЖ). Контрольную группу составили 14 практически здоровых лиц. У всех больных было определено содержание показателей гипоталамо-гипофизарной-тиреоидной системы (трийодтиронин – ТТЗ, FT3; тироксин – ТТ4, FT4, тиреотропного гормона – ТШН, кальцитонин, паратгормон – ПТГ, тиреоглобулин (ТГ), анти-ТГ, тиреопероксидаза – ТПО), цитокинов (ИЛ-6, ФНО-α) и АМП (кальпротектин, лактоферрин, дефензин и L-FABP) иммуноферментным методом.

Проведенные анализы выявили понижение тиреоидных гормонов и значительное увеличение ТШН у больных РЩЖ по сравнению с данными больных АЩЖ. Также наблюдается значительное увеличение содержания цитокинов и АМП у больных при обеих гистологических формах РЩЖ по отношению данных АЩЖ. Изменение гормонального, цитокинового статуса и АМП было выражено в большей степени при фолликулярной форме, чем при папиллярной форме патологии как на ранних, так и на более поздних стадиях развития неоплазии. Увеличение содержания в крови ИЛ-6, ФНО-α и АМП коррелирует со степенью распространения неоплазии и более выраженные изменения выявляются на III–IV стадиях заболевания.

С помощью ROC (receiver operating characteristic) статистического анализа установлено, что ТШН, кальпротектин, дефензин и лактоферрин являются специфичными и информативными тестами среди изучаемых показателей.

Таким образом, изменение гормонального статуса, АМП и цитокины играют ключевую роль как в формировании противопухолевого иммунного ответа, так и в патогенезе злокачественных опухолей.

**DETERMINATION OF HORMONAL STATUS, ANTI-MICROBIAL
PEPTIDES AND CYTOKINES IN THE CANCER
OF THE THYROID GLAND**

Summary

Thyroid cancer (thyroid gland) is a rather rare disease among oncological diseases, it accounts for 0.5-2% of all types of cancer. But the problems of the pathogenesis of thyroid cancer are extremely relevant in recent decades, due to the trend of increasing prevalence of this disease. To date, despite great progress in the development of the principles of complex diagnosis and treatment of thyroid cancer, there are still problems associated with tumor metastasis and the occurrence of recurrences. Recently, much attention has been paid to hormonal and immune mechanisms in the pathogenesis of thyroid cancer. The aim of the thesis is to study the role of hormonal status, antimicrobial peptides (AMP) and cytokines in the pathogenesis of thyroid cancer.

In this study, blood serum was studied in 42 patients with the papillary form of thyroid cancer (28 of them were at stage I-II, and 14 patients were at stage III-IV of the disease), in 12 patients with follicular form of thyroid cancer (8 of them were at stage I). -II stage, and 4 patients in stage III-IV of the disease) and 25 patients with thyroid adenomas (AS). The control group consisted of 14 healthy individuals. The content of indicators of the hypothalamic-pituitary-thyroid system (triiodothyronine –TT3, FT3; thyroxine –TT4, FT4, thyrotropic hormone — TSH, calcitonin, parathyroid hormone — PTH, thyroglobulin (TG), anti-TG, thyroid isoprotein, thyrotropic hormone — PTH, thyroid globulin (TG), anti-TG, thyroid stimulator were determined. , cytokines (IL-6, TNF- α) and AMP (calprotectin, lactoferrin, defensin and L-FABP) by the ELISA method.

The analyzes revealed a decrease in thyroid hormones and a significant increase in TSH in patients with thyroid cancer in comparison with the data of patients with AAS. Also, there is a significant increase in the content of cytokines and AMP in patients with both histological forms of thyroid cancer in relation to AAS data. Changes in hormonal, cytokine status, and AMP were more pronounced in the follicular form than in the papillary form of the pathology in both the early and later stages of neoplasia. An increase in blood levels of IL-6, TNF- α and AMP correlates with the degree of spread of neoplasia and more pronounced changes are detected at stage III-IV of the disease.

Using the ROC (receiver operating characteristic) statistical analysis, it was established that TSH, calprotectin, defensin and lactoferrin are specific and informative tests among the studied parameters.

Thus, changes in the hormonal status, AMP and cytokines play a key role in both the formation of the anti-tumor immune response and the pathogenesis of malignant tumors.

Şərti ixtisarlərin siyahısı

QVX	– qalxanabənzər vəzi xərçəngi
QVA	– qalxanabənzər vəzi adenoması
FABP	– yağ turşularını birləşdirən protein
İL	– interleykin
KP	– kalprotektin
USM	– ultrasəs müayinəsi
AMP	– antimikrob peptidləri
TSH	– tiroidstimuləedici hormon
TT ₃	– triyodtironin
TT ₄	– tiroksin
TQ	– tiroqlöbulin
Anti TQ	– anti tiroqlöbulin
Anti TPO	– anti tireoperoksidaza
PTH	– parathormon
FT ₃	– sərbəst triyodtironin
FT ₄	– sərbəst tiroksin
ROC	– receiver operating characteristic (həssaslıq və spesifikliyin inteqral göstəricisi)
TNF-α	– tumor nekrosis factor (şiş nekrozu amili)

Kağız formatı 60x84 ¹/₁₆.
Sifariş 926. Tiraj 100.

Azərbaycan Tibb Universitetinin
mətbəəsində çap edilmişdir.

Tel.: 595-55-76

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

АЗЕБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

УЛЬКЕР ФУАД кызы МАМЕДОВА

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА,
АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ И ЦИТОКИНОВ
ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

2406.02 – «Биохимия»

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии по медицине

Баку – 2018