

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI
SƏHİYYƏ NAZİRLİYİ
AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

VÜSALƏ ZABİT qızı XƏLİLOVA
SÜMÜK ŞİŞLƏRİNİN DİAQNOSTİKASINDA
ANTİMİKROB PEPTİDLƏRİN VƏ SİTOKİNLƏRİN
TƏYİNİNİN ƏHƏMİYYƏTİ

2406.02 – Biokimya

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq
üçün təqdim edilmiş dissertasiya işinin

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

Bakı – 2017

Dissertasiya işi Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkoloji klinikasının laboratoriyasında yerinə yetirilib.

Elmi rəhbər:

biologiya üzrə elmlər
doktoru, professor

A.M.Əfəndiyev

Rəsmi opponentlər:

tibb üzrə elmlər doktoru

N.K.Qaziyeva

tibb üzrə fəlsəfə doktoru

D.K.Rüstəmov

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

Dissertasiyanın müdafiəsi “___”_____2017-ci il tarixində saat___-da Azərbaycan Tibb Universiteti nəzdində fəaliyyət göstərən FD 03.013 Dissertasiya şurası iclasında keçiriləcəkdir.

Ünvan: AZ1078, Bakı şəhəri, Səməd Vurğun küçəsi, 163
(ATU-nun patoloji fiziologiya kafedrası, II mərtəbə).

Dissertasiya ilə Azərbaycan Tibb Universitetinin kitabxanasında tanış olmaq olar (Bakı ş. Səməd Vurğun küç. 165, ATU-nun 5 №-li tədris binası, II mərtəbə).

Avtoreferat “___”_____2017-ci il tarixində göndərilib.

FD 03.013 Dissertasiya şurasının elmi katibi
tibb üzrə elmlər doktoru, professor

M.Q.Allahverdiyev

İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Problemin aktuallığı: Sümük şişləri az rast gəlinən patoloji proses olmaqla, onkoloji xəstəliklərin ümumi strukturunda 1-2% təşkil edir (Jemal A., Siegel R., Ward E. et al., 2007). Lakin buna baxmayaraq bu patologiyaların sürətli və aqressiv klinik gedışı, müalicənin qeyri-qənaətbəxş nəticələri və yüksək letallıq göstəriciləri ilə xüsusi diqqət tələb edir. Xəstəliklərin əsasən uşaq və gənc yaşlarında aşkar edilməsi bu problemin sosial və iqtisadi baxımdan da vacibliyini əks etdirir (Пашков Ю.В., 2003).

Sümük şişləri kliniki, rentgenoloji və morfoloji diaqnostikanın çətinlikləri ilə səciyyələnir. Sümük şişləri zamanı müşahidə edilən kliniki simptomatikanın (ağrı, şişkinlik, ətrafın funksiyasının pozulması) qeyri-spesifikliyi və onkoloji olmayan xəstəliklərə bənzəməsi diaqnostik prosesin ilkin mərhələlərində səhvlərə gətirib çıxarır.

Sümük şişlərinin diaqnostikasında geniş spektrdə instrumental müayinə metodlarından (rentgenoqrafiya, angiografiya, tssintiografiya, KT, MRT və s.) istifadə edilsə də, bir sıra hallarda metodun tətbiqində, xüsusilə də şişin inkişafının erkən mərhələlərində törəmənin ölçülərinin kiçik olması ilə əlaqədar prosesin qiymətləndirilməsində çətinliklər yaranır.

Son illərdə sümüyün remodelləşmə qabiliyyətinin molekulyar mexanizmlərinin öyrənilməsində əldə edilən nailiyyətlər yerli və metastatik sümük zədələnmələrində osteoliz və osteosintez proseslərinin intensivliyini əks etdirən spesifik və həssas meyarların araşdırılmasına təkan vermişdir.

Onkoloji xəstələrdə qeyri-invaziv müayinə metodu kimi sümük remodelləşməsinin biokimyəvi markerlərinə olan maraq kliniki praktikaya müasir laborator texnologiyalarının daxil edilməsi nəticəsində çoxalmışdır (Teitelbaum S., 2010).

Məlumdur ki, sümük şişlərində hüceyrələrin proliferasiyası müxtəlif peptidlərin böyümə amillərindən, şiş hüceyrəsi, ətraf stroma və immunokompetent olan hüceyrələr tərəfindən sintez edilən interleykinlərdən asılıdır. Qeyd etmək lazımdır ki, onların məhsulu yalnız immun sistemin hüceyrələri tərəfindən deyil, həmçinin keratinosit, xondrosit, endotel hüceyrələri tərəfindən icra olunur. Bundan başqa məlum olub ki, İL-6 müxtəlif histoloji quruluşa malik şiş hüceyrələri (süd vəzisi, qaraciyər, endometrium, osteogen sarkoma) tərəfindən də sintez olunur.

Əksər hallarda xərçəngin proqressivliyi qan serumunda interleykinlərin artması ilə müşayiət edilir. Sümük və qığırdaq əmələ gətirən

şişlərdə interleykinlərin, antimikrob peptidlərin rolunu aydınlaşdırmağa yönələn az sayda elmi-tədqiqat işləri mövcuddur. Ona görə də, bədxassəli sümük şişi olan xəstələrin qan serumunda interleykinlərin, antimikrob peptidlərin və sümük metabolizminin biokimyəvi markerlərinin tədqiq edilməsi nəzəri və təcrübi onkologiya üçün olduqca vacibdir. Bu, həmçinin şiş transformasiyası ilə müşayiət olunan funksional proseslərin molekulyar biologiya və biokimyənin əldə etdiyi nailiyyətlər əsasında öyrənilməsi baxımından da əhəmiyyətlidir.

Tədqiqat işinin məqsədi sümük şişləri və yuvenil revmatik artriti olan xəstələrin qan serumunda interleykinləri, antimikrob peptidləri və sümük metabolizminin biokimyəvi markerlərini tədqiq etməkdən, əldə olunan göstəricilərin sümük şişlərinin erkən və diferensial diaqnostikasında rolunu aydınlaşdırmaqdan ibarətdir.

Göstərilən məqsədə nail olmaq üçün, aşağıdakı vəzifələrin həllinə zərər tutulur:

1. Sümük şişi və yuvenil revmatik artriti olan xəstələrin qan serumunda immunoferment üsulu ilə sitokinləri müayinə etmək;
2. Sümük şişi və yuvenil revmatik artriti olan xəstələrin qan serumunda immunoferment üsulu ilə antimikrob peptidləri araşdırmaq;
3. Sümük şişi və yuvenil revmatik artriti olan xəstələrin qan serumunda immunoferment və biokimyəvi üsullar ilə sümük metabolizminin biokimyəvi göstəricilərini tədqiq etmək;
4. Bədxassəli sümük şişi və yuvenil revmatik artriti olan xəstələrin qan serumunda immunoferment və biokimyəvi müayinələrin aparılmasının bu xəstəliklərin erkən və diferensial diaqnostikasında əhəmiyyətini müəyyənləşdirmək;
5. Sümük şişi olan xəstələrin qan serumunda immunoferment və biokimyəvi analizlərin diaqnostik dəyərini ROC-analizi vasitəsilə öyrənmək;

Tədqiqat işinin elmi yeniliyi: İlk dəfə sümük şişi və yuvenil revmatik artriti olan xəstələrin qan serumunda sitokinlərin və antimikrob peptidlərin miqdarı xəstəliklərin klinik-morfoloji xüsusiyyətləri nəzərə alınmaqla, müqayisəli və kompleks şəkildə öyrənilib, bunların diferensial diaqnostikada rolu aydınlaşdırılıb. Həmçinin sümük şişləri və yuvenil revmatik artritin diaqnostikasında ənənəvi müayinə metodları ilə yanaşı, qan serumunda sitokinlər, antimikrob peptidlər və sümük metabolizminin biokimyəvi markerləri tətbiq edilib, bu testlərin hər birinin ROC əyriyələri qurulubdur.

Tədqiqatın praktik əhəmiyyəti. Tədqiqat işi sümük şişlərinin kompleks diaqnostikasını qan serumunda yeni seroloji markerlər-sitokinlər və antimikrob peptidlər vasitəsilə müəyyənləşdirməyə imkan verir. Nəticələrin çoxamilli təhlili zamanı məlum olur ki, bu markerlər xəstəliklərin erkən və diferensial diaqnostikasında, eləcə də monitorinqində əhəmiyyətli rol oynaya bilər. Tədqiqatın nəticələri morfoloji və klinik-biokimyəvi tədqiqatların, həmçinin tədris-metodik ədəbiyyatın hazırlanması üçün əhəmiyyətlidir.

Tədqiqatın praktikaya tətbiqi. Tədqiqatın nəticələri ATU-nun Onkoloji klinikasında tətbiq olunur və tətbiq aktı alınır.

Müəfiyyə çıxarılan əsas müddəalar:

1. Sitokirlərdən Interleykin-6-nın miqdarı ən çox birincili bədxassəli sümük şişlərində və yuvenil revmatik artrit xəstəliklərində çoxalır. TNF- α -nın miqdarı isə, əsasən bədxassəli, xüsusilə, metastatik sümük şişlərində artır.
2. Xəstəliyin bədxassəlilik dərəcəsi artıdıqca antimikrob peptidlərdən olan FABP-in konsentrasiyası azalır. Yuvenil revmatik artrit xəstəliklərində isə, əksinə, çoxalır. Endotelinin də konsenrtasiyası bədxassəlilik dərəcəsiindən asılı olaraq artır. Beləliklə, antimikrob peptidlərin qan zərdabında müayinəsi sümük şişlərinin diferensial diaqnostikası üçün vacib əhəmiyyət kəsb edir.
3. Sümük metabolizminin biokimyəvi markerlərindən yalnız qələvi fosfatazanın aktivliyi erkən və diferensial diaqnostikada əhəmiyyətli rol oynayır. Digərlərinin konsentrasiyasında xəstəliklərin klinik-morfoloji xüsusiyyətlərindən asılı olaraq dəyişiklik müşahidə edilsə də, bu fərq kəskin rəqəmlərlə xarakterizə olunmur.
4. Sümük şişlərinin diaqnostikasında sitokirlərin və antimikrob peptidlərinin göstəricilərinin yüksək spesifikliyə və həssaslığa malik olmaları təsdiq edir ki, onlar diaqnostik və proqnostik məqsədlə istifadə edilə bilər.

Tədqiqatın tibb elminin problem planı ilə əlaqəsi. Dissertasiya işinin mövzusu ATU-nun biokimya kafedrasının “Müxtəlif patoloji vəziyyətlərdə bəzi antimikrob peptidlərin və sitokirlərin tədqiqi” adlı mövzu planının bir hissəsini təşkil edir (Dövlət qeydiyyat nömrəsi №01114090, UOT: 61: 577.1).

Dissertasiya materiallarının müzakirəsi. Dissertasiyanın materialları aşağıdakı elmi yığıncaqlarda müzakirə edilmişdir: Ümummilli lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 93-cü ildönümünə həsr edilmiş ATU rezidentlərinin 4-cü elmi-təcrübi konfransında (Bakı, 2016); Ümummilli lider

Heydər Əlirza oğlu Əliyevin anadan olmasının 93-cü ildönümünə həsr olunmuş elmi-praktik konfransda (Bakı, 2016); Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyasının müxbir üzvü, əməkdar elm xadimi, iqtisad elmlər doktoru, professor Aqil Əlirza oğlu Əliyevin anadan olmasının 90 illiyinə həsr edilmiş elmi-praktik konfransda (Bakı 2016); Azərbaycanın görkəmli dövlət və elm xadimi, professor Əziz Məmmədkərim oğlu Əliyevin anadan olmasının 120 illiyinə həsr olunmuş elmi-praktik konfransda (Bakı 2017); Ümummilli lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 94-cü ildönümünə həsr olunan ATU rezi-dentlərinin 5-ci elmi-təcrübi konfransında (Bakı, 2017); Ümummilli lider Heydər Əlirza oğlu Əliyevin anadan olmasının 94-cü ildönümünə həsr olunmuş elmi-praktik konfransda (Bakı, 2017); Surxay Heydər oğlu Axundovun anadan olmasının 120 illiyinə həsr olunmuş elmi-praktik konfransında (Bakı, 2017); Dissertasiyanın ilkin müdafiəsi ATU-nun kafedralarası elmi konfransında (Bakı, 16.03.2017, protokol №7); ATU-nun FD 03.013 Dissertasiya şurası nəzdindəki aprobasiya şurasının elmi seminarında (Bakı, 18.05.2017, protokol №3).

Dərc edilmiş elmi işlər. Dissertasiyanın materialları əsasında 14 elmi iş (7 məqalə və 7 tezis) çap edilib.

Dissertasiyanın həcmi və quruluşu. Dissertasiya 138 səhifədə çap edilmiş girişdən, 4 fəsildən, nəticələr, praktik tövsiyələr və ədəbiyyat siyahısından ibarətdir. Dissertasiya 21 şəkil və 19 cədvəllə illüstrasiya edilib. Ədəbiyyat siyahısı 5 Azərbaycan, 1 türk, 61 rus və 127 ingilis dillərində olan 194 mənbəni əhatə edir.

Material və metodlar

Hazırkı tədqiqata Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkoloji klinikasında sümük şişləri diaqnozu ilə müayinə və müalicə olunmuş 80 xəstənin və ATU-nun Tədris Terapevtik klinikasında yuvenil revmatik artrit diaqnozu ilə müayinə və müalicə edilmiş 17 xəstənin materialları daxil edilib.

Nəzarət qrupunu praktik sağlam 25 şəxs təşkil edib. Tədqiqatın məqsədinə uyğun olaraq xəstələr 4 qrupa bölünüb. Birinci qrupu xoşxassəli sümük şişi diaqnozu qoyulmuş 26, ikinci qrupa bədxassəli sümük şişi olan 19, üçüncü qrupa metastatik sümük şişi diaqnozu qoyulmuş 35, dördüncü qrupa isə yuvenil revmatik artrit diaqnozu qoyulmuş 17 xəstə daxil edilib.

Tədqiqat kontingentinə daxil edilən şəxslərin 60 nəfəri kişi, 62 nəfəri qadın cinsinə məxsus olubdur. Qadınların 30 nəfərinin yaşı 40 yaşdan aşağı, 19 nəfərinin yaşı 41-50 yaş arası, 10 nəfərinin yaşı 51-60 yaş arası, 3 nəfərinin yaşı 60 yaşdan yuxarı olmuşdur. Kişi cinsindən 46 nəfərinin yaşı

40 yaşdan kiçik, 5 nəfərinin yaşı 41-50 yaş arası, 5 nəfərinin yaşı 51-60 yaş arası, 4 nəfərinin yaşı 60 yaşdan çox olubdur.

Qarşıya qoyulan məqsədə nail olmaq üçün biokimyəvi və immunoferment tədqiqatları aparılıb.

Qan serumunda kalsium və fosforun qatılığı, qələvi fosfatazanın aktivliyi "Human" (Almaniya) firmasına məxsus reaktiv dəstinin köməyi ilə biokimyəvi üsulla təyin edilib.

Qan serumunda İL-6 və TNF- α -nın qatılığı ABŞ-ın "RD" firmasına məxsus reaktiv dəstinin vasitəsilə İFA üsulu ilə analiz edilib.

Qan serumunda osteokalsinin qatılığı BİOSOURCE (Belçika) firmasının reaktiv dəstləri vasitəsilə təyin edilib.

Osteopontinin qatılığının təyini isə İBL (Almaniya) firmasının reaktiv dəstinin vasitəsi ilə İFA üsulu ilə aparılıb.

Qan serumunda endotelin (selektin) və FABP-in miqdarı ABŞ-ın "Cloud-Clone Corp." firmasına məxsus reaktiv dəstinin köməyi ilə analiz edilib.

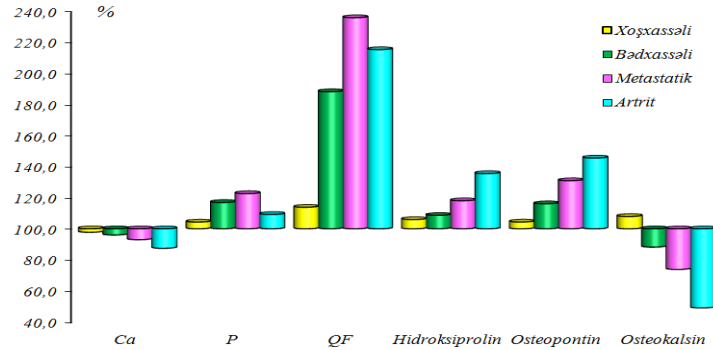
Tədqiqatın gedişində alınmış bütün rəqəm göstəriciləri müasir tövsiyələr nəzərə alınmaqla statistik təhlil olunubdur. Statistik təhlil variasiya, diskriminant, dispersiya, korrelyasiya, ROC-analiz və isbatlı təbabət üsullarının tətbiqi ilə aparılıb.

Binar təsnifatında (əlamət var və ya yoxdur) həssaslıq və spesifiklik göstəriciləri əsasında xarakteristik ROC-əyriləri (receiver operating characteristic) qurulmuşdur. ROC-əyrinin ədədi qiyməti əyrinin altında qalan fiqurun sahəsi ilə qiymətləndirilir.

Alınan yekunlar və onların müzakirəsi. Xoşxassəli sümük şişi olan 20 xəstənin qan serumunun İL-6-ya görə immunoferment müayinəsi göstərir ki, 15 (75,0%) xəstədə bu göstərici nəzarət qrupunun göstəricilərinə nisbətən artıb, 5 (15,0%) xəstədə isə dəyişilməmiş qalır. İL-6-nın səviyyəsi xoşxassəli sümük şişi olan xəstələrdə nəzarət qrupuna nisbətən statistik etibarlılıq 2,3 dəfə ($p < 0,001$) yüksəkdir. TNF- α -nın səviyyəsi isə nəzarət qrupuna nisbətən yalnız 2 (10,0%) xəstədə artmış, 18 (90,0%) xəstədə dəyişilməmiş qalır. Nəticələr statistik etibarlı xarakter daşıyır. Qan serumunun FABP-a görə immunoferment müayinəsi göstərir ki, 13 (65,0%) xəstədə bu göstərici nəzarət qrupunun göstəricilərinə nisbətən azalıb, 7 (35,0%) xəstədə dəyişilməmiş qalıb. FABP-in səviyyəsi xoşxassəli sümük şişi olan xəstələrdə nəzarət qrupuna nisbətən statistik etibarlı 1,6 dəfə ($p < 0,001$) azalıb. Endotelinin səviyyəsi isə nəzarət qrupuna nisbətən 16 (80,0%) xəstədə artıb, 4 (20,0%) xəstədə dəyişilməmiş

qalıb. Nəticələr statistik etibarlı xarakter olmaqla ($p<0,001$), nəzarət qrupuna nisbətən 2,7 dəfə yüksək olubdur.

Xoşxassəli sümük şişi olan xəstələrin qan serumunda kalsiumun miqdarı 2,2% azalır, qələvi fosfatazanın aktivliyi 13,9%, fosforun miqdarı, hidroksiprolin, osteopontin və osteokalsinin miqdarı müvafiq olaraq 6,0%; 4,3% və 7,9% artır. Bu göstəricilərdən yalnız qələvi fosfatazanın miqdarının artması statistik etibarlıdır ($p<0,01$) (şək. 1).



Şəkil 1. Nəzarət qrupunun və xəstələrin qan serumunda sümük metabolizminin biokimyəvi markerlərinin müqayisəli təsviri (nəzarət 100%)

Beləliklə, FABP, kalsium və osteokalsinin səviyyəsi xoşxassəli sümük şişi olan xəstələrdə azalır. Digər göstəricilərin səviyyəsində isə artma müşahidə edilir. Lakin bu dəyişikliklərin əksəriyyəti statistik etibarlı xarakter daşımır. İL-6, FABP, endotelin və qələvi fosfatazanın göstəriciləri statistik etibarlı olsa da, bu fərq böyük rəqəmlərlə xarakterizə olunmur. Xoşxassəli sümük şişləri olan xəstələrin qan müayinəsinin nəticələri kifayət qədər diaqnostik əhəmiyyət kəsb etmir.

Alınan nəticələr nəzarət qrupunun göstəriciləri ilə müqayisə etdikdə məlum olur ki, İL-6-nın səviyyəsi bədxassəli sümük şişi olan xəstələrdə nəzarət qrupundakına nisbətən statistik etibarlılıq 10,6 dəfə ($p<0,05$), TNF- α -nın səviyyəsi isə 3,6 dəfə ($p<0,05$) yüksəkdir.

Bu da iltihabi prosesdə iştirak edən hüceyrələr kimi şiş hüceyrələrinin də sitokin sintez etmək qabiliyyətinə malik olduğunu göstərir. İnterlekinlər osteoklastların aktivliyini artırır.

Nəzarət qrupuna nisbətən bədxassəli sümük şişlərində fosforun miqdarı 17%, osteopontinin miqdarı isə 16,1% statistik etibarlı olaraq

çoxalır. Bədxassəli sümük şişi olan xəstələrin qan serumunda sümük metabolizminin biokimyəvi markerləri arasında ən böyük artım qələvi fosfatazanın aktivliyində qeyd olunur, belə ki, həmin göstərici xəstələrdə nəzarət qrupuna nisbətən 1,9 dəfə yüksək olur (şək. 1).

Məlum olduğu kimi, bu fermentin aktivliyi sümük sınıqları, osteomalyasiya, osteoporozlar, fibroz distrofiya zamanı artır, sümüyün iltihabi xəstəlikləri zamanı isə dəyişilmir və ya cüzi çoxalır. Sümüyün xoşxassəli şişləri uşaq və yeniyetmə dövründə sümüyün inkişaf meximizmini dəyişmir. Bu şişlərdə qələvi fosfatazanın aktivliyinin dəyişməsi prosesin bədləşməsindən şübhələnməyə əsas verir.

Beləliklə, bədxassəli sümük şişlərində endotelinin, TNF- α və qələvi fosfatazanın göstəricilərinin nəzarət qrupuna nisbətən statistik etibarlı olaraq artır. FABP-in göstəriciləri isə nəzarət qrupu ilə müqayisədə, əksinə, azalır.

Bədxassəli sümük şişi olan xəstələrin qan serumunun FABP-a görə immunoferment müayinəsi göstərir ki, 12 (85,7%) xəstədə bu göstərici nəzarət qrupunun göstəricilərinə nisbətən azalır, 2 (14,3%) xəstədə dəyişilməyibdir. FABP-in səviyyəsi bədxassəli sümük şişi olan xəstələrdə nəzarət qrupuna nisbətən statistik etibarlı 2,1 dəfə ($p < 0,001$) azdır. Endotelinin səviyyəsi isə nəzarət qrupuna nisbətən bütün xəstələrdə artmışdır. Nəticələr statistik etibarlı olmaqla ($p < 0,001$), nəzarət qrupuna nisbətən 4,8 dəfə yüksək olubdur.

Xəstələrdən 22 nəfərində süd vəzi, 1 xəstədə sidik kisəsi, 2 xəstədə prostat vəzi, 1 xəstədə Hockin limfoması, 1 xəstədə ağciyər xərçənginin xəstədə PNET şişlərinin və 4 xəstədə isə mənşəyi məlum olmayan şişlərin sümüyə metastazı müəyyən edilib.

Sümüklərin metastatik zədələnmə tezlikləri aşağıdakı kimi olmuşdur: süd vəzi xərçəngi ən çox fəqərələrə: döş fəqərələri – 8 xəstə, bel fəqərələri – 5 xəstə, qalça sümüyünə – 5 xəstə, qabırğalara – 4 xəstə metastaz verməsi qeyd olunur.

Alınan nəticələri nəzarət qrupunun göstəriciləri ilə müqayisə etdikdə məlum olur ki, İL-6-nın səviyyəsi metastatik sümük şişi olan xəstələrdə nəzarət qrupuna nisbətən statistik etibarlılıq ($p < 0,001$) 5 dəfə, TNF- α -nın səviyyəsi isə 7,1 dəfə ($p < 0,001$) yüksəkdir.

FABP-in səviyyəsinin metastatik sümük şişi olan xəstələrdə nəzarət qrupuna nisbətən statistik etibarlılığı 4,1 dəfə ($p < 0,001$) azdır. Endotelinin səviyyəsi isə nəzarət qrupuna nisbətən bütün xəstələrdə artıb. Nəticələrin statistik etibarlı olmaqla ($p < 0,001$) nəzarət qrupuna nisbətən 9,7 dəfə yüksək olması müşahidə olunur (cədv. 1).

Metastatik sümük şişi olan xəstələrin qan serumunda sitokinlərin və antimikrob peptidlərin göstəriciləri (n=24)

Göstəricilər	M±m	Min	Max	p	p ₁	p ₂
İL-6 (pq/ml)	6,5±0,5	2,5	10,3	<0,001	<0,001	> 0,05
TNF-α (pq/ml)	12,0±2,3	1,7	45,6	<0,001	<0,001	< 0,05
FABP (pq/ml)	3,3±0,6	0,212	10,2	<0,001	<0,001	< 0,05
Endotelin (pq/ml)	126,7±17,9	39	324,9	<0,001	<0,001	< 0,05

Qeyd: fərqin statistik dürüstlüyü: p – nəzarət qrupunun göstəriciləri ilə; p₁ – xoşxassəli qrupun göstəriciləri ilə; p₂ – bədxassəli qrupun göstəriciləri ilə.

Metastatik sümük şişlərində kalsium və osteokalsinin miqdarı statistik etibarlı olmaqla, müvafiq olaraq 7% və 26,2% azalır. Fosfor, hidroksiprolin və osteopontinin miqdarı isə müvafiq olaraq 22,7%; 18,1% və 31% statistik etibarlı artır. Tədqiq edilən göstəricilər arasında ən böyük artım qələvi fosfatazanın aktivliyində müşahidə edilməklə 2,4 dəfə təşkil edir (şəkl. 1).

Beləliklə, metastatik sümük şişlərində də bədxassəli sümük şişlərində olduğu kimi endotelin, TNF-α, interleykin-6 və qələvi fosfatazanın göstəriciləri nəzarət qrupuna nisbətən artır, müvafiq olaraq, FABP-in göstəriciləri isə azalır. Bu qrupda QF-nin aktivliyi bədxassəli sümük şişlərinə nisbətən daha yüksək olur.

Yuvenil revmatik artriti olan xəstələrdə İL-6-nın səviyyəsinin nəzarət qrupuna nisbətən statistik etibarlılığı (p<0,001) 10,4 dəfə yüksək olur. TNF-α 12 xəstənin qan serumunda müayinə edilmiş, 2 (16,7%) xəstədə artmış, 10 (83,3%) xəstədə dəyişilməmiş qalır (cədv. 2).

Məlumdur ki, İL-6-nın konsentrasiyası bədxassəli və iltihabi proseslər zamanı artır. Bizim tədqiqat işinin nəticələrinə əsasən İL-6 əsasən bədxassəli sümük şişlərində və yuvenil revmatik artriti zamanı çoxalır. Hesab edirik ki, sümüyün bədxassəli şişləri ilə yuvenil artriti diferensasiya etmək üçün TNF-α-nın göstəricilərindən istifadə etmək daha informativ olar.

Yuvenil revmatik artriti olan xəstələrdə FABP nəzarət qrupundakına nisbətən statistik etibarlılıq 1,4 dəfə (p<0,01) çoxdur. Endotelinin səviyyəsi də nəzarət qrupundakına nisbətən 8 xəstədə artıb, 4 xəstədə dəyişməyibdir. Nəticələr statistik etibarlı olmaqla (p<0,01) nəzarət qrupuna nisbətən 2 dəfə yüksək olubdur (cədv. 2).

Yunvenil revmatik artriti olan xəstələrin qan serumunda sitokinlərin və antimikrob peptidlərin göstəriciləri (n=24)

Göstəricilər	M±m	Min	Max	P
İL-6 (pg/ml)	13,6±2,9	1,5	36,2	< 0,001
TNF-α (pg/ml)	2,4±0,8	0	9,7	> 0,05
FABP (pg/ml)	19,4±1,8	13,6	35	< 0,01
Endotelin (pg/ml)	25,8±2,9	14,2	45,6	< 0,01

Qeyd: p – nəzarət qrupunun göstəriciləri ilə fərqi statistik dürüstlüyü.

Yuvenil revmatik artriddə kalsium və osteokalsinin miqdarı azalır. Bu azalma statistik etibarlı olmaqla, müvafiq olaraq 12,6% ($p<0.001$) və 51% ($p<0.001$) təşkil edir. Fosfor, hidroksiprolin və osteopontinin miqdarı isə müvafiq olaraq 9,2%; 35,6% və 45,6% artır. Tədqiq edilən göstəricilər arasında ən böyük artım qələvi fosfatazanın aktivliyində müşahidə edilməklə 2,2 ($p<0.001$) dəfə təşkil edir (şək. 1).

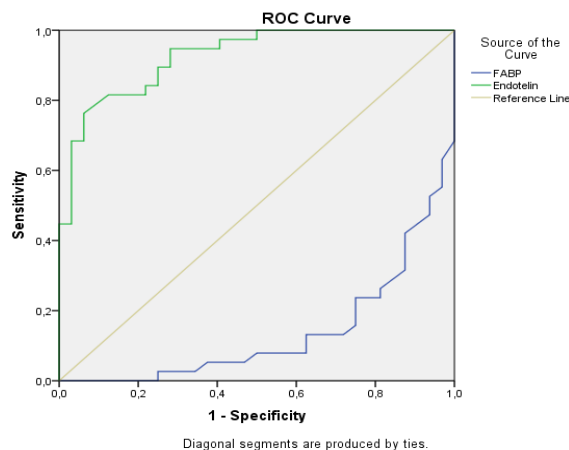
Beləliklə, yuvenil revmatik artriti olan xəstələrin qan serumunda sümük şişləri ilə müqayisədə TNF-α-nın miqdarının dəyişməməsi, sümük metabolizminin biokimyəvi göstəricilərində əhəmiyyətli dəyişikliklər müəyyən edilibdir.

Son zamanlar laborator müayinələrinin effektivliyini yoxlamaq, diaqnostik əhəmiyyətini təyin etmək üçün ROC (Receiver Operating Characteristic) tədqiqatından istifadə edilir. Referent göstəricilər ROC əyrisində $L_{(0,1)} = \sqrt{(1-\text{spesifiklik, SP})^2 + (1-\text{həssaslıq, SE})^2}$ düsturu əsasında əks olunub.

Əldə etdiyimiz nəticələrdən belə məlum olur ki, FABP-in səviyyəsi yalnız yuvenil revmatik artriddə nəzarət qrupundakına nisbətən 1,4 dəfə ($p<0,01$) yüksəlir. Sümük şişlərində isə FABP-in səviyyəsi nəzarət qrupundakına nisbətən azalır. Bədxassəli sümük şişi olan xəstələrdə FABP-in səviyyəsi yuvenil revmatik artritə nisbətən 3 dəfə, nəzarət qrupundakına nisbətən 2,1 dəfə, xoşxassəli sümük şişlərinə nisbətən 1,3 dəfə az olur.

Belə halda FABP-in ROC əyrisi AUC sahəsi az olur. Deməli, bizim aldığımız nəticələrin əsasında FABP statistik olaraq diaqnostik dəyəri az olan test kimi qiymətləndirilir (şək. 2).

Endotelinin ROC əyrisinin göstəriciləri testin yüksək həssaslığa və spesifikliyə malik olduğunu göstərir (şək. 2).



Əyri altında qalan sahə
Test nəticəsinin dəyişikliyi: Endotelin və FABP

Test nəticəsinin dəyişikliyi	Sahə	Standart xəta	p – dürüstlük	95% etibarlıq intervalı	
				Aşağı sərhəd	Yuxarı sərhəd
Endotelin	0,925	0,030	0,000	0,867	0,983
FABP	0.864	0,043	0,000	0,781	0,948

Şəkil 2. ROC əyrisinin nəticələri (ROC curve–ROC əyrisi, specificity–spesifiklik, sensitivity–həssaslıq, reference line–dayaq xətti, source of the curve–öyrənilən parametrlər, diagonal segments are produced by ties–diaqanal elementlərinin kəsişmə nöqtəsi)

Alınan nəticələrdən məlum olur ki, tədqiqat obyektinə daxil edilən xəstələrdə İL-6 ən çox bədxassəli sümük şişləri və yuvenil revmatik artriti olan xəstələrdə artır. Belə ki, bu göstərici bədxassəli sümük şişlərində, xoşxassəli şişlərə nisbətən 4,5 dəfə, metastatik sümük şişlərinə nisbətən 2,1 dəfə yüksəkdir. Yuvenil revmatik artritis xəstələrində İL-6 xoşxassəli sümük şişlərinə nisbətən 4,4 dəfə yüksəkdir. Deməli, əgər qan serumunda İL-6-nın səviyyəsi nəzarət qrupundakından xeyli yüksəkdirsə, belə xəstələrdə xoşxassəli sümük şişlərini inkar etmək lazımdır.

İL-6-nın ROC əyrisindən də göründüyü kimi bu test yüksək həssaslığa və spesifikliyə malik olan əhəmiyyətli müayinə metodudur.

TNF- α -nın səviyyəsi ən çox bədxassəli, xüsusilə metastatik sümük şişlərində çoxalır. Bu baxımdan TNF- α diferensial diaqnostikada əhəmiyyətli rol oynaya bilər. Bədxassəli sümük şişlərində göstəricinin səviyyəsi xoşxassəli sümük şişlərindən 3,1 dəfə, yuvenil revmatik artritdən 2,5 dəfə yüksək olur. Metastatik sümük şişlərində xoşxassəli sümük şişlərindən 6 dəfə, yuvenil revmatik artritdən 5 dəfə, bədxassəli sümük şişlərindən 2 dəfə yüksək olur.

Bu rəqəmlərin əsasında alınmış ROC əyrisinə əsasən qeyd etmək olar ki, TNF- α -nı diaqnostik dəyəri yüksək olan test hesab etməklə, sümük şişlərinin diaqnostikasında və diferensial diaqnostikasında geniş tətbiq etmək olar.

Xoşxassəli sümük şişlərində endotelinin səviyyəsi nəzarət qrupundakına nisbətən 2,7 dəfə, yuvenil revmatik artritindəkinə nisbətən 1,4 dəfə yüksəkdir. Bədxassəli sümük şişlərində endotelinin miqdarı nəzarət qrupdan 4,8 dəfə, yuvenil revmatik artritindəkindən 2,4 dəfə, xoşxassəli sümük şişlərindəkindən 1,8 dəfə çoxdur. Göründüyü kimi endotelin göstəricisinin səviyyəsi xoşxassəli proseslərlə müqayisədə bədxassəli şişlərdə əhəmiyyətli dərəcədə yüksəlir. Bu göstəricidən metastatik sümük şişlərinin də diferensial diaqnostikasında istifadə etmək əhəmiyyətli ola bilər. Belə ki, endotelinin səviyyəsi metastatik sümük şişlərində nəzarət qrupundakına nisbətən 9,7 dəfə, yuvenil revmatik artritinkinə nisbətən 4,9 dəfə, xoşxassəli sümük şişlərinə nisbətən 3,5 dəfə yüksəkdir. Endotelinin səviyyəsinin metastatik sümük şişlərində bədxassəli sümük şişlərindəkinə nisbətən 2 dəfə yüksək olması mühüm diaqnostik əhəmiyyət kəsb edir.

Kalsiumun konsentrasiyası sümük patologiyası olan xəstələrdə azalır. Xoşxassəli sümük şişlərində bu göstərici nəzarət qrupundakından fərqlənmir. Bədxassəli sümük şişlərinin qan serumunda kalsiumun səviyyəsi xoşxassəli sümük şişlərindəkindən 1,8% azalır. Metastatik sümük şişlərində isə xoşxassəli sümük şişlərindəkindən 4,9% ($p<0,05$), bədxassəli sümük şişlərindəkindən isə 3,1% aşağıdır. Bu nəticələrə əsasən hesab edirik ki, sümük patologiyası olan xəstələrin diferensial diaqnostikasında kalsiumun konsentrasiyasının öyrənilməsinin klinik əhəmiyyəti azdır. Bu fikri ROC analizinin nəticələri də təsdiq edir. Kalsiumun ROC əyrisi demək olar ki, $x=y$ düz xəttinin üzərində yerləşir.

Fosforun konsentrasiyası yuvenil revmatik artritdə nəzarət qrupdakından 9,2%, xoşxassəli sümük şişlərindəkindən 4,3% çoxdur. Metastatik sümük şişlərində fosforun konsentrasiyası nəzarət qrupundakına nisbətən 22,7% ($p<0,001$), xoşxassəli sümük şişlərindəkinə nisbətən 17,6% ($p<0,01$), bədxassəli sümük şişlərindəkinə nisbətən cəmi 4,9% dəfə yüksəkdir. Alınmış nəticələrdən də

göründüyü kimi fosforun səviyyəsi prosesin bədxassəlilik dərəcəsiindən asılı olaraq artır.

Qələvi fosfatazanın qatılığı yuvenil artriti olan xəstələrdə nəzarət qrupundakından 2,2 dəfə ($p<0,001$) yüksəkdir. Xoşxassəli sümük şişlərində bu fərq cəmi 13,9%-dir ($p<0,01$). Bədxassəli sümük şişlərində isə QF-nın aktivliyi nəzarət qrupundakına və xoşxassəli sümük şişlərindəkinə nisbətən yüksəkdir. Metastatik sümük şişlərində fermentin qatılığı nəzarət qrupundakına nisbətən 2,4 dəfə ($p<0,01$), xoşxassəli sümük şişlərindəkinə nisbətən 2,1 dəfə ($p<0,05$), bədxassəli sümük şişlərindəkinə nisbətən 1,3 dəfə yüksəkdir. Tədqiqat işinin yekununda əldə edilmiş nəticələr əsasında hesab edirik ki, qələvi fosfatazanın aktivliyinin öyrənilməsi sümük şişlərinin diferensial diaqnostikasında vacib əhəmiyyət kəsb edir.

Hidroksiprolinin qan serumunda səviyyəsi yuvenil revmatik artriti olan xəstələrdə nəzarət qrupundakına nisbətən 1,4 dəfə yüksəkdir. Xoşxassəli sümük şişlərində bu göstərici təqribən nəzarət qrupun göstəricilərinə yaxın, bədxassəli sümük şişlərində isə nəzarət qrupundakından 8,6%, xoşxassəli sümük şişlərindəkindən 2,5% yüksək olur. Metastatik sümük şişlərində göstəricinin səviyyəsi nəzarət qrupundakından 18,1% ($p<0,05$), xoşxassəli sümük şişlərindəkindən 11,4%, bədxassəli sümük şişlərindəkindən 8,7% artıq olur. Nəticələr statistik etibarlı olmamışdır.

Bədxassəli sümük şişlərində osteopontinin səviyyəsi nəzarət qrupundakına nisbətən 16,1% ($p<0,05$), xoşxassəli sümük şişlərindəkinə nisbətən 11,3% artıqdır. Metastatik sümük şişlərində osteopontinin səviyyəsi nəzarət qrupundakına nisbətən 31% ($p<0,001$), xoşxassəli sümük şişlərindəkinə nisbətən 25,5% ($p<0,001$), bədxassəli sümük şişlərindən 12,8% statistik etibarlı olmayaraq artır. Beləliklə, əldə olunan nəticələrdən məlum olur ki, osteopontin və osteokalsinin səviyyəsi araşdırdığımız xəstə qrupları arasında ən çox yuvenil revmatik artriti olan xəstələrdə artır. Hesab edirik ki, bu xəstəliyin diferensial diaqnostikasında həmin göstəricilərin təyinihəkimə müəyyən informasiya verə bilər.

Xoşxassəli sümük şişlərində osteokalsinin səviyyəsi normadan 7,9% yüksəkdir. Digər xəstəliklərdə isə bu göstəricinin səviyyəsi nəzarət qrupundakından aşağıdır. Alınmış fərq ən çox yuvenil revmatik artriti olan xəstələrdə nəzərə çarpır. Bu xəstəlik zamanı osteokalsinin səviyyəsi nəzarət qrupundakından 51% ($p<0,001$) az olmuşdur. Bədxassəli sümük şişlərində nəzarət qrupundakından 11,8%, xoşxassəli sümük şişlərində 18,3% ($p<0,01$) osteokalsinin səviyyəsi azdır. Metastatik sümük şişlərində isə bu göstərici nəzarət

qrupundakından 26,2% ($p<0,001$), xoşxassəli sümük şişlərindəkindən 31,6% ($p<0,001$), bədxassəli sümük şişlərindəkindən 16,3% ($p<0,05$) az olur.

Beləliklə, sümük metabolizminin biokimyəvi markerləri arasında erkən və diferensial diaqnostikada ən mühüm əhəmiyyətə malik olan göstərici qələvi fosfatazadır.

Statistik dürüst informativ göstəricilər içərisində hansının diaqnostikasında daha çox “çəkiyə” malik olduğunu aşkar etmək üçün ANOVA testi-dispers analiz aparılır. ANOVA testi nəticələrinə əsasən xoş- və bədxassəli xəstəliklərin diferensial diaqnostikasında fosforun 1,2 mmol/l böyük olması faktorun təsir gücü 21,7% (95% etibarlılıq intervalı 18,4-24,9) $p<0,001$; TNF- α -nın 1,6 nq/ml böyük olması faktorun təsir gücü 40,5% (95% etibarlılıq intervalı 37,3-43,8) $p<0,001$; İL-6-nın 4,7 nq/ml böyük olması faktorun təsir gücü 11,3% (95% etibarlılıq intervalı 6,1-16,4) $p<0,01$; FABP 6,5 nq/ml kiçik olması faktorun təsir gücü 55,4% (95% etibarlılıq intervalı 52,8-58,0) $p<0,001$; endotelinin 52,0 nq/ml böyük olması faktorun təsir gücü 97,5% (95% etibarlılıq intervalı 97,4-97,7) $p<0,001$ olmuşdur (cədv. 3).

Cədvəl 3

Bəd- və xoşxassəli sümük şişlərində antimikrob peptidlərin və sitokinlərin dispersiya analizinin nəticələri

Markerlərin sərhəd qiymətləri	Qruplar		ANOVA testi	
	Bəd	Xoş	FTG 95% Eİ: (YS – AS)	F (Fişer meyarı)
$P \geq 1,2$	53 / 54 98,1 $\pm$ 1,8%	29 / 43 67,4 $\pm$ 7,1%	21,7% (18,4 – 24,9)	26,3 ***
$TNF\alpha \geq 1,6$	39 / 43 90,7 $\pm$ 4,4%	13 / 32 40,6 $\pm$ 8,7%	40,5% (37,3 – 43,8)	49,8 ***
$İL-6 \geq 4,7$	24 / 38 63,2 $\pm$ 7,8%	10 / 32 31,3 $\pm$ 8,2%	11,3% (6,1 – 16,4)	8,6 **
$FABP \leq 6,5$	33 / 38 86,8 $\pm$ 5,5%	9 / 32 28,1 $\pm$ 7,9%	55,4% (52,8 – 58,0)	84,5 ***
$Endotelin \geq 52,0$	29 / 38 76,3 $\pm$ 6,9%	2 / 32 6,3 $\pm$ 4,3%	97,5% (97,4 – 97,7)	2692,1 ***

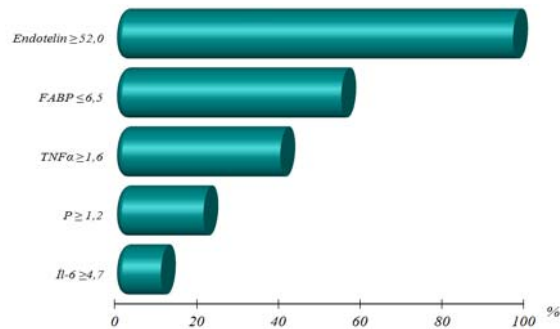
Qeyd: 1. FTG – faktorun təsir gücü;

2. Eİ – etibarlılıq intervalı;

3. YS/AS – yuxarı / aşağı sərhəd

*4. p – dürüstlük səviyyəsi: ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$*

Bu analizlər nəticəsində faktorların diaqnostik çəkisi ilə paralel 95%-lik dürüstlük intervalı da hesablanıb və Fişer meyarı ilə qiymətləndirilibdir. Endotelin daha çox diaqnostik əhəmiyyəti olan göstəricidir. Faktor analizi göstərir ki, öyrənilən göstəricilər içərisində ən çox diaqnostik əhəmiyyətə malik olanlar şəkil 3-də verilibdir.



Şəkil 3. Faktorların dispers analizinin müqayisəli təsviri

Tədqiqat işinin nəticəsində əldə olunan rəqəmlərə əsasən məlum olur ki, sümük şişi olan xəstələrdə prosesin xoş və bədxassəli, yaxud metastatik olduğunu müəyyən etmək üçün ümumi qəbul edilmiş müayinə vasitələri ilə yanaşı, qan serumunda sümük metabolizminin biokimyəvi markerlərinin yoxlanılması da vacibdir. Bu müayinələrin nəticələri haqqında müalicə həkiminə xəstəliyin xarakteri barəsində məlumat verməklə, vaxtında və dəqiq diaqnozun qoyulmasına imkan verir.

NƏTİCƏLƏR

1. Əldə etdiyimiz dəlillər göstərir ki, tədqiqat obyektinə daxil edilən xəstələrdə İL-6 ən çox bədxassəli sümük şişləri və yuvenil revmatik artriti olan xəstələrdə artır. Belə ki, bu göstərici bədxassəli sümük şişlərində xoşxassəli şişlərə nisbətən 4,5 dəfə, metastatik sümük şişlərində xoşxassəli sümük şişlərinə nisbətən 2,1 dəfə yüksək olur. Yuvenil revmatik artriti olan xəstələrdə İL-6-nın xoşxassəli sümük şişləri olan xəstələrə nisbətən 4,4 dəfə yüksək olması müşahidə edilir.
2. Apardığımız tədqiqata görə TNF- α -nın səviyyəsi ən çox bədxassəli, xüsusilə də metastatik sümük şişlərində çoxalır. Bu baxımdan TNF- α diferensial diaqnostikada əhəmiyyətli rol oynaya bilər. Bədxassəli sümük

- şışlərində göstəricinin səviyyəsi xoşxassəli sümük şışlərindəkindən 3,1 dəfə, yuvenil revmatik artritdəkindən 2,5 dəfə yüksək olur. Metastatik sümük şışlərində həmin səviyyə xoşxassəli sümük şışlərindəkindən 6 dəfə, yuvenil revmatik artritdən 5 dəfə, bədxassəli sümük şışlərindəkindən 2 dəfə yüksək olur. Deməli, qan serumunda TNF- α -nın yoxlanılması prosesin metastatik mənşəli olmasından xəbər verə bilər.
3. Tədqiqatın nəticələrinə əsasən metastatik sümük şışlərində FABP-in səviyyəsinin yuvenil revmatik artritə nisbətən 5,9 dəfə, nəzarət qrupuna nisbətən 4,1 dəfə, xoşxassəli sümük şışlərinə nisbətən 2,5 dəfə, bədxassəli sümük şışlərinə nisbətən 1,9 dəfə azdır. Beləliklə, bədxassəli şışlərinə görə müalicə edilmiş şəxslər nəzarət müayinəsi üçün klinikaya müraciət etdikdə qanda FABP-in müayinəsi sümük metastazlarını vaxtında aşkar etməyə imkan verir.
 4. Yuvenil revmatik artritli olan xəstələrin qan serumunda endotelinin səviyyəsi nəzarət qrupa nisbətən 2 dəfə yüksək olur. Bu göstəricinin xoşxassəli sümük şışlərində nəzarət qrupundakına nisbətən 2,7 dəfə, yuvenil revmatik artritdəkinə nisbətən 1,4 dəfə yüksək olması müşahidə edilir. Bədxassəli sümük şışlərində isə bu göstəricinin səviyyəsi digər xəstəliklərdəkindən əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənir. Belə ki, bədxassəli sümük şışlərində endotelinin miqdarı nəzarət qrupundakından 4,8 dəfə, yuvenil revmatik artritdəkindən 2,4 dəfə, xoşxassəli sümük şışlərindəkindən 1,8 dəfə çox olur. Göründüyü kimi göstəricinin səviyyəsi xoşxassəli proseslərlə müqayisədə bədxassəli şışlərdə əhəmiyyətli dərəcədə fərqlidir.
 5. Bizim araşdırmalarımıza görə bədxassəli sümük şışlərində qələvi fosfatazanın aktivliyi nəzarət qrupundakına nisbətən 1,9 dəfə, xoşxassəli sümük şışlərinə nisbətən 1,7 dəfə, yüksəkdir. Metastatik sümük şışlərində fermentin qatılığı nəzarət qrupundakına nisbətən 2,4 dəfə, xoşxassəli sümük şışlərindəkinə nisbətən 2,1 dəfə, bədxassəli sümük şışlərindəkinə nisbətən 1,3 dəfə yüksək olur. Tədqiqat işinin yekununda əldə edilmiş nəticələr əsasında hesab edirik ki, qələvi fosfatazanın aktivliyinin öyrənilməsi sümük şışlərinin diferensial diaqnostikasında mühüm əhəmiyyət kəsb edən vacib amilə çevrilə bilər.

PRAKTİK TÖVSIYƏLƏR

1. Şiş nekrozu amili- α (TNF- α) və İnterleykin-6 (İL-6) qatılığının təyini bədxassəli və metastatik sümük şişləri zamanı diaqnozu dəqiqləşdirməyə, onları xoşxassəli sümük şişlərindən diferensiasiya etməyə imkan verir.
2. Yağ turşusunu birləşdirən protein (FABP) qatılığının təyini metastatik sümük şişlərinin erkən diaqnostikası skrining funksiyası üçün yararlı hesab edilir.
3. Qan serumunda İL-6-nın səviyyəsi nəzarət qrupdakından xeyli yüksəkdirsə, belə xəstələrdə xoşxassəli sümük şişlərini inkar etmək lazımdır. Bu halda daha ixtisaslı müəssisələrdə bədxassəli sümük şişləri və yuvenil artritis xəstəlikləri olan xəstələr ətrafı araşdırılmalı və onlarda müvafiq diaqnozun təsdiq edilib-edilməməsi müəyyənəndirilməlidir.

Dissertasiya işinin mövzusu üzrə çap olunmuş elmi işlərin siyahısı

1. Sümük şişlərinin rastgəlmə tezliyi və müasir diaqnostika üsulları // Azərbaycan təbabətinin müasir nəliyyətləri. Bakı, 2015, №2, s. 57-61. Həmmüəli: Əfəndiyev A.M., İbrahimov E.E.
2. Sümük şişlərinin diaqnostikasında sümük metabolizmi markerlərinin əhəmiyyəti // Sağlamlıq Jurnalı. Bakı, 2016, №3, s. 56-59. Həmmüəli: Əfəndiyev A.M., Əhmədova G.A.
3. Sümük şişlərində İL-6 və qələvi fosfataza arasında əlaqənin öyrənilməsi // Azərbaycan Metabolizm Jurnalı. Bakı, 2016, №1, s. 26-29. Həmmüəli: Əfəndiyev A.M., Əhmədova G.A., Orucov A.H.
4. Sümük şişi olan xəstələrin qan serumunda FABP və endotelin // Azərbaycan Onkologiya Jurnalı. Bakı, 2016, №1, s.130-132
5. Интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли -альфа в сыворотке крови пациентов с опухолью костей // Ліки України плюс (Украина). 2016, №3, стр. 75-78. Соавт.: Эфендиев А.М., Ахмедова Г.А., Ибрагимов Э.Э.
6. Исследование уровня ИЛ-6 и некоторых маркеров костного метаболизма при различных видах новообразований костей //

- Журнал "Медицинские новости" (Беларусь). 2016, №9, с. 67-69.
Соавт.: Керимова И.А., Ягубова В.И., Гаджиев А.Г.
7. Sümük şişi və yuvenil revmatik artriti olan xəstələrin qan serumunda antimikrob peptidlərin və sitokinlərin təyininin diaqnostik əhəmiyyəti // Azərbaycan Tibb Jurnalı. Bakı, 2017, №2, s. 23-27. Həmmüə.: Cəfərova G.A., Qafarov İ.A., Abdiyeva S.V.
 8. Müxtəlif mənşəli sümük şişləri zamanı hidrokspirolinin və İL-6-nın tədqiqi // Ümumilli lider H.Ə.Əliyevin anadan olmasının 93-cü ildönümünə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransın materialları. Bakı, 2016, s. 61-62. Həmmüə.: Əfəndiyev A.M., Cəfərova G.A.
 9. Sümük şişləri və sümüyə metastazlarda kalsium, fosfor mübadiləsinin öyrənilməsi // Ümumilli lideri Heydər Əliyevin anadan olmasının 93-cü ildönümünə həsr olunan ATU rezidentlərinin 4-cü elmi-təcrübi konfransı. Bakı, 2016, s.126. Həmmüə.: Şahverdiyeva İ.C., Nəzərli K.E.
 10. Sümük şişləri zamanı osteopontinin və İL-6-nın öyrənilməsi // "Aqil Əlirza oğlu Əliyev-90" elmi-praktik konfransın materialları. Bakı, 2016, s.206-207. Həmmüə.: Qasımov N.V.
 11. Sümük şişləri zamanı FABP-nin və TNF- α -nın tədqiqi // "Əziz Məmmədkərim oğlu Əliyev 120" elmi-praktik konfransın materialları. Bakı, 2017, s. 427. Həmmüə.: Rüstəmov A.A.
 12. Sümük şişlərinin erkən diaqnostikasında endotelinin və osteokalsinin təyininin əhəmiyyəti // Ümumilli lider H.Ə.Əliyevin anadan olmasının 94-cü ildönümünə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransın materialları. Bakı, 2017, s. 105-107. Həmmüə.: Qasımov N.V., İbrahimov E.E., Abdiyeva S.V.
 13. Bədxassəli sümük şişləri zamanı qələvi fosfatazanın və sitokinlərin əhəmiyyəti // Ümumilli lideri Heydər Əliyevin anadan olmasının 94-cü ildönümünə həsr olunan ATU rezidentlərinin 5-cü elmi-təcrübi konfransı. Bakı, 2017, s.136. Həmmüə.: Musayeva Ə.N., Fətullazadə A.Y.
 14. Xoş və bədxassəli sümük şişləri zamanı osteokalsinin və TNF- α -nın tədqiqi // Surxay Heydər oğlu Axundovun anadan olmasının 120 illiyinə həsr olunmuş elmi-praktik konfransı. Bakı, 2017, s.134-136. Həmmüə.: Cəfərova. G.A., Əliyev Ə.N., Hacıyev A.H.

**ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ И
ЦИТОКИНОВ В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ КОСТЕЙ**

Резюме

Саркома костей является довольно редким онкологическим заболеванием. Среди населения она составляет 2% от всех видов рака. Агрессивность клинического течения заболевания и высокий процент смертности, также распространение этой болезни особенно среди детей и подростков является актуальным вопросом медицины. Целью диссертационной работы является проведение сравнительных и комплексных биохимических исследований крови между доброкачественными и злокачественными заболеваниями костной системы для выявления диагностической значимости цитокинов и антимикробных пептидов в онкологии.

В данной работе были проведены исследования сыворотки крови: у 26 больных с доброкачественными новообразованиями костей, у 19 больных - с первичными злокачественными новообразованиями костей, у 35 больных - с вторичными, то есть метастатическим раком костей, у 17 больных - с диагнозом ювенильного ревматоидного артрита. У этих больных было определено содержание IL-6, TNF- α , FABP, эндотелина, остепонтина и остеокальцина - иммуноферментным методом, а также концентрация кальция, фосфора, гидроксипролина и активность щелочной фосфатазы - биохимическими методами.

Проведенные анализы выявили значительное увеличение IL-6 у больных злокачественными заболеваниями и ювенильным артритом. Течение злокачественных новообразований костей сопровождается более высоким содержанием IL-6, TNF- α и эндотелина, чем у доброкачественных новообразований костей. Эти цитокины активируют остеокласты, что играет важную роль в деструкции клетки сопровождающимся опухолевым ростом. У больных с новообразованиями костей значительно уменьшается концентрация FABP в зависимости от степени злокачественности заболевания.

Также выявлены значительные изменения в количестве биохимических маркеров костного метаболизма. У большинства больных наблюдалось повышение активности щелочной фосфатазы. Наиболее достоверное увеличение остепонтина, остеокальцина, гидроксипролина обнаружено у больных с ювенильным ревматоидным артритом. Таким образом, анализ цитокинов и антимикробных пептидов, а также метаболизма костной ткани позволяет поставить ранний и дифференцированный диагноз

и имеет важное значение для разработки новых методов лечения саркомы костей.

VUSALA ZABIT KHALILOVA

**SIGNIFICANCE OF THE DEFINITION
OF ANTIMICROBIAL PEPTIDES AND CYTOKINES
IN THE DIAQNOSIS OF BONE TUMORS**

Summary

Sarcoma of bones is a fairly rare oncological disease, among the population it makes 2% of all types of cancer. Aggressiveness of the clinical course of the disease and a high mortality rate, also the spread of this disease, especially among children and adolescents, is a topical issue of medicine. The purpose of the thesis is to conduct comparative and complex biochemical studies of blood between benign and malignant diseases of the bone system for detecting the diagnostic significance of cytokines and antimicrobial peptides in oncology.

In this study, blood serum was studied in 26 patients with benign bone formation, 19 patients with primary malignant bone formation, 35 patients with secondary, i.e., metastatic bone cancer, 17 patients with a diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. In these patients the content of IL-6, TNF- α , FABP, endothelin, osteopontin, osteocalcin, immuno-enzyme method, concentration of calcium, phosphorus, hydroxyproline, activity of alkaline phosphatase by biochemical methods was determined.

The performed analyzes revealed a significant increase in IL-6 in patients with malignant diseases and juvenile arthritis. The course of malignant bone formation is accompanied by a higher content of IL-6, TNF- α and endothelin than benign bone tumors. These cytokines activate osteoclasts, which plays an important role in the destruction of the cell accompanied by tumor growth. In patients with bone malignancy, the concentration of FABP significantly decreases depending on the degree of malignancy of the disease.

There were also significant changes in the number of biochemical markers of bone metabolism. In most patients, an increase in the activity of alkaline phosphatase was observed. The most significant increase in ostepantine, osteocalcin, hydroxmprorolin is found in patients with juvenile rheumatoid arthritis. Thus, the analysis of cytokines and antimicrobial peptides, as well as bone tissue metabolism, allows early and

differentialdiagnosis and is important for the development of new methods for the treatment of bone sarcoma.

Şərti ixtisarlarnın siyahısı

KDM – kimyəvi dərman müalicəsi
KT – kompyuter tomoqrafiyası
MRT – maqnit-rezonans tomoqrafiyası
ÜST – Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatı
TNF- α – tumor necrosis factor-alpha (şiş nekrozu amili)
FABP – fatty acid binding protein (yağ turşusunu birləşdirən protein)
İL – interleykin
İL-6 – interleykin-6
PNET – primitiv neyroektodermal şiş
ROC – receiver operating characteristic (testin işçi xarakteristik əyrisi)
OKS – osteokalsin
LAK – limfokin aktivləşdirilmiş killerlər
İFA – immunoferment analiz
OPN – osteopontin

Kağız formatı 60x84 ¹/₁₆.
Sifariş 799. Tiraj 100.

Azərbaycan Tibb Universitetinin
mətbəəsində çap edilmişdir.

Tel.: 595-55-76

МИНИСТЕРСТВО ООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

ВУСАЛА ЗАБИТ КЫЗЫ ХАЛИЛОВА

**ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ
ПЕПТИДОВ И ЦИТОКИНОВ В ДИАГНОСТИКЕ
ОПУХОЛЕЙ КОСТЕЙ**

2406.02 - Биохимия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертационной работы на соискание ученой степени
доктора философии по медицине

Баку – 2017