

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI
SƏHİYYƏ NAZİRLİYİ

AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

GÜLNARƏ HÜSEYN QIZI SADIQOVA

**SÜMÜK ŞİŞLƏRİNİN ERKƏN
DİAQNOSTİKASINDA AXICI-SİTOMETRİK
METODUN TƏTBİQİ VƏ KLİNİKİ ƏHƏMİYYƏTİ**

İxtisas: 2407.01 – “hüceyrə biologiyası, sitologiya və histologiya”

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 – 2013

Dissertasiya işi Azərbaycan Tibb Universitetinin histologiya, embriologiya və sitologiya kafedrasında yerinə yetirilmişdir

Elmi rəhbər:

tibb üzrə elmlər doktoru,
professor

H.K.Muradov

Rəsmi opponentlər:

tibb üzrə elmlər doktoru

İ.Ə.Həsənov

biologiya üzrə fəlsəfə doktoru

F.O.Rəcəbova

Aparıcı təşkilat: Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Onkologiya Mərkəzinin patositomorfologiya laboratoriyası

Dissertasiyanın müdafiəsi “_06_”_12_____2013-cü il tarixində saat “___”-da Azərbaycan Tibb Universiteti nəzdində təşkil edilmiş BFD 03.013 şifrlı birdəfəlik dissertasiya şurasının iclasında keçiriləcəkdir.

Ünvan: AZ-1022, Bakı şəh., Mərdanov Qardaşları küç., 98 (ATU-nun patoloji fiziologiya kafedrası, fizika - kimya korpusu, 2-ci mərtəbə).

Dissertasiya ilə Azərbaycan Tibb Universitetinin kitabxasında tanış olmaq olar.

Avtoreferat “___”_____2013-cü il tarixində göndərilmişdir.

BFD 03.013 şifrlı birdəfəlik
dissertasiya şurasının elmi katibi
tibb üzrə elmlər doktoru, professor

M.Q.Allahverdiyev

İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Mövzunun aktuallığı. Son onilliklərdə onkologiya problemlərinə daha çox diqqət yetirilməsinə həm şiş təbiətli xəstəliklərin aramsız artımı nəticəsində onların yüksək sosial əhəmiyyət kəsb etməsi, həm də şişlərə qarşı mübarizədə əsaslı ümidlərin meydana çıxması səbəb olmuşdur (Давудов М.И. и др., 2008). Məsələnin sosial əhəmiyyətindən söhbət getdikdə, qeyd etmək kifayətdir ki, inkişaf etmiş ölkələrdə insanların ölüm səbəbləri arasında bədxassəli yenitörəmələr bütün xəstəliklər arasında 2-3-cü yeri tutur (Verdiyev A.Q. və b., 2006). Onu da yaddan çıxarmaq lazım deyil ki, şiş xəstəliyinə görə müalicə alan şəxslərdən xeyli hissəsi əlil olur, fəal əmək fəaliyyətindən uzaqlaşır və daimi qulluğa möhtac olur. Bədxassəli neoplazmaların müasir metodlarla müalicəsi, xəstəlik nəticəsində ölüm faizinin azalması, habelə müxtəlif lokalizasiyalı şişlər zamanı müalicə almış xəstələrin aktiv həyata qaytarılması dünya tibb elminin, xüsusilə də onkologiya elminin ən aktual məsələlərindən biri olaraq qalmaqdadır (Кочергина Н.В., Зимина О.Г., Мачак Г.Н. 2001; Кузнецов И.Н., Соловьёв Я.Н. и др. 2005).

Əldə olan ədəbiyyat materiallarına görə sümük şişlərinin hər bir histoloji tipində və ya eyni tip neoplazmaların müxtəlif variantlarında histogenezin təyin olunması çox mühüm proqnostik əhəmiyyət kəsb edə bilər (Амирасланов А.Т., Мурадов Х.К. 2003; Бабкина И.В., Осипов Д.В. и др., 2009). Son illər uşaqlarda təyin edilən primitiv embrional şişlərdə onkogenlərin xarakter genetik anomaliyaları, delesiya, translokasiya, amplifikasiyalar aşkar olunmuşdur (Шерман Л.А., Бучадзе О.И., 2000; Asai T., Myoui A., 2002). Aparılan müasir tədqiqatlar sümük toxumasının normal böyüməsi və inkişafı anlayışlarını zənginləşdirir, onkogenezin mürəkkəb proseslərini aydınlaşdırmağa imkan yaradır. Qeyd edilən kliniki patologiya nəinki öyrənilən sümük neoplazmasının bioloji mahiyyəti barəsində daha ətraflı rəy bildirmək imkanı verir, hətta onun kliniki gedişi və proqnozunu əvvəlcədən xəbər verməyə imkan yaradır.

Son illərdə şişlərin sitomorfologiyasının inkişafı yeni metodik yanaşmalarla sıx bağlıdır. Bu yanaşmalar, xüsusilə, kəmiyyət müayinə metodlarının imkanları ilə – morfometriya, axıcı - sitometriya, skanlaşma mikrofotometriya üsulları ilə əlaqəlidir.

Sümük patologiyasında axıcı - sitometriyaya aid işlər həm xarici, həm də vətən alimləri tərəfindən aparılmışdır (Марак Г.Н., Полоцкий М.Д., 2006; Мурадов Х.К. 2003; Иванова Н.М., Игошин А.В. и др., 2006). Bu metod proliferasiya dərəcəsinin dəqiqləşdirilməsi; atipik və normal mitozların təyini, sümük patologiyasının bəzi morfoloji variantlarında sitoloji diaqnostikanın yaxşılaşdırılması üçün həlledici metodlardan hesab olunur. Həmçinin sümük

şişləri zamanı hüceyrə atipizminin erkən diaqnostikası və diferensiasiya dərəcəsinin təyini bu metodun orqanizmin molekulyar genetik səviyyədə imkanlarından xəbər verir.

Ona görə də ploidlili, proliferativ fəallığı, hüceyrələrin heterogenliyini və aneuploidliyini dəqiq təyin etməyə imkan verən bu metodun əhəmiyyətini nəzərə alaraq, biz ənənəvi travial morfoloji metodlarla yanaşı, sümük yenitörəmələrinin axıcı - sitofluorimetrik xarakteristikasının ətraflı öyrənilməsinə də vacib hesab etdik.

Ümumiyyətlə, sümük şişlərinin histogenezi, diaqnostikası və proqnozlaşdırılmasının bir sıra aspektləri praktiki olaraq az öyrənilimişdir və onların tədqiqi aktual olaraq qalmaqdadır.

Elmi ədəbiyyatla tanışlıq göstərir ki, bu vaxta qədər sümük şişlərində sümük hüceyrələrinin axıcı - sitometrik parametrləri təyin olunmayıb, halbuki bu aspekt onların tipi və diferensiasiya dərəcəsi, histo- və sitotipik göstəriciləri ilə korrelyasiya təşkil edir;

Sümük şişlərində hər bir histogenetik variantın ayrılıqda proqnostik əhəmiyyəti aydınlaşdırılmamış qalır;

Həmçinin, indiyə qədər sümük şişlərində transformasiya olunmuş sümük hüceyrələrinin diferensiasiyası ilə bu və ya digər sitoloji, histoloji, histokimyəvi və axıcı - sitometrik əlamətlərin cəmi və prosesin kliniki gedişi arasında korrelyasiya əlaqələri tam işlənib hazırlanmamışdır;

Hüceyrədaxili yenidənqurmalar nəticəsində sümükəyaradıcı və sümük iliyi şişlərində hüceyrələrin sitospesifik diferensiasiyasına səbəb olan bu və ya digər strukturlar, metabolik və funksional parametrlər kompleksi müəyyən edilməmişdir.

Qeyd olunanları nəzərə alaraq, tibb sahəsində mühüm əhəmiyyət kəsb edən aktuallığa malik mövzu üzrə elmi – tədqiqat işi aparmağı məqsəduyğun hesab etdik.

Tədqiqatın məqsədi. Tədqiqatın məqsədini xoş- və bədxassəli sümük şişlərinin erkən diaqnostikasının optimallaşdırılması və proqnozunun yaxşılaşdırılması üçün axıcı – sitometriya metodunun kliniki – morfoloji işlənib hazırlanmasının, kliniki əhəmiyyətinin qiymətləndirilməsinin axtarışı təşkil edir.

Tədqiqatın vəzifələri. Qarşıda qoyulmuş məqsədə nail olmaq üçün aşağıda göstərilən vəzifələr təyin olunmuşdur:

1. Müqayisəli təhlil yolu ilə xoş- və bədxassəli sümük şişlərinin nozoloji məxsusluğunu təyin etməyə imkan verən kliniki-morfoloji göstəriciləri aşkarlamaq və onların təhlilini aparmaq;

2. Neoplastik sümük hüceyrələrinin axıcı - sitometrik parametrlərini müəyyənləşdirmək;

3. Tədqiq edilən sümük patologiyalarında hüceyrə populyasiyalarındakı DNT- nin miqdarını və proliferasiya indeksini təyin etmək;

4. Tədqiq edilən sümük patologiyalarında hüceyrə populyasiyalarındakı ploidlilik və aneuploidliyin axıcı - sitometrik təhlilini aparmaq;

5. Sümük şişlərində patoloji prosesin xarakterinin qiymətləndirilməsi məqsədilə DNT indeksinin istifadə imkanını müəyyənləşdirmək.

Elmi yeniliyi. Xoş- və bədxassəli sümük şişləri üzərində aparılan morfoloji analizlərin təhlili əsasında bu qrup xəstələrdə erkən morfoloji diaqnostikani dəqiqləşdirən meyarlar müəyyən edilmişdir. Öyrənilmiş yenitörəmələrin histoloji və histokimyəvi quruluşlarının çoxamilli təhlili əsasında sümüyün qeyri - şiş zədələnmələri və sümük şişləri zamanı sümük hüceyrələrinin diferensiasiyasının histo- və sitotipik əlamətlərinin xarakterik amilləri təyin edilmişdir. Aparılmış tədqiqatlar nəticəsində aşkar edilmişdir ki, sümük toxumasından material (yaxma-iz və punksiya materialı) alınan kimi, 2-3 gündən sonra, yaxud daha gec (hüceyrələrin fiksasiyasından sonra) və həmçinin illərlə saxlanan parafin bloklarından hazırlanmış preparatlarda belə axıcı - sitometrik metodla hüceyrənin nüvəsində DNT səviyyəsini müəyyən etmək olar. Müxtəlif patoloji proseslərdə sümük toxumasının hüceyrə populyasiyasının axıcı - sitometriya metodu ilə tədqiqi sümük hüceyrələrinin nüvələrində DNT-nin qeyri - bərabər yayılmasını aşkar etməyə imkan vermişdir. Müəyyən edilmişdir ki, sümüyün xoşxassəli şişləri DNT-nin diploid səviyyəsi və zəif ploidlilikli olan hüceyrələrin üstünlüyü ilə xarakterizə olunur. Bədxassəli şişlər hüceyrə populyasiyasının yüksək ploidliliyi, heterogenliyi və aneuploidliyi ilə xarakterizə olunur. Sübut edilmişdir ki, bədxassəli sümük şişlərində hüceyrələrin və onların nüvələrinin polimorfizmi, eləcə də aneuploidliyi prosesin bədlilik potensialı ilə düz mütənəsbidir, yəni hüceyrələrin bədlilik potensialı artdıqca onların ploidlilik və aneuploidlik xüsusiyyətləri də yüksək göstəricilərlə xarakterizə olunur. Sümük şişlərinin bioloji xüsusiyyətlərinə əsasən axıcı - sitometrik metodun köməyi ilə alınan göstəricilər proqnostik əhəmiyyətə malikdir və respublikada aparılan tədqiqatlar içərisində birincilər sırasındadır. Aparılmış tədqiqatlarla sümük şişlərinin diaqnostikasının optimallaşdırılması və proqnozlaşdırılması məqsədilə təklif etdiyimiz kompleks morfoloji - diaqnostik (kompleks morfoloji və axıcı - sitometrik) metodların kliniki-praktiki dəyəri göstərilmişdir.

Dissertasiya işinin nəticələrinin praktiki əhəmiyyəti. Neoplazmaların morfoloji diaqnostikasında əlavə meyarlar kimi axıcı - sitometrik metodun tətbiqi sümük şişlərinin diaqnostikasının dəqiqliyini artırır. Bu yeni metodun tətbiqi əsasında histogenezinə görə müxtəlif olan sümük hüceyrəsi populyasiyalarının tərkibi və strukturu aşkar olunmuş, onların fərdi bioloji

xüsusiyyətləri təyin edilmişdir. Göstərilmişdir ki, qeydə alınan morfoloji və axıcı-sitometrik göstəricilər sümük şişlərinin diferensiasiya bədlilik dərəcəsinin müəyyənləşdirilməsində kifayət qədər diskriminant güvvəyə malikdir. Əsas sitoloji, histoloji, histokimyəvi və axıcı - sitometrik parametrlər bədxassəli sümük şişlərinin proqnozlaşdırılmasında əlavə göstəricilər kimi istifadə oluna bilər. Tərfimizdən yerinə yetirilən tədqiqatın nəticələri histoloqların, morfoloqların, patoloq anatomların, onkopatoloqların, kliniki onkoloqların, cərrahların, travmatoloqların gündəlik diferensial diaqnostika işində istifadə oluna bilər.

Dissertasiyanın müdafiəyə təqdim olunan əsas müddəaları

1. Sümük strukturlarında müəyyən edilmiş kompleks morfoloji və axıcı - sitometrik göstəricilər müstəqil meyarlar olub, sümüklərin qeyri-şiş mənşəli zədələnmələri və sümük şişləri zamanı erkən diaqnostik identifikasiyanın əsasını təşkil edir.
2. Sümük şişləri zamanı hüceyrə populyasiyalarında müxtəlif DNT miqdarı və proliferasiya indeksi qeydə alınır.
3. Osteosarkoma hüceyrələri yüksək ploidlilik, genetik heterogenlik, aneuploidlik və yüksək DNT miqdarının olması ilə xarakterizə olunurlar.
4. Hüceyrələrin ploidliliyi, heterogenliyi və aneuploidliyinin yüksək səviyyəsi, həmçinin DNT indeksinin yüksək qiymətləri şiş hüceyrələrinin genetik təkamülünü və seçiciliyini əks etdirir, şişin hüceyrə populyasiyası isə sümük neoplazmalarının bədləşmə dərəcəsinin göstəricilərindən biridir.

İşin aprobeasiyası. Dissertasiyanın bəzi hissələrinin məzmunu və nəticələri Azərbaycanda anatomiya məktəbinin banisi, əməkdar elm xadimi, professor Kamil Əbdül-Salam oğlu Balakışiyevin 100-illiyinə həsr edilmiş konfransda (Bakı, 2006), əməkdar elm xadimi, professor Əziz Məmmədkərim oğlu Əliyevin 110-illiyinə həsr edilmiş konfransda (Bakı, 2007), əməkdar elm xadimi, professor Q.M.İsazadənin 95-illiyinə həsr edilmiş konfransda (Bakı, 2007), professor A.T.Abbasovun 80-illiyinə həsr edilmiş konfransda (Bakı, 2008), Ümummilli lider Heydər Əliyevin 85-illiyinə həsr edilmiş konfransda (Bakı, 2008), əməkdar elm xadimi, professor Rafiq Əşrəf oğlu Əsgərovun 75-illiyinə həsr edilmiş konfransda (Bakı, 2008), həmçinin ATU-nun histologiya, embriologiya və sitologiya kafedrasında keçirilən kafedralararası konfransda (Bakı, 2012) və ATU-da təşkil edilmiş BFD.03.013 şifrlı birdəfəlik dissertasiya şurası nəzdindəki aprobeasiya komissiyası seminarında (Bakı, 2013) məruzə və müzakirə edilmişdir.

İşin praktikaya tətbiqi. Dissertasiya işinin nəticələri Azərbaycan Tibb Universitetinin histologiya, embriologiya və sitologiya, eləcə də onkologiya kafedralarının tədris işinə, həmçinin onkoloji profilli tibb müəssisələrinin kliniki praktikasına tətbiq edilir.

Dərc edilmiş işlər. Dissertasiya mövzusu üzrə 20 elmi iş çap edilmişdir ki, onlardan 8-i jurnal məqaləsidir.

Dissertasiyanın strukturu və həcmi: Dissertasiya Azərbaycan dilində yazılaraq, 142 səhifəlik kompüter mətnindən ibarətdir. Tədqiqat işi “İşin ümumi səciyyəsi”ndən (giriş), “Ədəbiyyat icmalı”ndan (I fəsil), “Tədqiqatın material və metodları”ndan (II fəsil), müəllifin şəxsi tədqiqatlarından (III, IV fəsillər) alınmış yekunların müzakirəsindən, nəticələrdən, praktiki tövsiyələrdən və ədəbiyyat siyahısından ibarətdir. Mətnə 24 şəkil və 18 cədvəl verilmişdir. Ədəbiyyat istinadlarına ümumilikdə 244 mənbə daxil edilmişdir ki, onlardan da 3-ü Azərbaycan, 146-sı rus dillərindədir, 95-i isə digər xarici ölkə müəlliflərinin işləridir.

TƏDQIQATIN MATERIAL VƏ METODLARI

Nəzərdə tutulan vəzifələri həyata keçirmək məqsədilə 2005-2012-ci illər ərzində A.T.Abbasov adına Şəhər Onkoloji Dispanserində (Bakı), ET Travmatologiya və Ortopediya İnstitutunda (Bakı) və RTEA-nın N.N.Bloxin adına OEM-də (Moskva) müayinə olunaraq müalicə olunmuş qeyri-şiş zədələnmələri, xoşxassəli və bədxassəli sümükəradan şişləri və sümük ilişi şişi olan 286 xəstənin axıcı – sitometrik metodun istifadəsi ilə kompleks şəkildə öyrənilməsinin nəticələri tədqiqat işinə daxil edilmişdir.

Tədqiqatda izlənilən problemin həlli üçün kliniki, rentgenoloji, sitoloji, axıcı - sitometrik, histoloji, histokimyəvi və statistik üsullar kompleksindən istifadə olunmuşdur (cədvəl).

Nozoloji formalara görə yerinə yetirilmiş tədqiqat üsullarının rəqəm göstəriciləri

№	Nozoloji formalar	Kliniki məlumat	Rentgenoloji məlumat	Sitoloji məlumat	Axıcı-sitometrik məlumat	Histoloji məlumat	Histokimyəvi məlumat
1.	Osteoma	54	54	54	44	54	22
2.	Osteoid-osteoma	64	64	64	32	64	55
3.	Osteosarcoma	168	168	168	96	168	102
Cəmi		286	286	286	172	286	179

Tədqiqatın kliniki metodları. Kliniki metodlarla tətbiq edilən 286 xəstəyə tərəfimizdən protokol açılmışdır. Protokola xəstəlik tarixinin №-si, xəstələrin yaşı, cinsi mənsubiyyəti, patoloji prosesin lokalizasiyası, anamnezin qısaldılmış məlumatı, kliniki və laborator göstəriciləri, sitoloji,

histoloji müayinələrin və biopsiyaların №-si, keçirilmiş terapiyanın və müalicə variantlarının xarakteri daxil edilmişdir.

Rentgenoloji tədqiqat metodları. Bizim tədqiqatımızda rentgenoloji üsullarla kliniki müayinə zamanı, yaxud zahirən təyin olunmayan yenitörəmənin sümükdə yerləşməsinin dəqiqləşdirilməsini, bir sümük həcmində (epifizar ya diafizar yerləşməsi) mənbəyin yayılması və onun böyümə zonasına münasibəti aşkarlanmışdır.

Sitoloji tədqiqat metodları. Sitoloji müayinə üsullarına – punktatların, hematoksilin-eozin və tioninlə boyanmış yaxma-izlərin rutin sitoloji analizi, diaqnozun sonrakı histoloji verifikasiyası, sitoloji və histoloji rəylərin tutuşdurulması aid edilmişdir.

Histoloji tədqiqat metodları. Tədqiqatımıza arxiv materialının (histoloji preparatlar, parafin bloklar ya formalində fiksə olunmuş material), həmçinin operativ müdaxilə zamanı yenicə götürülmüş toxuma fraqmentlərinin tədqiqi aid edilmişdir.

Histokimyəvi tədqiqat metodları. Histokimyəvi analiz üçün materialı 80% spirt məhlulunda fiksə etmişik. Qlikogenin təyini üçün yod turşusu və Şiff reaktivi (ŞİK ya PAS-reaksiya) ilə boyaqdan istifadə edilmişdir. Xondroid maddəni və stromanın miksomatoz degenerasiyasının təyini üçün Kreyberq üsulu ilə boyamadan istifadə olunmuşdur. Argirofil (retikulyar) karkas gümüşlə impregnasiyanın köməyi ilə təyin edilmişdir. Osteoid toxumanın aşkarlanması üçün Perls reaksiyası, dəmir və qələvi fosfataza ilə reaksiya aparılmışdır.

Axıcı - sitometrik metod. Ploidliyə və proliferativ aktivliyinə görə DNT səviyyəsinin öyrənilməsi 172 xəstədə axıcı - sitometrik üsulla aparılmışdır. Axıcı - sitometriya üçün hüceyrə suspenziyası istər təzə materialdan (45 müşahidə - 31,8%), istərsə də parafin bloklardan (127 müşahidə - 68,2%) hazırlanmışdır.

Alınmış materialdan (yenicə götürülmüş və yaxud parafin bloklardan hazırlanmış) asılı olaraq hüceyrə suspenziyasını hazırlamaq üçün biz iki müxtəlif üsuldən istifadə etmişik.

DNT tədqiqi FACSCAN (Becton Dickinson, USA) axıcı sitofluometrə aparılmışdır. Parafin blokdan hazırlanmış suspenziyanın təyini zamanı müayinənin 5-də qənaətbəxş olmayan nəticə alınmışdır və onlar bu tədqiqat işinə daxil edilməmişdir.

Optik detektorların siqnailləri displeyin ekranında dəyişdirilir və DNT miqdarı fluoressensiya dərəcəindən asılı olaraq histoqram şəklində aşağıda təqdim edilən prinsiplə yazılır: hüceyrələrdə DNT səviyyəsi nə qədər çox olarsa, impuls da bir o qədər güclü olur və absis oxunun yazısı bir o qədər uzağa çəkilir. Ordinat oxunda kanala impulsların sayı qeyd edilir: yəni hər

hansı bir nöqtədə əyri yuxarıda olsa, bu, həmin sahədə DNT-nin müvafiq miqdarı olan hüceyrələrin bir yerə toplandığına dəlalət edir.

Əldə edilmiş histoqramlarda müxtəlif DNT miqdarı olan hüceyrə nüvələrinin faizi təyin edilmiş, hüceyrələrin ümumi sayına nisbəti hesablanmışdır. Minimal variasiya kooffisienti 5,6 həddə, maksimal isə 29,7 həddə bərabər olmuşdur.

Hüceyrələrin səviyyəsi hüceyrə tsiklinin fazalarına görə təyin edilmişdir. Sağlam donorların limfositləri diploid standart kimi qəbul edilmişdir.

Əgər DNT-histoqramında bir nüvədə diploid DNT səviyyəsinə müvafiq zirvə müəyyən edilirsə, onda şiş diploid hesab edilir. Əgər DNT-histoqramında diploid göstərici ilə yanaşı fərqli bir zirvə aşkar edilirsə, onda bu material aneuploid hesab edilir. Aneuploid nüvələrin iki və ya artıq bölünmüş zirvələrinin olması çoxklonlu populyasiya haqqında fikir yürütməyə imkan verir.

Aneuploidiya dərəcəsinin xarakteristikası üçün DNT indeksindən (DNT-i) istifadə edilmişdir. Bu indeks aneuploid hüceyrələrin fluoressensiya aktivliyinin zirvəsi ilə diploid hüceyrələrin zirvəsi arasındakı nisbət kimi hesablanmışdır. Diploid hüceyrələrin DNT indeksi (2c) vahid kimi qəbul edilmişdir. Tetraploid hüceyrələrin DNT indeksi ikiyə bərabər idi, aneuploid hüceyrələrin DNT indeksi isə – 1,1 artıq idi.

Dissertasiya işi Azərbaycan Tibb Universitetinin histologiya, embriologiya və sitologiya kafedrasında yerinə yetirilmişdir. İşin morfoloji üsullarla tədqiqi histologiya, embriologiya və sitologiya kafedrasının elmi – tədqiqat laboratoriyasında, eləcə də ATU – nun onkoloji klinikasının patomorfologiya laboratoriyasında icra edilmişdir. Əldə olunan nəticələrin statistik olaraq işlənilməsi Azərbaycan Tibb Universitetinin tibbi fizika və informatika kafedrasında müəllifin şəxsi iştirakı ilə həyata keçirilmişdir.

Şəxsi tədqiqatlar

Qarşıya qoyulmuş məsələlərin həlli üçün işdə praktiki olaraq nəzərdə tutulan kliniki, rentgenoloji, sitoloji, axıcı - sitometrik, histoloji, histokimyəvi və statistik tədqiqat üsullarından istifadə edilib.

Xoşxassəli sümükyaşadıcı şişlərin tədqiqi. Baxmayaraq ki, bu növ sümük şişlərinin histogenezi haqqında bilikləri tam və səhsiz hesab etmək olmaz, bununla belə həmin patologiyaların bəzi sxemləri məhz histogenetik prinsiplərə görə qurulmuşdur. Hazırkı tədqiqat sümük şişlərinin ÜST Beynəlxalq histoloji təsnifatına (1972) əsaslanıb və bu təsnifat özündə birincili xoşxassəli (osteoma, osteoid-osteoma) və bədxassəli sümükyaşadıcı yenitörəmələri (osteosarkoma) birləşdirir.

Osteoma. Osteoma – nadir hallarda rast gəlinən, ən sadə quruluşlu olub, skeletin xoşxassəli birincili şişidir. Bəzi mütəxəssislər osteomalari şişlərdən daha çox hamartomalara aid edirlər. Bizim fikrimizcə, bu törəmə – öz parenximasında sümük toxumasını sekresiya edən həqiqi sümük şişlərinə aid edilə bilər. Bu şişin böyük bir hissəsi postnatal dövrdə inkişaf edir, inkişaf qüsurları ilə əlaqədə deyil və hər hansı displastik ocağa mineral maddələrin hopması nəticəsində deyil, sümüyün şiş hüceyrələrinin həqiqi inkişafı nəticəsində yaranır.

Osteomalar eyni tezliklə, hər iki cinsə məxsus şəxslərdə müəyyən edilir, lakin kişi cinsinə aid şəxslər nisbətən üstünlük (28 kişi – 51,9% və 26 qadın – 48,1%) təşkil etmişlər. Osteoma ilə müayinə olunmuş xəstələrdə şişin daha çox alın cibində yerləşməsi müəyyən edilmişdir – 22 müşahidə (40,7%), kəllə əsasında – 8 müşahidə (14,8%), kəllə boşluğunda – 7 müşahidə (13,0%). Digər nahiyyələrdən çənədə – 6 müşahidə (11,1%) qeyd edilmişdir. Şiş habelə bazu sümüyündə – 4 müşahidə (7,4%), bel fəqərəsində – 3 müşahidə (5,6%), qamış sümüyündə – 2 müşahidə (3,7%) və incik sümüyündə – 2 müşahidə (3,7%) aşkar edilmişdir.

Bizim tədqiqatlarda osteomalar ən çox 11 yaşından 30 yaşına qədər dövrdə qeyd edilmişdir. Belə ki, 1 yaşından 10 yaşına qədər – 12 müşahidədə (22,2%), 11 yaşından 20 yaşına qədər – 20 müşahidədə (37%), 21 yaşından 30 yaşına qədər – 13 müşahidədə (24,1%), 31 yaşından 40 yaşına qədər – 4 müşahidədə (7,4%), 41 yaşından 50 yaşına qədər – 4 müşahidədə (7,4%) və 51 yaşından 60 yaşına qədər 1 müşahidədə (1,9%) aşkar edilmişdir.

Kliniki şəkli. Xəstəlik tarixlərindən əldə edilən materiala görə osteoma sıx, hərəkətsiz, ağrılı, müxtəlif istiqamətlərdə böyüməyə qabil bir şişdir. Kəllə sümüklərində yerləşmə zamanı funksional pozğunluqlar və baş ağrısı ola bilər. Bir müşahidədə (1,8%) şiş ətrafda olan əzələlərə, vətər və sinirlərə göstərdiyi təzyiqə görə ətrafın funksiyasının zəif pozulması aşkar edilmişdir. Bizim tədqiqatımıza görə, xəstəlik simptomlarının orta aşkar olunma müddəti klinikaya daxil olmazdan 1, 5 il əvvəl təşkil etmişdir.

Laborator müayinə. “Osteoma” diaqnozu qoyulmuş uşaqlarda sidikdə fosforun və kalsiumun miqdarı, habelə fosforun, kalsiumun və qələvi fosfatazanın qanda səviyyəsinin cüzi dəyişiklikləri qeydə alınır

Rentgenoloji şəkli. Rentgenoqramlarda patoloji ocağı əhatə edən yumşaq toxuma ilə aydın və hamar hüdudlar seçilir. Şiş sümüyün sərt maddəsinin davamıdır. Osteoporoz və destruktiv dəyişikliklər aşkar edilmir. Çənənin osteoması zamanı sümük trabekullarının hamar konturları ayırd edilir. Uzun borulu sümüklərdə osteomanın ən sevimli lokalizasiyaları metafiz və diafiz sahələridir. Kəllə sümüklərində olduğu kimi bu sümüklərdə də kompakt sümük sahələri aşkar edilir.

Sitoloji tədqiqatlar. Osteomalar çoxsaylı osteoblastlar ilə xarakterizə olunurlar. Onlar, əsasən, oval formadadır, lakin üçbucaq və ulduzabənzər formalara da rast gəlinir. Nüvələr sitoplazmanın 1/3 hissəsini təşkil edir, girdə ya oval formada olub, mərkəzdə yerləşirlər, sıx, kiçik dənəvər xromatinə malik olurlar. Nüvəciklər kiçikdir və həmişə qeydə alınır. Sitoplazma çox vaxt çıxıntılı olur. Hüceyrələrin sitoplazması bazofil boyanır, bəzən nüvənin yanında perinuklear boyanma sahəsi müşahidə olunur. Həmçinin sitogramda orta ölçülü birnövəli, aydın polimorfizmi seçilməyən, eksentrik yerləşmiş hiperxrom nüvəli hüceyrələrə də rast gəlmək olur. Belə təəssürat yaranır ki, sanki nüvə hüceyrədən «itəlib çıxmışdır». Nüvələr kiçik dənəvər şəkilli xromatindən ibarət olur, həmçinin onlarda nüvəcikləri də seçmək olur. Belə hüceyrələrin sitoplazması zəif bazofil boyanır.

Histoloji tədqiqatlar. Lokalizasiyasından asılı olaraq osteomaların makroskopik şəkli müxtəlif olur. Kəllə sümüklərində daha çox təsadüf edilir, kəllə sümükləri ciblərinin boşluqlarında isə sərbəst cisimlər halında qeydə alınırlar. Bəzi hallarda osteoma kəllə boşluğu, ya da onların qışaları vasitəsilə ayaqcıq ilə əlaqələnilir. Osteomalar periostal, kortikal yaxud endostal yerləşə bilərlər.

Mikroskopik olaraq kompakt və süngəri osteomalar ayırd edilir.

Axıcı-sitometrik tədqiqatlar. Bizim materialımızda axıcı-sitometrik tədqiqatlar 44 müşahidədə (24 kişi və 20 qadın) həyata keçirilmişdir. Osteomanın lokalizasiyası kəllənin beyin hissəsi sümüklərində (42 müşahidə) və çənə sümüyündə (2 müşahidə) nəzərə çarpmışdır.

Histogramda DNT nin diploid səviyyəsi üstünlük təşkil edən hüceyrələr qeydə alınır (60, 0%). Belə halda hipoploid hüceyrələr 11, 0%, triploid səviyyəsi ilə olan hüceyrələr isə hüceyrə populyasiyasının 22,5% - ni təşkil edir. Kiçik bir hissə (6, 5%) tetraploid hüceyrələrin payına düşür. Nəzərə alsaq ki, DNT - nin tetraploid səviyyəsi ilə olan hüceyrələr hüceyrə tsiklinin S ya G₂-fazalarında ola bilərlər, biz tetraploid hüceyrələri poliploid hüceyrələrə aid etməmişik.

Osteoid-osteoma. Osteoid-osteoma – osteogen mənşəli xoşxassəli şişdir, kiçik ölçülərlə (təxminən 1 sm diametrində) xarakterizə olunur və adətən, borulu uzun sümüklərin sərt maddəsində lokalizasiya olunur.

Bizim tədqiqatımızda osteoid-osteomalar 64 müşahidə (21,7%) təşkil etmişdir. Onlardan 28 müşahidə ŞOD-da (Bakı), 12 müşahidə ET Travmatologiya və Ortopediya İnstitutunda (Bakı) və 24 müşahidə Rusiya Tibb Elmləri Akademiyasının Onkoloji Elmi Mərkəzində (Moskva) müayinə üçün götürülmüş preparatda olmuşdur.

Kişilərdə bu patologiya qadınlara nisbətən təxminən 2 dəfə çox rast gəlinir. Müvafiq olaraq 45 kişi (70,3%) və 19 qadın (29,7%).

Müayinə olunmuş osteoid-osteoma ilə olan xəstələrdə (45 kişi – 70,3% və 19 qadın – 29,7%) şiş daha çox bud sümüyündə – 21 müşahidə (32,8%), qamış sümüyündə – 15 müşahidə (23,4%), əl sümüklərində – 8 müşahidə (12,5%), bazu sümüyündə – 6 müşahidə (9,4%), incik sümüyündə – 5 müşahidə (7,8%), daban sümüklərində – 4 müşahidə (6,3%), ayaq barmaqları sümüklərində – 2 müşahidə (3,1%) dirsək sümüyündə – 2 müşahidə (3,1%) və mil sümüyündə – 1 müşahidə (1,6%) yerləşmişdir.

Bizim tədqiqatlarda osteoid-osteoma daha çox 11 yaşdan 20 yaş arasında qeyd edilmişdir. Belə ki, 1 yaşdan 10 yaşa qədər – 14 müşahidədə (21,9%), 11 yaşdan 20 yaşa qədər – 30 müşahidədə (46,9%), 21 yaşdan 30 yaşa qədər – 12 müşahidədə (18,8%), 31 yaşdan 40 yaşa qədər – 4 müşahidədə (6,3%), 41 yaşdan 50 yaşa qədər – 2 müşahidədə (3,1%), və 51 yaşdan 60 yaşa qədər – 2 müşahidədə (3,1%) qeydə alınmışdır.

Kliniki şəkli. Xəstəlik tarixlərindən götürdüyümüz məlumatlara görə osteoid-osteomalı xəstələrin şikayətləri demək olar ki, eynilik təşkil edir. Belə ki, deformasiya olmasa da xəstələr sızıldayan xarakterli kəskin ağrılardan əziyyət çəkirlər. Bu ağrılar rahatlıqda sakitləşmir və gecə güclənir. Xəstəlik inkişaf etdikcə ağrıların intensivliyi artır, şiddəti güclənir və xəstələri yuxudan məhrum edir. Bizim müşahidələrimizə aid xəstələrin çoxu bir çox aylar ərzində, bəzən də illərlə ağrıkəsici dərmanlara qəbul etmək məcburiyyətində olurlar. Adətən, xəstələr, patoloji ocağa müvafiq olaraq, ağrının son dərəcədə dəqiq lokalizasiyasını qeyd edirlər. Bəzi hallarda ağrılar qonşu oynaqda irradiasiya edir və ağrı halında müəyyən edilir. Lakin ədəbiyyada təsvir olunur ki, proses nadir hallarda heç bir ağrı sindromu olmadan da inkişaf edir. Bizim tədqiqatlarımızda buna bənzər 3 müşahidəyə (4,7%) rast gəlmişik.

Rentgenoloji şəkli. Şiş toxuması, rentgen şüalarını asanlıqla keçirən, kiçik ölçülü (1 sm qədər diametrlə) girdə ya oval formada olan - şiş yuvaları adlanan (nidus) boşaldılmış sümük ocağı şəklində aşkarlanır. Yuvanın içərisində sıx sümük səfhləri görünə bilər.

Sitoloji tədqiqatlar. Qan elementlərinin arasında və birləşdirici toxumanın ara maddəsində az miqdarda osteoblast tipli birmüvəli hüceyrələrə rast gəlinir. Onların forması çox vaxt girdə, oval, hərdən isə uzunsov olur. Hüceyrələrin nüvələri xeyli böyükdür, girdə və ya ovaldır, mərkəzdə və ya eksentrik yerləşiblər, xromatin xırda dənəvər formada olub, bərabər paylanmış strukturlara bənzəyirlər. Bəzi nüvələrdə bir-iki nüvəcik olur. Sitoplazma bazofildir, uzunsov və ya çıxıntılıdır, hərdən vakuollar ayırır.

Histoloji tədqiqatlar. Osteoid-osteomanın diaqnozunu təyin etməkdə morfoloji tədqiqat həlledici rol oynayır. Şiş əhatə edən sklerozlu sümük diaqnozun müəyyən edilməsinə maneçilik törədir; o düzgün olmayan formalı

hipertrofik sümük sütunlarından təşkil olunmuşdur və təbəşirvari ovulub tökülən toxuma şəklinə malikdir. Düzgün diaqnozu təyin etmək üçün tam sümük nüvəsi olan, tipik quruluşu ilə fərqlənən makropreparatın tədqiqi məsləhətdir. Makroskopik olaraq qeyd edilən bu toxuma yumşaq tünd qırmızı rəngdə, damarlarla zəngin, sklerotik zonadan asanlıqla ayrılan toxuma hissəsidir. Şişin forması girdə ya bir qədər ovaldır, onu əhatə edən dəyişilməmiş sümükdən kəmərcik və ya zona şəklində ayrılan aydınlı sklerotik sərhəd ilə xarakterizə olunur. Şişin strukturu sıx periferiyalı və müxtəlif dərəcələrdə kirecləşmiş sümük toxumasından ibarət olub, daxilində kövşək quruluşlu boşalmış mərkəzi hissə - «quş yuvası» ya «nidus» vardır.

Axıcı-sitometrik tədqiqatlar. Osteoid-osteomanın axıcı-sitometrik müayinələri 32 müşahidədə təqdim edilmişdir. Hüceyrələrin ikinci böyük sinfi (26%) triploid DNT səviyyəsinə malikdir, tetraploid DNT səviyyəsi isə 13% hüceyrələrdə qeydə alınmışdır. Osteoid osteomanın hüceyrə populyasiyanın xüsusiyyətlərindən biri ondan ibarətdir ki, poliploidik hüceyrələrin sayı az olmuşdur: 5c ploidiya (5.1%), 6c (1,1%), 7c (0, 2%), 8c (0, 2%) müşahidədə müəyyən edilib. 8 müşahidədə maksimal ploidlilik DNT 4c artıq deyildi. Yalnız 2 müşahidədə hüceyrə populyasiyasında poliploid hüceyrələr aşkarlanmışdır. Aneuploid hüceyrələr tapılmamışdır. Osteoid osteomalarda populyasiyasında hüceyrələri üstünlük təşkil edən sinfin ploidliliyindən asılı olaraq bütün müşahidələr 3 qrupa bölünmüşdür.

Bütün nümunələrdə DNT diploid bölüşdürülməsi aşkarlanmışdır. S fazada proliferasiyaya uğramış hüceyrələrin sayı osteomanın həmin göstəriciləri ilə müqayisədə azalmışdır (2,4%). G₂+M fazada isə hüceyrələr 3 dəfə (9.2%) artmışdır. Osteoid-osteoma zamanı sitofluorometrik analizin fərqli xarakteristikası - bu proliferasiya indeksinin göstəricilərinin artmasıdır (8,6%). DNT indeksinin orta göstəriciləri normal göstəricilərdən nisbətən uzaqlaşır və 1,02% təşkil edir. Eyni zamanda qeyd edilən patologiyada aneuploid hüceyrələr sümüyün qeyri şiş prosesində (intakt sümük) və osteomalarda olduğu kimi qeydə alınmamışdır. Hüceyrə tsiklinə görə statistik olaraq osteoid-osteoma intakt sümük və osteomanın göstəriciləri ilə müqayisəsi qeyri - dürust fərqin olduğunu aşkarlayıb.

Osteosarkoma. Bizim tədqiqatlarda (cəmi 286 müşahidə) osteosarkomalar 168 müşahidə (59,0 %) təşkil etmişdir. Onlardan 98 müşahidə ŞOD-un (Bakı), 16 müşahidə ET Travmatologiya və Ortopediya İnstitutunun (Bakı), 54 müşahidə isə Rusiya Tibb Elmləri Akademiyasının Onkoloji Elmi Mərkəzinin (Moskva) payına düşür. Bizim tərəfimizdən müayinə edilmiş osteosarkomalı xəstələrdə proses daha çox bud sümüyünün metafizinin proksimal hissəsində – 65 müşahidə (38,7%). Osteosarkoma daha çox 11 yaşından 20 yaşa qədər qeyd edilmişdir.

Kliniki şəkli. Tədqiqatımız zamanı xəstəlik tarixlərinə istinad edərək kliniki olaraq osteosarkomalarda iki növ kliniki təzahür aşkar etmişik:

1. Xəstəliyin kəskin başlanğıc, kəskin ağrılar, çox tez bir zamanda inkişaf edən, yüksək residivləşmə və metastazvermə potensialına malik olan, tez bir zamanda ölümlə nəticələnən osteosarkomalar (25 müşahidə – 14,9%) Qeyd edilən variant osteosarkomalardakı xəstələrdə birincili şişin aşkarlanması zamanı artıq ağciyərlərdə metastazlar təyin edilir. Adətən, xəstəliyin belə gedişi daha çox uşaqlarda (64%) müşahidə olunur.
2. Zəif kliniki təzahürlü, süstgedişli şiş inkişafı, zəif residivləşmə və metastazvermə potensialına, nisbətən yaxşı proqnoza malik olan variantla aid osteosarkomalar (128 müşahidə – 76,2%).

Rentgenoloji şəkli. Osteosarkomaların rentgenoloji şəkli çox müxtəlifdir və əhəmiyyətli dərəcədə morfoloji variantların xüsusiyyətləri ilə, yəni törəmənin lokalizasiyası və böyüməsinin inkişaf sürəti ilə müəyyən edilir.

Nəzərə alsaq ki, bu variantlar şişin hər 3 növ müxtəlifliyində rast gəlinə bilər.

Osteolitik sarkoma: kənarı və mərkəzi variantlar

Qarışıq variant osteosarkoma: kənarı, mərkəzi və periferik variantlar.

Axırıncı variant birtərəfli və sirkulyar variantlardan ibarətdir.

Osteoplastik osteosarkomanın mərkəzi və periferik (birtərəfli, sirkulyator) variantları mövcuddur.

Sitoloji tədqiqatlar. Hüceyrəvi elementlərin xarakterindən asılı olaraq tədqiqat işimizdə osteosarkomanın 3 sitoloji variantını ayırd etmişik. Birinci variantda (27 müşahidə, 16,1%) şiş hüceyrələri nisbətən monomorf quruluş ilə xarakterizə olunur.

Osteosarkomaların ikinci sitoloji variantı üçün şiş hüceyrələrinin və nüvələrin kəskin polimorfizmi (49 müşahidə - 29,2%) xarakterikdir. Hüceyrələr nizamsız yerləşirlər və ya yığılmalar təşkil edirlər. Hüceyrələrin formaları girdə, oval, qeyri - düzgün quruluşludur. Hüceyrələrin sərhədi çox vaxt aydın deyil, onların ölçüləri kiçik və ya çox böyükdür.

Osteosarkomanın üçüncü variantını qarışıq tip kimi xarakterizə etmək olar, çünki bundan əvvəl təsvir edilmiş hər iki variantın şiş hüceyrələrinə rast gəlinir (92 müşahidə – 54,8%).

Histoloji tədqiqatlar. Bizim tədqiqatlarımızda osteoplastik osteosarkomaya 19,6 % müşahidədə (33 müşahidə), osteolitik variant (osteoplastik) – 30,4% (51 müşahidə), qarışıq morfoloji variantla 41,7% müşahidədə (70 müşahidə) rast gəlmişik. Təxminən 8,3% müşahidədə (14 müşahidə) osteosarkomanın teleangiektatik variantına malik olan şişlər aşkar edilmişdir.

Osteoplastik (osteosklerotik) osteosarkoma. Bizim tədqiqatlarda bu variant 33 müşahidədə (19,6%) rast gəlinmişdir. Bu variantla müxtəlif

sahələrdə atipik sümük sütunları əmələ gətirən, intensiv neoplastik osteogenezlə xarakterizə olunan şişlər aid edilmişdir.

Osteolitik osteosarkoma. Bizim tədqiqatlarımızdı bu variant 51 müşahidədə (30,4%) rast gəlinmişdir. Bu struktur variantda osteogenezin neoplastik prosesləri şişdə xeyli az həcmdə ifadə edilmişdir. Şiş toxumasında sümüyün lakunar rezorbsiyası hesabına destruksiya əlamətləri üstünlük təşkil edir. Neoplastik toxumasını əsasən müxtəlif dərəcəli atipik, polimorf və mitotik aktivliyi ilə fərqlənən hüceyrəvi elementlər təşkil edir.

Osteosarkomaların qarışıq variantı. Bizim tədqiqatlarımızda qeydə alınan qarışıq variant 70 müşahidədə (41,7%) aşkar edilmişdir. Bu daha çox təsadüf olunan osteosarkomaların əvvəlki iki variantının əlamətlərini özündə birləşdirən şiş formasıdır.

Histokimyəvi tədqiqatlar. Histokimyəvi tədqiqat metodları ilə osteosarkomalı bütün müşahidələrdə (102 müşahidə – 100%) sümük toxumasında qələvi fosfatazanın aktivliyi aşkarlanmışdır. Bu fermentin aktivliyi dəyişkəndir orta dərəcəli pozitivlikdən (+) çox yüksək göstəricilərə qədər (+++) dəyişir. Belə ki, 102 müşahidədən (100%) 72 müşahidədə (70,6%) çox yüksək (+++), 17 müşahidədə (16,7%) yüksək (++) və yalnız 13 müşahidədə (12,7%) orta dərəcəli (+) qələvi fosfatazanın aktivliyinin pozitiv göstəriciləri aşkarlanmışdır. Mənfi (-) göstəricili müşahidə halı tədqiqatlarımızda müəyyən edilməmişdir.

Axıcı-sitometrik tədqiqatlar. Tədqiqat qrupunda osteosarkomalı xəstələrin axıcı-sitometrik müayinəsi üstünlük təşkil etmişdir – 96 xəstə.

Xoşxassəli sümükyaaradıcı şişlərdən (osteoma və osteoid-osteoma) fərqli olaraq osteosarkomalarda G0/1 fazada olan hüceyrələrin miqdarı azalır - 70,0%, eyni zamanda proliferasiya edən hüceyrələrin sayı S fazada təxminən 4 dəfə – 15,5%, G2+M fazada – təxminən 14,5 dəfə artır. Proliferasiya indeksi 26% təşkil edir. Bu patologiyada DNT indeksi 2,5% olmuşdur. Müəyyən edilmişdir ki, osteosarkoma zamanı aneuploid hüceyrələr şişin bütün hüceyrələrinin ümumi kütləsinin orta hesabla 53% - ini təşkil edir.

Tədqiq etdiyimiz osteosarkomalı xəstələrin sitoloji və axıcı - sitometrik göstəricilərinin qarşılıqlı korrelyasiya əlaqələrinin müqayisəsi nəticəsində aşkar olunmuşdur ki, sitoloji görüntülərdə monomorf quruluşlu osteosarkomalar axıcı - sitometrik olaraq ploidlilik səviyyəsi çox da yüksək olmayan histoqramlarla xarakterizə olunurlar. Hüceyrələrində kəskin polimorfizm müşahidə olunan osteosarkoma variantına, DNT səviyyəsinə görə hüceyrələrin heterogenliyi və aneuploidliyinin spektri olduqca geniş olan (II-III qruplar), histoqramlarda zirvənin kəskin ifadə edilməsi fərqlənən müşahidələr aiddir. Osteosarkomaların qarışıq sitoloji variantına isə, əsasən, IV qrup xəstələrin histoqramları uyğun gəlir.

Tədqiqatımızda biz habelə «DNT indeksinin» göstəricilərini də tədqiq etmişik. Müəyyən edilmişdir ki, I qrup xəstələrdə (1-29 müşahidələr) hüceyrə populyasiyasında DNT –də diploid səviyyəsi üstünlük təşkil edən hüceyrələr aşkar edilir. «DNT indeksinin» miqdarı 1,1-dən 1,8 - ə qədər şərti vahid civarında dəyişir. Hüceyrə populyasiyada yüksək faizi (25% və artıq) DNT aneuploid səviyyəsi aşkar edilən hüceyrələr təşkil edir.

II qrup xəstələrdə (30-56 müşahidələr) hüceyrə populyasiyasında DNT triploid səviyyəsi aşkar edilən hüceyrələr üstünlük təşkil etmişdir. DNT indeksinin miqdarı 2,0-dən 2,5- ə qədər şərti vahid civarında dəyişilir. Bu müşahidələrdə 75% hüceyrələrdə DNT aneuploid səviyyəsi qeydə alınmışdır.

III qrupda (57-101 müşahidələr) DNT tetraploid səviyyəsi aşkar edilən hüceyrələr üstünlük təşkil edir. DNT indeksinin miqdarı 2,1-dən 2,8 -ə qədər şərti vahid civarında dəyişir. Bu xəstələrin hüceyrə populyasiyasında bir çox hüceyrələr (45%) DNT aneuploidlik səviyyəsi ilə xarakterizə olunmuşlar.

IV qrupun osteosarkomalı xəstələri (102-168 müşahidələr) ən yüksək ploidlilik, heterogenlik və hüceyrələrin aneuploidliyi, DNT - nin yüksək səviyyəsi, habelə «DNT indeksinin» ən yüksək göstəriciləri ilə (2,0-dən 4,4 qədər şərti vahid civarında) xarakterizə olunurlar. Bu müşahidələrdə hüceyrələrin 70% - i miqdarı DNT aneuploid səviyyəsinə malik olmuşdur.

Klinisistlərin qeyd etdiyi kimi osteosarkomada əsas müalicə üsulu radikal cərrahi müdaxilədən ibarətdir, əlavə kimyəvi terapiya kliniki qeyd olunmayan metastazların qarşısını almaq məqsədi güdür. Osteosarkoma zamanı proqnoz neqativdir və 5-illik yaşama müddəti 18,5% təşkil etmişdir.

Alınmış faktiki material sübut edir ki, osteosarkomaların histogenetik mənbəinin təyini, yalnız bütün şiş hüceyrələrinin spesifikasını maksimal əks etdirən kompleks əlamətlərin analizi əsasında mümkündür. Bu patologiyanın diaqnostika və proqnozlaşdırması məhz göstərilən parametrlər civarında məqsədəuyğun sayıla bilər. Yüksək (G1) və orta diferensiasiyalı (G2) osteosarkomalarda kliniki-rentgenoloji və işıq - optik metodlarla diaqnostika qismən də mümkün olduğu halda, aşağı diferensiasiyalı (G3) sarkomaların diferensial diaqnostikası axıcı - sitometriyanın daha geniş imkanları nəticəsində histogenetik identifikasiya və proqnozlaşdırma hesabına mümkün olur.

NƏTİCƏLƏR:

1. Kompleks kliniki-rentgenoloji, histoloji, histokimyəvi və axıcı – sitometrik tədqiqatlarla sümük şişlərinin öyrənilməsi zamanı şiş hüceyrələrinin histo-sitotipik xarakterik diferensiasiya xüsusiyyətləri dəqiqləşdirilmiş və bu əlamətlərə əsasən tədqiq edilən nozoloji

formaların histogenetik identifikasiyası, diaqnostikasının və proqnozlaşdırılmasının optimallaşdırılması prinsipləri hazırlanmışdır.

2. Tədqiqat işində istifadə edilən axıcı - sitometrik metodun sümük şişləri zamanı hüceyrə tsikli fazasında hüceyrələrin ploidliliyini və aneuploidliyini tez bir zamanda və dəqiqliklə aşkar etməyə imkan yaratması əyani faktlarla sübuta yetirilmişdir.
3. Müəyyən edilmişdir ki, sümük şişləri hüceyrələri, genəzindən asılı olaraq, müxtəlif DNT və proliferasiya indeksinə malikdirlər. Aparılan müşahidələrdə tədqiqat işimizin yekunlarına görə Pİ osteomalarda – 7,2%, osteoid-osteomalarda – 8,6%, osteosarkomalarda – 26,0%, təşkil etmişdir.
4. Tədqiqatımızın nəticələrinə görə xoşxassəli sümük şişlərində əsas hüceyrə populyasiyalarında DNT diploid miqdarına malik olduğu halda, osteosarkomaların hüceyrə populyasiyaları yüksək ploidlilik və aneuploidliklə xarakterizə olunur. Belə ki, osteosarkoma zamanı aneuploidliyin 53,0% təşkil etməsi müəyyən edilmişdir.
5. Sübut edilmişdir ki, sümük şişlərində hüceyrə populyasiyalarının bioloji xüsusiyyətləri DNT indeksi ilə xarakterizə olunur. Bu parametrlər osteomalarda üçün 1.0 ş.v., osteoid-osteomalarda 1.02 ş.v., osteosarkomalarda - 2,5 ş.v. təşkil edir.

PRAKTİKİ TÖVSIYƏLƏR

1. İşıq mikroskopu və axıcı - sitometriya üsulları ilə sümük şişlərinin histogenetik və diaqnostik identifikasiyasının tədqiqinin nəticələri perspektiv istiqamtlərdən hesab edildiyi üçün, onkoloji və qeyri - onkoloji profilli xəstəxanalarda geniş tətbiq edilə bilər.
2. Tədqiq edilən nozoloji formaların təşkil olunduğu müxtəlif tipli və diferensiasiyalı hüceyrələrin axıcı - sitometrik əlamətləri sistemləşdirilmişdir və sümük şişlərinin diferensial diaqnostikasının müəyyənləşdirilməsində mühüm əhəmiyyət kəsb edə bilər.
3. Təqdim edilmiş kompleks metodlar şişlərin hətta qarışıq diferensiasiyası zamanı belə, onların histogenezinin və diaqnozunun dəqiqləşdirilməsinə, proqnozlarının müəyyən edilməsinə imkan yaradır.
4. Tədqiqat işinin nəticələrindən yaranan qənaətə görə sümük şişlərinin müalicəsi və proqnozlaşdırılmasında hüceyrə populyasiyasının DNT statusu nəzərə alınmalıdır.
5. Sümük şişlərinin patoqnomonik kliniki-morfoloji xüsusiyyətlərinin gündəlik onkoloji praktikada və tibbi tədris prosesində nəzərə alınması məqsəduyğundur.

Dissertasiya işinin mövzusu üzrə dərc olunmuş elmi işlərin siyahısı

1. Клинико-статистические исследования при саркоме Юинга / Сборник научных статей международной конференции посвященной к 100-летию со дня рождения основоположника анатомической школы в Азербайджане заслуженного деятеля науки, профессора Камиль Абдул Салам оглы Балакишиева, Баку, 2006, с.304-307 (соавт.: Мурадов Х.К., Алиева И.О.).
2. Статистично-рентгенологические исследования при остеоид-остеомах /Görkəmli dövlət və elm xadimi, prof. Əziz Məmmədkərim oğlu Əliyevin anadan olmasının 110 illiyinə həsr olunmuş elmi konfransın materialları, Bakı, 2007. с.311-314 (соавт.: Мурадов Х.К., Алиева И.О.).
3. Клинико- морфологические параллели при исследовании остеомы. /Görkəmli dövlət və elm xadimi, prof. Əziz Məmmədkərim oğlu Əliyevin anadan olmasının 110 illiyinə həsr olunmuş elmi konfransın materialları, Bakı, 2007. с.309-311. (соавт.: Мурадов Х.К., Алиева И.О.).
4. Содержание ДНК в ядрах клеток костной ткани при неопуховом поражении /Ə. е. х., prof. Н.М.İsazadənin 95-illiyinə həsr olunmuş elmi konfransın materialları, Bakı, 2007, s.320-321. (соавт.: Мурадов Х.К., Алиева И.О.).
5. Цитофлюорометрические исследования при злокачественной лимфоме кости /Ə.е.х., prof. Н.М.İsazadənin 95-illiyinə həsr olunmuş elmi konfransın materialları, Bakı, 2007, s. 322-323. (соавт.: Мурадов Х.К., Алиева И.О.).
6. Прифериические примитивные нейроэктодермальные опухоли костей. /Ə.е.х., prof. Н.М.İsazadənin 95-illiyinə həsr olunmuş elmi konfransın materialları, Bakı, 2007, s.323-324. (соавт.: Мурадов Х.К., Алиева И.О., Мамедзаде Э.С., Рагимова Г. К.).
7. Оптимизация диагностики и прогнозирования периферической примитивной нейроэктодермальной опухоли кости (PNET). //Экспериментальная клиническая медицина, Тбилиси, 2007, №1, с. 14-18 (соавт.: Мурадов Х.К., Алиева И.О.).
8. Оптимизация диагностики и прогнозирования остеосаркомы. //Экспериментальная клиническая медицина, Тбилиси, 2007, №1, с.37-43 (соавт.:Мурадов Х.К. Алиева И.О.).
9. Применение современных методов исследования в диагностике остеод-остеом //Sağlamlıq, Bakı, 2007, № 7, s.60-67 (соавт.: Мурадов Х.К., Алиева И.О.).
10. Проточно-цитометрические исследования при остеосаркомах /Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli onkologiya mərkəzi,

- prof. A. T. Abbasovun 80 illik yubileyinə həsr olunmuş elmi-praktik konfransın materialları, Bakı, ATU, 4 aprel, 2008, s.29-30 (soavt.: Muradov X.K., Aliyeva I.O., Taistrova S.H.).
11. Использование остеонектина и остеокальцина для иммуногистохимической диагностики остеосарком. Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Onkologiya Mərkəzi, prof. A. T. Abbasovun 80 illik yubileyinə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransın materialları, /Bakı, ATU, 4 aprel, 2008, s. 28-29 (soavt.: Muradov X.K. Aliyeva I.O., Nəcəfova T.M., Taistrova S.H.).
 12. Особенности диагностики и прогноза при злокачественной лимфоме кости /Ümumilli lider Heydər Əliyevin 85 illik yubileyinə həsr olunmuş elmi - praktik konfransın materialları, Bakı, 2008, с. 101-103 (soavt.: Muradov X.K., Aliyeva I.O., Nəcəfova T.M., Taistrova S.H.).
 13. Исследование клинико – морфологических параметров при костномозговых опухолях. /Ümumilli lider Heydər Əliyevin 85 illik yubileyinə həsr olunmuş elmi - praktik konfransın materialları, Bakı, 2008, с. 91-93 (soavt.: Muradov X.K., Aliyeva I.O., Nəcəfova T.M., Taistrova S.H.).
 14. Корреляционный анализ клинико-рентгенологических данных при остеоид-остеомах /Əməkdar elm xadimi, professor Rafiq Əşrəf oğlu Əskərovun anadan olmasının 75 illiyinə həsr olunmuş elmi konfransın materialları, Bakı, 2008, s. 191-193 (soavt.: Muradov X.K., Aliyeva I.O.).
 15. Корреляционный анализ клинико – морфологических данных при исследовании остеомы /Professor Rafiq Əşrəf oğlu Əskərovun anadan olmasının 75 illiyinə həsr olunmuş elmi konfransın materialları, Bakı, 2008, с. 17-19 (soavt.: Muradov X.K., Aliyeva I.O., Buniyatzadə Ə.D.).
 16. Иммуногистохимические исследования ангиогенеза при саркоме Юинга //Хирургия, журнал имени Н. И. Пирогова Москва. 2011 г., №11, стр.41-45 (soavt.: Axundov Ə.D., Muradov X.K., Aliyeva I.O.).
 17. Примитивная нейроэктодермальная опухоль кости (PNET). //Sağlamlıq, Bakı, 2011, № 4, s.62-66 (soavt.: Muradov X.K. Aliyeva I.O.).
 18. Применение современных методов исследования в диагностике остеоид-остеом // Sağlamlıq, Bakı, 2013, № 2, s. 121-127 (soavt.: Aliyeva I.O., Muradov X.K.).
 19. О возможной связи между саркомой Юинга и PNET // Sağlamlıq, Bakı, 2013, № 3, s. 65-68 (soavt.: Aliyeva I.O., Muradov X.K.).
 20. Osteosarkomaların morfoloji tədqiqat metodları //Azərbaycan Tibb Jurnalı, Bakı, 2013, №3, s.88-93 (həmmüəllif: Muradov H.K.).

Гюльнара Гусейн кызы Садыгова
**ВНЕДРЕНИЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРОТОЧНО-
ЦИТОМЕТРИЧЕСКОГО МЕТОДА В РАННЕЙ
ДИАГНОСТИКЕ КОСТНЫХ ОПУХОЛЕЙ**

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Поиск, разработка клинико-морфологических критериев, оценка клинической значимости методов проточной - цитометрии для улучшения и оптимизации диагностики и прогноза, доброкачественных и злокачественных костеобразующих опухолей.

В настоящую работу в соответствии с поставленными задачами включены данные 286 больных с доброкачественными и злокачественными костными опухолями.

Для решения поставленных задач в работе применялись следующие методы исследований: клинические, рентгенологические, цитологические, проточной - цитометрические, гистологические, гистохимические и статистические.

Результаты исследования и обсуждение. В нашем исследовании подверглись изучению всего – 286 наблюдений, из них остеомы -54 (19%), остеоид-остеома -64 (22%), остеосаркома -168 (59%).

Клеточная популяция остеомы характеризуется преобладанием клеток с диплоидным содержанием ДНК, отсутствием в популяции полиплоидных клеток с узким спектром плоидности.

Остеоидной-остеома преобладают диплоидные клетки, число которых составляет 54,5%. Второй довольно многочисленный (26,0%) класс клеток имеет триплоидное содержание ДНК, а с тетраплоидным содержанием имеется 13,0% клеток. Особенностью клеточной популяции остеоидной остеомы является наличие в ней небольшого числа полиплоидных клеток с плоидностью 5с (5,1%); 6с (1,1%); 7с (0,2%); 8 с (0,1%).

В нашем исследовании остеосаркома - наиболее часто встречающаяся форма (168 случаев из 286). Наиболее часто опухоль располагалась в области коленного сустава, возраст - от 11-ти до 20-ти лет, чаще у мужчин. Индекс пролиферации резко повышен и составил 26,0%. Индекс ДНК при данной патологии составил 2,5%. Анеуплоидные клетки при остеосаркомах в среднем составляют 53%, от массы всех клеток опухоли.

Полученный фактический материал свидетельствует, что определение гистогенетического источника, диагностики и прогнозирование костных опухолей возможны и целесообразны только на основе анализа всего комплекса признаков, максимально отражающих специфику опухолевых клеток. Широкие возможности проточной - цитометрии делают реальным гистогенетическую идентификацию, дифференциальную диагностику и прогнозирование данных патологий.

Gulnara Huseyn Sadigova

**CLINICAL FEATURES OF THE FLOW-CYTOMETRIC
METHOD FOR EARLY DIAGNOSIS OF BONE TUMORS**

SUMMARY

The aim of our research - search, development of clinical and morphological criteria to evaluate the clinical significance by flow cytometry to improve and optimize the diagnosis and prognosis, of bone-governmental osteoplastic and malignant tumors.

In the present work, in accordance with the tasks included data were obtained from 286 patients with benign and malignant tumors of the bone-governmental.

To solve the problems in the following methods were applied: clinical, radiological, cytological, flow cytometric, histological, histochemical and statistical.

Results of the study and discussion. In our study, total - 286 observations, including osteoma -54 (19%), osteoid osteoma -64 (22%), Osteosarcoma -168 (59%).

Cell population is characterized by a predominance of osteoma cells with diploid DNA content, the lack of a population of polyploid cells and a narrow spectrum of ploidy.

Osteoid osteoma-dominated diploid cells, whose number is 54.5%. The second is quite large (26.0%) has a class of cells, DNA content of triploid and tetraploid content is 13.0% of the cells. Feature of osteoid osteoma of the cell population is the presence of a small number of polyploid cells with ploidy 5c (5.1%), 6c (1.1%), 7c (0.2%), 8 (0.1%).

In our study of osteosarcoma - the most common form (168 cases out of 286). The most common tumor was located in the knee joint, the age - from 11 to 20 years, more frequently in men. Proliferation index increased sharply and reached 26.0%. DNA index in this condition was 2.5%. Aneuploid cells in osteosarcomas are on average 53% of the weight of all the tumor cells.

The resulting factual evidence that the definition of histogenetic source, diagnosis and prognosis of bone tumors are possible and are suitable only for the analysis of complex traits as reflecting the specific tumor cells. The capabilities of flow cytometry to make real histogenetic identification, differential diagnosis and prediction of these pathologies.

Avtoreferatda verilmiş qısaldılmış ifadələr

DNT – Dezoksi – nuclein turşusu
RTEA – Rusiya Tibb Elmləri Akademiyası
OEM – Onkoloji Elmi Mərkəz
ÜST – Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatı
ŞOD – Şəhər Onkoloji Dispanseri
ET – Elmi - Tədqiqat
Pi – Proliferasiya indeksi
Şv – Şərti vahid

Kağız formatı 60x84 ¹/₁₆.
Sifariş 452. Tiraj 100.

Azərbaycan Tibb Universitetinin
mətbəəsində çap edilmişdir.

Tel.: 595-55-76

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

ГЮЛЬНАРА ГУСЕЙН КЫЗЫ САДЫГОВА

**ВНЕДРЕНИЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ПРОТОЧНО-ЦИТОМЕТРИЧЕСКОГО МЕТОДА
В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ КОСТНЫХ ОПУХОЛЕЙ**

Специальность: 2407.01 – “клеточная биология, цитология и
гистология”

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертационной работы на соискание учёной степени
доктора философии по медицине

Баку – 2013