

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazması hüququnda

UŞAQLIQ BOYNU XƏRÇƏNGİNİN DİAQNOSTİKASI VƏ PROQNOZLAŞDIRILMASINDA ENDOGEN ANTİMİKROB PEPTİDLƏRİN VƏ BƏZİ SİTOKİNLƏRİN ROLU

İxtisas: 3224.01 – Onkologiya
Elmi sahə: Tibb

İddiaçı: **İndira Adil qızı Səfərova**

Fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

AVTOREFERATI

Bakı – 2021

Dissertasiya işi Azərbaycan Tibb Universitetinin onkologiya və biokimya kafedralarında yerinə yetirilmişdir.

Elmi rəhbər: tıbb elmləri doktoru,
professor **Abuzər Yusif
oğlu Qaziyev**

Elmi məsləhətçi: tıbb üzrə fəlsəfə doktoru,
dosent **Mehman Rüstəm
oğlu Quliyev**

Rəsmi opponətlər:

Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının ARSN Milli Onkologiya Mərkəzinin nəzdində fəaliyyət göstərən FD 1.02 Dissertasiya şurası

Dissertasiya şurasının sədri: **akademik
Cəmil Əziz oğlu Əliyev**

Dissertasiya şurasının elmi katibi: **tıbb üzrə fəlsəfə doktoru
Rəşad Saleh oğlu Zeynalov**

Elmi seminarın sədri: **tıbb elmləri doktoru,
professor Fuad Ələvsət
oğlu Mərdanlı**

İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

İşin aktualığı. Uşaqlıq boynu xərçəngi (UBX) dünyada qadınların bədxassəli şişlərlə xəstələnmə strukturunda geniş yayılmış xərçəng formalarından biri olub, 3,8%-lə 4-cü yeri tutur. Azərbaycanda UBX qadınlar arasında bədxassəli şişlərlə xəstələnmənin strukturunda 7,6%-lə süd vəzi və mədə xərçəngindən sonra 3-cü yeri tutmuş, qadın əhalisinin hər 100.000 nəfərinə xəstələnmənin intensivlik və dünya standartı ilə standartlaşdırılmış göstəriciləri müvafiq olaraq 4,73 və 5,47 təşkil etmişdir [Алиев Д.А. и др., 2013]². Xəstəliyin ilkin mərhələdə simptomuz keçməsi və əksər hallarda (30-40%) gecikmiş mərhələdə (III-IV mərhələ) aşkarlanması bu xəstəlikdən ölüm hallarının artmasına səbəb olur [Антонова И.И. 2013]³. UBX ölüm hallarının sayına görə qadınlar arasında xərçəng xəstəliyindən ölüm strukturunda II yeri tutur. Erkən dövrdə bu xəstəliyin aşkarlanma tezliyi 46%-ə bərabərdir.

Son zamanlar UBX və uşaqlıq boynu leykoplagiyasının (UBL) diaqnostikası və müalicəsi sahəsində mühüm elmi-praktik nailiyyətlər əldə edilsə də, tətbiq edilən bu üsullar bəzi hallarda yanlış diaqnoza və xəstəliyin vaxtında aşkar edilməməsinə səbəb ola bilər. Xəstəliyin gecikmiş mərhələdə aşkar edilməsi yeni və az invaziv müasir biokimyəvi metodların araşdırılmasını və mövcud diaqnostik üsulların təkmilləşdirilməsini zəruri edir.

Adətən son illərə qədər xəstəliyin ilkin diaqnostikası və monitorinqində onkomarkerlərdən geniş istifadə edilirdi, lakin bu testlərin diaqnostik həssaslığı zəifdir. Son zamanlar xərçəng xəstəliklərinin, o cümlədən UBX-nin patogenezinə şişəleyhinə immun müdafiə və ya şiş hüceyrəsinə qarşı immunoloji tolerantlığın yaranması mexanizmlərinin pozulmasına xüsusi diqqət yetirilir [Yu Q. et al., 2014]⁴. Şişəleyhinə immun mexanizmlərində sitokinlərin və antimikrob peptidlərin (AMP) rolu xüsusilə qeyd edilir [Orucova İ.N. və b., 2014]¹.

¹Orucova, İ.N. Endogen antimikrob peptidlər: Əsas nümayəndələri və onların tibbi praktikada istifadəsinin perspektivləri / Orucova, İ.N., Məmmədova Ü.F., Orucov A.H. // Azərbaycan Tibb Jurnalı, - 2014. №4, - s. 106-112..

Yeni biokimyəvi markerlərin tətbiqi xəstəliyin erkən mərhələdə aşkarlanmasında və müasir müalicə metodlarının işlənilib hazırlanmasında böyük elmi-praktik əhəmiyyət kəsb edə bilər.

Tədqiqat işinin məqsədi:

UBL və UBX-nin diaqnostikası və proqnozlaşdırılmasında endogen AMP-in və bəzi sitokinlərin əhəmiyyətinin öyrənilməsi.

Tədqiqatın vəzifələri:

1. Tədqiqat kontingentinə daxil olan UBL və UBX olan xəstələrin qanında bəzi AMP-nin (laktoferrin, endotelin, L-FABP, endotoksin) qatılığı ilə xəstəliyin klinik mərhələsi, şişin histoloji variantı və diferensiasiya dərəcəsi arasında asılılıq əlaqələrinin qiymətləndirilməsi;

2. UBL və UBX olan xəstələrin qanında bəzi sitokinlərin (İL-2, İL-6, İL-10 və TNF-α) xəstəliyin klinik mərhələsindən, şişin histoloji variantından və diferensiasiya dərəcəsindən asılı olaraq diaqnostik informativliyinin qiymətləndirilməsi;

3. Tədqiqat kontingentinə daxil olan UBL və UBX olan xəstələrin qanında İgG və İgM-in diaqnostik əhəmiyyətinin təyin edilməsi;

4. UBL və UBX olan xəstələrin qanında sitokinlər, AMP və onkomarkerlər ilə xəstəliyin kliniki mərhələsi, şişin histoloji variantı və diferensiasiya dərəcəsi arasında korrelyasiya əlaqələrinin öyrənilməsi;

²Алиев, Д.А. Эпидемиологические аспекты заболеваемости раком шейки матки и тела матки в городах Азербайджанской Республики / Алиев, Д.А., Ф.А.Марданлы, У.А.Зейналова и др. // Лики Украины, - 2013. № 3-4, - с.58-60

³Антонеева, И.И. Синдром опухоль-ассоциированного вторичного иммунодефицита на различных клинических стадиях рака шейки матки // Российский аллергологический журн., - 2013. №2, - с.14-15.

⁴Yu, Q, Lou XM, He Y. Prediction of local recurrence in cervical cancer by a Cox model comprised of lymph node status, lymph-vascular space invasion, and intratumoral Th17 cell-infiltration. Med Oncol. 2014; 31(1):795.

5. UBX olan xəstələrdə antimikrob peptidlərin, sitokinlərin və onkomarkerlərin səviyyələri əsasında metastazvermənin proqnozlaşdırılması;

Tədqiqatın elmi yeniliyi.

Tədqiqat işində Azərbaycanda ilk dəfə olaraq uşaqlıq boynunun leykoplasiyalarının və xərçənginin patogenezinə, kliniki gedişi və metastazlarının proqnozunda AMP-in və sitokinlərin rolu öyrənilib, onların diaqnostik dəyəri qiymətləndirilib. UBL və UBX olan xəstələrin qanında sitokinlər, AMP və onkomarkerlərin səviyyəsi xəstəliyin mərhələsindən, histoloji variantı və diferensiasiya dərəcəsiindən asılı olaraq kompleks və müqayisəli şəkildə tədqiq edilib, onlar arasında korrelyasiya asılılığı müəyyənəşdirilib.

İşin praktiki əhəmiyyəti.

AMP-nin və iltihab sitokinlərinin təyini UBL və UBX-nin patogenetik mexanizmlərinin araşdırılmasında, morfoloji və klinik-biokimyəvi tədqiqatların aparılmasında mühüm elmi əhəmiyyət kəsb edir. Bu markerlərin kompleks tədqiqi UBL və UBX-nin diaqnostikasında, eləcə də klinik gedişinin proqnozlaşdırılmasında mühüm rol oynaya bilər. Bu göstəricilərin təyini iqtisadi cəhətdən sərfəli və texniki baxımdan daha əlçatan olduğundan UBX-nin skrining proqramlarına daxil edilə bilər.

Tədqiqat işinin tətbiqi. Dissertasiya işinin nəticələri Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkoloji klinikasının praktik fəaliyyətində və biokimya kafedrasının tədris prosesində tətbiq edilir.

Müdafiəyə təqdim olunan əsas müddəalar:

1. Laktoferrinin, endotelinin, endotoksinin və L-FABP-ın qatılığı UBX olan xəstələrdə UBL olan xəstələrlə müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə artır və bu artım adenokarsinomalarda, o cümlədən xəstəliyin II mərhələsində daha qabarıq şəkildə ifadə edilir.

2. UBX zamanı iltihab törədici sitokinlərin səviyyəsinin UBL olan xəstələrlə müqayisədə, xüsusilə adenokarsinomalarda və xəstəliyin II mərhələsində daha çox artması xərçəngin progressivləşməsində mühüm rol oynadığını sübut edir.

3. UBX olan xəstələrin qanında İgG-nin qatılığı UBL olan

xəstələrlə müqayisədə artdığı halda, İgM-in qatılığı əksinə dəyişmişdir.

4. UBL və UBX zamanı endotelin, İL-6, TNF- α , L-FABP, CEA və CA125 arasında müsbət korrelyasiya asılılığı müşahidə edilir.

5. UBX olan xəstələrdə endotelin, L-FABP antimikrob peptidlərinin, İL-6 və TNF- α sitokinlərinin, eləcə də CEA və CA125 onkomarkerlərinin qatılığının təyini metastazların proqnozlaşdırılmasında mühüm diaqnostik əhəmiyyət kəsb edir.

Alınmış nəticələrin nəşri və tətbiqi.

Dissertasiyanın əsas nəzəri və praktik müddəaları dərc olunmuş 18 elmi işdə öz əksini tapmışdır. Dissertasiyanın mövzusu üzrə 10 elmi məqalə və 8 tezis çap edilmişdir.

Dissertasiyanın aprobasiyası.

Dissertasiyanın materialları müzakirə olunmuşdur: A.Ə.Əliyevin anadan olmasının 90-cı ildönümünə həsr olunmuş elmi-praktik konfransında (2016), Ümummilli lider H.Ə.Əliyevin anadan olmasının 94-cü ildönümünə həsr olunmuş elmi praktik konfransda (2017), Azərbaycan onkoloq və radioloqlarının cəmiyyətində (2018), MDB ölkələrinin və Avrasiya onkoloq və radioloqlarının X qurultayında (2018), Ümummilli lider H.Ə.Əliyevin anadan olmasının 95-ci ildönümünə həsr olunmuş elmi praktik konfransda (2018), Bakı Dövlət Universiteti nəzdində Tibb fakültəsinin yaradılmasının 100 illik yubileyinə həsr olunmuş Beynəlxalq elmi-praktik konfrans (2019). Akademik Cəlal Əlirza oğlu Əliyevin anadan olmasının 90 illik yubileyinə həsr edilmiş gənc alim və tələbələrin Biologiya və kənd təsərrüfatında qlobal problemlərin həlli mövzusunda Beynəlxalq elmi-praktik konfransda məruzə ilə çıxış etmiş və təqdim etdiyi məruzə müsabiqədə 2-ci yerə layiq görülmüşdür. Dissertasiya işinin materiallarının ilkin müzakirəsi Azərbaycan Tibb Universitetinin, Onkoloji klinika və Onkologiya kafedrasının əməkdaşlarının birgə iştirakı ilə 30.12.2019-cu il tarixli iclasında keçirilmişdir (protokol № 1). Dissertasiya işinin aprobasiyası 19.02.2020-ci ildə Milli Onkologiya Mərkəzinin

nəzdində fəaliyyət göstərən elmi seminarın iclasında müzakirə olmuşdur (protokol № 2).

Dissertasiyanın həcmi və quruluşu.

Dissertasiya giriş (13.534 işarə), ədəbiyyat icmalı (66.398 işarə), tədqiqatın material və metodlarına dair fəsil (19.163 işarə), şəxsi tədqiqatları əhatə edən fəsil (99.904 işarə), alınmış nəticələrin müzakirəsi fəslisi (39.692 işarə) yekun, nəticələr, praktiki tövsiyələr (27.000 işarə) bölmələrindən ibarət olmaqla 241.906 işarədən ibarətdir. Elmi iş 26 cədvəl və 29 şəkil və qrafiklə illustrasiya olunmuşdur. Ədəbiyyat siyahısı 217 mənbəni (24 Vətən, 193 əcnəbi) əhatə etmişdir.

TƏDQIQATIN MATERIAL VƏ METODLARI

Tədqiqat işinə 2014-2017-ci illərdə Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkoloji Klinikasında müayinə və müalicə edilmiş 25 nəfər UBL və 53 nəfər UBX diaqnozlu xəstələrin qan nümunələri daxil edilmişdir. Kontrol qrupunu 12 nəfər uşaqlıq boynu patologiyası olmayan praktik sağlam qadınlar təşkil edir.

Müayinə olunan UBL olan xəstələrin - $42,4 \pm 2,4$ yaş, UBX olan xəstələrin ortalama yaşı $50,3 \pm 1,3$ yaş, kontrol qrupundakılarda isə $36,9 \pm 2,9$ yaş təşkil edir.

UBX və UBL-nın kompleks diaqnostikası şüa, kolposkopik, morfoloji və laborator müayinə üsullarından istifadə etməklə aparılmışdır. UBX arasında şişin histoloji quruluşuna görə 2 nəfər xəstədə yastı hüceyrəli buynuzlaşan (3,8%), 43 nəfərdə (81,1%) yastı hüceyrəli buynuzlaşmayan, 6 nəfərdə (11,3%) adenokarsenoma və 2 nəfərdə (3,8%) isə digər histoloji formalar müəyyən edilmişdir.

Xəstələrin histopatoloji diferensiasiyası əsasında müayinə edilən UBX xəstələrindən 42 nəfərdə aşağı diferensiasiyalı, 1 nəfərdə yüksək diferensiasiyalı, 9 nəfərdə orta diferensiasiyalı və 1 nəfərdə isə diferensiasiya olunmamış şiş qeydə alınmışdır.

UBX olan xəstələrdən 37 nəfərdə I B mərhələsi, 6 nəfərdə II A mərhələsi, 2 nəfərdə II B, 7 nəfərdə III A, 1 nəfərdə III B mərhələsi müəyyən edilir. UBL olan xəstələrdən 7 nəfərdə sadə (28,0%), 13

nəfərdə proliferativ (52,0%), 5 nəfərdə atipik hüceyrə (20,0%) forması diaqnozu qoyulmuşdur.

UBX olan xəstələrdən 1 nəfərdə (T_0) - 1,9%, birincili şiş müəyyən edilmir. 39 nəfərdə (73,6%) - T_1 - şiş uşaqlıq hüdudunda məhdudlaşmışdır, 11 nəfərdə (20,8%) - T_2 - şiş uşaqlıq hüdudlarından kənara yayılmış, lakin çanaq divarlarına və uşaqlıq yolunun 1/9-nə keçməmiş, 2 nəfərdə (3,8%) - T_3 -çanaq divarlarına və ya uşaqlıq yolunun 1/3-nə yayılan şiş müəyyən edilmişdir.

Tədqiqatın metodları.

Kontrol qrupa daxil olan nisbi sağlam insanların və xəstələrin qan serumunda İL-2, İL-6, İL-10, TNF α , İgM və İgG sitokinlərinin qatılığı “VEKTOR-BEST” (Rusiya Federasiyası) firmasına, onkomarkerlərin qatılığı (CEA, CA-125, CA 19-9, β -HGG, AFP) təyini (Pistaz Teb Diaqnostik), laktoferrin, L-FABP və endotoksinin qatılığı “Diaqnostikum” firmasına məxsus reaktiv dəsti vasitəsilə İFA metodu ilə təyin edilə bilər. Analizin nəticələri STATFAX 303 PLUS (ABŞ) İFA aparatında 450 nm dalğa uzunluğunda ölçülürdür (diferensial filtr-650 nm).

Statistik analiz variasiya, diskriminant, korrelyasiya, ANOVA və ROC-analiz üsullarının tətbiqi ilə aparılmışdır. Bütün hesablamalar EXCEL-2010 elektron cədvəlinə və SPSS-20 paket proqramında aparılmış, nəticələr cədvəllərdə və diaqramlarda cəmləşdirilmişdir.

UBL olan xəstələrin qanında bəzi immunoqlobulinlərin və sitokinlərin təyini

Alınmış nəticələrdən görünür ki, UBL olan xəstələrin qan serumunda tədqiq edilən immunoqlobulinlərin qatılığında statistik etibarlı dəyişikliklər müəyyən edilməmişdir, belə ki, onların qatılığı kontrol hədləri səviyyəsində dəyişir. İgM-in qatılığı orta hesabla $1,25 \pm 0,25$ pq/ml, İg G-nin qatılığı $-12,5 \pm 0,7$ pq/ml təşkil edir.

Aparılmış tədqiqatlardan görünür ki, UBL olan xəstələrin qan serumunda iltihab törədici sitokinlərin qatılığı əhəmiyyətli dərəcədə artır. Bu qrupda İL-2 və İL-6-nin orta qatılığının kontrollarla

müqayisədə, müvafiq olaraq 2 dəfə ($p<0,01$) və 40,4%, ($p<0,01$) artması müəyyən edilmişdir.

Alınmış nəticələrdən görüldüyü kimi, UBL olan xəstələrin qanında İL-10-nun qatılığı kontrol hədlərindən çox az fərqlənir, belə ki, İL-10-nun orta qatılığı $12,1\pm 0,5$ pq/ml müəyyən edilib.

TNF- α -nın qatılığı kontrol göstəriciləri ilə müqayisədə 69,2% ($p<0,001$) artıraq $6,0\pm 0,3$ pq/ml təşkil edir (cədvəl 1).

Cədvəl 1.

UBL olan xəstələrdə sitokinlərin və immunoqlobulinlərin göstəriciləri, $M\pm m$, (min.-mak.)

Qruplar	Göstəricilər					
	İL-2, pq/ml	İL-6, pq/ml	İL-10 pq/ml	TNF- α , pq/ml	İgG, q/l	İgM, q/l
Kontrol, (n=12)	4,1 \pm 0,2 (3,2-5,0)	2,22 \pm 0,30 (1-3,8)	11,6 \pm 0,5 (9,1-14,8)	3,6 \pm 0,2 (2,6-4,8)	12,2 \pm 0,6 (8,6-15,7)	1,31 \pm 0,07 (0,93-1,6)
UBL, (n=25)	8,1 \pm 0,8* (3,6-14,2)	3,11 \pm 0,15* (2,2-5,1)	12,1 \pm 0,5 (8,3-16,7)	6,0 \pm 0,3** (3,5-8,5)	12,5 \pm 0,7 (7,5-19,4)	1,25 \pm 0,05 (0,9-1,59)

Qeyd:***- $p<0,001$; **- $p<0,01$; *- $p<0,05$ kontrollə müqayisədə

Alınan nəticələr göstərir ki, UBL-nın müxtəlif histoloji qruplarında İgM və İgG-nin qatılığında kontrol qrupla statistik əhəmiyyətli fərq müşahidə edilmir.

UBL-nın müxtəlif histoloji variantlarında sitokinlər arasında İL-6 və TNF- α -nın qatılıqlarında qruplar arasındakı statistik etibarlı fərq müşahidə edilir. İL-6-nin qatılığının UBL-nın sadə formasında 13,4%, proliferativ formasında 46,4%, atipik formasında isə 62,4% kontrola nisbətən artması müşahidə edilir ($p=0,027$).

UBL-nın sadə formasında TNF- α -nın qatılığı 27,9%, proliferativ formasında 80,5%, atipik formasında 2,0 dəfə artır ($p=0,004$).

UBL olan xəstələrdə antimikrob peptidlərinin və onkomarkerlərin tədqiqi

UB-da neoplaziyaların inkişafında AMP-in tədqiqi xüsusi əhəmiyyət kəsb edir, belə ki, onların bədxassəli prosesin proqresivləşməsi və metastazverməsində müəyyən rolu olduğu da ehtimal edilir.

Aparılmış analizlər nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, UBL olan xəstələrin qan serumunda endotelinin qatılığı 20,9% ($p<0,001$), L-FABP-in qatılığı 68,8%, ($p<0,01$), endotoksinin qatılığı 67,4% ($p<0,001$), laktoferrinin qatılığı 85,4% ($p<0,001$) kontrol göstəriciləri ilə müqayisədə statistik əhəmiyyətli artır (cədvəl 2).

Cədvəl 2.

UBL olan xəstələrin qanında AMP-in göstəriciləri
($M\pm m$) (min-mak.)

Qruplar	Göstəricilər			
	Endotelin, pg/ml	L-FABP, pg/ml	Endotoksin, pg/ml	Laktoferrin, pg/ml
Kontrol, n=12	6,31±0,32 (4,1-7,79)	0,45±0,07 (0,05-0,88)	0,033±0,004 (0,01-0,06)	0,864±0,051 (0,62-1,1)
UBL, n=25	7,62±0,17*** (6,4-9,4)	0,76±0,06** (0,06-1,12)	0,054±0,002*** (0,03-0,09)	1,602±0,073*** (0,95-2,37)

Qeyd:***- $p<0,001$; **- $p<0,01$; * - $p<0,05$ kontrollarla müqayisədə

UBL-nın müxtəlif histoloji formalarında endotelinin və laktoferrinin qatılığı statistik əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənmir. Lakin, UBL-nın atipik formasında L-FABP və endotoksinin qatılığının statistik əhəmiyyətli dərəcədə artması müşahidə edilir.

Endotoksinin qatılığı UBL-nın sadə formasında 27,5%, proliferativ formasında 82,2%, atipik formasında isə 84,6% kontrola nisbətən statistik etibarlı artır ($F=9,109$, $p<0,001$). L-FABP qatılığı UBL-nın əsasən proliferativ formasında 82,2% və atipik formasında isə 2,3 dəfə kontrola nisbətən statistik əhəmiyyətli artır ($F=17,159$, $p=0,001$).

Nəticələrdən görünür ki, CEA-nın, CA 125, CA 19-9, AFP və β -hGC qatılığının, müvafiq olaraq 1,8 dəfə ($p<0,01$), 45% ($p<0,05$),

1,4 dəfə ($p < 0,05$), 52,3% dəfə ($p < 0,01$) və 54,6% ($p < 0,05$) kontrola nisbətən statistik əhəmiyyətli artması müşahidə edilir.

Aparılmış tədqiqat nəticəsində CEA və CA-125 onkomarkerlərinin UBL-nın atipik formasında daha yüksək qatılığı müəyyən edilmişdir. Alınan nəticələr göstərir ki, CEA-nın qatılığı UBL-nın sadə formasında 27,0%, proliferativ formasında 79,8%, atipik formasında isə 2,4 dəfə statistik əhəmiyyətli artır ($F=5,279$, $p=0,013$).

CA 125-in qatılığının UBL-nın sadə formasında kontrol hədlərində dəyişir, proliferativ formada 46,3%, atipik formada isə 2,4 dəfə artması müşahidə edilir ($F=29,381$, $p < 0,001$).

UBX olan xəstələrdə immunoqlobulinlər və sitokinlərin öyrənilməsi

UBX olan xəstələrdə immunoqlobulinlərin öyrənilməsi zamanı məlum olur ki, İgM-in qatılığı kontrol göstəricilərinə nisbətən az dəyişib, İgG-nin qatılığı isə əksinə olaraq kontrola nisbətən 30,1% ($p < 0,01$) statistik dürüst artır.

UBX olan xəstələrdə İgG-nin qatılığı aşağı diferensiasiyalı xəstələrdə 31,8%, orta diferensiasiyalı xəstələrdə isə 31,3% kontrolla müqayisədə artır ($F=0,110$, $p=0,742$). Orta diferensiasiyalı UBX olan xəstələrdə diferensiasiya dərəcəsinə görə, İgM-nin qatılığında nəzərə çarpacaq fərq müəyyən edilmir ($F=0,959$, $p=0,332$).

UBX olan xəstələrin qan serumunda İL-2, İL-6 və TNF- α -nın qatılığı kontrol qrupun və UBL olan xəstələrin müvafiq göstəricilərinə nisbətən əhəmiyyətli dərəcədə artır. İL-2-nin qatılığı kontrola nisbətən 7,7 dəfə ($p < 0,001$), UBL olan xəstələrin göstəriciləri ilə müqayisədə 3,8 dəfə ($p_1 < 0,001$) isə artır.

İL-6-nın qatılığı kontrol göstəricilərinə nisbətən 3,0 dəfə ($p < 0,001$), UBL olan xəstələrin göstəriciləri ilə müqayisədə 2,2 dəfə ($p_1 < 0,001$) artır. UBX olan xəstələrdə İL-10-nun qatılığının kontrola nisbətən 24,4% ($p < 0,05$), UBL olan xəstələrlə müqayisədə 19,2% ($p_1 < 0,05$) artması müşahidə edilir (cədvəl 3).

UBX olan xəstələrin qan serumunda TNF- α -nın qatılığı kontrol göstəriciləri ilə müqayisədə 6,4 dəfə ($p<0,001$), UBL olan xəstələrlə müqayisədə isə 3,8 dəfə ($p_1<0,001$) artır.

Orta diferensiasiyalı UBX olan xəstələrdə İL-2-nin qatılığı 8,7 dəfə, aşağı diferensiasiyalı xəstələrdə isə 7,5 dəfə kontrollə müqayisədə artır və qruplar arasındakı fərq statistik baxımdan əhəmiyyətli deyildir ($F=1,079$, $p=0,304$).

Cədvəl 3.

UBX olan xəstələrin qanında sitokinlərin və immunoqlobulinlərin göstəriciləri, $M\pm m$, (min.-mak.)

Qruplar	Göstəricilər					
	İL-2, pq/ml	İL-6, pq/ml	İL-10 pq/ml	TNF- α , pq/ml	İgG, q/l	İgM, q/l
Kontrol, (n=12)	4,1 \pm 0,2 (3,2-5,0)	2,22 \pm 0,30 (1-3,8)	11,6 \pm 0,5 (9,1-14,8)	3,6 \pm 0,2 (2,6-4,8)	12,2 \pm 0,6 (8,6-15,7)	1,31 \pm 0,07 (0,93-1,6)
UBX, (n=25)	31,2 \pm 2,2* **^ (4,2-61,9)	6,70 \pm 0,28* **^ (3,4-12,5)	14,4 \pm 0,5 *^ (7,3-21)	22,8 \pm 1,6* **^ (3-42,4)	15,9 \pm 0,5 **^ (8,7-21,8)	1,20 \pm 0,04 (0,72-1,65)

Qeyd:***- $p<0,001$; **- $p<0,01$; * - $p<0,05$ kontrollə müqayisədə, ^ - leykoplagiyalı xəstələrlə müqayisədə.

Alınan nəticələr göstərir ki, İL-6-nin qatılığının orta diferensiasiyalı UBX olan xəstələrdə 3,2 dəfə, aşağı diferensiasiyalı xəstələrdə isə 3,0 dəfə kontrollə müqayisədə artması müşahidə edilir ($F=0,888$, $p=0,351$).

Orta diferensiasiyalı UBX olan xəstələrdə İL-10-nun qatılığının 22,7%, aşağı diferensiasiyalı xəstələrdə isə 25,2% kontrola nisbətən artması müşahidə edilir ($F=1,888$, $p=0,175$).

TNF- α -nın qatılığında diferensiasiya dərəcəsinə görə fərq müşahidə edilmir belə ki, onun qatılığı orta diferensiasiyalı UBX olan xəstələrdə 6,2 dəfə, aşağı diferensiasiyalı xəstələrdə isə 6,4 dəfə kontrollə müqayisədə artır ($F=2,125$, $p=0,151$).

UBX yastı hüceyrəli buynuzlaşmayan histoloji tipində İgG-nin qatılığının 30,7%; $p < 0,01$, adenokarsinomada isə 30,0%, $p < 0,05$ artması müşahidə edilir ($F=0,044$, $p=0,988$). İgM-in qatılığı UBX-nin histoloji tiplərinə görə dəyişmir ($F=0,158$, $p=0,924$).

UBX olan xəstələrin yastı hüceyrəli buynuzlaşmayan tipində İL-2-nin qatılığı 7,2 dəfə, $p < 0,001$, adenokarsinomada isə 7,7 dəfə, $p < 0,001$ kontrolla müqayisədə artır. Qruplar arasındakı fərq isə statistik baxımdan əhəmiyyətli deyildir ($F=1,293$, $p=0,287$). İL-6-nın qatılığı yastı hüceyrəli buynuzlaşmayan tipdə və adenokarsinomada, müvafiq olaraq 2,9 dəfə, $p < 0,001$ və 3,9 dəfə, $p < 0,001$ kontrola nisbətən artır. Yastı hüceyrəli buynuzlaşmayan tipdə İL-10-nun qatılığı 23,9%, $p < 0,05$, adenokarsinomalarda isə 29,0%, $p < 0,05$ artır.

TNF- α -nin qatılığının yastı hüceyrəli buynuzlaşmayan tipdə 5,5 dəfə, $p < 0,001$, adenosarkoma variantında isə 10,8 dəfə, $p < 0,001$ kontrolla müqayisədə artması müşahidə edilir.

Beləliklə, statistik hesablamalar göstərir ki, TNF- α -nın qatılığı UBX-nin adenosarkoma variantında digər histoloji variantlarla müqayisədə statistik etibarlı artır.

UBX-nin I mərhələsində olan xəstələrdə İgG-nin qatılığı 28,5% , II mərhələsində- 39,0% kontrol qrupla müqayisədə artır ($F=0,684$, $p < 0,509$). İgM-in qatılığı isə xəstəliyin mərhələsindən asılı olaraq qruplar arasında fərq müşahidə edilmir ($F=2,143$, $p < 0,128$). Bu xəstələrdə I mərhələdə İL-2-nin qatılığı 7,5 dəfə, İL-6-nın qatılığı 3 dəfə, II mərhələdə isə, müvafiq olaraq 9,0 dəfə və 3 dəfə ($6,56 \pm 0,71$ pq/ml) kontrol qrupa nisbətən artır.

İL-10-nun qatılığının I mərhələdə - 29,0%, II mərhələdə isə 11,9% kontrolla müqayisədə artması müşahidə edilir ($F=1,884$, $p=0,163$). TNF- α -nın qatılığı xəstəliyin hər iki mərhələsində: I mərhələdə ($22,9 \pm 1,9$ pq/ml) və II mərhələdə ($22,8 \pm 3,7$ pq/ml) 6,4 dəfə kontrola nisbətən artır ($F=0,024$, $p=0,976$).

Statistik hesablamalara görə mərhələlər üzrə qruplar arasında sitokinlərin, İgG və İgM-in qatılığında əhəmiyyətli fərq müşahidə edilmir.

UBX olan xəstələrin qanında antimikrob peptidlərin və onkomarkerlərin öyrənilməsi

UBX olan xəstələrin qan serumunda AMP: endotelinin, L-FABP-ın, endotoksinin və laktoferrinin qatılığı əhəmiyyətli dərəcədə artır. UBX olan xəstələrdə endotelinin qatılığının kontrol göstəriciləri ilə müqayisədə 38,5%, artması müşahidə edilir (cədvəl 4).

Cədvəl 4.

UBX olan xəstələrin qanında AMP-in səviyyəsi

Qruplar	Göstəricilər			
	Endotelin, pq/ml	L-FABP, pq/ml	Endotoksin, pq/ml	Laktoferrin, pq/ml
Kontrol, n=12	6,31±0,32 (4,1-7,79)	0,45±0,07 (0,05-0,88)	0,033±0,004 (0,01-0,06)	0,864±0,051 (0,62-1,1)
UBX, n=25	8,74±0,11*** ^ (7,3-10,5)	2,34±0,22*** ^ (0,09-6,9)	0,169±0,007*** ^ (0,08-0,28)	3,706±0,144*** ^ (2,1-6,3)

Qeyd:***- $p < 0,001$; **- $p < 0,01$; * - $p < 0,05$ kontrollarla müqayisədə, ^ - leykoplaxiyalı xəstələrlə müqayisədə.

Bu xəstələrdə L-FABP-ın qatılığı kontrolla nisbətən 5,2 dəfə ($p < 0,001$), UBL olan xəstələrindəkinə nisbətən isə 3,1 dəfə ($p_1 < 0,001$) artır. Endotoksinin qatılığının UBL olan xəstələrlə müqayisədə 3,1 dəfə ($p_1 < 0,001$) artması müşahidə edilir. Laktoferrinin qatılığı kontrolla nisbətən 4,3 dəfə ($p < 0,001$), UBL olan xəstələrin göstəricilərinə nisbətən isə 2.3 dəfə ($p_1 < 0,001$) artır.

Orta diferensiasiyalı UBX olan xəstələrdə endotelinin qatılığı 35,8%, aşağı diferensiasiyalı xəstələrdə isə 39,2% kontrollarla müqayisədə artır. L-FABP-ın qatılığının orta diferensiasiyalı UBX olan xəstələrdə 3,5 dəfə, aşağı diferensiasiyalı xəstələrdə isə 5,5 dəfə kontrollarla müqayisədə artması müşahidə edilir.

Endotoksinin qatılığı orta və aşağı diferensiasiyalı UBX olan xəstələrdə, müvafiq olaraq 4,6 və 5,4 dəfə kontrollarla müqayisədə artır.

Orta və aşağı diferensiasiyalı UBX olan xəstələrdə laktoferrinin qatılığının, müvafiq olaraq 3,8 və 4,3 dəfə kontrollarla müqayisədə artması müşahidə edilir.

Beləliklə, alınan nəticələr göstərir ki, UBX olan xəstələrdə diferensiasiya dərəcəsinə görə AMP-in qatılığı aşağı diferensiasiyalı xəstələrdə daha yüksəkdir, lakin bu fərq statistik baxımdan etibarlı deyildir.

Yastı hüceyrəli buynuzlaşmayan UBX olan xəstələrdə endotelinin qatılığı 35,0%, adenosarkomada isə 54,3% kontrollə müqayisədə artır ($p < 0,001$). L-FABP-in qatılığının isə yastı hüceyrəli buynuzlaşmayan UBX olan xəstələrdə 4,5 dəfə, adenokarsinomada isə 8,5 dəfə kontrollə müqayisədə statistik etibarlı artması müşahidə edilir.

Endotoksinin qatılığı yastı hüceyrəli buynuzlaşmayan UBX olan xəstələrdə 5,2 dəfə, adenokarsinomada isə 4,4 dəfə kontrola nisbətən artsa qruplar arası statistik əhəmiyyətli fərq müəyyən edilmir ($F=2,212$, $p=0,099$). Yastı hüceyrəli buynuzlaşmayan UBX olan xəstələrdə laktoferrinin qatılığı 4,2 dəfə, adenokarsinomada isə 5,3 dəfə kontrollə müqayisədə statistik etibarlı artır ($F=3,944$, $p=0,013$).

Beləliklə, alınan nəticələr göstərir ki, endotelinin, L-FABP və laktoferrinin qatılığı digər histoloji tiplərlə müqayisədə adenokarsinomalarda statistik əhəmiyyətli dərəcədə artır.

L-FABP-in qatılığının I və II mərhələdə, müvafiq olaraq, 4,9 dəfə və 5,9 dəfə kontrollə müqayisədə artır ($F=0,656$, $p=0,523$).

Endotoksinin qatılığı xəstəliyin I mərhələsində 5,5 dəfə, II mərhələsində isə 4,5 dəfə kontrola nisbətən artır ($F=2,277$, $p=0,113$).

UBX I və II mərhələsində laktoferrinin qatılığının, müvafiq olaraq 4,2 və 4,7 dəfə kontrollə müqayisədə artması müşahidə edilir ($F=1,509$, $p=0,231$).

Beləliklə, statistik hesablamalara görə, AMP qatılığında xəstəliyin mərhələsindən asılı dürüst fərq müəyyən edilmir.

Aparılan tədqiqat işində məlum olur ki, UBX olan xəstələrin qan serumunda CEA-nın orta qatılığı kontrol qrupun göstəriciləri ilə müqayisədə 2,8 dəfə, UBL olan xəstələrin göstəriciləri ilə müqayisədə 57,3% ($p_1 < 0,001$) yüksəkdir (cədvəl 5).

Cədvəl 5.

UBX olan xəstələrin qanında onkomarkerlərin göstəriciləri

Qruplar	Göstəricilər				
	CEA, nq/ml	CA 125, nq/ml	CA 19-9, nq/ml	β -XQ, nq/ml	AFP, nq/ml
Kontrol (n=12)	2,09±0,36 (0,4-5)	10,7±1,6 (4,5-25,0)	12,5±1,8 (5,7-26)	3,28±0,49 (1,2-7,5)	1,69±0,36 (0-4,8)
UBX (n=25)	5,81±0,25** [^] (3,0-10,0)	37,2±1,7* [^] (14,9-53,4)	38,6±1,7* [^] (10,0-52,4)	22,8±1,6*** [^] (3-42,4)	6,58±0,25* [^] (4-14,2)

Qeyd:***- $p < 0,001$; **- $p < 0,01$; * - $p < 0,05$ kontrollla müqayisədə, [^] - UBL olan xəstələrlə müqayisədə.

Bu xəstələrdə CA 125-in qatılığı kontrol qrupu göstəriciləri ilə müqayisədə 3,5 dəfə ($p < 0,001$), UBL olan xəstələrin göstəricilərinə nisbətən 2,4 dəfə ($p_1 < 0,001$) təşkil edir. CA 125-in artması prosesin bədləşmə dərəcəsinin yüksək olmasını göstərir.

UBX xəstələrində CA 19-9-un qatılığı kontrol göstəriciləri ilə müqayisədə 3,1 dəfə ($p < 0,001$), UBL olan xəstələrin müvafiq göstəriciləri ilə müqayisədə isə 2,2 dəfə ($p_1 < 0,001$) artır. AFP-nin qatılığının UBX olan xəstələrdə UBL olan xəstələrin müvafiq göstəriciləri ilə müqayisədə bu rəqəm 2,1 dəfə ($p_1 < 0,001$) artması müşahidə edilir.

UBX olan xəstələrin qan serumunda β -XQ-nin qatılığı (6,58±0,25 nq/ml) kontrol göstəriciləri ilə müqayisədə 3,9 dəfə ($p_1 < 0,001$), UBL olan xəstələrin müvafiq göstəriciləri ilə müqayisədə 2,5 dəfə ($p < 0,001$) artır.

Alınan nəticələrə görə, orta diferensiasiyalı xəstələrdə CEA-nın qatılığı 2,3 dəfə, aşağı diferensiasiyalı xəstələrdə isə 2,9 dəfə ($F=2,656$, $p=0,821$) kontrollla müqayisədə artır. CA 125-in qatılığı orta diferensiasiyalı UBX olan xəstələrdə 2,5 dəfə, aşağı diferensiasiyalı xəstələrdə isə 3,7 dəfə kontrollla müqayisədə artır ($F=86,970$, $p=0,558$). Orta və aşağı diferensiasiyalı UBX olan xəstələrdə CA 19-9-un qatılığının 3,1 dəfə kontroldan yüksək olması müşahidə edilir ($F=336,980$, $p=2,379$).

AFP-nin qatılığı orta diferensiasiyalı UBX olan xəstələrdə 3,3 dəfə, aşağı diferensiasiyalı xəstələrdə isə 3,2 dəfə kontrola nisbətən artır ($F=0,038$, $p=0,006$). Aparılmış tədqiqat işində orta və aşağı diferensiasiyalı UBX olan xəstələrdə β -XQ-nin qatılığının, müvafiq olaraq, 4,0 dəfə və 3,9 dəfə kontrollə müqayisədə yüksək olması müəyyən edilir ($F=1,955$, $p=0,579$).

Alınan nəticələrdən müəyyən edilir ki, CEA və CA125-in qatılığı aşağı diferensiasiyalı UBX olan xəstələrdə daha yüksəkdir, lakin bu fərq statistik baxımdan etibarlı deyildir.

Aparılmış tədqiqat işində müəyyən edilir ki, yastı hüceyrəli buynuzlaşmayan UBX olan xəstələrdə CEA-nın qatılığı 2,6 dəfə, adenokarsinomada isə 4,7 dəfə kontrola nisbətən artır ($F=6,352$, $p<0,001$). CA 125-in qatılığının yastı hüceyrəli buynuzlaşmayan xəstələrdə 3,3 dəfə, adenosarkomada isə 4,7 dəfə kontrola nisbətən artması müşahidə edilir ($F=4,187$, $p=0,010$). Yastı hüceyrəli buynuzlaşmayan UBX olan xəstələrdə CA 19-9-un qatılığı 3,1 dəfə, adenosarkomalarda isə 2,9 dəfə kontrollə müqayisədə artır ($F=1,270$, $p=0,295$).

AFP-nin qatılığının yastı hüceyrəli buynuzlaşmayan UBX olan xəstələrdə 3,2 dəfə, adenosarkomalarda isə 3,2 dəfə kontrola nisbətən artması müşahidə edilir ($F=0,950$, $p=0,424$). Yastı hüceyrəli buynuzlaşmayan UBX olan xəstələrdə β -XQ-nin qatılığı 3,7 dəfə , adenokarsinomada 5,3 dəfə kontrollə müqayisədə artır ($F=6,199$, $p<0,001$).

Beləliklə, CEA, CA 125 və β -XQ-nin qatılığı adenokarsinoma tipli UBX olan xəstələrdə yastı hüceyrəli buynuzlaşmayan UBX olan xəstələrlə müqayisədə statistik etibarlı artır.

Aparılan tədqiqat işinin nəticələrinə görə xəstəliyin I mərhələsində CEA-nın qatılığı $5,60\pm 0,27$ nq/ml; II mərhələsində isə $6,78\pm 0,59$ nq/ml təşkil edir ($F=2,383$, $p=0,003$). CA 125-in qatılığı hər iki mərhələdə: I və II mərhələdə, müvafiq olaraq 3,1 və 3,5 dəfə kontrola nisbətən artır ($F=0,260$, $p=0,772$). CA 19-9-un qatılığının I mərhələdə 3,0 dəfə, II mərhələdə 3,1 dəfə kontrola nisbətən artması müşahidə edilir ($F=1,093$, $p<0,343$).

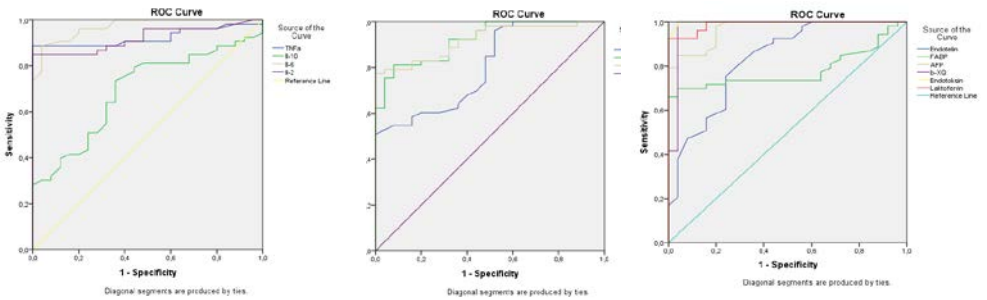
UBX olan xəstələrdə I mərhələdə AFP-nin qatılığı 3,1 dəfə ($10,22 \pm 0,41$ nq/ml), II mərhələdə isə 3,7 dəfə kontrolla müqayisədə artması müşahidə edilir ($F=2,244$, $p=0,117$). β -XQ-nin qatılığı I mərhələdə və II mərhələsində 3,9 dəfə kontrolla müqayisədə artır ($F=0,121$, $p=0,886$).

Beləliklə, alınan nəticələrə görə UBX-nin müxtəlif mərhələlərində onkomarkerlərin qatılığında statistik etibarlı fərq müəyyən edilmir.

UBL və UBX olan xəstələrdə göstəricilərin spesifiklik və həssaslığının təyini və metastazların proqnozlaşdırılması

Laborator müayinələrin spesifiklik və həssaslığını müəyyən etmək məqsədilə ROC (Receiver Operating Characteristic) statistik analiz üsulundan istifadə edilir. ROC əyrisi əsasında müəyyən edilir ki, İgG-nin onun sahəsi $0,452 \pm 0,066$ (95% Eİ: 0,323-0,582, $p < 0,500$), İgM-in sahəsi $0,734 \pm 0,059$ (95% Eİ: 0,619 -0,850, $p < 0,001$); İL-2-nin sahəsi $0,921 \pm 0,031$ (95% Eİ: 0,861-0,981, $p < 0,001$), İL-6-nın sahəsi $0,728 \pm 0,016$ (95% Eİ: 0,939-1,000, $p < 0,001$), İL-10-nun sahəsi $0,693 \pm 0,061$ (95% Eİ: 0,574-0,812, $p=0,006$), TNF- α -nın spesifiklik sahəsi $0,92 \pm 0,032$ (95% Eİ: 0,861-0,986, $p=0,073$) təşkil edir (şəkil 1).

Şəkil 1. UBX və UBL olan xəstələrin qan serumunda sitokinlərin, AMP-in və onkomarkerlərin ROC əyriləri



Test nəticələrinin dəyişikliyi(s)	Sahə	Standart xəta	P dürüslük	95% etibarlılıq intervalı	
				Aşağı sərhəd	Yuxarı sərhəd
TNFα	0,923	0,032	<0,001	0,861	0,986
İL-10	0,693	0,061	0,006	0,574	0,812
İL-6	0,970	0,016	<0,001	0,939	1,000
İL-2	0,921	0,031	<0,001	0,861	0,981
FABP	0,781	0,052	<0,001	0,679	0,883
Endotelin	0,830	0,051	<0,001	0,730	0,930
Endotoksin	0,998	0,002	<0,001	0,993	1,000
Laktoferrin	0,989	0,008	<0,001	0,975	1,000
CEA	0,802	0,051	<0,001	0,702	0,902
CA125	0,922	0,029	<0,001	0,865	0,978
CA19-9	0,920	0,029	<0,001	0,862	0,978
AFP	0,968	0,016	<0,001	0,936	1,000
β-XQ	0,977	0,023	<0,001	0,931	1,000

ROC əyrisi əsasında müəyyən edilir ki, endotelinin sahəsi $0,830 \pm 0,051$ ($p < 0,001$), endotoksinin spesifiklik sahəsi $0,998 \pm 0,002$ ($p < 0,001$), laktoferrinin $0,989 \pm 0,008$ ($p < 0,001$) təşkil edir.

ROC əyrisi əsasında müəyyən edilir ki, CEA-nın sahəsi $0,802 \pm 0,051$ ($p < 0,001$), CA 125-in sahəsi $0,922 \pm 0,029$ ($p < 0,001$), CA 19-9-un sahəsi $0,920 \pm 0,029$ ($p < 0,001$), AFP-nin sahəsi $0,968 \pm 0,016$ ($p < 0,001$), β-XQ-nin sahəsi isə $0,977 \pm 0,023$ ($p < 0,001$) təşkil edir.

Beləliklə, ROC əyrisi əsasında müəyyən edilir ki, İgG, İL-2, İL-6, TNF-α, endotoksin, laktoferrin, CA125, CA19-9, AFP və β-XQ yüksək spesifiklik və həssaslığa malik biokimyəvi göstəricilərdir.

Aparılmış tədqiqat işində UBX olan xəstələr arasında 36 aylıq metastazvermə göstəricisinə görə proqnozlar hesablanmışdır. Alınan nəticələr göstərir ki, metastaz verən xəstələr arasında İL-2-nin, İL-6 və TNF-α-nın orta riyazi göstəricisi, müvafiq olaraq $40,9 \pm 4,7$ pq/ml

($p=0,008$), $7,71\pm 0,60$ pq/ml ($p=0,010$), $27,0\pm 3,0$ pq/ml ($p=0,037$) təşkil edir.

Alınan nəticələr göstərir ki, UBX olan xəstələr arasında İL-2, İL-6 və TNF- α -nın nəticələri gələcək proqnozların verilməsində mühüm əhəmiyyət kəsb edə bilər.

UBX xəstələrində AMP-in proqnostik əhəmiyyəti araşdırılmış, alınan nəticələrə əsasən metastaz verən xəstələrdə endotelinin, L-FABP-in və endotoksinin orta riyazi göstəricisi, müvafiq olaraq $9,19\pm 0,20$ pq/ml ($p=0,004$), $2,98\pm 0,52$ pq/ml ($p=0,030$) və $0,192\pm 0,014$ pq/ml ($p=0,083$). UBX olan xəstələrdə laktoferrinin qatılığında metastaz verən və verməyən xəstələrin göstəriciləri arasında statistik etibarlı fərq müşahidə edilmir. Beləliklə, aparılan statistik təhlil göstərir ki, UBX zamanı endotelin və L-FABP metastaz verməsini göstərə bilən əsas proqnostik markerlərdir.

UBX-nin erkən diaqnostikası, həm də müalicənin effektivliyinin izlənilməsində onkomarkerlərin də böyük əhəmiyyəti vardır. Tədqiqat işində öyrənilən onkomarkerlər arasında proqnostik əhəmiyyətə statistik təhlili göstərir ki, metastaz verən xəstələr arasında CEA, CA 125, CA 19-9 və AFP onkomarkerlərinin orta riyazi qatılığı $6,82\pm 0,46$ nq/ml ($p=0,012$), $43,8\pm 2,4$ nq/ml ($p<0,005$), $34,8\pm 3,9$ nq/ml ($p=0,215$) və $11,4\pm 0,8$ nq/ml ($p=0,187$) təşkil edir.

Statistik dürüst informativ göstəricilər arasında hansının diaqnostikada daha çox “çəkiyə” malik olduğunu aşkar etmək üçün ANOVA test-dispers analizi aparılır. ANOVA testi nəticələrinə əsasən İL-2-nin 44 pq/ml-dən böyük olması, təsir gücü $27,4\%$, $p<0,001$; İL-6-nın $5,4$ pq/ml-dən böyük olması, faktorun təsir gücü $14,6\%$, $p<0,01$; TNF- α -nın $19,5$ pq/ml-dən böyük olması, təsir gücü $19,9\%$, $p<0,01$; L-FABP-in $3,8$ -dən yüksək olması, faktorun təsir gücü $29,3\%$, $p<0,001$; endotelinin $8,8$ pq/ml-dən böyük olması, faktorun təsir gücü $21,8\%$, $p<0,01$; CEA-nın $4,5$ nq/ml-dən böyük olması, faktorun təsir gücü $22,3\%$, $p<0,001$; CA125-in qatılığının 30 nq/ml-dən böyük olması, faktorun təsir gücü $22,5\%$, $p<0,001$ və AFP-nin $11,8$ nq/ml-dən yüksək olması, faktorun təsir gücü $14,2\%$, $p<0,01$ metastaz vermənin əsas göstəricisidir.

ROC statistik əyriyələri əsasında tədqiqat işinə daxil edilmiş metastaz verən xəstələr arasında biokimyəvi göstəricilərin xəstəliyin proqnozunda informativliyi və spesifikliyini müəyyən edilmişdir.

Sitokinlər və immunoqlobulinlərin alınmış riyazi nəticələri arasında aparılmış statistik analizin nəticələrinə əsasən UBX zamanı İL-2($p=0,015$), İL-6($p=0,017$) və TNF- α ($p=0,038$) sitokinləri proqnostik baxımdan daha informativ hesab edilə bilər. AMP içərisində proqnostik baxımdan daha informativ test kimi endotelin və L-FABP müəyyən edilmişdir, belə ki, onların spesifiklik sahəsi müvafiq olaraq 0,746 ($p=0,010$) və 0,692 ($p=0,044$) təşkil edir. Digər AMP-in spesifiklik sahəsi və dürüstlük intervalı cədvəldə əks edilmişdir.

Onkomarkerlər arasında CEA və CA 125-in proqnostik baxımdan daha informativ olması tibbi praktikada geniş istifadə edilir. CEA və CA 125 onkomarkerlərinin spesifiklik sahəsi, müvafiq olaraq $0,749 \pm 0,072$ ($p=0,009$) və $0,762 \pm 0,072$ ($p=0,006$) təşkil edir.

UBX olan xəstələrin biokimyəvi göstəriciləri arasında korrelyasiya nəticələri

UBX xəstələrində tədqiq olunan biokimyəvi göstəricilər arasında korrelyasiya aşkar edilmişdir. CEA ilə CA 125 arasında ($p=0,481$, $p<0,01$) korrelyasiya müşahidə edilir. Bundan əlavə, CEA ilə sitokinlər arasında da korrelyasiya aşkar edilmişdir, belə ki, CEA ilə TNF- α arasında ($p=0,305$, $p<0,05$), CEA ilə endotelin-1 ($p=0,362$, $p<0,01$) və L-FABP arasında ($p=0,296$, $p<0,05$) müsbət korrelyasiya müəyyən edilmişdir.

CA 125 ilə İL-6 ($p=0,297$, $p<0,05$) və TNF- α arasında ($p=0,454$, $p<0,01$), CA 125 ilə endotelin-1 arasında ($p=0,330$, $p<0,05$) müsbət korrelyasiya mövcuddur. Bu qrupda β -XQ-nin qatılığı ilə İL-6, TNF- α , endotelin və L-FABP arasında müsbət korrelyasiya müşahidə edilir, belə ki, korrelyasiya əmsalı β -XQ ilə İL-6 arasında $\rho=0,503$ ($p<0,01$), β -XQ ilə TNF- α arasında $\rho=0,465$ ($p<0,01$), β -XQ ilə endotelin arasında $\rho=0,375$ ($p<0,05$), β -XQ ilə L-FABP arasında $\rho=0,295$ ($p<0,05$) təşkil edir.

İL-6 ilə TNF- α ($\rho=0,439$, $p<0,01$), endotelin-1 ($\rho=0,778$, $p<0,01$) və L-FABP ($\rho=0,466$, $p<0,01$) arasında müsbət korrelyasiya müşahidə edilir. TNF- α ilə endotelin-1 arasında ($\rho=0,778$, $p<0,01$) və L-FABP arasında da ($\rho=0,466$, $p<0,01$) müsbət korrelyasiya müəyyən edilir.

Beləliklə, aparılmış tədqiqat işində müəyyən edilmişdir ki, UBL və UBX-nin patogenezində iltihab sitokinləri və AMP, mühüm rol oynamaqla yanaşı eyni zamanda bədxassəli törəmələrin difensial diaqnostikasında böyük əhəmiyyət kəsb edir. Sitokirlərin, AMP və bəzi onkomarkerlərin təyini UB displaziyalarını vaxtında aşkar etməyə, UBX-nin inkişafının qarşısını almağa, müalicə taktikasını düzgün seçməyə, müalicəni dinamikada izləməyə, o cümlədən metastazları qabaqcadan proqnozlaşdırmaya imkan verə bilər.

NƏTİCƏLƏR

1. UBX olan qadınlarda endotelin, endotoksin, L-FABP və laktoferrin antimikrob peptidlərinin səviyyələrinin UBL olan xəstələrlə müqayisədə, müvafiq olaraq 20,0% ($p<0,001$); 3,1 dəfə ($p<0,001$); 3,1 dəfə ($p<0,001$) və 2,3 dəfə ($p<0,001$) artması müşahidə edilir. Aşkar edilmişdir ki, UBL-ın atipik formasında L-FABP-in və endotoksinin, UBX-nin adenokarsinoma histoloji tipində isə endotelinin, L-FABP-in, laktoferrinin qatılığı daha çox artır [6].
2. IL-2, İL-6 və TNF- α sitokirlərinin qatılığının UBL olan xəstələrlə müqayisədə UBX zamanı müvafiq olaraq, 3,8 dəfə ($p<0,001$); 2,2 dəfə ($p<0,001$) və 3,8 dəfə ($p<0,001$) artması patoloji prosesin progressivləşməsini göstərir. UBX-nin adenokarsinoma histoloji variantında və UBL-nin atipik formasında İL-6 və TNF- α -nın qatılığı daha çox artır[1].
3. UBX olan xəstələrdə İgM-nin qatılığı kontrol qrupla və UBL olan xəstələrlə müqayisədə dəyişmir, İgG-nin qatılığının kontrol qrupa nisbətən 30,1% ($p<0,01$), UBL olan xəstələrə nisbətən isə 27,0% ($p<0,001$) artması müəyyən edilir. UBX və UBL zamanı İgG və İgM-nin qatılığı ilə xəstəliyin mərhələsi, şişin histoloji variantı və diferensiasiya dərəcəsi arasında asılılıq müəyyən edilməmişdir [3].

4. UBX olan xəstələrdə İL-6 ilə TNF- α sitokinləri, CEA ($p=0,305$, $p<0,05$) ilə CA125 onkomarkerləri ($p=0,454$, $p<0,01$), eləcə də endotelin ($p=0,778$, $p<0,01$) ilə L-FABP ($p=0,466$, $p<0,01$) antimikrob peptidləri arasında müsbət korrelyasiya müəyyən edilmişdir [7].

5. Həssaslıq və spesifiklik göstəricilərinə əsasən ROC əyrisi qurulmuş və müəyyən edilmişdir ki, CEA ($p=0,009$), CA125 ($p=0,006$), L-FABP ($p=0,044$), endotelin ($p=0,010$), İL-2 ($p=0,015$), İL-6 ($p=0,017$) və TNF- α ($p=0,038$) metastazların proqnozlaşdırılmasında ümumi diaqnostik dəyəri və informativliyi yüksək olan testlərdir və metastazların proqnozlaşdırılmasında istifadə edilə bilər [16].

PRAKTİKİ TÖVSIYƏLƏR

1. Uşaqlıq boynunun xoş- və bədxassəli şişlərinin diaqnostikası və skriningi üçün İL-2, İL-6 və TNF- α sitokinlərinin, endotelin və L-FABP antimikrob peptidlərinin qatılığının təyini tövsiyə edilir.

2. Uşaqlıq boynu xərçəngi zamanı onkomarkerlərlə birlikdə sitokinlərin və antimikrob peptidlərin qatılığının təyini xəstəliyin uzaq nəticələrinin proqnozlaşdırılmasında yüksək informativliyə, spesifikliyə və həssaslığa malik testlər kimi istifadə edilə bilər.

Dissertasiya mövzusunə aid çap olunmuş elmi işlərin siyahısı

1. Səfərova İ.A., Qaziyev A.Y. Uşaqlıq boynu xərçəngi olan xəstələrin qanında immun sistemin bəzi göstəricilərinin tədqiqi// Azərbaycan Tibb jurnalı,- 2017, №1- s. 58-60.

2. Səfərova İ.A., Qaziyev A.Y. Uşaqlıq boynu xərçəngi: Epidemioloji və klinik xüsusiyyətləri// Sağlamlıq jurnalı,- 2017, №2- s. 19-24.

3. Səfərova İ.A., Qaziyev A.Y., Quliyev M.R. Uşaqlıq boynu xəstəlikləri olan qadınların qanında onkomarkerlərin səviyyəsi// Azərbaycan Onkologiya jurnalı,- 2017, №1-s. 93-94.

4. Səfərova İ.A., Qaziyev A.Y., Quliyev M.R., Eyyubova A.Ə. Uşaqlıq boynu xəstəlikləri zamanı immun sistemin bəzi

göstəricilərinin müqayisəli tədqiqi // Ümummillə lider H.Ə.Əliyevin anadan olmasının 94-ci ildönümünə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransın materialları, -Bakı:- 2017, - s. 64-65.

5. Səfərova İ.A. Uşaqlıq boynu xərçənginin erkən diaqnostikasında immunoqlobulin və sitokinlərin əhəmiyyəti // Azərbaycan Onkologiya jurnalı,- 2018, №1- s. 58-61.

6. Сафарова И.А., Казиев А.Ю. Роль про- и противовоспалительных цитокинов, а также эндогенных антимикробных пептидов в патогенезе заболеваний шейки матки // Медицинские Новости,- Минск:- 2018, №5-с. 74-77.

7. Сафарова, И.А., Казиев А.Ю., Джафарова Г.А., Кафаров И.А. Изучение информативности и прогностической значимости некоторых цитокинов и антимикробных пептидов для раннего выявления метастазов у больных с раком шейки матки // Theoretical & Applied Science, International Scientific Journal,- Philadelphia: -2018, №6 - p. 201-206.

8. Səfərova İ.A., Əmiraslanov Ə.T., Qaziyev A.Y. Uşaqlıq boynu xərçənginin erkən diaqnostikasında bəzi sitokinlərin və onkomarkerlərin rolu // Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyasının Xəbərləri (biologiya və tibb elmləri),- 2018, №1- s. 5-8.

9. Сафарова И.А., Казиев А.Ю. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в патогенезе заболеваний шейки матки // Аллергология и иммунология,- Москва :-2018, №1- с.38.

10. Səfərova İ.A., Qaziyev A.Y. Uşaqlıq boynu xərçənginin müxtəlif histoloji tiplərində sitokinlərin qatılığının dəyişməsi // Ümummillə lider H.Ə.Əliyevin anadan olmasının 95-ci ildönümünə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransın materialları,-Bakı:- 2018, s. 70-71.

11. Сафарова И.А., Казиев А.Ю. Изменение некоторых цитокинов у пациентов с раком шейки матки // X Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, Сочи:- 2018, с.291-292

12. Safarova İ.A., Gaziyev A.Y. The role of pro- and antiinflammatory cytokines in patogenesis of cervix cancer // Allergy, Astma, COPD, Immunophysiology & Immunorehabilitology: innovative technologies” Journal , - Barselona:-2018, №10- p. 433-435.

13. Safarova İ.A., Mehdiyeva N.İ. Modern biochemical diagnostic methods in cervical cancer// Conference of Young Scientists and Students Innovations in Biology and Agriculture to Solve Global Challenges Dedicated to the 90th Anniversary of Academician Jalal A. Aliyev,-Baku:-2018, p.132 .
14. Səfərova İ.A., Qaziyev A.Y., Hənifəyeva R.Ş. Uşaqlıq boynu xərçənginin erkən diaqnostikasında immunoglobulin və sitokin nisbətinin tədqiqinin rolu// Allergologiya və klinik immunologiya,-2018, №2-s. 25-31.
15. Səfərova İ.A., Qaziyev A.Y., Quliyev M.R., Mehdiyeva N.İ. Uşaqlıq boynu xərçəngi zamanı metastazların proqnozlaşdırılmasında bəzi sitokinlərin və antimikrob peptidlərin əhəmiyyəti// Əməkdar elm xadimi, professor Abbas Əhməd oğlu Axunbəylinin anadan olmasının 80 illik yubileyinə həsr olunmuş elmi konfransın materialları,- Bakı:- 2018, s.167
16. Safarova İ.A., Amiraslanov A.T., Gaziyeu A.Y., Mehdiyeva N.İ. Diagnostic significance of endothelin-1 and L-FABP in patients with cervical cancer// European science review,- Austria:-2018, №11-12-p. 73-77.
17. Səfərova İ.A. Uşaqlıq boynu leykoplagiyasının müxtəlif histoloji formalarında antimikrob peptidlərin və sitokinlərin öyrənilməsi/ Bakı Dövlət Universiteti nəzdində Tibb fakultəsinin yaradılmasının 100 illik yubileyinə həsr olunmuş Beynəlxalq elmi-praktik konfrans materialları, -Bakı:- 2019-s.48.
18. Səfərova İ.A. Uşaqlıq boynu xərçəngi zamanı metastazların proqnozlaşdırılmasında onkomarkerlərin rolu// Azərbaycan Onkologiya jurnalı, -2019, №1- s. 120-124.

Şerti ixtisarlar

AFP	– alfa fetoprotein
AMP	– Antimikrob peptidlər
AS	– 95%-lik intervalda aşağı sərhəd
CİN	– Uşaqlıq boynu displaziyası
FABP	– yağ turşularını birləşdirən protein
HPV	– Human papilloma virusu
XQ	– xorionik qonadotropin
İL	– İnterlekinlər
LF	– Laktoferrin
LP	– Leykoplaxiya
m	– standart xəta
M	– orta göstərici
max	– maksimum
min	– minimum
MRT	– maqnit rezonans tomoqrafiya
ROC	– receiver operating characteristic (testin həssaslıq və spesifikliyinə inteqral göstəricisi)
TNF- α	– Şiş nekrozu amili- α
UB	– Uşaqlıq boynu
UBL	– Uşaqlıq boynu leykoplaxiyası
UBX	– Uşaqlıq boynu xərçəngi
ÜDD	– ümumi diaqnostik dəyər
ÜST	– Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatı
USM	– ultrasəs müayinəsi
YS	– 95%-lik intervalda yuxarı sərhəd
σ	– orta kvadratik standart xəta

Dissertasiya _____ il tarixdə saat _____ Milli Onkologiya Mərkəzinin nəzdində fəaliyyət göstərən FD 1.02 Dissertasiya şurasının iclasında keçiriləcək.

Ünvan: AZ 1122, Bakı şəhəri, H.Zərdabi küçəsi, 79 B.

Dissertasiya ilə Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Onkologiya Mərkəzinin kitabxanasında tanış olmaq mümkündür.

Dissertasiya və avtoreferatın elektron versiyaları www.aak.gov.az rəsmi internet saytında yerləşdirilmişdir.

Avtoreferat _____ il tarixdə zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanıb:

Kağızın formatı: A5

Həcm: 38.531

Tiraj:100