

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI SƏHIYYƏ NAZİRLİYİ

MİLLİ ONKOLOGİYA MƏRKƏZİ

Əlyazması hüququnda

GÜNAY AZATXAN QIZI ƏHMƏDOVA

**SÜMÜK ŞİŞLƏRİNDƏ ANGIOGENEZ İLƏ
METABOLİZMİN BİOKİMYƏVİ MARKERLƏRİ
ARASINDA ƏLAQƏNİN ÖYRƏNİLMƏSİ**

3224.01 – onkologiya

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsinə
təqdim edilmiş dissertasiyanın
AVTOREFERATI

BAKİ – 2013

Dissertasiya işi Azərbaycan Tibb Universitetində yerinə yetirilib.

Elmi rəhbər:

– Tibb üzrə elmlər doktoru,
professor, akademik

Ə.T.ƏMİRASLANOV

Rəsmi opponətlər:

– Tibb üzrə elmlər doktoru
– Biologiya üzrə elmlər doktoru

V.A.ƏLİZADƏ
N.O.QÜDRƏTOV

Aparıcı təşkilat – Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu, onkologiya kafedrası

Müdafə “_14_”_06_____2013 il tarixində saat ____-da Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyinin Milli Onkologiya Mərkəzinin nəzdində FD 03.021 Dissertasiya Şurasının iclasında keçiriləcəkdir.

Ünvan: AZ1012, Bakı şəh., H.Zərdabi küç., 79 “B”.

Dissertasiya ilə Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyinin Milli Onkologiya Mərkəzinin kitabxanasında tanış olmaq olar.

Avtoreferat “_”_____2013 il tarixində göndərilib

FD 03.021 Dissertasiya Şurasının
Elmi katibi, tibb üzrə fəlsəfə doktoru,
dosent

R.A.HÜSEYNOVA

TƏDQİQATIN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Mövzunun aktuallığı. Klinik onkologiyanın diaqnostika və müalicə baxımından mühüm sahələrindən birini sümük şişləri təşkil edir. Sümük şişləri yayılmasına görə 2011-ci ildə Azərbaycanda kişi cinsi üzrə 5-ci yeri (3,3%) tutmuşdur (Əliyev C.Ə. və həmm.,2012). Xəstəliyə az hallarda rast gəlinməsi, ilkin əlamətlərinin qeyri-spesifikliyi və onkoloji olmayan sümük və oynaq xəstəliklərinə bənzəməsi sümük sarkomalarına xüsusi diqqət yetirilməsini tələb edir (Əmiraslanov Ə.T.və həmm.,2011).

Sümüklərin bədxassəli şişlərinin diaqnostikası böyük çətinliklərlə əlaqədardır. Xəstəliyin başlanğıc mərhələsində 60-85% hallarda diaqnostik səhvə yol verilir (Koçergina N.V. və həmm.2004). Məsələn kəskin hematogen osteomielitin yerli – ocaqlı formasının başlanğıcının osteogen sarkomaya və Yuiinq sarkomasına bənzəməsi böyük səhv faizinin formalaşması ilə nəticələnir (Song K.və həmm.2001).

Aparılmış tədqiqatlar göstərir ki, müxtəlif lokalizasiyalı şiş xəstəlikləri sümüyə metastaz verdikdə xəstələrin 30-70%-ə qədəri stasionara elə mərhələdə müraciət edir ki, şiş əleyhinə spesifik müalicənin aparılması ya mümkün olmur, yaxud müəyyən aparıcı simptomlar buna imkan vermir. Metastatik ocaqları aşkar etmək üçün istifadə edilən rentgenoqrafiya üsulunun prosesin erkən mərhələsində həssaslığı aşağı olur və destruksiya ocağının ölçüləri 1-1,5 sm-dən az olduqda zədələnməni aşkar etmək mümkün olmur (Fuimoto R. və həmm.,2006).

Beləliklə, sümüklərin müxtəlif mənşəli şiş xəstəliklərinin erkən və diferensial diaqnostikası və müalicə problemi bu sahədə müəyyən müvəffəqiyyətlərə baxmayaraq, aktual olaraq qalır (Əliyev M.C. və həmm,2008). Hesab edirik ki, erkən diaqnostika metodlarına, xüsusilə asan icra olunan və nisbətən ucuz başa gələn laborator müayinələrə daha çox diqqət yetirilməlidir. Yuxarıda qeyd edilənlər hazırkı tədqiqatın aparılmasını şərtləndirmişdir.

Hazırda endotelial hüceyrələrlə birləşərək onların proliferasiyasını stimulyasiya edən damar endotelinin böyümə amilinin (VEGF) öyrənilməsinə xüsusi əhəmiyyət verilir (Mitsuko F. və həmm.2009). Aşkar edilmişdir ki, VEGF bəzi şiş hüceyrələrində sintez edilərək yeni törəmənin neovaskulyarizasiyasına və prosesin erkən generalizasiyasına səbəb olur (Park H. və həmm.2007). Sübut edilmişdir ki, VEGF və onun reseptorları insanın qan və limfa damarlarının mikro- və makrovaskulyar hüceyrələrinin aktiv mitogenidir (Kuznesov İ.N. 2009).

β_1 -trofoblastik qlikoprotein (β -TBQ) trofoblast hüceyrələrində sintez

edilir və hamiləliyin spesifik markeri hesab edilir. Məlum olmuşdur ki, xorionkarsinoma və xorionepitelioma zamanı β -TBQ yüksəlir. Bir sıra onkoloji xəstəliklərdə β -TBQ-nin səviyyəsinin artması bədləşməni göstərir və xəstəliyin gedişinə və müalicənin effektivliyinə monitorinq məqsədilə istifadə edilə bilər.

Tədqiqatın məqsədi. sümük şişləri və kəskin hematogen osteomielit olan xəstələrin qan serumunda VEGF, onun reseptorları və β -TBQ ilə sümük metabolizminin biokimyəvi markerləri arasında əlaqəni öyrənmək və bu göstəricilərin sümük şişlərinin erkən və diferensial diaqnostikasında, müalicənin effektivliyinin proqnozlaşdırılmasında rolunu aydınlaşdırmaqdan ibarətdir.

Göstərilən məqsədə nail olmaq üçün aşağıdakı **vəzifələrin** həlli nəzərdə tutulur:

1. Xoşxassəli, bədxassəli, metastatik sümük şişi olan xəstələrin qan serumunda VEGF və onun reseptorlarının, β -TBQ-nin immunoferment, sümük metabolizminin bəzi markerlərinin (qələvi fosfataza-QF, turş fosfataza-TF, oksiprolin-OP, kalsium, fosfor) biokimyəvi üsullarla analizi;

2. Kəskin hematogen osteomielit olan xəstələrinin qan serumunda VEGF və onun reseptorlarının, β -TBQ-nin immunoferment, sümük metabolizminin bəzi markerlərinin biokimyəvi üsullarla analizi;

3. Bədxassəli sümük şişi və kəskin hematogen osteomielit olan xəstələrin qan serumunda immunoferment və biokimyəvi müayinələrin aparılmasının bu xəstəliklərin diferensial diaqnostikasında əhəmiyyəti;

4. Sümük şişi olan xəstələrin qan serumunda immunoferment və biokimyəvi analizlərin müqayisəli təhlili və bu metodların diaqnostik dəyərinin öyrənilməsi;

5. Bədxassəli sümük şişi olan xəstələrdə müalicəvi patomorfozun dərəcəsi ilə VEGF, β -TBQ və TF-nin müalicədən əvvəlki göstəriciləri arasında əlaqənin öyrənilməsi.

Elmi yenilik: Sümük şişləri və kəskin hematogen osteomielit olan xəstələrin qan serumunda VEGF, β -TBQ və sümük metabolizminin biokimyəvi markerləri arasında qarşılıqlı əlaqə öyrənilmiş və bunların erkən və diferensial diaqnostikada rolu aydınlaşdırılmışdır. Bədxassəli və metastatik sümük şişlərinin diaqnostikasında ənənəvi müayinə metodları ilə yanaşı qan serumunda VEGF, β -TBQ və sümük metabolizminin biokimyəvi markerləri tətbiq edilmiş, bu testlərin həssaslığı və spesifikliyi yoxlanılmışdır. Sümük şişləri olan xəstələrin qan serumunda VEGF, β -TBQ və TF-nin tədqiqinin diaqnostik dəyəri öyrənilmişdir. VEGF,

β -TBQ və TF-nin müalicədən əvvəlki göstəriciləri ilə birincili bədxassəli sümük şişlərində müalicəvi patomorfozun dərəcəsi arasında asılılıq müəyyən edilmişdir.

Praktiki əhəmiyyəti. Sümük şişlərinin standart müayinə sxeminə qan zərdabında VEGF, β -TBQ və sümük metabolizminin biokimyəvi markerlərinin daxil edilməsi xəstəliklərin erkən diaqnostikasını tezləşdirir və kəskin hematogen osteomielitlə diferensial diaqnostikasını yaxşılaşdırır. Bədxassəli sümük şişi olan xəstələrin klinikaya ilkin müraciəti zamanı bu göstəricilərin təyini neoadyuvant kimyəvi dərman müalicəsindən sonra müəyyən edilmiş patomorfozun dərəcəsini proqnozlaşdırmağa imkan verir. Tədqiqatın nəticələri morfoloji və klinik-biokimyəvi tədqiqatlar və tədris-metodik ədəbiyyatın hazırlanması üçün əhəmiyyətlidir.

Tədqiqatın nəticələrinin praktiki tətbiqi. Tədqiqatın nəticələri ATU-nun Onkoloji Klinikası və travmatologiya kafedralarında praktik təbabətə tətbiq olunur.

Tədqiqatın tibb elminin problem planı ilə əlaqəsi. Dissertasiya işi ATU-nun onkologiya kafedrasının "Yumşaq toxuma və sümük şişləri zamanı angiogenezin immunohistokimyəvi göstəricilərinin təyini əsasında xəstəliyin diaqnostik və proqnostik meyarlarının optimallaşdırılması" adlı tematik planın bir hissəsidir (Dövlət qeydiyyat nömrəsi №0109AZ 4018).

Müəfiyyə təqdim olunan əsas müddəalar:

1. Kontrol qrupla müqayisədə bədxassəli və metastatik sümük şişləri olan xəstələrin qan serumunda VEGF, β -TBQ və sümük metabolizminin biokimyəvi markerləri arasında statistik etibarlı fərq vardır.

2. Kəskin hematogen osteomieliti olan xəstələrin qan serumunda VEGF, β -TBQ və sümük metabolizminin biokimyəvi markerlərinin göstəriciləri kontrol qrupdan fərqlənmir. Bu da kəskin hematogen osteomielit və bədxassəli sümük şişlərinin diferensial diaqnostikasında əhəmiyyətlidir.

3. Bədxassəli və metastatik sümük şişlərinin diaqnostikasında VEGF, β -TBQ və TF göstəriciləri yüksək spesifikliyə və həssaslığa, həmçinin diaqnostik dəyərə malikdir.

4. Bədxassəli sümük şişlərində VEGF, β -TBQ və TF göstəriciləri arasındakı korrelyasiya əlaqə mövcuddur.

5. Bədxassəli sümük şişləri olan xəstələrdə VEGF, β -TBQ və TF göstəriciləri ilə müalicəvi patomorfozun dərəcəsi arasında asılılıq mövcuddur.

Nəşrlər. Dissertasiyanın materialları əsasında 16 elmi iş (7 məqalə və

9 tezis) çap edilmişdir.

İşin aprobasiyası. Elmi iş Azərbaycan Tibb Universitetinin onkologiya və biokimya kafedralarının və biokimya kafedrası üzrə elmi-tədqiqat laboratoriyasının birgə elmi seminarında (30.05.2012) və Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyinin Milli Onkologiya Mərkəzinin elmi seminarında (13.12.2012) müzakirə edilmişdir.

Dissertasiyanın strukturu və həcmi. Dissertasiya 151 səhifədə çap edilmişdir və giriş, 4 fəsil, nəticələr, praktik tövsiyələr və ədəbiyyat siyahısından ibarətdir. Dissertasiya 25 şəkil və 25 cədvəllə illüstrasiya edilmişdir. Ədəbiyyat siyahısı Azərbaycan, rus və ingilis dillərində olan 187 mənbəni əhatə edir.

TƏDQIQATIN MATERIAL VƏ METODLARI

Hazırkı tədqiqata Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkoloji Klinikasında sümük şişləri diaqnozu ilə müayinə və müalicə olunmuş 110 xəstənin və Elmi-Tədqiqat Travmatologiya və Ortopediya İnstitutunda kəskin hematogen osteomielit diaqnozu ilə müayinə və müalicə edilmiş 20 xəstənin materialları daxil edilmişdir.

Kontrol qrupu 22 praktik sağlam şəxs təşkil etmişdir. Tədqiqatın məqsədinə uyğun olaraq xəstələr 4 qrupa bölünmüşlər. Birinci qrupu xoşxassəli sümük şişi diaqnozu qoyulmuş 28 (18,4%) xəstə təşkil etmişdir. İkinci qrupa bədxassəli sümük şişi olan 60 (39,5%) xəstə daxil edilmişdir. Üçüncü qrupa metastatik sümük şişi diaqnozu qoyulmuş 22 (14,5%) xəstə, dördüncü qrupa kəskin hematogen osteomielit diaqnozu qoyulmuş 20 (13,2%) xəstə daxil edilmişdir.

Xoşxassəli sümük şişləri histoloji tipinə görə 3 qrupa ayrılmışdır: I qrup: sümük əmələ gətirən – 8 (28,6%), II qrup: qığırdaq əmələ gətirən – 11 (39,3%), III qrup: digər şişlər – 9 (32,1%).

Bədxassəli şişlərin histoloji variantları aşağıdakı kimi olmuşdur: osteogen sarkoma – 21 xəstə (35,0%), Yuiq sarkoması – 15 xəstə (25,0%), fibrosarkoma – 6 xəstə (10,0%), xondrosarkoma – 9 xəstə (15,0%), retikulosarkoma – 3 xəstə (5,0%), sümüyün qeyri-Hockin limfoması – 2 xəstə (3,3%), nəhəngüceyrəli şiş (bədxassəli variant) – 4 xəstə (6,7%).

Xəstələr Beynəlxalq Xərçəngəleyhinə İttifaq tərəfindən işlənilib hazırlanmış TNM təsnifatı (2002) üzrə bölünmüşlər. 18 xəstədə (30,0%) T₁, 29 xəstədə (48,3%) T₂, 13 xəstədə (21,7%) T₃ mərhələsi müəyyən edilmişdir.

Tədqiqata 2007-2011-ci illərdə ATU-nun Onkoloji Klinikasında süd vəzi xərçənginə görə müayinə və müalicə almış və bir müddət sonra sümüklərində metastaz aşkar olunan 22 xəstə daxil edilmişdir. İnformasiya mənbəyi kimi arxivdən xəstəlik tarixləri qaldırılmış, ambulator kartlarından istifadə edilmişdir. Süd vəzi xərçəngi diaqnozu sitoloji və histoloji müayinə metodları ilə təsdiq edilmiş, müalicədən əvvəl şişin yayılma dərəcəsi müəyyən olunmuşdur.

Xəstəliyin diaqnozu əsasən rentgenoloji müayinə, KT və MRT müayinələri vasitəsilə qoyulmuşdur. Əməliyyat aparılmış xəstələrdən götürülmüş patoloji preparat ATU-nun Onkoloji Klinikasının patohistoloji laboratoriyasında müayinə edilmişdir.

KT və MRT tədqiqata daxil olan xəstələrin müvafiq olaraq 41 (37,3%) və 16-da (14,5%) aparılmışdır. Bu metodlar sümüklərdə prosesin xarakterini, yayılma dərəcəsinə, ətraf toxuma və strukturlara münasibətini dəqiqləşdirməyə imkan vermişdir.

Xəstələrdə biopsiya aparılaraq götürülmüş materialın morfoloji analizi aparılmışdır. Bu zaman həm punction biopsiya üsulu ilə götürülmüş materialın sitoloji, həm də trepan biopsiya və ya açıq (cərrahi) biopsiya üsulu ilə götürülmüş materialın histoloji müayinəsi aparılaraq prosesin xarakteri (şiş və ya qeyri-şiş) və sümük şişinin histoloji tipi müəyyənləşdirilmişdir.

Qan serumunda turş fosfataza fermentinin aktivliyi kinetik üsulla təyin edilmişdir. Qələvi fosfataza fermentinin aktivliyinin təyini üsulunun prinsipi fermentin təsirindən p-nitrofenolfosfatın hidrolizi nəticəsində alınan p-nitrofenolun qələvi mühitdə sarı rəngli birləşmə əmələ gətirməsinə, kalsiumun miqdarı təyini üsulunun prinsipi qələvi mühitdə kalsium ionlarının o-krezoltaleinlə bənövşəyi rəngli kompleks əmələ gətirməsinə əsaslanır. Fosforun miqdarı təyini üsulunun prinsipi fosfatların qüvvətli turş mühitdə molibdatla rəngli kompleks əmələ gətirməsinə, oksiprolinin miqdarı təyini üsulunun prinsipi onun xloramin-T təsirindən oksidləşməsi zamanı alınan maddələrin paradimetilaminobenzaldehydlə kondensasiyasına əsaslanır.

VEGF qatılığı “sendviç” tipli immunoferment metodla təyin edilmişdir. Üsulun prinsipi xəstənin qan serumunda sərbəst halda olan VEGF-in sınaq şüşəsinin divarlarını örtən monoklonal siçan antitelləri və insan VEGF-nə qarşı hazırlanmış poliklonal biotinləşdirilmiş dovşan antitelləri ilə qarşılıqlı təsirinə və qələvi fosfataza ilə konyuqasiya edilmiş streptavidinlə birləşməsinə əsaslanır. Nəticələr spesifik xromogenlə

konyuqasiya prosesində törənən rəngin intensivliyinin ölçülməsi əsasında qiymətləndirilir. VEGF reseptorları və β -TBQ-nin qan serumunda təyini analoji üsulla təyin edilmişdir.

Tədqiqatın gedişində alınmış bütün rəqəm göstəriciləri müasir tövsiyələr nəzərə alınmaqla statistik təhlil olunmuşdur.

ƏLDƏ EDİLƏN NƏTİCƏLƏRİN MÜZAKİRƏSİ

Kontrol qrupa daxil olan sağlam şəxslərin qan müayinəsinin göstəriciləri: kontrol qrupa daxil edilmiş 22 praktik sağlam şəxsin qan serumunda immunoferment və biokimyəvi müayinələr aparılmış, tədqiq etdiyimiz bütün göstəricilərin qan serumunda səviyyəsinin qəbul edilmiş normativlərə uyğun olduğu müəyyən edilmişdir.

Xoşxassəli sümük şişləri olan xəstələrin qan serumunda VEGF, onun reseptorları, β -TBQ və sümük metabolizminin biokimyəvi markerləri tədqiq edilmiş və məlum olmuşdur ki, VEGF-in səviyyəsi 22 xoşxassəli sümük şişləri olan xəstədə (78,6%) kontrol qrupdan fərqlənir. 21 xəstədə β -TBQ qatılığı dəyişilməmiş, 7 (25%) xəstədə β -TBQ-nin qatılığı statistik etibarlı olmayaraq artmışdır. Kalsiumun miqdarı yalnız 1 xəstədə (3,6%), bu fonda fosforun qatılığı bütün xəstələrdə artmışdır ($p < 0,001$). Qeyd edilən dəyişikliklər sümüklərdə metabolik proseslərdə aktiv iştirak edən qələvi fosfatazanın aktivliyinin 6 xəstədə (21,4%) statistik etibarlı olmayan artması fonunda cərəyan edir. Turş fosfatazanın aktivliyinin 5 xəstədə (17,9%) statistik etibarlı olmayan artması aşkarlanır (cədvəl 1).

Xoşxassəli sümük şişlərinin histoloji tipləri arasında VEGF, VEGF-R1, VEGF-R2 və β -TBQ konsentrasiyasını və biokimyəvi müayinələrin nəticələrini müqayisə etdikdə məlum olur ki, bu göstəricilərin konsentrasiyası bir-birindən fərqlənir.

Birincili bədxassəli sümük şişləri olan 60 xəstənin qan serumunda immoferment və sümük metabolizminin markerlərinin biokimyəvi müayinəsi aparılmışdır. Məlum olmuşdur ki, VEGF-in konsentrasiyası 51 xəstədə (85,0%), β -TBQ-nin konsentrasiyası 53 xəstədə (88,3%) artır.

Bədxassəli sümük şişləri olan xəstələrin qan serumunda damar endotelinin böyümə amilinin qatılığı kontrol qrupa nisbətən statistik etibarlı 3,3 dəfə, xoşxassəli sümük şişlərinə nisbətən 2,1 dəfə artır. VEGF-R1 qatılığı kontrol qrupa nisbətən statistik etibarlı 1,5 dəfə və ya 52%, xoşxassəli sümük şişlərinə nisbətən statistik etibarlı olmayan 35,7 % və ya 1,4 dəfə artır. VEGF-R2 qatılığı isə statistik etibarlı olmayan 11,8% çoxalır.

Cədvəl 1

Sümük şişləri olan xəstələrin qan serumunda
immunoferment və biokimyəvi analizlərin göstəriciləri

Göstəricilər	Kontrol (n=22)	Xoşxassəli sümük şişləri (n = 28)	Bədxassəli sümük şişləri (n=60)	Metastatik sümük şişləri (n=22)	Kəskin hematogen osteomielit (n=20)
VEGF, pq/ml	214,0±41,7 (63,4-267,3)	330,2 ± 44,6 (77,2 – 494,8)	698,1±71,2** (207-1205)	481,5±17,4** (181-825)	321,7±39,6 (75 – 515)
VEGF-R1, pq/ml	75,0±8,3 (6-130)	84,0±9,1 (11 – 215)	114±9,8* (16-246)	105,1±7,6* (14-235)	86,8±8,5 (14 – 207)
VEGF-R2, pq/ml	9472,0±518,0 (205-20000)	11817,0±111,6** (210-22500)	10589±537 (7562-21482)	10249±479 (8546-21600)	10514,0±613,1 (235 – 18300)
β-TBQ, nq/ml	1,09 ±0,11 (0,75-1,89)	1,86±0,34 (0,7 – 7,1)	19,10±3,12** (1,39-32)	24,7± 3,9** (1,5-31,6)	1,69±0,30 (0,75 – 6,2)
Kalsium, mq%	8,13±0,41 (7,8-8,9)	8,01±0,19 (7,4-9,0)	7,89±0,13 (7,2-8,7)	9,53±0,43* (8,2-10,1)	8,45±0,20 (7,7 –9,2)
Fosfor, mmol/l	1,11±0,04 (0,89-1,32)	1,69±0,07** (1,44-1,95)	1,63±0,03** (1,41-2,33)	1,57±0,04** (1,34-1,92)	1,48±0,05** (1,3 –1,8)
Oksiprolin, pq/ml	122,6±9,9 (112-163)	136,7±9,2 (129-170)	275,2±12,3** (167-429)	238,9±10,5** (134-340)	138,9±8,7 (130-180)
Qələvi fosfataza, U/l	195,3±16,2 (74-296)	230,7±18,6 (153-368)	725±36,1** (180-2060)	977±86** (300-1800)	203,4±17,2 (150 –345)
Turş fosfataza, U/l	2,51±0,16 (0,94-10,3)	4,70±1,02 (1,4-24,5)	34,3±4,2** (2,1-42)	43,9±3,4** (3,81-62,8)	4,95±0,99* (1,6 –23,9)

Qeyd: kontrol qrupun göstəriciləri ilə fərqi statistik dürüslüyü: *-p<0,05; ** – p<0,001

Ən böyük fərq β-TBQ-nin konsentrasiyasında müşahidə olunur. Belə ki, β-TBQ-nin konsentrasiyası bədxassəli sümük şişləri olan xəstələrdə kontrol qrupa nisbətən 17,5 dəfə, xoşxassəli sümük şişlərinə nisbətən 10,3 dəfə yüksək olur. Belə hesab edirik ki, bədxassəli sümük şişləri zamanı VEGF, VEGF-R1, VEGF-R2 və β-TBQ-nin qatılığının artması onların şiş hüceyrələrində produksiyasının çoxalması ilə əlaqədardır.

Tədqiqata cəlb edilmiş 60 xəstədən 45-də qələvi fosfatazanın aktivliyi 3,7 dəfə artmışdır.

Turş fosfatazanın aktivliyi 60 bədxassəli sümük şişi diaqnozu qoyulmuş xəstədən 52-də (86,7%) çoxalmışdır. Mühitin pH-nın 3,4-6,2 qiymətlərində optimal aktivliyə malik olan turş fosfatazanın aktivliyi kontrol qrupa nisbətən 1266,5% və ya 13,7 dəfə statistik etibarlı artır.

Tədqiqatın növbəti mərhələsində birincili şişin ölçüləri ilə VEGF, β -TBQ-nin konsentrasiyası və turş fosfatazanın qatılıqları arasında əlaqəni öyrənmişik.

Məlum olmuşdur ki, VEGF-in qatılığı T_1 mərhələsində olan 12 xəstədə (66,7%) artmış, 6 xəstədə (33,3%) kontrol qrupun göstəricilərinə uyğun olmuş, T_2 mərhələsində 26 xəstədə (89,7%) artmış, 3 xəstədə (10,3%) dəyişilməmişdir. T_3 mərhələsindəki bütün xəstələrdə VEGF-in konsentrasiyası normadan yüksək olmuşdur.

Analoji uyğunluq β -TBQ və turş fosfatazada da müşahidə edilmişdir. Belə ki, T_1 mərhələsində müvafiq olaraq 6 (33,3%) və 4 (22,2%) xəstədə, T_2 mərhələsində 1 (3,4%) və 4 (13,8%) xəstədə, β -TBQ-nin konsentrasiyası və turş fosfatazanın aktivliyi kontrol qrupdan fərqlənməmişdir. T_3 mərhələsindəki bütün xəstələrdə bu göstəricilər yüksək rəqəmlərlə xarakterizə olunmuşlar.

Bədxassəli sümük şişlərinin ağırlaşma dərəcəsi ilə VEGF, β -TBQ və TF arasında əlaqəni daha ətraflı araşdırmaq üçün Pirsonun polixorik əlaqə göstəricisindən istifadə etmişik. Məlum olmuşdur ki, tədqiq etdiyimiz göstəricilərlə xəstəliyin ağırlaşma dərəcəsi arasında müsbət korrelyasiya vardır. Belə ki, VEGF-in ən yüksək göstəriciləri T_3 mərhələsində, aşağı göstəriciləri T_1 mərhələsində müəyyən edilmişdir ($r=0,124$; $\chi^2=7,53$, $p<0,05$).

β -TBQ-nin konsentrasiyası ilə birincili şişin ölçüləri arasında müsbət korrelyasiya aşkar edilmiş, göstəricinin ən yüksək konsentrasiyası T_3 mərhələsində aşkar edilmişdir ($r=0,193$; $\chi^2=11,8$, $p<0,01$).

TF-nin aktivliyi ilə birincili şişin ölçüləri düz mütənəşib əlaqədə olsa da statistik dürüst korrelyasiya aşkar edilməmişdir ($r=0,05$; $\chi^2=3,23$, $p>0,05$).

Metastatik sümük şişi olan xəstələrin qan müayinəsindən göstəriciləri. Tədqiqata cəlb edilmiş 22 xəstədən 18-də (81,8%) VEGF-in qatılığı artmış, 4-də (18,2) dəyişilməmişdir. β -TBQ-nin qatılığı 20 xəstədə (90,9%) çoxalmış, cəmi 2 xəstədə (9,1%) dəyişilməmişdir. Xəstələrin qan serumunda VEGF, VEGF-R1, VEGF-R2 və β -TBQ-nin səviyyəsi ümumi qəbul edilmiş normalardan fərqlənir. Belə ki, VEGF-in konsentrasiyası kontrol qrupa nisbətən 2,3 dəfə, VEGF-R1-in konsentrasiyası 40,1% və ya 1,4 dəfə yüksəkdir. Birincili bədxassəli sümük şişlərində olduğu kimi metastatik sümük şişlərində də kontrol qrupa nisbətən ən böyük fərq özünü β -TBQ-nin konsentrasiyasında göstərmişdir. Belə ki, bu fərq 22,7 dəfə olmuşdur.

Aparılmış tədqiqatlar zamanı sümük toxumasında metabolik proseslərin gedişində aktiv iştirak edən fermentlərin – qələvi və turş fosfatazaların aktivliyinin statistik etibarlı artması müşahidə edilir. Qələvi fosfatazanın qatılığı tədqiq edilmiş bütün (100%) xəstələrdə, turş fosfatazanın qatılığı 19 xəstədə (86,4%) artmışdır. Belə ki, qələvi fosfatazanın aktivliyi 5 dəfə, turş fosfatazanın aktivliyi 17,5 dəfə çoxalır. Sümük patologiyaları zamanı mühüm metabolik marker hesab edilən qələvi və turş fosfatazanın fəallığının yüksəlməsini metastazların erkən diaqnostik əlamətlərindən biri kimi qiymətləndirmək olar. Osteoblastik aktivliyin mühüm göstəricisi olan bu fermentlərin fəallığı ilə VEGF səviyyəsi arasında müsbət korrelyasion əlaqənin olması bu göstəriciləri “metastaz markerləri” hesab etməyə imkan verir.

Sümük toxumasının əsas mineral komponenti olan kalsium və fosforun qatılığının kontrol qrupla müqayisədə statik etibarlı artması aşkar edilir və bu müvafiq olaraq 17,2% və 41,4% təşkil edir. Qan serumunda sümük metabolizminin əsas göstəricilərindən biri olan oksiprolinin qatılığı 1,9 dəfə çoxalır.

Kəskin hematogen osteomielit olan xəstələrin qan müayinəsinin göstəriciləri. Kəskin hematogen osteomielit olan xəstələrin qan serumunda tədqiq olunmuş immunoferment və sümük metabolizminin biokimyəvi markerlərinin müayinəsinin əsasında məlum olur ki, kəskin hematogen osteomielit zamanı VEGF və onun reseptorları olan VEGF-R1 və VEGF-R2 qatılığı kontrol qrupa daxil olan sağlam şəxslərin rəqəmlərdən fərqlənmir, β -TBQ konsentrasiyası dəyişikliyə uğramır.

Kəskin hematogen osteomielit xəstələrinin qan serumunda VEGF-in konsentrasiyası bədxassəli sümük şişləri ilə müqayisədə 2,2 dəfə yaxud 53,9% azdır. β -TBQ-nin konsentrasiyası bədxassəli sümük şişlərinə nisbətən 91,2% və ya 11,3 dəfə aşağıdır.

Sümük metabolizminin əsas göstəriciləri olan kalsiumun, fosforun və oksiprolinin konsentrasiyasında kontrol qrupla müqayisədə fərq müşahidə edilmir. Sümük toxumasında metabolik proseslərin tənzimində aktiv iştirak edən qələvi və turş fosfatazaların fəallığında statistik etibarlı fərq aşkarlanmır.

Bədxassəli sümük şişlərinə nisbətən kəskin osteomielit xəstələrində turş fosfatazanın aktivliyi 85,6% yaxud 6,9 dəfə, qələvi fosfatazanın qatılığı 71,9% yaxud 3,6 dəfə aşağıdır.

Beləliklə, bədxassəli sümük şişləri zamanı xüsusilə β -TBQ konsentrasiyasının statistik etibarlı dəyişikliyə uğradığını nəzərə alaraq bu

göstəricilərdən diferensial-diaqnostik məqsədlə istifadə edilməsini məsləhət görürük.

Bədxassəli sümük şişləri olan xəstələrdə müalicənin nəticələrinin qiymətləndirilməsi. Biz VEGF, β -TBQ və sümük metabolizminin biokimyəvi markerlərinin müalicədən əvvəlki səviyyəsinin neoadyuvant kimyəvi dərman müalicəsinin effektini proqnozlaşdırılmada rolunu aydınlaşdırmağa çalışmışıq.

Tədqiqatımıza daxil etdiyimiz 21 osteogen sarkomalı xəstədən 19-na, Yuiñq sarkoması olan 15 xəstədən 12-nə əvvəl 4 kurs neoadyuvant kimyəvi dərman müalicəsi aparılmış, sonra isə cərrahiyyə əməliyyatı və yaxud şüa müalicəsi təyin edilmişdir. Xondrosarkomalı 2 xəstəyə neoadyuvant kimyəvi dərman müalicəsi aparılmışdır.

Beləliklə neoadyuvant kimyəvi dərman müalicəsi qəbul etmiş 4 xəstədə I dərəcəli, 10 xəstədə II, 13 xəstədə III, 6 xəstədə IV dərəcəli müalicəvi patomorfoz əldə olunmuşdur. Biz VEGF, β -TBQ-nin miqdarının, turş fosfatazaların aktivliyinin müxtəlif səviyyələri olan bədxassəli sümük şişi xəstələrində birincili şişin müalicəvi patomorfozunun təzahür dərəcəsini öyrənmişik. Tədqiq etdiyimiz göstəricilərin müalicəvi patomorfozun müxtəlif dərəcələrində səviyyəsi cədvəl 2-də göstərilmişdir.

Cədvəl 2

VEGF, β -TBQ və TF-nin səviyyəsinin müalicəvi patomorfozun dərəcələrindən asılılığı

Göstəricilər	Patomorfozun dərəcəsi			
	I n=4	II n=10	III n=13	IV n=6
VEGF, pq/ml	789,4±104,2 (488-1205)	715,6±115,2 (189-1020)	587,4±89,6 (226-987)	487,3±51,1 (46-544)
p	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001
β -TBQ, nq/ml	25,20±5,23 (11,9-32)	21,20±4,51 (6,7-31,2)	18,92±3,73 (7,26-26,6)	15,50±3,57 (4,6-24,9)
P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
TF, U/l	42,3±7,5 (16,6- 42)	32,2±4,6 (9,9-33)	27,2±2,9 (3,9-27)	18,6±4,1 (3,9-25,2)
P	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001

Qeyd: p – kontrol qrupun göstəriciləri ilə fərqin statistik dürüslüyü

I dərəcəli müalicəvi patomorfozda VEGF-in konsentrasiyası kontrol qrupdan 3,7 dəfə, II dərəcədə 3,3 dəfə, III dərəcədə 2,7 dəfə, IV dərəcə 2,3

dəfə yüksək olmuşdur. β -TBQ-nin konsentrasiyası kontrol qrupdan I dərəcəli müalicəvi patomorfozda 23,1 dəfə, II-də 19,4 dəfə, III-də 17,4 dəfə, IV dərəcədə 14,2 dəfə yüksəkdir. TF-nin aktivliyi kontrol qrupdan müvafiq olaraq 16,9 dəfə; 12,8 dəfə; 10,8 dəfə və 7,4 dəfə yüksəkdir.

Məlum olur ki, müalicədən əvvəlki dövrdə VEGF, β -TBQ-nin konsentrasiyası və TF-nin aktivliyinin yüksək səviyyəsi müəyyən edilən xəstələrdə müalicəvi patomorfozun təzahür dərəcəsi aşağı olur.

Beləliklə, bədxassəli sümük şişi olan xəstələrin qan serumunda müalicədən əvvəl VEGF, β -TBQ konsentrasiyasının və TF-nin aktivliyinin yoxlanılması ənənəvi neoadyuvant kimyəvi dərman müalicəsinin effektiv olacağı xəstələrin seçilməsinə imkan verə bilər.

Tədqiq edilmiş göstəricilərin ilkin səviyyəsi daha yüksək olan xəstələrin müalicə sxeminə antiangiogenetik təsirli və sümük metabolizmini optimallaşdırıcı dərman preparatlarını daxil etməklə müalicənin daha qənaətbəxş olmasını təmin etmək və xəstələrin həyat keyfiyyətini yaxşılaşdırmaq mümkündür.

Tədqiqatımızda sümük şişləri olan xəstələrin qan serumunda angiogenezin, β -TBQ-nin və sümük metabolizminin müxtəlif göstəriciləri arasında əlaqələri öyrənmişik.

Bədxassəli sümük şişləri olan xəstələrdə VEGF, β -TBQ və TF-nin yüksək olması şanslarını araşdırdıq. Müqayisə edərkən məlum olub ki, VEGF xoşxassəli şişi olan xəstələrin 21,4 \pm 7,8%-də qalxmışdırsa, bədxassəli sümük şişlərində belə xəstələrin xüsusi çəkisi 85,0 \pm 4,6% olmuşdur. Belə ki, VEGF göstəricisi yüksək olan xəstələrdə prosesin bədxassəli olması şansı xoşxassəli sümük şişlərinə nisbətən $\$N=20,8$ (95% Eİ: 6,6-65,5) olmuşdur. Başqa sözlə şanslar nisbətinin ən aşağı səviyyəsi 6,6 dəfə olmuşdur ($p<0,05$).

Bədxassəli sümük şişlərində β -TBQ-nin konsentrasiyasının kontrol qrupla müqayisədə 88,3 \pm 4,1% xəstədə, xoşxassəli sümük şişlərində 25,0 \pm 8,2% xəstədə artmışdır. Beləliklə, əgər sümük şişi olan xəstələrdə β -TBQ-nin konsentrasiyası yüksəkdirsə onda xəstəliyin bədxassəli sümük şişi olma şansı xoşxassəli sümük şişi olma şansından 22,7 dəfə $\$N=22,7$ (95% Eİ: 7,1-72,7) yüksəkdir ($p<0,05$).

Bədxassəli sümük şişlərində TF-nin aktivliyinin xoşxassəli sümük şişlərinə nisbətən artmasının şanslar nisbəti $\$N=29,9$ (95% Eİ: 8,8-101,3) olmuşdur. Belə ki, bədxassəli şişlərdə turş fosfatazanın artması 86,7 \pm 4,4% xəstədə, xoşxassəli şişlərdə 17,9 \pm 7,2% xəstədə müşahidə edilmişdir ($p<0,05$).

Alınmış VEGF, β -TBQ və TF göstəricilərinin səviyyəsindəki dəyişikliklər bizə onların informativliyini qiymətləndirməyə əsas verdi (cədvəl 3). Bədxassəli sümük şişlərində VEGF-in həssaslığı $85,0 \pm 4,6\%$, spesifikliyi $78,6 \pm 7,8\%$ olmuşdur. Bu halda (+) nəticənin doğruluq münasibəti 3,97 yəni kafi, (-) nəticənin doğruluq münasibəti 0,19, yəni yaxşı qiymətləndirilir. Metodun dəqiqliyi $83,0 \pm 4,1\%$ -dir (cədvəl 3).

Cədvəl 3

Bədxassəli sümük şişlərində VEGF, β -TBQ və TF-nin tədqiqinin diaqnostik dəqiqliyi

Statistik parametrlər	Test	VEGF		β -TBQ		TF	
		60	28	60	28	60	28
	> N	51	6	53	7	52	5
~ N	9	22	7	21	8	23	
Həssaslıq – həqiqi (+) nəticələr	Se	$85,0 \pm 4,6\%$		$88,3 \pm 4,1\%$		$86,7 \pm 4,4\%$	
Spesifiklik – həqiqi (-) nəticələr	Sp	$78,6 \pm 7,8\%$		$75,0 \pm 8,2\%$		$82,1 \pm 7,2\%$	
(+) nəticələrin qiymətləndirilmə effektivliyi	pPV	$89,5 \pm 4,1\%$		$88,3 \pm 4,1\%$		$91,2 \pm 3,7\%$	
(-)nəticələrin qiymətləndirilmə effektivliyi	nPV	$71,0 \pm 8,2\%$		$75,0 \pm 8,2\%$		$74,2 \pm 7,9\%$	
(+) nəticələrin doğruluq münasibəti	LR+	3,97 (kafi)		3,53 (kafi)		4,85 (kafi)	
(-)nəticələrin doğruluq münasibəti	LR-	0,19 (yaxşı)		0,16 (yaxşı)		0,16 (yaxşı)	
Testin ümumi diaqnostik dəyəri	DK	$83,0 \pm 4,1\%$		$84,1 \pm 3,9\%$		$85,2 \pm 3,8\%$	

β -TBQ-nin həssaslığı bədxassəli sümük şişlərində $88,3 \pm 4,1\%$, spesifikliyi $75,0 \pm 8,2\%$ olmuşdur. (+) nəticənin doğruluq münasibəti 3,53 yəni kafi, (-) nəticənin doğruluq münasibəti 0,16 yəni yaxşı olmuşdur. Metodun dəqiqliyi $84,1 \pm 3,9\%$ -dir.

TF-nin bədxassəli sümük şişlərində həssaslığı $86,7 \pm 4,4\%$, spesifikliyi $82,1 \pm 7,2\%$ olmuşdur. (+) nəticənin doğruluq münasibəti 4,85 yəni kafi, (-) nəticənin doğruluq münasibəti 0,16 yəni yaxşı olmuşdur. Metodun dəqiqliyi $85,2 \pm 3,8\%$ -dir.

Metastatik sümük şişlərində VEGF-in həssaslığı $81,8 \pm 8,2\%$, spesifikliyi $78,6 \pm 7,8\%$ olmuşdur. Bu halda (+) nəticənin doğruluq münasibəti 3,82 yəni kafi, (-) nəticənin doğruluq münasibəti 0,23, yəni yaxşı qiymətləndirilir. Metodun dəqiqliyi $80,0 \pm 4,4\%$ -dir.

β -TBQ-nin həssaslığı metastatik sümük şişlərində $90,9 \pm 6,1\%$, spesifikliyi $75,0 \pm 8,2\%$ olmuşdur. (+) nəticənin doğruluq münasibəti 3,64 yəni kafi, (-) nəticənin doğruluq münasibəti 0,12 yəni yaxşı olmuşdur.

Metodun dəqiqliyi $82,0 \pm 4,0\%$ -dir.

TF-nin metastatik sümük şişlərində həssaslığı $86,4 \pm 7,3\%$, spesifikliyi $82,1 \pm 7,2\%$ olmuşdur. (+) nəticənin doğruluq münasibəti 4,84 yəni kafi, (-) nəticənin doğruluq münasibəti 0,17 yəni yaxşı olmuşdur. Metodun dəqiqliyi $84,0 \pm 3,9\%$ -dir.

Alınmış nəticələrin daha həssas analizi üçün dispersiya analizi üsullarından istifadə etmişik. Dispersiya analizi bizə imkan verir ki, öyrənilən amillərin son nəticəyə (diagnostikaya) olan təsirini qiymətləndirək. Bu analizdə faktorial və deviat dispersiya göstəriciləri təyin edilmiş və öyrənilən faktorun son nəticəyə təsir gücü Snedekor formulunun əsasında hesablanmış və 95%-li etibarlılıq intervalları müəyyənləşdirilmişdir.

Etibarlılıq intervallarının çox kiçik diapazonda dəyişməsi alınmış göstəricilərin dayanıqlı olmalarının sübutudur.

Bədxassəli sümük şişlərində VEGF-in son nəticəyə təsir gücü Snedekor formuluna əsasən $62,4\%$ -dir (95% Eİ: 60,7-64,1). β -TBQ üçün bu göstərici $67,0\%$ -ə (95% Eİ: 65,5-68,5%), TF üçün $81,9\%$ -ə (95% Eİ: 81,0-82,7) bərabərdir.

Metastatik sümük şişlərində VEGF-in son nəticəyə təsir gücü Snedekor formuluna əsasən $56,3\%$ -dir (95% Eİ: 52,6-59,9). β -TBQ üçün bu göstərici $75,7\%$ -ə (95% Eİ: 73,7-77,8%), TF üçün $86,3\%$ -ə (95% Eİ: 85,2-87,5) bərabərdir.

Tədqiqat zamanı göstəricilər arasında aşkar edilən korrelyasiya əlaqələrini analiz edərkən öyrənilən əlaqələrin eyni istiqamətli və ardıcıl təkrarlanması reqressiya analizi aparmaq marağını doğurdu.

Bu analizi aparmağa çoxsaylı ($n=60$) bədxassəli şişlər qrupunun göstəriciləri imkan vermişdir. Belə ki, VEGF və β -TBQ arasında aşağıdakı asılılığı təsvir etmək üçün reqressiya üsullarının köməyi aşağıdakı düstur qurulmuşdur.

$$y = 21,655 \ln(x) - 105,6$$

Burada x kəmiyyəti VEGF-in, y kəmiyyəti β -TBQ-ni ifadə edir.

Analoji asılılıq VEGF və TF arasında da müəyyən edilmişdir. Bu göstəricilərin bir-birinə təsir gücü aşağıdakı düsturda üz əksini tapmışdır.

$$y = 17,79 \ln(x) - 95,78$$

Burada x kəmiyyəti VEGF-in, y kəmiyyəti TF-ni ifadə edir.

Göstərilən tənliklərdən praktikada istifadə etmək mümkündür. Belə ki, göstəricilərdən hər hansı biri məlum olduqda bu tənliklərdən istifadə

etməklə digər göstəricilərin səviyyəsini təyin etmək mümkündür.

Qeyri-onkoloji profilli tibb müəssisələrində və ya maddi-texniki bazası zəif olan laboratoriyalarda sümük patologiyası olan xəstələrdə daha ucuz maliyyətlə nəticə almaq mümkün olan turş fostatazanın, xüsusilə də β -TBQ-nin yoxlanılması həkimə angiogeneza amilini yoxlamadan bədxassəli sümük şişlərindən şübhələnməyə imkan verir. Yəni diaqnostik prosesin ilkin mərhələlərində bu müayinələrin aparılması həkimlərdə onkoloji sayıqlığı artırır və xəstələrin onkoloji tibb müəssisələrinə müraciət müddətini qısaldır.

NƏTİCƏLƏR

1. Kontrol qrupla müqayisədə bədxassəli və metastatik sümük şişləri olan xəstələrin qan serumunda VEGF, β -TBQ-nin konsentrasiyası və TF-nin aktivliyi arasında statistik etibarlı fərq vardır. Belə ki, bədxassəli sümük şişlərində VEGF-in konsentrasiyası kontrol qrupa nisbətən 3,3 dəfə, β -TBQ-nin konsentrasiyası 17,5 dəfə, TF-nin aktivliyi 13,7 dəfə yüksəkdir. Metastatik sümük şişlərində bu fərq müvafiq olaraq 2,3; 22,7 və 17,5 dəfədir.

2. Kəskin hematogen osteomyeliti olan xəstələrin qan serumunda VEGF, β -TBQ və TF-nin göstəriciləri kontrol qrupun göstəricilərindən fərqlənmir. Belə ki, bu göstəricilərin təyini kəskin hematogen osteomyelit və bədxassəli sümük şişlərinin diferensial diaqnostikasında istifadə edilə bilər.

3. Bədxassəli sümük şişlərində öyrənilən göstəricilərin həssaslığı, spesifikliyi və testin diaqnostik dəyəri uyğun olaraq: VEGF-in – $85,0 \pm 4,6\%$, $78,6 \pm 7,8\%$, $83,0 \pm 4,1\%$; β -TBQ-nin – $88,3 \pm 4,1\%$, $75,0 \pm 8,2\%$, $84,1 \pm 3,9\%$ və TF-nin – $86,7 \pm 4,4\%$, $82,1 \pm 7,2\%$, $85,2 \pm 3,8\%$ -dir.

4. Metastatik sümük şişlərində öyrənilən göstəricilərin həssaslığı, spesifikliyi və testin diaqnostik dəyəri uyğun olaraq: VEGF-in – $81,8 \pm 8,2\%$, $78,6 \pm 7,8\%$, $80,0 \pm 4,4\%$; β -TBQ-nin – $90,9 \pm 6,1\%$, $75,0 \pm 8,2\%$, $82,0 \pm 4,0\%$; TF-nin – $86,4 \pm 7,3\%$, $82,1 \pm 7,2\%$, $84,0 \pm 3,9\%$ -dir.

5. Bədxassəli sümük şişlərində VEGF və β -TBQ; VEGF və TF göstəriciləri arasındakı əlaqə loqarifmik rəqressiya tənlikləri ilə ifadə edilir.

6. Bədxassəli sümük şişlərinin müalicəvi patomorfozunun dərəcələri ilə VEGF, β -TBQ və TF-nin göstəriciləri arasında statistik etibarlı asılılıq müəyyən edilmişdir. Belə ki, bu göstəricilərin səviyyəsi I dərəcəli müalicəvi patomorfozda kontrol qrupdan müvafiq olaraq 3,7; 23,1 və 16,9

dəfə, IV dərəcəli müalicəvi patomorfozda 2,3; 14,2 və 7,4 dəfə yüksəkdir.

PRAKTİK TÖVSIYƏLƏR

1. Sümük şişi olan xəstələrdə diaqnostikanın erkən mərhələsində və kəskin hematogen osteomielitlə diferensial diaqnostika məqsədilə ənənəvi üsullarla yanaşı qan serumunda VEGF, β -TBQ və TF-nin də yoxlanılması tövsiyə edilir.

2. Bədxassəli şişi olan xəstələr müalicədən sonra kontrol müayinə üçün klinikaya müraciət etdikdə qan serumunda VEGF, β -TBQ və TF-ni yoxlamaq məsləhət görülür. Bu göstəricilərin hər hansı biri yüksək olduqda xəstənin şikayəti olmasa da ssintiqrafiya, zəruri hallarda KT aparmaq məsləhətdir.

3. Praktikada qan serumunda tədqiq etdiyimiz VEGF və β -TBQ, VEGF və TF-nin reqressiya tənliklərindən istifadə etmək tövsiyə edilir. Belə ki, qeyri-onkoloji profilli tibb müəssisələrində və ya maddi-texniki bazası zəif olan laboratoriyalarda az maliyə tələb TF, xüsusilə də β -TBQ-nin yoxlanılması həkimə angiogenez amilini yoxlamadan bədxassəli sümük şişlərindən şübhələnməyə imkan verir.

4. Bədxassəli sümük şişi olan xəstələrdə neoadyuvant kimyəvi dərman müalicəsindən sonra müəyyən edilmiş patomorfozun dərəcəsini proqnozlaşdırmaq məqsədi ilə VEGF, β -TBQ və TF-nin yoxlanılması tövsiyə edilir.

Dissertasiya mövzusunə dair nəşr olunmuş elmi əsərlərin siyahısı:

1. Osteogen və Yuiinq sarkoması olan xəstələrdə sümük metabolizminin bəzi göstəricilərinin tədqiqi / Professor İ.M.Məmmədovun 90 illik yubileyinə həsr olunmuş elmi-praktik konfransın materialları. Bakı, 2009, s.104-105 (həmm.: Kərimova İ.A.)

2. Müxtəlif lokalizasiyalı bədxassəli şişlərdə VEGF miqdarının tədqiqinin diaqnostik əhəmiyyəti / Professor E.İ.İbrahimovun anadan olmasının 80 illik yubileyinə həsr olunmuş elmi-praktik konfransın materialları. Bakı, 2010, s.7

3. Bədxassəli sümük şişlərinin müasir diaqnostika üsulları // Sağlamlıq, 2010, №4, s. 174-179

4. Bədxassəli sümük şişlərində sümük metabolizminin biokimyəvi markerlərinin tədqiqi / ATU-nun 80 illik yubileyinə həsr olunmuş beynəlxalq elmi konfransın materialları. Bakı, 2010, s.25-26

5. Bədxassəli sümük şişləri olan xəstələrin qan serumunda qələvi fosfatazanın aktivliyinin və oksiprolinin qatılığının tədqiqi // Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri, 2010, №6, s. 94-95 (həmm.: Əzizova Ü.H.)

6. Исследование некоторых показателей костного метаболизма у больных с остеогенной саркомой и саркомой Юинга / Материалы съезда онкологов и радиологов стран СНГ. Душанбе, 2010, с.920

7. VEGF və BDNF-in bədxassəli sümük şişlərinin angiogenezdəki rolu / Professor T.Ə.Əliyevin anadan olmasının 90 illiyinə həsr edilmiş elmi konfransın materialları. Bakı, 2011, s.121

8. Level of Vascular Endothelial Growth Factor, Calcium and Phosphorus in Blood Serum in Different Types of Bone Tumors // Curierul Medical (Moldova), 2011, v. 320, No 2, p 6-11 (həmm.: Narimanova G.V.)

9. Диагностический алгоритм использования серологических маркеров остеосинтеза и остеолизиса у больных с первичными местнораспространенными опухолями костей / Ümumilli lider H.Ə.Əliyevin 88 illik yubileyinə həsr olunmuş elmi-praktik konfransın materialları. Bakı, 2011, s. 21-22

10. Sümük şişlərinin diaqnostikasında VEGF, VEGF-R1 və CEA-nın əhəmiyyəti / Ümumilli lider H.Ə.Əliyevin ad gününə həsr olunmuş elmi-praktik konfransın materialları. Bakı, 2012, səh 84-85 (həmm.: Qasimov N.V.)

11. Значение VEGF и BDNF в диагностике и дифференциальной диагностике злокачественных опухолей костей // Фармация Казахстана, 2011, т. 121, №6, с. 35-38 (həmm.: Амирасланов А.Т.)

12. Birincili və metastatik sümük şişlərinin erkən diaqnostikasında VEGF, VEGF-R1 və CEA-nın əhəmiyyəti // Azərbaycan Onkologiya və Hematologiya jurnalı, 2012, №1, s. 95-98 (həmm.: Quliyev M.R)

13. Bədxassəli sümük şişlərinin erkən diaqnostikasında VEGF reseptorlarının rolu / Dəyək-hərəkət aparatının xəsarətləri və xəstəliklərinin müalicəsi. Travmatologiya və ortopediyada müasir texnologiyalar. Ağırlaşmaların müalicə və profilaktikası mövzusunda 7-ci beynəlxalq elmi-praktik konfrans materialları. Bakı, 2012, s. 179-180 (həmm.: Orucov A.H., Nərimanova G.V.)

14. Bədxassəli sümük şişlərinin erkən və diferensial diaqnostikasında damar endotelinin böyümə amili reseptorlarının rolu // Azərbaycan Tibb Jurnalı, 2012, №2, s. 42-46

15. Birincili sümük şişlərinin və kəskin osteomyelitin diferensial diaqnostikasında damar endotelinin böyümə amilinin əhəmiyyəti/ Ə.M.Əliyevin anadan olmasının 115 illiyinə həsr edilmiş konfransın materialları. Bakı, 2012, s. 260-261 (həmm.: Qasımov N.V., Nərimanova G.V.)

16. Birincili bədxassəli sümük şişlərinin və kəskin osteomyelitin diferensial diaqnostikası // AMEA-nın xəbərləri, 2012, №2, s. 23-27 (həmm.: Əmiraslanov Ə.T., Qasımov N.V.)

ГЮНАЙ АЗАТХАН ГЫЗЫ АХМЕДОВА

**ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗИ МЕЖДУ АНГИОГЕНЕЗОМ И
БИОХИМИЧЕСКИМИ МАРКЕРАМИ МЕТАБОЛИЗМА
ПРИ ОПУХОЛЯХ КОСТЕЙ**

РЕЗЮМЕ

Настоящее исследование включает материалы 110 больных с диагнозом «опухоли костей» и 20 больных с диагнозом «острый гематогенный остеомиелит». Контрольную группу составили 22 практически здоровых человека. Наряду с общеклиническими исследованиями были применены иммуноферментный анализ VEGF и β -ТБГ и биохимический анализ маркеров костного метаболизма в сыворотки крови. Было определено, что по сравнению с остогематогенным остеомиелитом и доброкачественными опухолями костей в злокачественных опухолях костей концентрация VEGF 3,3 раза, концентрация β -ТБГ 17,5 раза, активность ШФ 13,7 раза больше контрольной группы. В метастатических опухолях костей эта разница по сравнению с контрольной группой составляет соответственно 2,3; 22,7 и 17,5 раза. Отсюда следует, что определение этих показателей может использоваться в ранней диагностике, а также дифференциальной диагностике острогематогенного остеомиелита и злокачественных опухолей костей.

Нами было оценена информативность этих показателей. Чувствительность, специфичность и диагностическая ценность теста при злокачественных опухолях костей составили соответственно: VEGF – $85,0 \pm 4,6\%$, $78,6 \pm 7,8\%$, $83,0 \pm 4,1\%$; β -ТБГ – $88,3 \pm 4,1\%$, $75,0 \pm 8,2\%$, $84,1 \pm 3,9\%$ и ШФ – $86,7 \pm 4,4\%$, $82,1 \pm 7,2\%$, $85,2 \pm 3,8\%$.

Нами было установлено, что зависимость между VEGF и β -ТБГ, между VEGF и ШФ при злокачественных опухолях костей выражаются уравнением логарифмической регрессии.

Была выявлена статистически достоверная зависимость между показателями VEGF, ТБГ и ШФ, и степенью лечебного патоморфоза злокачественных опухолей костей. Так, уровень этих показателей при первой степени лечебного патоморфоза по сравнению с контрольной группой был выше в 3,7; 23,1 и 16,9 раз соответственно, при 4й степени патоморфоза- в 2,3; 14,2 и 7,4 раза.

GUNAY AZATXAN AHMEDOVA

STUDY OF ASSOCIATION BETWEEN ANGIOGENESIS AND BIOCHEMICAL MARKERS OF METABOLISM IN BONE TUMORS

SUMMARY

The present investigation involves 110 patients with diagnosis of bone tumors and 20 patients with diagnosis of acute hematogenous osteomyelitis. A control group consisted of 22 quite healthy people. Besides of traditional examinations, concentration of VEGF and β -TBG in blood serum was checked by immunoenzymes and bone metabolism markers were examined by biochemical methods.

It has been revealed that in malignant bone tumors concentration of VEGF in control group is relatively-3.3 times, β -TBG concentration-17,5 times, AP activity-3,3 times higher than in benign tumors and in acute hematogenous osteomyelitis. In metastatic bone tumors this difference is properly 2,3; 22.7 and 17,5 times. Thus, in early diagnostics of bone tumors, as in acute hematogenous osteomyelitis and in differentiated diagnostics of malignant tumors these indexes can be used at the same time with traditional methods of examination.

VEGF, β -TBG and AP informational content has been evaluated in this research work. It has been determined that in malignant bone tumors sensitivity of studing indexes, specificity and diagnostic value of the test are proper to: VEGF – $85,0\pm 4,6\%$, $78,6\pm 7,8\%$, $83,0\pm 4,1\%$; β -TBG – $88,3\pm 4,1\%$, $75,0\pm 8,2\%$, $84,1\pm 3,9\%$ vø and AP – $86,7\pm 4,4\%$, $82,1\pm 7,2\%$, $85,2\pm 3,8\%$.

It has been known that in malignant bone tumors association between VEGF and β -TBG; VEGF and AP indexes can be expressed by logarithmic regression aquisition.

Statistic dependency between level of therapeutic pathomorphism in malignant bone tumors and VEGF, β -TBG and AP indexes has been determined. So, the level of these indexes is 3,7; 23,1 and 16,9 times higher in the I level of therapeutic pathomorphism than in control group, 2,3; 14,2 and 7,4 times higher in the IV level of therapeutic pathomorphism.

Format 60 x 84 1/16
Sifariş № . Tiraj 100.
Azərbaycan Tibb Universitetinin mətbəəsi

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ

На правах рукописи

ГЮНАЙ АЗАТХАН ГЫЗЫ АХМЕДОВА

**ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗИ МЕЖДУ АНГИОГЕНЕЗОМ
И БИОХИМИЧЕСКИМИ МАРКЕРАМИ
МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ОПУХОЛЯХ КОСТЕЙ**

3224.01 – Онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии по медицине

Баку – 2013