

Uşaqlıq Boynu Xərçənginin Erkən Diaqnostikasında Bəzi Sitokinlərin Və Onkomarkerlərin Rolu

Ə.T. Əmiraslanov, İ.A. Səfərova*, A.Y. Qaziyev

Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkologiya kafedrası, Səməd Vurğun küç., 208, Bakı AZ1078, Azərbaycan;
*E-mail: indira.seferli@gmail.com

Tədqiqat işində uşaqlıq boynu xərçəngi (UBX) və uşaqlıq boynu leykoplagiyasının erkən diaqnostikasında bəzi sitokinlərin və onkomarkerlərin rolu öyrənilmişdir. Tədqiqat işində 53 nəfər UBX və 25 nəfər leykoplagiyalı xəstələrin qan serumunda İL-2, İL-6, İL-10 və α -şiş nekrozu amilinin (TNF α) qatılığı təyin edilmişdir. Aparılmış analizlər nəticəsində məlum olmuşdur ki, uşaqlıq boynu xərçəngi zamanı İL-2, İL-6 və TNF α -nın qatılığı leykoplagiyalı xəstələrlə müqayisədə, müvafiq olaraq 7,7 dəfə, 2,2 dəfə və 3,8 dəfə statistik etibarlı artır.

Açar sözlər: Uşaqlıq boynu xərçəngi, uşaqlıq boynu leykoplagiyası, sitokinlər, onkomarkerlər

GİRİŞ

Qadın cinsiyyət orqanlarının bədxassəli şişləri müasir onkologiyanın ən aktual problemlərindən biri hesab edilir. Azərbaycanda UBX qadınlar arasında bədxassəli şişlərlə xəstələnmənin strukturunda 7,6 %-lə süd vəzisi və mədə xərçəngindən sonra 3-cü yeri tutmuş, qadın əhalisinin hər 100000 nəfərinə xəstələnmənin intensivlik və dünya standartı ilə standartlaşdırılmış göstəriciləri müvafiq olaraq 4,73 və 5,47 təşkil etmişdir. UBX daha çox 40-59 yaş arasında olan qadınlar arasında rast gəlinir və bunlar xəstələrin 55%-ni təşkil edir. Hər il qeydə alınan UBX hallarının yarısı letal sonluqla nəticələnir (Qaziyev, 2005; Bayramov və Tezcan, 2011; Бохман, 2002; Аксель, 2006). Onu da qeyd etmək lazımdır ki, son illərdə xəstəliyin gəncəlməsi müşahidə edilir. Retrospektiv tədqiqatlarda göstərilmişdir ki, atipiyaya-nın daha ağır dərəcəyə qədər progressivləşməsi daha çox 25-29 yaş qrupları arasında müşahidə edilir (Ярилин, 2003). UBX-nin qadınlar arasında əlilliyə və əmək qabiliyyətinin aşağı düşməsinə səbəb olması bu patologiyanın tibbi-sosial aktuallığını xarakterizə edir. UBX-nin yaranmasında HPV-nin rolu rəsmi olaraq təsdiqlənmişdir, belə ki, bu xəstələrin 99,7%-də HPV-DNT-si aşkar edilir (Бибнева и Прилепская, 2001; Витковский и др., 2001; Роговская, 2003). Son illərdə klinik onkologiyada aktiv olaraq müxtəlif neoplaziyaların əmələ gəlməsi və progressiyası zamanı molekulyar bioloji faktorların, o cümlədən immun mexanizmlərinin də öyrənilməsinə xüsusi diqqət yetirilir (Бережная, 200; Ярилин, 2003). Sitokinlər anadangəlmə immunitetin bir hissəsi olmaqla bərabər, neytrofillərin və mieloid hüceyrələrin immun reaksiyalarında iştirak edirlər (Новиков и др., 1999). Digər spesifik hüceyrə reseptorları ilə birlikdə sitokinlər immun sistem hüceyrələrinin proliferasiya, diferensiasiya,

miqrasiya qabiliyyətlərinə stimuləedici və ya zəiflədici təsir göstərə bilir, şiş antigenlərinin tanınmasında, hüceyrəarası tanınmaya cavabdeh olan adheziya molekullarının ekspressiyasında iştirak edirlər (Тугуз и др., 2001; Белокриницкая и др., 2003; Heikkilä et al., 2008). UBX-nin diaqnostikasında, eləcə də şişin progressivləşmə dərəcəsinin təyinində onkomarkerlərin tətbiqi də mühüm hesab edilir. Onkomarkerlər şiş hüceyrələri tərəfindən və ya şiş hüceyrələrinə qarşı orqanizmin normal hüceyrələri tərəfindən sintez edilən xüsusi zülallardır. Məlumdur ki, UBX vizual lokalizasiyalı onkoloji xəstəliklərdən olsa da, bu xəstəliyin vaxtında və effektiv diaqnostikası hazırkı dövrə qədər aktual və ciddi problem olaraq qalmaqdadır. Uşaqlıq boynunun neoplastik proseslərinin aşkarlanması üçün müxtəlif diaqnostik metodların olmasına baxmayaraq, UBX olan xəstələrin sayı artmaqda davam etdiyinə görə, bu xəstəliyin erkən aşkarlanması üçün yeni və daha informativ diaqnostik metodların araşdırılması vacibdir (Алексеева и др., 2005). Yuxarıda sadalananları nəzərə alaraq, onu qeyd etmək olar ki, UBX-nin erkən diaqnostikası məqsədlə xərçəng-önu xəstəlikləri in situ mərhələdə aşkarlamaq üçün sitokinlərin və onkomarkerlərin birgə analizi böyük praktik əhəmiyyət daşıya bilər.

Tədqiqatın məqsədi - UBX və uşaqlıq boynu leykoplagiyasının erkən diaqnostikasında sitokinlərin (İL-6, İL-10 və TNF α) və onkomarkerlərin (CEA, CA125, CA 19-9, α -fotoprotein (α -AFP) və xorionik qonodotropin (HCG)) rolunun öyrənilməsindən ibarət olmuşdur.

MATERIAL VƏ METODLAR

Tədqiqat işinə 2014-2017-ci illərdə Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkoloji Klinikasında uşaqlıq boynu xərçəngi ilə müayinə və müalicə olunmuş

53 nəfər xəstənin qanı dxil edilmişdir. Kontrol qrupu nu 12 nəfər sağlam şəxs, müqayisə qrupunu isə 25 nəfər uşaqlıq boynu leykoplasiyası olan şəxslər təşkil etmişdir. Uşaqlıq boynu xərçənginin kompleks diaqnostikası USM, KT, MRT, endoskopik, morfoloji və laborator müayinə üsullarından istifadə edilməklə aparılmışdır. UBX və leykoplasiyası olan xəstələrin qanında bəzi sitokinlərin (İL-2, İL-6, İL-10 və TNF α) və onkomarkerlərin (CEA, CA 125, CA 19-9, HCG, AFP) səviyyəsi tədqiq edilmişdir. Qan serumunda sitokinlərin: İL-2, İL-6, İL-10, α -SNA və onkomarkerlərin: CEA, CA 125, CA 19-9, HCG, AFP-nin qatılığı qatılığı "BEST" (Rusiya Federasiyası) firmasının reaktiv dəsti vasitəsilə immunoferment üsulla təyin edilmişdir. Biokimyəvi analiz üsulları Azərbaycan Tibb Universitetinin klinik biokimyə laboratoriyasında həyata keçirilmişdir. Alınmış nəticələrin riyazi-statistik işlənilməsində Uilkokokson-Mann-Uitni qeyri-parametrik meyarından istifadə edilməklə variasion üsulu tətbiq edilmişdir.

NƏTİCƏLƏR VƏ ONLARIN MÜZAKİRƏSİ

Tədqiqata cəlb edilmiş xəstə və sağlam şəxslərin qan serumunda bəzi sitokinlərin: İL-2, İL-6, İL-10 və TNF α -nin qatılığı aşağıdakı cədvəldə təqdim edilmişdir (cədvəl 1).

Təqdim edilən rəqəmlərdən görüldüyü kimi, İL-2-nin qatılığı leykoplasiyalı xəstələrdə kontrol

qrupla müqayisədə təxminən 2 dəfə ($p < 0,01$) statistik etibarlı artdığı halda, uşaqlıq boynu xərçəngi olan xəstələrdə kontrol qrupa nisbətən 7,7 dəfə ($p < 0,001$), leykoplasiyası olan xəstələrlə müqayisədə isə 3,8 ($p_1 < 0,001$) dəfə statistik etibarlı artır. İL-2 bir sıra bioloji aktiv maddələrin: İL-1, İL-6, TNF α və interferonların təsiri nəticəsində T-helper hüceyrələrində sintez edilir, aktivləşmiş T və B limfositlərinin diferensiasiyasını, T-helperlərdə γ -interferonun sintezini stimulyasiya edir, təbii killerlərin sitotoksik aktivliyini yüksəldir.

İL-6-nin qatılığı isə leykoplasiyalı xəstələrdə kontrol qrupla müqayisədə təxminən 1,4 dəfə ($p < 0,01$) statistik etibarlı artdığı halda, uşaqlıq boynu xərçəngi olan xəstələrdə kontrol qrupa nisbətən 3 dəfə ($p < 0,001$), leykoplasiyası olan xəstələrlə müqayisədə isə 2,2 ($p_1 < 0,001$) dəfə statistik etibarlı artması müşahidə olunur. İL-6 əsasən T-limfositlərdə, makro-faqlarda, fibroblastlarda və ebdotelial hüceyrələrdə sintez edilir; iltihab törədici və immunmodullaşdırıcı xüsusiyyətlərə malikdir. Bir sıra bədxassəli şişlərin progressiyası zamanı İL-6-nin səviyyəsinin artması müşahidə edilir və bu da orqanizmdə xərçəng hüceyrələrinin çoxalması və metastaz vermə ehtimalını artırır. Müəyyən edilmişdir ki, İL-6 xərçəng toxumasının proliferasiyasını stimulyasiya edir, xərçəng hüceyrələrinin apoptozunu blokladıraaraq, angiogenezi aktivləşdirir (Новиков и др., 1999; Sethi et al., 2008).

Cədvəl 1. Leykoplasiya və uşaqlıq boynu xərçəngi olan xəstələrin qan serumunda bəzi sitokinlərin qatılığı, (M \pm m), (minimal-maksimal)

| Qruplar | Göstəricilər | İL-2 (pg/ml) | İL-6 (pg/ml) | İL-10 (pg/ml) | TNF α (pg/ml) |
|---|--------------|--------------------------------|---------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Kontrol qrup (n=12) | | 4,1 \pm 0,2 (3,2-5,0) | 2,22 \pm 0,30 (1-3,8) | 11,6 \pm 0,5 (9,1-14,9) | 3,6 \pm 0,2 (2,6-4,8) |
| I qrup | | | | | |
| Uşaqlıq boynunda leykoplasiya olan xəstələr (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 (8,3-10,7) | 6,0 \pm 0,3* (3,5-8,5) |
| II qrup | | | | | |
| Uşaqlıq boynu xərçəngi olan xəstələr (n=53) | | 31,2 \pm 2,2** (4,1-61,9) | 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) |
| III qrup | | | | | |

Qeyd: * - $p < 0,05$ kontrol qrupu ilə müqayisədə fərqin statistik etibarlılığı;

** - $p_1 < 0,05$ leykoplasiya qrupu ilə müqayisədə fərqin statistik etibarlılığı.

Cədvəl 2. Leykoplasiya və uşaqlıq boynu xərçəngi olan xəstələrin qan serumunda bəzi onkomarkerlərin qatılığı, (M \pm m), (minimal-maksimal)

| Göstəricilər | Qruplar | | |
|---------------|-------------------------------|---|---|
| | Kontrol qrup (n=12) I qrup | Uşaqlıq boynunda leykoplasiya olan xəstələr (n=25), II qrup | Uşaqlıq boynu xərçəngi olan xəstələr (n=53), III qrup |
| CEA, U/ml | 2,09 \pm 0,36 (0,4-5,0) | 3,70 \pm 0,29* (1,6-5,7) | 5,81 \pm 0,25** (3-10) |
| CA 125, U/ml | 10,7 \pm 1,6 (4,5-25) | 15,5 \pm 1,4* (6,6-35) | 37,2 \pm 1,7** (14,9-53,4) |
| CA 19-9, U/ml | 12,5 \pm 1,8 (5,7-26) | 17,3 \pm 1,2* (7,5-27) | 38,6 \pm 1,7** (10-52,4) |
| AFP, U/ml | 3,28 \pm 0,49 (1,2-7,5) | 4,99 \pm 0,34* (2,9-8,0) | 10,59 \pm 0,34** (6,5-17,3) |
| HCG, U/ml | 1,69 \pm 0,3 (0-4,8) | 2,62 \pm 0,2* (2-7) | 6,58 \pm 0,25** (4-14,2) |

Qeyd: * - $p < 0,05$ kontrol qrupu ilə müqayisədə fərqin statistik etibarlılığı;

** - $p_1 < 0,05$ leykoplasiya qrupu ilə müqayisədə fərqin statistik etibarlılığı.

Sitokinlərin nümayəndəsi olan İL10-nun qatılığı leykoplaxiyalı xəstələrdə kontrol qrupla müqayisədə statistik etibarlı dəyişmədiyi halda, UBX olan xəstələrdə kontrol qrupa və leykoplaxiyalı xəstələrə nisbətən müvafiq olaraq 24,4% ($p < 0,05$) və 19,2% ($p_1 < 0,01$) artır, lakin bu fərq statistik baxımdan etibarlı deyil. İL-10 iltihab əleyhinə sitokin olub, əsasən Th2-hüceyrələrdə, monositlərdə və T-killer hüceyrələrdə sintez edilir və sitokinlərin (İL-1, İL-6 və TNF- α) sintezini zəiflədir.

Sitokinlərin digər nümayəndəsi olan TNF α -nin qatılığının leykoplaxiyalı və UBX olan xəstələrdə kontrol qrupa nisbətən 1,7 dəfə ($p < 0,001$) və 6,4 dəfə ($p < 0,001$) müvafiq olaraq artması müşahidə edilir. TNF- α mürəkkəb və çoxmərhləli sitokinlər sisteminin ayrılmaz hissəsi olaraq monositlər və endoteliositlər tərəfindən sintez edilir. TNF α T hüceyrələrin proliferasiyasını stimulyasiya edir, təbii killer hüceyrələrinin aktivliyini artırır, makrofaqların şişəleyhinə aktivliyini gücləndirir, bəzi şiş hüceyrələrinə qarşı sitotoksik effekt göstərir, digər sitokinlərin o cümlədən koloniyastimulədic faktorların sintezini artırır, sitokinlərin reseptorlarını induksiya edir, endotelial hüceyrələri aktivləşdirir (Liotta et al., 1991). Umumiyyətlə, İL-6 və TNF α şişin vaskulyarizasiyasını təmin edərək, onun inkişafında, progressiyasında və yayılmasında böyük rol oynayır, belə ki, bu sitokinlər şişi infiltrasiya edən leykositlərin xemotaksisini stimulyasiya edir. Şiş infiltrasiya edən leykositlər isə öz növbəsində proil-tihab və proonkogen amillərin sintezini təmin edərək, xərçəng toxumasının proliferasiyasını sürətləndirir, xərçəng hüceyrələrinin apoptozunu blokləşdirərək, angiogenezi aktivləşdirir. UBX zamanı iltihab əleyhinə olan İL-10-nun cüzi, iltihabötədic sitokinlərin isə əksinə əhəmiyyətli dərəcədə artması müşahidə edilir. Aldığımız nəticələrə görə, UBX xəstələrində leykoplaxiyalı xəstələrlə müqayisədə sitokin balansında daha ciddi dəyişikliklər aşkar edilir, bu da uşaqlıq boynu xəstəliklərinin difersiasiyasında böyük əhəmiyyət kəsb edir.

UBX və leykoplaxiyalı xəstələrdə öyrənilən şiş markerlərinin qatılıqları aşağıdakı cədvəldə təqdim edilmişdir (cədvəl 2). Tədqiq edilən onkomarkerlərin səviyyəsinin UBX olan xəstələrdə uşaqlıq boynu leykoplaxiyası olan xəstələrlə müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə artması şiş prosesinin bədləşmə dərəcəsinin yüksək olduğunu göstərir (Liotta et al., 1991). CEA və 125-in qatılığı UBX olan xəstələrdə kontrola nisbətən, müvafiq olaraq 2,8 və 3,5 dəfə ($p < 0,001$), leykoplaxiyalı xəstələrlə müqayisədə isə 1,6 və 2,4 dəfə ($p_1 < 0,001$) yüksəkdir. UBX olan xəstələrin qan serumunda CA 19-9, AFP və HCG onkomarkerlərinin qatılığının da əhəmiyyətli dərəcədə artması müşahidə edilir, belə ki, bu artım kontrol qrupla müqayisədə, müvafiq olaraq 3,1; 3,2 və 3,9 dəfə ($p < 0,001$) təşkil edir.

Nəticələrdən görüldüyü kimi, UBX olan xəstələrdə CA 19-9, AFP və HCG-nin qatılığı leykoplaxiyalı xəstələrin müvafiq göstəriciləri ilə müqayisədə 2,2; 2,1 və 2,5 dəfə ($p_1 < 0,001$) statistik etibarlı artır.

Beləliklə, haqqında məlumat verilən klinik tədqiqat nəticəsində müəyyən edildi ki, qanda sitokinlərin qatılığının dəyişməsi ilə uşaqlıq boynu neoplaziyalarının progressiyası arasında qarşılıqlı əlaqə mövcuddur. Xərçəngönü xəstəliklərin və UBX-nin diaqnostikasında sitokinlərin və onkomarkerlərin digər müayinə metodları ilə birlikdə kompleks istifadəsi nəticəsində daha dəqiq məlumatlar əldə etmək olar. Bu xəstələrdə diaqnozun vaxtında və düzgün qoyulması əlilliyin qarşısını ala bilər, müalicə müddətinin və ölüm göstəricilərinin azaldılmasına, eləcə də xəstələrin həyat keyfiyyətinin artmasına imkan verə bilər.

ƏDƏBİYYAT

- Qaziyev A.Y.** (2005) Azərbaycanca bədxassəli şişlərin epidemiologiyası, tibbi, demografik və sosial- iqtisadi aspektləri. Bakı: 412 s.
- Bayramov V.A., Tezcan S.** (2011) Uşaqlıq boynu xərçəngi: Patoloji Uşaqlıq boynu yaxmaları (PAP SMEAR) və biopsiyanın yeri. *Azərbaycan Tibb jurnalı*, №1: 139-140.
- Аксель Е.М.** (2006) Статистика злокачественных новообразований женских половых органов. *Материалы Образовательного курса ESMO «Онкогинекология»*. Москва: 196-198.
- Алексеева М.Л., Гусарова Е.В., Муллабаева С.М., Понкратова Т.С.** (2005) Онкомаркеры, их характеристика и некоторые аспекты клинико-диагностического использования (обзор литературы). *Проблемы репродукции*, №3: 65-79.
- Бибнева Т.Н., Прилепская В.Н.** (2001) Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки. *Гинекология*, №3: 77-81.
- Белокриницкая Т.Е., Витковский Ю.А., Пономарёва Ю.Н.** (2003) Роль цитокинов в патогенезе нарушений иммунитета и гемостаза у больных с тяжёлыми дисплазиями и раком шейки матки. *Вопр. онкол.*, 49(№1): 51-54.
- Бережная Н.М.** (2000) Интерлейкины и формирование иммунологического ответа при злокачественном росте. *Аллерг. иммунол.*, №1: 45-61
- Бохман Я.В.** (2002) Руководство по онкогинекологии. С. Петербург: Фолиант, 540 с.
- Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В.** (2001) Влияние интерлейкинов 1b и 8 на секрецию Т- и В-лимфоцитами прокоагулянтов, антикоагулянтов и фибринолитических агентов. *Иммунология*, №6: 24-27.

- Новиков В.И., Карандашов В.И., Сидорович И.Г.** (1999) Иммуноterapia при злокачественных новообразованиях. Москва: Медицина, 136 с.
- Роговская С.И.** (2003) Папиллома вирусная инфекция нижних отделов гениталий: клиническая диагностика, лечение. *Автореф. дис... мед. наук.* Москва: 38 с.
- Тугуз А.Р., Громова Е.Г., Малахова Н.В. и др.** (2001) Динамика цитокинов (TNF α ; IL-1/3, IL-4, IL-6, IL-8) у онкологических больных при применении экстракорпоральных методов дезоксидации в раннем послеоперационном периоде. *Иммунология*, №5: 56-58.
- Ярилин А.А.** (2003) Возрастные изменения тимуса и Т-лимфоцитов. *Иммунология*, 24 (№2): 117-128.
- Heikkila K., Ebrahim S., Lawlor D.A.** (2008) Systematic review of the association between circulating interleukin-6 (IL-6) and cancer. *Eur. J. Cancer*, 44: 937-945
- Liotta L.A., Steeg P.S., Stetler-Stevenson W.G.** (1991) Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation. *Cell*, 64(2): 327-336.
- Sethi G., Sung B., Aggarwal B.B.** (2008) TNF- α master switch for inflammation to cancer. *Front. Biosci.*, 13: 5094-5107.

Роль Цитокинов И Онкомаркеров В Ранней Диагностике Рака Шейки Матки

А.Т. Амирасланов, И.А. Сафарова, А.Ю. Казиев

Кафедра онкологии Азербайджанского медицинского университета

В статье приведены результаты по изучению роли некоторых цитокинов в крови больных раком шейки матки (РШМ). Была определена концентрация IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α и некоторых онкомаркеров (CEA, CA 125, CA 19-9, AFP, HCG) в крови 53 больных РШМ, 25 больных с лейкоплакией и 12 здоровых женщин. Выявлено, что уровень цитокинов и онкомаркеров в крови больных с лейкоплакией выше, чем в контрольной группе, а в группе больных РШМ выше, чем в группе больных с лейкоплакией и в группе здоровых женщин.

Ключевые слова: *Рак шейки матки, лейкоплакия шейки матки, цитокины, онкомаркеры*

The Role Of Cytokines and Oncomarkers In Early Diagnostics of Cervical Cancer

A.T. Amiraslanov, I.A. Safarova, A.Y. Gaziyeu

Department of Oncology of Azerbaijan Medical University

The role of some cytokines and oncomarkers in early diagnostics of cervical cancer and leukoplakia has been studied. The concentrations of IL-2, IL-6, IL-10 and TNF- α and some oncomarkers (CEA, CA 125, CA 19-9, AFP, HCG) in the blood serum of 53 patients with cervical cancer, 25 patients with leukoplakia and 12 healthy women was determined. The level of cytokines and oncomarkers in the blood of patients with leukoplakia was found to be higher than in the control group. These parameters were higher in the group of patients with cervical cancer than in the group of patients with leukoplakia and in the control group.

Keywords: *Cervix cancer, leukoplakia, cytokines, oncomarkers*