QALQONSIMON BEZ SARATONI BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA IMMUNITETNING YALLIG‘LANISH MARKERLARI VA GENDER JIHATLARINI O‘RGANISH TAHLILI

Sulaymanov Dilshod Abdiraximovich – t.f.n., dotsent
Central Asian Medical University (Farg‘ona, O‘zbekiston)
Sabirov Jaxongir Ro‘ziyevich – t.f.d., professor
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)
Yigitaliyev Alisher Baxodirovich – t.f.n., assistent
Farg‘ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti (Farg‘ona, O‘zbekiston)
Islomov Sarvar Temurovich – t.f.n., shifokor-onkolog
Milliy bolalar tibbiyot markazi (Toshkent, O‘zbekiston)

Rezyume. *Natijalar tahlili shuni ko‘rsatdiki, qalqonsimon bez saratoni bilan kasallangan bemorlarda jins tafovutlariga qarab, nazorat guruhiga nisbatan IL-10, IL-6 va TNF-α zardob konsentratsiyalarining statistik jihatdan ishonchli oshishi aniqlandi (p<0,05). Xususan, erkaklarda IL-10 konsentratsiyasi sog‘lom shaxslar ko‘rsatkichidan 3,9 baravar yuqori bo‘ldi, ayollarda esa 2,3 baravarga oshdi. Eng yaqqol namoyon bo‘lgan jinsiy tafovutlar IL-6 va TNF-α uchun qayd etildi. Erkaklarda IL-6 darajasi ayollar ko‘rsatkichidan 71,8% ga yuqori bo‘ldi, TNF-α konsentratsiyasi esa ayollarnikidan 3,85 baravar yuqori edi (p<0,05). Erkaklarda sitokinlar disbalansining yaqqolligi o‘sma bilan bog‘liq yallig‘lanish va immunoregulyator buzilishlarning ancha intensiv faollashuvidan dalolat beradi, bu esa QBSning yanada tajovuzkor klinik kechishini aks ettirishi mumkin. Olingan ma’lumotlar IL-10, IL-6 va TNF-αning jinsiy tafovutlarni hisobga olgan holda qalqonsimon bez saratoni kechishi xususiyatlarini tavsiflovchi immunologik biomarkerlar sifatidagi yuqori informativligini tasdiqlaydi. Olingan natijalar bemorning jinsini albatta hisobga olgan holda qalqonsimon bez saratoni bilan kasallangan bemorlarni kompleks immunologik tekshirishda IL-10, IL-6 va TNF-α zardob konsentratsiyalarini aniqlashni kiritish maqsadga muvofiqligini asoslaydi. Erkaklarda ushbu sitokinlarning yuqoriroq darajada aniqlanishi ularni kasallikning tajovuzkor kechishi, hududiy va uzoq metastazlanish bo‘yicha yuqori xavf guruhiga kiritish imkonini beradi, bu esa yanada sinchkovlik bilan klinik monitoring olib borish, davolash taktikasini shaxsiylashtirish va o‘tkazilayotgan terapiya samaradorligini baholash uchun asos bo‘lib xizmat qilishi mumkin. Sitokinlar profilidan qo‘shimcha laboratoriya vositasi sifatida foydalanish prognostik baholash aniqligini oshiradi va shaxsiylashtirilgan onkologiya tamoyillarini amalga oshirishga yordam beradi.*

Kalit so‘zlar: *qalqonsimon bez saratoni, sitokinlar, interleykinlar, yallig‘lanish markerlari, biomarkerlar, jinsiy tafovutlar, onkologik jarayon.*

АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МАРКЕРОВ ИММУНИТЕТА И ГЕНДЕРНЫХ АСПЕКТОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Сулайманов Дилшод Абдирахимович – к.м.н., доцент
Central Asian Medical University (Фергана, Узбекистан)
Сабиров Жахонгир Рузиевич – д.м.н., профессор
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)
Йигиталиев Алишер Баходирович – к.м.н., ассистент
Ферганский медицинский институт общественного здоровья (Фергана, Узбекистан)
Исломов Сарвар Темурович – к.м.н., онколог
Национальный детский медицинский центр (Ташкент, Узбекистан)

Резюме. *Анализ результатов показал, что у больных раком щитовидной железы (РЩЖ) в зависимости от половых различий выявлено статистически значимое повышение сывороточных концентраций ИЛ-10, ИЛ-6 и ФНО-α по сравнению с контрольной группой (p<0,05). В частности, у мужчин концентрация ИЛ-10 превышала показатель здоровых лиц в 3,9 раза, тогда как у женщин она была увеличена в 2,3 раза. Наиболее выраженные гендерные различия отмечены для ИЛ-6 и ФНО-α. Уровень ИЛ-6 у мужчин превышал женский показатель на 71,8%, а концентрация ФНО-α была выше женской в 3,85 раза (p<0,05). Выраженность цитокинового дисбаланса у мужчин свидетельствует о более интенсивной активации опухоль-ассоциированного воспаления и иммунорегуляторных нарушений, что может отражать более агрессивное клиническое течение РЩЖ. Полученные данные подтверждают высокую информативность ИЛ-10, ИЛ-6 и ФНО-α в качестве иммунологических биомаркеров, характеризующих особенности течения рака щитовидной железы с учетом половых различий. Полученные результаты обосновывают целесообразность включения определения сывороточных концентраций ИЛ-10, ИЛ-6 и ФНО-α в комплексное иммунологическое обследование больных раком щитовидной железы с обязательным*

учетом пола пациента. Выявление более высоких уровней этих цитокинов у мужчин позволяет отнести их к группе повышенного риска агрессивного течения заболевания, регионарного и отдаленного метастазирования, что может служить основанием для более тщательного клинического мониторинга, индивидуализации лечебной тактики и оценки эффективности проводимой терапии. Использование цитокинового профиля как дополнительного лабораторного инструмента повышает точность прогностической оценки и способствует реализации принципов персонализированной онкологии.

Ключевые слова: *рак щитовидной железы, цитокины, интерлейкины, воспалительные маркеры, биомаркеры, половые различия, онкологический процесс.*

ANALYSIS OF INFLAMMATORY IMMUNE MARKERS AND GENDER ASPECTS IN PATIENTS WITH THYROID CANCER

Sulaymanov Dilshod Abdirakhimovich – C.M.Sc., associate professor
Central Asian Medical University (Fergana, Uzbekistan)
Sabirov Jakhongir Ruziyevich – D.M.Sc., professor
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)
Yigitaliyev Alisher Bakhodirovich – C.M.Sc., assistant
Fergana Medical Institute of Public Health (Fergana, Uzbekistan)
Islomov Sarvar Temurovich – C.M.Sc., oncologist
National Children's Medical Center (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *The analysis of the results demonstrated a statistically significant increase in the serum concentrations of IL-10, IL-6, and TNF-α in patients with thyroid cancer based on gender differences compared to the control group ($p<0.05$). Specifically, in men, the IL-10 concentration was 3.9 times higher than that of healthy individuals, while in women it increased by 2.3 times. The most pronounced gender differences were noted for IL-6 and TNF-α. The IL-6 level in men was 71.8% higher than the female indicator, and the TNF-α concentration was 3.85 times higher than that of women ($p<0.05$). The severity of the cytokine imbalance in men indicates a more intensive activation of tumor-associated inflammation and immunoregulatory disorders, which may reflect a more aggressive clinical course of thyroid cancer (TC). The obtained data confirm the high informativeness of IL-10, IL-6, and TNF-α as immunological biomarkers characterizing the features of the TC course, taking into account gender differences. The results justify the feasibility of including the determination of serum concentrations of IL-10, IL-6, and TNF-α in the comprehensive immunological examination of patients with thyroid cancer, with mandatory consideration of the patient's gender. Identifying higher levels of these cytokines in men allows for assigning them to a high-risk group for an aggressive disease course, regional and distant metastasis, which can serve as a basis for more careful clinical monitoring, individualization of treatment tactics, and evaluation of the therapy's effectiveness. Using the cytokine profile as an additional laboratory tool increases the accuracy of prognostic assessment and contributes to the implementation of personalized oncology principles.*

Keywords: *thyroid cancer, cytokines, interleukins, inflammatory markers, biomarkers, gender differences, oncological process.*

Kirish. Ma'lumki, o'smaning o'lchami, tireoiddan tashqariga tarqalishi, metastazlar va differensiallashuv darajasi kabi klinik-morfologik omillar qalqonsimon bez saratoni kechishi tajovuzkorligining ishonchli, umumqabul qilingan ko'rsatkichlari hisoblanadi. Ular klinik prognozlashda xavflarni stratifikatsiya qilish uchun umumetirof etilgan muhim omillar bo'lib qolmoqda. So'nggi paytlarda ayrim tadqiqotlar qalqonsimon bez saratoni (QBS) turli shakllarining kechishini prognoz qilishda ba'zi interleykinlar ekspressiyasining informativligini o'rganmoqda [2,3,5,7,9].

QBSga tegishli bo'lgan ba'zi zamonaviy tadqiqotlarda qon zardobidagi yallig'lanish chaqiruvchi sitokinlarning yuqori darajasi o'smaning tajovuzkor xususiyatlari bilan korrelyatsiya qilishi ko'rsatilgan. Qalqonsimon bez saratoni to'qimalarida IL-10ning musbat ekspressiyasining yuqori darajalari ekstratireoid invaziya va o'smaning kattaroq o'lchami bilan sezilarli darajada korrelyatsiya qilishi isbotlangan. Shu bilan birga, o'smaning kechki bosqichida papillyar QBS (PQBS) to'qimalarida IL-13RA2ning yuqori ekspressiyasi qayd etilgan [1,4,6,11,15].

Biroq, qalqonsimon bez saratoni bilan kasallangan bemorlarda jins tafovutlarini o'rganishga bag'ishlangan ishlar deyarli yo'q, tojikistonlik onkolog olimlarning ishlari bundan mustasno; ular gender tafovutlariga e'tibor qaratadilar va erkaklarda QBS og'irroq kechishini ta'kidlaydilar. Ma'lumki, qalqonsimon bez saratoni bo'yinning hududiy limfa tugunlariga tez-tez metastaz berish bilan tavsiflanadi. Ayrim bemorlarda limfa tugunlaridagi ko'p sonli metastazlar birinchi marta murojaat qilgandayoq tashxislanadi. Interleykinlar QBSning hududiy

metastazlanishi bilan sezilarli darajada bog‘liqligi xabar qilinadi. Shunday qilib, IL-8 ekspressiyasi darajasi limfa tugunlarida metastazlari bo‘lgan qalqonsimon bez saratoni to‘qimalarida ularsiz bo‘lganiga qaraganda yuqoriroqdir. Genlar polimorfizmi IL-8ning differensiallashgan QBS (DTC) da saratonning limfa tugunlariga metastazlanishiga yordam berishi mumkinligidan dalolat beradi, IL-1β esa PQBS (PTC) da yordam berishi mumkin. Biroq, IL-18 va IL-27 genlarining polimorfizmi PTC bilan kasallangan bemorlarda hududiy limfa tugunlariga metastazlanish chastotasiga teskari proporsionaldir [8,10,12,13].

Hozirgi vaqtda ko‘plab tadqiqotlar murakkab qimmat tahlillarni emas, balki nafaqat diagnostikada, balki QBS kechishini prognoz qilishda ham yordam beradigan hamyonbop tekshirish usullarini o‘rganishga bag‘ishlangan.

Masalan, o‘sma nekrozi omili-alfa (TNF-alfa) qalqonsimon bez saratonida ikki tomonlama rol o‘ynaydigan yallig‘lanish chaqiruvchi sitokin ekanligi ma’lum. U yallig‘lanishning boshlanishida ishtirok etadi, apoptozni (hujayra o‘limini) tartibga soladi va kontekstga qarab o‘sma progressiyasiga yordam berishi yoki uni bostirishi mumkin, bu zararlanishning muhim markeri hisoblanadi. Qalqonsimon bez saratonida TNF-alfaning asosiy jihatlari: autoimmun kontekst – TNF-alfa o‘sma jarayonlaridan oldin bo‘lishi mumkin bo‘lgan autoimmun tireoiditlar rivojlanishida faol ishtirok etadi. TNF-alfa qalqonsimon bez to‘qimasida yallig‘lanish jarayonlarini tartibga soladi. Qondagi TNF-alfa darajasining ko‘tarilishi organizmning patologik jarayonga qarshi intensiv kurashayotganini ko‘rsatishi mumkin. Garchand TNF tarixan in vitro sharoitida o‘sma hujayralarining nekrozini (apoptoz) chaqirish qobiliyati bilan tanilgan bo‘lsa-da, surunkali yallig‘lanishda u proliferatsiyani qo‘llab-quvvatlashi mumkin. TNF-alfa yallig‘lanish kasalliklarini davolash uchun TNF ingibitorlari ishlatiladigan target terapiya usullarini ishlab chiqishda ham tadqiqot obyekti hisoblanadi [16,17]. TNF-α – o‘sma nekrozi omillari oilasining vakili bo‘lib, uning nomi in vitro sharoitida o‘sma hujayrasiga sitotoksik ta’sir ko‘rsatish va in vivo sharoitida normal hujayralarga zarar yetkazmagan holda ma’lum o‘sma hujayralarining gemorragik nekrozini keltirib chiqarish qobiliyati bilan bog‘liq. U asosan qonning faollashgan monotsitlari va/yoki makrofaglari, shuningdek, oz darajada boshqa ko‘plab hujayra turlari tomonidan ishlab chiqariladi [11,17,18,19].

Birgalikda olib qaralganda interleykinlar qalqonsimon bez saratoni kechishini prognoz qilishni baholashda foydalaniladigan potensial biomarkerlar bo‘lishi mumkin. Interleykinlar darajasi va jinsiy tafovutlarga asoslangan xavflarni stratifikatsiya qilish qalqonsimon bez saratonini diagnostika qilish va davolashning noyob saratonga qarshi protokollarini ishlab chiqish hamda joriy etish uchun qo‘llanma bo‘lib xizmat qilishi mumkin, deb hisoblaymiz. Qon zardobida va o‘sma to‘qimasida interleykinlarning patognomonikligiga doir to‘g‘ridan-to‘g‘ri dalillar yo‘qligini inobatga olgan holda, qalqonsimon bez saratoni kechishini prognoz qilishni baholashda interleykinlarning potensial foydaliligini tasdiqlash maqsadida qalqonsimon bez saratoni bilan kasallangan bemorlarda qo‘shimcha tadqiqotlar o‘tkazish zarur.

Tadqiqot maqsadi bemorlarda QBS kechishini prognoz qilishni o‘rganishda asosiy yallig‘lanish chaqiruvchi biomarkerlarni tekshirishdan iborat.

Tadqiqot materiali. 2019-2026 yillar davomida Toshkent shahri onkologiya tibbiyot muassasalarida kasallikning ilk va kechki bosqichlaridagi QBS bilan kasallangan 91 nafar bemor kuzatuv ostida bo‘ldi. Bemorlarni tadqiqotga kiritish mezonlari: morfologik jihatdan QBS tasdiqlangan 18 yosh va undan katta bo‘lgan shaxslar. Bemorlarni tadqiqotdan chiqarish mezonlari: OIV/OITS, boshqa lokalizatsiyadagi neoplaziyalar, autoimmun, allergik va boshqa yuqumli kasalliklarning xurujlari, homiladorlar. Nazorat guruhi yoshi va jinsi jihatdan o‘xshash bo‘lgan amalda sog‘lom shaxslardan tashkil topgan.

Immunologik tadqiqotlarni o‘tkazish uchun immunoferment tahlil (IFA / ELISA) ishlatildi, u oqsil markerlarini, jumladan, yallig‘lanish sitokinlarini miqdoriy jihatdan aniqlashning yuqori spetsifik va sezgir usuli hisoblanadi. Usul o‘ziga xos antigenning (sitokinning) antitanacha bilan bog‘lanishi va undan keyin hosil bo‘lgan kompleksni fermentativ aniqlashga asoslangan. ELISA turli kasalliklar, jumladan, onkologik jarayonlari bo‘lgan bemorlarda yallig‘lanish faolligi darajasini baholash uchun keng qo‘llaniladi, chunki u QBS bilan kasallangan bemorlarning qon zardobida IL-6, IL-10 va TNF-α konsentratsiyasini miqdoriy jihatdan aniqlash imkonini beradi. Periferik qonda sitokinlarni o‘rganish uchun odamlarda ilmiy va klinik tadqiqotlar o‘tkazishga mo‘ljallangan "Human" (Germaniya) tijorat test-to‘plamlaridan foydalanildi. Namunalarni tayyorlash bemorning qon zardobini yig‘ish, zarurat tug‘ilganda namunalarni bufer eritmasi bilan suyultirish, hujayra komponentlarini olib tashlash uchun sentrifuga qilish, antitanalar immobilizatsiyasini o‘z ichiga oldi: chuqurchalari bo‘lgan mikroplanshet o‘rganilayotgan sitokinga xos bo‘lgan monoklonal antitanalar bilan qoplanadi, antitanalar chuqurchalar yuzasida fiksatsiyalanadi va antigen uchun "tuzoq" hosil qiladi. Namunalar chuqurchalarga qo‘shiladi va inkubatsiya qilinadi, bu sitokinning antitanalar bilan bog‘lanishiga imkon beradi, inkubatsiyadan so‘ng ortiqcha komponentlar yuvish orqali olib tashlanadi, ferment-bog‘langan antitanacha bilan bog‘lanish amalga oshiriladi: ferment (masalan, HRP — yerqalampir peroksidazasi) bilan bog‘langan ikkilamchi antitanacha qo‘shiladi, u allaqachon tutilgan sitokin bilan bog‘lanadi va "sendvich"-kompleks (antitanacha–sitokin–fermentli antitanacha) hosil

bo‘ladi. Ferment substrati qo‘shiladi, u ferment bilan o‘zaro ta’sirlashganda bo‘yalgan birikma hosil qiladi, bo‘yoq intensivligi sitokin konsentratsiyasiga to‘g‘ri mutanosib bo‘ladi, optik zichlik spektrofotometr yordamida (odatda 450 nm to‘lqin uzunligida) aniqlanadi, sitokin konsentratsiyasi standart eritmalar yordamida kalibrovka egri chizig‘i bo‘yicha hisoblab chiqiladi. Usul uchun yuqori sezgirlik va spetsifiklik, miqdoriy tahlil qilish imkoniyati, turli biologik materiallar (zardob, plazma, kultural muhitlar) bilan ishlash imkoniyati xos bo‘lib, u yallig‘lanish faolligi va terapiya samaradorligini monitoring qilish uchun qo‘llaniladi. Antitanalarning kesishgan reaktivligida soxta musbat natijalar bo‘lishi mumkin, inkubatsiya shartlari va reaktivlarni saqlashni qat’iy nazorat qilish talab etiladi, gemoliz, lipemiya va namunalarni noto‘g‘ri saqlash natijalarga ta’sir qilishi mumkin. IL-6 o‘tkir faza oqsillari sintezini, B-limfotsitlar faollashuvini, harorat ko‘tarilishini rag‘batlantiruvchi hisoblanadi, o‘z navbatida TNF-α apoptozni, endoteliy faollashuvini va yallig‘lanish reaksiyasining kuchayishini provokatsiya qiladi. Olingan ma’lumotlarni statistik qayta ishlash Styudent-Fisher mezonlari, o‘rta arifmetik (M), ko‘rsatkichlar va guruhlar bo‘yicha o‘rta xatolik (m) hamda o‘rta kvadratik og‘ishni hisoblashning standart dasturlari yordamida amalga oshirildi. Nazoratga nisbatan hisoblangan qiymatlar va erkinlik darajasining tegishli qiymati bo‘yicha Styudent-Fisher jadvali (t) orqali xatolik ehtimolligi aniqlandi. Olingan natijalarni statistik qayta ishlash va hisob-kitoblar shaxsiy kompyuterdan foydalangan holda amalga oshirildi.

Natijalar va muhokamalar. Quyida jinsiy tafovutlarga bog‘liq holda qon zardobida asosiy yallig‘lanish chaqiruvchi IL-6 va TNF-alfa hamda yallig‘lanishga qarshi IL-10 sitokinlarini o‘rganish natijalari keltirilgan. 91 nafar QBS bemorining 38,5% ini erkaklar va 61,5% ini ayollar tashkil etdi, shu munosabat bilan bemorlar 2 guruhga bo‘lindi. Ta’kidlash joizki, bunday bo‘linish onkologik jarayonning kechishini ko‘rsatuvchi biologik markerlar sifatida sitokinlarning asosiy diagnostik va prognostik qiymatlarini aniqlash uchun zarur edi.

Qalqonsimon bez saratoni (QBS) bilan kasallangan bemorlarda jinsiga qarab sitokinlarning zardob konsentratsiyalarini o‘tkazilgan tahlili erkaklar va ayollar o‘rtasida immun-yallig‘lanish javobining yaqqolligida ishonchli tafovutlar mavjudligini ko‘rsatdi. Olingan ma’lumotlar erkaklarda - yallig‘lanish chaqiruvchi va immunoregulyator mexanizmlarning yuqoriroq faolligini ko‘rsatadi, bu esa o‘sma jarayonining yanada tajovuzkor kechishini aks ettirishi mumkin.

Davolash boshlangunga qadar QBS bilan kasallangan erkaklarda interleykin-10 (IL-10) konsentratsiyasi 29,25±3,22 pg/ml ni tashkil qildi, bu ham nazorat guruhi bilan (7,55±1,36 pg/ml, p<0,05), ham QBS bilan kasallangan ayollarga nisbatan (p<0,05) statistik jihatdan ishonchli ravishda yuqori edi. Sog‘lom shaxslarga nisbatan IL-10 darajasi taxminan 3,9 baravar yuqori bo‘ldi. Olingan natijalar 1-jadvalda keltirilgan.

1-jadval.

Jinsiy tafovutlarga bog‘liq holda QBS bemorlarida asosiy interleykinlar tahlili, M±m, pg/ml

Guruhlar	ИЛ-10	ИЛ-6	ФНО-альфа
Erkak bemorlar (davolashgacha QBS)	29,25 ± 3,22 *, **	61,57 ± 3,95 *, **	27,45 ± 1,94 *, **
Ayol bemorlar (davolashgacha QBS)	17,55 ± 3,44 *	35,84 ± 5,12 *	7,12 ± 2,63 *
Nazorat guruhi	7,55 ± 1,36	5,22 ± 1,14	3,65 ± 0,72

*Eslatma: * – nazorat guruhi bilan tafovutlarning ishonchliligi; - o‘rganilayotgan guruhlar o‘rtasidagi tafovutlarning ishonchliligi.*

Ayollarda davolash boshlanishidan oldin IL-10 miqdori 17,55±3,44 pg/ml ni tashkil etdi, bu ham nazorat qiymatlaridan (p<0,05) qariyb 2,3 baravarga ishonchli ravishda yuqori edi. Erkaklar bilan solishtirganda, IL-10 darajasi 40,0% ga pastroq (29,25 ga nisbatan 17,55 pg/ml) bo‘ldi, bu o‘rganilayotgan guruhlar o‘rtasida statistik ishonchli tafovutlar mavjudligi bilan tasdiqlanadi (p<0,05).

Eng yaqqol farqlar interleykin-6 (IL-6) ni tekshirishda aniqlandi. Erkaklarda uning konsentratsiyasi 61,57±3,95 pg/ml ga yetdi, bu nazorat guruhi ko‘rsatkichidan (5,22±1,14 pg/ml) qariyb 11,8 baravar ko‘p edi (p<0,05). Ayollarda IL-6 darajasi 35,84±5,12 pg/ml ni tashkil qilib, nazoratdan 6,9 baravarga yuqori bo‘ldi (p<0,05). Ayollarga nisbatan erkaklarda IL-6 konsentratsiyasi 71,8% ga yuqori bo‘ldi (p<0,05), bu tizimli yallig‘lanish javobining sezilarli darajada kuchliroq faollashganligini ko‘rsatadi.

Shunga o‘xshash qonuniyat o‘sma nekrozi omili-α (TNF-α) uchun ham o‘rnatildi. Erkaklarda TNF-α konsentratsiyasi 27,45±1,94 pg/ml ni tashkil etdi, bu nazorat guruhi ko‘rsatkichidan (3,65±0,72 pg/ml) taxminan 7,5 baravarga yuqori bo‘ldi (p<0,05). Ayollarda TNF-α darajasi 7,12±2,63 pg/ml ga teng bo‘lib, nazorat qiymatlaridan qariyb 2 baravar yuqori bo‘ldi (p<0,05). Shu bilan birga, erkaklarda TNF-α miqdori ayollar ko‘rsatkichidan 3,85 baravarga (285,5% ga) yuqori bo‘ldi, bu ham statistik jihatdan ishonchli edi (p<0,05).

Shunday qilib, barcha o‘rganilayotgan sitokinlar (IL-10, IL-6 va TNF-α) QBS bemorlarida nazorat guruhiga nisbatan statistik jihatdan ishonchli

o‘sishni namoyish etdi, erkaklarda esa ularning konsentratsiyasi ayollardagiga qaraganda ishonchli tarzda yuqori bo‘ldi.

Olingan natijalar qalqonsimon bez saratonida immun javobining yaqqol jinsiy xususiyatlari mavjudligini ko‘rsatadi. QBSning ayollar o‘rtasida ancha yuqori tarqalganligiga qaramay, ko‘plab klinik tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, erkaklarda kasallik ko‘pincha yanada tajovuzkor kechishi, kech tashxislanishi, ekstratireoid invaziya, hududiy va uzoq metastazlanishning yuqoriroq chastotasi, shuningdek unchalik ijobiy bo‘lmagan prognoz bilan xarakterlanadi.

Erkaklarda IL-6 darajasining sezilarli oshishi o‘sma hujayralarining proliferatsiyasida, angiogenezda, apoptozni bostirishda va o‘smaga qarshi terapiyaga chidamlilik shakllanishida markaziy rol o‘ynaydigan JAK/STAT3 signal yo‘lining ancha intensiv faollashuvidan dalolat beradi. IL-6ning yuqori konsentratsiyalari ko‘plab qattiq (solid) o‘smalar, jumladan, qalqonsimon bez saratonining noxush kechishining mustaqil prognostik omili sifatida qaraladi.

Erkaklarda TNF-α darajasining jiddiy ko‘tarilishi yanada yaqqolroq surunkali yallig‘lanish reaksiyasini aks ettiradi. Ushbu sitokinning uzoq muddatli giperproduksiyasi NF-κB transkripsiya faktorining faollashishiga, metalloproteinazalar sintezining kuchayishiga, o‘sma mikroatrofining qayta tuzilishiga va o‘smaning invaziv salohiyatining oshishiga yordam beradi.

Erkaklarda IL-10 konsentratsiyasining oshishi nafaqat yallig‘lanishga qarshi mexanizmlarning faollashuvini, balki yaqqol immun supressiya rivojlanishini ham ko‘rsatadi. Ma’lumki, IL-10 antigen taqdim etuvchi hujayralar faoliyatini bostiradi, $CD8^+$ T-limfotsitlar va NK-hujayralarining sitotoksik faolligini pasaytiradi, regulyator T-hujayralar sonini oshiradi va o‘smaning immun nazoratdan qochishiga yordam beradi.

Olingan ma’lumotlar so‘nggi yillarda o‘tkazilgan xalqaro tadqiqotlar bilan yaxshi mos keladi. Nashr qilingan ma’lumotlarga ko‘ra, qalqonsimon bez saratoni bo‘lgan erkaklar ayollarga nisbatan IL-6 va TNF-αning yuqoriroq darajalariga ega, bu o‘smaning kattaroq massasi, Ki-67 proliferatsiya indeksining yuqoriligi, limfogen metastazlarning mavjudligi va retsidivsiz yashab qolish ko‘rsatkichlarining yomonligi bilan korrelyatsiya qiladi. Bir qator tadqiqotlarda ko‘rsatilishicha, erkaklarda IL-6 konsentratsiyasi ayollardagi shunga o‘xshash ko‘rsatkichlardan 40–80% ga oshadi, TNF-α darajasi esa 2–4 baravar yuqori bo‘lishi mumkin. Ushbu tadqiqotda olingan natijalar (IL-6ning 71,8% ga va TNF-αning 3,85 baravarga oshishi) xalqaro kuzatuvlar diapazoniga to‘liq tushadi.

Bundan tashqari, zamonaviy tadqiqotlar aniqlangan tafovutlarni jinsiy gormonlarning immun tizimiga ta’siri bilan bog‘laydi. Estrogenlar yallig‘lanish chaqiruvchi sitokinlarning haddan tashqari ishlab chiqarilishini cheklash qobiliyatiga ega, ularning himoya samarasining pasayishi yoki androgenga bog‘liq mexanizmlarning ustunlik qilishi surunkali yallig‘lanishning kuchayishi va o‘sma jarayonining ancha tajovuzkor kechishi bilan birga kelishi mumkin.

Shu tariqa, sitokin profilidagi aniqlangan jinsiy tafovutlar QBS immunopatogenezi xususiyatlarini aks ettiradi va kasallikni immunologik baholashda bemorning jinsini hisobga olish zarurligini tasdiqlaydi.

O‘tkazilgan tadqiqot shuni ko‘rsatdiki, jinsidan qat’i nazar, qalqonsimon bez saratoni bo‘lgan bemorlarda sog‘lom shaxslarga nisbatan IL-10, IL-6 va TNF-α zardob konsentratsiyalarining ishonchli tarzda oshishi ($p<0,05$) kuzatiladi.

Eng yaqqol o‘zgarishlar erkaklarda qayd etildi. IL-10 darajasi nazorat ko‘rsatkichlaridan 3,9 baravar, IL-6 — 11,8 baravar, TNF-α — 7,5 baravar oshdi. Ayollarda tegishli o‘sish 2,3 baravar, 6,9 baravar va 2 baravarni tashkil etdi.

Ayollar bilan solishtirganda, erkaklarda IL-10 konsentratsiyasi 40,0% ga, IL-6 — 71,8% ga, TNF-α darajasi esa 3,85 baravarga yuqori bo‘ldi, bunda barcha farqlar statistik jihatdan ishonchli edi ($p<0,05$).

Olingan natijalar shuni ko‘rsatadiki, QBS bilan kasallangan erkaklar tizimli yallig‘lanish jarayonining ancha yaqqol faollashuvi va shu bilan birga o‘sma immun supressiyasining ancha kuchli namoyon bo‘lgan mexanizmlari bilan tavsiflanadi, bu esa kasallikning yanada kuchli biologik tajovuzkorligi bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin.

Xulosa. Qalqonsimon bez saratoni bo‘lgan bemorlarda jins tafovutlariga qarab, nazorat guruhiga nisbatan ($p<0,05$) IL-10, IL-6 va TNF-α zardob konsentratsiyalarining statistik jihatdan ishonchli oshishi aniqlandi.

Erkaklarda IL-10 konsentratsiyasi 29,25±3,22 pg/ml ni tashkil qildi, bu sog‘lom shaxslar ko‘rsatkichidan 3,9 baravar ko‘p edi, ayollarda esa bu ko‘rsatkich 17,55±3,44 pg/ml ni tashkil qilib, 2,3 baravarga o‘sishga to‘g‘ri keldi.

Eng yaqqol jinsiy farqlar IL-6 va TNF-α uchun qayd etildi. Erkaklarda IL-6 darajasi (61,57±3,95 pg/ml) ayollar ko‘rsatkichidan (35,84±5,12 pg/ml) 71,8% ga yuqori bo‘ldi, TNF-α konsentratsiyasi (27,45±1,94 pg/ml) esa ayollarnikidan (7,12±2,63 pg/ml) 3,85 baravar baland edi ($p<0,05$).

Erkaklarda sitokinlar disbalansining yaqqolligi o‘sma bilan bog‘liq yallig‘lanish va immunoregulyator buzilishlarning ancha intensiv faollashuvidan dalolat beradi, bu esa QBSning yanada tajovuzkor klinik kechishini aks ettirishi mumkin. Olingan ma’lumotlar IL-10, IL-6 va TNF-αning jinsiy tafovutlarni hisobga olgan holda qalqonsimon bez saratoni kechishi xususiyatlarini tavsiflovchi immunologik biomarkerlar sifatidagi yuqori informativligini tasdiqlaydi.

Olingan natijalar bemorning jinsini albatta hisobga olgan holda qalqonsimon bez saratoni bilan kasallangan bemorlarni kompleks immunologik tekshirishda IL-10, IL-6 va TNF-α zardob konsentratsiyalarini aniqlashni kiritish maqsadga muvofiqligini asoslaydi. Erkaklarda ushbu sitokinlarning yuqoriroq darajada aniqlanishi ularni kasallikning tajovuzkor kechishi, hududiy va uzoq metastazlanish bo'yicha yuqori xavf guruhiga kiritish imkonini beradi, bu esa yanada sinchkovlik bilan klinik monitoring olib borish, davolash taktikasini shaxsiylashtirish va o'tkazilayotgan terapiya samaradorligini baholash uchun asos bo'lib xizmat qilishi mumkin. Sitokinlar profilidan qo'shimcha laboratoriya vositasi sifatida foydalanish prognostik baholash aniqligini oshiradi va shaxsiylashtirilgan onkologiya tamoyillarini amalga oshirishga yordam beradi.

ADABIYOTLAR

1. Beksac K, Sonmez C, Cetin B, Kismali G, Sel T, Tuncer Y, et al. Evaluation of proinflammatory cytokine and neopterin levels in women with papillary thyroid carcinoma. Int J Biol Markers. (2016) 31:e446–50. doi: 10.5301/jbm.5000214

2. Bible, KC · Kebebew, E · Brierley, J · et al. 2021 American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. Thyroid. 2021; 31:337-386

3. Bonavita, E.; Galdiero, M.R.; Jaillon, S.; Mantovani, A. Phagocytes as Corrupted Policemen in Cancer-Related Inflammation. Adv. Cancer Res. 2015, 128, 141–171.

4. Bongiovanni, M.; Rebecchini, C.; Saglietti, C.; Bulliard, J.L.; Marino, L.; de Leval, L.; Sykiotis, G.P. Very low expression of PD-L1 in medullary thyroid carcinoma. Endocr. Relat. Cancer. 2017, 24, L35–L38.

5. Cho, SJ · Suh, CH · Baek, JH · et al. Active surveillance for small papillary thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. Thyroid. 2019; 29:1399-1408

6. Chong ST, Tan KM, Kok CYL, Guan SP, Lai SH, Lim C, et al. IL13RA2 is differentially regulated in papillary thyroid carcinoma versus follicular thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. (2019) 104:5573–84.

7. Cunha LL, Morari EC, Nonogaki S, Marcello MA, Soares FA, Vassallo J, et al. Interleukin 10 expression is related to aggressiveness and poor prognosis of patients with thyroid cancer. Cancer Immunol Immunother. (2017) 66:141–8. doi: 10.1007/s00262-016-1924-4

8. Cunha, L.L.; Marcello, M.A.; Nonogaki, S.; Morari, E.C.; Soares, F.A.; Vassallo, J.; Ward, L.S. CD8+ tumour-infiltrating lymphocytes and COX2 expression may predict relapse in differentiated thyroid cancer. Clin. Endocrinol. 2015, 83, 246–253.

9. Dacosta Byfield, SA · Adejoro, O · Copher, R · et al. Real-world treatment patterns among patients initiating small molecule kinase inhibitor therapies for thyroid cancer in the United States. Adv Ther. 2019; 36:896-915

10. Fallahi, P.; Ferrari, S.M.; Piaggi, S.; Luconi, M.; Cantini, G.; Gelmini, S.; Elia, G.; Ruffilli, I.; Antonelli, A. The paramount role of cytokines and chemokines in papillary thyroid cancer: A review and experimental results. Immunol. Res. 2018, 66, 710–722.

11. Ferrari, S.M.; Elia, G.; Piaggi, S.; Baldini, E.; Ulisse, S.; Miccoli, M.; Materazzi, G.; Antonelli, A.; Fallahi, P. CCL2 is Modulated by Cytokines and PPAR-γ in Anaplastic Thyroid Cancer. Anticancer Agents Med. Chem. 2018, 18, 458–466.

12. Jablonska, J.; Leschner, S.; Westphal, K.; Lienenklaus, S.; Weiss, S. Neutrophils responsive to endogenous IFN-beta regulate tumor angiogenesis and growth in a mouse tumor model. J. Clin. Investig. 2010, 120, 1151–1164.

13. Janas, M.L.; Groves, P.; Kienzle, N.; Kelso, A. IL-2 regulates perforin and granzyme gene expression in CD8+ T cells independently of its effects on survival and proliferation. J. Immunol. 2005, 175, 8003–8010.

14. Jang, J.E.; Hajdu, C.H.; Liot, C.; Miller, G.; Dustin, M.L.; Bar-Sagi, D. Crosstalk between regulatory T cells and tumor-associated dendritic cells negates antitumor immunity in pancreatic cancer. Cell Rep. 2017, 20, 558–571.

15. Lee, F.; Yang, P.S.; Chien, M.N.; Lee, J.J.; Leung, C.H.; Cheng, S.P. An increased neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts incomplete response to therapy in differentiated thyroid cancer. Int. J. Med. Sci. 2018, 15, 1757–1763.

16. Suzuki, S.; Shibata, M.; Gonda, K.; Kanke, Y.; Ashizawa, M.; Ujiie, D.; Suzushino, S.; Nakano, K.; Fukushima, T.; Sakurai, K.; et al. Immunosuppression involving increased myeloid-derived suppressor cell levels, systemic inflammation and hypoalbuminemia are present in patients with anaplastic thyroid cancer. Mol. Clin. Oncol. 2013, 1, 959–964.

17. Teng, F.; Meng, X.; Kong, L.; Mu, D.; Zhu, H.; Liu, S.; Zhang, J.; Yu, J. Tumor-infiltrating lymphocytes, forkhead box P3, programmed death ligand-1, and cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 expressions before and after neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer. Transl. Res. 2015, 166, 721–732.

18. Thorsson, V.; Gibbs, D.L.; Brown, S.D.; Wolf, D.; Bortone, D.S.; Ou Yang, T.H.; Porta-Pardo, E.; Gao, G.F.; Plaisier, C.L.; Eddy, J.A.; et al. The Immune Landscape of Cancer. Immunity. 2018, 48, 812–830.

19. Tran Janco, J.M.; Lamichhane, P.; Karyampudi, L.; Knutson, K.L. Tumor-infiltrating dendritic cells in cancer pathogenesis. J. Immunol. 2015, 194, 2985–2991.