ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი
ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი

უჯრედული და მოლეკულური ბიოლოგიის კათედრა

თეა თევდორაძე

ჰორმონალურიდისბალანსისფონზესარძევეჯირკვლისსიმსივნეებითდაავადებულთასისხლშიგანვითარებულიპათოლოგიურიპროცესების მოლეკულური მექანიზმების ზოგიერთი ასპექტი

ბიოლოგიის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო ხარისხის
მოსაპოველად წარმოდგენილი

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

03.00.25 – უჯრედული ბიოლოგია

სამეცნიერო ხელმძღვანელი:
ბ.მ.დ., პროფ. ნ. კოტრიკაძე

თბილისი – 2006

დიდ მადლობას ვუხდით ა. ღვამიჩავას სახელობის ონკოლოგიის ნაციონალური ცენტრის მამოლოგიური განყოფილების გამგეს, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორს, პროფესორ გ. ნემსაძეს თანადგომისათვის, გაწეული კონსულტაციებისა და საკვლევი ობიექტის შეუფერხებელი მოწოდებისათვის.

შინაარსი

შესავალი.

თავი I. ლიტერატურული მიმოხილვა.

1.1 სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების ეტიოლოგია.

1.2 ჰორმონების როლი სარძევე ჯირკვლის ფორმირებასა და პათოლოგიური პროცესების განვითარებაში.

1.2.1 სასქესო სტეროიდული ჰორმონები და მათი როლი სარძევე ჯირკვლის სიმსივნურ ტრანსფორმაციაში.

1.2.2 ენდოკრინულ სისტემებში განვითარებული ასაკობრივი ცვლილებები და ჰორმონალური კანცეროგენეზი.

1.3 სტეროიდული ჰორმონების ბიოსინთეზსა და მეტაბოლიზმში მონაწილე ფერმენტები, მათი გენეტიკური პოლიმორფიზმი და კავშირი სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების განვითარების რისკთან.

1.4 ზრდის ფაქტორები და მათი როლი სიმსივნური ზრდის რეგულაციაში.

1.4.1 ონკოგენ – ERBB2-ის აქტივაცია და მისი პროგნოზირებადი მნიშვნელობა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულებში.

თავი II. კვლევის ობიექტი და მეთოდები.

2.1. ჰორმონების განსაზღვრის მეთოდი.

2.2. ლიპიდების გამოყოფის მეთოდი.

2.3. ფოსფოლიპიდების საერთო კონცენტრაციის განსაზღვრის მეთოდი.

2.4. მალონის დიალდეჰიდის განსაზღვრის მეთოდი.

2.5. ქოლესტეროლის განსაზღვრის მეთოდი.

2.6. პლაზმაში ცხიმოვანი მჟავების განსაზღვრის მეთოდი.

2.7. ცილების ანალიზური ელექტროფორეზის მეთოდი დისოცირებულ პირობებში.

2.8. საკალიბრო მრუდის აგება.

2.9. დიფერენციალური სკანირებადი მიკროკალორიმეტრიის მეთოდი.

2.10. სუპეროქსიდდისმუტაზას (სოდ) აქტივობის განსაზღვრის მეთოდი.

2.11. მჟავა ფოსფატაზას აქტივობის განსაზღვრის მეთოდი.

თავი III. ექსპერიმენტული ნაწილი.

3.1 ზოგიერთი სასქესო და არასასქესო ჰორმონის შესწავლა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავდებულთა სისხლში.

3.2 ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვისა და ლიპიდური სპექტრის შესწავლა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში.

3.3 თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების სპექტრის შესწავლა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში.

3.4 სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის პლაზმის ცილების დაყოფა პოლიაკრილამიდის გელში.

3.5 სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის პლაზმის თერმოდინამიკური პარამეტრების შესწავლა დიფერენციალური სკანირებადი მიკროკალორიმეტრიის მეთოდით.

3.6 ანტიოქსიდანტური სისტემის ფუნქციონალურიაქტივობისა და მემბრანული ფერმენტის აქტივობის ცვლილება სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში.

თავი IV.დასკვნები.

თავი V.გამოყენებული ლიტერატურა.

შემოკლებები

1. E2-ესტრადიოლი
2. E1S -ესტროგენსულფატი
3. P-პროგესტერონი
4. TSH-თირეოტროპული ჰორმონი
5. fT4-თავისუფალი თიროქსინი
6. PRL -პროლაქტინი
7. T3-ტრიიოდთირონინი
8. TRH- თირეოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონი
9. LH-მალუთეინიზირებელი ჰორმონი
10. NADPH-ნიკოტინამიდდინუკლეოტიდფოსფატის აღდგენილი ფორმა
11. EGF-ეპითელიალური ზრდის ფაქტორი
12. TGF-სიმსივნური ზრდის ფაქტორი
13. IGF-ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი
14. TNF-სიმსივნეების ნეკროზის ფაქტორი
15. EDTA-ეთილენდიამინ – N, N, N`, N` - ტეტრაძმარმჟავა
16. ТБК -თიობარბიტურის მჟავა
17. ТХУ-ტრიქლორძმარმჟავა
18. GST-გლუტათიონ – S – ტრანსფერაზა
19. CDK-ციკლინ-დამოკიდებული კინაზა

შესავალი

პრობლემის აქტუალობა

უკანასკნელ წლებში სულ უფრო მეტ აქტუალობას იძენს სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეების, როგორც ჰორმონალური დარღვევების ფონზე მიმდინარე დაავადებათა პათოგენეზის, დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის საკითხები, რაც აღნიშნული სიმსივნური პათოლოგების გამოვლენის მზარდი სიხშირით არის განპირობებული [1]. სტატისტიკური მონაცემებით სარძევე

ჯირკვლის სიმსივნეებს პირველი ადგილი უჭირავთ ქალების რეპროდუქციული სისტემის ონკოლოგიურ დაავადებათა შორის [2]. კლინიკური ონკოლოგიის მიღწევების მიუხედავად მაღალ დონეზე რჩება ასევე სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით (კიბოთი)გამოწვეული სიკვდილიანობა [10].

ცნობილია, რომ სარძევე ჯირკვლის სიმსივნურ ტრანსფორმაციას განაპირობებსრისკ-ფაქტორების დიდი ჯგუფი, რომელთა შორის აღსანიშნავია ჰორმონალური დარღვევები, ადრეული მენარქე, გვიანი მენოპაუზა, მშობიარობისა და ლაქტაციის არქონა [7], სიმსუქნე, კვება, სხვადასხვა ჰორმონალური პრეპარატები, ცხოვრების წესი, რეპროდუქციული სისტემის სხვადასხვა პათოლოგიები, ტრავმა, ეკოლოგური ფაქტორები, გენეტიკური ფაქტორები [15] და სხვა.

ცნობილია ისიც, რომ სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე (კიბო) უმეტესად სიცოცხლის მეორე ნახევარში ვითარდება, რაც დაკავშირებული უნდა იყოს ენდოკრინულ სისტემაში მიმდინარე ასაკობრივ ცვლილებებთან [27], თუმცა აღინიშნება სარძევე ჯირკვლის კიბოთი დაავადების სიხშირის ზრდა ადრეულ ასაკშიც [4]. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნისათვის დამახასიათებელია დაავადების სიხშირის ორი ძირითადი ასაკობრივი პერიოდი: რეპროდუქციული (საკვერცხეების ტიპი) და მენოპაუზური (თირკმელზედა ჯირკვლის ტიპი) [18]. აღნიშნული ორივე ტიპი ერთმანეთისაგან განსხვავდება როგორც მთელი რიგი კლინიკური თავისებურებით, ასევე ზოგიერთი ეპიდემიოლოგიური რისკ-ფაქტორის გამოვლენითა და ჰორმონალური დარღვევების სპექტრით [18].

ამრიგად, რისკ_ფაქტორების მრავალფეროვნება და ჰორმონალურ სტატუსში ასაკობრივი ცვლილებებით განპირობებული დარღვევების განსაკუთრებული როლი, მეტად აქტუალურს ხდის მენოპაუზის პერიოდში აღნიშნულიპათოლოგიის კვლევის, საწყის ეტაპზე გამოვლენისა და ადექვატური მკურნალობის შერჩევის პრობლემებს.

კვლევის მიზანი და ამოცანები

ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე ჩვენი სამუშაოს მიზანს წარმოადგენდა:

- მენოპაუზის პერიოდში (50-65წ) შეგვესწავლა იმ ჰორმონალური დარღვევების სპექტრი, რომლებიც საფუძვლად უდევს სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების განვითრებას.

- დაგვედგინა სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულებში ჰორმონალური დისბალანსის ფონზე განვითარებული პათოლოგიური პროცესების მოლეკულური მექანიზმების ზოგიერთი ასპექტი აღნიშნულ პერიოდში.
- შეგვემუშავებინა მენოპაუზის პერიოდში სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების ადრეულ ეტაპზე გამოვლენისა და მკურნალობისათვის ახალი დამხმარე სადიგნოსტიკო ტესტი.

აღნიშნული მიზნის მისაღწევად ჩვენს წინაშეE დაისახა შემდეგი ამოცანები:

- გამოგვევლინა საკვერცხეების მიერ გამომუშავებული სტეროიდული ჰორმონების: ესტრადიოლისა (E2) და პროგესტერონის (P) რაოდენობა სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლში, რათა შეგვეფასებინა სასქესო სტეროიდული ჰორმონების როლი აღნიშნული პათოლოგიების განვითარებაში.
- შეგვესწავლა ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციონალური მდგომარეობის (კერძოდ, ჰიპოფუნქციის) მახასითებლების _ თირეოტროპული ჰორმონისა (TSH) და თირეოიდულის ჰორმონის თიროქსინის (fT4) _ რაოდენობრივი ცვლილება მენოპაუზის პერიოდში, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში, რამეთუ ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციონალური აქტივობა მჭიდროდ არის დაკავშირებული რეპროდუქციულ სისტემასთან.
- შეგვესწავლა მენოპაუზის პერიოდში პროლაქტინის (PRL) რაოდენობრივი ცვლილება სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლში, რამეთუ აღნიშნული ჰორმონი გავლენას ახდენს თვით სარძევე ჯირკვლის ფუნქციონალურ აქტივობაზე. გარდა ამისა, როგორც პროლაქტინის, ასევე თირეოტროპული ჰორმონის სეკრეციის რეგულაცია ჰიპოთალამუსის მიერ საერთო მექანიზმით ხორციელდება.
- შეგვესწავლა მენოპაუზის პერიოდში ჰორმონალური დარღვევების ფონზე ლიპიდური სპექტრის (ლიპიდების საერთო რაოდენობა, ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობა, ამინო– და ქოლინშემცველი ფოსფოლიპიდების პროცენტული რაოდენობა, ასევე ქოლესტეროლის, როგორც სტეროიდული ჰორმონების წინამორბედის რაოდენობა) ცვლილება სარძევე ჯირკვლის

სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში, რამეთუ ეს უკანასკნელი სიმსივნური პროცესის განვითარებას უწყობს ხელს და დამოკიდებულია ქალის რეპეოდუქციულ და მენოპაუზურ პერიოდებზე.

- შეგვესწავლა ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის აქტივობის ცვლილება სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლში, რამეთუ ლიპიდური სპექტრის ცვლილება მნიშვნელოვნად არის დაკავშირებული აღნიშნული პროცესის ინტენსივობასთან. საყურადღებოა, რომ ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროდუქტები (ჰიდროზეჟანგები) მონაწილეობენ სტეროიდული ჰორმონების ბიოსინთეზში.
- დაგვედგინა ორგანიზმის ენერგეტიკული ჰომეოსტატის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი კომპონენტის _ თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების _ რაოდენობრივი ცვლილება სარძევე ჯირკვლისკეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლში.
- დაგვედგინა სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის პლაზმის ცილებში მიმდინარე ცვლილებები.
- შეგვესწავლა მენოპაუზის პერიოდში სისხლის პლაზმის ცილების (ალბუმინისა და “მწვავე ფაზის” ცილების) თერმოდინამიკური პარამეტრები. მიღებული მონაცემების საფუძველზე შეგვეფასებინა აღნიშნული ცვლილებების სპეციფიკურობა და დიფერენციალური სკანირებადი მიკრო-კალორიმეტრიის მეთოდის შესაძლო სადიაგნოსტიკო მნიშვნელობა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების (კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი) დიაგნოსტიკის თვალსაზრისით.
- შეგვესწავლა მენოპაუზის პერიოდში, აღნიშნული პათო-ლოგიებით დაავადებულთა სისხლში ანტიოქსიდანტური ფერმენტის,სუპეროქსიდდისმუტაზასაქტივობის ცვლილება, რათა დაგვედგინა ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსიფიკაციის ფონზე ორგანიზმის დამცველობითი ანტიოქსიდანტური სისტემის ფუნქციონალური მდგომარეობა, ასევე შეგვესწავლა მემბრანოდამოკიდებული ფერმენტის _ მჟავა ფოსფატაზას _

აქტივობის ცვლილება, რამეთუ ცნობილია სტეროიდული ჰორმონების მნიშვნელოვანი როლი აღნიშნული ფერმენტის აქტივობის რეგულირებაში.

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე

პირველად იქნა შესწავლილი:

1. ფარისებრი ჯირკვლის ჰიპოფუნქციით განპირობებულითირეოტროპული ჰორმონისადა თავისუფალი თიროქსინის რაოდენობრივი ცვლილება და მათი როლი სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების განვითარებაში, მენოპაუზის პერიოდში.
2. მენოპაუზის პერიოდში საკვერცხეების მიერ გამომუშავებული სტეროიდული ჰორმონების – ესტრადიოლისა და პროგესტერონის, ფარისებრი ჯირკვლის თირეოიდული ჰორმონის - თიროქსინის, ჰიპოფიზის თირეოტროპული ჰორმონისა და პროლაქტინის რაოდენობრივი ცვლილების ფონზე, სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში განვითარებული პათოლოგიური პროცესების მოლეკულური მექანიზმების ზოგიერთი ასპექტი:
    - ლიპიდური სპექტრის ცვლილება (ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობის, ქოლინ- და ამინოშემცველი ფოსფოლიპიდების პროცენტული რაოდენობის ფოსფო-ლიპიდების საერთო რაოდენობაში, ქოლესტეროლის რაოდენობისა და ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის აქტივობის ცვლილება).
    - თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების სპექტრის ცვლილება, როგორც აღნიშნული სიმსივნეებისათვის დამახასითებელი ენერგეტიკული ჰომეოსტატის რღვევის შედეგი.
    - ორგანიზმის ანტიოქსიდანტური სისტემის ფუნქციონალური მდგომარეობა.
3. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის პლაზმის თერმოდინამიკური პარამეტრები.

გამოვლენილ იქნა აღნიშნულ პათოლოგიებს შორის სპეციფიკურობა მენოპაუზის პერიოდში.

ნაშრომის თეორიული და პრაქტიკული მნიშვნელობა

წინამდებარე ნაშრომი წარმოადგენს ფუნდამენტური და გამოყენებითი კვლევის ერთობლიობას, მოიცავს დასაბუთებულ ახალ ექსპერიმენტულ შედეგებს, რომლებსაც არსებითი მნიშვნელობა აქვთ, როგორც ბიოლოგიური მეცნიერებისათვის, ასევე სამედიცინო პრაქტიკისათვის.

ნაშრომის თეორიულ ღირებულებას წარმოადგენს:

- სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში, მენოპაუზის პერიოდში სასქესო სტეროიდული ჰორმონების დისბალანსის (E2-ის გაზრდილი პროდუქცია P-ს შემცირების ფონზე) გამოვლენა. აღნიშნული დისბალანსი მიუთითებს სარძევე ჯირკვლის უჯრედებზე ეტრადიოლის ჭარბ პროლიფერაციულ სტიმულაციას, რაც სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების წარმოქმნასა და შემდგომ მათ პროგრესირებას უნდა იწვევდეს. აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ ეტრადიოლსა და პროგესტერონს შორის დისბალანსის დროში გახანგრძლივება სარძევე ჯირკვლის კიბოს წარმოქმნის უფრო მეტ რისკ-ფაქტორს წარმოადგენს.
- მენოპაუზის პერიოდში პროლაქტინის რაოდენობის მკვეთრი მატება, რაც სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის (კიბოს) შემთხვევაში, აღნიშნული პათოლოგიისათვის სპეციფიკურ მახასიათებლად შეიძლება ჩაითვალოს.

ნაშრომის პრაქტიკულ ღირებულებას წარმოადგენს:

- სასქესო სტეროიდული ჰორმონების კვლევა, რაც საშუალებას იძლევა მიღებული მონაცემები გამოყენებულ იქნას მენოპაუზის პერიოდში, როგორც პროფილაქტიკისა და სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების ადრეული დიაგნოსტიკის ერთ-ერთი დამხმარე საშუალება.
- მენოპაუზის პერიოდში, პროფილაქტიკისა და სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების ადრეული დიაგნოსტიკის თვალსაზრისით, ასევე საყურადღებოა ანტიკანცეროგენული თირეოიდული ჰორმონის _ თიროქსინის _ კვლევა. ამ

უკანასკნელის მკვეთრი შემცირება შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას, როგორც აღნიშნული პათოლოგიების განვითარების რისკის მაჩვენებელი, ხოლო თავისთავად ფარისებრი ჯირკვლის გამოხატული ჰიპოფუნცია სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის წინაპირობა შეიძლება იყოს.

- მენოპაუზის პერიოდში, ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის (ჰიპოფუნქციის) დადგენა, რამეთუ ანტიკანცეროგენული ჰორმონის _ თიროქსინის მკვეთრი შემცირება მიგვანიშნებს ჰორმონალური თერაპიის აუცილებლობაზე. სასურველია პოსტოპერაციულ პერიოდში თიროქსინის გამოყენება ავადმყოფის შემდგომი მკურნალობის მიზნით.
- დიფერენციალური სკანირებადი მიკროკალორიმეტრიის მეთოდის, როგორც დამხმარე სადიგნოსტიკო საშუალების, შესაძლო გამოყენება სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების დიაგნოსტიკის თვალსაზრისით.

თავი I

ლიტერატურის მიმოხილვა

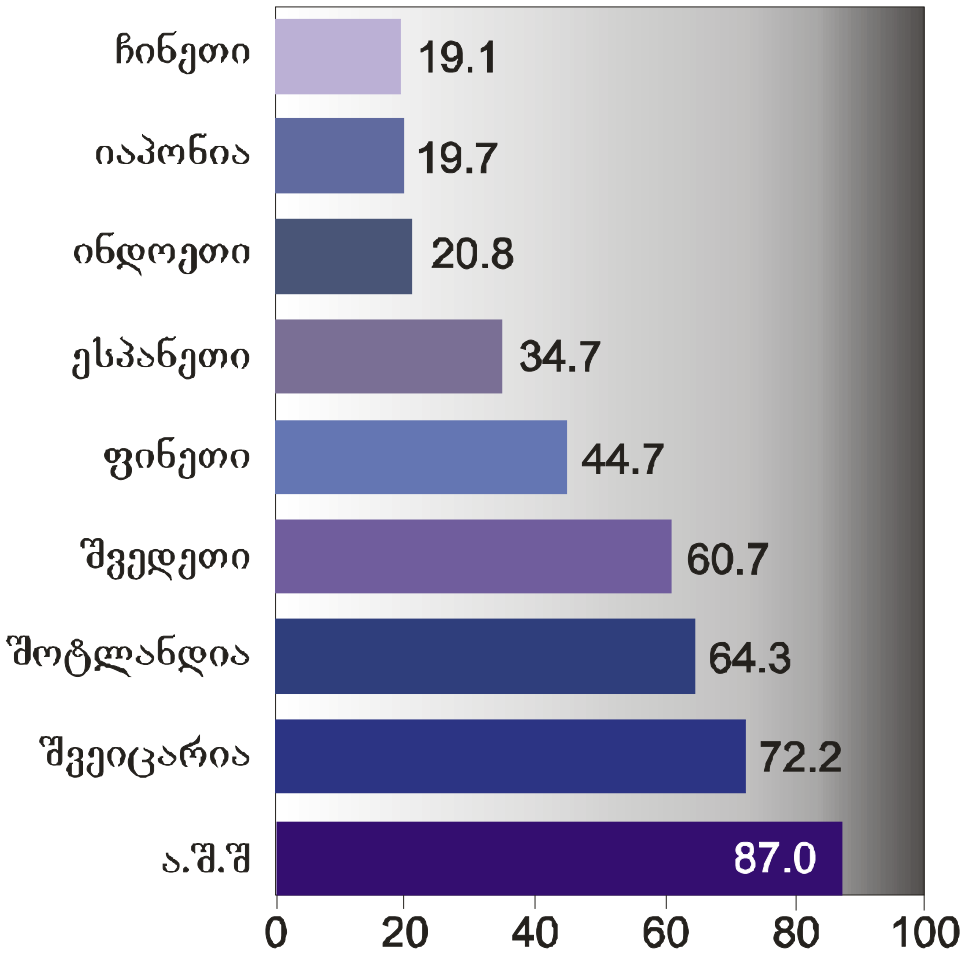
1.1 სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების ეტიოლოგია

სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებს თავიანთი გავრცელებით წამყვანი ადგილი უჭირავთ ქალების ონკოლოგიურ დაავადებებს შორის. სტატისტიკის მიხედვით სარძევე ჯირკვლის კიბოთი ყოველწლიურად ავადდება დაახლოებით 1მლნ. ქალი, ამასთან შემთხვევათა თითქმის ნახევარი რეგისტრირებულია განვითარებულ ქვეყნებში [1]. ამ მხრივ პირველი ადგილი უკავია აშშ-ს, მომდევნო ადგილზეა ევროპის ქვეყნები (შვეიცარია, შოტლანდია, ფინეთი..), დაავადების შედარებით დაბალი მაჩვენებელი აღინიშნება აზიის ქვეყნებში (ინდოეთი, იაპონია, ჩინეთი..) (სურ.1) [2].

სარძევე ჯირკვლის კიბოთი დაავადების სიხშირის მხრივ გეოგრაფიული, ეთნიკური და რეგიონალური განსხვავება მნიშვნელოვნად არის დაკავშირებული, როგორც გენეტიკურ და ონტოგენეტიკურ ფაქტორებთან, ასევე სხვადსხვა ქვეყნებში მცხოვრები ქალების ჰორმონალური სტატუსის სხვადასხვა ფორმით ცვლილებასთან [1]. ეს უკანასკნელი კი განპირობებულია ერთის მხრივ ცხოვრების წესით (კვება,

ალკოჰოლი, ეკოლოგიური და კლიმატური ფაქტორები...), მეორეს მხრივ კი რეპროდუქციული ანამნეზის ფაქტორებით (ადრეული მენარქე, გვიანი მენოპაუზა, მშობიარობათა რიცხვი, სხვადასხვა ჰორმონალური პრეპარატები), რაც განსაზღვრავს ესტროგენული სტიმულაციის დონეს სიცოცხლის განმავლობაში [3].

ქალის სარძევე ჯირკვალი წყვილი ორგანოა, რომელიც ექტოდერმიდან ვითარდება და კანის საოფლე აპოკრინულიჯირკვლების სახეცვლილებას წარმოადგენს [4].სარძევე ჯირკვალი მდებარეობს მკერდის დიდი კუნთის ფასციაზე III-VI ნეკნების მიდამოში.



სურ.1 სარძევე ჯირკვლის კიბოს გავრცელების დიაგრამა [2].

იგი რთული მილაკოვან_ალვეოლური ჯირკვალია (სურ.2). სქესობრივი მომწიფების დროს სარძევე ჯირკვალში გამომყვანი სადინარები ყალიბდება, ხოლო სეკრეტორული განყოფილებების ფორმირება ორსულობის პერიოდში მიმდინარეობს. ჯირკვლის პარენქიმა 15-20 სეგმენტის ანუ წილისაგან შედგება, რომელიც ფაშარი შემაერთებელი და ცხიმოვანი ქსოვილითაა გარემოცული. წილი წარმოადგენს რთულ, მილაკოვან_ალვეოლურ ჯირკვალს სარძევე სადინარებით. ძუძუს მწვერვალზე სადინარები ფართოვდებიან და სარძევე სინუსებს წარმოქმნიან. წილებიწარმოდგენილია 20-40 წილაკით, რომელთაგან თითოეული 10-100 ალვეოლისაგან შედგება [4,5].…

სარძევე ჯირკვლის ზრდისა და განვითარების პროცესშიშესაძლებელია ოთხი ტიპის წილაკის ფორმირება [5]:

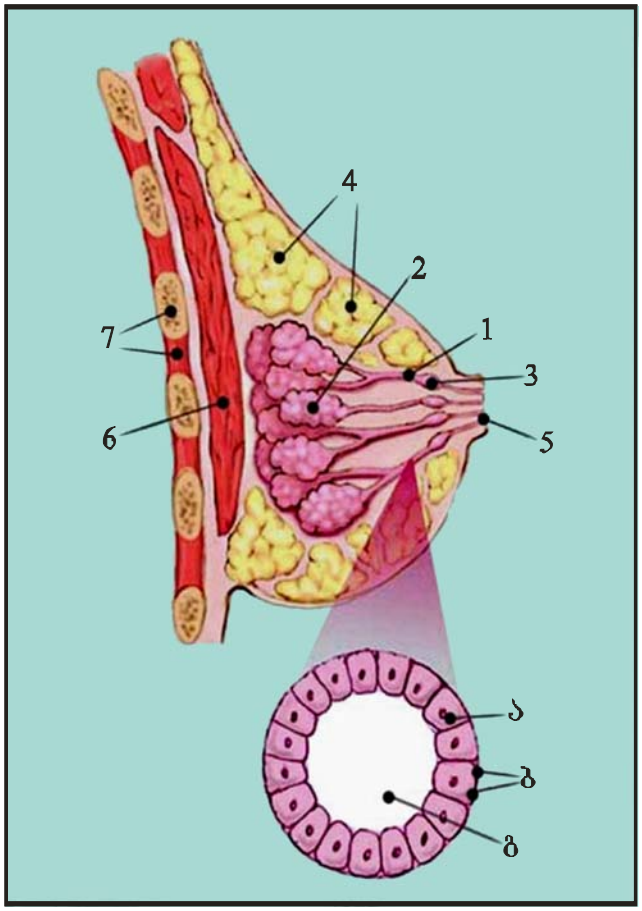
I ტიპი _ ნაკლებად დიფერენცირებულია და დამახასიათებელია მოუმწიფებელი ქალის მკერდისათვის (მენარქემდე).

II ტიპი _ ვითარდება I ტიპის წილაკიდან და წარმოდგენილია შედარებით მეტი რაოდენობის სადინარით.

III ტიპი _ ევოლუციას განიცდის II ტიპის წილაკიდან და ორსულობის პერიოდისათვის არის დამახასიათებელი. განვითარების ამ სტადიაზე სარძევე ჯირკვალი გაძლიერებული ჰორმონალური სტიმულაციის ქვეშ იმყოფება.

IV ტიპი _ დამახასითებელია ლაქტაციის პერიოდისათვის და წარმოადგენს ქალის სარძევე ჯირკვლის მაქსიმალური დიფერენცირებისა და განვითარების ეტაპს. ლაქტაციის დამთავრების შემდგომ IV ტიპი რეგრესირდება III –ში.

ცნობილია, რომ I ტიპის წილაკებისთვის დამახასითებელია ატიპიური ჰიპერპლაზიის მსგავსი ნეოპლაზიური დაზიანებები. ეს უკანასკნელნი შესაძლოა პროგრესირდნენ და განაპირობონ სადინარის კიბოს (in situ) განვითრება(სურ.3) [6], ანუფრორთულიფორმა,როგორიცაა _



სურ.2სარძევე ჯირკვლის ანატომია [5*]

1- სარძევე სადინარია- სადინარის უჯრედები

2- წილაკიბ- ბაზალური მემბრანა

3- სარძევე სინუსიგ- სადინარის ღრუ

4- ცხიმოვანი ქსოვილი

5- ძუძუს მწვერვალი

6- მკერდის დიდი კუნთი

7- ნეკნები

სარძევე ჯირკვლის ინვაზიური კიბო (სურ.4) [5,6]. რაც შეეხება II ტიპის წილაკს, შესაძლოა განვითარდეს ატიპიური ჰიპერპლაზია და წილაკების კიბო in situ (სურ.5) [3]. III ტიპის წილაკისათვის დამახასიათებელია სეკრეტორული ადენომები, ფიბროადენომები, სკლეროზული ადენოზები და აპოკრინული კისტები [4].…

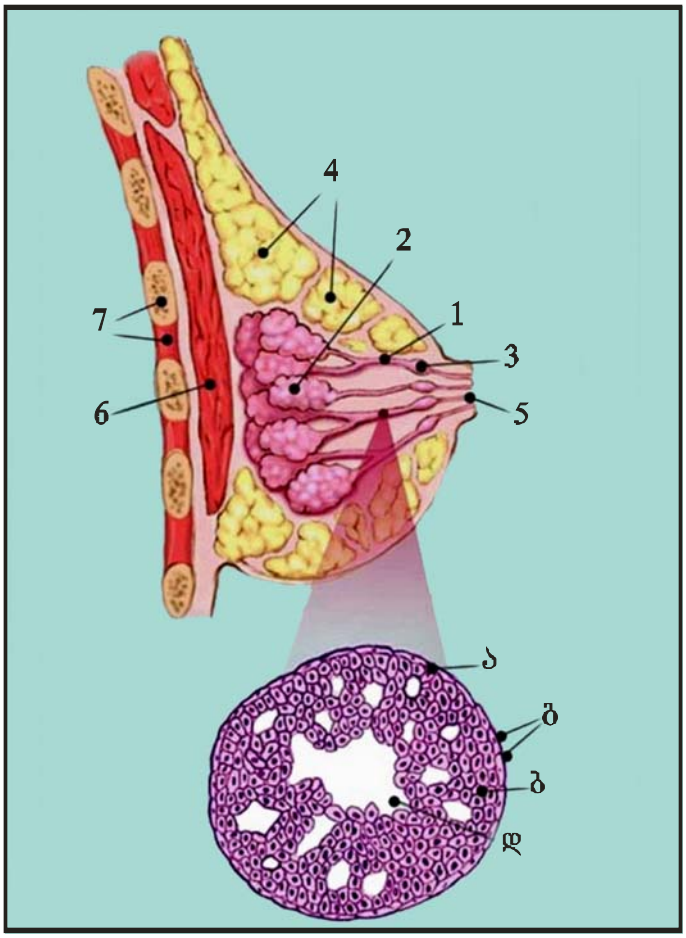
სარძევე ჯირკვლის კიბოს წარმოქმნის ალბათობა გაცილებით მაღალია ქალებში, რომლებიც არ არიან ნამშობიარები [7]. ორსულობა, ისევე როგორც ლაქტაცია, მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს სარძევე ჯირკვლის ბიოლოგიურ მახასიათებლებზე, იწვევს ცვლილებებს გენომის დონეზე და იცავს ქალის ორგანიზმს კანცეროგენული ფაქტორებისაგან [5]. დადგენილია, რომ ორსულობის პერიოდში წარმოქმნილი ქორიონული გონადოტროპინი მაინჰიბირებელ გავლენას ახდენს სარძევე ჯირკვლის ეპითელურ ქსოვილზე, რაც ვლინდება უჯრედული პროლიფერაციის დათრგუნვით [5,7].

სარძევე ჯირკვლის სიმსივნური ტრანსფორმაცია მოიცავს ორ მდგომარეობას:

- სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე
- სარძევე ჯირკვლის კიბო, ანუ ავთვისებიანი სიმსივნე

სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე უმეტესად ახალგაზრდაასაკში ვითარდება.იგიმოძრავია, იშვიათად აღწევს დიდ ზომებს და არ იძლევა მეტასტაზებს, თუმცა დასაშვებია ოპერაციის შემდგომი რეციდივები [6].

კეთილთვისებიანი სიმსივნის ფორმებს შორის ფართო გავრცელებით ხასიათდებიან ფიბროადენომა და მასტოპათია (სარძევე ჯირკვლის დისჰორმონალური ჰიპერპლაზია) [8]. ფიბროადენომა ვითარდება ჰორმონალური ბალანსის რღვევის ნიადაგზე, ძირითადად შემაერთებელქსოვილოვანი და ნაკლები ხარისხით ჯირკვლოვანი ელემენტების პროლიფერაციის შედეგად [6]. ფიბროადენომის მსგავსად მასტოპათიაც,როგორცწესიჰორმონალური დისბალანსის შედეგად



სურ.3 სარძევე ჯირკვლის სადინარის კიბო (in situ)[5*]

1- სარძევე სადინარია- სადინარის ნორმალური უჯრედები

2- წილაკიბ- სადინარის სიმსივნური უჯრედები

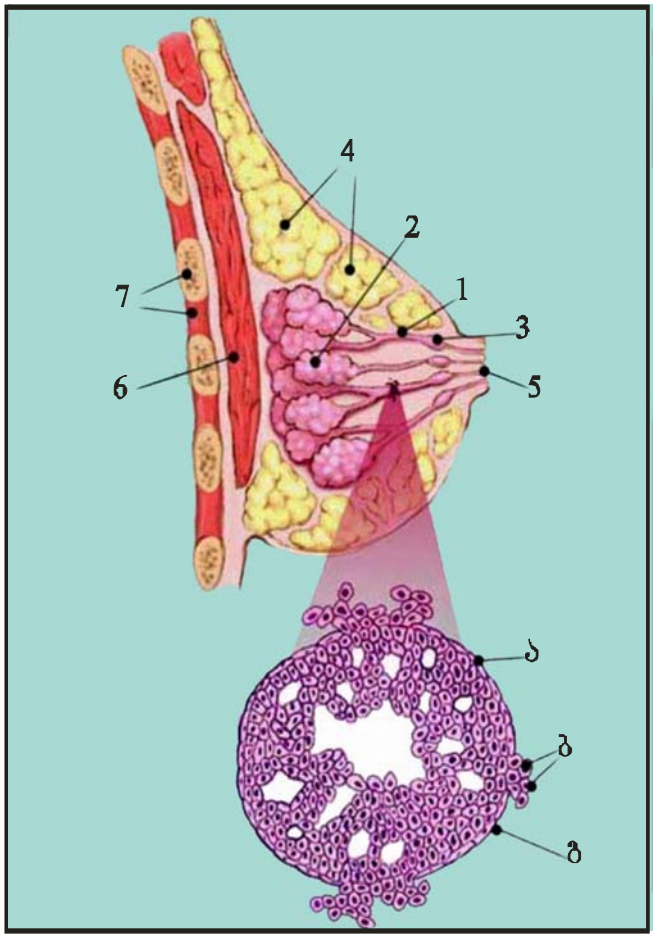
3- სარძევე სინუსიგ- ბაზალური მემბრანა

4- ცხიმოვანი ქსოვილი დ- სადინარის ღრუ

5- ძუძუს მწვერვალი

6- მკერდის დიდი კუნთი

7- ნეკნები



სურ. 4სარძევე ჯირკვლის ინვაზიური კიბო [5*]

1- სარძევე სადინარი ა- სადინარის ნორმალური უჯრედები

2- წილაკი ბ- სადინარის სიმსივნური უჯრედები

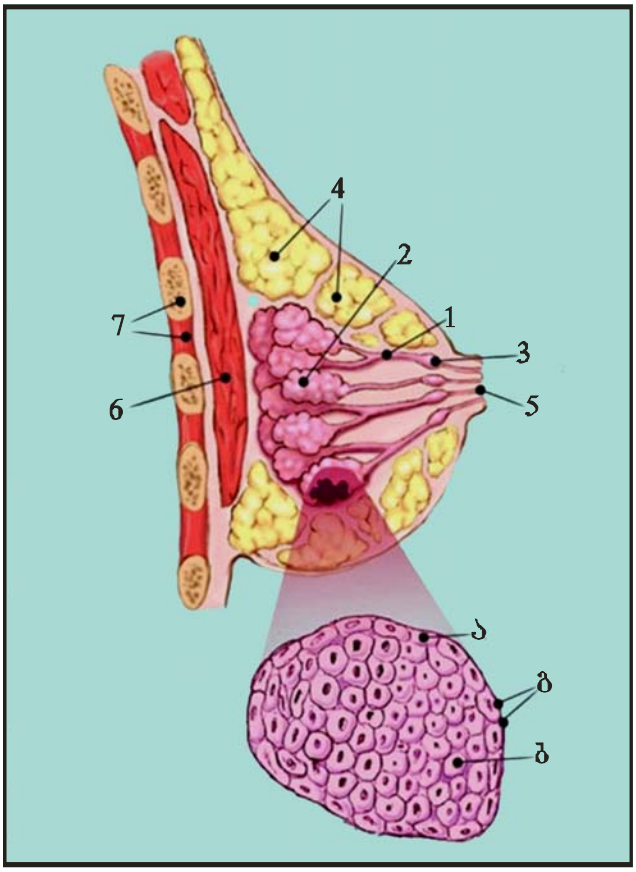
3- სარძევე სინუსიარღვევენ ბაზალური მემბრანას

4- ცხიმოვანი ქსოვილი გ- ბაზალური მემბრანა

5- ძუძუს მწვერვალი

6- მკერდის დიდი კუნთი

7- ნეკნები



სურ.5 სარძევე ჯირკვლის წილაკების კიბო (in situ)[5*]

1- სარძევე სადინარია- წილაკების ნორმალური უჯრედები

2- წილაკიბ- წილაკების სიმსივნური უჯრედები

3- სარძევე სინუსიგ- ბაზალური მემბრანა

4- ცხიმოვანი ქსოვილი

5- ძუძუს მწვერვალი

6- მკერდის დიდი კუნთი

7- ნეკნები

ვითარდება. ამ დროს ჯირკვალი უმეტეს შემთხვევაში დიფუზურად ან არათანაბრად გაზრდილია ზომაში და შეიცავს ერთ ან რამოდენიმე სიმსივნეს (კისტას). სარძევე ჯირკვლის ჰიპერპლაზია (ნორმაში) შეიმჩნევა სქესობრივი მომწიფების, მენსტრუაციის, ორსულობისა და ლაქტაციის პერიოდში [8,9]. იმ შემთხვევაში, როცა ჰიპოფიზის, საკვერცხეებისა და თირკმელზედა ჯირკვლის ფუნქციები ხანგრძლივი დროის განმავლობაში დარღვეულია, სარძევე ჯირკვალში შეუქცევადი პროლიფერაციული ცვლილებები ვითარდება (მასტოპათია). აღნიშნული ცვლილებები მიმდინარეობს

არამარტო ეპითელიუმში, არამედ შემაერთებელ ქსოვილშიც და მოიცავს ორივე ჯირკვალს ნაწილობრივ ან დიფუზურად [9].

ცნობილია სარძევე ჯირკვლის კიბოთი დაავადების სიხშირის ორი ასაკობრივი მაქსიმუმი _ 50 წლამდე და 55 წლის ზემოთ. აქედან გამომდინარე გამოყოფენ მის პრემენოპაუზურ (საკვერცხეების) და პოსტმენოპაუზურ (თირკმელზედა ჯირკვლის) ტიპებს [10].

აღნიშნული ორივე ტიპი ერთმანეთისაგან განსხვავდება როგორც მთელი რიგი კლინიკური თავისებურებებით, ასევე ზოგიერთი ეპიდემიოლოგიური რისკ-ფაქტორების გამოვლენითა და ჰორმონალური დარღვევების სპექტრით. სხეულის ჭარბი წონა და ორგანიზმში ცხიმის წილის მატება ზრდის სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის პოსტმენოპაუზური ტიპის განვითარების რისკს [11]. ცნობილია, რომ ცხიმიანობის მატებას ახასიათებს გადახრები სხვადასხვა ენდოკრინულ ჰომეოსტაზში [10], ხოლო ინსულინრეზისტენტულობა წარმოადგენს ერთ-ერთ იმ პარამეტერს, რომელიც სარძევე ჯირკვლის კიბოს განვითარების წამყვან რისკ-ფაქტორს განეკუთვნება [10,11]. აღსანიშნავია, რომ ჰიპერინსულინემია და ინსულინრეზისტენტულობა ზრდის დაავადების ორივე აღნიშნული ტიპის განვითარების რისკს [11].

სარძევე ჯირკვლის კიბოსთან მიმართებაში არ არის გამოვლენილი ერთი რომელიმე სპეციფიკური ეტიოლოგიური ფაქტორი [12], მაგრამ ცნობილია რისკ-ფაქტორების ჯგუფი, რომლებიც მნიშვნელოვნად ზრდიან აღნიშნული დაავადების წარმოქმნის ალბათობას. ამ უკანასკნელთა შორის აღსანიშნავია მემკვიდრეობითი და გენეტიკური ფაქტორები [1,3], ჰორმონალური ფაქტორები [1,10], გარემოს არახელსაყრელი პირობები [12], კვება, ალკოჰოლი და სხვა [1].

სარძევე ჯირკვლის კიბოს მემკვიდრეობითი ფორმა ხშირად ვითარდება რეპროდუქციული ასაკის ახალგაზრდა ქალებში [1]. ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ აღნიშნული დაავადება ეტიოლოგიურად დაკავშირებულია BRCA1 და BRCA2 გენებთან [13].სარძევე ჯირკვლის კიბოს განვითარების რისკი 2-3-ჯერ უფრო მაღალია ქალებში, რომელთა ნათესავებიც დაავადებულნი იყვნენ აღნიშნული სიმსივნური პათოლოგიით. BRCA2 გენ _ სუპრესორში დამემკვიდრებული მუტაცია ზრდის სარძევე ჯირკვლის კიბოთი დაავადების რისკს მამაკაცებშიც [14].

მნიშვნელოვან ეტიოლოგიურ ფაქტორს წარმოადგენს ასევე ჰორმონალური სტატუსი, რამეთუ ცნობილია, რომ ეს უკანასკნელი განსაზღვრავს ჰორმონდამოკიდებული სიმსივნეების განვითარების რისკს [1]. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნური ტრანსფორმაცია ხშირ შემთხვევაში გაძლიერებული ესტროგენული სტიმულაციის შედეგია [5]. ჰორმონალური კანცეროგენეზის პროცესში ესტროგენები არამარტო სტიმულირებენ უჯრედულ დაყოფას (პროლიფერაციას), არამედ უზრუნველყოფენ სიმსივნურ ზრდას (ნეოპლაზიურ ტრანსფორმაციას) [15]. ისინი ხშირ შემთხვევაში მონაწილეობენ თავისუფალ-რადიკალური პროდუქტების, კატექოლესტროგენებისწარმოქმნაში, რომელთაც დნმ-ის დაზიანების უნარი გააჩნიათ [16].

გარემოს არახელსაყრელ ფაქტორებს შორის განსაკუთრებით აღსანიშნავია დამოუკიდებელი კანცეროგენული აქტივობის მქონე, ქიმიური ნაერთების დიდი ჯგუფი – ქსენოესტროგენები [17]. აღნიშნული ნივთიერებები წარმოადგენენ ორგანოჰალოგენებს, რომელთაც მიაკუთვნებენ პოლიქლორ-ბიფენილებს, დიოქსინებსა და დიოქსინის მსგავს ნაერთებს, ზოგიერთ პესტიციდსა და მათ წარმოებულებს. ქსენოესტროგენების გარკვეულ ნაწილი, 17-β-ესტრადიოლთან სტრუქტურული მსგავსების გამო, ახდენს სასქესო სტეროიდული ჰორმონების აქტივობის იმიტირებას. მსგავს ნაერთებს ,,ენდოკრინულ დამანგრეველებსაც” უწოდებენ [12], რამეთუ ეს უკანასკნელნი ხელს უწყობენ ენდოკრინული სისტემის ნორმალური ფუნქციონირების რღვევას [17]. აღნიშნული ნაერთების თავისებურებას წარმოადგენს მაღალი ტოქსიკურობა, ნახევრად დაშლის საკმაოდ ხანგრძლივი პერიოდი, ახასიათებთ ბიოაკუმულაციის, კვებითი ჯაჭვის გზით გადატანისა და ცხიმოვან ქსოვილში დაგროვების უნარი [17].

ესტროგენის მსგავსი ორგანოჰალოგენების რიცხვს მიეკუთვნება ბიფენოლი-A, რომელიც სტიმულირებს სარძევე ჯირკვლის ესტროგენ-დამოკიდებული ხაზის პროლიფერაციას [17], ინდუცირებს პროგესტერონის რეცეპტორების წარმოქმნას და აძლიერებს პროლაქტინის სეკრეციას ჰიპოფიზის უჯრედებით, რითაც ახდენს ესტროგენულ თვისებებთან მსგავსების დემონსტრირებას [12].

აღსანიშნავია, რომ ზოგიერთი ორგანოჰალოგენის გავლენა სხვადასხვა ფერმენტის აქტივობაზე შეიძლება ესტროგენების მეტაბოლიზმის დონეზეც

გამოვლინდეს, რაც განაპირობებს საკმაოდ განსხვავებული თვისებების მქონე პროდუქტების წარმოქმნას. ცნობილია, რომ 2,3,7,8-ტეტრაქლორ-დიბენზო-p-დიოქსინს გააჩნია უნარი, დიოქსინებისა და დიოქსინის მსგავსი ნაერთების თავდაპირველი თვისებებისაგან განსხვავებით, ზოგიერთ ქსოვილში (მათ შორის სარძევე ჯირკვლის ეპითელიუმში) მოახდინოს 1A1 და 1B1 ციტოქრომების ინდუცირება. ეს უკანასკნელნი ესტროგენების 2 და 4_ ჰიდროქსილაზებს წარმოადგენენ და აკატალიზებენ 2,4-კატექოლესტროგენების წარმოქმნას, რომელთაც ესტროგენული და საკმაოდ ძლიერი კანცეროგენული აქტივობა გააჩნიათ [16].

ქსენოესტროგენების ჯგუფში აერთიანებენ ასევე ფიტო-ესტროგენებსაც, რომლებიც რადიკალურად განსხვავებული თვისებებით ხასიათდებიან (ახასიათებთ სიმსივნის საწინააღმდეგო მოქმედება) [17]. ეს უკანასკნელნი კვებით ფაქტორებს შეიძლება მივაკუთვნოთ. ქიმიური სტრუქტურის მიხედვით ფიტოესტროგენებს ყოფენ ორ ჯგუფად: იზოფლავონოიდებად და ლიგნანებად. პირველი ჯგუფი დიდი რაოდენობით არის წარმოდგენილი სოიოში, ხოლო მეორე _ მარცვლეულში, თესლში, კენკრასა და თხილში [18]. ცნობილია, რომ ადამიანები, რომლებიც საკვებად დიდი რაოდენობით იყენებენ სოიოსა და ბრინჯს, გაცილებით მეტი რაოდენობის იზოფლავონოიდებსა და ლიგნანებს ექსკრეტირებენ შარდთან ერთად, ვიდრე ევროპასა და ჩრდილოეთ ამერიკაში მცხოვრები ე. წ. ,,დასავლური წესით” მკვებავი ადამიანები [17,18]. სწორედ ფიტოესტროგენების ექსკრეციის დონესა და ჰორმონდამოკიდებული სიმსივნეებით დაავადების სიხშირეს შორის, სხვადასხვა პოპულაციებში გამოვლენილი უკუკორელაციის საფუძველზე ვარაუდობენ, რომიზოფლავონოიდებისა და ლიგნანების საკვების სახით დიდი რაოდენობით მოხმარება,შემაფერხებელ გავლენას ახდენს სიმსივნეების განვითარებასა და ზრდაზე [17]. აღნიშნული ეფექტი შეიძლება აიხსნას ფიტოესტროგენების თავისებურებით, რაც პროესტროგენულ და ანტიესტროგენულ თვისებებთან კომბინაციაში ვლინდება. აღნიშნული ნაერთების სუსტად გამოხატული ესტროგენული თვისებები ვლინდება სასქესო ჰორმონების შემაკავშირებელი გლობულინების ბიოსინთეზზე მასტიმულირებელი ზეგავლენით და შესაბამისად თავისუფალი ესტროგენების წილის შემცირებით ცირკულაციაში [17,19]. რაც შეეხება ფიტოესტროგენების ანტიესტროგენულ მოქმედებას, ეს უკანასკნელი ეწინააღმდეგება ესტროგენების შესაბამის რეცეპტორებთან დაკავშირებას [20].

ლიგნანებს, ისევე როგორც იზოფლავონოიდებს უნარი შესწევთ ზოგიერთ ქსოვილში დათრგუნონ ფერმენტ არომატაზას (ეს უკანასკნელი ახდენს ანდროგენებიდან ესტროგენების სინთეზს) აქტივობა, რაც ასევე ხსნის ფიტოესტროგენების სიმსივნის საწინააღმდეგო მოქმედებას [19]. ცნობილია, რომ სტეროიდგენეზისა და სტეროიდული ჰორმონების ეფექტების მოდიფიკაციის გარდა, აღნიშნული ნაერთები გავლენას ახდენენ უჯრედების დიფერენცირებასა და პროლიფერაციაზე [17], ნეოანგიოგენეზზე, ზრდის ფაქტორების გამომუშავებასა და სხვა [19]. კანცეროგენეზის რისკ-ფაქტორებს მიეკუთვნება ასევე ფარმაკოლოგიური ჰორმონალური პრეპარატები, კერძოდ, ორალური კონტრაცეპტივები და სხვა პრეპარატები, რომლებმაც საკმაოდფართო გავრცელება ჰპოვეს მსოფლიოში და რომელთა გამოყენება ხდება მენოპაუზის პერიოდში ჰორმონალური თერაპიისათვის [1].

1.2 ჰორმონების როლი სარძევე ჯირკვლის ფორმირებასა და პათოლოგიური პროცესების განვითარებაში

ცნობილია, რომ სარძევე ჯირკვლის ზრდა-განვითარება და ფორმირება ენდოკრინული სისტემის რთული კონტროლის ქვეშ იმყოფება [4]. აქედან გამომდინარე, აღნიშნული ორგანო ადვილად რეაგირებს ჰორმონალურ სტატუსში სხვადასხვაგვარ დარღვევებზე, რამაც საბოლოო ჯამში შესაძლოა სიმსივნური ტრანსფორმაცია განაპირობოს (ე.წ. ჰორმონალური კანცეროგენეზი) [11].

მკვლევართა უმრავლესობა მიიჩნევს, რომ სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების განვითარებას საფუძვლად უდევს ესტროგენებსა და პროგესტერონს შორის დისბალანსი [21]. ცნობილია, რომ ესტროგენები განაპირობებენ წილაკოვანი ალვეოლური ეპითელიუმისა და სტრომის პროლიფერაციას, ამასთან მათი მოქმედებისათვის აუცილებელია ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის და შესაძლებელია სხვა ჰიპოფიზური ჰორმონების თანხლებაც (პროლაქტინი, ზრდის ჰორმონი). დღეისათვის ცნობილია სარძევე ჯირკვალზე ესტროგენების პროლიფერაციული მოქმედების სამი თანაბრად შესაძლებელი და არაურთიერთგამომრიცხავი მექანიზმი [5]:

- ესტრადიოლის მოქმედება განაპირობებს უჯრედული პროლიფერაციის პირდაპირ სტიმულაციას, რაც დაკავშირებულია ბირთვული დნმ-ის ესტროგენულ რეცეპტორებთან.
- ესტროგენების არაპირდაპირი მოქმედების მექანიზმი ხორციელდება ზრდის ფაქტორების სინთეზის ინდუქციის ხარჯზე, რომლებიც სარძევე ჯირკვლის ეპითელიუმზე აუტოკრინულად და პარაკრინულად მოქმედებენ.
- ესტროგენები თრგუნავენ ზრდის ფაქტორების მაინჰიბირებელ ეფექტს, შედეგად უარყოფითი უკუკავშირის გზით წარმართავენ უჯრედული ზრდის სტიმულაციას.

აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ პროგესტერონი ეწინააღმდეგება რა ყველა ზემოთ აღნიშნულ პროცესს, უზრუნველყოფს ეპითელიუმის დიფერენცირებასა და მიტოზური აქტივობის დათრგუნვას [5]. აქედან გამომდინარე, ესტროგენებსა და პროგესტერონს შორის თანაფარდობის რღვევამ, სარძევე ჯირკვლში შესაძლებელია შეუქცევადი პროლიფერაციული ცვლილებების განვითარება გამოიწვიოს [21].

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეები EB ვითარდება არამარტო რეპროდუქციული სისტემის, არამედ სხვა ენდოკრინული ჯირკვლების (ფარისებრი ჯირკვლის) ფუნქციის რღვევის შედეგადაც [22]. ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის რღვევა, კერძოდ კი, ჰიპოთირეოზი (თირეოიდული ჰორმონების _ ტრიიოდთირონინისა (T3) და თიროქსინის (T4) _ პროდუქციის შემცირება)მიჩნეულია როგორც მასტოპათიის, ასევე სარძევე ჯირკვლის კიბოს განვითარების რისკ ფაქტორად [23]..

ცნობილია, რომ თირეოიდული ჰორმონები ბიოლოგიური მოქმედების საკმაოდ ფართო სპექტრით ხასიათდებიან [24]. ამ უკანასკნელებს სტეროიდული ჰორმონების მსგავსად, სამიზნე ორგანოებში შიდაუჯრედული (ციტოპლაზმური) რეცეპტორები გააჩნიათ, შესაბამისად აქვთ ბირთვში ტრანსლოკაციისა და გენთა ექსპრესიის რეგულაციის უნარი [25]. მაშასადამე თირეოიდული ჰორმონები უჯრედში ბირთვულ დონეზე მიმდინარე მეტაბოლური პროცესების ძირითად რეგულატორებს წარმოადგენენ [24,25]. აღნიშნული რეგულაცია უფრო აქტიურად ვლინდება სარძევე ჯირკვლის ეპითელური უჯრედების მორფოგენეზსა და ფუნქციონალურ დიფერენცირებაში [26]. გარდა ამისა, თირეოიდული ჰორმონების საშუალებით

რეგულირდება სარძევე ჯირკვლში ეპიდერმალური ზრდის ფაქტორების დონე (ეს უკანასკნელნი სტიმულირებენ ეპითელური უჯრედების პროლიფერაციულ პროცესებს და აფერხებენ მათ ფუნქციონალურ დიფერენცირებას) [26].

ცნობილია, რომ თირეოიდული ჰორმონი _ ტრიიოდთირონინი (T3) გავლენას ახდენს რაუჯრედში მიმდინარე ბიოქიმიურ პროცესებზე, განსაზღვრავს ციტოქრომ P-450-ის არომატაზულ აქტივობას, და შესაბამისად სტეროიდგენეზს [22]. გარდა ამისა, თირეოიდული ჰორმონები არეგულირებენ აგრეთვე სტეროიდული ჰორმონების მეტაბოლიზმის პროცესებს და წარმოადგენენ ესტროგენების უჯრედულ დონეზე მოქმედების რეგულატორებსაც [24]. აქედან გამომდინარე, აღნიშნული ჰორმონების რაოდენობის ფიზიოლოგიური მნიშვნელობიდან გადახრამ, ჰორმონდამოკიდებულ სტრუქტურებში შესაძლოა მნიშვნელოვანი დარღვევები და ჰიპერპლაზიური პროცესების ფორმირება განაპირობოს [26].

მრავალრიცხოვანი ეპიდემიოლოგიური კვლევების მიხედვით მასტოპათიით დაავადებული ქალების უმრავლესობაში (50%-ზე მეტი) გამოვლენილია ფარისებრი ჯირკვლის ჰიპოფუნქცია [22]. თირეოიდული ჰორმონების პროდუქციის შემცირება უარყოფითი უკუკავშირის მექანიზმით განაპირობებს თირეოტროპინ - რილიზინგ ჰორმონის (TRH) სეკრეციის ზრდას, რაც თავის მხრივ სტიმულირებს თიროტროპული ჰორმონის (TSH) აქტიურ გამომუშავებას ჰიპოფიზის მიერ [24]. აღსანიშნავია, რომ TRH-ის გაზრდილი პროდუქცია განაპირობებს პროლაქტინის ჭარბი რაოდენობით გამომუშავებასა და მისი კონცენტრაციის ზრდას სისხლში [22,27]. ფარისებრი ჯირკვლის ჰიპოფუნქცია შესაძლოა გავლენას ახდენდეს პროლაქტინის პროდუქციაზე TRH-ის მოქმედების გარეშეც (სურ.6). ცნობილია, რომ T4 სტიმულირებს დოფას დოფამინში გარდაქმნას, რომელიც პროლაქტინის სეკრეციის ძირითად დამთრგუნველ ფაქტორს წარმოადგენს [28]. ფარისებრი ჯირკვლის ჰიპოფუნქციის პირობებში დოფამინის პროდუქციის შემცირება პროლაქტინის აქტიურ გამომუშავებას განაპირობებს [28,29].

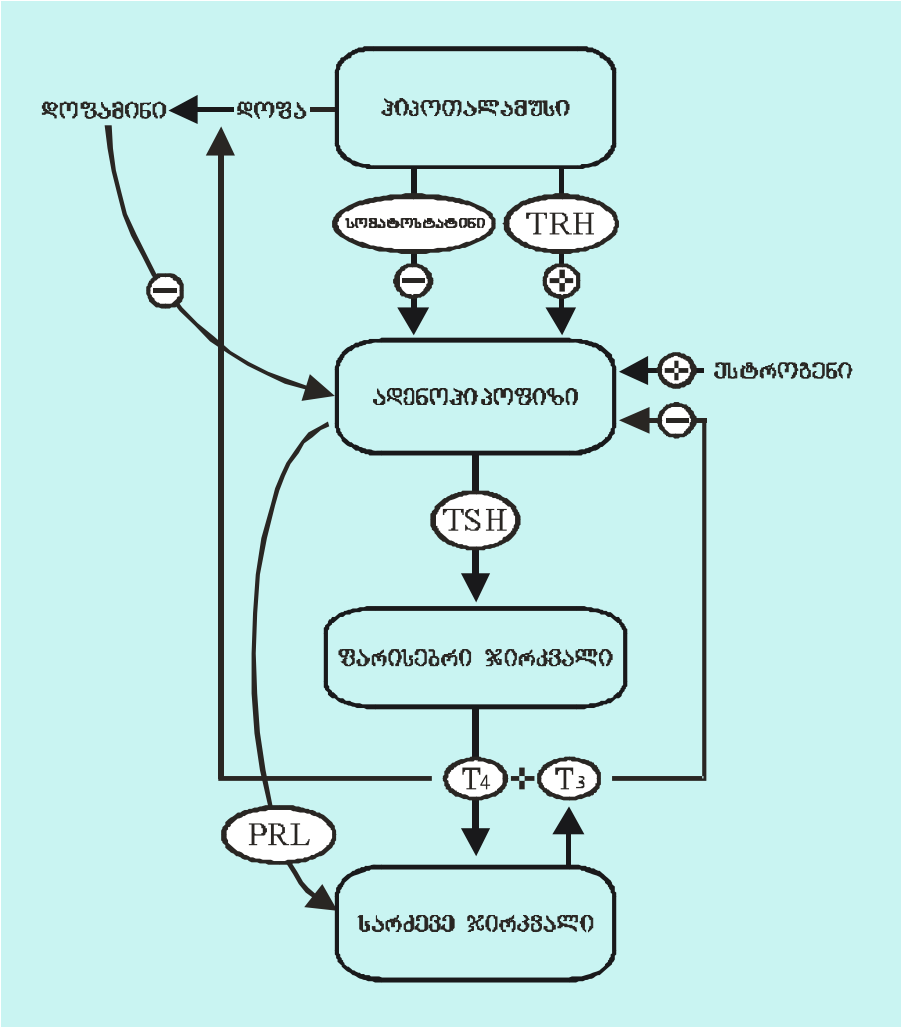
მნიშვნელოვანი როლი სარძევე ჯირკვლის ზრდა-განვითარება-ფორმირებაში აკისრიათ ასევე კუჭქვეშა ჯირკვლის ჰორმონებსაც, კერძოდ კი ინსულინს, რომელიც პროგესტერონთან, პროლაქტინთან და კორტიკოსტეროიდებთან ერთად სარძევე ჯირკვალში სადინარების განვითარებას განაპირობებს [11]. ცნობილია, რომ

ჰიპერინსულინემია წარმოადგენს სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის, როგორც პრე-, ასევე პოსტმენოპაუზური ტიპის განვითარების რისკ-ფაქტორს [10].

სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების განვითარების გენეზისში, ჰიპოფიზის წინა წილის ჰორმონებს შორის განსაკუთრებული ადგილი პროლაქტინს უკავია [29]. ეს უკანასკნელი ესტროგენებთან და პროგესტერონთან ერთად აკონტროლებს სარძევე ჯირკვლის, როგორც ფორმირებას, ასევე ფუნქციონალურ აქტივობას (სტიმულირებს რა ლაქტაციას) [8]. პროლაქტინი განაპირობებს ეპითელური უჯრედების აქტივობის ზრდას, ამასთანავე ზრდის მგრძნობელობას ესტრადიოლის მიმართ, რამაც სარძევე ჯირკვლში შესაძლოა პროლიფერაციული პროცესების განვითარება განაპირობოს [30].

პროლაქტინს შესწევს უნარი ასევე სარძევე ჯირკვლის ქსოვილში გაზარდოს ესტრადიოლის რეცეპტორების შემცველობა და პირდაპირი მასტიმულირებელი გავლენა მოახდინოს პროლიფერაციულ პროცესებზე, რეპროდუქციული სისტემის პერიფერიულ ორგანოებში, რაც საკვერცხეებში ესტროგენების სინთეზის გაძლიერებით რეალიზდება [31].

ცნობილია, რომ ქრონიკული ჰიპერპროლაქტინემია არღვევს გონადოტროპინების ციკლური გამოყოფის პროცესს, ამცირებს მალუ-თეინიზირებელი ჰორმონის (LH)სეკრეციის სიხშირეს და აინჰიბირებს გონადოტროპინების ზემოქმედებას სასქესო ჯირკვლებზე [32].



სურ.6 თირეოტროპული ჰორმონისა (TRH) და პროლაქტინის (PRL) სეკრეციისცენტრალური და პერიფერიული რეგულაციის გზები [24].

ამრიგად, სარძევე ჯირკვალში ძირითადი ბიოლოგიური პროცესები სხვადასხვა ჰორმონალური ფაქტორის ზემოქმედების გზით მიმდინარეობენ [4]. ხოლო ჰორმონალური დისბალანსი სარძევე ჯირკვლის სიმსივნური პათოლოგიების განვითარებას განაპირობებს, რომელთა მორფოლოგიურ სუბსტრატად სარძევე ჯირკვლის სადინარებისა და ჯირკვლოვანი სტუქტურების ეპითელიუმის პროლიფერაცია გვევლინება [5,10].

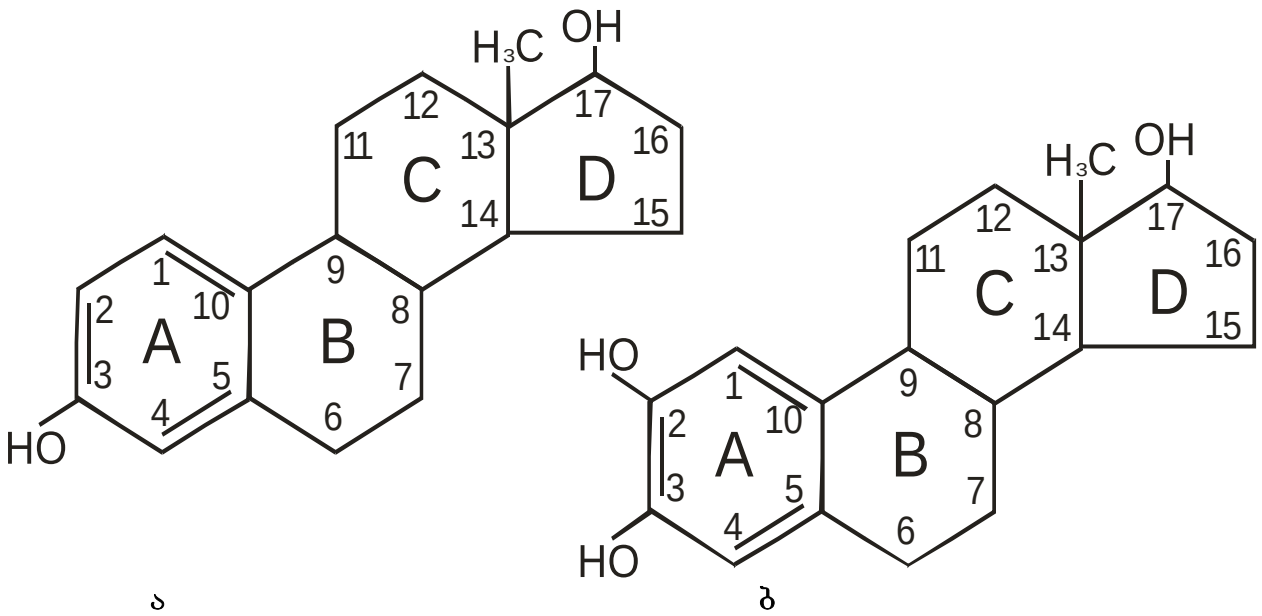
1.2.1 სასქესო სტეროიდული ჰორმონები და მათი როლი სარძევე ჯირკვლის სიმსივნურ ტრანსფორმაციაში

ცნობილია, რომ სარძევე ჯირკვლის სიმსივნურ ტრანსფორმაციას განაპირობებს, როგორც გარეგანი, ასევე შინაგანი ფაქტორების მოქმედება, რომლებიც უშუალო კავშირში იმყოფებიან რეპროდუქციულ სისტემასთან. ასეთ ძირითად ენდოგენურ ფაქტორად საკვერცხეების მიერ გამომუშავებული ჰორმონები (ესტროგენები) გვევლინება [2,11]. ჰორმონალური კანცეროგენეზის პროცესში ესტროგენები არამარტო სტიმულირებენ უჯრედულ დაყოფას (პროლიფერაციას), არამედ უზრუნველყოფენ სიმსივნურ ზრდას (ნეოპლაზიურ ტრანსფორმაციას), აღნიშნული პროცესი საფუძვლად უდევს ჰორმონალური კანცეროგენეზის ორი ძირითად მექანიზმს _ პრომოტორულსა და გენოტოქსიკურს [15,16]. პირველ შემთხვევაში ესტროგენები განაპირობებენ კანცეროგენული ფაქტორის მოქმედების შედეგად წარმოქმნილი ნეოპლაზიური უჯრედების რაოდენობის ზრდას და გამოდიან მიტოგენების როლში. მეორე შემთხვევაში ესტროგენები აზიანებენ რა დნმ-ს, თავად წარმოადგენენ კანცეროგენებს [15].

ესტროგენები ქიმიური აღნაგობით ციკლური ნახშირწყალბადის ციკლოპენტანპერჰიდროფენანტრენის ნაწარმია, რომელიც სამი ექვსწევრიანი და ერთი ხუთწევრიანი რგოლისაგან (A,B,C,D) შედგება. კლასიკური ესტროგენებისათვის (ესტრადიოლი, ესტრონი) დამახასიათებელია A რგოლის ფენოლური სტრუქტურა სამი ორმაგი კავშირით და მესამე მდგომარეობაში ჰიდროქსილის ჯგუფით (სურ7ა). ესტროგენების გარდაქმნის რეაქციებში მთავარი ადგილი ჟანგვით პროცესებს (ჰიდროქსილირებას) უკავია [33], რის შედეგადაც ესტროგენების ჰიდროქსილწარმოებულები წარმოიქმნებიან, რომელთაც არაკლასიკურ ფენოლსტეროიდებს უწოდებენ [33]. ცნობილია, რომ სტეროიდების ბიოსინთეზის პროცესში ამ უკანასკნელთა პროდუქციის ზრდა ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარებაზე მიუთითებს [34]. ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ ფერმენტული ჰიდროქსილირება ესტრადიოლისა და ესტრონის მოლეკულაში შეიძლება წარიმართოს ნახშირბადის მინიმუმ 10 ატომში, რომელთა შორის განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია 2, 4, და 16 α-ჰიდროქსილირება [33]. ცნობილია ისიც, რომ 2-ჰიდროქსი- და 4-ჰიდროქსი-

წარმოებულები კატექოლესტროგენებს წარმოადგენენ [15,33] (სურ7ბ). ეს უკანასკნელნი ლიპიდური ზეჟანგების თანაობისას ერთვიან სემიქინონებისა და ქინონების წარმოქმნის პროცესში, რაც ციტოქრომ P4501A ოჯახით კატალიზდება [35]. შედეგად ქინონები აღდგება სემიქინონებად (redox cycling) NADPH-დამოკიდებულ P450_რედუქტაზას გავლენით (სურ.8). რეაქცია შექცევადია, რასაც NADPH-დამოკიდებული ქინონ-რედუქტაზა განაპირობებს (სემიქინონი აღდგება კატექოლესტროგენად) [35]. სემიქინონები ურთიერთქმედებენ რა მოლეკულურ ჟანგბადთან, წარმოქმნიან სუპეროქსიდ-რადიკალებს, რომლებიც თავის მხრივ აღდგებიან წყალბადის ზეჟანგად. ეს უკანასკნელი რკინის იონების თანაობისას რედუცირდება ჰიდროქსილის რადიკალებად, რომლებიც ინიცირებენ ლიპიდების ზეჟანგურ ჟანგვას. შედეგად დნმ-ის მოლეკულა განიცდის კოვალენტური მოდიფიკაციას, რასაც ლიპიდების ზეჟანგები, ჰიდროქსილის რადიკალები და ასევე ქინონები განაპირობებენ [33], აღნიშნულ პროცესს თან სდევს დნმ-ადუქტების წარმოქმნა, ე.ი კატექოლ-ესტროგენებს გააჩნიათ რა დნმ-ის დაზიანების უნარი, უზრუნველყოფენ ჰორმონალური კანცეროგენეზის გენოტოქსიკურ ეფექტს [15].

ამრიგად, ესტროგენების მოქმედება შეიძლება იყოს ჰორმონალური და გენოტოქსიკური, ამასთან პირველის შესუსტება და მეორეს გაძლიერება იწვევს ესტროგენული ეფექტის გადართვას გენოტოქსიკურში [36]. აღნიშნული ფენომენი შეიძლება იყოსროგორც სრული(ძლიერდებაგენოტოქსიკურიკომპონენტი დასუსტდება

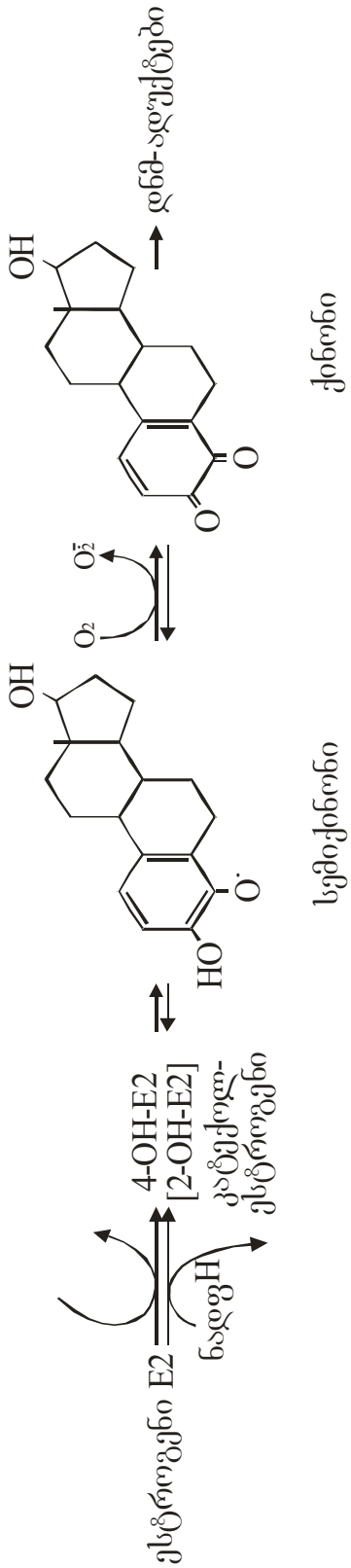


სურ.7 ესტრადიოლისა და კატექოლესტროგენის სტრუქტურა [33]

ა _ესტრადიოლი

ბ _ კატექოლესტროგენი

(ესტროგენის 2-ჰიდროქსიწარმოებული)



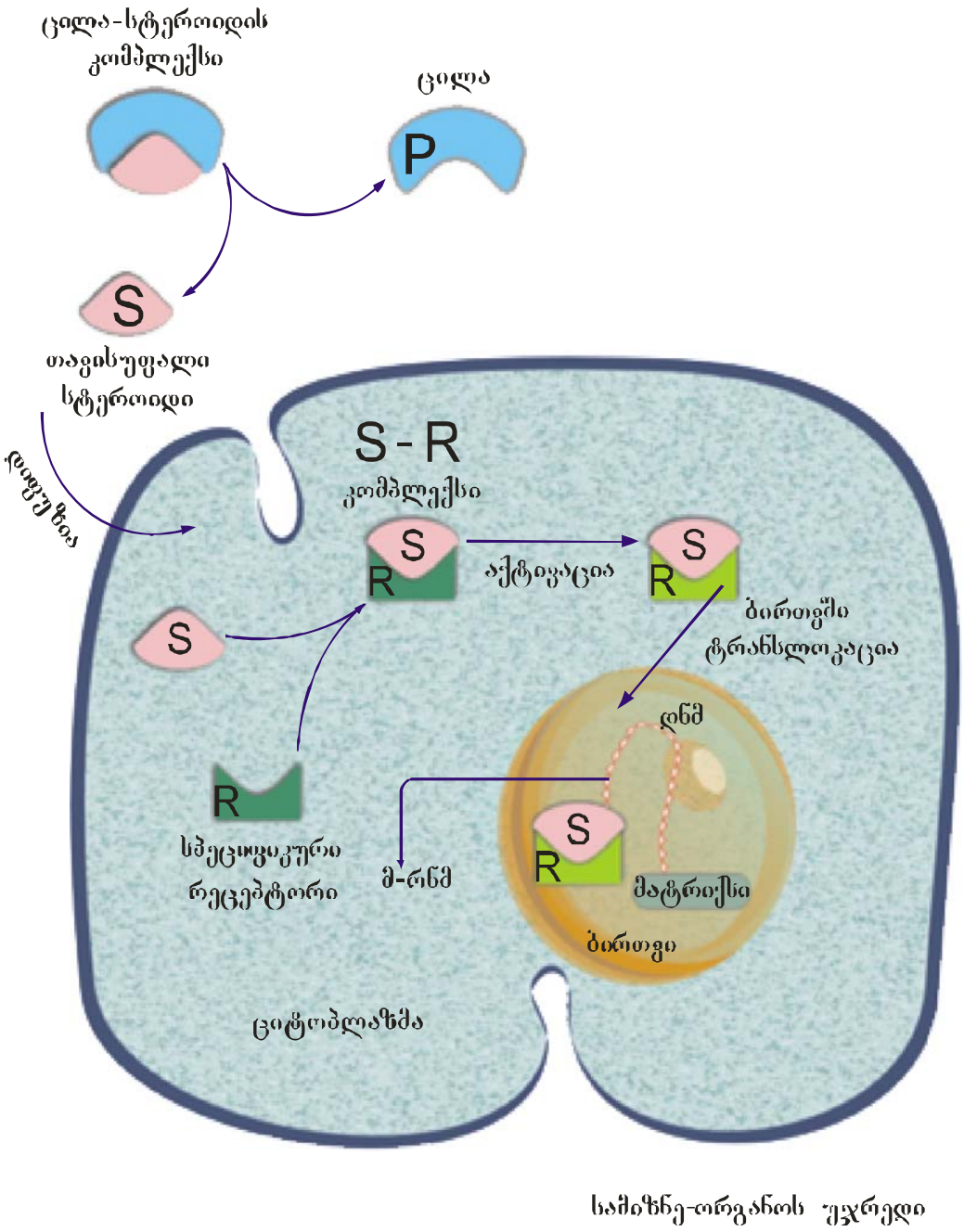
სურ.8 ესტროგენების მეტაბოლიზმი ძვირფასი ანტიოქსიდანტის ცოცხალი და დნმ-ის დაზიანება.

ჰორმონალური), ასევე არასრული (ძლიერდება მხოლოდ დნმ-ის დაზიანება). აღსანიშნავია, რომესტროგენული ეფექტის გადართვის ინდუცირებაშიმნიშვნელობა

ენიჭება არა იმდენად ესტროგენების კონცენტრაციას, რამდენადაცსხვადასხვა ფაქტორებს, რომლებიც გავლენას ახდენენ ესტროგენების თვისებებზე [34]. მათ შორის აღსანიშნავია ასაკობრივი ცვლილებები და გარემოს ეგზოგენური ფაქტორები (თამბაქოს კვამლი, ეთანოლი, გამოსხივება) [11].

დღეისათვის საკმაოდ კარგად არის ცნობილი სასქესო სტეროიდული ჰორმონების მოქმედების ზოგადი სქემა (სურ.9). ცნობილია, რომ სისხლში ცირკულირებადი ცილა-სტეროიდის კომპლექსი ცილაზე დისოცირდება და შედეგად თავისუფლდება სტეროიდი, რომელიც წარმოადგენს ჰორმონის ბიოლოგიურად აქტიურ ფორმას. თავისუფალი სტეროიდი უჯრედში ხვდება დიფუზიის გზით და ციტოპლაზმაში უერთდება სპეციფიკურ ცილა _ რეცეპტორს, რაც ჰორმონალური ეფექტის განხორციელებაში საკვანძო პროცესს წარმოადგენს [37]. წარმოქმნილი სტეროიდ-რეცეპტორული კომპლექსის მიერ სპეციფიკური ჰორმონალური ეფექტის ინდუცირება შესაძლებელია აქტივაციის შემდგომ (ამ დროს ადგილი აქვს კომპლექსის სტრუქტურის გარდაქმნას, რაც ანიჭებს მას ბირთვში ტრანსლოცირებისა და უჯრედის ბირთვულ კომპონენტებთან დაკავშირების უნარს) [38]. ესტროგენ-რეცეპტორული კომპლექსი აქტივაციის შემდგომ მოქმედებს რა ბირთვულ რეცეპტორზე, იწვევს რნმ-ის სინთეზისსტიმულირებას და საბოლოო ჯამში განაპირობებს სამიზნე ქსოვილის უჯრედების პროლიფერაციასა და დიფერენცირებას [15].

არსებობს ესტროგენული რეცეპტორების ორი ძირითადი ფორმა: α და β. ისინი სხვადასხვა კონფორმაციული და ბიოლოგიური თვისებებით ხასიათდებიან და ცალკეულ ესტროგენ-დამოკიდებულ ქსოვილებში სხვადსხვა ხარისხით არინ წარმოდგენილნი [16].



სურ.9 სასქესო სტეროიდული ჰორმონების მოქმედების ზოგადი სქემა [38].

ცნობილია, რომ სარძევე ჯირკვლის ქსოვილში პროგესტერონის რეცეპტორების ინდუქცია ხორციელდება ესტროგენების ზემოქმედების შედეგად [39]. პროგესტერონის რეცეპტორები ორი ტიპისაა: A და B. მიუხედავად იმისა, რომ ორივე უკავშირდება აღნიშნულ ჰორმონს, მათი ფუნქციონალური აქტივობა განსხვავებულია. ცნობილია, რომ B-ტიპის რეცეპტორი უზრუნველყოფს უჯრედზე პროგესტერონის ზემოქმედებას,

ხოლო A-ტიპი ახდენს მისი აქტივობის რეპრესიას [16]. დადგენილია, რომ ნორმაში A და B ტიპის რეცეპტორების თანაფარდობა თანაბარია, მაშინ როცა, კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი პათოლოგიური პროცესების განვითარებისას ადგილი აქვს ამ რეცეპტორთაგან ერთ-ერთის ჭარბ ექსპრესიას [40].

ცნობილია, რომ სამიზნე ქსოვილზე პროგესტერონის მოქმედება რეგულირდება არამარტო რეცეპტორების საშუალებით, არამედ პარაკრინული ფაქტორებითაც [23]. ასეთ ფაქტორებს მიეკუთვნება ეპითელიალური ზრდის ფაქტორი (EGF), სიმსივნური ზრდის ფაქტორი a და b (TGFa და TGFb) და ინსულინისმსგავსი ზრდის ფაქტორი I (IGF-I). პროგესტერონი ზრდის EGF-ის და TGFa-სა და ამცირებს TGFb-სა და IGFI-ისექსპრესიას [23]. ჩამოთვლილი ფაქტორები გამომუშავდებიან სარძევე ჯირკვლის სტრომის მიერ პროგესტერონის მოქმედების შედეგად. დადგენილია, რომ EGF, TGFa და IGF-I განაპირობებენეპითელიუმის პროლიფერაციას, მაშინ როცა TGFb - აინჰიბირებს მას. ვარაუდობენ, რომ აღნიშნული ფაქტორები უნდა განაპირობებდნენ პროგესტერონის მოქმედების ურთიერთ-საწინააღმდეგო ეფექტებს [23].

ამგვარად, პროგესტერონი ხასიათდება ანტიესტროგენული მოქმედებით, რასც საფუძვლად უდევს შემდეგი მექანიზმები [5]:

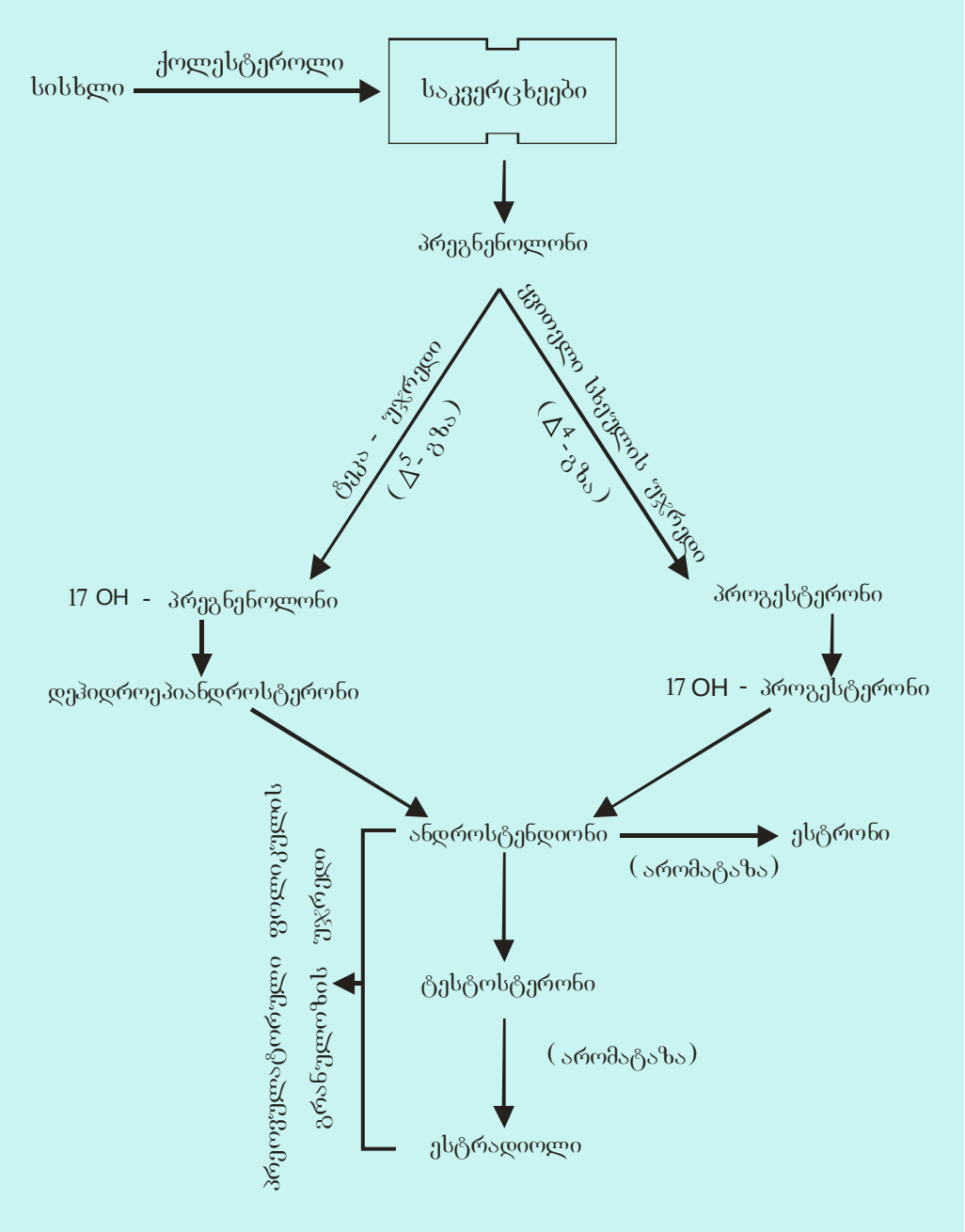
- პროგესტერონი აკონტროლებს რა 17β-ჰიდროქსისტეროიდ-დეჰიდროგენაზასა და ესტრონსულფოტრანსფერაზას აქტივობას ზრდის), იწვევს ესტრადიოლის ესტრონად მუდმივ კონვერსიას (E2-E1) და ესტრონის გარდაქმნას არააქტიურ ესტროგენ-სულფატად (E1s).
- იწვევს in vivo უჯრედების მომწიფების ინდუქციას და უჯრედული მიტოზებისრედუქციას.
- პროგესტერონი იწვევს რა ესტროგენული რეცეპტორების რაოდენების შემცირებას, შესაბამისად განაპირობებს მიტოზური აქტივობის დაქვეითებას.
- პროგესტერონი იწვევს პროტოონკოგენების (c-myc და c-foc-ის) პროდუქციის შემცირებას.
- განაპირობებს კიბოს უჯრედების აქტიური ზრდის ფაქტორის (კატეპსინი D-ს)პროდუქციის შემცირებას.

ცნობილია, რომ ესტროგენების პროდუქციის მთავარ წყაროს რეპროდუქციული ასაკის ქალებში (~45წ-მდე) საკვერცხეები წარმოადგენს. აღნიშნული ჰორმონების

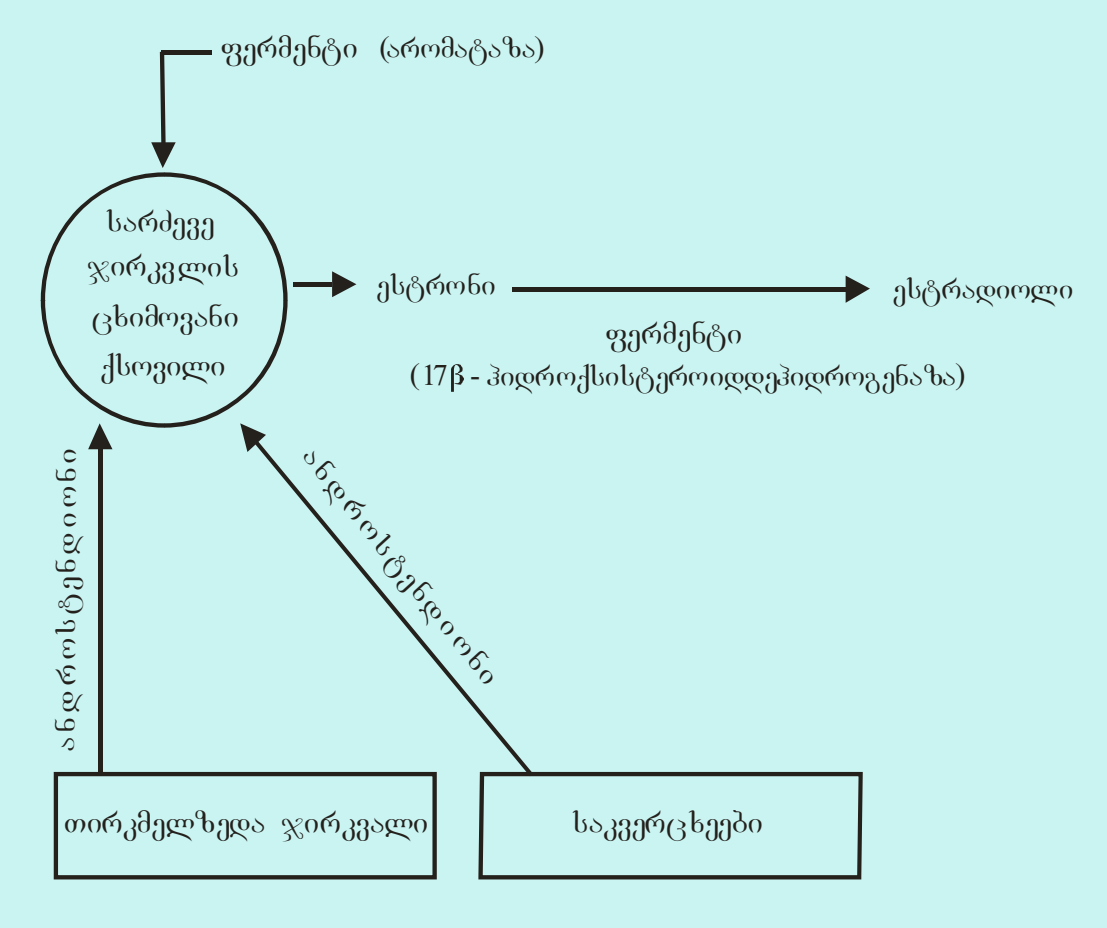
ბიოსინთეზის სიჩქარეს, როგორც სხვა სტეროიდების, მნიშვნელოვნად განსაზღვრავს ქოლესტეროლიდან პრეგნენოლონის წარმოქმნის ეტაპი. პრეგნენოლონის გარდაქმნა შესაძლოა ორი გზით წარიმართოს პირობითად (Δ^4 **და** Δ^5) (სურ.10): Δ^4 ანუპროგესტერონის წარმოქმნის გზა გადის ფოლიკულის გრანულოზის უჯრედებში, ხოლო Δ^5 ანუ პრეგნენოლონის გზა - საკვერცხეების ტეკა-უჯრედებში. ცნობილია, რომ ფოლიკულურფაზაშიესტროგენებისსინთეზი Δ^5-გზით მიმდინარეობს და მოიცავს ტეკა-ურედების მიერ გამომუშავებული ანდროგენების (პრეგნენოლონი →17OH პრეგნენოლონი → დეჰიდროეპიანდროსტერონი → ანდროსტენდიონი) არომატიზაციას გრანულოზის უჯრედებში [41]. ცნობილია, რომ ფოლიკულურ ფაზაში პროგესტერონის სინთეზი დაბალი ინტენსივობით მიმდინარეობს,მაშინ როცა ლუთეინურ ფაზაში პროგესტერონის გამომუშავება ხდება გაცილებით დიდი რაოდენობით, ყვითელი სხეულის მიერ [41].

ლიტერატურიდან ცნობილია ასევე, რომ ესტროგენების სინთეზი პერიფერიულ ქსოვილებშიც (ცხიმოვანი, კუნთოვანი, ძვლოვანი ქსოვილი, ტროფობლასტისა და ნერვული ქსოვილის უჯრედები) მიმდინარეობს (არაგონადური პროდუქცია) [42].
ცნობილია, რომ მენოპაუზის პერიოდში (~45-60წ) საკვერცხეების მიერ ესტრადიოლის პროდუქციის უნარი თანდათანობით ქვეითდება და სისხლის შრატში მისი კონცენტრაცია საბოლოოდ მინიმუმამდე ეცემა [41]. პოსტმენოპაუზის პერიოდში (60წ-ის ზემოთ) საკვერცხეები ესტროგენებს აღარ გამოიმუშავებენ (ფოლიკულების არარსებობის გამო), თუმცა ინარჩუნებენ ანდროგენების, უმთავრესად კი ანდროსტენდიონის სინთეზის უნარს. ეს უკანასკნელი თირკმელზედა ჯირკვლის ანდროგენებთან ერთად ხვდება სარძევე ჯირკვლის ცხიმოვან ქსოვილში (პერიფერიული ქსოვილი) (სურ.11), სადაც ფერმენტ არომატაზას მოქმედებით ანდროსტენდიონი გარდაიქმნება ესტრონად, ხოლო ესტრონი ფერმენტ 17β-ჰიდროქსისტეროიდ-დეჰიდროგენაზას გავლენით _ ესტრადიოლად [41]. ცნობილია, რომ მენოპაუზის პერიოდში ანდროგენების ძირითად წყაროსთირკმელზედა ჯირკვალი წარმოადგენს [36]. ლიტერატურაში არსებული მონაცემებით, ფერმენტ არომატაზას აქტივობა გამოვლენილია სარძევე ჯირკვლის, როგორც ნორმალურ, ასევე სიმსივნურ ქსოვილშიც [43] .

Santen - ისაზრით (2001წ),სარძევეჯირკვალშიწარმოქმნილი ესტროგენები(ფერმენტარომატაზას გაძლიერებულიექსპრესიის შედეგად)საკმარისიაგენოტოქსიკურითვისებებისმქონე



სურ.10 ესტროგენების სინთეზი საკვერცხეებში [41]



სურ.11 სარძევე ჯირკვლის ცხიმოვან ქსოვილში ესტროგენების ბიოსინთეზის შესაძლო სქემა [42].
(მენოპაუზის პერიოდში საკვერცხეების მიერ ესტროგენების პროდუქციის შეწყვეტის გამო, ძლიერდება აღნიშნული ჰორმონების არაგონადური პროდუქცია).

მეტაბოლიტებში გარდასაქმნელად [43]. ვარაუდობენ, რომ ესტროგენებისგაზრდილიბიოსინთეზიუნდა განაპირობებდეს, როგორცსარძევეჯირკვლის კიბოს განვითარებას, ასევე აღნიშნული აღნიშნული დაავადების მიმდინარეობის კლინიკურ თავისებურებებს [44].

1.2.2 ენდოკრინულ სისტემებში განვითარებული ასაკობრივი ცვლილებები და ჰორმონალური კანცეროგენეზი

ცნობილია, რომ სარძევე ჯირკვლის კიბო, ისევე როგორც ავთვისებიან სიმსივნეთა უმრავლესობა, უმეტესად სიცოცხლის მეორე ნახევარშივითარდება, რაც დაკავშირებულია ენდოკრინულ სისტემებში მიმდინარე ასაკობრივ ცვლილებებთან [10]. ასაკით განპირობებული დარღვევები ვლინდება ორგანიზმის სამ ძირითად ჰომეოსტატში _ რეპროდუქციულში (გონადოტროპინები და სასქესო სტეროიდები), ენერგეტიკულსა (გლუკოზისადმი ტოლერანტობის დარღვევა, თავისუფალიცხიმოვანი მჟავები, ინსულინ-რეზისტენტულობა, და ზრდის ჰორმონი) და ადაპტაციურში (გლუკოკორტიკოიდები) [10,16]. ცნობილია, რომ აღნიშნულ სისტემებში განვითარებულ ცვლილებებს ,,ცენტრისა'' და ,,პერიფერიის'' დონეზე მიმდინარე თანმიმდევრული და ასევე ერთდროული (უფრო გვიან ეტაპზე) დარღვევები განაპირობებენ. ამ მხრივ აღსანიშნავია პერიფერიული ჰორმონალური რეგულაციის მაინჰიბირებელი მოქმედების მიმართ ჰიპოთალამუსის გარკვეული ზონების მგრძნობელობის დაქვეითება, რაც პერიფერიული ჰორმონების ჭარბ კომპენსატორულ პროდუქციას განაპირობებს (,,ნორმალური'' რეგულაციის აღდგენის მიზნით) [36]. შედეგად ვითარდება კომპენსატორული ხასითის სხვადასხვა პათოლოგიური მდგომარეობა [45].

ცნობილია, რომ რეპროდუქციულ ჰომეოსტატში ასაკობრივი ცვლილებები ერთის მხრივ ვლინდება გონადოტროპინების პროდუქციის ზრდით, რაც საკვერცხეებში სტეროიდული ჰორმონების ბიოსინთეზისა და ინჰიბინის (ეს უკანასკნელი ინჰიბირებს ცილოვანი ბუნების გონადოტროპინების სეკრეციას) პროდუქციის დაქვეითებამდე იწყება [45]. მეორეს მხრივ კი ადგილი აქვს არაკლასიკური ფენოლსტეროიდების კომპენსატორულ ჰიპერექსპრესიას, რომელთა ნაწილი კატექოლ-ესტროგენებს მიეკუთვნება. ცნობილია, რომ ამ უკანასკნელთა (კლასიკურ ესტროგენებთან შედარებით) სუსტი ანტიგონადოტროპული მოქმედება ვერ ახდენს პერიფერიულ ქსოვილებზე გონდოტროპინების ზემოქმედების ინჰიბირებას, რაც შედეგად განაპირობებს მთელი რიგი ასაკობრივი პათოლოგიების (ფოლიკულარული პერსისტენციები, ენდომეტრიუმის ჯირკვლოვან-კისტოზური ჰიპერპლაზიები და სხვა)

განვითარებას და ასევე ზრდის რეპროდუქციული სისტემის ქსოვილებში სიმსივნეების განვითარების ალბათობას [46,47].

ასაკობრივი ცვლილებების ფონზე ჰიპოთალამუსის მგრძნობელობის ზრდას ადგილი აქვს ასევე ადაპტაციური ჰომეოსტატის სისტემაშიც [10]. ცნობილია, რომ აღნიშნულ სისტემაში ცვლილებები, პირველ რიგში ჰიპოთალამუსის შესაბამის ცენტრზე, კორტიკოსტეროიდების მაინჰიბირებელი ზემოქმედების შესუსტებით ვლინდება. ეს უკანასკნელი კი იწვევს თირკმელზედა ჯირკვლის მიერ გლუკოკორტიკოიდების სეკრეციის ზრდას და ჰიპერკორტიციზმის განვითარებას [45,48]. ამავდროულად, მცირდება რა თირკმელზედა ჯირკვლის მიერ დეჰიდროეპიანდროსტერონის პროდუქცია და შესაბამისად პერიფერიულ ქსოვილებზე მისი გავლენა, შედეგად ადგილი აქვს გლუკოკორტიკოიდების ეფექტის გაძლიერებას და ამ უკანასკნელთა ცვლისრღვევას პერიფერიასა და ცხიმოვან ქსოვილში (I-ტიპის 11β-ჰიდროქსი- სტეროიდდეჰიდროგენაზას აქტივობის გაზრდის ხარჯზე) [48]. ასაკით განპირობებული გადახრები ჰიპოთალამო – ჰიპოფიზი - თირკმელზედას სისტემაში შესაძლოა დაკავშირებული იყოს ორგანიზმის რეგულატორული მექანიზმების დათრგუნვასთან, რაც თავის მხრივ განაპირობებს უჯრედული იმუნიტეტის დაქვეითებას, ლიპიდურ-ნახშირწყლოვანი ცვლის რღვევასა და სხვა [49].

აღსანიშნავია, რომდეჰიდროეპიანდროსტერონს, ისევე როგორც ჰიპოფიზის ჰორმონს _ მელატონინს (რომლის პროდუქცია ასაკის მატებასთან ერთად ასევე მცირდება) _ მიაკუთვნებენ ორგანიზმის ენდოგენურ სიმსივნესაწინააღმდეგო სისტემას, რაც ჰორმონალურ კანცეროგენეზში ამ უკანასკნელთა პროფილაქტიკის მიზნით გამოყენების საშუალებას იძლევა [45,50].

ცნობილია, რომ ენერგეტიკული ანუ მეტაბოლური ჰომეოსტატის სტრუქტურულ ერთეულებია _ გლუკოზა, ცხიმოვანი მჟავები, ინსულინი და ზრდის ჰორმონი [10,45]. ასაკით განპირობებული პათოლოგიური ცვლილებების საფუძველს აღნიშნულ სისტემაში ლიპიდურ – ნახშირწყლოვანი ცვლის რღვევა წარმოადგენს, რაც ვლინდება ნახშირწყლებისადმი ტოლერანტობის შემცირებით, ჰიპერლიპიდემიით, სხეულის წონის მატებით (ამ შემთხვევაში ჭარბცხიმიანობას ახასიათებს ცხიმის ჩალაგება სხეულის ზედა ნაწილში, ე.წ. ანდროიდული ტიპი), ჰიპერინსულინემიითა და ინსულინრეზისტენტულობით [51].

ცნობილია, რომ 40 წლის ზემოთ, სომატოტროპინის (ზრდის ჰორმონის) სეკრეციის მარეგულირებელი, ჰიპოთალამუსის ცენტრის მგრძნობელობა თანდათანობით ქვეითდება გლუკოზის მაინჰიბირებელი მოქმედების მიმართ, რაც გარკვეულ ეტაპზე განაპირობებს სომატოტროპინის ჰიპერპროდუქციას და პერიფერიულ ქსოვილებზე მის გაძლიერებულ სტიმულაციას [51]. ცნობილია ისიც, რომ სწორედ აღნიშნული მექანიზმი უდევს საფუძვლად პერიფერიული ქსოვილების მიერ გლუკოზის მოხმარების შემცირებასა და ინსულინ-რეზისტენტულობის განვითარებას [10]. გლუკოზის უტილიზაციის უკმარისობის პირობებში ძირითადი ენერგეტიკული სუბსტრატის როლში თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები გამოდიან. ამ უკანასკნელთა ჭარბი რაოდენობით მოხმარება იწვევს ზრდის ჰორმონის სეკრეციის მეორად დათრგუნვას და ცხიმის შემდგომ ჩალაგებას სხეულის ზედა ნაწილში (რაც უფრო პოსტემენოპაუზის პერიოდისთვის არის დამახასიათებელი) [52]. ყოველივე ზემოთ აღნიშნული, სხვა მეტაბოლურ დარღვევებთან ერთად, განაპირობებს უჯრედული იმუნიტეტის დათრგუნვას _ მეტაბოლურ იმუნოდეპრესიას, რაც ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარების ხელისშემწყობ პირობას წარმოადგენს [45].

რაც შეეხება ინსულინს, ეს უკანასკნელი ინსულინის მსგავს ზრდის ფაქტორთან (IGF) ერთად ქმნის სიმსივნური ზრდისათვის ხელისშემწყობ მიტოგენურ და მეტაბოლურ პლატფორმას [45,53]. აქედან გამომდინარე, ჰიპერინსულინემიას განიხილავენ, როგორც ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარების დამოუკიდებელ რისკ-ფაქტორს [53]. აღსანიშნავია, რომ ინსულინის ჭარბი პროდუქცია გავლენას ახდენს სტეროიდული ჰორმონების ფუნქციურ აქტივობაზეც, როგორც ამ უკანასკნელთა ბიოსინთეზზე პირდაპირი ზემოქმედების გზით, ასევე ღვიძლში სასქესო ჰორმონების შემაკავშირებელი გლობულინების პროდუქციის დათრგუნვით, რასაც თან სდევს სისხლში თავისუფალი ესტრადიოლის კონცენტრაციის ზრდა [45].

ამრიგად, ენდოკრინულ სისტემებში განვითრებული ასაკობრივი ცვლილებები ხელსაყრელ პირობებს ქმნიან სიმსივნური პროცესების განვითარებისათვის, რასაც ხელს უწყობს ასევე დნმ-ის რეპარაციული პროცესების ეფექტურობის დაქვეითება და მთლიანი გენომის არასტაბილურობის ზრდა [54]. შესაბამისად სპეციფიკური ჰორმონალური ეფექტის გადართვა გენოტოქსიკურში (დნმ-ის დამაზიანებელი

მექანიზმი) უფრო მეტად დამახასიათებელია მენოპაუზისა და პოსტმენოპაუზის პერიოდისათვის [36].

1.3 სტეროიდული ჰორმონების ბიოსინთეზსა და მეტაბოლიზმში მონაწილე ფერმენტები, მათი გენეტიკური პოლიმორფიზმი და კავშირი სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების განვითარების რისკთან

ჰორმონალური კანცეროგენეზის გამომწვევ გენეტიკურ ფაქტორებს შორის განსაკუთრებულ ყურადღებას სტეროიდული ჰორმონების ბიოსინთეზსა და მეტაბოლიზმში მონაწილე ფერმენტების გენეტიკური ვარიაბელობა (პოლიმორფიზმი) იმსახურებს [55]. ცნობილია, რომ ერთი და იგივე გენის ალელების პოლიმორფიზმი განაპირობებს შესაბამისი ფერმენტის ფუნქციურ ვარიაბელობასაც, რაც სპეციალიზირებულ ენდოკრინულ უჯრედებში ზოგიერთი ჰორმონის (ესტროგენების) გამლიერებული პროდუქციისა და შედეგად სამიზნე ქსოვილის ჭარბი ესტროგენული სტიმულაციის მიზეზი შეიძლება გახდეს [56].

როგორც ცნობილია, სარძევე ჯირკვლის სტრომის ცხიმოვან ქსოვილში ესტრადიოლის სინთეზისათვის ყველა აუცილებელი ფერმენტია წარმოდგენილი [44]. გენები, რომლებიც აღნიშნულ ფერმენტებს კოდირებენ, კლონირებულია და ბევრი მათგანისთვის გამოვლენილია გენეტიკური ვარიაციები [55].

ცნობილია, რომ სტეროიდული ჰორმონების ბიოსინთეზის პირველ ეტაპს _ ქოლესტეროლიდან გვერდითი ჯაჭვის ჩამოცილებას და პრეგნენოლონში კონვერსიას ფერმენტი CYP11A1 (P4505cc) აკატალიზებს [56]. აღნიშნული პროცესი მიმდინარეობს მიტოქონდრიებში და მოიცავს სამ თანმიმდევრულ რეაქციას: 22-ჰიდროქსილირებას, 20-ჰიდროქსილირებას და C20-22 ბმების გახლეჩვას. ესტროგენების ბიოსინთეზის პროცესში შემდეგ საკვანძო ფერმენტს CYP17 (P450c17a) წარმოადგენს.ეს უკანასკნელი ფლობს რა 17α-ჰიდროქსილაზურ და 17,20-ლიაზურ აქტივობებს, განაპირობებს სტეროიდების წარმოქმნას, რომლებიც შემდგომ ანდროგენებად (ტესტოსერონად და ანდროსტენდიონად) გარდაიქმნებიან [55]. CYP17 გენი ლოკალიზებულია მეათე ქრომოსომაზე და შედგება 8 ეკზონისა და 7 ინტრონისაგან, რომლის

5′_არატრანსლირებადი უბანი (რომელიც პრომოტორის ფუნქციას ასრულებს) ხასიათდება ერთ-ერთი ნუკლეოტიდური წყვილის პოლიმორფიზმით. ცნობილია CYP17 გენის ორი ალელი A1 და A2 [56]. ეს უკანასკნელი (A2) განაპირობებს ტრანსკრიპციის სიჩქარის ზრდას, შესაბამისი ფერმენტის აქტივობის მატებასა და შედეგად სტეროიდების ბიოსინთეზის გაძლიერებას. ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ A2 ალელის მატარებელ ქალებში გაცილებით მაღალია სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების განვითარების რისკი, ვიდრე A1/A1 გენოტიპის მქონე ქალებში [57].

ცნობილია, რომ ესტროგენების არაგონადური პროდუქცია (მათ შორის სარძევე ჯირკვლის ცხიმოვან ქსოვილში), რომელიც ფერმენტ არომატაზას (CYP19 (P45019)) ანუ ესტროგენსინთეტაზას საშუალებით ხორციელდება, მენოპაუზის პერიოდში ძლიერდება [58]. აქედან გამომდინარე ჰორმონალურ კანცეროგენეზში განსაკუთრებული როლი ენიჭება, რამეთუ ამ უკანასკნელის აქტივობა მნიშვნელოვნად განსაზღვრავს სარძევე ჯირკვლის ქსოვილში ესტროგენების დონეს [59].

CYP19 ანდროგენებიდან ესტროგენების სინთეზს აკატალიზებს. ცნობილია, რომ არომატაზას გენი ლოკალიზებულია მეთხუთმეტე ქრომოსომის გრძელ მხარზე და შეიცავს 10 ეკზონს. რომელთაგან მხოლოდ ცხრა არის კოდირებადი (II-IX). აღსანიშნავია, რომ ესტროგენების სინთეზის რეგულაცია ქსოვილსპეციფიურია,Არაც არომატაზას გენის (CYP19) ტრანსკრიპციის მრავლობითი პრომოტორის არსებობითა და ცალკეულ ქსოვილში მათი შერჩევითი გამოყენებით არის განპირობებული [56,60]. აღნიშნულ პროცესში ჩართულია I ეკზონის რამოდენიმე არატრანსლირებადი ვარიანტის ალტერნატიული სპლაისინგი. ეს უკანაკსნელი კი განაპირობებს CYP19 გენის კოდირებადი უბნისა და შესაბამისად ფერმენტის მოლეკულაში ამინომჟავების მკაცრად განსაზღვრულ თანმიმდევრობას [61]. ტრანსკრიპტის შემადგენლობა განისაზღვრება შესაბამისი რეგულატორული თანმიმდევრობების აქტივაციით, რომლებიც განლაგებულნი არიანI ეკზონის თითოეული ვარიანტისა და II ეკზონის წინ [55,56]. ცნობილია, რომ უშუალოდ II ეკზონამდე მოთავსებული პრომოტორი განაპირობებს ფერმენტ არომატაზას ექსპრესიას საკვერცხეებში (ოვარიული პრომოტორი) [56,61]. აღნიშნული პრომოტორის თავისებურებას cAMP-ის მიმართ მგრძნობელობა წარმოადგენს [58]. რაც შეეხება I.4- ეკზონის პრომოტორს, ამ უკანასკნელის აქტივაციას ადგილი აქვს ცხიმოვან ქსოვილში, კანსა და სარძევე

ჯირკვლის ნორმალურ ქსოვილში [58]. აღნიშნული პრომოტორი არ არის მგრძნობიარე cAMP-ის მიმართ, მაგრამ მისი რეგულაცია ხდება გლუკოკორტიკოიდებით [55].

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ სარძევე ჯირკვლის სიმსივნურ ქსოვილში CYP19 გენის ტრანსკრიპტის 5′-ბოლოს ფორმირება მიმდინარეობს არა I.4-ეკზონის (გლუკოკორტიკოიდებისადმი მგძნობიარე), არამედ II ეკზონის (cAMP-ის მიმართ მგრძნობიარე) ან I.3-ეკზონის პრომოტორებით [55,61], ე.ი. სარძევე ჯირკვალში შესაძლებელია ადგილი ჰქონდეს ,,ცხიმოვანი ქსოვილის'' ნაკლებად აქტიური პრომოტორის გადართვას უფრო ძლიერ ,,ოვარიულ'' პრომოტორში, რაც კორელაციაშია CYP19 გენის მ-რნმ-ის ექსპრესიის დონესთან და შესაბამისად ფერმენტის აქტივობასთან. ამრიგად, CYP19 გენის ალელების პოლიმორფიზმი მნიშვნელოვნად განსაზღვრავს სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების წარმოქმნის რისკს [62].

ცნობილია, რომ ფერმენტი 17β_ჰიდროქსისტეროიდდეჰიდროგენეზა ესტროგენების ბიოსინთეზის საბოლოო ეტაპს - ესტრონის ესტრადიოლში კონვერსიას - აკატალიზებს [63]. აქედან გამომდინარე აღნიშნული ფერმენტის აქტივობაზე მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული სარძევე ჯირკვლის ქსოვილში აქტიური ესტროგენის - ესტრადიოლის – დონე. 17β_ჰიდროქსისტეროიდდეჰიდროგენაზას გენი მოთავსებულია მეჩვიდმეტე ქრომოსომაზე და ცნობილია მისი რამოდენიმე პოლოიმორფიზმი [56,63].

სარძევე ჯირკვლის სიმსივნურ ქსოვილში თავისუფალი ესტრადიოლის რაოდენობა დამოკიდებულია არამარტო ამ უკანასკნელის უშუალო სინთეზის დონეზე, არამედ იმ კომპონენტების დონეზეც, რომლებიც დეპოს როლს ასრულებენ არაკონიუგირებული ესტროგენების წარმოქმნაში [55]. ერთ-ერთ ასეთ კომპონენტს ესტრონის სულფატი წარმოადგენს. ეს უკანასკნელი ფერმენტ ესტრონსულფატაზას მოქმედებით ჰიდროქსილირდება და წარმოიქმნება ესტრონი. ცნობილია, რომ ესტრონი სუსტ ესტროგენს წარმოადგენს, მაგრამ ფერმენტ 17β_ჰიდროქსისტეროიდდეჰიდროგენეზას მოქმედებით ადვილად გარდაიქმნება ესტრადიოლად [63]. ესტრონსულფატაზას ექსპრესიის დონე კორელაციაშია სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულებში ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზირებასთან [55].

სტეროიდული ჰორმონების მეტაბოლიზმის ფერმენტებს შორის აღსანიშნავია კატექოლ-0-მეთილტრანსფერაზა. ეს უკანასკნელი ესტროგენების კანცეროგენული ჟანგვითი მეტაბოლიტების -კატექოლესტროგენების - ინაქტივაციაში მონაწილეობს [64]. აღნიშნული ფერმენტის აქტივობის დაქვეითება კატექოლესტროგენების ნაკლები ხარისხით ინაქტივაციას განაპირობებს. აქედან გამომდინარე, კატექოლ-0-მეთილტრანსფერაზას გენის პოლიმორფიზმი, აგრეთვე მიჩნეულია სარძევე ჯირკვლის კიბოს წარმოქმნის რისკ-ფაქტორად [55]. გამოვლენილია აღნიშნული ფერმენტის აქტივობის სამი ვარიანტი: მაღალი, საშუალო და დაბალი [65]. დაბალი აქტივობის მქონე ფერმენტის მოლეკულაში, 158-ე მდგომარეობაში, წარმოდგენილია ამინომჟავა მეთიონინი. მაღალი აქტივობის მქონე ფერმენტის მოლეკულაში კი – ვალინი [55]. ურთიერთგამომრიცხავი მონაცემების მიუხედავად, ნაჩვენებია, რომ სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის უჯრედების დნმ-ში უფრო ხშირად წარმოდგენილია დაბალი აქტივობის მქონე კატექოლ-0-მეთილტრანსფერაზას მაკოდირებელი ალელი [65]. ცნობილია, რომ ალელის აღნიშნული ვარიანტი, სხეულის ჭარბ წონასთან, გახანგრძლივებულ რეპროდუქციულ პერიოდთან და CYP17-ის A2/A2გენოტიპთან კომბინაციაში, მეტად ზრდის სარძევე ჯირკვლის კიბოს წარმოქმნის რისკს [55].

სტეროიდული ჰორმონების მეტაბოლიზმში მონაწილე ფერმენტებს შორის უნდა აღინიშნოს ასევე CYP1A1 (P4501A1) და CYP1B1, რომლებიც შესაბამისად ესტროგენების 2- და 4- ჰიდროქსილაზებს წარმოადგენენ და მონაწილეობენ კატექოლესტროგენების ფორმირებაში [66]. ცნობილია, რომ 2- ჰიდროქსიესტროგენი ამცირებსკატექოლ-0-მეთილტრანსფერაზას აქტივობას, რითაც წინააღმდეგობას უწევს კანცეროგენების ინაქტივაციის პროცესს. ცნობილია ისიც, რომ CYP1A1 და CYP1B1 გენების პოლიმორფიზმი დაკავშირებულია, როგორც სარძევე ჯირკვლის, ასევე სხვა ჰორმონმგრძნობიარე ორგანოების სიმსივნეების განვითარების რისკთან [67].

აღსანიშნავია ესტროგენების მეტაბოლიზმში მონაწილე ფერმენტების კიდევ ერთი წარმომადგენელი – გლუტათიონ-S-ტრანსფერაზების მრავალფუნქციური ოჯახი. ეს უკანასკნელი მნიშვნელოვან როლს თამაშობს კანცეროგენების, ლიპიდების, თავისუფალ-რადიკალური პროდუქტების მეტაბოლიზმსა და ასევე კატექოლესტროგენების ცვლაში [56]. უკანასკნელ შემთხვევაში გლუტათიონ-S-

ტრანსფერაზა (GST) განაპირობებს რა ესტროგენების გენოტოქსიკური მეტაბოლიტების გლუტათიონთან კონიუგაციას, ახდენს მათი აქტივობის ინჰიბირებას. ცნობილია აღნიშნული ფერმენტის გენის რამოდენიმე პოლიმორფიზმი, რომელთა შორის ერთ-ერთი, ე. წ. GST-μ-ნული (რომელიც ფერმენტის დაბალ აქტივობას განაპირობებს), ზრდის სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების წარმოქმნის რისკს ~2,1-ჯერ, აღნიშული დაავადების პოსტმენოპაუზური ფორმის შემთხვევაში კი - ~2,5-ჯერ,ხოლო GGST-μ-ნული Fფერმენტ კატექოლ-0-მეთილტრანსფერაზას დაბალი აქტივობის განმსაზღვრელ გენოტიპთან ერთად ~3,5-ჯერ ზრდის სარძევე ჯირკვლის კიბოს განვითარების რისკს [55,64].

ამრიგად, სტეროიდული ჰორმონების ბიოსინთეზსა და მეტაბოლიზმში მონაწილე ფერმენტების გენეტიკური პოლიმორფიზმი, განსაკუთრებით კი მათი სხვადასხვა ვარიანტების ერთმანეთთან და სხვა არანაკლებ მნიშვნელოვან პარამეტრებთან (სხვადასხვა ენდოგენური და ეკზოგენური ფაქტორები) კომბინირება, წარმოადგენს ჰორმონალური კანცეროგენეზის წამყვან რისკ-ფაქტორს. სავარაუდოა, რომ ზემოთ აღნიშნულ გენთა რეგულატორები და რეგულაციის მექანიზმები, პასუხისმგებელნი არიან სარძევე ჯირკვლის კიბოს ჰორმონ-მგრძნობიარე ფენოტიპის ჩამოყალიბებაზე [56].

1.4. ზრდის ფაქტორები და მათი როლი სიმსივნური ზრდის რეგულაციაში

ცნობილია, რომ ზრდის ფაქტორები წარმოადგენენ ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთებს, რომლებიც ასტიმულირებენ ან აინჰიბირებენ სხვადასხვა ტიპის უჯრედების დაყოფასა და დიფერენცირებას, გარდა ამისა უზრუნველყოფენ უჯრედშორის ურთიერთქმედებებსა და უჯრედში მიტოგენური სიგნალის გადაცემას [68]. ჰორმონებისაგან განსხვავებით, ზრდის ფაქტორების პროდუქცია სხვადასხვა ქსოვილის არასპეციფიური უჯრედების მიერ ხორციელდება [69]. აღსანიშნავია ისიც, რომ ეს უკანასკნელნი სიმსივნური უჯრედების პროლიფერაციის მთავარ ლოკალურ (აუტო- და პარაკრინულ) რეგულატორებსაც წარმოადგენენ [68].

დღეისათვის ცნობილია ზრდის ფაქტორების სხვადასხვა ჯგუფი, რომელთაც გააჩნიათ მრავლობითი იზოფორმები და ახასიათებთ სხვადასხვა რეცეპტორებთან ურთიერთქმედება [68]. ზრდის ფაქტორებს შორის კარგად არის შესწავლილი ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი (IGF), ეპითელიალური ზრდის ფაქტორი (EGF), სიმსივნური ზრდის ფაქტორი (TFG-a, TFG-b), ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორი (FGF), სიმსივნეების ნეკროზის ფაქტორი (TNF-a), ასევე ინტერფერონი-2, ინტერლეიკინი-1, ენდოთელინი-1. ყველა აღნიშნული ფაქტორი სტიმულირებს უჯრედის ზრდას, გარდა ინტერფერონი-2-ისა, რომელიც საწინააღმდეგოდ - უჯრედის ზრდის ინჰიბიტორს წარმოადგენს. რაც შეეხება TFG-b-სა და TNF-a-ს, ეს უკანასკნელნი გამოდიან, როგორც სტიმულატორების, ასევე ინჰიბიტორების როლში [68,69].

სიმსივნური ზრდის რეგულაციის თვალსაზრისით, ყველა ზემოთ ჩამოთვლილი ფაქტორებიდან განსაკუთრებულ ყურადღებას იმსახურებს ეპითელიალური ზრდის ფაქტორი (EGF) [70]. ეს უკანასკნელი პოტენციურ მიტოგენს წარმოადგენს, რომელიც სტიმულირებს სხვადასხვა ტიპის უჯრედების, მათ შორის ფიბრობლასტების, კერატინოციტებისა და ეპითელური უჯრედების პროლიფერაციას [70,71].

აღსანიშნავია, რომ EGF-სა და მის მონათესავე TFG-a-ს გააჩნიათ საერთო რეცეპტორი, რომელსაც კოდირებს გენი c-erb [72]. ამასთან, EGF-ის რეცეპტორი წარმოადგენს თიროზინკინაზას, რომლის გააქტივება რეცეპტორის ლიგანდთან დაკავშირების შედეგად ხორციელდება. თავის მხრივ, რეცეპტორული თიროზინკინაზა დაკავშირებულია ფოსფო-თიროზინფოსფატაზასთან. ცნობილია, რომ აღნიშნულ ფერმენტებს მხოლოდ ურთიერთსაწინააღმდეგო მოქმედება არ ახასიათებთ (თიროზინკინაზა ახდენს ცილების ფოსფორილირებას თიროზინზე, ხოლო ფოსფატაზა – დეფოსფორილირებას), მათი შეთანხმებული აქტივობა უზრუნველყოფს ეფექტორული სიგნალების გადაცემის სიზუსტეს, რაც აუცილებელია უჯრედის ზრდისა და დიფერენცირებისათვის [73].

ცნობილია, რომ მნიშვნელოვან შიდაუჯრედულ სასიგნალო სისტემებს, რომელთა რეგულაციაშიც EGF-ის რეცეპტორი მონაწილეობს, წარმოადგენენ ფოსფატიდილინოზიტოლის (მემბრანული ფოსფოლიპიდი, რომელიც წარმოადგენს მნიშვნელოვან მეორად მესენჯერს) მეტაბოლიზმი და ras გენის სისტემა. ეს უკანასკნელი მოიცავს მიტოგენ-აქტივირებული პროტეინკინაზების მთელ კასკადს,

რისი საშულებითაც ხორციელდება უჯრედში მიტოგენური სიგნალის გადაცემის რთული მექანიზმი [72].

EGF-ის რეცეპტორის მიმართ მზარდი ინტერესი განპირობებულია სხვადასხვა სიმსივნეში ამ უკანასკნელის სუპერექსპრესიითა და მისი მაკოდირებელი გენების მუტაციებით (რომლებიც შესაძლოა პასუხისმგებელნი არიან სიმსივნურ ტრანსფორმაციაზე) [74]. აღნიშნული რეცეპტორის მაღალი შემცველობა გამოვლენილია საკვერცხეების, საშვილოსნოს, სარძევე ჯირკვლის, კუჭ-ნაწლავისა და კანის სიმსივნეებში, თუმცა მისი კლინიკური მნიშვნელობა უფრო მეტად შესწავლილია სარძევე ჯირკვლის კიბოს შემთხვევაში [70]. ცნობილია, რომ EGF სტიმულირებს რა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნური უჯრედების პროლიფერაციას, ხელს უწყობს ესტროგენ-სტიმულირებული სიმსივნური ზრდის პროცესს. დადგენილია, რომ EGF-ის რეცეპტორი სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების პროგნოზირებად მარკერს წარმოადგენს, რამეთუ ამ უკანასკნელის მაღალი შემცველობა ხშირად კორელაციაშია დაავადების მიმდინარეობის ცუდ პროგნოზთან (მცირეა დაავადებულთა გადარჩენის ალბათობა) [74].

1.4.1 ონკოგენ ERBB2-ის აქტივაცია და მისი პროგნოზირებადი მნიშვნელობა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულებში

ცნობილია, რომ ონკოგენი ERBB2 შედის თიროზინკინაზული აქტივობის მქონე რეცეპტორთა ოჯახში, რომლებიც მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ უჯრედის პროლიფერაციაში, დიფერენცირებასა და აპოპტოზში. რეცეპტორთა აღნიშნული ოჯახი მოიცავს ეპითელიალური ზრდის ფაქტორების რეცეპტორებს ERBB1 (HER1), ERBB2 (HER2/neu), ERBB3 (HER3) და ERBB4 (tyro2/HER4) [74]. ERBB - ოჯახის წევრებისთვის, სხვა რეცეპტორების მსგავსად, დამახასიათებელია ლიგანდების ზეგავლენით დიმერიზაცია და სიგნალების გადაცემა აუტოფოსფორილირების გზით, რაც განაპირობებს შემდგომი სასიგნალო კასკადის ჩართვას [75]. დღეისათვის ცნობილია რამოდენიმე ლიგანდი, რომლებიც უკავშირდებიან ERBB1-ს, ERBB3-სა და ERBB4-ს, ამასთან ლიგანდებისა და აღნიშნული რეცეპტორების დაკავშირებას თან სდევს ERBB2-ის აქტივაცია. იმ შემთხვევაში თუ ადგილი აქვს ERBB2-ის ბლოკირებას, ლიგანდებით

სიგნალის ინიციაციის პროცესი ითრგუნება [74]. აღნიშნული ფაქტი მიანიშნებს იმაზე, რომ ERBB2 რეცეპტორული კომპლექსის აუცილებელი კომპონენტია (თუმცა ეს უკანასკნელი არ შედის ლიგანდთან უშუალო ურთიერთქმედებაში) [74,75], ე. ი. ERBB2-ის შემცველი ლიგანდ-რეცეპტორული კომპლექსი მეტად ეფექტურია, ვიდრე რეცეპტორთა სხვა კომბინაციები. აღნიშნული კომპლექსის უპირატესობა, ზრდის ფაქტორის დამაკავშირებელი საიტის უფრო აქტიური კონფიგურაციის წარმოქმნაშიმდგომარეობს, რომელიც განაპირობებს კომპლექსიდან ლიგანდების დისოციაციის უნარის დაქვეითებას [76]. ამრიგად, ლიგანდ-რეცეპტორული კომპლექსში ERBB2-ის შემცველობა, მნიშვნელოვნად ახანგრძლივებს რეცეპტორული სიგნალის გადაცემის პერიოდს.

აღსანიშნავია ისიც, რომ ERBB2 წარმოადგენს განსაკუთრებულად აქტიურ თიროზინკინაზას, რომელიც შეიძლება დამატებით გააქტიურდეს მუტაციის ან გაზრდილი ექსპრესიის შედეგად [77]. ERBB2-ის აქტივაცია (მუტაციის არარსებობის შემთხვევაში) შეიძლება წარიმართოს, როგორც ჰომოდიმერიზაციის გზით, ასევე ERBB-ოჯახის სხვა რეცეპტორებთან ჰეტეროდიმერიზაციის შედეგად ტრანსაქტივაციის საშუალებითაც [77]. ჰეტეროდიმერიზაციის დროს დიდ როლს თამაშობენ ცალკეული რეცეპტორების სასიგნალო კომპონენტები _ კოაქტივატორები და მაღალაფინური ლიგანდები [76].

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებისთვის დამახასითებელია ERBB2-ის ჰიპერექსპრესია [77]. ეს უკანასკნელი, ქიმიური კანცეროგენებით ინდუცირებული მუტაციების მსგავსად, განაპირობებს ჰომოდიმერებისა და ასევეჰეტეროდიმერების ფორმირების პროცესების გააქტივებასა და შემდგომი სასიგნალო კასკადების ინიცირებას [78]. ცნობილია ისიც, რომ ნორმაში, ზრდის ფაქტორების რეცეპტორებიდან გადაცემული სიგნალები, სწრაფად ინაქტივირდებიან უჯრედის სპეციფიური დამცველობითი მექანიზმების ზემოქმედებით. ამ უკანასკნელი მოიცავენ ლიგანდ - რეცეპტორული კომპლექსის დისოციაციას, აქტივირებული რეცეპტორის დეფოსფორილირებას, ლიზოსომებში აქტიური რეცეპტორების დეგრადაციასა და სხვა [79]. ERBB2-ის ჰიპერექსპრესიის შედეგად ადგილი აქვს ყველა აღნიშნული პროცესის დათრგუნვას (გარდა რეცეპტორების დეფოსფორილირებისა) [75].

ERBB - ოჯახის რეცეპტორების მოქმედების მნიშვნელოვან ასპექტს წარმოადგენს ის, რომ ეს უკანასკნელნი უჯრედებს ზრდის ფაქტორებისაგან დამოუკიდებელი მოქმედების უნარს ანიჭებენ [79]. აღნიშნული მოვლენა შეიძლება აიხსნას ორი ალტერნატიული მექანიზმით. პირველის თანახმად, ERBB2 - მოლეკულების უმნიშვნელო პოპულაციაში (~2-5%) მე-16 ამინომჟავა შეცვლილია მუტაციის შედეგად. მთლიანი მოლეკულების პოპულაციაში მცირე პროცენტული შემცველობის მიუხედავად, ეს უკანასკნელი სხვა დანარჩენ მოლეკულებთან ჰეტეროდიმერიზაციის შედეგად განაპირობებენ კანცეროგენული კომპლექსების ჩამოყალიბებას. ERBB2-რეცეპტორის კანცეროგენული კომპლესი, ზრდის ფაქტორებისაგან დამოუკიდებელ აქტივაციას უზრუნველყოფს [79].

მეორე მექანიზმი ემყარება ERBB1-ის ტრანსაქტივაციის უნარს, რაც განპირობებულია ERBB1-ისა და სიგნალის გადამცემი მრავალი პარალელური სისტემების ურთიერთქმედებით. ERBB1-ის ტრანსაქტივაცია შეიძლება განხორციელდეს სიგნალის ინიცირებით, როგორც G-ცილების, ზრდის ჰორმონისა და ინტერლეიკინების რეცეპტორების, ასევე კალციუმის არხების სისტემის გზით [72].

არსებითი პრაქტიკული მნიშვნელობა ენიჭება სარძევე ჯირკვლის სიმსივნურ უჯრედებში ERBB1-ისა და ERBB2-ის ექსპრესიასა და ესტროგენების რეცეპტორულ დონეს შორის უარყოფითი კორელაციის არსებობას [74]. ცნობილია, რომ ესტროგენული რეცეპტორების არმქონე (ER-) სიმსივნეები, რომლებიც ERBB1-ს ან ERBB2-ს ექსპრესირებენ, თავიანთი ბუნებით მეტად აგრესიულნი და ინფილტრირებადი ზრდისაკენ მიდრეკილნი არიან [80].

აღსანიშნავია აგრეთვე ERBB2-ის სუპერექსპრესიასა და D-ტიპის ციკლინების დონეს შორის ურთიერთკავშირი. ცნობილია, რომ აღნიშნული ჯგუფის ციკლინების მოქმედებით, ადგილი აქვს მათი კატალიზური პარტნიორების CDK4-სა და CDK6-ის გააქტივებას, რაც საბოლოოდ უჯრედის ონკოგენურ ტრანსფორმაციას განაპირობებს [81].

ცნობილია, რომ ERBB2-ის ონკოცილა ჰიპერექსპრესირებულია სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების 20-30%-ში [82]. ERBB2-ის ამპლიფიკაცია და სუპერექსპრესია კორელაციაშია ,,კლასიკურ" პროგნოზირებად პარამეტრებთან, როგორიცაა: დაავადების გვიანი სტადია, ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზირება, სიმსივნის დიფერენცირების

დაბალი ხარისხი, მაღალი მიტოზური ინდექსი, ესტროგენ-რეცეპტორების არქონა და სხვა [83].ამასთან უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ ERBB2-ის მაღალი დონე მიუთითებს დაავადების არასასურველ მიმდინარეობაზე, როგორც სარძევე ჯირკვლის მეტასტაზირებადი, ასევე არამეტასტაზირებადი სიმსივნის დროს [83,84], რასაც უკანასკნელ შემთხვევაში პროგნოზირებადი მნიშვნელობა ენიჭება აღნიშნული დაავადების ადრეულ ეტაპზე [85].

თავი II.

კვლევის ობიექტი და მეთოდები

კვლევისათვის გამოიყენებოდა სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი (ფიბროადენომა) და ავთვისებიანი სიმსივნით (კიბო) დაავადებული15-15 პაციენტის სისხლი, რომელთა საშუალო ასაკი იყო 50-65 წელი (მენოპაუზის პერიოდი). საკონტროლო ჯგუფი წარმოდგენილი იყო შესაბამისი ასაკის პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალების სისხლით. დაავადების კლინიკურ სტადიას ადგენდნენ ა. ღვამიჩავას სახელობის ონკოლოგიის ნაციონალური ცენტრში, სარძევე ჯირკვლის ციტოლოგიური, ჰისტო-მორფოლოგიური და ექო-მამოგრაფიული გამოკვლევებით.

2.1 ჰორმონების განსაზღვრის მეთოდი

ჰორმონების განსაზღვრა ხდებოდა იმუნოფერმენტული ანალიზის მეთოდით (ELIZA). ეს უკანასკნელი წარმოადგენს ე. წ. სენდვიჩ-მეთოდს, რომელიც შედგება ანტისხეული-ანტიგენი-ანტისხეულის კომპლექსისაგან.

სტანდარტული, საკონტროლო და საცდელი შრატის ინკუბაციას ვახდენდით პლანშეტზე (შესაბამისი დროით და შესაბამის ტემპერატურაზე), რომლის ფოსოებიც ამოფენილი იყო სპეციფიკური ანტისხეულით. ინკუბაციის პერიოდის გასვლის შემდგომ ვახდენდით პლანშეტის რეცხვას შესაბამისი გამრეცხი ბუფერით (ფოსფატური ბუფერი ტვინით). შემდეგ ეტაპზე ვამატებდით კონიუგატს, რომელიც წარმოადგენდა პეროქსიდაზით მონიშნულ სპეციფიკურ მონოკლონურ ანტისხეულს და კვლავ

ვაინკუბირებდით (შესაბამისი დროით და შესაბამის ტემპერატურაზე). ინკუბაციისა და რეცხვის შემდგომ ფოსოებში ვამატებდით სუბსტრატს - ტეტრამეთილბენზიდინს (TMB) და ვახდენდით ინკუბაციას სიბნელეში. რეაქციას ვაჩერებდით დაბალი კონცენტრაციის მჟავას ხსნარით (HCl ან H2SO4).

სუბსტრატის ოპტიკურ სიმკვრივეს ვზომავდით450 ნმ ტალღის სიგრძეზე (რიდერზე). საცდელი ნიმუშის კონცენტრაციას ვსაზღვრავდით სტანდარტული მრუდის საშუალებით.

2.2 ლიპიდების გამოყოფის მეთოდი [86]

ლიპიდების გამოყოფას სისხლიდან ვახდენდით ფოლჩის მეთოდით, პატრიკიევის მოდიფიკაციით.

ვიღებდით 5 მლ სისხლს ვუმატებდით 25 მლ ქლოროფორმ-მეთანოლის ნარევს (ნარევი მზადდება 1:1-ზე) და ვაყოვნებდით 30 წუთს, შემდგომ გამოვწვილავდით. აღნიშნულ პროცედურას ვიმეორებდით. პირველ და მეორე გამოწვილულ ექსტრაქტს ვურევდით ერთმანეთში, ვუმატებდით 25 მლ ქლოროფორმ-მეთანოლის ნარევს (2:1) და ვტოვებდით მთელი ღამის განმავლობაში მაცივარში. მეორე დღეს კვლავ ვწვილავდით და პირველი დღის და მეორე დღის გამოწვილულ ექსტრაქტს ვათავსებდით გამყოფ ძაბრში, ვუმატებდით 0,3N NaCl-ის ხსნარს 20% -ის ოდენობით (100 მლ მიღებულ ექსტრაქტს ემატება 20 მლ NaCl) და ვაყოვნებდით 30 წუთს. გამყოფ ძაბრში ფაზების დაყოფის შემდეგ ვიღებდით ქვედა ფენას, ვატარებდით Na_2SO_4-ში, (წყლის წართმევის მიზნით) ხსნარი იწმინდებოდა, ხოლო შემდგომ ვაორთქლებდით ვაკუუმ-ამაორთქლებელზე. ლიპიდების მშრალ მასას ვწონიდით ანალიზურ სასწორზე რაოდენობრივი ანალიზისდასადგენად.

2.2.1ფოსფოლიპიდების საერთო კონცენტრაციის განსაზღვრის მეთოდი [87]

ფოსფოლიპიდების კონცენტრაციის განსაზღვრას ლიპიდების საერთო ფრაქციაში ვახდენდით ბიოფიზიკის კათედრაზე შემუშავებული მეთოდით (ცარციძე, თანაავტ.

1985). მიღებული ლიპიდების საერთო რაოდენობას ვხსნიდით ორგანულ გამხსნელში CCl4 – ში ისე, რომ 1მლ ხსნარი შეიცავდა 100 მკგ. ლიპიდს.

ფოსფოლიპიდების რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის ვიყენებდით რეაქტივს, რომელიც შეიცავდა ამონიუმის მოლიბდატს, ვერცხლისწყალს და მარილმჟავას გახსნილს ეთილის სპირტში 1:1:1 თანაფარდობით. აღნიშნული რეაქტივი წარმოადგენს კომპლექსს, რომელიც შედგება A და B ხსნარებისაგან. A ხსნარი წარმოადგენს 120 მლ დისტილირებულ წყალში გახსნილ 16 გ მოლიბდატს. Bხსნარი მიიღება 10 მლ ვერცხლისწყალზე 40 მლ HCl და 80 მლ A ხსნარის დამატებით, 30 წთ. შენჯღრევით და გაფილტვრით. შემდეგ A ხსნარის ნარჩენს ემატება 200 მლ კონცენტრირებული H2SO4 და მთლიანად Bხსნარი. ცივდებადა მისი მოცულობა მოცულობა დისტილირებული წყლით 1ლ-მდე მიიყვანება []. გამოყენებამდე 24 საათით ადრე რეაქტივი უნდა განზავდეს ეთილის სპირტით 1:1 თანაფარდიბით. მიღებული რეაქტივისა ეთილის სპირტით ინკუბაციისას მიიღება მუქი ლურჯი ხსნარი.

ფოსფოლიპიდების კონცენტრაციას ვსაზღვრავდით შემდეგნაირად: 5 მლ CCl4-შიგახსნილ ლიპიდებს ვუმატებთ 1მლ საღებავს და ვახდენთ ინკუბაციას 10 წთ წყლიან აბაზანაში 60°C. ორგანული ფაზა იძენდა ცისფერ შეფერილობას. ფაზების დაყოფის შემდეგ ორგანულ ფაზას ვუმატებდით 1მლ 60%-იან H_2SO_4და ვაინკუბირებდით 10 წუთი წყლიან აბაზანაში 60°C. ფაზებს ვაცალკევებდით, 30 წუთის შემდეგ ორგანულ ფაზაში ვსაზღვრავდით საღებავ-ფოსფოლიპიდის კომპლექსის ოპტიკურ სიმკვრივეს 670 ნმ-ზე.

ამინოფოსფოლიპიდების განსაზღვრის მეთოდი: 5 მლ CC_4 გახსნილ ლიპიდს ვუმატებდით 40 მგ ნინჰიდრიდს და ვატარებდით ინკუბაციას 60°C 10 წთ-ის განმავლობაშიწყლიან აბაზანაში. ვიღებდით ვარდისფრად შეფერილ არამდგრად კომპლექსს, რის გამოც ხსნარს ვფილტრავდით და ვამატებდით 5 მლ 1 $MCaCl_2$-ისხსნარს. შენჯღრევისას შეფერილი კომპლექსიგადადიოდა წყლის ფენაში და ვზომავდით ზედა წყლის ფენის ოპტიკურ სიმკვრივეს 403 ნმ-ზე წყლის მიმართ.

ქოლინშემცველი ფოსფოლიპიდების განსაზღვრის მეთოდი: 5 მლ CC_4 გახსნილ ლიპიდს ვუმატებდით 5 მლ ცდის წინ დამზადებულ დრაგენდორფის რეაქტივს შენჯღრევისას მიიღებოდანარინჯისფერყვითელი შეფერილობის კომპლექსი. ვიღებდით ქვედა ფენას და ვზომავდით ოპტიკურ სიმკვრივეს 505 ნმ-ზე.

I ხსნარი - 1,7 გ $Bi(NO_3)_2$ იხსნება 100მლ 20%-იან ძმარმჟავაში.

II ხსნარი - 10 გ KI-ს ვუმატებდით 25 მლ დისტილატს.

ცდის წინ 20 მლ I ხსნარს ვუმატებდით 5 მლ II ხსნარს და 70მლ დისტილატს. მიღებული ხსნარი წარმოადგენს დრაგენდორფის რეაქტივს.

2.3 მალონის დიალდეჰიდის განსაზღვრის მეთოდი [88]

2 მლ საკვლევ ხსნარს 1,9 მლ 15%-იან **ТХУ**-სდა 0,1 მლ 0.04 М**ЭДТА**-ს და სინჯარებს ვათავსებდით ყინულოვან აბაზანაში 5 წთ-ის განმავლობაში, შემდეგ ვაცენტრიფუგირებთ. 2 მლ სუპერნატანტს ვუმატებდით 1 მლ 0.5%-იან **ТБК**-ს და ვადუღებდით 100^0C_ზე. სინჯს ვზომავდით 532 ნმ ტალღის სიგრძეზე.

2.4 ქოლესტეროლის განსაზღვრის მეთოდი [89]

ქოლესტეროლის განსაზღვრა ხდებოდა CHOD-PAP მეთოდით, ქოლესტეროლის რეაგენტის ხსნარის გამოყენებით.

ქოლესტეროლის რეაგენტის ერთი ფლაკონი იხსნება 100მლ ბიდისტილირებულ წყალში. რეაგენტის ხსნარის გამოყენება შეიძლება ათი წუთის შემდეგ. (ხსნარი სტაბილურია +2°C-ზე ოთხი კვირის განმავლობაში, +15-25 °C-ზე შვიდი დღის განმავლობაში).

ტალღის სიგრძე: Hg 546 ნმ (470-560ნმ).

სპექტროფოტომეტრი: 500ნმ.

ინკუბაციის ტემპერატურა: 20-25 °C ან 37 °C.

გაზომვა რეანგენ-ტბლანკის მიმართ.

ერთი რეანგენტ-ბლანკი საკმარისია ყოველი ტესტისავის.

ვიღებდით სინჯარებს, ყოველ სინჯარაში ვასხამდით 2 მლ რეანგენტ-ბლანკს,შემდგომ სინჯარებს გარდა ერთისა, ვუმატებდით 0,02 მლ საექსპერიმენტო სისხლის პლაზმას. სისხლის პლაზმის მიღება ხორციელდებოდა ცენტრიფუგირებით (3000 ბრ-1წთ-ში, 15 წუთის განმავლობაში). შემდეგ ყველა სინჯარას, რეაგენტ-ბლანკის ჩათვლით ვაინკუბირებდით 37 °C-ზე 5 წთ-ის განმავლობაში. საცდელი სინჯარები

იღებდნენ ვარდისფერ შეფერილობას და ვზომავდით კოლორიმეტრზე. ქოლესტეროლის კონცენტრაციის (c) გამოთვლა ხდებოდა შემდეგი ფორმულით: c = 22,1xA ნიმუში (მმოლი/ლ). A ნიმუში წარმოადგენდა კოლორიმეტზე გაზომვისას მიღებულ შედეგს.

2.5 პლაზმაში ცხიმოვანი მჟავების განსაზღვრის მეთოდი [90]

ექსტრაქცია: ქლოროფორმი – მეთანოლი – წყალი (1:2:0,8). მეთანოლ/წყლის ფენა მუშავდებოდა ცენტრიფუგირების შედეგად. ქვედა ქლოროფორმის ფენას ვაორთქლებდით ბენზოლთან (0,5%) ერთად. ნალექს მეორეჯერ ვხსნიდით ქლოროფორმში.

მეთილირება ტარდებოდა გაზურ ქლორწყალბადში და მეთანოლში (2,5% ნარევში). ვადუღებდით წყლის აბაზანაში უკუმაცივრით 60 წთ-ის განმავლობაში. მეთილის ეთერის ექსტრაქციას ვანხორციელებდით პეტროლეინის ეთერით 30-60 °C-ზე. ექსტრატს გამოვაშრობდით და ვხსნიდით ქლოროფორმში.

ქრომატოგრაფია ხდებოდა აირ-თხევადი ქრომატოგრაფიის მეთოდით 10%-იანი აპეზონით დატენილ ბალონებში 190 °C-ზე თერმოსტატში. 210 °C –ზეხდებოდა აორთქლება და 170 °C-ზე ალის დეტექტორში გატარება.

2.6 სისხლის პლაზმის მიღება

სისხლის პლაზმას ვიღებდით ცენტრიფუგირების მეთოდით 300 ბრ/წთ 10წთ-ის განმავლობაში. ცენტრიფუგირებას ვახდენდით ლაბორატორიული ცენტრიფუგით (ОПn-8).

2.7 ცილის განსაზღვრა ხდებოდა ლოურის მეთოდით [91]

2.8. ცილების ანალიზური ელექტროფორეზი დისოცირებულ პირობებში [92]

ელექტროფორეზს ვატარებდით LLaemmli-ის სისტემის გამოყენებით (Laemmli, 1970) 2მმ. სისქის, 10-25% კონცენტრაციის გრადიენტის პოლიაკრილამიდის გელში 0,1% **SDS**-ის თანაობისას. ელექტროფორეზი მიმდინარეობდა Hoefer scientific instruments SE-200 ტიპის ხელსაწყოში 3,5 საათის განმავლობაში, გელის თითოეულ მლ-ზე 2mA დენის ძალის თანაობისას. ელექტროფორეზის მარკერებად გამოყენებული იყო შემდეგი მაღალმოლეკულური სტანდარტული ცილები: თირეოგლობულინი (330kD), კატალაზა (60kD), ლაქტატდეჰიდროგენაზა (36kD), ფერიტინი (18,5 kD).

გელი იღებებოდა 0,2% კუმასის G-250 საღებავით (Blakesley and Boezi, 1977).

2.9. საკალიბრო მრუდის აგება

გაზომეთ საკალიბრო კომპლექტის ცილათა ზოლების გადაადგილების მანძილები შეღებილ გელზე ან გელის ფოტოგრაფიაზე.
გამოთვალეთძვრადობის ფარდობითი მნიშვნელობები (**Rf**) საკალიბრო ცილებისათვის ფორმულით:

ცილის მიერ გავლილი მანძილი საწყისი წერტ-დან

Rf = ----------

მანძილი საწყისი წერტ-დან საკონტროლო წერტ-მდე

საკონტროლო წერტილებად მიიღება საღებავის ფრონტი.
საკალიბრო მრუდზე აღინიშნება **Rf**-ისა და სტანდარტული ცილების მოლეკულური წონების ლოგარითმები.

- გაზომეთ საკვლევი ცილის გადაადგილების მანძილი;
- გამოთვალეთ კონკრეტული ცილის **Rf**;
- აღნიშნეთ ეს წერტილი საკალიბრო მრუდზე;
- შესაბამისი სიდიდე ლოგარითმულ შკალაზე წარმოადგენს მოცემული ცილის მოლეკულური წონის მაჩვენებელს.

2.3. დიფერენციალური სკანირებადი მიკროკალორიმეტრიის მეთოდი [93,94,95]

ცილების დენატურაციის ტემპერატურაზე დამოკიდებულების განსაზღვრა შესაძლებელია სკანირებადი მიკროკალორიმეტრიის მეთოდით [178-181]. თერმოდინამიკულად ცილის დენატურაცია განიხილება როგორც ნატიური ფორმიდან (A) დენატურირებულში (B) გადასვლის მონომოლეკულური რეაქცია.

$$A \leftrightarrow B$$

კალორიმეტრული ცვლილების სითბური ეფექტი განისაზღვრება ენთალპიის ცვლილებით. კალორიმეტრული მონაცემების მარტივი თერმოდინამი-კული ინტერპრეტაცია ეფუძნება კირჰოფის ტოლობას, რომელიც ასახავს პროცესის ენთალპიის H დამოკიდებულებას ტემპერატურაზე.

$$\Delta H = \int_{T_1}^{T_2} C_p(T)dT$$

სადაც $C_p(T)$ - არის სითბოტევადობა უცვლელი წნევის დროს;

T_1, T_2 - საწყისი და საბოლოო ტემპერატურა;

(T_1-T_2) ტემპერატურული ინტერვალი იყოფა ორ ნაწილად ინტერვალი დენატურაციამდე (T_1-T_d) და დენატურაციის შემდეგ (T_d-T_2).

სითბური დენატურაციის დროს ცილის ნატიური(სპირალური, გლობულარული) მდგომარეობიდან დენატურირებულში (გორგლისებურში) გადასვლისას ადგილი აქვს სიტბოტევადობის ცვლილებას. სითბოტევადობის ცვლილებით იზომება მოცემული პროცესის ენთალპია.

$$\Delta H_{den} = \int_{T_1}^{T_2} C_p dT - \int_{T_1}^{T_d} C_p^n dT - \int_{T_d}^{T_2} C_p^d dT = \Delta H - \int_{T_1}^{T_d} \Delta C_p dT$$

სადაც ΔH ცილის ნატიური მდგომარეობიდან დენატურირებულში გადასვლის მოლური ენთალპია.

T_d ცილის ნატიური მდგომარეობიდან დენატურირებულში გადასვლის ტემპერატურა.

C_p^d, C_p^n ბიოპოლიმერის პარციალური სითბოტევადობა ნატიურ და დენატურირებულ მდგომარეობაში.

$\Delta C_p = C_p^d - C_p^n$ დენატურირებული და ნატიური ფორმების პარციალური სითბოტევადობების სხვაობა T_d ტემპერატურული გადასვლისას.

სითბოტევადობის გასაზომად ტემპერატურის ფართო ინტერვალში გამოიყენება სითბოტევადური კალორიმეტრები. ცილის კალორიმეტრუ-ლი კვლევისას გასათვალისწინებელია მთელი რიგი თავისებურებანი:

- ცილის მაღალი მოლეკულური მასა;
- ობიექტის კვლევა წარმოებს არა ვაკუუმში იზოლირებულ ან კონდენსირებულ მდგომარეობებში, არამედხსნარში. ხსნარში ცილა უნდა იმყოფებოდეს ძლიერ განზავებულ მდგომარეობაში, რათა ის შესწავლილ იქნეს, როგორც ინდივიდუალური მაკროსკოპული სისტემა. ცილის ის კონცენტრაცია, რომლის დროსაც მოლეკულათაშორისი ურთიერთქმედებები დაყვანილია მინიმუმამდე 10^{-4}-ზე მცირეა.

ცილის დენატურაციის კალორიმეტრული მრუდების დამუშავებისას ისაზღვრება:

- T_d – ძირითადი პიკის მაქსიმუმის შესაბამისი ტემპერატურა, რომელიც უმთავრესად ასახავს შრატში შემავალი ალბუმინის დენატურაციის პროცესს (იზომებოდა ± 1.0ის სიზუსტით).
- ΔT_d- ძირითადი პიკის სიგანე მის ნახევარ სიმაღლეზე (იზომებოდა0.5ის სიზუსტით);
- ΔC (ჯ/გ) – ძირითადიპიკის ინტენსივობა (იზომებოდა ±0.2 ჯ/გსიზუსტით);
- პიკების და მხრების არსებობა სისხლის შრატის დენატურაციის მრუდზე;
- Q(ჯ/გ) – დენატურაციის სითბო, რომელიც გამოითვლება ფორმულით:

$$Q = \frac{S\Delta wt}{mh}$$

სადაც _ S არის ფართობი, შემოსაზღვრული სითბოშთანთქმის მრუდით და ბაზური წრფით, რომელიც აერთებს სითბოშთანთქმის დასაწყისს მის დასასრულთან.

Δw _ კალიბრირების ნიშანია (ვატი);

t _ დრო რომლის განმავლობაში თვითჩამწერის ისარი გადაადგილდება 1მმ-ზე (წმ/მმ);

m - ნივთიერების რაოდენობა კალორიმეტრულ კამერაში (გ);

h - კალიბრირების სიმაღლე (მმ).

2.10 სუპეროქსიდდისმუტაზას (სოდ) აქტივობის განსაზღვრის მეთოდი

რეაქტივები: ციტოქრომ C-ს1,2 mM ხსნარი;

10^{-5} რიბოფლავინი ფოსფატურ ბუფერში (pH 7,4).

რიბოფლავინს ფოსფატურ ბუფერში ცდის წინ 15 წთ ვააქტივებდით 500w ნათურის ქვეშ სუპეროქსიდის გენერაციის მიზნით.

საკონტროლო და საცდელ კიუვეტაში ვათავსებდით 2 მლ რიბოფლავინის ხსნარს და 0,5 მლ საკვლევ ხსნარს, ხოლო საკონტროლოში – 0,5 მლ დისტილირებულ წყალს. ოპტიკური სიმკვრივის (ΔE) განსაზღვრა ხდებოდა 550ნმ-ზე, ხოლო საწყისი ციტოქრომის კონცენტრაცია $c = \Delta E\varepsilon$, სადაც $\varepsilon = 2x10^{-4}$ M/cM. მიღებული ერთეული გადაანგარიშებული მასასა და ერთეულზე სუპეროქსიდდისმუტაზას აქტივობას წარმოადგენს.

2.11 მჟავა ფოსფატაზას აქტივობის განსაზღვრის მეთოდი [96]

რეაქტივები: 1. სუბსტრატი - β გლიცეროფოსფატი

2. 1M საქაროზა (Mr =34,2)

3. 10%- ქლორძმარმჟავა (TXY)

4. მოლიბდენის რეაქტივი

1,5 მლ სუბსტრატს ვუმატებდით 0,5 მლ 1M საქაროზას, ვათავსებდით თერმოსტატში 37°C –ზე 15 წთ-ის განმავლობაში.

პლასტმასის სინჯარებში ვასხამდით 0,2 მლ ჰომოგენატს, ვუმატებდით ზემოთ აღნიშნულ სუბსტრატს და 10 წთ-ის განმავლობაში ვათავსებდით 37°C –ზე. მიღებულ მასას ვაცივებდით და ვუმატებდით 2 მლ TXY-ს. 5 წთ-ის შემდეგ

ვაცენტრიფუგირებდით 10 წთ-ის განმავლობაში 4000 ბრ/წთ-ზე, ვიღებდით 2 მლ სუპერნატანტს და ვუმატებდით 0,5 მლ მოლიბდენის რეაქტივს, 1 მლ ასკორბინის მჟავას და ვაყოვნებდით 5 წთ. მუქი ხსნარი მიღების შემთხვევაში, ხსნარს ვუმატებდით 2,5 მლ დისტილატს. ოპტიკურ სიმკვრივეს ვზომავდით კოლორიმეტრზე წითელ-იისფერ ტალღაზე (670 ნმ).

2.11 მონაცემების სტატისტიკური დამუშავება [96*]

მონაცემების დამუშავება ხდებოდა ვარიაციული სტატისტიკის მეთოდით, სტატისტიკურად სარწმუნო მნიშვნელობად მიჩნეული იყო $p \leq 0,05$.

ექსპერიმენტული ნაწილი

3.1 ზოგიერთი სასქესო და არასასქესო ჰორმონის რაოდენობრივი ცვლილების შესწავლა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში

ცნობილია, რომ სარძევე ჯირკვლის, როგორც კეთილთვისებიან, ასევე ავთვისებიან სიმსივნეთა უმრავლესობა ჰორმონდამოკიდებულია [97]. სარძევე ჯირკვლის ფორმირებასა და ფუნქციონალური აქტივობაზე კი გავლენას ახდენენ, როგორც საკვერცხეების, ასევე ჰიპოფიზის, ფარისებრი ჯირკვლის, კუჭქვეშა ჯირკვლისა და თირკმელზედა ჯირკვლის ჰორმონები. აქედან გამომდინარე არსებითი მნიშვნელობა ენიჭება იმ ჰორმონალური დარღვევების გამოვლენასა და შესწავლას, რომლებიც ხელს უწყობენ სარძევე ჯირკვლის სიმსივნური პათოლოგიების როგორც განვითარებას, ასევე მათ პროგრესირებას.

ცნობილია, რომ სარძევე ჯირკვლის კიბო უმეტესად სიცოცხლის მეორე ნახევარშივითარდება, რაც დაკავშირებული უნდა იყოს ენდოკრინულ სისტემაში მიმდინარე ასაკობრივ ცვლილებებთან [10], თუმცა აღინიშნება სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით ადრეულ ასაკში დაავადების სიხშირის ზრდა [5]. ასაკობრივი ცვლილებებით განპირობებული დარღვევები ვლინდება ორგანიზმის სამ ძირითად ჰომეოსტატში: რეპროდუქციულში (გონადოტროპინები და სასქესო სტეროიდები),

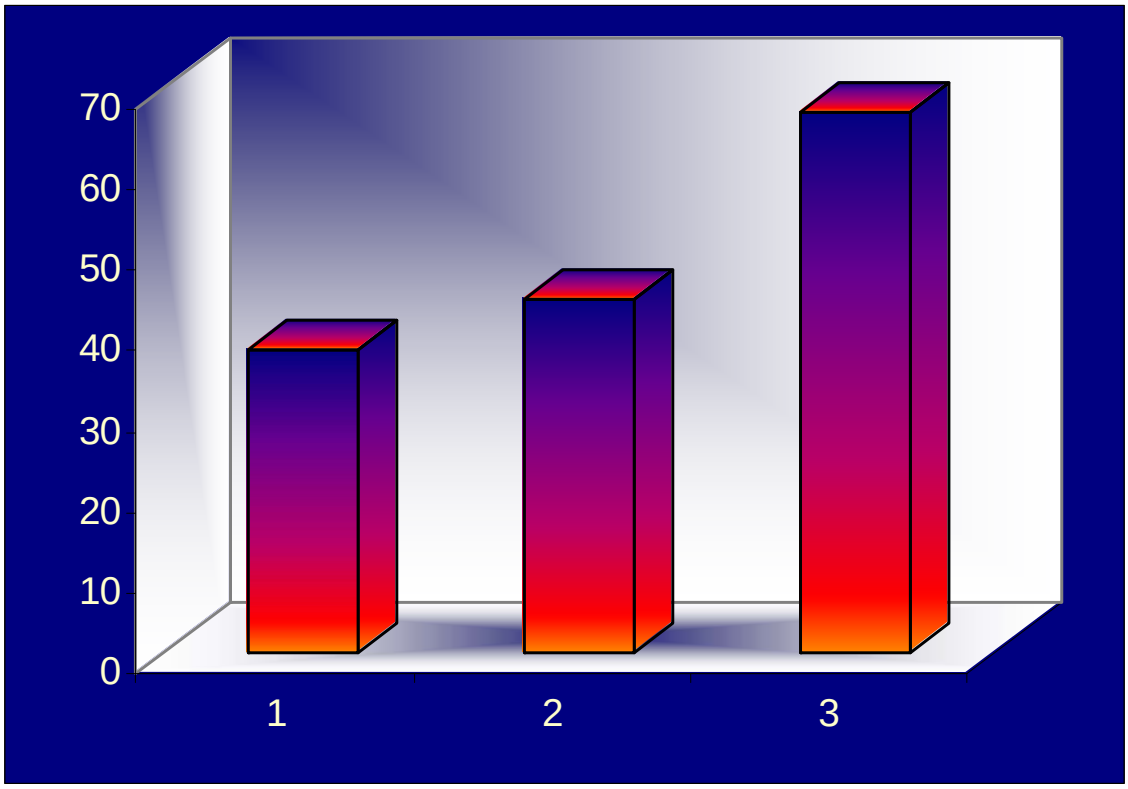
ენერგეტიკულსა (გლუკოზისადმი ტოლერანტობის რღვევა, თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები, ინსულინრეზისტენტულობა, და ზრდის ჰორმონი) და ადაპტაციურში (გლუკოკორტიკოიდები) [10,45]. ყოველივე ეს კი ე.წ. ჰორმონალური კანცეროგენეზის ხელისშემწყობ პირობას წარმოადგენს [16].

ზემოთ თქმულიდან გამომდინარე ჩვენი სამუშაოს მიზანს წარმოადგენდა შეგვესწავლა მენოპაუზის პერიოდში (50-65წ)სასქესო სტეროიდული ჰორმონების: ესტრადიოლისა (E2) და პროგესტერონის (P), ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციონალური მდგომარეობის (კერძოდ, ჰიპოფუნქციის) მახასიათებლების: თავისუფალი თიროქსინის (fT4) და თირეოტროპული ჰორმონის (TSH), და ასევე პროლაქტინის (PRL) რაოდენობრივი ცვლილება სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში, რათა დაგვედგინა აღნიშნულ პერიოდში როგორც სასქესო, ასევე არასასქესო ჰორმონების როლი სარძევე ჯირკვლის სიმსივნური პათოლოგიების განვითარებაში.

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ ესტრადიოლის რაოდენობა უმნიშვნელოდ იყო გაზრდილი სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნით (ფიბროადენომა) დაავადებულთა სისხლში და მკვეთრად იზრდებოდა კიბოს შემთხვევაში (~1,8-ჯერ) საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებთან შედარებით (სურ.12, ცხრ.1.).

ცნობილია, რომ რეპროდუქციულ ასაკში ესტროგენების სინთეზი საკვერცხეების ფოლიკულურ უჯრედებში მიმდინარეობს ფერმენტ არომატაზას გავლენით ანდროგენებიდან [41]. მენოპაუზის პერიოდშიქვეითდება რა საკვერცხეების ფუნქციონალური აქტივობა, ესტროგენების რაოდენობა შესაბამისად ნორმაში შემცირებულია, თუმცა შენარჩუნებულია ანდროგენების სინთეზის უნარი [41,45]. ლიტერატურიდან ცნობილია აგრეთვე, რომ აღნიშნულ პერიოდში ადგილი აქვს თირკმელზედა ჯირკვლის გზით ანდროგენების (კერძოდ, ანდროსტენდიონის) სინთეზის გაძლიერებას [36,58].

ვვარაუდობთ, რომ მენოპაუზის პერიოდში სარძევე ჯირკვლის კიბოს დროს სასქესო ჯირკვლების მიერ გამომუშავებული ანდროგენები თირკმელზედა ჯირკვლის ანდროსტენდიონთან ერთად, წარმოადგენენ რა ესტროგენების წინამორბედებს, ქმნიან ესტრადიოლის ჭარბი პროდუქციის პირობებს [42].



სურ. 12 ესტრადიოლის რაოდენობრივი ცვლილება სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთასისხლში

1. საკონტროლო ჯგუფი
2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)
3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე (კიბო)

ცხრილი №1

სასქესო და არასასქესო ჰორმონების რაოდენობრივი ცვლილება სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში

საკვლევი ობიექტი (სისხლი)	სასქესო ჰორმონები		არასასქესო ჰორმონები		
	ესტრადიოლი (E2) pg/ml	პროგესტერონი (P) ng/ml	თიროქსინი (fT4) ng/ml	თირეო-ტროპული ჰორმონი (TSH)mIU/L	პროლაქტინი (PRL) ng/ml
საკონტროლო ჯგუფი	37,5 ± 0,45	0,9 ± 0,05	1,45 ± 0,03	2,2 ± 0,08	10,2 ± 0,59
კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)	43,9 ± 0,3	0,55 ± 0,012	1,22 ± 0,07	2,92 ± 0,1	12,45 ± 0,2
ავთვისებიანი სიმსივნე (კიბო)	67 ± 0,24	0,34 ± 0,02	0,8 ± 0,015	5,39 ± 0,1	19,7 ± 0,15

n = 15 (პაციენტების რაოდენობა თითოეულ ჯგუფში)

პაციენტების საშუალო ასაკი – 50-65წ, $p \leq 0,05$

გარდა ზემოთ აღნიშნულისა საყურადღებოა ისიც, რომ ქოლესტეროლის (როგორც სტეროიდული ჰორმონების წინამორბედის) რაოდენობის ზრდა, რასაც ჩვენი მონაცემებიც ადასტურებენ (ცხრ.2), ესტრადიოლის ბიოსინთეზის გაძლიერების ერთ-ერთი მიზეზი შეიძლება გახდეს [98]. გარდა ამისა ცნობილია, რომ სარძევე ჯირკვლის კიბოთი დაავადებულებში ადგილი აქვს ფერმენტ არომატაზას აქტივობის ზრდას [44,59], რაც უნდა განაპირობებდეს ესტრადიოლის სინთეზის გაძლიერებას აღნიშნული სიმსივნით დაავადებულთა სისხლში, რასაც ჩვენი მონაცემებიც ადასტურებენ.

რაც შეეხება ანტიესტროგენული თვისებების მქონე ჰორმონს_ პროგესტერონს, მისი რაოდენობა შემცირებული იყო როგორც სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი (~1,6-ჯერ), ასევე სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში (~2,65-ჯერ) (სურ.13, ცხრ.1).

აღსანიშნავია, რომ რეპროდუქციულ ასაკთან შედარებით, მენოპაუზის პერიოდში პროგესტერონის პროდუქცია ნორმაშიცმნიშვნელოვნად დაქვეითებულია [41].

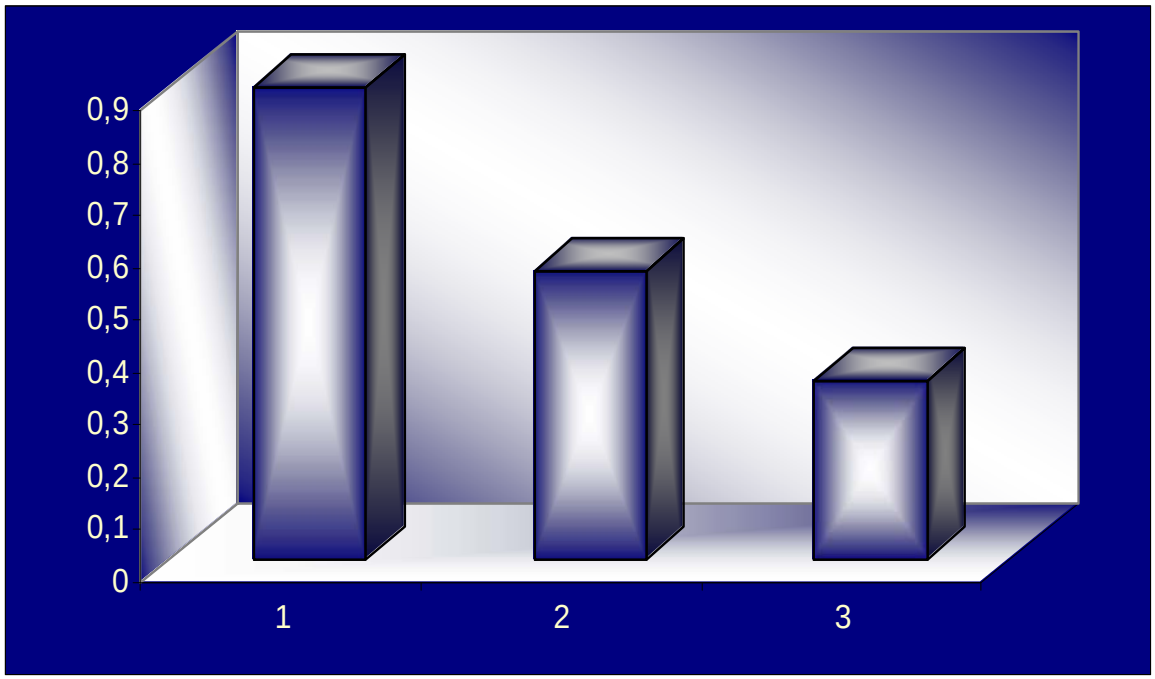
ვვარაუდობთ, რომსარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში პროგესტერონის რაოდენობის მკვეთრი შემცირება შესაძლოა განპირობებული იყოს აღნიშნულ პერიოდში ანდროსტენდიონის, როგორც ესტრადიოლის წინამორბედის სინთეზის გაძლიერებით [45]. პროგესტერონი წარმოადგენს რა ანდროსტენდიონის ერთ-ერთ წინამორბედს, ადგილი უნდა ჰქონდეს (ანდროსტენდიონის გაძლიერებული სინთეზის შედეგად) პროგესტერონის აქტიურ გარდაქმნას და შესაბამისად ამ უკანასკნელის რაოდენობის მკვეთრ შემცირებას, რაც მეტად არის გამოხატული კიბოს შემთხვევაში (ცხრ.1, სურ.13).

მიღებული მონაცემები, მენოპაუზის პერიოდში სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში სასქესო სტეროიდული ჰორმონების _ ესტრადიოლისა და პროგესტერონის _ დისბალანსზე მიუთითებენ.

ამრიგად, ესტრადიოლის გაზრდილი პროდუქცია პროგესტერონის მკვეთრი შემცირების ფონზე განაპირობებს რა სამიზნე ორგანოს (სარძევე ჯირკვლის) უჯრედებზე ესტრადიოლის ჭარბ პროლიფერაციულ სტიმულაციას [16,36], მენოპაუზის პერიოდში უნდა იწვევდეს სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების (კეთილთვისებიანის და ავთვისებიანის) წარმოქმნასდაშემდგომმისპროგრესირებას.აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომაღნიშნულიდისბალანსის დროში გახანგრძლივება სარძევე ჯირკვლის კიბოს წარმოქმნის უფრო მეტ რისკ-ფაქტორს წარმოადგენს.

ცნობილია, რომ სარძევე ჯირკვლის ფორმირებასა და ფუნქციონალურ აქტივობაზე გავლენას ახდენენ არამარტო სასქესო, არამედ არასასქესო ჰორმონებიც [23]. აქედან გამომდინარე, კვლევის შემდგომ ეტაპზე შესწავლილ იქნა ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციონალური მდგომარეობის, კერძოდ ჰიპოფუნქციის მახასიათებლების: თავისუფალი თიროქსინისდა თირეოტროპული ჰორმონის რაოდენობრივი ცვლილება, როგორც ფიბროადენომით, ასევე სარძევე ჯირკვლის კიბოთი დაავადებულთა სისხლში, რამეთუ ფარისებრი ჯირკვალი მჭიდრო კავშირში იმყოფება რეპროდუქციულ სისტემასთან [25]. ცნობილია, რომ თირეოიდულიჰორმონებიმარეგულირებელგავლენას ახდენენ სარძევე ჯირკვლის ეპითელური უჯრედების მორფოგენეზსა და ფუნქციონალურ დიფერენცირებაზე, მონაწილეობენ სტეროიდული ჰორმონების სინთეზისა და მეტაბოლიზმის პროცესებში, როგორც რეპროდუქციულ, ასევე მენოპაუზის პერიოდში [24,25]. აქედან გამომდინარე, ფარისებრი ჯირკვლის

ფუნქციონალური აქტივობის ცვლილება მნიშვნელოვან გავლენას უნდა ახდენდეს რეპროდუქციული სისტემის მდგომარეობაზე ორივე პერიოდში.



სურ.13 პროგესტერონის რაოდენობრივი ცვლილება სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთასისხლში.

1. საკონტროლო ჯგუფი
2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)
3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე (კიბო)

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ მენოპაუზის პერიოდში ფიბროადენომით დაავადებულთა სისხლში თირეოტროპული ჰორმონის რაოდენობა უმნიშვნლოდ იყო გაზრდილი (სურ.14ა), თავისუფალი თიროქსინის უმნიშვნელო შემცირების ფონზე (სურ.14ბ, ცხრ.1.). სარძევე ჯირკვლის კიბოს შემთხვევაში კი ადგილი ჰქონდა თირეოტროპული ჰორმონის მკვეთრ ზრდას (~2,45-ჯერ) (სურ.14ა, თავისუფალი თიროქსინის მნიშვნელოვანი შემცირების ფონზე (სურ.14ბ, ცხრ.1.). მიღებული

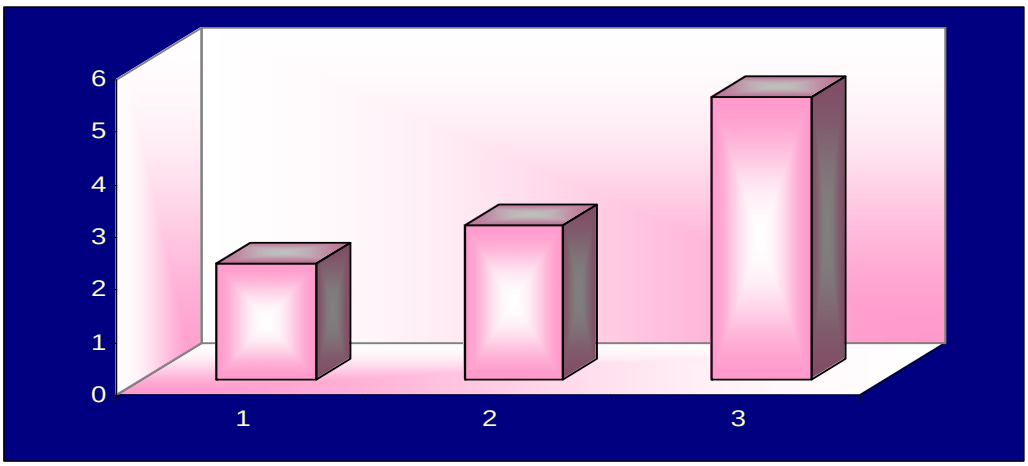
მონაცემები ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის დაქვეითებაზე (ჰიპოფუნქციაზე) მიუთითებენ, რაც უფრო მეტად არის გამოხატული სარძევე ჯირკვლის კიბოს შემთხვევაში.

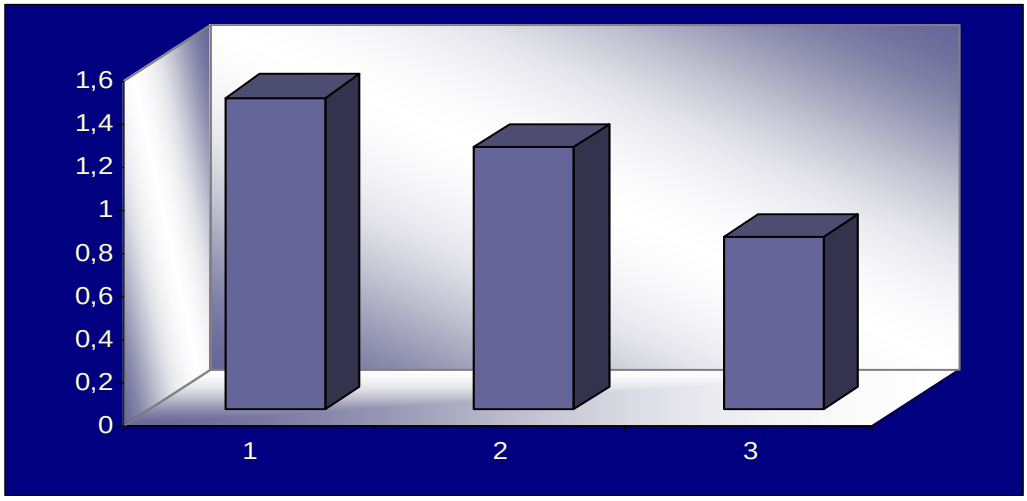
ვვარაუდობთ, რომ თავისუფალი თიროქსინის რაოდენობის შემცირება განპირობებული უნდა იყოს აღნიშნული ჰორმონის მაპროდუცირებელი უჯრედების სხვადასხვა სახის დაზიანებით, კერძოდ: იოდის ნაკლებობით, ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადებებითა და სხვა [27]. ფარისებრიჯირკვლისჰიპოფუნქციაანუთირეოიდულიჰორმონებისნაკლებობა (თიროქსინის პროდუქციის შემცირება) კი უარყოფითი უკუკავშირის მექანიზმით იწვევს TSH- ის პროდუქციის გაძლიერებას და ამ უკანასკნელის რაოდენობის ზრდას სისხლში [24,26], რასაც ჩვენი მონაცემებიც ადასტურებენ.

ამგვარად, გამოვლენილ იქნა მენოპაუზის პერიოდში ფარისებრი ჯირკვლისგამოხატულიჰიპოფუნქციადადადგენილიქნაამ უკანასკნელის მიერ გამომუშავებული თირეოიდული ჰორმონების (არასასქესო ჰორმონები) როლი სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარებაში.

ცნობილია, რომ თირეოტროპული ჰორმონისა და პროლაქტინის სეკრეციის რეგულაცია ჰიპოთალამუსის მიერ საერთო მექანიზმით ხორციელდება [23,24], აქედანგამომდინარეკვლევის შემდგომ ეტაპზე

ა





ბ

სურ.14 თირეოტროპული ჰორმონისა (TSH) (ა) და თავისუფალი თიროქსინის (fT4) (ბ) რაოდენობრივი ცვლილება სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში.

1. საკონტროლო ჯგუფი
2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)
3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე (კიბო)

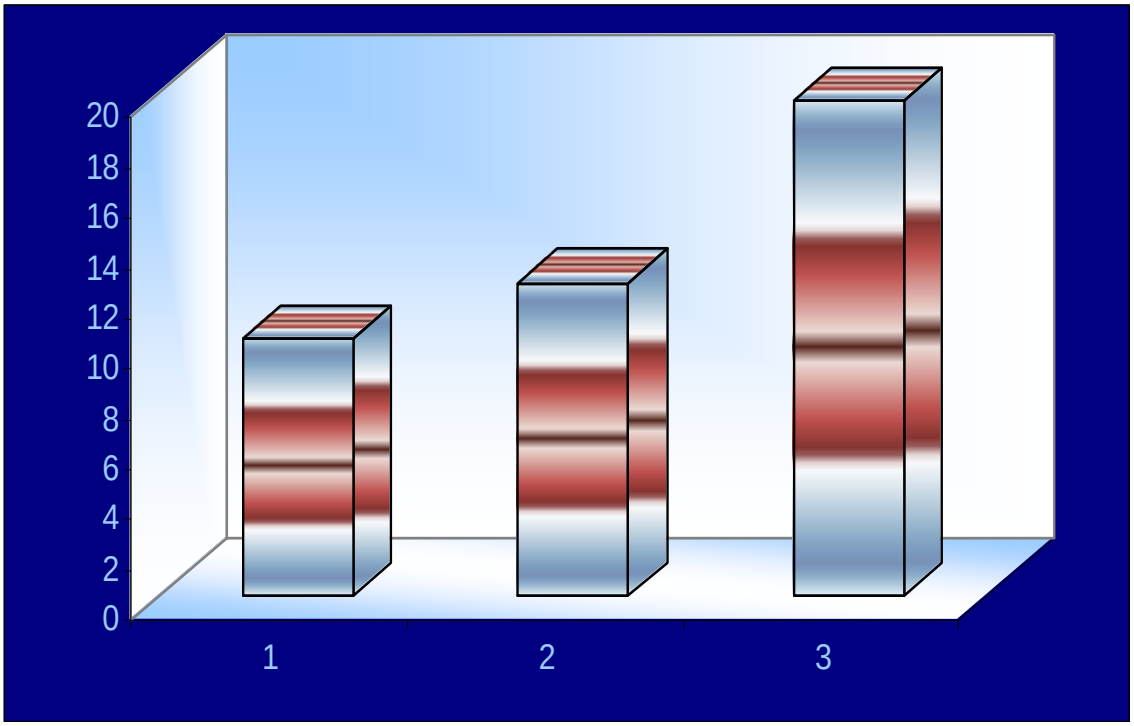
ეტაპზე შესწავლილ იქნა ადენოჰიპოფიზის ჰორმონის პროლაქტინისრაოდენობრივი ცვლილება სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში. აღსანიშნავია ისიც, რომ აღნიშნული ჰორმონი მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს სარძევე ჯირკვლის ფუნქციონალურ აქტივობაზე [8,23].

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ ფიბროადენომის შემთხვევაში პროლაქტინის რაოდენობა გაზრდილი იყო ~1,2-ჯერ, ხოლო სარძევე ჯირკვლის კიბოთი დაავადებულთა სისხლშიადგილი ჰქონდა აღნიშნული ჰორმონისშედარებით მკვეთრად გამოხატულ მატებას ~1,9-ჯერ (სურ.15, ცხრ.1).

ვვარაუდობთ, რომ პროლაქტინის პროდუქციის ზრდა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულებში განპირობებული უნდა იყოს ფარისებრი ჯირკვლის გამოხატული ჰიპოფუნქციით, რამეთუ ამ დროს ერთისმხრივჰიპოთალამუსისთირეოტროპინ – რილიზინგ-ჰორმონის (TRH) გაზრდილი პროდუქცია უარყოფითი უკუკავშირის მექანიზმით განაპირობებს, როგორც თირეოტროპული ჰორმონის, ასევე პროლაქტინის სეკრეციის ზრდას [28], ხოლო მეორეს მხრივ თიროქსინის პროდუქციის დაქვეითება უნდა განაპირობებდეს დოფამინის

პროდუქციის შემცირებას და შესაბამისად, PRL-ის აქტიურ გამომუშავებას სისხლში [22,29]. ცნობილია, რომ თიროქსინი სტიმულირებს დოფა-ს დოფამინში გარდაქმნას, ეს უკანასკნელი კი პროლაქტინის სეკრეციის ძირითად დამთრგუნველ ფაქტორს წარმოადგენს [22].

ამრიგად, დადგენილ იქნა მენოპაუზის პერიოდში პროლაქტინის რაოდენობის მკვეთრი მატება სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში, რაც აღნიშნული პათოლოგიისათვის სპეციფიკურ მახასიათებლად შეიძლება ჩაითვალოს.



სურ.15 პროლაქტინის რაოდენობრივი ცვლილება სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში

1. საკონტროლო ჯგუფი
2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)
3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე (კიბო)

ამგვარად მენოპაუზისპერიოდში,სარძევეჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულებში გამოვლენილ იქნა ჰორმონალური დარღვევების ფართო სპექტრი,რაცუფრომკვეთრადაისახასარძევე ჯირკვლის კიბოს შემთხვევაში. აღნიშნული დარღვევები მოიცავენ როგორცსასქესოსტეროიდულიჰორმონების,ასევეარასასქესო ჰორმონების რაოდენობრივ ცვლილებებს. ეს უკანასკნელნი კი თავის მხრივ დაკავშირებულნი არიან ორგანიზმის რეგულატორული მექანიზმებისა და უჯრედული იმუნიტეტის დათრგუნვასთან [10,45], რაც ხელს უნდა უწყობდეს ორგანიზმში სიმსივნური პათოლოგიების წარმოქმნა-განვითარებას და მათ ფონზე მიმდინარე კომპლექსური ცვლილებების გაღრმავებას.

3.2 ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვისა და ლიპიდური სპექტრის შესწავლა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში

ცნობილია, რომ ლიპიდური სპექტრი მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული ქალის რეპროდუქიულ და მენოპაუზურ პერიოდებზე (ჰორმონალურ სტატუსზე), ხოლო ეს უკანასკნელი სიმსივნური პროცესების განვითარებას უწყობენ ხელს [99].

ლიპიდები წარმოადგენენ რა ბიომემბრანების ძირითად სტრუქტურულ კომპონენტებს, მნიშვნელოვან როლს ასრულებენუჯრედის ორგანიზაციასა და ფუნქციონალურ აქტივობაში (როგორიცაა მემბრანული განვლადობა, ნერვული იმპულსის გადაცემა, რეცეპტორების ექსპრესია, მემბრანული ფერმენტების აქტივობა და სხვა) [100]. გარდა ამისა სისხლის ლიპიდები და ლიპოპროტეინები მოქმედებენ როგორც ბიოლოგიური ეფექტორები, რეგულატორები და მედიატორები [101,102].

მემბრანული ლიპიდების შემადგენლობის განახლება ზეჟანგური ჟანგვის პროცესებით რეგულირდება [103]. ნორმაში აღნიშნულ პროცესებს დიდი მნიშვნელობა აქვს უჯრედისა და მთლიანად ორგანიზმის ნორმალური ფუნქციონირებისათვის. ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროდუქტები მონაწილეობენ ორგანიზმის ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების _ პროსტაგლანდინების, პროსტაციკლინების, თრომბოქსანებისა და ასევე სტეროიდული ჰორმონების ბიოსინთეზში [102]. პათოლოგიური მდგომარეობის განვითარება კი როგორც ცნობილია, დაკავშირებულია

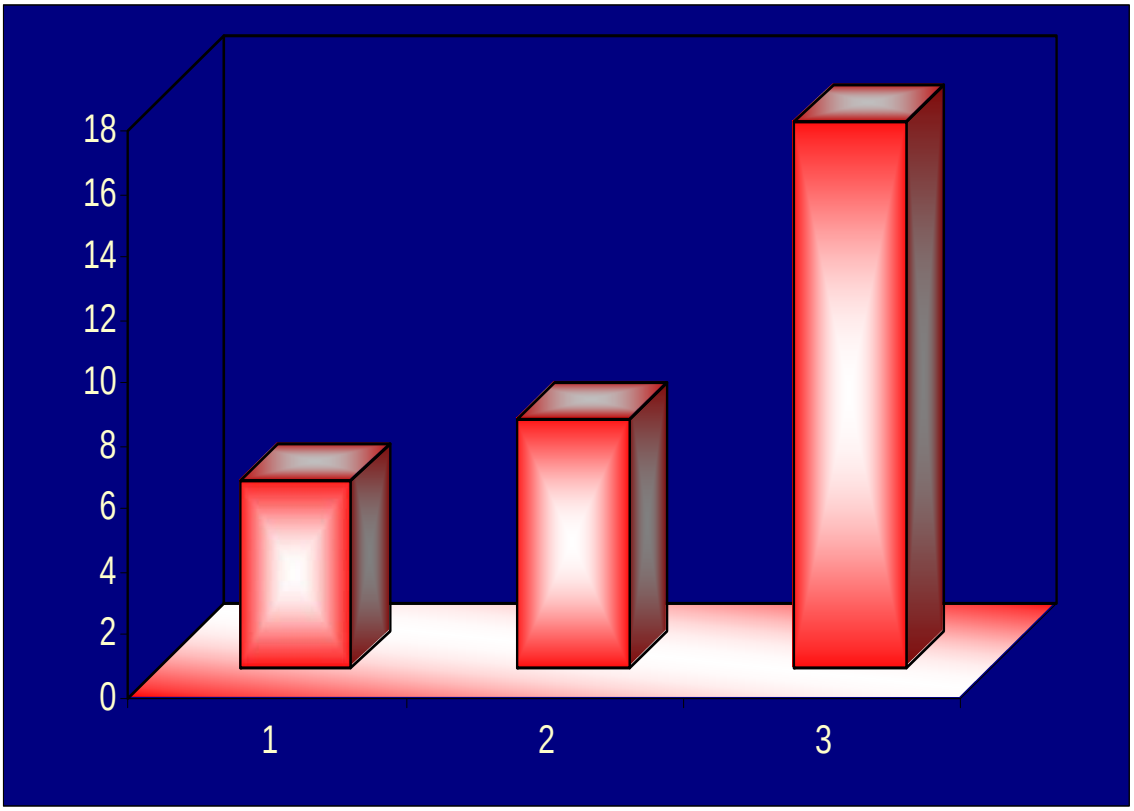
ჟანგვით სტრესთან, რასაც თან სდევს თავისუფალ-რადიკალური პროცესების გააქტიურება და ორგანიზმის ანტიოქსიდანტური სისტემის დაქვეითება [103,104]. შედეგად ირღვევა ლიპიდების სინთეზის, ტრანსპორტისა და ცვლის რეგულაცია, რაც თავის მხრივ შესაძლოა ორგანიზმის ჰომეოსტაზის რღვევის საფუძველი გახდეს [105,106]. როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ლიპიდური სპექტრი მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული ქალის რეპროდუქციულ და მენოპაუზის პერიოდებზე [101].

ცნობილია ისიც, რომ ლიპიდების მეტაბოლიზმის ცვლილება მნიშვნელოვან ზემოქმედებას ახდენს ესტროგენების პროდუქციაზე [101,107]. ეს უკანასკნელნიკი წამყვანროლსთამაშობენ სარძევე ჯირკვლისსიმსივნურიპათოლოგიების განვითარებაში [34,97].

ყოველივე ზემოთ თქმულიდან გამომდინარე, მიზანშეწონილად ჩავთვალეთ შეგვესწავლა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში მენოპაუზის პერიოდში ლიპიდური სპექტრის ცვლილება, კერძოდ სისხლის ლიპიდებისა და ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობის, ამინოშემცველი და ქოლინშემცველი ფოსფოლიპიდების პროცენტული რაოდენობის, ნეიტრალური ლიპიდის – ქოლესტეროლისრაოდენობისა და აგრეთვე ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის აქტივობის ცვლილება, რათა კომპლექსში განხილულიყო აღნიშნული პათოლოგიის სისტემური დამაზიანებელი მოქმედება ორგანიზმზე.

როგორც ცნობილია, ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვა წარმოადგენს უნივერსალურ არასპეციფიკურ რგოლს სხვადასხვა დაავადებების განვითარებაში, ხოლო სისხლში ზეჟანგური ჟანგვის პროდუქტების (ჰიდროზეჟანგების) შემცველობის მიხედვით კი შესაძლებელია ვიმსჯელოთ პათოლოგიური პროცესის სიღრმესა და ხარისხზე [108,109]. აქედან გამომდინარე შესწავლილ იქნა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსივობის ცვლილება (სურ.16, ცხრ.2).

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ დაავადების დამძიმების პარალელურადადგილიჰქონდა სისხლშილიპიდებისზეჟანგური



სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავდებულთა სისხლში.

1. საკონტროლო ჯგუფი
2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე(ფიბროადენომა)
3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე (კიბო)

ცხრილი №2.

ლიპიდების საერთო რაოდენობისა და ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ცვლილებასარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში

საკვლევი ობიექტი (სისხლი)	ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვა (MDA) (ნმ)	ლიპიდების საერთო O რაოდენობა (მგ/მლ)	ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობა (მგ/მლ)	ამინო - შემცველი	ქოლინ - შემცველი	ქოლესტეროლის რაოდენობა (მმოლი/ლ)
				ფოსფოლიპიდების (%) რაოდენობა		

საკონტროლო ჯგუფი	6 ± 0,13	3,3 ± 0,05	2,5 ± 0,2	31± 2,32	34± 1,85	1,8 ± 0,09
კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)	7,9 ± 0,3	5,12 ± 0,2	2,2 ± 0,04	28,8± 0,45	41,1 ± 0,5	2,42 ± 0,09
ავთვისებიანი სიმსივნე (კიბო)	17,4 ± 0,6	6,88 ± 0,3	1,98 ± 0,08	18± 0,42	67 ± 0,95	5,4 ± 0,2

n = 15 (პაციენტების რაოდენობა თითოეულ ჯგუფში)

პაციენტების საშუალო ასაკი – 50-65წ, $p \leq 0,05$

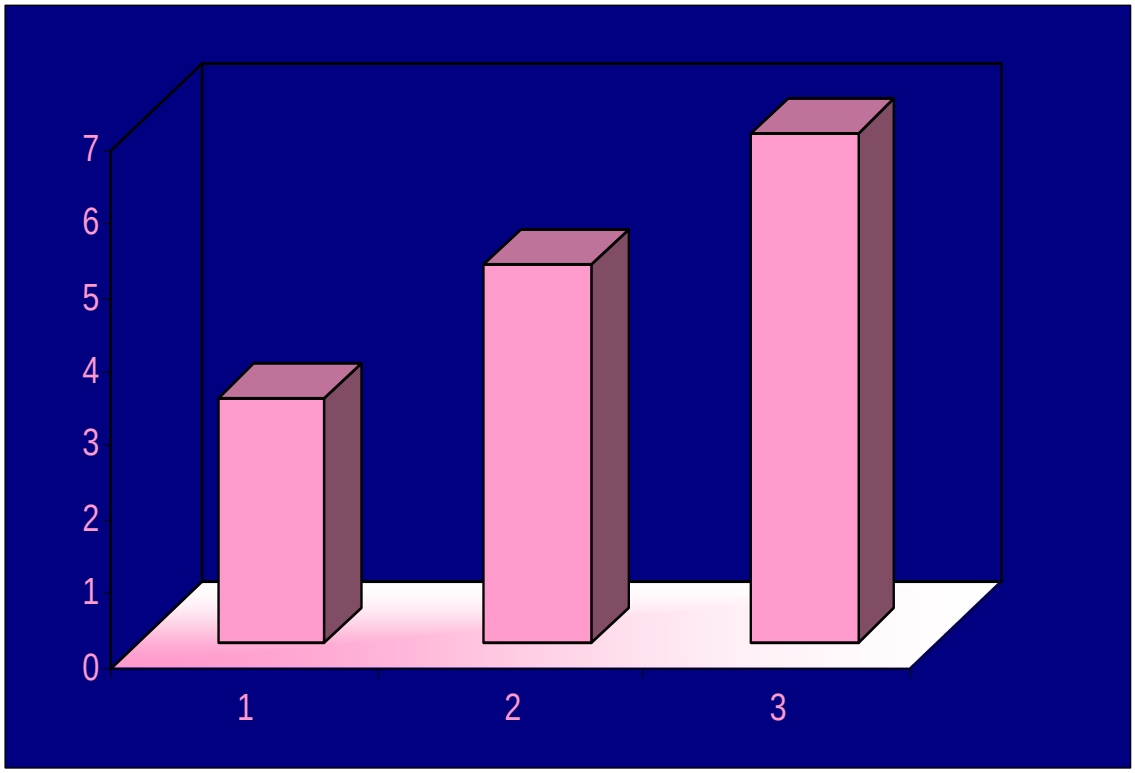
ჟანგვის ინტენსივობის მნიშვნელოვან ცვლილებას. აღმოჩნდა, რომ კეთილთვისებიანისიმსივნისშემთხვევაში ლიპიდებისზეჟანგური ჟანგვის აქტივობა საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებთან შედარებით გაზრდილი იყო~1,3-ჯერ, ხოლო ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში – ~2,9-ჯერ (სურ.16, ცხრ. 2).

ვვარაუდობთ, რომ სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის მკვეთრი მატება დაკავშირებული უნდა იყოს აღნიშნული პროცესის მარეგულირებელ სისტემაში მიმდინარე მნიშვნელოვან დარღვევებთან, კერძოდ კი ანტიოქსიდანტური სისტემის დაქვეითებასთან და ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის სუბსტრატის – ფოსფოლიპიდების შემადგენლობის ცვლილებასთან [104,108].

ცნობილია, რომ ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსიფიკაცია და ჟანგვითი პროდუქტების დაგროვება განაპირობებს ლიპიდების მეტაბოლიზმის რღვევას, რაც თავის მხრივ უნდა აისახებოდეს სისხლის ლიპიდების რაოდენობრივ ცვლილებაში [100].

აქედან გამომდინარე, შესწავლილ იქნა ლიპიდების საერთო რაოდენობის ცვლილება სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში. გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ლიპიდების საერთო რაოდენობა იზრდებოდა ~1,6-ჯერ საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებთან შედარებით, ხოლო ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში _ ~2-ჯერ (სურ.17, ცხრ.2).

როგორც უკვე აღინიშნა, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეები ჰორმონალურიდარღვევებისფონზეიმდინარედაავადებათა რიცხვს მიეკუთვნება [10]. ჰორმონდამოკიდებული სიმსივნეების განვითარება კი ხშირ შემთხვევში დაკავშირებულია ორგანიზმში ნახშირწყლოვანიცვლისრღვევასთან,კერძოდ, ნახშირწყლებისადმი



სურ.17 ლიპიდების საერთო რაოდენობის ცვლილება სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში.

1. საკონტროლო ჯგუფი
2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)
3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე (კიბო)

ტოლერანტობის დაქვეითებასთან, რაც ამ უკანასკნელთა ცხიმებად აქტიურგარდაქმნებსგანაპირობებს[10,45].აღსანიშნავიააგრეთვე

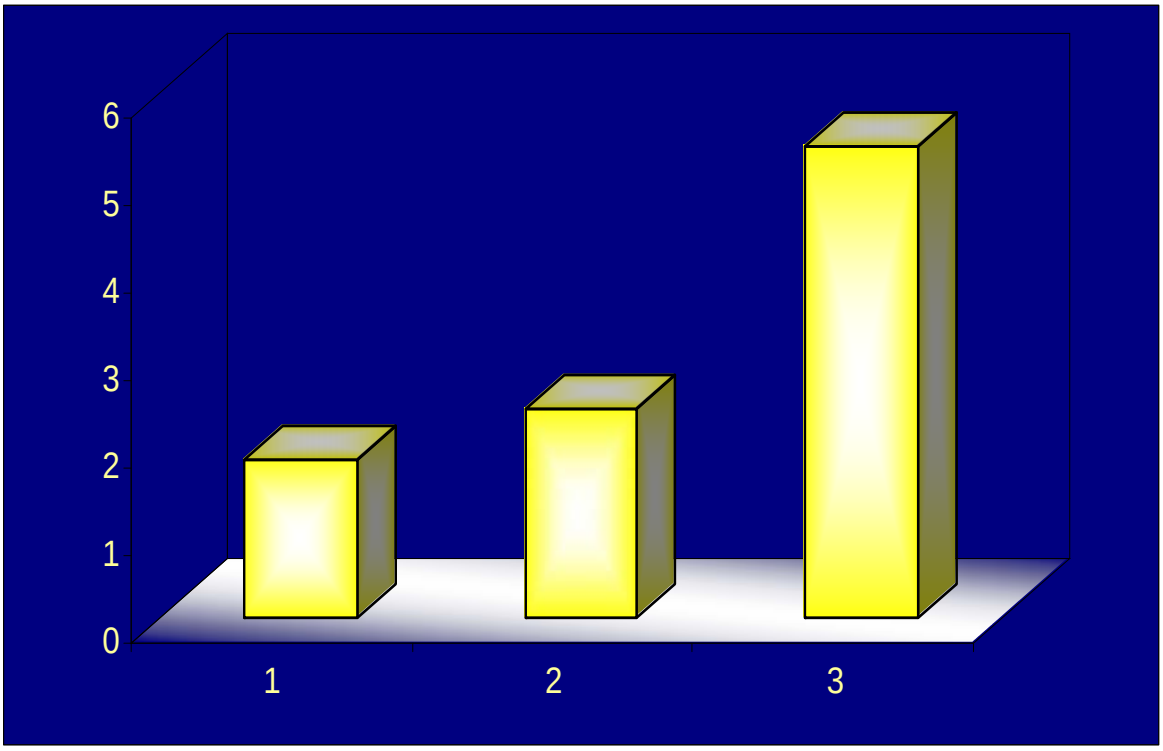
დარღვევები ზრდის ჰორმონი _ გლუკოზა _ ცხიმოვანი მჟავების სისტემაში, რის შედეგადაც ძლიერდება ლიპოლიზის პროცესი და ადგილი აქვს ცხიმოვანი დეპოებიდან თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების სისხლში გამოთავისუფლებას. უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ ცხიმოვანი მჟავების გაძლიერებული მეტაბოლიზმი ნახშირწყლების უტილიზაციის დარღვევასთან ერთად ქმნის ტრიგლიცერიდებისა და ქოლესტეროლის მომატებული სინთეზის პირობებს [10] და შესაბამისად განაპირობებს სარძევეჯირკვლის სიმსივნეებით(კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი

დაავადებული ქალების სისხლში ლიპიდების საერთო რაოდენობის ზრდას, რასაც ჩვენი მონაცემებიც ადასტურებენ (ცხრ.2). ყოველივე ზემოთ აღნიშნული კი მენოპაუზის პერიოდში ქალების წონის მატებით აისახება [110].

ვინაიდან ქოლესტეროლი წარმოადგენს სტეროიდული ჰორმონების წინამორბედს[111] და ამავდროულად განსაზღვრავს სისხლში ლიპიდების საერთო რაოდენობასაც [112], მიზანშეწონილად ჩავთვალეთ შეგვესწავლა ამ უკანასკნელის რაოდენობრივი ცვლილება სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში.

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ მენოპაუზის პერიოდში, სისხლში ადგილი ჰქონდა ქოლესტეროლის რაოდენობის ზრდას შემდეგი თანმიმდევრობით: საკონტროლო ჯგუფი → კეთილთვისებიანი სიმსივნე (~1,3-ჯერ)→ავთვისებიანი სიმსივნე (~3-ჯერ) (სურ.18, ცხრ.2).გარდა

ამისა დაფიქსირებულ იქნა სტეროიდული ჰორმონის _ ესტრადიოლის_ რაოდენობასა და ქოლესტეროლის რაოდენობას შორის პირდაპირი კავშირი, ე. ი. გაზრდილია ქოლესტეროლის რაოდენობა, შესაბამისად ძლიერდება ესტრადიოლის ბიოსინთეზი[112].



სურ.18 ქოლესტეროლის რაოდენობრივი ცვლილება სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში.

1. საკონტროლო ჯგუფი
2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)
3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე (კიბო)

ვვარაუდობთ, რომ ქოლესტეროლის რაოდენობის მკვეთრი ზრდაავთვისებიანისიმსივნისშემთხვევშიშესაძლებელიაერთის მხრივგანპირობებული იყოს ორგანიზმში განვითარებული ჰორმონალური დისბალანსით (ესტრადიოლის გაზრდილი პროდუქცია პროგესტერონის შემცირების ფონზე, რასაც ჩვენი მონაცემებიც მიუთითებენ), ხოლო მეორეს მხრივ თვითონ სარძევე ჯირკვლის სიმსივნური უჯრედების მიერ ქოლესტეროლისსინთეზის გაძლიერებული უნარით და მათი გამოთავისუფლებით სისხლში [113].

აღსანიშნავია ისიც, რომ ორგანიზმში ჰიპერქოლესტერინემიის განვითარება ხშირ შემთხვევაში დაკავშირებულია ასევე ქოლესტეროლის მატრანსპორტირებელ დაბალი

სიმკვრივის ლიპოპროტეიდებსა და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდებს შორის თანაფარდობის რღვევით, აღნიშნული დისბალანსი კი ხელს უწყობს არტერიის კედლიდან ქოლესტეროლის «ჩამორეცხვას» და შესაბამისად სისხლში თავისუფალი ქოლესტეროლის რაოდენობის ზრდას [114].

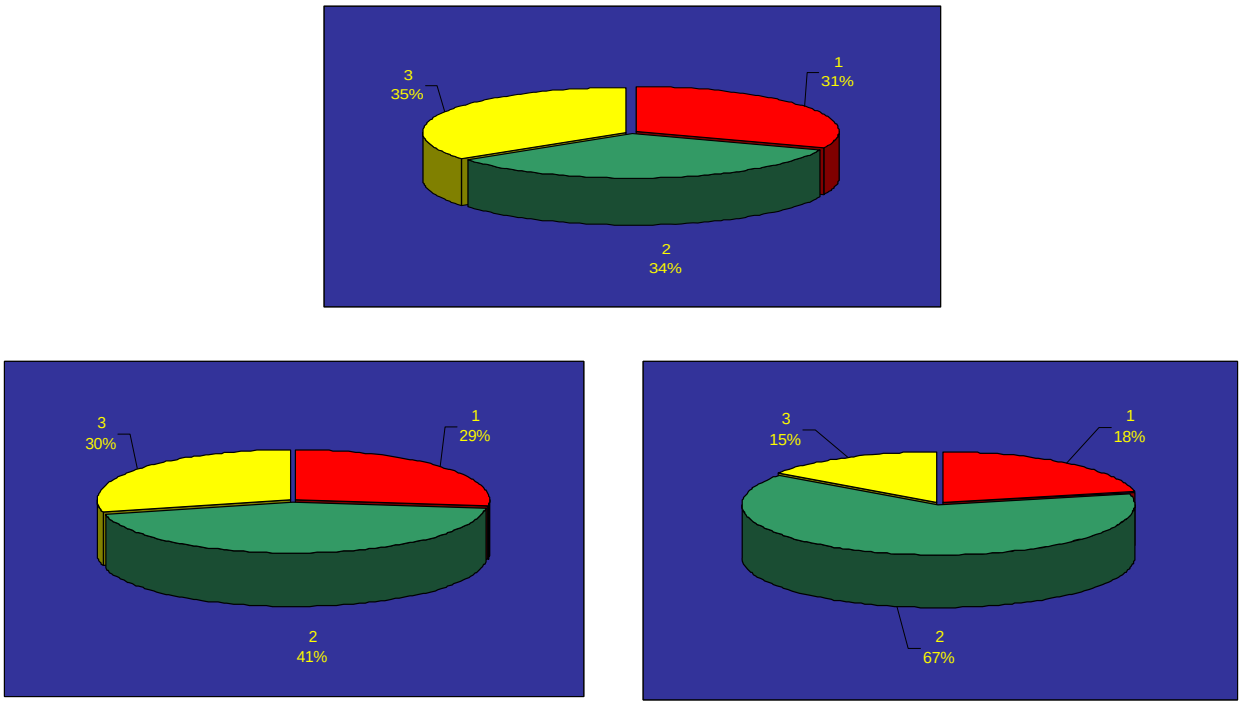
კვლევის შემდგომ ეტაპზე შესწავლილ იქნა ზეჟანგური ჟანგვის ძირითადი სუბსტრატის – ფოსფოლიპიდების რაოდენობრივი ცვლილება, კერძოდ: ქოლინშემცველი და ამინოშემცველი ფოსფოლიპიდების პროცენტული რაოდენობისა და ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობის ცვლილება სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში.

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ადგილი ჰქონდა ქოლინშემცველი ფოსფოლიპიდების პროცენტული რაოდენობის ზრდასა (~1,2-ჯერ) და ამინოშემცველი ფოსფოლიპიდების პროცენტული რაოდენობის უმნიშვნელო შემცირებას (~0,9-ჯერ) საკონტროლოჯგუფის მონაცემებთანშედარებით (სურ.19ბ,ცხრ.2). სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში კი ქოლინ- და ამინოშემცველი ფოსფოლიპიდების პროცენტული რაოდენობის ცვლილებას ჰქონდა იგივე დინამიკა, რაც კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში. იმ განსხვავებით, რომ ქოლინშემცველი ფოსფოლიპიდების პროცენტული რაოდენობის ზრდა (~1,97-ჯერ) და ამინოშემცველი ფოსფოლიპიდების პროცენტული რაოდენობის შემცირება(~1,7-ჯერ) უფრო მკვეთრად იყო გამოხატულისაკონტროლოჯგუფთანშედარებით (სურ.19გ, ცხრ.2).

ვვარაუდობთ, რომ აღნიშნული ცვლილებები განპირობებული უნდა იყოს ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროცესების ინტენსიფიკაციით, რამეთუ ცნობილია, რომ ჟანგვითი პროცესების გააქტიურების ფონზე ადგილი აქვს ადვილადჟანგვადი ფოსფოლიპიდების (ამინოშემცველი) გაძლიერებულ ჟანგვასა (შესაბამისად სისხლში მათი რაოდენობის მკვეთრ შემცირებას) და ძნელადჟანგვადი ფოსფოლიპიდების (ქოლინშემცველი) პროცენტული რაოდენობის ზრდას ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობაში [104,115], რასაც ჩვენი მონაცემებიც ადასტურებენ (ცხრ.2).

რაც შეეხება ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობას, გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ ადგილი ჰქონდა ამ უკანასკნელისკლების ტენდენციას სარძევე ჯირკვლის მხოლოდ ავთვისებიანი სიმსივნის (~1,3-ჯერ) შემთხვევაში (სურ.20, ცხრ.2).

ვვარაუდობთ, რომ ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობის უმნიშვნელო, მაგრამ მაინც შემცირება განპირობებული უნდა იყოს ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსიფიკაციის ფონზე ფერმენტ ფოსფოლიპაზა A2-ის გააქტივებით, რამეთუ ზეჟანგური ჟანგვის პროდუქტები (ჰიდროზეჟანგები) მნიშვნელოვან გავლენას ახდენენ აღნიშნული ფერმენტის აქტივობაზე, შედეგად ძლიერდება ფოსფოლიპიდების ჰიდროლიზი, რაც უნდა განაპირობებდეს ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობის შემცირებას [99,108].

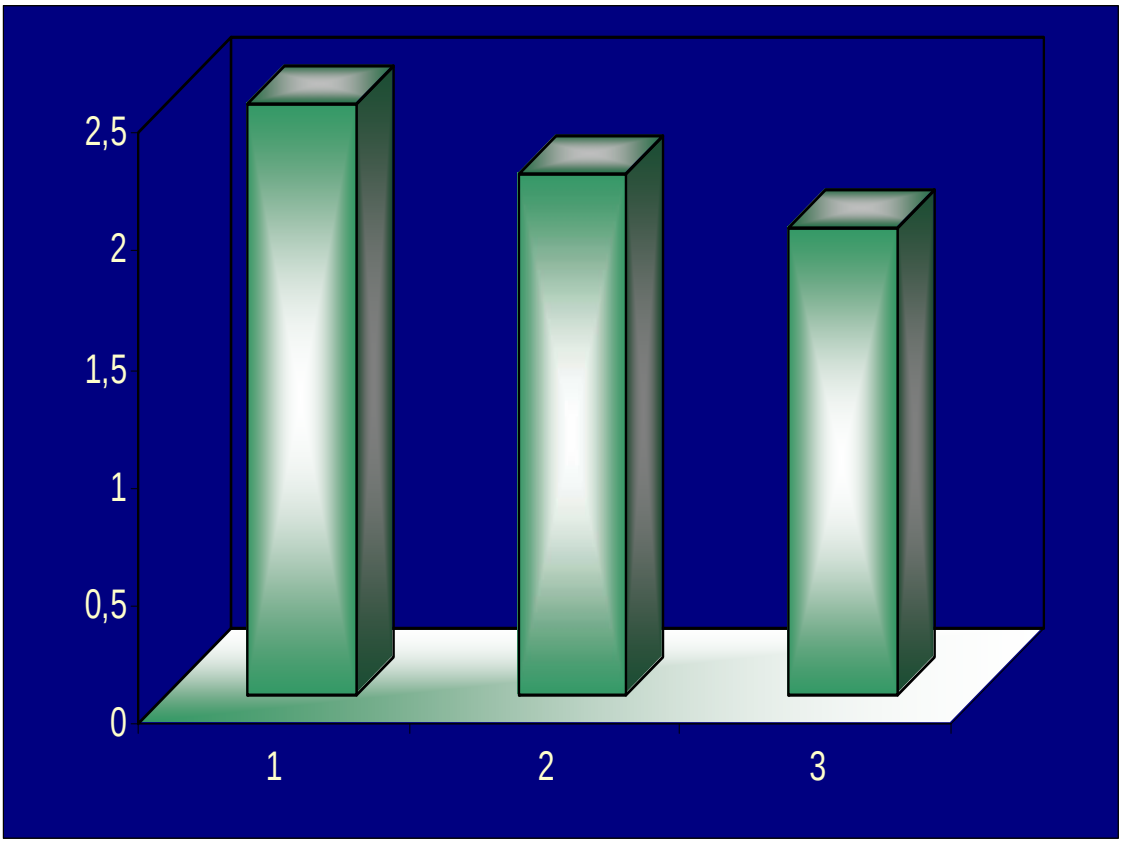


სურ.19 ამინოშემცველი (1) და ქოლინშემცველი (2) ფოსფოლიპიდების პროცენტული რაოდენობის
ცვლილება ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობაში.

ა საკონტროლო ჯგუფი

ბ სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)

გ სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე (კიბო)



სურ. 20 ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობის ცვლილება სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში.

1. საკონტროლო ჯგუფი
2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)
3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე (კიბო)

ამრიგად, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში ლიპიდური სპექტრის შესწავლამ უჩვენა, რომ ეს უკანასკნელი იცვლებოდაერთნაირიდინამიკითორივესიმსივნის შემთხვევაში, რაც უფრო მკვეთრად იყო გამოხატული სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის დროს (ჰიპერლიპიდემია), აღნიშნული ცვლილებები განპირობებული უნდა იყოს ჰორმონალური დისბალანსით (სტეროიდული ჰორმონების რაოდენობრივი ცვლილებით), ლიპიდების სინთეზის, ტრანსპორტისა და ცვლის რეგულაციის რღვევით ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსიფიკაციის ფონზე და ასევე ნახშირწყლოვანი ცვლის რღვევით (რაც განსაკუთრებით დამახასიათებელია მენოპაუზის

პერიოდისათვის) [45]. ყოველივე ეს კი დაავადების პროგრესირების ხელისშემწყობ პირობას წარმოადგენს.

3.3 თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების სპექტრის შესწავლა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში.

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, მენოპაუზის პერიოდში სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების განვითარებისას (სხვა ჰორმონდამოკიდებული სიმსივნეებისმსგავსად) დარღვევები უმეტესად ვლინდება ორგანიზმის სამ ძირითად ჰომეოსტატში _ რეპროდუქციულში, ენერგეტიკულსა და ადაპტაციურში [10]. ენერგეტიკულ ჰომეოსტატს, სხვა ფაქტორებთან ერთად, მნიშვნელოვნად განსაზღვრავს სისხლში თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების სპექტრი.

ცნობილია, რომ ცხიმოვანი მჟავები მარაგდება ცხიმოვან ქსოვილში, ხოლო უტილიზაცია ხდება ღვიძლსა და კუნთებში, სადაც ეს უკანასკნელნი თავისუფალი სახით ტრანსპორტირდებიან სისხლის საშუალებით (ალბუმინთან კომპლექსში) [116]. თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების სპექტრის ცვლილება დაკავშირებულია სისხლში ლიპიდებისა და ლიპოპროტეიდების შემცველობასთან, რაც სხვადასხვა ფაქტორებით არის განპირობებული. მათ შორის აღსანიშნავია ასაკობრივი ცვლილებები, ჰორმონალური სტატუსი,დარღვევები ზრდის ჰორმონი _ გლუკოზა _ ცხიმოვანი მჟავების სისტემაში (გლუკოზისადმი ტოლერანტობის დარღვევა, ინსულინრეზისტენტობა, ჰიპერინსულინემია...) [45,53], და სხვადასხვა პათოლოგიები, კერძოდ კი ჰორმონდამოკიდებული სიმსივნეები, რასაც თან სდევს ლიპოლიზის გაძლიერება და ცხიმოვანი დეპოებიდან შესაბამისი ცხიმოვანი მჟავების მობილიზაცია [10].

მნიშვნელოვანია ასევე კვების ფაქტორის გათვალისწინებაც. ეს უკანასკნელი სხვადსხვა მექანიზმით გავლენას ახდენს ჰორმონდამოკიდებული სიმსივნეების განვითარებაზე [1]. ცნობილია, რომ საკვებ რაციონში უჯერი და ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავების თანაფარდობა ზემოქმედებს სისხლში ქოლესტეროლისა და შესაბამისად,

სტეროიდული ჰორმონების რაოდენობაზე (ესტროგენების კონცენტრაციასა და მეტაბოლიზმზე) [2,18], რაც ერთ-ერთ რისკ - ფაქტორს წარმოადგენს სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების განვითარებაში.

ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე, ჩვენი სამუშაოს შემდგომ ეტაპს წარმოადგენდა, დაგვედგინა მენოპაუზის პერიოდში ენერგეტიკული ჰომეოსტატის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი კომპონენტის, თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობრივი ცვლილება სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში.

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავებიდან პალმიტინის მჟავას პროცენტული რაოდენობა არ განიცდიდა ცვლილებებს კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლში, ხოლო ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში მცირდებოდა (~1,5-ჯერ) საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (სურ.21ა, ცხრ.3). რაც შეეხება სტეარინის მჟავას, მისი პროცენტული რაოდენობა უმნიშვნელოდ იყო შემცირებული კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულებში და მკვეთრად იზრდებოდა ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში (სურ.21ბ, ცხრ.3).

აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ საკონტროლო ჯგუფში პალმიტინის პროცენტული რაოდენობა სტეარინის მჟავასთან შედარებით ნაკლები რაოდენობით იყო წარმოდგენილი, ხოლო ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ამ უკანასკნელის პროცენტული რაოდენობა მკვეთრად იზრდებოდა და მათი თანაფარდობა (C16:0\C18:0) მცირდებოდა (~2,5-ჯერ). ვვარაუდობთ,რომსტეარინისმჟავას პროცენტული რაოდენობის ზრდა სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში შესაძლებელია განპირობებული იყოს ელონგაციის წარმართველი ფერმენტული სისტემის გააქტივებითა და პალმიტინის მჟავასჯაჭვისზრდით[117].გარდაამისა,გარკვეულპირობებში

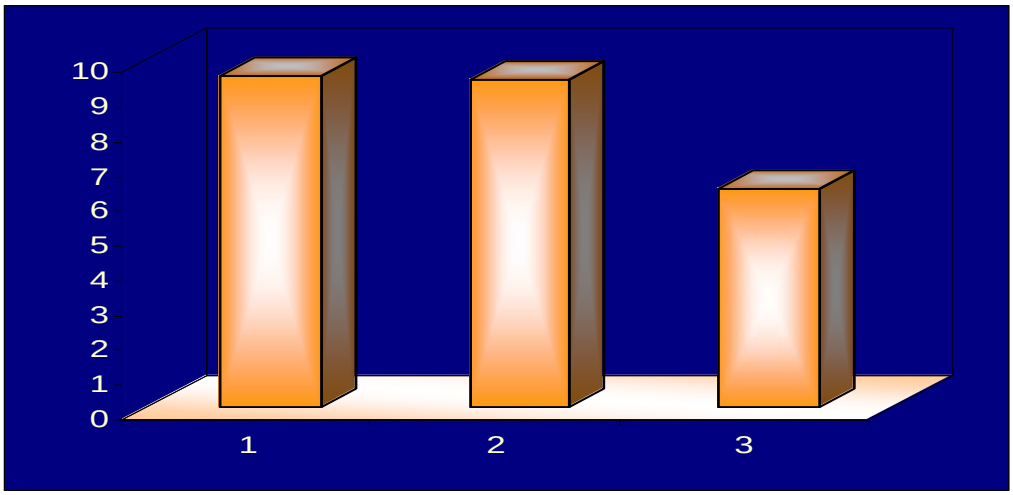
ცხრილი № 3.

ცხიმოვანიმჟავებისპროცენტული რაოდენობისცვლილება სარძევეჯირკვლისსიმსივნეებითდაავადებულიქალების სისხლში

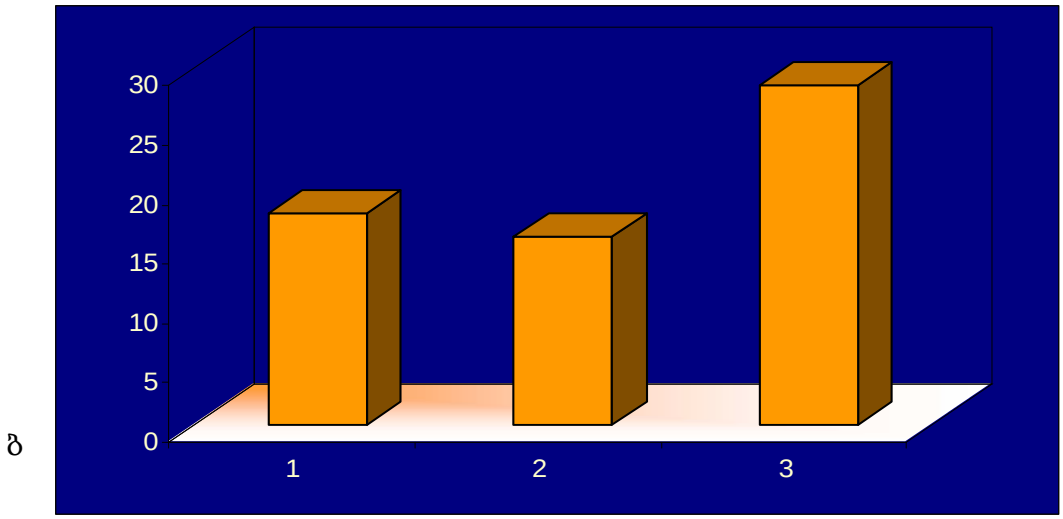
ცხიმოვანი მჟავები	თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების შემცველობა (%)		
	საკონტროლო ჯგუფი	კეთილთვისებიანი სიმსივნე	ავთვისებიანი სიმსივნე
პალმიტინი C 16:0	9,53 ± 1,1	9,43 ± 0,9	6,26 ± 0,9
სტეარინი C 18: 0	17,78 ± 0,8	15,85 ± 1,5	28,6 ± 1,2
ოლეინი C 18: 1	2,19 ± 0,045	1,29 ± 0,18	0,97 ± 0,076
ლინოლი C 18:2	10,52 ± 0,3	11,02 ± 0,5	15,13 ± 1,7
ლინოლენი C 18:3	21,5 ± 0,36	19,7 ± 1,1	20,67 ± 1,7
არაქიდონი C 20:4	34,26 ± 1,3	18,8 ± 0,8	11,33 ± 077

n = 15 (პაციენტების რაოდენობა თითოეულ ჯგუფში)

პაციენტების საშუალო ასაკი – 50-65წ , $p \leq 0,05$



ა



ბ

სურ.21 ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავების (პალმიტინის (ა) და სტეარინის (ბ)) პროცენტული რაოდენობის ცვლილება სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში.

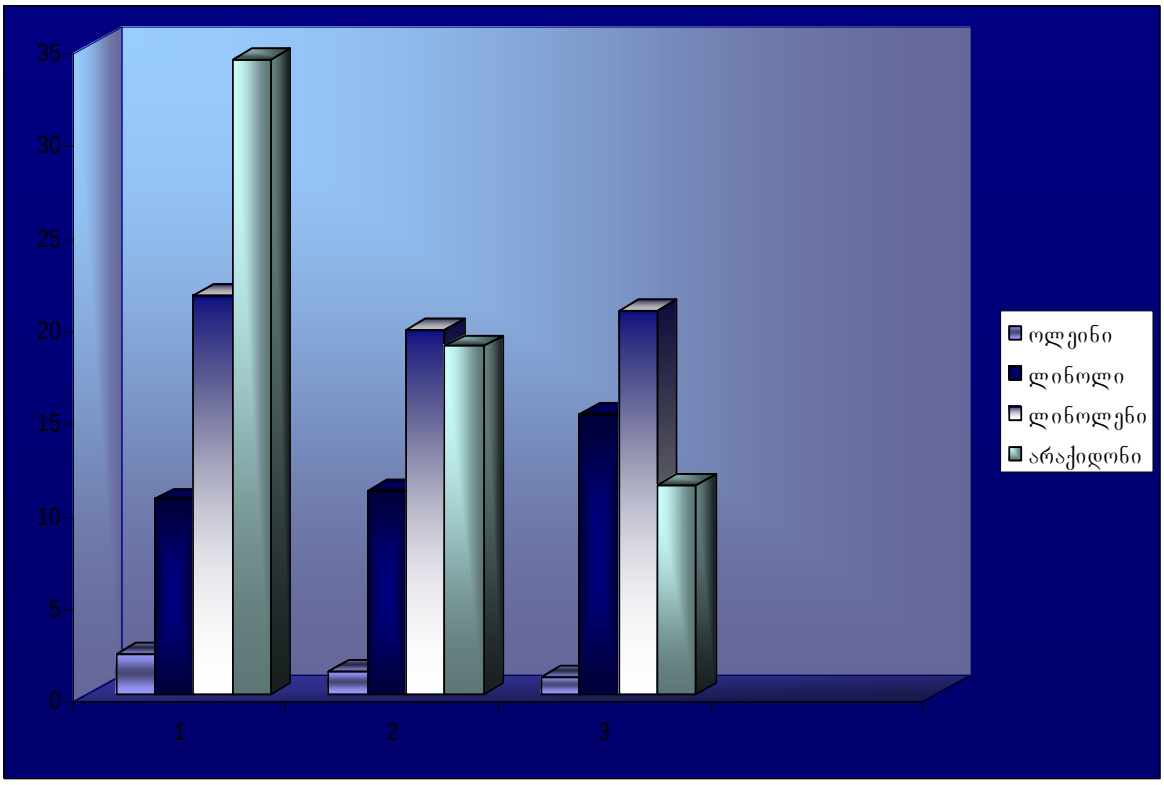
1. საკონტროლო ჯგუფი
2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)
3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე (კიბო)

ოლეინის მჟავას აქვს უნარი რედუცირდეს და გარდაიქმნას სტეარინის მჟავად (რასაც ჩვენი მონაცემებიც ადასტურებს, ოლეინის მჟავას რაოდენობა ავთვისებიანი სიმსივნის დროს მკვეთრად შემცირებულია).

უჯერი ცხიმოვანი მჟავების (ოლეინის, ლინოლის, ლინოლენის, არაქიდონის) პროცენტული რაოდენობის შესწავლამ უჩვენა, რომ საკონტროლო ჯგუფში უჯერი ცხიმოვანი მჟავებიდან ოლეინის მჟავა აღმოჩნდაყველაზე მცირე რაოდენობით (სურ.22, ცხრ.3).აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ დაავადების დამძიმების პარალელურად ადგილი ჰქონდა ოლეინის მჟავას მკვეთრ შემცირებას შემდეგი თანმიმდევრობით: საკონტროლო ჯგუფი → კეთილთვისებიანი სიმსივნე → ავთვისებიანისიმსივნე. რაც შეეხება ლინოლის მჟავას, ეს უკანასკნელი პრაქტიკულად არ იცვლებოდა კეთილთვისებიანი სიმსივნის დროს, ხოლო ავთვისებიანისიმსივნისშემთხვევაში კი მისი პროცენტულირაოდენობა მკვეთრად იზრდებოდა. ლინოლენის მჟავას პროცენტული რაოდენობა პრაქტიკულად უცვლელი რჩებოდა როგორც კეთილთვისებიანი, ასევე ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში. არაქიდონის მჟავას პროცენტული რაოდენობის ცვლილებამ უჩვენა, რომ ეს უკანასკნელი ორივე

პათოლოგიის შემთხვევაში მკვეთრად იყო შემცირებული, განსაკუთრებით კი ავთვისებიანი სიმსივნის დროს (სურ.22, ცხრ.3).

ვვარაუდობთ, რომ მენოპაუზის პერიოდში ოლეინისა და არაქიდონის მჟავების მკვეთრი შემცირება ავთვისებიანი სიმსივნის დროს, განპირობებული უნდა იყოს აღნიშნული პათოლოგიისათვის დამახასიათებელი ჟანგვითი პროცესების ინტენსიფიკაციით. ცნობილია, რომ ზეჟანგური ჟანგვის ძირითად სუბსტრატს უჯერი ცხიმოვანი მჟავები წარმოადგენენ (ჯაჭვში ორმაგი ბმების არსებობის გამო). აღნიშნული ნაერთების ჟანგვის სიჩქარე, განსაკუთრებით კი არაქიდონისმჟავასშემთხვევაში, მნიშვნელოვნად აღემატება ნაჯერი



სურ.22 უჯერი ცხიმოვანი მჟავების პროცენტული რაოდენობის ცვლილება სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში.

1. საკონტროლო ჯგუფი
2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)
3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე (კიბო)

ცხიმოვანი მჟავების ჟანგვის სიჩქარეს [118]. გარდა ზემოთ აღნიშნულისა, სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლში ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის გაძლიერების ფონზე (ცხრ.2) ადგილი ჰქონდა არაქიდონის მჟავას მკვეთრ შემცირებას, რამეთუ ცნობილია, რომ სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნისშემთხვევაში არაქიდონის მჟავა განიცდის აქტიურ გარდაქმნებს ჟანგვით მეტაბოლიტებად(პროსტაგლანდინები (E2 Dდა F2) და (თრომბოქსანიA2)), რომლებიც სიმსივნური ზრდის სტიმულატორებს წარმოადგენენ [119,120].

აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების მაღალი რისკის მქონე ქალებში (ჰორმონალური დარღვევები, გენეტიკა, სიმსუქნე და ა. შ.), ცხიმოვანი მჟავების მეტაბოლიზმი დაკავშირებულია გარკვეულ თავისებურებებთან, როგორიცაა: ლინოლის მჟავადან გრძელჯაჭვიანი არაქიდონის მჟავას სინთეზის ინჰიბირება. შესაძლებელია, რომ აღნიშნული მექანიზმი საფუძვლად უდევს ლინოლის მჟავას რაოდენობის მატებასა და არაქიდონის მჟავას შემცირებას [119].

ამგვარად, მენოპაუზისპერიოდში, სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანისიმსივნითდაავადებულთასისხლში თავისუფალი ცხიმოვანიმჟავებისსპექტრისცვლილება,კერძოდკინაჯერი ცხიმოვანიმჟავებიდანსტეარინისმჟავასშემცველობისზრდადა პალმიტინისმჟავასრაოდენობისშემცირება,ხოლოუჯერიცხიმოვანიმჟავებიდანოლეინისად აარაქიდონის მჟავებისმკვეთრიშემცირება,გარკვეულწილად განპირობებული უნდა იყოს ასაკობრივიცვლილებებით(50-65წ),მკვეთრადგამოხატულიჰორმონალურიდისბალანსით(ცხრ.1),ზრდისჰორმონი_ გლუკოზა_ ცხიმოვანი მჟავების სისტემაში დარღვევებით (გლუკოზისადმიტოლერანტობის დარღვევა, ინსულინრეზისტენტობა, ჰიპერინსულინემია. . .) [10,45],რაც უნდა განაპირობებდეს ზოგადად ორგანიზმის ენერგეტიკული ჰომეოსტაზის რღვევას [10] და შედეგად სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარებას [45].

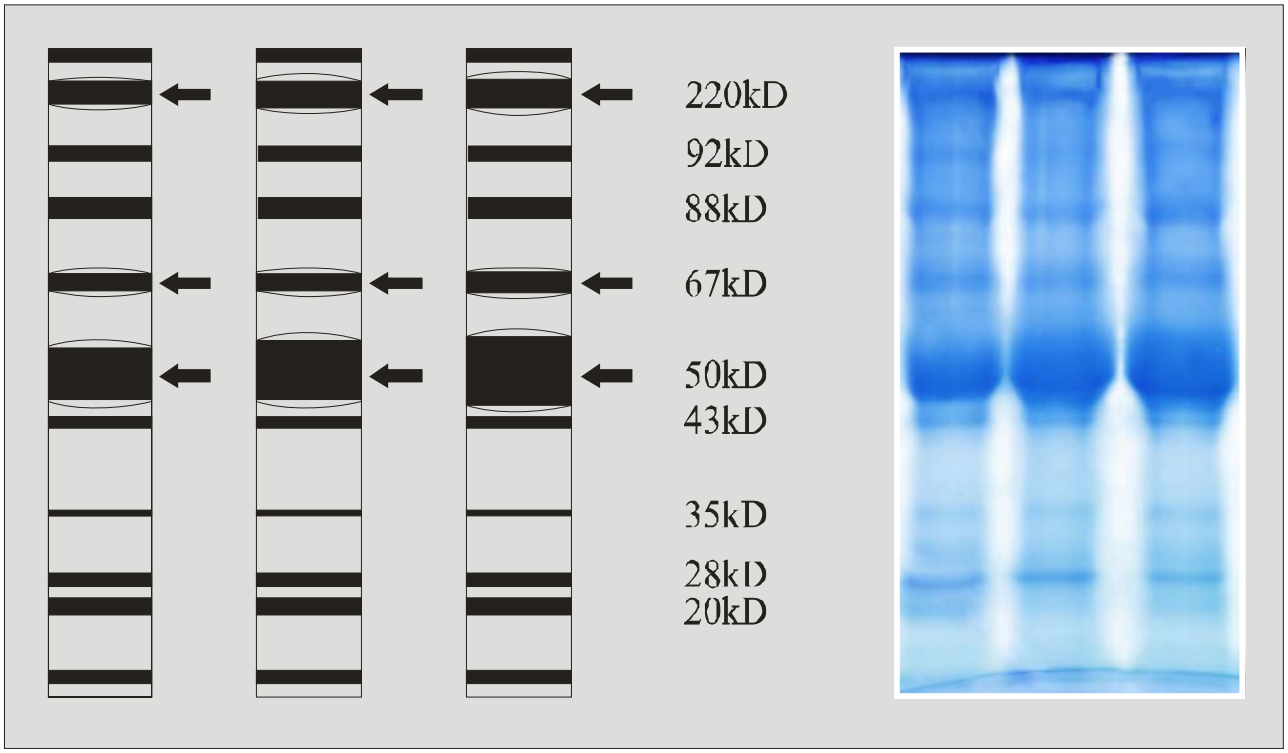
3.4. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის პლაზმის ცილების დაყოფა პოლიაკრილამიდის გელში

სიმსივნური პროცესების განვითარებისას ადამიანის ორგანიზმში სხვა ძირეულ ცვლილებებთან ერთად ადგილი აქვს სისხლის პლაზმის ცილების რაოდენობრივ ცვლილებას [121,122]. სისხლის პლაზმაში ჩნდება ან მატულობს სიმსივნისათვის დამახასიათებელი სპეციფიური ცილები ე.წ. "მარკერები". გარდა ამისა, იცვლება აღნიშნული ცილების ფიზიკურ-ქიმიური თვისებებიც [123]. ჯერ კიდევ გაურკვეველი რჩება სიმსივნის განვითარების დროს სისხლის პლაზმის ცილების რაოდენობრივი ცვლილება სიმსივნის თანმდევი პროცესია, თუ ამ უკანასკნელის განსაკუთრებული შემგუებლობითი რეაქცია, რომელსაც პატრონის იმუნური პასუხის დათრგუნვისკენ მივყავართ [121].

ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე აღნიშნული სამუშაოს მიზანს წარმოადგენდა დაგვედგინა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის პლაზმის ცილებში მიმდინარე ცვლილებები და შემლებისდაგვარადშეგვეფასებინა აღნიშნული ცვლილებების სპეციფიურობა.

გამოკვლევებმა უჩვენა საკონტროლო ჯგუფის, სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი და სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის პლაზმის ცილების ელექტროფორეზის სურათზე (სურ.23) შემდეგი ცილოვანი ფრაქციები: 220 kD,92 kD, 88 kD,67 kD,52 kD,43 kD,38 kD,28 kD, 20 kD.

აქვე უნდა აღვნიშნოთ, რომ აღნიშნული მეთოდით, მენოპაუზის პერიოდში, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის პლაზმის ცილების ელექტროფორეგრამაზე არ დაფიქსირდა მნიშვნელოვანი განსხვავებები, სხვა ჰორმონდამოკიდებული სიმსივნეებისაგან (პროსტატის სიმსივნეები) განსხვავებით [124].



1 2 3 1 2 3

სურ.23 სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის პლაზმისცილების ელექტროფორეგრამა პოლიაკრილამიდის გელში.

1. საკონტროლო ჯგუფი;
2. სარძევე ჯირკვლისკეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბოადენომა);
3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე (კიბო).

ძირითადი განსხვავება აისახა კონკრეტული ცილის რაოდენობაზე და არა პლაზმის ცილების თვისობრივ ცვლილებაზე.

ცნობილია,რომ 220kD ცილოვანიფრაქციაშესაძლოა წარმოდგენილი იყოს α_1-გლობულინური ფრაქციით (α_1-ლიპოპროტეინებით) და გ-გლობულინებით [125]. ცნობილია ისიც, რომ სიმსივნური პათოლოგიების შემთხვევაში ადგილი აქვს აღნიშნული ცილების რაოდენობრივ მატებას [121]. ზემოთქმულიდან გამომდინარე 220 kD მასის შესაბამისი ცილოვანი ფრაქციის ზრდა განპირობებული უნდა იყოს სარძევე

ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის ფონზე აღნიშნული ცილების მომატებული ბიოსინთეზით [125,126].

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ როგორც საკონტროლო ჯგუფის, ასევე კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში დაფიქსირდა 92kD და 88 kD მასის ცილოვანი ფრაქციები, რომლებიც თითქმის არ განიცდიდნენ ცვლილებებს.

რაც შეეხება 67 kD-იან ფრაქციას, ეს უკანასკნელი არ განიცდიდა მნიშვნელოვან ცვლილებებს სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნის დროს და უმნიშვნელოდ მომატებულია სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში.

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ 67 kD მასის ცილოვანი ფრაქციის დიდი წილი მოდის სისხლის პლაზმის ალბუმინზე [127,128], ასევე ლიტერატურიდანაა ცნობილი, რომ ამ ფრაქციაში ალბუმინის გარდა დასაშვებია სხვა მსგავსი მოლეკულური მასის ცილების არსებობაც(მაგ:α_1-ანტიქიმოტრიფსინი (68 kD) და…სხვა) [128]. ცნობილია ისიც, რომ ალბუმინი, 66 kD მასის ცილა, ახდენს სხვა ცილების გადაფარვას, რომლებიც 60-70 kD-ის ინტერვალში მიგრირებენ. ცილები, რომლებიც გადაფარულნი არიან ალბუმინის ჯგუფით, კარგად ჩანს ალბუმინ-მოცილებული სისხლის პლაზმის ცილების ელექტროფორეგრამაზე [129].

ამგვარად, ზემოთქმულიდან გამომდინარე ვვარაუდობთ, რომ აღნიშნული ფრაქციის რაოდენობის უმნიშვნელო მატება სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში შესაძლოა განპირობებული იყოს არა ალბუმინით (მხედველობაში მისაღებია, რომ სიმსივნის შემთხვევაში ალბუმინის დონე კლებულობს, ან არ იცვლება) არამედ სისხლის პლაზმის სხვა ცილებით (α_1-ანტიქიმოტრიფსინი და სხვა), რომელთა მასა ალბუმინის მასის მსგავსია [130].

სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დავადებული ქალების სისხლის პლაზმის ცილების ელექტროფორეზის სურათზე შემდეგი ფრაქცია წარმოდგენილი იყო 54-50 kD მასის ცილებით. ცნობილია, რომ მოცემული ფრაქცია წარმოადგენს ყველაზე დიდ ფრაქციას სისხლის პლაზმის ცილოვან სპექტრში. ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ აღნიშნული მასის ფრაქციაში იგულისხმება იმუნოგლობულინების **IgA** და **Ig G**$_1$, **G**$_2$, **G**$_3$ მსუბუქი და მძიმე ჯაჭვების არსებობა (**IgA** $\alpha_{1ю}$56-8, α_2 52-54 kD) [127],აგრეთვე δ_2 **HS**ст**ГЛ**ИКОПРОТЕИНИСაც (Mr =58 kD, მძიმე ჯაჭვი 53 kD, მსუბუქი 5 kD) [128]

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ ადგილი აქვს 54-50 kD მასის ცილების რაოდენობის მატებას შემდეგი თანმიმდევრობით: საკონტროლო ჯგუფი → სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე → სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე. თუ გავითვალისწინებთ, რომ აღნიშნული ფრაქცია შესაძლოა იმუნოგლობულინებით იყოს წარმოდგენილი, მაშინ ამ უკანასკნელთა კონცენტრაციის ზრდა სარძევე ჯირკვლის ორივე სიმსივნური პათოლოგიის დროს საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, შეიძლება გამოწვეული იყოს სიმსივნის ფონზე ორგანიზმის გაძლიერებული იმუნური პასუხით, რაც შესაბამისობაშია სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანისიმსივნით დაავადებულთა სისხლის პლაზმის კალორიმეტრიულ მრუდზე 70-71°C ტემპერატურულ ინტერვალში მცირე მხარის გაჩენასთან (სურ.27ბ), ხოლო სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლის პლაზმის კალორიმეტრიულ მრუდზე იგივე ტემპერატურულ ინტერვალში ძირითადი პიკის არსებობასთან (სურ.24გ).

რაც შეეხება დაბალმოლეკულურ (43, 35, 28 kD) ცილოვან ფრაქციებს, ამ უკანასკნელთა ცვლილებები არ აისახა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა პლაზმის ცილების ელექტროფორეგრამაზე.

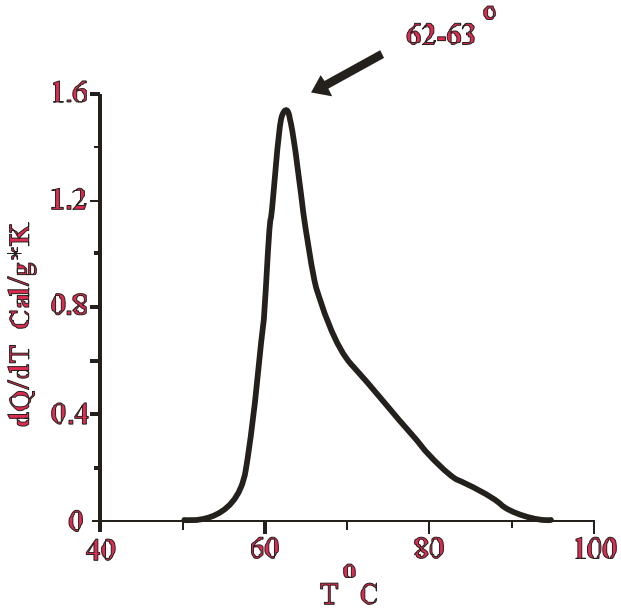
3.5 სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის პლაზმის თერმოდინამიკური პარამეტრების შესწავლა დიფერენციალური სკანირებადი მიკროკალორიმეტრიის მეთოდით

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ სიმსივნური პათოლოგიების განვითარებისას ადგილი აქვს სისხლის პლაზმის ცილების რაოდენობრივ და თვისობრივ ცვლილებებს, რაც მნიშვნელოვნად აისახებაე.წ. ”მწვავე ფაზის” ცილების რაოდენობის მატებაში და ასევე ნატიური ცილების მოდიფიცირებული ფორმების გაჩენაში [131,132].

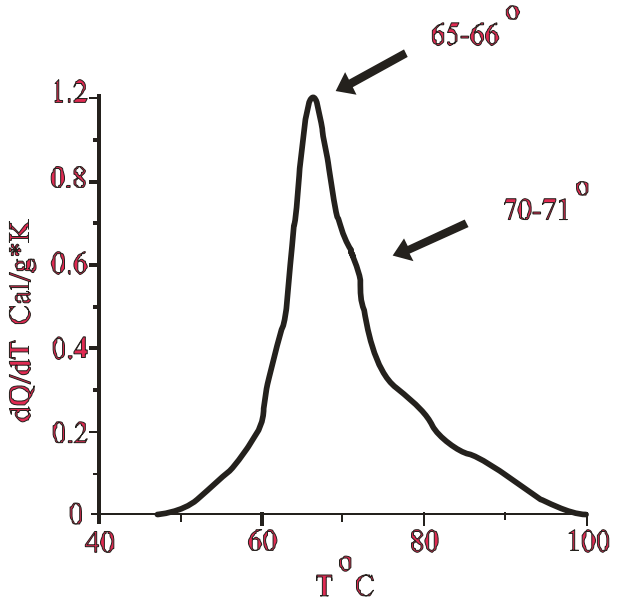
ზემოთქმულიდან გამომდინარე, კვლევის შემდგომ ეტაპზე შესწავლილი იქნა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის პლაზმის ცილების (ალბუმინისა და მწვავე ფაზის ცილების) თერმოდინამიკური პარამეტრები, როგორიცაა დენატურაციის მრუდზე ძირითადი პიკის მაქსიმუმის შესაბამისი ტემპერატურა (**Td**), პიკებისა და მხრების არსებობა. მიღებული მონაცემების საფუძველზე შევეცადეთ შეგვეფასებინა დიფერენციალური სკანირებადი მიკრო-კალორიმეტრიის მეთოდის

შესაძლო სადიაგნოსტიკო მნიშვნელობა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების (კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი) დიფერენცირების თვალსაზრისით.

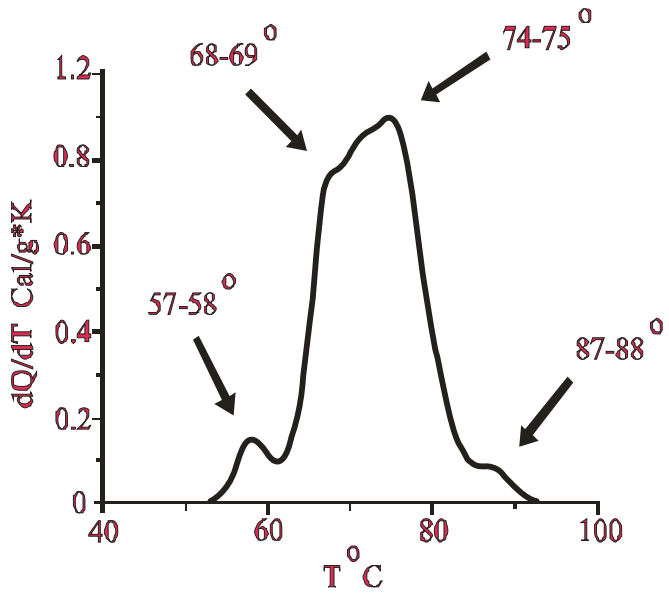
გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ მენოპაუზის პერიოდში, საკონტროლო ჯგუფის სისხლის პლაზმის კალორიმეტრულ მრუდზე ძირითადი პიკის მაქსიმუმის შესაბამისი ტემპერატურა დაფიქსირდა 62-63°C ტემპერატურულ ინტერვალში (სურ.24ა, ცხრ.4), რაც ლიტერატურულ მონაცემებს ემთხვევა და სისხლის პლაზმაში არსებული ნატიური ალბუმინის დენატურაციის ტემპერატურას შეესაბამება [96,133], (ცხრ.4). რაც შეეხება სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლის პლაზმის კალორიმეტრიულმრუდს(ცხრ.4, სურ.24ბ),მასზეძირითადი პიკის მაქსიმუმის (**Td**) შესაბამისი



ა



ბ



გ

სურ.24 სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის პლაზმის კალორიმეტრიული მრუდები:

ა) საკონტროლო ჯგუფი;

ბ) სარძევე ჯირკვლისკეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა);

გ) სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე (კიბო).

ცხრილი №4

სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის პლაზმის თერმოდინამიკური პარამეტრები

ობიექტი (სისხლის პლაზმა)	პიკი °C	მხარი °C	ძირითადი პიკი °C (Td)	მხარი °C	პიკი °C
საკონტროლო ჯგუფი	–	–	62-63	–	–
კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)	–	–	65-66	70-71	–
ავთვისებიანი სიმსივნე (კიბო)	57-58	68-69	74-75	–	87-88

n = 15 (პაციენტების რაოდენობა თითოეულ ჯგუფში)

პაციენტების საშუალო ასაკი – 50-65წ, $p \leq 0,05$

ტემპერატურა (62-63°C) გადაადგილდა მაღალი ტემპერატურული ინტერვალისაკენ (65-66°C-ზე), გარდა ამისა გაჩნდა მცირე მხარი 70-71°C ტემპერატურულ ინტერვალში.

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ 65-66°C ტემპერატურული ინტერვალი α-გლობულინური ფრაქციის დენატურაციის შესაბამის ტემპერატურას შეესაბამება [134,135]. ცნობილია ისიც, რომ აღნიშნულ ფრაქციას ე.წ. ,,მწვავე ფაზის" ცილები მიეკუთვნებიან. აქედან გამომდინარე ვვარაუდობთ, რომ ძირითადი პიკის მაქსიმუმის შესაბამისი ტემპერატურული ინტერვალის გადაადგილება მაღალი ტემპერატურული ინტერვალისაკენ განპირობებული უნდა იყოს კეთილთვისებიანი სიმსივნის დროს, ორგანიზმში განვითარებული პათოლოგიური ცვლილებებით და შესაბამისად სისხლის პლაზმაში "მწვავე ფაზის" ცილების რაოდენობის ზრდით [96,136]. რაც შეეხება 70-71°C ტემპერატურულ ინტერვალს ცნობილია, რომ ეს უკანასკნელი γ-გლობულინური ფრაქციის დენატურციის ტემპერატურას შეესაბამება [136]. აქედან გამომდინარე, მცირე

მხარის გაჩენა აღნიშნულ ტემპერატურულ ინტერვალში დაკავშირებული უნდა იყოს სისხლის პლაზმაში იმუნოგლობულინების კონცენტრაციის ზრდასთან, რაც ცილების ელექტროფორეტიკულ სურათზე, სხვა ცილებისაგან განსხვავებით კარგად აისახა.

ამგვარად ვვარაუდობთ, რომ მცირე მხარის გაჩენა დაკავშირებული უნდა იყოს მენოპაუზის პერიოდში, სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნის დროს განვითარებული ცვლილებების ფონზე, ორგანიზმის დამცველობითი ფუნქციის გაძლიერებასთან, რაც ვლინდება იმუნოგლობულინებისსინთეზის ინტენსივობის მატებით, რასაც ლიტერატურული მონაცემებიც ადასტურებენ [95].

კვლევის შემდგომ ეტაპზე შესწავლილ იქნა სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლის პლაზმა, მენოპაუზის პერიოდში. აღნიშნული პათოლოგიით დაავადებულთა სისხლის პლაზმის კალორიმეტრულ მრუდზე ძირითადი პიკის მაქსიმუმის (Td) შესაბამისი ტემპერატურა (62-63°C) გადაადგილდა უფრო მაღალი ტემპერატურული ინტერვალისაკენ, როგორც საკონტროლო ჯგუფთან, ასევე სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულებთან შედარებით, კერძოდ 74-75°C ტემპერატურულ ინტერვალში. გარდა ამისა, გაჩნდა კარგად გამოხატული პიკი 57-58°C ტემპერატურულ ინტერვალში და მხარი 68-69°C ტემპერატურულ ინტერვალში, ასევე დაფიქსირდა პიკი 87-88°C ტემპერატურულ ინტერვალში (სურ24გ, ცხრ.4), რასაც არ ჰქონდა ადგილი არც საკონტროლო ჯგუფის და არც კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში.

ვვარაუდობთ, რომ ძირითადი პიკის მაქსიმუმის (Td) შესაბამისი ტემპერატურის გადაადგილება 74-75°C ტემპერატურულიინტერ-ვალისაკენ და ასევე მხარის გაჩენა 68-69°C ტემპერატურულ ინტერვალში დაკავშირებული უნდა იყოს მენოპაუზის პერიოდში, სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის დროს ორგანიზმში განვითარებული პათოლოგიური ცვლილებების ფონზე, სისხლის პლაზმაში ,,მწვავე ფაზის" ცილებისა და γ-გლობულინური ფრაქციის წილის კიდევ უფრო მეტად გაზრდასთან [95]. ვვარაუდობთ, რომ γ-გლობულინების კონცენტრაციის მნიშვნელოვანი მატება შესაძლებელია განპირობებული იყოს აღნიშნული პათოლოგიის ფონზე ორგანიზმის იმუნური სისტემის გაძლიერებული საპასუხო რეაქციით [136]. გარდა ამისა ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ ავთვისებიანი სიმსივნეების დროს ადგილი აქვს განსაკუთრებული ტიპის პათოლოგიური ცილების _

პარაპროტეინ_იმუნოგლობულინების გაჩენას, რომელთაც დაკარგული აქვთ ანტისხეულის თვისებები. ცნობილია, რომ ასეთ შემთხვევებში ასევე აღინიშნება ჰიპერ-γ-გლობულინემია [137]. ამგვარად სავარაუდოა, რომ ძირითადი პიკის მაქსიმუმის (Td) შესაბამისი ტემპერატურის გადაადგილება უფრო მაღალი ტემპერატურული ინტერვალისაკენ განპირობებული იყოს აღნიშნული მიზეზითაც.

ცნობილია, რომ 57-58°C ტემპერატურული ინტერვალი შეესაბამება მოდიფიცირებული ალბუმინის დენატურაციის შესაბამის ტემპე-რატურას [95,136]. აქედან გამომდინარე ვვარაუდობთ, რომაღნიშნულ ტემპერატურულ ინტერვალში კარგად გამოხატული პიკის გაჩენა, დაკავშირებული უნდა იყოს სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლის პლაზმაში ნატიური ალბუმინის მკვეთრი შემცირების ფონზე, მოდიფიცირებული ალბუმინის წილის მნიშვნელოვანი ზრდით [130]. რაც შეეხება პიკს 87-88°C ტემპერატურულ ინტერვალში,ამ უკანასკნელის გაჩენა განპირობებული უნდა იყოს ,,მწვავე ფაზის" ცილების ფრაქციაში თერმოსტაბილური ცილების (α-ანტიტრიფსინი და ნუკლეოპროტეიდები) წილის მნიშვნელოვანი ზრდით [136]. ამგვარად, სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარებასთან ერთად სისხლის პლაზმაში ადგილი აქვს თერმოსტაბილური ცილების ("მწვავე ფაზის" ცილების: ორაზომუკოიდის, α1 – ანტიტრიფსინის, ჰაპტოგლობინის, C- რეაქტიული ცილის) წილის ზრდას და ამ უკანასკნელთა მოდიფიცირებული ფორმების გაჩენას, რაც გამოხატულებას პოულობს აღნიშნული სისტემის მდგრადობაში ტემპერატურული ზემოქმედების მიმართ.

ამგვარად, მენოპაუზის პერიოდში, სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლის პლაზმის თერმოდინამიკური პარამეტრების შესწავლამ უჩვენა, რომ ადგილი აქვს ,,მწვავე ფაზის" ცილების რაოდენობის ზრდას, რაც კალორიმეტრიულ მრუდზე აისახა ძირითადი პიკით 65-66°C ტემპერატურულ ინტერვალში, ასევე იმუნოგლობულინების რაოდენობის მატებას, რაც აისახა მცირე მხარის გაჩენით 70-71°C ტემპერატურულ ინტერვალში. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლის პლაზმის კალორიმეტრიული მრუდის შესწავლამ კი უჩვენა, რომ ადგილი აქვს მოდიფიცირებული ალბუმინის რაოდენობის მატებას, რაც აისახა 57-58°C ტემპერატურულ ინტერვალში პიკის გაჩენით, ასევე ,,მწვავე ფაზის" თერმოსტაბილური ცილების (ორაზომუკოიდის, α1 –

ანტიტრიფსინის და სხვა) რაოდენობის ზრდას, რაც აისახა პიკის გაჩენით 87-88°C ტემპერატურულ ინტერვალში და ბოლოს იმუნოგლობულინების რაოდენობის მკვეთრად გამოხატულ მატებას, რაც ასახვას პოულობს მაღალი ტემპერატურული ინტერვალისაკენ ძირითადი პიკის გადაადგილებაში (74-75°C). აღნიშნული განსხვავებები საშუალებას იძლევა მოვახდინოთ სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების (კეთილთვისებიანისა და ავთვისებიანის) დიფერენცირება დიფერენციალური სკანირებადი მიკროკალორიმეტრიის მეთოდის გამოყენებით.

3.4 ანტიოქსიდანტური სისტემის ფუნქციონალურიაქტივობისა და მემბრანული ფერმენტის აქტივობის ცვლილება სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში

ნორმალურად ფუნქციონირებად უჯრედებში ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროცესი ფერმენტული და არაფერმენტული ანტიოქსიდანტური სისტემის მკაცრი კონტროლის ქვეშ იმყოფება [138]. ცნობილია, რომ ფერმენტული ანტიოქსიდანტური სისტემის მნიშვნელოვან ელემენტს - ფერმენტი სუპეროქსიდდისმუტაზა წარმოადგენს. აღნიშნული ფერმენტის ფიზიოლოგიური ფუნქცია სუპეროქსიდრადიკალების ინაქტივაციასა და მათი სტაციონალური კონცენტრაციის განსაზღვრულ დონეზე შენარჩუნებაში მდგომარეობს [139,140].

ჩვენი სამუშაოს შემდგომ ეტაპს წარმოადგენდა შეგვესწავლა მენოპაუზის პერიოდში სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში ანტიოქსიდანტური თვისებების მქონე ფერმენტის სუპეროქსიდდისმუტაზას აქტივობის ცვლილება, რათა დაგვედგინა ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსიფიკაციის ფონზე ორგანიზმის დამცველობითი ანტიოქსიდანტური სისტემის ფუნქციონალური მდგომარეობა აღნიშნული პათოლოგიის დროს, ასევე შეგვესწავლა მემბრანოდამოკიდებული ფერმენტის - მჟავა ფოსფატაზას - აქტივობის ცვლილება, რამეთუ ცნობილია სტეროიდული ჰორმონების მნიშვნელოვანი როლი აღნიშნული ფერმენტის აქტივობის რეგულირებაში [140].

გამოკვლევებმაუჩვენა,რომსარძევეჯირკვლისავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლში ანტიოქსიდანტური ფერმენტის სუპეროქსიდ-

დისმუტაზას აქტივობა მკვეთრად იყო შემცირებული საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებთან შედარებით (~10-ჯერ), ხოლო კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულებთან შედარებით კი _ ~3,2-ჯერ (სურ.25, ცხრ.5).

ვვარაუდობთ, რომ ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლში ფერმენტ სუპეროქსიდდისმუტაზას აქტივობის მკვეთრი შემცირება შესაძლებელია გამოწვეული იყოს ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსიფიკაციის ფონზე წარმოქმნილი სუპეროქსიდანიონ რადიკალებითა და ორგანიზმის ანტიოქსიდანტური თვისებების დაქვეითებით [139].

ჩვენს მიერ მიღებული მონაცემებით, სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლში ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსივობა მკვეთრად მატულობს დაავადების დამძიმების პარალელურად (ცხრ.2), რაც დაკავშირებული უნდა იყოს აღნიშნული პროცესის მარეგულირებელ სისტემაში მიმდინარე მნიშვნელოვან დარღვევებთან, კერძოდ კი ანტოქსიდანტური სისტემის დაქვეითებასთანდა ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის სუბსტრატის – ფოსფოლიპიდების შემადგენლობის ცვლილებასთან [141], რასაც ჩვენი მონაცემებიც ადასტურებენ (ცხრ.2).

ცნობილია, რომ ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროდუქტები (ჰიდროზეჟანგები) წარმოადგენენ რა ინტერმედიატებს, მონაწილეობენ სტეროიდული ჰორმონების სინთეზში [100]. ეს უკნასკნელნი კი მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების განვითარებაში [5,10] და როგორც ჰორმონების უმრავლესობა, გავლენას ახდენენ უჯრედული და რიგი სუბუჯრედული მემბრანების განვლადობაზე[140], რასაც ჩვენი წინა წლების გამოკვლევებიც ადასტურებენ,კერძოდსარძევეჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულიქალებისსისხლისერითროციტების მემბრანის განვლადობისშესწავლამუჩვენა,რომადგილიჰქონდაფერმენტ-

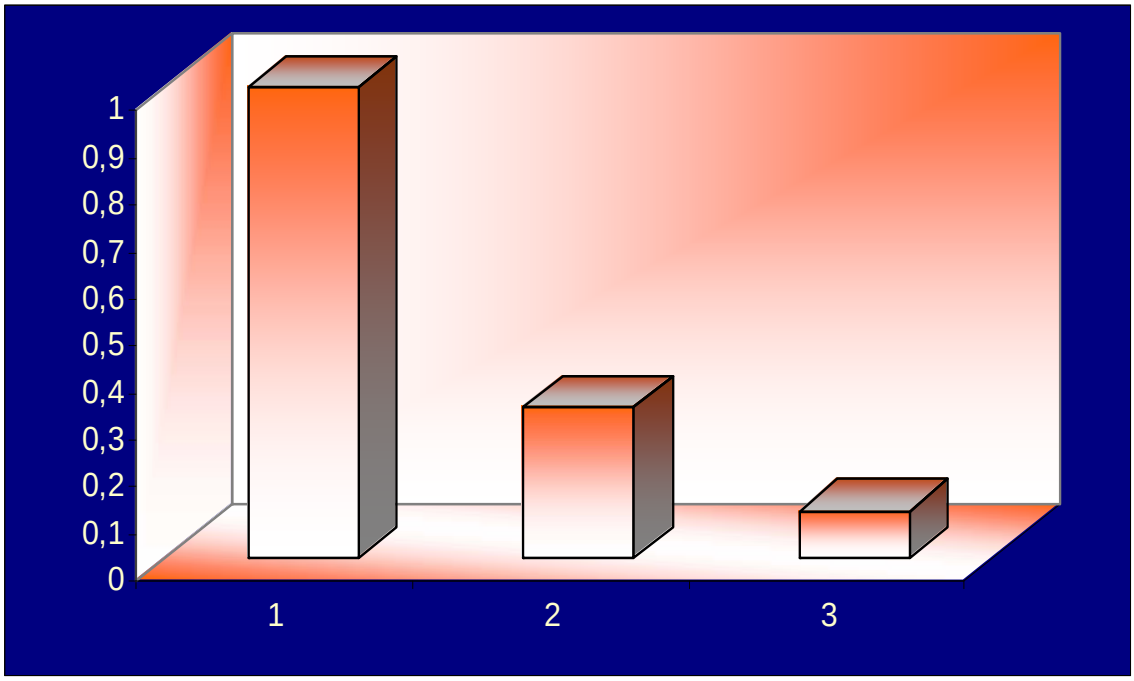
ცხრილი №5

ანტიოქსიდანტური ფერმენტისა (სუპეროქსდდისმუტაზას) და მემბრანული ფერმენტის(მჟავა ფოსფატაზას) აქტივობის ცვლილება სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებითდაავადებულთა სისხლში

ფერმენტები	საკონტროლო ჯგუფი	კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)	ავთვისებიანი სიმსივნე (კიბო)
სუპეროქსიდდისმუტაზა (ფარდ. ერთ.)	1	0.32	0.1
მჟავა ფოსფატაზა (ფარდ. ერთ.)	1	1.5	1.9

ნ = 15 (პაციენტების რაოდენობა თითოეულ ჯგუფში) *პ ≤ 0,05*

პაციენტების საშუალო ასაკი – 50-65წ



სურ.25 ფერმენტ სუპეროქსიდდისმუტაზას აქტივობის ცვლილება სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში.

1. საკონტროლო ჯგუფი
2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)
3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე (კიბო)

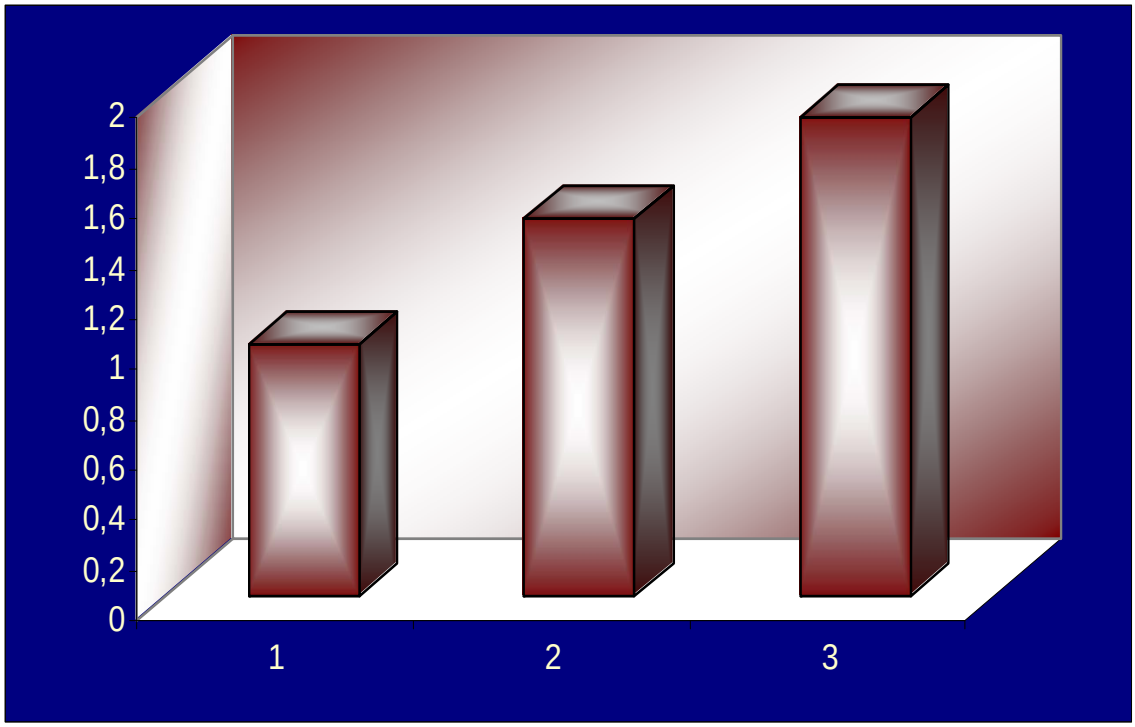
Na^+,K^+-ატფ-აზის აქტივობის დაქვეითებას, არეში Na^+-ის იონების კონცენტრაციის შემცირებას და K^+-ის იონების კონცენტრაციის ზრდას, რაც მემბრანის ფიზიკურ-ქიმიური მახასიათებლების მნიშვნელოვანი ცვლილებებით უნდა ყოფილიყო განპირობებული [142].

მნიშვნელოვანია აგრეთვე სტეროიდული ჰორმონების შესაძლო მონაწილეობა მჟავა ფოსფატაზას (მემბრანოდამოკიდებული ფერმენტის) აქტივობის რეგულაციაში [140], რამეთუ ეს უკანასკნელნი ლიზოსომების მემბრანებზე ლაბილიზატორულ გავლენას ახდენენ, რაც მემბრანის განვლადობის ზრდასა და ლიზოსომებიდან ფერმენტების (მჟავა ფოსფატაზა და სხვა) აქტიურ გამოთავისუფლებაში გამოიხატება [140], (ცნობილია, რომ ლიზოსომები მონაწილეობენ მთელი რიგი პათოლოგიური მდგომარეობების განვითარებაში [143,144]).

აქედან გამომდინარე, კვლევის შემდგომ ეტაპზე შესწავლილ იქნა ლიზოსომების მარკერული ფერმენტის მჟავა ფოსფატაზას აქტივობის ცვლილება სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში. გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში აღნიშნული ფერმენტის აქტივობა გაზრდილი იყო ~1,5-ჯერ საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებთან შედარებით, ხოლო ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში _ ~1,9-ჯერ (სურ.26, ცხრ.5).

ვვარაუდობთ, რომ მჟავა ფოსფატაზას აქტივობის ზრდა შესაძლოა განპირობებული იყოს ერთის მხრივ სტეროიდული ჰორმონების მოქმედებით, რამეთუ როგორც უკვე აღვნიშნეთ ეს უკანასკნელნი იწვევენ ლიზოსომული მემბრანების განვლადობის ზრდასა და ფერმენტების გამოთავისუფლებას[139,143].მეორესმხრივლიზოსომულმემბრანებზედამაზიანებელზე

გავლენას ახდენენ ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროდუქტები, შედეგად ადგილი უნდა



სურ.26 ფერმენტ მჟავა ფოსფატაზას აქტივობის ცვლილება სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში.

1. საკონტროლო ჯგუფი
2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)
3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე (კიბო)

ჰქონდეს ლიზოსომული ფერმენტების გამოთავისუფლებას, შესაბამისად მათი აქტივობისზრდას დაუჯრედშიპათოლოგიურიპროცესების
განვითარების ინიცირებასა და პროგრესირებას [145]. მჟავა ფოსფატაზას, როგორც მემბრანოდამოკიდებული ფერმენტის აქტივობის ზრდას განაპირობებს ლიპიდური სპექტრის ცვლილებაც [146].

ამრიგად, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების დროს, პათოლოგიური პროცესების განვითარება დაკავშირებულია სტაციონალური წონასწორობის რღვევასთან, რასაც თან სდევს თავისუფალ – რადიკალური პროდუქტების დიდი რაოდენობით დაგროვება და ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროცესების გააქტივება [147,148]. აღნიშნული ცვლილებები ერთის მხრივ აისახა უჯრედის მრავალკომპონენტიანი ანტიოქსიდანტური სისტემის ფუნქციონალური აქტივობის შემცირებაში (სუპეროქსიდდისმუტაზას აქტივობის შემცირებით), ბიომემბრანების როგორც სტრუქტურის, ასევე ფუნქციის რღვევაში [149,150], ხოლო მეორეს მხრივ _ მემბრანასთან დაკავშირებული ფერმენტის (მჟავა ფოსფატაზას) კონფორმაციულ ცვლილებაში [143] მის გამოთავისუფლებასა და ფერმენტული აქტივობის ზრდაში (სურ.26, ცხრ.5).

თავი IV

დ ა ს კ ვ ნ ე ბ ი

ჰორმონალური დისბალანსის ფონზე, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში განვითარებული პათოლოგიური პროცესების მოლეკულური მექანიზმების ზოგიერთი ასპექტის შესწავლის მიზნით:

- დადგენილ იქნა სასქესო სტეროიდული ჰორმონების _ ესტრადიოლისა და პროგესტერონის _ დისბალანსი (ესტრადიოლის გაზრდილი პროდუქცია პროგესტერონის შემცირების ფონზე) სარძევე ჯირკვლისსიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში, მენოპაუზის პერიოდში, რაც უფრო მკვეთრად აისახა სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში. აღნიშნული ჰორმონალური დისბალანსი განაპირობებს რა სამიზნე ორგანოს (სარძევე ჯირკვლის) უჯრედებზე ესტრადიოლის ჭარბ პროლიფერაციულ სტიმულაციას, უნდა იწვევდეს სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების (კეთილთვისებიანის და ავთვისებიანის) განვითარებას.
- გამოვლენილ იქნა მენოპაუზის პერიოდში, ფარისებრი ჯირკვლის მკვეთრად გამოხატული ჰიპოფუნქცია და დადგენილ იქნა თირეოიდული ჰორმონების (არასასქესო ჰორმონების) როლი სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარებაში.

- დადგენილ იქნა მენოპაუზის პერიოდში პროლაქტინის რაოდენობის მკვეთრი მატება სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში, რაც განპირობებული უნდა იყოს ფარისებრი ჯირკვლის ჰიპოფუნქციით. აღნიშნული ცვლილება სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებისათვის სპეციფიკურ მახასიათებლად შეიძლება ჩაითვალოს.
- გამოვლენილ იქნა მენოპაუზის პერიოდში ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის აქტივობის ზრდა და მისი ძირითადი სუბსტრატების (ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობის, ქოლინ- და ამინოშემცველი ფოსფოლიპიდების პროცენტული რაოდენობის) მკვეთრად გამოხატულ ცვლილებები დაავადების დამძიმების პარალელურად. ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის მკვეთრად გამოხატულ ზრდას ადგილი აქვს სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის დროს.
- გამოვლენილ იქნა ლიპიდების საერთო რაოდენობის ზრდა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში, რაც სარძევე ჯირკვლის კიბოს შემთხვევაში უფრო მკვეთრად იყო გამოხატული (ჰიპერლიპიდემია). ჰიპერლიპიდემია განპირობებული უნდა იყოს ჰორმონალური დისბალანსით და ასევე ლიპიდური მეტაბოლიზმისა და ნახშირწყლოვანი ცვლის რღვევით, რაც განსაკუთრებით დამახასიათებელია მენოპაუზის პერიოდისათვის.
- დადგენილ იქნა მენოპაუზის პერიოდში ქოლესტეროლის რაოდენობის მკვეთრი მატება (ჰიპერქოლესტერინემია) სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში. აღნიშნული ცვლილება დაკავშირებული უნდა იყოს როგორც ლიპიდების საერთო რაოდენობის, ასევე სტეროიდული ჰორმონების რაოდენობრივ ცვლილებასთან.
- დადგენილ იქნა, მენოპაუზის პერიოდში, სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლში ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავებიდან სტეარინის მჟავას შემცველობის ზრდა და პალმიტინის მჟავას რაოდენობის შემცირება, ხოლო უჯერი ცხიმოვანი მჟავებიდან ოლეინისა და არაქიდონის მჟავების მკვეთრი შემცირება. აღნიშნული ცვლილებები განპირობებული უნდა იყოს ასაკობრივი ცვლილებებით (50-65წ), მკვეთრად გამოხატული ჰორმონალური დისბალანსით, ზრდის ჰორმონი _ გლუკოზა _ ცხიმოვანი მჟავების სისტემაში

დარღვევებით, რაც სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარებას უნდა იწვევდეს.

გარდა ამისა გამოვლენილ იქნა მენოპაუზის პერიოდში, სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში უჯერი ცხიმოვანი მჟავებიდან ოლეინისა და არაქიდონის მჟავების მნიშვნელოვანი შემცირება. რაც შეეხება ნაჯერ ცხიმოვან მჟავებს, ეს უკანასკნელნი ცვლილებებს არ განიცდიან.

- დადგენილ იქნა, რომ მენოპაუზის პერიოდში, სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლის პლაზმის კალორიმეტრიულ მრუდზე ძირითადი პიკის მაქსიმუმი (Td) ფიქსირდება 65-66°C ტემპერატურულ ინტერვალში, რაც,,მწვავე ფაზის" ცილების რაოდენობის ზრდაზე მიუთითებს. გარდა ამისა გამოვლენილ იქნა მხარის არსებობა 70-71°C ტემპერატურულ ინტერვალში, რაც აღნიშნული პათოლოგიის დროს იმუნოგლობულინების რაოდენობის მატებაზე მიუთითებს.
- დადგენილ იქნა, რომ მენოპაუზის პერიოდში, სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლის პლაზმაში ადგილი აქვს მოდიფიცირებული ალბუმინის რაოდენობის მატებას, რაც აისახა 57-58°C ტემპერატურულ ინტერვალში პიკის გაჩენით, ასევე ,,მწვავე ფაზის" თერმოსტაბილური ცილების (ორაზომუკოიდის, α1 – ანტიტრიფსინის და სხვა) რაოდენობის ზრდას, რაც აისახა პიკის გაჩენით 87-88°C ტემპერატურულ ინტერვალში და ბოლოს იმუნოგლობულინების რაოდენობის მკვეთრად გამოხატულ მატებას, რაც ასახვას პოულობს მაღალი ტემპერატურული ინტერვალისაკენ ძირითადი პიკის გადაადგილებაში (74-75°C).
- დადგენილ იქნა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში (მენოპაუზის პერიოდში) ფერმენტ სუპეროქსიდდისმუტაზას აქტივობის ცვლილება, რაც მკვეთრად იყო გამოხატული სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში. აღნიშნული ცვლილება ორივე პათოლოგიის შემთხვევაში გამოწვეული უნდა იყოს ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსიფიკაციის ფონზე სუპეროქსიდანიონ-რადიკალებითა და ორგანიზმის ანტიოქსიდანტური თვისებების დაქვეითებით. რაც ორგანიზმის დამცველობითი ფუნქციის დაქვეითებაზე მიუთითებს.

- გამოვლენილ იქნა მემბრანოდამოკიდებული ფერმენტის _ მჟავა ფოსფატაზას _ აქტივობის ზრდა დაავადების დამძიმების პარალელურად. აღნიშნული ცვლილება გამოწვეული უნდა იყოს როგორც კეთილთვისებიანი, ასევე ავთვისებიანი სიმსივნის ფონზე სტეროიდული ჰორმონების დისბალანსით, ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსიფიკაციითა და ლიპიდური სპექტრის ცვლილებით, რაც აღნიშნული პათოლოგიების დროს ბიომემბრანების სტრუქტურის რღვევაზე მიუთითებს.

თავი V

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Заридзе Д. Г. //Эпидемиологияискринингракамолочнойжелезы// Вопросыонкологии.2002.,т.48, №4-5,с. 489-495.
2. Denis L., Morton M., Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease. Eur. Urol. 1999; v 35: pp. 377-387.
3. Семиглазов В.Ф., Моисеенко В.М., Харикова Р.С., и др. \\Факторы риска молочной железы (проспективное контрольное исследование)\\ Вопросыонкологии, 1992, т.38, №1, с.34-42.
4. Ильин А.Б., Бескровный С.В. Молочная железа как орган репродуктивной системы женщины. Акуш. и женск. бол. 2000; т. 2, с. 51–52.
5. Сметник В. В. \\ Половые гормоныи молочная железа \\ Гинекология 2000, т.2, № 5, с. 133-136.

5*. http://www.breast cancer.org/breast anatomy.html

6. Серов В.Н., Тагиева Т.Т., Прилепская В.Н. //Диагностика заболеваний молочных желез // Гинекология. 1999. №1, С. 6-10.
7. Russo IH, Russo J. IV Europ Congress on menopause. Eds M Birkhauser, H Rosenbaum, Vienna, ESKA 1998; 133-142
8. Самойлова Т.А. \\Современные представления о фиброзно-кистозной мастопатии (обзор литературы) \\ Акушерство и гинекология., 1986, №2, с. 3-6.

9. Бурдина Л.М. Диагностика и лечение доброкачественных патологических изменений молочных желез. Тер. арх. 1998; т. 10 с. 37 .
10. \\Эндокринологическая онкология\\ Медицина, Изд. 2-е. - Л.: Дильман В. М 1983, с.195-202.
11. Берштейн Л. М. \\ Возраст, факторы внешней среды и гормональный канцерогенез\\ Вопросы онкологии, 2001,т.47, №2, с.148-154.
12. Ушакова Т.И., Ревич Б. А., Аксель Е. М., Левшин В. Ф. \\ Стойкие хлорорганические соединения, как фактор риска рака молочной железы \\ Вопросы онкологии, 2002, т. 48, №3, с.292-300.
13. Peto J., Collins N.,Barfoot R. et al.Prevalence of BRCA 1 and BRCA 2 gene mutations in patients with earli-onset breast cancer // J. Nat.Cancer. Inst. 1999,v. 91, p. 943-949.
14. Терещенко И.В., Бешем В.М., Слонимская Е.М., Поднер Б.А.Д., Фэрох П.Д.П., Величко С.А., Шагиахметова Р.А.\\ Тестирование мутаций генов BRCA 1 иBRCA 2 у 52 больных раком молочной железы\\ Вопросы онкологии, 2002, т. 48, №1, с.24-28.
15. Берштейн Л.М. \\Феноменальный эстроген и эстрогенный Феномен\\ Природа, №9, с. 24-29.
16. Берштейн Л.М. \\Современная эндокринология гормонозависимых опухолей\\ Вопросыонкологии, 2002, т. 48, №4, 496-504.
17. \\ Гормоналъныйканцерогенез\\СПб.: Наука, Берштейн Л. М., 2000, с.92-100.
18. Заридзе Д.Г. \\Эпидемиология, механизмы канцерогенеза и профилактика рака\\ Проблемы клинической медицины, 2005, №2, 10-16.
19. Берштейн Л.М., Гамаюнова В.Б., Цырлина Е.В., и др. \\Влияние заместительной терапии эстрогенами на экскрецию фитоэстрогенов\\ Проблемы эндокринологии., 2001, т.47, №5, с.21-24.
20. World Cancer Reasearch Fund \\Amer. Inst. Canser Res. Food, Nutrition andthe Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington, 1997, p. 148-175.
21. Dupont W.D.,Page D.L.\\ Risk faqtors for breast cancer in women with proliferative breast disease\\ New Engl. J. Med. 1985, v.3/2, №3, p. 146-151.
22. Бубликов И.Д., Куликов Е.П., Варенов Б.М. \\ Гормональный статус у больных мастопатией\\ Вопросыонкологии, 2000, т.46, №2,172-174.
23. Тихомиров А.Л., Лубин Д.М.\\ Местные гормональные препараты в лечении доброкачественных заболеваний молочных желез, сопровождающихся масталгией\\. Русский медицинский журнал 2000;т. 8,№18, с. 768-71.

24. \\ Физиология обмена веществ и эндокринной системы \\ Москва, «мир», Теппермммен Дж., Теппермммен Х.,1989., с.275-314
25. Соснова Е.А. \\Роль щитовидной железы в системе репродукции женщин\\ Акушерство и гинекология., 1989, №4,с.6-11.
26. Абдувалиев А.А., Гильдиева М.С., Саатов Т.С. \\ Биологические эффекты тироксина в экспериментальном канцерогенезе\\ Проблемы эндокринологии., 2005, т.51, №1, 46-49.
27. Кандрор В.И. \\Аутоимунные заболевания щитовидной железы и апоптоз\\ Проблемы эндокринологии., 2002, т.48, №1,с.45-48.
28. Дедов И.И., Мальниченко Г.А. \\ Персистирующая галакторея-аменорея. М.: Медицина, 1985, с. 254.
29. Ingram D.M, Nottage E.M, Roberts A.N \\ Prolactin and breast cancer risk\\. Med J Aust, 1990, v.153, p. 469–473[Medline]
30. Clevenger C. V., Furth P. A., Hankinson S. E. , Schuler L. A.\\ The role of prolactin in mammary carcinoma\\ Endocrine Reviews , 2003, v.24, №1, p. 1-27.
31. Кузнецов С.В. (цит. по Сметник В.П.)\\ Гиперпролактинемия – в книге : Неоперативная гинекология (Руководство для врачей)\\ Под ред. В.И. Бродяжиной, В. П. Сметник, Л.Г. Тумилович., М.: Медицина, 1990, с. 194-205.
32. Peters F. \\Serum prolaqtin levels in patients with fibroblastic breast diease\\ Obstet. Gynecol.,1984, v. 64,№3, p.381-385.
33. \\ Гормоналъныйканцерогенез\\СПб.: Наука, Берштейн Л. М., 2000**,** с.32-48.
34. Feigelson H.S., Henderson B.E. \\Estrogens and breast cancer\\ Carcinogenesis, 1996, v.6, p.3-10.
35. Zhao Y., Nichols J.E., Bulun S.E., Mendelson C.R., Simpson E.R. \\ Aromatase P450 gene expression of the adipose tissue. Role of a Jak/ STAT pathway in regulation of the adipose-specific promoter\\. J. Biol. Chem. 1995; v.270, №16, p. 449-57.
36. Берштейн Л. М., Цырлина Е.В., Порошина Т.Е., Гамаюнова В.Б., и др. \\ Функциональная бивалентность эстрогенов и феномен переключения эстрогенного эффекта: роль в развитии возрастной патололгии\\. Проблемы эндокринологии., 2002, т.48, №4, с.49-53.
37. Гнатышак А.Н., Дрыжак В.И. \\Молекулярные механизмы действия стероидных гормонов и причины резистентностирака молочной железы к гормонотерапии\\. Вопросыонкологии, 1991, т.37, №2, с.131-136.

38. Katzellenbogen B. \\Dynamics of steroid hormone receptor action\\Ann. Rev. Physiol., 1982, v. 42, p.17-35.
39. Huang W.Y., Newmen B., Millikan R.C. at al. \\Hormonerelated faqtors and risk of breast cancer in relation to estrogen and progesterone receptore status \\Amer. J. Epidemiol., 2000, v.151, p.703-714.
40. Cowan K., Lippman M., \\ Steroid receptore in breast cancer\\ Amer. intern. Med., 1982, v. 142, p. 363-366.
41. Теппермен Дж., Теппермен х. \\ Физиология обмена веществ и эндокринной системы \\ Москва, «мир», 1989., с.223-233.
42. Santen R. J. \\ Потенциалъная возможностъ использования ингибиторов ароматазы в профилактике рака молочной железы\\. Вопросы онкологии. 2001. Т. 47. №2 с. 187-194.
43. Chetrite G.S., Cortes-Prieto J., Philippe J.C. \\Comparison of estrogen concentrations, estrone sulfatase and aromatase activities in normal, and in cancerous, human breast tissues\\ J. Steroid Biochem.Mol. Biol.\\2000, v. 72, p.23-27.
44. Берштейн Л. М., Ларионов А.А., Поли Р., Черница О.И., Семиглазов В.Ф.. и др. \\Экспрессия гена ароматазы и модифицирующие ее факторы в ткани молочной железы\\ Вопросы онкологии.1999, т.45,№5, с. 504-510.
45. \\ Гормоналъныйканцерогенез\\СПб.: Наука, Берштейн Л. М., 2000, с.64-73.
46. Larionov A.A., Berstein L.M., Dixon J.M., Miller W.R. \\ Local uptake and synthesis of estrone in normal and malignant postmenopausal breast tissue\\ Ibid. 2002, v. 80, p. 16-23.
47. Zeleniuch-Jacquotte A., Akhnisdkhanov A., Kato I. et al. \\ postmenopausal endogenous estrogens and risk of endometrial cancer: results of a prospective study\\ Brit. J. Cancer., 2001, v. 84, p. 975-981.
48. Ревский С. Ю. \\Онкосупрессорbcl-2 как возможный посредник между генотоксическим стрессом и нарушением гормонального гомеостаза\\ Вопросы онкологии. 2001, т.47, №2,с.224-228.
49. Теппермен Дж., Теппермен х. \\ Физиология обмена веществ и эндокринной системы \\ Москва, «мир», 1989., с. 317-362.
50. Анисимов В.А., Батурин Д.А., Айламазян Э.К. \\Эпифиз , свет и рак молочной железы\\ Вопросы онкологии. 2002, т.48, №4-5.с. 524-536.
51. Masuzaki H., Paterson J., Seckl J. R., Flier J. S.\\ A Transgenic Model of Visceral Obesity and the Metabolic Syndrome.\\ Science, 2001, v. 294. №. 5549, pp. 2166 – 2170.

52. Goodwin P.J., Ennis M., Ptitchard K.L., et al.\\ Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study\\. J. Clin. Oncol., 2002, v. 20, p. 42-51.
53. Facchini F.S., Hua N., Abbasi F., Reaven G.m. \\Insulin resistance as a predictor of age-related diseases\\ J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001, v. 86, p.3574-3578.
54. Henderson B.E., Feigelson H.S. \\ Hormonal carcinogenesis\\ Carcinogenesis., 2000, v.21, p.427-433.
55. \\ Гормоналъныйканцерогенез\\СПб.: Наука, Берштейн Л. М., 2000**,** с.79-89.
56. Kristensen-Nedelcheva V., Harada N., Kristensen T., Borresen-Dale A. \\Генетический полиморфизм и вариабельность метаболизма стероидных гормонов: связь с риском развития рака молочной железы\\ Вопросы онкологии. 2001, т.47, №.2, с. 156-160.
57. Feigelson H.S., McKean-Cowdin R., Pike M.C., \\ Cytochrome P450c17alpha gene (CYP17) polymorphism predicts use of hormone replacement therapy\\ Cancer Res. 1999, v. 59, p.3908-3910.
58. Берштейн Л.М. \\Внегонадная продукция эстрогенов (роль в физиологии и патологии). Наука: Санкт-Петербург, 1998,с.177.
59. Santner S.J., Pauley R.J., Talt L. et al. \\ Aromatase activity and expression in breast cancer and benign breast tissue stromal cells \\ J. Endocrinol. Metabol. 1997, v.82, p.200-208.
60. Simpson E.R, Mahendroo M.S., Means G.D.et al. AromatazecytochromeP450, the enzyme responsible for oestrogen biosynthesis // Endocrine Rev. 1994. v. 15, p. 191-198.
61. Sourdane P., Mullen P., White R. et al. Aromataze activity and CYP19 gene expression in breast cancer // J. Steroid Biochem. Biol. 1996. v.59. p. 191,198.
62. Zhao Y., Agarwal V.R., Mendelson C.R., Simpson E.R. Estrogen biosynthesis proximal to a breast tumor is stimulated by PGE2 via cyclic AMP, leading to activation of promoter ll of the CYP 19 (aromatase) gene // Endocrinology. 1996, v.137,p. 5739-5742.
63. Vermeuion A., Deslypere J.P., Paridaens P. et al. Aromataze, 17beta-hidroxysteroid dehydrogenase and intratissular sex hormone concentrations in cancerous and abnormal glandural breast tissue in post-menopausal women //Europ. J. Cancer. 1986,v.22, p. 515-525.
64. Zhang L.X., Medina D. Gene expression screening for specific genes associated with mouse mammary tumor development // Mol. Carcinogenesis. 1993, v.8, p. 123-126.
65. Suzuki T., Miki Y., Nakamura Y., Moriya T., Ito K., Ohuchi N., and Sasano H. \\Sex steroid-producing enzymes in human breast cancer\\. Endocr. Relat. Cancer,2005; v.12, №4, p.701 - 720.

66. Spink D.C., Katz B. H., Hussain M. M., Spink B. C.,. Wu S. J., et al. \\Induction of CYP1A1 and CYP1B1 in T-47D Human Breast Cancer Cells by Benzo[*a*]pyrene Is Diminished by Arsenite\\ Drug Metab. Dispos., 2002, v. 30, №. 3, p. 262-269.
67. William G.R. Angus, Michele C. Larsen and Colin R. Jefcoate\\ Expression of CYP1A1 and CYP1B1 depends on cell-specific factors in human breast cancer cell lines: role of estrogen receptor status\\ Carcinogenesis, 1999, v. 20, №4, p. 492-497.
68. \\Гинекологическая эндокринология\\. М.: Медицина., Жмакин К.Н., 1980; с. 75-77.
69. Peyratand J.P., et al. \\Plasma insulin-like growth factor-1 (IGF-1) concentrations in human breast cancer\\. Europ. J. of cancer.,1993, v. 29A, №4, p. 492-497.
70. Dikson R.B., Lippman M.E. \\ Growth factors in breast cancer\\ Endocr.Rev. 1995, v.16, №5, p. 559-589
71. Carpenter G., Cohen S.\\ Epidermal growth factor.\\ Annu. Rev. Biochem. 1979;v.48, p. 193-216.
72. Carpenter G.\\ Employment of the epidermal growth factor receptor in growth factor-independent signaling path-ways // J.Cell. Biol. 1999. v. 146. p. 697-702.
73. Raines E.W., Bowen-Pope D.F., Ross R.\\ Platelet-derived growth factor. In: M.B. Sporn and A.B. Roberts (eds.), Peptide Growth Factors and Their Receptors.\\ Berlin, 1990; v.1, p.173—262
74. Хансон К. П., Имянитов Е. Н. //Онкоген ERBB2/HER2: от молекулярной к клинической онкологии // Вопросы онкологии. 2002, т. 48 №2, с. 137-145.
75. Klapper L.N., Kirschbaum M. H.,Sela M., Yarden Y. Biochemical and clinical implications of the ErbB/HER signaling network of growth factor receptors // Adv. Cancer. Res. 2000. v. 77. p. 25-79.
76. Harari D, Yarden Y. Molekular mechanisms underlying ErbB2/HER2 action in breast cancer // Oncogene. 2000. v. 19. p. 6102, 6114.
77. Slamon D.J., Glarn G.M., Wong S.G. et al. \\Human breast cancer: correlation of reiapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene.\\ Science, 1987, v.235, p.177-182.
78. Yu D., Hung M. C. Overexpression of ErbB2 in cancer and ErbB2-targeting strategies // Oncogene. 2000. v. 19. p. 6115-6121.
79. Siegel P.M., Ryan E.D., Cardiff R.D., Muller W.J. \\Elivated expression of activated forms of Neu/ErbB-2 and ErbB-3 are envolved in the induction of mammary tumors in transgenic mice: implications for human breast cancer\\EMBO J., 1999, v.18, p. 2149-2164.

80. Houston S. J., Plunkett T.A., Barnes D.M. et al. \\ Overexpression of c-erb2 is an independent marker of resistance to endocrine therapy in advanced breast cancer.\\ Brit. J. Cancer., 1999, v.79, p. 1220-1226.
81. Bartkova J., Lukas J., Muller h. et al Cyclin D 1 protein expression and function in humman broast cancer // Int. J. Cancer. 1994, v. 57, p. 353-361.
82. lamon D. J., Glarn G. M., Wong S.G. et al. Humman breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene // Science. 1987, v. 235, p. 177-182.
83. Piccart M. J., Di Leo A., Hamilton A. HER2: a “predictive factor” reade to use in the daily management of breast cancer patients? // Europ. J. Cancer. 2000, v. 36, p. 1755-1761.
84. van de Vijver M. J. Assessment of the need and appropriate method for testing for the human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) // Europ. J. Cancer. 2001, v. 37, №1, p. S11-S17.
85. Имянитов Е. К., Черница О. И., Иванова О. А. и др. \\Амплификация онкогена ERBB2 (HER-2/Neu) в опухолях молочной железы – прогностический маркер вероятности рецидива // Экспер. онкол. 1992, №4, с. 25-29.
86. Патрикеева М.В. \\Изучение фосфолипидов митохондрии мозга в онтогенезе кур \\ Авт.канд.дисс. ЛГУ. 1965.
87. Царцидзе М. А., Гордезиани М. В. \\ Способ определения концентрации фосфолипидов \\ Бюлл. № 31 23.08.87.
88. Панченко Л. Ф., Герасимов Л. М., Ноздрачева Л. И., Карякина Г. А. \\Вопр. Мед. Химии.\\ 1974, с. 321.
89. Губин В. И., Ларекий Э. Г. \\Биохимические методы исследования в клинике.\\ Москва, 1980.
90. Zlatkis A. \\ Advences in chromatography.\\ 1996, №15,p. 713-720.
91. Lowry O.H., Rosebrauch N.M, Parr A.L., Pandall R.I \\Protein measurement with the folin reagent.\\ Bio.chem., 1951, v. 193, p.265-275.
92. Lee C., Levin A., Branton D. \\ A five minute protein stain for polyacrylamide gels.\\ Analitical Biochemistry, 1987, v.166, p. 308-312.
93. Gianetto R., De Duve C. Biochem. J., 1959, v.58, p.433.
94. Khachidze G., Monaselidze D.R.\\ Microcalorimetric study of human blood serum.\\ Biophysics. 2000, v.45, №2, p.312-316.
95. Monaselidze D.R., Kalamdadze I., Topuridze I., Gadabadze M.G. \\Thermodynamic properties of serum and plasma of patients sick with cancer.\\ High Temperatures High Pressures, 1977, v. 29, p. 677-681.

96. Laemmli U.K.\\ Clavage of structural proteins during assembly of the head of bacteriophage\\ Nature, 1970, v. 227, p.680-685.

96.*Удольская Н. Д. \\ Введение в биометрию\\, Алма-Ата, Наука, 1976, с.59

97. Заридзе Д.Г., Кушлинский Н.Е., Лифанова Е.Э., Бассалык Л.С. \\ Некоторые показатели гормонального статуса и риск рака молочной железы\\ Вопросы онкологии. 1990, т.36, №.7, с. 817-822.

98. Ernster V.L., Wrench M.R., Petrajis N.L. et al. \\ Bening and malignant breast disease: initial study resuits of serum and breast fluid analyses of endogenous estrogens.\\ J. Nat. Cancer Inst. 1987, v. 79, p.949-960.

99. Дудниченко А.С., Синявина Л.В. \\ Спектр липидов и липопротеинов сыворотки крови у пациенток с заболеваниями молочной железы.\\ Онкология, 2002, т.№3, с.191-193.

100. \\ Исследование физико-химических свойств биологических мембран и крови при опухолевом росте.\\ Док. Диссер. М., Котрикадзе Н. Г.,1987, с.160-180.

101. Симонов Л.И., Гертман В.З., Пушкарь С.Н. \\ Липидный статус у больных раком молочной железы I-II стадии.\\ Онкология, 2002, т.4, №3, с.236-237.

102. Дятловитская Э.Б., Безуглов. Б.Б \\ Липиды как биоэффекторы. Введение\\ Биохимия, 1998, т.63, с. 3-5.

103. Бурлакова Е. Б., Пальмина Н. П.\\ Антиоксиданты в химиотерапии опухолей.\\Вопросы онкологии, 1990. Т. 36, № 10, стр. 1155-1162.

104. \\ Роль липидов в процессе передачи информации в клетке\\. Бурлакова Е.Б., В кн .: \\Влияние липидов мембран на активность метаболизма в норме и патологии \\ М., Наука, Бурлакова Е. Б., Джалябова М.А… 1982, с.23-33.

105. Эседова Т.С., Эседова А.Э., Насруллаева Н.Х. и др. \\ Показатели липидного обмена в перименопаузе в норме и при патологии щитовидной железы.\\ Клин. лаб.диагностика, 2000, т.6, с.10-13.

106. Бурлакова Е.Б., Пальмина Н. П. \\ Регуляторная функция мембран при злокачественном росте.\\ Вестн. АМН ССР, 1982, №3, с. 74-86.

107. Spector A.A. \\ Plasma lipid transport.\\ Clin. Physiol. and Biochem.,1984, v.2, №2-3, p.123-134.

108. Владимиров Ю.А \\ Перекисное окисление липидов.\\ http: \\ biophysics. hotmail.ru\lect_\d05.htm

109. Владимиров Ю.А \\ Свободные радикалы в биологических системах.\\ http: \\ biophysics. hotmail.ru\lect_\d07.htm

110. Howson C.P., Kinne D., Wynder E.L. \\ Body weght, serum cholesterol and stage of primary breast cancer.\\ Cancer, 1986, v.58, p.2372-2381.

111. Moorman P.G., Hulka B.s., Hiatt R.A., et al.\\ Association between high-density lipoprotein cholesterol and breast cancer varies by menopausal status.\\ Cancer Epidemiol. Biomarkers and Prevention., 1998, v.7, p.483-488.

112. Кальнова И. Ю., Пальмина Н. П. \\ Состав нейтральных липидов эритроцитов и плазмы крови больных с опухолями молочной железы и больных после лучевой терапии.\\ Вопр. Мед. Химии, 1982,т.95, с. 71-75.

113. Hurlimann J., Van Melle G.\\ Prognostic value of serum proteins synthesized by breast carcinoma cells.\\ Am.J. Clin. Pathol., 1991, v.95, p.835-843.

114. Boyd N.F., McGuire V. \\ Evidense of association between plasma high-density lipoproteincholesterol and risk factors for breast cancer.\\ J. Nat. Cancer Institute 1990;v. 82, p. 460-468.

115. Доманский В.Ю. \\ Функциональное состояние и фосфолипидный состав эритроцитов у больных раком молочной железы.\\ Вопрсы онкологии, 1992, т.38, №10, с. 125-128.

116. Kotrikathze N.G., et al. \\ Investigation of blood lipids and fatty acids in beingn prostate hyperplasia and prostate adenocarcinoma .\\ Bulletin of Georgian academy of Sciences, 1999, №1, p.154-157.

117. Hietanen E., Punnonen K., Punnonen R., Auvinen O. \\ Fatty acid composition of phospholipids and neutral lipids and lipid peroxidation in human breast cancer and lipoma tissue.\\ Carcinogenesis, 1986, v.7, p.1965-1969.

118. Holman R.T.\\ Control of polyunsatured acids in tissue lipids.\\ J. Amer. Coll. Nutr., 1986, v.5, p.183-211.

119. Заридзе Д.Г., Шевченко В.Е., Левчук А.А, Лифанова Е.Е \\ Состав жирных кислот фосфолипидов мембран эритроцитов и риск рака молочной железы.\\ Вопросы онкологии, 1990, т.36, №12, с.1442-1448.

120. Fisher S.M., Mills G.D., Slaga T.J. \\ Inhibition of mouse skin promotion by several inhibitors of aracidonic acid metabolism.\\Carcinogenesis, 1989, v.3, p. 1243-1245.

121. Алешкин В.А., Вашакмадзе Л.А., Алешкина Т.Н. \\ Белки острой фазы и их значение в клинической онкологий.\\ Сов. Медицина. 1988б №7, с.51-55.

122. Arnold M., Baskies et al. \\ Serum Glycoproteins in Cancer Patients.\\ Cancer, 1980, №45, p.3050-2060.

123. Веремеенко К.Н.\\ α1 – ингибитор протеаз и его исследование в клинике.\\ Клин.Мед., 1985, т.63, №12, с.21-27.

124. ბოჭორიშვილი ი., არცივაძე კ., გიგინეიშვილი ნ., ქებურია ნ., ალიბეგაშვილი მ., მანაგაძე ლ., ჩიგოგოიძე თ., კოტრიკაძე ნ. \\ პროსტატის სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სისხლის პლაზმის ცილების დაყოფა პოლიაკრილამიდის გელში.\\ საქ. მეცნ. აკად. ბოილ. სერ.-A, 2004, ტ.30, №2, გვ.161-168.

125. http:// biochemistry. vov. ru/nagl_bio/270/htm

126. Mary J. Heeb., Francisco Espana.\\ α2-Microglobulin and C1-Inactivator are plasma inhibitors of Human Glandular Kalikrein (HK2) \\ Blood cells, Molecules and Diseases.,1998, v.24, №19, p.411-418.

127. Lovgren J., Airas K., et al. \\ Enzymate action of human glandular Kalikrein (HK2) substrate specificity and regulation by Zn^{2+} and extracellular protease inhibitors.\\ Eur. J. Biochem., 1999, v. 262, p.781-789.

128. Кухта В.К., Олецкий Э.Н., Стожаров А.Н. \\ В кн.: Белки плазмы крови.\\ Минск, 1986.

129. http://www.piercent.com/files/agilent-appnote.pdf

130. Борисенко С.Н., Троицкий Г.В. \\ Модификация аминокислотных остатков альбумина крови онкологических больных \\ Бюл. экспер. биол., 1984, №7, с.61-63.

131. Троицкий Г.В., Рыбалка А.Н., багдасарьян С.Н. и др. \\ Использование физико-химических характеристик сывороточного альбумина для диагностики рака яичников и матки.\\ Вопросы онкологии, 1982, т.28, №1, с.28-33.

132. Троицкий Г.В., багдасарьян С.Н.\\ Связывание фукозы Альбумином сыворотки онкологических больных.\\ Бюл. экспер. биол. и мед., 1981, №11, с.588-590.

133. Борисенко С.Н., Касымова Г.А., Соркин В.М. \\ Модифицированный альбумин в качестве диагностического и прогностического теста.\\ Вопросы онкологии,1988, т.24, №9, с.5-10.

134. Joseph F., Poduslo and Geoffry L. Curran \\ Increased permeability across the biood- nerve barrier of albumin glycated in citro and vivo patients with diabetic polyneuropathy.\\ Proc. Natl. Acad Sci USA., 1992, v.89, p.2218-2222.

135. გადაბაძე მ., ხაჩიძე დ., კალანდაძე ი., მონასელიძე ჯ. \\ დიფერენციალური მიკროკალორიმეტრიის მეთოდი ძვლის სიმსივნეების დიაგნოსტიკაში.\\ “მკურნალი”, 1999, № 6-7, გვ.39-41.

136. გადაბაძე მ. \\ ექსტრაცელულარული სიმსივნური მარკერების როლი ლიმფოპროლიფერაციულ დაავადებათა დიაგნოსტიკაში, პროგნოზის განსაზღვრაში და მკურნალობის ეფექტურობის შეფასებაში \\ საკანდ. დის. თბილისი, 1999, გვ.10-30.
137. Кухта В.К., Олецкий Э.И., Стожаров А.Н. // Белки плазмы крови: Патохимия и клинич. значение. // Мн.: Беларусь, 1986, с.51-56.
138. Чевари С., Чаба И., Секей Й. // Система антиоксидантной защиты человека. \\Лаб.дело. 1981. N 11 С. 678-680.
139. Франциянц Е.М., Орловская Л.А., Шалашная Е. В. И др. // Измененния антиокислительного статуса крови больных неоперабельным раком желудка после проведения полихимиотерапии // Вопр. онкол. 1999, т. 45, №6, с.607-611.
140. Савина Е.В., Слонимцкая Е.М., Кондакова И.В., Гарбуков Е.Ю.\\ Антиоксидантная система и перекисное окисление липидов у больных с предопухолевыми заболеваниями и раком молочной железы\\ Российский онкологический журнал, 2001, №1, http//www.medlinks.ru
141. Сергеев П. В.\\ Стероидные гормоны \\ Москва, 1984, с.186-197.
142. Колесова О.Е., Маркин А.А., Федорова Т.Н.\\Перекисное окисление липидов и методы определения продуктов липопероксидации в биологических средах\\ Лаб. дело, 1984, №9, с. 540-546.
143. უჩანეიშვილი ს., თევდორაძე თ., ტუფინაშვილი თ., ნემსაძე გ., გაბუნია გ., კოტრიკაძე ნ. \\ სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ერითროციტებში ფერმენტ Na^+k^+ -ატფ-აზას აქტივობისა და Na^+ და k^+ იონების განვლადობის შესწავლა\\საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, ბიოლ. სერ., 2005, 31, გვ.727-733.
144. Ломсадзе Б.А., Царцидзе М.А., Джишкариани О.С., Котрикадзе Н.Г. \\липиды лизосом при экспериментальном канцерогенезе.\\ Известия АН СССР.Серия Биол. М.1984, №3, с.382-287.
145. Царцидзе М.А., Дарчия Г.К., Гегечкори М.Г., Габуния Г.Д., Котрикадзе Н.Г., Ломсадзе Б.А.\\ Факторы влияющие на активность кислой фосфатазы мембран лизосом.\\ Известия АН СССР.Серия Биол. М.1985, №6, с.923-926.
146. Бурлакова Е. Б., Джалябова М. И., Гвахария В. О.. и др. В кн.:\\Биоантиокислители и регуляция метаболизма в норме и патологии\\ Москва, Наука, 1982, с. 117-133.

147. Казимирко В. К., Мальцев В. И., Бутилин В. Ю., Горобец Н. И.\\ Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия.\\Киев, Морион, 2004.
148. Бурлакова Е. Б., Храпова Н. Г. \\ Перекисное окисление липидов мембран и природные антиоксиданты\\ Успехи химии, 1985, т. 54, №9. с. 1540-1558.
149. Болдырев А. А. \\ Опыт отечественной физико-химической биологии в исследовании биологической роли мембранных липидов \\ Биохимия, 1982, т. 47, №4. с. 698-700.
150. Ахмедов Д. Р. Клинико-патогенетическое значение антиоксидантной системы при инфекционных заболеваниях \\ Клин, медицина, 1994, №1. с. 24-26.