ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი
ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი
უჯრედული და მოლეკულური ბიოლოგიის კათედრა

სოფიო უჩანეიშვილი

სისხლის ერითროციტების სტრუქტურისა და ფუნქციის ცვლილების შესწავლა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნური ზრდის დროს

ბიოლოგიის მეცნიერებათა კანდიტატის სამეცნიერო ხარისხის
მოსაპოვებლად 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 რეანიმაციის განყოფილების გამგეს, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორს, პროფ. ნ. დოლიძეს, მამოლოგიური განყოფილების გამგეს, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორს, პროფ. გ. ნემსაძეს თანადგომისათვის, გაწეული კონსულტაციებისა და საკვლევი ობიექტის შეუფერხებელი მოწოდებისათვის.

შ ი ნ ა ა რ ს ი

შესავალი.

თავი I ლიტერატურის მიმოხილვა.

1.1. სარძევე ჯირკვლის აგებულება, სარძევე ჯირკვლის დიფერენცირებისა და ფუნქციონირებისათვის აუცილებელი ჰორმონები.

1.2. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეები.

1.3. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნური ტრანსფორმაციების გამომწვევი რისკ-ფაქტორები.

1.3.1. ჰორმონები, როგორც ერთ-ერთი ძირითადი ფაქტორი სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების განვითარებაში.

1.4. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნური მორფოგენეზის თა-ნამედროვე ასპექტები.

1.5. ერითროციტები და სიმსივნური ტრანსფორმაცია.

თავი II კვლევის ობიექტი და მეთოდები.

2.1. კვლევის ობიექტი.

2.2. ერითროციტების მიღება.

2.3. ერითროციტების მემბრანის გამოყოფა.

2.4. **ლიპიდების გამოყოფის მეთოდი.**

2.5. ფოსფოლიპიდების განსაზღვრის მეთოდი.

2.6. ქოლესტეროლის განსაზღვრის მეთოდი.

2.7. მალონის დიალდეჰიდის განსაზღვრის მეთოდი.

2.8. ცილის განსაზღვრის მეთოდი.

2.9. ცილების ანალიზური ელექტროფორეზი დისოცირებულ პირობებში.

2.10. Na^+,K^+-ატფ-აზას აქტივობის განსაზღვრის მეთოდი.

2.11. Na^+ და K^+-იონების ტრანსმემბრანული გადატანის
განსაზღვრის მეთოდი.

2.12. ერითროციტების ელექტროფორეზული ძვრადობის განსაზღვრის მეთოდი.

2.13. სინათლის მიკროსკოპიის მეთოდი.

2.14. ელექტრონული მიკროსკოპიის მეთოდი.

2.15. ექსპერიმენტული მონაცემების სტატისტიკური
დამუშავება.

თავი III ექსპერიმენტული ნაწილი.

3.1. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ერითროციტების მემბრანის ლიპიდური სპექტრის შესწავლა.

3.2. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ერითროციტების მემბრანული ცილების დაყოფა პოლიაკრილამიდის გელში.

3.3. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ერითროციტებში ფერმენტ Na^+,K^+-ატფ-აზას აქტივობისა და Na^+ და K^+ იონების განვლადობის შესწავლა (სატრანსპორტო ფუნქციის შესწავლის მიზნით).

3.4. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ერითროციტების ელექტროფორე-ზული ძვრადობის შესწავლა.

3.5. ერითროციტების ზოგიერთი სტრუტრული მაჩვენებლის ცვლილება.97

3.6. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ერითროციტების ზოგიერთი მორფოლოგიური თავისებურებანი.

3.7. ერითროციტების პათო/მორფოლოგიური ცვლილებების შესწავლა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში.

თავი IV დასკვნები.

თავი V გამოყენებული ლიტერატურა.

შ ე ს ა ვ ა ლ ი

<u>პრობლემის აქტუალობა</u>

სარძევე ჯირკვლის სიმსივნე ფართოდ გავრცელებული დაავადებაა. სტატისტიკის მიხედვით აღნიშნულ სიმსივნეს ონკოლოგიურ დაავადებებს შორის მე-4-5 ადგილი უკავია, ხოლო ქალის რეპროდუქციული სისტემის სიმსივნეებს შორის კი პირველ ადგილზეა [1]. აღსანიშნავია, რომ განვითარებულ ქვეყნებში სარძევე ჯირკვლის კიბოთი ყოველწლიურად ერთ მილიონზე მეტი ადამიანი ავადდება, რაც შეეხება განვითარებად ქვეყნებს, ყოველწლიურად დაავადებულთა რიცხვი დაახლოებით 500 000-ს აღწევს [2]. სარძევე ჯირკვლის კიბოთი დაავადებულთა რიცხვი ყოველწლიურად დაახლოებით 2%-ით იზრდება [1]. ასევე უკანასკნელ პერიოდში აღინიშნა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით ადრეულ ასაკში (35-50) დაავადების შემთხვევების მკვეთრი ზრდა [3]. აღსანიშნავია ისიც, რომ არსებობს მთელი რიგი რისკ-ფაქტორებისა რომლებიც ხელს უწყობენ სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების წარმოქმნასა და განვითარებას [4]. მხედველობაში მისაღებია ისიც, რომ ადრეული დიაგნოსტიკა გართულებულია (თვითშემოწმების შემთხვევაში შესაძლებელია მხოლოდ 7 მმ-ზე მეტი სიდიდის კვანძის შემჩნევა, რომელიც ხშირ შემთხვევაში უკვე სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიან სიმსივნეს შეესაბამება [5]). ამრიგად, სარძევე ჯირკვლის კიბოს ფართო გავრცელება, გამომწვევი რისკ ფაქტორების სიჭარბე, დაავადების გაახალგაზრდავება და თერაპიული მკურნალობის შეზღუდული შესაძლებლობები დაავადების გამოვლინებას ბევრ პრობლემას უქმნის, ხოლო პრობლემას აქტუალურს ხდის.

საკითხის აქტუალობას განაპირობებს აგრეთვე ახალი, ეფექტური დამხმარე სადიაგნოსტიკო ტესტ-მეთოდების შემუშავება და სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების მკურნალობის ახალი გზების ძიება.

<u>კვლევის მიზანი და ამოცანები:</u>

ჩვენი სამუშაოს მიზანს წარმოადგენდა:

- შეგვესწავლა (მენოპაუზის პერიოდში) სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების განვითარების ფონზე ერითროციტის მემბრანის სტრუქტურულ-ფუნქციური

ცვლილებები და დაგვედგინა, თუ რამდენად ადექვატურად ასახავენ აღნიშნული ცვლილებები სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების წარმოშობისა და განვითარების მოლეკულური მექანიზმების ზოგიერთ ასპექტს.

- შეგვესწავლა ერითროციტების პათო/მორფოლოგიური სურათები სინათლისა და ელექტრონული მიკროსკოპის საშუალებით (მენოპაუზის პერიოდში).
- შეგვემუშავებინა ახალი, დამხმარე სადიაგნოსტიკო ტესტ-მეთოდები აღნიშნულ ფუნდამენტურ კვლევებზე დაყრდნობით, რომელიც სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების დიფერენცირების საშუალებას მოგვცემდა.

<u>ზემოთაღნიშნული მიზნის მისაღწევად ჩვენს წინაშე დაისახა შემდეგი ამოცანები:</u>

- შეგვესწავლა ერითროციტის მემბრანის ძირითადი სტრუქტურული კომპონენტის _ ლიპიდების რაოდენობის ცვლილება (ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობა, ამინოშემცველი და ქოლინშემცველი ფოსფოლიპიდების პროცენტული რაოდენობა). დაგვედგინა კავშირი ლიპიდების რაოდენობის ცვლილებასა და ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის აქტივობას შორის.

- შეგვესწავლა ქოლესტეროლის რაოდენობა, როგორც სტეროიდული ჰორმონების პირველწყაროსი, ასევე, როგორც მემბრანის ფუნქციურად აქტიური სტრუქტურული კომპონენტის.
- შეგვესწავლა ერითროციტის მემბრანის მეორე სტრუქტურული კომპონენტის _ ცილების რაოდენობრივი ცვლილება.
- შეგვესწავლა ერითროციტის სატრანსპორტო ფუნქციის ცვლილება ფერმენტ Na^+,K^+-ატფ-აზას აქტივობისა და Na^+ და K^+ იონების განვლადობის მაგალითზე, რათა დაგვედგინა კავშირი მემბრანის სტრუქტურისა და ფუნქციის ცვლილებას შორის.
- შეგვესწავლა ერითროციტის ელექტროფორეზული ძვრადობა, რამეთუ აღნიშნული მაჩვენებლის უმნიშვნელო ცვლილებაც კი უშუალოდ დაკავშირებულია უჯრედის ზედაპირული მუხტის ცვლილებასთან და შესაბამისად ასახავს ერითროციტის ფუნქციურ მდგომარეობას.

<u>ნაშრომის მეცნიერული სიახლე:</u>

პირველად იქნა შესწავლილი:

- ერითროციტების მემბრანის რეგულაციის ცვლილება სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში მენოპაუზის პერიოდში.
- სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ერითროციტების სატრანსპორტო ფუნქცია მენოპაუზის პერიოდში (ფერმენტ Na^+,K^+-ატფ-აზას აქტივობის ცვლილებისა და Na^+ და K^+ იონების განვლადობის მაგალითზე).
- მენოპაუზის პერიოდში აღნიშნული პათოლოგიების დროს ერითროციტების ელექტროფორეზული ძვრადობა, რამეთუ მისი ცვლილება მცირე დიაპაზონშიც კი საშუალებას იძლევა ვიმსჯელოთ სარძევე ჯირკვლის პათოლოგიების სიმძიმის ხარისხზე.
- სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების შემთხვევაში, მენოპაუზის პერიოდში, ერითროციტების მორფო-სტრუქტურული მაჩვენებლები სინათლის მიკროსკოპის საშუალებით.
- აღნიშნული პათოლოგიების დროს ერითროციტების პათო/მორფოლოგიური სურათები ელექტრონული მიკროსკოპის საშუალებით (მენოპაუზის პერიოდში).

<u>ნაშრომის თეორიული და პრაქტიკული მნიშვნელობა:</u>

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

ჩატარებულმა გამოკვლევებმა საშუალება მოგვცა დაგვედგინა ის სპეციფიური ნიშნები, რომლებიც სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებისათვის (სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე, სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე) არის დამახასიათებელი. აღნიშნული სპეციფიურობა შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას, როგორც დამხმარე, ეფექტური სადიაგნოსტიკო საშუალება სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების დიფერენცირებისათვის, კერძოდ:

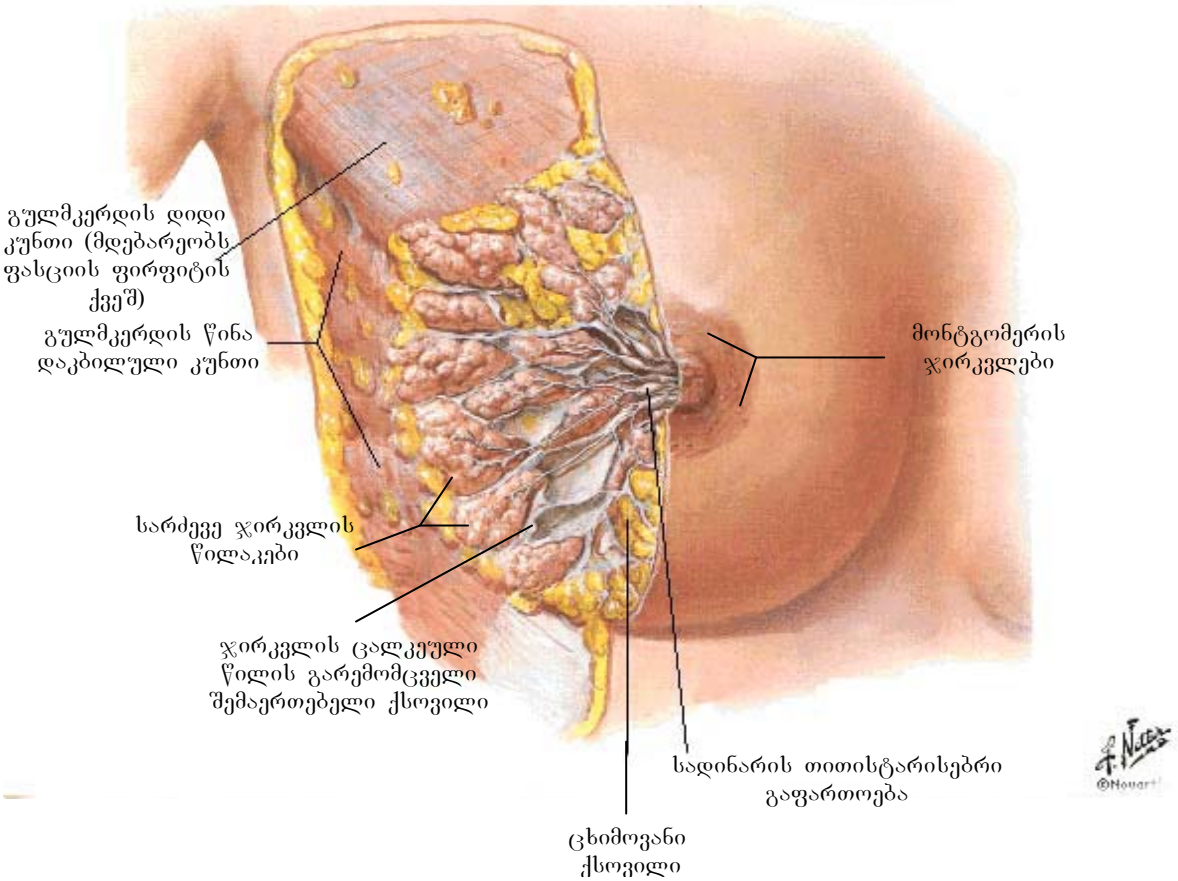
- ერითროციტების ელექტროფორეზული ძვრადობის ცვლილება მცირე დიაპაზონშიც კი საშუალებას იძლევა სარძევე ჯირკვლის პათოლოგიების სიმძიმის ხარისხის დადგენისა.
- ერითროციტების მორფო-სტრუქტურული მაჩვენებლების შესწავლა სინათლის მიკროსკოპის გამოყენებით საშუალებას გვაძლევს ვისაუბროთ ორგანიზმში მიმდინარე კანცეროგენეზის პროცესის სიმძიმეზე და ვივარაუდოთ, ძალუძს თუ არა ორგანიზმს განახორციელოს ადაპტაციური ფუნქცია შეცვლილი გარემო პირობებისადმი.
- ერითროციტების პათო-მორფოლოგიური სურათების შესწავლა ელექტრონული მიკროსკოპის გამოყენებით საშუალებას იძლევა სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეების დიფერენცირებისა.

თავი I
ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1. სარძევე ჯირკვლის აგებულება, სარძევე ჯირკვლის დიფერენცირებისა და ფუნქციონირებისათვის აუცილებელი ჰორმონები

სარძევე ჯირკვალი წარმოადგენს წყვილ ორგანოს, რომელსაც მილაკოვან_ალვეოლური აგებულება აქვს. იგი შედგება ერთმანეთთან ფილოგენეტიკურად და ანატომო-ფიზიოლოგიურად მჭიდროდ დაკავშირებული ორი კომპონენტის _ პარენქიმისა და სტრომისაგან. პარენქიმა წარმოადგენს ჯირკვლოვან ქსოვილს, რომელშიც განთავსებულია სხვადასხვა დიამეტრის სადინარები. სტრომა შემაერთებელი ქსოვილია, რომელიც ჯირკვალს ყოფს წილებად და წილაკებად. სტრომა და პარენქიმა ცხიმოვანი ქსოვილით არის გარემოცული. სარძევე ჯირკვლის უკანა ზედაპირს ფარავს ფასციის ფირფიტა. ამ ფირფიტასა და მკერდის დიდ კუნთს შორის არსებული სივრცე ამოვსებულია ფაშარი უჯრედული მასით, რომელიც განაპირობებს სარძევე ჯირკვლის ძვრადობას [6] (სურ1).

ცნობილია, რომ სარძევე ჯირკვლის ჩანასახი ფორმირებას იწყებს ემბრიონალური განვითარების მე-10 კვირიდან. პოსტემბრიონული განვითარების პირველი 3-5 დღის განმავლობაში სარძევე ჯირკვალი უმნიშვნელოდ იზრდება დედისგან მიღებული პლაცენტარული ჰორმონების გავლენით. სქესობრივ მომწიფებამდე სარძევე ჯირკვალი იმყოფება ფუნქციურად მოსვენებულ მდგომარეობაში [8]. სქესობრივი მომწიფების პერიოდში 12-16 წლის ასაკში იწყება სარძევე ჯირკვლის ინტენსიური განვითარება. ამ პერიოდში აღინიშნება თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქისა და



სურ.1. სარძევე ჯირკვლის სქემატური გამოსახულება [7]

სასქესო ჯირკვლების ფუნქციური აქტივობის ზრდაც. ჯირკვალში ადგილი აქვს ცხიმის ჩალაგებას, შეიმჩნევა სარძევე ჯირკვლის სადინარების დაგრძელება, მათ დაბოლოებებზე კი წარმოიქმნება აცინოზური გაფართოებები. ეს უკანასკნელნი ჯირკვლის წილაკების ჩანასახს წარმოადგენენ [4].

ცნობილია, რომ სარძევე ჯირკვლის ზრდის და განვითარების პროცესში ადგილი აქვს 4 ტიპის წილაკის ჩამოყალიბებას [9]:

- პირველი ტიპის წილაკები ხასიათდებიან ნაკლები დიფერენცირებით და წარმოადგენენ სარძევე ჯირკვალს მენარქემდე.
- მეორე ტიპის წილაკებში წარმოდგენილია უფრო კომპლექსური მორფოლოგიური სურათი, გაზრდილია სადინარების რიცხვი თითოეულ წილაკზე.
- მესამე ტიპის წილაკებში სადინარების რიცხვი კიდევ უფრო გაზრდილია. აღნიშნული წილაკები ჰორმონალურ სტიმულაციას ორსულობის პერიოდში განიცდიან.
- მეოთხე ტიპის წილაკების განვითარება უშუალოდ დაკავშირებულია ლაქტაციასთან.

ცნობილია, რომ ცალკეული წილაკი გარშემოტყმულია მკრივი შემაერთებელქსოვილოვანი ფენით, შიგნიდან კი ამოვსებულია ფაშარი შემაერთებელი ქსოვილით, რომელიც მდიდარია ლიმფოციტებით, პლაზმური უჯრედებით და ახალგაზრდა ფიბრობლასტებით.

პრე- და პოსტმენოპაუზურ პერიოდში ადგილი აქვს სარძევე ჯირკვლის რეგრესულ ცვლილებებს (წილაკების, ასევე წვრილი და საშუალო ზომის სადინარების ატროფია, გაქრობა და მათი ჩანაცვლება ფიბროზული და ცხიმოვანი ქსოვილით) [9].

ცნობილია, რომ რეპროდუქციულ პერიოდში სარძევე ჯირკვლის ზრდასთან და განვითარებასთან დაკავშირებული ყველა პროცესი ჰორმონალურ რეგულაციას ექვემდებარება [10]. ქსოვილოვანი ჰომეოსტაზი კი განპირობებულია პროლიფერაციას, დიფერენცირებასა და აპოპტოზს შორის არსებული წონასწორობით [11].

სარძევე ჯირკვლის განვითარებაში ერთ-ერთ მთავარ როლს ასრულებენ უმთავრესად სასქესო გონადებში სინთეზირებული სტეროიდული ჰორმონები:

ესტროგენები _ ესტრონი და ესტრადიოლი, ასევე პროგესტერონი. სარძევე ჯირკვლის განვითარებაზე პუბერტატული (სქესობრივი მომწიფების) პერიოდის პირველ ფაზაში (10-13წელი), მენარქემდე (მენსტრუაციული ციკლის დაწყებამდე) ძირითადად ესტროგენების ზეგავლენა აღინიშნება. მეორე ფაზაში (სქესობრივი მომწიფების პერიოდში, 13-15წ) ესტროგენები და პროგესტერონი კომპლექსურად მოქმედებენ. ცნობილია, რომ ესტროგენები პასუხს აგებენ სარძევე ჯირკვლის სადინარებისა და შემაერთებელი ქსოვილის განვითარებაზე (ესტრადიოლი სტიმულაციას უწევს ჯირკვლის სადინარების ეპითელიუმის პროლიფერაციას, დიფერენცირებასა და განვითარებას, აძლიერებს ეპითელიუმის მიტოზურ აქტივობას, ინდუცირებს აცინუსის ფორმირებას, აგრეთვე ასტიმულირებს ვასკულარიზაციას და ზრდის შემაერთებელი ქსოვილის ჰიდრატაციას) ხოლო პროგესტერონი ჯირკვლოვანი ქსოვილის ზრდასა და განვითარებაზე [9]. პროგესტერონი სადინარების ეპითელიუმში თრგუნავს პროლიფერაციას და იწვევს დიფერენცირებას წილაკებად და ალვეოლებად, აფერხებს სარძევე ჯირკვლის სადინარების ეპითელიუმის მიტოზურ აქტივობას, ხელს უშლის ესტროგენებით განპირობებულ კაპილარების განვლადობის ზრდას [12,13].

სარძევე ჯირკვლის განვითარება ასევე დამოკიდებულია მთელი რიგი ჰორმონების (გონადოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონი, მალუთეინიზირებელი ჰორმონი, ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონი, პროლაქტინი, სომატოტროპინი, ინსულინი, ზრდის ფაქტორები, კორტიზოლი, ალდოსტერონი, თიროქსინი და ტრიიოდთირონინი) კოორდინირებულ მოქმედებაზეც [4,9,14].

აუცილებელია აღინიშნოს, რომ პუბერტატის დაწყება უშუალოდ დაკავშირებულია ჰიპოთალამუსთან. ჰიპოთალამუსში სინთეზირებული გონადოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონის იმპულსური გამოყოფა არეგულირებს ადენოჰიპოფიზის მიერ გონადოტროპინების (მალუთეინიზირებელი ჰორმონი და ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონი) გამოყოფის პროცესს [15]. გონადოტროპინები უშუალოდ ზემოქმედებენ საკვერცხეების მიერ სტეროიდული ჰორმონების სინთეზის პროცესზე. საკუთრივ სტეროიდული ჰორმონების შემცველობა კი უკუკავშირის პრინციპით ახორციელებს ზემოქმედებას სისტემაზე ჰიპოთალამუსი-ჰიპოფიზი [14,16].

ცნობილია, რომ ადენოჰიპოფიზში ხორციელდება აგრეთვე სომატოტროპინისა და პროლაქტინის სინთეზიც. სომატოტროპინის ძირითად ფუნქციას ზრდის სტიმულაცია წარმოადგენს. აღნიშნულ სტიმულაციას სომატოტროპინი ახორციელებს ინსულინისმსგავს ფაქტორ I-თან (IGF-I) და II-თან (IGF-II) (სომატომედინები) კომბინაციაში. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ჰეპატოციტებში IGF-I და IGF-II-ის სეკრეციის სტიმულატორს საკუთრივ სომატოტროპინი წარმოადგენს [14]. აღნიშნული ჰორმონების მოქმედება მორფო-გენეტიკური და ანაბოლური პროცესების გაძლიერებაში მდგომარეობს და გამოიხატება ნუკლეინის მჟავების სინთეზში და უჯრედების დაყოფაში. ცნობილია, რომ სომატოტროპინი აგრეთვე განაპირობებს ადენოჰიპოფიზის კიდევ ერთი ჰორმონის _ პროლაქტინის სინთეზის სტიმულაციას [17]. პროლაქტინის ძირითადი ფუნქცია ლაქტოციტებით რძის სეკრეციის სტიმულაციაა. პროლაქტინით წარიმართება ესტროგენული რეცეპტორების რიცხვის მატებაც. ასევე ცნობილია, რომ პროგესტერონთან ერთად პროლაქტინი ააქტივებს ეპითელური უჯრედების ზრდას [18,19]. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ თავის მხრივ ესტროგენებიც მნიშვნელოვან გავლენას ახდენენ პროლაქტინის სინთეზზე, როგორც ჰიპოთალამუსზე ზემოქმედებით, ასევე უშუალო გავლენითაც [14]. ცნობილია ისიც, რომ ესტროგენები სარძევე ჯირკვლის ქსოვილზე ასევე ზრდის ფაქტორების საშუალებით მოქმედებენ (EGF, TGF, IGF-I, IGF-II) და იწვევენ უჯრედების ტრანსფორმაციას [9].

როგორც ზემოთ ავღნიშნეთ, სტეროიდული ჰორმონების ბიოსინთეზი ძირითადად სასქესო გონადებში მიმდინარეობს (ესტროგენები, ანდროგენები, პროგესტერონი) თუმცა მათი სინთეზი თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქშიც წარიმართება [14]. სარძევე ჯირკვლის ქსოვილზე აღინიშნება ასევე თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქში სინთეზირებული სხვა კორტიკოსტეროიდების (ალდოსტერონი და კორტიზოლი) ზემოქმედებაც, თუმცა მათი როლი შედარებით უმნიშვნელოა [4]. ცნობილია, რომ კორტიზოლი გავლენას ახდენს სარძევე ჯირკვლის ქსოვილში პროლაქტინის რეცეპტორების განვითარებაზე და პროლაქტინთან ერთად ხელს უწყობს ეპითელური უჯრედების ზრდას [20].

ასევე ცნობილია, რომ ინსულინი კორტიკოსტეროიდებთან ერთად ხელს უწყობს ჯირკვლოვანი ქსოვილის ზრდას, მაშინ, როდესაც ინსულინი, თირეოიდული ჰორმონი, გლუკოკორტიკოიდები და მინერალოკორტიკოიდები ერთობლივად მოქმედებენ ჯირკვლოვანი უჯრედების მეტაბოლიზმზე და ნივთიერებათა ცვლის საერთო პროცესებზე [4].

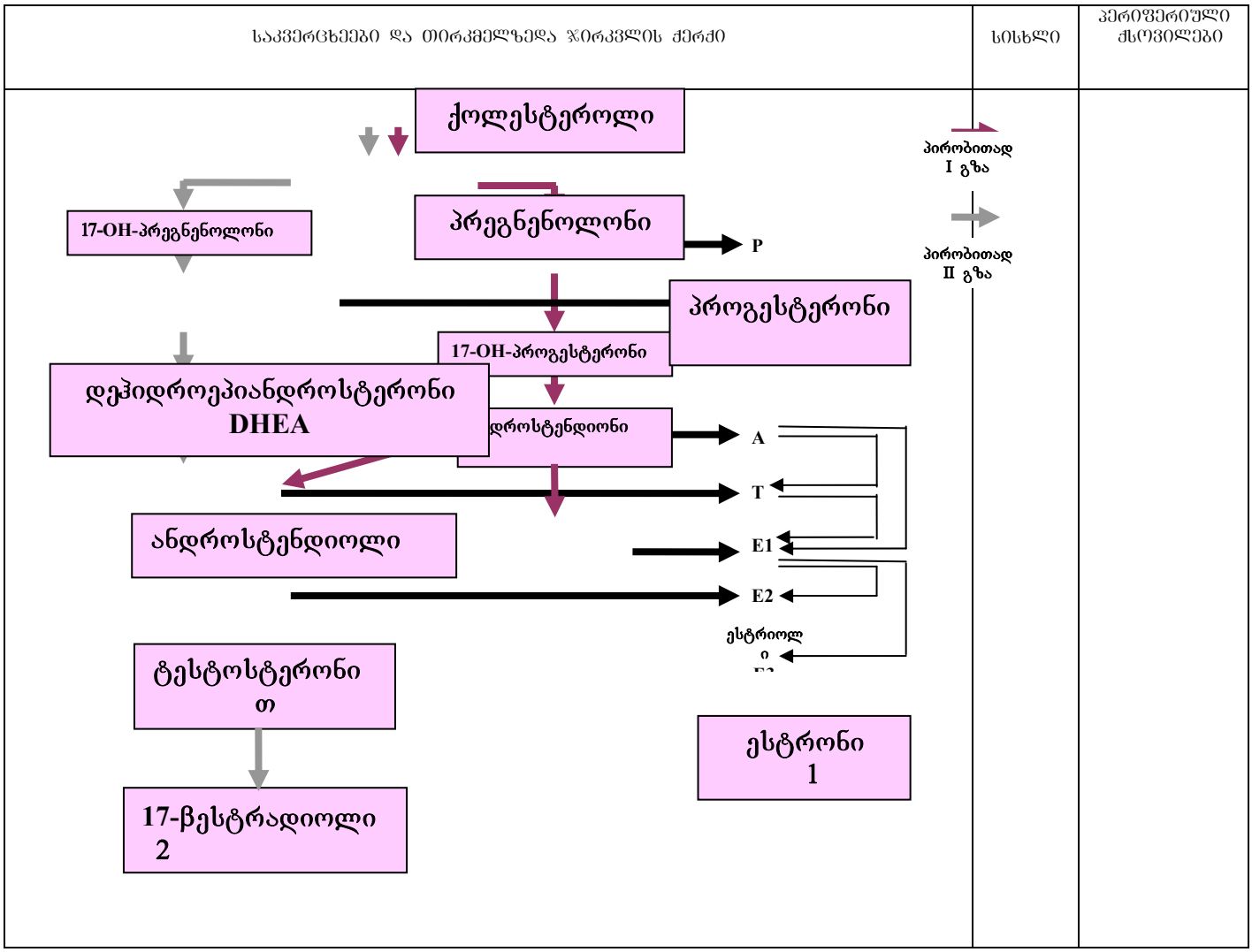
ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონები (თიროქსინი და ტრიიოდთირონინი) მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ სარძევე ჯირკვლის ეპითელური უჯრედების მორფოგენეზში და ფუნქციურ დიფერენცირებაში. მათი ზემოქმედება სარძევე ჯირკვლის ქსოვილზე ხორციელდება როგორც უშუალოდ, ასევე მთელი რიგი შუალედური ჰორმონების მოქმედებით, მათ შორის პროლაქტინის [16].

ამგვარად სარძევე ჯირკვლის სრულყოფილი დიფერენცირებისა და ფუნქციონირებისათვის სასქესო გონადებთან ერთად აუცილებელია ჰიპოთალამუსის, ადენოჰიპოფიზის, ფარისებრი ჯირკვლის, თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქის, კუჭქვეშა ჯირკვლისა და ღვიძლის ჰორმონების ერთობლივი მოქმედება.

როგორც ცნობილია სტეროიდული ჰორმონები ქოლესტეროლის წარმოებულებს წარმოადგენენ [14]. სტეროიდული ჰორმონები, ისევე როგორც ქოლესტეროლი შეიცავენ ციკლოპენტანპერჰიდრო-ფენანტრენის ბირთვს განსხვავებული გვერდითი ჯაჭვებით და ჯგუფებით, რომლებიც ამ უკანასკნელებს სპეციფიურობას ანიჭებენ. ცნობილია ისიც, რომ ქოლესტეროლი ენდოკრინულ უჯრედებში სინთეზირდება აცეტატისაგან ან გადადის სისხლიდან, ლიპოპროტეინების შემადგენლობაში (უპირატესად) [14, 21]. ამგვარად, მოხვდება რა/ან სინთეზირდება ქოლესტეროლი ენდოკრინულ უჯრედებში (საკვერცხეების ტეკა ქსოვილში) (სურ. 2), პირველ ეტაპზევე ადგილი აქვს ქოლესტეროლისაგან პრეგნენოლონის წარმოქმნას, რომელიც შემდგომ გარდაიქმნება პროგესტერონად (პირობითად I გზა). სინთეზირებული პროგესტერონი სრულყოფილ ჰორმონს წარმოადგენს, რომელსაც სარძევე ჯირკვალზე დამოუკიდებლად ზემოქმედების უნარი გააჩნია.

გარდა ამისა პროგესტერონისაგან მიიღება ანდროგენები _ ანდროსტენდიონი, რომელიც შესაძლოა გარდაიქმნას ტესტოსტერონად. რაც შეეხება პირობითად II გზას, აღნიშნულ შემთხვევაში პრეგნენოლონიდან მიიღება დეჰიდროეპიანდროსტერონი, რომელიც

შემდგომ გარდაიქმნება ტესტოსტერონად. შემდეგ ეტაპზე გრანულოვან ქსოვილში მოხვედრილი ტესტოსტერონი და ანდროსტენდიონი



სურ. 2. ანდროგენებისა და ესტროგენების სინთეზისა და გარდაქმნის გამარტივებული სქემა [11].განიცდიან არომატიზაციას, შესაბამისად წარმოქმნიან ესტროგენებს (ტესტოსტერონიდან _ 17β-ესტრადიოლი(E2), ანდროსტენდიონიდან _ ესტრონი(E1)). აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ წარმოქმნილი ჰორმონებიდან სისხლის მიმოქცევაში ხვდება DHEA, A, T, E1, E2. სისხლში კი ადგილი აქვს ესტრონის გარდაიქმნას ისევ 17β-ესტრადიოლად (E2) ან ესტრიოლად (E3).

რაც შეეხება თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქში გამომუშავებულ სტეროიდულ ჰორმონებს, აღნიშნულ ჯირკვალში ადგილი აქვს როგორც სასქესო სტეროიდული ჰორმონების (პროგესტერონი, ესტროგენები, ანდროგენები) სინთეზს, ასევე კორტიკოსტეროიდების წარმოქმნასაც (კორტიზოლი, ალდოსტერონი) [14].

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ ანდროგენების ესტროგენებად გარდაქმნა ცხიმოვან ქსოვილშიც მიმდინარეობს [9,22] (სურ.2). ეს უკანასკნელი კი თირკმელზედა

ჯირკვლის ქერქთან ერთად წარმოადგენს ქალებისთვის ესტროგენების ძირითად წყაროს პოსტმენოპაუზურ პერიოდში [23].

ამრიგად სარძევე ჯირკვლის სრულყოფილი დიფერენცირება და ფუნქციონირება ძირითადად ჰორმონალური ზემოქმედებითაა განპირობებული, ხოლო ჰორმონალური დისბალანსი შესაძლოა სარძევე ჯირკვლის პათოლოგიების განვითარების მიზეზი გახდეს.

1.2. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეები

სარძევე ჯირკვლის სიმსივნური ტრანსფორმაციები მოიცავს როგორც კეთილთვისებიან, ასევე ავთვისებიან სიმსივნეებს [24,25].

მასტოპათია წარმოადგენს ჰორმონალური დისბალანსით განპირობებულ კეთილთვისებიან ჰიპერპლაზიურ პროცესს სარძევე ჯირკვალში [17,18,26]. მისთვის დამახასიათებელია ეპითელური და შემაერთებელქსოვილოვანი კომპონენტების თანაფარდობის ცვლილება. ცნობილია კეთილთვისებიანი სიმსივნეების ანუ მასტოპათიების შემდეგი კლასიფიკაცია [9,23,27]:

- ფიბროზო-კისტოზური მასტოპათიის დიფუზური ფორმა [28]:
  - დიფუზური მასტოპათია კისტოზური კომპონენტების სიჭარბით, რომელიც ხასიათდება ელასტიური კონსისტენციის მრავალრიცხოვანი კისტოზური წარმონაქმნებით.
  - დიფუზური მასტოპათია ფიბროზული კომპონენტების სიჭარბით, რომელიც ხასიათდება წილაკთშორისი შემაერთებელი ქსოვილისა და სადინარებშიდა ქსოვილის პროლიფერაციის ზრდით, რაც ჯირკვლის სანათურის შევიწროებას და სრულ ობლიტერაციას იწვევს. აღნიშნული სახის მასტოპათია ხშირად ვითარდება ჰიპერანდროგენიის დროს.
  - დიფუზური მასტოპათია ჯირკლოვანი კომპონენტების სიჭარბით, ანუ ადენოზი, რომელიც ხასიათდება ჯირკვლის წილაკების მაღალდიფერენცირებული ჰიპერპლაზიით. აღნიშნული სახის

მასტოპათიებს იწვევს ანდროგენების მატებისა და საშვილოსნოს ტანის ჰიპერპლაზიების ერთობლივი თანაარსებობა.

– დიფუზური მასტოპათიის შერეული ფორმა, ხასიათდება წილაკების ჰიპერპლაზიით, შიდაწილაკური და წილაკთშორისი შემაერთებელი ქსოვილის სკლეროზით, სადინარების გაფართოებითა და ალვეოლების კისტოზურ წარმონაქმნებში გარდაქმნით.

♦ ფიბროზო-კისტოზური მასტოპათიის კვანძოვანი ფორმა (ფიბროადენომა) ხასიათდება სხვა მასტოპათიების შემთხვევებში აღწერილი ცვლილებებით. იმ განსხვავებით, რომ აღნიშნულ ცვლილებებს ლოკალური ხასიათი აქვთ. წარმოდგენილია ერთი ან რამდენიმე კვანძის სახით [4].

ცნობილია, რომ გლუკოკორტიკოიდების გაძლიერებული გამოყოფის ფონზე ადგილი აქვს მასტოპათიის თირკმელზედა ჯირკვლოვან ფორმას. აღნიშნული დაავადება ხასიათდება გლუკოკორტიკოიდების სიჭარბით, რაც იწვევს ჰიპერგლიკემიას, ჰიპერლიპიდემიასა და არტერიულ ჰიპერტენზიას, მასტოპათიის აღნიშნული ფორმისათვის დამახასიათებელია სიმსუქნე, დიაბეტი, ათეროსკლეროზი და ჰიპერტონული დაავადებები [29].

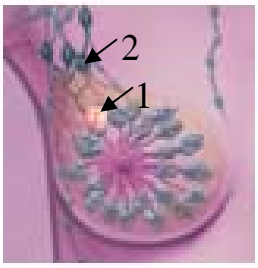
რაც შეეხება სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიან სიმსივნეს _ კიბოს, კლინიკური მიმდინარეობის მიხედვით გამოყოფენ 4 სტადიას [9,26] (სურ.3):

პირველი სტადია _ სარძევე ჯირკვალში ისინჯება 0.8-3 სმ დიამეტრის პატარა მკვრივი უმტკივნეულო კვანძი, მისი საზღვრები მკაფიოდ არ აღინიშნება, სიმსივნე ოდნავ ხორკლიანი და მოძრავია (სურ.3.ბ).

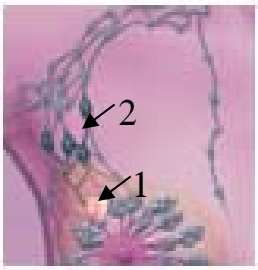
მეორე სტადია _ სიმსივნე შედარებით დიდი ზომისაა (3-5 სმ დიამეტრში). კანთან ან კანქვეშა ქსოვილთან შეზრდილია, თუმცა
რეგიონალური მეტასტაზები არ ისინჯება; მეორე სტადიაზე დასაშვებია აგრეთვე მეტასტაზები რეგიონალურ ლიმფურ კვანძებში (სურ.3.გ).

ა.

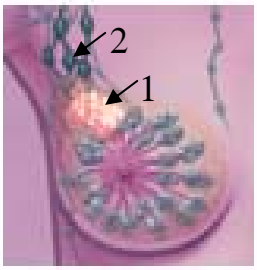
ბ.



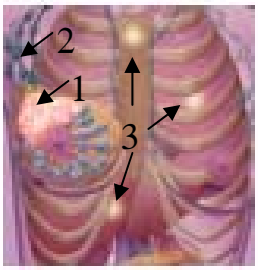
გ.



დ.



ე.



ვ.

სურ. 3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის სტადიები [5]:

ა _ პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალის სარძევე ჯირკვალი;
ბ _ სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე, I სტადია – სიმსივნური წარმონაქმნი (1) მცირე ზომისაა, მოძრავი;
გ _ სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე, II სტადია – სიმსივნური წარმონაქმნი (1) შედარებით დიდი ზომისაა. დასაშვებია მეტასტაზები რეგიონალურ ლიმფურ კვანძებში (2);
დ _ სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე, III (ა) სტადია - სიმსივნური წარმონაქმნი მცირე ზომისაა. მეტასტაზები რეგიონალურ ლიმფურ კვანძებში არ ისინჯება / ან ისინჯება მხოლოდ იღლიის ლიმფურ კვანძებში (2);
ე _ სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე III (ბ) სტადია – სიმსივნური წარმონაქმნი (1) დიდი ზომისაა. დამახასიათებელია მეტასტაზები იღლიის, ლავიწქვეშა და ლავიწზედა ლიმფურ კვანძებში (2);
ვ _ სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე IV სტადია _ სიმსივნურ წარმონაქმნს (1) თითქმის მთელი სარძევე ჯირკვალი უკავია. გულმკერდის წინა ზედაპირზე მრავლობითი კანქვეშა კვანძია განლაგებული. აღინიშნება გადიდებული, მკვრივი და უმოძრაო ლიმფური კვანძები. მეტასტაზები აღინიშნება როგორც ლიმფურ კვანძებში (2), ასევე ფილტვებსა და საყრდენ-მამოძრავებელ სისტემაში (3);

დასაშვებია აგრეთვე მეტასტაზები რეგიონალურ ლიმფურ კვანძებში (სურ.3.გ).

მესამე სტადია _ სიმსივნე 5 სმ-ზე მეტი ზომისაა, კანთან შეზრდილია, მფარავი კანი დაწყლულებულია, არ ისინჯება რეგიონალური მეტასტაზები (სურ.3.დ). იგივე სტადიისათვის დამახასიათებელია აგრეთვე მეტასტაზები იღლიის, ლავიწქვეშა და ლავიწზედა ლიმფურ კვანძებში (III ბ სტადია) (სურ.3.ე).

მეოთხე სტადია _ სიმსივნეს თითქმის მთელი სარძევე ჯირკვალი უკავია. სიმსივნის არეში აღინიშნება წყლული გამონადენით. გულმკერდის წინა ზედაპირზე მრავლობითი კანკვეშა კვანძებია განვითარებული. სიმსივნე უმოძრაოდ არის ფიქსირებული გულმკერდზე. აღინიშნება გადიდებული, მკვრივი და უმოძრაო ლიმფური კვანძები (სურ.3.ვ).

ცნობილია სარძევე ჯირკვლის სიმსივნის პრე- და პოსტმენუპაუზური ფორმები. დაავადების პრემენოპაუზური (ოვარიული) და პოსტმენოპაუზური (თირკმელზედა ან ჰიპოთალამური) ვარიანტები გამოირჩევიან არა მხოლოდ მთელი რიგი კლინიკური მაჩვენებლებით, არამედ ჰორმონალურ-მეტაბოლური დარღვევების ფართო სპექტრით [22].

1.3. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნური ტრანსფორმაციების გამომწვევი რისკ-ფაქტორები

დღესდღეისობით ცნობილია დიდი რაოდენობა ფაქტორებისა, რომლებიც ხელს უწყობენ სარძევე ჯირკვლის პათოლოგიების წარმოქმნასა და განვითარებას [4,31,32,33]. მათ შორის აღსანიშნავია:

- ჰორმონალური დარღვევები;
- ასაკი (40 წელზე ზევით);

  დაკავშირებულია მენოპაუზასთან. კლიმაქსის დროს ადგილი აქვს ენდოკრინული სისტემის ფუნქციის რღვევას.
- ადრეული მენარქე და გვიანი მენოპაუზა; აღნიშნულ შემთხვევაში ორგანიზმი ხანგრძლივად იმყოფება ესტროგენების ზემოქმედების ქვეშ.
- გვიანი პირველი ორსულობა და მშობიარობა;

  აღნიშნულ შემთხვევაში დაგვიანებულია სარძევე ჯირკვლის წილაკების ჩამოყალიბება ოთხივე ფაზის გავლით;

- ♦ ლაქტაციის ხანგრძლივობის შემცირება;
- ♦ ორსულობის ხელოვნური შეწყვეტა;

  ეს უკანასკნელი აფერხებს სარძევე ჯირკვალში მიმდინარე პროლიფერაციულ პროცესებს, რის შედეგადაც ჰიპერპლაზიური ქსოვილი უკუგანვითარებას განიცდის. აღნიშნული რეგრესული ცვლილებები არათანაბრად მიმდინარეობს;
- ♦ ორსულობით გამოწვეული გენომის დონეზე მიმდინარე ცვლილებების არქონა. აღნიშნული ცვლილებები შეუქცევადია და შესაბამისად ქალის სარძევე ჯირკვლის ქსოვილი მდგრადია კანცეროგენების ზემოქმედებისადმი;
- ♦ სიმსუქნე;
- ♦ ფონური დაავადებები.

  აღნიშნულ შემთხვევებში ირღვევა ჰორმონების ნორმალური ბიოსინთეზი და ცვლა. მათ შორის მნიშვნელოვანია:

- – საშვილოსნოს დანამატების (ფალოგიუსის მილები) ანთება:
- – საკვერცხეების ანთება;
- – ღვიძლის, ნაღვლისგამომყოფი სადინარებისა და ნაღვლის ბუშტის დაავადებები;
- – იოდის ნაკლებობით გამოწვეული ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის დაქვეითება. ეს უკანასკნელი განაპირობებს ჰიპოთალამუსი _ სარძევე ჯირკვალი სისტემაში დარღვევებს;
- – ხანგრძლივი ფსიქიური სტრესი;
- – ფსიქონევროლოგიური დარღვევები, ნევროზები, ნევრასთენია, ვეგეტოსისხლძარღვოვანი დისტონია;
- ♦ მემკვიდრეობითი ფაქტორები;
- ♦ სარძევე ჯირკვლის ტრამვები;
- ♦ ეკოლოგია;
- ♦ ცხოვრების ნირი (კვება, ალკოჰოლი, სიგარეტი, ტრადიციები);

1.3.1. ჰორმონები, როგორც ერთ-ერთი ძირითადი ფაქტორი სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების განვითარებაში

ცნობილია, რომ ზოგადად სიმსივნეების გამომწვევ მიზეზებს შორის განიხილება ქიმიური კანცეროგენული ნივთიერებები, სიმსივნეწარმომქმნელი ვირუსები და ფიზიკური ფაქტორები (მაიონიზირებელი რადიაცია, ულტრაიისფერი სხივები და სხვა) [11]. რაც შეეხება სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებს, ამ უკანასკნელის გამომწვევ ერთ-ერთ უმთავრეს მიზეზად სახელდება ენდოკრინული სისტემის რეგულაციაში მიმდინარე ცვლილებების ფონზე განვითარებული ჰორმონალური დისბალანსი [9,17,34]. აღნიშნული დაავადებების განვითარებაში უდიდესი როლი განეკუთვნება ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზარული სისტემის მდგომარეობას [14,16]. კერძოდ, გონადოტროპინული ჰორმონების სეკრეციის რიტმის რღვევის ფონზე წარმოიქმნება ჰორმონალური დისბალანსი, რომელიც ძირითადად გამოიხატება ჰიპერესტროგენიაში და პროგესტერონის ნაკლებობაში.

არსებობს რიგი მონაცემებისა, რომლებიც ადასტურებენ სარძევე ჯირკვლის პათოლოგიების განვითარების პროცესებში ესტროგენების მონაწილეობის უპირატესობას.

განიხილება ესტროგენებით გამოწვეული ჰორმონალური კანცეროგენეზის ორი ძირითადი ტიპი [35]: პრომოტორული _ ჰორმონების, როგორც სპეციფიკური კოფაქტორების როლი; გენოტოქსიური _ ჰორმონები ან მათი წარმოებულები დნმ-ზე უშუალო ზემოქმედებით იწვევენ მუტაციების ინდუქციას და სიმსივნური ზრდის ინიციაციას.

ჰორმონალური კანცეროგენეზის პრომოტორული თეორია თანაბრადშესაძლებელ და ერთმანეთის არაგამომრიცხავ მექანიზმებს მოიცავს. აღნიშნული მექანიზმებიდან ერთ-ერთი გულისხმობს ესტროგენების ზეგავლენას სარძევე ჯირკვლის პროლიფერაციის სტიმულაციაზე [9,35]. აღნიშნული თეორიის მიმდევრები თვლიან, რომ ადგილი აქვს, როგორც უჯრედული პროლიფერაციის პირდაპირ სტიმულაციას [8] (რომლის დროსაც ესტრადიოლი უკავშირდება ესტროგენის ციტოპლაზმურ რეცეპტორს და წარმოქმნის კომპლექსს, რომელიც გადადის რა ბირთვში, უკავშირდება ესტროგენის ბირთვულ რეცეპტორს. აღნიშნული ურთიერთქმედება ასტიმულირებს რნმ-ის სინთეზს და განაპირობებს სამიზნე ქსოვილში უჯრედების ზრდასა და პროლიფერაციას [36]), ასევე არაპირდაპირ სტიმულაციას. ეს უკანასკნელი კი

ხორციელდება ზრდის ფაქტორების სინთეზის ინდუქციის გზით. ერთ-ერთ სავარაუდო მექანიზმს წარმოადგენს ასევე უჯრედული ზრდის სტიმულაცია, რომელიც ხორციელდება უარყოფითი უკუკავშირის ხარჯზე [35,37].

თვლიან, რომ ენდოგენური და ეგზოგენური ესტროგენებით ინდუცირებულ გაძლიერებულ უჯრედულ პროლიფერაციას თან სდევს მუტაციების რიცხვის პროპორციული ზრდაც [9]. გაძლიერებული პროლიფერაციის პირობებში რეპარაციისათვის განკუთვნილი დრო იზღუდება. გარდა ამისა უჯრედული დაყოფის პროცესში წარმოქმნილი ერთჯაჭვიანი დნმ უფრო მგრძნობიარეა დაზიანებებისადმი, ვიდრე ორჯაჭვიანი [35].

რაც შეეხება კანცეროგენეზის გენოტოქსიურ მექანიზმს. აღნიშნული მექანიზმის თანახმად სარძევე ჯირკვლის ქსოვილში ესტრადიოლისა და ესტრონისაგან წარმოიქმნებიან კატექოლესტროგენები (4-ჰიდროქსიწარმოებული, 2-ჰიდროქსი-წარმოებული), რომელთა შორის ყველაზე კანცეროგენულ და გენოტოქსიურ ფორმას 4-ჰიდროქსიწარმოებული წარმოადგენს [36]. რაც შეეხება 2-ჰიდროქსიმეტაბოლიტს, ამ უკანასკნელს არ გააჩნია ბლასტომოგენური ეფექტი, მაგრამ შეუძლია დათრგუნოს კატექოლ-0-მეთილტრანსფერაზა, რომელიც თავის მხრივ აქტიურ მდგომარეობაში 4-ჰიდროქსიფორმების ინაქტივატორია [38,39]. კატექოლესტროგენები ერთვებიან რა მეტაბოლური აღდგენითი ციკლის რეაქციებში, წარმოქმნიან ქინონებსა და სემიქინონებს [35]. ერთის მხრივ ესტროგენ-ქინონები უკავშირდებიან გუანინს და გამოიყოფიან დნმ-საგან (ფერმენტ გლიკოზიდაზას ზემოქმედებით). წარმოიქმნიან რა კონიუგანტებს N(-7-გუანინქინონი ან N-3-ადენინქინონი), განაპირობებენ რეპლიკაციის პროცესში წერტილოვან მუტაციებს, შედეგად ზიანდება დნმ [39,40]. მეორეს მხრივ ქინონები აღდგებიან რა (ქინონრედუქტაზას გავლენით) _ 4-ჰიდროქსი-ესტრადიოლამდე, 3,4-ესტრადიოლქინონთან ერთად მონაწილეობენ სპეციალურ რედოქს ციკლში, შედეგად წარმოიქმნება თავისუფალი რადიკალები, რომლებიც ასევე აზიანებენ დნმ-ს [39,41].

აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის განმაპირობებელი ორივე მექანიზმი შეიძლება მიმდინარეობდეს როგორც ერთდროულად, ასევე ცალცალკე (სინერგული და ადიტიური).

უნდა აღინიშნოს, რომ საკვერცხეებსა და თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქში სინთეზირებული ესტროგენების გარდა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნურ ტრანსფორმაციაში მონაწილეობენ საკუთრივ სარძევე ჯირკვალსა და ცხიმოვან ქსოვილში სინთეზირებული ესტროგენებიც [9,42]. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნურ ქსოვილში ესტროგენების სინთეზის სამი ძირითადი გზა არსებობს: სულფატური, არომატული, 17-ჰიდროქსილური;

ცნობილია, რომ სულფატური გზის შემთხვევაში ადგილი აქვს სულფო-ტრანსფერაზას საშუალებით ესტროგენების სულფატური ფორმებიდან შესაბამისი ესტროგენების სინთეზს. არომატული გზის დროს ფერმენტ არომატაზას საშუალებით ადგილი აქვს ანდროგენების ბიოტრანსფორმაციას ესტროგენებად. რაც შეეხება 17_ჰიდროქსი-ტეროიდ-დეჰიდროგენაზას (17-ჰიდროქსილური გზა), აღნიშნულ შემთხვევაში ესტრონი გარდაიქმნება ესტრადიოლად [41,42].

ცნობილია, რომ ქალებში რეპროდუქციულ ფაზაში ესტროგენების სინთეზი ძირითადად საკვერცხეებში მიმდინარეობს [39]. რაც შეეხება მენოპაუზურ ფაზას, აღნიშნულ ფაზაში სისხლში ადგილი აქვს ესტროგენების რაოდენობის შემცირებას (10-50-ჯერ). მიუხედავად ამისა ფიქსირდება სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების განვითარება. ვარაუდობენ, რომ აღნიშნული პროცესი განპირობებული უნდა იყოს სარძევე ჯირკვლის ქსოვილის მიერ ესტროგენების სინთეზის გაძლიერებით [41]. აღნიშნული პროცესი სარძევე ჯირკვლის ქსოვილში განპირობებულია ფერმენტ არომატაზას არსებობითა და მისი აქტივობის ზრდით (დექსამეტაზონის, ფორბოლის ეთერისა და ც-ამფ-ს კომბინაციით, ასევე პროსტაგლანდინი-E2, მატრანსფორმირებელი ზრდის ფაქტორი-β, γ ინტერფერონი და სხვა [37]). შესაბამისად, ძლიერდება ქსოვილში ტესტოსტერონის ესტრადიოლად და ანდროსტენდიონის ესტრონად გარდაქმნის პროცესი [39].

ესტროგენებს შორის აუცილებელია გამოიყოს ესტრიოლი, რამეთუ აღნიშნული ჰორმონი ანტიკანცეროგენული მოქმედებით ხასიათდება [43].

რაც შეეხება პროგესტერონს, ავტორთა უმრავლესობა თვლის, რომ მისი გავლენა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების განვითარებაში ესტროგენების მოქმედების საწინააღმდეგოდ არის მიმართული [44]. არსებობს მოსაზრებები, რომელთა თანახმად

პროგესტერონი თრგუნავს ჰიპოფიზსა და საკვერცხეებს შორის არსებულ ფუნქციურ კავშირებს, ამცირებს სარძევე ჯირკვლის ქსოვილზე ესტროგენების პროლიფერაციის მასტიმულირებელ ზემოქმედებას, აფერხებს სარძევე ჯირკვლის სადინარების ეპითელიუმის მიტოზურ აქტივობას, შესაძლოა განაპირობოს აგრეთვე ესტროგენების რეცეპტორების შემცირებაც. პროგესტერონის ნაკლებობით გამოწვეულმა სადინარების ეპითელიუმის პროლიფერაციამ შესაძლოა გამოიწვიოს სადინარების ობლიტერაცია და კისტების წარმოქმნა ასევე პროგესტერონი განაპირობებს პროაპოპტოზურ ეფექტს, რამეთუ მოქმედებს რა ანტიაპოპტოზურ ცილაზე (bcl-2), ამცირებს მის ექსპრესიას ესტრადიოლის თანაობის მიუხედავად [45,46]. ავტორები მიიჩნევენ, რომ სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების განვითარების ძირითადი მიზეზი ესტროგენებსა და პროგესტერონს შორის არსებული თანაფარდობის რღვევაა [12,46].

სიმსივნური ზრდის მარეგულირებელ ფაქტორებს შორის აღსანიშნავია პოლიპეპტიდური ზრდის ფაქტორები, რომლებიც საკუთრივ სიმსივნურ უჯრედებში ან სიმსივნური ქსოვილის სხვა კომპონენტებში სინთეზირდებიან (ფიბრობლასტებში, ენდოთელიალურ უჯრედებში, სიმსივნის ინფილტრაციის გამომწვევ მაკროფაგებსა და ლიმფოციტებში). აღნიშნული ზრდის ფაქტორები (ეპიდერმიალური ზრდის ფაქტორი, ტრანსფორმაციული ზრდის ფაქტორი, ამფირეგულინი, ინსულინისმსგავსი ზრდის ფაქტორები _ I და II, სომატოსტატინი და სხვა) ახორციელებენ ან საკუთრივ უჯრედი-პროდუცენტების ზრდის სტიმულაციას (აუტოკრინული მექანიზმი), ან მოქმედებენ მეზობელი უჯრედების ზრდაზე (პარაკრინული მექანიზმი) [47,48].

არსებობს ლიტერატურული მონაცემები, რომელთა თანახმადაც სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების განვითარების პროცესში გარკვეულწილად მონაწილეობს პროლაქტინის დონის მომატებაც. ჰიპერპროლაქტინემია წარმოადგენს ესტროგენ-პროგესტენული დისბალანსის გამომწვევ ერთ-ერთ მიზეზს. პროლაქტინი ასტიმულირებს სარძევე ჯირკვლის ქსოვილში ესტრადიოლის რეცეპტორების რიცხვის მატებას, ზრდის სარძევე ჯირკვლის უჯრედების მგრძნობელობას ესტრადიოლისადმი და აჩქარებს ეპითელური უჯრედების ზრდას [19,29].

სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების განვითარებას ხელს უწყობს როგორც ჰიპერთირეოზი (დამახასიათებელია მასტოპატიის კვანძოვანი ფორმა), ასევე

ჰიპოთირეოზიც [49]. დამტკიცებულია თირეოტროპინის მომატებული სინთეზის ზეგავლენა სასქესო ჰორმონების ბალანსზე. თირეოტროპინი შედგება ორი სუბერთეულისაგან, რომელთაგან ერთ-ერთს ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის მსგავსი სტრუქტურა გააჩნია. ეს თავისებურება რიგი ავტორების აზრით [2,14,49] საფუძვლად უდევს პოლინეოპლაზიის სინდრომს. დადგენილია, რომ თირეოიდული ჰორმონები ამცირებენ ქრომოსომული აბერაციების მქონე უჯრედების წილს [50]. დაცვითი მოქმედების მექანიზმი ქრომოსომებში რეპარაციული პროცესების მიმდინარეობის გამოსწორებაში მდგომარეობს. უნდა აღინიშნოს ასევე, რომ ჰიპოთირეოზის ფონზე ადგილი აქვს ჰიპერპროლაქტინემიასა და ტვინოვანი დოფამინერგული რეგულაციის რღვევას. ცნობილია, რომ აღნიშნული დისბალანსი ხშირად ხელს უწყობს სიმსივნეების განვითარებას [49].

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქცია დაკავშირებულია ღვიძლისა და საჭმლის მომნელებელი სისტემის ფუნქციონალურ დარღვევებთან. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების შემთხვევაში ღვიძლი განიხილება როგორც სხვადასხვა პროცესების რეგულატორი. აღნიშნული პროცესები დაკავშირებულია სტეროიდული ჰორმონების ცვლასთან, ჰორმონდამაკავშირებელი ცილებისა და ფერმენტების სინთეზთან, ნაღველთან ერთად ღვიძლში ინაქტივირებული ესტროგენებისა და პროგესტერონის გამოყოფის მექანიზმთან [8,49]. ცნობილია, რომ ღვიძლის დაავადების შემთხვევაში განვითარებული ჰიპო- და დისლიპოპროტეინემია ამცირებს რა ცილების სინთეზს, საბოლო ჯამში განაპირობებს სისხლის მიმოქცევის სისტემაში თავისუფლად ცირკულირებადი ესტროგენების კონცენტრაციის მატებას [45]. ამგვარად შეგვიძლია გავიზიაროთ ავტორების მოსაზრება, რომლებიც მიიჩნევენ, რომ კანცეროგენეზის პროცესში მნიშვნელოვანია არა მხოლოდ ცალკეული ჰორმონის პირდაპირი ზემოქმედება პროლიფერაციასა და სიმსივნური ზრდის ინდუქციაზე, არამედ მთლიანობაში ჰორმონალური ჰომეოსტაზის რღვევა [7,41,44].

სიმსივნური ტრანსფორმაციის პროცესში ორგანიზმში მიმდინარე ჰორმონალური დისბალანსის ფონზე აღინიშნება მთელი რიგი ცვლილებები ორგანიზმის ყველა ძირითად ჰომეოსტაზურ სისტემაში: [17].

- გლუკოზა ვეღარ ახორციელებს ზრდის ჰორმონების სეკრეციის დათრგუნვას;
- ადგილი აქვს ჰიპერინსულინემიასა და ჰიპერქოლესტერინემიას;
- მცირდება მგრძნობელობა ინსულინისადმი და ტოლერანტობა გლუკოზისადმი;
- იზრდება გონადოტროპინების, არაკლასიკური ფენოლ-სტეროიდებისა და ესტრადიოლის წარმოქმნის ინტენსივობა;
- სისხლში იზრდება კორტიზოლის დონე (რასაც საფუძვლად უდევს ადაპტაციურ ჰომეოსტაზში ჰიპოთალამუსის მგრძნობელობის გაზრდა);

საინტერესოა აგრეთვე მოსაზრება, რომლის თანახმადაც ჰორმონალური ზემოქმედების თვალსაზრისით მნიშვნელოვანია პერინატალური, განსაკუთრებით კი ემბრიონალური პერიოდი. ვარაუდობენ, რომ სწორედ აღნიშნულ პერიოდში ადგილი აქვს ღეროვანი უჯრედების ,,გადარჩევას" (რომლებიც არასასურველი ჰორმონალური ზემოქმედებისადმი ნაკლები რეზისტენტობით გამოირჩევიან). აღნიშნული უჯრედები მოზრდილ ასაკში, გაძლიერებული ჰორმონალური ზემოქმედების წყალობით ადვილად გარდაიქმნებიან სიმსივნურ უჯრედებად [51]. ცნობილია, რომ პრე- და პოსტნატალურ პერიოდში მნიშვნელოვანია ჭარბი ესტროგენებისა და ინსულინისმსგავსი ზრდის ფაქტორის გაძლიერებული ზემოქმედება, რაც ადრეულ ასაკშივე ვლინდება. აღნიშნული თავისებურებები მარკერულ ხასიათს ატარებენ. მათ შორის აღსანიშნავია ისეთი მაჩვენებლები, როგორიცაა: ახალშობილის სიყვითლე, სხეულის დიდი მასა (4 კგ და მეტი), ორსულობის მიმდინარეობა ტოქსიკოზის გარეშე და ა.შ. [8,33,35].

გასათვალისწინებელია ის გარემოებაც, რომ სიმსივნური პროცესის წარმართვისათვის მნიშვნელოვანია არა მხოლოდ ჰორმონალური დისბალანსი, არამედ კონკრეტული ჰორმონებისადმი რეცეპტორების არსებობა [43,52,53]. ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე ფართოდ არის დანერგილი სარძევე ჯირკვლის სიმსივნურ ქსოვილში ისეთი მაჩვენებლების შესწავლა, როგორიცაა: [54,55,56]

- სტეროიდული რეცეპტორების არსებობა (ესტროგენები, პროგესტერონი, ანდროგენები);
- ზრდის ფაქტორების რეცეპტორების არსებობა (ეპიდერმიალური ზრდის ფაქტორი, ტრანსფორმაციული ზრდის ფაქტორი, ინსულინისმსგავსი ზრდის

ფაქტორი I და II, სომატოსტატინი. ასევე RbB რეცეპტორების ჯგუფიდან HER 2/new, რომელსაც არ გააჩნია საკუთარი ლიგანდი, მაგრამ მათი არსებობა აუცილებელია სიგნალის გადაცემისათვის);

- აპოპტოზის რეგულატორების არსებობა;
- ნეოანგიოგენეზის მაჩვენებლების არსებობა;
- პლაზმინოგენის აქტივაციის სისტემა (რომელიც სარძევე ჯირკვლის კიბოს მეტასტაზური პოტენციალის მაჩვენებელია);

ამგვარად, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების წარმოქმნის ალბათობა მით უფრო მაღალია, რაც:

- მეტადაა გამოხატული ჰორმონალური დისბალანსი:
- დაბალია რეპარეციის უნარი, აღადგინოს დნმ-ს სტრუქტურა;
- დაქვეითებულია უჯრედული იმუნიტეტი;

1.4. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნური მორფოგენეზის თანამედროვე ასპექტები

სარძევე ჯირკვლის სიმსივნური მორფოგენეზის პროცესის სრულყოფილი ჩამოყალიბებისათვის აუცილებელია განხილულ იქნას ორი მჭიდროდ დაკავშირებული ქსოვილოვანი კომპონენტის _ პარენქიმისა და სტრომის სტრუქტურულ-ფუნქციური გარდაქმნები [57].

პარენქიმის მორფოგენეტიკური თავისებურებების განხილვას საფუძვლად უდევს ორი შესაძლო მექანიზმის (უჯრედების პრო-ლიფერაციისა და აპოპტოზის) შეთანხმებული მოქმედების შედეგი [11].

სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში კეთილთვისებიან სიმსივნესთან შედარებით პროლიფერაციული აქტივობის ზრდას ბირთვაკის "მაორგანიზებელი უბნის" მაღალი აქტივობა მიანიშნებს [57,58]. პროლიფერაციული აქტივობის ყველაზე ობიექტურ მახასიათებელს კი ანტიგენ Ki-67-ის ექსპრესია წარმოადგენს [58]. ცნობილია, რომ Ki-67 ბირთვული ანტიგენია, რომლის ექსპრესია ხორციელდება უჯრედული ციკლის პროლიფერაციულ ფაზაში (ფაზები G1, S, G2, M) და არა G0 ფაზაში [59]. მისი ექსპრესიის ხარისხის დადგენა მონოკლონალური

ანტისხეულის MIB-1-ის საშუალებით ხორციელდება. დადგენილია კორელაციური დამოკიდებულება Ki-67-ის ექსპრესიასა და სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხს შორის [43,60,61].

სარძევე ჯირკვლის სიმსივნური მორფოგენეზის სრულყოფილად გაანალიზებისათვის ასევე მნიშვნელოვანია იმ ონკოგენების ფუნქციონირების განხილვა, რომლებიც აკონტროლებენ დაპროგრამებულ უჯრედულ კვდომას _ აპოპტოზს. მათ შორის უპირველესად უნდა აღინიშნოს აპოპტოზის ინდუქტორი – გენი p53, რომელიც ექსპრესირდება მაღალი მიტოზური ინდექსის მქონე ინფილტრაციულ ავთვისებიან სიმსივნეებში და სუპრესორი ონკოგენი bcl-2, რომლის არსებობაც უპირატესად სარძევე ჯირკვლის მაღალდიფერენცირებულ ინფილტრაციულ სიმსივნეებში აღინიშნება [43,54,62].

გარდა ამისა, სარძევე ჯირკვლის კიბოს ზრდის პროცესის ინჰიბირებას (აპოპტოზის სტიმულაციის გზით) ფერიტინოლიგოდეზოქსინუკლეოტიდიც ახორციელებს [63]. არსებობს მოსაზრება, რომლის თანახმადაც სიმსივნური უჯრედების ელიმინაციას (აპოპტოზის გზით) ხელს უწყობს აზოტის ოქსიდის მიერ ინდუცირებული სინთაზაც [64]. დადგენილია, რომ გენი BRCA-2 ახორციელებს სარძევე ჯირკვლის ქსოვილში აპოპტოზის რეგულაციას დაზიანებული დნმ-ს ლიკვიდაციის საშუალებით [65], ხოლო კატეფსინი-D-ს კატალიზურად აქტიური ფორმა აპოპტოზის მაინჰიბირებელი ზემოქმედებით ხასიათდება [66].

ამგვარად გაზრდილი პროლიფერაციული აქტივობა აპოპტოზური მექანიზმის რღვევასთან ერთად განაპირობებს სარძევე ჯირკვლის პარენქიმული ქსოვილის მორფოგენეტიკური თავისებურებების ცვლილებას ანუ სიმსივნური ტრანსფორმაციის სტიმულაციას.

სიმსივნის ავთვისებიანობის განმსაზღვრელ უმნიშვნელოვანეს თვისებას მისი ინვაზიურობა და მეტასტაზირება წარმოადგენს [57,67]. აღნიშნულ პროცესებს საფუძვლად უდევს უჯრედშორისი მატრიქსის პროტეოლიზი და ბაზალური მემბრანის დეგრადაცია [67].

ინვაზიისა და მეტასტაზირების მექანიზმი შემდეგნაირად განიხილება: სიმსივნის ანაპლაზიური უჯრედების ზემოქმედებით ფიბრობლასტები ინდუცირებენ

ანტიადჰეზიური თვისებების მქონე ექსტრაცელულარული მატრიქსის გლიკოპროტეიდის (ტენასცინის) სინთეზს, რომელიც განაპირობებს სიმსივნური უჯრედების ერთმანეთისაგან გამოცალკევებასა და ბაზალურ მემბრანასთან აღნიშნული უჯრედების კონტაქტის რღვევას [68]. სიმსივნური უჯრედები წყვეტენ რა ბაზალური მემბრანის კომპონენტების სინთეზს, გამოყოფენ პროტეოლიზურ ფერმენტებს (სერინული პროტეაზები (ტრიპსინი, ქემოტრიპსინი, კალიკრეინი, პლაზმინი, თრომბინი) რომლებიც აქტიურ ცენტრში შეიცავენ სერინს და მეტალოპროტეაზები, რომლებიც აქტიურ ცენტრში Zn^{2+}-ს შეიცავენ [69,70]), რომლებიც არღვევენ ბაზალური მემბრანის მთლიანობას და ხელს უწყობენ პირველადი მალიგნიზაციის ლოკუსიდან ავთვისებიანი უჯრედების გამოსვლას [71,72]. აღნიშნულ მექანიზმს საფუძვლად უდევს ადჰეზიური რეცეპტორების _ ინტეგრინების დეგრადაცია, რომლებიც უშუალოდ უკავშირდებიან მატრიქსულ პროტეაზებს.

ამგვარად სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის პროცესში ადგილი აქვს ბაზალური მემბრანის ცვლილებებს, კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში კი ბაზალური მემბრანა დაუზიანებელი რჩება. ბაზალური მემბრანის მთლიანობის ინდიკატორს აღნიშნული პათოლოგიის შემთხვევაში IV ტიპის კოლაგენის ექსპრესიის ხარისხი წარმოადგენს, რომელიც ნათლად უჩვენებს ნეოპლაზიის ჰისტოგენეზის დინამიკას კეთილთვისებიანი სტადიიდან ინფილტრაციულ სტრუქტურებამდე [57].

ამგვარად ირღვევა რა შეთანხმებული მოქმედება პროლიფერაციასა და აპოპტოზს შორის, აღინიშნება სიმსივნური ტრანსფორმაციის სტიმულაცია. უჯრედშორისი მატრიქსისა და ბაზალური მემბრანის დაზიანება სიმსივნურ ქსოვილს საშუალებას აძლევს განვითარდეს მომოჯნავე ქსოვილებში, სიმსივნურ უჯრედებს კი მოცილდეს ქსოვილს, სისხლის ან ლიმფის საშუალებით გადაადგილდეს და დასაბამი მისცეს მეტასტაზს [11].

მნიშვნელოვანია მეორე ფილოგენეტიკური კომპონენტის _ სტრომის როლი სარძევე ჯირკვლის სიმსივნურ პათოგენეზში, შესაბამისად საინტერესოა მისი მორფოგენეტიკური თავისებურებების განხილვაც.

სარძევე ჯირკვლის სიმსივნის მორფოგენეზის განუყოფელ ნაწილს მიკროცირკულაციური ქსელის ჰისტოარქიტექტონიკის ცვლილება წარმოადგენს

[57,73,74]. ულტრაბგერითი კვლევის შედეგად დადგენილ იქნა, რომ სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი კვანძოვანი წარმონაქმნები (1სმ-ზე მცირე ზომის) ძირითად შემთხვევებში გამოირჩევიან საკუთრივ კვანძში ცალკეული ჰემოცირკულაციის არარსებობით და სიმსივნის გარემომცველ სარძევე ჯირკვლის ქსოვილში სისხლძარღვების თანაბარი განაწილებით [72]. რაც შეეხება ფიბროადენომას, აღნიშნულ სიმსივნურ წარმონაქმნს სისხლძარღვოვანი ბადე მხოლოდ 1,5-2 სმ-ზე დიდი კვანძის შემთხვევაში გააჩნია [75,76]. სარძევე ჯირკვლის კიბოსათვის (ფიბროადენომისგან განსხვავებით) დამახასიათებელია სისხლძარღვების რიცხვის ზრდა [77], რომლებიც უპირატესად ლოკალიზდებიან სიმსივნის პერიფერიულ ზონაში და აქვთ სიმსივნური კვანძის მიმართ რადიალური მიმართულება [57,75]. სიმსივნის 3 სმ-მდე გაზრდის შემთხვევაში სისხლძარღვები 4მმ-მდე ფართოვდება [75] და მცირდება მათი რიცხვი [77]. აღინიშნება აგრეთვე ჰემოცირკულაციური ერთეულების ჰისტოტოპოგრაფიული დაშორება, ანასტომოზების სრული გაქრობა და კაპილარების რაოდენობის შემცირება [76].

სარძევე ჯირკვლის კიბოს სისხლძარღვოვანი ქსელისათვის დამახასიათებელია ჰისტოლოგიური არაერთგვაროვნება, რომელიც ვლინდება სიმსივნის სხვადასხვა მიკრორეგიონებში ანგიოგენეზის აქტივაციით, ძარღვების შედარებითი დიფერენცირებით და მიკროცირკულაციური ქსელის ცალკეული რგოლების რეგრესიით [78].

აუცილებელია აღინიშნოს, რომ მაშინ, როდესაც ატიპიური ეპითელური უჯრედების მიტოზური დაყოფა მიმდინარეობს მთელი სიმსივნური კვანძის ტერიტორიაზე, ენდოთელიოციტების პროლიფერაცია შეიმჩნევა უპირატესად მის პერიფერიაზე და სავარაუდოდ, დაკავშირებულია არა იმდენად სისხლძარღვების პროლიფერაციასთან, რამდენადაც მათ უწყვეტ გარდაქმნასთან [79].

პარენქიმისა და სტრომის ანგიოგენური ფაქტორების შესწავლამ მატრიცული რნმ-ს in situ ჰიბრიდიზაციის მეთოდით უჩვენა, რომ სარძევე ჯირკვლის კიბოს ინვაზიურ და მეტასტაზურ ფორმებს გააჩნიათ საერთო მახასიათებლები, როგორიცაა: სისხლძარღვების განვლადობა დაკავშირებული ენდოთელიოციტების ზრდის ფაქტორის რეცეპტორების ექსპრესიასთან, სტრომალური და ზოგჯერ სიმსივნური

უჯრედების მიერ თრომბოსპონდიჰნი-1-ის ექსპრესია [80], თიმიდინფოსფორილაზას ვასკულარიზაცია და ექსპრესია [81].

ასევე ცნობილია, რომ ენდოგლიკოზიდაზა (ჰეპარანაზა) შესაძლებელია ინდუცირებდეს ახალი კაპილარების ზრდას ჰეპარანსულფატისა და ჰეპარანდამაკავშირებელი ანგიოგენური პროტეინების კომპლექსის დარღვევის გზით [82]. ჟანგვა-აღდგენითი ცილა _ თირეოდოქსინ–1 სიმსივნურ უჯრედებში ზრდის HIF (hypoxia – inducible factor α) ცილის დონეს, აძლიერებს სისხლძარღვების ენდოთელური ზრდის ფაქტორის პროდუქციას და სიმსივნურ ანგიოგენეზს [83].

სარძევე ჯირკვლის კიბოს უჯრედებში ინდუცირებული აზოტის ოქსიდის სინთაზის (inducible nitric oxide synthase – iNOS) იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზის საფუძველზე დადგინილ იქნა, რომ აღნიშნული ფერმენტი გარკვეულ როლს ასრულებს სიმსივნურ ქსოვილში ანგიოგენეზის პრომოციაში [84]. ლამინინის α2-ჯაჭვის ექსპრესია კი in vitro ექსპერიმენტებში განისაზღვრება, როგორც სიმსივნის ადრეული ანგიოგენეზის მარკერი [85]. არსებობს მოსაზრება, რომლის თანახმადაც სარძევე ჯირკვლის ინტაქტურ ქსოვილსა და კვანძოვანი დისპლაზიის შემთხვევაში გამოვლინილ იქნა, რომ ეპითელურ ელემენტებთან ყველაზე ახლოს განლაგებულია კაპილარები და ვენულები, შორს კი არტერიოლები [86]. ცნობილია ასევე, რომ სარძევე ჯირკვლის ფიბროადენომის შემთხვევაში სისხლძარღვებისათვის დამახასიათებელია ვენულებისა და კაპილარების კედელში ბაზალური მემბრანის რედუპლიკაცია 5-7 ფენამდე [87]. სარძევე ჯირკვლის კიბოს ჰემოცირკულაციის სისტემა კი შესაძლებელია დაიყოს ორ ფუნქციურად დაკავშირებულ რგოლად: სისხლძარღვოვანი და არასისხლძარღვოვანი [57]. სისხლძარღვოვანი რგოლის კომპონენტებია: პროტოკაპილარები (ულტრასტრუქტურით მსგავსია ემბრიონალური პერიოდის პროტოკაპილარული ბადის), კაპილარები, სინუსოიდები და ვენულის მსგავსი სისხლძარღვები (სტრუქტურის მიხედვით მსგავსია ნორმალური კაპილარული ვენულებისა). არასისხლძარღვოვანი რგოლი მოიცავს ქსოვილოვან ნაპრალებს და არხებს, რომლებიც შემოსაზღვრულია მხოლოდ სიმსივნური უჯრედების ცილებით. ამ უკანასკნელთა არსებობა განიხილება, როგორც სიმსივნის უკიდურესი ატიპიურობის

გამოვლენა, ვინაიდან მის სტრუქტურაში სრულყოფილი ჰემატოქსოვილოვანი ბარიერის არარსებობა გარკვეულწილად მეტყველებს მის ბიოქიმიურ ატიპიზმზე [78].

აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ სარძევე ჯირკვლის სიმსივნური მორფოგენეზის სრულყოფილი გაანალიზებისათვის აუცილებელია განხილულ იქნას ვეგეტატური ნერვული ტერმინალების განაწილების მორფო-ფიზიოლოგიური თავისებურებებიც. ცნობილია, რომ სარძევე ჯირკვლის ინტაქტური ქსოვილსა და დისპლაზიურ ქსოვილში არტერიული ტიპის მსხვილი სისხლძარღვების ირგვლივ აღინიშნება ადრენერგული ბოჭკოების ფართო ქსელი, თუმცა როგორც ადრენერგული, ასევე ქოლინერგული ბოჭკოები ემიჯნებიან სადინრების ეპითელურ კომპონენტს [87]. რაც შეეხება სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიან სიმსივნეს, ამ შემთხვევაში დაფიქსირებულ იქნა რეცეპტორული ბოჭკოების მკვეთრად გამოხატული ფრაგმენტაცია, ადრენერგულ ტერმინალებში მედიატორის განაწილების ქაოტურობა და არათანაბარი განაწილება, აგრეთვე ნერვული ღეროს შემადგენლობაში ადრენერგული რეცეპტორების „დანაწევრება“ [76].

არსებობს მოსაზრება, რომლის თანახმადაც როგორც მიკროცირკულაციური სისხლძარღვები, ასევე ვეგეტატური ნერვული ტერმინალები უშუალო უჯრედული გარემოცვით უნდა განიხილებოდეს [88]. აღნიშნული ჰისტოფიზიოლოგიური კომპლექსები კომუნიკაციური სისტემის კომპონენტებს წარმოადგენენ. მიკროცირკულაციური ქსელის ირგვლივ ლოკალიზებული უჯრედული პოპულაცია ხასიათდება ფილოგენეტიკური და ჰისტოფიზიოლოგიური სახესხვაობით და მიკროცირკულაციური გარდაქმნის სპეციფიურობიდან გამომდინარე საშუალებას იძლევა ვიმსჯელოთ სიმსივნის სტრომაში ტრანსფორმაციული პროცესების მიმდინარეობის შესახებ [57,88]. თავის მხრივ ამ ტრანსფორმაციული პროცესებისა და ნერვული ბოჭკოების დამოკიდებულებაზე მსჯელობენ ნერვული ბოჭკოების გარემომცველი უჯრედების ულტრასტრუქტურული, იმუნოჰისტოქიმიური და ბიოქიმიური მახასიათებლების გათვალისწინებით [57].

კომუნიკაციური სისტემის ჰისტოფიზიოლოგიური კომპლექსებისის ანალიზმა უჩვენა რომ ფიბროადენომისაგან განსხვავებით დისპლაზიისა და სარძევე ჯირკვლის კიბოს შემთხვევაში აღინიშნებოდა სტრომის უჯრედების ერთნაირი გადანაწილება

როგორც ადრენერგული, ასევე ქოლინერგული ნერვული ტერმინალების ირგვლივ [76,88]. ცნობილია ისიც, რომ აღნიშნული უჯრედების ჯგუფები ერთმანეთს უკავშირდებიან ერთადერთი კორელაციური ხაზით: ლიმფოციტები, რომლებიც განლაგებულნი არიან ქოლინერგული ტერმინალების ირგვლივ ურთიერთქმედებენ ენდოთელიოციტებთან, რომლებიც ადრენერგული ნერვული ბოჭკოების გარემოცვაში იმყოფებიან. ფიბროადენომისთვის კი დამახასიათებელია მრავალრიცხოვანი კორელაციური კავშირები როგორც ადრენერგული და ქოლინერგული ბოჭკოების სიახლოვეს ლოკალიზებულ უჯრედულ პოპულაციებს შორის, ასევე მათ შიგნითაც [88].

ამგვარად, ბოლო წლებში მკვლევარების ყურადღება მიმართულია სარძევე ჯირკვლის სიმსივნის არა მხოლოდ პარენქიმულ, არამედ სტრომის კომპონენტზეც. ნაჩვენებია, რომ სიმსივნური პროცესის მიმდინარეობა უშუალოდ განპირობებულია პარენქიმისა და სტრომის ურთიერთქმედებით, რომელიც ორგანიზაციის მოლეკულურ დონეზეა ჩამოყალიბებული (კასპაზების ოჯახი, მეტალოპროტეინაზები, ტენასცინი, თრომბოსპონდინი, ლამინინი და სხვა) [68,69,89,90]. მოლეკულურ დონეზე ცნობილია ბაზალური მემბრანის ცვლილების და შესაბამისად ინვაზიის მექანიზმის თავისებურებანიც. ასევე აღსანიშნავია, რომ სტრომის კომპონენტში გამოვლენილია როგორც მიკროცირკულაციური დინების, ასევე ნერვული ტერმინალების გარემომცველ უჯრედებთან ურთიერთქმედების თავისებურებანი. აღნიშნული თავისებურება საშუალებას იძლევა კომუნიკაციური სისტემის სისხლძარღვოვანი და ნერვული კომპონენტები განვიხილოთ, როგორც სტრუქტურულ-ფუნქციური ერთეულები, რომელთა მორფოგენეტიკური როლიც უმნიშვნელოვანესია.

ამგვარად, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების შემთხვევაში პარენქიმისა და სტრომის ურთიერთქმედების თავისებურებანი მკვეთრად აისახება მოლეკულურ დონეზე, რაც თვალნათლივ უჩვენებს სიმსივნის განვითარების პროცესში ეპითელიუმისა და სტრომის ურთიერთქმედების ბიოლოგიურ თავისებურებებს.

1.5. ერითროციტები და სიმსივნური ტრანსფორმაცია

დღესდღეისობით დიდი ყურადღება ეთმობა მემბრანის სტრუქტურულ-ფუნქციური მოდიფიკაციის შესწავლას ისეთი პათოლოგიური მდგომარეობის დროს, როგორიცაა ავთვისებიანი სიმსივნური ტრანსფორმაცია. როგორც ლიტერატურული მონაცემები ადასტურებენ უჯრედების პროლიფერაციის ტემპის ზრდასა და დიფერენცირების პროცესის რღვევას სწრედ მემბრანულ დონეზე მიმდინარე დარღვევები უდევს საფუძვლად, რომლებიც განაპირობებენ ცვლილებებს ერთიანი ჰომეოსტაზის სისტემაში [91].

გასათვალისწინებელია ის გარემოებაც, რომ სხვადასხვა ქსოვილის უჯრედების მემბრანები ცალკეული სპეციფიური თავისებურებებით გამოირჩევიან. შესაბამისად, მადესტაბილიზირებელი ფაქტორებით განპირობებული მემბრანის სტრუქტურულ-ფუნქციური დაზიანებები განსხვავებულ ხარისხში უნდა ვლინდებოდნენ. მიუხედავად ამისა აუცილებელია აღინიშნოს, რომ ნებისმიერი ზემოქმედების პირობებში უჯრედის მემბრანაში მიმდინარე დარღვევების ძირითადი რგოლები საერთოა. აღნიშნულიდან გამომდინარე მნიშვნელოვანია მოდელური უჯრედის შერჩევა და ორგანიზმში პათოლოგიური პროცესის თანამდევი ცვლილებების შესწავლა მემბრანულ დონეზე. როგორც მრავალრიცხოვანი ავტორი მიუთითებს, მემბრანის მადესტაბილიზირებელი პროცესების მოცულობისა და ინტენსივობის შეფასებისათვის საუკეთესო მოდელს ერითროციტის მემბრანა წარმოადგენს, ვინაიდან საკმაოდ ადექვატურად ასახავს სხვა უჯრედების მემბრანაში მიმდინარე ცვლილებების ძირითად რგოლებს [91,92].

ასევე გასათვალისწინებელია იმ ავტორების მოსაზრება, რომლებიც მიიჩნევენ, რომ ორგანიზმში პათოლოგიური პროცესის, მათ შორის ონკოპათოლოგიების მიმდინარეობის ფონზე პერიფერიული სისხლის ერითროციტების შესწავლა მნიშვნელოვანია ერითროციტების ფუნქციური ღირებულებების გათვალისწინების თვალსაზრისითაც [93]. ორი ათეული წლის წინ ერითროციტის ძირითად ფუნქციებად მიიჩნევდნენ მონაწილეობას აირების ტრანსპორტისა და თრომბოწარმოქმნის პროცესებში. ხანგრძლივი პერიოდის განმავლობაში ონკოლოგიური დაავადებების პარალელურად სისხლის სისტემის შესწავლა შემოიფარგლებოდა პრობლემით „ანემია და ავთვისებიანი წარმონაქმნები“, ასევე განიხილებოდა ცვლილებები ჰემორეოლოგიის თვალსაზრისითაც [94], თუმცა ბოლო წლებში გამოიკვეთა სიმსივნური პროცესის

თანმდევი სხვადასხვა სახის ცვლილებები სისხლის წითელ სისტემაში [91]. დადასტურდა ერითროციტების მონაწილეობა იმუნურ რეაქციებში, ასევე ჰორმონების, წამლებისა და ნეირომედიატორების დეპონირებაში, ტრანსპორტირებასა და მეტაბოლიზმში [91,95,96,97]. აღნიშნული მონაცემები კიდევ ერთხელ ადასტურებენ ერითროციტის მემბრანის შესწავლის მნიშვნელობას ონკოლოგიური დაავადების პათოგენეზში. შესაბამისად ჩამოყალიბდა კვლევების მიმართულება, რომლებშიც გამოიკვეთა სიმსივნური დაავადებების მიმდინარეობისათვის ერითროპოეზის პროცესის რღვევისა და ერითროციტების მდგომარეობის ცვლილების პათოგენეტიკური მნიშვნელობა. აღინიშნება მცდელობა, მიღებული შედეგები გამოყენებულ იქნას დიაგნოსტიკური, თერაპიული და პროგნოზული მიზნითაც [93]. აღნიშნულის სასარგებლოდ მეტყველებს ისიც, რომ უკანასკნელ წლებში გამოიკვეთა ახალი ფაქტები, რომლებიც ასახავენ წითელი ფორმიანი ელემენტების ფუნქციურ ცვლილებებს ონკოლოგიური მორფოგენეზის ფონზე [98].

ერითროციტის სტრუქტურისა და ფუნქციის ცვლილება ერთ-ერთია იმ პარანეოპლასტიკურ სიმპტომებს შორის, რომლებსაც განაპირობებს ერთის მხრივ სიმსივნის ბიოლოგიური თავისებურებანი, მეორეს მხრივ ორგანიზმის სხვადასხვა სისტემების საპასუხო რეაქციის ხასიათი.

აღსანიშნავია, რომ სიმსივნური ქსოვილი სეკრეტორული აქტივობით ხასიათდება [95]. სიმსივნური უჯრედების მიერ პროდუცირებული ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებები ზეგავლენას ახდენენ ზოგადად ჰემოპოეზის ფუნქციაზე როგორც უშუალოდ, ასევე ორგანიზმის მაკონტროლებელი სისტემების მოქმედების ცვლილების გზით [94]. აღნიშნული ზემოქმედება მოიცავს როგორც ერითროპოეზის პროცესის დათრგუნვას, ასევე რიგ შემთხვევებში მის გაძლიერებასაც. სიმსივნური ანემიის ერთ-ერთ მიზეზს შესაძლებელია წარმოადგენდეს სიმსივნური უჯრედების ზედაპირზე დიდი რაოდენობით ტრანსფერინის რეცეპტორების არსებობა, რამეთუ სიმსივნური უჯრედები იკავშირებენ რა დიდი რაოდენობით შრატის რკინას, კონკურენციას უწევენ ძვლის ტვინის უჯრედებს და შესაბამისად ხელს უწყობენ ჰემოპოეზის პროცესის შესუსტებას [99].

ყურადღებას იმსახურებს ის ფაქტიც, რომ სიმსივნურ მეტაბოლიტებს შორის აღმოჩენილია კოლონიამასტიმულირებელი აგენტებიც, რომლებიც ხელს უწყობენ ძვლის ტვინის ამა თუ იმ რგოლის უჯრედების პროლიფერაციის აქტივაციას [91]. ხშირ შემთხვევაში ეს მეტაბოლიტები ლეიკოციტარულ ზრდასა და პარანეოპლასტიურ ლეიკოციტოზს განაპირობებენ. შედეგად მცირდება პროლიფერირებადი ერითროიდული უჯრედების წილი და მცირდება სისხლის მიმოქცევის სისტემაში გამოსული ერითროციტების რაოდენობაც [91].

ცნობილია, რომ სიმსივნის ცხოველქმედების პროდუქტები უშუალოდ ერითროციტებზეც ახდენენ გავლენას. აღნიშნული ზეგავლენა ხშირ შემთხვევაში ერითროციტების სიცოცხლის ხანგრძლივობის შემცირებაში გამოიხატება [100]. რიგი ავტორების აზრით სიმსივნური ტრანსფორმაციის თანამდევი ანემია სწორედ ჰემოლითიური მექანიზმის აქტივაციასთან არის დაკავშირებული, რასაც სავარაუდოდ გლიკოლიზის ფერმენტების აქტივობის ცვლილება განაპირობებს [93].

სიმსივნის პათოგენეტიკური მოქმედება სისხლის სისტემაზე მაკონტროლებელი სისტემების, როგორც შუალედური რგოლების, მონაწილეობითაც მიმდინარეობს. ეჭვს აღარ იწვევს ნერვული სისტემის როგორც ცენტრალური, ასევე პერიფერიული რგოლების მონაწილეობა სისხლმბადი ორგანოების ფუნქციონირების რეგულაციაში [101,102]. ცნობილია, რომ ერითროპოეზის მხრივ ადაპტაციური რეაქციების განხორციელებაში ძირითადი როლი სიმპათიკურ ნერვულ სისტემას განეკუთვნება, რომელიც საწყის მაკონტროლებელ სიგნალებს ჰიპოთალამუსის გარკვეული უბნებიდან იღებს [94,103]. როგორც სხვადასხვა შრომებიდან ჩანს, სიმსივნური ტრანსფორმაციის ჩამოყალიბების პროცესში ჰიპოთალამუსის სტრუქტურები მნიშვნელოვან ცვლილებებს განიცდიან [103]. აღნიშნული მორფოფუნქციური გარდაქმნები ერითროპოეზის პროცესის რეგულაციის ზონასაც მოიცავენ და პასუხს აგებენ სისხლის წითელ სიტემაში მიმდინარე ამა თუ იმ ცვლილებაზე [91,100].

უკანასკნელ წლებში სიმსივნური პათოგენეზის პარალელურად აქტიურად შეისწავლება სიმპათიკო-ადრენალინური რგოლი. კვლევების შედეგად კი დადასტურდა, რომ ნეოპლასტიკურ ტრანსფორმაციას თან სდევს სიმპათიკური ნერვული სისტემის ფუნქციონირების დათრგუნვა [94,95]. ცნობილია ასევე, რომ

ერითროციტების გარემომცველ არეში კატექოლამინების დონის ცვლილება უშუალოდ აისახება ერითროციტების მემბრანის მდგომარეობაზე, კერძოდ მის ოსმოსურ და მჟავურ რეზისტენტობაზე, დეფორმაციის უნარზე და სხვა [95]. სისხლში კატექოლამინების საერთო რაოდენობის ცვლილებასთან ერთად ყურაღება ექცევა მის ცალკეული ფრაქციების თანაფარდობასა და ნეირომედიატორების ზემოქმედებისადმი ქსოვილების მგრძნობელობის ცვლილებას [91].

მნიშვნელოვანი ზეგავლენა სისხლის სისტემაზე შესაძლებელია განახორციელოს სიმსივნური ტრანსფორმაციით განპირობებულმა ენდოკრინულმა დისბალანსმაც [94]. თითქმის ყველა ჰორმონი როგორც უშუალოდ, ასევე საერთო მეტაბოლიზმის ცვლილებით ზემოქმედებს, როგორც ძვლის ტვინის ერითროპოეზულ ფუნქციაზე, ასევე ერითროციტებზეც. ამასთანავე აღნიშნული ზემოქმედება ძირითადად მასტიმულირებელ ხასიათს ატარებს, გამონაკლისს წარმოადგენენ ესტროგენები, რომლებიც გამოხატულ შემაფერხებელ ზემოქმედებას ავლენენ ერითროპოეზზე, ერითროციტებზე კი ჰემოლითიურს [94]. აღნიშნულიდან გამომდინარე ესტროგენდამოკიდებული სიმსივნეების შემთხვევაში სწორედ ენდოკრინული სისტემის ფუნქციონირებაში გამოვლენილი ცვლილებები უნდა წარმოადგენდეს ერთერთ გადამწყვეტ მიზეზს ერითროპოეზის პროცესის რღვევისა. ამგვარად, სიმსივნური ტრანსფორმაციის ცალკეულ შემთხვევებში შინაგანი სეკრეციის ჯირკვლების მორფოფუნქციური გარდაქმნების პარალელურად შესაძლებელია ერითროციტებში წარიმართოს როგორც სტრუქტურული, ასევე ფუნქციური ცვლილებები.

ცნობილია, რომ უჯრედის ავთვისებიან ტრანსფორმაციას თან სდევს გამოხატული სეროლოგიური გარდაქმნები ერითროციტის მემბრანაში და სისხლში აუტოანტისხეულების გამოჩენა, რომლებიც შესაძლებელია წარმოადგენდნენ ჰემოლითიური ანემიის მიზეზს [94]. არსებული მოსაზრების თანახმად ნორმაში ერითროპოეზის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან მარეგულირებელ მექანიზმს აუტოიმუნური უჯრედული მექანიზმი წარმოადგენს. აღნიშნული მექანიზმის მოქმედება მიმართულია ცირკულირებადი ერითროციტების მუდმივობის შენარჩუნებისაკენ, რაც დაბერებული ან სახეცვლილი ერითროციტების ელიმინაციაში გამოიხატება. აღნიშნული

ჰომეოსტატიკური ფუნქცია თიმუსური ან ძვლისტვინოვანი წარმოშობის იმუნოკომპეტენტური უჯრედებით ხორციელდება [94]. რაც შეეხება პათოლოგიურ მდგომარეობას: სიმსივნური ტრანსფორმაციის თანმდევი ცვლილებები ერითროციტის მემბრანაში აქცევენ მას სამიზნედ იმუნოკომპეტენტური უჯრედებისათვის, რომლებიც ან მაშინვე განახორციელებენ ლიზისს, ან ხელს უწყობენ დაზიანებული ერითროციტების ფაგოციტოზს მაკროფაგების მიერ. შედეგად კი აღინიშნება ერითროციტების რაოდენობის მნიშვნელოვანი შემცირება [94].

სიმსივნური პროცესის განვითარებას თან სდევს ერითროციტების სტრუქტურულ-მეტაბოლური სტატუსისა და ფუნქციური მდგომარეობის გამოკვეთილი დარღვევები, რომლის მექანიზმიც დაკავშირებულია ცირკულირებადი ერითროციტების გაძლიერებულ ჰემოლიზთან და ძვლის ტვინიდან სისხლის მიმოქცევის სისტემაში არასრულფასოვანი უჯრედების გამოსვლასთან [104]. შედეგად იცვლება სისხლის მიკრორეოლოგიური მაჩვენებლები, რაც აძლიერებს ჰიპოქსიის მოვლენას, შესაბამისად კი ამძიმებს დაავადების მიმდინარეობას [98].

სიმსივნის მოქმედება ერითროციტებზე გამოიხატება ისეთ გარდაქმნებშიც, როგორიცაა, ერითროციტების ელექტრული პოტენციალის ცვლილება [105], ერითროციტის მემბრანაზე განგლიოზიდებისა და პოლიამინების დაგროვება [94], მემბრანის ლიპიდების ფოსფოლიპიდური შემადგენლობისა და ანტიოქსიდანტური აქტივობის ცვლილება [106], ჰემოგლობინის მიერ ჟანგბადის გაცემის სიჩქარის დაქვეითება [93] და სხვა ეფექტები. აღნიშნული პარამეტრები დღესდღეისობით შეისწავლება როგორც პათოგენეტიკური მნიშვნელობით, ასევე დიაგნოსტიკური და პროგნოზული თვალსაზრისით [91].

შესწავლილ იქნა [93,106] კუჭის, ფილტვისა და სწორი ნაწლავის სიმსივნეები და დადგენილი იქნა, რომ ერითროციტებსა და სისხლის პლაზმაში ფოსფოლიპაზების აქტივაცია და ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროცესების გაძლიერება, იმავდროულად კი ანტიოქსიდანტებისა და თიოლების შემცველობის შემცირება წარმოადგენს ერთ-ერთ უმთავრეს მიზეზს აღნიშნული პათოლოგიების დროს ერითროციტის მემბრანაში ლიპიდების საერთო შემცველობის მნიშვნელოვანი შემცირებისა. ზემოთხსენებული სიმსივნეების შემთხვევაში დაფიქსირდა ერითროციტის მემბრანაში ქოლესტეროლის

ფრაქციის შემცველობის მნიშვნელოვანი მატებაც [106,107], კუჭის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის ერითროციტების მემბრანაში აღინიშნა ფოსფატიდილქოლინის ფრაქციის რაოდენობის შემცირება ლიზოფოსფატიდილქოლინის შემცველობის მნიშვნელოვანი მატების ფონზე [108]. სწორი და წვრილი ნაწლავის სიმსივნეებით დაავადებულთა ერითროციტების მემბრანაში კი ფოსფოლიპიდების ფრაქციის ფარდობითი შემცირება არ იქნა დაფიქსირებული [93]. პროსტატის სიმსივნეების კვლევის შედეგად დადგენილ იქნა, რომ ერითროციტების მემბრანაში ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის მკვეთრი აქტივაციის ფონზე ადგილი აქვს ქოლესტეროლისა და ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობის მატებას. აგრეთვე მნიშვნელოვნად იზრდება ქოლინშემცველი ფოსფოლიპიდების წილი, ამინოშემცველი ფოსფოლიპიდების შემცირების ფონზე [109]. თავისა და კისრის სიმსივნეების შემთხვევაში ერითროციტის მემბრანაში დაფიქსირებულ იქნა ფოსფატიდილსერინის ფრაქციის ფარდობითი შემცველობის მნიშვნელოვანი შემცირება. [93]. ამგვარად, სხვადასხვა ლოკალიზაციის სიმსივნეების შემთხვევაში ერითროციტის მემბრანის სტრუქტურული ცვლილება სხვადასხვა ხარისხში იქნა გამოვლენილი.

ცნობილია, რომ მემბრანის ლიპიდებთანაა დაკავშირებული მასში ჩაშენებული ცილების კონფორმაციული მდგომარეობის მარეგულირებელი ფუნქციაც. სწორედ ლიპიდები არიან პასუხისმგებელნი ერითროციტის მემბრანის ფერმენტულ აქტივობასა და განვლადობაზე [110,111]. დადგენილ იქნა ერითროციტების მემბრანული ცილების შემადგენლობის სპეციფიური ცვლილება პროსტატის სიმსივნეების დროს განვითარებული სისხლის პლაზმის დისპროტეინემიის ფონზე. პროსტატის სიმსივნეების შემთხვევაში ავტორები აღნიშნავენ ერითროციტის მემბრანაში დაბალმოლეკულური ცილების გაჩენას, რაც არ არის სპეციფიური ჯანმრთელი მამაკაცების სისხლის ერითროციტებისათვის [112]. მთელი რიგი ავტორების მიერ ასევე შესწავლილი იყო ერითრიციტის მემბრანის ცილოვანი სპექტრი ისეთი პათოლოგიების დროს, როგორიცაა ფილტვის, კუჭისა და სწორი ნაწლავის სიმსივნეები. გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ ადგილი ჰქონდა 90 KD-ზე მეტი მოლეკულური მასის ცილოვანი ფრაქციების შემცველობის ფარდობით შემცირებას, დაბალმოლეკულური ფრაქციების

ფარდობითი შემცველობის მატების ფონზე. ავტორების ვარაუდით აღნიშნული დისბალანსი განპირობებული უნდა იყოს მემბრანული ცილების პროტეოლიზით [93].

ერითროციტის მემბრანის სტრუქტურულ-ფუნქციური მდგომარეობის რღვევა სხვადასხვა ლოკალიზაციის სიმსივნეების შემთხვევაში დადგენილ იქნა პირენის ლიპოტროპული ზონდით ფლუორესცენციის პარამეტრების შესწავლის შედეგადაც (გაზრდილი იყო მემბრანის მიკროსიბლანტე, შეცვლილი იყო მემბრანის ცილოვანი კომპონენტის მდგომარეობა) [108]. ფილტვის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის ერითროციტების მემბრანაში კალციუმით ინდუცირებული ჰიპერპოლარიზაციული პასუხის შესწავლისას დადგენილ იქნა, რომ ჰიპერპოლარიზაციული პასუხის ამპლიტუდა და მემბრანის ჰიპერპოლჰარიზაციის სიჩქარე შემცირებული იყო ჯანმრთელი ადამიანების შესაბამის მაჩვენებლებთან შედარებით [93]. ლიტერატურიდან ცნობილია, ასევე რომ ერითროციტის მემბრანული პოტენციალის Ca^{2+} დამოკიდებულ ცვლილებაში მონაწილეობს Ca^{2+}, K^{+} არხები (მემბრანის ჰიპერპოლარიზაცია) და Ca^{2+} –ტუმბო (მემბრანის რეპოლარიზაცია). ცნობილია ასევე, რომ სისხლის წითელი უჯრედების მემბრანის ჰიპერპოლარიზაციული პასუხის ჩამოყალიბებაში მნიშვნელოვნად მონაწილეობდა ასევე ანიონების ტრანსპორტის სისტემაც [93].

პროსტატის სიმსივნეებით დაავადებულთა ერითროციტების მემბრანაში შესწავლილი იქნა აქტიური სატრანსპორტო სისტემის ფუნქციონირებაც. აღმოჩნდა, რომ პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის შემთხვევაში ადგილი ჰქონდა ფერმენტ Na^{+},K^{+} -ატფ-აზას აქტივობის ზრდას, ამ უკანასკნელის აქტივობის მკვეთრი ზრდის ფონზე გაძლიერებული იყო Na^{+} იონებისა და შემცირებული იყო K^{+} იონების განვლადობა. პროსტატის ადენოკარცინომით დაავადებული მამაკაცების სისხლის ერითროციტებში კი ადგილი ჰქონდა Na^{+},K^{+} -ატფ-აზას აქტივობის შემცირებას, რის ფონზეც მცირდებოდა როგორც Na^{+} იონების, ასევე K^{+} იონების განვლადობა. ავტორების მიერ დადგენილ იქნა პირდაპირი კავშირი ფერმენტის აქტივობასა და ქოლესტეროლის კონცენტრაციას შორის [113].

რიგ შრომებში შეისწავლიდნენ კუჭის, ფილტვისა და სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის ერითროციტების მიერ ინსულინის

დეპონირების უნარს [93]. ავტორების მიერ დაფიქსირებულ იქნა სარძევე ჯირკვლისა და კუჭის კიბოს შემთხვევებში ინსულინდაკავშირებული ერითროციტების რაოდენობის მნიშვნელოვანი შემცირება, მაშინ როდესაც ფილტვის კიბოს შემთხვევაში ერითროციტებში ინსულინის შემცველობა გაზრდილი იყო. ავტორების აზრით სარძევე ჯირკვლისა და კუჭის კიბოს შემთხვევაში ინსულინშემცველი ერითროციტების რიცხვის შემცირება განპირობებული უნდა ყოფილიყო ორგანიზმში ნეოპლასტიკური ზრდის თანამდევი გლიკოლითიური პროცესების გაძლიერებით [91,93].

მნიშვნელოვანია ერითროციტების როლი ნეირომედიატორების დეპონირებასა და ცვლაში. ნაჩვენები იქნა, რომ კატექოლამინები უჯრედში დიფუნდირებისას, შექცევადად უკავშირდებიან ჰემოგლობინს, რაც იცავს მათ შემდგომი დაჟანგვისაგან [114]. ცნობილია, რომ სისხლში აცეტილქოლინის დონე რეგულირდება მისი დაკავშირებით ერითროციტის მემბრანასთან, აღნიშნული კი განაპირობებს მის გადასვლას არააქტიურ ფორმაში [94,115]. ერითროციტების მიერ აცეტილქოლინის დაკავშირების დონე კონტროლირდება პლაზმაში არსებული ფაქტორებით. როგორც დადასტურდა, სიმსივნური პათოლოგიის პირობებში ირღვევა ნეირომედიატორების დეპონირებასა და ცვლასთან დაკავშირებული ფუნქციაც [95]. ჰორმონებთან მიმართებაში ცნობილია, რომ სისხლში მოხვედრისას მათი მნიშვნელივანი წილი (15-20%) დაკავშირებულია ერითროციტებთან. სიმსივნური ტრანსფორმაციის აქტივაციას კი თან სდევს ერითროციტების ზედაპირული აქტივობის ცვლილებაც [94]. დადგენილია აგრეთვე ფილტვისა და კუჭის კიბოს შემთხვევაში ერითროციტების მაღალი აგრეგაციული უნარი [93,107], რაც ავტორების აზრით განპირობებული უნდა იყოს ერითროციტების ზედაპირული მუხტის ცვლილებით. დადგენილ იქნა, რომ პროსტატის სიმსივნეების შემთხვევაში ერითროციტების ზედაპირული უარყოფითი მუხტის შემცირება აისახებოდა ერითროციტების ელექტროფორეზული ძვრადობის შემცირებაზე [105].

ცნობილია, რომ ერითროციტის სრულყოფილი ფუნქციონირება უშუალოდ დაკავშირებულია ერითროციტის სპეციფიურ ორმხრივჩაზნექილი დისკის ფორმასთან [116,119]. ერითროციტის სრულყოფილი ფუნქციონირების, შექცევადი

ტრანსფორმაციისა და მიკროცირკულაციის თვალსაზრისით ერითროციტის ფორმაშეცვლილი სახეები ნაკლებად სრულყოფილი და მდგრადია, შესაბამისად მათი რაოდენობის ზრდა არასახარბიელო მაჩვენებელს წარმოადგენს [91,93]. სკანირებადი ელექტრონული მიკროსკოპიის მეთოდით ჩატარებული კვლევების შედეგად (კუჭის, ფილტვის, კისრისა და თავის სიმსივნეების შემთხვევაში) დადგენილ იქნა, რომ სიმსივნური პროცესის განვითარებას თან სდევს ორმხრივჩაზნექილი დისკოციტების რაოდენობის მნიშვნელოვანი შემცირება და გარდამავალი (გრძელი ფორმის ერითროციტები, ცალმხრივჩაზნექილი და ბრტყელი დისკოციტები), ჰემოლითიური (სფეროციტები) და დეგენერაციული ფორმების შემცველობის მნიშვნელოვანი მატება [93,108].

პროსტატის სიმსივნეების სინათლის მიკროსკოპულმა გამოკვლევებმა უჩვენა რომ პათოლოგიური პროცესის განვითარებას თან სდევს ერითროციტების მორფო-სტრუქტურული მაჩვენებლების (ნორმო-, მაკრო-, მიკრო-, აკანტოციტების და უჯრედული ჩრდილების, ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის არმქონე, დიდი, საშუალო და მცირე დიამეტრის ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის მქონე ერითროციტების, გრძელი და პათოლოგიური ფორმის ერითროციტების) მნიშვნელოვანი ცვლილებები, რაც ავტორთა აზრით ერითროციტების დაცვითი ფუნქციის შესუსტებასა და დაქვეითებულ იმუნურ პასუხზე მიუთითებს [117,118].

ფილტვის სიმსივნეების შემთხვევაში ერითროციტების ტრანსმისიული მიკროსკოპიით შესწავლამ უჩვენა, რომ ერითროციტების ფორმის ცვლილებას თან სდევს აღნიშნული უჯრედების ულტრასტრუქტურის რღვევაც (ენდო- და ეგზოვეზიკულებიანი ერითროციტების რაოდენობის მატება, უჯრედის სტრომიდან მემბრანის ჩამოშორება) [93].

გარკვეულ შრომებში ნაჩვენები იქნა, რომ სიმსივნის განვითარებას თან სდევს ძვლის ტვინის ერითრონორმობლასტებში ჰემოგლობინმასინთეზებელი პროცესების რღვევა და შესაბამისად სისხლის მიმოქცევის სისტემაში არასრულფასოვანი ერითროციტების გადმოსვლა [94].

დადგენილ იქნა ასევე, რომ ორგანიზმში მიმდინარე სიმსივნურ პროცესს თან სდევს ცვლილებების რთული კომპლექსი, რომელიც მოიცავს ერითრონის (სისხლის

წითელი სისტემის) პერიფერიულ რგოლს. აღსანიშნავია, რომ ავტორთა აზრით აღნიშნული ცვლილებები უპირველეს ყოვლისა განპირობებული უნდა იყოს ერითროციტებში თავისუფალრადიკალური რეაქციების აქტივაციით და ანტიოქსიდან-ტური სისტემის აქტივობის დაქვეითებით, რასაც თან უნდა სდევდეს კათიონური ჰომეოსტაზის რღვევა [106].

ამგვარად წარმოდგენილი მასალები მოწმობენ, რომ სიმსივნე ერითროციტებზე ახორციელებს როგორც უშუალო ზემოქმედებას, ასევე მოქმედებს მაკონტროლებელი სისტემების საშუალებითაც (შუალედური რგოლები) [94]. თავის მხრივ ერითროციტების სტრუქტურისა და ფუნქციის ცვლილება წარმოადგენს ავთვისებიანი დაავადების პათოგენეტიკურ კომპონენტს, რომელიც ახორციელებს ორგანიზმის ნეიროენდოკრინული – იმუნური რეაქციების მოდიფიცირებას და უშუალოდ ასახავს ორგანიზმის მაკონტროლებელი სისტემების სრულყოფილი ფუნქციონირების რღვევას [113]. პათოლოგიურ პროცესში ერითროციტების ჩართვის ხასიათისა და ხარისხის შესწავლა თითოეულ კონკრეტულ შემთხვევაში უნდა იძლეოდეს მნიშვნელოვან ინფორმაციას დაავადების სადიაგნოსტიკოდ.

თავი II
კვლევის ობიექტი და მეთოდები

2.1. კვლევის ობიექტი

კვლევებისათვის გამოიყენებოდა სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი (ფიბროადენომა) და ავთვისებიანი (III სტადია) სიმსივნეებით დაავადებული 15-15 ქალის სისხლის ერითროციტები და იგივე რაოდენობით საკონტროლო ჯგუფის (პრაქტიკულად ჯანმრთელი) ქალების სისხლის ერითროციტები. გამოკვლევები უტარდებოდათ პაციენტებს (საშუალო ასაკი 45-58 წელი) სიმსივნის პირველადი გამოვლენისას. დაავადების კლინიკურ სტადიას ადგენდნენ საქართველოს ონკოლოგიის ნაციონალურ ცენტრში სარძევე ჯირკვლის ჰისტო-მორფოლოგიური და ექომამოგრაფიული გამოკვლევებით. სამუშაოს შესრულებისათვის გამოიყენებოდა ექსპერიმენტული კვლევის ბიოფიზიკური, ბიოქიმიური და მორფოლოგიური მეთოდები.

2.2. ერითროციტების მიღება

ერითროციტების გამოყოფა ხორციელდებოდა ცენტრიფუგირების საშუალებით (ლაბორატორიული ცენტრიფუგა _ ОПн-8-У-4.2), g =3000 ბრ/წთ, 15 წთ.

2.3. ერითროციტების მემბრანის გამოყოფა [120]

ერითროციტების მემბრანის გამოყოფას ვახდენდით ჰასტის მეთოდით: სისხლს ვაცენტრიფუგირებდით 3000 ბრ/წთ. 5 წთ-ის განმავლობაში. მიღებულ ერითროციტების ნალექს ვრეცხავდით 3-ჯერ 1:4 მოცულობა «ა» ხსნარით (შეიცავდა 130 mM KCl, 20 mM Tris-HCl, pH-7,4). მიღებული ერითროციტების ნალექს ჰემოლიზისათვის ვუმატებდით 1:10 მოცულობა «ბ» ხსნარს (შეიცავდა 5 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA) და ვტოვებდით დაახლოებით 15 სთ. მთელი ღამის განმავლობაში. მეორე დღეს ვახდენდით სუსპენზიის ცენტრიფუგირებას, 12000 ბრ/წთ-ში 20 წთ-ის განმავლობაში. მიღებულ ნალექს ისევ ვრეცხავდით «ბ» ხსნარით 2-3-ჯერ ნალექის გაუფერულებამდე. ნალექს ისევ ვრეცხავდით 1:10 მოცულობა «ა» ხსნარით.

2.5. ლიპიდების გამოყოფის მეთოდი [121]

ლიპიდების გამოყოფას ვახდენდით ფოლჩის მეთოდით, პატრიკიევას მოდიფიკაციით:

ვიღებდით 2 მლ ერითროციტებს და ვუმატებდით ქლოროფორმ-მეთანოლის ნარევს (ნარევი მზადდება 1:1 თანაფარდობით). ვაყოვნებდით 30 წთ და გამოვწვილავდით. იგივეს ვიმეორებდით მეორედ. შემდეგ ვურევდით I და II ექსტრაქტს, ხოლო ნალექს ვუმატებდით ქლოროფორმ-მეთანოლის ნარევს (ნარევი მზადდება 2:1-ზე) და ვტოვებდით მაცივარში მთელი ღამის განმავლობაში. მეორე დღეს გამოვწვილავდით და ვურევდით ყველა გამოწვილილ ექსტრაქტს ერთმანეთში, შემდგომ ეტაპზე ვაცენტრიფუგირებდით. მიღებულ სუპერნატანტს ვასხამდით გამყოფ ძაბრში, ვუმატებდით ქლოროფორმ-მეთანოლი-წყლის ნარევს (ნარევი მზადდება 1:1:0.8-ზე). გამყოფ ძაბრში ვიღებდით ქვედა ფენას, ისევ ვაცენტრიფუგირებდით, ხსნარს ზემოდან უკეთდებოდა აპკი, რომელსაც ვაცილებდით და დარჩენილ ხსნარს

ვუმატებდით Na_2S0_4-ს წყლის წართმევის მიზნით. შემდგომ ხსნარს ვფილტრავდით და ვაორთქლებდით ვაკუუმ-ამაორთქლებელზე.

2.5. ფოსფოლიპიდების განსაზღვრის მეთოდი (122)

ფოსფოლიპიდების რაოდენობის განსაზღვრას ვახდენდით ცარციძის მეთოდით (1985). ლიპიდების საერთო რაოდენობას ვსაზღვრავდით წონითი მეთოდით. მშრალ ნარჩენს ვხსნიდით ორგანულ გამხსნელში CCl_4-ში, ისე, რომ 1 მლ ხსნარი შეიცავდა 100 მკგ. ლიპიდებს.

ფოსფოლიპიდების რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის ვიყენებდით რეაქტივს, რომელიც შეიცავდა ამონიუმის მოლიბდატს, ვერცხლისწყალს და მარილმჟავას, გახსნილს ეთილის სპირტში 1:1:1 შეფარდებით. აღნიშნული რეაქტივი წარმოადგენს კომპლექსს, რომელიც შედგება A და B ხსნარებისაგან. A ხსნარი ეს არის 16გ. ამონიუმის მოლიბდატი გახსნილი 120 მლ. დისტილირებულ წყალში. B ხსნარი მიიღება 10 მლ. ვერცხლისწყალზე 40 მლ. HCl და 80 მლ A ხსნარის დამატებით. კომპლექსს 30 წთ. ვანჯღრევდით და ვფილტრავდით. შემდეგ A ხსნარის ნარჩენს ვუმატებთ 200 მლ. კონცენტრირებულ H_2SO_4-ს და მთლიანად B ხსნარს. ნარევი ცივდებოდა, შემდგომ დისტილირებული წყლით მიგვყავდა 1 ლ. მოცულობამდე. გამოყენებამდე 24 საათით ადრე რეაქტივი ზავდებოდა ეთილის სპირტით 1:1 შეფარდებით. მიღებული რეაქტივის ეთილის სპირტთან ინკუბაციისას მიიღებოდა მუქი ლურჯი ხსნარი.

ფოსფოლიპიდების კონცეტრაციას ვსაზღვრავდით შემდეგნაირად: 5 მლ CCl_4-ში გახსნილ ლიპიდებს ვუმატებდით 1 მლ საღებავს და ვახდენდით ინკუბაციას 10 წთ. წყლიან აბაზანაში 60^0 C-ზე. ორგანული ფაზა იძენდა ცისფერ შეფერილობას. ფაზების დაყოფის შემდეგ ორგანულ ფაზას ვუმატებდით 1 მლ 60%-იან H_2SO_4, ვაინკუბირებდით 10 წთ წყლიან აბაზანაში 60^0 C-ზე. ფაზებს ვაცალკევებდით 30 წუთის შემდეგ. ორგანულ ფაზაში ვსაზღვრავდით საღებავ-ფოსფოლიპიდის
კომპლექსის ოპტიკურ სიმკვრივეს 670 ნმ-ზე.

ამინოშემცველი ფოსფოლიპიდების განსაზღვრის მეთოდი: 5 მლ CCl_4-ში გახსნილ ლიპიდებს ვუმატებდით 40 მგ ნინჰიდრინს და ვატარებთ ინკუბაციას 60^0 C 10 წთ-ის

განმავლობაში წყლის აბაზანაზე. ვიღებდით ვარდისფრად შეფერილ არამდგრად კომპლექსს, რის გამოც ხსნარს ვფილტრავდით და ვამატებდით 5 მლ 1 M $CaCl_2$ ხსნარს. შენჯღრევისას შეფერილი კომპლექსი გადადიოდა წყლის ფენაში და ვზომავდით ზედა წყლის ფენის ოპტიკურ სიმკვრივეს 403 ნმ-ზე წყლის მიმართ.

ქოლინშემცველი ფოსფოლიპიდების განსაზღვრის მეთოდი: 5 მლ CCl_4-ში გახსნილ ლიპიდებს ვუმატებდით 5 მლ ცდის წინ დამზადებულ დრაგენდორფის რეაქტივს. შენჯღრევისას მიიღებოდა ნარინჯისფერ-ყვითელი შეფერილობის კომპლექსი. ვიღებდით ქვედა ფენას და ვზომავდით ოპტიკურ სიმკვრივეს 505 ნმ-ზე.

2.6. ქოლესტეროლის განსაზღვრის მეთოდი [123]

ზლატკი-ზაკის მეთოდის პრინციპი: ძმარმჟავისა და გოგირდმჟავას ზემოქმედებით ქოლესტეროლი რკინის ქლორიდის თანაობისას წარმოქმნის მოწითალო-მოიასამნისფრო შეფერილობას.

რეაქტივები:

1. ყინულოვანი ძმარმჟავა;

2. კონცენტრირებული გოგირდმჟავა;

3. კონცენტრირებული ორთოფოსფორმჟავა;

4. ძირითადი ხსნარი (რკინის ქლორიდის): 2,5 გ. $FeCl_3$-ს ვხსნიდით 80 მლ. ორთოფოსფორის მჟავაში. გაცივებულ ნარევს ვავსებდით 100 მლ-მდე H_2SO_4-ით.

5. სამუშაო ხსნარი (რკინის ქლორიდის): 8 მლ ძირითად ხსნარს ფრთხილად ვურევდით 80 მლ H_2SO_4-ს. გაცივებულ ნარევს ვავსებდით 100 მლ-მდე H_2SO_4-ით. ვინახავდით მუქ ჭურჭელში.

6. ქოლესტეროლის ძირითადი სტანდარტული ხსნარი: 100 მგ ქოლესტეროლს ვხსნიდით გათბობით მდუღარე წყლის აბაზანაზე 70-80 მლ ყინულოვან ძმარმჟავაში. გაცივებული ხსნარი მიგვყავდა 100 მლ-მდე ყინულოვანი ძმარმჟავით. 1 მლ ხსნარი შეიცავდა 1 მგ ქოლესტეროლს.

7. კონტროლი: 0,1 ფიზ. ხსნარს ვუმატებდით 3 მლ ყინულოვან ძმარმჟავას და 2 მლ სამუშაო ხსნარს.

ცდის მსვლელობა: 0,1 მლ საკვლევ ხსნარს ვამატებდით 3 მლ ყინულოვან ძმარმჟავას და 2 მლ სამუშაო ხსნარს. სინჯარის შემცველობას კარგად ვურევდით და ვტოვებდით 15 წთ ოთახის ტემპერატურაზე. ვზომავდით 1 სმ-იან კიუვეტაში კონტროლის მიმართ 540 ნმ ტალღის სიგრძეზე. გაანგარიშებას ვატარებდით კალიბრული მრუდის დახმარებით

2.7. მალონის დიალდეჰიდის განსაზღვრის მეთოდი [124]

ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის აქტივობას ვსაზღვრიდით მისი ერთ-ერთი საბოლოო პროდუქტის _ მალონის დიალდეჰიდის (MDA) დაგროვების მიხედვით: 2 მლ საკვლევ ხსნარს ვუმატებდით 1,9 მლ 15%-იან TXY-ს და 0,1 მლ 0,04 M EDTA-ს. სინჯარებს ვათავსებდით ყინულოვანი წყლის აბაზანაში 5 წთ-ის განმავლობაში, შემდეგ ვაცენტრიფუგირებდით. 2 მლ ზედა ხსნარს ვუმატებდით 1 მლ 0,5%-იან TBK-ს და ვადუღებდით 100^0C–ზე. სინჯს ვზომავდით 532 ნმ ტალღის სიგრძეზე.

2.8. ცილის განსაზღვრა ლოურის მეთოდით (125)

2.9. ცილების ანალიზური ელექტროფორეზი დისოცირებულ პირობებში [126]

ცილების ანალიზურ ელექტროფორეზს დისოცირებულ პირობებში ვატა-რებდით 10-25% გრადიენტიან პოლიაკრილამიდის გელში (2 მმ სისქე და 15 მლ მოცულობა) 0,1%-იან SDS-ის თანაობისას, «Laemmli”-ის სისტემის გამოყენებით. გელზე გადატანის წინ ცილის სინჯებს ვხარშავდით 5-10 წთ., ელექტროფორეზი მიმდინარეობდა «Hoefer scientific instruments SE-200” ტიპის აპარატში 3,5 სთ-ის განმავლობაში, 40-60 mA დენის ძალის პირობებში. Gგელს ვღებავდით 0,2% Cumassie Blue G-250 საღებავით. ელექტროფორეზის მარკერებად გამოიყენებოდა შემდეგი სტანდარტული ცილები HMW (sigma) : ფერიტინი (220 KD); ალბუმინი (67 KD); კატალაზა (60 KD); ლაქტატდეჰიდროგენაზა (36 KD); ფერიტინი (18.5 KD).

2.10. Na^+/K^+-ATP-აზას აქტივობის განსაზღვრის

მეთოდი [127]

Na^+/K^+-ATP-აზას აქტივობის განსაზღვრის მიზნით, ვზომავდით ATP-ის ჰიდროლიზის შედეგად გამოყოფილი არაორგანული ფოსფორის რაოდენობას:
1 მლ საკვლევ ერითროციტს ვაინკუბირებდით 0,5 მლ საინკუბაციო არეში (Tris-HCl (pH 7,4)_50mM, 100-mM NaCl, 10mM- KCl, 3mM -$MgCl_2$, 3mM -ATP). ინკუბაციას ვახდენდით 15 წთ-ის განმავლობაში; რეაქციას ვაჩერებდით 0,2 მლ. 0,6 N $HClO_4$-ით და სინჯების ვათავსებთ ყინულოვანი წყლის აბაზანაზე 5 წთ-ის განმავლობაში.

არაორგანულ ფოსფორს, რომელიც მიიღებოდა ATP-ის ჰიდროლიზის შედეგად, ვზომავდით შემდეგნაირად: 2 მლ. სუპერნატანტს ვამატებდით 0,5 მლ მოლიბდატის რეაქტივს და 1მლ ასკორბინის მჟავას, ვაყოვნებდით 5წთ. სინჯს ვზომავდით სპექტროფოტომეტრზე 635 ნმ ტალღის სიგრძეზე Na^+/K^+-ATP-აზას აქტივობას გამოვსახავდით ნმოლ\წთ მგ. ცილაზე.

2.11. Na^+ და K^+- იონების ტრანსმემბრანული გადატანის განსაზღვის მეთოდი [127]

Na^+-ისა და K^+-ის იონების ტრანსმემბრანული გადატანის შესასწავლად ვიყენებდით Na^+-ისა და K^+-ის იონების კონცენტრაციის განსაზღვრის მეთოდს: იონომეტრ «EI-74"-ის საშუალებით ვზომავდით pNa-ს და pK-ს. Gგამოიყენებოდა ორი ელექტროდი: გამზომი და დამხმარე. pNa-ის ათვლისათვის გამზომ ელექტროდს წარმოადგენდა ნატრიუმ-სელექტიური მინის ელექტროდი, დამხმარეს კი კალიუმის ელექტროდი (KCl-ის ნაჯერი ხსნარით). pK-ს განსაზღვრის დროს გამზომი ელექტროდი წარმოდგენილი იყო მემბრანული ტიპისK(KCl-ის 100 mM ხსნარით) დამხმარე ელექტროდი კი შევსებული იყო NaCl-ის ნაჯერი ხსნარით.

2.12. ერითროციტების ელექტროფორეზული ძვრადობის განსაზღვრა [128].

ერითროციტების ელექტროფორეზული ძვრადობის განსაზღვრას ვახდენდით ხარამონენკოსა და აბრამსონის მიერ შემუშავებული მიკრომეთოდით:

ერითროციტების გამოყოფის მიზნით ვახდენდით სისხლის ცენტრიფუგირებას 2500 ბრ\წთ 15 წთ-ის განმავლობაში. ვაცილებდით სუპერნატანტს და ნალექს ვხსნიდით NaCl-ის 0,9%-იან ფიზიოლოგიურ ხსნარში. მიღებულ ხსნარს კვლავ ვაცენტრიფუგირებდით 2500 ბრ\წთ 15 წთ-ის განმავლობაში. აღნიშნულ პროცედურას ვიმეორებთ რამოდენიმეჯერ. მიღებულ ნალექს ვხსნიდით 15 mM ნატრიუმის ფოსფატურ ბუფერში (pH 7,4). ვითვალისწინებდით არის იონურ ძალას (0,145) და ტემპერატურას (18_20°C). უჯრედების კონცენტრაცია ხსნარში არ აღემატებოდა 0,05%-ს. მიღებული ხსნარის 1 მლ-ს ვხსნიდით მიკროკამერაში და დაკვირვებას ვაწარმოებდით სინათლის მიკროსკოპით (რომელსაც გააჩნდა ოკულარული მიკრომეტრული ბადე). დაკვირვება ხდებოდა 10-15 უჯრედზე და თითოეული უჯრედის გადაადგილება იზომებოდა რამოდენიმე მიმართულებით: მარჯვნიდან მარცხნივ, მარცხნიდან მარჯვნივ და მარჯვნიდან მარცხნივ. თითოეული უჯრედის მოძრაობის სიჩქარე ყველა მიმართულებით იძლეოდა იდენტურ მაჩვენებელს.

2.13. სინათლის მიკროსკოპიის მეთოდი [129]

სისხლს ვიღებთ თითიდან, უზმოზე. ნაცხს ვაფიქსირებდით (ნეიტრალური ფიქსატორის საშუალებით) ვაშრობდით და ვღებავდით ანდერსის მეთოდით (I აზურ – II ეოზინი). მასალას ვაკვირდებოდით სინათლის მიკროსროპით ფოტო-მიკროსკოპ-III (Opton, გერმანია). ყოველი კონკრეტული პარამეტრისათვის ვითვლიდით 100 უჯრედს.

2.14. ელექტრონული მიკროსკოპიის მეთოდი [130]

ერითროციტების ულტრასტრუქტურულ დაკვირვებას ვაწარმოებდით ელექტ-რონული მიკროსკოპიის მეთოდით: ვიღებდით 3-4 მლ სისხლს, ვაფიქსირებდით (ორმაგი ფიქსაცია) 2-4%-იან გლუტარალდეჰიდის ბუფერულ ხსნარში, შემდგ ვახდენდით მასალის განმეორებით ფიქსაციას ოსმიუმის ფიქსატორში (ოსმიუმის ოთხჟანგის ბუფერული ხსნარი). ფიქსაციის შემდეგ საკვლევ მასალას ვამზადებდით დასაჭრელად. ამ მიზნით საწყის ეტაპზე ვახდენდით მასალის გაუწყლოებას (70-100%-იანი ეთილის სპირტი), შემდეგ ვაყალიბებდით ეპონში (ეპონი-არალდიტი) და ვახდენდით მასალის დამუშავებას: მასალა იჭრებოდა ულტრა-მიკროტომზე (OmU$_2$-

ავსტრია) და ვღებულობდით თხელ ანათლებს, რომლებსაც ვათავსებდით ბადეებზე. ვახდენდით მის კონტრასტირებას და შეისწავლებოდა ელექტრონული მიკროსკოპით («Tesla“-ჩეხეთი) BS-500 ამაჩქარებელი ძაბვის დახმარებით.

2.15. ექსპერიმენტული მონაცემებს სტატისტიკური დამუშავება

ექსპერიმენტული მონაცემები მუშავდებოდა ვარიაციული სტატისტიკის მეთოდით. $P \leq 0,05$ მიჩნეულ იყო სტატისტიკურად სარწმუნო მაჩვენებლად.

თავი III

ექსპერიმენტული ნაწილი

3.1. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ერითროციტების მემბრანის ლიპიდური სპექტრის შესწავლა

თანამედროვე ონკოლოგიის ერთ-ერთ აქტუალურ პრობლემას იმ სპეციფიური მახასიათებლების ძიება წარმოადგენს, რომლებიც ორგანიზმში მიმდინარე კანცეროგენეზის პროცესს ასახავენ. აღნიშნული პრობლემის გადაჭრის ერთ-ერთ პერსპექტიულ მიმართულებას პერიფერიული სისხლის ერითროციტების კვლევა წარმოადგენს.

ცნობილია, რომ ერითროციტების მორფოლოგიური და ფუნქციური სტატუსის ფორმირებაში უპირველესად მემბრანის ძირითადი სტრუქტურული კომპონენტები _ ლიპიდები მონაწილეობენ [131,132]. ლიპიდების რაოდენობისა და შემადგენლობის განახლება ზეჟანგური ჟანგვის პროცესებით რეგულირდება [133]. ცნობილია ისიც, რომ პათოლოგიური პროცესის განვითარებას თან სდევს ჟანგვითი სტრესი და შესაბამისად ორგანიზმის ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობის დაქვეითება [106]. ამ უკანასკნელის რღვევა კი იწვევს ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროცესის გაძლიერებას. ამგვარად, პათოლოგიური პროცესის განვითარებას თან უნდა სდევდეს

ლიპიდების სინთეზის, ტრანსპორტისა და ცვლის რეგულაციის რღვევა, რაც თავის მხრივ უნდა განაპირობებდეს მემბრანის ფუნქციური სტაბილურობის რღვევასაც. აღნიშნული ცვლილებები კი, ერითროციტის ფუნქციური ღირებულებებიდან გამომდინარე შესაძლებელია განაპირობებდეს ცვლილებებს ორგანიზმის ერთიან ჰომეოსტაზში.

ყოველივე ზემოთთქმულიდან გამომდინარე მიზნად დავისახეთ შეგვესწავლა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულ პაციენტებში ერითროციტების მემბრანის ლიპიდური სპექტრი (სისხლის ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობა, ამინოშემცველი და ქოლინშემცველი ფოსფოლიპიდების პროცენტული რაოდენობა, ნეიტრალური ლიპიდის – ქოლესტეროლის რაოდენობა და ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსივობა).

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ როგორც კეთილთვისებიანი, ასევე ავთვისებიანი სიმსივნეების შემთხვევაში ადგილი აქვს ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროცესების აქტივაციას (ცხრ.1.,სურ.4). კერძოდ სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ზეჟანგური ჟანგვის მაჩვენებელი იზრდება ~1,3-ჯერ, მაშინ როდესაც სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში აღნიშნული მაჩვენებელი ~1,8-ჯერ იზრდება პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალების სისხლის ერითროციტების შესაბამის მაჩვენებელთან შედარებით.

ვვარაუდობთ, რომ სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების შემთხვევაში პეროქსიდაციის პროცესის აქტივაცია დაკავშირებული უნდა იყოს ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობის დაქვეითებასთან [134] და ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის სუბსტრატის ცვლილებასთან [135,136]. ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ძირითად სუბსტრატს კი მემბრანის ძირითადი სტრუქტურული კომპონენტები _ ფოსფოლიპიდები წარმოადგენენ. აქედან გამომდინარე კვლევის შემდგომ ეტაპზე შესწავლილ იქნა ერითროციტის მემბრანაში ფოსფოლიპიდების რაოდენობრივი ცვლილება.

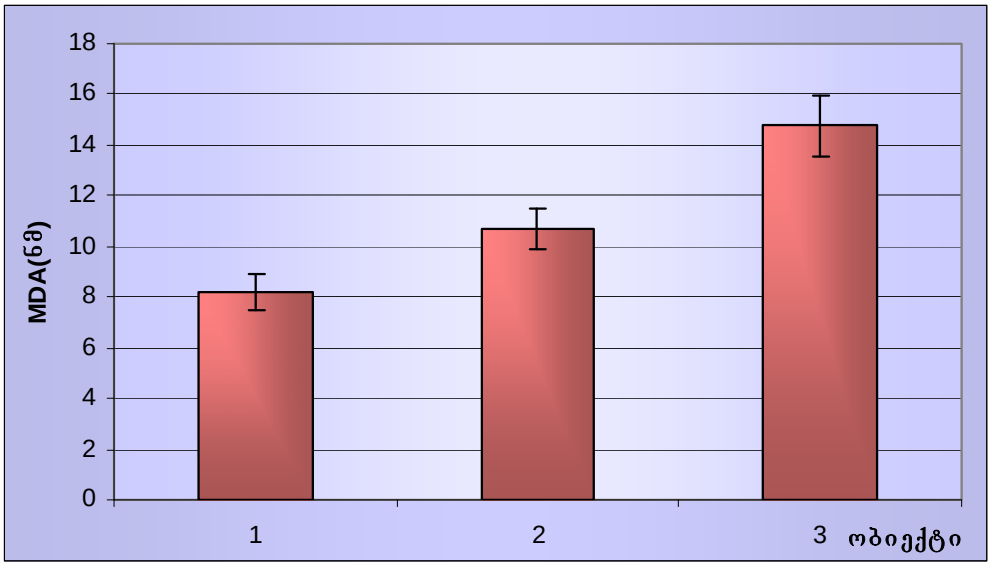
გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ერითროციტების მემბრანაში ადგილი

ცხრილი 1

სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ერითროციტების მემბრანაში ფოსფოლიპიდების, ქოლესტეროლის რაოდენობისა და ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის აქტივობის ცვლილება

შაკვლევი ობიექტი	ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვა (MDA)(ნმ)	ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობა მგ/მგ ლიპიდზე	ამინოშემცველი ფოსფოლიპი-დები %	ქოლინშემცველი ფოსფოლიპიდები %	ქოლესტეროლი მკგ/მგ ცილაზე
პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალები	8,2 ± 0.018	0.51 ± 0.009	59	34	72 ± 0.15
სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე	10,66 ± 0.04	0.44 ± 0.01	52	39	127 ± 0.24
სარძერვე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე	14,76 ± 0.04	0.38 ± 0.0084	33	61	160 ± 0.283

n=15 (პაციენტთა რაოდენობა თითოეულ ჯგუფში). პაციენტთა ასაკი შეადგენდა 45-58 წელს; $p \leq 0.05$



სურ. 4. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ერითროციტების მემბრანაში ლიპიდების ზეჯანგური ჟანგვის აქტივობის ცვლილება

1. საკონტროლო ჯგუფი

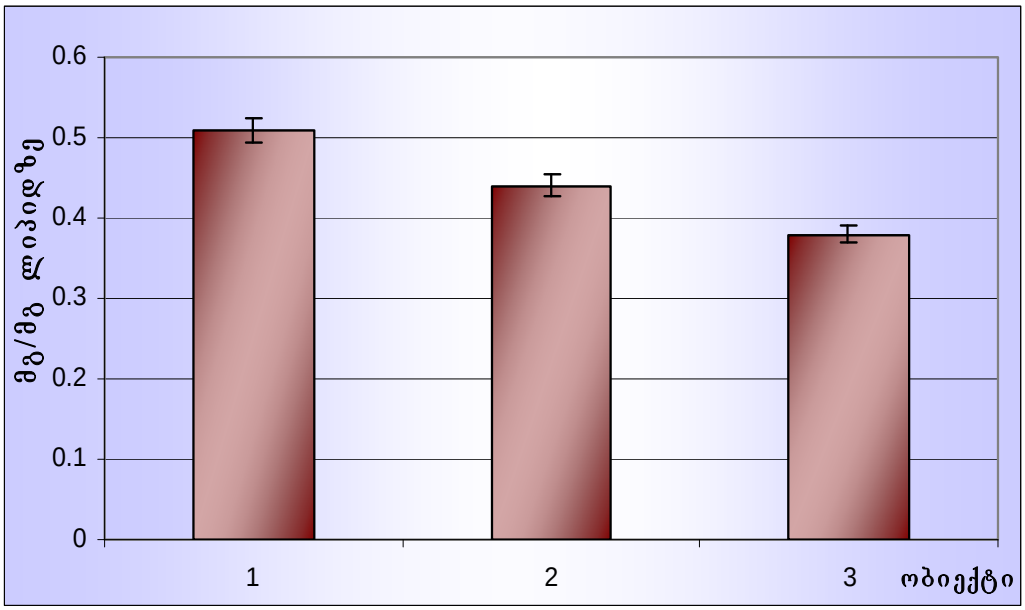
2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე

3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე.

აქვს ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობის შემცირებას პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალების სისხლის შესაბამის მაჩვენებელ-

თან შედარებით. კერძოდ, სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლის ერითროციტებში ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობა შემცირებულია ~12%-ით, მაშინ როდესაც სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ფოსფოლიპიდების რაოდენობა ~17%-ით მცირდება (ცხრ.1., სურ.5). სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების შემთხვევაში (კეთილთვისებიანი, ავთვისებიანი) ერითროციტების მემბრანაში ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობის შემცირება შესაძლებელია განპირობებული იყოს ლიპიდების ჰიდროლიზის კატალიზური ფერმენტული სისტემის (ენდოგენური ფოსფოლიპაზები) აქტივაციით [137]. ეს უკანასკნელი კი უშუალო კავშირშია ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროცესების გაძლიერებასთან [138]. ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსიფიკაციას თან სდევს ფოსფოლიპაზა A2-ის აქტივობის გაძლიერება, რაც შესაბამისად უნდა განაპირობებდეს ფოსფოლიპიდების დიაცილური ფორმების მონოაცილურ ლიზოფორმებად გარდაქმნას [132,137]. ფოსფოლიპიდების დეგრადაციის კატალიზს თან სდევს არა მხოლოდ ლიზოფოსფოლიპიდების რაოდენობის მატება [133,139], არამედ მონო- და პოლიენური ცხიმოვანი მჟავების მნიშვნელოვანი რაოდენობის გამონთავისუფლება [139], რომლებიც თავისუფალრადიკალური ჟანგვის პროცესებში ძირითადი სუბსტრატების სახით ერთვებიან, განაპირობებენ პეროქსიდაციის პროცესის გახანგრძლივებას [137] და ფოსფოლიპიდების რაოდენობის შემცირებას.

აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ ზემოთ აღნიშნულმა მექანიზმმა გარდა ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობის შემცირებისა, შესაძლებელია გამოიწვიოს ერითროციტებზე ტოქსიკური და შესაბამი



სურ. 5. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნებით დაავადებული ქალების სისხლის ერითროციტების მემბრანაში ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობის ცვლილება.

1. საკონტროლო ჯგუფი.

2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე.

3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე.

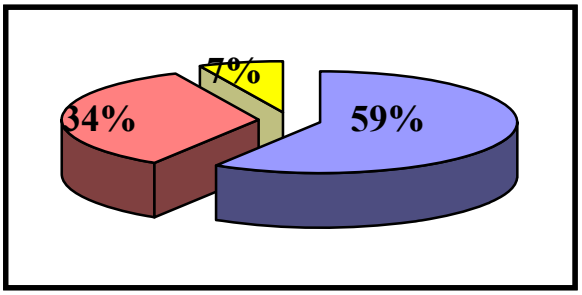
სად ლითიური ზემოქმედება [137]. შედეგად ადგილი უნდა ჰქონდეს ნორმალური ერითროციტების (ნორმოციტების) რაოდენობის შემცირებას, რასაც ჩვენი მონაცემებიც ადასტურებენ (ცხრ.4).

კვლევის შემდგომ ეტაპზე შესწავლილ იქნა ქოლინშემცველი და ამინოშემცველი ფოსფოლიპიდების პროცენტული რაოდენობა ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობაში.

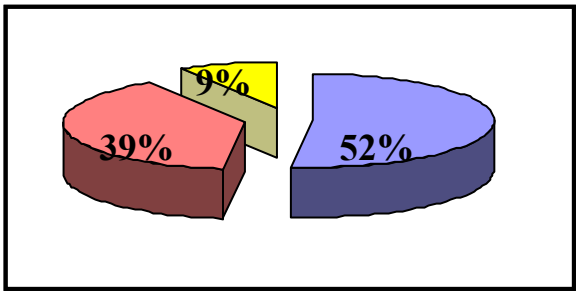
გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ სარძევე ჯირკვლის როგორც კეთილთვისებიანი, ასევე ავთვისებიანი სიმსივნეების შემთხვევაში ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობაში აღინიშნა ქოლინშემცველი (ძნელადჟანგვადი) ფოსფოლიპიდების წილის მატება ამინოშემცველი (ადვილადჟანგვადი) ფოსფოლიპიდების წილის შემცირების ფონზე. კერძოდ სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში

ქოლინშემცველი ფოსფოლიპიდების რაოდენობამ ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობაში 39% შეადგინა, ამინოშემცველი ფოსფოლიპიდების რაოდენობამ კი _ 52%. მაშინ, როდესაც სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ქოლინშემცველი ფოსფოლიპიდების წილი გაიზარდა 61%-მდე, შესაბამისად ამინოშემცველი ფოსფოლიპიდების წილი 33%-მდე შემცირდა (ცხრ.1., სურ.6).

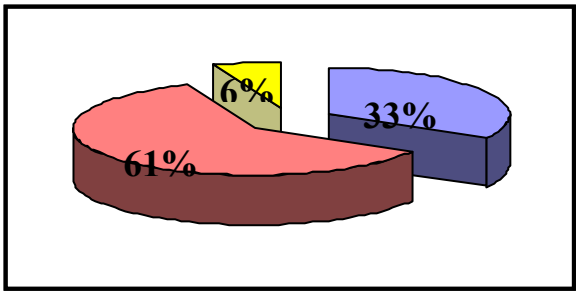
თუ მხედველობაში მივიღებთ იმას, რომ ქოლინშემცველი ფოსფოლიპიდები წარმოადგენენ ზეჟანგური ჟანგვისადმი რეზისტენტულ ფოსფოლიპიდებს, განსხვავებით ამინოშემცველი ლიპიდებისაგან, რომლებიც ადვილად განიცდიან პეროქსიდაციას. ჩვენს შემთხვევაში, გაძლიერებული პეროქსიდაციის ფონზე, ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობაში ქოლინშემცველი ფოსფოლიპიდების წილის მატება და ამინოშემცველი ფოსფოლიპიდების წილის შემცირება შესაძლოა სწორედ ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროცესის ინტენსივობის მატებით იყოს განპი-



ა

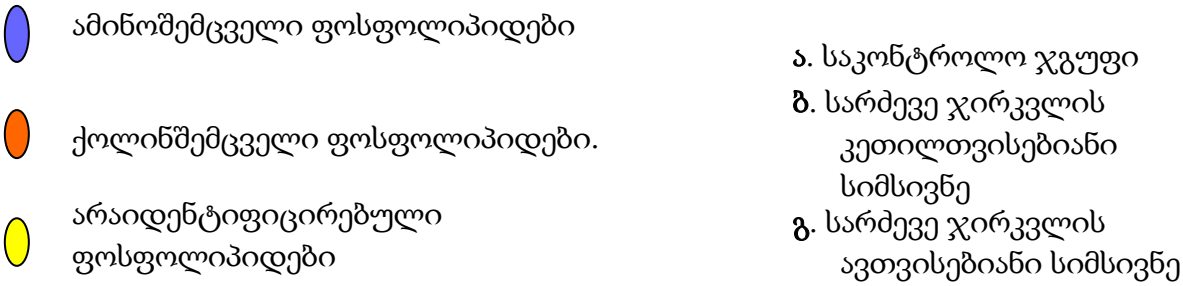


ბ



გ

სურ. 6. ერითროციტების მემბრანაში ფოსფოლიპიდების თანაფარდობის ცვლილება

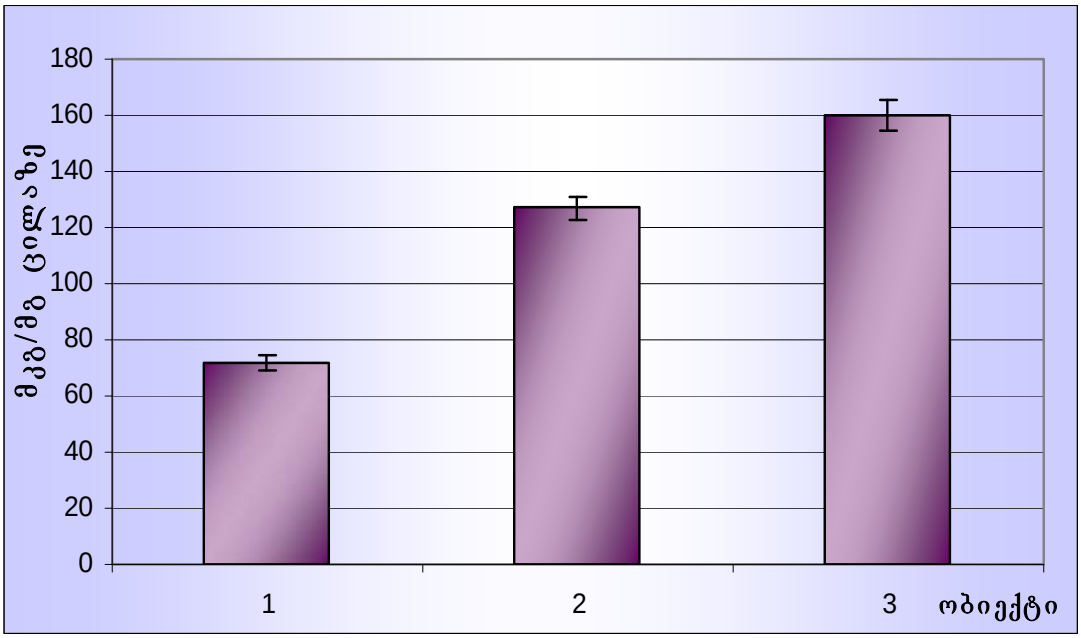


რობებული (ცხრ.1.). ცნობილია, რომ ერითროციტის მემბრანის სტრუქტურულ-ფუნქციური მდგომარეობის განმსაზღვრელ მნიშვნელოვან კომპონენტს ქოლესტეროლი წარმოადგენს [140,141]. გასათვალისწინებელია ისიც, რომ სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეები სტეროიდული ჰორმონების დისბალანსის ფონზე განვითარებული სიმსივნეებია, ხოლო სტეროიდული ჰორმონების პირველწყარო კი ქოლესტეროლია [14]. აღნიშნულიდან გამომდინარე კვლევის შემდგომ ეტაპზე შესწავლილ იქნა ერითროციტის მემბრანაში ქოლესტეროლის რაოდენობის ცვლილება.

გამოკვლევებმა უჩვენა სარძევე ჯირკვლის როგორც კეთილთვისებიანი, ასევე ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ერითროციტის მემბრანაში ქოლესტეროლის შემცველობის მატება, რაც მკვეთრად გამოიხატა სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში (~2.5-ჯერ) (ცხრ.1.,სურ.7).

ჰორმონდამოკიდებული სიმსივნეების განვითარება ხშირ შემთხვევაში ორგანიზმში ნახშირწყლოვანი ცვლის რღვევას უკავშირდება, შედეგად მცირდება ტოლერანტობა ნახშირწყლებისადმი, რაც უშუალოდ განაპირობებს ნახშირწყლების ცხიმებად გარდაქმნის პროცესის გააქტიურებას [17,137]. გააქტიურებული ლიპოლიზის ფონზე ადგილი აქვს დიდი რაოდენობით ცხიმოვანი მჟავების გამონთავისუფლებას [137]. ცხიმოვანი მჟავების გაძლიერებული მეტაბოლიზმი ნახშირწყლების უტილიზაციის დარღვევასთან ერთად განაპირობებს ქოლესტეროლის სინთეზის პროცესის გაძლიერებას [17]. ვვარაუდობთ, რომ აღნიშნული მიზეზები უნდა განაპირობებდნენ ქოლესტეროლის რაოდენობის მატებას, რასაც ჩვენი მონაცემებიც

ადასტურებენ. ერითროციტის მემბრანაში ქოლესტეროლის რაოდენობის ზრდა შესაძლებელია განპირობებული იყოს სისხლში დაბალი და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების თანაფარდობის რღვევით



სურ. 7. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ერითროციტების მემბრანაში ქოლესტეროლის რაოდენობის ცვლილება

1. საკონტროლო ჯგუფი.
2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე.
3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე.

[142,143]. ქოლესტეროლის რაოდენობის ზრდა შესაბამისად უნდა იწვევდეს მემბრანის მიკროსიბლანტის ზრდას (რაც ცხიმოვან მჟავებს შორის ჰიდროფობური მოლეკულების ჩართვითა და ცხიმოვანი მჟავების ძვრადობის შეზღუდვით იხსნება [140,144]) და დენადობის შემცირებას, რაც კარგად გამოვლინდა ჩვენს შემთხვევაში Na^+,K^+-ატფ-აზას აქტივობის დაქვეითებასა და Na^+ და K^+ იონების განვლადობის შემცირებაში (ცხრ.2).

ამგვარად, დადგენილ იქნა, რომ სარძევე ჯირკვალში პათოლოგიური პროცესების განვითარებას თან სდევს ლიპიდების სინთეზისა და ცვლის რეგულაციის რღვევა (ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობისა და ამინოშემცველი ფოსფოლიპიდების რაოდენობის შემცირება, ქოლესტეროლისა და ქოლინშემცველი ფოსფოლიპიდების

რაოდენობის მატება), რომელიც ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროცესების აქტივაციისა და შესაბამისად თავისუფალრადიკალური პროცესების გააქტიურების ფონზე მიმდინარეობს. აღნიშნული პროცესები კი ხელს უწყობენ ორგანიზმში ლიპოპეროქსიდაციის პროდუქტების დაგროვებას, რომლებიც თავის მხრივ ახორციელებენ უჯრედებზე სისტემურ დამაზიანებელ ზემოქმედებას [138].

3.2 სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ერითროციტების მემბრანული ცილების დაყოფა პოლიაკრილამიდის გელში

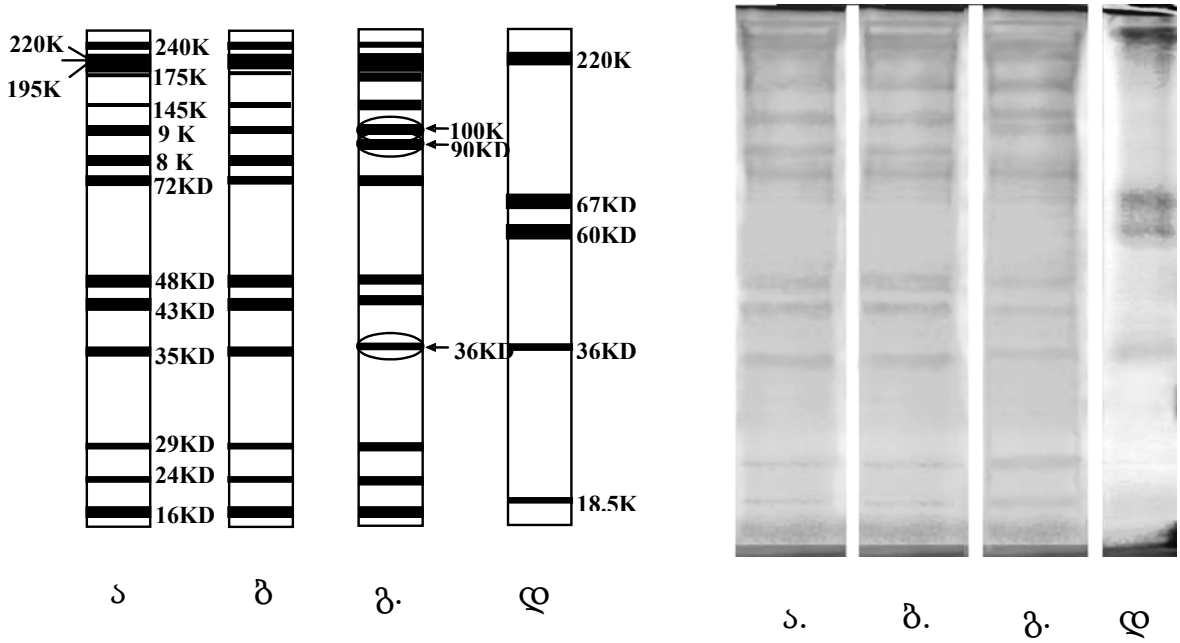
ერითროციტების მორფოლოგიური და ფუნქციური სტატუსის ფორმირებაში ლიპიდებთან ერთად მნიშვნელოვანი სტრუქტურული კომპონენტები _ ცილები მონაწილეობენ [145,146]. ცილები ერითროციტის მემბრანაში მთელ რიგ სპეციფიურ ფუნქციებს ახორციელებენ, რომელთა შორის აღსანიშნავია როგორც სატრანსპორტო და კატალიზური ფუნქცია, ასევე ციტოჩონჩხის სტრუქტურული კავშირი უჯრედგარე მატრიქსთან და რეცეპტორული ფუნქციის განხორციელება [110,111,147].

ცნობილია, რომ ერითროციტის ციტოჩონჩხის შემადგენელი მემბრანული ცილები სპეციფიურად უკავშირდებიან რა ერთმანეთს, წარმოქმნიან რთულ დინამიურ სტრუქტურებს, რომლებსაც შეუძლიათ როგორც სპეციფიურად, ასევე არასპეციფიურად დაიკავშირონ სისხლის პლაზმისა და ერითროციტის ციტოზოლის ცილები [148]. ამგვარად, მემბრანის ცილოვანი ფრაქციების დესტაბილიზაცია და შესაბამისად ციტოჩონჩხის შემადგენელ ცილოვან კომპონენტებს შორის ურთიერთქმედების რღვევა უნდა განაპირობებდეს მემბრანის ფუნქციური სტაბილურობის მოშლას, აღნიშნული ფაქტი კი უშუალოდ უნდა ასახავდეს პათოლოგიური პროცესის ზემოქმედებას ორგანიზმზე, რაც ერითროციტის ფუნქციური ღირებულებებიდან გამომდინარე შესაძლებელია აისახოს ორგანიზმის ერთიან ჰომეოსტაზზეც.

ყოველივე ზემოთთქმულიდან გამომდინარე მიზნად დავისახეთ შეგვესწავლა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულ პაციენტებში ერითროციტების მემბრანის ცილოვანი სპექტრი.

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში უპირატესად ვლინდება პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალების ერითროციტების მემბრანისათვის დამახასიათებელი ცილოვანი კომპონენტების ზოლების მწკრივი, რომელიც ინომრება გელში მათი განლაგების მიხედვით კათოდიდან ანოდისაკენ (სურ.8.ა,ბ). სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში კი აღინიშნება გარკვეული ცვლილებები, რაც შესაძლოა ცალკეული ცილოვანი კომპონენტების მოლეკულური ანომალიებით იყოს განპირობებული (სურ.8.გ). კერძოდ, პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალების ერითროციტის მემბრანაში გამოვლინდა ცილოვანი ფრაქციები შემდეგი მოლეკულური მასით: 240KD, 220-175KD, 145KD, 95KD, 80KD, 48KD, 43KD, 35KD, 29KD, 24KD და 16KD.

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ ზოლი 1 (240KD) და ზოლი 2 (220KD) სპექტრინის α და β სუბერთეულებს შეესაბამება [149]. ზოლი 2.1 (210KD), ზოლი 2.2 (195KD), ზოლი 2.3 (175KD) ანკირინის ფრაქციებია (220-175KD). რაც შეეხება 145 KD მასის ცილოვან ფრაქციას (ზოლი 2.6), ასევე ინტეგრალურ ცილა - ანკირინს შეესაბამება [150]. ცნობილია ისიც, რომ ანკირინის უმნიშვნელოვანეს ფუნქციას წარმოადგენს სპექტრინის სუბერთეულების დაკავშირება 3 ზოლის ინეგრალურ ცილასთან (95KD). თავის მხრივ 3 ზოლის ცილა განჭოლავს მემბრანის ლიპიდურ ბიშრეს და განაპირობებს აღნიშნული ცილოვანი კომპლექსის დაკავშირებას (ჰიდროფობური ბმებით) მემბრანის სტრუქტურულ კომპონენტებთან (ფოსფოლიპიდებთან), რაც შესაბამისად ხელს უწყობს ციტოჩონჩხის სტაბილურობას, ასევე პასუხს აგებს ანიონების ტრანსპორტზე (ქლორიდ-, ბიკარბონატი- და არაორგანული ფოსფატ- ანიონები) [151]. ამგავარად 95 KD მასის ცილის (ზოლი 3) არსებობა პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალების სისხლის ერითროციტების მემბრანის ცილოვან სპექტრში მემბრანის



სურ.8. ერითროციტების მემბრანული ცილების ელექტროფორეგრამა 10-25% გრადიენტიან პოლიაკრილამიდის გელში ნატრიუმის დოდეცილსულფატით.

ა) პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალების ერითროციტების მემბრანული ცილების ელექტროფორეგრამა.

ბ) სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების ერითროციტების მემბრანული ცილების ელექტროფორეგრამა.

გ). სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების ერითროციტების მემბრანული ცილების ელექტროფორეგრამა.

დ). სტანდარტული ცილები HMW (სიგმა): ფერიტინი (220 KD); ალბუმინი (67 KD); კატალაზა (60 KD); ლაქტატდეჰიდ-როგენაზა(36 KD); ფერიტინი (18,5 KD).

სრულფასოვან ფუნქციონირებაზე მიანიშნებს. რაც შეეხება 80 KD მოლეკულური მასის ცილოვან ფრაქციას, ეს უკანასკნელი მიეკუთვნება 4.1 ზოლის ცილას. ცნობილია, რომ ციტოჩონჩხის სხვა ცილებისაგან განსხვავებით 4.1 ზოლის ცილა მემბრანის რამოდენიმე ცილას უკავშირდება – სპექტრინს, აქტინს, ინტეგრალურ ცილებს _ 3 ზოლის ცილას და გლიკოფორინებს [152]. ფიქსირდება ასევე 72 KD მოლეკულური მასის მქონე 4.2 ზოლის ცილაც, რომელიც ლიტერატურაში პალიდინის სახელწოდებით არის ცნობილი. მებრანაში აღნიშნული ცილა დიმერული და ტრიმერული ფორმითაა და უკავშირდება 3 ზოლის ცილის ციტოპლაზმურ დომენს, ანკირინს, სპექტრინსა და 4.1 ზოლის ცილას

[152]. 48 KD მოლეკულური მასის მქონე ცილოვანი ფრაქცია ციტოჩონჩხის ცენტრალურ კომპონენტს წარმოადგენს. ეს ფოსფოპროტეინი სპექტრინისა და აქტინის ურთიერთქმედების სტაბილიზაციას განაპირობებს და გავლენას ახდენს მის პოლიმერიზაციაზე [153]. 43 KD მოლეკულური მასის მქონე ცილოვანი ფრაქცია კი 5 ზოლის ცილა აქტინს წარმოადგენს [152]. რაც შეეხება 35 KD მოლეკულური მასის მქონე ცილას _ გლიცერალდეჰიდ-3-ფოსფატდეჰიდროგენაზას შეესაბამება. ცნობილია, რომ გლიცერალდეჰიდ-3-ფოსფატდეჰიდროგენაზა გლიკოლიზის ფერმენტს წარმოადგენს და მონაწილეობს ჰემოგლობინის ჟანგვის რეგულაციაში [154]. 29 KD მოლეკულური მასის ცილა შეესაბამება ტროპომიოზინს [149]. ლიტერატურიდან ასევე ცნობილია ერითროციტის მემბრანაში 23 KD მოლეკულური მასის მქონე ცილის (უსახელო ცილა) არსებობაც [149], რომელიც პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალების სისხლშიც დაფიქსირდა (24KD).

როგორც გამოკვლევებმა უჩვენა, სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული ქალების ერითროციტების მემბრანაში დაფიქსირდა პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალების სისხლის ერითროციტის მემბრანისათვის დამახასიათებელი ყველა ცილოვანი კომპონენტის ზოლების მწკრივი, იმ განსხვავებით, რომ აღნიშნული ფრაქციები, ელექტროფორეზული სურათიდან გამომდინარე, საშუალებას გვაძლევს გამოვთქვათ მოსაზრება, რომ ადგილი აქვს ცილოვანი ფრაქციების რაოდენობრივ ცვლილებებს (სურ.9). პრაქტიკულად ჯანმრთელი და კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების ერითროციტების მემბრანული ცილების ელექტროფორეზული სურათისგან განსხვავებით (სურ.9.ა,ბ) სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში იკვეთება სხვაობა მხოლოდ 3 ზოლისა და 4.1 ზოლის ცილის ფარგლებში (სურ.9.გ). კერძოდ, ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ერითროციტის მემბრანაში არ გამოვლინდა 95 და 80 KD მოლეკულური მასის შესაბამისი ზოლები. თუმცა დაფიქსირდა 100 KD და 90 KD მოლეკულური მასის ცილოვანი ფრაქციები. სავარაუდოდ 100 KD მასის ცილოვანი ფრაქცია 3 ზოლის ცილის დეფექტურ ფორმას უნდა წარმოადგენდეს [155]. 3 ზოლის ცილის დეფექტებს შორის აღსანიშნავია ციტოპლაზმური სეგმენტის სიგრძის მატება, რაც უნდა აისახოს მის მოლეკულურ

მასაზე (100 KD) და შესაბამისად განაპირობებდეს აღნიშნული ცილის ნაკლებ ძვრადობას [156]. რაც შეეხება 90 KD მოლეკულური მასის მქონე ცილოვან ფრაქციას, შესაძლებელია ეს უკანასკნელი წარმოადგენდეს 3 ზოლის ცილის დეფექტურ ფორმას [155]. დასაშვებია ასევე, რომ მოლეკულური დეფექტი ლოკალიზებული იყოს 4.1. ზოლის ცილის სპექტრინ-აქტინ დამაკავშირებელ დომენში [157]. აღნიშნული დეფექტი ხშირ შემთხვევაში ამინომჟავური თანმიმდევრობების გაორმაგებაში გამოიხატება [156,157], რაც სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში შესაძლებელია მიუთითებდეს ცილის ნაკლებ ძვრადობაზე (90KD). მოლეკულური ანომალიები აღნიშნული პათოლოგიების დროს 4.1 ზოლის ცილის ფრაქციაში უშუალოდ უნდა განაპირობებდნენ სპექტრინ-აქტინული კომპლექსის მდგრადობის რღვევას, რაც კარგად აისახა სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლის მორფო-სტრუქტურული კვლევის სურათზე (სურ.25). კერძოდ ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში სისხლში გაზრდილია გრძელი ფორმის ერითროციტების რაოდენობა (6%) (ცხრ.5). სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში დაფიქსირდა აგრეთვე 36 KD მასის მქონე ცილოვანი ფრაქცია, რომელიც რიგი ავტორების აზრით სიმსივნის მარკერულ ცილად არის მიჩნეული [158]. თუმცა შესაძლებელია აღნიშნული ცილოვანი ფრაქცია (36 KD) ასევე გლიკოლიზის ფერმენტის (გლიცერალდეჰიდ-3-ფოსფატდეჰიდროგენაზა) არსებობას აფიქსირებდეს [154].

სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში მკვეთრად გამოხატულია დაბალმოლეკულური ცილოვანი ფრაქციების არსებობა, რაც მიუთითებს დაბერებული ერითროციტების ანუ აკანტოციტების რაოდენობის ზრდაზე [113,159], რაც ჩვენი გამოკვლევების ფარგლებშიც გამოვლინდა (ცხრ. 4).

ამგვარად სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლის ერითროციტების ცილოვანი სპექტრის შესწავლამ არ გამოავლინა მნიშვნელოვანი ცვლილებები, თუმცა დაფიქსირებული ცვლილებებიც კი უნდა მიუთითებდეს ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ერითროციტის მემბრანის ციტოჩონჩხის დესტაბილიზაციაზე, ერითროციტის სტრუქტურის რღვევაზე, რაც უშუალოდ უნდა განაპირობებდეს ერითროციტის მემბრანის ფუნქციის ცვლილებას.

3.3. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ერითროციტებში ფერმენტ Na^+,K^+ -ატფ-აზას აქტივობისა და Na^+ და K^+ იონების განვლადობის შესწავლა

(სატრანსპორტო ფუნქციის შესწავლის მიზნით)

ორგანიზმში სიმსივნური პროცესების განვითარებას თან ახლავს გარკვეული ცვლილებები ერითროციტის მემბრანაში: იცვლება მემბრანის სტრუქტურული მდგომარეობა, კერძოდ ლიპიდური სპექტრი, ადგილი აქვს ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსივობის ზრდასაც [109] (ცხრ.1), იცვლება მემბრანული ცილების სპექტრიც (სურ.8).

აღნიშნულ ეტაპზე საინტერესო იყო დაგვედგინა, თუ როგორ აისახებოდა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების განვითარების ფონზე ერითროციტის მემბრანაში მიმდინარე სტრუქტურული ცვლილებები მის ფუნქციურ მდგომარეობაზე. კერძოდ შეგვესწავლა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ერითროციტების მემბრანის სატრანსპორტო ფუნქციის ცვლილება Na^+,K^+ატფ-აზას აქტივობის ცვლილებისა და Na^+ და K^+ იონების განვლადობის მაგალითზე, რათა დაგვედგინა კავშირი მემბრანის სტრუქტურასა და ფუნქციურ მდგომარეობას შორის.

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლის ერითროციტის მემბრანაში ადგილი აქვს Na^+,K^+ატფ-აზას აქტივობის დაქვეითებას (1,27–ჯერ) პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალების სისხლის ერითროციტების შესაბამის მაჩვენებელთან შედარებით, მაშინ, როდესაც სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში Na^+,K^+ატფ-აზას აქტივობა მკვეთრად მცირდება როგორც საკონტროლო ჯგუფის (~1,8-ჯერ), ასევე კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევასთან (~1,6-ჯერ) შედარებით. (ცხრ.2.,სურ 9).

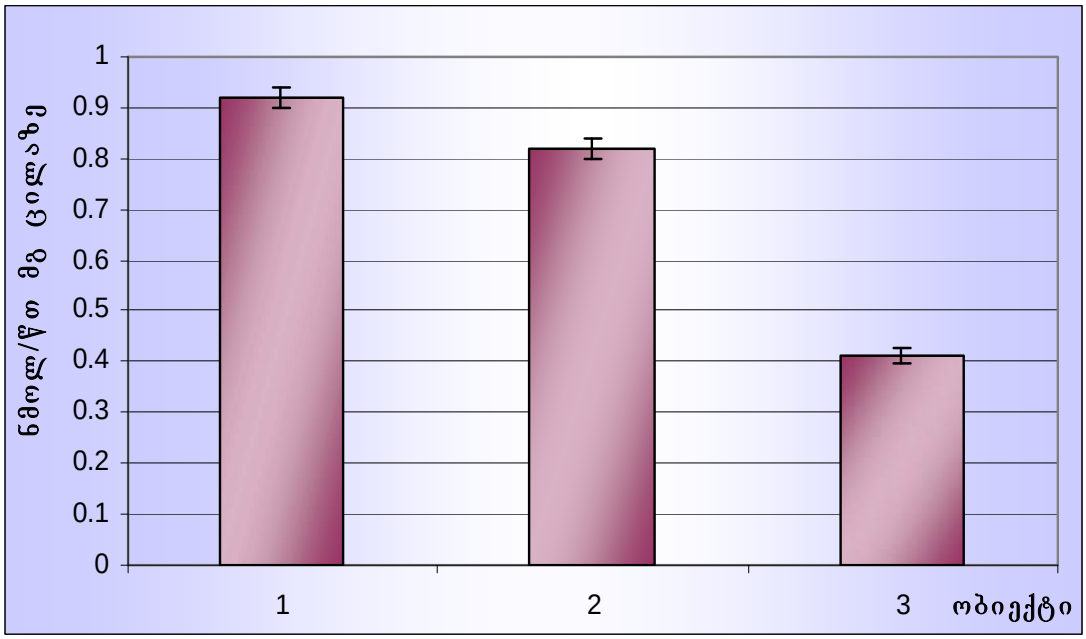
ცხრილი 2

სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ერითროციტების მემბრანაში Na^+,K^+ატფ-აზას აქტივობისა და Na^+,K^+ იონების კონცენტრაციის ცვლილება

საკვლევი ობიექტი	Na^+,K^+ატფ-აზას აქტივობა ნმოლ/წთ მგ ცილაზე	1/pNa	1/pK
პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალები	0.92 ± 0.011	0.641 ± 0.0015	0.4 ± 0.007
სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე	0.82 ± 0.023	0.591± 0.004	0.452 ± 0.002
სარძერვე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე	0.413 ± 0.012	0.512 ± 0.0032	0.476 ± 0.006

შენიშვნა:* იონთა კონცენტრაცია უკუპროპორციულია pX-ისა

n=15 (პაციენტთა რაოდენობა თითოეულ ჯგუფში); პაციენტთა ასაკი შეადგენდა 45-58 წელს; $p \leq 0.05$



სურ. 9. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ერითროციტების მემბრანაში Na^+,K^+-ატფ-აზას აქტივობის ცვლილება

1. საკონტროლო ჯგუფი.

2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე.

3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე.

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ Na^+,K^+ატფ-აზა "სიბლანტედამოკიდებულ" ფერმენტს წარმოადგენს [140,160] და შესაბამისად ფერმენტის სრულყოფილი ფუნქციონირებისათვის აუცილებელია სათანადო მიკროგარემოცვის არსებობა. ცნობილია ისიც, რომ მემბრანის კონსისტენციის რეგულატორს უპირველესად ქოლესტეროლი წარმოადგენს [161]. ქოლესტეროლი ფერმენტის აქტივობის მოდიფიკაციას ლიპიდური ბიშრის მიკროსიბლანტის ცვლილების გზით ახორციელებს და ასევე, როგორც პლაზმური მემბრანის სტრუქტურული კომპონენტი, უშუალოდ მონაწილეობს ფერმენტის აქტივობის რეგულაციაში [140].

ვვარაუდობთ, რომ ფერმენტ Na^+,K^+ატფ-აზას აქტივობის ცვლილებაზე გარკვეულწილად უნდა მოქმედებდეს სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების დროს მკვეთრად გაზრდილი ქოლესტეროლის რაოდენობა (ცხრ.1) შემდეგი სავარაუდო მექანიზმებით: ერთის მხრივ ცხიმოვან მჟავებს შორის ჰიდროფობური მოლეკულების ჩართვა განაპირობებს ცხიმოვანი მჟავების ძვრადობის შეზღუდვას. მეორეს მხრივ ქოლესტეროლი მემბრანაში ჩართვისას წარმოქმნის წყალბადურ ბმებს რთული ეთერული ბმების კარბონილურ ჯგუფებსა და თავისივე OH – ჯგუფს შორის. შედეგად გამოდევნის რა წყალს მემბრანის ზედაპირული შრიდან, იწვევს მემბრანაში ფოსფოლიპიდის მოლეკულის ფართობის შემცირებას და შესაბამისად მიკროსიბლანტის ზრდას [140,160].

ამგვარად, ქოლესტეროლის ჩართვისას Na^+,K^+ატფ-აზას მიკროარე ხდება უფრო ხისტი, შესაბამისად აღნიშნული ფერმენტის კონფორმაციული ცვილილებებიც გაძნელებულია. კონფორმაციული ცვლილებების შეზღუდვა კი უშუალოდ განაპირობებს ფერმენტის აქტივობის დაქვეითებას.

აუცილებელია აღინიშნოს ისიც, რომ Na^+,K^+ატფ-აზას ფუნქციონირება დამოკიდებულია არა მარტო ქოლესტეროლის შემცველობაზე, არამედ ქოლესტეროლი/ფოსფოლიპიდი თანაფარდობის ზრდის ხარისხზეც [140,160]. როგორც უკვე ავღნიშნეთ გამოკვლევებმა

უჩვენა, რომ ერითრიციტის მემბრანაში ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობა მცირდებოდა სარძევე ჯირკვლის როგორც კეთილთვისებიანი, ასევე ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში (ცხრ.1). დაავადების დამძიმების პარალელურად ერითროციტის მემბრანაში გაზრდილი ქოლესტეროლისა და შემცირებული ფოსფოლიპიდების რაოდენობა, კიდევ ერთხელ მიუთითებს ქოლესტეროლი/ფოსფოლიპიდი თანაფარდობისა და შესაბამისად მემბრანის მიკროსიბლანტის ზრდაზე, რაც თავის მხრივ უნდა განაპირობებდეს Na^+,K^+ატფ-აზას აქტივობის დაქვეითებას.

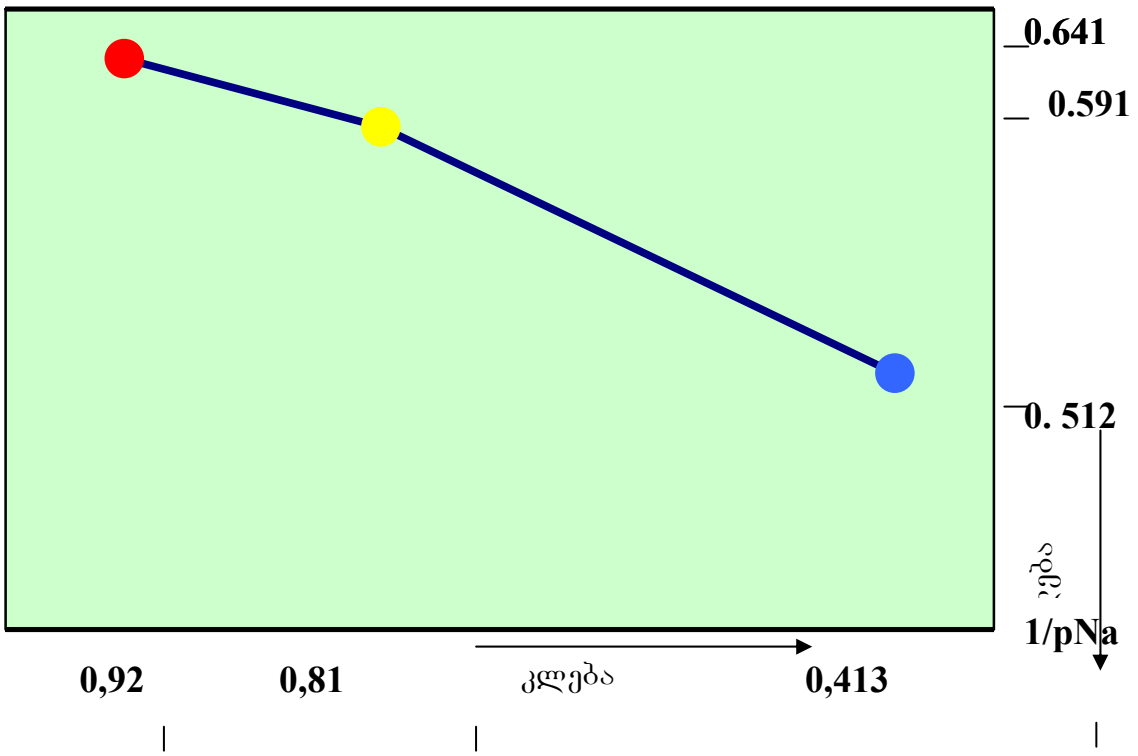
გარდა ზემოთაღნიშნულისა, დაავადების დამძიმების პარალელურად (როგორც უკვე ავღნიშნეთ) ადგილი აქვს ჟანგვითი რეზისტენტობის მიხედვით განსხვავებული ფოსფოლიპიდური ფრაქციების თანაფარდობის ცვლილებასაც (ცხრ.1.). ცნობილია, რომ ქოლესტეროლს ახასიათებს გაზრდილი სწრაფვა ქოლინშემცველი ფოსფოლიპიდებისადმი, უფრო ადვილად იკავშირებს რა მათ, ამ გზით მოქმედებს ფერმენტის (Na^+,K^+atf-azas) აქტიურ ცენტრზე [113,162]. რამაც შესაბამისად უნდა შეამციროს ფერმენტის აქტივობა, აღნიშნულს კი ჩვენი მონაცემებიც ადასტურებენ (ცხრ.2).

ბოლოს, გვინდა ავღნიშნოთ, რომ Na^+,K^+ატფ-აზას აქტივობის შემცირება განპირობებული უნდა იყოს აგრეთვე ენერგიისაგან დაცლილი ერითროციტების (აკანტოციტების) რაოდენობის მკვეთრი ზრდითა (ცხრ.4) და პათოლოგიური ერითროციტების გაჩენით. ცნობილია, რომ ერითროციტში ატფ-ის ერთ-ერთ ძირითად მომხმარებელს სწორედ Na^+,K^+ატფ-აზა წარმოადგენს [113]. ენერგიისგან დაცლილი უჯრედების წილის მატება, უჯრედებში ატფ-ის რაოდენობის შემცირება, კიდევ ერთხელ მიუთითებს ფერმენტის აქტივობის შემცირებაზე. ამგვარად, ყოველივე ზემოთთქმული კიდევ ერთხელ ადასტურებს, რომ სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარებისას ადგილი აქვს Na^+,K^+ატფ-აზას აქტივობის დაქვეითებას, რაც მემბრანის ფიზიკურ-ქიმიური მახასიათებლების ცვლილებით უნდა იყოს განპირობებული.

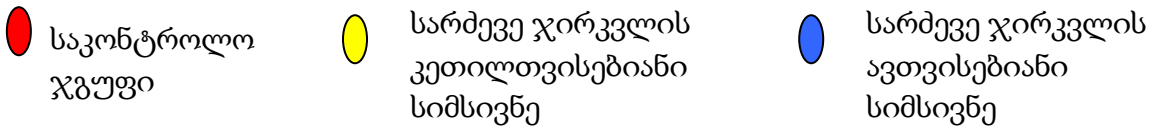
კვლევის შემდგომ ეტაპზე შევისწავლეთ დაავადების დამძიმების პარალელურად, ფერმენტის აქტივობის დაქვეითების ფონზე, როგორ იცვლებოდა

არეში Na^+ და K^+ იონების კონცენტრაცია, რაც თავის მხრივ საშუალებას მოგვცემდა გვესაუბრა აღნიშნული იონების განვლადობაზე და პათოლოგიის დამძიმების დინამიკაზე. ცნობილია, რომ უჯრედგარე არეში Na^+-ის იონების კონცენტრაცია პირდაპირპროპორციულ დამოკიდებულებაშია აქტიური სატრანსპოტრო სისტემით მის გადატანასთან, ხოლო K^+ -ის იონების შემთხვევაში აღნიშნული დამოკიდებულება უკუპროპორციულ ხასიათს ატარებს [163].

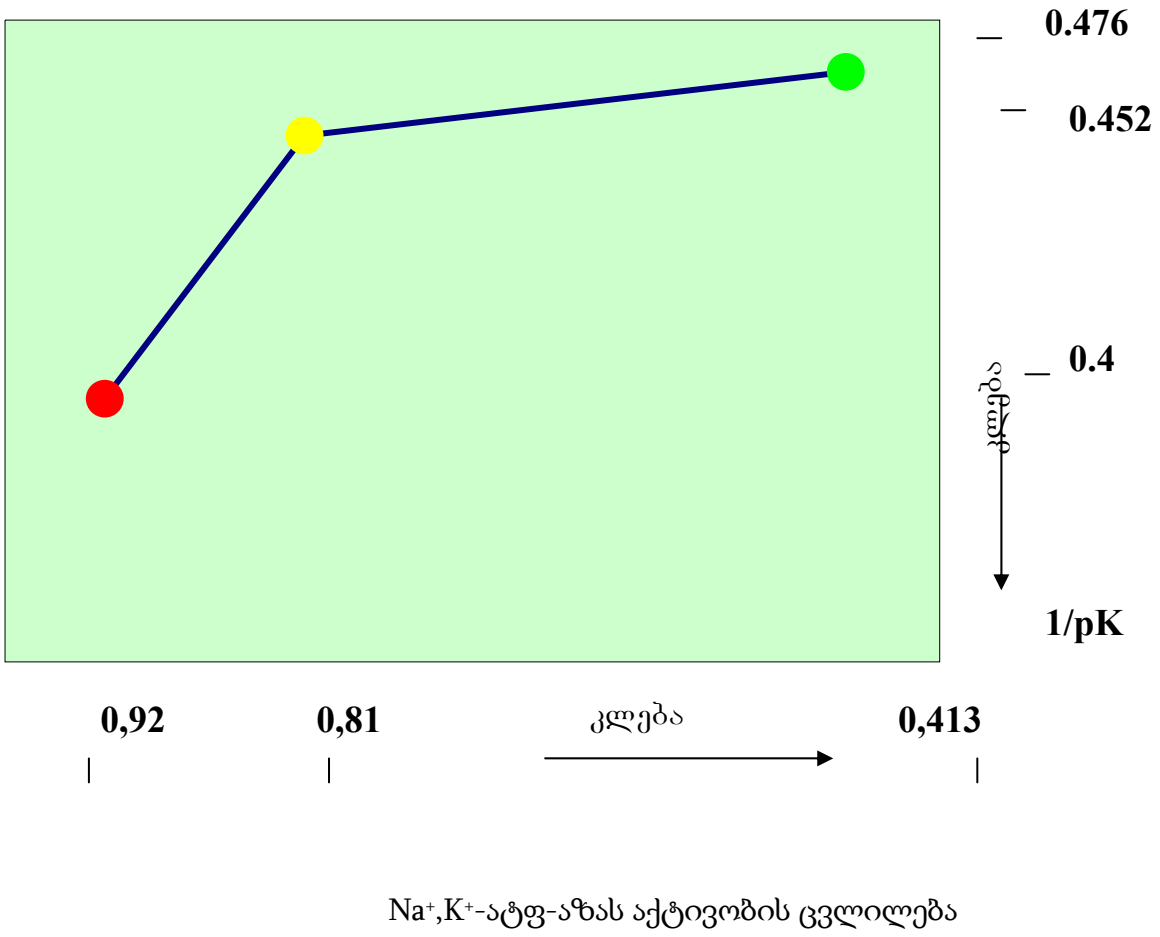
გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ფერმენტის აქტივობის უმნიშვნელო დაქვეითების ფონზე ასევე უმნიშვნელოდ მცირდება არეში Na^+-ის იონების კონცენტრაცია, ხოლო სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ფერმენტის აქტივობის მკვეთრი შემცირება იწვევს უჯრედგარე არეში Na^+-ის ოინების კონცენტრაციის ასევე მკვეთრ შემცირებას (ცხრ.2., სურ. 10). აღნიშნული მონაცემები მიუთითებს, რომ როგორც კეთილთვისებიანი, ასევე ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ფერმენტ Na^+,K^+ატფ-აზას აქტივობის დაქვეითება პირდაპირ კავშირშია არეში Na^+-ის ოინების კონცენტრა-



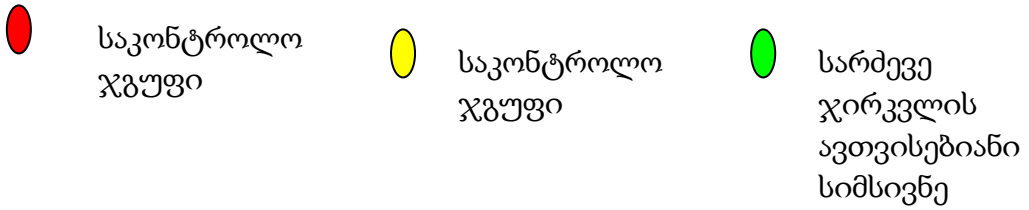
სურ. 10. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ერითროციტების მემბრანაში Na^+,K^+-ატეფ-აზას აქტივობისა და Na^+ იონების კონცენტრაციის დამოკიდებულების მრუდი

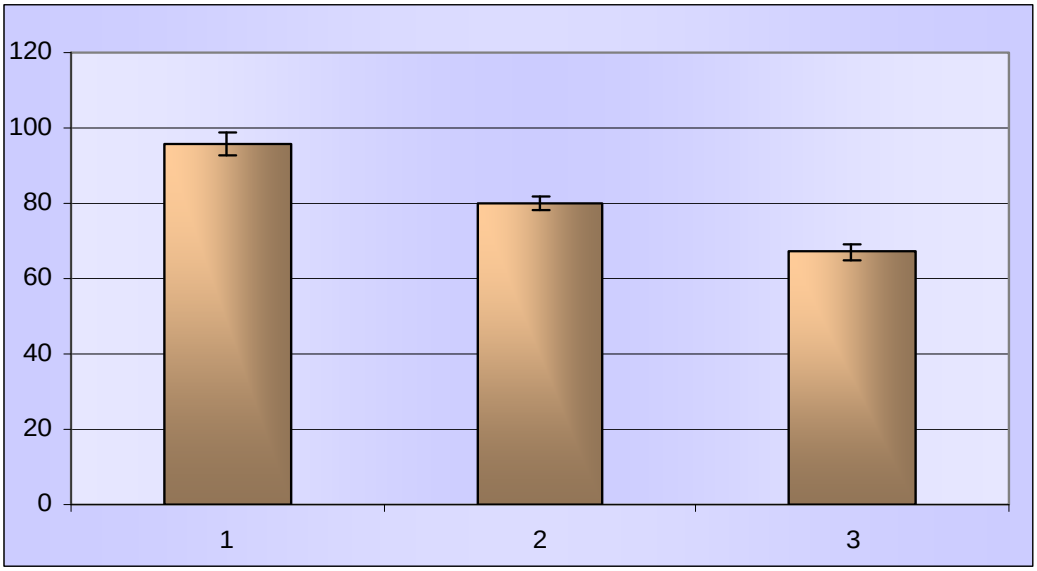


ციის შემცირებასა და Na^+-ის ოინების გადატანის პროცესის შესუსტებასთან. რაც შეეხება K^+-ის იონებს, საკონტროლო ჯგუფში ფერმენტის მაქსიმალური აქტივობის ფონზე ადგილი აქვს უჯრედგარე არეში K^+-ის იონების მინიმალურ რაოდენობას (ცხრ.2.სურ.11). კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ფერმენტის აქტივობის უმნიშვნელო (~1,12-ჯერ) შემცირებაც კი იწვევს არეში K^+-ის იონების კონცენტრაციის ზრდას (~10%) საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (ცხრ.2.,სურ.11). სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში, ფერმენტის აქტივობის კიდევ უფრო მეტი (~2,2-ჯერ) შემცირების ფონზე K^+-ის იონების კონცენტრაცია იზრდებოდა (~16%-ით). აღნიშნული მონაცემები მიუთითებენ, რომ Na^+,K^+ატფ-აზას აქტივობის შემცირების ფონზე ადგილი აქვს არეში K^+-ის იონების კონცენტრაციის მატებასა და შესაბამისად ფერმენტის მიერ K^+-ის იონების გადატანის პროცესის შესუსტებას. ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ Na^+ da K^+ იონები არა მარტო აქტიური ტრანსპორტის სუბსტრატებს წარმოადგენენ, არამედ Na^+,K^+ატფ-აზას რეგულატორების როლსაც ასრულებენ [127,164]. გამოკვლევებმა გვიჩვენა, რომ პათოლოგიის დამძიმების პარალელურად აღნიშნული რეგულატორული ფუნქციაც ირღვევა. როგორც უკვე ავღნიშნეთ, არეში K^+ იონების გაზრდილი კონცენტრაცია არ განაპირობებს Na^+,K^+ ატფ-აზას აქტივობის ცვლილებას. ცნობილია, რომ K^+ იონების კონცენტრაციის მატება უნდა თრგუნავდეს ოუაბაინის მაინჰიბირებელ ზემოქმედებას და შესაბამისად იწვედეს ფერმენტის აქტივობის ზრდას, რაც ჩვენს შემთხვევაში არ დაფიქსირდა (სურ.12). ვვარაუდობთ, რომ აღნიშნული მექანიზმი ორივე პათოლოგიის შემთხვევაში არ მუშაობს, რამეთუ ფერმენტის შეცვლილი მიკროგარემო (მიკროარის დენადობისა და სიბლანტის ცვლილება) ხელს უშლის ფერმენტის მუშაობისათვის აუცილებელ



შურ. 11. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ერითროციტების მემბრანაში Na^+,K^+-ატეფ-აზას აქტივობისა და K^+ იონების კონცენტრაციის დამოკიდებულების მრუდი





სურ.15 . სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში ნორმოციტების პროცენტული რაოდენობის ცვლილება.

1. საკონტროლო ჯგუფი.
2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე.
3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე.

კონფორმაციულ ცვლილებებს და შესაბამისად Na^+,K^+ ატფ-აზას რეაქტივაციას. გარდა ზემოთ აღნიშნულისა დაავადების დამძიმების პარალელურად Na^+ da K^+ -ის იონების კონცენტრაციის ზრდისა და კლების თავისებურება შესაძლებელია ნაწილობრივ განპირობებული იყოს ერითროციტის მემბრანაში კონცენტრაციული და ელექტრული გრადიენტების არსებობითაც [165]. ცნობილია, რომ კონცენტრაციული გრადიენტი განაპირობებს Na^+-ის იონების უჯრდშიდა მიმართულებით გადაადგილებას, ხოლო K^+ -ის იონები კი იგივე პირობებში უჯრედიდან გარე არისაკენ არიან მიმართულნი. რაც შეეხება ელექტრულ პოტენციალს, იგი ორივე იონის შემთხვევაში უჯრედგარე არისაკენ არის მიმართული [165]. თუ გავითვალისწინებთ აღნიშნულ მოსაზრებას, მაშინ სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში აქტიური სატრანსპორტო სისტემის დათგუნვამ შესაძლებელია ვერ შეძლო უჯრედგარე არეში Na^+-ის იონების მნიშვნელოვანი შემცირება, რამეთუ გარკვეულწილად ელექტრული პოტენციალი მაინც

მუშაობს, რაც ემთხვევა აქტიური სატრანსპორტო სისტემის მიმართულებას. რაც შეეხება K^+-ის იონების რაოდენობას, მისი კონცენტრაციის ზრდა არეში კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში შესაძლოა განპირობებული იყოს რამოდენიმე მექანიზმით: შემცირებულია Na^+,K^+ ატფ-აზას აქტივობა. ე.ი. ფერმენტს ვერ შემოაქვს K^+-ის იონები საჭირო რაოდენობით, რაც არეში K^+-ის იონების დაგროვებას განაპირობებს. გარდა ამისა შესაძლოა, რომ K^+-ის იონების გადატანას ადგილი აქვს, როგორც კონცენტრაციული გრადიენტის მიმართულებით, ასევე ელექტრული გრადიენტის თანაობისას. ორივე გრადიენტის მიმართულება კი K^+-ის იონების შემთხვევაში ემთხვევა ელექტროქიმიური გრადიენტის მიმართულებას, რაც აქტიური სატრანსპორტო სისტემის ფუნქციონირების შესუსტებასთან ერთად, კომპლექსში, უნდა განაპირობებდეს არეში K^+-ის იონების დაგროვებას.

რაც შეეხება სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიან სიმსივნეს, აღნიშნულ შემთხვევაში შესაძლებელია ქოლესტეროლის მკვეთრად გაზრდილი რაოდენობა განაპირობებს არა მარტო აქტიური ტრანსპორტის დაქვეითებას (Na^+,K^+ ატფ-აზას აქტივობის შემცირებას), არამედ Na^+ და K^+ -ის იონური არხების არსებობის ხანგრძლივობის შემცირებას [161], დიპოლური მომენტის ცვლილებას (ქოლესტეროლის ჩართვით იზღუდება დადებითად დამუხტული იონების გადანაცვლება) [140], მემბრანის განვლადობის დაქვეითებას (მემბრანის ზედაპირიდან წყლის მოცილების შედეგად მცირდება განვლადობა წყლისადმი და წყალში ხსნადი იონებისადმი), რაც თავის მხრივ უარყოფითად უნდა მოქმედებდეს ერთიან სატრანსპორტო სისტემაზე.

ამგვარად, ყოველივე ზემოთთქმულიდან გამომდინარე შეგვიძლია გავაკეთოთ საერთო დასკვნა, რომ სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების განვითარებისას ადგილი აქვს ერითროციტის მემბრანის განვლადობის ცვლილებასა და შესაბამისად მემბრანის სატრანსპორტო ფუნქციის რღვევას.

3.4. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ერითროციტების ელექტროფორეზული ძვრადობის შესწავლა

ბოლო წლებში ერითროციტის ძირითად ფიზიოლოგიურ ფუნქციებთან ერთად გამოიკვეთა ერითროციტების მონაწილეობა ცილების ცვლაში [166], ამინომჟავების, პოლიპეპტიდების, ანტისხეულების, ანტიგენების, ფერმენტების, ასევე წამლებისა და ნეირომედიატორების ადსორბციაში, ტრანსპორტირებაში, დეპონირებასა და მეტაბოლიზმში [95]. აღნიშნული ფუნქციების სრულყოფილად განხორციელებისათვის აუცილებელია ერითროციტები იმყოფებოდნენ ერთმანეთისაგან განცალკევებულ და გარკვეული მანძილით დაშორებულ მდგომარეობაში, რამეთუ ერითროციტების აგრეგაციას თან სდევს ფიზიოლოგიურად აქტიური ზედაპირის საერთო ფართის მნიშვნელოვანი შემცირება, სისხლის რეოლოგიური მახასიათებლების (სიბლანტე, დენადობა) ცვლილება და წვრილი სისხლძარღვებისა და კაპილარების განვლადობის შემცირება [128].

სისხლში ერითროციტების განცალკევებულად არსებობისათვის აუცილებელია მათ შორის მუდმივად მოქმედებდეს ელექტროსტატიკური განზიდვის ძალები, როგორც აგრეგაციის ხელისშემშლელი ფაქტორები [167]. აღიშნულიდან გამომდინარე ბოლო წლებში მნიშვნელოვანი ყურადღება ეთმობა ერითროციტის მემბრანის ზედაპირული მუხტის შესწავლას, რომელიც უშუალოდ აისახება ერითროციტების ელექტროფორეზულ ძვრადობაზე. ეს უკანასკნელი სრულყოფილად ასახავს ერითროციტის მემბრანის ფუნქციურ მდგომარეობას.

ცნობილია, რომ ზედაპირული მუხტის სიდიდე იცვლება ერითროციტის მემბრანის სტრუქტურული და ფუნქციური ცვლილებების პარალელურად [93,107], ასევე სხვადასხვა ნივთიერებების ადსორბციის გავლენით [95,168]. აღნიშნული ცვლილებები ძირითადად ორგანიზმში მიმდინარე პათოლოგიურ, მათ შორის სიმსივნურ პროცესებს თან სდევს [106,169], ხელს უწყობს სისხლის რეოლოგიური და სუსპენზიური სტაბილურობის დაქვეითებას და შესაბამისად ერთიანი ჰომეოსტაზის რღვევას [170,171].

აღნიშნულიდან გამომდინარე კვლევის შემდგომ ეტაპზე საინტერესო იყო გაგვერკვია, თუ როგორ აისახებოდა პათოლოგიური პროცესის მიმდინარეობის ფონზე გამოვლენილი ერითროციტის მემბრანის სტრუქტურულ-ფუნქციური ცვლილებები უჯრედების ელექტროსტატიკურ მახასიათებლებზე. ელექტროსტატიკური

მახასიათებლების ცვლილების უტყუარ მაჩვენებელს კი ელექტროფორეზული ძვრადობა წარმოადგენს. ეს უკასკნელი მდგრადი მახასიათებელია და განისაზღვრება იმ არაკომპენსირებული მუხტებით, რომლებიც იმყოფებიან უჯრედის ცხოველქმედების მოცემულ მომენტში და არის მოცემულ პირობებში სრიალის ზედაპირზე [128].

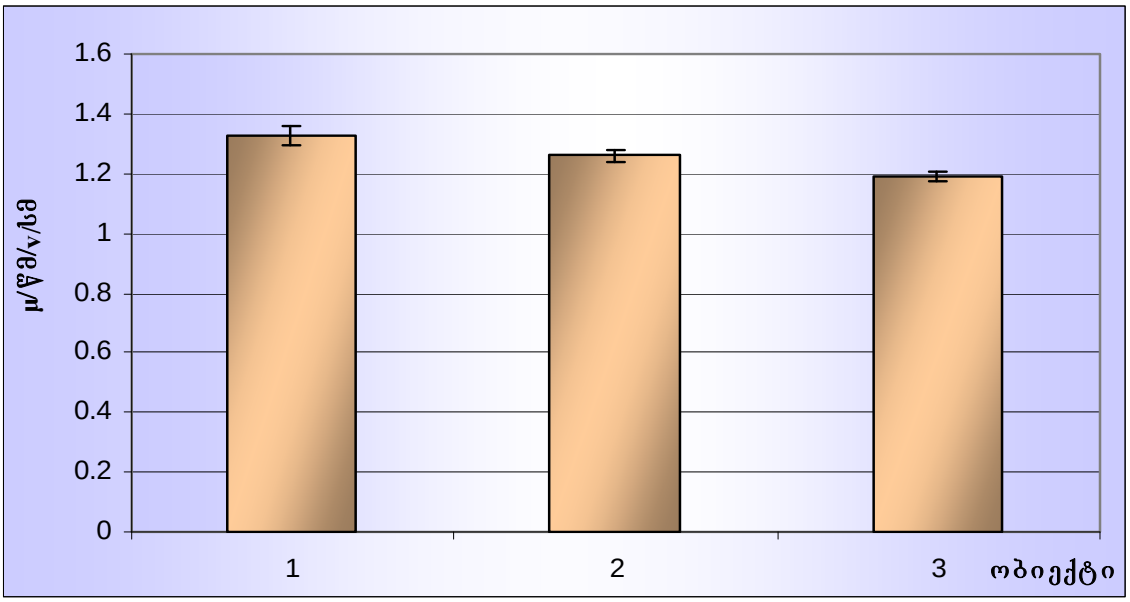
გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლის ერითროციტების ელექტროფორეზული ძვრადობა შემცირებულია ~5%-ით საკონტროლო ჯგუფის პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალების სისხლის ერითროციტების ელექტროფორეზულ ძვრადობასთან შედარებით. რაც შეეხება სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიან სიმსივნეს, ელექტროფორეზული ძვრადობა მკვეთრად მცირდება (~10%-ით) (ცხრ.3. სურ.13). ვვარაუდობთ, რომ ელექტროფორეზული ძვრადობის ცვლილების დინამიკა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების შემთხვევაში შესაძლებელია განპირობებული იყოს როგორც მემბრანის ძირითადი სტრუქტურული კომპონენტების (ლიპიდისა და ცილების) რაოდენობისა და თანაფარდობის რღვევით (ცხრ.1;სურ.8), ასევე მემბრანაში მათი სივრცითი ორიენტაციის ცვლი-

ცხრილი.3

სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ერითროციტების ელექტროფორეზული ძვრადობის ცვლილება

მაჩვენებლები	პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალები	სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე	სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე
ერითროციტების ელექტროფორეზული ძვრადობა (μ/წმ/v/სმ)	1,325 ± 0.0054	1,26 ± 0.004	1,19 ± 0.0023

n=15(პაციენტთა რაოდენობა თითოეულ ჯგუფში) პაციენტთა ასაკი შეადგენდა 45-58 წელს; $p \leq 0.05$



სურ. 13. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ერითროციტების ელექტროფორეზული ძვრადობის ცვლილება.

1. საკონტროლო ჯგუფი.
2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე.
3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე.

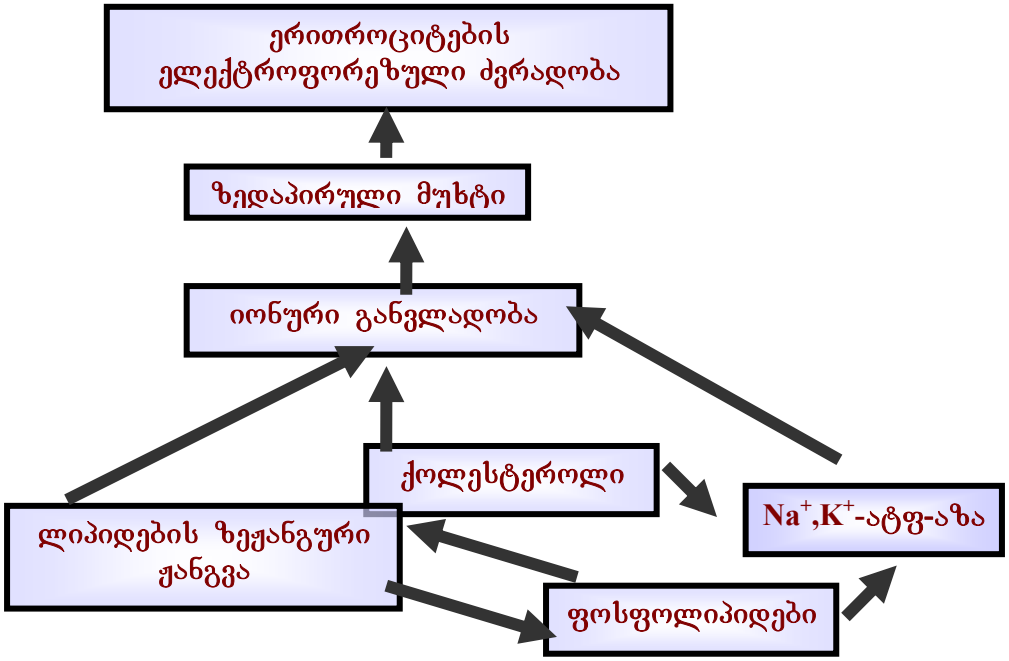
ლებით [172], რამაც შესაძლოა შეცვალოს დამუხტული ნაწილაკების განლაგება ზედაპირული შრის ფენებში და გამოიწვიოს უჯრედის ელექროსტატიკური მახასიათებლების ცვლილება, რაც უშუალოდ აისახება ერითროციტების ელექტროფორეზულ ძვრადობაზე [128,173].

რაც შეეხება სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიან სიმსივნეს, ამ შემთხვევაში ერითროციტების ელექტროფორეზული ძვრადობის მკვეთრი შემცირება შესაძლებელია განპირობებული იყოს დაბალი ელექტროკინეტიკური პოტენციალის მქონე უჯრედების (აკანტოციტები) წილის მატებით (ცხრ.4.), რაც ლიპიდების ზეჟანური ჟანგვის აქტივაციის ფონზე მიმდინარეობს (ცხრ.1).

გარდა ამისა, სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ერითროციტის მემბრანაში აღინიშნა ქოლესტეროლის რაოდენობის მნიშვნელოვანი მატება (ცხრ.1), აღნიშნულიდან გამომდინარე უნდა გაზრდილიყო ერითროციტის მემბრანის მიკროსიბლანტე [107,174,175], შესაბამისად უნდა დარღვეულიყო ცილა-

ლიპიდური ურთიერთქმედებები, რაც თავის მხრივ იმოქმედებდა ფერმენტ Na^+K^+-ატფ-აზას აქტივობაზე, რასაც ჩვენი მონაცემები ადასტურებენ (ცხრ.2). ამ უკანასკნელის ცვლილებამ კი შესაბამისად უნდა განაპირობოს ზედაპირული მუხტის ცვლილება, რამეთუ ფერმენტის დაქვეითებული აქტივობის ფონზე უჯრედის ზედაპირზე იზრდება K^+-ის ონების წილი (ცხრ.2) და მცირდება ჯამური უარყოფითი მუხტი. ამგვარად სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ერითროციტის მემბრანაში მიმდინარე სტრუქტურულ-ფუნქციური ცვლილებები უშუალოდ აისახა ერითროციტების ელექტროფორეზულ ძვრადობაზე (სურ.14).

მხედველობაში მისაღებია ისიც, რომ მთელი რიგი პათოლოგიური პროცესები პლაზმაში გლობულინების სიჭარბით ხასიათდებიან, ეს უკანასკნელნი (კერძოდ კი ეუგლობულინები) ადვილად ადსორბირდე-



სურ.14. ერითროციტების ელექტროფორეზული ძვრადობის დამოკიდებულება აღნიშნული ფორმიანი ელემენტების სტრუქტურულ-ფუნქციურ მაჩვენებლებზე.

ბიან ერითროციტების ზედაპირზე და განაპირობებენ ზედაპირული უარყოფითი მუხტის სიდიდის შემცირებას [128], რაც შესაბამისად ერითროციტების ელექტროფორეზული ძვრადობის შემცირებას იწვევს. ერითროციტის ელექტროფორეზული ძვრადობის შემცირებას უნდა იწვევდეს აგრეთვე უჯრედის ზედაპირზე იმუნური კომპლექსების, კერძოდ იმუნოგლობულინი G (Ig G)-ს ადსორბციაც [176].

ამგვარად სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ერითროციტის მემბრანაში მიმდინარე მკვეთრად გამოხატული სტრუქტურულ-ფუნქციური ცვლილებები (ფოსფოლიპიდების რაოდენობის შემცირება, ქოლესტეროლის რაოდენობის მატება, ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის აქტივაცია, ცილების როგორც რაოდენობრივი, ასევე თვისობრივი ცვლილებები, ფერმენტ Na^+K^+-ატფ-აზას აქტივობის შემცირება, K^+-ის იონების რაოდენობის ცვლილება) უშუალოდ იწვევენ ერითროციტების ელექტროფორეზული ძვრადობის შემცირებას.

რაც შეეხება in vivo პირობებს, სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში შემცირებული ელექტროკინეტიკური პოტენციალის მქონე ერითროციტების რაოდენობის მკვეთრი ზრდა და მათი გაადვილებული აგრეგაცია სხვადასხვა ფაქტორებთან ერთად იწვევენ სისხლის რეოლოგიური მახასიათებლების (სიბლანტე, დენადობა) ცვლილებას [171]. ყოველივე ზემოთ აღნიშნული კი კომპლექსში კიდევ უფრო შეამცირებს ერითროციტების ელექტროფორეზულ ძვრადობას [167], შესაბამისად გამოიწვევს ერითროციტების ფიზიოლოგიური ფუნქციების დაქვეითებას, რაც ხელს შეუწყობს სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული პაციენტების მდგომარეობის კიდევ უფრო დამძიმებას.

ამგვარად სიმსივნის სისტემური მოქმედება ორგანიზმზე სხვადასხვა დარღვევებთან ერთად მოიცავს ერითროციტების მემბრანის სტრუქტურულ ცვლილებებს, აღნიშნული ცვლილებები უშუალოდ მოქმედებენ უჯრედის მემბრანის ფუნქციურ მდგომარეობაზე, რაც საფუძველს გვაძლევს ვისაუბროთ, თუ როგორ აისახება პათოლოგიური მდგომარეობა საკუთრივ უჯრედზე, როგორც სიცოცხლის ელემენტარულ ერთეულზე, და ამასთანავე ერითროციტის ფუნქციური ღირებულებებიდან გამომდინარე ორგანიზმის საერთო ჰომეოსტაზზე.

3.5. ერითროციტების ზოგიერთი სტრუქტურული მაჩვენებლის ცვლილება სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულ ქალებში

ერითროციტების როლს არაჰემატოლოგიური დაავადებების პათოგენეზში ყურადღება მხოლოდ უკანასკნელ წლებში მიექცა. ამჟამად ეჭვგარეშეა ერითროციტების მორფო-სტრუქტურული მაჩვენებლების ინფორმაციულობა სხვადასხვა დაავადებების დროს.

ჩატარებულმა გამოკვლევებმა გვიჩვენა, რომ სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში ადგილი აქვს ერითროციტების მემბრანის სტრუქტურული მდგომარეობის ცვლილებას, რაც თავის მხრივ განაპირობებს ერითროციტების მემბრანის ფუნქციური მდგომარეობის ცვლილებასაც.

ყოველივე ზემოთთქმულიდან გამომდინარე ჩვენი სამუშაოს მიზანს წარმოადგენდა გამოგვეკვლია თუ როგორ აისახებოდა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ერითროციტებში მიმდინარე სტრუქტურულ-ფუნქციური ცვლილებები ამ უკანასკნელის მორფო-სტუქტურული კვლევის სურათზე (სტრუქტურულ მაჩვენებლებზე).

შესწავლილ იქნა ერითროციტები მათი დიამეტრის მიხედვით (ნორმო, მაკრო- და მიკროციტები), ამ უკანასკნელთა რაოდენობა და თანაფარდობა, რამეთუ ცნობილია, რომ ერითროციტების ფორმისა და ზომის ცვლილება ასახავს მათი ფუნქციური მდგომარეობის ცვლილებას [91,113].

გამოკვლევებმა სინათლის მიკროსკოპის დახმარებით უჩვენა, რომ პრაქტიკულად ჯანმრთელი პაციენტების სისხლის ერითროციტების ნორმოციტებმა შეადგინეს «96% (ცხრ.4., სურ.15), მაშინ, როდესაც

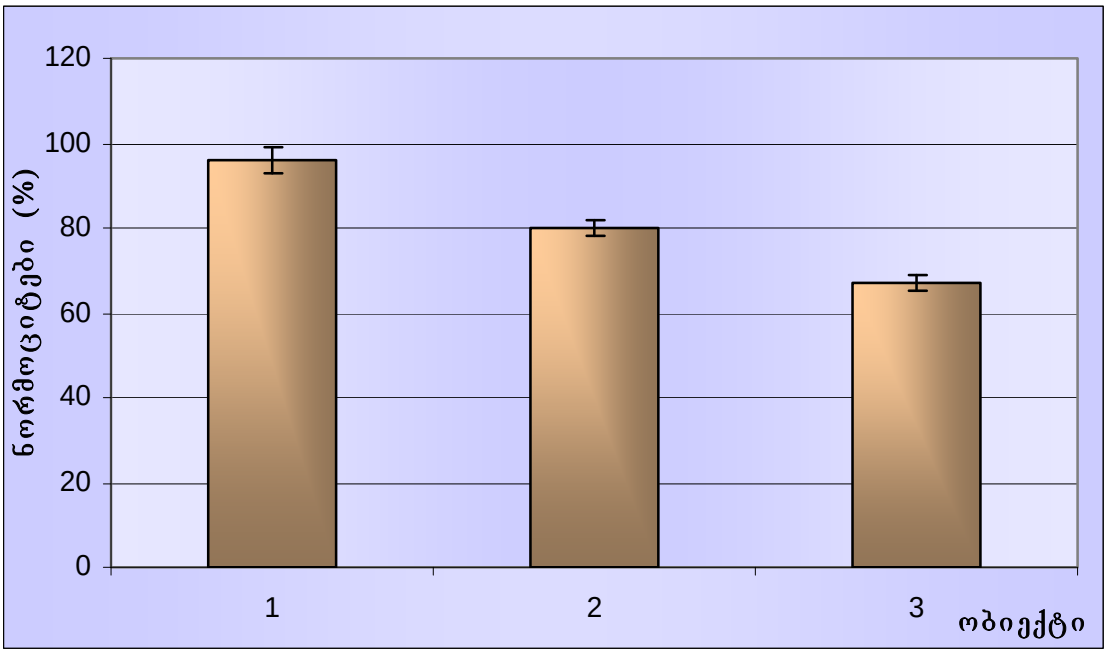
ცხრილი 4

სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ერითროციტების სტრუქტურული მაჩვენებლების პროცენტული რაოდენობის ცვლილება

(ყოველი კონკრეტული პარამეტრისთვის აღირიცხებოდა 100 უჯრედი)

მაჩვენებლები	პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალები	სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე	სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე
ნორმოციტები 7-8 MKM (%)	96±1,13	80±1,19	67±1,07
მაკროციტები > 8 MKM (%)	2.1±0,155	6+0,37	8±0,45
მიკროციტები < 6 MKM (%)	2±0,378	5±0,28	4±0,29
უჯრ.ჩრდილები (%)	1±0,132	2±0,27	5±0,37
აკანტოციტები (%)	–	7±0,35	15±0,33

n=22 (პაციენტთა რაოდენობა თითოეულ ჯგუფში) პაციენტთა ასაკი შეადგენდა 45-58 წელს



სურ.15 . სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში ნორმოციტების პროცენტული რაოდენობის ცვლილება.

1. საკონტროლო ჯგუფი.

2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე.

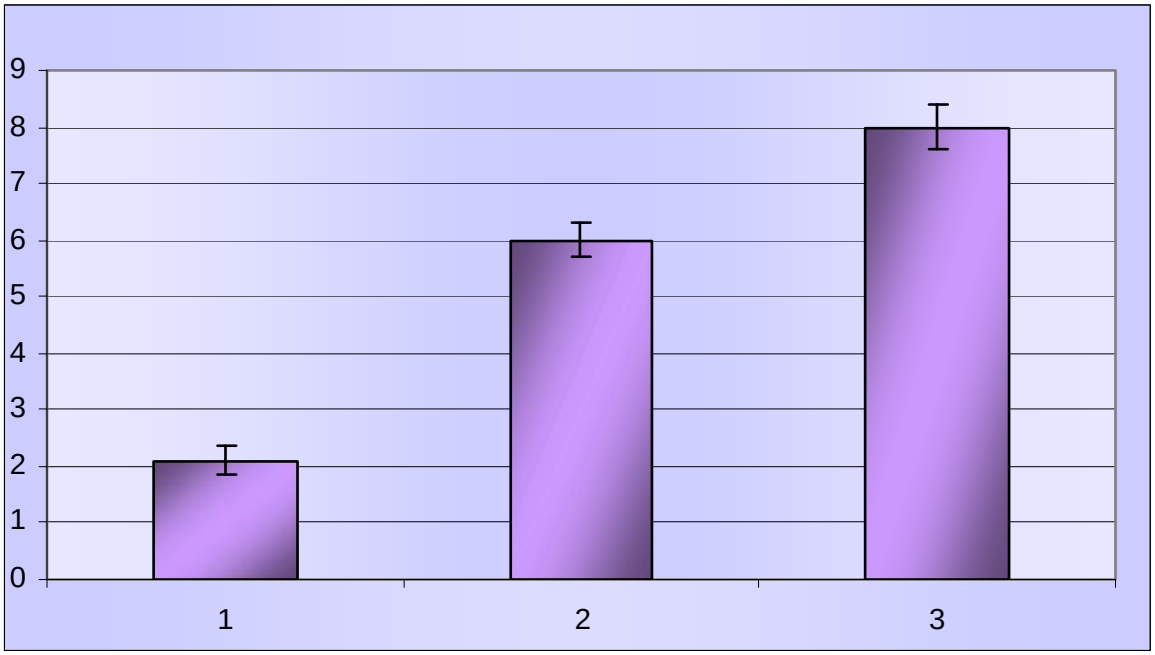
3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე.

სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში პაციენტთა სისხლში ადგილი აქვს ნორმოციტების რაოდენობის შემცირებას ~80%-მდე, ხოლო სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული პაციენტების სისხლში ნორმოციტების წილი მკვეთრად მცირდება (~67%). ნორმოციტების წილის შემცირების ფონზე დაფიქსირებულ იქნა როგორც მაკროციტების, ასევე მიკროციტების პროცენტული რაოდენობის ზრდა (ცხრ.4.,სურ.16,17).

მაკროციტების პროცენტული რაოდენობის ზრდა შესაძლებელია გამოწვეული იყოს B-12 ვიტამინის ნაკლებობით [178], ასევე ღვიძლის ჰემატოლოგიური ფუნქციის რღვევით [179]. რაც შეეხება მიკროციტების პროცენტული რაოდენობის მატებას, ცნობილია, რომ მიკროციტოზი რკინადეფიციტური ანემიისათვის არის დამახასიათებელი [180]. შესაძლოა მიკროციტების რაოდენობის ზრდა განაპირობებდეს ერითროციტების საერთო ზედაპირული ფართის ზრდასა და შესაბამისად ადსორბციული უნარის გაძლიერებას [181].

ამგვარად ნორმო-, მაკრო-, და მიკროციტების პროცენტული რაოდენობის ცვლილება იძლევა საშუალებას ვივარაუდოთ, რომ ადგილი უნდა ჰქონდეს ერითროციტების წარმოქმნის მექანიზმის, ანუ ერითროპოეზის პროცესის რღვევას [180], რაც შეცვლილი გარემო პირობებისადმი ადაპტაციური მექანიზმების შესუსტებაზე მიუთითებს აღნიშნული პათოლოგიების დროს [91,113]. ცნობილია, რომ სიმსივნის მოქმედება ერითროციტებსა და ერითროპოეზზე ხორციელდება როგორც (პირდაპირი გზით) სიმსივნურ ქსოვილში წარმოქმნილი ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების მიერ (ერითროპოეტინის რაოდენობის შემცირება, ერითრობლასტების ერითროპოეტინის მიმართ მგრძნობელობის შესუსტება, რკინისა და B-12-ის ცვლისა და

შეწოვის დარღვევა), ასევე შუალედური რგოლების საშუალებით (ნეირო-ენდოკრინული მოქმედება – არაპირდაპირი გზა): ჰიპოთალამუსის

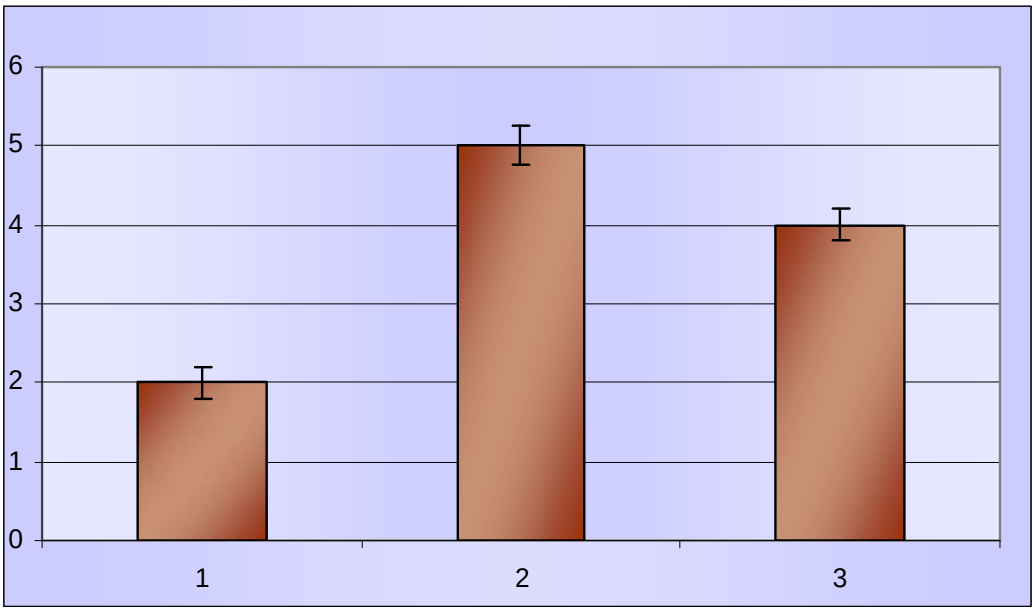


სურ. 16. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში მაკროციტების პროცენტული რაოდენობის ცვლილება.

1. საკონტროლო ჯგუფი.

2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე.

3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე.



სურ.17. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში მიკროციტების პროცენტული რაოდენობის ცვლილება.

1. საკონტროლო ჯგუფი.

2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე.

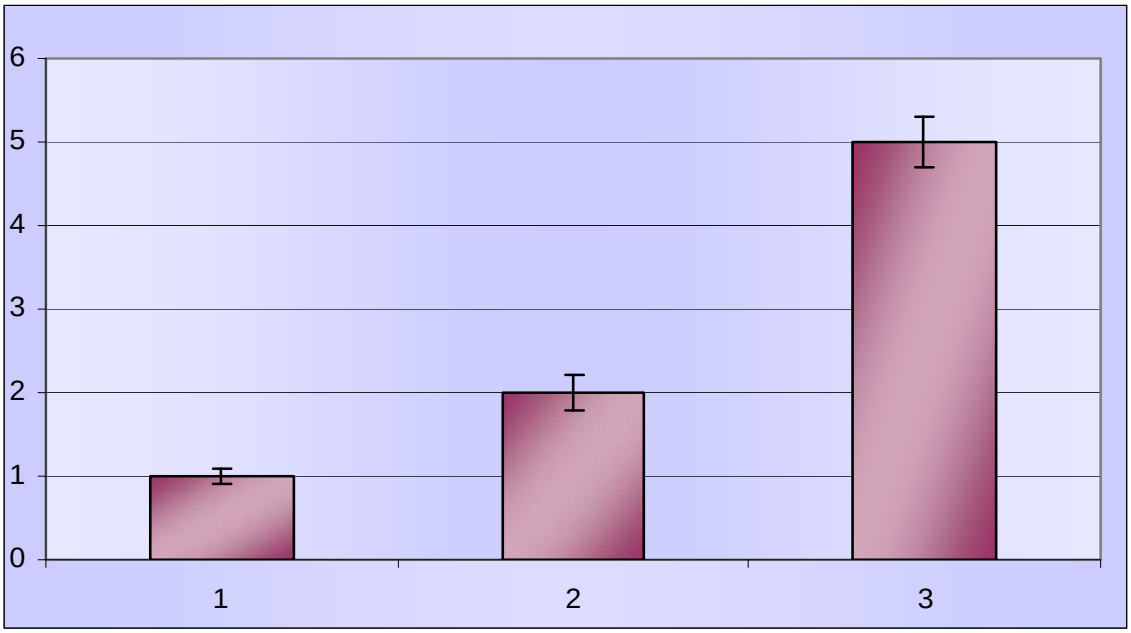
3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე.

სტრუქტურაში მიმდინარე გარკვეული ცვლილებები შესაძლებელია იწვევდნენ სიმპათიკური ნერვული სისტემის მოქმედების დათრგუნვას და შესაბამისად ერითროპოეზის პროცესის შესუსტებას [94].

გასათვალისწინებელია ისიც, რომ თითქმის ყველა ჰორმონი (მათ შორის ესტროგენები) მოქმედებს როგორც მეტაბოლიზმზე, ასევე ერითროციტებსა და ძვლის ტვინის ერთ-ერთ ფუნქციაზე _ ერითროპოეზზე [94,180]. წინა წლების გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლში მკვეთრად გაზრდილია ესტრადიოლის რაოდენობა [35], რომელიც თავის მხრივ დამრთგუნველად უნდა მოქმედებდეს ერითროპოეზის პროცესზე. ერითროპოეზის პროცესის შესუსტება ასევე შესაძლებელია დაკავშირებული იყოს ჰიპოთირეოზთან და ჰიპოინსულინემიასთან [91,94]. კვლევის შემდგომ ეტაპზე შესწავლილ იქნა უჯრედული ჩრდილების პროცენტული შემცველობა. პრაქტიკულად ჯანმრთელი პაციენტების სისხლთან შედარებით (1%), სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნით

დაავადებული ქალების სისხლში უჯრედული ჩრდილების შემცველობა «2-ჯერ იზრდება, ხოლო ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში კი «5-ჯერ (ცხრ.4., სურ.18). ცნობილია, რომ უჯრედული ჩრდილები წარმოადგენენ ჰემოგლობინისაგან თავისუფალ ერითროციტებს და ამ უკანასკნელთა დეგენერაციულ ფორმას [182], რაც შეეხება გამონთავისუფლებულ ჰემოგლობინს, ეს უკანასკნელი თვითონ უნდა იკავშირებდეს ანტიგენებს და აღნიშნული მექანიზმით იცავდეს ნორმოციტებს მათი ზემოქმედებისაგან.

ამგვარად, დაავადების დამძიმების პარალელურად, გაზრდილი უჯრედული ჩრდილების რაოდენობა უნდა მიუთითებდეს, რომ ორგანიზმი დეგენერაციული ერითროციტების ფორმითაც კი (უჯრედუ-



სურ. 18. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში უჯრედული ჩრდილების პროცენტული რაოდენობის ცვლილება.

1. საკონტროლო ჯგუფი.

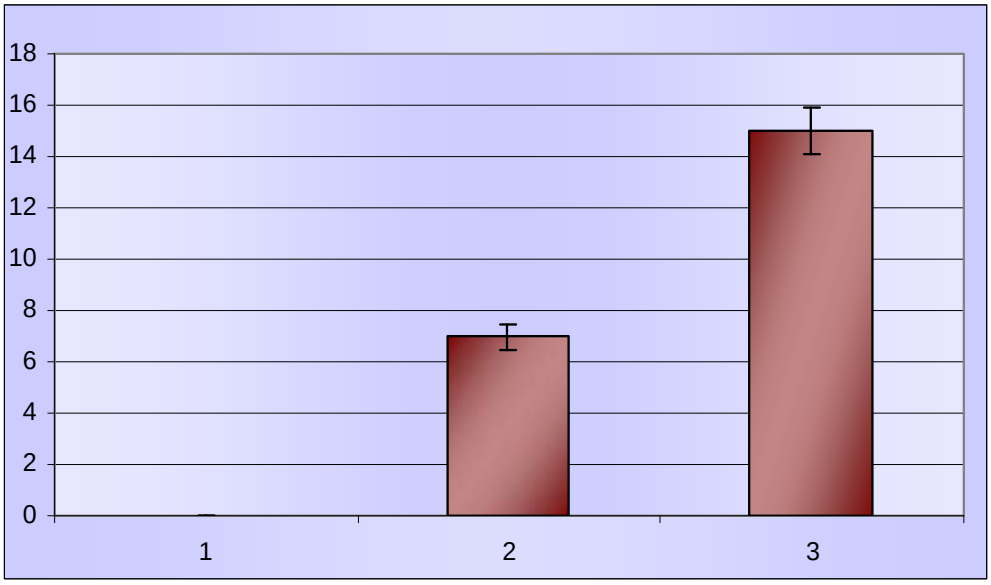
2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე.

3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე.

ლი ჩრდილები) ცდილობს გააძლიეროს ორგანიზმის დაცვითი უნარი. ე.ი. გამონთავისუფლებული ჰემოგლობინის ხარჯზე მოახდინოს ანტიგენების დაკავშირება და ნორმოციტების დაცვა, შესაბამისად, ორგანიზმის დაცვითი ფუნქციის გაძლიერება.

რაც შეეხება აკანტოციტებს, ეს უკანასკნელნი პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალების სისხლში არ აღინიშნა (ცხრ.4., სურ.19). მაშინ, როდესაც კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში სისხლში აკანტოციტები ჩნდებიან და მათი პროცენტული რაოდენობა დაახლოებით 7%-ს აღწევს, ხოლო ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში მკვეთრად იზრდება და «15%-ს უტოლდება. (ცხრ.4, სურ.19) აკანტოციტები ენერგიისაგან დაცლილ, დაბერებულ ერითროციტებს წარმოადგენენ [113,183]. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში დაბერებული ერითროციტების (აკანტოციტების) რაოდენობის მკვეთრი ზრდა კიდევ ერთხელ მიუთითებს ნორმოციტების წარმოქმნის პროცესის შესუსტებასა და ერითროპოეზის პროცესის რღვევაზე.

ამგვარად, ერითროციტების სტრუქტურული მაჩვენებლების ცვლილება სრულყოფილად ასახავს სიმსივნური დაავადების განვითარების ფონზე ერითროციტის მემბრანაში მიმდინარე სტრუქტურულ (ცხრ.1. სურ.8) და ფუნქციურ (ცხრ.2.,3) ცვლილებებს და საშუალებას გვაძლევს ვისაუბროთ ორგანიზმში მიმდინარე კანცეროგენეზის პროცესის სიმძიმეზე.



სურ. 19. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში აკანტოციტების პროცენტული რაოდენობის ცვლილება.

1. საკონტროლო ჯგუფი.

2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე.

3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე.

3.6. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ერითროციტების ზოგიერთი მორფოლოგიური თავისებურებანი

უკანასკნელ წლებში სხვადასხვა პათოლოგიური პროცესის მიმდინარეობის სადიაგნოსტიკოდ დიდი ყურადღება ეთმობა ერითროციტის მორფოლოგიური მახასიათებლების კვლევას, ვინაიდან პათოლოგიური პროცესის მიმდინარეობის ფონზე პერიფერიულ სისხლში ერითროციტის მორფოლოგიური მაჩვენებლების რაოდენობრივი ცვლილება უშუალოდ ასახავს ერითროციტების დაცვით ფუნქციასა და ორგანიზმის ერთიანი ჰომეოსტაზის მდგომარეობას [184,185,186,187].

კვლევის აღნიშნულ ეტაპზე გადავწყვიტეთ გამოგვევლინა სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული პაციენტების სისხლის ერითროციტების ზოგიერთი მორფოლოგიური თავისებურებანი, დაგვედგინა აისახებოდა თუ არა აღნიშნული მორფოლოგიური თავისებურებანი სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ერითროციტების დამცველობით უნარზე და გამოგვევლინა ის სპეციფიური ცვლილებები, რაც სიმსივნური პროცესის პროგრესირებისათვის იქნებოდა დამახასიათებელი.

აღნიშნულიდან გამომდინარე შევისწავლეთ მრგვალი და გრძელი ფორმის ერითროციტები, ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის არმქონე ერითროციტების პროცენტული რაოდენობა, ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის ფორმა და სიდიდე, რამეთუ ცნობილია, რომ ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის დიამეტრი უშუალოდ დაკავშირებულია ერითროციტების ადჰეზიურ უნართან და სრულყოფილ ფუნქციონირებასთან. გარდა ამისა აღიწერებოდა ერითროციტების გარეგნული სახე.

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების შემთხვევაში ადგილი აქვს გრძელი ფორმის ერითროციტების (ელიპტოციტები, ოვალოციტები) პროცენტული რაოდენობის მატებას. როგორც ლიტერატურიდან ცნობილია პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალების სისხლში გრძელი ფორმის ერითროციტები ~1%-ს შეადგენენ [188]. აღნიშნული მოსაზრება ჩვენი მონაცემებითაც დადასტურდა (ცხრ.5.,სურ.20). რაც შეეხება სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეების შემთხვევას, სისხლში დაფიქსირებულ იქნა გრძელი ფორმის მქონე ერითროციტების პროცენტული რაოდენობის მატება (კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში «5-ჯერ, ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში კი ~10–ჯერ).

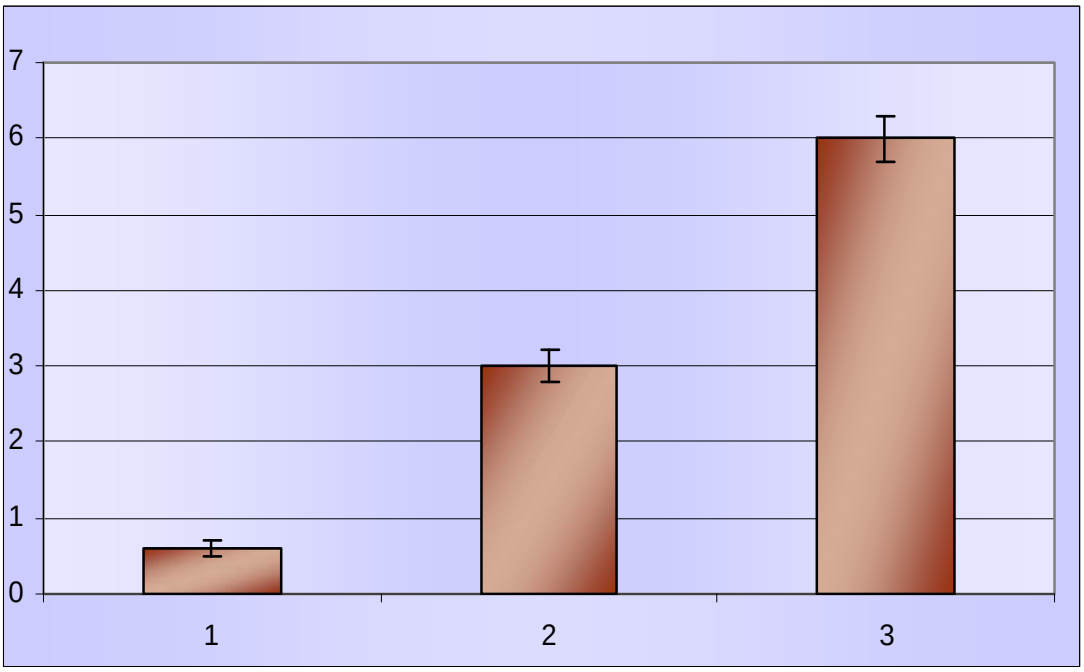
ვვარაუდობთ, რომ აღნიშნულ ცვლილებებს ერითროციტების ზედაპირული მუხტის ცვლილება განაპირობებს [171,189]. გარდა ამისა გასათვალისწინებელია, რომ სარძევე ჯირკვლის ზრდასთან და განვითარებასთან დაკავშირებული ყველა პროცესი ჰორმონალურ რეგულაციას ექვემდებარება, ხოლო სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების გამომწვევ ერთ-ერთ მიზეზად ენდოკრინული სისტემის რეგულაციაში მიმდინარე ცვლილებების ფონზე განვითარებული ჰორმონალური დისბალანსი სახელდება, რომლის ჩამოყალიბებაშიც უდიდესი როლი ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზარული სისტემის მდგომარეობას განეკუთვნება [95]. ამ უკანასკნელის ფუნქციონირების რღვევა თავის მხრივ ჰომეოსტაზის მდგომარეობის ცვლილებას ასახავს [14]. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარების შემთხვევაში გრძელი ფორმის ერითროციტების რაოდენობის მკვეთრი ზრდა უშუალოდ ერითროციტების მიერ ჰემატოენცეფალური ბარიერის (ეპენდიმური გლია) დაძლევას უკავშირდება [190]. ამგვარად გრძელი ფორმის ერითროციტების მიერ ჰემატოენცეფალური ბარიერის გადალახვა წარმოადგენს ორგანიზმის საპასუხო რეაქციას განვითარე-

ცხრილი.5.

სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ერითროციტების მორფოლოგიური მაჩვენებლების პროცენტული რაოდენობის ცვლილება
(ყოველი კონკრეტული პარამეტრისთვის აღირიცხებოდა 100 უჯრედი)

მაჩვენებლები	პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალები	სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე	სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე
გრძელი ერითროციტები (%)	0.6 ± 0,4	3 ± 0.26	6 ± 0,38
ც.შ.ნ. არმქონე ერითროციტები (%)	5 ± 0,38	26 ± 0,92	41 ± 0,85
საშუალო დიამეტრის ც.შ.ნ. მქონე ერითროციტები (%)	68 ± 0,92	46 ± 0,378	32 ± 0,53
დიდი დიამეტრის ც.შ.ნ. მქონე ერითროციტები (%)	19 ± 0,53	31 ± 0,85	16 ± 0,37
მცირე დიამეტრის ც.შ.ნ. მქონე ერითროციტები (%)	13 ± 0,378	23 ± 0,93	52 ± 1,1

ნ=22 (პაციენტთა რაოდენობა თითოეულ ჯგუფში) პაციენტთა ასაკი შეადგენდა 45-58 წელს;



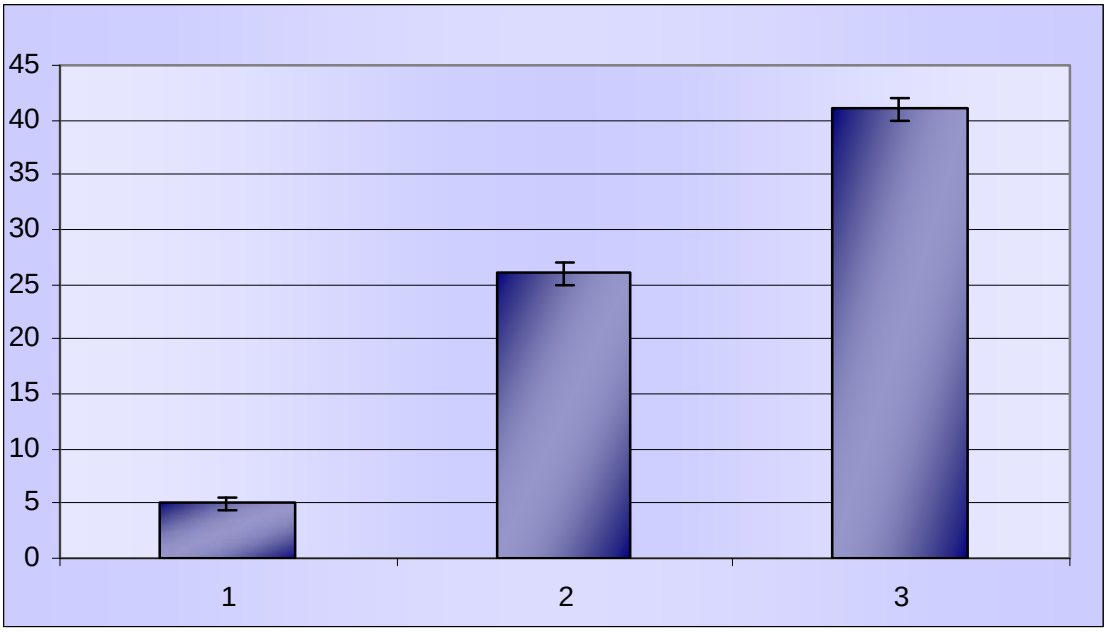
სურ. 20. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში გრძელი ერითროციტების პროცენტული რაოდენობის ცვლილება.

1. საკონტროლო ჯგუფი.

2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე.

3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე.

ბული პათოლოგიური პროცესის მიმდინარეობაზე. დაფიქსირებულ იქნა აგრეთვე ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის არმქონე (ფუნქციურად არასრულყოფილი) ერითროციტები. აღმოჩნდა, რომ პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალების სისხლში ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის არმქონე ერითროციტების რაოდენობამ ~5% შეადგინა, მაშინ როდესაც სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში სისხლში მათი რაოდენობა გაიზარდა ~26%-მდე, ხოლო ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში კი ~41%-ს გაუტოლდა (ცხრ.5,სურ.21). ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის არმქონე ერითროციტების ფუნქციური არასრულყოფილება შესაძლებელია განპირობებული იყოს ერითროციტის დისკოციტური ფორმის ცვლილებითა და შესაბამისად ფუნქციურად აქტიური ზედაპირული ფართის შემცირებით [188]. როგორც ლიტერატურიდან ცნობილია, სისხლში დიდი რაოდენობით ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის არმქონე ერითროციტების გამოჩენა მიუთითებს ერითროციტების მემბრანის ლიპიდური კომპონენტის ცვლილებაზე [191]. ასევე აღნიშნული ტიპის უჯრედები შესაძლებელია განვიხილოთ, როგორც ერითროციტების პათოლოგიური ტრანსფორ-მაციის ერთერთი ტერმინალური სტადია [188]. ჩვენს მიერ შესწავლილი იყო ასევე ერითროციტების ცენტრალური შეუღებავი ნაწილი დიამეტრის მიხედვით. გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ სარძევე ჯირკვლის როგორც კეთილთვისებიანი, ასევე ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ადგილი აქვს საშუალო დიამეტრის ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის მქონე ერითროციტების რაოდენობის კლებას. კერძოდ, პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალების სისხლში საშუალო დიამეტრის ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის მქონე ერითროციტების რაოდენობამ 68% შეადგინა (ცხრ.5,სურ.22), მაშინ როდესაც სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლში საშუალო დიამეტრის ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის

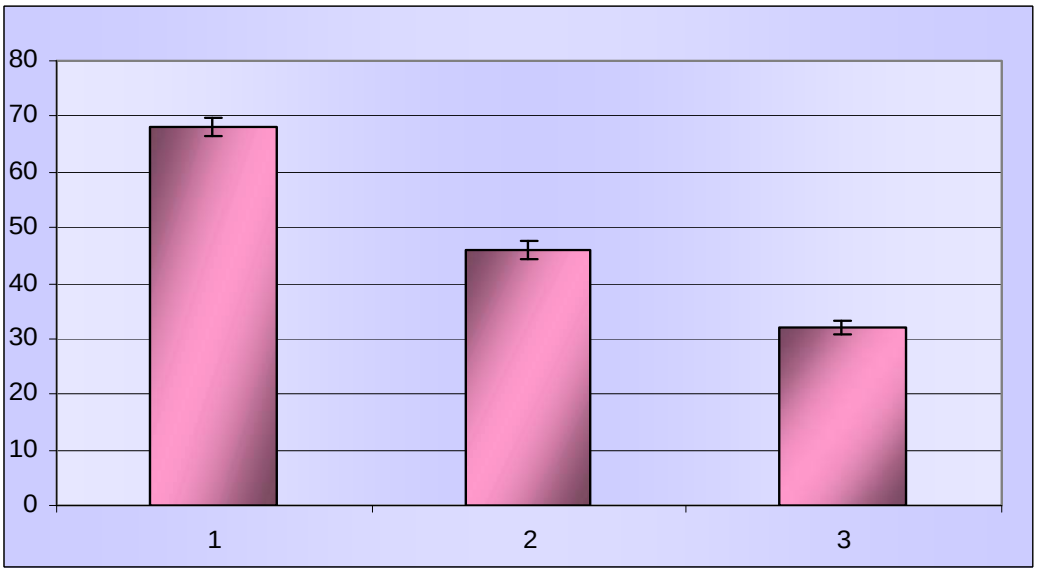


სურ. 21. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის არმქონე ერითროციტების პროცენტული რაოდენობის ცვლილება.

1. საკონტროლო ჯგუფი.

2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე.

3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე.



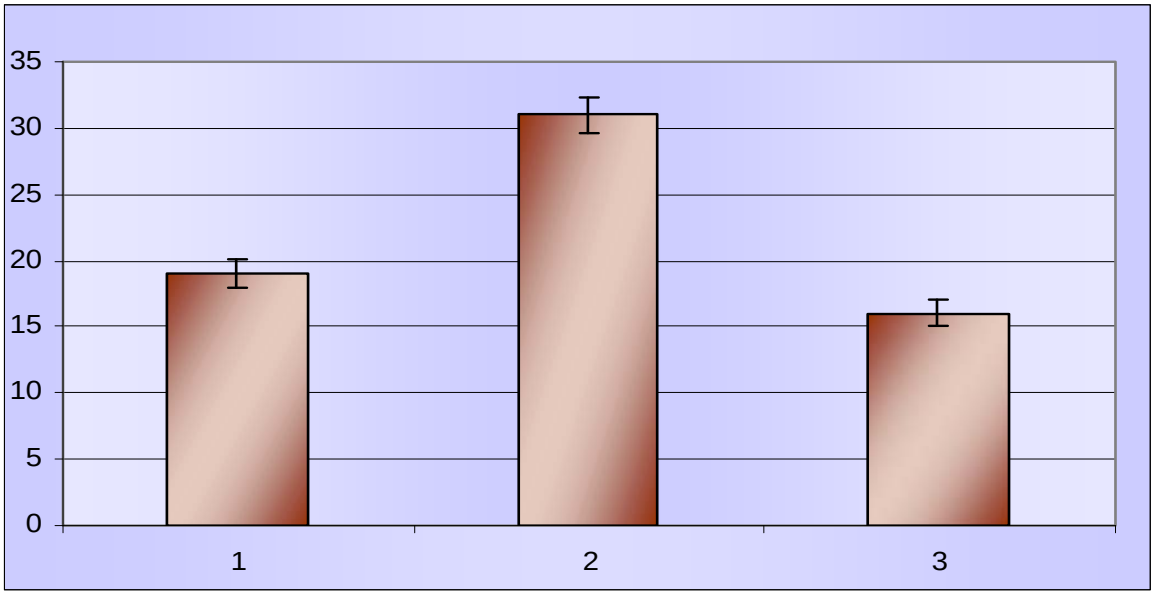
სურ. 22. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში საშუალო დიამეტრის ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის მქონე ერითროციტების პროცენტული რაოდენობის ცვლილება.

1. საკონტროლო ჯგუფი.
2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე.
3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე.

მქონე ერითროციტების პროცენტული რაოდენობა შემცირდა (~46%), ხოლო ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში უფრო მკვეთრად შემცირდა (~32%-მდე) (ცხრ.5,სურ22). ვვარაუდობთ, რომ ერითროციტების საერთო ფრაქციაში საშუალო დიამეტრის ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის მქონე ერითროციტების წილის შემცირება უშუალოდ დაკავშირებულია ერითროპოეზის პროცესის რღვევასთან ჭარბი ესტროგენული ზემოქმედების ფონზე [180].

რაც შეეხება დიდი დიამეტრის ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის მქონე ერითროციტებს, სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ადგილი აქვს საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (~19%) მათი პროცენტული რაოდენობის მატებას (~31%) (ცხრ.5,სურ.23), ხოლო სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში დიდი დიამეტრის ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის მქონე ერითროციტების რაოდენობის მნიშვნელოვან შემცირებას (~16%). ვვარაუდობთ, რომ სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში სისხლში დიდი ზომის ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის მქონე ერითროციტების პროცენტული რაოდენობის მატება განპირობებული უნდა იყოს ორგანიზმის მაკონტროლებელი სისტემების (ჰომეოსტატიკური ფუნქცია) ფუნქციონირების გაძლიერებით [184]. საშუალო ზომის ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის მქონე ერითროციტების რაოდენობის შემცირების ფონზე დიდი დიამეტრის ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის მქონე ერითროციტების რაოდენობის მატება წარმოადგენს ორგანიზმის კომპენსატორულ-ადაპტაციური ხასიათის რეაქციას [184]. რაც შეეხება სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიან სიმსივნეს, დიდი დიამეტრის ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის მქონე ერითროციტების რაოდენობის

მნიშვნელოვანი შემცირება მიუთითებს ორგანიზმის მაკონტროლებელი სისტემების მკვეთრ შესუსტებასა და დაცვითი ფუნქციის მნიშვნელო-



სურ. 23. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში დიდი დიამეტრის ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის მქონე ერითროციტების პროცენტული რაოდენობის ცვლილება.

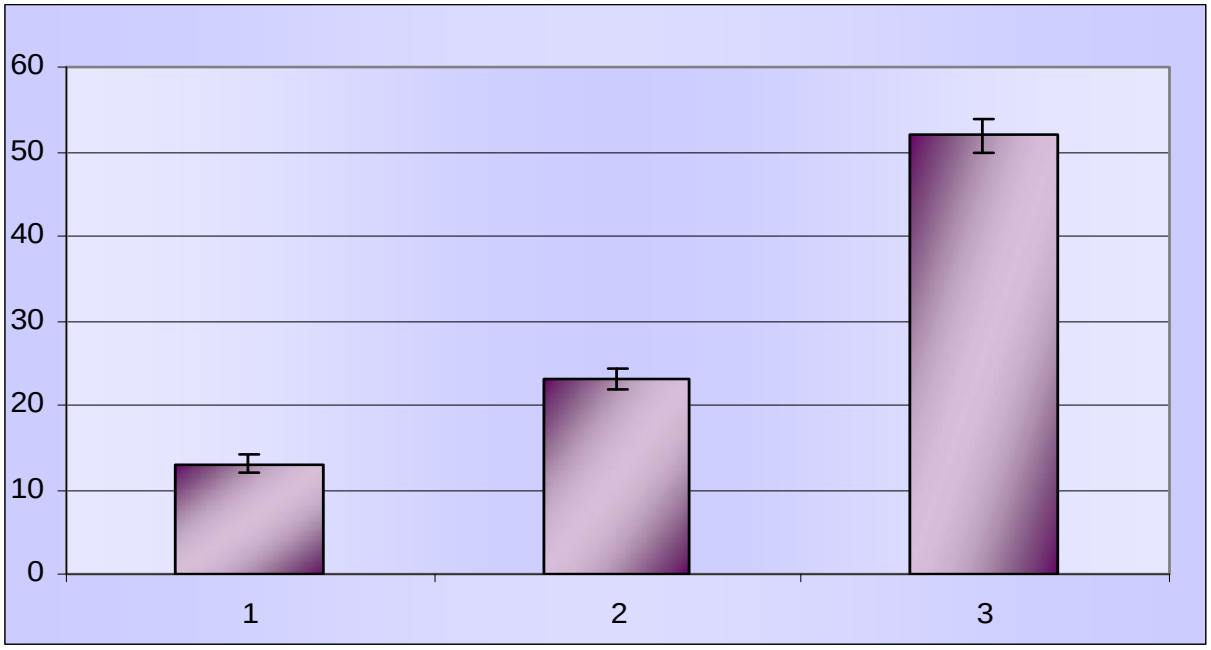
1. საკონტროლო ჯგუფი.
2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე.
3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე.

ვან დაქვეითებაზე. ცნობილია, რომ დიდი ზომის ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის მქონე ერითროციტებს შორის გამოირჩევიან ანულოციტები და პლანოციტები (ხასიათდებიან დიდი დიამეტრით და ნორმალური მოცულობით) [188]. ერითროციტების ფრაქციაში პლანოციტების გამოჩენა დაკავშირებული უნდა იყოს მემბრანის ლიპიდური კომპონენტების რეგულაციის რღვევასთან [188,192], რაც კარგად აისახა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა ერითროციტების მემბრანის ლიპიდური სპექტრის რღვევაზე (ცხრ.1).

რაც შეეხება მცირე დიამეტრის ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის მქონე ერითროციტების რაოდენობას, სარძევე ჯირკვლის როგორც კეთილთვისებიანი, ასევე

ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში აღინიშნა მათი რაოდენობის მატება, რაც მკვეთრად სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში გამოვლინდა (~52%) (ცხრ.5,სურ.24). სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში დაფიქსირდა ასევე მცირე დიამეტრის ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის წანაცვლება და არაერთგვაროვანი კონტურირება, ზემოთხსენებული ცვლილებები ერითროციტების ციტოჩონჩხის რღვევაზე მიუთითებენ [188,193,194]. აღსანიშნავია, რომ მცირე დიამეტრის ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის მქონე ერითროციტები ხშირ შემთხვევაში წარმოადგენენ გარდამავალ ფორმას დისკოციტსა და სფეროციტს შორის და შესაბამისად ასახავენ ერითროციტების ფუნქციური სრულყოფილების დაქვეითებას. აღნიშნული ცვლილებები კი მიუთითებენ სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების დროს ორგანიზმის დაცვითი ფუნქციის დაქვეითებაზე [184].

ბოლოს აუცილებელია აღინიშნოს, რომ სარძევე ჯირკვლის კიბოს ცალკეულ შემთხვევებში აღინიშნა ისეთი პათოლოგიური უჯრედების არსებობა, როგორიცაა ქსეროციტები (არასწორი ფორმის გამკვრივებული დეჰიდრატირებული უჯრედები, უშუალოდ მიუთითებს



სურ. 24. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში მცირე დიამეტრის ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის მქონე

ერითროციტების პროცენტული რაოდენობის ცვლილება

1. საკონტროლო ჯგუფი

2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე

3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე

მემბრანის სატრანსპორტო ფუნქციის რღვევაზე), შიზოციტები (შლემისებური უჯრედები) და დეგმაციტები (მოკბეჩილი უჯრედები, ექსცენტროციტები და ნახევრადჩრდილები [188]). ცნობილია, რომ შიზოციტებისა და დეგმაციტების გამოჩენა აუტოიმუნური უჯრედული მექანიზმის არასრულყოფილი ფუნქციონირებით არის განპირობებული [91,94], კერძოდ, ვვარაუდობთ, რომ კანცეროგენეზის პროცესში ადგილი უნდა ჰქონდეს ერითროციტების ზედაპირული არქიტექტონიკის ცვლილებას. ფიზიოლოგიურ პირობებში ორგანიზმის მაკონტროლირებელი სისტემის სრულყოფილი ფუნქციონირების პირობებში თიმუსური ან ძვლისტვინოვანი წარმოშობის იმუნოკომპეტენტური უჯრედები ან თავად იწვევენ შეცვლილი ერითროციტების ლიზისს, ან ხელს უწყობენ დაზიანებული ერითროციტების ფაგოციტოზს მაკროფაგების მიერ [94]. პათოლოგიის შემთხვევაში კი ადგილი უნდა ჰქონდეს იმუნოკომპეტენტური უჯრედების ფუნქციური აქტივობის ინჰიბირებას, რაც თავის მხრივ უნდა განაპირობებდეს სისხლში დიდი რაოდენობით პათოლოგიური უჯრედების გამოჩენას [91]. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთვევაში ერითრიციტების დეფექტური, დეგენერაციული ფორმების რაოდენობის ზრდა უშუალოდ მიუთითებს ორგანიზმის ერთიანი ჰომეოსტაზის რღვევაზე [184,195].

ჩატარებული გამოკვლევები მოწმობენ, რომ სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების განვითარებას თან სდევს ერითროციტის მემბრანაში მიმდინარე სხვადასხვა სახის დარღვევები (ცხრ.1,2,3,), რომლებიც უნდა იწვევდეს მთელი რიგი ცხოველქმედების პროცესების ნორმალური მიმდინარეობის რღვევას სიცოცხლის ელემენტარული ერთეულის უჯრედის დონეზე, რაც მთლიანი ორგანიზმის ჰომეოსტაზის ნგრევის საფუძველი შეიძლება გახდეს. ორგანიზმის ჰომეოსტატიკური ფუნქციის დაქვეითებას სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში გამოკვეთილი მნიშვნელოვანი მორფო-სტრუქტურული ცვლილებებიც ასახავენ.

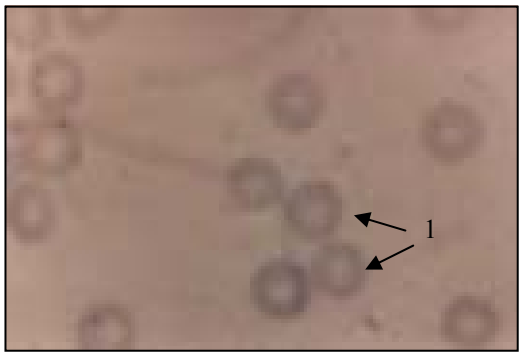
მიგვაჩნია, რომ ერითროციტების მორფოლოგიური კვლევა ფუნდამენტურ კვლევებზე დაყრდნობით შესაძლებელია წარმოადგენდეს მნიშვნელოვან დამხმარე ტესტს სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების დიაგნოსტიკისა და მიმდინარეობის დინამიკის შეფასებისათვის.

3.7. ერითროციტების პათო/მორფოლოგიური ცვლილებების შესწავლა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში

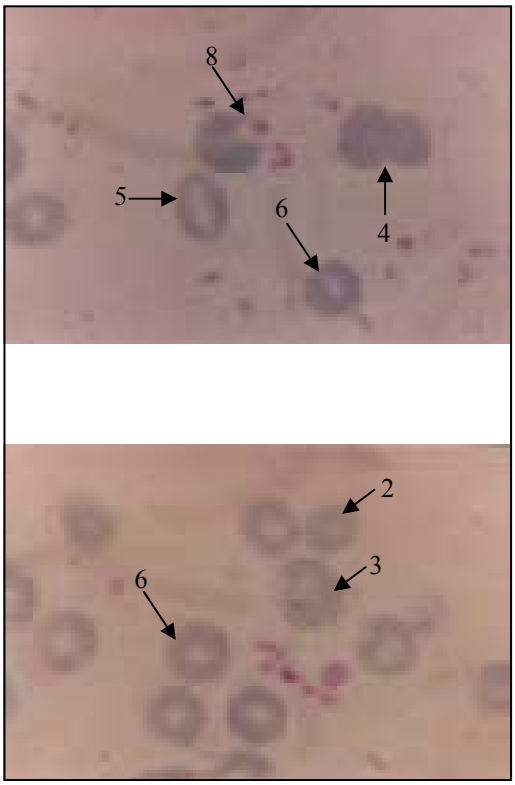
ერითროციტის დაცვითი ფუნქცია (წამლების, ჰორმონებისა, ნეირომედიატორებისა და ანტიგენების ადსორბციის, ტრანსპორტირების, დეპონირებისა და მეტაბოლიზმის უნარი) წარმოადგენს ორგანიზმის მაკონტროლებელი სისტემების სრულყოფილი ფუნქციონირების ერთ-ერთ უმნიშვნელოვანეს რგოლს. შესაბამისად, ერითროციტების მორფო-სტრუქტურული ცვლილებები ასახავენ რა ერითროციტის მემბრანაში მიმდინარე სტრუქტურულ-ფუნქციურ ცვლილებებს, წარმოადგენენ მნიშვნელოვან კომპონენტებს ონკოლოგიური დაავადებების პათოგენეზში. აღნიშნულიდან გამომდინარე ერითროციტების პათო/მორფოლოგიური სურათების კვლევას შესაძლოა ჰქონდეს დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა, ასახოს დაავადების მიმდინარეობის სირთულე და წარმოადგენდეს მკურნალობის ეფექტურობის ობიექტურ კრიტერიუმს, რამეთუ ცნობილია, რომ ონკოლოგიური დაავადებების პათოგენეზში აღნიშნული ცვლილებები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ.

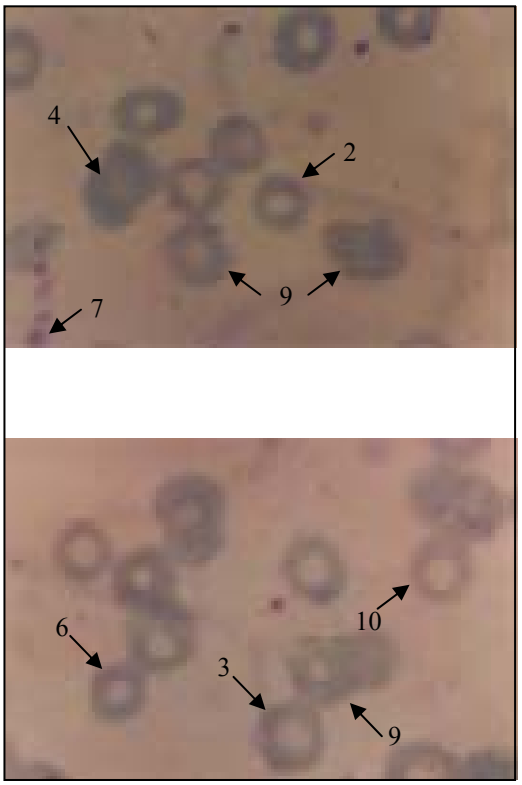
ერითროციტების სინათლის მიკროსკოპულმა შესწავლამ უჩვენა, რომ საკონტროლო ჯგუფის პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალების სისხლში (სურ.25,ა) ფიქსირდება მრგვალი (ნორმოციტები, მაკროციტები, მიკროციტები) და გრძელი ფორმის ერითროციტები, ერითროციტები ცენტრალური შეუღებავი ნაწილით (დიდი, საშუალო და მცირე დიამეტრის) და ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის არმქონე ერითროციტები. რაც შეეხება სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიან სიმსივნეს (სურ.25,ბ), სინათლის მიკროსკოპულმა გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ აღნიშნული

პათოლოგიის დროს ფიქსირდება პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალების ერითროციტებისათვის დამახა-



ა





ბ გ

სურ. 25. ერითროციტების მორფო-სტრუქტურული სურათი (სინათლის მიკროსკოპი) (10X2X100).

ა.-საკონტროლო ჯგუფი; ბ.-სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე; გ.-სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე;

1-საშუალო დიამეტრის ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის მქონე ნორმოციტი; 2-მიკროციტი; 3-მაკროციტი; 4-ადჰეზია ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის არმქონე ერითროციტებს შორის; 5-დიდი დიამეტრის ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის მქონე ოვალოციტი; 6-მცირე დიამეტრის ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის მქონე ერითროციტი; 7-გიგანტური ზომის დეგენერირებული თრომბოციტები; 8-

გიგანტური თრომბოციტების ადჰეზია პათოლოგიურ ერითროციტზე; 9-უფორმო პათოლოგიური ერითროციტები; 10-დიდი დიამეტრის ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის მქონე მაკროციტი.

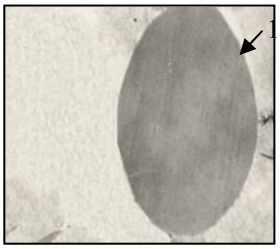
სიათებელი ყველა სტრუქტურული მაჩვენებელი იმ განსხვავებით, რომ სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ადგილი აქვს აღნიშნული მაჩვენებლების პროცენტული რაოდენობის ცვლილებას. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ჩნდება აგრეთვე პათოლოგიური ერითროციტებიც. აღნიშნული ცვლილებები სიმსივნური პროცესის განვითარებით არის განპირობებული და უშუალოდ მიუთითებს ერითროპოეზის პროცესის რღვევაზე [94] (მცირდება ნორმოციტების რაოდენობა, ამასთანავე მცირდება საშუალო დიამეტრის ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის მქონე ნორმოციტების წილი, ხოლო ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის არმქონე ერითროციტების რაოდენობა მნიშვნელოვნად იზრდება). მხედველობაში მისაღებია ის გარემოებაც, რომ სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში გარკვეული ცვლილებები შესაძლებელია ორგანიზმის მაკონტროლებელი სისტემების ფუნქციონირების გააქტიურებითაც იყოს განპირობებული [184] (ნორმოციტების წილის შემცირების ფონზე იზრდება მიკროციტების წილი, რაც უშუალოდ დაკავშირებულია მოცულობის ერთეულში სასარგებლო ზედაპირული ფართის ზრდასთან, ასევე საშუალო დიამეტრის ც.შ.ნ.-ს მქონე ერითროციტების რაოდენობის შემცირების ფონზე იზრდება დიდი დიამეტრის ც.შ.ნ.-ს მქონე ერითროციტების პროცენტული რაოდენობა). აღნიშნული მოსაზრების სასარგებლოდ მეტყველებს ის გარემოებაც, რომ სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ფიქსირდება გიგანტური თრომბოციტების ადჰეზია ერითროციტების ზედაპირზე (სურ.25,ბ). როგორც ცნობილია, პათოლოგიური ერითროციტების ზედაპირზე თრომბოციტების ადჰეზია დაბალი ფუნქციური აქტივობის მქონე ერითროციტებისათვის გარკვეული ფილტრის როლს ასრულებს [196]. ამგვარად სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ერითროციტების პათო/მორფოლოგიური სურათების განხილვისას შეგვიძლია ვისაუბროთ როგორც დაავადების გამოვლინებაზე, ასევე გარკვეულწილად

ორგანიზმის გაძლიერებულ თავდაცვით პასუხზე განვითარებული სიმსივნური პათოლოგიის საპასუხოდ.

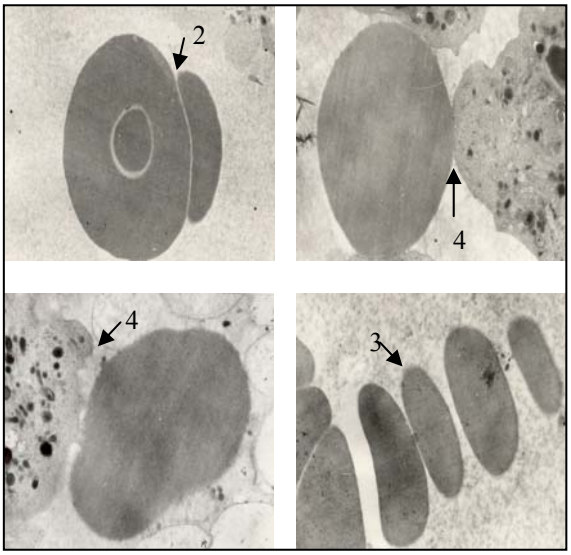
რაც შეეხება სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული პაციენტების სისხლის ერითროციტების პათო/მორფოლოგიური სურათების შესწავლას სინათლის მიკროსკოპის საშუალებით. (სურ.25,გ) გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ აღნიშნული პათოლოგიის დროს ფიქსირდება კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების ერითროციტებისათვის დამახასიათებელი ყველა სტრუქტურული მაჩვენებელი, იმ განსხვავებით, რომ სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ადგილი აქვს აღნიშნული მაჩვენებლების პროცენტული რაოდენობის ცვლილებას როგორც საკონტროლო ჯგუფის, ასევე კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლის ერითროციტების შესაბამის მაჩვენებლებთან შედარებით. ამასთანავე ცვლილებები, რომლებიც სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში მაკონტროლებელი სისტემების აქტივაციაზე მიუთითებენ, აღნიშნულ შემთხვევებში არ ფიქსირდება (მიკროციტების წილი კეთილთვისებიან სიმსივნესთან შედარებით ისევ შემცირებულია, დიდი დიამეტრის ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის მქონე ერითროციების პროცენტული რაოდენობა საკონტროლო მაჩვენებელზეც კი ნაკლებია), რაც ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარების ფონზე ორგანიზმის მაკონტროლებელი სისტემის ფუნქციონირების დაქვეითებით უნდა იყოს განპირობებული. აღნიშნული მოსაზრების სასარგებლოდ მეტყველებს ის გარემოებაც, რომ სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში არ ფიქსირდება გიგანტური თრომბოციტების ადჰეზია ერითროციტების ზედაპირზე, აღინიშნება მხოლოდ ცალკეული დიდი ზომის დეგენერირებული თრომბოციტები (სურ.25,გ), რაც თრომბოციტების ფუნქციური აქტივობის დაქვეითებაზე მიუთითებს [197]. აღსანიშნავია, რომ სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში მკვეთრად არის გამოხატული ადჰეზია ერითროციტებს შორის. აღნიშნული ფაქტი უშუალოდ დაკავშირებული უნდა იყოს ერითროციტების მემბრანის სტრუქტურისა და შესაბამისად ფუნქციის ცვლილებასთან (ერითროციტის ზედაპირული მუხტის ცვლილება) [167,198,199]. გარდა ამისა აღნიშნული ცვლილებები მიუთითებს არასპეციფიკური ანტიგენებისა და ტოქსინების არსებობაზეც [200].

კვლევის შემდგომ ეტაპზე შევისწავლეთ ერითროციტების მორფოლოგიური სურათი ელექტრონული მიკროსკოპის საშუალებით. გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ საკონტროლო ჯგუფის ქალების სისხლში (სურ.26,ა) ფიქსირდება ძირითადად მკვეთრად კონტურირებული ნორმოციტები, რომელთა ზედაპირზე არ აღინიშნება ცვლილებები შეღებვის ზონების გადანაწილებაში.

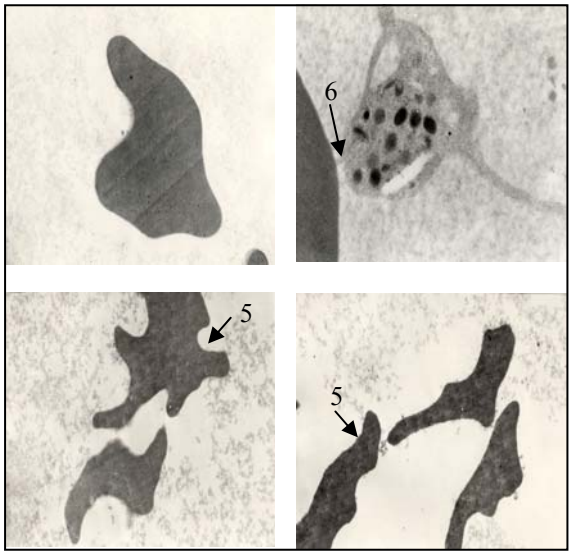
მასალის ელექტრონული მიკროსკოპიის მეთოდით შესწავლამ გვიჩვენა, რომ სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში (სურ.26,ბ) ერითროციტები კარგად კონტურირებულია, შეიმჩნევა ხშირი ადჰეზია სხვა ფორმიან ელემენტებთან, კერძოდ თრომბოციტებთან. აგრეთვე დაფიქსირდა ადჰეზია ერითროციტებს შორის აღინიშნა ასევე გრძელი ფორმის ერითროციტების არსებობაც, რაც სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში მაჩვენებელია როგორც ერითროპოეზის პროცესის რღვევისა, ასევე შესაძლებელია განხილულ იქნას როგორც მაკონტროლებელი სისტემების ფუნქციონირების აქტივაცია. რაც შეეხება სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევას (სურ.26,გ), ერითროციტები კვლავ კარგად კონტურირებულია. თუმცა დაფიქსირდა



ა



ბ



გ

სურ. 26. ერითროციტების მორფო-სტრუქტურული სურათი (ელექტრონული მოკროსკოპი)(8000X2)
ა.-საკონტროლო ჯგუფი; ბ.-სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე; გ.-სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე;
1-ნორმოციტი; 2- ადჰეზია ერითროციტებს შორის; 3-გრძელი ფორმის ერითროციტი; 4-გიგანტური თრომბოციტების ადჰეზია ერითროციტზე; 5-ერითროციტის პათოლოგიური ფორმები;
6- ადჰეზია თრომბოციტსა და ერითროციტს შორის არ აღინიშნება.

ძირითადად უფორმო პათოლოგიური ერითროციტები. აუცილებელია აღინიშნოს, რომ ერითროციტის ზედაპირზე თრომბოციტების ადჰეზია უმნიშვნელოდ გამოიხატა

ამგვარად, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების გენეზში ერითროციტების პათო/მორფოლოგიური სურათების კვლევას შესაძლებელია გააჩნდეს როგორც დიაგნოსტიკური, ასევე პროგნოზული მნიშვნელობა, რამეთუ სიმსივნის ცალკეულ პათოგენეტიკურ ვარიანტს შორის არსებული განსხვავებები წარმოადგენენ როგორც დამხმარე სადიაგნოსტიკო ტესტს, ასევე საშუალებას იძლევიან ვისაუბროთ განვითარებული სიმსივნური პათოლოგიის ფონზე ორგანიზმის მაკონტროლირებელი სისტემების ფუნქციონირების სრულყოფილებაზე.

თავი IV

დ ა ს კ ვ ნ ე ბ ი

სარძევე ჯირკვლის სიმსივნებით დაავადებული ქალების სისხლის ერითროციტების სტრუქტურისა და ფუნქციის ცვლილების შესწავლის შედეგად:

- დადგენილ იქნა, რომ სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების განვითარებას თან სდევს ლიპიდების სინთეზისა და ცვლის რეგულაციის რღვევა (ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობისა და ამინოშემცველი ფოსფოლიპიდების რაოდენობის შემცირება, ქოლესტეროლისა და ქოლინშემცველი ფოსფოლიპიდების რაოდენობის მატება), რომელიც ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროცესების აქტივაციისა და შესაბამისად თავისუფალრადიკალური პროცესების გააქტიურების ფონზე მიმდინარეობს. აღნიშნული პროცესები ხელს უწყობენ ორგანიზმში ლიპოპეროქსიდაციის

პროდუქტების დაგროვებას, რომლებიც თავის მხრივ ახორციელებენ უჯრედებზე სისტემურ დამაზიანებელ ზემოქმედებას.

- გამოვლენილ იქნა სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში მნიშვნელოვანი ცვლილებები 3 ზოლის (95 KD) და 4.1 ზოლის (80 KD) ცილოვან ფრაქციებში. რაც შეეხება სხვა ზოლის ცილოვან ფრაქციებს, როგორც ავთვისებიანი, ასევე კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში, დაფიქსირებულ იქნა მხოლოდ უმნიშვნელო რაოდენობრივი ცვლილებები. ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში აღნიშნული ცვლილებები მიუთითებენ მემბრანის ციტოჩონჩხის დესტაბილიზაციაზე, ერითროციტის სტრუქტურის რღვევაზე, რაც თავის მხრივ უნდა განაპირობებდეს ერითროციტის მემბრანის ფუნქციის რღვევას.
- გამოვლენილ იქნა ფერმენტ Na^+,K^+-ატფ-აზას აქტივობის დაქვეითება სარძევე ჯირკვლის პათოლოგიების დროს, რაც მკვეთრად აისახა სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში. აღნიშნული ფაქტი განპირობებული უნდა იყოს სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლის ერითროციტების მემბრანის ფიზიკურ-ქიმიური მახასიათებლების ცვლილებით, ენერგიისაგან დაცლილი ერითროციტების (აკანტოციტების) რაოდენობის მკვეთრი ზრდითა და პათოლოგიური ერითროციტების გაჩენით.
- დადგენილ იქნა, სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის დროს, ფერმენტ Na^+,K^+-ატფ-აზას აქტივობის მკვეთრი შემცირების ფონზე არეში Na^+-ის იონების კონცენტრაციის შემცირება. აღნიშნული ფაქტი მიუთითებს Na^+-ის იონების გადატანის პროცესის შესუსტებაზე. არეში Na^+-ის იონების კონცენტრაცია პირდაპირ კავშირშია აქტიური სატრანსპორტო სისტემის ფუნქციონირებასთან.
- დადგენილ იქნა, სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის დროს, ფერმენტ Na^+,K^+-ატფ-აზას აქტივობის მკვეთრი შემცირების ფონზე არეში K^+-ის იონების კონცენტრაციის მატება. აღნიშნული ფაქტი მიუთითებს K^+-ის იონების გადატანის პროცესის ასევე შესუსტებაზე. არეში K^+-ის იონების კონცენტრაცია უკუპროპორციულ დამოკიდებულებაშია აქტიური სატრანსპორტო სისტემის ფუნქციონირებასთან.

- გამოვლენილ იქნა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების დროს ერითროციტების ელექტროფორეზული ძვრადობის შემცირება, რაც მკვეთრად აისახა სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში. აღნიშნული მაჩვენებლის ცვლილება მიუთითებს ერითროციტის ზედაპირული მუხტის ცვლილებაზე და შესაბამისად ასახავს ერითროციტის ფუნქციურ მდგომარეობას.
- დადგენილ იქნა ნორმოციტების მკვეთრი შემცირების ფონზე მაკროციტების, მიკროციტების, უჯრედული ჩრდილებისა და აკანტოციტების რაოდენობის მატება სარძევე ჯირკვლის როგორც კეთილთვისებიანი, ასევე ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში, რაც მკვეთრად აისახა ავთვისებიანი სიმსივნის დროს. (აღსანიშნავია, რომ აკანტოციტები საკონტროლო ჯგუფის პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალების სისხლში საერთოდ არ გვხვდება). ზემოთ აღნიშნული მკვეთრად გამოხატული ცვლილებები სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის დროს მიუთითებენ ერითროციტების წარმოქმნის მექანიზმის ანუ ერითროპოეზის პროცესის რღვევაზე, რომელიც შესაძლოა ხორციელდება ერთის მხრივ სიმსივნურ ქსოვილში წარმოქმნილი ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებებით, მეორეს მხრივ კი ნეირო-ენდოკრინული მოქმედებით.
- დადგენილ იქნა სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეების შემთხვევაში მრგვალი და გრძელი ფორმის ერითროციტების, ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის მქონე და ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის არმქონე ერითროციტების პროცენტული რაოდენობის ცვლილება. გამოვლენილ იქნა პათოლოგიური ერითროციტებიც. აღნიშნული ცვლილებები ერთად, კომპლექსში მიუთითებენ ერთის მხრივ ერითროპოეზის პროცესის რღვევაზე ორივე სიმსივნის შემთხვევაში და მეორეს მხრივ კი ორგანიზმის მაკონტროლებელი სისტემის ფუნქციონირების ნაწილობრივ გააქტიურებაზე კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში, რაც ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში არ ვლინდება.
- გამოვლენილ იქნა კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში სინათლისა და ელექტრონული მიკროსკოპიის საშუალებით ადჰეზია ერითროციტებს შორის. გარდა ამისა გიგანტური თრომბოციტების ადჰეზია ერითროციტების ზედაპირზე, რასაც ადგილი არა აქვს ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში.

- გამოვლენილ იქნა ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში დიდი ზომის დეგენერირებული თრომბოციტები და მკვეთრად გამოხატული ადჰეზია ერითროციტებს შორის, რაც ერითროციტის მემბრანის სტრუქტურული და შესაბამისად ფუნქციური ცვლილებებით უნდა იყოს გამოწვეული.
- გამოვლენილ იქნა ელექტრონული მიკროსკოპიის საშუალებით, ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში უფორმო პათოლოგიური ერითროციტები.

პათომორფოლოგიური ცვლილებები სინათლისა და ელექტრონული მიკროსკოპიის საშუალებით შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების დიფერენცირებისათვის.

თავი V

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Adami H., Perssoh I., Ekbon A. The aetiology and pathogenesis of human breast. // J. Breast.2002.v.333.p. 198-207.
2. Заридзе Д. Г. Епидемиолгия и скрининг рака молочной железы // Вопр. онкологии; 2002, Т.48, №4-5; 489-495.
3. Ravdin P.M., Siminoff L.A., David G.J. et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer // J. Clin. Oncol. 2001. v.19; p. 980-991.
4. Прилепская, В.Н, Швецова, О.Б. Доброкачественные заболевания молочных желез: принципы терапии в помощь практическому врачу // Гинекология, 2000.Т.2, №6.
5. BREAST CANCER STAGES http: //www.armidex.com/images/breast_cancer_stages.jpg
6. Анатомия молочной железы. Центр иммунологии и репродукции. http://www.cironline.ru/ /artikles/breast/67/
7. http://www.as15.na.it/anatomia_seno/breast_2.jpg
8. Овсянникова Т.В. Дисгормональные заболевания молочных желез. http://medi.ru/doc/181719.htm.
9. Сметник, В.П. Половые гормоны и молочная железа /Гинекология Т2 №5.2000.
10. Ли, Л.А. Мартынюк В.А и др //Вопр. онкологии; 1998;№4; с.7-10.
11. Абелев Г.И. Что такое опухоль. Соросовский образовательный журнал, №10, 1997. с.85-90.

12. Йен С.К., Джаффе Р.Б. Репродуктивная эндокринология // М., Медицина, 1998, т.1.,703с.
13. Руководство по эндокринной гинекологии // Ред. Е.М. Вихляева – М., МИА, 1997, 766с.
14. Лейкок Дж.Ф., Вайс П.Г. Основы эндокринологии, М., “Медицина”, 2000.
15. Stojilkovi S.S, Reinhart J. Catt K.J (1994). Gonadotrophinreleasing hormone receptors: structure and signal transduction pathways.// Endocrine Revieus, 15, 462-99.
16. Серов В.Н, Тагиева Т.Т, Прилепская В.Н. Диагностика заболевании молочных желез. // Гинекология. Т.8.№1 2006 http://www.anticancer.net/resan/r_mamma_html_47k.
17. Дильман,В.М. Эндокринологическая онкология, Ленинград; мед: 1983; стр.212.
18. Берштеин Л.М. Гормональный канцерогенез. СПб.: Наука, 2000.с.170
19. Иловайская И.А., Марова Е.И. Биология пролактина, нейроэндокринный контроль и регуляция // Акушерство и гинекология. 2005 №5 с.42-44.
20. Бурдина, Л.М. Клинико-рентгенологические особенности заболевании молочных желез у гинекологических больных репродуктивного возраста :Дис. д-ра мед наук. 1998.
21. Берштеин, Л.М. Гормональный канцерогенез. //Природа; 2000 №3
22. Gross P.E. Strasser K. Aromatose, inhibitors in the treahment and prevention of breast cancer// bid-2001.-Vol. 19-P 881-894.
23. Герштеин Е.С.,и др. Значение определения рецепторов андрогенов в злокачественных опухолях молочной железы.,// Вопр. онкологии. Т. 34. №12, 1988. 1460-1464
24. Коростелева Л., Пеперсон С., Бепевскии А. Дисгормональная гиперплазия молочных желез. // Медицинская газета. 2004 №80-13. www.rusmedserv.com.
25. Класификация заболевании молочных желез. Центр имунологии и репродукции. http://www.cironline.ru/.
26. Смадийчук Е, Мастопатия-фактор риска. “Зеркало недели”., 2004. №34(509). On the NEB.htm.
27. Пушкарев С.В, Скуридина И.В, Трачук О.А, Юмсаков В.Щ, Поповников Е.С, Серебряк Т.В. Клинические аспекты мастопатии. http://www.feokarpin.ru/s5.htm.
28. Самойлова Т.А. Современные представления о фиброзно-кистозной мастопатии // Акушерство и гинекология. 1986. №2. с.3-6.
29. Гончаренко Г.В. Мастопатия - повышенный уровень пролактина. http://www.ortho.ru/6-paper/Women/mactopatya-15.htm
30. Автандилов Г.Г., К вопросу о гистологической номеклатуре и классификации стадии канцерогенеза в молочной железе. //Вопр. онк.2001.т.47. №5 с.584-589.

31. Armstrong K., Eisen A., Weber B. Assessing the risk of breast cancer//N.Engl.J.Med. 2000. vol.342 p.564-571.
32. Берштеин Л.М., Бояркина М.П., Цырлина Е.В., Семиглазов В.Ф. Величина коэффициента гейла у больных раком молочной железы: связь с менструальным статусом, массой тела и рецепторным фенотипом опухоли. // Вопр. Онкологии. 2004. т.50. №3.
33. Wrensch M., Chew T., Farron G. et al. Risk factors for breast cancer in a population with high incidence rates // Breast Cancer Res – 2003. vol.5. p88-102.
34. Clamp A., Danson S., Clemons M. Hormonal risk factors for breast cancer: identification, chemoprevention and other intervention strategies // Lancet. Oncol. 2002. vol.3.p.611-619.
35. Берштеин Л.М. Внегонадная продукция эстрогенов //роль в физиологии и патологии СПб.: Наука, 1998, с.172
36. Гормоны молекулярные механизмы действия. http://obi.img. ras.ru/nunbio/Endocrinolojy/0004E@24.html.
37. Атауллаханов Ф.И., Каскады ферментативных реакции и их роль в биологии. // Соросовский образовательный журнал. Том 6. №7. 2000. с.2-10.
38. Armonio G., Freeman M, Choy H. Enhancement of radiation effects in vitro by the estrogen metabolite 2-methoxyestradiol //Radiat, Res.2002. vol.153. p.384-391.
39. Santen R.J. Потенцианальная возможность использования ингибиторов аромаразы в профилактике рака молочной железы // Воп. онкологии; 2001; Т47;№2 187-194.
40. Bartsh H. Поиск агентов, повреждающих днк и опасных для человека: некоторые итоги исследовании по этиологии рака //Вопр. Онкологии. 2004. т.50 №3 с.261-66
41. Yuew, Wang J.P. Hamilton C.J. et.al. In situ aromatisation enhances breast tumor estradiol levels and cellular proliferation// cancer res.1998.Vol.58.P. 927-932.
42. Santer S.J. Pauley R.J. Tait Latal, Aromatase activily and exsresion in breast canser and benign breast tissue stromal cells//lbid-1997-Vol.82;P.200-208.
43. Герштеин Е.С.Тканевые маркеры как факторы прогноза при раке молочной железы. // Практическая онкология; 2002 Т3. №1.стр 38-44;
44. Гарднер В. Роль половых гормонов в процессе возникновения экспериментальных опухолей// Успехи в изучении рака: Пер. с англ. М.,1989 Т.1 с.122-187
45. Федосов А.В., Семейкин, А.В. Прогестины: молекуларные механизмы контроля пролиферации и апоптоза клеток чуствительных тканей. // Вопр. онкологии, 2003, Т49, №1, 9-19.

46. Бескровный С.В., Ильин А.Б., Скрябин О.М., Влияние препаратов гестагенного ряда на морфофункциональное состояние молочных желез. /ФИК Мед и Каль. http://medi.ru/doc/181703.htm.
47. Ding Y, Wen Y, Spohn B, et al. Proapoptotic and Antitumor Activities of Adenovirus-mediated p202 Gene//Clin Cancer Res. 2002. Vol.8(10). p3290-3297.
48. Martin M.B., Franke T.F., Stoica G.E. et al. A role for Act in mediating the estrogenic functions of epidermal growth factor and insulin-like growth factor // Endocrinology. 2000. vol.141. p.4503-4511.
49. Провоторов В. М., Грекова Т. И., Будневский А. В. 2002г. Тиреоидные гормоны и нетиреоидная патология. // Мед. газета. 2004. №80-13
50. Franklin, J.A.(1994). The managment of hyperthyroidism. // New ENGLAND Jornal of Medecine,1994, 330, 1731-8
51. Adami H.-O., perssoh I., Ekbon A., The aetiology and pathogenesis of human breast//Mutat. Res. 1995. V. 333 P 29-35.
52. Эллиниди В.Н., Аникеева Н.В., Гончарова О.А и др. Имуногистохимические исследование рецепторов прогестерона в раке молочной железы. //Вопр. Онкологии. 2004. т.50. №2. с.234-237.
53. Bjornstrom L., Sjoberg M. Signal transducers and activators of transcription as downstream targers of nongenomic estrogen receptor actions // Mol. Endocrinol. 2002.vol.16. p.2202-2214.
54. Ермилова, В. Д. Роль современной потоморфологии в характеристике рака молочной железы, Практическая онкология; Т.3.№1-2002 с.15-20.
55. Calzada L., Martinez J.M. et al. Hormone-related factors associated with hormone receptor levels in breast cancer // Gynecol. Obstet. Invest. 2001. vol 52(4) p.264-268.
56. Huang W.Y., Newman B., Millikan R.C. et al. Hormonerelated factors and risk of breast cancer in relation to estrogen and progesterone receptor status // Amer.J.epidemiol. 2000. vol.151. p.703-714.
57. Золотова Е.Н., Доросевич., Современные аспекты морфогенеза рака молочной железы.// Архив патологии.2004 .1.т.66.стр.51-55
58. Лукашина М.И., Глухова Е.И., Жукова Л.Г., Ермилова В.Д., Богатырев В. Н., Баришников А.Ю., Экспресия и плоидность при раке молочной железы // Архив патологии.2003-№5.с.25-29

59. Эллиниди В.Н., Аникеева Н.В., Гончарова О.А., Красножон Д.А., Сравнительный анализ пролиферативной активности рака молочной железы с различным эстроген-прогестерон рецепторным статусом // Вопр. онкол. 2005.т.51-№2-с.197-199
60. Божок А.А., Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Азруманов А.С.,Клетцель А.Е. Прогностические и предсказательные факторы при раке молочной железы // Вопр. онкол. 2005.т.51-№4-с.434-443.
61. Упоров А.В., Семиглазов В.Ф., Пожарисский К.М // Иммуногистохимическое изучение клеток рака молочной железы с использованием разных маркеров пролиферации.// Архив патологии-2000-Вып.2.с.26-30
62. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю. Гибель клетки (апоптоз).-М.,2001
63. Yang D. C, Jiang X, Elliot R. L, head J. F, Antisense ferritin oligonucleotides inhibit growth and induce apoptosis in human breast carcinoma cells. // Anticancer Res. – 2002. – Vol. 22, N 3, - P1513 – 1524.
64. Белушкина Н.Н., Северин С.Е., Молекулярные основы патологии апоптоза // Архив патоогии-2001-Вып.1.-с.51-59
65. Cheung A.M, Hande M. P, Jalali F. et al. Loss of Brca2 and p53 Synergistically Promotes Genomic Instability and Deregulation of T-cell Apoptosis[1] // Cancer Res.- 2002.-vol.62,N21-P.6194-6204
66. Berchem G, Glondu M, Gleizes M. et al. Cathepsin-D affects multiple tumor progression steps *in vivo*: proliferation, angiogenesis and apoptosis// Oncogene. -2002. Vol.21, N 38.-P 5951-5955.
67. Boyd D. Invasion and metastasis//Cancer Metastasis Rev. 1996.vol.15.p.77-9.
68. Moch H. Torhorsi J, Durmuller U. et.al. Comparative analysis of the expression of tenascin and established prognostic factors in human breast cancer// Pathol.res.Pract.- 1993.-Vol.189, N 5.-P.510-514
69. Alexander D.S., Aimes R.T., Gugley J.P. What structure and function of avian plasminogen activator and matrix metalloproteinase-2 reveal about their counterpart mammalian enzymes, their regulation and their role in tumor invasion // Enzyme Protein. 1996. vol.49.p.38-58
70. Nagase H., Woessner J. Matrix metalloproteinases // Chem. 1999. vol.274.p.21491-94
71. Олийниченко Г.П., Захарцева Л.М., Дроздов В.М., Нейман А.М., Катеринич А.А., Петрухин В.И., Клиническое значение рецепторов эстрогенов, прогестерона и онкобелка HER-2/NEU в клетках рака молочной железы // Онкология.т.4-№1-2002 с.33-36

72. Franklin J.A. The management of hyperthyroidism. //New ENGLAND Jornal of Medicine, 1994, 330, 1731-38
73. Капланская И.Б., Гласко Е.Н., Франк Г.А., Ангиогенез, межклеточные контакты и стромально-паренхиматозные взаимоотношения в норме и патологии // Рос. онк. журнал-2005-№4, с.53-57
74. Щербаков А.М., Герштеин Е.С., Анурова О.А., Кушлинсий Н.Е., Фактор роста эндотелия сосудов и его рецепторы первого и второго типа при раке молочной железы // Вопр. онкол. 2005.т 51-№3-с.317-321
75. Ременник Л.В. Злокачественные новообразования женских половых органов // Рос. онкол. журн.1997.№6.с.4-8
76. Stimpfl M., Tong D., Fasching B., Schuster E et al. Vaskular Endotelial Growth Factor Splice Variants and Their Prognostic Value in breast and Ovarian Cancer. // Clin. Canc. Res. 2002. Vol 8, 2253-2259.
77. Bottini A., Berruti A., Bersiga A. Et al. Changes in Microvessel Density As Assesed by CD34 Antibodies after Primary Chemotherapy in Human Breast Cancer. // Clin. Canc. Res. 2002. Vol 8, 1816-1821.
78. Дикштеин Е.А., Василенко И.В., Данильченко С.А., Шевченко Н.И. Ультраструктура сосудов рака молочной железы // Арх.пат.-1990.-вып.11.-с.41-46 .
79. Fox.S. B, Gatter K. C, Bicknell R. et.al Relationship of endothelial cell proliferation to tumor vascularity in human breast cancer. // Cancer Res.- 1993. Vol. 53, N 18. P - 4161- 4163
80. Автандилов Г.Г., К вопросу о гистологической номеклатуре и классификации стадии канцерогенеза в молочной железе. //Вопр. онк.2001.т.47. №5 ст.584-589.
81. Lee A. H, Dublin E. A, Bobrow L.G, Angiogenesis and expression of thymidine phosphorylase by inflammatory and carcinoma cells in ductal carcinoma in situ of the breast// J. Pathol. – 1999. – Vol187, N 3. – P.285 - 320
82. Metzger S, Hajek-Shaul T, et.al. // J. Mahmary Gland Biol. Neoplasia. – 2001. – Vol.6, N 3. – P.311-322.
83. Welsh.S. J, Bellamy W. T, Breihl M. M, Powis G. Trx-1 Overexpression Results in Increased Vascular Endothelial Growth Factor Production and Enhanced Tumor Angiogenesis // Cancer Res. – 2002. – Vol.62, N 17. P.5089 – 5095.
84. Induchi M., Ueta T., Yamane Y., Hirooka Y. Inducible nitric oxide synthase expression, apoptosis and Angiogenesis in in Situ and Invasive breast cancer. // Clin. Cancer Res. – 2000. – Vol.6, N 6. – P.2408 – 2416.

85. Vitolo D, Clocci L, Cicerone E, et.al, Trx-1 Overexpression Results in Increased Vascular Endothelial Growth Factor Production and Enhanced Tumor Angiogenesis // J. Pathol. – 2001. – Vol 195. N 2, - P 197-208.
86. Голубев О.А.//Взаиомоотошения сосудостого компонента комуникационных систем и внутритканевых регуляторов при раке молочной железы.//Автореф. дисертаии д-ра мед.наук.-СПб, 2002.
87. Abrosimov S.Y. Dorosevich A.E. Processing Biological-material by the Falck method and by its modification using the original equipment. //2002. Medicine 116(12) p.1541-1544.
88. Dorosevich A. Abrosimov S. Current aspects of breast cancer morphogenesis. //Herald of Ed. and Sci. Devel. of RANS. – 2002. – Vol.4. – P.31 – 35
89. Pirnia F. Shneider E. Betticher D. C, Barner M. M. Mitomycin C induces apoptosis and caspase-8 and -9 processing through a caspase-3 and Fas-independent pathway// Cell Death Differ. – 2002. – Vol. 9, N 9. – P915 – 914.

Himeji D, Horiuchi T, Tsukamoto H, et. al. Characterization of caspase-8L: a novel isoform of caspase-8 that behaves as an inhibitor of the caspase cascade // Blood. – 2002. – Vol. 99, - N 11, - P 4070 – 4078.

90. Alkhalaf M, El-Mowafy A, Karam S, Growth inhibition of MCF-7 human breast cancer cells by progesterone is associated with cell differentiation and phosphorylation of Akt protein // Eur.J. Cancer Prev. – 2002. – Vol. 11, N 5, - P481 - 488
91. Гунина Л.М. Структурно-функциональні порушення мембрани еритроцитів при злояксних новоутвореннях //Онкология., Т,4.2002.293-298;
92. Захарова Н.Б., Хвостова Н.В., Шведова Р.Ф. Значение повреждения белкового и липидного состава эритроцитных мембран в развитии снижения текучих своиств крови при экстремальных состояниях // Воп. мед. химии., 1991.т.37. вып.1. с.53-56.
93. Степовая Е.А, Новицкий В.В, Рязанцева Н.В, Гольдберг В.Е, Роль нарушении структуры мембраны и метаболизма эритроцитов в развитии анемии у больных со злокачественными новообразованиями // Гематология и трансфузиол. 2003 т 48,№5 11-17
94. Кашулина А.П., Терещенко И.П. Изменения эритроцитов при злокачественных новообразованиях.// Пат. физиол. и эксп. терап. 1985 №5 с.76-82
95. Кашулина А.П., Соколова И.И., Терещенко И.П., Попов М.И. Катехоламины в эритроцитах онкологических больных // Патол. фииология и экспер. терапия, 1990-№1 39-40

96. Карабанов Г.Н, Огий ИИ, Решетова Л.А. Микроциркуляция у больных раком желудочно-кишечного тракта и некоторые возможности коррекции ее нарушений.// Вопр. онкологии 1998; 44 (6): 672-675;
97. Лисовская ИЛ, Шурхина Е.С, Атауллаханов Ф,И и др. Филтрационно-осмотический метод оценки распределения эритроцитов по реологическим параметрам. Обоснование и практические приложения.//Гематол и трансфузиол.1999; 44(3);20-24.
98. Горошинская И.А., Голотина Л.Ю., Горло Е.И. и др. // Вопр. мед. химии.-1999-т.45,№1-с.53-57.
99. Brown J. P., Hewick R.M., Hellstrom I et al. Human melanoma-associated antigen p97 is structurally and functionally related to transferrin – Nature 1982. v.296, p.171-73
100. Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М., Участие белков семейства макроглобулинов в регуляции кроветворения // Гематол. и трансфузиол., 2005. т.50, №4,с.32-37.
101. Артурян Р.А.- В кн.: Проблемы интерпретаии, регуляции физиологических функции и поведения. Л.,1976,с.5-10
102. Петров А.В., Свешников В.Г –В кн.: Физиология системы крови, Физиология эритропоеза. Л., 1979, с.5-40.
103. Балицкий К.П., Векслер И.Г, Винницкий В.Б. и др. Нервная система и противоопухолевая защита. Киев,1983
104. Чехун В.Ф., Кулик Г.І., Триндяк В.П., Тодор І.М. Молекулярно-біологічні аспекти структурно-функціонального стану клітинноі поверхні як основа розвитку новоі стратегіі терапіі раку // Онкология –т.4. №1-2002 с.4-8.
105. არცივაძე კ., ალიბეგაშვილი მ., ქარენაშვილი ქ., ბოჭორიშვილი ი., ზურაბაშვილი ზ., მანაგაძე ლ., ჩიგოგიძე თ., კოტრიკაძე ნ. // პროსტატის სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სისხლის ერითროციტების ელექტროფორეზული ძვრადობის განსაზღვრა // საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, ბიოლ. სერ. 2003, ტ.29, №5-6
106. Новицкий В.В., Степовая Е.А., Баженова Н.Г., и др. Липидный спектр мембран эритроцитов у онкологических больных. // Бюллетень эксперим. биол. и медицины, 1998, т.126. №8, с204-207
107. Степовая Е.А, Новицкий В.В, Гольдберг В.Е Рязанцева Н.В, Ткаченко С.Б., Колосова М.В., Особенности состояния мембран и метаболизма эритроцитов у больных раком легкого. // Вопр. онкологии. 2004 т 50, №1 с.63-67
108. Новицкий В.В., Степовая, Гольдберг В.Е. и др. Эритроциты и злокачественные новообразования.-Томск, 2000.-с.280-89.

109. ალიბეგაშვილი მ., ქიტიაშვილი ი., ლომსაძე ბ., მანაგაძე ლ., ჩიგოგიძე თ., კოტრიკაძე ნ. პროსტატის სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სისხლის ერითროციტების მემბრანების ლიპიდური სპექტრის შესწავლა. // საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, ბიოლ.სერ. A, 2002, ტ.28, № 5-6, გვ.437-443.
110. Геннис Р., Биомембраны: Молекулярная структура и функции.-Томск, 1992.
111. Козлова Н.М., Слобожанина Е.И., Черницкий Е.А. Об изменении параметров флуоресценции липофильных зондов, связанных с мембранами эритроцитов крови онкологичеких больных // Экспер. онкол.1987. т.9, №1, 50-52
112. ალიბეგაშვილი მ., ცხომელიძე მ, ლომსაძე ბ., მანაგაძე ლ., ჩიგოგიძე თ., კოტრიკაძე ნ. პროსტატის სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სისხლის ერითროციტების მემბრანული ცილების დაყოფა პოლიაკრილამიდის გელში. // საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, ბიოლ.სერ. A, 2002, ტ.28, № 5-6, გვ.445-451.
113. ალიბეგაშვილი მ, სისხლის ერითროციტების მემბრანული რეგულაციის ცვლილების შესწავლა სიმსივნური ზრდის დროს (წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია, წინამდებარე ჯირკვლის ადენოკარცინომა) საკ. დის. თბილისი 2003;
114. Banaschak H., Bluth R. Uptake of noradrenaline by human erythrocytes.// Int. J. clin. Pharmacol., 1978 v.16, p 336-339
115. Алибегашвили М.Р., Зурабашвили З.А., Джишкариани О.С., Габуния Г.Д., Манагадзе Л.Г., Чигогидзе Т., Ломсадзе Б.А., Котрикадзе Н.Г. Некоторые морологические особенности эритроцитов крови мужчин с опухолями простаты. // GEORGIAN MEDIKAL NEWS, 2001, №1 (70), 4-8
116. Луговская С.А., Почтарь М.Е. Гематологический атлас. – М.: Триада; 2004.
117. Алибегашвили М.Р., Зурабашвили З.А., Джишкариани О.С., Габуния Г.Д., Манагадзе Л.Г., Чигогидзе Т., Ломсадзе Б.А., Котрикадзе Н.Г. Некоторые морологические особенности эритроцитов крови мужчин с опухолями простаты. // GEORGIAN MEDIKAL NEWS, 2001, №1 (70), 4-8
118. Алибегашвили М.Р., Зурабашвили З.А., Джишкариани О.С., Габуния Г.Д., Манагадзе Л.Г., Чигогидзе Т., Ломсадзе Б.А., Котрикадзе Н.Г. Структурные показатели эритроцитов, как изменение одного из факторов в патогенезе опухолей простаты // GEORGIAN MEDIKAL NEWS, 2001, №1 (70), 8-12.

119. Гунина Л.М., Кабан А.П., Коробко В.Б., Роль изменений структурно-функционального состояния мембраны эритроцита в развитии анемии у больных раком желудка // Онкология 2000.т.2 №4 247-250
120. Hasts I., Olivia I., Effect on the erythrocytes of the Ca^{2+} /Mg 2^{2+} -ATP-ase activity. // J. Molecular and Cellular Biochemistry, 1989, Vol. 1, p. 87-93.
121. Техника липидологии // кн. Кейтс М., 1975, с.117. Патрикеева М. В. Канд. Диссер. Л.Г.У, 1965
122. Царцидзе М.А.,Гордезиани М.В. Способ определения концентрации фосфолипидов. // Бюлл. №31, 23.08.87
123. Рибин В.И., Ларекий Э.Г., Орлова Л., В кн.:Биохимические методы исследования в клинике.// Москва, Мир, 1980
124. Панченко Л.Ф., Герасимов Л.М., Ноздрячева Л.И.,Вопр.Мед.Химии.1974,стр.321-5
125. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.I. Protein measurment with the folin phenol reagent.// J. Bio.chem.,1951, vol.193, p.265-275
126. Laemmli V. K. Cleavage of structural proteins during assembly of the head of bacteriophage T_4. // J. Nature, 1997, Vol. 227, p. 680-685.
127. Лишко В., Малышева М., Гревизирская Т. Изучение взаимодействия Na^+,K^+-АТР-азы мембраны и теней эритроцитов с оуабаином.//ж. Биохимия, 1974, Т.39, вып.1, ст.60-66.
128. Харамоненко С.С. Ракитинская А.А. Электрофорез клеток крови в норме и патологии.//Изд., Беларусь, Минск, 1974, с.95-106.
129. Гистохимия. // Пирес А. П. Кн. М., 1986, ст. 345-347.
130. Электронная микроскопия для начинающих. Уикли Б. 1975.ст. 62-76.
131. Дятловицкая Э.В., Безуглов В.В., Липиды как биоэффекторы, введение.// Биохимия, 1998, т.63, вып. 1, с. 3-8.
132. Stepovaya E.A., Novitskii V.V., Ryazantseva N.V., Goldberg V.E., Tkachenko S.B., Kolosova M.V., Structure and properties of lipid bilayer of erythrocyte membranes in patients with malignant tumors.// Bull Exp Biol Med. 2003 Nov;136(5);490-93.
133. Бурлакова Е.Б. Пальмина Н.П. Антиоксиданты в химиотерапии опухолей. // Вопросы онкологии,1990.Т.36, № 10, стр.1155-1162.
134. 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.
135. Ланкин В.З. – В кн.://Биохимия липидов и их роль в обмене веществ// М.,1981

136. della Rovere F, Granata A, Pavia R, Tomaino A, Zirilli A, Monaco F, Familiari D, La Rocca A, Ientile R, Mondello B, Basile G. Vitamins A, E, microelements and membrane lipid peroxidation in patients with neoplastic disease treated with calcium antagonists of receptors H2.// Anticancer Res.2004 May-Jun;24(3a):1449-53.
137. Карагезян К.Г., Геворкян Д.М., Фосфолипиды-глицериды, перекисная резистентность эитроцитов, уровень в них малонового диальдегида и содержание α-токоферола в плазме крови и эритроцитах крыс с аллоксановым диабетом до и после применения комбинированной антиоксидантотерапии., // Вопросы мед химии №5,1989, с.27-30
138. Литвин Ю.П., Дворецкий А.И., Шаинская А.М., Перекисное окисление липидов и эндогенный фосфолипазный гидролиз в условиях травмы и дозированной гипотермической нагрузки. // Вопросы мед химии №5,1989, с.16-19
139. Котрикадзе Н. Г.,Царцидзе М. А., Джишкариани О.С., Лондаридзе А. М., Ломсадзе Б.А., Мадичи К. К., Чарквиани Л. И., Васадзе Н.В., Хараишвили Ц. К., Изучение фосфолипидного состава липидов крови при раке молочной железы и тела матки. // Экспериментальная онкология 1987 т.9(2) с.68-70
140. Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров, Ю.А., Коган Э.М., Холестериноз //М., 1983, 41-62, 69-78, 83-94;
141. Cai C, Zhu H, Chen J. Overexpression of caveolin-1 increases plasma membrane fluidity and reduces P-glycoprotein function in Hs578T/Dox. // Biochem Biophys Res Commun. 2004 Jul 30;320(3):868-74
142. Панасенко О.М., Вольнова Т.В., Азизова О.А., Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов влияет на перенос холестерина между липопротеинами низкой лотности и биомембранами. //Биол. мембраны 1987 т.4 №8 с.875-81.
143. Панасенко О.М., Вольнова Т.В., Азизова О.А., Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов влияет на перенос холестерина между липопротеинами высокой плотности и биомембранами. //Биол. мембраны 1987 т.4 №12 с. 1319-24.
144. Kolanjiappan K, Manoharan S, Kayalvizhi, Measurment of Erythrocyte Lipids, Lipid Peroxidation, Antioxidants and osmotic Fragiliti in Cervical Cancer Patients.// Clin. Chim Acta. 2002 Dec; 326 {1-2}:143-9
145. Lipids and Membrane Structure // 2003, Molecular biochemistry I [PubMed]
146. Казеннов А.М., Маслова М.Н. Структурно-биохимические своиства мембраны безъядерных эритроцитов // Физиологический журнал СССР им. И.М.Сеченова.-1987.-т.73,№12. с.1587-1594.

147. Гочаренко М.С., Андрух Г.А., Рязанцев В.В. Белковый спектр эитоцитарных мембран в норме и при псореазе // Вестник дерматологии и венерологии.-1989.-№3.с.4-7.
148. Громов П.С., Захаров С.Ф., Шишин С.С. и др. Двумерная карта мембранных белков эритроцитов человека // Биохимия.-1988/53, вып. 8., с.1316-1326.
149. სოლომონია რ. //ბიოქიმია. თბილისი, თავი 43. გვ.790-810.
150. Weawer D.C., Marchesi V.T. The Structural Basis of Ankyrin Function.// J.Biol. Chem., 1982, vol. 257, p.4564-4569.
151. Pressley T. Structure of Biological Membranes.// Department of Physioligy Texas Tech University Health Sciences Center, 2001,[PubMed]
152. Goodman S.R. Shiffer K.A., Casiria L. et al. Identification of the molecular defect in the erythrocyte membrane skeleton of some kindreds with hereditary spherocytosis. // J.Blood, 1982, vol.60, p.772-784.
153. Gardner K., Bennet V. Modulation of spectrin-actin assembly by erythrocyte adducin. // Nature., 1987, vol.328, p.359-362.
154. Солодилова М.А. Роль генетических и средовых факторов в детерминации количесвенного содержания основных белков мембран эритроцитов человека // Дис. к.б.н.-М.,1999.-160с.
155. Yannoukakos D., Vasseur C., Driancourt C., et. al. Human erythrocyte band 3 polymorphism (band 3 Memphis): characterization of the structural modification (Lys 56----Glu) by protein chemistry methods //Blood, 1991, 78,1117.
156. Hemnging N.J., Anstee D.J., et. al. Localization of the protein 4.1. binding site glycoforins C and D. // J. Biochem, 1994, v-229(pt1) 191-196.
157. Chasis J.A., Mohandas N. Erythrocyte membrane deformability and stability: two distinct membrane properties that are independently regulated by skeletal protein associations.// J.cell. Biol., 1986, 103,343.
158. Блюменберг А.Г., Гонинберг Э.М., Дедерер А.Ю. Сравнительное исследоание белкового цитозоля нормальных и опухолевых тканей яйчников методом электрофореза в полиакриламидном геле.// Вопросы онкологии,2001, т.47,№4, с.443-445.
159. Шандала А.М., Захаров С.Ф., Громов П.С., Шишкин С.С. Белковый состав мембран эритроцитов человека, фракционированных в ступенчатом градиенте декстрана. // Гематол. трансфузиол.-1987-т.32,№ 10. с28-31.
160. Новицкий В.В, Степовая Е.А, Баженова Н.Г., Болдырев А.А., Козлова И.О., Смирнова И.Н., Швец В.И. Регуляция активности Na^+,K^+ -АТР-азы одновалентными катионами. // Биохимия 1998, Т.42, вып.8; с.1466-1470.

161. ნ. კობახიძე, ზოგიერთი სტეროიდის გავლენა ლიმფოციტების მემბრანების სტრუქტურულ-დინამიურ და ფუნქციურ თვისებებზე in vitro.// საკ. დის. თბილისი, 1999
162. Котрикадзе Н.Г. Исследование физико-химических свойств липидов биологических мембран и крови при опухолевом росте.// док. дис. 1988.
163. Бурлакова Е.Б, Джалябова М.И. и др., Влияние липидов мембран на активность ферментов.,/Биоантиокислители и регуляция метаболизма в норме и патологии//Изд.Наука. М., 1982. стр.113-124;
164. Болдырев А.А, Козлова И.О, Смирнова И.Н, Швец В.И. Регуляция активности Na^+,K^+-АТР-азы мембран и теней эритроцитов с оуабаином.,//Биохимия. Т.39. Вып.1.,1974;61-66
165. Аксенцев С.Л., Гурло Т.Г., Монгин А.А., и др., Обменная регуляция Na^+/H^+ -обмена в эритроцитах крысы: эффект валиомицина;// Биологические мембраны; Т.10.,№2.,1993, 145-152;
166. Александрова Л.М, Состояние поверхности эритроцитов в динамике опухолевого процесса, // Вопр.онк. №3 1986 с.57-61
167. Тулупов А.Н., Татулян С.А., Андреева Е.В., Петров Ю.П., О роли плазменных и клеточных факторов в процессах агрегации эритроцитов. // Гемат. и трансфузиол.1986. т.31.№6;с.12-15
168. Сашенков С.Л. Хшиво А.Л., Егорова Н.В., Влияние липооксигеназных метаболитов арахидоновой кислоты на поверхостный заряд мембраны эритроцитов// Физиол. журнал., 1990 т.36 №3 стр.83-86.
169. Матюшичев В.Г., Шаратова В.Г., Электрофоретическая подвижность эритроцитов при онкопатологии.// Биофизика, 1996,т.41,вып5, с.1093-1096
170. Крылов В.Н., Дерюгина А.В., Типовые изменения электрофоретической подвижности эритроцитов при стрессовых воздействиях // Бюллетень экспериментальной биологии и медиины, 2005, т. 139, №4 с.364-366
171. Матюшичев В.Б., Шарматова В.Г. Связь электрофоретической подвижности эритроцитов с их концентрацией в крови крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медиины, 2005, т. 139, №3 с.250-251
172. Kaczmarek J, Thieleman A, Kopezynski Z,Goslar J, Hoffmann SK, Rybezynska M. Alterations in skeletal protein, distribution of PKCalpha, and level of phospholipids in

erithrocite membranes of women with primary breast cancer.//Blood Cells Mol Dis. 2002 Sep-Oct;29(2):225-235

173. Мирошников А.Ю, Фомченков В.М, Иванов А.Ю, Электрофоретический анализ и разделение клеток.// Электрические своиства клеток 1986, 7-13
174. Алекперова Г.А., Джавадов С.А.,Оценка мембранных белков эритроцитов при острых лейкозах // Гематология и трансфузиол. 2004 т 49,№4,с.10-13
175. Балмуханов Б.С. Булегенов К.Е, Басенова А.Г, Влияние содержания холестерина в мембранах эритроцитов на скорость оседания, электрофоретическую подвижность и скорость восстановления феррицианида калия // Биофизика 1990. т35. вып 2.с.293-396
176. Константинова Н.А. Сапожников А.М, Влияние имунных комплексов на электрофоретическую подвижность эритроцтов барана/ Бюл. Экспер. Биологии и мед. 1990, т.109 №3 стр.283-284.
177. Marchesi S.L., Conboy J., Agre P., et. al. An isoform-specific mutation in the protein 4.1. gene // J. clin. Invest., 1990, 86(2),516-523.
178. Николаев А.Ю., Милованов Ю.С., Лечение почечной недостаточности., М:000 //Медицинское информационное агенство, 1999, ISBN 5-89481-023-X.
179. Атлас клинической гематологии.//кн. Страженко А.М.,1963
180. Павлов А.Д. //Патофизиология крови.,1980, с.123-126
181. Минеев В.Н., Роль эритроцитов в патогенезе бронхиальной астмы – нетрадиционные аспекты., //Педиатрия.,1992
182. Гольберг Е. Д., Справочник по гематологии с атласом микрофотограмм, Томск, 1989.
183. Leite A., Barretto O. Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase activity assay and affinity for its substrate under physiological conditions. // Medical and biological Research: 1998, v.31, p.1533-1535.
184. CaxunaSvili k. aTerosklerozis adreuli diagnostikisa da prevenciis sakiTxebi klinikur-laboratoriuli da instrumentuli analizis safuZvelze. // sadoqtoro dis. Tbilisi 2003
185. Siegel I., Lui T.L. Erythrocyte immune system. // Lancet, 1981, v.2, p.556-559.
186. Шаблин В.Н. и др. Имунологические и физико-химические эффекты действия лазера на биологические обиекты. // Педиатрия, 1990, №4, с.119-125.
187. Терещенко И.П., Кашулина А.П., Александрова Л.М и др. Структурно-функциональное состояние мембраны эритроцитов при экспериментальном канцерогенезе // Экспер. онкология, 1985, т.7, №1 с.27-30.

188. Погорелов В.М., Козинец Г.И. Диагностическая значимость морфологических особенностей эритроцитов в мазках периферической крови // Гематол. и трансфузиол., 2005, т.50, №5 ст.13-17.
189. Гурцкая Н. Клиническая эффективность лазеротерапии при остром тонзилите и влияие на структуру эритроцитов.// Дисс. канд. мед. наук. Тбилиси, 1999, с.97.
190. Toguranic I., Chandiere I. Enzymatic protection against peroxidate damage in isolated brain capillaries. // J. Neirochem., 1989, vol.48, №5, p.123-128.
191. Погорелов В.М., Козинец Г.И. и др. Лабораторо-клиническая диагностика анемий// М.: Медицинское информационное агенство; 2004.
192. Самойлов М.В., Мишнев О.Д., Кудрявцев Ю.В. Трансформированные и патологические эритроциты при эндогенной интоксикации и экстракорпоральной детоксиации // Арх.патологии 2002, №5, 36-40.
193. Быкова И.А. Морфологические особенности эритроцитов периферической крови в норме и патологии (световая микроскопия) // Гематол. трансфузиол.-1991-т.36,№ 6. с28-30.
194. Мищук И.И., Березовская З.Б., Оссовская А.Б. и др. Нарушение деформируемости эритроцитов // Анестез. и реаниматология , 1993, №4 с.72-77.
195. Сметанина Н.С., Фирсов Н.Н., Баидун Л.В. и др. Морфлогические и биофизические параметры эритроцитов у детей, больных β-таласемией и наследственным сфероцитозом. // Гематол. трансфузиол.-2001-т.46, №5. с15-18.
196. Руденко Т.С., Жукова и др. Структурное состояние тромбоцитных мембран и агрегационная способность тромбоцитов при раке легкого. //Пат. физиол. и эксп. терап. 1985, №5 с.59-62
197. Афанасева А.Н., Удуп В.В., Зырянов Б.Н. Влияние перекисного окисления липидов на спонтанную агрегацию тромбоцитов у больных раком желудка в раннем послеоперационном периоде.// Вопр. онк. 2003, т.49, №1 с.93-94
198. Бычков С.М., Кузьмина С.А. О двух функциях протеогликанов в агрегации и адгезии эритроцитов //Бюл. эксп. биол. и мед.1984. т.98 №10, с.410-13
199. Ветчинникова О.Н., Плаксина Г.В., Горенков Р.В. и др. Реологические и морфологические показатели крови в оценке тяжести течения и эффективности лечения бронхолегочных и сердечно-сосудистых заболеваний.// Гематол. и трансфузиол.,2002, т.47, № 5, с.29-33

200. Шурхина Е.С., Цветаева Н.В. и др. Плотность и деформируемость эритроцитов больного аутоимунной гемолитической анемией с антифосфолипидным синдромом в разные периоды течения болезни // Гематол. и трансфузиол.,2003, т.48, № 3, с.19-22