

დავით ტვილდიანის სახელობის სამედიცინო უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

ნინო ძნელაშვილი

სისხლის შრატში ეპიდერმული ზრდის ფაქტორისა  
და ენდომეტრიუმში ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის  
მნიშვნელობა ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის დროს

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

მედიცინის აკადემიური დოქტორის ხარისხის მოსაპოვებლად

სამეცნიერო ხელმძღვანელები:

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,

პროფესორი დინარა კასრაძე;

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,

პროფესორი ალექსანდრე თავართქილაძე

თბილისი, 2015

## ს ა რ ჩ ე ვ ი

შესავალი.	4-10
თავი I. საკითხის ლიტერატურის მიმოხილვა.	11-35
ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი და მისი რეცეპტორი.	11-35
1. ზოგადი მიმოხილვა – სტრუქტურა, ბიოლოგიური ეფექტები.	11-22
2. EGF/EGFR, სასქესო სტეროიდული ჰორმონები და მათი რეცეპტორები ენდომეტრიუმში.	22-26
2.1. მენსტრუალური ციკლი.	22-25
2.2. გესტაცია.	26
3. EGF/EGFR, ენდომეტრიული ჰიპერპლაზია და ენდომეტრიული კარცინომა.	26-33
3.1. ენდომეტრიული ჰიპერპლაზისა და ენდომეტრიული კარცინომის ვარიანტები.	26-30
3.2. EGF/EGFR ენდომეტრიულ ჰიპერპლაზისა და ენდომეტრიულ კარცინომაში.	31-33
მელატონინის როლი ანტიპროლიფერაციულ და ანტინეოპლაზიურ პროცესებში.	34-35
თავი II. კვლევის მასალა და მეთოდები.	36-38
თავი III. საკუთარი კვლევის შედეგები.	39-103
I. ენდომეტრიუმში ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის ექსპრესია ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზით, ასევე ენდომეტრიული ადენოკარცინომით დაავადებულ პაციენტებში.	39-53

II.	ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის კონცენტრაციის თავისებურებანი სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს. .....	54-58
III.	ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის ექსპრესია ენდომეტრიუმში და ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის შემცველობა სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს. . . 64	59-
IV.	მელატონინის კონცენტრაციის თავისებურებანი სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს. . .	65- 69
V.	ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის ექსპრესია ენდომეტრიუმში და მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს. . . . .	70-73
VI.	ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის ექსპრესია ენდომეტრიუმში და ეპიდერმული ზრდის ფაქტორისა და მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს. . . . .	74-78
VII.	ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის ექსპრესია სიმსივნეში და ეპიდერმული ზრდის ფაქტორისა და მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ენდომეტრიული ადენოკარცინომის დროს. . . . .	79-101
VIII.	ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიით დაავადებული პაციენტების ექოსკოპიური მონიტორინგის შედეგები. . . . .	102-103

**თავი IV. საკუთარი კვლევის შედეგების შეჯამება და განსჯა. . 104-125**

შეჯამების ეპილოგი და პროლოგი დასკვნებისთვის . . . . . 126-128

დასკვნები. . . . .	129-131
რეკომენდაციები კვლევის შედეგების გამოყენებისათვის . . . . .	132-133
ბიბლიოგრაფია. . . . .	134-148

## შემოკლებანი

AR, androgen receptore, ინგლ. – ანდროგენის რეცეპტორი

EGF, epidermal growth factor, ინგლ.– ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი

EGFR, epidermal growth factor receptor, ინგლ.– ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი

EGFR-TA, epidermal growth factor receptor tyrosin kynase activity, ინგლ. (ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის თიროზინკინაზული აქტივობა)

EH, endometrial hyperplasia, ინგლ. – ენდომეტრიუმის პიპერპლაზია

ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay, ინგლ.) მეთოდი – იმუნოფერმენტული ანალიზი

ER, estrogen receptor, ინგლ. – ესტროგენის რეცეპტორი

EIN, endometrial intraepithelial neoplasia, ინგლ. – ენდომეტრიული ინტრაეპითელური ნეოპლაზია

HPLC (high-performance liquid chromatography, ინგლ.) მეთოდი – მაღალეფაქტური სითხეური ქრომატოგრაფია

HB-EGF, heparin-binding epidermal growth factor, ინგლ. – ჰეპარინინთან შემაკავშირებელი ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი

IGF-1, insulin-like growth factor 1, ინგლ. – ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი 1

Ki-67 – პროლიფერაციის ბირთვული მაჩვენებელი

PR, progesterone receptor, ინგლ. – პროგესტერონის რეცეპტორი

TGF, transforming growth factor, ინგლ. ტრანსფორმაციული ზრდის ფაქტორი

TGФ $\alpha$ , transforming growth factor alpha, ინგლ. – ტრანსფორმაციული ზრდის ფაქტორი ალფა

TGФ $\beta$ , transforming growth factor beta, ინგლ. – ტრანსფორმაციული ზრდის ფაქტორი ბეტა

WHO, World Health Organization, ინგლ. – მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაცია

## პრობლემის აქტუალობა

ენდომეტრიული ჰიპერპლაზია ყველაზე ხშირად პერიმენპაუზის პერიოდში აღინიშნება, როცა მენსტრუალური ციკლისთვის დამახასიათებელი ნორმული ბალანსი ესტროგენ-პროგესტერონისა შეცვლილია; ენდომეტრიული ჰიპერპლაზია შესაძლოა განვითარდეს ასევე ახალგაზრდა ქალებშიც და თინეიჯერებშიც, ვისთანაც ანოვულატორული ციკლი ხშირია /34, 145/. ენდომეტრიული ჰიპერპლაზია ეს არის ენდომეტრიუმის არაფიზიოლოგიური, არაინგაზიური პროლიფერაცია და ის განიხილება როგორც კიბოსწინარე მდგომარეობა ესტროგენის სიჭარბით განპირობებული ენდომეტრიული კარცინომის განვითარებისთვის /34/. ესტროგენი ასტიმულირებს ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის (EGF, epidermal growth factor, ონგლ.) სინთეზს ენდომეტრიუმში /182/. რაც მეტია ესტროგენის შემცველობა სისხლის შრატში, მით მეტადაა გამოხატული ენდომეტრიუმის პროლიფერაცია, იზრდება ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის აქტივობაც და ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის ექსპრესიაც /95/. თუმცა EGF-ს შეუძლია იმოქმედოს დამოუკიდებლადაც და აწარმოოს ეპითელური უჯრედების ზრდის სტიმულაცია /12/. მკვლევართა მნიშვნელოვანი ნაწილის აზრით, ეპიდერმულ ზრდის ფაქტორს გამოხატული როლი აქვს ენდომეტრიუმში ჰიპერპლაზიური პროცესების განვითარებაში და ის სიმსივნური პროცესის აღმოცენების რისკის მატარებელია /183, 21, 184, 48, 49, 147, 2/. ასევე, არსებობს აზრი, რომ EGF არ არის კორელაციაში სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხთან, სტადიასთან, კლინიკურ გამოსავალთან /59/. რაც შეეხება EGF-ის შემცველობას სისხლის შრატში, საშუალოდ ეს მაჩვენებელი უფრო მაღალია ენდომეტრიულ კარცინომებში, ვიდრე ნორმაში /177/.

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, EGF-ისა და მისი რეცეპტორის ურთიერთობებს უნდა ჰქონდეს დიდი მნიშვნელობა ჰიპერპლაზიური ენდომეტრიუმის ნეოპლაზიურ ენდომეტრიუმად გარდაქმნაში.

სამეცნიერო ლიტერატურაში შრომათა სიუხვეა ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის (EGFR, epidermal growth factor receptor, ონგლ.) ექსპრესიასთან დაკავშირებით ადამიანის ჰიპერპლაზიურ ენდომეტრიუმში. მკვლევართა მონაცემები ხშირად ურთიერთგამომრიცხავია: თუ ავტორთა ერთი ნაწილის მიხედვით, EGFR ჰიპერპლაზიურ ენდომეტრიუმში გაცილებით მეტად ვლინდება, ვიდრე ნორმაში /98, 7, 184, 36, 5, 91, 106/, ზოგი ავტორი ამტკიცებს, რომ EGFR-ის ექსპრესია თითქმის ყველა კონდიციაში ერთნაირია /61/. ასევე, თუ ზოგიერთი ავტორის მიხედვით, EGFR

უფრო მეტი სიხშირით ენდომეტრიულ კარცინომებში ვლინდება, ვიდრე ჰიპერპლაზიებში /132/, ავტორთა ნაწილი ამტკიცებს საპირისპიროს – რომ აღნიშნული რეცეპტორი სწორედ ენდომეტრიულ ჰიპერპლაზიებში ვლინდება ყველა შემთხვევაში, ხოლო კარცინომებში – შემთხვევათა ნაწილში /131, 130/. ზოგი ავტორის აზრით კი, EGFR-ის ექსპრესია ნორმაში უფრო მაღალია, ვიდრე ენდომეტრიულ კარცინომებში /131, 130, 118, 59, 147/. ასევე, თუ ავტორთა ნაწილი მიიჩნევს, რომ EGFR-ის მაღალი ექსპრესია კორელაციაშია ჰისტოლოგიურად სიმსივნის დაბალ დიფერენციაციასთან /103, 26, 149, 150/, ზოგიერთი მათგანის აზრით, EGFR-ის ექსპრესია არ არის კავშირში სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხთან, ჰისტოლოგიურ ტიპთან, ინგზიასთან /132, 150, 118, 59/. სამეცნიერო ლიტერატურიდან ასევე ცნობილია, რომ როცა რიგ სიმსივნეებში ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი პოზიტიურია, გამოსავალი უფრო ცუდია, ვიდრე მაშინ, როცა ის ნეგატიურია /147, 2/. საბოლოოდ, მკვლევართა დიდი ნაწილის აზრით, EGFR-ს მნიშვნელოვანი როლი აქვს ჰიპერპლაზიური პროცესების განვითარებაში და ის სიმსივნური პროცესის აღმოცენების რისკის მატარებელია /183, 21, 184, 48, 49, 147, 2/.

აღსანიშნავია ასევე, რომ კვლევებში EGF-EGFR-ის ურთიერთობათა ანალიზი (ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიის/ნეოპლაზიის ვითარებაში) თითქმის არ მოიპოვება (ხელთა გვაქვს ერთი ნაშრომი, სადაც როგორც EGFR, ისე EGF გამოვლენილია ქსოვილში – ნორმალურ, ჰიპერპლაზიურ და ნეოპლაზიურ ენდომეტრიუმში, თუმცა ურთიერთკორელაციის ანალიზი ჩატარებული არ არის; ასევე არ არის გამოვლენილი სისხლის შრატში EGF-ის შემცველობა /130/; ხელთა გვაქვს კიდევ ერთი ნაშრომი, სადაც მხოლოდ ენდომეტრიულ ნეოპლაზიებშია განსაზღვრული სისხლის შრატში EGF-ის დონე და დისკუსიაში გამოთქმულია მოსაზრება, რომ “სისხლის შრატში EGF-ის არცთუ მაღალი შემცველობა და ენდომეტრიუმის ქსოვილში EGF-რეცეპტორის სიმცირე, საგარაუდოდ, უნდა ზრდიდეს კანცეროგენეზის რისკს ენდომეტრიუმში” /177/). ასევე, არ გვხვდება კვლევები სისხლის შრატში EGF-ის შემცველობისა და ენდომეტრიუმში EGFR-ის ექსპრესიის ურთიერთობების თაობაზე ანტიპროლიფერაციულ თუ ანტინეოპლაზიურ ფაქტორებთან მიმართებაში – ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის/ნეოპლაზიის დროს. ვფიქრობთ, რომ ეპიდერმული ზრდის ფაქტორისა და მისი რეცეპტორის ურთიერთობებს უნდა ჰქონდეს სწორედ განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის გაავთვისებიანების რისკის შეფასებაში; ასევე ვფიქრობთ, რომ სიმსივნური პროცესის აღმოცენების რისკის მატარებელი ეპიდერმული ზრდის ფაქტორისა და მისი რეცეპტორის

მიმართებათა დადგენას უნივერსალურ, ანტიპროლიფერაციული/ანტისიმსივნური მოქმედების მქონე ჰორმონ მელატონინთან კიდევ მეტი მნიშვნელობა ექნება ესტროგენ-დამოკიდებული ენდომეტრიული კარცინოგენეზის რისკის შეფასებაში; ამასათან, ვფიქრობთ, რომ როგორც EGF-EGFR-ის ურთიერთობების, ისე მათ მიმართებათა დადგენას მელატონინთან არამარტო ენდომეტრიულ ჰიპერპლაზიებში, არამედ ენდომეტრიულ კარცინომებში, ექნება სერიოზული როლი EGF-ისა და EGFR-ის მნიშვნელობის უკეთ განსაზღვრაში – საშვილოსნოს ტანის კიბოსწინარე სახიფათო ვითარების შესაფასებლად.

### კვლევის მიზანი და ამოცანები

ჩვენი კვლევის მიზანი იყო განგვესაზღვრა მნიშვნელობა EGF-ის შემცველობისა სისხლის შრატში და EGFR-ის ექსპრესიისა ენდომეტრიუმში ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს. ამოცანებში კი შედიოდა:

1. ენდომეტრიუმში და სიმსივნურ ქსოვილში ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის ექსპრესიის განსაზღვრა ენდომეტრიუმის მარტივი/კომპლექსური ჰიპერპლაზიით და ენდომეტრიოიდული კარცინომით (ესტროგენის სიჭარბით განპირობებული ენდომეტრიული კარცინომით) დაავადებულ პაციენტებში;
2. ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის კონცენტრაციის თავისებურებათა დადგენა სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი/კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს და ენდომეტრიოიდული კარცინომის (ესტროგენის სიჭარბით განპირობებული ენდომეტრიული კარცინომის) შემთხვევაში;
3. მელატონინის კონცენტრაციის თავისებურებათა დადგენა სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი/კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს და ენდომეტრიოიდული კარცინომის (ესტროგენის სიჭარბით განპირობებული ენდომეტრიული კარცინომის) შემთხვევაში;
4. კომპლექსური კვლევის შედეგად მიღებული მონაცემების შეფასება, მათი კორელაციური ურთიერთობების დადგენა და ურთიერთმიმართებათა განსაზღვრა (სტატისტიკური ანალიზი);
5. სრული კვლევის შედეგების ანალიზისა და განსჯის საფუძველზე EGF-ისა და EGFR-ის მნიშვნელობის განსაზღვრა – ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის გაავთვისებიანების რისკის შესაფასებლად.

### ნაშრომის მეცნიერული სიახლე

პირველად დადგინდა ენდომეტრიული მარტივი და კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიების დროს კორელაციები: 1. სისხლის შრატში ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის შემცველობასა და ენდომეტრიუმში ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის ექსპრესიას შორის, 2. სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობასა და ენდომეტრიუმში ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის ექსპრესიას შორის, 3. სისხლის შრატში ეპიდერმული ზრდის ფაქტორისა და მელატონინის შემცველობებს შორის;

პირველად დადგინდა მაღალი და საშუალო დიფერენციაციის მქონე ენდომეტრიული ადენოკარცინომების დროს კორელაციები: 1. სისხლის შრატში ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის შემცველობასა და სიმსივნურ ქსოვილში ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის ექსპრესიას შორის, 2. სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობასა და სიმსივნურ ქსოვილში ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის ექსპრესიას შორის, 3. სისხლის შრატში ეპიდერმული ზრდის ფაქტორისა და მელატონინის შემცველობებს შორის;

დადგენილ კორელაციათა/მიმართებათა გათვალისწინებითა და გაანალიზებით, პირველად გამოიკვეთა ახალი ასპექტები ეპიდერმული ზრდის ფაქტორისა და მისი რეცეპტორის მნიშვნელობისა – ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის გაავთვისებიანების საქმეში.

## დაცვაზე გასატანი ძირითადი დებულებანი

1. ენდომეტრიულ ჰიპერპლაზიებში, ჰიპერპლაზიის ტიპის გართულების პარალელურად, უფრო ხშირად ვლინდება ენდომეტრიუმში EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია და უფრო იშვიათად – EGFR-ის სუსტი ექსპრესია; ხოლო მაღალი და საშუალო დიფერენციაციის ენდომეტრიულ ადენოკარცინომებში EGFR-ის ექსპრესია [სიმსივნურ ქსოვილში] ყოველთვის ძლიერია;

2. ძირითადად, რაც უფრო რთულდება ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის ტიპი, მით უფრო მეტადაა გამოხატული ენდომეტრიუმში EGFR-ის ექსპრესიაცა და უფრო მეტად მატულობს სისხლის შრატში EGF-ის შემცველობაც! – გამოვლინდა დადებითი კორელაცია ენდომეტრიუმში EGFR-ის ექსპრესიასა და სისხლის შრატში EGF-ის დონეს შორის. ამასთან, კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს EGF-ის მკვეთრად მაღალი დონე სისხლის შრატში ვლინდება არამარტო ენდომეტრიუმში EGFR-ის ძლიერი ექსპრესიის შემთხვევაში, არამედ აღნიშნული რეცეპტორის სუსტი ექსპრესიის გთარებაშიც;

3. ძირითადად, რაც უფრო რთულდება ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის ტიპი, მით უფრო მეტადაა გამოხატული ენდომეტრიუმში EGFR-ის ექსპრესიაცა და უფრო მეტად იკლებს სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობაც: – ენდომეტრიუმში EGFR-ის ძლიერი ექსპრესიის ფონზე, მელატონინის დონე სისხლის შრატში ყოველთვის დაკლებულია როგორც მარტივი, ისე კომპლექსური ჰიპერპლაზიის შემთხვევაში! – გამოვლინდა მკვეთრი უარყოფითი კორელაცია ენდომეტრიუმში EGFR-ის ექსპრესიასა და სისხლის შრატში მელატონინის დონეს შორის, მაშინ როცა EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში გარკვეულ უარყოფით კორელაციაშია მელატონინის შრატისმიერ შემცველობასთან;

4. მაღალი/საშუალო დიფერენციაციის ენდომეტრიულ ადენოკარცინომებში დადებითი კორელაცია სიმსივნეურ ქსოვილში EGFR-ის ექსპრესიასა და სისხლის შრატში EGF-ის შემცველობას შორის უფრო გამოხატულია, ვიდრე ენდომეტრიუმში EGFR-ის ექსპრესიასა და სისხლის შრატში EGF-ის დონეს შორის ენდომეტრიულ ჰიპერპლაზიებში;

5. მაღალი/საშუალო დიფერენციაციის ენდომეტრიულ ადენოკარცინომებში უარყოფითი კორელაცია სიმსივნეურ ქსოვილში EGFR-ის ექსპრესიასა და სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობას შორის უფრო გამოხატულია, ვიდრე ენდომეტრიუმში EGFR-ის ექსპრესიასა და სისხლის შრატში მელატონინის დონეს შორის ენდომეტრიულ ჰიპერპლაზიებში;

6. მაღალი/საშუალო დიფერენციაციის ენდომეტრიულ ადენოკარცინომებში უარყოფითი კორელაცია სისხლის შრატში EGF-ისა და მელატონინის შემცველობებს შორის უფრო გამოხატულია, ვიდრე ენდომეტრიულ ჰიპერპლაზიებში;

7. სხვადასხვა კლინიკურ შემთხვევაში, მნიშვნელოვანწილად ერთგვარი ვითარების დროს – როცა სახეზეა სიმსივნეური პროცესის განვითარების რისკის მატარებელი EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია ენდომეტრიუმში და ანტიპროლიფერაციული/ანტინეოპლაზიური ეფექტის მქონე მელატონინის ძლიერი კლება სისხლის შრატში – სწორედ პროლიფერაციული აქტივობის მქონე EGF-ის შრატისმიერ [მაღალ] დონეს უნდა ჰქონდეს მნიშვნელობა დაავადების უფრო მეტად გაღრმავებისა და უფრო ნაკლებკეთილსაიმედო ვითარების ჩამოყალიბებისათვის.

## ნაშრომის პრაქტიკული დირექტულება

ჩატარებული პლაგების შედეგები მნიშვნელოვანი უნდა იყოს გინეკოლოგთათვის და ონკოლოგთათვის, – ამ შედეგთა გათვალისწინება და

შესაბამის გამოკვლევათა პრაქტიკაში დანერგვა-გამოყენება (EGFR-ის ექსპრესიის დადგენა ენდომეტრიუმში, ასევე EGF-ისა და მელატონინის დონეთა განსაზღვრა სისხლის შრატში – დამატებითი გამოკვლევების სახით) შესაძლებელს გახდის ობიექტურად ჟეფასდეს დინამიკაში ენდომეტრიული პიპერპლაზიის კლინიკური მიმდინარეობა და თერაპიული მკურნალობის ეფექტურობა; ასევე – შესაძლებელს გახდის მაქსიმალურად ობიექტურად ჟეფასდეს ენდომეტრიუმის პიპერპლაზიის ფონზე ენდომეტრიული კარცინომის აღმოცენების რისკი და (შესაბამისი შემდგომი სამკურნალო დონისძიებების გატარებით) მოხერხდეს საშვილოსნოს ტანის კიბოს პრევენცია.

ყოველივე ზემოხსენებული შესაძლოა საფუძვლად დაედოს მომავალში საშვილოსნოს ტანის კიბოს სკრინინგ-პროგრამის ფორმირებას (შექმნას) – გათვალისწინებით იმისა, რომ სადღეისოდ მსოფლიოს მრავალ კლინიკაში მიმდინარეობს კვლევები აღნიშნული პროგრამის შესაქმნელად.

## Tavi I

saki Tx is literature minimally va

## epidermal interstitial factoriadmission receipt ori

### 1. ზოგადი მიმოხილვა – სტრუქტურა, ბიოლოგიური ეფექტები

ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი 1962 წელს თაგვის ყბისქვეშა ჯირკვლებიდან გამოყო ამერიკელმა მეცნიერმა S. Cohen-მა /37/ – როგორც საჭრელი კბილების ზრდის და ქუთუთოების ახელის დამაჩქარებელი ფაქტორი. ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის (EGF) ქიმიური ბუნება გაიშიფრა 70-იან წლებში და დადგინდა, რომ ის უროგასტრონის ანალოგია, ხოლო ეს უკანასკნელი გამოყოფილ იქნა ადამიანის შარდიდან /31/. ნერვის ზრდის ფაქტორისა (ნეიროტროპინისა) და ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის აღმოჩენისათვის Rita Levi Montalcini-სა და Stanley Norman Cohen-ს 1986 წელს მიენიჭა ნობელის პრემია ფიზიოლოგიასა და მედიცინაში /168/.

ვირთაგვას, თაგვისა და ადამიანის EGF ახლოსაა ერთმანეთთან თავიანთი შემადგენლობით. ვირთაგვას ყბისქვეშა ჯირკვლის EGF-ის სტრუქტურა სრულადად გაშიფრული, და იგი შედგება 48 ამინომჟავასაგან, მათგან 37 (მათ შორის – ასპარაგინი და სერინი N-დაბოლოებებით) იკავებს თაგვის EGF-ის მოლეკულის იდენტურ მდებარეობას. თაგვის და ვირთაგვას EGF-ის მე-11 ამინომჟავას ნაშთი იდენტურია, მაშინ როცა C-დაბოლოების მქონე პეპტიდი ვირთაგვებში არ არის /188/. ასევე აღწერილია ვირთაგვას EGF-ის ფორმა, რომელიც შედგება 49 ამინომჟავასაგან /168/. იგი არ განსხვავდება ადამიანის და თაგვის EGF-ისაგან – რეცეპტორებთან შეკავშირების მიხედვით და ადამიანის კანის ფიბრობლასტებზე მიტოგენური აქტივობის ეფექტით. გაშიფრულია ასევე ზღვის გოჭის EGF-ის სტრუქტურა. ის შედგება 51 ამინომჟავასაგან, მათგან 35-ს უკავია იგივე მდებარეობა, რაც აღინიშნება თაგვის EGF-ის მოლეკულაში, თუმცა ზღვის გოჭის შემთხვევაში არ გვხვდება C-დაბოლოებების მქონე არგინინი და ლეიცინი, რომელიც არის თაგვებსა და ადამიანში, ხოლო 2 ამინომჟავა – N-დაბოლოებით – განსხვავებულია /168/.

EGF-ის ყველაზე უფრო მდიდარ წყაროს წარმოადგენს მამრი თაგვის ყბისქვეშა ჯირკვლები; იმუნური და პისტოქიმიური მეთოდებით ნაჩვენებია, რომ EGF ლოკალიზდება დაკლაკნილი სადინრების გრანულებში, რომლებიც ვირთაგვებსა და თაგვებში შეადგენს ყბისქვეშა ჯირკვლების სანერწყვე სადინრების უდიდეს ნაწილს /37/. თაგვებში EGF აღმოჩენილია აგრეთვე ენისქვეშა ჯირკვლის სადინრების უჯრედებში, ყბაყურა ჯირკვლებში, თირკმელებსა და ფარისებრ ჯირკვალში; ამ უკანასკნელში EGF-ის კონცენტრაცია 400-1000-ჯერ ნაკლებია, ვიდრე ყბისქვეშა

ჯირკვალში. ასევე, EGF-ის მცირე კონცენტრაცია ვლინდება თორმეტგოჯა ნაწლავის ქსოვილში. არსებობს მონაცემები EGF-ის თირკმლისმიერ წარმოშობაზე, ასევე აღმოჩენილია EGF ზღვის გოჭის წინამდებარე ჯირკვალში. ადამიანში კი EGF ლოკალიზდება ყბაყურა და ყბისქვეშა ჯირკვლებში, აგრეთვე კუჭისა და მსხვილი ნაწლავის ლორწოვანში, ჰიპოფიზის წინა წილში, ფარისებრ, თირკმელზედა, სარძევე ჯირკვლებში და თირკმელებში. გარდა ამისა, EGF აღმოჩენილია: თაგვებში – ნერწყვში, სისხლში, შარდსა და რძეში; ვირთაგვებში – სისხლის შრატსა და თორმეტგოჯა ნაწლავის წვენში; ადამიანში – სისხლში, შარდში, ნერწყვში, კუჭისა და პანკრეასის წვენში, რძეში, თავზურგბერინისა და ამნიონურ სითხეში, პროსტატის წვენში /168/.

ყბისქვეშა ჯირკვალში EGF-ის ბიოსინთეზის რეგულაციაში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს სასქესო და ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონები /145/. EGF-ის შემცველობა თაგვის ყბისქვეშა ჯირკვლებში ანდროგენდამოკიდებულია, – ის რამდენადმე მეტია მამრებში. მამრი თაგვების კასტრაცია მათ სანერწყვე ჯირკვალში EGF-ის კონცენტრაციას ამცირებს 10-ჯერ, მდედრ თაგვებში ტესტოსტერონის შეყვანა რამდენადმე ზრდის მას. მდედრ თაგვებში ტესტოსტერონის შეყვანა ასევე ზრდის სანერწყვე ჯირკვალში EGF-ის დონეს /168, 145/; EGF-ის კონცენტრაციის მატება აღინიშნება ასევე ორსულობისას და პროგესტინების გამოყენების შემდეგ. ანდროგენდამოკიდებულია აგრეთვე ენისქვეშა ჯირკვალში EGF-ის შემცველობა. და ბოლოს, დადგენილია, რომ მუცლადყოფნის პერიოდში, სხვადასხვა სქესის მრავალნაყოფიანი ორსულობისას, მდედრი თაგვის ყბისქვეშა ჯირკვალი შეიცავს უფრო მეტ EGF-ს, ვიდრე ორსულობის იმ შემთხვევებში, როდესაც მამრი ნაყოფები არ აღინიშება /168/.

როგორც აღვნიშნეთ, EGF-ის ბიოსინთეზში, სტეროიდებთან ერთად, გავლენას ახდენს ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონები: თიროქსინი და ტრიიოდირონინი. მომწიფებულ მდედრ თაგვებში თიროქსინის შეყვანა ყბისქვეშა ჯირკვლებში მაღლა სწევს EGF-ის დონეს. შედარებით ნაკლებად იმატებს მისი დონე მამრ თაგვებში. ტრიიოდირონინის დოზირებაზეა დამოკიდებული EGF-ის კონცენტრაციის მატება ყბისქვეშა ჯირკვლებში /168, 12/.

სანერწყვე ჯირკვალში EGF-ის ბიოსინთეზთან მჟიდრო კავშირშია ჯირკვლიდან მისი გამოყოფა სისხლსა და ნერწყვში /37, 31/. EGF-ის გადმოსროლა სანერწყვე ჯირკვლიდან სისხლში, უპირველეს ყოვლისა სტიმულირდება α-ადრენერგული მექანიზმებითა და სტრესული ზემოქმედებით. EGF-ის კონცენტრაცია ნერწყვში 100-

ჯერ და 1000-ჯერ მეტია, ვიდრე სისხლის პლაზმაში. აქედან ჩანს, რომ EGF-ს მნიშვნელოვანი ფიზიოლოგიური როლი აქვს საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის ორგანოთა მიმართებით. EGF-ის ორი ძირითადი ბიოლოგიური უფექტი, რომელიც ვლინდება, როგორც *in vivo*, ასევე იზოლირებულ უჯრედებსა და ქსოვილებში, არის პროლიფერაციის სტიმულაცია და ეპიდერმისის კერატინიზაცია /37, 145/. სწორედ ზრდის სტიმულაციითა და ეპიდერმისის კერატინიზაციითაა განპირობებული ახალშობილ ცხოველებში ქუთუთოების ნაადრევი ახელა, რომელთანაც დაკავშირებულია EGF-ის აღმოჩენა. დადგენილია, რომ EGF გვევლინება ძლიერ მიტოგენად, როგორც მთელი რიგი ექტო- და მეზოდერმული წარმოშობის უჯრედებისთვის, ასევე ენტოდერმული წარმოშობის ეპითელური ქსოვილებისთვის /59; 33; 90; 158; 47/. უჯრედებს, რომელთაც აქვთ EGF-ის მემბრანული რეცეპტორები, მიეკუთვნება კანის კერატინოციტები, თვალის კონიუნქტივასა და რქოვანას უჯრედები, ხორხის ეპითელიუმი და სარძევე ჯირკვლების ეპითელიოციტები, საკვერცხის გრანულოზური უჯრედები, სისხლძარღვთა ენდოთელიუმი და გლუკუნთოვანი ელემენტები, ფიბრობლასტები და ქონდროციტები. EGF-ის სამიზნეს წარმოადგენს საყლაპავი, ენა, ნაწლავები, ღვიძლი, ფილტვები, გული, კერიკარდიუმი, თირკმლის კაფსულა, ენდოკრინული ჯირკვლები, ნერვული სისტემა და ძვლოვანი ქსოვილი. გამოკვლევების უდიდესი ნაწილი, რომელიც სწავლობს EGF-ის ზემოქმედებას ეპითელიუმზე, ფიბრობლასტებსა და სხვა უჯრედოვან ელემენტზე, შესრულებულია *in vitro* გარემოში; ნაჩვენებია, რომ EGF კულტურებში ასტიმულირებს ეპიდერმისის უჯრედების პროლიფერაციას, ასევე კულტურაში ზრდის ადამიანის პირის დრუს ეპითელიუმის კოლონიაწარმომქმნელ აქტივობას, ააქტივებს *dntk*ის სინთეზს თაგვის სასის ეპითელიუმში; ამასთანავე *in vivo* გარემოში ღორებში, ადამიანის ბიოსინთეზური EGF კანის ჭრილობის ან დამწვრობის შემთხვევაში აჩქარებს ეპიდერმისის რეგენერაციას /31/.

პროლიფერაციის სტიმულაცია და *dntk*ის სინთეზის მომატება EGF-ის გაგლენით აღინიშნება ქათმის ემბრიონის ტრაქეის ეპითელიუმში და ვირთაგვას ნორმალური და რეგენერირებული ღვიძლის ჰეპატოციტებში; ფილტვის ეპითელიუმი შეიცავს EGF-ის სპეციფიკურ რეცეპტორებს; EGF-ის შეყვანა ბატქნებში იწვევს ფილტვის ალვეოლური ეპითელიუმის მომწიფებას /71/. EGF-ის მოქმედების ობიექტად ადამიანის ემბრიონის თვალის რქოვანას გარსში გვევლინება ეპითელური, სტრომული და ენდოთელური უჯრედები; თვალის წინა კამერაში EGF-ის შეყვანა ასტიმულირებს მაიმუნის რქოვანას ენდოთელიუმს, თუმცა EGF-ის ჩაწვეობა თვალში კერატოპლასტიკის შემდეგ არ აჩქარებს ჭრილობის შეხორცებას; ამას

ავტორები ხსნიან იმით, რომ თავად კერატოპლასტიკა იწვევს რქოვანას რეეპითელიზაციის მაქსიმალურ სტიმულაციას. EGF ახდენს ძლიერ მიტოგენურ ზემოქმედებას ფიბრობლასტებზე /31/. ეს უჯრედები გამოიყენება მისი მოქმედების მექანიზმის შესწავლის საგნად და გვევლინება EGF-ის მაპროდუცირებლად. EGF ასტიმულირებს აგრეთვე პროლიფერაციას და აფერხებს კულტურაში ადიპოციტების წინამორბედის დიფერენცირებას, აჩქარებს dntmios სინთეზს და ააქტივებს პროსტაციკლინის პროდუქციას სისხლამარღვის ენდოთელურ უჯრედებში /168/. ჯერ კიდევ პირველი გამოკვლევები, დაკავშირებული უროგასტრონის აღმოჩენასთან, ცხადყოფს, რომ ის აფერხებს კუჭის სეკრეციას; ეს მონაცემები დამტკიცებული იქნა უროგასტრონ-ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის გაწმენდილი პრეპარატების შეყვანით /31/; ჯანმრთელ ორგანიზმში პრეპარატის შეყვანა იწვევს მარილმჟავას და ერითროპოეზის შინაგანი ფაქტორის გამოყოფის შეფერხებას (პისტამინით, პენტაგასტრინით და ინსულინით სტიმულაციისას), მცირედ ზემოქმედებს პეპსინის გადმოსროლასა და სისხლში გასტრინის კონცენტრაციაზე. თორმეტგოჯა ნაწლავის წყლულით დაავადებულ პაციენტებში აღინიშნება აგრეთვე ბაზალური და პენტაგასტრინით სტიმულირებული მარილმჟავას დამუხრუჭება. მარილმჟავას სეკრეციაზე EGF-ის დამამუხრუჭებელი ზემოქმედება ნაჩვენებია ასევე *in vitro* გარემოში ზღვის გოჭის კუჭის ლორწოვან გარსზე, ბოცვერის კუჭის ჯირკვლებზე, ასევე ძაღლის და ვირთხის იზოლირებულ უჯრედებზე. კუჭის სეკრეციის შეფერხების გარდა, EGF ახდენს ტროფიკულ ზემოქმედებას საჭმლის მომნელებელ ორგანოებზე. ეს მოქმედება გამოვლინდება Dntmios სინთეზის სტიმულაციასა და ენის, კუჭის, საყლაპავის, ნაწლავის უჯრედების პროლიფერაციაში /31/. იმ ვირთაგვების საკვებში, რომელთაც ჩატარებული ჰქონდათ წვრილი ნაწლავის 50%-ის რეზუქცია, EGF-ის დამატება აჩქარებს ნაწლავის ადაპტაციურ ზრდას, მატულობს წვრილი ნაწლავის ლორწოვანი გარსის მასა და მასში საქართვას აქტივობა /31/. EGF-ის ტროფიკული მოქმედება გამოიხატება, აგრეთვე, საჭმლის მომნელებელი ორგანოების განვითარებაში. ნაჩვენებია, რომ ვირთაგვებში EGF-ის ინტრავენურად შეყვანა სიცოცხლის მე-10-15 დღეს იწვევს მათში კუჭის წვენის მომატებას, აგრეთვე ბაზალური და სტიმულირებული მარილმჟავას სეკრეციის გაძლიერებას. ბოცვრებში EGF-ის შეყვანას, სიცოცხლის მე-3-18 დღეს მოსდევს კუჭის მასის მომატება. ამასთანავე, რიგი ტროფიკული ეფექტებისა ვლინდება EGF-ის როგორც პენტაგასტრი, ისე ინტრააბდომინური შეყვანით. EGF-ის შემცველობა აღინიშნება აგრეთვე თორმეტგოჯა ნაწლავის ბრუნერის ჯირკვლების სეკრეტში, ამასთანავე აცეტილქოლინი და გაზოაქტიური ინტესტინური პეპტიდი ასტიმულირებს

მის წარმოქმნას და სომატოსტატინი აბლოკებს /31/. ამასთან დაკავშირებით მნიშვნელოვანია საჭმლის მომნელებელ სეკრეტებში არსებული და პერორალურად სისხლში მოხვედრილი EGF-ის შეწოვის საკითხი. დადგენილია EGF-ის მდგრადობა პეპსინისა და მუავას მოქმედებაზე. EGF-125I-ის პერორალურმა შეუვანამ ვირთხებში აჩვენა, რომ ის შეიწოვება სისხლში და გადაიტანება რიგ თრგანოებსა და კანჭი. დადგენილია, რომ EGF ახდენს ციტოპროტექტორულ ზემოქმედებას კუჭის ლორწოვანზე და აფერხებს წყლულის წარმოქმნას სტრესულ სიტუაციებში. ყბისქვეშა ჯირკვლის ამოკვეთა (EGF-ის წყარო) ვირთაგვებში ხელს უწყობს კუჭის წყლულოვანი დაზიანებების აღმოცენებას ცისტეამინის ზემოქმედებით; ამასთანავე EGF-ის შემცველობა კუჭის წვენში მცირდება; ეგზოგენური EGF-ისა და ასევე მაღალი კონცენტრაციის EGF-ის შემცველი ნერწყვის შეუვანა კუჭში მნიშვნელოვნად ამცირებს წყლულის წარმოქმნას ვირთაგვებში /37/, რომელთაც ამოკვეთილი აქვთ ყბისქვეშა ჯირკვლები. ნერწყვი კი, რომელიც არ შეიცავს EGF-ს, მსგავსი თვისებებით არ ხასიათდება. სტრესის დროს წყლულის წარმოქმნას აფერხებს აგრეთვე სანერწყვე ჯირკვლის ჰიპერტოფია, გამოწვეული ტრიპსინის შეუვანით ან საჭრელი კბილების ამპუტაციით /37/. β-ადრენერგული აგონისტი იზოპროტერენოლი, სანერწყვე ჯირკვლის ჰიპერტოფიის გამომწვევი და ნერწყვის გამოყოფის გამაძლიერებელი (სტიმულატორი), ახდენს ტროფიკულ ზემოქმედებას წვრილი ნაწლავის ლორწოვანზე, რაც გამოიხატება dntxის, r nntxის სინთეზის სტიმულაციით და ხაოების სიმაღლის ზრდით. შედეგებმა აჩვენა, რომ სწორედ მათში გამომუშავებული ზრდის ფაქტორითაა გაშუალებული ტროფიკული ზემოქმედება. კლინიკურმა დაკვირვებებმა აჩვენა, რომ წყლულოვანი დაავადების მქონე ადამიანების ნერწყვში, გამწვავების პერიოდში, EGF-ის კონცენტრაცია დაქვეითებულია, ხოლო წყლულის შეხორცების შემდეგ არ განსხვავდება ნორმისგან. ყოველივე ზემოხსენებულის საფუძველზე, საფიქრებელია, რომ EGF-ის ციტოპროტექტორული ეფექტი (კუჭ-ნაწლავის ლორწოვანზე) უკავშირდება ტროფიკულ ეფექტს, მარილმჟავას სეკრეციის შეფერხებას (რაც განეკუთვნება დამაზიანებელ ფაქტორებს) და გლიკოზამინოგლიკანების სინთეზის აქტივაციას, რომლებიც შედის ლორწოვანის დამცვი ბარიერის შემადგენლობაში. როგორც აღვნიშნეთ, EGF-ი აჩქარებს საჭრელი კბილების ამოჭრას ახალდაბადებულ ცხოველებში; ნაჩვენებია ასევე, რომ EGF თრგუნავს მორფოგენეზს და განვითარებადი კბილის უჯრედების დიფერენციაციას /37/. მთელი რიგი გამოკვლევებისა მიძღვნილია EGF-ის ზემოქმედებაზე ხრტილოვან და ძვლოვან ქსოვილზე /37, 66, 145/. დადგენილია, რომ EGF აძლიერებს dntxის სინთეზსა და

ქონდროციტების მიტოგენურ აქტივობას. მრავალ გამოკვლევებში ძვლოვანი ქსოვილის კულტურაზე აღწერილია ძვლის რეზორბციის გაძლიერება EGF-ის ზემოქმედებით. თუმცა *in vivo* გამოკვლევებში მსგავსი ზემოქმედება არ არის ნაჩვენები. დადგენილია, რომ ცხვრებში EGF-ის ინტრავენურ შევვანას მოსდევს სისხლის პლაზმაში კალციუმის დონის დაქვეითება და კალციუმისა და მაგნიუმის სეპრეციის დაქვეითება შარდში. ჰიპოკალცემიას, როგორც ცნობილია, თან ერთვის ჩონჩხში კალციუმის ჩალაგება. მნიშვნელოვანია, რომ EGF-ის დიდი დოზები სუსტად ასტიმულირებს, ხოლო მცირე დოზები გამოხატულად აფერხებს ძვლის რეზორბციას. ეს თანხმობაშია იმ ფაქტოან, რომ სხვა ოსტეოტროპული ჰორმონებიც სხვადასხვა დოზებში ახდენენ სხვადასხვა (ურთიერთსაწინააღმდეგო) მოქმედებას ჩონჩხში კალციუმის შეღწევაზე. ასევე დგინდება, რომ EGF ასტიმულირებს ძვლოვანი ქსოვილის უჯრედების გაყოფას და აფერხებს მათ დიფერენციაციას. ძვალზე EGF-ის მოქმედების მექანიზმი დამოკიდებულია ამ უკანასკნელის ზემოქმედებაზე ძვლოვანი ქსოვილის სპეციფიკურ რეცეპტორებზე. მიღებულია შედეგები, რომ EGF ზრდის პროსტაგლანდინების შემცველობას ძვლოვანი ქსოვილის კულტურაში. ეს კი გვაძლევს საფუძველს, ვივარაუდოთ, რომ EGF-ის ზემოქმედება კალციუმის ცვლასა და ქსოვილთა გაკირვაზე ხორციელდება პროსტაგლანდინების სინთეზის აქტივაციით. თუმცადა, ამ საკითხში ჯერ კიდევ ყველაფერი ნათელი როდია. EGF დოზისგან დამოუკიდებლად ასტიმულირებს გირთაგვას ადენოჰიპოფიზის ფრაგმენტებში ზრდის ჰორმონის გამოყოფას, თუმცა მაქსიმალური დოზირებისას არავითარი ზეგავლენა არ აღინიშნა პროლაქტინისა და თირეოტროპული ჰორმონების გამომუშავებაზე. ამასთანავე, ვირთაგვას ჰიპოფიზის სიმსივნის GH3 უჯრედებში (უჯრედული ხაზი) EGF ასტიმულირებს ამინომჟავების ჩართვას და მათგან პროლაქტინის პროდუქციას /31/. ვარაუდობენ, რომ EGF მონაწილეობს გონადოტროპინების სეპრეციის რეგულაციაში /15/, რითაც ზემოქმედებს ჰიპოთალამუსზე, ასევე ცვლის ჰიპოფიზის მგრძნობელობას ესტრადიოლისადმი. EGF-ის ინტრავენური შევვანა ცხვრებში მაღლა სწევს სისხლის პლაზმაში ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის კონცენტრაციას. დადგენილია ასევე EGF-ის ზემოქმედება კორტიზოლის ბიოსინთეზზე. თირკმელზედა ჯირკვალში EGF-ის მთავარი სამიზნე არის ტენიოვანი ნივთიერების ქრომაფინური უჯრედები. დიდი ხანია ცნობილია მჭიდრო კავშირის არსებობა სანერწყვე და სასქესო ჯირკვლებს შორის /18/. ლეიდიგის უჯრედები, რომლებიც გამოიმუშავებენ ტესტოსტერონს, ფლობენ EGF-ის რეცეპტორებს. მამრ თაგვებში ყბისქვეშა სანერწყვე ჯირკვლის მოცილების შედეგად, ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის

კონცენტრაციის მკვეთრი დაქვეითება იწვევს სპერმატოზოიდების რაოდენობის შემცირებას 55%-ით. EGF-ის რეცეპტორები აღმოჩენილია წინამდებარე ჯირკვლის უჯრედებში. EGF-ს შეიცავს ადამიანის სპერმა, ასევე საკვერცხის ფოლიკულური სითხე, ამასთანავე მისი კონცენტრაცია იმატებს საკვერცხეების პოლიკისტოზის დროს. კულტურაში და ცხვრებში (in vivo) დადგენილია EGF-ის შემაფერხებელი მოქმედება საკვერცხეების მიერ ესტროგენების გამომუშავებაზე. კულტივირებულ გრანულოზურ უჯრედებში EGF-ის რეცეპტორების რაოდენობა დოზისგან დამოკიდებულებით იზრდება. EGF ააქტივებს გრანულოზური უჯრედების პროლიფერაციას და აფერხებს მათ დიფერენციაციას. ადამიანის პლაცენტა ასევე შეიცავს EGF-ის რეცეპტორებს. EGF ააქტივებს პლაცენტის კულტივირებული ტროფობლასტის უჯრედების პროლიფერაციას, მაგრამ არა მათ დიფერენციაციას, *in vitro* გარემოში EGF აჩქარებს ემბრიონის განვითარებას. EGF სარძევე ჯირკვლის უჯრედების პროლიფერაციას უწყობს ხელს, ხოლო მათ დიფერენციაციას აფერხებს; ვირთაგვაში პროლაქტინი და პროგესტერონი აძლიერებენ სარძევე ჯორკვლის უჯრედთა პროლიფერაციას მხოლოდ EGF-ის არსებობის შემთხვევაში. დედის რძეში EGF-ის ფიზიოლოგიური დანიშნულება, სავარაუდოდ, უნდა იყოს მეძუძური დედის შთამომავლის ორგანოების და ქსოვილების ზრდა-განვითარება. თაგვებში ორსულობისას ყბისქვეშა ჯირკვალები და სისხლის პლაზმაში EGF-ის კონცენტრაცია მომატებულია და ასევე რჩება ლაქტაციის პერიოდში. ორსულობის დადგომამდე ყბისქვეშა ჯირკვლის ამოკვეთა თაგვებში იწვევს დედის რძეში EGF-ის კონცენტრაციის შემცირებას 2-ჯერ. ამასთანავე, ცხოველებში ადგილი აქვს შთამომავლობის სიკვდილობას. ყოველდღიურად 5 მკგ EGF-ის შეყვანა სანერწყვე ჯირკვალმოცილებულ დედა თაგვებში მაღლა სწევს ახალშობილი თაგვების სიცოცხლისუნარიანობას. EGF ახდენს ფარისებრი ჯირკვლის კულტივირებული უჯრედების პროლიფერაციის აქტივაციას და აფერხებს მათ დიფერენციაციას. ასევე, EGF ახდენს მასტიმულირებელ ზემოქმედებას ლანგერჰანსის უჯრედების ზრდასა და ფუნქციაზე – გარემოში, 50-500 ნგ/მლ კონცენტრაციით, EGF ააქტივებს ვირთაგვების პანკრეასულ ბ-უჯრედებში პროინსულინის სინთეზს. ამგვარად, ენდოკრინული სისტემის მრავალი ორგანო შეიცავს EGF-ის რეცეპტორებს და წარმოადგენს მისი რეგულაციის ობიექტს. EGF აძლიერებს მონიშნული ურიდინის ჩართვას, ამაღლებს dntx-ის შემცველობას გლიოციტებში; აძლიერებს 3\*H თიმიდინის ჩართვას შვანის უჯრედების dntx-ში. EGF აღმოჩენილია ოლიგოდენდროციტების გასუფთავებულ პოპულაციებში, ასტროციტებში, ნათემის

ნეირონებში, პურკინიეს უჯრედებში, ასევე სხვადასხვა ასაკის ვირთხების დიდი ნახევარსფეროების ქერქის ნეირონებში; EGF ააქტივებს ოლიგოდენდროციტების დიფერენციაციასა და მიელინიზაციას; EGF (1-10 ნგ/მლ კონცენტრაციით) უშრატო გარემოში ხელს უწყობს მოგრძო ტვინის ბირთვების ნეირონების სიცოცხლისუნარიანობას და მათ შორის 100 მკმ-ზე გრძელი მორჩების მქონე უჯრედების რაოდენობის გაზრდას /54/. ამ მონაცემებზე დაყრდნობით, შესაძლოა ვიგარაუდოთ, რომ EGF არის ნეირონების ტროფიკული ფაქტორი. EGF-ის ზემოქმედებით ნორმალური ქრომაფინური უჯრედები დიფერენცირდება ნეირონებად. უშრატო გარემოში EGF ხელს უწყობს ფეოქრომოციტომის კულტივირებული უჯრედების ზრდას. არსებობს მონაცემები EGF-ის ნეიროტროფიკულ მოქმედებაზე ადამიანის კულტივირებულ კუნთზე.

უაღრესად საინტერესოა EGF-ის “ქცევა” სიმსივნეში. სიმსივნური უჯრედების უმრავლესობა შეიცავს EGF-ის რეცეპტორებს, რომელთა რაოდენობაც (უხშირესად) მეტია, ვიდრე ნორმალურ უჯრედებში. მრავალი სამეცნიერო ლიტერატურად მიძღვნილი EGF-ისა და სიმსივნური უჯრედების ურთიერთქმედებაზე, ამ უჯრედებში არსებული სპეციფიკური პროტეინკინაზების აქტივაციაზე და ასევე ამ უკანასკნელთა ზეგავლენის თაობაზე სიმსივნურ უჯრედთა პროლიფერაციაზე. ქვემოთ ჩვენ შევეცდებით იმ საკითხების განხილვას, რომელთაც აქვთ პირდაპირი დამოკიდებულება EGF-ის შესაძლო როლზე სიმსივნური ზრდის პათოგენეზში /146, 14, 15, 13/. საჭიროა აღვნიშნოთ, რომ EGF-ის ზეგავლენა სიმსივნური უჯრედების ზრდაზე არაერთგვაროვანია /99, 165/. მაგალითად, EGF იწვევს r მაჟის სინთეზის მომატებას და ააქტივებს სარძევე ჯირკვლის კიბოს უჯრედების ზრდას, თუმცა ამუხრუჭებს ეპიდერმული კარცინომის A-431 უჯრედების (უჯრედული ხაზი) ზრდას. აღსანიშნავია ის გარემოებაც, რომ A-431 უჯრედები ძალიან მდიდარია EGF-ის რეცეპტორებით და მათი მოქმედების მექანიზმების შესასწავლად ერთ-ერთი ყველაზე ხელსაყრელი ობიექტია. ყურადსაღებია, აგრეთვე EGF-ის აქტივაცია კლონირებული ტრანსფორმირებული უჯრედებით და, ასევე, საკუთარ რეცეპტორებთან EGF-ის შეკავშირების ინპიბირება სიმსივნური პრომოტერებით /23, 35/. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია EGF-ის და ტრანსფორმაციული ზრდის ფაქტორის ურთიერთქმედების და მსგავსების მონაცემები. ტრანსფორმაციული ზრდის ფაქტორი (TGF, – აბრევიატურა, ინგლ.) გამოყოფილი იქნა J. E. De Larco-სა და G. J. Todaro-ს მიერ 1978 წელს თაგვის ფიბრობლასტების კულტურიდან /39/. TGF ასტიმულირებს უჯრედების პროლიფერაციას და მათ აძლევს ტრანსფორმირებული ფენოტიპის ნიშნებს, მაგალითად, როგორიცაა: ზრდის დათრგუნვის დაქვეითება,

ერთშრიან კულტურაში უჯრედების მომატებული ზრდა, ასევე ზრდის შესაძლებლობა ნახევრადობებად გარემოში და ასევე ზრდის მინიმალური დამოკიდებულება სისხლის შრატის მარეგულირებელ ფაქტორებთან მიმართებაში და სხვ. არსებობს TGF-ის 2 ძირითადი ჯგუფი: TGF-ის პირველი ტიპი (TGFα), რომელიც ჰგავს ეპიდერმულ ზრდის ფაქტორს და TGF-ის მეორე ტიპი (TGFβ), რომელიც განსხვავდება პირველი ტიპისაგან და არ კონკურირებს მასთან – სპეციფიკურ რეცეპტორებთან შეკავშირებისას /22/. TGFβ (EGF-ისა და TGFα-ის არსებობის შემთხვევაში) ახდენს უჯრედების ზრდის ინდუცირებას ნახევრადობებად გარემოში, თუმცა მისი აქტივობა შეიძლება არც კი იყოს დამოკიდებული ზრდის ზემოხსენებულ ორ ფაქტორზე. დღესდღეობით სრულადაა გაშიფრული TGFα-ისა და TGFβ-ის სტრუქტურა, ასევე კლონირებულია მათი გენები. დადგენილია, რომ TGFα წარმოადგენს EGF-ის მსგავს პეპტიდს – სტრუქტურის ძლიერი მსგავსება საშუალებას იძლევა, რომ TGFα დაუკავშირდეს EGF-ის რეცეპტორებს და გახდეს მისი მსგავსი ფუნქციურად. დადგენილია, რომ რეტროვირუსული ონკოგენი v-erbB (ფრინველის ერითრობლასტების ვირუსის გენი) ძალიან ჰგავს EGF-ის რეცეპტორის გენს, ხოლო ამ ონკოგენის მიერ პროდუცირებული ცილა 95%-ით პომოლოგიურია EGF-ის რეცეპტორის ციტოპლაზმური ნაწილისა. ზემოხსენებულმა ფაქტებმა საშუალება მისცა M.B. Sporn-სა და G.S. Todaros (1980) ჩამოყალიბებინათ კონცეპცია სიმსივნურად ტრანსფორმირებულ უჯრედებში ზრდის ფაქტორების აუტოკრინულ სეკრეციასთან დაკავშირებით /164/. მას შემდეგ არაერთხელ იქნა მიღებული ფაქტები, რომლებიც ადასტურებენ ამ პიპოთეზას, ისევე როგორც ზრდის ფაქტორების და ონკოგენების ურთიერთქმედებასაც. განხილულ კონცეპციაში გვხვდება არაერთი გაურკვეველი საკითხიც. ვიმედოვნებთ, დროში ბევრი რამ გახდება ცნობილი, დაზუსტდება EGF-ის როლი სიმსივნეების /145/, ათეროსკლეროზისა /41/ თუ სხვა დაავადებების პათოგენეზში. და თუ EGF სიმსივნის აღმოცენების რისკის მატარებელია, შესაბამისად – მისი რეცეპტორის დაბლოკვა შეამცირებს სიმსივნეების განვითარების შესაძლებლობას /9, 95, 55, 26, 80, 178, 45, 46, 128, 85/. არსებობს მონაცემები, რომ EGF აპოპტოზის რეგულატორია სხვადასხვა მიმართულების უჯრედებში /172, 93, 176, 65, 11, 25, 60, 86, 105, 134, 167, 115, 170, 179, 152, 174/. EGF-მა შესაძლოა გააძლიეროს აპოპტოზი ენდომეტრიულ ეპითელიუმში, განსაკუთრებით – მენსტრუალური ციკლის სეკრეციულ ფაზაში /174/. მოკლედ, აპოპტოზის პროცესში EGF-ის პირდაპირ თუ ირიბად მონაწილეობას

ვარაუდობენ რიგი ავტორებისა /92, 173, 63, 190, 56, 136, 4, 52, 100, 101, 51, 148, 38, 78, 185/.

EGFR-ის (ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის) ოჯახი შედეგება 4 წევრისაგან: HER1/erbB1, HER2/erbB2, HER3/erbB3 and HER4/erbB4. Erb-ის მაკოდირებელი გენები პროტონკოგენებია და ისინი ყველა ორგანიზმის ყველა უჯრედში არის ნორმაში /29/. პროტონკოგენის გაძტივება შესაძლებელია სხვადასხვა გზით, ყველაზე ხშირად ეს ხერხება წერტილოვანი მუტაციებით, ტრანსლოკაციით, ამპლიფიცაციით; ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი დიდ როლს თამაშობს ნორმალური უჯრედის პროლიფერაციისა და დიფერენციაციის პროცესებში /30/; ამასთან, აბერაციები მის სტრუქტრასა თუ ფუნცქიაში შესაძლოა გახდეს მიზეზი სიმსიგნის განვითარებისა და პროგრესიისა /12/.

ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის ოჯახის წევრების სტრუქტურა ანალოგიურია იმ რეცეპტორების სტრუქტურისა, რომლებიც ხასიათდებიან შინაგანი თიროზინკინაზული აქტივობით (მოქმედებით). აღნიშნული ოჯახის რეცეპტორები შეიცავს ექსტრაცელულურ (ლიგანდთან დამაკავშირებელ) დომენს, ტრანსმემბრანულ რეგიონს და ინტრაციტოპლაზმურ კუდს, რომელსაც გააჩნია სწორედ შინაგანი თიროზინკინაზული აქტივობა /145/. ErbB- რეცეპტორთან ლიგანდის შეკავშირება იწვევს როგორც რეცეპტორის დიმერიზაციას და თიროზინის ფოსფორილირებას (თიროზინკინაზულ მოქმედებას), ისე – სასიგნალო გზების (სიგნალის ტრანსდუქციის გზების) გააქტივებას უჯრედში /120, 130, 14, 145/; ციტოპლაზმური რეცეპტორის ფოსფორილირებული თიროზინული დაბოლოები მოქმედებს როგორც საიტები, რომლებიც იკავშირებს სხვადასხვა ციტოპლაზმურ ტრანსდუქციულ ნაწილაკებს, და ეს ნაწილაკები მონაწილეობს ErbB-ის სტიმულაციაზე-დამოკიდებულ უჯრედის პასუხში /12/.

ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე, HER-ოჯახს შეუძლია ხელი შეუწყოს სიმსიგნის პროგრესიას. კვლევათა ნაწილის მიხედვით, ენდომეტრიულ კარცინომებში ადგილი აქვს HER-ოჯახის წევრთა ძლიერ ექსპრესიას.

ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი (EGFR ანუ ErbB1) ერთ-ერთია იმ ოთხიდან, რაც ტიპი-1 თიროზინკინაზების ErbB- თუ HER-ოჯახის წევრებს წარმოადგენს. კანის დაუზიანებელ ეპითელურ უჯრედებში EGFR კარგად ექსპრესირებულია. EGFR-ის აქტივაცია მართავს უჯრედული ციკლის პროგრესიას,

აძლიერებს უჯრედების მიგრაციას და გავლენას ახდენს უჯრედთა დიფერენციაციაზე; და რადგან EGFR ზედმიწევნით ექსპრესირებულია მრავალი ეპითელური სიმსიგნის უჯრედებში, ამ უკანასკნელთა უწყვეტი დერეგულაცია, სარწმუნოა რომ კავშირშია სიმსიგნის პათოგენეზთან, მეტასტაზირებასა და ცედ პროგნოზთან /12/. EGFR-ის ძლიერ ექსპრესიას შეუძლია NIH-3T3 ფიბრობლასტების (უჯრედული ხაზი) ტრანსფორმაციის ინდუცირება.

EGFR ახალი სამიზნეა ონკოლოგიურ დაავადებათა მკურნალობაში /2/. EGFR-ის ექსპრესიის გათვალისწინებით ნორმალურ ქსოვილებში, თანამედროვე კლინიკურმა კვლევებმა უჩვენა, რომ EGFR-ის სისტემურ ბლოკადას არასასურველი გვერდითი ეფექტების დონე დაბალი აქვს /12/.

საზოგადოდ, როგორც აღვნიშნეთ, ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის შეკავშრებით ლიგანდოთან აქტივდება EGFR-თიროზინგინაზა, რაც თავის მხრივ ააქტივებს უჯრედშიდა სიგნალიზაციის პროცესს, აძლიერებს ზრდასთან დაკავშირებული გენების ტრანსკრიპციას და პრომოციას უკეთებს უჯრედის გაყოფას /73/. In vitro EGF იწვევს სიმსიგნურ ტრანსფორმაციას ადამიანის სარძევე ჯირკვლის ეპითელური უჯრედების HMT-3522 ხაზში, რაც მიუთითებს, რომ EGF-ის მოქმედებას აქვს მნიშვნელობა უჯრედის ნორმალური ფენოტიპის შენარჩუნებისთვის. ზოგიერთი სიმსიგნის უჯრედული ხაზები, რომელშიც მაღალია EGFR-ის ექსპრესია (როგორიცაა, მაგალითად, სარძევე ჯირკვლის სიმსიგნური უჯრედები MDA-MB-468), EGF-სტიმულაცია იწვევს უჯრედთა ადჰეზის შემცირებას, აპოპტოზს და უჯრედთა პროლიფერაციის ინჰიბიციას /11/. A-431 ეპითელური სიმსიგნის ერთშრიან კულტურებში EGF-ის დაბალი კონცენტრაცია უჯრედების ზრდას ასტიმულირებს, მაშინ როცა მაღალი კონცენტრაცია პროლიფერაციას აინჰიბირებს. ამასთან, კულტურების სუსაენზიაში EGF პრომოციას უკეთებს უჯრედების ზრდას /110/. EGF არის ზრდის პოტენციური სტიმულატორი ნორმული თირეოიდული უჯრედებისა, მაგრამ ის ინიჰიბიციას უკეთებს HTC-TSHr თირეოიდული კარცინომის უჯრედულ ხაზს; კვლევები მიუთითებენ, რომ EGF-ის დაბალი კონცენტრაცია პრომოციას უკეთებს უჯრედის ზრდას, მაშინ როცა მაღალი კონცენტრაციის დროს იკარგება ადჰეზიის უნარი, ჩერდება უჯრედული ციკლი, ვლინდება აპოპტოზი და პროლიფერაციის ინჰიბიცია CHO-ეპითელურ-უჯრედულ ხაზში; EGF აძლიერებს კულტურაში EGFR-ის ექსპრესიას დოზა-დამოკიდებული მანერით – 100 ნგ/მლ-ზე მაღალი კონცენტრაციის დროს, EGF-ინდუცირებული აპოპტოზი დადებით კორელაციაშია EGFR-ის ექსპრესიის დონესთან /12/.

## **2. EGF/EGFR, სასქესო სტეროიდული ჰორმონები და მათი რეცეპტორები ენდომეტრიუმში**

### **2.1. მენსტრუალური ციკლი**

საშვილოსნოს ენდომეტრიუმის ესტროგენის რეცეპტორისა (ER, – აბრუვიატურა, ინგლ.) და პროგესტერონის რეცეპტორის (PR – აბრუვიატურა, ინგლ.) გამოვლენა მატულობს ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის დამძიმებასთან ერთად /82, 143/. EGF გავლენას ახდენს საშვილოსნოს ენდომეტრიუმზე და აღნიშნული ზრდის ფაქტორი უნდა იყოს მედიატორი ესტროგენის ქმედებისთვის ენდომეტრიუმში /70, 82, 98/; EGF-ს ძალუბს იყოს სინერგიზმში ესტრადიოლთან /21, 147/; – საკვერცხის ესტრადიოლს (E2-ს) დამოუკიდებლად არ შეუძლია ენდომეტრიუმში უჯრედების პროლიფერაცია პირველად კულტურაში, E2-ის მიტოგენური აქტივობა გაშუალებულია პარაკრინულად EGF-ით /21, 162/. ესტროგენის პლაზმური დონის ზრდასთან ერთად ენდომეტრიუმში ძლიერდება პროლიფერაციის პროცესი, იზრდება ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის აქტივობაც და მისი რეცეპტორების ექსპრესიაც /95/, თუმცა EGF-ს შეუძლია იმოქმედოს დამოუკიდებლადაც და აწარმოოს ეპითელური უჯრედების ზრდის სტიმულაცია /21, 147/. ასევე, EGF არის მიტოგენური სტრომული უჯრედებისთვის /169, 7, 140, 194, 153, 160, 195/. ამასთან, ესტროგენი, თავის მხრივ, ასტიმულირებს EGF-ის პროდუქციას ენდომეტრიუმში /182/; მენსტრუალური ციკლის პროლიფერაციულ ფაზაში და ანგიოგენეზში როლი აქვს EGF-ს, ნაწილობრივ მისგანაა გაშუალებული ეს პროცესები, EGF-ს შეუძლია რედუქცია ესტროგენის პროდუქციისა და სტიმულაცია P4-ის (პროგესტერონის) პროდუქციისა საკვერცხის გრანულოზური უჯრედებიდან /182, 89/. ასევე, ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი აძლიერებს საკვერცხის გრანულოზური უჯრედების გამრავლებას და აფერხებს მათ მომწიფებას, ამასთან – თრგუნავს მათში პროგესტერონის, ესტრადიოლის და ინჰიბინის პრომოციას /182, 89/. მოკლედ, ძალიან საინტერესოა ის ფაქტი, რომ ენდომეტრიუმში EGF-ს ესაჭიროება მოქმედებისთვის სასქესო სტეროიდები, ასევე – ამ სტეროიდებს ფუნქციის გაშუალებისთვის სჭირდებათ EGF. აღსანიშნავია, რომ ესტრადიოლი არ აწარმოებს EGF-ის სეკრეციის სტიმულაციას ენდომეტრიული სტრომული უჯრედებიდან /14, 62, 137/, სტრომაში ეს კეთდება პროგესტერონის მიერ /94, 137/. In vitro EGF-ს დამოუკიდებლად არ ძალუბს უჯრედების პროლიფერაციაზე იმოქმედოს

ენდომეტრიუმში 189; 20; 192; 193; 57/, მაგრამ ესტრადიოლთან კომბინაციაში იგი მაღლა სწევს ჯირკვლების უჯრედებში გამრავლების ხარისხს (50%), რაც არ ხდება სტრომულ ურედებში /95, 21/.

საზოგადოდ ცნობილია, რომ მენსტრუალური ციკლის პროლიფერაციული ფაზა ძირითად გაშუალებულია ესტროგენით 126; 69, 98/; ესტროგენის რეცეპტორები მნიშვნელოვნად “იკარგება” ეპითელიუმზე, მას შემდეგ რაც პროგესტერონის ექსპოზიცია იწყება /147/. ზოგიერთი ავტორის აზრით /147/, EGF-სტიმულაცია მიღის არაპირდაპირად – ERα-ის (ესტროგენის რეცეპტორის) აქტივაციამდე და ამ რეცეპტორის სამიზნეს ექსპრესიამდე; ამასთან, EGF-ს შეუძლია გააშუალოს ეპითელური ურედების პროლიფერაცია ენდომეტრიუმში ადრეული ფოლიკულური ფაზის მიმდინარეობაში – როცა ესტრადიოლის დონე არის საზოგადოდ ძალიან დაბალი; საფიქრებელია რომ TGFα (TGF-ოჯახის წევრი) აშუალებს ესტროგენის პროლიფერაციულ აქტივობას ენდომეტრიუმზე /147/. ხოლო რაც შეეხება EGFR-ს, განსხვავებულია მკვლევართა მოასაზრებები: 1. EGFR-ის არსებობა ენდომეტრიუმში არაა კავშირში: არც სასქესო სტეროიდული ჰორმონების დონესთან და არც ესტროგენების თუ პროგესტერონის რეცეპტორების (ER-, PR-ის) არსებობასთან /59/; 2. პროგესტერონით ინდუცირება არ იწვევს სეკრეციულ ენდომეტრიუმში EGF-ისა და TGFα-ის ექსპრესიის ცვლილებებს, მაშინ როცა EGFR შეიძლება იყოს კ.წ. აღმავალ რეგულაციაში /144/; 3. EGFR-ის შემცველობა ენდომეტრიუმში რეგულირდება ესტრადიოლისა და პროგესტერონის სეკრეციით (აუტოკრინულად) /21, 12/; 4. EGFR-ის იმუნორეაქტიულობა კავშირშია ER- და PR-ის სტატუსთან /120, 17, 131, 75/ და ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის გამოსავალთან /118/, მაშინ როცა EGFR-ის ექსპრესია არ არის კავშირში ER/PR იმუნორეაქტიულობასთან ენდომეტრიულ კარცინომებში /118/; 5. სტრომული უჯრედები შეიცავს EGF-რეცეპტორებს, და ხდება მათი გააქტივება პროგესტერონით /154/.

ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე, მკვლევართა აზრით, ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის პათოგენეზში ძალიან მნიშვნელოვანია ესტროგენის სიჭარბე და/ან დისბალანსი პროგესტერონთან /95, 127, 168, 112, 19, 28, 72, 108, 156/, და სადღეისოდ სწორედ დიდი ყურადღება ეთმობა ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიების მკურნალობას პროგესტინით /74, 180, 187, 151, 67, 139, 163, 50, 102, 107, 24, 155, 34, 58, 113/ (თუმცა ზოგჯერ პროგესტინისადმი რეზისტენტობაზეც მიუთითებენ).

ყურადღებას იპყრობს ის ფაქტი, რომ ენდომეტრიუმში არის ანდროგენის რეცეპტორი (AR, – აბრუვიატურა, ინგლ.) /157/, მისი ექსპრესია ძლიერდება

ესტროგენებისა და ანდროგენების მოქმედებით, ხოლო ინჰიბირდება პროგესტინისა და EGF-ის მოქმედებით /10/. ამასთან, AR-ის ფუნქცია ბოლომდე ცნობილი არ არის /10/, თუმცა ყურადსალებია, რომ ანდროგენს ეფექტი აქვს ენდომეტრიუმზე – *in vitro* გარემოში “ტესტოსტერონი და დიჰიდროტესტოსტერონი ზრდის EGF-რეცეპტორის კონცენტრაციას ჯირკვლოვან ეპითელიუმში” /186/.

### **იმუნოპისტოქიმიურად:**

ანუბისში (Papio Anubis, *ლათინ.*, ცხვირვიწრო მაიმუნი პავიანის გვარისა) მენსტრუალური ციკლის ფოლიკულურ ფაზაში EGF ვლინდება ენდომეტრიუმში – პერიგლანდულურ სტრომაში, ხოლო ლუტეურ ფაზაში EGF არის პერიგლანდულურ სტრომაშიც და ენდომეტრიულ ჯირკვლებშიც /158, 181/.

მსგავსად, ადამიანში:

მთელი მენსტრუალური ციკლის მიმდინარეობაში ვლინდება EGF /81/. პროლიფერაციულ ფაზაში ზომიერად იღებება სტრომული უჯრედების ციტოპლაზმა და სუსტად იღებება ან არ იღებება ჯირკვლოვანი ეპითელიუმი /76/; ხოლო სეკრეციულ ფაზაში EGF უფრო ინტენსიურია და უმთავრესად არის სტრომულ უჯრედებში (სპირალური არტერიების ირგვლივ), არ არის ან ძალიან სუსტად ვლინდება ეპითელურ უჯრედებში; დაპლეციური სეკრეციული ჯირკვლების სანათურის ზედაპირი ავლენს ზომიერ შედებვას /76/.

ასევე მსგავსია კვლევის შედეგები სხვა ავტორთანაც, – EGF-მსგავსი იმუნორეაქტიულობა (შედებვის ინტენსივობა) ნანახია ენდომეტრიუმის ჯირკვლებშიც და სტრომის უჯრედებშიც; პროლიფერაციულ ფაზაში EGF თანაბარი იტენსივობითაა როგორც ჯირკვლოვან ეპითელიუმში, ისე სტრომაში; ხოლო სეკრეციულ ფაზაში ჯირკვლოვან ეპითელიუმში უფრო ნაკლები ინტენსივობითაა, მაგრამ სტრომაში კვლავ ისეთივე ინტენსივობით აღინიშნება, როგორც წინა ფაზაში იყო /21/.

იმუნოპისტოქიმიური კვლევები ბევრია ამ მხრივ და ზოგჯერ ერთმანეთისგან განსხვავებულიც: 1. EGF-ის ექსპრესია იქნა ნანახი ყვალა სახის ენდომეტრიულ უჯრედში /70/; 2. EFG-ის შემცველობა ენდომეტრიუმში იცვლება მენსტრუალურ ციკლში, და EFG-ის უმაღლესი იმუნორეაქტიულობა ნანახია გვიან პროლიფერაციულ ფაზაში /83/; 3. EGF არის ეპითელურ უჯრედებში მენსტრუალური ციკლის პროლიფერაციულ ფაზაში და სტრომულ უჯრედებში სეკრეციულ ფაზაში, ამასთანავე – EGF-ის ექსპრესია სტაბილურია მთელი ციკლის მანძილზე /147/; 4. მართალია, EGF არის ენდომეტრიუმის ლუმინალურ და ჯირკვლოვან ეპითელიუმში,

და ასევე – სტრომულ უჯრედებში, მაგრამ მისი ინტენსივობა მენსტრუალური ციკლის ორივე ფაზაში ერთნაირია /169/; 5. EGF-ის იმუნორეაქტიულობა ნანახია ნორმაში თუ ენდომეტრიოზში როგორც ენდომეტრიულ ჯირკვლებში, ისე სტრომაში, და არ არის დამოკიდებული მენსტრუალურ ციკლზე /70/; 6. EGF-ის იმუნორეაქტიულობა არ იცვლება მენსტრუალური ციკლის მანთილზე /182/; 7. TGFα-ის შემცველობა ენდომეტრიუმში აღწევს პიკს ციკლის შუა პერიოდში /147/; 8. TGFα ვლინდება ენდომეტრიუმში მფარავ ეპითელიუმზე და ჯირკვლების ეპითელიუმზე, ასევე – პერიგლანდულურ სტრომაში /94, 144/; 9. ფოლიკულურ ფაზაში TGFα პერიგლანდულურ სტრომაშია /181/; 10. EGF ჩართულია მენსტრუალური ციკლის პროლიფერაციულ ფაზაში /182, 171/; 11. EGF-მსგავსი იმუნორეაქტიულობა პარალელურია მენსტრუალური ციკლის სასქესო სტეროიდების ფლუქტუაციისა მთელი ციკლის მანძილზე /21/.

რაც შეეხება EGFR-ის იმუნორეაქტიულობას მენსტრუალური ციკლის ფაზებში, ასევე განსხვავებულია აგტორთა მონაცემები: 1. EGFR-ის მკეთრი იმუნორეაქტიულობა აღინიშნა სეკრეციულ ეპითელიუმში, რაც ამ უკანასკნელში მიანიშნებს აპოპტოზის პროცესზე /174/; 2. მენსტრუალური ციკლის ფაზებში EGFR ერთნაირად ვლინდება ყველგან (ლუმინალურ და ჯირკვლოვან ეპითელიუმში, და ასევე – სტრომულ უჯრედებში /79, 129, 32, 142, 104, 122/), ამასთან, განსხვავება არ არის იმუნორეაქტიულობაში, ანუ მენსტრუალური ციკლის ორივე ფაზაში ინტენსივობა ერთნაირია /142, 183, 169/; 3. EGFR გამოისახა მხოლოდ ეპითელიუმზე, ინტენსივობა კი მისი უფრო მეტია მენსტრუალური ციკლის სეკრეციულ ფაზაში, ვიდრე პროლიფერაციულ ფაზაში /144/; EGFR-იმუნორეაქტიულობა განიცდის ფლუქტუაციას /182/ და მისი პიკი არის ოვულაციის წინ /182, 64/.

## 22. გესტაცია

როგორც ზემოთ აღინიშნა, ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი აძლიერებს კულტურებში პლაცენტის ტროფობლასტის უჯრედების გამრავლებას, მაგრამ არა მათ მომწიფებას. EGF და პროგესტერონი ემბრიონის იმპლანტაციაში მონაწილეობენ /119/; EGF ასევე ახდენს ტროფობლასტის მომწიფებას – ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინის, ადამიანის პლაცენტური ლაქტოგენისა და პროლაქტინის სინთეზისა და სეკრეციის პროცესების სტიმულაციის გზით /21, 59/; EGF ასევე აჩქარებს ემბრიონის განვითარებას. გესტაციის დროს EGF – ვლინდება: ა. სტრომულ უჯრედებში, სუსტი/ზომიერი ინტენსივობით; ბ. მფარავ ეპითელიუმში, ინტენსიურად; გ. სინციტიოტროფობლასტის შრეში, ინტენსიურად – პირველ

ტრიმესტრში; დ. პლაცენტაში, სუსტი/ზომიერი ინტენსივობით ტროფობლასტში; ე. ორსულობის პროგრესიასთან ერთად, ტროფობლასტის ორივე შრეში ინტენსიურად იკლებს EGF / 76/.

ასევე საინტერესოა მონაცემები EGF-ისა და EGFR-ის ლოკალიზაციის თაობაზე, რაც ასევე განსხვავებულია ავტორთა კვლევების მიხედვით: EGF და EGFR არის იმუნოლოკალიზებული უპირატესად სინციტიოტროფობლასტში, ასევე შუალედურ ტროფობლასტში იმპლანტაციის დროს /109/; EGFR ლოკალიზებულია ორსულობის უადრეს სტადიებზე – ციტოტროფობლასტში და ასევე – სინციტიოტროფობლასტში /96, 125/; EGF და EGFR ლოკალიზებულია სინციტიოტროფობლასტში და არ არის ციტოტროფობლასტში /181/.

### 3. EGF/EGFR, ენდომეტრიული ჰიპერპლაზია და ენდომეტრიული კარცინომა

#### 3.1. ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიასა და ენდომეტრიული კარცინომის გარიანტები

ენდომეტრიული ჰიპერპლაზია ყალიბდება ესტროგენის სიჭარბის გამო /139, 108, 102, 145/, რაც შეიძლება გამოიწვიოს სიმსუქნემ, ანოვულაციამ, ესტროგენულმა თერაპიამ პროგესტინის გარეშე, ან ესტროგენმაპროდუცირებელმა საკვერცხის სიმსივნეებმა, საკვერცხის პოლიკისტურმა სწერულებამ და სხვ. /145/. ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის პათოგენეზში მნიშვნელოვანია PTEN სიმსივნის სუპრესორი გენის ინაქტივაცია. PTEN ცილა ნორმაში ვლინდება ციკლის პროლიფერაციის ფაზაში /52/. PTEN-ის ინაქტივაცია აღინიშნება ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიების 63%-ში და კარცინომების 50-80%-ში, ასევე პრემნოპაუზის პერიოდის ქალების 43%-ში /145/.

საინტერესოა ის კლასიფიკაციები და დეფინიციები ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიისა, რასაც სადღეიოსდ გვთავაზობენ [/www.westcoastgynoncology.com/endo.htm](http://www.westcoastgynoncology.com/endo.htm); [www.nature.com/modpathol/journal/v13/n3/full/3880053a.htm](http://www.nature.com/modpathol/journal/v13/n3/full/3880053a.htm); [www.obgmanagement.com/fileadmin/obg\\_archive/pdf/1509/1509OBGM\\_Article2.pdf](http://www.obgmanagement.com/fileadmin/obg_archive/pdf/1509/1509OBGM_Article2.pdf); [www.baymoon.com/~gyncancer/library/weekly/aa110600b.htm](http://www.baymoon.com/~gyncancer/library/weekly/aa110600b.htm); [www.uptodate.com/contentsclassification-and-diagnosis-of-endometrial-hyperplasia](http://www.uptodate.com/contentsclassification-and-diagnosis-of-endometrial-hyperplasia); [www.webpathology.com/image.asp?n=1&Case=568](http://www.webpathology.com/image.asp?n=1&Case=568). ყველაზე ხშირად მიმართავენ WHO-ის (World Health Organization, ინგლ., მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაცია) კლასიფიკაციას, რომელიც ეყრდნობა ძირითადად ჯერ კიდევ 80-იან წლებში R.J. Kurman., P.F. Kaminski, H.J. Norris-ის მიერ შემუშავებულ სისტემას /95/. WHO-ის კლასიფიკაცია ჰიპერპლაზიის 4 კატეგორიას განიხილავს

[www.baymoon.com/~gyncancer/library/weekly/aa110600b.htm](http://www.baymoon.com/~gyncancer/library/weekly/aa110600b.htm); [www.uptodate.com/contents/classification-and-diagnosis-of-endometrial-hyperplasia](http://www.uptodate.com/contents/classification-and-diagnosis-of-endometrial-hyperplasia); [www.webpathology.com/image.asp?n=1&Case=568/](http://www.webpathology.com/image.asp?n=1&Case=568/); აქ 2 მთავარი ფაქტორია: პირველი, – ენდომეტრიუმის სტრუქტურის ცვლილების დონე, და მეორე, – ბირთვული (ციტოლოგიური) ატიპიის არსებობა; ბირთვული ატიპია ყველაზე მთავარი ინდიკატორია რისკისა ენდომეტრიული კარცინომის განვითარებისთვის. ყოველივე აღნიშნულის გათვალისწინებით, გამოყოფილია ოთხი ტიპი ენდომეტრიული ჰიპერპლაზია: მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზია, მარტივი ატიპური ჰიპერპლაზია, კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზია, კომპლექსური ატიპური ჰიპერპლაზია.

მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიას დროს აღინიშნება უჯრედების პროლიფერაცია, ჯირკვლების ჰიპერპლაზია, ზოგჯერ მათი ცისტური დილატაცია, მაგრამ ენდომეტრიუმის სტრუქტურა ძირითადად შეცვლელია. ჯირკვლების ამომფენი ეპითელიუმის სტატუსი შეესაბამება ციკლის პროლიფერაციულ ფაზას, თუმცა მიტოზის ფიგურები იშვიათია. სტრომა მდიდარია უჯრედებით. შეფარდება “ჯირკვლები/სტრომა” მომატებულია. აღნიშნული ჰიპერპლაზიის სხვა სახელებია: “სუსტადგამოხატული”, “ცისტური”, “Swiss-cheese”-ჰიპერპლაზია; გაავთვისებიანების რისკი 1%-ია. მკურნალობის შემდეგ მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზია ხშირად მთავრდება ატროფიით /145/.

მარტივი ატიპური ჰიპერპლაზია ძალზედ იშვიათია, აქ ადგილი აქვს ჯირკვლების ამომფენი ეპითელიუმის ციტოლოგიურ ატიპიას. აღნიშნული ჰიპერპლაზია ხშირად ემორჩილება პროგესტინით თერაპიას. გაავთვისებიანების რისკი მას 8% აქვს.

კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიას დროს ენდომეტრიუმის სტრუქტურა, არქიტექტონიკა შეცვლილია, ჯირკვლები მჭიდროდ მდებარეობს ერთმანეთთან, მომატებულია მათი ზომები, შეცვლილია ფორმები – კონტურები არასწორია და დატოტვილია. ჯირკვლების ამომფენი ეპითელიუმი მრავალშრიანია, თუმცა სანათურის კონტურები თანაბარია. შეფარდება “ჯირკვლები/სტრომა” მომატებულია მარტივ არაატიპურ ჰიპერპლაზიასთან შედარებით და შეადგენს 0,5-ზე მეტს. უჯრედული ატიპია არ აღინიშნება. ჰიპერპლაზიის წარმოდგენილი ტიპის სხვა სახელებია: “ზომიერადგამოხატული”, “ადენომატოზური” ანუ “ჯირკვლოვანი” ჰიპერპლაზია. მისი გაავთვისებიანების რისკი 3%-ია.

კომპლექსური ატიპური ჰიპერპლაზიას დროს ასევე აღინიშნება ერთმანეთთან მჭიდროდ განლაგებული ჯირკვლები, შეცვილი ზომებითა და ფორმებით; ჯირკვლების ამომფენი ეპითელიუმი მრავალშრიანია (სახეზეა სტრატიფიკაცია);

ვლინდება ციტოლოგიური ატიპია, ბირთვები გადიდებულია, ქრომატინი დისპერსიულია ან აგრეგირებულია, გამოხატულია ბირთვაკები, ვლინდება დიდი რაოდენობით მიტოზური უჯრედები. კომპლექსური ატიპური ჰიპერპლაზია, ზომიერი ატიპიოთ – ემორჩილება პროგესტინით თერაპიას, ხოლო კომპლექსური ატიპური ჰიპერპლაზია, მძიმე ატიპიოთ – პროგესტინით მკურნალობას მხოლოდ 20%-ში ემორჩილება. საზოგადოდ, კომპლექსური ატიპური ჰიპერპლაზიის გაავთვისებიანების რისკია 23-29%.

უნდა აღინიშნოს, რომ ატიპური ჰიპერპლაზია, ჩვეულებრივ, კომპლექსურია /123, 117, 53, 77, 50, 145/, თუმცა იშვიათად არის მარტივიც [/www.nature.com/modpathol/journal/v13/n3/full/3880053a.htm](http://www.nature.com/modpathol/journal/v13/n3/full/3880053a.htm); [www.obgmanagement.com/fileadmin/obg\\_archive/pdf/1509/1509OBGM\\_Article2.pdf](http://www.obgmanagement.com/fileadmin/obg_archive/pdf/1509/1509OBGM_Article2.pdf) [www.baymoon.com/~gyncancer/library/weekly/aa110600b.htm](http://www.baymoon.com/~gyncancer/library/weekly/aa110600b.htm); [www.uptodate.com/contents/classification-and-diagnosis-of-endometrial-hyperplasia](http://www.uptodate.com/contents/classification-and-diagnosis-of-endometrial-hyperplasia); [www.webpathology.com/image.asp?n=1&Case=568/](http://www.webpathology.com/image.asp?n=1&Case=568/). ამიტომაც ხშირად სხვადასხვა კვლევებში თუ ავტორებთან ტერმინი “მარტივი ჰიპერპლაზია” – გამოიყენება მარტივი (ატიპიოს გარეშე) ჰიპერპლაზიის ანუ მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის სინონიმად /145, [www.westcoastgynoncology.com/endo.htm](http://www.westcoastgynoncology.com/endo.htm)/.

კომპლექსური ჰიპერპლაზია უფრო ხშირად ატიპური ბირთვების გარეშეა (ციტოლოგიური ატიპიოს გარეშე). ამიტომაც ხშირად სხვადასხვა კვლევებში თუ ავტორებთან ტერმინი “კომპლექსური ჰიპერპლაზია” – გამოიყენება კომპლექსური (ატიპიოს გარეშე) ჰიპერპლაზიის ანუ კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის სინონიმად /145, [www.westcoastgynoncology.com/endo.htm](http://www.westcoastgynoncology.com/endo.htm)/.

რაც შეეხება კომპლექსურ ატიპურ ჰიპერპლაზიას, ვინაიდან მარტივი ატიპური ჰიპერპლაზია ძალზედ იშვიათია, ხშირად სხვადასხვა კვლევებში თუ ავტორებთან ტერმინი “ატიპური ჰიპერპლაზია” გამოიყენება კომპლექსური ატიპური ჰიპერპლაზიის სინონიმად /145, [www.westcoastgynoncology.com/endo.htm](http://www.westcoastgynoncology.com/endo.htm)/

არსებობს მეორე კლასიფიკაცია EIN-სისტემა (endometrial intraepithelial neoplasia, ინგლ., ენდომეტრიული ინტრაეპითელური ნეოპლაზია), რომელიც 2000 წელს შემუშავდა გინეკო-პათოლოგების საერთაშორისო ჯგუფის მიერ /111, 84, 53, 77, 117, 145/, მაგრამ დიდი გავრცელება თავიდან ვერ ჰქოვა, მხოლოდ ზოგიერთ დაწესებულებაში იყენებდნენ [/www.uptodate.com/contents/classification-and-diagnosis-of-endometrial-hyperplasia/](http://www.uptodate.com/contents/classification-and-diagnosis-of-endometrial-hyperplasia/), და სადღეისოდ ბევრი ანიჭებს უპირატესობას, თუმცა ამ მხრივ კვლავაც რჩება ზოგი რამ სადაცო /84, 160, 137/. EIN-სისტემა არ არის შესაბამისომაში WHO-ის კლასიფიკაციასთან, თუმცა გარკვეული თანხვედრა მაინც მოიძებნება. EIN-

სისტემით ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიების დაყოფა ასეთია: 1. EH (endometrial hyperplasia, ინგლ., ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზია) – ამ ჯგუფში ჰიპერპლაზია ვარირებს პროლიფერაციული ენდომეტრიუმიდან (რამდენიმე ცისტით) – გამოხატულად გაზრდილ ენდომეტრიუმამდე (მრავალი გაფართოებული და ფორმაშეცვლილი ჯირკვლებით); ყოველივე აღნიშნული სხვა სისტემატიზაციაში ასე იხსენება: ”მარტივი ჰიპერპლაზია”, “ცისტურ-ჯირკვლოვანი ჰიპერპლაზია”, “სუსტადგამოხატული ჰიპერპლაზია”, “ზომიერადგამოხატული ჰიპერპლაზია”. EH-ში გაერთიანებულია ძირითადად მარტივი ჰიპერპლაზია და ნაწილობრივ კომპლექსური ჰიპერპლაზია; 2. EIN (endometrial intraepithelial neoplasia, ინგლ., ენდომეტრიული ინტრაეპითელური ნეოპლაზია) – ენდომეტრიული პრეკანცერია. ენდომეტრიუმში ჯირკვლები თუ ეპითელური უჯრედები ძალიან მჭიდროდაა ერთმანეთთან, შეფარდება ”ჯირკვლები+ეპითელიუმი / სტრომა” შეცვლილია და სტრომის წილი ნახევარზე ნაკლებია [/www.uptodate.com/contents/classification-and-diagnosis-of-endometrial-hyperplasia/](http://www.uptodate.com/contents/classification-and-diagnosis-of-endometrial-hyperplasia/). EIN-ში გაერთიანებულია (ძნიშვნელოვანწილად) კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზია და (ძირითადად) კომპლექსური ატიპური ჰიპერპლაზია.

პათოგენეზის მიხედვით ენდომეტრიული კარცინომის ორი ტიპი არსებობს.

პირველი ტიპი ენდომეტრიული კარცინომისა ვითარდება ესტროგენებით ხანგრძლივი სტიმულაციისა და ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის ფონზე, ძირითადად კარგად დიფერენცირებულია და ჰგავს მოპროლიფერიორე ენდომეტრიუმს (ენდომეტრიოდული კარცინომა); პროგნოზი შედარებით კარგია. ხშირად ვლინდება მუტაციები PTEN, PIK3CA, KRAS და ARIDA1 გენებისა /145/.

მეორე ტიპი ენდომეტრიული კარცინომისა არაენდომეტრიოდული სიმსივნეა, ვითარდება ჰიპერესტრინიზმის გარეშე, ატროფიის ფონზე აღმოცენდება ძირითადად, დაბალდიფერენცირებულიადა პროგნოზი ცუდია. ხშირად ვლინდება p53-ზე პასუხისმგებელი გენის მუტაცია /145/.

ჰიპერპლაზიურად:

ენდომეტრიული კარციომების 85% არის ადენოკარცინომა (ენდომეტრიოოდული კარცინომა), ხასიათდება ჯირკვლოვანი სტრუქტურების არსებობით /2, 145/. მისი ქვეტიპებია: მაღლდიფერენცირებულიადა ადენოკარცინომა (G1, ავთვისებიანობის I ხარისხით) – ის შედგება ჯირკვლოვნი სტრუქტურებისგან, ზომიერად დიფერენცირებული ადენოკარცინომა (G2, ავთვისებიანობის II ხარისხით) – ის შედგება ჯირკვლოვანი სტრუქტურებისგან და სოლიდური ზრდის უბნებისაგან (ეს უბნები 50%-ზე ნაკლებია), დაბალდიფერენცირებული ადენოკარცინომა (G3, ავთვისებიანობის III ხარისხით) ხასიათდება სოლიდური ზრდით (ეს უბნები 50%-ზე

მეტია) და მკვეთრი პოლიმორფიზმით. ენდომეტრიული კარცინომების 20%-ში კლინდება ბრტყელუჯრედოვანი დიფერენციაციის უბნები (ადენოაკანტომა, ადენოსქვამოზური კარცინომა), თუმცა თანამედროვე კლასიფიკაციის სისტემაში აღნიშნული სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხი ეფუძნება მხოლოდ ჯირკვლების დიფერენციაციას;

ენდომეტრიული კარცინომების 15%-ს შეადგენს არაენდომეტრიოდული კარცინომები (სეროზული კარცინომა, ნათელუჯრედოვანი კარცინომა, მიულერის ავთვისებიანი შერეული სიმსივნე); ისინი დაბალდიფერენცირებული სიმსივნეებია /145/.

ენდომეტრიული კარცინომის სტადიები:

T1, I სტადია – სიმსივნე საშვილოსნოს ტანს არ სცილდება;

T2, II სტადია – სიმსივნე საშვილოსნოს ყელში ვრცელდება;

T3, III სტადია – სიმსივნე იზრდება მცირე მენჯის დრუში;

T4, IV სტადია – სიმსივნე ვრცელდება შარდის ბუშტისა თუ სწორი ნაწლავის კედელში ან მცირე მენჯის გარეთ.

მაკროსკოპულად კარცინომას აქვს პოლიპოიდური ან დიფუზური სიმსივნის სახე, ვრცელდება საშვილოსნოს განიერ იოგში, რეგიონულ ლიმფურ კვანძებში, მოგვიანებით ფილტვებში, დვიძლში, ძვლებსა და სხვა ორგანოებში.

### 3.2. EGF/EGFR ენდომეტრიულ პიპერპლაზიასა და ენდომეტრიულ კარცინომაში

სშირად ურთიერთგამომრიცხავია პვლევათა შედეგები ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის და მისი რეცეპტორის გამოვლენის თაობაზე ადამიანის ენდომეტრიუმში – როგორც ნორმაში, ისე ენდომეტრიულ პიპერპლაზიასა თუ კარცინომაში: ადამიანში EGFR 54%-ში გამოვლინდა ენდომეტრიულ ატიპურ პიპერპლაზიაში და 71%-ში – ენდომეტრიულ კარცინომებში /132/; EGFR ენდომეტრიუმში გამოვლინდა ნორმაში 58,3%-ში, ენდომეტრიული პიპერპლაზიის დროს – 100,0%-ში, ხოლო კარცინომების დროს – 67,5%-ში /130/; EGFR-ის ექსპრესია ნორმაში ანუ მოპროლიფერიორე ენდომეტრიუმში უფრო მაღალია (100%), ვიდრე ნეოპლაზიურში (87%), – EGFR-TA (EGFR-თიროზინკინაზული აქტივობა) 9-ჯერ მაღალია ნეოპლაზიურში, ვიდრე მოპროლიფერაციე ენდომეტრიუმში, თუმცა არ გამოვლინდა კავშირი EGFR-TA-სა და EGFR-შედეგების ინტენსივობას შორის ნეოპლაზიურ ენდომეტრიუმში /118/; მოპროლიფერიორე ენდომეტრიუმში, ანუ ნორმაში – EGFR-ის შემცველობა უფრო მაღალია, ვიდრე ენდომეტრიულ კარცინომებში /142, 130, 118, 59,

166, 49/; EGFR-ის ექსპრესიის სიხშირე ენდომეტრიულ კარცინომებში პრაქტიკულად ისეთივეა, როგორც ნორმაში – მენსტრუალური ციკლის პროლიფერაციულ ფაზაში, და ზოგჯერ ჰიპერპლაზიურ ენდომეტრიუმში, – და ეს ყოველივე აღინიშნება 36%-ში /61/; EGFR საშვილოსნოს ტანის კიბოს ქსოვილში საზოგადოდ გამოვლინდა 43%-ში, ამასთან, მაღალი ექსპრესიით გამოვლინდა – 22%-ში /150/; EGFR ენდომეტრიულ კარცინომებში ვლინდება 41%-ში /191/, რაც შესაძლოა აიხსნას რეცეპტორის ინტერნალიზაცით და დეგრადაციით, რაც, თავის მხრივ, შესაძლოა მოხდეს ზრდის ფაქტორთან შეკავშირებით /110/; EGFR-ის მაღალი ექსპრესია ნანახია ხშირად ენდომეტრიულ კარცინომებში /135/, აღნიშნული რეცეპტორი ვლინდება 95%-ში და მეტად /18, 142, 191, 141/; ენდომეტრიულ კარცინომაში გამოვლენილი EGFR არ შეესაბამება სიმსივნის ხარისხს, ენდომეტრიულ ატიპურ ჰიპერპლაზიაში და ენდომეტრიულ კარცინომაში გამოვლენილი EGFR-ის სურათი ერთნაირია /132/; EGFR-ის არსებობა არ არის კავშირში ავთვისებიანობის ხარისხთან თუ პროგნოზთან, სასქესო სტეროიდული ჰორმონების დონესთან, ესტროგენებისა თუ პროგესტერონის რეცეპტორების არსებობასთან /59/; EGFR-ის იმუნორეაქტიულობასთან ასევე არაა დაკავშირებული კლინიკურ-პათოლოგიური მონაცემები – ასაკი, სიმსივნის სტადია, ჰისტოლოგიური ტიპი, სიმსივნის ხარისხი და ინვაზია, ასევე – დაავადების კლინიკური გამოსავალი /118/; EGFR-ის მაღალი ექსპრესია კორელაციაშია სიმსივნის ჰისტოლოგიურად ცუდ დიფერენციაციასთან (დაბალდიფერენციაციასთან), მაგრამ სხვა კრიტერიუმებთან (სიმსივნის ჰისტოლოგიურ ტიპთან, სტადიასთან, ინვაზიასთან, ლიმფურ კვანძებში გავრცელებასთან) კორელაცია არ აღინიშნება /150/; EGFR-ის სისტემიდან ერთ-ერთი – HER2 კავშირშია სიმსივნის პროგრესიასთან და ცუდ (დაბალ) დიფერენციაციასთან /183/.

საზოგადო, EGF-სისტემა თამაშობს როლს ენდომეტრიუმის ნორმალურ, კეთილ-და ავთვისებიან ზრდაში /80, 27, 47, 166, 49/. ეს სისტემა უბიქვიტარულია ადამიანის ორგანოებისთვის და მას აქვს ფუნდამენტური როლი ემბრიოგენეზში, მნიშვნელოვანი როლი საზოგადოდ – პროლიფერაციასა და დიფერენციაციაში /123/. როგორც ზემოთ აღინიშნა, სისტემა შედგება ოთხი რეცეპტორისაგან, HER1-4, და ასევე – 12 ლიგანდისაგან ანუ შესაკავშირებელი პროტეინისაგან, რომლებიც თავის მხრივ იყოფა 3 ჯგუფად; პირველ ჯგუფში შედის: ამფირეგულინი, ჰეპარინთან-შემაკავშირებელი-EGF (HB-EGF), TGF $\alpha$ , ბეტა-ცელულინი, ეპირეგულინი და EGF /99, 138, 41, 88/. იმუნოპისტოქიმიური კვლევით აღმოჩნდა /47, 49/, რომ აღნიშნული რეცეპტორები არის ენდომეტრიუმის მფარავ ეპითელიუმში და ჯირკვლოვან

ეპითელიუმში, ხოლო ლიგანდები – სტრომასა და ეპითელიუმში (ლიგანდების როლში იყო ამფირეგულინი და TGF).

სადღეისოდ მიჩნეულია, რომ HER1 იგივე EGFR-ია. კეთილთვისებიან სიმსივნეებში HER1-3 ნაკლები ექსპრესიით ვლინდება, ხოლო HER4 საერთოდ არ ვლინდება ენდომეტრიუმში; ამასთან, HER 2, 3, 4 უფრო ძლიერი ექსპრესიით არის ავთვისებიან სიმსივნეებში /47, 49/. ზოგიერთი ავტორის მიხედვით, HER 1 (EGFR) უფრო ნაკლები ექსპრესიითაა ენდომეტრიულ კარცინომაში, ვიდრე მოსაზღვრე მდგომარეობაში, კეთილთვისებიან სიმსივნეში ან ნორმაში /166/, თუმცა სხვა რეცეპტორების (HER 2-4) შემცველობა მაღალია /61, 47, 49/. ენდომეტრიულ სარკომებში კი ვითარება მნიშვნელოვანწილად საპირისპიროდაა: დაბალდიფერენცირებულ სარკომებში 74%-ში აღინიშნა რეცეპტორის HER1-ის ექსპრესია, ხოლო არადიფერენცირებულ სარკომებში – საერთოდ არ აღინიშნება; ამასთან, HER 2, 3, 4 – ყველგან ნეგატიურია /121/. გამოდის, EGF –სისტემა, EGFR და მისი მსგავსი რეცეპტორები ერთნაირად არ ვლინდებიან სისმსივნეებში /40, 97, 8, 87, 130/.

რაც შეეხება EGF-ს, მკვლევართა მონაცემები ხშირად გვლავ ურთიერთგამომრიცხავია: შეუცვლელ, ნორმულ ენდომეტრიუმში EGF ვლინდება 66,7%-ში, ჰიპერპლაზიურ ენდომეტრიუმში – ვლინდება 15,4%-ში, ხოლო ენდომეტრიულ კარცინომაში – 32,5%-ში /130/; ატიპურ ენდომეტრიულ ჰიპერპლაზიაში Ki-67 (პროლიფერაციის ბირთვული მაჩვენებელი) მკაცრად პირდაპირ პროპორციულ კავშირშია ეპიდერმულ ზრდის ფაქტორთან /143/; ატიპურ ენდომეტრიულ ჰიპერპლაზიაში TGFα-ის (EGF-ოჯახის წევრის) ექსპრესია ნორმულ ენდომეტრიუმში შეადგენს 91,6%-ს, ჰიპერპლაზიურ ენდომეტრიუმში – შეადგენს 100%-ს, ხოლო ენდომეტრიულ კარცინომებში – 65%-ს /130/, თანაც TGFα-ის ექსპრესია იმატებს (ესტროგენისაგან დამოუკიდებლად) სიმსივნის გაავთვისებიანებასთან ერთად და რეზულტატები შეესაბამება კლინიკურ-პათოლოგიურ გამოვლინებებს და სტეროიდული რეცეპტორების სტატუსს /130/; ენდომეტრიულ სიმსივნეებში EGF და IGF-1 (ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი 1, ჰიგავს EGF-ს) ე.წ. დაღმავალ რეგულაციაშია /133, 161/, EGF იკლებს კარცინომებში – ქსოვილში /133, 130, 161/, თუმცა მაინც უფრო მეტად ვლინდება ენდომეტრიულ კარცინომაში, ვიდრე ენდომეტრიულ ჰიპერპლაზიაში /130, 161/.

ჯამში, იმუნოპისტოქომიურად, EGF და EGFR მნიშვნელოვნად მეტად ვლინდება ჰიპერპლაზიურ ენდომეტრიუმში, ვიდრე მოპროლიფერიუ (ანუ ასაკის მიხედვით

ნორმულ) ოუ ატროფიულ (ასევე, ასაკის მიხედვით ნორმულ) ენდომეტრიუმში /98, 6, 184, 36, 5, 91, 106/.

რაც შეეხება EGF-ის შემცველობას სისხლის შრატში, EGF-ის საშუალო მაჩვენებელი ამ მხრივ უფრო მაღალია ენდომეტრიულ კარცინომებში, ვიდრე ნორმაში /177/; სისხლის შრატში ეს მაჩვენებელი ყველაზე მაღალია საშუალო დიფერენციაციის ენდომეტრიულ კარცინომებში, შედარებით უფრო დაბალია დაბალდიფერენცირებულ ენდომეტრიულ კარცინომებში და კიდევ უფრო დაბალია ენდომეტრიული სარკომის შემთხვევაში /177/; სისხლის შრატში EGF-ის არცოუ მაღალი შემცველობა და ენდომეტრიუმის ქსოვილში EGF-რეცეპტორის (HER1) სიმცირე უნდა ზრდიდეს კანცეროგენეზის რისკს ენდომეტრიუმში /177/.

## mel at o ni n i s r o l i ant i pr o l i f e r a c i u l da ant i ne o pl azi ur pr o c ese bSi

ეპიფიზი ადამიანის ორგანიზმში თავის ტვინის გეომეტრიულ ცენტრში მდებარეობს და იწონის 0,1 გრ-ს. ფორმით ის ნაძვის გირჩს ჰგავს და სახელიც ასეთი შეარქვეს 4 ათასი წლის წინათ ძველმა ინდოელებმა – “გირჩისებრი სხეული”. მაშინ ფიქრობდნენ, რომ მისი ფუნქცია იყო ზემხედველობა, ნათელმხილველობა, წინასწარმეტყველება, სულის წინა განსხვეულებათა განსჯა ოუ ანალიზი. მე-18 საუკუნეში რენე დეკარტებ ეპიფიზი გამოაცხადა “სულის სამყოფელ” ადგილად, მოგვიანებით ლეონარდო და ვინჩი იგივე გაიმეორა /2/. სამედიცინო სამყაროსთვის მე-20 საუკუნემდე გაურკვეველი დარჩა ეპიფიზის ფუნქცია. სადღეისოდ ცნობილია, რომ ეპიფიზი გამოიმუშავებს მელატონინს /3/.

ძუძუმწოვრებში მელატონინი მხოლოდ ეპიფიზში როდი გამომუშავდება, არამედ თვალში, ძვლის ტვინში, გუჭ-ნაწლავის ტრაქტში, კანში, ლიმფოციტებში. მელატონინი ზემოქმედებს ყველა უჯრედზე და “შეუძლია ურთიერთობა” მემბრანულ, ციტოპლზმურ, მიტოქონდრიულ, ბირთვულ ნაწილებთან; მელატონინი

იხსნება წყალში, იხსნება ცხიმში, გადის ყველა ბარიერს, აღწევს ყველგან, აქვს ოთხი რეცეპტორი, აქედან ერთი – ბირთვული, მელატონინი აღმოჩენილია ყველა ცოცხალ ორგანიზმში /42, 1/. 1985 წლიდან უკვე ცნობილი ხდება, რომ მელატონინს აქვს ანტისიმსიგნური მოქმედება ექსპერიმენტში /3/. მრავალრიცხოვანი

ავლევების შედეგად დამტკიცებულია, რომ მელატონინი ერთდროულად ფლობს ანტისიმსიგნური მოქმედების რამდენიმე მექანიზმს, კერძოდ, იგი ხასიათდება ანტიპროლიფერაციული, აპოპტოზის მასტიმულირებელი, ენდოკრინული და იმუნური სისტემის მოდულატორული და ანტიანგიოგენეზური აქტივობებით /1/. გარდა აღნიშნულისა, მელატონინი, ძლიერი ანტიოქსიდანტური თვისებებიდან გამომდინარე /44, 16, 43/, ახდენს უჯრედის მალიგნიზაციის პრევენციას და ხელს უშლის კანცეროგენურის ინიციაციის პროცესს /1/. დადგენილია, რომ მელატონინი ახდენს შეცვლილი უჯრედის გენოპროტექციას – აღადგენს მუტანტური გენის ნორმალურ ნუკლეოტიდურ თანმიმდევრობას; მელატონინი იჩენს დამთრგუნველ გავლენას სიმსიგნური უჯრედების გამრავლებაზე და აფერხებს მათ მიზოზურ გაყოფას *in vitro* და *in vivo* პირობებში; მელატონინი იჩენს ციტოსტატიკურ და ზოგჯერ ციტოტოქსიკურ ეფექტს მთელი რიგი სიმსიგნური დაავადებების დროს (მაგ., მელანომა, სხვადასხვა ორგანოს ადენოკარცინომა) /1/.

მელატონინი აკონტროლებს ესტროგენის გადამტანი ცილის ცვლას და აქვეითებს ტრანსფორმაციული ზრდის ფაქტორის (TGF) მატრიცული  $r$  უნისა და უჯრედული ონკოგენის myc-ის სინთეზს /2/. დადგენილია, რომ მელატონინით მკურნალობა ახდენს სარძევე ჯირკვლის კიბოს რეგულირების იმ პაციენტებშიც კი, რომლებიც რეფრაქტერულნი არიან ტამოქსიფენით მკურნალობაზე; მელატონინი ხსნის ქიმიოთერაპიით გამოწვეულ მიელოსუპრესიას და ნეიროპათიას /2/.

მელატონინი ახდენს ძვლის ტვინის კოლონიამასტიმულირებელი ფაქტორის ენდოგენური სინთეზის სტიმულაციას და ეს საშუალებას აძლევს ორგანიზმს წინააღმდეგობა გაუწიოს სიმსიგნურ ზრდას. მელატონინს შეუძლია მნიშვნელოვნად გაზარდოს ინტერლეიკინ-2-ის ანტისიმსიგნური აქტივობა, რომელიც სიმსიგნის ზრდის ფაქტორთა პროდუქციაზე მოქმედებს. T-ჰელპერები თამაშობენ დიდ როლს სიმსიგნისგან დაცვაში. მელატონინი აძლიერებს მათ აქტივობას – შედეგად იმატებს ინტერლეიკინ-2-ის, ინტერლეიკინ-10-ისა და  $\gamma$ -ინტერფერონის გამოყოფა /2/.

გამოვლენილია, რომ მელატონინი აქვეითებს უჯრედების პროლიფერაციულ აქტივობას და ამაღლებს სიმსიგნურ ქსოვილში აპოპტოზის დონეს, ამასთანავე მელატონინი აქვეითებს აპოპტოზის დონეს ნერვული სისტემის უჯრედებში; გენურ

დონეზე მელატონინი თრგუნავს მუტაგენებისა და კლასტოგენების მოქმედებას და ონკოგენების ექსპრესიას /1, 2/.

კიბოს ქსოვილის უჯრედების ერთი მესამედი ასინთოზებს მელატონინს და, როგორც წესი, სიმსივნეები, რომლებიც შეიცავს მელატონინს, იზრდება ნელა და კლინიკურად მიმდინარეობს უფრო კეთილთვისებიანად /3/.

დადგენილია მელატონინის დამთრგუნველი ზემოქმედება სარძევე ჯირკვლის, საშვილოსნოს ყელის და საშოს, კანის და კანქვეშა ქსოვილებიდან განვითარებულ, თირკმელების, ღვიძლის, მსხვილი ნაწლავის ავთვისებიან სიმსივნეებზე /1/; მელატონინი ეფექტურია ნეოპლაზიური ზრდის სუპრესიაში მელანომის, სარძევე ჯირკვლის, საკვერცხის, კოლორექტულ სიმსივნეში /2/.

უდავოდ საინტერესო იქნებოდა ენდომეტრიულ ჰიპერპლაზიასა თუ კარცინომაზე ორგანიზმის საკუთარი თუ ადმინისტრირებული მელატონინის ზემოქმედების შედეგების ცოდნა.

## Tavi II

### kvl evi s masal a da meto debi

ჩვენი კვლევები მოიცავდა 66 პაციენტს.

კლინიკურად და მორფოლოგიურად შევისწავლეთ 45 პაციენტი, მათ შორის იყო: რეპროდუქციული ასაკის (27-45 წწ.) 27 ქალი, რომელთაც აღენიშნებოდა მენსტრუალური ციკლის დარღვევა, გამოვლენილი მენომეტრორაგიით, ასევე – პრეკლიმაქტურული ასაკის 8 პაციენტი, არარეგულარული მენსტრუალური ციკლით და დისფუნქციური სისხლდენებით (კლინიკური კვლევებით, ენდოვაგინალური ექოსკოპიით დადიაგნოზდა ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზია, რაც ვლინდებოდა მეტრორაგიით) და 10 პაციენტი, პოსტმენოპაუზური პერიოდის სისხლდენით. მორფოლოგიური კვლევისთვის მასალა 45-ეე შემთხვევაში მიღებული იქნა ენდომეტრიუმიდან გამონაფხევის სახით (კიურეტაჟი). ვაწარმოეთ ჰისტოლოგიური კვლევა. მორფოლოგიური მასალის ფიქსაცია მოხდა 4%-იან ნეიტრალურ ბუფერულ ფორმალინში, 24 საათის განმავლობაში; მასალა ჩაყალიბებულ იქნა პარაფინში; 4 მეტის სისქის ანათლები დავაკარით poly-L-lysine-ით დაფარულ მინებზე, შევდებეთ

ჰემატოქსილინით და ეოზინით (H&E) – ჰისტოლოგიური (მიმოხილვითი) პრეპარატების მისაღებად. ჰიპერპლაზიის ტიპის შეფასება მოხდა ჰისტოლოგიურ პრეპარატებზე დაყრდნობით, განვსაზღვრეთ ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის კლინიკურ-მორფოლოგიური ვარიანტი: 35-დან 19 შემთხვევაში სახეზე იყო მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზია, 15 შემთხვევაში – კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზია, ხოლო 1 შემთხვევაში – კომპლექსური ატიპური ჰიპერპლაზია. ამასთან, ზემოაღნიშნულ პოსტკლიმაქტერული ასაკის 10 პაციენტში გამოვლინდა ენდომეტრიული კარცინომა.

გარდა ამისა, ჩვენი კვლევის საგანი გახდა 21 პაციენტის (3 რეპროდუქციული ასაკის, 3 პრეკლიმაქტერული ასაკის, 15 პოსტკლიმაქტერული ასაკის პაციენტის) ოპერაციული მასალა. თვითეულ შემთხვევაში უკვე წინასწარ იყო დადგენილი და ჩვენთვის ცნობილი ენდომეტრიული ენდომეტრიოდული კარცინომის ჰისტოპათოლოგიური დიაგნოზი: 8 შემთხვევაში სახეზე იყო მაღალდიფერენცირებული, ხოლო 13 შემთხვევაში – ზომიერად დიფერენცირებული (საშუალო დიფერენციაციის) ენდომეტრიული ადენკარცინომა.

66-ვე შემთხვევაში ვაწარმოეთ მორფოლოგიური მასალის (პარაფინის ბლოკებიდან მიღებული ანათლების) იმუნოპისტოქიმიური კვლევა /იმუნოპისტოქიმიური კვლევისთვის პირველად ანიტისხეულად გამოყენებულ იქნა anti-EGFR (Novocastra; Leica biosystems Newcastle Ltd, UK). მოვახდინეთ ანათლების დეპარაფინზაცია და 3%-იანი წევალბადის ზექანგით დაგამუშავეთ (10 წთ) – ენდომეტრი პერიოქსიდაზას ბლოკირებისათვის. ანტიგენის აღდგენა ვაწარმოეთ 0.01 M ციტრატულ ბუფერში და გავაცივეთ 20 წთ-ის განმავლობაში. შემდეგ გავრცელეთ ტრიფოსფატურ ბუფერში (Tbs) (5 წთ). მოვახდინეთ ინკუბაცია Protein Block-ით, 5 წთ-ის განმავლობაში. გავრცელეთ Tbs-ზე (2x5 წთ). ვაწარმოეთ ინკუბაცია anti-EGFR-ით, განხავებით 1:50, 60 წთ-ის განმავლობაში, 25° C-ზე. გავრცელეთ Tbs-ზე (2x5 წთ). ვაწარმოეთ ინკუბაცია Post Primary Bblock-ით, 30 წთ-ის განმავლობაში. გავრცელეთ Tbs-ზე (2x5 წთ). მოვახდინეთ ინკუბაცია Novo Link Polimer-ით, 30 წთ-ის განმავლობაში. გავრცელეთ Tbs-ზე (2x5 წთ). პერიოქსიდაზას აქტივაცია მოვახდინეთ დიამინობენზიდინის სამუშაო ხენარით, 5 წთ-ის განმავლობაში. გავავლეთ წევალში და ბირთვები შევღებეთ ჰემატოქსილინით (5 წთ) /. იმუნოპისტოქიმიური კვლევით გამოვავლინეთ ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის შეღებვის ინტენსივობა და მისი გავრცელება. შეღებვის ინტენსივობა ფასდებოდა ასე: (++) ძლიერი ინტენსივობა – მკვეთრი შეღებვა, (+) საშუალო ინტენსივობა – ზომიერი შეღებვა, (+/-) სუსტი ინტენსივობა – სუსტი შეღებვა (Niikura, Sasano, Kaga *et al.*, 1996, -ის მიხედვით /130/) და რიცხობრივი რეზულტატები გამოვსახეთ პროცენტებში. EGFR-ის გავრცელება დადგინდა პოზიტიური EGFR-იმუნორეაქტიულობის არსებობით (ან

არარსებობით) ჯირკვლოვანი ეპითელიუმისა და სტრომის უჯრედებში, – თვითეულ შესასწავლ შემთხვევაში დავათვალიერეთ სამი მხედველობის ველი (თვითეული ველი შეიცავდა 500-700 უჯრედს) და მიღებული დადებითი შედეგები გამოვსახეთ პროცენტებით (*Miturski, Semczuk, Postawski, Jakowicki, 2000*, -ის მიხედვით /118/). შედარებისთვის გამოვიყენეთ ნორმის მიღებული სტანდარტი (*Niikura, Sasano, Kaga et al., 1996*, -ის მიხედვით /130/): ნორმულ ენდომეტრიუმში EGFR-ის ექსპრესია სუსტია და ვლინდება 58,3%-ში, ამასთან, გავრცელების თვალსაზრისით, EGFR-იმუნორეაქტიულობა პოზიტიურია როგორც ჯირკვლოვან ეპითელიუმში, ისე სტრომულ უჯრედებში.

ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიით დაავადებული 35 პაციენტისგან და ენდომეტრიული ადენოკარცინომით დაავადებული 21 პაციენტისგან (ვისაც უკვე ჩაუტარდა ოპერაციული მკურნალობა) ავიდეთ სისხლი – შრატში EGF-ის და მელატონინის შემცველობათა დასადგენად. EGF-ის დონის განსაზღვრა სისხლის შრატში ვაწარმოეთ მაღალეფებზე – HPLC (*high-performance liquid chromatography*, ინგლ.) მეთოდით – და რეზულტატები გამოვსახეთ ნგ/მლ ერთეულებში (სისხლის შრატში EGF-ის დონე ნორმაში < 0, 35 ნგ/მლ-ზე). სამეცნიერო ლიტერატურაზე დაყრდნობით (*Tomaszewski, Miturski, Kotarski, 1996; Brzezinski, Lewinski, 1998, /177, 30/*), სისხლის შრატში EGF-ის შემცველობის ცვლილების (მატების) გრადაცია ამგვარად შევაფასეთ: მომატებულია ოდნავ, უმნიშვნელოდ ანუ მაჩვენებელი ფაქტობრივად არის ზღვართან (0,35 ნგ/მლ-დან – 0,40 ნგ/მლ-ის ჩათვლით), მომატებულია ზომიერად (0,40 ნგ/მლ-ის ზევით – 0,60 ნგ/მლ-დან), მომატებულია მნიშვნელოვნად (0,60 ნგ/მლ-დან – 0,85 ნგ/მლ-ის ჩათვლით), მომატებულია გამოხატულად (0,85 ნგ/მლ-ის ზევით – 1,85 ნგ/მლ-დან), მომატებულია მკვეთრად (1,85 ნგ/მლ-დან – 3,5 ნგ/მლ-დან), მომატებულია ძალიან ძალიან (3,5 ნგ/მლ-დან – 5,0 ნგ/მლ-დან), მომატებულია უაღრესად (5,0 ნგ/მლ-დან – ზევით). მელატონინის დონის განსაზღვრა სისხლის შრატში ვაწარმოეთ იმუნოფერმენტული ანალიზით – ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ინგლ.) მეთოდით – და რეზულტატები გამოვსახეთ პგ/მლ ერთეულებში (მელატონინის სეპრეციის ცირკადული რეჟიმის გათვალისწინებით, დღის 12 საათი და/ან დამის 3 საათი ითვლება ადგევატურ დროდ – სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობის კლინიკური შეფასებისათვის /1/; ჩვენს შემთხვევაში მელატონინის კონცენტრაციის დადგენა ხდებოდა დღის 12 საათზე, როცა სისხლის შრატში მელატონინის დონე ნორმაში > 20 პგ/მლ-ზე). სამეცნიერო ლიტერატურაზე დაყრდნობით (*Bartsch, Blask, Cardinali et al., 2001; B.M. კოვალიზონ, 2004; ა. თავართქილაძე, 2008, Montagness, Middleton,*

Mani et al., 2010; Nogueira, Sampson, Chu et al., 2013 /175, [www.vivovoco.astronet.ru/VV/JOURNAL/NATURE/02\\_04/KOV.HTM](http://www.vivovoco.astronet.ru/VV/JOURNAL/NATURE/02_04/KOV.HTM), 1, 124, [www.digitalcommons.wustl.edu/open\\_access\\_pubs/2045/](http://www.digitalcommons.wustl.edu/open_access_pubs/2045/)), სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობის ცვლილების (კლების) გრადაცია ამგვარად შევაფასეთ: ძაჩვენებული ნორმის ზღვართანაა ( $20 \text{ პგ/მლ-დან} - 19 \text{ პგ/მლ-დან}$ ), დაკლებულია ზომიერად ( $19 \text{ პგ/მლ-დან} - 15 \text{ პგ/მლ-დან}$ ), დაკლებულია მნიშვნელოვნად ( $15 \text{ პგ/მლ-დან} - 11 \text{ პგ/მლ-დან}$ ), დაკლებულია მკვეთრად, ძლიერად ( $11 \text{ პგ/მლ-დან} - 8 \text{ პგ/მლ-დან}$ ), დაკლებულია უაღრესად ( $8 \text{ პგ/მლ-დან} - 5 \text{ პგ/მლ-დან}$ ), დაკლებულია უკიდურესად ( $5 \text{ პგ/მლ-დან} - ქვევით$ ). ჯამში, მიღებული რიცხობრივი მონაცემები სტატისტიკურად დამუშავდა პროგრამის SPSS-12-ANOVA-ის გამოყენებულ იქნა სტატისტიკის პროგრამული სისტემა IBM SPSS, ვერსია 20.

ენდომეტრიული ჰიპერპლაზით დაავადებული 35 პაციენტი 2 წლის მანძილზე კლინიკური დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა – 6 თვის ინტერვალით წარმოებდა თვითეულ მათგანთან ტრანსვაგინალური ექოსკოპია, – შესაბამისად, აღვრიცხეთ დაავადების რეციდივის შემთხვევები.

### Tavi III

#### საკუთარი კვლევის შედეგები

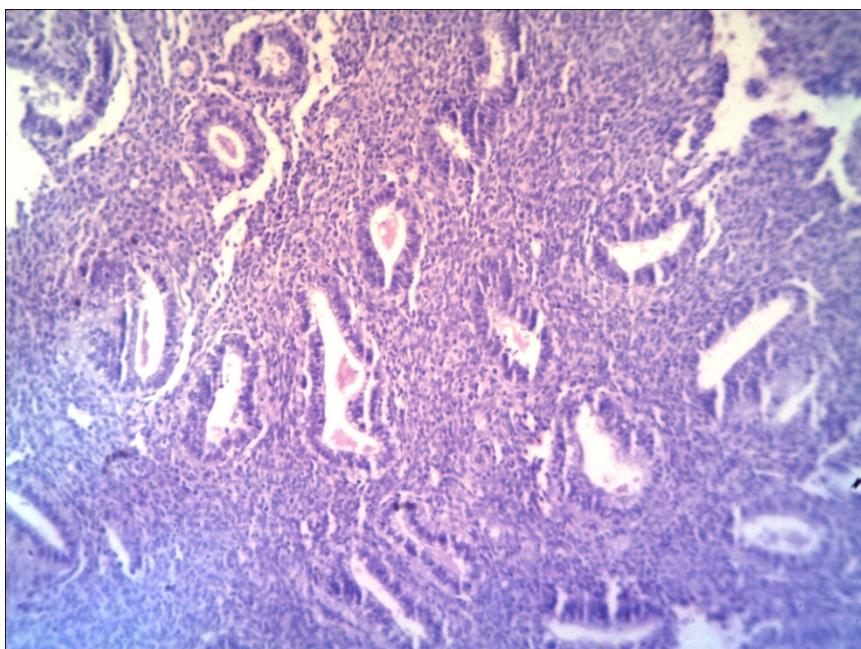
საკუთარი კვლევის შედეგები განვათავსეთ 8 ქვეთავში

I.ენდომეტრიუმში ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის ექსპრესია ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზით, ასევე ენდომეტრიული ადენოკარცინომით დაავადებულ პაციენტებში

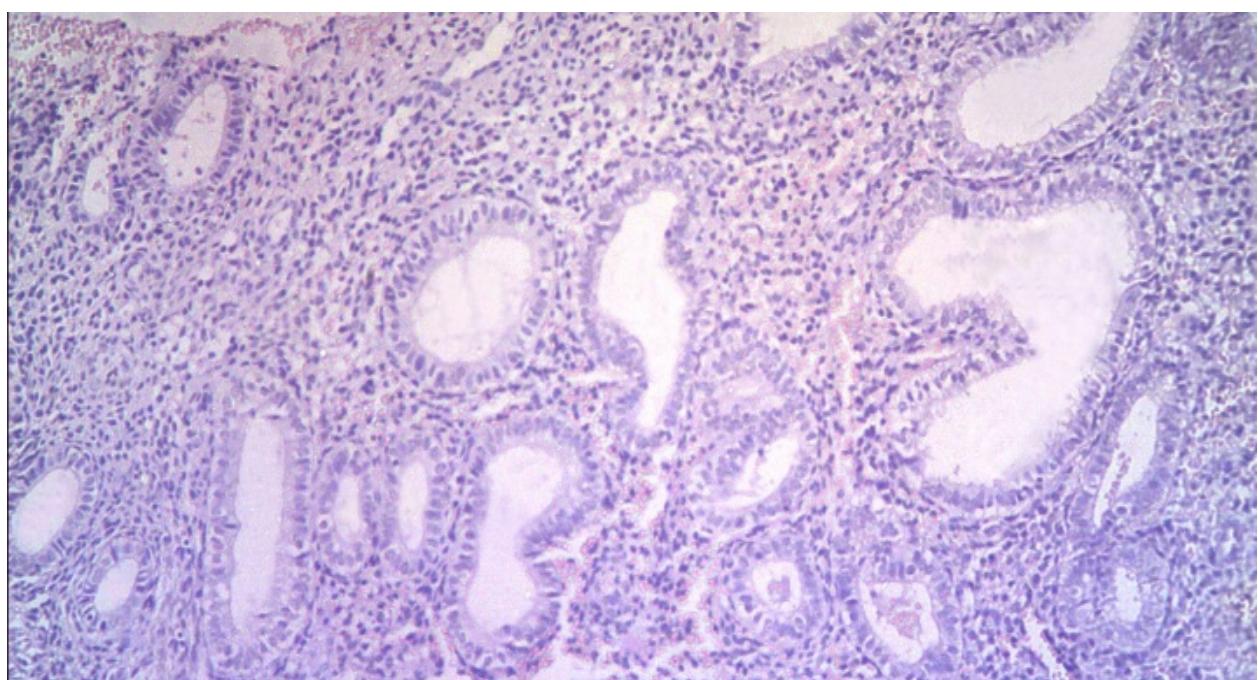
რეპროდუქციული ასაკის 27 პაციენტიდან 13-ში გამოვლინდა ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზია ატიპის გარეშე; კომპლექსური ჰიპერპლაზია ატიპის გარეშე აღმოჩნდა 13 პაციენტში, კომპლექსური ჰიპერპლაზია ატიპით კი – 1 პაციენტში. პრეკლიმაქსური ასაკის 8 პაციენტიდან 6-ში გამოვლინდა ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზია ატიპის გარეშე, ხოლო კომპლექსური ჰიპერპლაზია ატიპის გარეშე – 2 პაციენტში. საერთო ჯამში, 35 პაციენტიდან 19-ში აღინიშნა ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზია (სურ. 1), 15 პაციენტში – კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზია (სურ. 2) და 1 შემთხვევაში – კომპლექსური ატიპური ჰიპერპლაზია. პოსტკლიმაქტერული ასაკის 10 პაციენტში აღინიშნა საშვილოსნოს ტანის კიბო (ადენოკარცინომა) (სურ. 3), – მათგან 4

შემთხვევაში აღინიშნა მაღალდიფერენცირებული ადენოკარცინომა, ხოლო 6 შემთხვევაში – ზომიერად დიფერენცირებული ადენოკარცინომა.

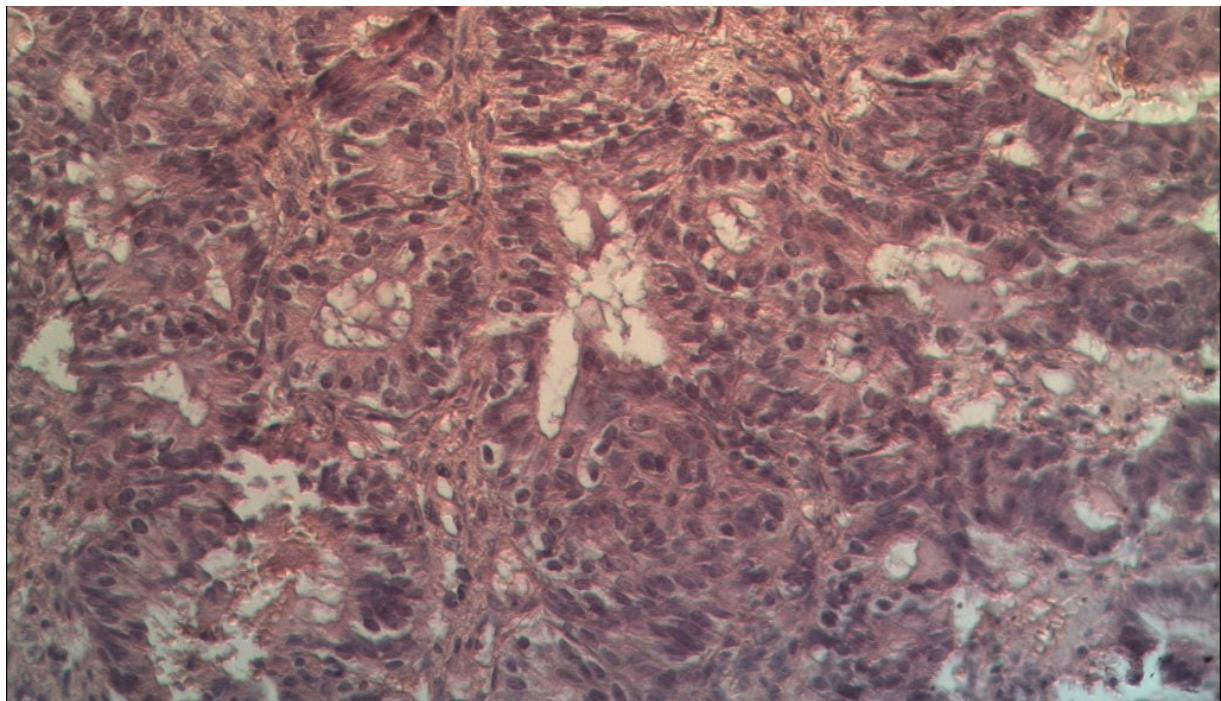
ოპერაციულ მასალაში (21 პაციენტი) წინდაწინ დადგენილი იყო ენდომეტრიოლიდული კარცინომის (ენდომეტრიული ადენოკარცინომის) პისტოპათოლოგიური დიაგნოზი (სურ. 4); სახეზე იყო მაღალდიფერენცირებული ადენოკარცინომის 8 შემთხვევა და ზომიერად დიფერენცირებული ადენოკარცინომის 13 შემთხვევა.



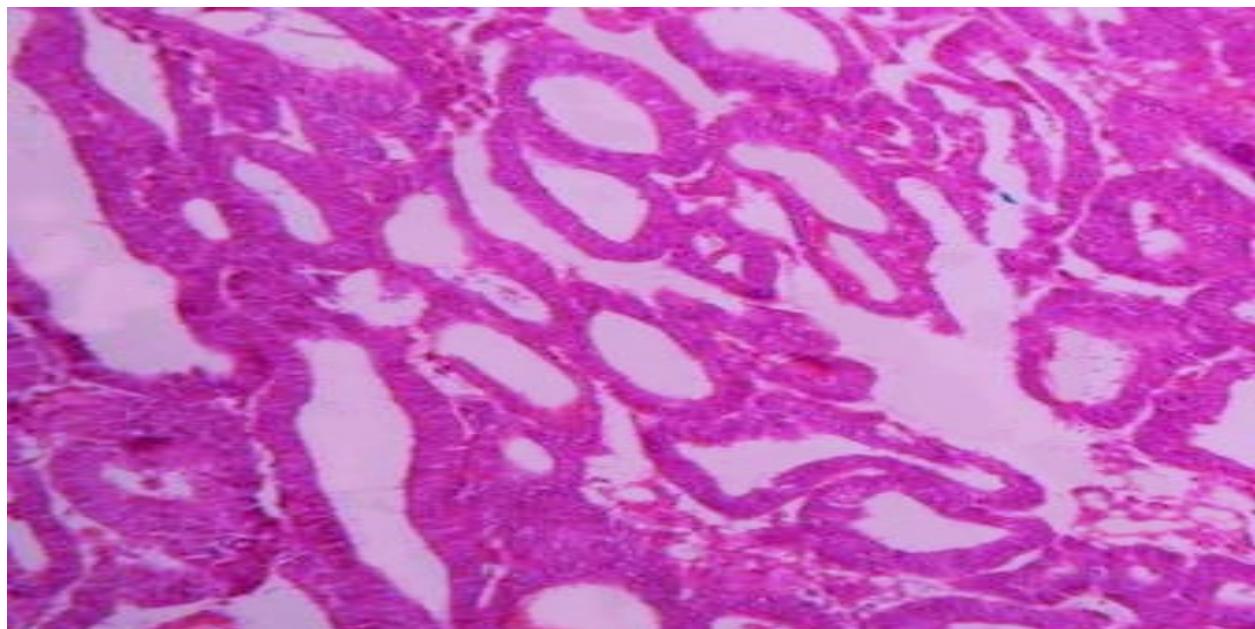
სურ.1. ენდომეტრიუმი. მარტივი პიპერპლაზია ატიპიის გარეშე. H&E, x56



სურ. 2. ენდომეტრიუმი. კომპლექსური ჰიპერპლაზია ატიპიუს გარეშე. H&E, x 80

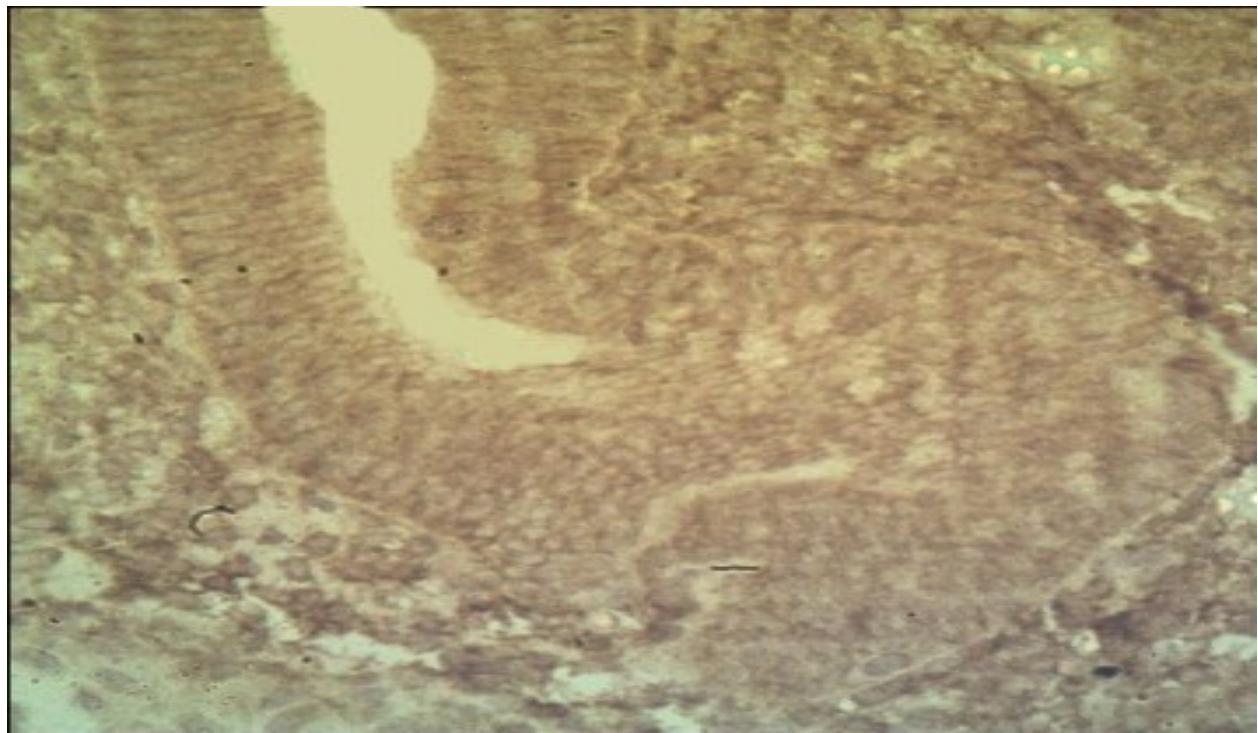


სურ. 3. ენდომეტრიული კარცინომა. H&E, x120

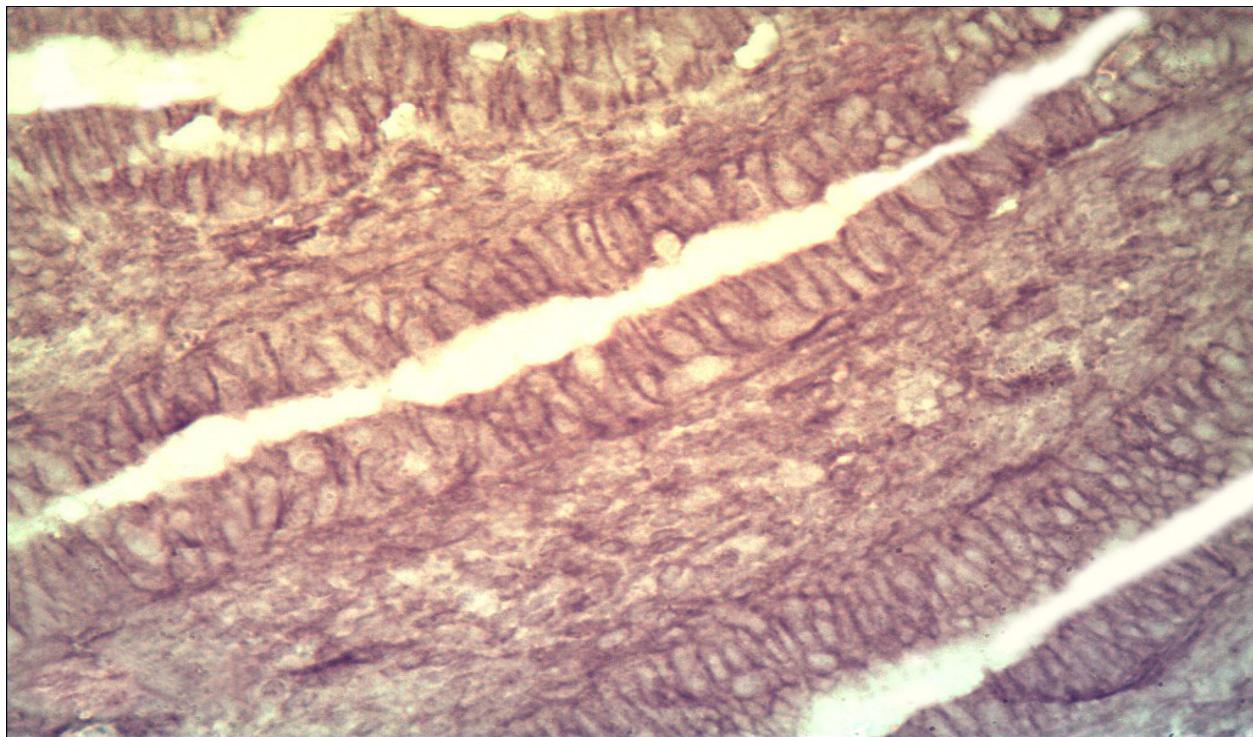


სურ. 4. ენდომეტრიული ადენოკარცინომა. H&E, x120

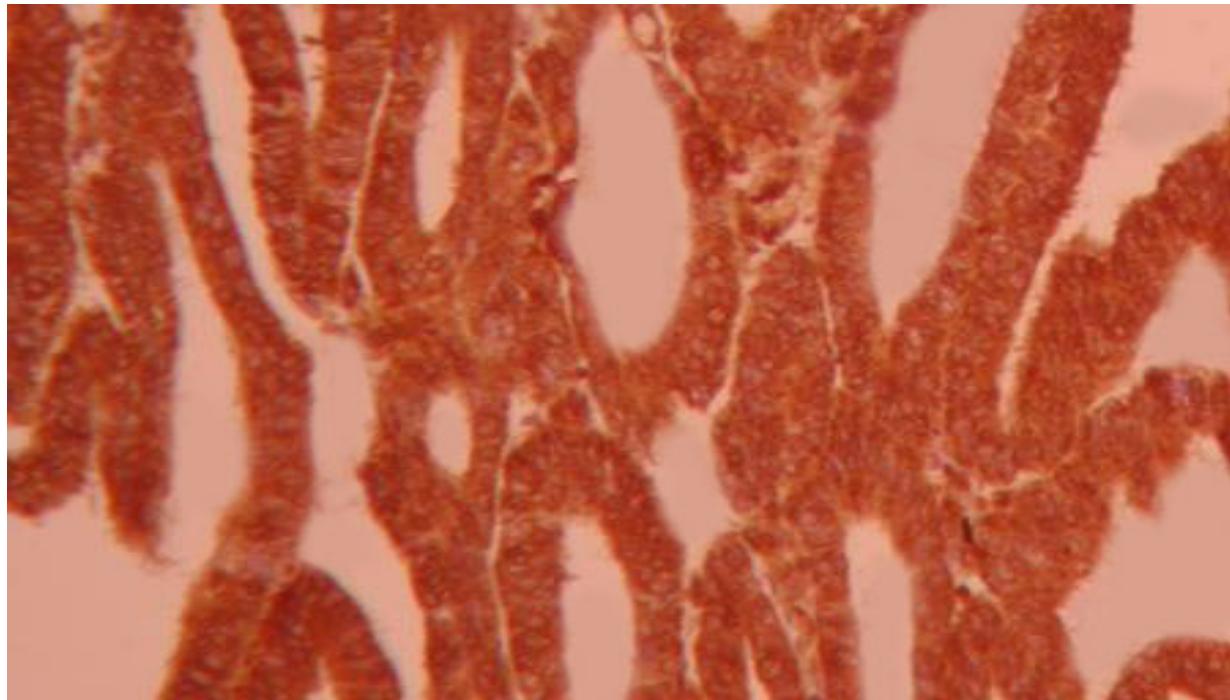
მიღებული შედეგების მიხედვით ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის ინტენსივობა გამოვლენილია პაციენტების 100%-ში, ანუ EGFR-იმუნორეაქტიულობა ნანახი იქნა ენდომეტრიუმის კარცინომის ყველა შემთხვევაში – სიმსიგნურ ქსოვილში, ასევე – ნანახი იქნა როგორც მარტივი, ისე კომპლექსური ჰიპერპლაზიების დროს – ენდომეტრიუმში (უმთავრესად ჯირკვლოვან ეპითელიუმში). ჯამში: EGFR-ის სუსტი ექსპრესია (სურ. 5) გამოვლენილია პაციენტების 25,8%-ში ( $p<0,1$ ), საშუალო ექსპრესია – პაციენტთა 1,5%-ში ( $p<0,1$ ), ხოლო ძლიერი ექსპრესია (სურ. 6; სურ. 7) – 72,7%ში ( $p<0,05$ ).



სურ. 5. პოზიტიური EGFR-იმუნორეაქტიულობა ენდომეტრიუმში მარტივი პიპერპლაზის დროს, სუსტი ინტენსივობა (+/-), x200



სურ. 6. პოზიტიური EGFR-იმუნორეაქტიულობა ენდომეტრიუმში კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს, მკვეთრი ინტენსივობა (++), x300



სურ. 7. პოზიტიური EGFR-იმუნორეაქტიულობა სიმსივნურ ქსოვილში ენდომეტრიული ადენოკარცინომის დროს, მკვეთრი ინტენსივობა (++), x200

ენდომეტრიუმში, მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს (ცხრილი №1), 19-დან 11 პაციენტში (57,9%; p<0,05) EGFR-ის ექსპრესია სუსტია, ხოლო 8 პაციენტში (42.1%; p<0,1) EGFR-ის ექსპრესია ძლიერია (დიაგრამა № 1). ენდომეტრიუმში, კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის შემთხვევაში (ცხრილი №1), 15-დან 8 პაციენტში (53,3%; p<0,05) EGFR-ის ექსპრესია ძლიერია, 6 პაციენტში (40,0%; p<0,1) EGFR-ის ექსპრესია სუსტია, ხოლო 1 პაციენტში (6,7%; p<0,1) EGFR-ის ექსპრესია საშუალოა (დიაგრამა №2). ენდომეტრიუმში, კომპლექსური ატიპური ჰიპერპლაზიის დროს (მართალია, სულ 1 შემთხვევა გვქონდა), EGFR-ის ექსპრესია ძლიერია.

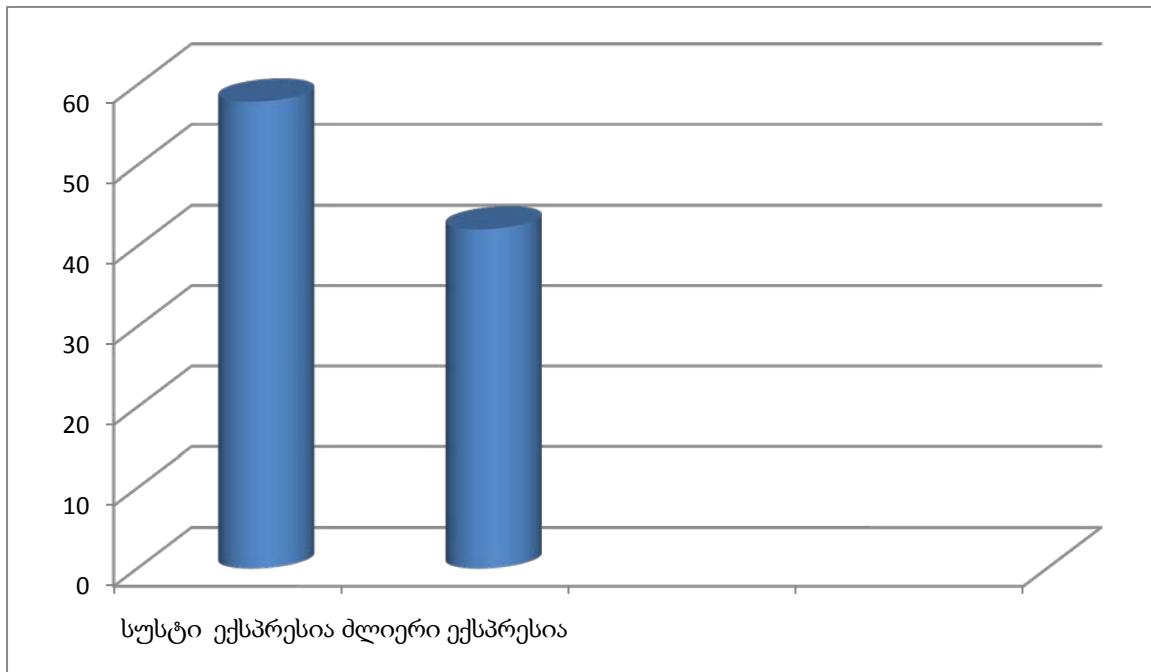
## ცხრილი №1

ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის ექსპრესია ენდომეტრიუმში  
ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური პიპერპლაზით დაავადებულ  
ააციენტებში

ენდომეტრიუმის მარტივი პიპერპლაზის შემთხვევები	ენდომეტრიუმის კომპლექსური პიპერპლაზის შემთხვევები	EGFR-ის ექსპრესია ენდომეტრიუმის მარტივი პიპერპლაზის მქონე პაციენტებში	EGFR-ის ექსპრესია ენდომეტრიუმის კომპლექსური პიპერპლაზის მქონე პაციენტებში
Nº1	Nº1	++	+
Nº2	Nº2	+/-	++
Nº3	Nº3	+/-	+/-
Nº4	Nº4	++	+/-
Nº5	Nº5	+/-	++
Nº6	Nº6	+/-	+/-
Nº7	Nº7	++	++
Nº8	Nº8	+/-	++
Nº9	Nº9	+/-	+/-
Nº10	Nº10	++	+/-
Nº11	Nº11	+/-	++
Nº12	Nº12	+/-	++
Nº13	Nº13	++	++
Nº14	Nº14	++	+/-
Nº15	Nº15	+/-	++
Nº16	Nº16	++	++
Nº17		+/-	
Nº18		++	
Nº19		+/-	

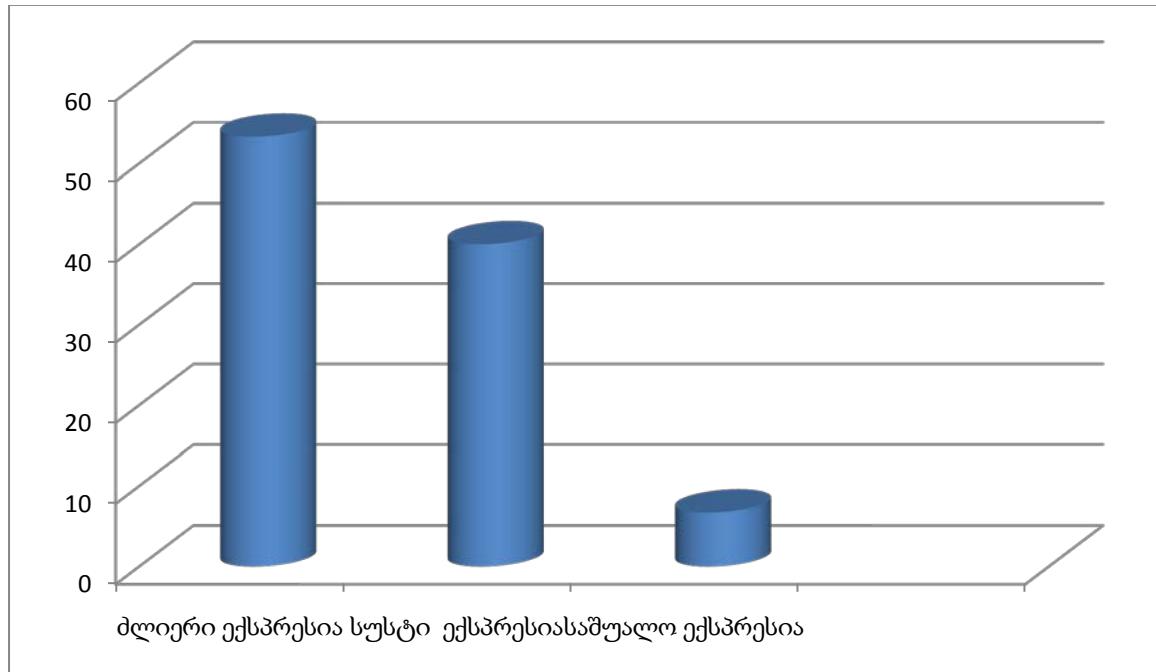
დიაგრამა №1

*EGFR-ის გენერაცია ენდომეტრიუმში -  
ენდომეტრიუმის მარტივი პიპერებლაზით დაავალებულ პაციენტებში*



დიაგრამა №2

*EGFR-ის ექსპრესია ენდომეტრიუმში -  
ენდომეტრიუმის კომპლექსური პიპერპლაზით დაავადებულ პაციენტებში*



EGFR-ის ექსპრესიის სიხშირის ანალიზმა, Pearson-ის  $\chi^2$  კრიტერიუმის  
მეშვეობით, არ აჩვენა სარწმუნო განსხვავება პაციენტთა 2 ჯგუფს შორის  
(ენდომეტრიუმის მარტივი პიპერპლაზით და ენდომეტრიუმის კომპლექსური პიპერპლაზით).

დაავადებული პაციენტების პგუფებს შორის) – აღნიშნული კრიტერიუმის მნიშვნელობა ტოლია 0,300-ის; მაგრამ განსხვავება მაინც შესაძლებელია, – აღნიშნული დასტურდება კ. წ. რისკის შეფასების მეშვეობით [შანსთა ფარდობა (ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზია/ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზია) ტოლია 2, 063-ისა].

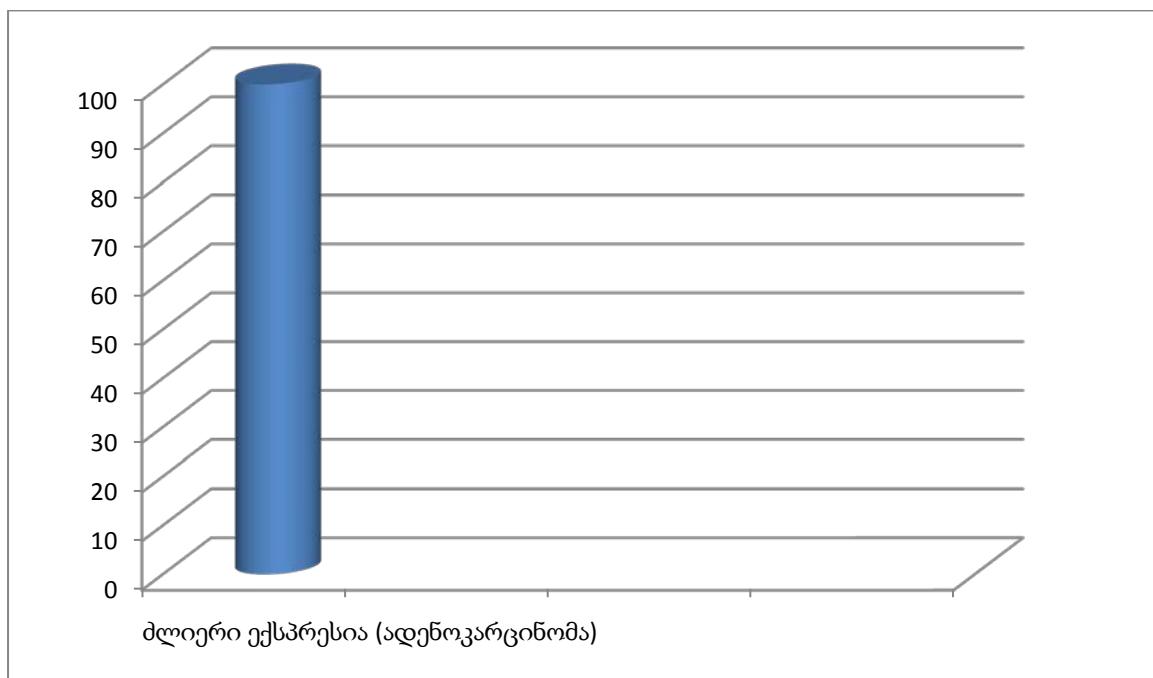
ჩვენ მიერ გამოკვლეულ ენდომეტრიულ კარცინომებში (საშვილოსნოს გამონაფხევი) – 10-ე შემთხვევაში (100%) EGFR-ის ექსპრესია ძლიერია.

ასევე, ოპერაციულ მასალაში (21 პაციენტი), სადაც წინდაწინ დადგენილი იყო ენდომეტრიოდული კარცინომის (ენდომეტრიული ადენკარცინომის) ჰისტოპათოლოგიური დიაგნოზი (მაღალდიფერენცირებული ადენკარცინომის 8 შემთხვევა და ზომიერად დიფერენცირებული ადენკარცინომის 13 შემთხვევა), ასევე EGFR-ის ექსპრესია ყველა შემთხვევაში (100%) ძლიერია (დიაგრამა №3).

მაშ ასე, საკუთარი კვლევების შედეგების თანახმად, ენდომეტრიულ მარტივ ჰიპერპლაზიებში ჭარბობს ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის სუსტი ექსპრესია ენდომეტრიუმში, ხოლო ენდომეტრიულ კომპლექსურ ჰიპერპლაზიებში – უფრო მეტად კლინდება ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის ძლიერი ექსპრესია. ამასთან, მაღალი/საშუალო დიფერენციაციის ენდომეტრიულ ადენკარცინომებში ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი [სიმსიგნურ ქსოვილში] კლინდება ძლიერი ექსპრესიით და კლინდება 100%-ში.

## დიაგრამა №3

EGFR-ის ექსპრესია სიმსიგნის ქსოვილში - საშვილოსნოს ტანის კიბოთი (ენდომეტრიული ადენკარცინომით) დაავადებულ პაციენტებში



II.

ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის კონცენტრაციის თავისებურებანი სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს

ჩვენ მიერ შესწავლილ 19 პაციენტს აღენიშნებოდა ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზია ატიპიის გარეშე. 19-დან 3 პაციენტში (15,79%; p<0,1) EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში ნორმაშია და შეადგენს 0,22-0,30 ნგ/მლ-ს, ხოლო 16 შემთხევაში (84,21%; p<0,01) EGF-ის მაჩვენებელი მომატებულია: ოდნავ (ფაქტობრივად ნორმის ზღვართანაა) / ზომიერად / / მნიშვნელოვნად/გამოხატულად, და შეადგენს 0,37-1,02 ნგ/მლ-ს (ცხრილი №2, დიაგრამა №4).

ჩვენ მიერ შესწავლილ 15 პაციენტს აღენიშნებოდა ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზია ატიპიის გარეშე. 15-ვე პაციენტში (100%) EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში მომატებულია: მნიშვნელოვნად/ /გამოხატულად/მკვეთრად, და შეადგენს 0,77-3,20 ნგ/მლ-ს. 1 პაციენტთან სახეზე იყო ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზია ატიპით, სადაც ასევე გამოხატულად მაღალია სისხლის შრატში EGF-ის შემცველობა და შეადგენს 1,19 ნგ/მლ-ს (ცხრილი №2, დიაგრამა №4).

## ცხრილი №2

EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში  
ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზით  
დაავადებულ პაციენტებში

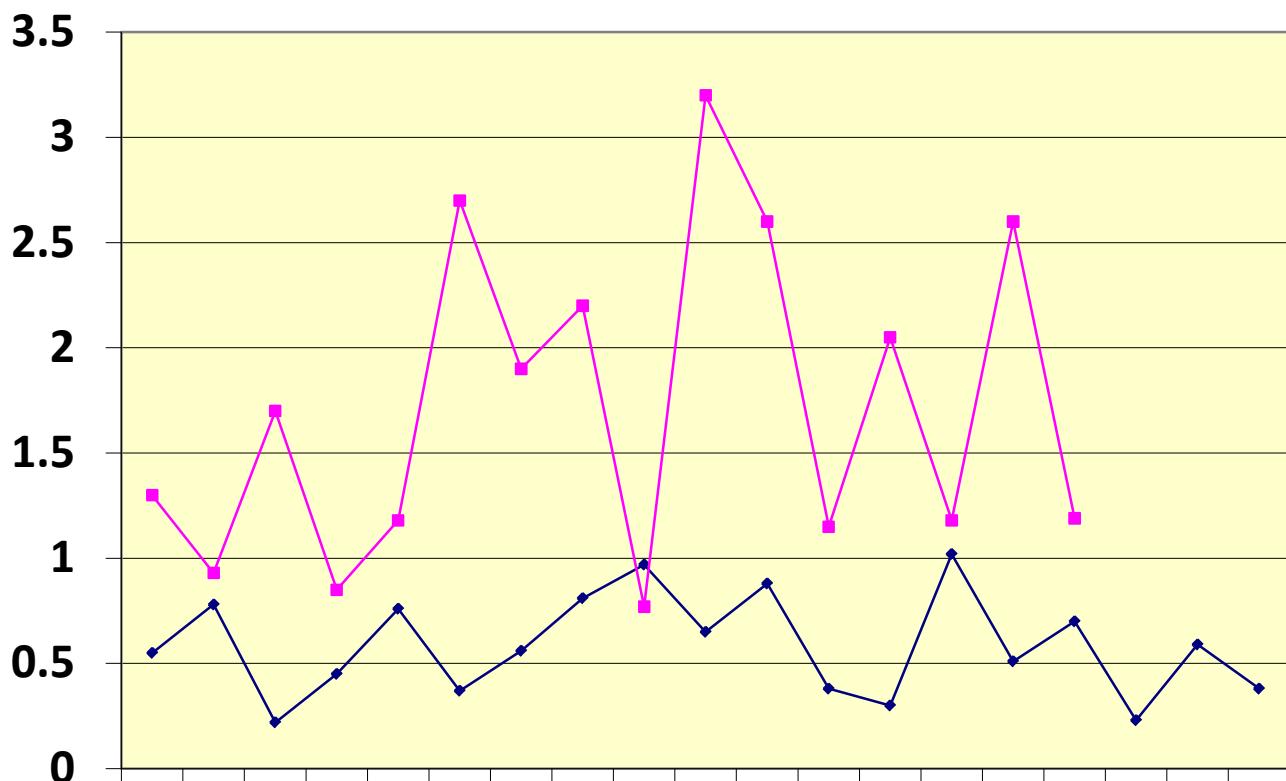
ენდომეტრიუმის მარტივი პიპერპლაზიის შემთხვევები	ენდომეტრიუმის კომპლექსური პიპერპლაზიის შემთხვევები	EGF-ის შემცველობა სისხლის შრაგში ენდომეტრიუმის მარტივი პიპერპლაზიის დროს  (EGF-ის შემცველობა სისხლის შრაგში ნორმის პირობებში <0.35 ნგ/მლ-ზე)	EGF-ის შემცველობა სისხლის შრაგში ენდომეტრიუმის კომპლექსური პიპერპლაზიის დროს  (EGF-ის შემცველობა სისხლის შრაგში ნორმის პირობებში <0.35 ნგ/მლ-ზე)
Nº1	Nº1	0,55	1,30
Nº2	Nº2	0,78	0,93
Nº3	Nº3	0,22	1,70
Nº4	Nº4	0,45	0,85
Nº5	Nº5	0,76	1,18
Nº6	Nº6	0,37	2,70
Nº7	Nº7	0,56	1,90
Nº8	Nº8	0,81	2,20
Nº9	Nº9	0,97	0,77
Nº10	Nº10	0,65	3,20
Nº11	Nº11	0,88	2,60
Nº12	Nº12	0,38	1,15
Nº13	Nº13	0,30	2,05
Nº14	Nº14	1,02	1,18
Nº15	Nº15	0,51	2,60
Nº16	Nº16	0,70	1.19
Nº17		0,23	
Nº18		0,59	
Nº19		0,38	

#### დიაგრამა №4

EGF-ის კონცენტრაციის თავისებურებაზე ადამიანის სისხლის შრაგში ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური პიპერპლაზიების დროს (დიაგრამაზე ზედა ტენის ტენის გამოხატვები ესიდერმიცელი ზრდის ფაქტორის დონეს სისხლის შრაგში

კომპლექსური პიპერპლაზიის დროს, ხოლო ქვედა ტენილი ხაზი – იმავე მაჩვენებელს  
მარტივი პიპერპლაზიის დროს)

უნდა აღვნიშნოთ, რომ როგორც №4 დიაგრამაზე, ისე №6-სა და №№12-13 დიაგრამებზე  
გამოსახულ ტენილ ხაზებზე არსებული თითოეული წერტილი შეესაბამება ცხრილებში  
წარმოდგენილ შემთხვევათა შესატყვის ნომერს, ხოლო ტენილის სიმაღლე – აბსოლუტურ რიცხვს  
ანუ EGF-ის/მედიატორის შემცველობის აბსოლუტურ მაჩვენებელს სისხლის შრატში, რაც გრაფიკის  
ვერტიკალურ სვეტზე წარმოდგენილი რიცხვების იდენტურია.



კვლევის შედეგად ასევე გაირკვა, რომ ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური  
პიპერპლაზიით დაავადებულ პაციენტებში EGF-ის დონე სისხლის შრატში  
საშუალოდ 0,58 ნგ/მლ-ის ტოლია, ხოლო ენდომეტრიუმის კომპლექსური არატიპური  
პიპერპლაზიით დაავადებულ პაციენტებში EGF-ის საშუალო დონე – 1,75 ნგ/მლ-ს  
შეადგენს (დიაგრამა №5). ამ კვლევებიდან ჩანს, რომ EGF-ის საშუალო შემცველობა

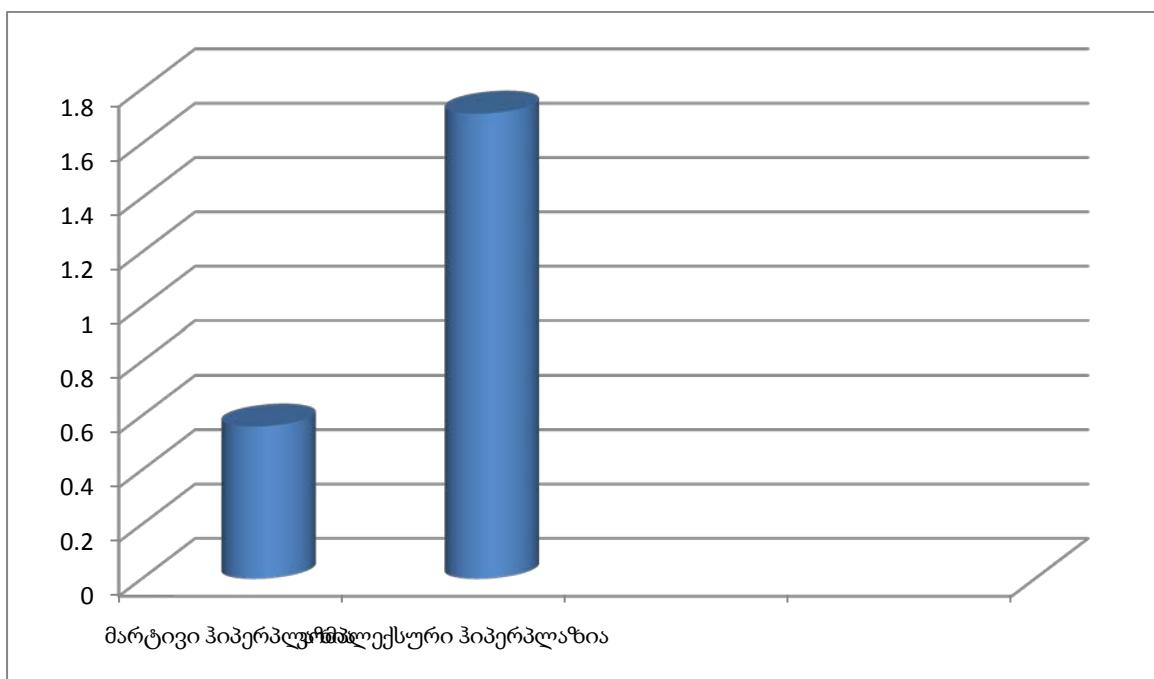
სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიით დაავადებულ პაციენტებში 66,86%-ით ( $p<0,01$ ) ნაკლებია ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიით დაავადებულების სისხლის შრატში იმავე მაჩვენებელთან შედარებით (ცხრილი №2, დიაგრამა №4, დიაგრამა №5).

გარდა ამისა, ასევე სტატისტიკური კვლევების მიხედვით, EGF-ის საშუალო შემცველობა სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს მნიშვნელოვნად დაბალია იმავე მაჩვენებელთან შედარებით ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის შემთხვევაში [T-კრიტერიუმის ( $p(T)$  მნიშვნელობა ტოლია 0,0000225-ის, ხოლო Mann-Whitney-ის არაპარამეტრული კრიტერიუმის ( $p(U)$  მნიშვნელობა ტოლია 0,0000026-ისა].

როგორც კვლევის შედეგები აჩვენებს, ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის საშუალო დონე სისხლის შრატში კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს მნიშვნელოვნად მომატებულია მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიისთვის დამახასიათებელ შესაბამის მაჩვენებელთან შედარებით. აღნიშნული გვაფიქრებინებს, რომ უაღრესად საინტერესოა EGF-ის როლი ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის ინიციაციაში, პრომოციასა თუ ნეოპლაზიურ ტრანსფორმაციაში. ამ პროცესებში კი სწორედ უპირველესი მნიშვნელობა აქვს EGF-ისა და მისი რეცეპტორის ურთიერთობებს.

## დიაგრამა №5

სისხლის შრატში EGF-ის საშუალო დონის მაჩვენებლები ენდომეტრიუმის მარტივი/კომპლექსური ჰიპერპლაზიით დაავადებულ პაციენტში



### III.

ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის ექსპრესია ენდომეტრიუმში და  
ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის შემცველობა სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის  
მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს

პაციენტებში, ენდომეტრიუმის მარტივი პიპერპლაზით, შემდეგი სურათი გამოვლინდა (ცხრილი №3):

### ცხრილი №3

ებიდერმილი ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის ექსპრესია ენდომეტრიუმში და EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური პიპერპლაზით დაავალებულ პაციენტებში

ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზიის შემთხვევები	ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიის შემთხვევები	EGFR-ის ექსპრესია ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზიის მქონე პაციენტებში და EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში  (EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში ნორმის პირობებში $< 0.35$ ნგ/მლ-ზე)	EGFR-ის ექსპრესია ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიის მქონე პაციენტებში და EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში  (EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში ნორმის პირობებში $< 0.35$ ნგ/მლ-ზე)
Nº1	Nº1	++ 0,55	+ 1,30
Nº2	Nº2	+/- 0,78	++ 0,93
Nº3	Nº3	+/- 0,22	+/- 1,70
Nº4	Nº4	++ 0,45	+/- 0,85
Nº5	Nº5	+/- 0,76	++ 1,18
Nº6	Nº6	+/- 0,37	+/- 2,70
Nº7	Nº7	++ 0,56	++ 1,90
Nº8	Nº8	+/- 0,81	++ 2,20
Nº9	Nº9	+/- 0,97	+/- 0,77
Nº10	Nº10	++ 0,65	+/- 3,20
Nº11	Nº11	+/- 0,88	++ 2,60
Nº12	Nº12	+/- 0,38	++ 1,15
Nº13	Nº13	++ 0,30	++ 2,05
Nº14	Nº14	++ 1,02	+/- 1,18
Nº15	Nº15	+/- 0,51	++ 2,60
Nº16	Nº16	++ 0,70	++ 1,19
Nº17		+/- 0,23	
Nº18		++ 0,59	
Nº19		+/- 0,38	

19-დან 11 პაციენტი (57,9%;  $p<0,05$ ) აღინიშნება EGFR-ის სუსტი ექსპრესია ენდომეტრიუმში; ეს ის 11 შემთხვევა, რომელთა შესატყვისი ნომრები ცხრილებში არის: 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 15, 17, 19, ანუ სადაც EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში შეადგენს 0,22-0,97ნგ/მლ-ს. მათგან: 2 შემთხვევაში (შესაბამისი ნომრები ცხრილში – 3, 17) EGF-ის დონე შრატში ნორმის ტოლია და შეადგენს 0,22-0,23

ნგ/მლ-ს; 3 შემთხვევაში (შესაბამისი ნომრები ცხრილში – 6, 12, 19) EGF-ის დონე შრატში ოდნავ, უმნიშვნელოდ იმატებს (ფაქტობრივად ზღვართანაა) და შეადგენს 0,37-0,38 ნგ/მლ-ს; 1 შემთხვევაში (შესაბამისი ნომერი ცხრილში – 15) EGF-ის დონე შრატში ზომიერად იმატებს და შეადგენს 0,51 ნგ/მლ-ს; 5 შემთხვევაში (შესაბამისი ნომრები ცხრილში – 2, 5, 8, 9, 11) EGF-ის დონე შრატში მნიშვნელოვნად/გამოხატულად მომატებულია და შეადგენს 0,76-0,97 ნგ/მლ-ს (მათ შორის, ცხრილში შესაბამისი ნომრების მიხედვით: 2, 5, 8-ში – მნიშვნელოვნად მომატებულია და შეადგენს 0,7-0,81 ნგ/მლ-ს; 9, 11-ში – გამოხატულად მომატებულია და შეადგენს 0,88-0,97 ნგ/მლ-ს).

19-დან 8 პაციენტში (42,1%;  $p<0,1$ ) აღინიშნება EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია ენდომეტრიუმში; ეს ის 8 შემთხვევაა, რომელთა შესატყვისი ნომრები ცხრილებში არის: 1, 4, 7, 10, 13, 14, 16, 18, ანუ სადაც EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში შეადგენს 0,30-1,02 ნგ/მლ-ს. აქედან: 1 შემთხვევაში (შესაბამისი ნომერი ცხრილში – 13) EGF-ის შემცველობა შრატში ნორმის ტოლია და შეადგენს 0,30 ნგ/მლ-ს; 4 შემთხვევაში (შესაბამისი ნომრები ცხრილში – 1, 4, 7, 18) EGF-ის შემცველობა შრატში ზომიერად მომატებულია და შეადგენს 0,45-0,59 ნგ/მლ-ს; 2 შემთხვევაში (შესაბამისი ნომრები ცხრილში – 10, 16) EGF-ის შემცველობა შრატში მნიშვნელოვნად მომატებულია და შეადგენს 0,65-0,70 ნგ/მლ-ს; 1 შემთხვევაში (შესაბამისი ნომრები ცხრილში – 14) EGF-ის შემცველობა შრატში გამოხატულად მომატებულია და შეადგენს 1,02 ნგ/მლ-ს.

საბოლოოდ, ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში ნორმის ფარგლებშია, ოდნავ მომატებულია (ფაქტობრივად ზღვართანაა) ან ზომიერად მომატებულია 19-დან 11 შემთხვევაში, აქედან ენდომეტრიუმში EGFR-ის სუსტი ექსპრესიის დროს – 6 შემთხვევაში, ხოლო EGFR-ის ძლიერი ექსპრესიის დროს – 5 შემთხვევაში. ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში მნიშვნელოვნად მომატებულია/გამოხატულად მომატებულია 19-დან 8 შემთხვევაში, აქედან ენდომეტრიუმში EGFR-ის სუსტი ექსპრესიის დროს – 5 შემთხვევაში, ხოლო ენდომეტრიუმში EGFR-ის ძლიერი ექსპრესიის დროს – 3 შემთხვევაში.

ზემოთქმულიდან გამომდინარეობს, რომ ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზიის (ატიპიის გარეშე) დროს, EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში ნორმაშია/ოდნავ მომატებულია (ფაქტობრივად ზღვართანა)/ზომიერად მომატებულია უფრო მეტ შემთხვევებში, ხოლო მნიშვნელოვნად მომატებულია/გამოხატულად მომატებულია

უფრო ნაკლებ შემთხვევებში, მიუხედავად EGFR-ის სუსტი თუ ძლიერი ექსპრესიისა ენდომეტრიუმში.

პაციენტებში, ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიით, შემდეგი სურათი გამოვლინდა (ცხრილი №3):

15-დან 6 პაციენტი (40,0%; p<0,1) აღინიშნება EGFR-ის სუსტი ექსპრესია ენდომეტრიუმში; მათგან 2 შემთხვევაში (შესაბამისი ნომრები ცხრილში – 4, 9) EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში მნიშვნელოვნად მომატებულია და შეადგენს 0,77-0,85 ნგ/მლ-ს; 2 შემთხვევაში (შესაბამისი ნომრები ცხრილში – 3, 14) EGF-ის შემცველობა შრატში გამოხატულად მომატებულია და შეადგენს 1,18-1,70 ნგ/მლ-ს; 2 შემთხვევაში (შესაბამისი ნომრები ცხრილში – 6, 10) EGF-ის შემცველობა შრატში მკვეთრად მომატებულია და შეადგენს 2,70 და 3,20 ნგ/მლ-ს, შესაბამისად.

15-დან 8 პაციენტი (53,3%; p<0,05) აღინიშნება EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია ენდომეტრიუმში; ეს ის 8 შემთხვევაა, რომელთა შესატყვისი ნომრები ცხრილებში არის: 2, 5, 7, 8, 11, 12, 13, 15, ანუ სადაც EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში გამოხატულად/მკვეთრად მომატებულია და შეადგენს 0,93-2,60 ნგ/მლ-ს (მათ შორის, ცხრილში შესაბამისი ნომრების მიხედვით: 2, 5, 12-ში – გამოხატულად მომატებულია და შეადგენს 0,93-1,18 ნგ/მლ-ს; 7, 8, 11, 13, 15-ში – მკვეთრად მომატებულია და შეადგენს 1,90-2,60 ნგ/მლ-ს).

15-დან 1 შემთხვევაში კი აღინიშნება EGFR-ის ზომიერი ექსპრესია ენდომეტრიუმში – აქ EGF-ის შემცველობა შრატში გამოხატულად მომატებულია და შეადგენს 1,30 ნგ/მლ-ს (შესაბამისი ნომერი ცხრილში – 1).

ანუ, 15 პაციენტიდან (ვისაც აღენიშნება ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზია ატიპიის გარეშე) 9 პაციენტი (60,0%; p<0,05) EGF-ის შემცველობა შრატში გამოხატულად/მკვეთრად მომატებულია და შეადგენს 0,93-2,60 ნგ/მლ-ს.

1 შემთხვევა აღინიშნა ენდომეტრიუმის კომპლექსური ატიპური ჰიპერპლაზიისა, სადაც სახეზეა EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია ენდომეტრიუმში – აქ EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში გამოხატულად მომატებულია და შეადგენს 1,19 ნგ/მლ-ს (შესაბამისი ნომერი ცხრილში – 16).

საბოლოოდ, ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში მნიშვნელოვნად/გამოხატულად მომატებულია 15-დან 8 შემთხვევაში, აქედან ენდომეტრიუმში EGFR-ის სუსტი ექსპრესიის დროს 4 შემთხვევაში მომატებულია მნიშვნელოვნად/გამოხატულად, ხოლო ენდომეტრიუმში EGFR-ის საშუალო/ძლიერი ექსპრესიის დროს 4

შემთხვევაში მომატებულია გამოხატულად. ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში მკვეთრად მომატებულია 15-დან 7 შემთხვევაში, აქედან ენდომეტრიუმში EGFR-ის სუსტი ექსპრესიის დროს – 2 შემთხვევაში, ხოლო ენდომეტრიუმში EGFR-ის ძლიერი ექსპრესიის დროს – 5 შემთხვევაში.

ზემოთქმულიდან გამომდინარეობს, რომ ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიის (ატიპიის გარეშე) დროს, EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში მნიშვნელოვნად/გამოხატულად მომატებულია უფრო მეტ შემთხვევებში, ხოლო მკვეთრად მომატებულია უფრო ნაკლებ შემთხვევებში, მიუხედავად EGFR-ის სუსტი თუ ძლიერი ექსპრესიისა ენდომეტრიუმში.

კვლევის შედეგებიდან იკვეთება, რომ შემთხვევათა მნიშვნელოვან ნაწილში ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის ტიპის გართულებას თან სდევს EGFR-ის ექსპრესიის მეტად გამოხატვა ენდომეტრიუმში და სისხლის შრატშიც EGF -ის შემცველობის მატება. წარმოებულმა კორელაციურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის დროს ენდომეტრიუმში EGFR-ის ექსპრესიასა და სისხლის შრატში EGF-ის დონეს შორის არსებობს სუსტი დადებითი კორელაცია (Pearson-ის კორელაციის კოეფიციენტი უდრის 0,147-ს, ხოლო Spearman-ის კორელაციის არაპარამეტრული კოეფიციენტი უდრის 0,195-ს).

მიუხედავად იმისა, რომ ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის დროს ენდომეტრიუმში EGFR-ის ექსპრესიასა და სისხლის შრატში EGF-ის დონეს შორის არსებობს სუსტი დადებითი კორელაცია, EGF-ის მკვეთრად მაღალი დონე (2,60 ნგ/მლ) გახდება არამარტო ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს – ენდომეტრიუმში EGFR-ის ძლიერი ექსპრესიის შემთხვევაში (შესაბამისი ნომერი ცხრილში – 11), არამედ ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს (3,20 ნგ/მლ) – ენდომეტრიუმში EGFR-ის სუსტი ექსპრესიის შემთხვევაშიც (შესაბამისი ნომერი ცხრილში – 10); ასევე, ენდომეტრიუმის კომპლექსური ატიპური ჰიპერპლაზიის ზემოაღნიშნულ იმ ერთ შემთხვევაში (შესაბამისი ნომერი ცხრილში – 16), სადაც ენდომეტრიუმში EGFR-ის ექსპრესია მკვეთრია, EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში არ არის მკვეთრად მომატებული (1,19 ნგ/მლ). აღსანიშნავია, რომ ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზიის (ატიპიის გარეშე) შემთხვევაში იშვიათად, მაგრამ მაინც, EGF-ის შემცველობა შრატში ნორმის ფარგლებშია (0,22-0,23 ნგ/მლ) და ფაქტობრივად ნორმის ზღვართანაა (0,37-0,38 ნგ/მლ) არამარტო ენდომეტრიუმში EGFR-ის სუსტი ექსპრესიის დროს (11-დან 2 შემთხვევა – შესაბამისი ნომრებით

ცხრილში – 3, 17; და 11-დან 3 შემთხვევა – შესაბამისი ნომრებით ცხრილში – 6, 12, 19), არამედ ნორმის ფარგლებშია (0,30 ნგ/მლ) ენდომეტრიუმში EGFR-ის ძლიერი ექსპრესიის გითარებაშიც (8-დან 1 შემთხვევა – შესაბამისი ნომრით ცხრილში – 13). მაგრამ ენდომეტრიუმის არაატიპური კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს EGF-ის დონე სისხლის შრატში ნორმის ფარგლებში არცერთ შემთხვევაში არ აღინიშნულა.

ინტერესს იწვევს ანტიპროლიფერაციული/ანტინეოპლაზიური ეფექტის მქონე მელატონინის დონის განსაზღვრა სისხლის შრატში ზემოაღნიშნულ პაციენტებთან.

#### IV.

#### მელატონინის კონცენტრაციის თავისებურებანი სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს

ჩვენ მიერ შესწავლილ 19 პაციენტს აღენიშნებოდა ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზია ატიპიის გარეშე. 19-დან 11 პაციენტში ( $57,9\%$ ;  $p<0,05$ ) მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ნორმაშია (10 შემთხვევაში მელატონინის მაჩვენებელი შეადგენს  $20,1 - 32,1$  პგ/მლ-ს, ხოლო 1 შემთხვევაში – ნორმის

ზღვარზეა და შეადგენს 19,2 პგ/მლ-ს); 19-დან 8 პაციენტში (42,1%; p<0,1) მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში დაკლებულია და შეადგენს 8,2-17,8 პგ/მლ-ს (ცხრილი №4, დიაგრამა №6).

ჩვენ მიერ შესწავლილ 15 პაციენტს აღენიშნებოდა ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზია ატიპიის გარეშე. 15-დან 9 პაციენტში (60,0%; p<0,05) მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში მნიშვნელოვნად/მკვეთრად დაკლებულია – 14,2 პგ/მლ-დან 9,2 პგ/მლ-მდე. 15-დან 6 პაციენტში (40,0%; p<0,1) მელატონინის დონე სისხლის შრატში მერყეობს ნორმასა და ზომიერად დაქვეითებულ შემცველობას შორის – 23,1 პგ/მლ-სა და 16,0 პგ/მლ-ს შორის. 1 შემთხვევაში სახეზეა ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზია ატიპიოთ, სადაც მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ძალიან დაბალია და შეადგენს 8,5 პგ/მლ-ს (ცხრილი №4, დიაგრამა №6).

#### ცხრილი №4

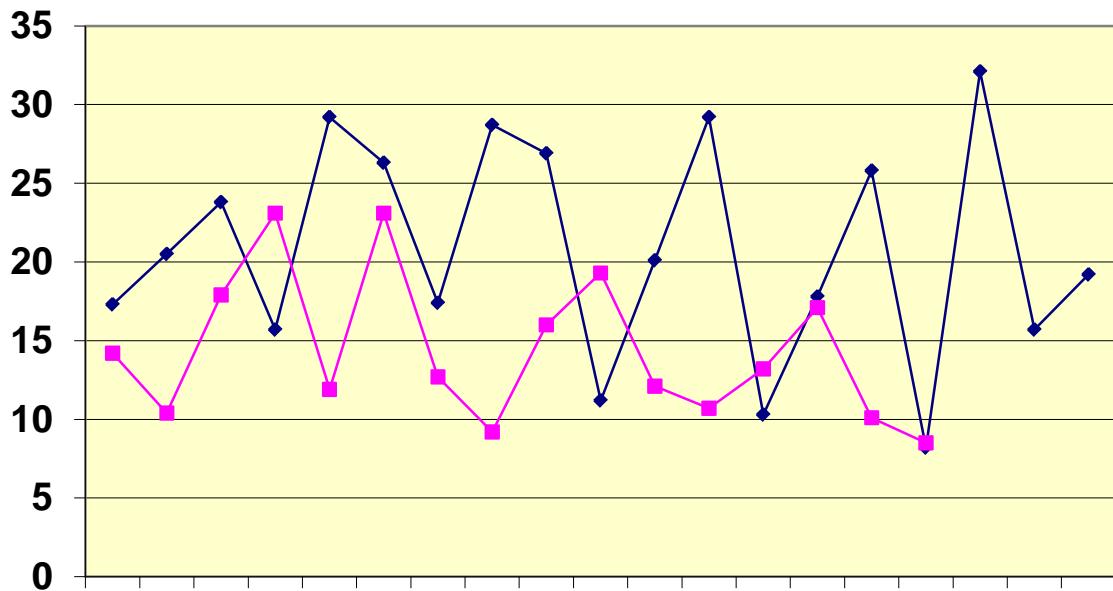
ძელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში  
ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზით დაავადებულ  
პაციენტებში

ენდომეტრიუმის მარტივი პიპერპლაზიის შემთხვევები	ენდომეტრიუმის კომპლექსური პიპერპლაზიის შემთხვევები	მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი პიპერპლაზიის დროს  (სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობის ნორმის მაჩვენებელი 20,0 პგ/მლ-ზე)	მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის კომპლექსური პიპერპლაზიის დროს  (სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობის ნორმის მაჩვენებელი 20,0 პგ/მლ-ზე)
Nº1	Nº1	17,3	14.2
Nº2	Nº2	20,5	10.4
Nº3	Nº3	23,8	17.9
Nº4	Nº4	15,7	23.1
Nº5	Nº5	29,2	11.9
Nº6	Nº6	26,3	23.1
Nº7	Nº7	17,4	12.7
Nº8	Nº8	28,7	9.2
Nº9	Nº9	26,9	16.0
Nº10	Nº10	11,2	19.3
Nº11	Nº11	20,1	12.1
Nº12	Nº12	29,2	10.7
Nº13	Nº13	10,3	13.2
Nº14	Nº14	17,8	17.1
Nº15	Nº15	25,8	10.1
Nº16	Nº16	8,2	8.5
Nº17		32,1	
Nº18		15,7	
Nº19		19,2	

## დიაგრამა №6

მელატონინის კონცენტრაციის თავისებურებანი ადამიანის სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური პიპერპლაზიის დროს (დიაგრამაზე ზედა მეტადიდობის ხაზი გამოხატავს მელატონინის დონეს სისხლის შრატში მარტივი პიპერპლაზიის

დოროს, ხოლო ქვედა ტეხილი ხაზი – იმავე მაჩვენებელს კომპლექსური პიპერაცია ზინა  
დოროს)



კვლევის შედეგად ასევე გაირკვა, რომ ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზით დაავადებულ პაციენტებში მელატონინის დონე სისხლის შრატში საშუალოდ 20,8 პგ/მლ-ის ტოლია, ხოლო ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზით დაავადებულ პაციენტებში მელატონინის საშუალო დონე – 14,7 პგ/მლ-ს შეადგენს (დიაგრამა №7). ამ კვლევებიდან ჩანს, რომ მელატონინის საშუალო შემცველობა შრატში კომპლექსური არაატიპური

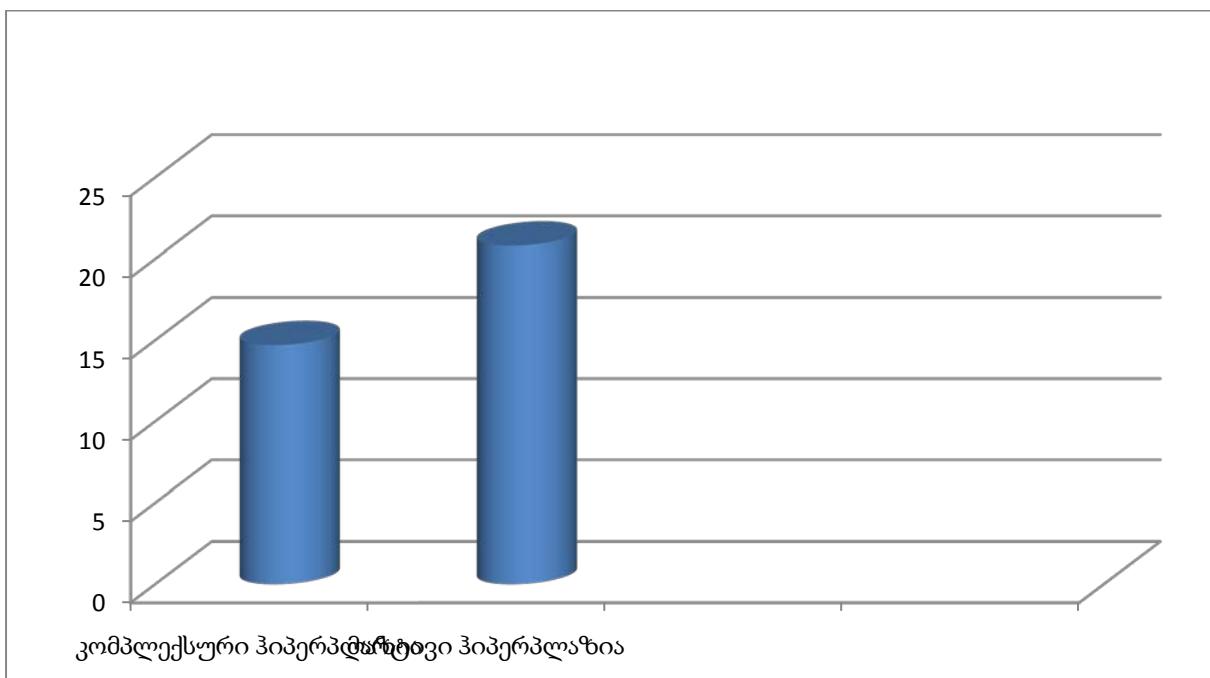
ჰიპერპლაზით დაავადებულ პაციენტებში 29,33%-ით ( $p<0,01$ ) ნაკლებია ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზით დაავადებულების სისხლის შრატის იმავე მაჩვენებელთან შედარებით (ცხრილი №4, დიაგრამა №6, დიაგრამა №7).

გარდა ამისა, ასევე სტატისტიკური კვლევების მიხედვით, მელატონინის საშუალო შემცველობა სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზის დროს მნიშვნელოვნად მაღალია იმავე მაჩვენებელთან შედარებით ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზის შემთხვევაში [T-კრიტერიუმის ( $p(T)$ ) მნიშვნელობა ტოლია 0,003-ის, ხოლო Mann-Whitney-ის არაპარამეტრული კრიტერიუმის ( $p(U)$  მნიშვნელობა ტოლია 0,007-ისა];

როგორც კვლევის შედეგები აჩვენებს, მელატონინის საშუალო დონე სისხლის შრატში ენდომეტრიული მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზის დროს მნიშვნელოვნად მაღალია ენდომეტრიული კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზისთვის დამასასიათებელ შესაბამის მაჩვენებელთან შედარებით, რაც კიდევ ერთხელ ადასტურებს მელატონინის ანტიროლიფერაციულ მოქმედებას. ამ პროცესებში კი სწორედ უპირველესი მნიშვნელობა აქვს მელატონინისა და EGFR-ის ურთიერთმიმართებას.

## დიაგრამა №7

სისხლის შრატში გელატონინის საშუალო შემცველობის მაჩვენებლები ენდომეტრიუმის მარტივი/კომპლექსური ჰიპერპლაზით დაავადებულ პაციენტებში



V.

ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის ექსპრესია ენდომეტრიუმში და მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს

პაციენტებში, ენდომეტრიუმის მარტივი/კომპლექსური ჰიპერპლაზით, შემდეგი  
სურათი გამოვლინდა (ცხრილი №5):

### ცხრილი №5

ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის ექსპრესია ენდომეტრიუმში და  
მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი და  
კომპლექსური ჰიპერპლაზით დაავადებულ პაციენტებში

ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზით შემთხვევები	ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზით შემთხვევები	EGFR-ის ექსპრესია ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზით მქონე პაციენტებში და მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში  (სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობის ნორმის მაჩვენებელი > 20,0 პგ/მლ-ზე)	EGFR-ის ექსპრესია ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზით მქონე პაციენტებში და მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში  (სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობის ნორმის მაჩვენებელი > 20,0 პგ/მლ-ზე)
Nº1	Nº1	++ 17,3	+ 14,2
Nº2	Nº2	+/- 20,5	++ 10,4
Nº3	Nº3	+/- 23,8	+/- 17,9
Nº4	Nº4	++ 15,7	+/- 23,1
Nº5	Nº5	+/- 29,2	++ 11,9
Nº6	Nº6	+/- 26,3	+/- 23,1
Nº7	Nº7	++ 17,4	++ 12,7
Nº8	Nº8	+/- 28,7	++ 9,2
Nº9	Nº9	+/- 26,9	+/- 16,0
Nº10	Nº10	++ 11,2	+/- 19,3
Nº11	Nº11	+/- 20,1	++ 12,1
Nº12	Nº12	+/- 29,2	++ 10,7
Nº13	Nº13	++ 10,3	++ 13,2
Nº14	Nº14	++ 17,8	+/- 17,1
Nº15	Nº15	+/- 25,8	++ 10,1
Nº16	Nº16	++ 8,2	++ 8,5
Nº17		+/- 32,1	
Nº18		++ 15,7	
Nº19		+/- 19,2	

ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის მქონე 19-დან 11 პაციენტში (57,9%; p<0,05) აღინიშნება EGFR-ის სუსტი ექსპრესია ენდომეტრიუმში; ეს ის 11 შემთხვევაა, რომელთა შესატყვისი ნომრები ცხრილში არის: 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 15, 17, 19, და მათთან მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში, ძირითადად, ნორმის ფარგლებშია: მათგან 10 შემთხვევაში (შესაბამისი ნომრები ცხრილში – 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 15, 17) მელატონინის დონე შრატში ნორმაშია და შეადგენს 20,1-32,1 პგ/მლ-ს, ხოლო 1 შემთხვევაში მელატონინის შემცველობა ნორმის ზღვართანაა და შეადგენს 19,2 პგ/მლ-ს (შესაბამისი ნომერი ცხრილში – 19). ასევე, 19-დან 8 პაციენტში (42,1%; p<0,1) აღინიშნება EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია ენდომეტრიუმში; ეს ის 8 შემთხვევაა, რომელთა შესატყვისი ნომრები ცხრილში არის: 1, 4, 7, 10, 13, 14, 16, 18, ანუ სადაც მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ნორმაზე ნაკლებია და შეადგენს 8,2-17,8 პგ/მლ-ს. აქედან: 5 შემთხვევაში (შესაბამისი ნომრები ცხრილში – 1, 4, 7, 14, 18) მელატონინი დაკლებულია შრატში, მაგრამ ზომიერად – 17,8 პგ/მლ-დან 15,7 პგ/მლ-მდე; 2 შემთხვევაში (შესაბამისი ნომრები ცხრილში – 10, 13) მელატონინის შემცველობა მნიშვნელოვნად დაქვეითებულია და შეადგენს 11,3 პგ/მლ-სა და 11,2 პგ/მლ-ს, და 1 შემთხვევაში მელატონინის დონე სისხლის შრატში ძალიან დაბალია და შეადგენს 8,2 პგ/მლ-ს (შესაბამისი ნომერი ცხრილში – 16).

ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის მქონე 15-დან 8 პაციენტში (53,3%; p<0,05) აღინიშნება EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია ენდომეტრიუმში; ეს ის 8 შემთხვევაა, რომელთა შესატყვისი ნომრები ცხრილში არის: 2, 5, 7, 8, 11, 12, 13, 15 (ცხრილი №5), ანუ სადაც მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში მნიშვნელოვნად/მკვეთრად დაქვეითებულია – 13,2 პგ/მლ-დან 9,2 პგ/მლ-მდე; 1 შემთხვევაში კი აღინიშნება EGFR-ის საშუალო ექსპრესია ენდომეტრიუმში – აქ მელატონინის შემცველობა შრატში მნიშვნელოვნად დაკლებულია და შეადგენს 14,2 პგ/მლ-ს (შესაბამისი ნომერი ცხრილში – 1). 1 შემთხვევა აღინიშნა ენდომეტრიუმის კომპლექსური ატიპური ჰიპერპლაზიისა, სადაც სახეზეა EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია ენდომეტრიუმში – აქ მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ძალიან დაბალია და შეადგენს 8,5 პგ/მლ-ს (შესაბამისი ნომერი ცხრილში – 16). ასევე, 15-დან 6 პაციენტში (40,0%; p<0,1) აღინიშნება EGFR-ის სუსტი ექსპრესია ენდომეტრიუმში; მათგან 2 შემთხვევაში მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში არის ნორმაში და შეადგენს 23,1 პგ/მლ-ს (შესაბამისი ნომრები ცხრილში – 4, 6), ხოლო 1 შემთხვევაში – მელატონინის შემცველობა შრატში ნორმის ზღვართანაა და შეადგენს 19,3 პგ/მლ-ს (შესაბამისი ნომერი ცხრილში – 10), 3

შემთხვევაში კი მელატონინის დონე შრატში დაკლებულია, მაგრამ ზომიერად – 17,9 პგ/მლ-დან 16,0 პგ/მლ-მდე (შესაბამისი ნომრები ცხრილში – 3, 9, 14).

კვლევის შედეგებიდან იკვეთება, რომ შემთხვევათა დიდ ნაწილში ჰიპერპლაზიის ტიპის გართულებას თან სდევს ენდომეტრიუმში EGFR-ის ექსპრესიის მეტად გამოხატვა და სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობის კლება. წარმოებულმა კორელაციურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის დროს ენდომეტრიუმში EGFR-ის ექსპრესიასა და სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობას შორის არსებობს მკვეთრი უარყოფითი კორელაცია (Pearson-ის კორელაციის კოეფიციენტი უდრის -0,805-ს, ხოლო Spearman-ის კორელაციის არაპარამეტრული კოეფიციენტი უდრის -0,830-ს).

აღნიშნული თვალსაჩინოდაა გამოვლენილი ჩვენი კვლევის შედეგად: ენდომეტრიუმში EGFR-ის ძლიერი ექსპრესიის შემთხვევაში მელატონინის მკვეთრად დაბალი დონე (8,5 პგ/მლ) სისხლის შრატში გვხდება არამარტო ენდომეტრიუმის კომპლექსური ატიპური ჰიპერპლაზიის დროს (შესაბამისი ნომერი ცხრილში – 16), არამედ ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის (8,2 პგ/მლ) შემთხვევაშიც (შესაბამისი ნომერი ცხრილში – 16); საინტერესოა, რომ ენდომეტრიუმში EGFR-ის სუსტი ექსპრესიის პირობებში, არცერთ შემთხვევაში არ აღნიშნულა მელატონინის ესოდენ მკვეთრად დაბალი შემცველობა სისხლის შრატში.

ასევე აღსანიშნავია, რომ ენდომეტრიუმში EGFR-ის სუსტი ექსპრესიის ვითარებაში მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ნორმის ფარგლებშია (20,1-32,1 პგ/მლ) როგორც ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს, ხშირად (შემთხვევათა შესაბამისი ნომრები ცხრილში – 11, 2, 3, 15, 6, 9, 8, 5, 12, 17), ისე ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროსაც (23,1 პგ/მლ; 23,1 პგ/მლ) – თუმცა იშვიათად (16-დან 2 შემთხვევა – შესაბამისი ნომრებით ცხრილში – 4, 6); საინტერესოა, რომ ენდომეტრიუმში EGFR-ის ძლიერი ექსპრესიის პირობებში, არცერთ შემთხვევაში არ აღნიშნულა მელატონინის ნორმული შემცველობა სისხლის შრატში. აღსანიშნავია, რომ სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობის ზომიერი კლება (17,8 პგ/მლ-დან 15,7 პგ/მლ-მდე) სახეზეა როგორც ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს – და ამ შემთხვევაში ენდომეტრიუმში EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია გამოხატული (შემთხვევათა შესაბამისი ნომრები ცხრილში – 4, 18, 1, 7, 14), ისე – ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროსაც (17,9 პგ/მლ-დან

16,0 პგ/მლ-მდე), და ამ შემთხვევაში ენდომეტრიუმში EGFR-ის სუსტი ექსპრესია ვლინდება მხოლოდ (შემთხვევათა შესაბამისი ნომრები ცხრილში – 9, 14, 3).

საინტერესოა, სისხლის შრატში მელატონინის დონე ერთნაირადაა დაკლებული ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის შემთხვევაში – EGFR-ის ძლიერი ექსპრესიის დროს ენდომეტრიუმში, და ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის შემთხვევაში – EGFR-ის სუსტი ექსპრესიის დროს ენდომეტრიუმში. ანუ: ენდომეტრიუმში აღნიშნული რეცეპტორის სუსტი ექსპრესიის ვითარებაში – ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის უფრო რთული ვარიანტის არხებობისას მელატონინის დონე სისხლის შრატში იმ დიაპაზონშია, რაც ენდომეტრიუმში ამ რეცეპტორის ძლიერი ექსპრესიის ვითარებაში გამოვლინდა – ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის უფრო ითლი ვარიანტის არხებობისას. აღნიშნული, სავარაუდოდ მიუთითებს ანტიპროლიფერაციული თუ ანტინეოპლაზიური ეფექტის მქონე მელატონინის ანტაგონისტი ფაქტორის გააქტივებაზე. საყურადღებოა, რომ სისხლის შრატში EGF თვალსაჩინოდ მომატებულია აღნიშნულ ორივე ვითარებაში. პირველ შემთხვევაში EGF-ის დონე შრატში შეადგენს 0,45-1,02 ნგ/მლ-ს, ხოლო მეორე შემთხვევაში ის კიდევ უფრო იწევს მაღლა და შეადგენს 0,77-1,70 ნგ/მლ-ს (ცხრილი №2: იმავე შემთხვევების შესაბამისი ნომრები – 4, 18, 1, 7, 14 და 9, 14, 3). EGFR-ის ძლიერი ექსპრესიის დროს კი (რაც ნეოპლაზიის აღმოცენების რისკს შეიცავს) ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის შემთხვევაშიც ყურადსაღებია სისხლის შრატში მელატონინის დონის კლება – მიუხედავად კლების მასშტაბისა.

ზედმიწევნით საინტერესოდ გვესახება ერთდროული ანალიზი ენდომეტრიუმში ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის ექსპრესიისა და ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის/მელატონინის შემცველობისა სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს, რაც კიდევ მეტად გამოჰკვეთს და შეაფასებს კიბოსწინარე სახიფათო ვითარებას საშვილოსნოს ტანში.

## VI.

ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის ექსპრესია ენდომეტრიუმში და ეპიდერმული ზრდის ფაქტორისა და მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს

## ცხრილი №6

EGFR-ის ექსპრესია ენდომეტრიუმში,

სისხლის შრაბ ში EGFR-ისა და მელატონინის შემცველობა ენდომეტრიუმის  
მარტივი და კომპლექსური პიპერალაზით დააგადებულ პაციენტებში

ენდომეტრიუმის მარტივი პიპერალაზით შემთხვევები	ენდომეტრიუმის კომპლექსური პიპერალაზით შემთხვევები	EGFR-ის ექსპრესია ენდომეტრიუმში მარტივი პიპერალაზით მქონე პაციენტებში  EGF-ის მაჩვენებლები სისხლის შრაბ ში ენდომეტრიუმის მარტივი პიპერალაზით დროს (EGF-ის დონგ სისხლის შრაბ ში ნორმის პირობებში < 0,35 ნგ/მლ- ზე)	EGFR-ის ექსპრესია ენდომეტრიუმში კომპლექსური პიპერალაზით მქონე პაციენტებში  EGF-ის მაჩვენებლები სისხლის შრაბ ში ენდომეტრიუმის კომპლექსური პიპერალაზით დროს (EGF-ის დონგ სისხლის შრაბ ში ნორმის პირობებში < 0,35 ნგ/მლ-ზე)
Nº1	Nº1	ძლიერი 0,55 17,3	საშუალო 1,30 14,2
Nº2	Nº2	სუსტი 0,78 20,5	ძლიერი 0,93 10,4
Nº3	Nº3	სუსტი 0,22 23,8	სუსტი 1,70 17,9
Nº4	Nº4	ძლიერი 0,45 15,7	სუსტი 0,85 23,1
Nº5	Nº5	სუსტი 0,76 29,2	ძლიერი 1,18 11,9
Nº6	Nº6	სუსტი 0,37 26,3	სუსტი 2,70 23,1
Nº7	Nº7	ძლიერი 0,56 17,4	ძლიერი 1,90 12,7
Nº8	Nº8	სუსტი 0,81 28,7	ძლიერი 2,20 9,2
Nº9	Nº9	სუსტი 0,97 26,9	სუსტი 0,77 16,0
Nº10	Nº10	ძლიერი 0,65 11,2	სუსტი 3,20 19,3
Nº11	Nº11	სუსტი 0,88 20,1	ძლიერი 2,60 12,1
Nº12	Nº12	სუსტი 0,38 29,2	ძლიერი 1,15 10,7
Nº13	Nº13	ძლიერი 0,30 10,3	ძლიერი 2,05 13,2
Nº14	Nº14	ძლიერი 1,02 17,8	სუსტი 1,18 17,1
Nº15	Nº15	სუსტი 0,51 25,8	ძლიერი 2,60 10,1
Nº16	Nº16	ძლიერი 0,70 8,2	ძლიერი 1,19 8,5
Nº17		სუსტი 0,23 32,1	
Nº18		ძლიერი 0,59 15,7	
Nº19		სუსტი 0,38 19,2	

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური  
პიპერალაზით დროს 19-დან 11 პაციენტში (57,9%; p<0,05) აღინიშნება EGFR-ის

სუსტი ექსპრესია ენდომეტრიუმში. ნუმერაციით, ანუ ცხრილში (ცხრილი №6) ამ 11 შემთხვევის შესატყვისი ნომრებია: 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 15, 17, 19, და მათთან EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში შეადგენს 0,22-0,97 ნგ/მლ-ს. აქედან: 2 შემთხვევაში (ნუმერაციით – 3, 17) EGF-ის დონე შრატში ნორმის ტოლია და შეადგენს 0,22-0,23 ნგ/მლ-ს (ძელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ნორმაშია და შეადგენს 23,8 პგ/მლ-სა და 32,1 პგ/მლ-ს, შესაბამისად); 3 შემთხვევაში (ნუმერაციით – 6, 12, 19) EGF-ის დონე შრატში ოდნავ იმატებს (ფაქტობრივად ზღვართანაა) და შეადგენს 0,37-0,38 ნგ/მლ-ს (ძელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ნორმაშია, ერთ შემთხვევაში ზღვართანაა და შეადგენს 19,2 პგ/მლ-ს, ხოლო ორ შემთხვევაში სახეზეა ნორმის მაჩვენებლები – 26,3 პგ/მლ, 29,2 პგ/მლ); 1 შემთხვევაში (ნუმერაციით – 15) EGF-ის დონე შრატში ზომიერად იმატებს და შეადგენს 0,51 ნგ/მლ-ს (ძელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ნორმაშია და შეადგენს 25,8 პგ/მლ-ს); 5 შემთხვევაში (ნუმერაციით – 2, 5, 8, 9, 11) EGF-ის დონე შრატში მნიშვნელოვნად/გამოხატულად მომატებულია და შეადგენს 0,76-0,97 ნგ/მლ-ს (მათ შორის, ნუმერაციით: 2, 5, 8-ში – მნიშვნელოვნად მომატებულია და შეადგენს 0,76-0,81 ნგ/მლ-ს ((ძელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ნორმაშია და შეადგენს 20,5-29,2 პგ/მლ-ს)), ხოლო ნუმერაციით: 9, 11-ში – გამოხატულად მომატებულია და შეადგენს 0,97 ნგ/მლ-სა და 0,88 ნგ/მლ-ს, შესაბამისად ((ძელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ნორმაშია და შეადგენს 26,9 პგ/მლ-სა და 20,1 პგ/მლ-ს, შესაბამისად)).

მოკლედ, როგორც შედეგების მიხედვით ჩანს, ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის პირობებში, როდესაც ენდომეტრიუმში EGFR-ის ექსპრესია სუსტია, მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ნორმაშია/ნორმის ზღვართანაა, მიუხედავად EGF-ის შრატისმიერი დონისა (ნორმა, ნორმის ზღვართან, მატება ზომიერად, მნიშვნელოვნად თუ გამოხატულად).

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს 19-დან 8 პაციენტში (42,1%;  $p<0,1$ ) აღინიშნება EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია ენდომეტრიუმში. ნუმერაციით, ანუ ცხრილში (ცხრილი №6) ამ 8 შემთხვევის შესატყვისი ნომრებია: 1, 4, 7, 10, 13, 14, 16, 18, და მათთან EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში შეადგენს 0,30-1,02 ნგ/მლ-ს. აქედან: 1 შემთხვევაში (ნუმერაციით – 13) EGF-ის დონე შრატში ნორმის ტოლია და შეადგენს 0,30 ნგ/მლ-ს (აქ ძელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში დაკლებულია მკვეთრად და შეადგენს 10,3 პგ/მლ-ს); 4 შემთხვევაში (ნუმერაციით – 1, 4, 7, 18) EGF-ის დონე შრატში ზომიერად მომატებულია და შეადგენს 0,45-0,59 ნგ/მლ-ს (გარკვეულად თანხმობაშია

ძელატონინის მაჩვენებლებიც სისხლის შრატ ში: ზომიერად დაკლებულია – 17,4 პგ/მლ-დან 15,7 პგ/მლ-დღე); 2 შემთხვევაში (ნუმერაციით – 10, 16) EGF-ის დონე შრატში მნიშვნელოვნად მომატებულია და შეადგენს 0,65-0,70 ნგ/მლ-ს (ძელატონინის მაჩვენებლებიც სისხლის შრატ შიც გარკვეულად თანხმობა შია: დაკლებულია მნიშვნელოვნად/მკვეთრად და შეადგენს 11,2 პგ/მლ-სა და 8,2 პგ/მლ-ს, შესაბამისად); 1 შემთხვევაში (ნუმერაციით – 14) EGF-ის დონე შრატში გამოხატულად მომატებულია და შეადგენს 1,02 ნგ/მლ-ს (მაგრამ ძელატონინის შემცველობა სისხლის შრატ ში რატომდაც არ არის მკვეთრად დაკლებული, როგორც მოსალოდნელი იყო, არამედ ის ზომიერად დაკლებულია და შეადგენს 15,7 პგ/მლ-ს).

განხილულ შემთხვევებში (ანუ სადაც ენდომეტრიუმში EGFR-ის ექსპრესია ძლიერია), სისხლის შრატში მელატონინის დონე ძირითადად უკუპროპორციულ კავშირშია EGF-ის შრატისმიერი დონის მატებასთან. კორელაციურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ სისხლის შრატში EGF-ის დონესა და ძელატონინის შემცველობას შორის არსებობს გარკვეული უარყოფითი კორელაცია (Pearson-ის კორელაციის კოეფიციენტი უდრის -0,331-ს, ხოლო Spearman-ის კორელაციის არაპარამეტრული კოეფიციენტი უდრის -0,372-ს). მაგრამ იშვიათად გამონაკლისის არსებობაცად შესაძლებელი (ამის დასტურია განხილული შემთხვევები – ნუმერაციით 13 და 14).

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაარიპური ჰიპერპლაზიის დროს 15-დან 8 პაციენტში (53,3%; p<0,05) აღინიშნება EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია ენდომეტრიუმში (ცხრილი №6). ნუმერაციით, ანუ ცხრილში ამ 8 შემთხვევის შესატყვისი ნომრებია: 2, 5, 7, 8, 11, 12, 13, 15, და მათთან EGF-ის დონე შრატში გამოხატულად/მკვეთრად მომატებულია და შეადგენს 0,93-2,60 ნგ/მლ-ს (ძელატონინის შემცველობა სისხლის შრატ ში 8 შემთხვევაში მნიშვნელოვნად/მკვეთრად დაქვეითებულია – 13,2 პგ/მლ-დან 9,2 პგ/მლ-დღე); აქედან: 3 შემთხვევაში (ნუმერაციით – 2, 5, 12) EGF-ის დონე შრატში გამოხატულად მომატებულია და შეადგენს 0,93-1,18 ნგ/მლ-ს (ძელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში, ნუმერაციის შესაბამისად, მკვეთრად/მნიშვნელოვნად/მკვეთრად დაკლებულია და შეადგენს 10,4-11,9-10,7 პგ/მლ-ს); 5 შემთხვევაში (ნუმერაციით – 7, 8, 11, 13, 15) EGF-ის დონე შრატში მკვეთრად მომატებულია და შეადგენს 1,90-2,60 ნგ/მლ-ს (ძელატონინის შემცველობა სისხლის შრატ ში მნიშვნელოვნად/მკვეთრად დაკლებულია – 13,2 პგ/მლ-დან 9,2 პგ/მლ-დღე). 15-დან 1 პაციენტში კი (ნუმერაციით – 1) აღინიშნება EGFR-ის ზომიერი ექსპრესია ენდომეტრიუმში – აქ EGF-ის დონე შრატში გამოხატულად მომატებულია და შეადგენს 1,30 ნგ/მლ-ს (ხოლო

ძელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში მნიშვნელოვნად დაკლებულია და შეადგენს 14,2 პგ/მლ-ს). ანუ, 15 პაციენტიდან (ვისაც აღენიშნება ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერლაზია ატიპიის გარეშე) 9 პაციენტში (60,0%;  $p<0,05$ ) EGF-ის დონე შრატში გამოხატულად/მკვეთრად მომატებულია და შეადგენს 0,93-2,60 ნგ/მლ-ს (ძელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში კი მნიშვნელოვნად/მკვეთრად დაკლებულია – 14,2 პგ/მლ-დან 9,2 პგ/მლ-დან). 1 შემთხვევა (ნუმერაციით – 16) აღინიშნა ენდომეტრიუმის კომპლექსური ატიპური ჰიპერპლაზიისა, სადაც სახეზეა EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია ენდომეტრიუმში – აქ EGF-ის დონე შრატში გამოხატულად მომატებულია და შეადგენს 1,19 ნგ/მლ-ს (ხოლო ძელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ძალიან დაბალია და შეადგენს 8,5 პგ/მლ-ს).

ჯამში, 100%-ში გამოხატულად/მკვეთრად მომატებულია EGF-ის შრატისმიერი შემცველობა ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს – ენდომეტრიუმში EGFR-ის ძლიერი/საშუალო ექსპრესიის შემთხვევაში, ანუ არა-სუბტი ექსპრესიის ვითარებაში (კომპლექსურ ატიპურ ჰიპერპლაზიაშიც, ასევე, გამოხატულად მომატებულია იგი! თუმცა ერთი შემთხვევა გვაქვს ასეთი, ამიტომ ხტატისტიკური ანალიზი აქ ვერ წარმოებს), ხოლო მელატონინის დონე სისხლის შრატში მნიშვნელოვნად/მკვეთრად დაკლებულია.

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს 15-დან 6 პაციენტში (40,0%;  $p<0,1$ ) აღინიშნება EGFR-ის სუსტი ექსპრესია ენდომეტრიუმში (ცხრილი №6); მათ შორის: 2 შემთხვევაში (ნუმერაციით – 4, 9) EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში მნიშვნელოვნად მომატებულია და შეადგენს 0,77-0,85 ნგ/მლ-ს (ძელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ნორმაშია/ზომიერად დაკლებულია და შეადგენს 23,1 და 16,0 პგ/მლ-ს, შესაბამისად); 2 შემთხვევაში (ნუმერაციით – 3, 14) EGF-ის დონე შრატში გამოხატულად მომატებულია და შეადგენს 1,70 და 1,18 ნგ/მლ-ს (ძელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ზომიერად დაკლებულია და შეადგენს 17,9 და 17,1 პგ/მლ-ს, შესაბამისად); 2 შემთხვევაში (ნუმერაციით – 6, 10) EGF-ის დონე შრატში მკვეთრად მომატებულია და შეადგენს 2,70 და 3,20 ნგ/მლ-ს, შესაბამისად (ძელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ნორმაშია/ნორმის ზღვართანაა და შეადგენს 23,1 და 19,3 პგ/მლ-ს, შესაბამისად).

უაღრესად საინტერესოა ბოლო 2 შემთხვევა – მკვეთრად მომატებული EGF-ის შრატისმიერი დონის ფონზე მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში არათუ იკლებს, არამედ ნორმაშია! – მიუხედავად ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის

გართულებული ტიპისა, – და აქ მნიშვნელობა აქვს EGFR-ის სუსტ ექსპრესიას ენდომეტრიუმში! ასევე უნდა აღინიშნოს, რომ მელატონინი “იბრძვის” და ორგანიზმს ჯერჯერობით “ძალა შესწევს” “გაუმკლავდეს” EGF-ის აგრერიგად მომატებულ შრატისმიერ დონეებს სწორედ მელატონინის საშუალებით – ამ უკანასკნელის ნორმული მაჩვენებლის შენარჩუნებით სისხლის შრატში.

ინტერესს იწვევს ენდომეტრიულ ადენოკარცინომაში ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის ექსპრესიისა და სისხლის შრატში ეპიდერმული ზრდის ფაქტორისა და მელატონინის შემცველობათა კვლევის შედეგები; ასევე – მათი შეჯერება იმავე მაჩვენებლებთან ენდომეტრიულ ჰიპერპლაზიებში.

## VII.

ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის ექსპრესია სიმსიგნეში და ეპიდერმული ზრდის ფაქტორისა და მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ენდომეტრიული ადენოკარცინომის დროს

სწორედ იმიტომ, რომ რაც შეიძლება სწორი შეფასება მიეცეს ენდომეტრიუმში გაიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის ექსპრესიისა და სისხლის შრატ ში გაიდერმული ზრდის ფაქტორისა და მელატონინის შემცველობათა მნიშვნელობას ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს, ვფიქრობთ, უნდა გამოვლენილ და განხილულ იქნეს იგივე მაჩვენებლები ენდომეტრიული ნეოპლაზიის (ენდომეტრიული ადენკარცინომის) დროს.

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ჩვენ ხელთ გვქონდა 21 პაციენტის ოპერაციული მასალა; თვითუელ შემთხვევები წინასწარ დადგენილი იყო ენდომეტრიოოდული კარცინომის (ენდომეტრიული ადენკარცინომის) ჰისტოპათოლოგიური დიაგნოზი – სახეზე იყო მაღალდიფერენცირებული (8 შემთხვევა) ან ზომიერად დიფერენცირებული (13 შემთხვევა) ადენკარცინომა, და ყველა შემთხვევაში გაიდერმული ზრდის ფაქტორის ექსპრესია არის ძლიერი; შევძლით იმავე პაციენტების სისხლში განგვესაზღვრა ჩვენთვის საინტერესო მაჩვენებლები (იხ. ცხრილი №7).

## ცხრილი №7

ცხრილში მოცემულია ენდომეტრიული ადენკარცინომით დაავადებული პაციენტების შემდეგი მონაცემები: პაციენტის ასაკი, კარცინომის ინვაზია საშვილოსნოს ტანის გარსებში, ავთვისებიანობის ხარისხი ( $G$ ), დაავადების სტადია ( $T$ ), გავრცელება ლიმფურ კვანძებში ( $N$ ), გავრცელება შორეულ ოგანოებში ( $M$ ), EGFR-ის ექსპრესია სიმსიგნის ქსოვილში (++), EGF-ის დონე სისხლის შრატ ში (ნვ/მლ-ერთეულებში), მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატ ში (პგ/მლ-ერთეულებში)

ენდომეტრი- ული ადენოკარ- ციონის შემთხვევები	პაციენტთა ასაკი; ქარცინომის ინგაზია საშვილოსნოს [ტანის] კედლის გარსებში	<b>G, T, N, M</b>	<b>EGFR -ის ექსპრესია სიმივნის ქსოვილში პაციენტებთან ენდომეტრიული ადენოკარცი- ნომით</b>	<b>EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში პაციენტებთან ენდომეტრიული ადენოკარცი- ნომით</b>	<b>შეღატონის შემცველობა სისხლის შრატში პაციენტებთან ენდომეტრიული ადენოკარცი- ნომით</b>
<b>Nº1</b>	ასაკი: 54 წელი; ინგაზია: საშვილოს- ნის კედლის სამივე გარსი; <b>G2 T3 N2 M0</b>	++		<b>3,4</b>	<b>11.1</b>
<b>Nº2</b>	ასაკი: 60 წელი; ინგაზია: საშვილოს- ნის კედლის სამივე გარსი; <b>G2 T2 N2 M1</b> (ღვიძლი)	++		<b>1,2</b>	<b>2.5</b>
<b>Nº3</b>	ასაკი: 49 წელი; ინგაზია: საშვილოს- ნის კედლის სამივე გარსი; <b>G2 T3 N2 M1</b> (ღვიძლი)	++		<b>5,5</b>	<b>1.2</b>
<b>Nº4</b>	ასაკი: 75 წელი; ინგაზია: საშვილოს- ნის კედლის ლორწოვანი გარსი; <b>G2 T1 N0 M0</b>	++		<b>7,0</b>	<b>4,09</b>
<b>Nº5</b>	ასაკი: 44 წელი; ინგაზია: საშვილოს- ნის კედლის ლორწო- ვანი და კუნთოვანი გარსები; <b>G2 T3 N0 M0</b>	++		<b>1,2</b>	<b>7.3</b>
<b>Nº6</b>	ასაკი: 70 წელი; ინგაზია: საშვილოს- ნის კედლის სამივე გარსი; <b>G2 T3 N2 M0</b>	++		<b>1,3</b>	<b>8.1</b>
<b>Nº7</b>	ასაკი: 81 წელი; ინგაზია: საშვილოს- ნის კედლის ლორწო- ვანი და კუნთოვანი გარსები; <b>G2 T2 N0 M0</b>	++		<b>0,5</b>	<b>3.2</b>
<b>Nº8</b>	ასაკი: 47 წელი; ინგაზია: საშვილოს- ნის კედლის ლორწო- ვანი გარსი; <b>G2 T1 N1 M0</b>	++		<b>7,7</b>	<b>2.1</b>
<b>Nº9</b>	ასაკი: 56 წელი; ინგაზია: საშვილოს- ნის კედლის ლორწო- ვანი და კუნთოვანი გარსები;	++		<b>0,8</b>	<b>1.9</b>

	<b>G2 T3 N0 M0</b>			
Nº10	ასაკი: 44 წელი; ინგაზია: საშვილოს- ნოს კედლის სამივე გარსი; <b>G2 T3 N2 M1</b> (ორივე ფილტვი)	++	<b>2,0</b>	<b>5,3</b>
Nº11	ასაკი: 63 წელი; ინგაზია: საშვილოს- ნოს კედლის ლორწო- ვანი და კუნთოვანი გარსები; <b>G1 T3 N0 M0</b>	++	<b>1,9</b>	<b>12.1</b>
Nº12	ასაკი: 67 წელი; ინგაზია: საშვილოს- ნოს კედლის ლორწო- ვანი გარსი; <b>G1 T2 N0 M0</b>	++	<b>3,4</b>	<b>7.8</b>
Nº13	ასაკი: 74 წელი; ინგაზია: საშვილოს- ნოს კედლის ლორწო- ვანი და კუნთოვანი გარსები; <b>G2 T3 N1 M0</b>	++	<b>7,0</b>	<b>2.8</b>
Nº14	ასაკი 59 წელი; ინგაზია: საშვილოს- ნოს კედლის სამივე გარსი; <b>G1 T3 N2 M1</b> (დვიძღვი)	++	<b>5,5</b>	<b>0.24</b>
Nº15	ასაკი: 68 წელი; ინგაზია: საშვილოს- ნოს კედლის ლორწო- ვანი და კუნთოვანი გარსები; <b>G1 T1 N0 M0</b>	++	<b>4,0</b>	<b>2,6</b>
Nº16	ასაკი: 60 წელი; ინგაზია: საშვილოს- ნოს კედლის ლორწო- ვანი და კუნთოვანი გარსები; <b>G2 T3 N0 M0</b>	++	<b>0,9</b>	<b>7,1</b>
Nº17	ასაკი: 42 წელი; ინგაზია: საშვილოს- ნოს კედლის ლორწო- ვანი და კუნთოვანი გარსები; <b>G1 T3 N0 M0</b>	++	<b>1,2</b>	<b>11,8</b>
Nº18	ასაკი: 50 წელი; ინგაზია: საშვილოს- ნოს კედლის ლორწო- ვანი გარსი; <b>G1 T2 N0 M0</b>	++	<b>5,0</b>	<b>3,2</b>
Nº19	ასაკი: 65 წელი; ინგაზია: საშვილოს- ნოს კედლის ლორწო- ვანი და კუნთოვანი გარსები; <b>G1 T1 N0 M0</b>	++	<b>0,2</b>	<b>4,25</b>

Nº20	ასაკი 51 წელი; ინგაზია: საშვილოს- ნოს კედლის სამივე გარსი; <b>G2 T3 N2 M1</b> (დფიდლი და ორივე ფილტვი)	++	5,3	2.1
Nº21	ასაკი: 77 წელი; ინგაზია: საშვილოს- ნოს კედლის ლორწო- ვანი და ქუნთოვანი გარსები; <b>G1 T2 N0 M0</b>	++	0,4	7.7

ჩვენ ზემოთ მოვიტანეთ კვლევის შედეგები, რაც ეხებოდა EGFR-ის ექსპრესიას ენდომეტრიულში და EGF-ის/მელაზონინის შრატისმიერ მაჩვენებლებს ენდომეტრიულ პიპერპლაზიუმში; ცხრილში №8 კიდევ ერთხელ წარმოდგენილია ეს შედეგები – ენდომეტრიული აღენოკარცინომით დაავადებული პაციენტების შესაბამის მაჩვენებლებთან ერთად.

#### ცხრილი №8

EGFR-ის ექსპრესია ენდომეტრიულში/სიმსივნურ ქსოვილში და EGF-ის/მელაზონინის შემცველობა სისხლის შრატში ენდომეტრიულის

მარტივი/კომპლექსური პიპერპლაზით და ენდომეტრიული ადენოკარცინომით  
დააგადებულ პაციენტებში

ენდომეტრიუმის მარტივი პიპერპლაზით შემთხვევ- ვები	ენდომეტრიუმის კომპლექსური პიპერპლაზის შემთხვევ- ვები	ენდომეტრიული ადენო- კარცი- ნომის შემთხვევ- ვები	EGFR-ის ექსპრესია ენდომეტრიუმის მარტივი პიპერპლაზის მქონე პაციენტებში	EGFR-ის ექსპრესია ენდომეტრიუმის კომპლექსური პიპერპლაზის მქონე პაციენტებში	EGFR-ის ექსპრესია ენდომეტრიული კარცინომის მქონე პაციენტებში
			EGF-ის შრატისმიერი მაჩვენებლები მარტივი პიპერპლაზის დოროს (EGF-ის შრატისმიერი დონჯ ნორმის პირობებში < 0,35 ნგ/მლ-ზე)	EGF-ის შრატისმიერი მაჩვენებლები კომპლექსური პიპერპლაზის დოროს (EGF-ის შრატისმიერი დონჯ ნორმის პირობებში < 0,35 ნგ/მლ-ზე)	EGF-ის შრატისმიერი მაჩვენებლები ენდომეტრიული კარცინომის დოროს (EGF-ის შრატისმიერი დონჯ ნორმის პირობებში < 0,35 ნგ/მლ-ზე)
			მელატონინის შრატისმიერი მაჩვენებლები მარტივი პიპერპლაზის დოროს (მელატონინის შრატისმიერი დონჯ ნორმის პირობებში > 20,0 პგ/მლ-ზე)	მელატონინის შრატისმიერი მაჩვენებლები კომპლექსური პიპერპლაზის დოროს (მელატონინის შრატისმიერი დონჯ ნორმის პირობებში > 20,0 პგ/მლ-ზე)	მელატონინის შრატისმიერი მაჩვენებლები ენდომეტრიული კარცინომის დოროს (მელატონინის შრატისმიერი დონჯ ნორმის პირობებში > 20,0 პგ/მლ-ზე)
Nº1	Nº1	Nº1	++ 0,55 17,3	+ 1,30 14,2	++ 3,4 11,1
Nº2	Nº2	Nº2	+/- 0,78 20,5	++ 0,93 10,4	++ 1,2 2,5
Nº3	Nº3	Nº3	+/- 0,22 23,8	+/- 1,70 17,9	++ 5,5 1,2
Nº4	Nº4	Nº4	++ 0,45 15,7	+/- 0,85 23,1	++ 7,0 4,09
Nº5	Nº5	Nº5	+/- 0,76 29,2	++ 1,18 11,9	++ 1,2 7,3
Nº6	Nº6	Nº6	+/- 0,37 26,3	+/- 2,70 23,1	++ 1,3 8,1
Nº7	Nº7	Nº7	++ 0,56 17,4	++ 1,90 12,7	++ 0,5 3,2
Nº8	Nº8	Nº8	+/- 0,81 28,7	++ 2,20 9,2	++ 7,7 2,1
Nº9	Nº9	Nº9	+/- 0,97 26,9	+/- 0,77 16,0	++ 0,8 1,9
Nº10	Nº10	Nº10	++ 0,65 11,2	+/- 3,20 19,3	++ 2,0 5,3
Nº11	Nº11	Nº11	+/- 0,88 20,1	++ 2,60 12,1	++ 1,9 12,1
Nº12	Nº12	Nº12	+/- 0,38 29,2	++ 1,15 10,7	++ 3,4 7,8
Nº13	Nº13	Nº13	++ 0,30 10,3	++ 2,05 13,2	++ 7,0 2,8
Nº14	Nº14	Nº14	++ 1,02 17,8	+/- 1,18 17,1	++ 5,5 0,24
Nº15	Nº15	Nº15	+/- 0,51 25,8	++ 2,60 10,1	++ 4,0 2,6
Nº16	Nº16*	Nº16	++ 0,70 8,2	++ 1,19 8,5	++ 0,9 7,1
Nº17		Nº17	+/- 0,23 32,1		++ 1,2 11,8
Nº18		Nº18	++ 0,59 15,7		++ 5,0 3,2

Nº19		Nº19	+/- 0,38	19,2		++ 0,2	4,25
		Nº20				++ 5,3	2,17
		Nº21				++ 0,4	7,7

შენიშვნა: ენდომეტრიუმის კოპლექსური პიპერპლაზის მქონე პაციენტებს შორის ერთ შემთხვევაში (ცხრილში ნუმერაციით – 16\*) აღინიშნება ატიპური პიპერპლაზია, ამიტომ საშუალო გამოვლების დროს შესაბამისი მაჩვენებლები გამოყენებულ არ იქნა

ჩატარებულმა კორელაციურმა ანალიზიმა აჩვენა შემდეგი:

ენდომეტრიუმის მარტივი პიპერპლაზიასა და ენდომეტრიულ ადენოკარცინომაში EGFR-ის ექსპრესიის სიხშრის ანალიზმა, Pearson-ის  $\chi^2$  კრიტერიუმის მეშვეობით, უჩვენა ძლიერი განსხვავება (კრიტერიუმის მნიშვნელობა ტოლია 0,00004-ისა); თუმცა, ეს ანალიზის გარეშეც ჩანს, ვინაიდან ადენოკარცინომის დროს ყველა შემთხვევაში ძლიერია EGFR-ის ექსპრესია; ეს ეხება რისკის შეფასებასაც [შანსთა ფარდობა (ენდომეტრიული ადენოკარცინომა/ენდომეტრიუმის მარტივი პიპერპლაზია) ტოლია 2,375-ისა];

ენდომეტრიუმის კომპლექსურ პიპერპლაზიასა და ენდომეტრიულ ადენოკარცინომაში EGFR-ის ექსპრესიის სიხშირის ანალიზმა, Pearson-ის  $\chi^2$  კრიტერიუმის მეშვეობით, უჩვენა ძლიერი განსხვავება (კრიტრიუმის მნიშვნელობა ტოლია 0,001-ისა); თუმცა, ეს ანალიზის გარეშეც ჩანს, ვინაიდან ადენოკარცინომის დროს ყველა შემთხვევაში ძლიერია EGFR-ის ექსპრესია. ეს ეხება რისკის შეფასებასაც [შანსთა ფარდობა (ენდომეტრიული ადენოკარცინომა/ენდომეტრიუმის კომპლექსური პიპერპლაზია) ტოლია 1,667-ისა].

მოკლედ, როგორც აღვნიშნეთ, ენდომეტრიულ მარტივი პიპერპლაზიებში ჭარბობს EGFR-ის სუსტი ექსპრესია ენდომეტრიუმში, ხოლო კომპლექსურ პიპერპლაზიებში – უფრო მეტად ვლინდება EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია; ასევე, პიპერპლაზიის სიმძიმის მიხედვით EGFR-ის ექსპრესია მატულობს და ენდომეტრიულ სიმსიგნებში ყოველთვის ვლინდება ძლიერი ექსპრესია.

ჩატარებული კორელაციური ანალიზი აჩვენებს შემდეგს:

1. ენდომეტრიული ადენოკარცინომის დროს სიმსიგნურ ქსოვილში EGFR-ის ექსპრესიასა და სისხლის შრატში EGF-ის დონეს შორის არსებობს შედარებით სუსტი დადგებითი კორელაცია: Pearson-ის კორელაციის კოეფიციენტი უდრის 0,307-ს, Spearman-ის კორელაციის არაპარამეტრული კოეფიციენტი უდრის 0,308-ს; (შედარების თვალსაზრისით, უნდა აღვნიშნოთ, რომ ენდომეტრიული

პიპერპლაზიგბის დროს ენდომეტრიუმში EGFR-ის ექსპრესიასა და სისხლის შრატში EGF-ის დონეს შორის არსებობს სუსტი დადებითი კორელაცია; Pearson-ის კორელაციის კოეფიციენტი უდრის 0,147-ს, ხოლო Spearman-ის კორელაციის არაპარამეტრული კოეფიციენტი უდრის 0,195-ს);

2. ენდომეტრიული ადენკარცინომის დროს სიმსივნურ ქსოვილში EGFR-ის ექსპრესიასა და სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობას შორის არსებობს ძლიერი უარყოფითი კორელაცია: Pearson-ის კორელაციის კოეფიციენტი უდრის -0,818-ს, ხოლო Spearman-ის კორელაციის არაპარამეტრული კოეფიციენტი უდრის -0,790-ს; (შედარების თვალსაზრისით, უნდა აღვნიშნოთ, რომ ენდომეტრიული პიპერპლაზიგბის დროს ენდომეტრიუმში EGFR-ის ექსპრესიასა და სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობას შორის არსებობს მკვეთრი უარყოფითი კორელაცია: Pearson-ის კორელაციის კოეფიციენტი უდრის -0,805-ს, ხოლო Spearman-ის კორელაციის არაპარამეტრული კოეფიციენტი უდრის -0,830-ს);

3. ენდომეტრიული ადენკარცინომით დაავადებული პაციენტების სისხლის შრატში EGF-ისა და მელატონინის შემცველობებს (დონეებს) შორის არსებობს უარყოფითი კორეალაცია: Pearson-ის კორელაციის კოეფიციენტი უდრის -0,533-ს, ხოლო Spearman-ის კორელაციის არაპარამეტრული კოეფიციენტი ტოლია -0,473-ისა; (შედარების თვალსაზრისით, უნდა აღვნიშნოთ, რომ ენდომეტრიული პიპერპლაზიგბის დროს, სადაც EGFR-ის ექსპრესია ძლიერია ენდომეტრიუმში, სისხლის შრატში EGF-ის დონეება და მელატონინის შემცველობას შორის არსებობს გარკვეული უარყოფითი კორელაცია; Pearson-ის კორელაციის კოეფიციენტი უდრის -0,331-ს, ხოლო Spearman-ის კორელაციის არაპარამეტრული კოეფიციენტი უდრის -0,372-ს).

ამ შედეგებიდან იკვეთება, რომ:

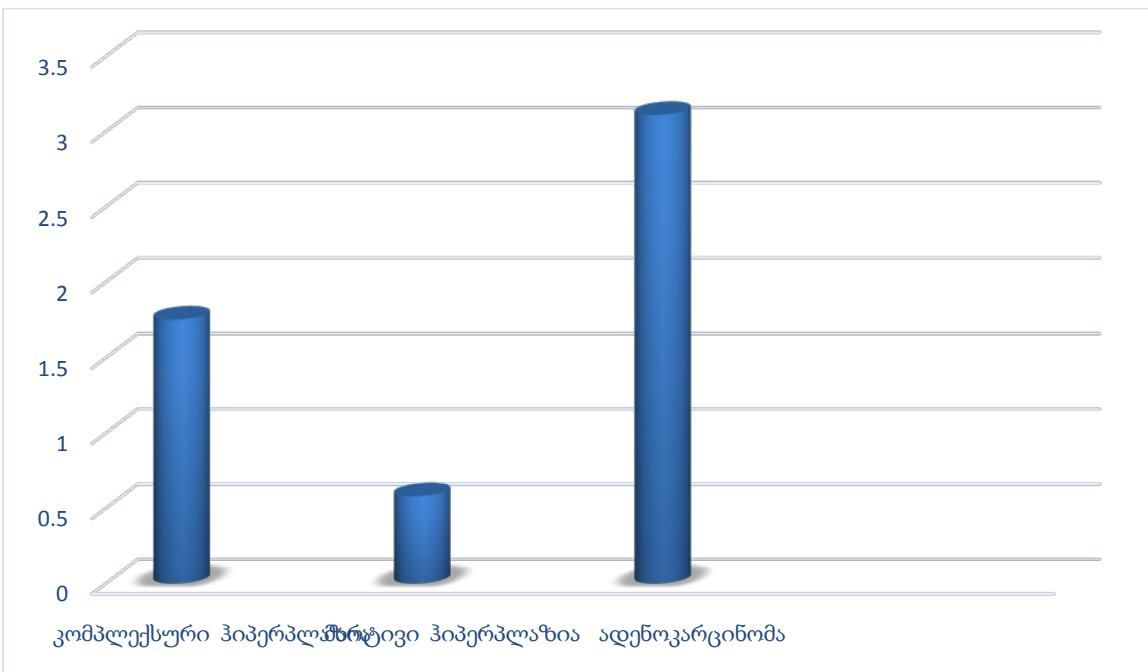
ყველა ზემომოტანილ შემთხვევაში კორელაციური პარამეტრები ენდომეტრიულ კარცინომებში უფრო გამოხატულია, ვიდრე ენდომეტრიულ პიპერპლაზიგბში.

როგორც აღვნიშნეთ, პალევის შედეგად გაირკვა, რომ ენდომეტრიული ადენკარცინომით დაავადებულ პაციენტებში EGF-ის დონე სისხლის შრატში საშუალოდ 3,11 ნგ/მლ-ის ტოლია (ცხრილი №8 იძლევა დასტურის საშუალებას). ზემოთ მოტანილი ჩვენივე მონაცემების თანახმად, ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური პიპერპლაზიგბით დაავადებულ პაციენტებში EGFR-ის დონე სისხლის შრატში საშუალოდ 0,58 ნგ/მლ-ის ტოლია, ხოლო ენდომეტრიუმის კომპლექსური

არაატიპური ჰიპერპლაზით დაავადებულ პაციენტებში EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში საშუალოდ 1,75 ნგ/მლ-ს შეადგენს (დიაგრამა №8; ამასთან, ცხრილი №8 და დიაგრამა №9 იძლევა გამოთვლის საშუალებას) და განსხვავება მათ შორის სარწმუნოა.

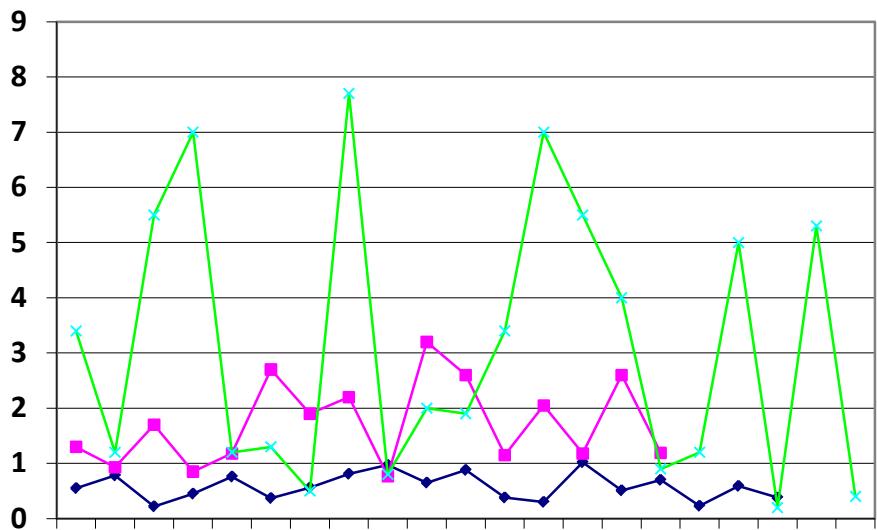
#### დიაგრამა №8

სისხლის შრატში EGF-ის საშუალო დონის მაჩვენებლები  
ენდომეტრიუმის ძარტივი/კომპლექსური ჰიპერპლაზით და  
ენდომეტრიული აღენოკარცინომით დაავადებულ პაციენტებში



## დიაგრამა №9

EGF-ის კონცენტრაციის თავისებურებანი სისხლის შრაგში ენდომეტრიუმის ბარტივი და კომპლექსური პიპერბლაზიების, ასევე ენდომეტრიული ადენოკარცინომის დროს (დიაგრამაზე ზედა ტენილი ხაზი გამოხატავს EGF-ის დონეს სისხლის შრაგში კარცინომის დროს, შესაბამის ტენილი ხაზი – კომპლექსური პიპერბლაზიების დროს, ხოლო ქვედა ტენილი ხაზი – იძულებული მარტივი პიპერბლაზიების დროს)



სტატისტიკური კვლევის შედეგად ასევე გაირკვა:

1. EGF-ის საშუალო დონე სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზიის (აგიპიის გარეშე) დროს 81,35%-ით ( $p<0,01$ ) ნაკლებია იმავე მაჩვენებელთან შედარებით ენდომეტრიული ადენოკარცინომის შემთხვევაში;
2. EGF-ის საშუალო დონე სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიის (აგიპიის გარეშე) დროს 43,73%-ით ( $p<0,01$ ) ნაკლებია იმავე მაჩვენებელთან შედარებით ენდომეტრიული ადენოკარცინომის შემთხვევაში.

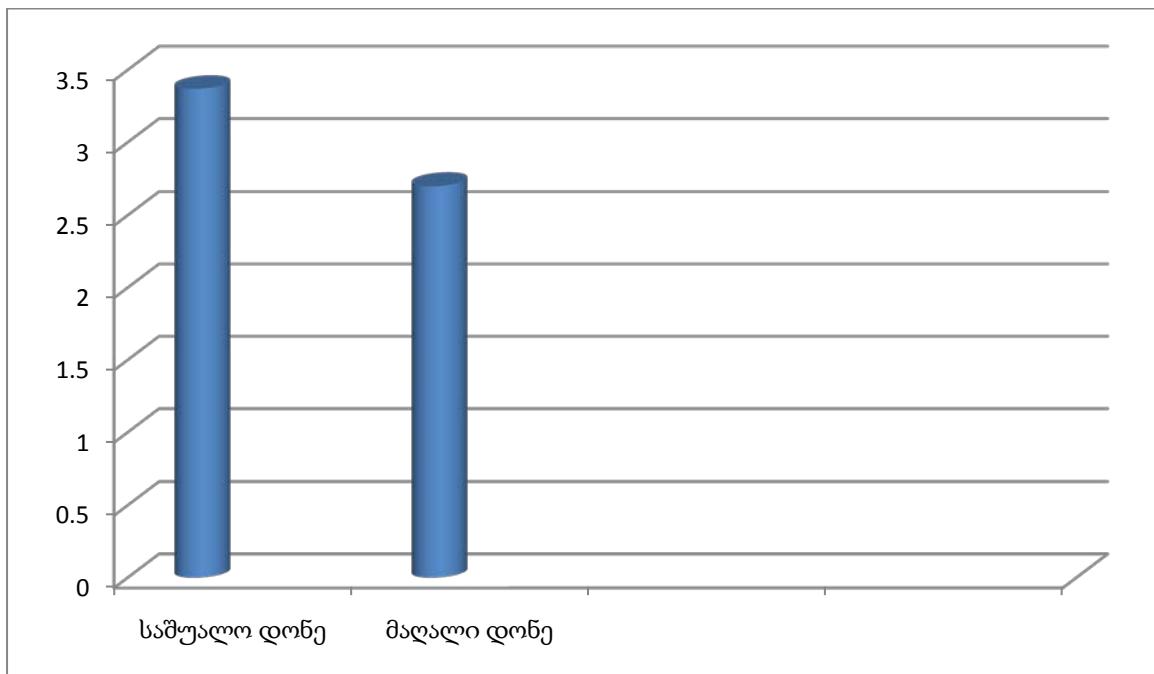
ჩატარებულმა სტატისტიკურმა ანალიზმა ასევე უჩვენა:

1. ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიით დაავადებული პაციენტების სისხლის შრაგში EGF-ის საშუალო დონე მნიშვნელოვნად დაბალია ენდომეტრიული ადენოკარცინომით დაავადებული პაციენტების იმავე მაჩვენებელთან შედარებით [T-კრიტერიუმის (p(T) მნიშვნელობა უდრის 0,00014-ს, ხოლო Mann-Whitney-ის (p(U) არაპარამეტრული კრიტერიუმის მნიშვნელობა უდრის 0,00005-ს];
2. ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიით დაავადებული პაციენტების სისხლის შრაგში EGF-ის საშუალო დონე რამდენადმე დაბალია ენდომეტრიული ადენოკარცინომით დაავადებული პაციენტების იმავე მაჩვენებელთან შედარებით [T-კრიტერიუმის (p(T) მნიშვნელობა ტოლია 0,018-ისა, ხოლო Mann-Whitney-ის (p(U) არაპარამეტრული კრიტერიუმის მნიშვნელობა ტოლია 0,141-ისა].

კვლევის შედეგად ასევე დადგინდა, რომ საშუალო დიფერენციაციის ენდომეტრიულ ადენოკარცინომებში EGF-ის საშუალო მაჩვენებელი სისხლის შრაგში შეადგენს 3,37 ნგ/მლ-ს, ხოლო მაღალი დიფერენციაციის ენდომეტრიულ ადენოკარცინომებში – 2,70 ნგ/მლ-ს (დიაგრამა №10); ეს უკანასკნელი მაჩვენებელი წინა მაჩვენებელთან შედარებით 19,38%-ით ნაკლებია ( $p<0,05$ ).

## დიაგრამა №10

სისხლის შრაგში EGF-ის საშუალო დონის მაჩვენებლები -  
საშუალო/მაღალი დიფერენციაციის ენდომეტრიული ადენოკარცინომებით  
დაავადებულ პაციენტებში

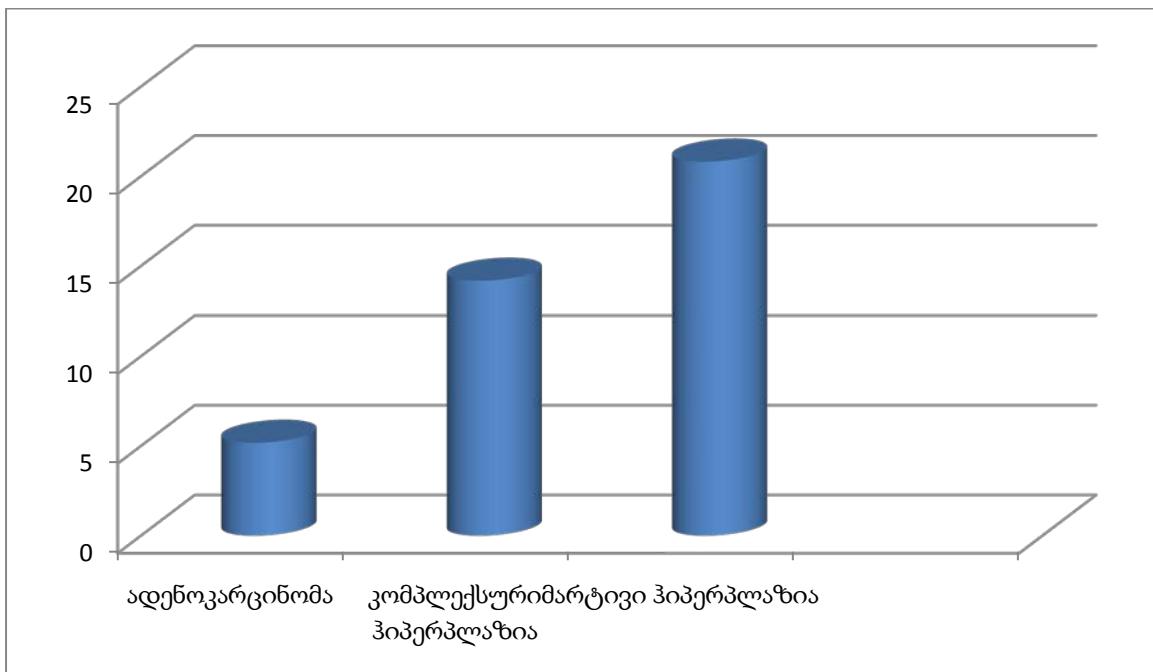


ასევე, კვლევის შედეგად გაირკვა, რომ ენდომეტრიული ადენკარცინომით დაავადებულ პაციენტებში მელაზონინის დონე სისხლის შრაგში საშუალოდ 5,17 პგ/მლ-ის ტოლია (ცხრილი №8 იძლევა დასტურის საშუალებას). ზემოთ მოტანილი ჩვენივე მონაცემების თანახმად, ენდომეტრიულის მარტივი არააზიარი პიპერაბლაზით დაავადებულ პაციენტებში მელაზონინის დონე სისხლის შრაგში საშუალოდ 20,81 პგ/მლ-ის ტოლია, ხოლო ენდომეტრიულის კომპლექსური

არაატიპური პიპერპლაზით დააგადებულ პაციენტებში მელატონინის საჭალო დონე – 14,73 პგ/მლ-ს შეადგენს (დიაგრამა №11; ახევვ, ცხრილი №8 და დიაგრამა №12 იძლევა გამოთვლის საჭალებას) და განსხვავება მათ შორის სარწმუნოა.

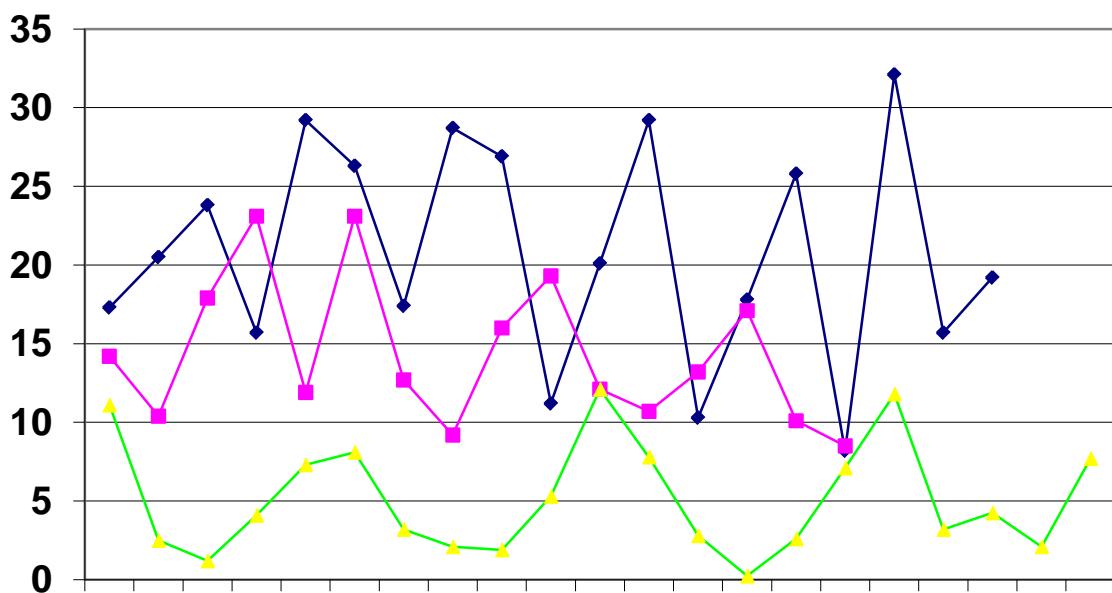
### დიაგრამა №11

სისხლის შრატში მელატონინის საჭალო შემცველობის მაჩვენებლები  
ენდომეტრიუმის მარტივი/კომპლექსური პიპერპლაზით და  
ენდომეტრიული ადენკარცინომით დააგადებულ პაციენტებში



## დიაგრამა №12

მედიცინის კონცენტრაციის თავისებურებანი სისხლის შრაგ ში ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიის, ასევე ენდომეტრიული ადენოკარცინომის დროს (დიაგრამაზე ზედა ტენილი ხაზი გამოხატავს მედიცინის დონეს სისხლის შრაგ ში მარტივი ჰიპერპლაზიის დროს, შეა ტენილი ხაზი – კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს, ხოლო ქვედა ტენილი ხაზი – იმავე მაჩვენებელს კარცინომის დროს)



სტატისტიკური პვლევის შედეგად ასევე გაირკვა:

1. მელატონინის საშუალო შემცველობა სისხლის შრატში ენდომეტრიული ადენტკარცინომის დროს 75,16%-ით ( $p<0,01$ ) ნაკლებია იმავე მაჩვენებელთან შედარებით ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზიის (ატიპის გარეშე) დროს;

2. მელატონინის საშუალო შემცველობა სისხლის შრატში ენდომეტრიული ადენოკარცინომის დროს 64,91%-ით ( $p<0,01$ ) ნაკლებია იმავე მაჩვენებელთან შედარებით ენდომეტრიული კომპლექსური ჰიპერპლაზიის (ატიპიის გარეშე) დროს.

ჩატარებულმა სტატისტიკურმა ანალიზმა ასევე უჩვენა:

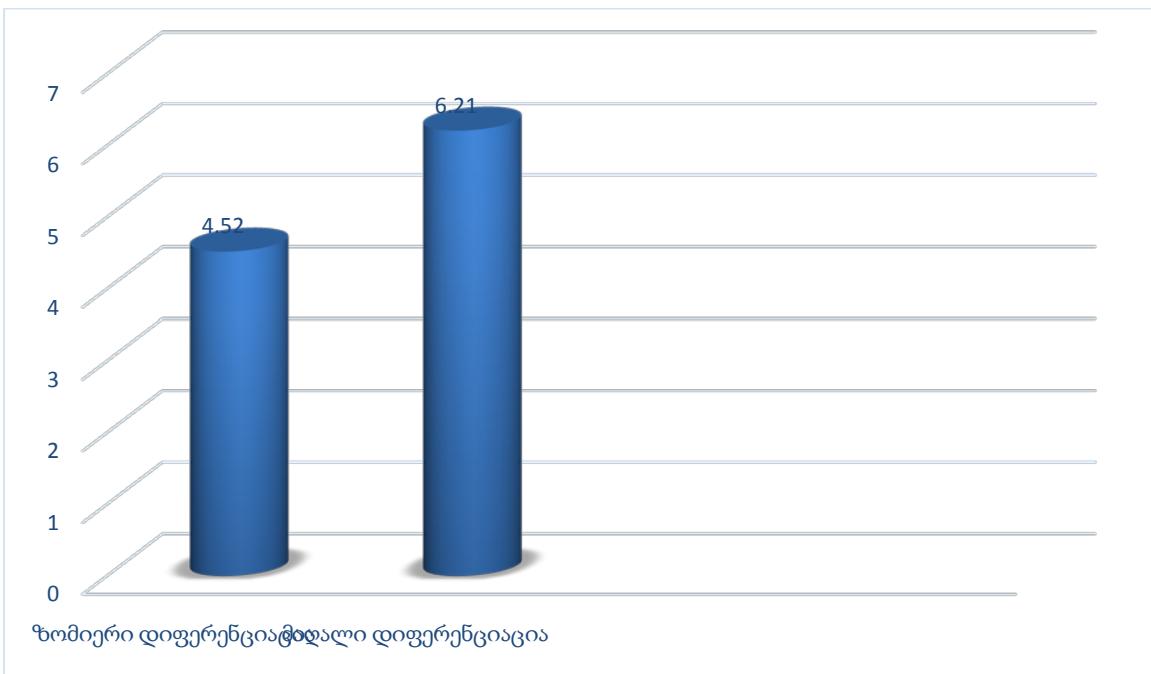
1. ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიით დაავადებული პაციენტების სისხლის შრატში მელატონინის საშუალო დონე მნიშვნელოვნად მაღალია ენდომეტრიული ადენოკარცინომით დაავადებული პაციენტების იმავე მაჩვენებელთან შედარებით [T-კრიტერიუმის ( $p(T)$  მნიშვნელობა ტოლია 0,00000003-ისა, ხოლო Mann-Whitney-ის ( $p(U)$  არაპარამეტრული კრიტერიუმის მნიშვნელობა ტოლია 0,0000002-ისა];

2. ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიით დაავადებული პაციენტების სისხლის შრატში მელატონინის საშუალო დონე ასევე მნიშვნელოვნად მაღალია ენდომეტრიული ადენოკარცინომით დაავადებული პაციენტების იმავე მაჩვენებელთან შედარებით [T-კრიტერიუმის ( $p(T)$  მნიშვნელობა უდრის 0,00000007-ს, ხოლო Mann-Whitney-ის ( $p(U)$  არაპარამეტრული კრიტერიუმის მნიშვნელობა უდრის 0,0000034-ს].

კვლევის შედეგად ასევე დადგინდა, რომ ზომიერად დიფერენცირებულ ენდომეტრიულ ადენოკარცინომებში მელატონინის საშუალო მაჩვენებელი სისხლის შრატში შეადგენს 4,52 კგ/მლ-ს, ხოლო მაღალდიფერენცირებულ ენდომეტრიულ ადენოკარცინომებში – 6,21 კგ/მლ-ს (დიაგრამა №13); ეს უკანასკნელი მაჩვენებელი წინა მაჩვენებელთან შედარებით 27,21%-ით მეტია ( $p<0,01$ ).

## დიაგრამა №13

სისხლის შრატში მელატონინის საშუალო შემცველობის მაჩვენებლები -  
ზომიერად დიფერენცირებული/მაღალდიფერენცირებული  
ენდომეტრიული ადენოკარცინომით დაავადებულ პაციენტებში



შევეცდებით, შესაბამისობაში მოვიყვანოთ ჩვენი ყველა პლაგის შედეგი, ენდომეტრიულ ადენოკრინომებთან დაკავშირებით.

როგორც ცხრილი №8-დან და განსაკუთრებით თვალსაჩინოდ დიაგრამა №9-დან იკვეთება, 21 პაციენტიდან 11-ს (52,4%,  $p<0,05$ ), ვინც ენდომეტრიული ადენოკარცინომითაა დაავადებული, სისხლის შრაგში აღენიშნება EGF-ის ნორმული

მაჩვენებელი (1 შემთხვევაში), მაჩვენებელი ნორმის ზღვართან (1 შემთხვევაში) ან მაჩვენებლის მნიშვნელობის მატება (9 შემთხვევაში) იმ დიაპაზონში, რაც აღინიშნება ასევე ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიების (მარტივის/კომპლექსურის) დროს, და რაც შეადგენს 0,2-2,0 ნგ/მლ-ს. აღნიშნული 11-დან 9 შემთხვევაში მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ძალიან დაკლებულია ნორმის მაჩვენებელთან შედარებით, და ასეთი კლება არ აღინიშნება ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიების დროს (ცხრილი №8, დიაგრამა №12). ეს განსაკუთრებით კარგად ჩანს დიაგრამა №12-ზე; და აღნიშნული 9 შემთხვევის შესაბამისი ნომრებია №8 ცხრილში: 2, 5, 6, 7, 9, 10, 16, 19, 21; მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ამ პაციენტებში აღნიშნება 1,9-8,1 პგ/მლ-ის დიაპაზონში. ეს კი იმას ნიშნავს, რომ ასეთი კლება არ გლინდება ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიების დროს! ანუ თუ კარცინომებში შრატისმიერი EGF-ის მაჩვენებლის დიაპაზონი შესაძლოა ემთხვეოდეს ჰიპერპლაზიების შესაბამისი მაჩვენებლის დიაპაზონს, კარცინომებში მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ძალიან დაკლებულია ამ დროს და არაფრით არ “ჯდება”, ძირითადად, ჰიპერპლაზიებისთვის დამახასიათებელ დიაპაზონში! გამოდის: სისხლის შრატში EGF-ის შემცველობის მატებაზე მეტად უფრო “კანცეროგენული” არის EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია ენდომეტრიულში და მელატონინის ძლიერი, უაღრესი, უკიდურესი კლება სისხლშის შრატში.

ზემოაღნიშნული 11 შემთხვევიდან (ანუ სადაც შრატისმიერი EGF-ის მაჩვენებები იმ დიაპაზონშია, რაც აღინიშნება ასევე ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიების დროს) ინტერესს აღძრავს 2 შემთხვევა (№8 ცხრილში შესაბამისი ნომრებია: 19, 21), სადაც EGF-ის შრატისმიერი დონე ნორმაშია (0,2 ნგ/მლ) / ნორმის ზღვართანაა (0,4 ნგ/მლ), და აქ მელატონინის შემცველობა შეადგენს 4,5 პგ/მლ-სა და 7,7 პგ/მლ-ს, შესაბამისად (ანუ ზემოაღნიშნულ იმ დიაპაზონს მნიშვნელოვნად სცდება ((უფრო სწორად, გაცილებით ნაკლებია)), რაც ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიების დროს შეგვხდა). საკითხავია, რატომ არის აქ EGF-ის შრატისმიერი დონე ასე ახლოს ნორმასთან, – ხომ არ იყო თავდაპირველად მომატებული და შემდეგ დაიკლო? თუმცა ორიგუ შემთხვევაში კარცინომა მაღალდიფერენცირებულია, სტადია პირველ შემთხვევაში არის I, ხოლო მეორე შემთხვევაში – II, არცერთ შემთხვევაში არ აღინიშნება არც ახლო და არც შორეული მეტასტაზები. ამიტომაც ვფიქრობთ, რომ სისხლის შრატში EGF-ის დონე, უბრალოდ, არც აწევდა. სიმსივნის მაღალი დიფერენცირება, I-II სტადია და შრატისმიერი EGF-ის ნორმის მაჩვენებელი შედარებით უფრო კეთილსაიმედო ვითარების მაცნე უნდა იყოს.

ზემოაღნიშნული 11 შემთხვევიდან (ანუ სადაც შრატისმიერი EGF-ის მაჩვენებლები იმ დიაპაზონშია, რაც აღინიშნება ხოლმე ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიების დროს) ასევე ყურადღებას იპყრობს 2 შემთხვევა (№8 ცხრილში შესაბამისი ნომრებია: 11, 17), სადაც EGF-ის მატება თავსდება იმ დიაპაზონში, რაც ზემოთ აღნიშნეთ (კვლავ, რაც ასევე შესაძლოა იყოს ხოლო შესაბამისი მაჩვენებელი შრატისმიერი მელატონინისა შეადგენს 11,8-12,1 პგ/მლ-ს (ანუ მელატონინის ასეთი შემცველობა სისხლის შრატში გვხვდება ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიების დროსაც). რას ნიშნავს ეს? (ამ 2 შემთხვევაზე საგანგებოდ ქვემოთ გვექნება საუბარი!).

ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიების დროს) და შეადგენს 1,2-1,9 ნგ/მლ-ს,

დანარჩენ 10 (47,6%;  $p<0,05$ ) შემთხვევაში 21-დან (№8 ცხრილში შესაბამისი ნომრებია: 1, 3, 4, 8, 12, 13, 14, 15, 18, 20) EFG-ის შემცველობა სისხლის შრატში ზედმიწევნით მაღალია და შეადგენს 3,4-7,7 ნგ/მლ-ს, მელატონინის შემცველობა კი უდრის 0,24-11,1 პგ/მლ-ს (მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ზედმიწევნით დაკლებულია 9 შემთხვევაში, და ასეთი მაჩვენებლები არ გვხვდება ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიების დროს, აქ ყველაზე მაღალი მნიშვნელობაა 7,8 პგ/მლ. ეს სურათი კარგად ჩანს დიაგრამა №12-ზე. მხოლოდ ერთ შემთხვევაში (№8 ცხრილში შესაბამისი ნომრით – 1) მელატონინის დონე სისხლის შრატში არის 11,1 პგ/მლ (ამ 1 შემთხვევაზე საგანგებოდ ქვემოთ გვექნება საუბარი!).

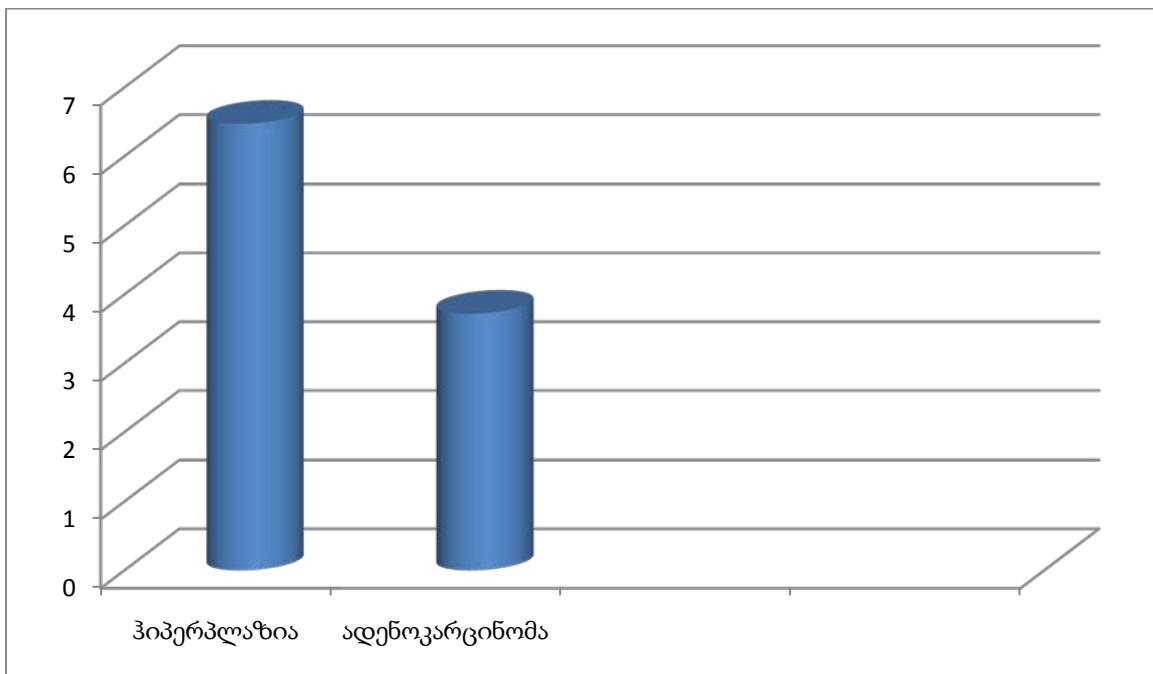
საინტერესოა, რომ იმ შემთხვევებში, როცა EGF-ის შრატისმიერი მაჩვენებლები თავსდება ჰიპერპლაზიებისთვის დამახასითებელ დიაპაზონში, მელატონინის საშუალო შემცველობა შრატში არის 6,47 პგ/მლ; ხოლო სადაც EGF-ის შრატისმიერი მაჩვენებლები იმ დიაპაზონშია, რაც მხოლოდ ენდომეტრიულ კარცინომებში შეგვხვდა – იქ მელატონინის საშუალო შემცველობა შრატში არის – 3,73 პგ/მლ (დიაგრამა №14), რაც ნიშნავს, რომ ეს უკანასკნელი 42,35%-ით ( $p<0,01$ ) ნაკლებია წინა მაჩვენებელთან შედარებით.

ასევე საინტერესოა, რომ ზემოაღნიშნული 10 შემთხვევიდან (სადაც EFG-ის შემცველობა სისხლის შრატში ზედმიწევნით მაღალია და შეადგენს 3,4-7,7 ნგ/მლ-ს, ხოლო მელატონინის შემცველობა უდრის 0,24-11,1 პგ/მლ-ს) 7 შემთხვევაში (№8 ცხრილში შეაბამისი ნომრებია – 1, 3, 12, 14, 15, 18, 20) EFG-ის შემცველობა შრატში ძალიან მაღალია და შეადგენს 3,4-5,5 ნგ/მლ-ს, ხოლო მელატონინის შემცველობა უდრის 0,24-11,1 პგ/მლ-ს; აღნიშნულ 7 შემთხვევაში შრატისმიერი მელატონინის საშუალო მნიშვნელობა 4,044 პგ/მლ-ის ტოლია. 10-დან 3 შემთხვევაში კი (№8 ცხრილში შეაბამისი ნომრებია – 4, 8, 13) EFG-ის შემცველობა შრატში უაღრესად

მაღალია და შეადგენს 7,0-7,7 ნგ/მლ-ს, ხოლო მელატონინის შემცველობა უდრის 2,1-4,09 პგ/მლ-ს; აღნიშნულ 3 შემთხვევაში შრატისმიერი მელატონინის საშუალო მნიშვნელობა 2,997 პგ/მლ-ის ტოლია, რაც ნიშნავს, რომ ეს უკანასკნელი 25,98%-ით ნაკლებია ( $p<0,01$ ) წინა მაჩვენებელთან შედარებით, ანუ EGF-ის საშუალო დონე შრატში მატულობს რა უაღრესად, შესაბამისად უკიდურესად იკლებს სისხლის შრატში მელატონინის საშუალო შემცველობა ენდომეტრიულ ადენოკარცინომებში (მაღალი/საშუალო დიფერენციაციის ადენოკარცინომებში)!

#### დიაგრამა №14

მელატონინის საშუალო დონე ხიხხლის შრატში ენდომეტრიული ადენოკარცინოთ დაავადებულ პაციენტებში - მხოლოდ ენდომეტრიული პიპერპლაზიებისთვის დამახასითებელი შრატისმიერი EGF-ის მაჩვენებლების დიაპაზონით და პაციენტებში - მხოლოდ ენდომეტრიული ადენოკარცინომებისთვის დამახასიათებელი შრატისმიერი EGF-ის მაჩვენებლების დიაპაზონით



კვლავ ვუძრუნდებით კარცინომებს:

11 შემთხვევაში (ანუ სადაც შრატისმიერი EGF-ის მაჩვენებლები იმ დიაპაზონშია, რაც აღინიშნება ასევე ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიური დროს) სიმსივნის მახასიათებლები (G, T , N, M) ასეთია:

- მაღალი/საშუალო დიფერენცირება – 4/7 შემთხვევა, შესაბამისად;
- სტადია: T1 – 1 შემთხვევა, T2 – 3 შემთხვევა, T3 – 7 შემთხვევა;

- ლიმფურ კვანძებში გავრცელება – 3 შემთხვევა;
- შორეულ ორგანოებში გავრცელება – 2 შემთხვევა.

10 შემთხვევაში (ანუ სადაც შრატისმიერი EGF-ის მაჩვენებლები იმ დიაპაზონშია, რაც აღინიშნება ენდომეტრიული ადენოკარცინომების დროს) სიმსივნის მახასიათებლები (G, T, N, M) ასეთია:

- მაღალი/საშუალო დიფერენცირება – 4/6 შემთხვევა, შესაბამისად;
- სტადია: T1 – 4 შემთხვევა, T2 – 1 შემთხვევა, T3 – 5 შემთხვევა;
- ლიმფურ კვანძებში გავრცელება – 7 შემთხვევა;
- შორეულ ორგანოებში გავრცელება – 3 შემთხვევა.

ეს მონაცემები საგანგებოდ კვალავაც იმიტომ მოვიტანეთ, რომ კიდევ ერთხელ ხაზი გაგვესგა – დიდი განსხვავება არ ჩანს 11 და 10 პაციენტის ონკოლოგიურ მახასიათებლებს შორის; ამავე დროს, 10 პაციენტთან, სადაც შრატისმიერი EGF-ის მნიშვნელობათა დიაპაზონი დამახასიათებელია მხოლოდ კარცინომებისთვის (განსხვავებით 11 პაციენტის შრატისმიერი EGF-ის მნიშვნელობათა დიაპაზონისგან, რაც ენდომეტრიულ ჰიპერპლაზიებსაც ახასიათებს), სავარაუდოდ უფრო მძიმე შედეგებით წარიმართება ავადმყოფობა.

ახლა ზემოაღნიშნული იმ 3 (2+1) შემთხვევის თაობაზე:

დიაგრამა №12-ზე ძალიან კარგად ჩანს, რომ 21-დან 18 შემთხვევაში (85,71%, p<0,01) მელატონინის შემცველობა ძლიერ/უაღრესად/უკიდურესად დაკლებულია სისხლის შრატში – 8,1 პგ/მლ-დან 0,24 პგ/მლ-მდე, და აღნიშნული მაჩვენებლის ეს დიაპაზონი (ანუ – 0,24-8,1 პგ/მლ) არ გვხვდება ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიების დროს. არის მხოლოდ 3 შემთხვევა (№8 ცხრილში შესაბამისი ნომრებია – 1, 11, 17), სადაც მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში შეადგენს 11,1-12,1-11,8 პგ/მლ-ს, შესაბამისად; შრატისმიერი მელატონინის ეს მაჩვენებლები გვხვდება ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიების დროსაც (ცხრილი №8)!

ეს სწორედ ის 3 შემთხვევაა, რომელთა თაობაზეც საგანგებოდ რომ დავაპირეთ საუბარი. მათ შორის მე-11-ის და მე-17-ის მონაცემები (მე-11: EGFR-ის ექსპრესია – ძლიერი, EGF – 1,9 ნგ/მლ, ხოლო ძელატონინი – 12,1 პგ/მლ; მე-17: EGFR-ის ექსპრესია – ძლიერი, EGF – 1,2 ნგ/მლ, ხოლო ძელატონინი – 11,8 პგ/მლ) ფაქტობრივად იდენტურია ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიის 2

შემთხვევის (№6 ცხრილში შესაბამისი ნომრებია – 7, 5) მონაცემებისა (მე-7: EGFR-ის ექსპრესია – ძლიერი, EGF – 1,9 ნგ/მლ, ხოლო მელატონინი – 12,7პგ/მლ; მე-5: EGFR-ის ექსპრესია – ძლიერი, EGF – 1,18 ნგ/მლ, ხოლო მელატონინი – 11,9 პგ/მლ). ავთვისებიანი სიმსიგნის 2-ვე შემთხვევაში სახეზეა: G1, T3, N0, M0.

ეს კითარება, ჩანა, შესაძლოა იყოს გარკვეული ხაზღარი, ანუ – სისხლის შრატში EGF – 1,18-1,9 ნგ/მლ-ის შემცველობით და ამასთანავე მელატონინი – 11,8-12,1 პგ/მლ-ის შემცველობით, EGFR-ის ძლიერი ექსპრესიის ფონზე! (თორემ სისხლის შრატში EGF-ის დონე უფრო მაღალიც ყოფილა, ხოლო მელატონინის დონე უფრო ნაკლებიც – ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიების დროს!).

ხოლო ერთ შემთხვევაში (№8 ცხრილში შესაბამისი ნომრით – 1) მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში არის 11,1 პგ/მლ (ასეთი მაჩვენებელი ჰიპერპლაზიებშიც გვხვდება), ანუ მელატონინი მნიშვნელოვნადაა დაკლებული, მაგრამ არა – მკვეთრად, უაღრესად ან უკიდურესად. – და მიუხედავად ამისა, მაინც ვერ “შველის”, ვერ “პასუხობს” “საკადრისად” EGF-ის მკვეთრად (და არა – ძალიან მკვეთრად, ან უაღრესად) მომატებულ დონეს (3,4 ნგ/მლ) სისხლის შრატში. და სახეზე გვაქვს: G2, T3, N2, M0.

### VIII.

#### ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიით დაავადებული პაციენტების ექოსკოპიური მონიტორინგის შედეგები

ჩვენ მიერ წარმოებული მონიტორინგის (ტრანსვაგინალური ექოსკოპია) შედეგად გამოიკვეთა, რომ საშვილოსნოს ლორწოვან გარსში ჰიპერპლაზიის პროცესი განმეორდა 6 შემთხვევაში (35-დან):

**პირველი შემთხვევაში** (№6/№8 ცხრილებში ნუმერაციით 16) თავდაპირველად აღინიშნებოდა ენდომეტრიუმის **გარტივი** არაატიპური პიპერპლაზია, სადაც სახეზე იყო: EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია ენდომეტრიუმში, სისხლის შრატში EGF-ის დონის მნიშვნელოვანი მატება (0,70 ნგ/მლ) და მელატონინის შემცველობის მკვეთრი კლება (8,2 პგ/ლ);

**მეორე შემთხვევაში** (№6/№8 ცხრილებში ნუმერაციით 8) თავდაპირველად აღინიშნებოდა ენდომეტრიუმის **კომპლექსური** არაატიპური პიპერპლაზია, სადაც სახეზე იყო: EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია ენდომეტრიუმში, სისხლის შრატში EGF-ის დონის მკვეთრი მატება (2,20 ნგ/მლ) და მელატონინის შემცველობის მკვეთრი კლება (9,2 პგ/მლ);

**მესამე შემთხვევაში** (№6/№8 ცხრილებში ნუმერაციით 12) თავდაპირველად აღინიშნებოდა ენდომეტრიუმის **კომპლექსური** არაატიპური პიპერპლაზია, სადაც სახეზე იყო: EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია ენდომეტრიუმში, სისხლის შრატში EGF-ის დონის გამოხატული მატება (1,15 ნგ/მლ) და მელატონინის შემცველობის მკვეთრი კლება (10,7 პგ/მლ/);

**მეოთხე შემთხვევაში** (№6/№8 ცხრილებში ნუმერაციით 13) თავდაპირველად აღინიშნებოდა ენდომეტრიუმის **გარტივი** არაატიპური პიპერპლაზია, სადაც სახეზე იყო: EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია ენდომეტრიუმში, სისხლის შრატში EGF-ის დონე ნორმაში (0,30 ნგ/მლ) და მელატონინის შემცველობის მკვეთრი კლება (10,3 პგ/მლ);

**მეხუთე შემთხვევაში** (№6/№8 ცხრილებში ნუმერაციით 18) თავდაპირველად აღინიშნებოდა ენდომეტრიუმის **გარტივი** არაატიპური პიპერპლაზია, სადაც სახეზე იყო: EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია ენდომეტრიუმში, სისხლის შრატში EGF-ის დონის ზომიერი მატება (0,59 ნგ/მლ) და მელატონინის შემცველობის ზომიერი კლება (15,7 პგ/მლ);

**მეექვსე შემთხვევაში** (№6/№8 ცხრილებში ნუმერაციით 3) თავდაპირველად აღინიშნებოდა ენდომეტრიუმის **კომპლექსური** არაატიპური პიპერპლაზია, სახეზე იყო: EGFR-ის **სუსტი** ექსპრესია ენდომეტრიუმში, სისხლის შრატში EGF-ის დონის გამოხატული მატება (1,70 ნგ/მლ) და მელატონინის შემცველობის ზომიერი კლება (17,9 პგ/მლ). ამ უკანასკნელ შემთხვევაში მკურნალობა გარკვეულწილად დაგვიანდა.

## Tavi IV

### საკუთარი პლევის შედეგების შეჯამება და განსჯა

#### I.

ენდომეტრიუმში EGFR სუსტი ექსპრესიით 57,9%-ში ვლინდება ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს, ხოლო 40,0%-ში – კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს; EGFR ძლიერი ექსპრესიით 42,1%-ში ვლინდება

მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს, ხოლო 53,3%-ში – კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს. მაღალი და საშუალო დიფერენციაციის ენდომეტრიულ ადენოკარცინომებში კი EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია ვლინდება 100%-ში.

მაშასადამე, საბუთარი კვლევების შედეგების თანახმად, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ როგორც ჰიპერპლაზიურ ენდომეტრიუმში, ისე საშვილოსნოს ენდომეტრიოდულ კარცინომაში EGFR ვლინდება ყოველთვის. ენდომეტრიული მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის შემთხვევებში ჭარბობს EGFR-ის სუსტი ექსპრესია ენდომეტრიუმში, ხოლო კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის შემთხვევებში – EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია; ამასთან, მაღალ- და ზომიერად დიფერენცირებულ ენდომეტრიულ ადენოკარცინომებში ვლინდება EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია.

სამეცნიერო ლიტერატურაში აზრთა სხვადასხვაობაა ზემოაღნიშნულ საკითხებზე. ავტორთა ნაწილის აზრით, EGFR მნიშვნელოვნად მეტად ვლინდება ჰიპერპლაზიურ ენდომეტრიუმში, ვიდრე მოპროლიფერიორე (ანუ ასაკის მიხედვით ნორმალურ) თუ ატროფიულ (ასევე, ასაკის მიხედვით ნორმალურ) ენდომეტრიუმში /98, 7, 184, 36, 5, 91, 106/; ასევე არსებობს კვლევა, რომლის მიხედვითაც, ენდომეტრიულ კარცინომებში ნანახია EGFR-ის მაღალი ექსპრესია /18, 142, 132, 191, 130, 135, 141/; ასევე, EGFR-ის მაღალი ექსპრესია კორელაციაშია ჰისტოლოგიურად ცუდ დიფერენციაციასთან, ანუ დაბალ დიფერენციაციასთან /103, 26, 149, 150/. არსებობს კვლევა, რომლის მიხედვით, ადამიანში ჰიპერპლაზიურ ენდომეტრიუმში EGFR ვლინდება 100%-ში, მაშინ როცა ეს მაჩვენებელი ნორმაში შეადგენს 58,3%-ს, ხოლო ენდომეტრიულ კარცინომაში – 67,5%-ს /131, 130/; ასევე არსებობს კვლევა, რომლის შედეგები გარკვეულად განსხვავდება წინა კვლევის რეზულტატებისაგან, ანუ: ადამიანში, ენდომეტრიულ ატიპურ ჰიპერპლაზიაში EGFR ვლინდება 54%-ში, ხოლო ენდომეტრიულ კარცინომაში 71%-ში /132/; ასევე, ზოგიერთი კვლევის მიხედვით, EGFR სიმსივნეში გამოვლინდა 43%-ში, თანაც მაღალი ექსპრესიით – მხოლოდ 22%-ში /150/. ამასთანავე, არსებობს კვლევა, რომლის შედეგებიც აბსოლუტურად არ არის თანხმობაში წინა ორი კვლევის რეზულტატებთან, ანუ EGFR-ის გამოვლენის პროცენტული მაჩვენებელი ნეოპლაზიურ ენდომეტრიუმში პრაქტიკულად ისეთივეა, როგორც ნორმაში – მენსტრუალური ციკლის პროლიფერაციულ ფაზაში და ზოგჯერ როგორც ჰიპერპლაზიურ ენდომეტრიუმში, რაც შეადგენს 36%-ს /61/. ასევე არსებობს კვლევა, რომლის მიხედვითაც,

მოპროლიფერაციე ენდომეტრიუმში, ანუ ნორმაში – EGFR-ის ექსპრესია უფრო მაღალია, ვიდრე ენდომეტრიულ კარცინომებში /130, 118, 59, 147/; უფრო მეტიც – ენდომეტრიულ კარცინომებში EGFR-ის ექსპრესია ე.წ. დაღმავალ რეგულაციაშია /118/, ანუ აღნიშნული რეცეპტორის ექსპრესია უფრო ნაკლებია ავთვისებიან სიმსივნეში ვიდრე მოსაზღვრე მდგომარეობაში, კეთილთვისებიან სიმსივნეში ან ნორმაში /166, 49/; EGFR-ის ექსპრესია არ არის კავშირში სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხთან /132, 118, 59/, სიმსივნის პისტოლოგიურ ტიპთან, ინგაზიასთან /150, 118/, სასქესო სტეროიდული პორმონების დონესთან, ესტროგენების თუ პროგესტერონის რეცეპტორების არსებობასთან /59/.

ყოველივე ზემოაღნიშნული ნიშნავს, რომ მკვლევართა მონაცემები თანხმობაში არ არის ერთმანეთთან.

ჩვენი მონაცემები გარეგულად თანხმობაშია კვლევათა შედეგებთან ავტორებისა, რომელთა მიხედვითაც, პიპერპლაზიურ ენდომეტრიუმში EGFR ვლინდება 100%-ში /131, 130/; ასევე – თანხმობაშია კვლევათა შედეგებთან ავტორებისა, რომელთა მიხედვითაც, ენდომეტრიულ კარცინომებში ნანახია EGFR-ის მაღალი ექსპრესია /18, 142, 132, 191, 130, 135, 141/.

## II.

ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური პიპერპლაზიით დაავადებულ პაციენტთა სისხლის შრატში ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის დონის შესწავლის შედეგად გაირკვა, რომ EGF-ის საშუალო დონე შრატში მარტივი პიპერპლაზიით (ატიპიის გარეშე) დაავადებულ პაციენტებში 66,86%-ით ნაკლებია ენდომეტრიუმის კომპლექსური პიპერპლაზიით (ატიპიის გარეშე) დაავადებულების სისხლის შრატის იმავე მაჩვენებელთან შედარებით.

მოკლედ, სისხლის შრატში EGF-ის საშუალო დონე ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური პიპერპლაზიის დროს (1,75 ნგ/მლ) მნიშვნელოვნად მომატებულია ენდომეტრიუმის არაატიპური მარტივი პიპერპლაზიისთვის დამახასიათებელ შესაბამის მაჩვენებელთან (0,58 ნგ/მლ) შედარებით. ყოველივე აღნიშნული უნდა ნიშნავდეს EGF-ის მონაწილეობას პიპერპლაზიის პროცესში. ამასთანავე, ცნობილია, რომ EGF-ის მაკოდირებელი გენის დისრეგულაციის დროს ხდება ზოგიერთი სიმსივნური დაავადების ინიციაცია და პროგრესია როგორც უჯრედულ კულტურებში, ასევე ექსპერიმენტულად ინდუცირებულ სიმსივნეებში – ვირთაგვებში /2, 141/.

მაშ ასე,

გამოიკვეთა, რომ საშუალოდ ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის დონე სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს მნიშვნელოვნად მაღალია ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიისთვის დამახასიათებელ შესაბამის მაჩვენებელთან შედარებით. ეს კვლევა კიდევ ერთხელ მიანიშნებს, რომ ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი ჩართულია ენდომეტრიუმში მიმდინარე პროლიფერაციულ პროცესებში.

EGF-ის დროულად აღმოჩენილ ზრდის ტენდენციას სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს შესაძლოა დიდი მნიშვნელობა ჰქონდეს საშვილოსნოს ტანის კიბოს პრევენციის საქმეში.

უნდა აღინიშნოს, რომ ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის შესახებ ბევრი ნაშრომი დაგროვდა სამეცნიერო ლიტერატურაში. ცოცხალი ორგანიზმის მრავალ ქსოვილსა თუ ორგანოს ფუნქციაში აქვს მას როლი. საყოველთაოდ ცნობილია, რომ EGF პროლიფერაციული ეფექტით გამოირჩევა /31, 35, 47, 48, 49/. თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ EGF აგრეთვე მონაწილეობს დიფერენციაციაშიც /109, 125, 21/ და – აპოპტოზიც /170, 179, 174, 173/. ანუ სხვადასხვა უჯრედში, ქსოვილსა თუ ორგანოში (ემბრიოგენეზისა თუ პოსტნატალური ონტოგენეზის ამა თუ იმ ეტაპზე, ამა თუ იმ კონცენტრაციაში) ის სხვადასხვა მოქმედებას ავლენს. ავტორთა ნაწილის აზრით, ეპიდერმულ ზრდის ფაქტორს მნიშვნელოვანი როლი აქვს ენდომეტრიუმში ჰიპერპლაზიური პროცესების განვითარებაში და ის სიმსიგნური პროცესის აღმოცენების რისკის მატარებელია /183, 184, 48, 49/. თუმცა, არსებობს აზრი, რომ ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი არ არის კორელაციაში სიმსიგნის ავთვისებიანობის ხარისხთან, სტადიასთან, სიცოცხლის ხანგრძლივობასთან /59/.

უაღრესად საინტერესოა EGF-ის როლი ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის ინიციაციაში, პრომოციასა თუ ნეოპლაზიურ ტრანსფორმაციაში. ამ პროცესებში კი სწორედ უპირველესი მნიშვნელობა აქვს EGF-ისა და მისი რეცეპტორის ურთიერთობებს.

### III.

კვლევის შედეგად გამოიკვეთა, რომ ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში ნორმის ფარგლებშია, ოდნავ მომატებულია ან ზომიერად მომატებულია 19-დან 11 შემთხვევაში, მათ შორის: ენდომეტრიუმში EGFR-ის სუსტი ექსპრესიის დროს – 6 შემთხვევაში, ხოლო EGFR-ის ძლიერი ექსპრესიის დროს – 5 შემთხვევაში; ენდომეტრიუმის მარტივი

არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში მნიშვნელოვნად მომატებულია ან გამოხატულად მომატებულია 19-დან 8 შემთხვევაში, მათ შორის: ენდომეტრიუმში EGFR-ის სუსტი ექსპრესიის დროს – 5 შემთხვევაში, ხოლო EGFR-ის ძლიერი ექსპრესიის დროს – 3 შემთხვევაში.

გამოდის, ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს, მიუხედავად EGFR-ის სუსტი თუ ძლიერი ექსპრესიისა ენდომეტრიუმში, EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში –

**უფრო მეტად:** ნორმაშია ან ოდნავ მომატებულია, ან კიდევ ზომიერად მომატებულია;

**უფრო ნაკლებად:** მნიშვნელოვნად მომატებულია ან გამოხატულად მომატებულია.

კვლევის შედეგად ასევე გამოიკვეთა, რომ ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში მნიშვნელოვნად/გამოხატულად მომატებულია 15-დან 8 შემთხვევაში, მათ შორის: ენდომეტრიუმში EGFR-ის სუსტი ექსპრესიის დროს 4 შემთხვევაში მომატებულია მნიშვნელოვნად/გამოხატულად, EGFR-ის საშუალო/ძლიერი ექსპრესიის დროსაც 4 შემთხვევაში მომატებულია გამოხატულად; ასევე, ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში მკვეთრად მომატებულია 15-დან 7 შემთხვევაში, მათ შორის: ენდომეტრიუმში EGFR-ის სუსტი ექსპრესიის დროს – 2 შემთხვევაში, ხოლო EGFR-ის ძლიერი ექსპრესიის დროს – 5 შემთხვევაში.

გამოდის, ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს, მიუხედავად EGFR-ის სუსტი თუ ძლიერი ექსპრესიისა ენდომეტრიუმში, EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში –

**უფრო მეტად:** მნიშვნელოვნად მომატებულია ან გამოხატულად მომატებულია;

**უფრო ნაკლებად:** მკვეთრად მომატებულია.

მაშასადამე: ენდომეტრიუმის როგორც მარტივი, ისე კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს ორგანიზმი “ცდილობს ნაკლებად ასწიოს” EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში. ანუ EGF სისხლის შრატში შედარებით ნაკლებად იმატებს მეტ შემთხვევებში, ხოლო შედარებით მეტად იმატებს ნაკლებ შემთხვევებში. სავარაუდოდ, ორგანიზმს “ამ საქმეში ეხმარება” თუ “უნდა ეხმარებოდეს” ანტიპროლიფერაციული/ანტინეოპლაზიური ეფექტის მქონე ნივთიერებანი (დიდი ვარაუდით, ეს უპირველესად პორმონი მელატონინი უნდა იყოს) /1, 141, 2/.

მოკლედ, რჩება შთაბეჭდილება, რომ შემთხვევათა ძირითად ნაწილში რაც უფრო რთულდება ჰიპერპლაზიის ტიპი, მით უფრო მეტადაა გამოხატული ენდომეტრიუმში EGFR-ის ექსპრესიაცა და უფრო მეტად მატულობს სისხლის შრატში EGF-ის შემცველობაც! – მით უფრო, რომ დადასტურდა სუსტი დადებითი კორელაციის არსებობა ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის დროს ენდომეტრიუმში EGFR-ის ექსპრესიასა და სისხლის შრატში EGF-ის დონეს შორის. და მაინც, ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს EGF-ის მკვეთრად მაღალი დონე სისხლის შრატში გვხვდება არამარტო ენდომეტრიუმში EGFR-ის ძლიერი ექსპრესიის შემთხვევაში (2,60 ნგ/მლ), არამედ სუსტი ექსპრესიის ვითარებაშიც (3,20 ნგ/მლ).

ასევე, აღინიშვნის ღირსია 1 შემთხვევა (რაც აღმოგვაჩნდა) ენდომეტრიუმის კომპლექსური ატიპური ჰიპერპლაზიისა, სადაც სახეზეა EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია ენდომეტრიუმში, და EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში გამოხატულად მომატებულია მხოლოდ (1,19 ნგ/მლ) და არა – მკვეთრად! სავარაუდოდ, ასეთ ვითარებაში ანტიპოლიფერაციული თუ ანტისიმსიგნური მოქმედების მქონე აგენტის (ჩვენი აზრით, მელატონინის) შედარებით დაბალ შემცველობას უნდა ველოდეთ სისხლში (და ეს ჩვენი ვარაუდი კვლევებმა დაადასტურა კიდევ).

**ზოგჯერ,** თუმც კი იშვიათად, EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში შესაძლოა იყოს ნორმის ფარგლებში ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის შემთხვევაში – როგორც EGFR-ის სუსტი ექსპრესიის დროს (0,22 ნგ/მლ; 0,23 ნგ/მლ) ენდომეტრიუმში, ისე EGFR-ის ძლიერი ექსპრესიის ვითარებაში (0,30 ნგ/მლ). მაგრამ, ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიისგან განსხვავებით, EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში ნორმის ფარგლებში არასდროს არ არის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის შემთხვევაში.

ჩვენ კიდევ ერთხელ ხაზს ვუსვამთ, რომ EGF-ს მნიშვნელოვანი როლი აქვს ჰიპერპლაზიური პროცესების განვითარებაში და ის სიმსიგნური პროცესის აღმოცენების რისკის მატარებელია /183, 184, 48, 49/. შესაბამისად, მისი რეცეპტორის, EGFR-ის, დათრგუნვა შეამცირებს როგორც ჰიპერპლაზიური პროცესების, ისე სიმსიგნების განვითარების შესაძლებლობას.

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, შეგვიძლია შევაჯამოთ და ვივარაუდოთ, რომ:

1. სისხლის შრატში EGF-ის შემცველობის მნიშვნელოვანი/გამოხატული მატება და, ამასთან, ენდომეტრიუმში EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია მარტივი

- ჰიპერპლაზიის (ატიპიის გარეშე) დროს, სავარაუდოდ, მანიშნებელია იმისა, რომ ჰიპერპლაზიამ შესაძლოა განიცადოს სახეცვლილება და გართულდეს; ხოლო სისხლის შრატში EGF-ის დონის იგივე მაჩვენებლები, ენდომეტრიუმში EGFR-ის სუსტი ექსპრესიის ფონზე, მარტივი ჰიპერპლაზიის (ატიპიის გარეშე) შემთხვევაში არაკეთილსასურველი ვითარების მანიშნებელი არ უნდა იყოს;
2. სისხლის შრატში EGF-ის შემცველობა ნორმაში ან ზომიერად მომატებული, ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზიის (ატიპიის გარეშე) დროს, თანაც ენდომეტრიუმში EGFR-ის სუსტი ექსპრესიის პირობებში, კეთილსასურველი ვითარების მანიშნებელი უნდა იყოს;
  3. სისხლის შრატში EGF-ის შემცველობის მკვეთრი მატება და, ამასთან, ენდომეტრიუმში EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია კომპლექსური ჰიპერპლაზიის (ატიპიის გარეშე) დროს, არაკეთილსასურველი ვითარების მანიშნებელი უნდა იყოს, რასაც შესაძლოა მოყვეს ჰიპერპლაზიის ატიპურ ფორმაში გადასვლა; ხოლო სისხლის შრატში EGF-ის დონის იგივე მაჩვენებლები, ენდომეტრიუმში EGFR-ის სუსტი ექსპრესიის ფონზე, კომპლექსური ჰიპერპლაზიის (ატიპიის გარეშე) შემთხვევაში ყურადსაღებია;
  4. ენდომეტრიუმში EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია კომპლექსური ჰიპერპლაზიის (ატიპიის გარეშე) დროს, შესაძლოა სახიფათო ვითარების მანიშნებელი აღმოჩნდეს, და არ არის გამორიცხული ამ მდგომარეობას მოყვეს ჰიპერპლაზიის ტიპის გართულება; ვინაიდან, ჩანს, რომ არც არის აუცილებელი EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში იყოს მკვეთრად გაზრდილი, – სავარაუდოდ, სხვა ფაქტორი თამაშობს აქ როლს, ის ნივთიერება, რაც წინ აღუდგება (ანთუ ვერ აღუდგება) ნეოპლაზიას.
- და ასეთი ფაქტორი, დიდწილად, ჰორმონი მელატონინი უნდა იყოს.

ჩვენ მიერ გამოვლენილია მელატონინის შემცველობაც სისხლის შრატში ზემოაღნიშნულ პაციენტებში.

#### IV.

ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიით დაავადებულ პაციენტთა სისხლის შრატში ჰორმონ მელატონინის დონის შესწავლის შედეგად გაირკვა, რომ მელატონინის საშუალო დონე სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიით (ატიპიის გარეშე) დაავადებულ პაციენტებში 29,33%-ით ნაკლებია ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზიით (ატიპიის გარეშე)

დაავადებულების სისხლის შრატში იმავე მაჩვენებელთან შედარებით. ანუ, შრატისმიერი მელატონინის საშუალო დონე ენდომეტრიული მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს (20,8 კგ/მლ) მნიშვნელოვნად მაღალია ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიისთვის დამახასიათებელ შესაბამის მაჩვენებელთან (14,7 კგ/მლ) შედარებით, რაც კიდევ ერთხელ ადასტურებს მელატონინის ანტიპროლიფერაციულ მოქმედებას.

მოკლედ,

გამოიკვეთა, რომ საშუალოდ მელატონინის დონე სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს მნიშვნელოვნად მაღალია ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიისთვის დამახასიათებელ შესაბამის მაჩვენებელთან შედარებით. ეს კვლევა კიდევ ერთხელ მიანიშნებს, რომ მელატონინი ჩართულია ენდომეტრიუმში მიმდინარე ანტიპროლიფერაციულ პროცესებში.

როგორც აღვნიშნეთ, მრავალრიცხოვანი კვლევების შედეგად დამტკიცებულია, რომ მელატონინი ფლობს ანტისიმსიგნური მოქმედების ერთდროულად რამდენიმე მექანიზმს (ანტიპროლიფერაციული უფექტი, აპოპტოზის მასტიმულირებელი მოქმედება, ენდოკრინული და იმუნური სისტემის მოღულატორული და ანტიანგიოგენეზური აქტივობები); ამასთან, ძლიერი ანტიოქსიდანტური თვისებებიდან გამომდინარე – ახდენს უჯრედის დაზიანების პრევენციას/ხელს უშლის კანცეროგენეზის ინიციაციის პროცესს /3, 1, 2/; და კიდევ – სიმსიგნურ ქსოვილში თრგუნავს მალიგნიზებული უჯრედების პროლიფერაციას და ააქტიურებს მათ აპოპტოზს, გენურ დონეზე თრგუნავს მუტაგენების მოქმედებას და ონკოგენების ექსპრესიას, ასევე – ახდენს შეცვლილი უჯრედის გენოპროტექციას, ანუ აღადგენს მუტანტური გენის ნორმალურ ნუკლეოტიდურ თანმიმდევრობას /3, 42, 44, 43, 1, 141, 2/. ამ პროცესებში კი სწორედ უპირველესი მნიშვნელობა აქვს მელატონინისა და EGFR-ის ურთიერთმიმართებებს.

## V.

კვლევის შედეგად გამოიკვეთა, რომ: ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ნორმის ფარგლებშია ან ნორმის ზღვართანაა 19-დან 11 შემთხვევაში (და 11-ვე შემთხვევაში სახეზეა EGFR-ის სუსტი ექსპრესია ენდომეტრიუმში); ენდომეტრიუმის მარტივი

არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ზომიერად/მნიშვნელოვნად/მკვეთრად დაკლებულია 19-დან 8 შემთხვევაში (და 8-ვე შემთხვევაში სახეზეა EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია ენდომეტრიუმში).

კვლევის შედეგად ასევე გამოიკვეთა, რომ: ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ნორმის ფარგლებშია ან ნორმის ზღვართანაა 15-დან 3 შემთხვევაში (და 3-ვე შემთხვევაში სახეზეა EGFR-ის სუსტი ექსპრესია ენდომეტრიუმში); ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ზომიერად/მნიშვნელოვნად/მკვეთრად დაკლებულია 15-დან 12 შემთხვევაში, მათ შორის: ზომიერად კლება სახეზეა 3 შემთხვევაში (ენდომეტრიუმში EGFR-ის სუსტი ექსპრესიის ვითარებაში), მნიშვნელოვანი/მკვეთრი კლება კი – 9 შემთხვევაში (ენდომეტრიუმში EGFR-ის ძლიერი ექსპრესიის ვითარებაში).

რჩება შთაბეჭდილება, რომ შემთხვევათა ძირითად ნაწილში რაც უფრო რთულდება ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის ტიპი, მით უფრო მეტადაა გამოხატული ენდომეტრიუმში EGFR-ის ექსპრესიაც და უფრო მეტად იკლებს სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობაც! მით უფრო, რომ დადასტურდა მკვეთრი უარყოფითი კორელაციის არსებობა ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის დროს ენდომეტრიუმში EGFR-ის ექსპრესიასა და სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობას შორის. სწორედ აღნიშნულის თვალნათლივი გამოხატულებაა კვლევის შედეგები:

- სისხლის შრატში მელატონინის მკვეთრად დაბალი დონე – 8,5 პგ/მლ – გვხვდება არამარტო ენდომეტრიუმის კომპლექსური ატიპური ჰიპერპლაზიის დროს, არამედ მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის შემთხვევაშიც (8,2 პგ/მლ). ხაზი უნდა გაესვას იმ გარემოებას, რომ მელატონინის ეს მკვეთრად დაბალი დონე ენდომეტრიუმში EGFR-ის ძლიერი ექსპრესიის დროს აღინიშნა მხოლოდ და არ დაფიქსირებულა რეცეპტორის სუსტი ექსპრესიის ვითარებაში;
- არამარტო ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის შემთხვევაში არის ხოლმე არცოუ იშვიათად (უფრო მეტიც, – უფრო ხშირად) მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ნორმის ფარგლებში (20,1-32,1 პგ/მლ), არამედ – კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის შემთხვევაშიც, მართლია იშვიათად, მაგრამ მაინც (23,1 პგ/მლ). ხაზი უნდა გაესვას იმ გარემოებას, რომ სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობის ეს ნორმის მაჩვენებლები ენდომეტრიუმში EGFR-ის სუსტი ექსპრესიის დროს აღინიშნა

**მხოლოდ და არ დაფიქსირებულა რეცეპტორის ძლიერი ექსპრესიის გითარებაში;**

- სისხლის შრატში მელატონინის დონის ზომიერი კლება აღინიშნება ენდომეტრიუმის როგორც მარტივი, ისე კომპლექსური ჰიპერპლაზიის შემთხვევაში: თუ, მაგალითად, მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს ეს არცოუ მნიშვნელოვანი კლება (17,8 პგ/მლ-დან 15,7 პგ/მლ-მდე) სახეზეა – ენდომეტრიუმში EGFR-ის მკვეთრი ექსპრესიის გითარებაში, ისეთივე ოდენობის კლება (17,9 პგ/მლ-დან 16,0 პგ/მლ-მდე) კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს სახეზეა უკვე – ენდომეტრიუმში EGFR-ის სუსტი ექსპრესიის შემთხვევაში. საზო უნდა გაესვას იმ გარემოებას, რომ სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობის კლება, გარკვეულ დიაპაზონში, ვლინდება ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს – ენდომეტრიუმში ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის ძლიერი ექსპრესიის გითარებაში; სისხლში მელატონინის დონის კლება, იმავე დიაპაზონში, ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს ვლინდება უბავე აღნიშნული რეცეპტორის სუსტი ექსპრესიის შემთხვევაში. ეს უაღრესად საინტერესოა: – თუ გავიხსენებთ, რომ ენდომეტრიუმში EGFR-ის ექსპრესიასა და სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობას შორის არსებობს მკვეთრი უარყოფითი კორელაცია, ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის სუსტი ექსპრესიის შემთხვევაში თითქოს არ უნდა იყოს მელატონინის დონე სისხლში დაკლებული იმავე დიაპაზონში, რაც ამ რეცეპტორის ძლიერი ექსპრესიის დროს აღინიშნებოდა. მაგრამ გამოდის, რომ არის “რაღაც” – ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიის გართულებულ ტიპი არის “რაღაც” ფაქტორი, რომელიც “ებრძვის” ძელატონინს (ანტიპროლიფერაციული, პროპროგრენული, ანტინეოპლაზიული, გენოპროტექტორული მოქმედების ძქონე ძელატონინს). დაავადების შემდგომი გაღრმავებისთვის (ან – პირიქით) მნიშვნელობა უნდა ჰქონდეს სწორედ იმას, რაც “იბრძვის მელატონინის შემცველობის დასაწევად”, და რაც, ჩვენი აზრით, უნდა იყოს EGF, რომელსაც მნიშვნელოვანი როლი აქვს ჰიპერპლაზიურ პროცესებში და, აგრეთვე, ის სიმსივნური პროცესის განვითარების რისკის მატარებელია. და ასეც არის: – ზემოაღნიშნული მოცემული ვითარების პირველ შემთხვევაში, ანუ ენდომეტრიუმის მარტივ არაატიპურ ჰიპერპლაზიაში, EGF-ის დონე სისხლის შრატში შეადგენს 0,45-1,02 ნგ/მლ-ს, ხოლო მეორე შემთხვევაში, ენდომეტრიუმის კომპლექსურ

არაატიპურ ჰიპერპლაზიაში (ანუ ამ მხრივ გართულებულ ვითარებაში) EGFR-ის დონე სისხლის შრატში იმატებს და შეადგენს 0,77-1,70 ნგ/მლ-ს.

გარდა ამისა, საყურადღებოა – ენდომეტრიუმში EGFR-ის ძლიერი ექსპრესიის ვითარებაში – სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობის თუნდაც ზომიერი კლება, თუნდაც მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის შემთხვევაში. თუ გავიხსენებთ, რომ EGFR-ის აქტივაცია სხვადასხვა მიმართულების უჯრედში გავლენას ახდენს უჯრედთა მომწიფების პროცესზე, ხოლო აღნიშნული რეცეპტორის მაღალი ექსპრესია ხელს უწყობს ფართო დიაპაზონში ეპითელიური სიმსივნეების განვითარებას /141, 2/, ბუნებრივია, გვიჩნდება აზრი, რომ ენდომეტრიუმში EGFR-ის ძლიერი ექსპრესიის შემთხვევაში მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზია შესაძლოა მარტივი ატიპურიც გახდეს, კომპლექსური არაატიპურიც, კომპლექსური ატიპურიც და ნეოპლაზიურიც.

მაშ ასე, ჩვენ კიდევ ერთხელ ხაზს ვუსვამთ, რომ, ძლიერი ანტიოქსიდანტური თვისებებიდან გამომდინარე, მელატონინი ახდენს უჯრედის მალიგნიზაციის პრევენციას და, შესაბამისად, ხელს უშლის კანცეროგენეზის ინიციაციის პროცესს. შესაბამისად ამისა, მელატონინის დროულად აღმოჩენილ კლების ტენდენციას სისხლის შრატში, ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიების დროს, შესაძლოა დიდი მნიშვნელობა ჰქონდეს მალიგნიზაციის პროცესის და, შესაბამისად, ენდომეტრიოიდული კარცინომის პრევენციის საკითხებში.

ამასთანავე, მიღებული შედეგების საფუძველზე, შეგვიძლია ვიგარაუდოთ, რომ კლინიკურ პრაქტიკაში მელატონინის გამოყენება, როგორც ანტიპროლიფერაციული და პროაპოპტოზური მოქმედების მქონე საშუალებისა, ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიების დროს მნიშვნელოვნად შეაფერხებს დააგადების შემდგომ გაღრმავებას და გარკვეულწილად მოახდენს საშვილსნოს ტანის კიბოს განვითარების პრევენციას.

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, შეგვიძლია შევაჯამოთ და ვიგარაუდოთ, რომ:

1. ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზიის (ატიპიის გარეშე) დროს სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობის ძლიერი კლება სახიფათო ვითარების მანიშნებელი უნდა იყოს, რასაც შესაძლოა მოყვეს ჰიპერპლაზიის ტიპის გართულება;

2. სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობის ნორმის მაჩვენებელი ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიის (ატიპიის გარეშე) დროს, თანაც ენდომეტრიუმში EGFR-ის სუსტი ექსპრესიის შემთხვევაში, კეთილსასურველი ვითარების მანიშნებელი უნდა იყოს;
3. სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობის ზომიერი კლება და, ამასთან, ენდომეტრიუმში EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზიის (ატიპიის გარეშე) დროს, სავარაუდოდ, მანიშნებელია იმისა, რომ ჰიპერპლაზიამ შესაძლოა განიცადოს სახეცვლილება და გართულდეს; სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობის იგივე მაჩვენებლები, ენდომეტრიუმში EGFR-ის სუსტი ექსპრესიის ფონზე, ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიის (ატიპიის გარეშე) შემთხვევაში ასევე ყურადსადებია.

პროლიფერაციის სტიმულაციის ეფექტის მქონე/ნეოპლაზიური პროცესის აღმოცენების რისკის მატარებელი (EGF, EGFR) და ანტიპროლიფერაციული/ანტინეოპლაზიური მოქმედების მქონე (მელატონინი) ფაქტორების კვლევის შედეგების კომპლექსური ანალიზი საბოლოოდ გამოჰკვეთს და შეაფასებს პრეკანცერულ სახიფათო ვითარებას ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიების შემთხვევაში.

## VI.

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ენდომეტრიუმში EGFR სუსტი ექსპრესიით ვლინდება 57,9%-ში ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს (19-დან 11 შემთხვევაში) და პაციენტებში შრატისმიერი EGF-ის დონე არის 0,22-0,97 ნგ/მლ. მათ შორის: აღნიშნული მაჩვენებელი ნორმაშია (2 შემთხვევა), ან ოდნავ მომატებულია, ფაქტობრივად ზღვართან არის (3 შემთხვევა), ან ზომიერად მომატებულია (1 შემთხვევა), ან მნიშვნელოვნად მომატებულია (3 შემთხვევა), ან გამოხატულად მომატებულია (2 შემთხვევა). 11-ვე შემთხვევაში მელატონინის შემცველობა სისხლში ნორმის ფარგლებშია ფაქტობრივად (ერთ მათგანში – ნორმის ზღვართანაა).

გამოდის, განხილული შემთხვევების მიხედვით (ანუ სადაც ენდომეტრიუმში EGFR-ის ექსპრესია სუსტია), მელატონინისთვის “შედარებით ნაკლები მნიშვნელობა უნდა ჰქონდეს” EGF-ის დონეს სისხლის შრატში – ნორმაშია იგი თუ თდნავ/ზომიერად/მნიშვნელოვნად/გამოხატულად მომატებულია (თუმცა, რადა თქმა უნდა, საგსებით ვერ გამოვრიცხავთ სისხლის შრატში EGF-ის შემცველობის

“გავლენას” მელატონინზე). როგორც ჩანს, “უფრო მთავარი ის არის”, რომ ენდომეტრიუმში EGFR-ის ექსპრესია სუსტია! ამ ვითარებაში კი სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობა ძირითადად ნორმაშია.

როგორც აღვნიშნეთ, ენდომეტრიუმში EGFR ძლიერი ექსპრესიით ვლინდება 40,0%-ში ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს (19-დან 8 პაციენტი) და პაციენტებში EGF-ის დონე სისხლის შრატში არის 0,30-1,02 ნგ/მლ. მათ შორის: აღნიშნული მაჩვენებელი ნორმაშია 1 შემთხვევაში (და აქ მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში მკვეთრად დაკლებულია – 10,3 ნგ/მლ), ზომიერად მომატებულია 4 შემთხვევაში (და აქ მელატონინის დონეც სისხლის შრატში ზომიერად დაკლებულია, შესაბამისად), მნიშვნელოვნად მომატებულია 2 შემთხვევაში (და აქ მელატონინის შემცველობაც სისხლის შრატში მნიშვნელოვნად/მკვეთრად დაკლებულია), გამოხატულად მომატებულია 1 შემთხვევაში (აქ კი მელატონინის დონე სისხლის შრატში ზომიერად დაკლებულია). მოცემული შემთხვევებიდან პირველ შემთხვევაში (მიუხედავად იმისა რომ EGF-ის დონე სისხლის შრატში ნორმაშია) ვითარება შესაძლოა სახიფათო იყოს, ვინაიდან კანცეროგენზის რისკის მატარებელი EGFR მკვეთრად ექსპრესირებულია ენდომეტრიუმში და ანტიპროლიფერაციული/ანტიკანცეროგენეზული მოქმედების მქონე მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში მკვეთრად დაკლებულია. მომდევნო 4 და 2 შემთხვევაში EGF-ის შრატისმიერი დონე ავლენს გარკვეულ უარყოფით კორელაციას მელატონინის შემცველობასთან სისხლის შრატში, რაც კორელაციურმა ანალიზმა დაადასტურა კიდევ (როგორც წინა თავში აღვნიშნეთ). ასევე, მოცემული შემთხვევებიდან ბოლო შემთხვევა, სადაც EGF-ის დონე სისხლის შრატში გამოხატულადაა მომატებული, ყურადსალებია, რათა სწორად იქნეს ვითარება შეფასებული.

#### და ხაზი უნდა გაესვას:

ყოველგვარი მატება EGF-ის შრატისმიერი დონისა, განსაკუთრებით – მნიშვნელოვანი/გამოხატული მატება, სახიფათოა ენდომეტრიუმში EGFR-ის ძლიერი ექსპრესიის ფონზე, რადგან მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში კლებისკენ არის მიმართული! მელატონინი (როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ) სწორედ EGFR-ის ექსპრესიაზე “რეაგირებს” განსაკუთრებულად, და ენდომეტრიუმში EGFR-ის სუსტი ექსპრესიის დროს ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის შემთხვევაში მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ყოველთვის ნორმაშია ძირითადად ან ნორმის ზღვართანაა ზოგჯერ (იშვიათად), ხოლო ენდომეტრიუმის

კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს მელატონინის შემცველობა  
სისხლის შრატში ნორმაშია, ნორმის ზღვართანაა ან დაკლებულია ზომიერად  
(მიუხედავად EGF-ის შრატისმიერი დონისა). ენდომეტრიუმში EGFR-ის ძლიერი  
გენსარებიის დროს კი მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ყოველთვის  
დაკლებულია, – მაშინაც კი, როცა EGF-ის შრატისმიერი დონე ნორმაშია (როგორც  
აღვნიშნეთ, ერთი შემთხვევა გვაქვს ასეთი).

კიდევ ერთხელ ხაზს ვუსვამთ, მიუხედავად იმისა რომ ხისხლის შრატში EGF-ის დონეება და მელატონინის შემცველობას შორის არსებობს გარკვეული უარყოფითი კორელაცია, რაც, ძირითადად, ენდომეტრიუმში EGFR-ის ძლიერი გენსარებიის შემთხვევაში ვლინდება, გამონაკლისის არსებობაც შესაძლებელია (როგორც აღვნიშნეთ, გვაქვს 2 შემთხვევა), თუმცა იშვიათად, და ენდომეტრიულ ჰიპერპლაზიის მელატონინის დონის კლება ხისხლის შრატში – თუნდაც მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროსაც – საშიშია! – სხვა თუ არა, არსებობს ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზია ატიპით, უიშვიათებელ, მაგრამ არსებობს!

როგორც აღვნიშნეთ, ენდომეტრიუმში EGFR ძლიერი ექსპრესიით ვლინდება 53,3%-ში ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს (15-დან 8 შემთხვევაში) და პაციენტებში EGF-ის შრატისმიერი დონე გამოხატულად ან მკვეთრად მომატებულია (0,93-2,60 პგ/მლ), ხოლო მელატონინის შემცველობა ხისხლშის შრატში მნიშვნელოვნად ან მკვეთრად დაჭვეითებულია (13,2 პგ/მლ-დან 9,2 პგ/მლ-მდე), შესაბამისად. ასეთივე სურათია იმ 1 შემთხვევაშიც, სადაც ენდომეტრიუმში EGFR-ის ექსპრესია საშუალოა (EGF-ის შრატისმიერი დონე მომატებულია გამოხატულად, მელატონინის შემცველობა კი ხისხლის შრატში დაკლებულია მნიშვნელოვნად). ენდომეტრიუმის ატიპური კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს კი (1 შემთხვევა), ენდომეტრიუმში EGFR-ის ძლიერი ექსპრესიის ფონზე, მელატონინის შემცველობა ხისხლის შრატში ძალიან დაბალია (8,5 პგ/მლ), თუმცა EGF-ის შრატისმიერი დონე მომატებულია გამოხატულად (და არა – მკვეთრად).

მოკლედ, თუ ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს (ენდომეტრიუმში EGFR-ის ძლიერი ექსპრესიის შემთხვევაში) EGF-ის შემცველობა ხისხლის შრატში გამოხატულად ან მკვეთრად მომატებულია, მელატონინის დონე ხისხლის შრატში მნიშვნელოვნად/მკვეთრად დაკლებულია (კიდევ ერთხელ ვლინდება ენდომეტრიუმში EGFR-ის გენსარებისას და ხისხლის შრატში მელატონინის შემცველობას შორის მკვეთრი უარყოფითი კორელაცია, და ასევე – მელატონინისა და EGF-ის შრატისმიერ დონეებს შორის უარყოფითი კორელაცია);

ასეთ ვითარებაში განსაკუთრებული მნიშვნელობისა უნდა იყოს EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში, ანუ: თუ EGF-ის შრატისმიერი დონე ძალიან მომატებულია – ეს გარემოება მოვლენების სასიკეთო განვითარებას არ უნდა მოასწავებდეს, ხოლო თუ მელატონინის იგივე მაჩვენებლების დროს EGF-ის დონე სისხლის შრატში ძალიან მომატებული არ არის, მაშინ ეს უაეთქსი ვარიანტია ენდომეტრიული არაატიპური ჰიპერპლაზიებისთვის, რათა ატიპური არ გახდეს ისინი (ან კიდევ – არ დაექვემდებარონ ნეოპლაზიად ტრანსფორმაციას).

როგორც აღვნიშნეთ, ენდომეტრიუმში EGFR სუსტი ექსპრესიით ვლინდება 40,0%-ში ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს (15-დან 6 პაციენტი). პაციენტებში EGF-ის დონე სისხლის შრატში არის 0,77-3,20 ნგ/მლ. მათ შორის: EGF-ის შრატისმიერი მაჩვენებელი 2 შემთხვევაში მნიშვნელოვნად მომატებულია (და აქ მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ნორმაშია/ზომიერად დაკლებულია), 2 შემთხვევაში გამოხატულად მომატებულია (და აქ მელატონინის დონე სისხლის შრატში ზომიერად დაკლებულია), 2 შემთხვევაში მკვეთრად მომატებულია (და აქ მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ნორმაშია/ნორმის ზღვართანაა).

საინტერესოა: – ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროსაც არის მელატონინის შრატისმიერი მაჩვენებელი ნორმაში – ოღონდ ამისთვის ენდომეტრიუმში **EGFR-ის სუსტი ექსპრესიაა** მთავარი პირობა (მიუხედავად მკვეთრად მომატებული EGF-ის შრატისმიერი მაჩვენებელისა ზოგიერთ შემთხვევაში!). ყველა ვითარებაში მელატონინის შრატისმიერი მაჩვენებელი მაინც უფრო მაღალია ჯამში ენდომეტრიუმში **EGFR-ის სუსტი ექსპრესიის** დროს, ვიდრე ძლიერი ექსპრესიის დროს – ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის შემთხვევაში! ხოლო ენდომეტრიუმის მარტივ არაატიპურ ჰიპერპლაზიაზე ადარც არის საუბარი, – იქ ენდომეტრიუმში **EGFR-ის სუსტი ექსპრესიის** დროს მუდამ ნორმაშია მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში, მიუხედავად EGF-ის შრატისმიერი დონისა.

როგორც გამოვლინდა, ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს ენდომეტრიუმში **EGFR-ის სუსტი, საშუალო თუ ძლიერი ექსპრესიის** ვითარებაში EGF-ის დონე სისხლის შრატში ყოველთვის მნიშვნელოვნად, გამოხატულად თუ მკვეთრად მომატებულია.

საბოლოოდ, როგორც ჩანს, ენდომეტრიული არაატიპური ჰიპერპლაზიების დროს (სისხლის შრატში EGF-ის სხვადასხვა დონის მიუხედავად), სადაც ენდომეტრიუმში

სუსტი ექსპრესიაა EGFR-ისა, იქ მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ნორმაშია/ნორმის ზღვართანაა/ზომიერად დაკლებულია, და გითარებაც უმეტესად უხილეთოა, ზოგ შემთხვევაში კი (როცა მელატონინი ზომერადაა დაკლებული) გითარება ყურადსაღებია; და პირიქით – ენდომეტრიუმში EGFR-ის ძლიერი ექსპრესიის დროს მელატონინის შრატისმიერი დონე დაკლებულია (მაშინაც კი, როცა სისხლის შრატში EGF-ის შემცველობა ნორმაშია), და ასეთ შემთხვევებში ყოველგვარი მატება EGF-ის შრატისმიერი დონისა, განსაკუთრებით – მნიშვნელოვანი/გამოხატული მატება, სახიფათოა.

და ბოლოს, მელატონინი – ეს უნივერსალური ანტიპროლიფერაციული და ანტინეოპლაზიური აქტივობის მქონე ჰორმონი, ენდომეტრიუმში EGFR-ის ექსპრესიას გაცილებით მეტად “პასუხობს”, ვიდრე EGF-ის დონეს სისხლის შრატში. და ეს პირდაპირ მიუთითებს, რომ მოცემულ ვითარებაში სწორედ ენდომეტრიუმისეული EGFR უფრო “კანცეროგენეზულია”, ვიდრე შრატისმიერი EGF. ანუ, თუ კი მხოლოდ EGF-ის შემცველობა იქნება მომატებული სისხლის შრატში, ხოლო ენდომეტრიუმში EGFR-ის ექსპრესია იქნება სუსტი, ეს უნდა უკეთესი ვარიანტი აღმოჩნდეს დაავადების კლინიკური მიმდინარეობისა თუ გამოსავლის კეთილსაიმედოობის თვალსაზრისით, ვიდრე, ვთქვათ, ძლიერი ექსპრესია EGFR-ისა ენდომეტრიუმში და EGF-ის ზომიერად მომატებული დონე სისხლის შრატში – ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიების დროს.

## VII.

მოკლედ, ჩვენი კვლევების შედეგებით, მაღალი/საშუალო დიფერენციაციის ენდომეტრიულ ადენოკარცინომებში EGFR სიმსივნურ ქსოვილში ვლიდება ძლიერი ექსპრესიით და ვლინდება 100%-ში.

კორელაციური პარამეტრები ენდომეტრიულ კარცინომებში უფრო გამოხატულია, ვიდრე ენდომეტრიულ ჰიპერპლაზიებში:

1. მაღალი/საშუალო დიფერენციაციის ენდომეტრიულ კარცინომებში, სისხლის შრატში EGF-ის დონესა და სიმსივნურ ქსოვილში EGFR-ის ექსპრესიას შორის დადებითი კორელაცია უფრო გამოხატულია, ვიდრე ენდომეტრიულ ჰიპერპლაზიებში - EGF-ის შრატისმიერი დონესა და ენდომეტრიუმში EGFR-ის ექსპრესიას შორის;

2. მაღალი/საშუალო დიფერენციაციის ენდომეტრიულ კარცინომებში სისხლის შრატში მელატონინის დონესა და სიმსივნურ ქსოვილში EGFR-ის ექსპრესიას

შორის უარყოფითი კორელაცია უფრო გამოხატულია, ვიდრე ენდომეტრიულ ჰიპერპლაზიებში - მელატონინის შრატისმიერ დონესა და ენდომეტრიუმში EGFR-ის ექსპრესიას შორის;

3. მაღალი/საშუალო დიფერენციაციის ენდომეტრიულ კარცინომებში, სისხლის შრატში EGF-ისა და მელატონინის დონეებს შორის უარყოფითი კორელაცია უფრო გამოხატულია, ვიდრე ენდომეტრიულ ჰიპერპლაზიებში.

გაირკვა, რომ ენდომეტრიული ადენოკარცინომით დაავადებულ პაციენტებში EGF-ის დონე სისხლის შრატში საშუალოდ 3,11 ნგ/მლ-ის ტოლია. კვლევის შედეგად ასევე დადგინდა, რომ EGF-ის საშუალო დონე შრატში ენდომეტრიუმის არაატიპური მარტივი ჰიპერპლაზიის დროს ( $0,58$  ნგ/მლ)  $81,35\%$ -ით ნაკლებია იმავე მაჩვენებელთან შედარებით ენდომეტრიული ადენოკარცინომის შემთხვევაში, ხოლო EGF-ის საშუალო დონე შრატსი ენდომეტრიუმის არაატიპური კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს ( $1,75$  ნგ/მლ)  $43,73\%$ -ით ნაკლებია იმავე მაჩვენებელთან შედარებით ენდომეტრიული ადენოკარცინომის შემთხვევაში.

ჩვენი მონაცემები თანხმობაშია ზოგიერთ ავტორთა კვლევის შედეგებთან, ვისი აზრითაც EGF-ის საშუალო მაჩვენებელი შრატში უფრო მაღალია კარცინომებში, ვიდრე ნორმაში /177/; და ასევე, ამავე ავტორთა მიხედვით, EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში ყველაზე მაღალია საშუალო დიფერენციაციის კარცინომებში. ჩვენი მონაცემების მიხედვითაც, ზომიერად დიფერენცირებულ ენდომეტრიულ ადენოკარცინომებში EGF-ის საშუალო მაჩვენებელი სისხლის შრატში უფრო მაღალია ( $3,37$  ნგ/მლ), ვიდრე მაღალდიფერენცირებულ ენდომეტრიულ ადენოკარცინომებში ( $2,70$  ნგ/მლ); ეს უკანასკნელი მაჩვენებელი წინა მაჩვენებელთან შედარებით  $19,38\%$ -ით ნაკლებია.

გაირკვა, რომ ენდომეტრიული ადენოკარცინომით დაავადებულ პაციენტებში მელატონინის დონე სისხლის შრატში საშუალოდ  $5,17$  პგ/მლ-ის ტოლია. კვლევის შედეგად ასევე დადგინდა, რომ მელატონინის საშუალო შემცველობა სისხლის შრატში ენდომეტრიული ადენოკარცინომის დროს  $75,16\%$ -ით ნაკლებია იმავე მაჩვენებელთან შედარებით ენდომეტრიუმის არაატიპური მარტივი ჰიპერპლაზიის შემთხვევაში ( $20.81$  პგ/მლ), ხოლო მელატონინის საშუალო შემცველობა სისხლის შრატში ენდომეტრიული ადენოკარცინომის დროს  $64,91\%$ -ით ნაკლებია იმავე მაჩვენებელთან შედარებით ენდომეტრიუმის არაატიპური კომპლექსური ჰიპერპლაზიის შემთხვევაში ( $14.73$  პგ/მლ).

საინტერესო იქნებოდა ავტორთა მონაცემები მელატონინის – უნივერსალური ანტიპროლიფერაციული და ანტინეოპლაზიური ეფექტის მქონე პორმონის – როლისა და მნიშვნელობის თაობაზე ენდომეტრიულ ნეოპლაზიურ პროცესებში; საინტერესო იქნებოდა მონაცემები სისხლის შრატში მელატონინის საშუალო შემცველობასა და სიმსიგნის დიფერენციაციას შორის კავშირზე. თუმცა ამის შესახებ მონაცემები არ არის. ჩვენი მონაცემების მიხედვით კი მაღალდიფერენცირებულ ენდომეტრიულ ადენოკარცინომებში მელატონინის საშუალო მაჩვენებელი სისხლის შრატში უფრო მაღალია (6,21 პგ/მლ), ვიდრე ზომიერად დიფერენცირებულ ენდომეტრიულ ადენოკარცინომებში (4,52 პგ/მლ); ეს უკანასკნელი მაჩვენებელი წინა მაჩვენებელთან შედარებით 27,21%--ით ნაკლებია. ეს შედეგი კიდევ ერთხელ ადასტურებს მაღალი/საშუალო დიფერენციაციის ენდომეტრიოდულ კარცინომებში EGF-ისა და მელატონინის შრატისმიერ დონეებს შორის უარყოფითი კორელაციის არსებობას.

როგორც იკვეთება, 21 პაციენტიდან 11-ს (52,4%), ვინც ენდომეტრიული ადენოკარცინომითაა დაავადებული, ადენიშნება შრატისმიერი EGF-ის მაჩვენებლები იმ დიაპაზონში, რაც სახეზეა ხოლმე ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიების (მარტივის/კომპლექსურის) დროს – რაც გამოვავლინეთ ჩვენს კვლევებში, და რაც მოცემულ შემთხვევაში შეადგენს 0,2-2,0 ნგ/მლ-ს; თუმცადა აღნიშნული 11-დან 9 შემთხვევაში მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში დაკლებულია 8,1 პგ/მლ-დან 1,9 პგ/მლ-მდე, და ასეთი კლება მელატონინისა არ გამოვლენილა ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიების დროს ჩვენს წინა კვლევებში. ამგვარი სურათი გვაფიქრებინებს, რომ EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია ენდომეტრიუმში და იმავდროულად მელატონინის შემცველობის ძლიერი, უაღრესი, უკიდურესი კლება სისხლის შრატში უფრო “კანცეროგენეზული” უნდა იყოს, ვიდრე EGF-ის შრატისმიერი დონის მატება.

ასევე, ყურადღებას იპყრობს ზემოაღნიშნული 11 შემთხვევიდან 2, სადაც EGF-ის დონე სისხლის შრატში ნორმაშია (0,2 ნგ/მლ) / ფაქტობრივად ნორმის ზღვართანაა (0,4 ნგ/მლ), ხოლო მელატონინის შემცველობა შეადგენს 4,5 და 7,7 პგ/მლ-ს, შესაბამისად (ანუ სისხლის შრატში მელატონინი იმ დიაპაზონშია, რაც ენდომეტრიული ადენოკარცინომებისთვისაა დამახასიათებელი, და რაც ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიების შემთხვევებში არ შეგვხვედრია ჩვენს წინა კვლევებში. ისმის კითხვა: რატომ არის აქ EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში ასე ახლოს ნორმასთან? იქნებ მომატებული იყო და ახლა დაიკლო? – რატომ? მკვლევარები – Tomaszewski, Miturski, Kotarski (1996) გვამცნობენ, რომ EGF-ის შემცველობა შრატში ყველაზე მაღალია ენდომეტრიულ საშუალო დიფერენციაციის

კარცინომებში, უფრო დაბალია მაღალი დიფერენციაციის კარცინომებში და კიდევ უფრო დაბალია დაბალი დიფერენციაციის კარცინომებში /177/. ამ თუ შემთხვევაშიც ასეა საქმე? დიფერენცირება შეიცვალა სიმსიგნისა? ან იქნებ “EGF არ არის კორელაციაში სიმსიგნის ავთვისებიანობის ხარისხთან, სტადიასთან, სიცოცხლის ხანგრძლივობასთან”? /59/. ხაზგასმით გვსურს აღვნიშნოთ, რომ ჩვენს 2 შემთხვევაში საქმე სრულიად სხვაგვარადაა: ორივე შემთხვევაში ადენტიკარცინომა მაღალდიფერენცირებულია, სტადია პირველ შემთხვევაში არის I, ხოლო მეორე შემთხვევაში – II, არცერთ შემთხვევაში არ აღინიშნება არც ახლო და არც შორეული მეტასტაზები. ამიტომაც ვფიქრობთ, რომ სისხლის შრატში EGF “არ აწეულა” (ჯერჯერობით), რომ სიმსიგნის “გააგრესივებას შეუწყოს ხელი” (აკი ვწერდით, რომ შრატში EGF-ის შემცველობის მატებაზე უფრო მეტად “კანცეროგენულია” EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია ენდომეტრიულში და მელატონინის უაღრესი კლება სისხლის შრატში).

21-დან დანარჩენ 10 შემთხვევაში (47,6%) EFG-ის შემცველობა სისხლის შრატში მაღალია და შეადგენს 3,4-7,7 ნგ/მლ-ს, ხოლო მელატონინის შემცველობა კი უდრის 0,24-11,1 პგ/მლ-ს (მელატონინის შემცველობა ზედმიწევნით დაკლებულია 9 შემთხვევაში, და ასეთი მაჩვენებლები არ გვხვდება ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიების დროს, აქ ყველაზე მაღალი მაჩვენებელია 7,8 პგ/მლ).

აღნიშნული 10-დან 7 შემთხვევაში EFG-ის შემცველობა სისხლის შრატში ძალიან მაღალია და შეადგენს 3,4-5,5 ნგ/მლ-ს, ხოლო მელატონინის შემცველობა უდრის 0,24-11,1 პგ/მლ-ს; აღნიშნულ 7 შემთხვევაში მელატონინის საშუალო მნიშვნელობა 4,044 პგ/მლ-ის ტოლია. 10-დან 3 შემთხვევაში კი EFG-ის შემცველობა სისხლის შრატში უაღრესად მაღალია და შეადგენს 7,0-7,7 ნგ/მლ-ს, ხოლო მელატონინის შემცველობა უდრის 2,1-4,09 პგ/მლ-ს; აღნიშნულ 3 შემთხვევაში მელატონინის საშუალო მნიშვნელობა 2,997 პგ/მლ-ის ტოლია, რაც ნიშნავს, რომ ეს უკანასკნელი 25,98%-ით ნაკლებია წინა მაჩვენებელთან შედარებით. ანუ მოცემული სურათიდან იკვეთება სისხლის შრატში EGF-ისა და მელატონინის დონეებს შორის უკუპროპორციული დამოკიდებულება, რაც სატისტიკური ანალიზით დადასტურდა კიდევ.

აღნიშნულის გაგრძელებაა შემდეგი:

ჩვენ მიერ შესწავლილი 21-დან 11 შემთხვევაში, როცა EGF-ის შრატისმიერი მაჩვენებლები თავსდება ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიებისთვის დამახასითებელ დიაპაზონში, მელატონინის საშუალო შემცველობა სისხლის შრატში არის 6,47 პგ/მლ; ხოლო როცა (21-დან 10 შემთხვევაში) EGF-ის შრატისმიერი მაჩვენებლები იმ

დიაპაზონშია, რაც მხოლოდ ენდომეტრიულ ადენკარცინომებში შეგვხვდა – იქ საშუალო მაჩვენებელი მელატონინისა არის – 3,72 პგ/მლ, და ეს უკანასკნელი 42,35%-ით ნაკლებია წინა მაჩვენებელთან შედარებით. ეს სურათი კიდევ ერთხელ მიუთითებს, რომ სისხლის შრატში EGF-ის მატება, ასევე სისხლის შრატში მელატონინის კლება დიდი პათოგენეზური მნიშვნელობისაა ენდომეტრიული ადენკარცინომებისათვის! და ვერ დავეთანხმებით იმ აგტორებს, ვინც აცხადებს, რომ “EGF არ არის კორელაციაში სიმსიგნის ავთვისებიანობის ხარისხთან, სტადიასთან, სიცოცხლის ხანგრძლივობასთან” /59/. ჩვენი შედეგებიდან პირიქით ვლინდება: მატულობს რა უაღრესად EGF-ის საშუალო დონე სისხლის შრატში, შესაბამისად მელატონინის საშუალო შემცველობა უკიდურესად იკლებს სისხლის შრატში – ენდომეტრიულ ადენკარცინომებში (მაღალი/საშუალო დიფერენციაციის ადენკარცინომებში).

ახლა თუ ერთმანეთს შევაჯერებთ ზემოაღნიშნული 11 და 10 პაციენტის ონკოლოგიურ მახასიათებლებს (G, T, M, N), აღმოჩნდება, რომ დიდი განსხვავება არ ჩანს მათ შორის. საქმე მხოლოდ ისაა, რომ 10 პაციენტთან, სადაც სისხლის შრატში EGF-ის მნიშვნელობათა დიაპაზონი დამახასიათებელია მხოლოდ ენდომეტრიული ადენკარცინომებისთვის (განსხვავებით 11 პაციენტის სისხლის შრატში EGF-ის მნიშვნელობათა დიაპაზონისგან, რაც ენდომეტრიულ ჰიპერპლაზიებსაც ახასიათებს), ალბათ უფრო იოლად დამბიმდება სიტუაცია, ვინაიდან დაახლოებით ერთნაირ პირობებში (EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია და ანტისიმსიგნური მოქმედების მქონე მელატონინის უკიდურესი კლება სისხლის შრატში) სწორედ პროლიფერაციული ეფექტის მქონე EGF-ის შრატისმიერ მაღალ დონეს უნდა ჰქონდეს მნიშვნელობა უფრო ნაკლებკეთილსაიმედო ვითარების ჩამოყალიბებისათვის.

უნდა ხაზი გაესვას, რომ 21-დან 18 შემთხვევაში (85,71%) მელატონინის შემცველობა დაკლებულია სისხლის შრატში 8,1 პგ/მლ-დან 0,24 პგ/მლ-მდე. მელატონინის შრატისმიერი დონის აღნიშნული ეს დიაპაზონი არ გვხვდება ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიების დროს. არის მხოლოდ 3 შემთხვევა, სადაც მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში შეადგენს 11,1-11,8-12,1 პგ/მლ-ს, შესაბამისად; მელატონინის ეს მაჩვენებლები გვხვდება ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიების დროსაც! აღნიშნული 3-დან 2 შემთხვევაში EGF-ის მომატებული მაჩვენებელი სისხლის შრატში გვხვდება ასევე ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიების დროსაც (1,2-1,9 ნგ/მლ); სავარაუდოდ, სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობის მნიშვნელოვანი კლება და EGF-ის დონის გამოხატული მატება, EGFR-

ის ძლიერი ექსპრესიის ფონზე, გარკვეული მიჯნაა ჰიპერპლაზიურ პროცესებს შორის. 3-დან ერთ შემთხვევაში კი, სადაც სახეზეა EGF-ის შრატისმიერი დონის მკვეთრი მატება (3,4 გ/მლ), სავარაუდოდ მელატონინის შემცველობის კლება სისხლის შრატში უნდა ყოფილიყო მკვეთრი, უაღრესი, ან უკიდურესი. მაგრამ ეს კლება ამ ხარისხით არ მომხდარა (11,1 პგ/მლ); აქედან გამომდინარე, ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიების შემთხვევაში, როცა სახეზეა ენდომეტრიუმში EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია და EGF-ის შრატისმიერი დონის მკვეთრი მატება, სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობის ზომიერი კლებაც კი ყურადსალები უნდა გახდეს.

### VIII.

ბოლოს:

6 შემთხვევიდან (სადაც საშვილოსნოს ლორწოვან გარსში ჰიპერპლაზიის პროცესი განმეორდა) 5 შემთხვევაში EGFR-ის ექსპრესია ძლიერია ენდომეტრიუმში (როგორც მარტივი არაატიპური, ისე კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს) და სისხლშის შრატში მელატონინის შემცველობის კლება ყველგან მკვეთრია, ძირითადად, და მხოლოდ ერთგანაა ზომიერი. საინტერესოა, აღნიშნული 5-დან ერთ შემთხვევაში (სადაც მელატონინის კლება მკვეთრია) სისხლის შრატში EGF-ის დონის მაჩვენებელი ნორმაშია.

ზემოაღნიშნული 6-დან მხოლოდ ერთ შემთხვევაში EGFR-ის ექსპრესია სუსტია ენდომეტრიუმში, ამასთან მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ზომიერადად დაკლებული; თუმცა ადსანიშნავია, რომ EGF-ის შრატისმიერი დონე გამოხატულადა მომატებული და ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზია კომპლექსურია (ატიპიის გარეშე); ხაზი უნდა გაესვას: – ამ შემთხვევაში მკურნალობა დაგვიანდა.

საბოლოოდ, ოუ შევაჯამებთ, გამოვა:

1. მაღალ- და ზომიერად დიფერენცირებულ ენდომეტრიულ ადენკარცინომებში EGFR სიმსივნურ ქსოვილში ვლინდება ძლიერი ექსპრესიით და ვლინდება 100%-ში;
2. ენდომეტრიული ადენკარცინომის დროს სიმსივნურ ქსოვილში EGFR-ის ექსპრესიასა და სისხლის შრატში EGF-ის დონეს შორის არსებობს შედარებით სუსტი დადგებითი კორელაცია, ხოლო EGFR-ის ექსპრესიასა და სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობას შორის არსებობს ძლიერი უარყოფითი კორელაცია; ამასთან, პაციენტების სისხლის შრატში EGF-ისა და მელატონინის დონეებს შორის არსებობს უარყოფითი კორელაცია;

3. ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიით დაავადებული პაციენტების სისხლის შრატში EGF-ის საშუალო დონე მნიშვნელოვნად დაბალია ენდომეტრიული ადენოკარცინომით დაავადებული პაციენტების იმავე მაჩვენებელთან შედარებით, ხოლო ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიით დაავადებული პაციენტების სისხლის შრატში EGF-ის საშუალო დონე ომდენადმე დაბალია ენდომეტრიული ადენოკარცინომით დაავადებული პაციენტების იმავე მაჩვენებელთან შედარებით; შრატისმიერი EGF-ის საშუალო მაჩვენებელი ზომიერად დიფერენცირებულ ენდომეტრიულ ადენოკარცინომებში უფრო მაღალია, ვიდრე მაღალდიფერენცირებულ ენდომეტრიულ ადენოკარცინომებში;

4. ენდომეტრიუმის მარტივი/კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიით დაავადებული პაციენტების სისხლის შრატში მელატონინის საშუალო დონე მნიშვნელოვნად მაღალია ენდომეტრიული ადენოკარცინომით დაავადებული პაციენტების იმავე მაჩვენებელთან შედარებით; შრატისმიერი მელატონინის საშუალო მაჩვენებელი მაღალდიფერენცირებულ ადენოკარცინომებში უფრო მაღალია, ვიდრე ზომიერად დიფერენცირებულ ენდომეტრიულ ადენოკარცინომებში;

5. სისხლის შრატში EGF-ის საშუალო დონე მატულობს რა უაღრესად, შესაბამისად უკიდურესად იკლებს მელატონინის საშუალო შემცველობა – ენდომეტრიულ ადენოკარცინომებში (მაღალი/საშუალო დიფერენციაციის ადენოკარცინომებში);

6. დაახლოებით ერთნაირ პირობებში – როცა პაციენტებში გამოხატულია EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია და ანტინეოპლაზიური მოქმედების მქონე მელატონინის უაღრესი/უკიდურესი კლება სისხლის შრატში – სწორედ პროლიფერაციული ეფექტის მქონე EGF-ის შრატისმიერ [მაღალ] დონეს უნდა ჰქონდეს მნიშვნელობა უფრო ნაკლებკეთილსაიმედო ვითარების ჩამოყალიბებისათვის.

Sej amebi s epi l o gi da pr o l o gi daskvnebi sT vi s

ენდომეტრიულ მარტივ არაატიპურ ჰიპერპლაზიებში ჭარბობს EGFR-ის სუსტი ექსპრესია ენდომეტრიუმში, ხოლო კომპლექსურ არაატიპურ ჰიპერპლაზიებში – უფრო მეტად ვლინდება EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია; ამასთან, EGFR-ის ექსპრესია ვლინდება ყველა შემთხვევაში. მაღალი და საშუალო დიფერენციაციის ენდომეტრიულ ადენოკარცინომებში EGFR სიმსივნურ ქსოვილში ვლინდება ძლიერი ექსპრესიით და ვლინდება 100%-ში.

ჰიპერპლაზიურ ენდომეტრიუმში EGFR-ის ექსპრესიასა და სისხლის შრატში EGF-ის დონეს შორის არსებობს სუსტი დადებითი კორელაცია, ხოლო EGFR-ის ექსპრესიასა და სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობას შორის არსებობს მკვეთრი უარყოფითი კორელაცია; ამასთან, პაციენტების სისხლის შრატში EGF-ისა და მელატონინის დონეებს შორის არსებობს გარკვეული უარყოფითი კორელაცია. ენდომეტრიული ადენოკარცინომის დროს კი სიმსივნურ ქსოვილში EGFR-ის ექსპრესიასა და სისხლის შრატში EGF-ის დონეს შორის არსებობს შედარებით სუსტი დადებითი კორელაცია, ხოლო EGFR-ის ექსპრესიასა და სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობას შორის არსებობს ძლიერი უარყოფითი კორელაცია; ამასთან, პაციენტების სისხლის შრატში EGF-ისა და მელატონინის დონეებს შორის არსებობს უარყოფითი კორელაცია; ამასთან, პაციენტების სისხლის შრატში EGF-ისა და უარყოფითი კორელაცია;

პარამეტრები მაღალი და საშუალო დიფერენციაციის ენდომეტრიულ ადენოკარცინომებში უფრო გამოხატულია, ვიდრე ენდომეტრიულ ჰიპერპლაზიებში.

EGF-ის საშუალო დონე სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს მნიშვნელოვნად მაღალია ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიისთვის დამახასიათებელ შესაბამის მაჩვენებელთან შედარებით; მაღალი და საშუალო დიფერენციაციის ენდომეტრიული ადენოკარცინომით დაავადებული პაციენტების სისხლის შრატში EGF-ის საშუალო დონე რამდენადმე მაღალია ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიით დაავადებული პაციენტების იმავე მაჩვენებელთან შედარებით, ხოლო – მნიშვნელოვნად მაღალია ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიით დაავადებული პაციენტების იმავე მაჩვენებელთან შედარებით; ზომიერად დიფერენცირებულ ენდომეტრიულ ადენოკარცინომებში EGF-ის საშუალო მაჩვენებელი სისხლის შრატში უფრო მაღალია, ვიდრე მაღალდიფერენცირებულ ენდომეტრიულ ადენოკარცინომებში. აღნიშნული მიანიშნებს, რომ EGF ჩართულია ენდომეტრიუმში მიმდინარე პროლიფერაციულ და ნეოპლაზიურ პროცესებში.

ზოგჯერ, იშვიათად, EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში შესაძლოა იყოს ნორმის ფარგლებში ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის შემთხვევაში – ენდომეტრიუმში როგორც EGFR-ის სუსტი, ისე ძლიერი ექსპრესიის ვითარებაში. მაგრამ, მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიისგან განსხვავებით, EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში ნორმის ფარგლებში არასდროს არ არის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის შემთხვევაში. უფრო მეტიც, – ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს, ენდომეტრიუმში EGFR-ის სუსტი, საშუალო თუ ძლიერი ექსპრესიის ვითარებაში, EGF-ის დონე სისხლის შრატში ყოველთვის მნიშვნელოვნად, გამოხატულად თუ მკვეთრადაა მომატებული.

მელატონინის საშუალო დონე სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს მნიშვნელოვნად მაღალია ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიისთვის დამახასიათებელ შესაბამის მაჩვენებელთან შედარებით; ენდომეტრიუმის მარტივი/კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიით დაავადებული პაციენტების სისხლის შრატში მელატონინის საშუალო დონე მნიშვნელოვნად მაღალია ენდომეტრიული ადენოკარცინომით

დააგადებული პაციენტების იმავე მაჩვენებელთან შედარებით; მაღალდიფერენცირებულ ენდომეტრიულ ადენოკარცინომებში მელატონინის საშუალო მაჩვენებელი სისხლის შრატში უფრო მაღალია, ვიდრე ზომიერად დიფერენცირებულ ენდომეტრიულ ადენოკარცინომებში. ყოველივე აღნიშნული მიანიშნებს, რომ მელატონინი ჩართულია ენდომეტრიუმში მიმდინარე ანტიპროლიფერაციულ და ანტინეოპლაზიურ პროცესებში.

ენდომეტრიუმის მარტივი/კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს სისხლის შრატში მელატონინის მკვეთრად დაბალი დონე - ენდომეტრიუმში EGFR-ის ძლიერი ექსპრესიის შემთხვევაში გლინდება მხოლოდ და არ აღინიშნება რეცეპტორის სუსტი ექსპრესიის გითარებაში, მაშინ როცა სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობის ნორმის მაჩვენებლები - ენდომეტრიუმში EGFR-ის სუსტი ექსპრესიის დროს გლინდება მხოლოდ და არ აღინიშნება რეცეპტორის ძლიერი ექსპრესიის გითარებაში.

თუ საშვილოსნოს ტანის ენდომეტრიოდულ კარცინომებში EGF-ის მაჩვენებლის დიაპაზონი სისხლის შრატში შესაძლოა ემთხვეოდეს ენდომეტრიულ ჰიპერპლაზიებში შესაბამისი მაჩვენებლის დიაპაზონს, ენდომეტრიოდულ კარცინომებში მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ძირითადად ძალიან დაბალია და არ თავსდება ჰიპერპლაზიებისთვის დამახასიათებელ დიაპაზონში!

## **daskvnebi**

1. სისხლის შრატში EGF-ის დონის მნიშვნელოვანი/გამოხატული მატება (0,65-1,02 ნგ/მლ) და, ამასთან, ენდომეტრიუმში EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს მანიშნებელია იმისა, რომ ჰიპერპლაზიამ შესაძლოა სახეცვლილება განიცადოს და გართულდეს (მარტივი ატიპური ჰიპერპლაზიის/კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის/კომპლექსური ატიპური ჰიპერპლაზიის/ნეოპლაზიის მიმართულებით), ვინაიდან აღნიშნულ ვითარებაში მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში კლებისკენ არის მიმართული (17,8 პგ/მლ-დან 8,2 პგ/მლ-მდე); ხოლო სისხლის შრატში EGF-ის დონის ასევე მნიშვნელოვანი/გამოხატული მატება (0,76-0,97 ნგ/მლ), ენდომეტრიუმში EGFR-ის სუსტი ექსპრესიის ფონზე, ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის შემთხვევაში არაკეთილსასურველი ვითარების მანიშნებელი არ უნდა იყოს, ვინაიდან აღნიშნულ პირობებში მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ნორმაშია და კლებისკენ არ არის მიმართული (20,1-29,2 პგ/მლ);
2. სისხლის შრატში EGF-ის დონის მაჩვენებელი ნორმაში (0,22-0,23 ნგ/მლ) ან ნორმის ზღვართან (0,37-0,38 ნგ/მლ), ან კიდევ – ზომიერად მომატებული (0,51 ნგ/მლ), ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს, ენდომეტრიუმში EGFR-ის სუსტი ექსპრესიის შემთხვევაში, კეთილსასურველი

ვითარების მანიშნებელი უნდა იყოს, ვინაიდან აღნიშნულ პირობებში მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ნორმაშია (23,8-32,1 პგ/მლ) ან ნორმის ზღვართანაა (19,2 პგ/მლ);

3. სისხლის შრატში EGF-ის დონის გამოხატული/მკვეთრი მატება (0,9-2,60 ნგ/მლ) და, ამასთან, ენდომეტრიუმში EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს კეთილსასურველი ვითარების მანიშნებელი არ უნდა იყოს, – შესაძლოა ამ სიტუაციას მოყვეს ჰიპერპლაზიის სახეცვლილება და გართულება (კომპლექსური ატიპური ჰიპერპლაზიის/ნეოპლაზიის მიმართულებით), ვინაიდან აღნიშნულ პირობებში მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში კლებისკენ არის მიმართული: – მნიშვნელოვნად ან მკვეთრად დაკლებულია (13,2 პგ/მლ-დან 9,2 პგ/მლ-მდე); ხოლო სისხლის შრატში EGF-ის დონის მკვეთრი მატება (2,70–3,20 ნგ/მლ), ენდომეტრიუმში EGFR-ის სუსტი ექსპრესიის ფონზე, ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს არაკეთილსასურველი ვითარების მანიშნებელი არ უნდა იყოს იმ შემთხვევაში, როცა მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ნორმაში (23,1 პგ/მლ) თუ ნორმის ზღვართან (19,3 პგ/მლ) რჩება;
4. მელატონინი – ეს უნივერსალური ანტიპროლიფერაციული ეფექტისა და ანტინეოპლაზიური მოქმედების მქონე პორმონი – ენდომეტრიუმში EGFR-ის ექსპრესიას გაცილებით მეტად “პასუხობს”, ვიდრე სისხლის შრატში EGF-ის დონეს, რაც მიუთითებს, რომ მოცემულ სიტუაციაში – ენდომეტრიულ ჰიპერპლაზიებში – სწორედ ენდომეტრიუმისეული EGFR უფრო “კანცეროგენულია”, ვიდრე შრატისმიერი EGF. ანუ, თუ კი სისხლის შრატში EGF-ის შემცველობა მომატებულია მნიშვნელოვნად და მეტად (60 ნგ/მლ და მეტი), ხოლო ენდომეტრიუმში EGFR-ის ექსპრესია სუსტია, ეს ვითარება უმჯობესი უნდა აღმოჩნდეს – დაავადების კლინიკური მიმდინარეობისა თუ გამოსავლის კეთილსაიმედოობის თვალსაზრისით, ვიდრე, ვთქვათ, ძლიერი ექსპრესია EGFR-ისა ენდომეტრიუმში და EGF-ის ზომიერად მომატებული დონე სისხლის შრატში (60 ნგ/მლ-მდე);
5. ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს სისხლის შრატში მელატონინის დონის მნიშვნელოვანი ან მკვეთრი კლება (11,2-10,3-8,2 პგ/მლ),

ამასთან ენდომეტრიუმში EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია, კეთილსასურველი ვითარების მანიშნებელი არ უნდა იყოს, და შესაძლოა ამ სიტუაციას მოყვეს ჰიპერპლაზიის სახეცვლილება და გართულება (მარტივი ატიპური ჰიპერპლაზიის/კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის/ნეოპლაზიის მიმართულებით) – სისხლის შრატში EGF-ის შემცველობის არამარტო მნიშვნელოვანი მატების (0,65-0,70 ნგ/მლ), არამედ ნორმის (0,30 ნგ/მლ) პირობებშიც;

6. სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობის მაჩვენებელი ნორმის ზღვართან ან ნორმაში (19,3-23,1პგ/მლ) ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს, ენდომეტრიუმში EGFR-ის სუსტი ექსპრესიის შემთხვევაში, კეთილსასურველი ვითარების მანიშნებელი უნდა იყოს – სისხლის შრატში EGF-ის დონის მნიშვნელოვანი თუ მკვეთრი მატების (0,85-3,20 ნგ/მლ) მიუხედავად;
7. სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობის ზომიერი კლება (17,4 პგ/მლ-დან 15,7 პგ/მლ-მდე) და, ამასთან, ენდომეტრიუმში EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს ყურადსაღებია, ვინაიდან არ არის გამორიცხული ჰიპერპლაზიის სახეცვლილება (მარტივი ატიპური ჰიპერპლაზიის/კომპლექსური ატიპური ჰიპერპლაზიის/ნეოპლაზიის მიმართულებით) – მიუხედავად იმისა, რომ სისხლის შრატში EGF-ის დონე, ძირითადად, ზომიერად არის მომატებული (0,45-0,59 ნგ/მლ); სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობის იმავე დიაპაზონის მაჩვენებლები (ზომიერად დაკლებული 17,9 პგ/მლ-დან 16,0 პგ/მლ-მდე), ენდომეტრიუმში EGFR-ის სუსტი ექსპრესიის ფონზე, ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის შემთხვევაშიც ყურადსაღებია, ვინაიდან სისხლის შრატში EGF-ის დონე მნიშვნელოვნად/გამოხატულად არის მომატებული (0,77-1,70 ნგ/მლ).

## **r eko mendaci ebi kvl evi s Sedegebi s gamo yenebi saT vi s**

1. ენდომეტრიუმის პიპერპლაზიის დროს სისხლის შრატში ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის შემცველობის თანდათანობითი მატება/გაზრდა, რაც პირდაპირპლორციულ კავშირშია ენდომეტრიული პიპერპლაზიის ტიპის გართულებასა და ესტროგენ-დამოკიდებულ ენდომეტრიულ კარცინოგენეზთან, შესაძლოა გამოყენებულ იქნეს კლინიკურ გინეკოლოგიასა და ონკოლოგიაში – როგორც ერთ-ერთი დამატებითი მარკერი – ენდომეტრიუმის პიპერპლაზიის პროგრესიონების საკონტროლოდ;
2. ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური პიპერპლაზიის დროს სისხლის შრატში: ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის შემცველობის მაღალი მაჩვენებელი და, იმავდროულად, მელატონინის კონცენტრაციის დაბალი მაჩვენებელი შესაძლოა, ასევე, გამოყენებულ იქნეს როგორც სკრინინგ-ტესტი – ენდომეტრიუმის ატიპური პიპერპლაზიისა თუ ესტროგენ-დამოკიდებული ენდომეტრიული კარცინომისა;
3. ენდომეტრიუმის პიპერპლაზიის დროს ენდომეტრიუმში ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის ძლიერი ექსპრესია ასევე შესაძლოა გამოყენებულ იქნეს კლინიკურ მორფოლოგიაში – როგორც ფაქტორი – ენდომეტრიუმის პიპერპლაზიის გაავთვისებიანების ტენდენციის მიმანიშნებლად;
4. ენდომეტრიუმის პიპერპლაზიის დროს ენდომეტრიუმში ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის ძლიერი ექსპრესია, ასოცირებული სისხლის შრატში მელატონინის კონცენტრაციის დაბალ მაჩვენებლებთან, შესაძლოა ერთ-ერთ

თვალსაჩინო დიაგნოსტიკურ ტესტად იქნეს გამოყენებული – როგორც  
მაღალი მალიგნიზაციის პოტენციალის მქონე ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის  
მაჩვენებელი;

და ბოლოს:

5. სამეცნიერო თვალსაზრისით,

ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის თუ ენდომეტრიული ენდომეტრიოდული  
კარცინომის დროს სისხლის შრატში ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის  
შემცველობის და ენდომეტრიუმში ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის  
რეცეპტორის ექსპრესიის თაობაზე სინქრონული კვლევები და მათი შედეგები  
ძალიან მწირად არის ასახული მსოფლიო სამეცნიერო ლიტერატურაში;  
საერთოდ არ გვხვდება კვლევები (არც აღნიშნულ სინქრონში და არც  
დამოუკიდებლად) მელატონინის შემცველობის თაობაზე სისხლის შრატში –  
ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიის თუ საშვილოსნოს ენდომეტრიოდული  
კარცინომის დროს. ამიტომ ჩვენი კვლევის შედეგებს შეუძლია გარკვეული  
როლის შეტანა იმ სამეცნიერო ორგანიზაციების ხელშეწყობაში, რომლებიც  
აქტიურად მუშაობენ ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის პროგრესირებისა თუ  
ესტროგენ-დამოკიდებული ენდომეტრიული კარცინოგენების საკითხებზე.

### **bi bl i o gr af i a:**

1. თავართქილადე ა. მელატონინი (ბიოფოგიური ასპექტები და კლინიკური პერსპექტივები). – თბილისი: “მთაწმინდელი”, 2008. – 257 გვ.
2. თავართქილადე ა., კასრაძე გ., კასრაძე დ. მოლეკულური და უჯრედული ონკოლოგია. – თბილისი: “მთაწმინდელი”, 2012. – 334 გვ.
3. Кветной И. М. Вездесущие гормоны. Москва: “Молодая Гвардия”, 1988. 190 с.
4. Ai Z., Yin L., Zhou X. et al. Inhibition of surviving reduces cell proliferation and induces apoptosis in human endometrium cancer // Cancer. – 2006. – Vol. 107, No. 3. – P. 746-756.
5. Altieri D.C. Survivin, cancer networks and pathway-directed drug discovery // Nat Rev Cancer. – 2008. – Vol. 8, No. 1. – P. 61-70.
6. Amezcua C.A., Lu J.J., Felix J.C. et al. Apoptosis may be an early event of progestin therapy for endometrial hyperplasia // Gynecol Oncol. – 2000. – Vol. 79, No. 1. – P. 169-176.
7. Amezcua C.A., Zheng W., Muderspach L.I. et al. Downregulation of bcl-2 is a potential marker of efficacy of progestin therapy in the treatment of endometrial hyperplasia // Gynecol Oncol. – 1999. – Vol. 73, No. 1. – P. 126-136.
8. Anzai Y., Gong Y., Holinka C.F. et al. Effects of transforming growth factors and regulation of their mRNA levels in two human endometrial adenocarcinoma cell lines // J Steroid Biochem Mol Biol. – 1992. – Vol. 42, No. 5. – P. 449-455.
9. Aplin J.D., Charlton A.K., Ayad S. An immunohistochemical study of human endometrial extracellular matrix during the menstrual cycle and first trimester of pregnancy // Cell Tissue Res. – 1988. – Vol. 253, No. 1. – P. 231-240.
10. Apparo K.B.C., Lovely L.P., Gui Y. et al. Elevated endometrial androgen receptor expression in women with polycystic ovarian syndrome // Biol Reprod. – 2002. – Vol. 66, No. 2. – 297-304.

11. Armstrong D.K., Kaufmann S.H., Ottaviano Y.L. et al. Epidermal growth factor-mediated apoptosis of MDA-MB-468 human breast cancer cells // Cancer Res. – 1994. Vol. 54, No. 20. – P. 5280-5283.
12. Atasoy P., Bozdoğan Ö. Mollecular markers in endometrial hyperplasia // CME J Gynecol Oncology. – 2006. – Vol. 11, No. 1. – P. 61-67.
13. Baron A.T., Cora E.M., Lafky J.M. et al. Soluble Epidermal Growth Factor Receptor (sEGFR/sErbB1) as a Potential Risk, Scrinning, and Diagnostic Serum Biomarkers of Epithelial Ovarian Cancer // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2003. – Vol.12, No.2.– P. 103-113.
14. Baron A.T., Huntley B.K., Lafky J.M. et al. Monoclonal antibodies specific for peptide epitopes of the epidermal growth factor receptor's extracellular domain // Hybridoma. – 1997. – Vol.16, No.3. – P. 259-271.
15. Baron A.T., Lafky J.M., Suman V.J. et al. A Preliminary Study of Serum Concentrations of Soluble Epidermal Growth Factor Receptor (sErbB1), Gonadotropins and Steroid Hormones in Healthy Men and Women // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2001. – Vol. 10, No.11. – P. 1175-1185.
16. Baydas G., Canatan H., Turkoglu A. Comparative analysis of the protective effects of melatonin and vitamin E on streptozotocin-induced diabetes mellitus // J Pineal Res. – 2002. – Vol. 32, No 4. – P. 225-230.
17. Berchuck A., Boyd J. Molecular basis of endometrial cancer // Cancer, 1995, Vol. 76, No. 10. – P. 2034-2040.
18. Berchuck A, Soisson A.P., Olt G.J. et al. Epidermal growth factor receptor expression in normal and malignant endometrium // Am J Obstet Gynecol. – 1989. – Vol. 161, No. 12. – P. 1247-1253.
19. Berry W., Doernte A., Conner M. et al. Spontaneously occurring fibroid tumors of the laying hen oviduct // Poult Sci. – 2006. – Vol. 85, No. 11. – P. 1969-1974.
20. Berstein L.M., Kvatchevskaya J.O., Poroshina T.E. et al. Insulin resistance, its consequences for the clinical course of the disease, and possibilities of correction in endometrial cancer // J Cancer Res Clin Oncol. – 2004. – Vol. 130, No. 11. – P. 687-693.
21. Blaustein A., Kurman R.J. *Blaustein's pathology of the female genital tract. 5<sup>th</sup> Edition.* – Springer, 2002. – 1391 p.
22. Boomsma R.A., Mavrogianis P.A., Verhage H.G. Immunocytochemical (ICC) Localization of Transforming Growth Factor-α (TGF-α), Epidermal Growth Factor (EGF), and Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) in the Cat Endometrium and Placenta // Biol Reprod. – 1995. – Vol. 52, Suppl. 1. – P. 88-93.
23. Boomsma R.A., Scott H., Walters K. Immunocytochemical localization of epidermal growth factor-receptor in early embryos of the Japanese medaka fish (*Oryzias latipes*) // Histochem J. – 2001. – Vol. 33, No. 1. – P. 37-42.

24. Boruban M., Altunday K., Kilic G., Blakstein J. From endometrial hyperplasia to endometrial cancer: insight into the biology and possible medical preventive measures // Eur J Cancer Prevent. – 2008. – Vol. 17, Issue 2. – P. 13-138.
25. Brabyn C.L., Franks D.J., Kleine L.P. Long-term exposure to epidermal growth factor results in apoptosis in T51B cells // Biochem Cell Biol. – 1994. – Vol. 72, No. 9-10. – P. 429-438.
26. Brmelin G., Zimmer V., Sauerbrei W. et al. Epidermal growth factor receptor (EGF-R) and various prognostic factors in human endometrial carcinoma // Int J Genecol Cancer. – 1992. – Vol. 2, No.1. – P. 66-74.
27. Bronton L.A. et al Reproductive , menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study // Am J Obstet Gynecol. – 1992. – Vol. 167, No. 5. – P. 1317 - 1325.
28. Brown K.B., Goodband R.D., Tokach M.D. et al. Growth characteristics, blood metabolites, and insulin-like growth factor system components in maternal tissues of gilts fed L-carnitine through day seventy of gestation // J Anim Sci. – 2007. – Vol. 85, No. 7. – P. 1687-1694.
29. Brys M., Semczuk A., Rechberger T., Krajewska W.H. Expression of crbB-1 and crbB-2 genes in normal and pathological human endometrium // Oncology Reports. – 2007. – Vol. 18, No. 1. – P. 261-265.
30. Brezezinski J., Lewinski A. Increased plasma concentration of epidermal growth factor in female patient no-toxic nodular Goiter// Eur J Endocrinol. \_ 1998. \_ Vol.138,N0,4 \_ P.388-393
- .
31. Carpenter G., Cohen S. Epidermal growth factor // J Biol Chem. – 1990. – Vol. 265, No. 14. – P. 7709-7712.
32. Cegini N., Rossi M.J., Masterson B.J. Platelet-derived growth factor (PDGF), epidermal growth factor (EGF), and EGF and PDGF  $\beta$ -receptors in human endometrial tissue: Localization and in vitro action // Endocrinology. – 1992. – Vol. 130, No.4. – P. 2373-2385.
33. Chegini N., Rossi M.J., Masterson B.J. Platelet-derived growth factor (PDGF), epidermal growth factor (EGF), and EGF and PDGF-beta-receptors in human endometrial tissue: localization and in vitro action // Endocrinology. – 1992. – Vol. 130, No. 4. – P. 2373-2385.
34. Chen X., Zhang Z., Feng Y. et al. Aberrant survivian expression in endometrial hyperplasia: another mechanism of progestin resistance // Mod Pathol. – 2009. – Vol. 22, Issue 5. – P. 699-708.
35. Choi J.W., Lee H.A., Lee S.R. et al. **The expression of epidermal growth factor and fibroblast growth factor-2 in the eutopic endometrium of women with endometriosis // Korean J Obstet Gynecol.** – 2005. – Vol. 48, No. 3. – P. 701-708.
36. Citri A., Yarden Y. EGF-ERBB signaling towards the systems level // Nat Rev Mol Cell Biol. – 2006. – Vol.7, No. 7. – P. 505-516.
37. Cohen S. Isolation of a Mouse Submaxillary Gland Protein Accelerating Incisor Eruption and Eyelid Opening in the New-born Animal // J Biol Chem. – 1962. – Vol. 237, No. 5. – P. 1555-1562.

38. Croci D.G., Cogno I.S., Vittar N.B. et al. Silencing surviving gene expression promotes apoptosis of human breast cancer cells through a caspase-independent pathway // J Cell Biochem. – 2008. – Vol. 105, No. 2. – P. – 381-390.
39. De Larco J. E., Todaro G. J. Growth factors from murine sarcoma virus-transformed cells // Proc nat Acad Sci USA. – 1978. – Vol. 75, No. 8. – P. 4001-4005.
40. Derynck R., Goeddel D.V., Ullrich et al. Synthesis of messenger RNAs for transforming growth factor  $\alpha$  and  $\beta$  and the epidermal growth factor receptor by human tumors // Cancer Res. – 1987. – Vol. 47, No. 3. – P. 707-712.
41. Dreux A.C., Lamb D.J., Modjtahedi H., Ferns G.A. The epidermal growth factor receptors and their family of ligands: their putative role in atherogenesis // Atherosclerosis. – 2006. – Vol. 186, No 1. – P. 38-53.
42. Dubocovich M.L. Melatonin receptors: are there multiple subtypes?// Trends Pharmacol Sci. – 1995. – Vol. 16, No. 2. – P. 50-56.
43. Dun-Xian Tan, Lucien C., Manchester M.P. et al. One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? // J Pineal Res. – 2007. – Vol.42, No. 1. – P. 28-42.
44. Ebelt H., Peschke D., Brömmme H.J. et al. Influence of Melatonin on free radical induced changes in rat pancreatic beta-cells in vitro //J Pineal Res. – 2000. – Vol. 28, No. 1. – P. 65-72.
45. Ebert A.D., Wechselberger C., Frank S. et al. Cripto-1 induces phosphatidylinositol 3'-kinase-dependent phosphorylation of AKT and glycogen synthase kinase 3  $\beta$  in human cervical carcinoma cells // Cancer Res. – 1999. – Vol. 59, No. 18. – P. 4502-4505.
46. Ebert A.D., Wechselberger C., Martinez-Lacaci I. et al. Expression and function of EGF-related peptides and their receptors in gynecological cancer - From Basic Science to Therapy // J Recept Signal Transduct Res. – 2000. – Vol. 20, No. 1. – P. 1-46.
47. Ejskjaer K., Sorensen B.S., Poulsen S.S. et al. Expression of the epidermal growth factor system in human endometrial during the menstrual cycle // Mol Hum Reprod. – 2005. – Vol. 11, No. 8. – P. 543-551.
48. Ejskjaer K., Sorensen B.S., Poulsen S.S. et al. Expression of the epidermal growth factor system in endometrial cancer // Gynecol Oncol. – 2007. – Vol. 104, No. 1. – P. 158-167.
49. Ejskjaer K., Sorensen B.S., Poulsen S.S. et al. Expression of the epidermal growth factor system in eutopic endometrium from women with endometriosis differs from that in endometrium from healthy women // Genecol Obstet Invest. – 2009. – Vol. 67, No. 2. – P. 118-126.
50. Epplein M., Reed S.D., Voigt K.M. et al. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history // Am J Epidemiol. – 2008. – Vol. 168, No. 6. – P. 563-570.
51. Erkanli S., Bolat F., Kayaselcuk F. et al. COX-2 and survivin are overexpressed and survivin are overexpressed and positively correlated in endometrial carcinoma // Gynecol Oncol. – 2007. – Vol. 104, No. 2. – P. 320-325.

52. Erkanli S., Kayaselcuk F., Kursu E. et al. Expression of surviving, PTEN and p27 in with normal, hyperplastic carcinomatous endometrium // Int J Gynecol Cancer. – 2006. – Vol. 16, Issue 3. – P. 1412-1418.
53. Espindola D., Kennedy K.A., Fischer E.G. Management of Abnormal Uterine Bleeding and the Pathology of Endometrial Hyperplasia // Obstet Gynecol Clin North Am. – 2007. – Vol. 34, Issue 4. – P. 717-737.
54. Fallon J.H., Seroogy K.B., Loughlin S.E. et al. Epidermal growth factor immunoreactive material in the central nervous system: location and development // Science. – 1984. – Vol. 224, No. 4653. – P. 1107–1109.
55. Ferenczy A., Gelfand M. The biologic significance of cytologic atypia in progestogen-treated endometrial hyperplasia // Am J Obstet Gynecol. – 1989. – Vol. 160, No. 1. – P. 126-131
56. Frasor J., Danes J.M., Komm B. et al. Profiling of estrogen up- and down-regulated gene expression in human breast cancer cells: insights into gene networks and pathways underlying estrogenic control of proliferation and cell phenotype // Endocrinology. – 2003. – Vol. 144, No. 10. – P. 4562-4574.
57. Friberg E., Mantzoros C.S., Wolk A. Diabetes and risk of endometrial cancer: a population-based prospective cohort study // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2007. – Vol. 16, No. 2. – P. 276-280.
58. Friel A.M., Growdon W.B., McCann Ch.K. et al. Mouse models of uterine corpus tumors: clinical significance and utility // Frontiers in Bioscience E2. – 2010, June 1, Special Issue. – P. 882-905.
59. Fuller A.F., Seiden M.V., Young R.H. *Uterine Cancer*. – PMPH-USA, 2004. – 230 p.
60. Geier A., Berry R., Haimsohn M. et al. Epidermal growth factor, phorbol esters, and amintricarboxylic acid are survival factors for MDA-231 cells exposed to adriamycin // In vitro Cellular and Developmental Biology of Animals. – 1994. – Vol. 30A, Issue 12. – P. 867-874.
61. Gershtein E.S., Bocharova L.B., Ermilova V.D. et al. Epidermal growth factor receptors and their ligands in endometrial carcinoma: correlation with clinico-morphological factors and steroid receptors // Vopr Onkol. – 2000. – Vol. 46, No. 2. – P. 180-186.
62. Gerstenberg C., Allen W.R., Stewart F. Factors controlling epidermal growth factor (EGF) gene expressing in the endometrium of the mare // Mol Reprod Dev. – 1999. – Vol. 53, No. 2. – P. 255-265.
63. Giudice L. *Genes associated with embryonic attachment and the role of progesterone* // J Reprod Med. – 1999. – Vol. 44, Suppl. 2. – P. 165-171.
64. Gompel A., Sabourin J.C., Martin A. et al. Bcl-2 expression in normal endometrium during the menstrual cycle // Am J Pathol. – 1994. – Vol. 144, No. 6. – P. 1195-1202.

66. Gout I., Dhand R., Panayotou G. et al. Expression and characterization of the p85 subunit of the phosphatidylinositol 3-kinase complex and a related p85 beta protein by using the baculovirus expression system // Biochem J. – 1992. – Vol. 288, Pt 2. – P. 395–405.
67. Grimbizis G., Tsalikis T., Tzioufa V. et al. Regression of endometrial hyperplasia after treatment with the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin: a prospective study // Oxf J Med Hum Reprod. – 1999. – Vol. 14, No. 2. – P. 479-484.
68. Gul A.E., Keser S.H., Barisik N.O. et al. The relationship of cerb B 2 expression with estrogen receptor and progesterone receptor and prognostic parameters in endometrial carcinomas // Diagnostic Pathology. – 2010. – Vol. 5, No. 1. – P. 13-20.
69. Gurge E. Endometrial cancer: biochemical and clinical correlates // Natl Cancer Inst. – 1991. – Vol. 83, No. 6. – P. 405-416.
70. Haining R.E.B., Cameron I.T., van Papendorp C. et al. Epidermal growth factor in human endometrium: proliferative effects in culture and immunocytochemical localization in normal and endometriotic tissues // Hum Reprod. – 1991. – Vol. 6, No. 9. – P. 1200-1205.
71. Harris R.C., Chung E, Coffey R.J. EGF receptor ligands // Exp Cell Res. – 2003. – Vol. 284, No. 1. – P. 2–13.
72. Hassan M.H., Salama S.A., Arafa H.S.S. et al. Adenovirus-Mediated Delivery of Dominant-Negative Estrogen Receptor Gene in Uterine Leiomyoma Cells Abrogates Estrogen- and Progesterone-Regulated Gene Expression // J Clin Endocrinol Metabol. – 2007. – Vol. 92, No. 10. – P. 3949-3957.
73. Herbst R. Review of epidermal growth factor receptor biology // Inter J Radiation Oncol Biol Physics. – 2004. – Vol. 59, Issue 2 (Suppl. 1). – P. 21–26.
74. Herting A.T., Sommers S.C., Bengoff H. Genesis of endometrial carcinoma; carcinoma in situ // Cancer. – 1949. – Vol. 2, No. 6. – P. 964-971.
75. Hesketh R The Oncogene and Tumor Suppressor Gene. 2<sup>nd</sup> Edition . – San Diego: Academic Press, 1997. – P. 150-156.
76. Hofmann G.E., Scott R.T.Jr., Bergh P.A., Deligdisch L. Immunohistochemical localization of epidermal growth factor in human endometrium, decidua, and placenta // J Clin Endocrinol Metabol. – 1991. – Vol. 73, No. 4. – P. 882-887.
77. Horn L, Meinel A., Handzel R., Einenkel J. Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma: An update // Annals of Diagnostic Pathology. – 2007. – Vol. 11, Issue 4. – P. 297-311.

78. Huang Y., Hua K., Zhou X. et al. Activation of the PI3K/AKT pathway mediates FSH-stimulated VEGF expression in ovarian serous cystadenocarcinoma // Cell Res. – 2008. – Vol. 18, Issue 7. – P. 780-791.
79. Huet-Hudson Y.M., Chakraborty C., De S.K. et al. Estrogen regulates the synthesis of epidermal growth factor in mouse uterine epithelial cells // Mol Endocrinol. – 1990. – Vol. 4, No. 3. – P. 510-523.
80. Ignar-Trowbridge D.M., Teng C.T., Ross K.A. et al. Peptide growth factors elicit estrogen receptor-dependent transcriptional activation of an estrogen-responsive element // Mol Endocrinol. – 1993. – Vol. 7, No. 8. – P. 992-998.
81. Imai T., Kurachi H., Adachi K., Adachi H. et al. Changes in epidermal growth factor receptor and the levels of its ligands during menstrual cycle in human endometrium // Biol Reprod. – 1995. – Vol. 52, No. 4. – P. 928-938.
82. Irvin J.C., Utian W.H., Eckert R.L. Sex steroids and growth factors differentially regulate the growth and differentiation of cultured human endometrial stromal cells // Endocrinology. – 1991. – Vol. 129, No. 5. – P. 2385-2392.
83. Ishihara S., Taketani Y., Mizuno M. Epidermal growth factor-like immunoreactivity in human endometrium // Asia Oceania J Obstet Gynecol. – 1990. – Vol. 1, No. 2. – P. 165-168.
84. Ismail S.M. Histopathological challenges in the diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma // Current Diagnostic pathology. – 2006. – Vol. 12, Issue 5. – P. 312-324.
85. Katagiri S., Takahashi Y. Changes in EGF concentrations during estrous cycle in bovine endometrium and their alterations in repeat breeder cows // Theriogenology. – 2004. – Vol. 62, No. 1-2. – P. 103-112.
86. Kennedy T.G., Brown K.D., Vaughan T.J. Expression of the genes for the epidermal growth factor receptor and its ligands in porcine endometrium // Biol Reprod. – 1994. – Vol. 50, No. 4. – P. 751-756.
87. Khalifa M.A., Abdoch A.A., Mannel R.S. et al. Prognostic utility of epidermal growth factor receptor overexpression in endometrial adenocarcinoma // Cancer. – 1994. – Vol. 73, No. 2. – P. 370-376.
88. Kida K., Maezono Y., Kawate N. et al. Epidermal growth factor, transforming growth factor-alpha, and epidermal growth factor receptor expression and localization in the canine endometrium during the estrous cycle and in bitches with pyometra // Theriogenology. – 2010. – Vol. 73, No. 1. – P. 36-47.
89. Kimura D. Cell growth processes : new research. – Nova Publishers, 2008. – 237 p.
90. Kleinstein J., Westermann W., Mennenga K. et al. Estrogen induces expression of endometrial growth factor receptors before implantation // Am J Reprod Immunol. – 1993. – Vol. 30, No. 2-3. – P. 58-62.
91. Koike H., Sekine Y., Kamiya M. et al. Gene expression of surviving and its spliced isoforms associated with proliferation and aggressive phenotypes of prostate cancer // Urology. – 2008. – Vol. 72, Issue 6. – P. 1229-1233.

92. Konno R., Yamakaawa H., Utsunomiya H. et al. Expression of surviving and Bcl-2 in the normal human endometrium // Mol Hum Reprod. – 2000. – Vol. 6, No. 6. – P. 529-534.
93. Koseki C., Herzlinger D., al-Awqati Q. Apoptosis in metanephric development // J Cell Biol., – 1992. – Vol. 119, No.5. – P.1327-1333.
94. Kumatsu N., Maekawa T., takeuchi S., Takahashi S. *Epidermal Growth Factor and Transforming Growth Factor-ALPHA Stimulate the proliferation of Mouse Uterine Stromal Cells* // Zool Sci. – 2003. – Vol. 20, No. 5. – P. 639-645.
95. Kurman R.J., Kaminski P.F., Norris H.J. The behavior the endometrial hyperplasia. A longterm study of “untreated” hyperplasia in 170 patients // Cancer. – 1985. – Vol. 56, Issue 2. – P. 403-412.
96. Ladines-Llave C.A., Maruo T., Manalo A.S., Mochizuki M. Cytologic localization of epidermal growth factor and its receptor in development human placenta varies over the course of pregnancy // Am J Obstet Gynecol. – 1991. – Vol. 165, No. 5, Pt 1. – P. 1377-1382.
97. Lee D.C. TGF- $\alpha$ : Expression and biological activities of the integral membrane precursor // Mol Reprod Dev. – 1990. – Vol. 27, No.1. – P.37-45.
98. Leone M., Costantini C., Gallo G. et al. Role of growth factors in the human endometrium during aging. // Maturitas. – 1993. – Vol. 16, No. 1. – P.31-38.
99. Lessey B.A., Gui Y., Apparao K.B. et al. *Regulated expression of heparin-binding EGF-like growth-factor (HB-EGF) in the human endometrium. A potential role during implantation* // Mol Reprod Dev. – 2002. – Vol. 62, No. 4. – P. 446–455.
100. Li F., Brattain M.G. Role of the Survivin gene in pathophysiology // Am J Pathol. – 2006. – Vol. 169, No.1. – P. 1-11.
101. Li F., Ling X. Survivin study: an update of ‘what is the next wave’? // J Cell Physiol. – 2006. – Vol. 208, No. 3 . – P. 476-486.
102. Linkov F., Edwards R., Black J. et al. Endometrial Hyperplasia, endometrial cancer and prevention: gaps in existing research of modifiable risk factors // Eur J Cancer. – 2008. – Vol. 44, No. 12. – P.1632-1644.
103. Llorens M.A., Bermejo M.J., Salcedo M.C. et al. Epidermal growth factor receptors in human breast and endometrial carcinoma // J Steroid Biochem. – 1989. – Vol. 34, No. 1-6. – P. 505-509.
104. Lokwood C.J. Regulation of plasminogen activator inhibitor 1 expression by interaction of epidermal growth factor with progesterin during decidualization of human endometrial stromal cells // Am J Obstet Gynecol. – 2001. – Vol. 184, Issue 5. – P.798-805.
105. Luciano A.M., Pappalardo A., Ray C., Peluso J.J. Epidermal growth factor inhibits large granulose cell apoptosis by stimulating progesterone synthesis and regulating the distribution of intracellular free calcium // Biol Reprod. – 1994. – Vol. 51, No.4. – P. 646-654.
106. Margulis V., Lotan Y. Shariat S.F. Survivin: a promising biomarker for detection and prognosis of bladder cancer // World J Urol. – 2008. – Vol. 26, No.1. – P. 59-65.

107. Marozkina N.V., Stiefel S.M., Frierson H.F.Jr., Parsons S.J. MMTV-EGF receptor transgene promotes preneoplastic conversion of multiple steroid hormone-responsive tissues // J Cell Biochem. – 2008. – Vol. 103, No. 6. – P. 2010–2018.
108. Marriott L.K., McGann-Gramling K.R., Haus-Wegrzyniak B. et al. Brain Infusion of Lipopolysaccharide Increases Uterine Growth as Function of Estrogen Replacement Regimen: Suppression of Uterine Estrogen Receptor-alpha by Contrast, But Not Pulsed, Estrogen Replacement // Endocrinology. – 2007. – Vol. 148, No. 1. – P. 232-240.
109. Maruo T., Matsuo H., Murata K., Mochizuki M. Gestational age-dependent dual action of epidermal growth factor on human placenta early in gestation // J Clin Endocrinol Metab. – 1992. – Vol.75, No. 5. – P. 1362-1367.
110. Massague J. Epidermal growth factor-like transforming growth factor. II. Interaction with epidermal growth factor receptors in human placenta membranes and A431 cells.// J Biol Chem. – 1983. – Vol. 258, No.22, Issue of November 25. – P.13614-13620.
111. Mazur M.T. Endometrial hyperplasia/adenocarcinoma. A conventional approach // Annals of Diagnostic Pathology. – 2005. – Vol. 9, Issue 3. – P. 174-181.
112. McBean J.H., Brumsted J.R., Stirewalt W.S. In vivo Estrogen Regulation of Epidermal Growth Factor Receptor in Human Endometrium // J Clin Endocrinol Metabol. – 1997. – Vol. 82, No.5. – P. 1467- 1471.
113. McCormick B.A., Wilburn R.D., Thomas M.A. et al. Endometrial thickness predicts endometrial hyperplasia in patients with polycystic ovary syndrome // Fertility and Sterility. – 2011. –Vol. 95, Issue 8. – P. 2625-2627.
114. Mellor S.J., Thomas E.T. Interactions between oestradiol and epidermal growth factor in endometrial stromal proliferation and differentiation // J Reprod Fertil. – 1995. – Vol. 104, No.1. – P. 157-164.
115. Merlo J.R., Basolo F., Fiore L. et al. p53-dependent and p53-independent activation of apoptosis in mammary epithelial cells reveals a survival function of EGF and insulin // J Cell Biol. – 1995. – Vol. 128, No.6. – P.1185-1196.
116. Messing E.M., Reznikoff C.A. Epidermal growth factor and its receptor: Markers of – and targets for – chemoprevention of Bladder cancer // J Cell Biochem. – 1992. – Vol. 161, Suppl. 1. – P. 56-62.
117. Mills A.M., Longacre T.A. Endometrial hyperplasia // Seminars in Diagnostic Pathology. – 2010. – Vol. 27, Issue 4. – P. 199-214.
118. Miturski R., Semczuk A., Postawski K., Jakowicki J.A. Epidermal growth factor receptor immunostaining and epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase activity in proliferative and neoplastic human endometrium // Tumour Biol. – 2000. – Vol. 21, No.6. – P. 358-366.
119. Miyauchi A., MoMoeda M., Nakabayashi M et al. Regulation of the plasminogen activator/plasmin system by epidermal growth factor in cultured human endometrial cells // Hum Reprod. – 1995. Vol. 10, No. 12. – P. 3284-3288.
120. Modjtahedi H., Dean C. The receptor for EGF and its ligands: Expression, prognostic value and target for therapy in cancer // Int J Oncol. – 1994. – Vol. 4, No. 2. – P. 277-296.

121. Moinfar F., Gogg-Kamerer M., Sommersacher A. et al. Endometrial Stromal Sarcomas Frequently Express Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR, HER-1): Potential Basis for a New Therapeutic Approach // *Am J Surg Pathol.* – 2005. – Vol. 29, Issue 4. – P. 485-489.
122. Möller B., Rasmussen C., Lindblom B., Olovson M. Expression of the angiogenic growth factors VEGF, FGF-2, EGF and their receptors in normal human endometrium during the menstrual cycle // *Mol Hum Reprod.* – 2001. – Vol. 7, No. 1. – P. 65-72.
123. Montgomery B.E., Daum G.S., Duntun C.J. Endometrial hyperplasia: a review // *Obstet Gynecol Surv.* – 2004. – Vol. 59, No. 5. – P. 368-378.
124. Montagneus S., Middlton B., Mani A.R. et al. Melatonin Rhytms in Patients with Cirrhosis // *Am J Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105, No. 1. – P. 220-222.
125. Müllhuause J., Crescimano C., Kaufman P. et al. Differentiation and proliferation patterns in human trophoblast revealed by c-erbB-2 oncogene product and EGF-r // *J Histochem Cytochem.* – 1993. – Vol. 41, No. 2. – P. 165-175.
126. Murphy L.J., Ghahary A. Uterine IGF-1:regulation of expression and its role in estrogen-induced uterine proliferation // *Endocrinol Rev.* – 1990. Vol. 11, No. 3. – P. 443-453.
127. Muzphy L.J., Ghahery A. Uterine Insulin-like Growth Factor-1: Regulation of Expression and its Role in Estrogen-Induced Uterine proliferation // *Endocrin Rev.* – 1990. – Vol. 11, No. 3. – P. 443-453.
128. Nagai N., Oshita T., Fujii T., et al. Prospective analysis of DNA ploidy, proliferative index and epidermal growth factor receptor as prognostic factors for pretreated uterine cancer // *Oncol Rep.* – 2000. – Vol. 7, No. 3. – P. 551-559.
129. Nelson K.G., TakahaSI t., Bossert N.L et al. Epidermal growth factor replaces estrogen in the stimulation of female genital-tract growth and differentiation // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1991. – Vol. 88, No.1. – P.21-25.
130. Niikura H., Sasano H., Kaga K. et al. Expression of epidermal growth factor family proteins and epidermal growth factor receptor in human endometrium // *Human Pathology.* – 1996. – Vol. 27, Issue 3. – P. 282-289.
131. Niikura H., Sasano H., Matsunaga G. et al. Prognostic value of epidermal growth factor receptor expression in endometrioid endometrial carcinoma // *Hum Pathol.* – 1995. – Vol. 26, No. 8. – P. 892-896.
132. Nyholm H.C., Nielsen A.L., Ottesen B. Expression of epidermal growth factor receptors in human endometrial carcinoma // *Gynecol Pathol* – 1993. – Vol. 12, No. 3. – P. 241-245.
133. Ohtani S., Okuda K., Ohtani M., Yamada J. Immunohistochemically-determined changes in the distribution of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and epidermal growth factor (EGF) in the bovine endometrium during the estrous cycle // *Journal of Veterinary Medical Science.* – 1996. – Vol. 58, No. 12. – P. 1211-1217.

134. Otsuki Y., Missaki O., Sugimoto O. et al. Cyclic bcl-2 gene expression in human uterine endometrium during menstrual cycle // Lancet. – 1994. – Vol. 344, No. 1. – P.28-29.
135. Oza A.M., Eisenhauer E.A., Elit L. et al. Phase II Study of Erlotinib in Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer: NCIC IND-148 // J Clin Oncol. – 2008. – Vol. 26, No 26. – P. 4319-4325.
136. Pallares J., Martinez-Guitarte J.L., Dolcet X. et al. Survivin expression in endometrial carcinoma: a tissue microarray study with correlation with PTEN and STAT-3 // Int J Gynecol Pthol. – 2005. – Vol. 24, Issue 3. – P. 247-253.
137. Panagal A., Costăhessu G., Aldea M. Endometrial hyperplasia, diagnosos. Clinical paraclinical examen and management // rev Med Chir Soc Med Nat lasi. – 2010. – Vol. 114, No. 2. – P. 445-449.
138. Pan B., Senguko K., Takuma N. et al. Differential expression of heparin- binding epidermal growth factor-like growth factor in the rat // Molec Cell Endocrinol. – 2004. – Vol. 214, Issue 1-2. – P. 1-8.
139. Panda J.K. One-stop clinic for postmenopausal bleeding // J Reprod Med. – 2002. – Vol. 47, No. 9. – P. 761-766
140. Perez-Medina T., Bajo J., Folgueira G. et al. Atypical endometrial hyperplasia treatment with progestogens and gonadotrpin-releasing hormone analogues: long-term foloow-up // Gynecol Oncol. – 1999. – Vol. 73, No. 2. – P. 299-304.
141. Pierpaoli W., Regelson W., Colman C. Melatonin miracle. – New York, London, Toronto, Sydney, Tokyo, Singapor: “Pocket Books”. – 2011. – 314 p.
142. Prentice A., Thomas E.J., Weddell A. et al. Epidermal growth factor receptor expression in normal endometrium and endometriosis: an immunohistological study // Br J Obstet Gynecol. – 1992. – Vol. 99, Issue 5. – P. 395-398.
143. Pungal A., Balen R., Cotutio C. Hormone receptors and markers in endometrial hyperplasia. Immunohistochemical study // Rev Med Chir Soc Med Nat lasi. – 2010. – Vol. 114, No. 1. – P. 180-184.
144. Reis F.M, Lhullier C, Edelweiss M.I, Spritzer P.M.In Vivo Assessment of the Regulation of Transforming Growth Factor Alpha, Epidermal Growth Factor (EGF), and EGF Receptor in the Human Endometrium by Medroxyprogesterone Acetate // J Assist Reprod Genet. – 2009. – Vol. 22, No. 1. – P. 19-24.
145. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease (8<sup>th</sup> Edition) /Ed. by V. Kumar, A.K. Abas, N. Fausto, J. Aster. – Philadelhpia, 2010. – 1450 p.
146. Salat-Baroux J., Romain S., Alvarez S. et al. Biochemical and immunohistochemical multiparametric analysis of steroid receptors and growth factor receptors in human normal endometrium in spontaneous cycles and after the induction of ovulation // Hum Reprod. – 1994. – Vol. 9, No. 2. – P. 200-208.
147. Santoro N. *Amenorrhea: A case-Based, Clinical Guide*. – Springer, 2010. – 218 p.

148. Sayeed A., Konduri S.D., Liu W. et al. Estrogen receptor alpha inhibits p53-mediated transcriptional repression: implications for the regulation of apoptosis // Cancer Res. – 2007. – Vol. 67, No. 16 . – P. 7746-7755.
149. Scambia G., Benedetti Panici P., Battaglia F. et al. Significanse of epidermal growth factor in advanced ovarian cancer // J Clin Oncol. – 1992. – Vol. 10, No. 4. – P. 529-535.
150. Scambia G., Benedetti Panici P., Ferrandina G. et al. Significance of epidermal growth factor receptor expression in primary human endometrial cancer // Int J Cancer. – 1994. – Vol. 56, No. 1. – P. 26-30.
151. Scully R.E. Definition of precursors in gynecologic cancer // Cancer. – 1981. – Vol. 48, Suppl. 2. – P. 531-537.
152. Shen K., Noval R.F. Fas-signaling and effects on receptor tyrosine kinase signal transduction in human breast epithelial cells // Biochem Biophys Res Commun. – 1997. – Vol. 230, No. 1. – P. 89-93.
153. Shen Z.Q., Zhu H.T., Lin J.F. Reverse of progestin-resistant atypical endometrial hyperplasia by metformin and oral contraceptives // Obstet Gynecol. – 2008. – Vol. 112, No. 2, part 2. – P. 465-467.
154. Singer G.A., Stowitzki T., Retting I., Kimming R. Flow cytometric detection and binding studies of human endometrial stromal cell growth factor receptor in monolayer culture: influence of progesterone // Hum Reprod. – 1998. – Vol. 4, No. 6. – P. 577-583.
155. Sivridis E., Giatromanolaki A. The endometrial hyperplasias revisited // Virchows Arch. – 2008. – Vol. 453, No. 3. – P. 223-231.
156. Sivridis E., Gitromanilaki A. The pathogenesis of endometrial carcinomas at menopause: facts and figures // J Clin Pathol. – 2011. – Vol. 64, No. 7. – P. 553-560.
157. Slayden O.D., Brenner R.M. Hormonal regulation and localization of estrogen, progestin and androgen receptors in the endometrium of nonhuman primates: effects of progesterone receptor antagonists // Arch Histol Cytol. – 2004. – Vol. 67, No. 4. – P. 393–409.
158. Sloney M.J., Verhage H.G., Fazleabas AT. Epidermal growth factor, transforming growth factor receptor localization in the baboon (*Papio anubis*) uterus during the menstrual cycle and early pregnancy // J Soc Gynecol Invest. – 1994. – Vol. 1, No. 4. – P. 277-284.
159. Smith K., Lejeune S., Harris A.H., Ress M.C.P. Epidermal growth factor receptor in human uterine tissues // Hum Reprod. – 1991. – Vol. 6, No. 5. – P. 619-622.
160. Sorosky J.I. Endometrial cancer // Obstet Gynecol. – 2008. – Vol. 111, No. 2, part 1. – P. 436-447.
161. Soufla G., Sifakis S., Spandidos D.A. FGF2 transcript levels are positively correlated with EGF and IGF-1 in the malignant endothelium // Cancer Lett. – 2008. – Vol. 259, Issue 2. – P. 146-155.
162. Speroff L., Fritz M.A. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. – Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – 1334 p.

163. Spicer J. M., Siebert I., Kruger T.F. Postmenopausal bleeding: a diagnostic approach for both private and public sectors // Gynecol Obstet Invest. – 2006. – Vol. 61, No. 3. – P. 174-178.
164. Sporn M. B., Todaro G. J. Autocrine secretion and malignant transformation of cells // New Engl J Med. – 1980. – Vol. 303, No. 15. – P. 878-880.
165. Stavreus-Evers A., Aghajanova L., Brismar H. et al. Co-existence of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor and pinopodes in human endometrium at the time of implantation // Mol Hum Reprod. – 2002. – Vol. 8, Issue 8. – P. 765–769
166. Steffensen K.D., Waldstrom M., Andersen R.F., et al. Protein levels and gene expressions of the epidermal growth factor receptors, HER1, HER2, HER3 and HER4 in benign and malignant ovarian tumors // Int J Oncol. – 2008. – Vol. 33, No. 1. – P. 195-204.
167. Stewart F., Power C.A., Lennard S.N. et al. Identification of the horse epidermal growth factor (EGF) coding sequence and its use in monitoring EGF gene expression in the endometrium of the pregnant mare // J Mol Endocrinol. – 1994. – Vol. 12, No. 3. – P. 341-350.
168. Stortelers C., Souriau C., van Liempt E. et al. // Biochemistry. – 2002. – Vol. 41, No. 27. – P. 8732–8741.
169. Strowitzki T., Germeyer A., Popovici R., von Wolff M. The human endometrium as a fertility-determining factor // Hum Reprod Upd. – 2006. – Vol. 12, Issue 5. – P. 617-630.
170. Tabibzadeh S. signals and molecular pathways involved in apoptosis, with special emphasis on human endometrium // Hum Repord Update. – 1995. – Vol. 23, No. 3. – P. 303-323.
171. Taketani Y., Mizuno M. Cyclic changes in epidermal growth factor in human endometrial during menstrual cycle // Endocrinol Jpn. – 1988. – Vol. 35, No. 1. – P. 19-25.
172. Taketani Y., Mizuno M. Evidence for direct regulation of epidermal growth factor receptors by steroid hormones in lumen endometrial cells // Hum Reprod. – 1991. – Vol. 6, No. 10. – P. 1365-1369.
173. Tanaka K., Iwamoto S., Gon G. et al. Expression of survivin and its relationship to loss of apoptosis in breast carcinomas // Clin Cancer Res. – 2000. – Vol. 6, No. 1. – P. 127-134.
174. Tanaka T., Mizuno K., Miyama M. et al. Enhanced Fas/CD95-mediated apoptosis by epidermal growth factor in human endometrial epithelial cells // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 1999. – Vol. 86, No 2. – P. 189-194.
175. The poneal gland and cancer:neuroimmunoendocrine mechanisms in malignancy / Ed. By C. Bartsh, H. Bartsh, D.E. Blask, D.P. Cardinali, W.J.M. Hrushesky, D. Mecke. – Berlin. Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2001. – 565 p.
176. Tilly J.L., Billing H., Kowalski K.I., Hshch A.J. Epidermal growth factor and basic fibroblast growth factor suppress the spontaneous onset of apoptosis in cultured rat ovarian granulose cells and follicles by a tyrosine kinase-dependent mechanism // Mol Endocrin. – 1992. – Vol. 6, No. 11. – P. 1942-1950.
177. Tomaszewski J., Miturski R., Kotarski J. Concentration of epidermal growth factor (EGF) in serum of women with endometrial cancer // Ginekol Pol. – 1996. – Vol. 67, No. 5. – P. 248-253.

178. Tsutsumi O., Yano T., Taketani Y. Phosphofructokinase activity as a measure of maturation of rat oocytes developed in vivo and in vitro // Horm Res. – 1994. – Vol. 41, Suppl. 1. – P. 63-67.
179. Vaahokari A., Aberg T., Thesleff I. Apoptosis in the developing tooth; association with an embryonic signaling center and suppression by EGF and FGF-4 // Development. – 1996. – Vol. 122, No. 1. – P. 121-129.
180. Vellios F. Endometrial hyperplasia and carcinoma in situ // Gynecol Oncol. – 1974. – Vol. 2, No. 2-3. – P. 152-161.
181. Venturi S., Venturi M. Iodine in evolution of salivary glands and in oral health // Nutrition and Health. – 2009 – Vol. 20, No. 2. – P. 119–134.
182. Vlodavsky I., Brown K., Gospodarowich D. A comparison of the binding of epidermal growth factor to cultured granulosa and luteal cells // J Biol Chem. – 1978. – Vol. 253, No. 10. – P. 3744-3750.
183. Wang D., Konishi I., Koshyama M. et al. Expression of c-erbB-2 protein and epidermal growth factor receptor in endometrial carcinomas. Correlation with clinicopathologic and sex steroid receptor status // Cancer. – 1993. – Vol.72, No. 9. – P. 2628-2637.
184. Wang S., Pudney J., Song J. et al. Mechanisms involved in the evolution of progestin resistance in human endometrial hyperplasia – precursor of endometrial cancer // Gynecol Oncol. – 2003. – Vol. 88, No .2. – P. 108-117.
185. Warnecke-Eberz U., Baldus S.E., Bolschweiler E. et al. Up-regulation of surviving mRNA might be a marker for non-invasive detection of non-small cell lung cancer rather than for prognosis // Anticancer Res. – 2008. – Vol. 28, No. 3A. – P. 1525-1529.
186. Watson H., Franks S., Bonney R.C. Regulation of epidermal growth factor receptor by androgens in human endometrial cells in culture // Hum Reprod. – 1998. – Vol. 13, No. 9. – P. 2585-2591.
187. Wentz W.B. Progestin therapy in endometrial hyperplasia // Gynecol Oncol. – 1974. – Vol. 2, No. 2-3. – P. 362-367.
188. Wong L., Deb T. B., Thompson S. A. et al. A differential requirement for the COOH-terminal region of the epidermal growth factor (EGF) receptor in amphiregulin and EGF mitogenic signaling // J Biol Chem. – 1999. – Vol. 274, No. 13. – P. 8900–8909.
189. Yu H., Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression // J Natl Cancer Inst. – 2000. – Vol. 92, No. 18. – P. 1472-1489.
190. Zaffaroni N., Pennati M., Colella G. et al. Expression of the anti-apoptotic gene surviving correlates with taxol resistance in human ovarian cancer // Cell Mol Life Sci. – 2002. – Vol. 59, No. 8 . – P. 1406-1412.
191. Zarcone R., Bellini P., Cardone G. et al. Epidermal growth factor receptor expression: Is it the same in normal and malignant endometria? // Clin Exp Obstet Gynecol. – 1995. – Vol. 22, No. 4. – P. 298-300.

192. Zhang M., Latham D.E., Delaney M.A. et al. Survivin mediates resistance to antiandrogen therapy in prostate cancer // Oncogene. – 2005. – Vol. 24, Issue 15. – P. 2474-2482.
193. Zhang M., Mukherjee N., Bermudez R.S. et al. Adnovirus-mediated inhibition of survivin expression sensitizes human prostate cancer cells to paclitaxel in vitro and in vivo // Prostate – 2005. – Vol. 64, No. 3. – P. 293-302.
194. Zupi E., Sbracia M., Marconi D. et al. TNF-alpha expression in hyperplastic endometrium // Am J Reprod Immunol. – 2000. – Vol. 44, No. 2. – P. 153-159.
195. Zhao S., Chen X., Lu X. et al. Epidermal growth factor receptor signaling enhanced by long-term medroxyprogesterone acetate treatment in endometrial carcinoma // Gynecol Oncol. – 2007. – Vol. 105, No. 1. – P. 45-54.

[www.obgmanagement.com/fileadmin/obg\\_archive/pdf/1509/1509OBGM\\_Article2.pdf](http://www.obgmanagement.com/fileadmin/obg_archive/pdf/1509/1509OBGM_Article2.pdf)

[www.westcoastgynoncology.com/endo.htm](http://www.westcoastgynoncology.com/endo.htm)

[www.nature.com/m\\_dpathol/journal/v13/n3/full/3880053a.htm](http://www.nature.com/m_dpathol/journal/v13/n3/full/3880053a.htm)

[www.baymoon.com/~gyncancer/library/weekly/aa110600b.htm](http://www.baymoon.com/~gyncancer/library/weekly/aa110600b.htm)

[www.uptodate.com/contents/classification-and-diagnosis-of-endometrial-hyperplasia](http://www.uptodate.com/contents/classification-and-diagnosis-of-endometrial-hyperplasia) /Guintoli R.L.,  
zacur H.A. 2012, nov.19. Literature review current through:Jul 2014/

[www.webpathology.com/image.asp?n=1&Case=568](http://www.webpathology.com/image.asp?n=1&Case=568) /©2003-2014 WebPathology, LLC. All rights reserved Dr. Dharam Ramnani/

[www.vivovoco.astronet.ru/VV/JOURNAL/NATURE/02\\_04/KOV.HTM](http://www.vivovoco.astronet.ru/VV/JOURNAL/NATURE/02_04/KOV.HTM) /В.М.Ковалъзон,  
2004/

[www.Digitalcommons.Wustl.edu/open\\_access\\_pubs/2045/](http://www.Digitalcommons.Wustl.edu/open_access_pubs/2045/) Nogueira L.N., Sampson J.N., Chu. L. W.  
et.al,2013/

