

დავით ტვილდიანის სახელობის სამედიცინო უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

*ნინო ძნელაშვილი*

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

დისერტაციისა მედიცინის დოქტორის აკადემიური  
ხარისხის მოსაპოვებლად

ა ვ ტ ო რ ე ფ ე რ ა ტ ი

თბილისი, 2015

ნაშრომი შესრულებულია დავით ტვილდიანის სახელობის სამედიცინო უნივერსიტეტისა და მარტინ დ. აბელოვის ლაბორატორიის (კიბოს კვლევის ცენტრი) ბაზაზე

**სამეცნიერო ხელმძღვანელები:**

**დინარა კასრაძე** - მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი

**ალექსანდრე თავართქილაძე** - მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი

**ოფიციალური ექსპერტები/ოპონენტები:**

**რიმა ბერიაშვილი** თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პათოლოგიისა და სასამართლო მედიცინის მიმართულება.ციტოპათოლოგიის დეპარტამენტის პროფესორი. ვიცე რექტორი

**მალხაზ კოკიაშვილი** დავით ტვილდიანის სახელობის სამედიცინო უნივერსიტეტის მოლეკულური ბიოლოგიის და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტი,პროფესორი

**ბესარიონ ტყეშელაშვილი** მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი დავით ტვილდიანის სახელობის სამედიცინო უნივერსიტეტის მეანობა-გინეკოლოგიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი

**რევაზ გაგუა** მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,პროფესორი,მედიცინის მეცნიერებათა აკადემიის აკადემიკოსი

დისერტაციის დაცვა შედგება 2015 წლის 29 დეკემბერს 15:00 საათზე დავით ტვილდიანის სახელობის სამედიცინო უნივერსიტეტში შექმნილი ერთჯერადი სადისერტაციო საბჭოს სხდომაზე, თბილისი, ლუბლიანას ქ. 2/6.

დისერტაციის გაცნობა შეიძლება დავით ტვილდიანის სახელობის სამედიცინო უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკაში

ავტორეფერატი დაიგზავნა 2015 წლის 11 დეკემბერი

## ნაშრომის ზოგადი დახასიათება

### პრობლემის აქტუალობა

ენდომეტრიული ჰიპერპლაზია ყველაზე ხშირად პერიმენოპაუზის პერიოდში აღინიშნება, როცა მენსტრუალური ციკლისთვის დამახასიათებელი ნორმული ბალანსი ესტროგენ-პროგესტერონისა შეცვლილია; ენდომეტრიული ჰიპერპლაზია შესაძლოა განვითარდეს ასევე ახალგაზრდა ქალებშიც და თინეიჯერებშიც, ვისთანაც ანოვულატორული ციკლი ხშირია (Chen, Zhang, Feng et al., 2009; Robbins, Cotran, 2010). ენდომეტრიული ჰიპერპლაზია ეს არის ენდომეტრიუმის არაფიზიოლოგიური, არაინვაზიური პროლიფერაცია და ის განიხილება როგორც კიბოსწინარე მდგომარეობა ესტროგენის სიჭარბით განპირობებული ენდომეტრიული კარცინომის განვითარებისთვის (Chen, Zhang, Feng et al., 2009). ესტროგენი ასტიმულირებს ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის (EGF, epidermal growth factor, *ინგლ.*) სინთეზს ენდომეტრიუმში (Vlodavsky, Brown, Gospodarowich, 1978). რაც მეტია ესტროგენის შემცველობა სისხლის შრატში, მით მეტადაა გამოხატული ენდომეტრიუმის პროლიფერაცია, იზრდება ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის აქტივობაც და ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის ექსპრესიაც (Kurman, Kaminski, Norris, 1985). თუმცა EGF-ს შეუძლია იმოქმედოს დამოუკიდებლადაც და აწარმოოს ეპითელური უჯრედების ზრდის სტიმულაცია (Atasoy, Bozdoğan, 2006). მკვლევართა მნიშვნელოვანი ნაწილის აზრით, ეპიდერმულ ზრდის ფაქტორს გამოხატული როლი აქვს ენდომეტრიუმში ჰიპერპლაზიური პროცესების განვითარებაში და ის სიმსივნური პროცესის აღმოცენების რისკის მატარებელია (Wang, Konishi, Koshyama et al., 1993; Blaustein, Kurman, 2002; Wang, Pudney, Song et al., 2003; Ejksjaer, Sorensen, Poulsen et al., 2007; Ejksjaer, Sorensen, Poulsen et al., 2009; Santoro, 2010; ა. თავართქილაძე, მ. კასრაძე, დ. კასრაძე, 2012). ასევე, არსებობს აზრი, რომ EGF არ არის კორელაციაში სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხთან, სტადიასთან, კლინიკურ გამოსავალთან (Fuller, Seiden, Young, 2004). რაც შეეხება EGF-ის შემცველობას სისხლის შრატში,

საშუალოდ ეს მაჩვენებელი უფრო მაღალია ენდომეტრიულ კარცინომებში, ვიდრე ნორმაში (Tomaszewski, Miturski, Kotarski, 1996).

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, *ინგლ.*) ექსპრესიასთან დაკავშირებით ადამიანის ჰიპერპლაზიურ ენდომეტრიუმში. მკვლევართა მონაცემები ხშირად ურთიერთგამომრიცხავია: თუ ავტორთა ერთი ნაწილის მიხედვით, EGFR ჰიპერპლაზიურ ენდომეტრიუმში გაცილებით მეტად ვლინდება, ვიდრე ნორმაში (Leone, Costantini, Gallo et al., 1993; Amezcua, Zheng, Muderspach et al., 1999; Wang, Pudney, Song et al., 2003; Citri, Yarden, 2006; Altieri, 2008; Koike, Sekine, Kamiya et al., 2008; Margulis, Lotan, Shariat, 2008), ზოგი ავტორი ამტკიცებს, რომ EGFR-ის ექსპრესია თითქმის ყველა კონდიციაში ერთნაირია (Gershtein, Bocharova, Ermilova et al., 2000). ასევე, თუ ზოგიერთი ავტორის მიხედვით, EGFR უფრო მეტი სიხშირით ენდომეტრიულ კარცინომებში ვლინდება, ვიდრე ჰიპერპლაზიებში (Nyholm, Nielsen, Ottesen, 1993), ავტორთა ნაწილი ამტკიცებს საპირისპიროს – რომ აღნიშნული რეცეპტორი სწორედ ენდომეტრიულ ჰიპერპლაზიებში ვლინდება ყველა შემთხვევაში, ხოლო კარცინომებში – შემთხვევათა ნაწილში (Niikura, Sasano, Matsunaga et al., 1995; Niikura, Sasano, Kaga et al., 1996). ზოგი ავტორის აზრით კი, EGFR-ის ექსპრესია ნორმაში უფრო მაღალია, ვიდრე ენდომეტრიულ კარცინომებში (Niikura, Sasano, Matsunaga et al., 1995; Niikura, Sasano, Kaga et al., 1996; Miturski, Semczuk, Postawski, Jakowicki, 2000; Fuller, Seiden, Young, 2004; Santoro, 2010). ასევე, თუ ავტორთა ნაწილი მიიჩნევს, რომ EGFR-ის მაღალი ექსპრესია კორელაციაშია ჰისტოლოგიურად სიმსივნის დაბალ დიფერენციაციასთან (Llorens, Bermejo, Salcedo et al., 1989; Brmelin, Zimmer, Sauerbrei et al., 1992; Scambia, Benedetti, Battaglia et al., 1992; Scambia, Benedetti, Ferrandina et al., 1994), ზოგიერთი მათგანის აზრით, EGFR-ის ექსპრესია არ არის კავშირში სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხთან, ჰისტოლოგიურ ტიპთან, ინვაზიასთან (Nyholm, Nielsen, Ottesen, 1993; Scambia, Benedetti, Ferrandina et al., 1994; Miturski, Semczuk, Postawski, Jakowicki, 2000; Fuller, Seiden, Young, 2004). სამეცნიერო ლიტერატურიდან ასევე ცნობილია, რომ როცა რიგ სიმსივნეებში ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის

რეცეპტორი პოზიტიურია, გამოსავალი უფრო ცუდია, ვიდრე მაშინ, როცა ის ნეგატიურია (Santoro, 2010; ა. თავართქილაძე, მ. კასრაძე, დ. კასრაძე, 2012). საბოლოოდ, მკვლევართა დიდი ნაწილის აზრით, EGFR-ს მნიშვნელოვანი როლი აქვს ჰიპერპლაზიური პროცესების განვითარებაში და ის სიმსივნური პროცესის აღმოცენების რისკის მატარებელია (Wang, Konishi, Koshyama et al., 1993; Blaustein, Kurman, 2002; Wang, Pudney, Song et al., 2003; Ejksjaer, Sorensen, Poulsen et al., 2007; Ejksjaer, Sorensen, Poulsen et al., 2009; Santoro, 2010; ა. თავართქილაძე, მ. კასრაძე, დ. კასრაძე, 2012).

აღსანიშნავია ასევე, რომ კვლევებში EGF-EGFR-ის ურთიერთობათა ანალიზი (ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის/ნეოპლაზიის ვითარებაში) თითქმის არ მოიპოვება: – ხელთ 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 (Niikura, Sasano, Kaga et al., 1996); ხელთ 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, სავარაუდოდ, უნდა ზრდიდეს კანცეროგენეზის რისკს ენდომეტრიუმში” (Tomaszewski, Miturski, Kotarski, 1996). 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 ეპიდემიური ზრდის ფაქტორისა და მისი რეცეპტორის ურთიერთობებს უნდა ჰქონდეს სწორედ განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის გაავთვისებიანების რისკის შეფასებაში; ასევე ვფიქრობთ, რომ სიმსივნური პროცესის აღმოცენების რისკის მატარებელი ეპიდემიური ზრდის ფაქტორისა და მისი რეცეპტორის მიმართებათა დადგენას უნივერსალურ, ანტიპროლიფერაციული/ანტისიმსივნური მოქმედების მქონე ჰორმონ მელატონინთან კიდევ მეტი მნიშვნელობა ექნება ესტროგენ-დამოკიდებული ენდომეტრიული კარცინოგენეზის რისკის შეფასებაში; ამასთან, 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 გავითისებიანების 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 ვითარებაშიც;

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 სიმსივნურ 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 სიმსივნურ 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 სიმსივნური 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.



ჩატარებული კვლევების 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 შეფასდეს დინამიკაში ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის კლინიკური მიმდინარეობა და თერაპიული მკურნალობის ეფექტურობა; ასევე – შესაძლებელს გახდის მაქსიმალურად ობიექტურად შეფასდეს ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიის ფონზე ენდომეტრიული კარცინომის აღმოცენების რისკი და (შესაბამისი შემდგომი სამკურნალო ღონისძიებების 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.

### **პუბლიკაციები**

ნაშრომის ძირითადი მასალები გამოქვეყნებულია 11 სამეცნიერო სტატიის სახით.

A

#### **აპრობაცია**

დისერტაციის ძირითადი დებულებანი მოხსენებულია: საერთაშორისო კონგრესზე “ქალთა ჯანმრთელობის აქტუალური საკითხები” (2012 წ., ბათუმი), საქართველოს პედიატრ კარდიოლოგთა ასოციაციის მიერ მოწყობილ XXXI საერთაშორისო სამეცნიერო-პრაქტიკულ კონფერენციაზე (2013 წ., თბილისი), IV გაერთიანებულ პოლიპროფილურ სამეცნიერო კონფერენციაზე “კლინიკური პრაქტიკის საერთაშორისო სტანდარტები” (2014 წ., ბაკურიანი), სტუდენტთა და ახალგაზრდა მეცნიერთა II საერთაშორისო სამეცნიერო კონფერენციაზე (2014 წ., თბილისი), საქართველოს ონკოლოგიისა და შინაგანი მედიცინის ცენტრის ლუი პასტერის ლაბორატორიის, ნიუ ვიჟენ საუნივერსიტეტო კლინიკის, სამშობიარო სახლი “ჰერას” და დავით ტვილდიანის სახელობის სამედიცინო უნივერსიტეტის თანამშრომელთა გაერთიანებულ სხდომაზე (2015 წ., თბილისი).

## ნაშრომის მოცულობა და სტრუქტურა

სადისერტაციო ნაშრომი მოიცავს 148 გვერდს და შედგება შემდეგი ნაწილებისაგან: შესავალი, საკითხის ლიტერატურის მიმოხილვა, კვლევის მასალა და მეთოდები, საკუთარი კვლევის შედეგები, საკუთარი კვლევის შედეგების შეჯამება და განსჯა, დასკვნები, რეკომენდაციები კვლევის შედეგების გამოყენებისათვის, ბიბლიოგრაფია; ნაშრომი შეიცავს 8 ცხრილს, 14 დიაგრამასა და 8 სურათს (მიკროფოტოგრაფიას); ლიტერატურის ნუსხა წარმოდგენილია 195 დასახელებით (მათ შორის 2 სამამულო, 1 რუსულენოვანი და 192 ინგლისურენოვანი წყაროთი) და 6 ინტერნეტული ვებ გვერდით.

## კვლევის მასალა და მეთოდები

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 – პრეკლიმაქტერული ასაკის 8 პაციენტი, არარეგულარული მენსტრუალური ციკლით და დისფუნქციური სისხლდენებით (კლინიკური კვლევებით, ენდოვაგინალური ექსკოპიით დადიაგნოზდა ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზია, რაც ვლინდებოდა მეტრორაგიით) და 10 პაციენტი, პოსტმენოპაუზური პერიოდის სისხლდენით. მორფოლოგიური კვლევისთვის მასალა 45-ვე შემთხვევაში მიღებული იქნა ენდომეტრიუმიდან გამონაფხეკის სახით (კიურეტაჟი). ვაწარმოეთ ჰისტოლოგიური კვლევა. მორფოლოგიური მასალის ფიქსაცია მოხდა 4%-იან ნეიტრალურ ბუფერულ ფორმალინში, 24 საათის განმავლობაში; მასალა ჩაყალიბებულ იქნა პარაფინში; 4 მკმ-ის სისქის ანათლები დავაკარით poly-L-lysine-ით დაფარულ მინებზე, შევვლებთ ჰემატოქსილინით და ეოზინით (H&E) – ჰისტოლოგიური (მიმოხილვითი) პრეპარატების მისაღებად. ჰიპერპლაზიის ტიპის შეფასება მოხდა ჰისტოლოგიურ პრეპერატებზე 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. თითოეულ შემთხვევაში უკვე წინასწარ იყო დადგენილი და ჩვენთვის ცნობილი ენდომეტრიული ენდომეტრიოიდული კარცინომის ჰისტოპათოლოგიური დიაგნოზი: 8 შემთხვევაში სახეზე იყო მაღალდიფერენცირებული, ხოლო 13 შემთხვევაში – ზომიერად დიფერენცირებული (საშუალო დიფერენციაციის) ენდომეტრიული ადენოკარცინომა.

66-ვე შემთხვევაში ვაწარმოეთ მორფოლოგიური მასალის (პარაფინის ბლოკებიდან მიღებული ანათლების) იმუნოჰისტოქიმიური კვლევა /იმუნოჰისტოქიმიური კვლევისთვის პირველად ანტიისხეულად გამოყენებულ იქნა anti-EGFR (Novocastra; Leica biosystems Newcastle Ltd, UK). მოვახდინეთ ანათლების დეპარაფინიზაცია და 3%-იანი წყალბადის ზეჟანგით დავამუშავეთ (10 წთ) – ენდოგენური პეროქსიდაზას ბლოკირებისათვის. ანტიგენის აღდგენა ვაწარმოეთ 0.01 M ციტრატულ ბუფერში და გავაცივეთ 20 წთ-ის განმავლობაში. შემდეგ გავრეცხეთ ტრიფოსფატურ ბუფერში (Tbs) (5 წთ). მოვახდინეთ ინკუბაცია Protein Block-ით, 5 წთ-ის განმავლობაში. გავრეცხეთ Tbs-ში (2x5 წთ). ვაწარმოეთ ინკუბაცია anti-EGFR-ით, განზავებით 1:50, 60 წთ-ის განმავლობაში, 25<sup>o</sup> C-ზე. გავრეცხეთ Tbs-ში (2x5 წთ). ვაწარმოეთ ინკუბაცია Post Primary Block-ით, 30 წთ-ის განმავლობაში. გავრეცხეთ Tbs-ში (2x5 წთ). მოვახდინეთ ინკუბაცია Novo Link Polimer-ით, 30 წთ-ის განმავლობაში. გავრეცხეთ Tbs-ში (2x5 წთ). პეროქსიდაზას აქტივაცია მოვახდინეთ დიამინობენზიდინის საშუაო ხსნარით, 5 წთ-ის განმავლობაში. გავავლეთ წყალში და ბირთვები შევლევთ ჰემატოქსილინით (5 წთ) /. იმუნოჰისტოქიმიური 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) და რიცხობრივი რეზულტატები გამოვსახეთ პროცენტებში. EGFR-ის გავრეცელება 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, Jakowiki, 2000, -ის მიხედვით). შედარებისთვის გამოვიყენეთ ნორმის მიღებული სტანდარტი (Niikura, Sasano, Kaga et al., 1996, -ის მიხედვით): 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) ავიღეთ სისხლი – შრატში EGF-ის და მელატონინის შემცველობათა დასადგენად. EGF-ის დონის განსაზღვრა სისხლის შრატში ვაწარმოეთ მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიით – 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), 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-მდე), 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-მდე), მომატებულია მკვეთრად (1,85 ნგ/მლ-დან – 3,5 ნგ/მლ-მდე), მომატებულია ძალიან მკვეთრად (3,5 ნგ/მლ-დან – 5,0 ნგ/მლ-მდე), 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 სეკრეციის ცირკადული რეჟიმის გათვალისწინებით, დღის 12 საათი და/ან ღამის 3 საათი ითვლება ადეკვატურ დროდ – სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობის კლინიკური შეფასებისათვის (ა. თავართქილაძე, 2008); 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; В.М.Ковальзон, 2004; ა. თავართქილაძე, 2008, Montagness, Middleton, Mani et al., 2010; Nogueira, Sampson, Chu et al., 2013), სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობის ცვლილების (კლების) გრადაცია ამგვარად შევაფასეთ: *მაჩვენებელი ნორმის ზღვართანაა (20 პგ/მლ-დან – 19 პგ/მლ-მდე), დაკლებულია ზომიერად (19 პგ/მლ-დან – 15 პგ/მლ-მდე), დაკლებულია მნიშვნელოვნად (15 პგ/მლ-დან – 11 პგ/მლ-მდე), დაკლებულია მკვეთრად, ძლიერად (11 პგ/მლ-დან – 8 პგ/მლ-მდე), დაკლებულია უაღრესად (8 პგ/მლ-დან – 5 პგ/მლ-მდე), დაკლებულია უკიდურესად (5 პგ/მლ-დან – ქვევით).* ჯამში, მიღებული რიცხობრივი მონაცემები სტატისტიკურად დამუშავდა პროგრამის SPSS-12-ANOVA-ის გამოყენებით; ასევე გამოყენებულ იქნა სტატისტიკის პროგრამული სისტემა IBM SPSS, ვერსია 20.

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

### **კვლევის შედეგები და მათი ანალიზი**

ენდომეტრიუმში (უმთავრესად ჯირკვლოვან ეპითელიუმში), მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს, EGFR ვლინდება სხვადასხვა ინტენსივობით (ცხრილი 1), ანუ: 19-დან 11 პაციენტში (57,9%;  $p < 0,05$ ) EGFR ვლინდება სუსტად, 8 პაციენტში კი (42,1%;  $p < 0,1$ ) EGFR-ის ექსპრესია ძლიერია (დიაგრამა 1).

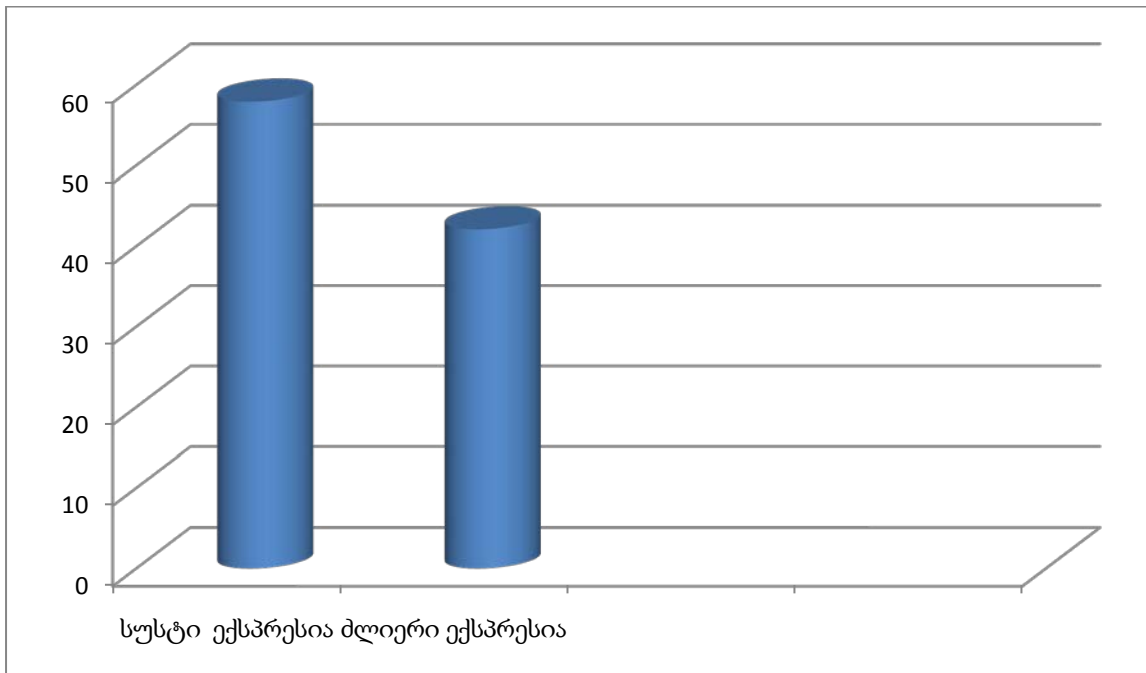
### **ცხრილი 1**

*EGFR-ის ექსპრესია ენდომეტრიუმში,  
სისხლის შრატში EGF-ისა და მელატონინის შემცველობა ენდომეტრიუმის  
მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიით დაავადებულ პაციენტებში*

ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზიის შემთხვევები	ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიის შემთხვევები	EGFR-ის ექსპრესია ენდომეტრიუმში მარტივი ჰიპერპლაზიის მქონე პაციენტებში EGF-ის მაჩვენებლები სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზიის დროს (EGF-ის დონე სისხლის შრატში ნორმის პირობებში < 0,35 ნგ/მლ-ზე)  მელატონინის მაჩვენებლები სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზიის დროს (მელატონინის დონე სისხლის შრატში ნორმის პირობებში > 20,0 პგ/მლ-ზე)	EGFR-ის ექსპრესია ენდომეტრიუმში კომპლექსური ჰიპერპლაზიის მქონე პაციენტებში  EGF-ის მაჩვენებლები სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს (EGF-ის დონე სისხლის შრატში ნორმის პირობებში < 0,35 ნგ/მლ-ზე)  მელატონინის მაჩვენებლები სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს (მელატონინის დონე სისხლის შრატში ნორმის პირობებში > 20,0 პგ/მლ-ზე)
1	1	ძლიერი 0,55 17,3	საშუალო 1,30 14,2
2	2	სუსტი 0,78 20,5	ძლიერი 0,93 10,4
3	3	სუსტი 0,22 23,8	სუსტი 1,70 17,9
4	4	ძლიერი 0,45 15,7	სუსტი 0,85 23,1
5	5	სუსტი 0,76 29,2	ძლიერი 1,18 11,9
6	6	სუსტი 0,37 26,3	სუსტი 2,70 23,1
7	7	ძლიერი 0,56 17,4	ძლიერი 1,90 12,7
8	8	სუსტი 0,81 28,7	ძლიერი 2,20 9,2
9	9	სუსტი 0,97 26,9	სუსტი 0,77 16,0
10	10	ძლიერი 0,65 11,2	სუსტი 3,20 19,3
11	11	სუსტი 0,88 20,1	ძლიერი 2,60 12,1
12	12	სუსტი 0,38 29,2	ძლიერი 1,15 10,7
13	13	ძლიერი 0,30 10,3	ძლიერი 2,05 13,2
14	14	ძლიერი 1,02 17,8	სუსტი 1,18 17,1
15	15	სუსტი 0,51 25,8	ძლიერი 2,60 10,1
16	16	ძლიერი 0,70 8,2	ძლიერი 1,19 8,5
17		სუსტი 0,23 32,1	
18		ძლიერი 0,59 15,7	
19		სუსტი 0,38 19,2	

**დიაგრამა 1**

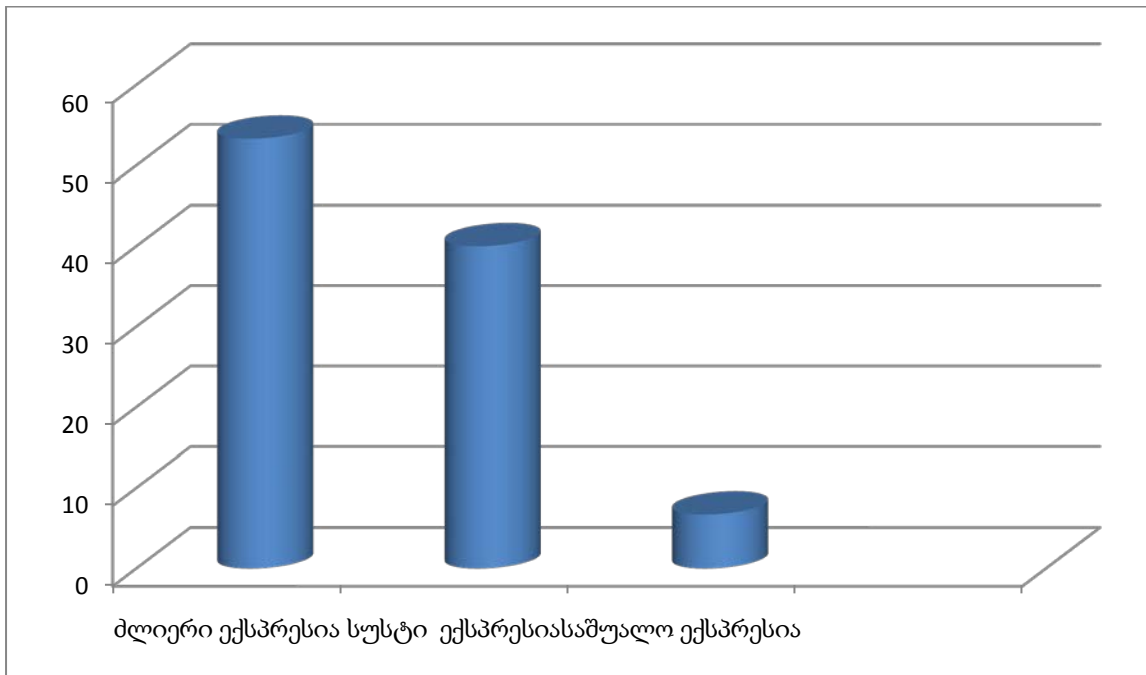
*EGFR-ის ექსპრესია ენდომეტრიუმში - ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზიით დაავადებულ პაციენტებში*



ენდომეტრიუმში (უმთავრესად ჯირკვლოვან ეპითელიუმში), კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს, EGFR ვლინდება როგორც სუსტი, ისე ძლიერი ექსპრესიით: 15 პაციენტიდან 8-ში (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 კი (მართალია, სულ 1 შემთხვევა გვექონდა), EGFR ვლინდება ძლიერი ინტენსივობით.

## დიაგრამა 2

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



EGFR-ის ექსპრესიის სიხშირის ანალიზმა, Pearson-ის  $\chi^2$  კრიტერიუმის მეშვეობით, არ აჩვენა სარწმუნო განსხვავება პაციენტთა 2 ჯგუფს შორის (ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზიით და ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიით დაავადებული პაციენტების ჯგუფებს შორის): – აღნიშნული კრიტერიუმის მნიშვნელობა ტოლია 0,300-ის; მაგრამ განსხვავება მაინც შესაძლებელია, – აღნიშნული დასტურდება ე. წ. რისკის შეფასების მეშვეობით [შანსთა ფარდობა (ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზია/ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზია) ტოლია 2, 063-ისა].

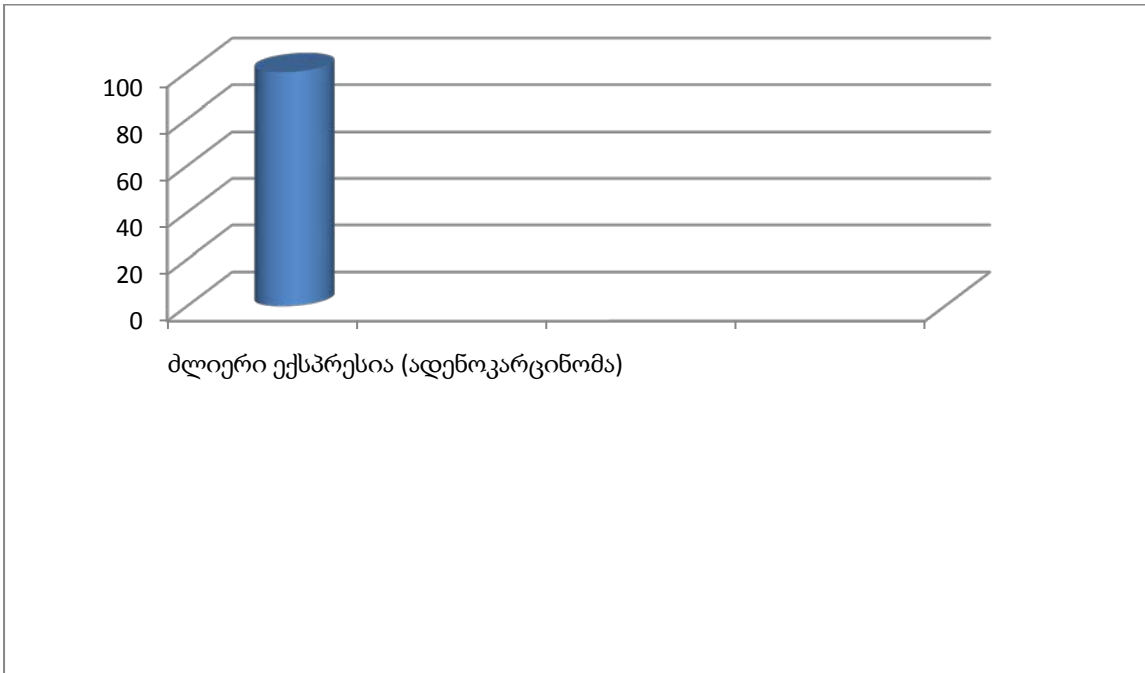
ენდომეტრიული კარცინომის 10-ვე შემთხვევაში (სადაც მასალა მიღებული იყო კიურეტაჟით) სიმსივნურ ქსოვილში EGFR-ის ექსპრესია ძლიერია.

ოპერაციულ მასალაში (21 პაციენტი), სადაც წინდაწინ დადგენილი იყო ენდომეტრიული ადენოკარცინომის ჰისტოპათოლოგიური დიაგნოზი, სიმსივნის ქსოვილში EGFR-ის ექსპრესია ყველა შემთხვევაში (100%) ძლიერია (დიაგრამა 3).

### დიაგრამა 3

*EGFR-ის ექსპრესია სიმსივნის ქსოვილში - საშვილოსნოს ტანის კიბოთი (ენდომეტრიული ადენოკარცინომით) დაავადებულ პაციენტებში*





ენდომეტრიუმის მარტივ არაატიპურ ჰიპერპლაზიასა და ენდომეტრიულ ადენოკარცინომაში EGFR-ის ექსპრესიის სიხშირის ანალიზმა, Pearson-ის  $\chi^2$  კრიტერიუმის მეშვეობით, უჩვენა ძლიერი განსხვავება (კრიტერიუმის მნიშვნელობა ტოლია 0,00004-ისა); თუმცა, ეს ანალიზის გარეშე ჩანს, ვინაიდან ადენოკარცინომის დროს ყველა შემთხვევაში ძლიერია EGFR-ის ექსპრესია; ეს ეხება რისკის შეფასებასაც [შანსთა ფარდობა (ადენოკარცინომა/მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზია) ტოლია 2,375-ისა].

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

მაშ ასე, საკუთარი კვლევების შედეგების თანახმად, ენდომეტრიულ მარტივ არაატიპურ ჰიპერპლაზიაში ჭარბობს EGFR-ის სუსტი ექსპრესია ენდომეტრიუმში, ხოლო კომპლექსურ არაატიპურ ჰიპერპლაზიაში – EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია.

ამასთან, მაღალი/საშუალო დიფერენციაციის ენდომეტრიულ ადენოკარცინომებში EGFR სიმსივნურ ქსოვილში ვლინდება ძლიერი ექსპრესიით და ვლინდება 100%-ში.

ჩვენი მონაცემები გარკვეულად ეხმიანება ავტორებს, რომელთა მიხედვითაც, ჰიპერპლაზიურ ენდომეტრიუმში EGFR ვლინდება 100%-ში (Niikura, Sasano, Matsunaga et al., 1995; Niikura, Sasano, Kaga et al., 1996), ასევე ეხმიანება ავტორებს, რომელთა მიხედვითაც, ენდომეტრიულ კარცინომებში ნანახია EGFR-ის მაღალი ექსპრესია (Berchuck, Soisson, Olt et al., 1989; Prentice, Thomas, Weddell et al., 1992; Nyholm, Nielsen, Ottesen, 1993; Zarcone, Bellini, Cardone et al., 1995; Niikura, Sasano, Kaga et al., 1996; Oza, Eisenhauer, Elit et al., 2008; Pierpaoli, Regelson, Colman, 2011).

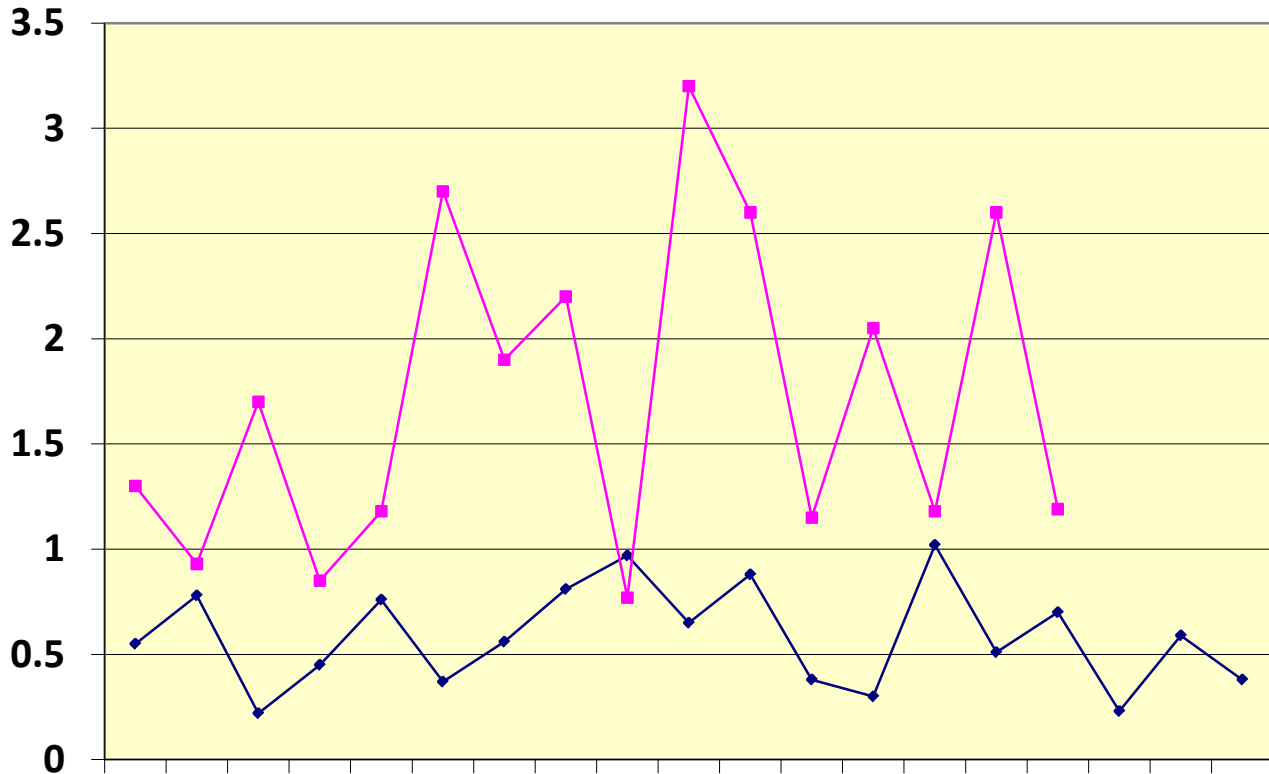
ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიით დაავადებულ პაციენტებში ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის საშუალო შემცველობა სისხლის შრატში (0,58 ნგ/მლ) 66,86%-ით ნაკლებია ( $p < 0,01$ ) ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიით დაავადებულების სისხლის შრატის იმავე მაჩვენებელთან (1,75 ნგ/მლ) შედარებით (ცხრილი 1, დიაგრამა 4, დიაგრამა 5); ასევე, დამატებით წარმოებული სტატისტიკური კვლევის 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].*

#### დიაგრამა 4

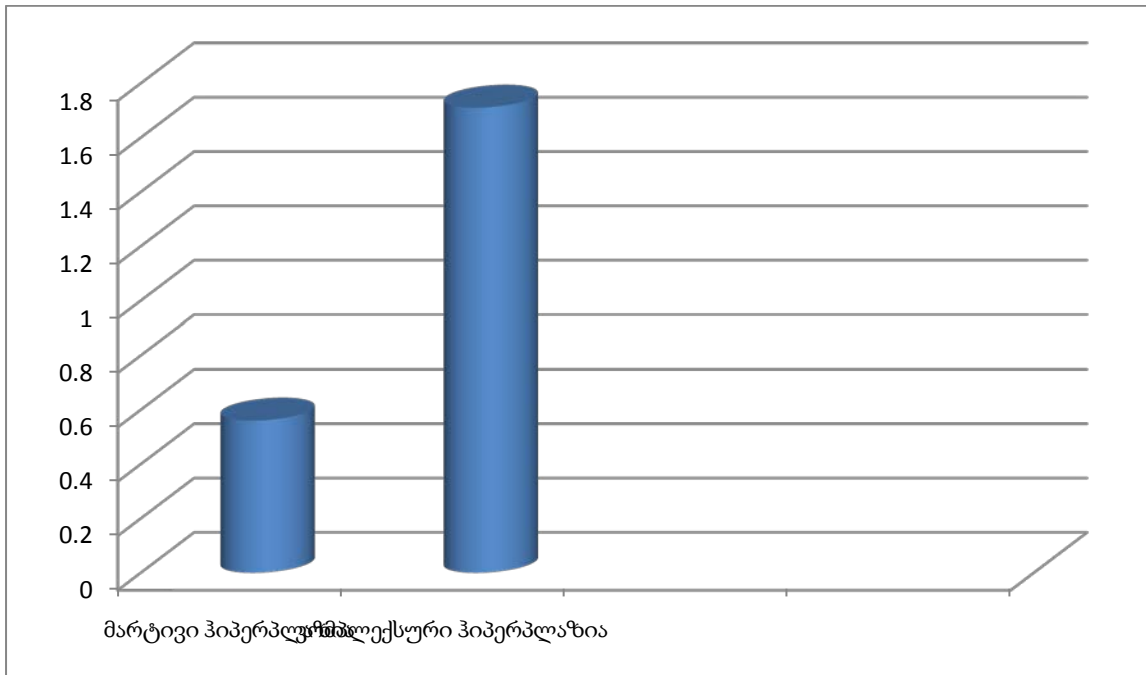
*EGF-ის კონცენტრაციის თავისებურებანი ადამიანის სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიების დროს (დიაგრამაზე ზედა ტეხილი ხაზი გამოხატავს ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის დონეს სისხლის შრატში კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს, ხოლო ქვედა ტეხილი ხაზი – იმავე მაჩვენებელს მარტივი ჰიპერპლაზიის დროს)*

უნდა აღვნიშნოთ, რომ როგორც 4 დიაგრამაზე, ისე 6-სა და 12-13 დიაგრამებზე გამოსახულ ტეხილ ხაზებზე არსებული თითოეული წერტილი შეესაბამება ცხრილებში წარმოდგენილ შემთხვევათა შესატყვის ნომერს, ხოლო ტეხილის სიმაღლე – აბსოლუტურ რიცხვს ანუ EGF-ის/მელატონინის შემცველობის აბსოლუტურ მაჩვენებელს სისხლის შრატში, რაც გრაფიკის ვერტიკალურ სვეტზე წარმოდგენილი რიცხვების იდენტურია.



დიაგრამა 5

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

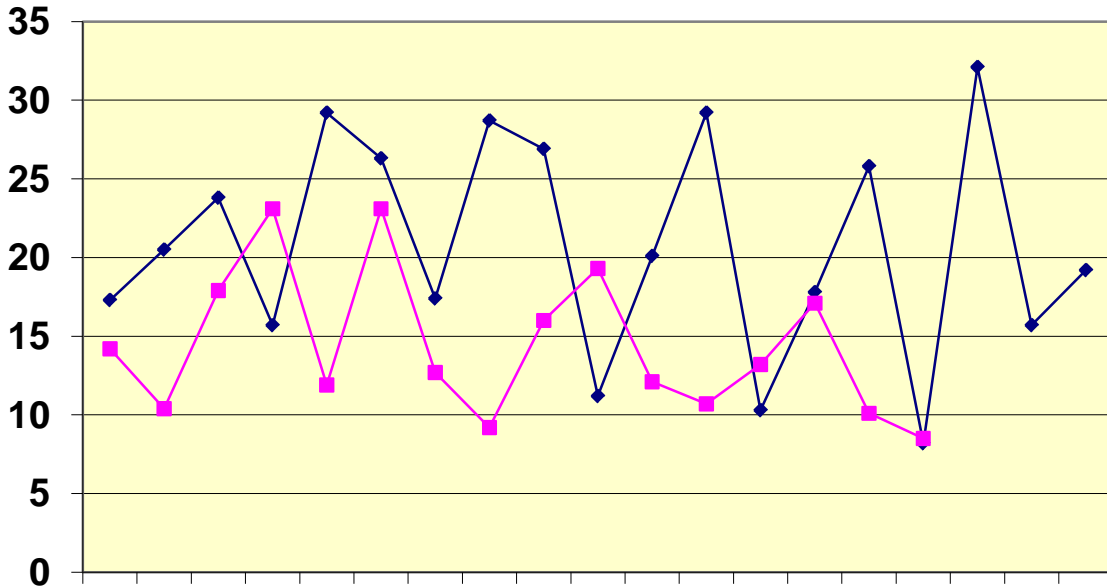


ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიით დაავადებულ პაციენტებში მელატონინის საშუალო შემცველობა სისხლის შრატში (20,8 პგ/მლ) 29,33%-ით მეტია ( $p < 0,01$ ) ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიით დაავადებულების სისხლის შრატის იმავე მაჩვენებელთან (14,7 პგ/მლ) შედარებით (ცხრილი 1, დიაგრამა 6, დიაგრამა 7); ასევე დამატებით წარმოებული სტატისტიკური კვლევის მიხედვით, მელატონინის საშუალო შემცველობა სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს მნიშვნელოვნად მაღალია იმავე მაჩვენებელთან შედარებით ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის შემთხვევაში [T-კრიტერიუმის ( $p(T)$ ) მნიშვნელობა ტოლია 0,003-ის, ხოლო Mann-Whitney-ის არაპარამეტრული კრიტერიუმის ( $p(U)$ ) მნიშვნელობა ტოლია 0,007-ისა].

## დიაგრამა 6

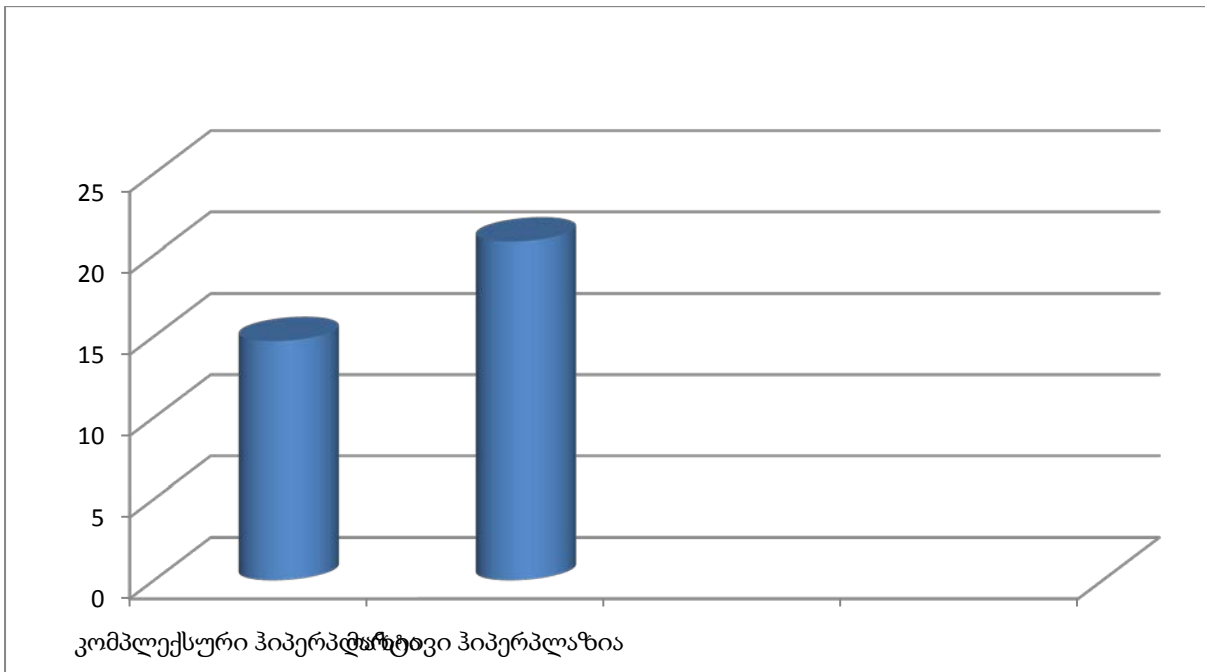
მელატონინის კონცენტრაციის თავისებურებანი ადამიანის სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიების დროს (დიაგრამაზე ზედა

ტეხილი ხაზი გამოხატავს მელატონინის დონეს სისხლის შრატში მარტივი ჰიპერპლაზიის დროს, ხოლო ქვედა ტეხილი ხაზი – იმავე მაჩვენებელს კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს)



დიაგრამა 7

სისხლის შრატში მელატონინის საშუალო შემცველობის მაჩვენებლები ენდომეტრიუმის მარტივი/კომპლექსური ჰიპერპლაზიით დაავადებულ პაციენტებში



როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ენდომეტრიუმში EGFR სუსტი ექსპრესიით ვლინდება 57,9%-ში ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს

(19-დან 11 პაციენტი) და ამ პაციენტებში EGF-ის დონე სისხლის შრატში არის 0,22-0,97 ნგ/მლ (ცხრილი 1). 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 სისხლის შრატში 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 შრატისმიერ დონეს – ნორმაშია იგი თუ ოდნავ/ზომიერად/მნიშვნელოვნად/გამოხატულად მომატებულია (თუმცა სავსებით ვერ გამოვრიცხავთ სისხლის შრატში EGF-ის შემცველობის “გავლენას” მელატონინზე). მელატონინისთვის, როგორც ჩანს, “უფრო მთავარი ის არის”, რომ EGFR-ის ექსპრესია სუსტია! ამ ვითარებაში კი მელატონინის შრატისმიერი მაჩვენებელი ძირითადად ნორმაშია.

როგორც აღვნიშნეთ, ენდომეტრიუმში EGFR ძლიერი ექსპრესიით ვლინდება 40,0%-ში ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს (19-დან 8 პაციენტი) და ამ პაციენტებში EGF-ის დონე სისხლის შრატში არის 0,30-1,02 ნგ/მლ (ცხრილი 1). მათ შორის: აღნიშნული მაჩვენებელი ნორმაშია 1 შემთხვევაში (და აქ მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში მკვეთრად დაკლებულია-10,3პგ/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, შესაბამისად), გამოხატულად მომატებულია 1 შემთხვევაში (აქ კი მელატონინის დონე სისხლის შრატში ზომიერად დაკლებულია). მოცემული შემთხვევებიდან პირველ შემთხვევაში (მიუხედავად იმისა რომ EGF-ის შრატისმიერი დონე ნორმაშია) ვითარება შესაძლოა სახიფათო იყოს, ვინაიდან კანცეროგენეზის რისკის მატარებელი EGFR მკვეთრად ექსპრესირებულია ენდომეტრიუმში და ანტიპროლიფერაციული/ანტიკანცეროგენეზული ეფექტების 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 (სისხლის შრატში EGF-ის დონესა და მელატონინის შემცველობას შორის არსებობს *გარკვეული უარყოფითი* კორელაცია: Spearman-ის კორელაციის არაპარამეტრული კოეფიციენტი უდრის -0,372-ს, ხოლო Pearson-ის კორელაციის კოეფიციენტი უდრის -0,331-ს). ასევე, მოცემული შემთხვევებიდან ბოლო შემთხვევა, სადაც სისხლის შრატში EGF-ის დონე გამოხატულადაა მომატებული, ყურადსაღებია, რათა სწორად იქნეს ვითარება შეფასებული.

ხაზი უნდა გაესვას: ყოველი მატება EGF-ის შრატისმიერი დონისა, განსაკუთრებით – მნიშვნელოვანი ან გამოხატული, სახიფათოა EGFR-ის ძლიერი ექსპრესიის ფონზე, რადგან მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში კლებისკენ არის მიმართული! მოკლედ, მელატონინი სწორედ EGFR-ის ექსპრესიაზე “რეაგირებს” განსაკუთრებულად, და აღნიშნული რეცეპტორის სუსტი ექსპრესიის დროს, ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის შემთხვევაში, მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ყოველთვის ნორმაშია ძირითადად ან ნორმის ზღვართანაა იშვიათად, ხოლო კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს – ნორმაშია/ნორმის ზღვართანაა/დაკლებულია ზომიერად (მიუხედავად EGF-ის შრატისმიერი დონისა). EGFR-ის ძლიერი ექსპრესიის დროს კი მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ყოველთვის დაკლებულია! – მაშინაც კი, როცა EGF-ის შრატისმიერი დონე ნორმაშია (როგორც აღვნიშნეთ, ერთი შემთხვევა გვაქვს ასეთი).

მიუხედავად იმისა რომ, სისხლის შრატში EGF-ის დონესა და მელატონინის შემცველობას შორის არსებობს *გარკვეული უარყოფითი* კორელაცია, რაც ძირითადად ვლინდება *ენდომეტრიუმში EGFR-ის ძლიერი ექსპრესიის* შემთხვევაში, გამონაკლისის არსებობაც შესაძლებელია (როგორც აღვნიშნეთ, გვაქვს 2 შემთხვევა), თუმცა იშვიათად. და ენდომეტრიულ ჰიპერპლაზიებში მელატონინის დონის კლება სისხლის შრატში – თუნდაც მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროსაც – სახიფათოა!

როგორც აღვნიშნეთ, ენდომეტრიუმში EGFR ძლიერი ექსპრესიით ვლინდება 53,3%-ში ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს (15-დან 8 პაციენტი) და პაციენტებში EGF-ის შრატისმიერი დონე გამოხატულად/მკვეთრად მომატებულია (0,93-2,60 ნგ/მლ), ხოლო მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში

მნიშვნელოვნად/მკვეთრად დაქვეითებულია (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 სისხლში დაკლებულია მნიშვნელოვნად). ენდომეტრიუმის კომპლექსური ატიპური ჰიპერპლაზიის დროს კი (1 შემთხვევა), ენდომეტრიუმში EGFR-ის ძლიერი ექსპრესიის ფონზე, მელატონინის დონე სისხლის 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 მკვეთრი ექსპრესიის შემთხვევაში) EGF-ის შრატისმიერი შემცველობა გამოხატულად ან მკვეთრად მომატებულია, მელატონინის დონე სისხლის შრატში მნიშვნელოვნად ან მკვეთრად დაკლებულია (წარმოებულმა კორელაციურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის დროს ენდომეტრიუმში EGFR-ის ექსპრესიასა და სისხლის შრატში EGF-ის დონეს შორის არსებობს *სუსტი დადებითი* კორელაცია: Spearman-ის კორელაციის არაპარამეტრული კოეფიციენტი უდრის 0,195-ს, ხოლო Pearson-ის კორელაციის კოეფიციენტი უდრის 0,147-ს; ასევე, წარმოებულმა კორელაციურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის დროს ენდომეტრიუმში EGFR-ის ექსპრესიასა და სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობას შორის არსებობს *მკვეთრი უარყოფითი* კორელაცია: Spearman-ის კორელაციის არაპარამეტრული კოეფიციენტი უდრის -0,830-ს, ხოლო Pearson-ის კორელაციის კოეფიციენტი უდრის -0,805-ს). ასეთ ვითარებაში განსაკუთრებული მნიშვნელობისა უნდა იყოს EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში, ანუ: თუ EGF-ის შრატისმიერი დონე ძალიან მომატებულია – ეს გარემოება მოვლენათა სასიკეთო განვითარებას არ უნდა მოასწავებდეს, ხოლო თუ მელატონინის იგივე მაჩვენებლების დროს EGF-ის შრატისმიერი დონე ძალიან მომატებული არ არის, მაშინ ეს უკეთესი ვარიანტია არაატიპური ჰიპერპლაზიებისთვის, რათა ატიპური არ გახდეს.

როგორც აღვნიშნეთ, ენდომეტრიუმში EGFR სუსტი ექსპრესიით ვლინდება 40,0%-ში ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს (15-დან 6 პაციენტი) და პაციენტებში EGF-ის შრატისმიერი დონე არის 0,77-3,20 ნგ/მლ. მათ შორის: EGF-ის 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! ენდომეტრიუმის მარტივ ჰიპერპლაზიაზე აღარც 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 ჰიპერპლაზიის შემთხვევებში (სისხლის შრატში EGF-ის სხვადასხვა დონის მიუხედავად), სადაც ენდომეტრიუმში სუსტი ექსპრესიაა EGFR-ისა, იქ მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ნორმაშია/ნორმის ზღვართანაა/ზომიერად დაკლებულია, და ვითარებაც უმეტესად უხიფათოა, ზოგ შემთხვევაში კი (როცა მელატონინი ზომიერადაა დაკლებული) ვითარება 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 EGFR-ის ექსპრესიას გაცილებით მეტად “პასუხობს”, ვიდრე EGF-ის დონეს სისხლის შრატში. და ეს მიუთითებს, რომ მოცემულ

ვითარებაში სწორედ ენდომეტრიუმისეული EGFR უფრო “კანცეროგენულია”, ვიდრე შრატისმიერი EGF. ანუ, თუ კი მხოლოდ EGF-ის შემცველობა იქნება მომატებული სისხლის შრატში, ხოლო ენდომეტრიუმში EGFR-ის ექსპრესია იქნება სუსტი, ეს უკეთესი ვარიანტი უნდა აღმოჩნდეს დაავადების კლინიკური მიმდინარეობისა თუ გამოსავლის კეთილსაიმედოობის თვალსაზრისით, ვიდრე, ვთქვათ, ძლიერი ექსპრესია EGFR-ისა ენდომეტრიუმში და EGF-ის ზომიერად მომატებული დონე სისხლის შრატში. რაც შეეხება ენდომეტრიულ კარცინომებს (ცხრილი 2), ჩატარებულმა კორელაციურმა ანალიზმა აჩვენა შემდეგი:

## ცხრილი 2

EGFR-ის ექსპრესია სიმსივნის ქსოვილში და სისხლის შრატში EGF-ისა და მელატონინის შემცველობის მაჩვენებლები, სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხი (G), დაავადების სტადია (T), ლიმფურ კვანძებში (N) და შორეულ ორგანოებში (M) გავრცელების მონაცემები ენდომეტრიული ადენოკარცინომით დაავადებულ პაციენტებში

ენდომეტრიული ადენოკარცინომის შემთხვევები	EGFR-ის ექსპრესია სიმსივნეში ენდომეტრიული ადენოკარცინომის მქონე პაციენტებში	EGF-ის დონე სისხლის შრატში ენდომეტრიული ადენოკარცინომის დროს (EGF-ის დონე სისხლის შრატში ნორმის პირობებში < 0,35 ნგ/მლ-ზე)	მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ენდომეტრიული ადენოკარცინომის დროს (მელატონინის დონე სისხლის შრატში ნორმის პირობებში > 20,0 პგ/მლ-ზე)
1 G2 T3 N2 M0	ძლიერი	3,4	11,1
2 G2 T2 N2 M1	ძლიერი	1,2	2,5
3 G2 T3 N2 M1	ძლიერი	5,5	1,2
4 G2 T1 N0 M0	ძლიერი	7,0	4,09
5 G2 T3 N0 M0	ძლიერი	1,2	7,3
6 G2 T3 N2 M0	ძლიერი	1,3	8,1
7 G2 T2 N0 M0	ძლიერი	0,5	3,2
8 G2 T1 N1 M0	ძლიერი	7,7	2,1
9 G2 T3 N0 M0	ძლიერი	0,8	1,9
10 G2 T3 N2 M1	ძლიერი	2,0	5,3
11 G1 T3 N0 M0	ძლიერი	1,9	12,1
12 G1 T2 N0 M0	ძლიერი	3,4	7,8
13 G2 T3 N1 M0	ძლიერი	7,0	2,8

14	G1 T3 N2 M1	ძლიერი	5,5	0,24
15	G1 T1 N0 M0	ძლიერი	4,0	2,6
16	G2 T3 N0 M0	ძლიერი	0,9	7,1
17	G1 T3 N0 M0	ძლიერი	1,2	11,8
18	G1 T2 N0 M0	ძლიერი	5,0	3,2
19	G1 T1 N0 M0	ძლიერი	0,2	4,25
20	G2 T3 N2 M1	ძლიერი	5,3	2,17
21	G1 T2 N0 M0	ძლიერი	0,4	7,7

ენდომეტრიული ადენოკარცინომის დროს სიმსივნურ ქსოვილში EGFR-ის ექსპრესიასა და სისხლის შრატში EGF-ის დონეს შორის არსებობს შედარებით სუსტი დადებითი კორელაცია: Pearson-ის კორელაციის კოეფიციენტი უდრის 0,307-ს, ხოლო Spearman-ის კორელაციის არაპარამეტრული კოეფიციენტი უდრის 0,308-ს;

ენდომეტრიული ადენოკარცინომის დროს სიმსივნურ ქსოვილში EGFR-ის ექსპრესიასა და სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობას შორის არსებობს

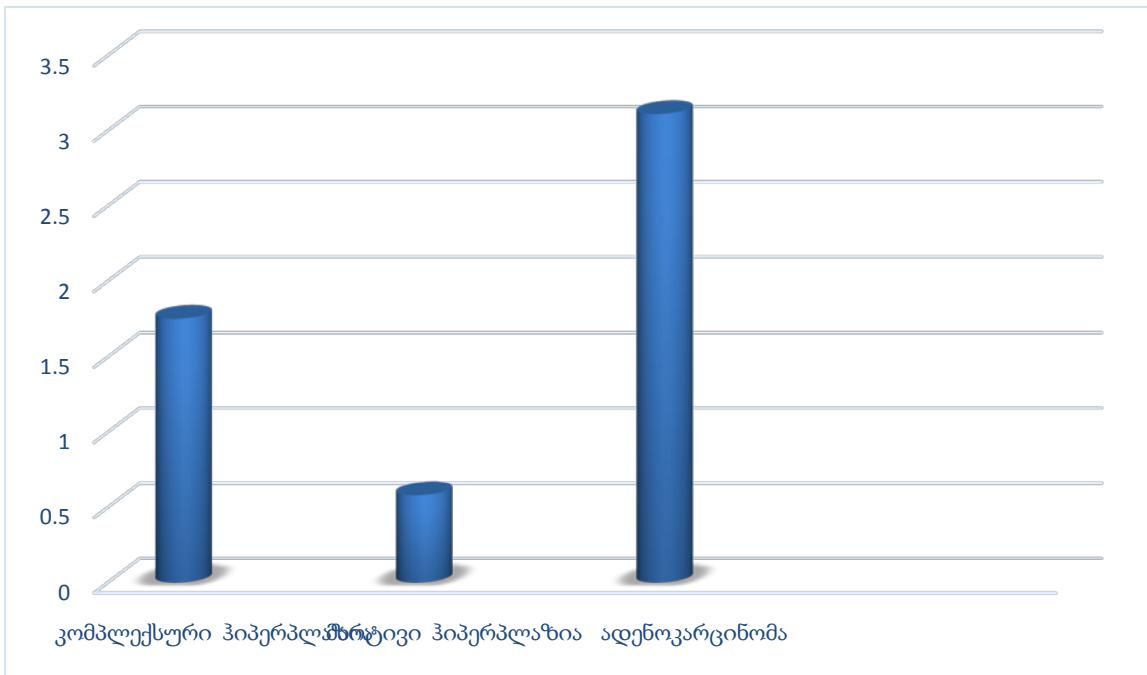
ძლიერი უარყოფითი კორელაცია: Pearson-ის კორელაციის კოეფიციენტი უდრის - 0,818-ს, ხოლო Spearman-ის კორელაციის არაპარამეტრული კოეფიციენტი უდრის - 0,790-ს;

ენდომეტრიული ადენოკარცინომით დაავადებული პაციენტების სისხლის შრატში EGF-ისა და მელატონინის შემცველობებს (დონეებს) შორის არსებობს უარყოფითი კორელაცია: Pearson-ის კორელაციის კოეფიციენტი უდრის -0,533-ს, ხოლო Spearman-ის კორელაციის არაპარამეტრული კოეფიციენტი ტოლია -0,473-ისა. ამ შედეგებიდან იკვეთება, რომ კორელაციური პარამეტრები ენდომეტრიულ კარცინომებში უფრო გამოხატულია, ვიდრე ენდომეტრიულ ჰიპერპლაზიებში (*აღნიშნული კორელაციური პარამეტრები ენდომეტრიულ ჰიპერპლაზიებში იხ. ზემოთ*).

კვლევის შედეგად გაირკვა, რომ ენდომეტრიული ადენოკარცინომით დაავადებულ პაციენტებში EGF-ის დონე სისხლის შრატში საშუალოდ 3,11 ნგ/მლ-ის ტოლია. სტატისტიკური კვლევის შედეგად ასევე გაირკვა: ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს EGF-ის საშუალო დონე სისხლის შრატში (0,58 ნგ/მლ) 81,35%-ით ნაკლებია ( $p < 0,01$ ) იმავე მაჩვენებელთან შედარებით ენდომეტრიული ადენოკარცინომის შემთხვევაში; ხოლო ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს EGF-ის საშუალო დონე სისხლის შრატში (1,75 ნგ/მლ) 43,73%-ით ნაკლებია ( $p < 0,01$ ) იმავე მაჩვენებელთან შედარებით ენდომეტრიული ადენოკარცინომის შემთხვევაში (დიაგრამა 8).

## დიაგრამა 8

*სისხლის შრატში EGF-ის საშუალო დონის მაჩვენებლები ენდომეტრიუმის მარტივი/კომპლექსური ჰიპერპლაზიით და ენდომეტრიული ადენოკარცინომით დაავადებულ პაციენტებში*

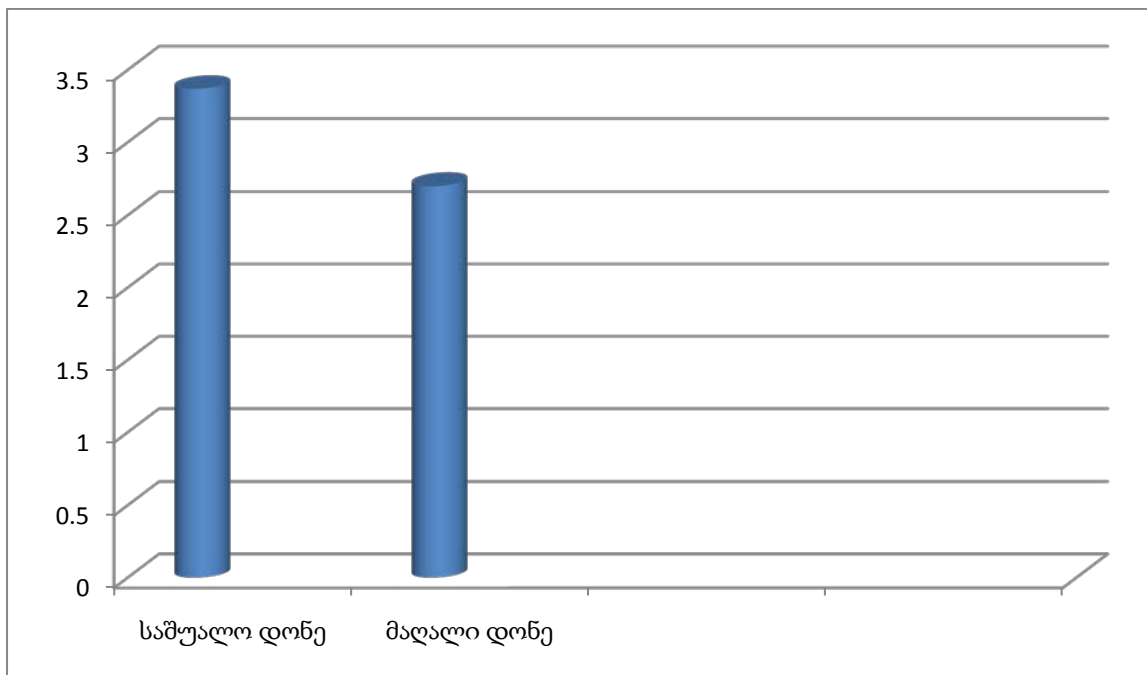


დამატებით წარმოებულმა სტატისტიკურმა ანალიზმა ასევე უჩვენა: ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიით დაავადებული პაციენტების სისხლის შრატში EGF-ის საშუალო დონე მნიშვნელოვნად დაბალია ენდომეტრიული ადენოკარცინომით დაავადებული პაციენტების იმავე მაჩვენებელთან შედარებით [T-კრიტერიუმის (p(T) მნიშვნელობა უდრის 0,00014-ს, ხოლო Mann-Whitney-ის (p(U) არაპარამეტრული კრიტერიუმის მნიშვნელობა უდრის 0,00005-ს]; ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიით დაავადებული პაციენტების სისხლის შრატში 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 დონის საშუალო მაჩვენებელი სისხლის შრატში შეადგენს 3,37 ნგ/მლ-ს, ხოლო მაღალი დიფერენციაციის ენდომეტრიულ ადენოკარცინომებში – 2,70 ნგ/მლ-ს (დიაგრამა 9; ეს უკანასკნელი მაჩვენებელი წინა მაჩვენებელთან შედარებით 19,38%-ით ნაკლებია (p<0,05). როგორც ვლინდება, ჩვენი მონაცემები თანხმობაშია ზოგიერთ ავტორთა შედეგებთან, რომელთა აზრითაც, სისხლის შრატში EGF-ის საშუალო დონე უფრო მაღალია კარცინომებში, ვიდრე

ნორმაში (Tomaszewski, Miturski, Kotarski, 1996), და ასევე, ამავე ავტორთა მიხედვით, სისხლის შრატში EGF-ის საშუალო დონე ყველაზე მაღალია საშუალო დიფერენციაციის კარცინომებში.

## დიაგრამა 9

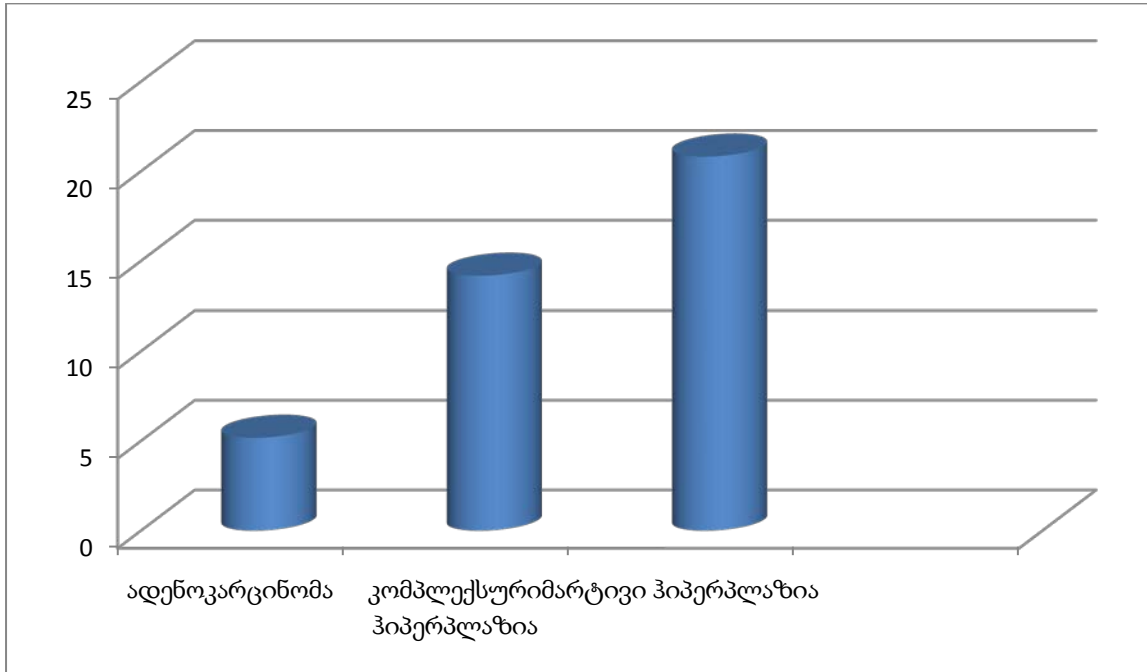
*სისხლის შრატში EGF-ის საშუალო დონის მაჩვენებლები -  
საშუალო/მაღალი დიფერენციაციის ენდომეტრიული ადენოკარცინომებით  
დაავადებულ პაციენტებში*



ასევე, კვლევის შედეგად გაირკვა, რომ ენდომეტრიული ადენოკარცინომით დაავადებულ პაციენტებში მელატონინის დონე სისხლის შრატში საშუალოდ 5,17 პგ/მლ-ის ტოლია. სტატისტიკური კვლევის შედეგად ასევე გაირკვა: მელატონინის საშუალო შემცველობა სისხლის შრატში ენდომეტრიული ადენოკარცინომის დროს 75,16%-ით ნაკლებია ( $p<0,01$ ) – ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის პირობებში იმავე მაჩვენებელთან (20.81 პგ/მლ) შედარებით; მელატონინის საშუალო შემცველობა სისხლის შრატში ენდომეტრიული ადენოკარცინომის დროს 64,91%-ით ნაკლებია ( $p<0,01$ ) – ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის პირობებში იმავე მაჩვენებელთან (14.73 პგ/მლ) შედარებით (დიაგრამა 10).

## დიაგრამა 10

სისხლის შრატში მელატონინის საშუალო შემცველობის მაჩვენებლები ენდომეტრიუმის მარტივი/კომპლექსური ჰიპერპლაზიით და ენდომეტრიული ადენოკარცინომით დაავადებულ პაციენტებში

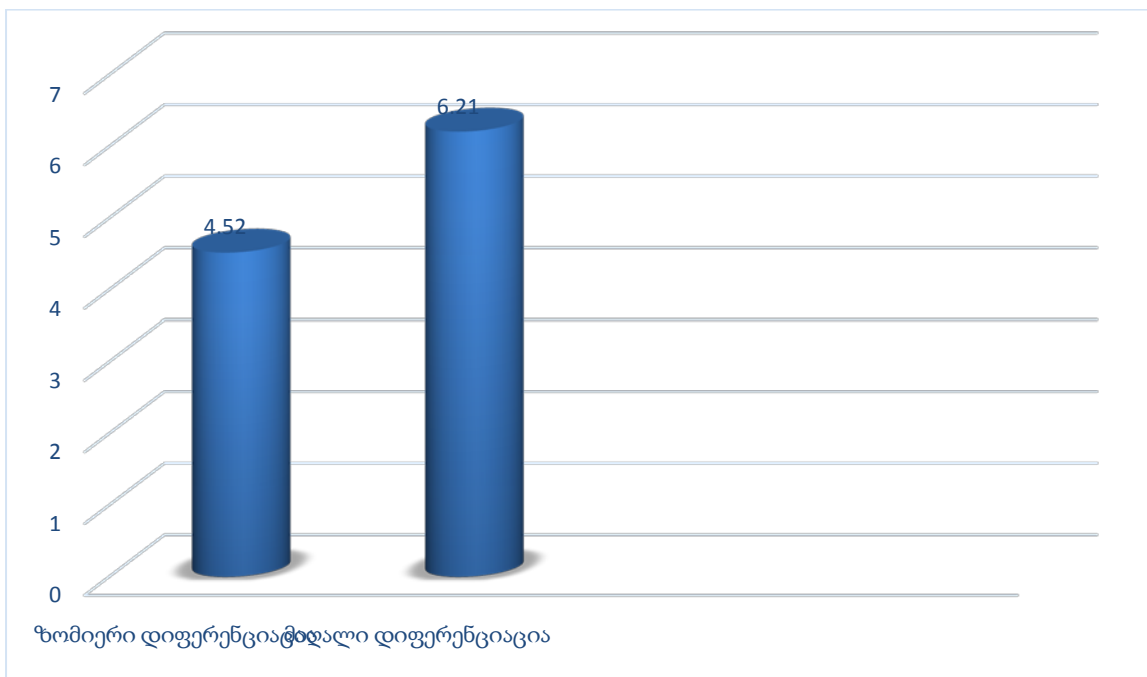


დამატებით წარმოებულმა სტატისტიკურმა ანალიზმა ასევე უჩვენა: ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიით დაავადებული პაციენტების სისხლის შრატში მელატონინის საშუალო დონე მნიშვნელოვნად მაღალია ენდომეტრიული ადენოკარცინომით დაავადებული პაციენტების იმავე მაჩვენებელთან შედარებით [T-კრიტერიუმის (p(T) მნიშვნელობა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

შემცველობის საშუალო მაჩვენებელი სისხლის შრატში შეადგენს 4,52 პგ/მლ-ს, ხოლო მაღალდიფერენცირებულ ენდომეტრიულ ადენოკარცინომებში – 6,21 პგ/მლ-ს (დიაგრამა 11); ეს უკანასკნელი მაჩვენებელი წინა მაჩვენებელთან შედარებით 27,21%-ით მეტია ( $p < 0,01$ ). საინტერესო იქნებოდა ავტორთა მონაცემები მელატონინის როლისა და მნიშვნელობის თაობაზე ენდომეტრიულ ნეოპლაზიურ პროცესებში; საინტერესო იქნებოდა მონაცემები სისხლის შრატში მელატონინის საშუალო შემცველობასა და სიმსივნის დიფერენციაციას შორის კავშირზე. თუმცა ამის შესახებ მონაცემები არ არის.

### დიაგრამა 11

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



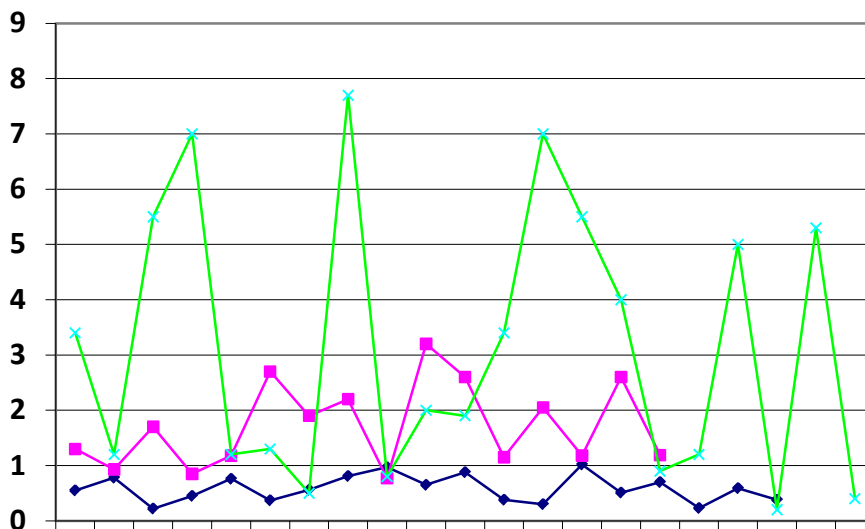
როგორც იკვეთება (ცხრილი 2), 21 პაციენტიდან 11-ს (52,4%;  $p < 0,05$ ), ვინც ენდომეტრიული ადენოკარცინომითაა დაავადებული, აღნიშნება EGF-ის შრატისმიერი მაჩვენებლები იმ დიაპაზონში, რაც სახეზეა ხოლმე ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიების (მარტივის/კომპლექსურის) დროს – რაც გამოვავლინეთ ჩვენს კვლევებში, და რაც მოცემულ შემთხვევაში შეადგენს 0,2-2,0 ნგ/მლ-ს (დიაგრამა 12); თუმცადა, აღნიშნული 11-დან 9 შემთხვევაში მელატონინის შემცველობა სისხლის



შრატში დაკლებულია ნორმის მაჩვენებელთან შედარებით, შეადგენს 1,9-8,1 პგ/მლ-ს, და ასეთი კლება მელატონინისა არ გამოვლენილა ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიების დროს (დიაგრამა 13). ამგვარი სურათი გვაფიქრებინებს, რომ EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია ენდომეტრიუმში და იმავდროულად მელატონინის შემცველობის მკვეთრი/უაღრესი/უკიდურესი კლება სისხლის შრატში უფრო “კანცეროგენული” უნდა იყოს, ვიდრე EGF-ის შრატისმიერი დონის მატება.

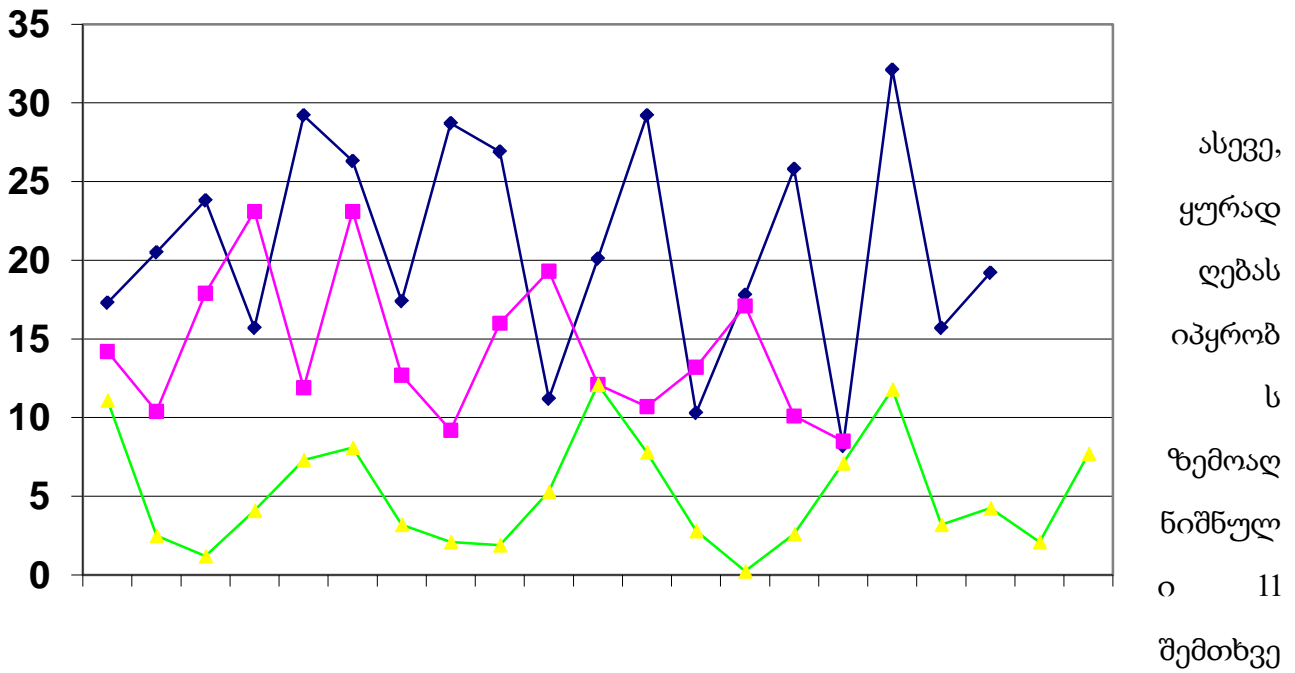
**დიაგრამა 12**

*EGF-ის კონცენტრაციის თავისებურებანი სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიების, ასევე ენდომეტრიული ადენოკარცინომის დროს (დიაგრამაზე ზედა ტეხილი ხაზი გამოხატავს EGF-ის დონეს სისხლის შრატში კარცინომის დროს, შუა ტეხილი ხაზი – კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს, ხოლო ქვედა ტეხილი ხაზი – იმავე მაჩვენებელს მარტივი ჰიპერპლაზიის დროს)*



**დიაგრამა 13**

*მელატონინის კონცენტრაციის თავისებურებანი სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიების, ასევე ენდომეტრიული ადენოკარცინომის დროს (დიაგრამაზე ზედა ტეხილი ხაზი გამოხატავს მელატონინის დონეს სისხლის შრატში მარტივი ჰიპერპლაზიის დროს, შუა ტეხილი ხაზი – კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს, ხოლო ქვედა ტეხილი ხაზი – იმავე მაჩვენებელს კარცინომის დროს)*



ვიდან 2 (ცხრილი 2), სადაც EGF-ის შრატისმიერი დონე ნორმაშია (0,2 ნგ/მლ) / ნორმის ზღვართანაა ფაქტობრივად (0,4 ნგ/მლ), ხოლო მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში შეადგენს 4,5 პგ/მლ-სა და 7,7 პგ/მლ-ს, შესაბამისად (ანუ სისხლის შრატში მელატონინი იმ დიაპაზონშია, რაც ენდომეტრიული ადენოკარცინომებისთვისაა დამახასიათებელი, და რაც ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიების შემთხვევებში არ შეგვხვედრია (დიაგრამა 13)). 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 სისხლის შრატში ყველაზე მაღალია საშუალო დიფერენციაციის კარცინომებში; იმავე ავტორთა აზრით, ასევე, EGF-ის შემცველობა სისხლის შრატში დაბალია დაბალდიფერენცირებულ კარცინომებში. ამ ორ შემთხვევაშიც ასეა საქმე? დიფერენცირება შეიცვალა სიმსივნისა? ან იქნებ “EGF არაა კორელაციაში სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხთან, სტადიასთან, სიცოცხლის ხანგრძლივობასთან” (Fuller, Seiden, Young, 2004). ხაზგასმით გვსურს აღვნიშნოთ, რომ ჩვენს 2 შემთხვევაში საქმე სრულიად სხვაგვარადაა: ორივე შემთხვევაში ადენოკარცინომა მაღალდიფერენცირებულია, სტადია პირველ შემთხვევაში არის I, ხოლო მეორე შემთხვევაში – II, არცერთ შემთხვევაში არ აღინიშნება არც ახლო და არც შორეული მეტასტაზები (ცხრილი 2).

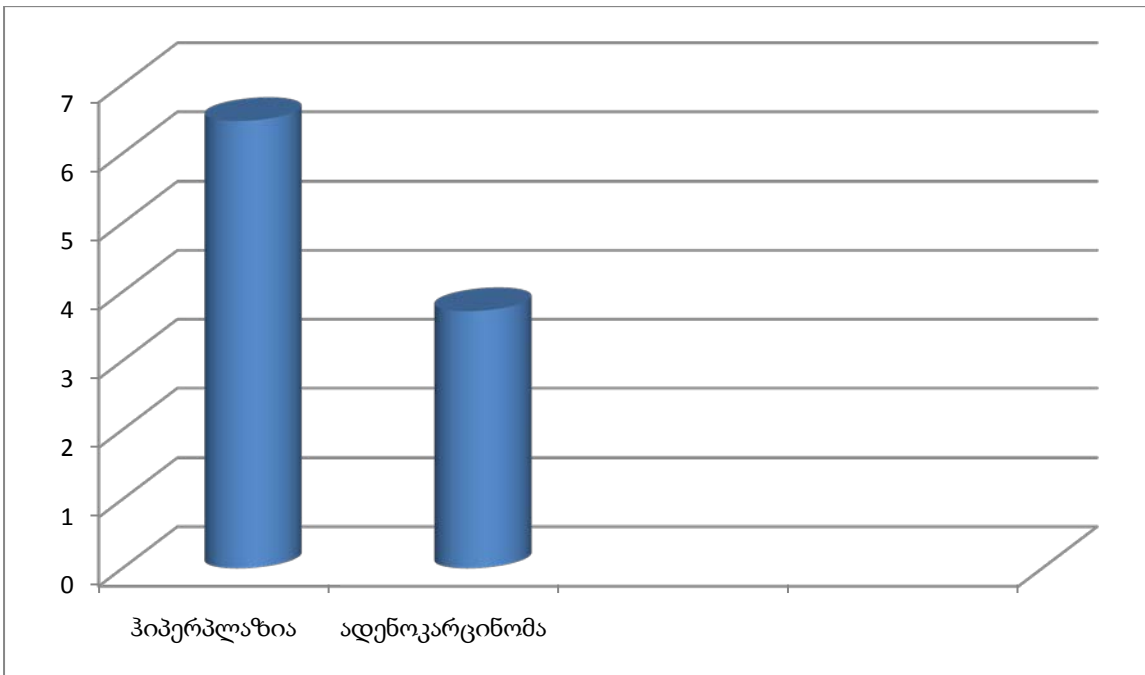
ამიტომაც ვფიქრობთ, რომ სისხლის შრატში EGF არ “აწეულა” (ჯერჯერობით), რომ სიმსივნის “გააგრესივებას” შეუწყოს ხელი.

როგორც იკვეთება (ცხრილი 2, დიაგრამები 12-13), 21-დან დანარჩენ 10 შემთხვევაში (47,6%;  $p < 0,05$ ) EFG-ის შემცველობა სისხლის შრატში მაღალია და შეადგენს 3,4-7,7 ნგ/მლ-ს, ხოლო მელატონინის შემცველობა უდრის 0,24-11,1 პგ/მლ-ს (მელატონინის შრატისმიერი დონე ზედმიწევნით დაკლებულია 9 შემთხვევაში, და ასეთი მაჩვენებლები არ გვხვდება ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიების დროს, აქ ყველაზე მაღალი მნიშვნელობაა 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 ( $p < 0,01$ ) წინა მაჩვენებელთან შედარებით. ანუ მოცემული სურათიდან იკვეთება სისხლის შრატში EGF-ისა და მელატონინის დონეებს შორის უკუპროპორციული დამოკიდებულების არსებობა, რაც სატისტიკური ანალიზით დადასტურდა კიდევ.

ჩვენს მიერ შესწავლილი 21-დან 11 შემთხვევაში, როცა EGF-ის შრატისმიერი მაჩვენებლები თავსდება ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიებისთვის დამახასიათებელ 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 ადნოკარცინომებში შეგვხვდა – იქ საშუალო მაჩვენებელი მელატონინისა არის – 3,72 პგ/მლ, და ეს უკანასკნელი 42,35%-ით ნაკლებია ( $p < 0,01$ ) წინა მაჩვენებელთან შედარებით (დიაგრამა 14).

#### **დიაგრამა 14**

*მელატონინის საშუალო დონე სისხლის შრატში ენდომეტრიული ადენოკარცინოთ დაავადებულ პაციენტებში - მხოლოდ ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიებისთვის დამახასიათებელი შრატისმიერი EGF-ის მაჩვენებლების დიაპაზონით და პაციენტებში - მხოლოდ ენდომეტრიული ადენოკარცინომებისთვის დამახასიათებელი შრატისმიერი EGF-ის მაჩვენებლების დიაპაზონით*



ეს სურათი კიდევ ერთხელ მიუთითებს, რომ სისხლის შრატში EGF-ის მატება, ასევე სისხლის შრატში მელატონინის კლება დიდი პათოგენეზური მნიშვნელობისაა ენდომეტრიული ადენოკარცინომებისათვის! და ვერ დავეთანხმებით იმ ავტორებს, ვინც აცხადებს, რომ “EGF არაა კორელაციაში სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხთან, სტადიასთან, სიცოცხლის ხანგრძლივობასთან” (Fuller, Seiden, Young, 2004). ჩვენი შედეგებიდან პირიქით ვლინდება – მატულობს რა უაღრესად EGF-ის საშუალო დონე სისხლის შრატში, შესაბამისად მელატონინის საშუალო შემცველობა უკიდურესად იკლებს სისხლის შრატში ენდომეტრიულ ადენოკარცინომებში (მაღალი/საშუალო დიფერენციაციის ადენოკარცინომებში). ახლა თუ ერთმანეთს შევაჯერებთ ზემოაღნიშნული 11 და 10 პაციენტის ონკოლოგიურ მახასიათებლებს (G, T, M, N), აღმოჩნდება, რომ დიდი განსხვავება არ ჩანს მათ შორის (ცხრილი 2). საქმე მხოლოდ ისაა, რომ 10 პაციენტთან (დიაგრამა 12), სადაც სისხლის შრატში EGF-ის მნიშვნელობათა დიაპაზონი დამახასიათებელია მხოლოდ ენდომეტრიული ადენოკარცინომებისთვის (განსხვავებით 11 პაციენტის სისხლის შრატში EGF-ის მნიშვნელობათა დიაპაზონისგან, რაც ენდომეტრიულ ჰიპერპლაზიებსაც ახასიათებს), ალბათ უფრო იოლად დამძიმდება სიტუაცია, ვინაიდან დაახლოებით ერთნაირ პირობებში (EGFR-ის ძლიერი ექსპრესია და ანტისიმსივნური 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%;  $p < 0,01$ ) მელატონინის შემცველობა დაკლებულია სისხლის შრატში 8,1 პგ/მლ-დან 0,24 პგ/მლ-მდე (ცხრილი 2). მელატონინის შრატისმიერი დონის აღნიშნული ეს დიაპაზონი არ გვხვდება ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიების დროს (დიაგრამა 13). 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 დონე 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-ნეოპლაზიურ პროცესებს შორის. 3-დან 1 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 ყურადსაღები უნდა გახდეს.

და კიდევ:

6 შემთხვევიდან (სადაც საშვილოსნოს ლორწოვან გარსში ჰიპერპლაზიის პროცესი განმეორდა) 5 შემთხვევაში (ცხრილი 1: ენდომეტრიუმის მარტივი არაატიპური ჰიპერპლაზიის შემთხვევები - შესაბამისი ნომრებით: 13, 16, 18; ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის შემთხვევები - შესაბამისი ნომრებით: 8, 12) EGFR-ის ექსპრესია ძლიერია ენდომეტრიუმში (როგორც მარტივი არაატიპური, ისე კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს) და სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობის კლება ყველგან მკვეთრია, ძირითადად, და მხოლოდ

ერთგანაა ზომიერი (ცხრილი 1. შემთხვევა, შესაბამისი ნომრით - 18). საინტერესოა, აღნიშნული 5-დან ერთ შემთხვევაში (სადაც მელატონინის კლება მკვეთრია) სისხლის შრატში EGF-ის დონის მაჩვენებელი ნორმაშია (ცხრილი 1. შემთხვევა, შესაბამისი ნომრით - 13).

ზემოაღნიშნული 6-დან მხოლოდ ერთ შემთხვევაში (ცხრილი 1. შემთხვევა, შესაბამისი ნომრით - 3) EGFR-ის ექსპრესია სუსტია ენდომეტრიუმში, ამასთან მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ზომიერადაა დაკლებული; თუმცა აღსანიშნავია, რომ EGF-ის შრატისმიერი დონე გამოხატულადაა მომატებული და ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზია კომპლექსურია (ატიპიის გარეშე); ხაზი უნდა გაესვას: – ამ შემთხვევაში მკურნალობა დაგვიანდა.

***საბოლოოდ, თუ შევაჯამებთ, გამოვა:***

– 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. კორელაციური 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 დაავადებული 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 ვლინდება მხოლოდ და არ აღინიშნება რეცეპტორის სუსტი ექსპრესიის ვითარებაში, მაშინ როცა სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობის ნორმის მაჩვენებლები - ენდომეტრიუმში EGFR-ის სუსტი ექსპრესიის დროს ვლინდება მხოლოდ და არ აღინიშნება რეცეპტორის ძლიერი ექსპრესიის ვითარებაში;

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

## დასკვნები

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 ჰორმონი – ენდომეტრიუმში EGFR-ის ექსპრესიას გაცილებით მეტად “პასუხობს”, ვიდრე სისხლის შრატში EGF-ის დონეს, რაც მიუთითებს, რომ მოცემულ სიტუაციაში – ენდომეტრიულ ჰიპერპლაზიებში – სწორედ ენდომეტრიუმისეული EGFR უფრო “კანცეროგენეზულია”, 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/კომპლექსური ატიპური 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 არაატიპური 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 ჰიპერპლაზის შემთხვევაშიც ყურადსაღებია, ვინაიდან სისხლის შრატში EGF-ის დონე მნიშვნელოვნად/გამოხატულად არის მომატებული (0,77-1,70 ნგ/მლ)

#### რეკომენდაციები კვლევის შედეგების გამოყენებისათვის

1. ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიის დროს სისხლის შრატში ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის შემცველობის თანდათანობითი მატება/გაზრდა, რაც პირდაპირპროპორციულ კავშირშია ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის ტიპის გართულებასა და ესტროგენ-დამოკიდებულ ენდომეტრიულ კარცინოგენეზთან, შესაძლოა გამოყენებულ იქნეს კლინიკურ გინეკოლოგიასა და ონკოლოგიაში – როგორც ერთ-ერთი დამატებითი მარკერი – ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიის პროგრესირების საკონტროლოდ;
2. ენდომეტრიუმის კომპლექსური არაატიპური ჰიპერპლაზიის დროს სისხლის შრატში: ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის შემცველობის მაღალი მაჩვენებელი და, იმავდროულად, მელატონინის კონცენტრაციის დაბალი მაჩვენებელი შესაძლოა, ასევე, გამოყენებულ იქნეს როგორც სკრინინგ-ტესტი –

ენდომეტრიუმის ატიპური ჰიპერპლაზიისა თუ ესტროგენ-დამოკიდებული ენდომეტრიული კარცინომისა;

- ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიის დროს ენდომეტრიუმში ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის ძლიერი ექსპრესია ასევე შესაძლოა გამოყენებულ იქნეს კლინიკურ მორფოლოგიაში – როგორც ფაქტორი – ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიის გაავთვისებიანების ტენდენციის მიმანიშნებლად;
- ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიის 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:

- სამეცნიერო თვალსაზრისით, ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის თუ ენდომეტრიული ენდომეტრიოიდული კარცინომის დროს სისხლის პლაზმაში 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 ენდომეტრიოიდული კარცინომის დროს. ამიტომ ჩვენი კვლევის შედეგებს შეუძლია გარკვეული როლის შეტანა იმ სამეცნიერო ორგანიზაციების ხელშეწყობაში, რომლებიც აქტიურად მუშაობენ ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის პროგრესირებისა თუ ესტროგენ-დამოკიდებული ენდომეტრიული კარცინოგენეზის საკითხებზე.

M დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებულ ნაშრომთა სია

1. ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი: სტრუქტურა, ბიოლოგიური ეფექტები, სამომავლო პერსპექტივები // საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე, ბიომედიცინის სერია. – 2011. – 3-4 (37). – გვ. 221-231.
2. ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის კონცენტრაციის თავისებურებანი ადამიანის სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს // საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე, ბიომედიცინის სერია. – 2013. – 5-6 (39). – გვ. 269-274 (თანაავტ. დ. კასრაძე, ა. თავართქილაძე, ფ. ხუციშვილი).
3. მელატონინის კონცენტრაციის თავისებურებანი ადამიანის სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს // მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე, ბიომედიცინის სერია. – 2013. – 5-6 (39). – გვ. 275-280 (თანაავტ. დ. კასრაძე, ა. თავართქილაძე, ფ. ხუციშვილი).
4. Экспрессия рецептора эпидермального фактора роста при эндометриальной гиперплазии и карциноме у человека // Медицинская Наука и Образование Урала (Москва. Журнал ВАК РФ по Медицине и Социальной Гигиене). – 2013. – 3(75). – Ст. 60-63. (соавт. Д.Г. Касрадзе, А.Г. Таварткиладзе, А.Г. Мариамидзе, Д.Н. Джинчвеладзе, Н.А. Шаназаров).
5. Экспрессия рецептора эпидермального фактора роста и концентрация мелатонина в сыворотке крови при простой и комплексной гиперплазии эндометрия // Georgian Medical News. – 2013. – 223(10). – Ст. 91-95. (соавт. Д.Г. Касрадзе, А.Г. Таварткиладзе, А.Г. Мариамидзе, Д.Н. Джинчвеладзе).
6. Экспрессия рецептора эпидермального фактора роста и концентрация эпидермального фактора роста в сыворотке крови при простой и комплексной гиперплазии эндометрия // Georgian Medical News. – 2014. – 226 (1). – Ст. 59-65. (соавт. Д.Г. Касрадзе, А.Г. Таварткиладзе, Д.Н. Джинчвеладзе).
7. ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის ექსპრესია და ეპიდერმული ზრდის ფაქტორისა და მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს // სოციალური, ეკოლოგიური და კლინიკური პედიატრია. – 2014. – 16-11-10. – გვ. 105-109. (თანაავტ. დ. კასრაძე, ა. თავართქილაძე).
8. Экспрессия рецептора эпидермального фактора роста и концентрация эпидермального фактора роста и мелатонина в сыворотке крови при эндометриальной аденокарциноме // Georgian Medical News. – 2014. – 235 (10). – Ст. 17-24. (соавт. Д.Г. Касрадзе, А.Г.Таварткиладзе).
9. Characteristics of blood plasma Melatonin and Epidermal Growth Factor content in human Endometrial Neoplasia // Students and Young Scientists' II International Scientific Conference Materials. – Tbilisi, 2014. – P. 54-56.
10. ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის ექსპრესიისა და სისხლის პლაზმაში ეპიდერმული ზრდის ფაქტორისა და მელატონინის შემცველობათა თავისებურებანი ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიისა და ნეოპლაზიის ვითარებაში //

სამედიცინო აკადემიის ჟურნალი. – 2015. – 1. – გვ. 55-74. (თანაავტ. დ. კასრაძე, ა. თავართქილაძე, ა. მარიამიძე).

11. მელატონინისა და ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის კონცენტრაცია სისხლის შრატში ენდომეტრიული ნეოპლაზიის დროს // აკადემიური მაცნე, მედიცინის სერია (გრიგოლ რობაქიძის სახ. უნივერსიტეტის სამეცნიერო ჟურნალი). – 2015. – ბეჭდვაშია. (თანაავტ. დ. კასრაძე, ა. თავართქილაძე).