ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი
ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი
უჯრედული და მოლეკულური ბიოლოგიის კათედრა

თამარ ტუფინაშვილი

სისხლის ლიპიდური და ცილოვანი სპექტრის ცვლილების შესწავლა საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეების დროს განვითარებული ჰორმონალური დისბალანსის ფონზე,

ბიოლოგიის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო ხარისხის
მოსაპოველად წარმოდგენილი

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

03.00.25 – უჯრედული ბიოლოგია

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

თბილისი – 2006

დიდ მადლობას ვუხდით ანდრო ღვამიჩავას სახელობის ონკოლოგიური სამეცნიერო ნაციონალური ცენტრის ქირურგიულ _ გინეკოლოგიურ განყოფილებას, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორს, პროფესორ ციცო ხარაიშვილს და ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის სამკურნალო _ დიაგნოსტიკური ცენტრის ქირურგიულ _ გინეკოლოგიურ განყოფილებას,

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორს, პროფესორ გია ჭკუასელს, გაწეული კონსულტაციებისთვის და მასალის შეუფერხებელი მოწოდებისთვის

შინაარსი

შესავალი.
თავი I. ლიტერატურის მიმოხილვა.
1.1 საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეების ეტიოლოგია
და პათოგენეზი.
1.2 ჰორმონები და მათი როლი საშვილოსნოს ტანის
სიმსივნურ ტრანსფორმაციაში.
1.3 სისხლის პლაზმის ცილები კლინიკურ ონკოლოგიაში.
1.4 ფერმენტები და მათი როლი სიმსივნურ ტრანსფორმაციაში.
1.5 სიმსივნური ინვაზიის და მეტასტაზირების უჯრედული
და მოლეკულური მექანიზმები.
1.5.1 ადჰეზიური ურთიერთქმედებები: უჯრედი - უჯრედგარე
მატრიქსი, უჯრედი – უჯრედი.
1.5.2 სიმსივნური უჯრედების პროტეოლიზური აქტივობა.
1.5.3 სიმსივნური უჯრედების ძვრადობა.
1.5.4 სიმსივნის ანგიოგენეზი.
თავი II. კვლევის ობიექტი და მეთოდები

2.1 ჰორმონების განსაზღვრის მეთოდი.
2.2 ლიპიდების გამოყოფის მეთოდი.
2.3 ფოსფოლიპიდების საერთო კონცენტრაციის
განსაზღვრის მეთოდი.
2.4 მალონის დიალდეჰიდის განსაზღვრის მეთოდი.
2.5 ქოლესტეროლის განსაზღვრის მეთოდი.

2.6 პლაზმაში ცხიმოვანი მჟავების განსაზღვრის მეთოდი.

2.7 ცილის განსაზღვრა ლოურის მეთოდით.

2.8 ცილების ანალიზური ელექტროფორეზი
დისოცირებულ პირობებში.

2.9 ფერმენტ სუპეროქსიდდისმუტაზას აქტივობის განსაზღვრა.

2.10 ფერმენტ კატალაზას აქტივობის განსაზღვრის მეთოდი.

2.11 ფერმენტ მჟავა ფოსფატაზას აქტივობის
განსაზღვრის მეთოდი.

2.12 ელექტრონული მიკროსკოპია.

2.13 ექსპერიმენტული მონაცემების სტატისტიკური დამუშავება.

თავი III. ექსპერიმენტული ნაწილი

3.1 პრე- და პოსტმენოპაუზის პერიოდში განვითარებული
ჰორმონალური დისბალანსი და საშვილოსნოს
ტანის სიმსივნეები.

3.2 სისხლის ლიპიდებისა და ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის
აქტივობის შესწავლა საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეების
შემთხვევაში.

3.3 ცხიმოვანი მჟავები და საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეები.

3.4 სისხლის პლაზმის ცილოვანი სპექტრის ცვლილება საშვილოსნოს
ტანის სიმსივნეებით დაავადებულ პაციენტებში.

3.5 ფერმენტული ანტიოქსიდანტური სისტემა და მჟავა ფოსფატაზას
აქტივობის ცვლილება საშვილოსნოს ტანის
სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში.

3.6 საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების
სისხლის ფორმიანი ელემენტების მორფო-სტრუქტურული
თავისებურებანი.

თავი IV. დასკვნები.

თავი V. გამოყენებული ლიტერატურა.

შესავალი

<u>პრობლემის აქტუალობა</u>

ჰორმონდამოკიდებული სიმსივნეების _ ეპიდემიოლოგიის, ეტიოპათოგენეზის, ფონური და კიბოსწინა დაავადებების გაანალიზება, მკურნალობის გზების ოპტიმიზაცია ონკოლოგიის ერთ-ერთ აქტუალურ საკითხად რჩება.

ქალის სიცოცხლის ხანგრძლივობის საშუალო მაჩვენებლის ზრდა, ნეირო-ენდოკრინული და ნივთიერებათა ცვლის მოშლა, ჰორმონალური პრეპარატების ხშირი გამოყენება, ხელს უწყობს ჰიპერპლაზიური პროცესების, კიბოსწინა დაავადებების და ქალის რეპროდუქციული სისტემის სიმსივნეების სიხშირის მატებას [1]. დღესდღეობით, ადრეული დიაგნოსტიკის არასრულყოფილების გამო, რეპროდუქციული სისტემის ავთვისებიანი სიმსივნის პირველადი გამოვლენა პაციენტთა 70% - ში ხდება დაავადების III _ IV სტადიაზე. სტადიაზე, როდესაც პათოლოგია მკურნალობას აღარ ექვემდებარება.

საშვილოსნოს ტანის სიმსივნე ჰორმონდამოკიდებული სიმსივნეა. ცნობილია, რომ საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადების ალბათობა განსაკუთრებით მაღალია დასავლეთის ქვეყნებში (აშშ, ევროპა) აზიის ქვეყნებთან შედარებით (სურ.1) [2;3]. ცნობილია, ისიც რომ საქართველოში ქალის რეპროდუქციული სისტემის სიმსივნეებს შორის საშვილოსნოს ტანის კიბო მეოთხე ადგილზეა სარძევე ჯირკვლის, საშვილოსნოს ყელის, საკვერცხეს კიბოს შემდეგ.

ამგვარად, საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეების ფართო გავრცელება, სიხშირის ზრდის ტენდენცია [4;5], დაავადებულთა ასაკის გაახალგაზრდავება მეტყველებს იმაზე, რომ დღესდღეობით აღნიშნული დაავადების ეტიოლოგიის, პათოგენეზის, ადრეული და დიფერენციალური დიაგნოსტიკის საკითხები კვლავ გადაუჭრელი და აქტუალურია.

<u>კვლევის მიზანი და ამოცანები</u>

ჩვენი სამუშაოს მიზანს წარმოადგენდა

- შეგვესწავლა საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით (ენდომეტრიუმის კიბო, მიომა) დაავადებული პაციენტების ჰორმონალური სტატუსი როგორც პრემენოპაუზის, ასევე პოსტმენოპაუზის პერიოდში. შეძლებისდაგვარად დაგვედგინა პრე – და პოსტმენოპაუზის პერიოდში სისტემებში ჰიპოფიზი _ საკვერცხე, ჰიპოფიზი _ თირკმელზედა ჯირკვალი, მიმდინარე ცვლილებების მნიშვნელობა საშვილოსნოს ტანის როგორც კეთილთვისებიანი, ასევე ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარებაში.
- შეგვესწავლა პრემენოპაუზის და პოსტმენოპაუზის პერიოდში მიმდინარე ჰორმონალური დისბალანსის ფონზე სისხლის ლიპიდური და ცილოვანი სპექტრის ცვლილება, რამეთუ სიმსივნის განვითარება ამ უკანასკნელებზე მნიშვნელოვან ასახვას ჰპოვებს.
- შეგვესწავლა საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის ფორმიანი ელემენტების სტრუქტურულ-მორფოლოგიური ცვლილებები, დაგვედგინა აღნიშნული ცვლილებების სპეციფიურობა.

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

- შეგვესწავლა სტეროიდული ჰორმონების ესტრადიოლის, პროგესტერონის, ტესტოსტერონის, გონადოტროპული - ფოლიკულომასტიმულირებელი და მალუთეინიზებელი ჰორმონების რაოდენობრივი ცვლილება, როგორც პრემენოპაუზის ასაკის, ასევე პოსტმენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში, რამეთუ აღნიშნული პათოლოგიების განვითარებას ქალის ცხოვრების ორივე პერიოდში სხვადასხვა მექანიზმი უნდა ედოს საფუძვლად.
- შეგვესწავლა სისხლის ლიპიდური სპექტრის, კერძოდ ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობის, ამინოშემცველი და ქოლინშემცველი ფოსფოლიპიდების პროცენტული რაოდენობის ცვლილება როგორც პრემენოპაუზის ასაკის, ასევე პოსტმენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებულთა

სისხლში, რამეთუ ცნობილია, რომ სტეროიდული ჰორმონები, კერძოდ კი ესტროგენები მონაწილეობენ ლიპიდური ცვლის რეგულაციაში.

- შეგვესწავლა ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსივობის ცვლილება როგორც პრემენოპაუზის ასაკის, ასევე პოსტმენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში, რამეთუ ცნობილია, რომ ორგანიზმში მიმდინარე ზეჟანგური ჟანგვის პროცესები მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ლიპიდურ ცვლაზე.
- შეგვესწავლა ქოლესტეროლის, როგორც უჯრედული მემბრანის აუცილებელი სტრუქტურული კომპონენტის და სტეროიდული ჰორმონების წინამორბედის რაოდენობრივი ცვლილება, როგორც პრემენოპაუზის ასაკის, ასევე პოსტმენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში.
- შეგვესწავლა ცხიმოვანი მჟავების სპექტრის ცვლილება როგორც პრემენოპაუზის ასაკის, ასევე პოსტმენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში, რამეთუ ცნობილია, რომ საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეები უმეტესწილად სიმსუქნის ფონზე მიმდინარეობს, შესაბამისად დარღვეულია როგორც ლიპიდების, ასევე ცხიმოვანი მჟავების მეტაბოლიზმი.
- შეგვესწავლა სისხლის პლაზმის ცილოვანი სპექტრის ცვლილება როგორც პრემენოპაუზის ასაკის, ასევე პოსტმენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში, რამეთუ ცნობილია, რომ სიმსივნის განვითარებისას სისხლის პლაზმაში ჩნდება ახალი, სიმსივნისათვის სპეციფიური ცილები.
- შეგვესწავლა როგორც პრემენოპაუზის ასაკის, ასევე პოსტმენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში ანტიოქსიდანტური აქტივობის მქონე ფერმენტების სუპეროქსიდდისმუტაზასა და კატალაზას აქტივობის ცვლილება, რათა გამოგვევლინა ორგანიზმის დამცველობითი ფუნქცია.
- შეგვესწავლა მემბრანული ფერმენტის მჟავა ფოსფატაზას აქტივობის ცვლილება როგორც პრემენოპაუზის ასაკის, ასევე პოსტმენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს

ტანის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში, რამეთუ ცნობილია, რომ სტეროიდული ჰორმონები და ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროდუქტები მნიშვნელოვან გავლენას ახდენენ ლიზოსომების მემბრანაზე, შესაბამისად, გავლენას უნდა ახდენდნენ ლიზოსომური ფერმენტების აქტივობის ცვლილებაზეც.

<u>ნაშრომის მეცნიერული სიახლე</u>:

პირველად იქნა შესწავლილი:

- სტეროიდული ჰორმონების (ესტრადიოლის, პროგესტერონის, ტესტოსტერონის) და გონადოტროპული ჰორმონების (ფოლიკულომას-ტიმულირებელი და მალუთეინიზებელი) ცვლილებების ფონზე ლიპიდური სპექტრის ცვლილება როგორც პრემენოპაუზის, ასევე პოსტმენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში.
- სტეროიდული ჰორმონების (ესტრადიოლის, პროგესტერონის, ტესტოსტერონის) და გონადოტროპული (ფოლიკულომასტიმულირებელი და მალუთეინიზებელი) ჰორმონების ცვლილებების ფონზე ცილოვანი სპექტრის ცვლილება როგორც პრემენოპაუზის, ასევე პოსტმენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში
- სისხლის ფორმიანი ელემენტების სტრუქტურულ-მორფოლოგიური ცვლილებები საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში.

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

წინამდებარე ნაშრომი წარმოადგენს ფუნდამენტური და გამოყენებითი კვლევის ერთობლიობას, მოიცავს დასაბუთებულ ახალ ექსპერიმენტულ შედეგებს, რომლებსაც არსებითი მნიშვნელობა აქვთ როგორც ბიოლოგიური მეცნიერებისათვის, ასევე სამედიცინო პრაქტიკისათვის. ჩატარებულმა გამოკვლევებმა საშუალება მოგვცა დაგვედგინა ის სპეციფიური ნიშნები, რომლებიც საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებისათვის არის დამახასიათებელი. აღნიშნული სპეციფიურობა შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას, როგორც დამხმარე, ეფექტური სადიაგნოსტიკო საშუალება საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეების კვლევის პროცესში, კერძოდ

- პრემენოპაუზის პერიოდში პროგესტერონის ნაკლებობა, ტესტოსტერონის მატება მიუთითებს ჰიპერესტროგენიაზე, რაც საშუალებას იძლევა გამოვლენილ იქნას საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნით (მიომით) დაავადებულთა რისკ - ჯგუფები
- პოსტმენოპაუზის პერიოდში პროგესტერონის მკვეთრი შემცირება, ტესტოსტერონის მკვეთრი მატება მიუთითებს ჰიპერესტროგენიაზე, რაც საშუალებას იძლევა გამოვლენილ იქნას საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით (ენდომეტრიუმის კიბო) დაავადებულთა რისკ - ჯგუფები.
- პოსტმენოპაუზის პერიოდში მალუთეინიზებელი ჰორმონის მატება და ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის შემცირება საშუალებას იძლევა გამოვლენილ იქნას საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით (ენდომეტრიუმის კიბო) დაავადებულთა რისკ - ჯგუფები.
- ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის შემცირება პოსტმენოპაუზის პერიოდში კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეების დიფერენცირების საშუალებას იძლევა
- სისხლის ფორმიანი ელემენტების მორფო - სტრუქტურული მახასიათებლების შესწავლა ელექტრონული მიკროსკოპის მეშვეობით, აღნიშნული პათოლოგიის სიმძიმის ხარისხის შეფასების საშუალებას იძლევა.

თავი I

ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1 საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეების ეტიოლოგია და პათოგენეზი

საშვილოსნო (uterus, metra) _ კუნთოვანი ღრუ ორგანოა. მოთავსებულია ქალის მცირე მენჯის ღრუში შარდის ბუშტსა და სწორ ნაწლავს შორის. იგი გენერაციულ ფუნქციას ასრულებს [7]. საშვილოსნოს ზომები დამოკიდებულია ორსულობის და მშობიარობის რაოდენობაზე. რეპროდუქციულ ასაკში საშვილოსნოს სიგრძე 6,7±0,06 სმ-ია, სიგანე 5,1±0.03 სმ. მენოპაუზის შემდეგ ესტროგენების ნაკლებობის გამო,

საშვილოსნოს ზომები თანდათანობით მცირდება. ზომების შემცირება ხორციელდება ლორწოვანი გარსის ატროფიის ან კუნთოვანი გარსის ფობროზულით შეცვლის ხარჯზე [8].

საშვილოსნოს ტანის კედელი სამი გარსისგან შედგება: ლორწოვანი (ენდომეტრიუმი), კუნთოვანი (მიომეტრიუმი) და სეროზული (პერიმეტრიუმი) (სურ.2) [8].

ცნობილია, რომ ლორწოვანი გარსის ანუ ენდომეტრიუმის სისქე და სტრუქტურა დამოკიდებულია მენსტრუალური ციკლის ფაზაზე. ენდომეტრიუმი ამოფენილია ეპილთელიუმით, რომელიც წარმოდგენილია პრიზმული წამწამოვანი უჯრედებით და მუკოციტებით (ლორწოვანი უჯრედები). წამწამოვანი უჯრედები მუკოციტებს შორის კუნძულებად არის განლაგებული. ენდომეტრიუმის სტრომა წარმოდგენილია მომრგვალო ფორმის, მცირე ზომის უჯრედებით. სტრომაში განლაგებულია მარტივი, მილისებრი ჯირკვლები. ლორწოვან გარსში განასხვავებენ ბაზალურ და ფუნქციონალურ შრეებს. ბაზალური შრის ჯირკვლების ეპითელიუმი განაპირობებს ფუქციონალური შრის რეგენერაციას. ცნობილია ისიც, რომ ფუნქციონალურ შრეში განლაგებულია სტეროიდული ჰორმონების რეცეპტორები. სწორედ სტეროიდული ჰორმონების ზეგავლენით ხდება ციკლური პროლიფერაციული და სეკრეტორული ცვლილებები [10].

ენდომეტრიუმის ზრდა და დიფერენცირება ხორციელდება სპეციფიური ცილების (სტიმულაციის ფაქტორი, ზრდის დამთრგუნველი ფაქტორი) პარაკრინული კონტროლის ქვეშ.

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ ეპითელური ზრდის ფაქტორი უკავშირდება რა სპეციფიურ რეცეპტორს, განაპირობებს დნმ-ის სინთეზს და ენდომეტრიუმის უჯრედების მიტოზურ აქტივობას ანუ მათ პროლიფერაციას. ცნობილია ისიც, რომ ინსულინმსგავსი ზრდის ფაქტორი - 1, რომელიც აღმოჩენილია როგორც ენდომეტრიუმში, ასევე მიომეტრიუმში, მონაწილეობს უჯრედების ზრდისა და დიფერენცირების პროცესში [11]. ნ. ი. კონდრიკოვის (1991) მონაცემებით, მიტოზური აქტივობის რეგულაციაში და ენდომეტრიუმის ჯირკვლოვანი ეპითელიუმის დიფერენცირებაში მონაწილეობას ღებულობენ ლომფოციტებიც [12].

საშვილოსნოს კუნთოვანი გარსი, ანუ მიომეტრიუმი, შედგება გლუვი კუნთოვანი უჯრედების სამი შრისაგან: შიდა და გარეთა განივზოლიანი და შუა სისხლძარღვებით მდიდარი ცირკულარული შრისაგან.

სეროზული გარსი ანუ პერიმეტრიუმი ფარავს საშვილოსნოს ზედაპირის უმეტესს ნაწილს [8].

საშვილოსნოს სისხლით მომარაგებას უზრუნველყოფს საშვილოსნოს და საკვერცხეების არტერიები. ენდომეტრიუმს სისხლით ამარაგებს არტერიოლები, რომლებიც მოიმეტრიუმში იღებენ საწყისს. ენდომეტრიუმის ბაზალური შრე მარაგდება მოკლე ბაზალური არტერიოლებით. ფუნქციონალური შრე სპირალურად დახვეული (სპირალური) არტერიოლებით. ვენური სისხლი მიემართება ვენებით, რომლებიც საშვილოსნოს არტერიების და მათი განშტოებების გარშემო ქმნის საშვილოსნოს ვენურ წნულს [8].

რაც შეეხება საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებს, ზოგიერთი მკვლევარის მონაცემით, წინასიმსივნური ჰიპერპლაზიური პროცესების გადასვლას სიმსივნურში ადგილი აქვს დაავადებულთა 10-50%. ხანგრძლივ ჰიპერპლაზიურ პროცესს თან ახლავს ერთის მხრივ, ესტროგენების და პროგესტერონის ციტოპლაზმური და უჯრედული რეცეპტორების რაოდენობის ზრდა. მეორეს მხრივ კი, ესტროგენების ბირთვული რეცეპტორების შემცირება. ავტორების აზრით, ესტროგენების თავისუფალი ციტოპლაზმური რეცეპტორების და ბირთვული რეცეპტორების რაოდენობის ფარდობა 2-ჯერ მაღალია ნორმალურ ენდომეტრიუმის მაჩვენებელთან შედარებით [13;14].

საშვილოსნოს ტანის სიმსივნური ტრანსფორმაცია მოიცავს ორ მდგომარეობას: კეთილთვისებიანს და ავთვისებიანს.

საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიან სიმსივნეს წარმოადგენს მიომა. ეს უკანასკნელი გვხვდება ქალების 20%-ში, ყველა ასაკობრივ ჯგუფში (40-50წწ. – 65%; 30-40წწ. _ 25-35%; 25წ-მდე ერთეული შემთხვევებია). მიომის მალიგნიზაციის ალბათობა ძალიან დაბალია 0,6 - 1% [15]. სიმსივნე იზრდება რეპროდუქციულ პერიოდში და განიცდის უკუგანვითარებას პოსტმენოპაუზის პერიოდში. მიომის პათოგენეზში წამყვან როლს ესტროგენები ასრულებენ [16;17].

მიომის განვითარებას იწვევს ანთებითი, ინფექციური პროცესები, მენსტრუალური ციკლის დარღვევები, მენსტრუალური ციკლის არასრულფასოვანი მეორე ფაზა [18]. ამ უკანასკნელის დროს ესტრიოლის შემცველობა არ არის გაზრდილი, ხოლო პროგესტერონი იმყოფება ქვედა ზღვარზე. ესტროგენების ბირთვული რეცეპტორების რაოდენობა ნორმაზე დაბალია, პროგესტერონის რეცეპტორების რაოდენობა კი ქვედა ზღვარზეა. აქედან გამომდინარე საშვილოსნოს მიომის დროს ყოველთვის აღინიშნება არასრულფასოვანი მეორე ფაზა და განუვითარებელი ყვითელი სხეული [19].

ცნობილია, რომ მიომის დროს საკვერცხეებში ადგილი აქვს პოლიკისტოზურ ცვლილებებს. ენდომეტრიუმის მდგომარეობა ძირითადად არ განსხვავდება შესაბამისი ასაკობრივი ჯგუფების მახასიათებლებისაგან. საშვილოსნოს მიომის თანმხლები დაავადებებია: სიმსუქნე (64%), გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებები (60%), ჰიპერტონია (19%) [20]. მიომის კლინიკურ სიმპტომებს წარმოადგენს სისხლდენა, ტკივილი მუცლის ქვედა ნაწილში, შარდის ბუშტის და ნაწლავების ფუნქციის დარღვევა [21].

მიომით დაავადებულ ქალებში, ყველა ქსოვილი და არა მხოლოდ საშვილოსნოს ქსოვილები რეაგირებს სასქესო ჰორმონების რაოდენობრივ ცვლილებაზე, რომელსაც თან სდევს რეცეპტორების კონცენტრაციის ცვლილება. ცნობილია რომ, ესტრადიოლი აინდუცირებს თავდაპირველად რეცეპტორების წარმოქმნას; ხოლო პროგესტერონის მატება სისხლში იწვევს ესტროგენების და პროგესტერონის რეცეპტორების შემცირებას [19]. ცნობილია ისიც, რომ საშვილოსნოს მიომის ქსოვილში ესტრადიოლის ჰიდროქსილირება (4 ატომის) გაზრდილია ~ 5-ჯერ, ხოლო ფერმენტ არომატაზას აქტივობა ~20-ჯერ, ნორმალურ მიომეტრიუმთან შედარებით. თვლიან, რომ აღიშნული ფაქტი მიუთითებს ესტროგენების ლოკალური ბიოსინთეზის გაძლიერებაზე, რაც თავისთავად ხელს უნდა უწყობდეს მიომის ზრდას [20]. აქვე უნდა აღინიშნოს, ისიც რომ ესტროგენებთან ერთად პროგესტერონიც ხელს უწყობს მიომის ზრდას [22].

ცნობილია, რომ მიომის განვითარებაში აქტიურ მანაწილეობას ღებულობენ ზრდის ფაქტორები (ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორი, ენდოთელური ზრდის

ფაქტორი, ტრანსფორმაციის-β ზრდის ფაქტორი), პროლაქტინი და პარათირეოიდული ჰორმონმსგავსი პროტეინი [23].

მიომა ვითარდება კუნთოვანი გარსიდან და მიეკუთვნება მეზენქიმურ სიმსივნეებს. საშვილოსნოს მიომის მორფოგენეზში განასხვავებენ სამ თანმიმდევრულ სტადიას [17].

I სტადია _ მიომეტრიუმში აქტიური ზონის წარმოქმნა გააქტივებული უჯრედული მეტაბოლიზმით.

II სტადია _ სიმსივნის ზრდა დიფრენცირების ნიშნების გარეშე.

III სტადია _ სიმსივნის ზრდა დიფერენცირებით და მომწიფებით

მიომა საშვილოსნოში ერთი ან მრავალი კვანძის სახით ვითარდება [17]. ლოკალიზაციის მიხედვით არჩევენ სამი ძირითადი ტიპის კვანძს (სურ.3):

1. ინტერსტიციალურს _ სიმსივნე საშვილოსნოს კედლის სისქეში.
2. სუბმუკოზურს _ სიმსივნის ძირითადი ნაწილი ლორწოვანი გარსის ქვეშაა და გამობურცულია საშვილოსნოს ღრუში.
3. სუბსეროზულს _ მიომური კვანძის საშვილოსნოს სეროზული გარსის ქვეშ იზრდება.

ცნობილია, რომ მიომური კვანძები მოიცავს შემაერთებელ ქსოვილოვან და კუნთოვან ელემენტებს. ამ ელემენტების განაწილების მიხედვით განასხვავებენ ფიბრომულ და ფიბრომიომურ კვანძებს. ფიბრომული კვანძი ვითარდება შემაერთებელქსოვილოვანი ელემენტებიდან. ფიბრომიომური კვანძი კი შემაერთებელქსოვილოვანი და კუნთოვანი ელემენტებიდან [17]. მიომური კვანძების გარშემო კუნთოვანი და შემაერთებელქსოვილოვანი ელემენტებიდან ვითარდება კაფსულა. განასხვავებენ მიომის ზრდისა და განვითარების ორ პათოგენურ ვარიანტს [15]:

1. ქალებს ანამნეზში აღენიშნებათ მენსტრუალური ციკლის დარღვევები. სიმსივნე აღწევს დიდ ზომებს და არ გააჩნია სპეციფიური სიმპტომები.
2. აღინიშნება რეცეპტორული ზონის რღვევა, რაც თავისთავად შეიძლება იყოს პათოლოგიური მშობიარობის, მრავალრიცხოვანი აბორტების, ანთებითი

პროცესების და ა.შ. შედეგი. აღნიშნულ შემთხვევაში მცირე ზომის მიომური კვანძები ვითარდება რეცეპტორულ ზონასთან ახლოს.

რაც შეეხება საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიან სიმსივნეებს, არჩევენ ორი სახის სიმსივნეს: ენდომეტრიუმის კიბოს და სარკომას.

ენდომეტრიუმის კიბო ძირითადად ასაკოვანთა დაავადებაა და 50-65 წლის ასაკში ვლინდება (სურ.4) [16;25]. ამ უკანასკნელს წინ უსწრებს ჰიპერპლაზიური პროცესი, ადენომატოზი ან ენდომეტრიუმის ატროფია, ფუნქციური დარღვევები, გამოხატული ანოვულაციით, ჰიპერესტროგენიით და აგრეთვე მორფოლოგიური ცვლილებები [27;28]. აღნიშნული მორფოლოგიური ცვლილებების შემდგომ ეტაპს (მკურნალობის არ არსებობის შემთხვევაში) წინასიმსივნური მორფოლოგიური ცვლილებები წარმოადგენს, რასაც ადენომატოზის ან ატიპიური ჰიპერპლაზიის სუსტად და ზომიერად გამოხატული ფორმები მიეკუთვნება. აღნიშნული ცვლილებების შემდგომ ეტაპზე ვითარდება ავთვისებიანი სიმსივნე (პრეინვაზიური სიმსივნე, სიმსივნე ლორწოვანი გარსის საზღვრებში, სიმსივნე მინიმალური ინვაზიით და ენდომეტრიუმის კიბოს გამოხატული ფორმები) [29;30].

ცნობილია, რომ ენდომეტრიუმის ავთვისებიანი სიმსივნე ვითარდება ზედაპირული ცილინდრული ეპითელიუმიდან, ჯირკვლების ცილინდრული ეპითელიუმიდან და ემბრიონული ჰეტეროგენული ეპითელიუმიდან. ხშირ შემთხვევაში გვხვდება საშვილოსნოს ფუძის არეში, ზოგჯერ კი საშვილოსნოს შუა და ქვედა მესამედშიც (სურ.5) [31].

ჰისტოლოგიური აგებულების მიხედვით განასხვავებენ ენდომეტრიუმის შემდეგი სახის სიმსივნეებს: ადენოკარცინომას, ნათელუჯრედოვან ადენოკარცინომას, ბრტყელუჯრედოვან კიბოს, ჯირკვლოვან-ბრტყელუჯრედოვან კიბოს, არადიფერენცირებულ კიბოს და კარცინოსარკომას [33].

ადენოკარცინომა გვხვდება დაავადებულთა 80%-ში. ბრტყელუჯრედოვანი კიბო, ისევე როგორც ნათელუჯრედოვანი, ვითარდება უფრო ხანშიშესულ ასაკში და ხასიათდება აგრესიული მიმდინარეობით. არადიფერენცირებული კიბო გვხვდება 60 წლის ზევით და ვითარდება ენდომეტრიუმის ატროფიის ფონზე [33].

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ ენდომეტრიუმის კიბოს პათოგენეზში წამყვან როლს ესტროგენები ასრულებენ [4;10;16;]. ენდომეტრიუმის სიმსივნის შემთხვევაში რეპროდუქციულ ასაკში, ჭარბ ესტროგენულ სტიმულაციას განაპირობებს პროგესტერონის ნაკლებობა, ხოლო პოსტმენოპაუზის პერიოდში ანდროგენების ესტროგენებად ბიოტრანსფორმაციის გაძლიერება [34;35]. პოსტმენოპაუზის პერიოდში ენდომეტრიუმის კიბოთი დაავადებულებში, ჯანმრთელ ქალებთან შედარებით ანდროგენების ბიოტრანსფორმაცია გაძლიერებულია 2-3-ჯერ, რაც გამოწვეული უნდა იყოს, როგორც ანდროგენების გაძლიერებული ბიოსინთეზით, ასევე დაავადებულთა ცხიმოვანი ქსოვილის მასის მატებითა და ამ უკანასკნელის მეტაბოლური თვისებების ცვლილებით [16;36].

განიხილავენ ენდომეტრიუმის სიმსივნის განვითარების ორ შესაძლო ვარიანტს [16;33]:

1. მკვეთრად გამოხატულ ოვულაციის დარღვევებს (უნაყოფობა, გვიანი მენოპაუზა, ანოვულატორული სისხლდენა) თან სდევს ცხიმების და ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევები (სიმსუქნე, შაქრიანი დიაბეტი, ჰიპერტონია). სიმსივნის განვითარებაში დიდ როლს ასრულებს ეკზოგენური ბუნების ესტროგენები (ფიტოესტროგენები, ქსენოესტროგენები და სხვ.). სიმსივნე იზრდება ნელა, გააჩნია მაღალი დიფერენცირების ხარისხი, მგრძნობიარეა პროგესტერონის მიმართ. დაავადება მიმდინარეობს ნაკლებად ავთვისებიანად და იშვიათად ახასიათებს ლიმფოგენური მეტასტაზირება.
2. ოვულაციის და სტეროიდული ჰომეოსტაზის დარღვევები არ არის მკვეთრად გამოხატული. სიმსივნის განვითარებაში მონაწილეობს ლოკალურად, უშუალოდ ენდომეტრიუმის ქსოვილში სინთეზირებული ესტროგენები. სიმსივნე დაბალდიფერენცირებულია, მიდრეკილია ინვაზიური ზრდისკენ და ლიმფოგენური მეტასტაზირებისკენ. ნაკლებად მგრძნობიარეა პროგესტერონის მიმართ.

აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ პირველი ვარიანტის დროს დაავადებულთა 60-70%-ში გვხვდება სხვადასხვა თანმხლები დაავადება (სიმსუქნე, ჰიპერადაპტოზი, შაქრიანი დიაბეტი, ათეროსკლეროზი, ჰიპერტონული დაავადება, მეტაბოლური

იმუნოდეპრესია, ფსიქიური დეპრესია, აუტოიმუნური დარღვევები). დაავადებების ასეთი თანხვედრა მიუთითებს პათოლოგიურ პროცესში ჰიპოთალამუსის მექანიზმის ჩართვაზე [16;37].

ენდომეტრიუმის კიბოს განვითარების რისკ ფაქტორებს წარმოადგენს; ანოვულაცია, ანოვულატორული სისხლდენა პრემენოპაუზის პერიოდში, საშვილოსნოს მიომა, გენიტალური ენდომეტრიოზი, სხვა ჰორმონდამოკიდებული სიმსივნეები ანამნეზში, ჰიპერპლაზიური პროცესები, სიმსუქნე, ჰიპერლიპიდემია, შაქრიანი დიაბეტი (II ტიპის), ჰიპერტონული დაავადება, უნაყოფობა, გვიანი მშობიარობა, დიდი ზომის ნაყოფი (4კგ) [38;39]. ზემოთ აღნიშნული რისკ ფაქტორებიდან სამი და მეტი ფაქტორის თანხვედრის პირობებში დაავადების ალბათობა დაახლოებით 9-ჯერ იზრდება [33].

ენდომეტრიუმის სიმსივნის დროს დარღვევები ვლინდება რეპროდუქციულ და ენერგეტიკულ სისტემებში. ადგილი აქვს სხეულის მასის მატებასაც. სიმსუქნის, როგორც რისკ ფაქტორის როლი უფრო მნიშვნელოვანია რეპროდუქციულ ასაკში, ვიდრე პოსტმენოპაუზის პერიოდში [40]. ცნობილია, რომ ესტროგენების პერიფერიული სინთეზის გაძლიერება, სისხლში სასქესო ჰორმონების დამაკავშირებელი გლობულინის რაოდენობის შემცირება (რაც თავისთავად იწვევს ტესტოსტერონის და ესტრადიოლის თავისუფალი ფრაქციის ზრდას), და ლეპტინის (ეს უკანასკნელი ხელს უშლის ოვულაციის პროცესს და საკვერცხის მიერ პროგესტერონის გამომუშავებას) შემცველობის მატება, წარმოადგენს იმ ძირითად რისკ ფაქტორებს, რომლებიც სიმსუქნით დაავადებულ ქალებში საშვილოსნოს ტანის კიბოს განვითარებას იწვევენ [40].

ცნობილია, რომ ენდომეტრიუმის კიბოს განვითარების ერთ-ერთ რისკ ფაქტორს შაქრიანი დიაბეტიც (II ტიპის) წარმოადგენს. ამ უკანასკნელისთვის დამახასიათებელია ჰიპერინსულინემია, რაც ინსულინრეზისტენტულობის მნიშვნელოვან ლაბორატორიულ მახასიათებელს წარმოადგენს [41]. დიაბეტის განვითარებას წინ უსწრებს ნახშირწყლების მიმართ მგრძნობელობის დაქვეითება. თვლიან, რომ ამ უკანასკნელის დაქვეითება დაკავშირებული უნდა იყოს გლუკოზის მოქმედების ორ მექანიზმთან: ერთის მხრივ, გლუკოზა უნდა იწვევდეს ინსულინის

სეკრეციის ინდუცირებას, ხოლო მეორეს მხრივ, ჟანგბადის აქტიური ფორმებისა და სხვა თავისუფალ - რადიკალური პროდუქტების წარმოქმნას. ყოველივე ზემოთ აღნიშნული კი განაპირობებს ე.წ. პრეგენოტოქსიურ ძვრებს. გლუკოზით ინდუცირებული ჰიპერინსულინემია, ინსულინ მსგავსი ზრდის ფაქტორთა ჭარბ ზემოქმედებასთან (გამოწვეული დამაკავშირებელი ცილების ფუნქციის შესუსტებით) თანხვედრისას, ხელს უწყობს ენდომეტრიუმის პროლიფერაციული აქტივობის ზრდას და ხშირ შემთხვევებში, სიმსივნური პროცესის გავრცელებას [40;42]. გარდა ზემოთ აღნიშნულისა, ინსულინი და ჰიპერინსულინემია მასტიმულირებელ გავლენას ახდენს სტეროიდგენეზზეც [40]:

ა) ინსულინი თრგუნავს სასქესო ჰორმონების დამაკავშირებელი გლობულინის პროდუქციას ღვიძლში და იწვევს თავისუფალი სტეროიდების კონცენტრაციის მატებას სისხლში.

ბ) ინსულინის ზეგავლენით ძლიერდება ანდროგენების სინთეზი საკვერცხეებსა (ტესტოსტერონის) და თირკმელზედა ჯირკვალში (ანდროსტენდიონი, დეჰიდროეპიანდროსტერონი).

ენდომეტრიუმის კიბო ძირითადად ლიმფური გზით ვრცელდება. მეტასტაზირების სიხშირე დამოკიდებულია სიმსივნის ლოკალიზაციაზე (საშვილოსნოს ტანის ქვედა ნახევარში განვითარებული კიბოს შემთხვევაში მეტასტაზები გვხვდება დაავადებულთა _ 20%-ში; საშვილოსნოს ტანის ზედა ნახევარში განვითარებული კარცინომის შემთხვევაში _ 2.1%-ში), სიმსივნის დიფერენცირების ხარისხზე (მაღალდიფერენცირებული ადენოკარცინომის შემთხვევათა 4.2%-ში; ზომიერად დიფერენცირებულის _ 10-12%-ში; დაბალდიფერენცირებულის _ 18-26%-ში) და ორგანიზმის ზოგიერთ თავისებურებაზე. ენდომეტრიუმის კიბო შორეულ მეტასტაზებს წარმოქმნის ფილტვებში, ძვლებსა და ღვიძლში [33].

1.2 ჰორმონები და მათი როლი სიმსივნურ ტრანსფორმაციაში

ჰორმონები წარმოადგენენ ორგანიზმის ცხოველქმედების მნიშვნელოვან და აუცილებელ რეგულატორებს.

ცნობილია, რომ ქალის ორგანიზმში ესტროგენების სპეციფიური მოქმედება მიმართულია რეპროდუქციული სისტემის ორგანოების განვითარებისა და სტრუქტურის შენარჩუნებისაკენ [43]. გარდა აღნიშნულისა, ესტროგენები არეგულირებენ ორგანიზმში მთელ რიგ პროცესებსა და ფუნქციებს, ძვლოვანი ქსოვილის, გულ-სისხლძარღვთა და ცენტრალური ნერვული სისტემის მოქმედებას. ესტროგენების ზემოქმედება ადამიანის ორგანიზმზე ხშირად შეუმჩნეველი, მაგრამ მუდმივი და აუცილებელია. ეს გარემოება საშუალებას გვაძლევს მათ ფენომენალური ჰორმონები ვუწოდოთ [44].

ცნობილია, რომ ესტროგენების 70% სისხლში ცირკულირებს პლაზმის ცილასთან, ე.წ. სექს - ჰორმონდამაკავშირებელ გლობულინთან დაკავშირებული სახით. ესტროგენების 25% კი პლაზმის ალბუმინთან კომპლექსში გვხვდება [43].

ცნობილია, რომ რეპროდუქციულ პერიოდში ესტროგენების და პროგესტერონის ბიოსინთეზი ხორციელდება ძირითადად საკვერცხეებში. აღნიშნული ჰორმონების კონცენტრაცია სისხლში მნიშვნელოვნად იცვლება მენსტრუალური ციკლის ფაზების მიხედვით. მენოპაუზის პერიოდში სისხლში ცირკულირებადი ესტროგენების ძირითად წყაროს თირკმელზედა ჯირკვლების მიერ გამომუშავებული ანდროგენები წარმოადგენენ [43]. ანდროგენების ესტროგენებად გარდაქმნის პროცესი მენოპაუზის პერიოდში ხორციელდება ძირითადად ცხიმოვან ქსოვილში და სამიზნე ორგანოების (საშვილოსნოს, სარძევე ჯირკვლის) ქსოვილებში (სურ.6) [45]. მიუხედავად იმისა, რომ სისხლში ესტროგენების კონცენტრაცია სხვა სტეროიდულ ჰორმონებთან შედარებით დაბალია, აღმოჩნდა, რომ სწორედ ესტროგენები იწვევენ ქსოვილებში ჰიპერპლაზიურ პროცესებს [46]. ცნობილია, რომ ესტროგენებიდან საშვილოსნოს კუნთოვან ქსოვილზე (მიომეტრიუმზე) ყველაზე აქტიურად მოქმედებს ესტრადიოლი, ესტრონი 10-ჯერ ნაკლებად აქტიურია, ესტრიოლი კი 50-ჯერ. მნიშვნელოვან გავლენას ახდენენ ესტროგენები ენდომეტრიუმზეც. ამ უკანასკნელთა

ზეგავლენით აღნიშნულ ქსოვილში უჯრედების აქტიური მიტოზის შედეგად, ადგილი აქვს გაძლიერებულ პროლიფერაციას, რაც იწვევს ქსოვილების ზრდასა და გამსხვილებას [47].

რაც შეეხება პროგესტერონს. ცნობილია, რომ ამ უკანასკნელს გააჩნია როგორც საკუთარი ენდოკრინული ეფექტი, ასევე წარმოადგენს სხვა სტეროიდების წინამორბედს. პროგესტერონი განაპირობებს ენდომეტრიუმში სეკრეტორულ ცვლილებებს [43]. მიომეტრიუმზე ამ უკანასკნელის მოქმედება, განსაკუთრებით ორსულობის დროს, ესტროგენების მოქმედების საპირისპიროა. პროგესტერონი უარყოფითი უკუკავშირის მექანიზმით მოქმედებს ჰიპოფიზზე, შესაძლოა ჰიპოთალამუსზეც და ასეთი სახით ღებულობს მონაწილეობას მენსტრუალური ციკლის ჰორმონალურ რეგულაციაში [47].

ცნობილია, რომ პროგესტერონი და ესტროგენები წარმოადგენენ ჰორმონ _ ანტაგონისტებს. პროგესტერონი წარმოადგენს ძირითად ჰორმონს, რომლის ზეგავლენითაც პროლიფერაციული ენდომეტრიუმი გარდაიქმნება სეკრეტორულად, რაც ვლინდება ენდომეტრიუმის ზრდის შეჩერებაში, მიტოზების რიცხვის შემცირებასა და უჯრედების დიფერენცირებაში. პროგესტერონი თრგუნავს ოვულაციის პროცესს და აინჰიბირებს ესტროგენების გამოთავისუფლებას, გარდა ამისა ეწინააღმდეგება ესტრადიოლის ციტოზოლური რეცეპტორების სინთეზს, ამცირებს ბირთვის ქრომატინის ცილებთან ესტრადიოლ _ რეცეპტორული კომპლექსის კავშირის ხანგრძლივობას და ბოლოს, აძლიერებს ჰიპოფიზის ფოლიკულომასტიმულირებელ ფუნქციას, წარმოადგენს რა ამ მხრივაც ესტროგენების ანტაგონისტს [47]. ამგვარად, სწორედ აღნიშნულ ჰორმონებს შორის არსებული ბალანსი წარმოადგენს იმ აუცილებელ პირობას, რომელიც უზრუნველყოფს სამიზნე ქსოვილების ზრდის და დიფერენცირების რეგულაციას. ამ თვალსაზრისით განუვითარებელი ყვითელი სხეული ან პროგესტერონის სეკრეციის ციკლურობის დარღვევა შეიძლება განიხილებოდეს სამიზნე ქსოვილებში სიმსივნის განვითარების ხელშემწყობ მნიშვნელოვან ფაქტორად.

ცნობილია, რომ ანდროგენები ქალის ნორმალური ფიზიოლოგიის ნაწილია [48]. ანდროგენებს, რომლებიც სინთეზირდება ქალის ორგანიზმში წარმოადგენს

ტესტოსტერონი (T), დიჰიდროტესტოსტერონი, დეჰიდროეპიანდროსტერონის სულფატი (DHEAS), დეჰიდროეპიანდროსტერონი (DHEA), ანდროსტენდიონი (A).

ცნობილია ისიც, რომ საკვერცხეს, თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქს, პერიფიულ ქსოვილებს შეაქვთ სხვადასხვა წვლილი ანდროგენების პროდუქციაში (სურ.7).

მაგ. ჯანმრთელ ქალებში ტესტოსტერონის დღიური რაოდენობის 25% სინთეზირდება საკვერცხეებით, 25% თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქით, 50% პერიფერიულ ქსოვილებში ანდროსტენდიონიდან კონვერსიის გზით. ანდროსტენდიონის დღიური პროდუქციის დაახლოებით ნახევარი სინთეზირდება თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქით, ნახევარი კი საკვერცხეებით. ანდროსტენდიონი ასრულებს მნიშვნელოვან როლს ქალის ორგანიზმის ფიზიოლოგიაში, რამეთუ წარმოადგენს პრეჰორმონს და განიცდის კონვერსიას ტესტოსტერონად ან ესტრონად პერიფერიულ ქსოვილებში [48]. ანდროგენების პროდუქცია საკვერცხეებით და თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქით იცვლება მენსტრუალური ციკლის მიმდინარეობისას.

ცნობილია, რომ ტესტოსტერონის 80% სისხლში ცირკულირებს პლაზმის ცილასთან, ე.წ. სექს - ჰორმონდამაკავშირებელ გლობულინთან დაკავშირებული სახით, დაახლოებით 19% ალბუმინთან კომპლექსში და მხოლოდ 1% გვხვდება თავისუფალი სახით [43]. სწორედ ალბუმინთან დაკავშირებული და თავისუფალი ტესტოსტერონი წარმოადგენს ბიოლოგიურად აქტიურს. სამიზნე უჯრედებში ტესტოსტერონი გარდაიქმნება აქტიურ მეტაბოლიტებად დიჰიდროტესტოს-ტერონად და ესტრადიოლად. სექს – ჰორმონდამაკავშირებელი გლობულინის პროდუქცია მცირდება ანდროგენების და ინსულინის კონცენტრაციის მომატებისას და ესტროგენების და ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების კონცენტრაციის შემცირებისას [43].

ცნობილია, რომ ჰიპოფიზი გონადოტროპული - ფოლიკულომასტიმულირებელი, მალუთეინიზებელი ჰორმონების მეშვეობით არეგულირებს საკვერცხეებში ესტროგენების და პროგესტერონის სინთეზს [10;43;47]. გარდა ამისა, თავის მხრივ გონადოტროპული ჰორმონების სეკრეციაც რეგულირდება

ერთის მხრივ ესტროგენებითა და პროგესტერონით, მეორეს მხრივ კი ჰიპოთალამუსის რილიზინგ ფაქტორებით (სურ.8).

ცნობილია, რომ ფოლიკულომასტიმულირებელი, მალუთეინიზებელი ჰორმონები წარმოადგენენ გლიკოპროტეინებს, შედგებიან α და β სუბერთეულებისაგან. სწორედ β სუბერთეული განაპირობებს აღნიშნული ჰორმონების სპეციფიურ ბიოლოგიურ აქტივობას [43].

ჰიპოთალამუსის მალუთეინიზებელი - რილიზინგ ფაქტორის ზემოქმედების შედეგად, ჰიპოფიზი ახდენს მალუთეინიზებელი ჰორმონის სეკრეციას. ეს უკანასკნელი მოქმედებს საკვერცხეებზე, ასტიმულირებს ტეკა - უჯრედებით ანდროგენების სინთეზს, კვერცხუჯრედის მომწიფებას, გრანულოვანი უჯრედებით პროგესტერონის სინთეზს, ოვულაციას. მაგრამ აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ მალუთეინიზებელი ჰორმონის ეფექტი ძირითადად ფოლიკულომასტიმულირებელ ჰორმონთან ერთობლივი მოქმედების შედეგია. რაც შეეხება ამ უკანასკნელს. ცნობილია, რომ ჰიპოთალამუსი ფოლიკულომასტიმულირებელ - რილიზინგ ფაქტორის მეშვეობით იწვევს ჰიპოფიზის მიერ ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის სეკრეციას. ცნობილია, ისიც რომ ეს უკანასკნელი ასტიმულირებს საკვერცხეებში ფოლიკულების განვითარებას და აძლიერებს ანდროგენების არომატიზაციას ესტროგენებად [43;47].

რაც შეეხება ჰორმონების როლს სიმსივნურ ტრანსფორმაციაში. ჰორმონების მონაწილეობა ავთვისებიანი სიმსივნეების წარმოქმნისა და განვითარების პროცესში საკმაოდ მნიშვნელოვანია. მიუხედავად ამისა, საკითხი ამ უკანასკნელთა მოქმედების მექანიზმზე, სიმსივნური ზრდის სხვადასხვა ეტაპზე ჰორმონების ზემოქმედების ხელშემწყობ ან დამთრგუნველ ფაქტორებზე, მათ ჭეშმარიტ კანცეროგენულობაზე, ხშირ შემთხვევაში ღია და გადაუჭრელი რჩება [50;51;52].

ექპერიმენტული და კლინიკური გამოკვლევების თანახმად, ჰორმონები კანცეროგენეზის პროცესში ასრულებენ როგორც პრომოციის, ასევე ინიციაციის ფაქტორების როლს [53]. აღნიშნული მოსაზრება საფუძვლად დაედო ,,გაძლიერებული ჰორმონალური სტიმულაციის“ კონცეპციას. სწორედ სამიზნე ორგანოს ,,გაძლიერებული ჰორმონალური სტიმულაციის“ თეორიით იხსნება

საშვილოსნოს ტანის, სარძევე ჯირკვლის, წინამდებარე ჯირკვლის სიმსივნეების წარმოქმნისა და განვითარების მიზეზები და მექანიზმები [54]. აღნიშნული კონცეპცია გულისხმობს პირდაპირ კავშირს სისხლში ჰორმონ - სტიმულატორის კონცენტრაციის ზრდასა და სამიზნე ქსოვილში (ენდომეტრიუმში, სარძევე ჯირკვლის და წინამდებარე ჯირკვლის ეპითელიუმში) მიტოგენეზის გაძლიერებას შორის. ,,გაძლიერებული ჰორმონალური სტიმულაციის“ თეორიის თანახმად ჰორმონები იწვევენ სიმსივნურ პროცესებს სხვა გარეგანი ინიციატორებისგან (რადიაცია, ქიმიური ნივთიერებები) დამოუკიდებლად [55].

,,კლასიკურ” ესტროგენებს - ესტრადიოლსა და ესტრონს, გააჩნიათ ურთიერთგარდაქმნისა და მნიშვნელოვანი რაოდენობით მეტაბოლიტების წარმოქმნის უნარი. ესტროგენების მიმოცვლის რეაქციებში პრიორიტეტული მნიშვნელობა ენიჭება ჟანგვით პროცესებს, პირველ რიგში კი ჰიდროქსილირებას [25]. ესტროგენების ჰიდროქსილირებული წარმოებულების გარკვეულმა ნაწილმა სტრუქტურული და ფიზიკო - ქიმიური თვისებების გამო მიიღო არაკლასიკური ფენოლსტეროიდების სახელწოდება. ამ უკანასკნელთა მატება განიხილება როგორც ზოგიერთი ავთვისებიანი სიმსივნის, კერძოდ კი საშვილოსნოს ტანის კიბოს განვითარების წინაპირობა [16;37].

თანამედროვე შეხედულებით, ესტრადიოლის და ესტრონის მოლეკულაში ფერმენტულ ჰიდროქსილირებას C-3 და C-17 მდგომარეობების გარდა, შესაძლოა ადგილი ჰქონდეს მინიმუმ 10 ნახშირბადის ატომთან [56], თუმცა გაცილებით მნიშვნელოვანია 2 - ჰიდროქსილირება, 4 - ჰიდროქსილირება და 16α - ჰიდროქსილირება. აღნიშნულმა ჰიდროქსინაწარმებმა მიიღეს კატექოლესტრო-გენების სახელწოდება [25;57].

ცნობილია, რომ 2-მდგომარეობაში ჰიდროქსილირების და შესაბამისი კატექოლესტროგენების წარმოქმნის კატალიზატორებს წარმოადენენ ძირითადად ციტოქრომ P450 1A1/1A2, 3A4 ჯგუფები [56]. ცნობილია ასევე, რომ 2-ჰიდროქსიესტრონი და 2 - ჰიდროქსიესტრადიოლი დიდი რაოდენობით წარმოიქმნება ღვიძლში, პლაცენტასა და თავის ტვინში. მნიშვნელოვანია ისიც, რომ მიუხედავად აქტიური 2 - ჰიდროქსილირებისა, 2 - ჰიდროქსიესტროგენების

კონცენტრაცია ქსოვილში, სისხლსა და შარდში საკმაოდ დაბალია, რაც განპირობებული უნდა იყოს აღნიშნული ნაერთების ჩართვით მეტაბოლურ რეაქციებში [56].

ცნობილია, რომ 4 - მდგომარეობაში ჰიდროქსილირების და შესაბამისი კატექოლესტროგენების წარმოქმნას აკატალიზებს ციტოქრომ P450 1B1, 1A2, 2B1/2, 3A ჯგუფები. 4 - ჰიდროქსინაწარმების (2 - ჰიდროქსინაწარმებისგან განსხვავებით) ორგანიზმიდან გამოყოფა მიმდინარეობს გაცილებით ნელა და შესაბამისად ეს უკანასკნელნი ბიოლოგიურ მოქმედებას ახორციელებენ გაცილებით დიდხანს, რაც იწვევს ქსოვილში ესტროგენების რეცეპტორების ინტენსიურ სტიმულაციას [56].

რაც შეეხება ესტროგენების მეტაბოლური აქტივაციის ციკლს (metabolic redox cycling) (სურ.9).

გარდაიქმნება რა სამიზნე ქსოვილში ესტრადიოლი კატექოლესტროგენებად (ანუ 2- ან 4-ჰიდროქსიესტრადიოლად), ეს უკანასკნელნი ერთვებიან მიმოცვლით - აღდგენით ციკლში სემიქინონების, ქინონების და სხვა თავისუფალ - რადიკალური მეტაბოლიტების წარმოქმნით. აღნიშნული რეაქციების კატალიზატორებს წარმოადგენენ P450 1A ჯგუფის ციტოქრომები. პროცესი შექცევადია [58]. აღნიშნულ ნაერთებს გააჩნიათ დნმ-ის დაზიანების, დნმ-ის ადუქტების ფორმირებისა და მუტაციების გამოწვევის ე.ი. ნეოპლაზური ტრანსფორმაციის ინიცირების უნარი [59]. აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ 2- და 4-კატექოლესტროგენებიდან წარმოქმნილი ქინონების დნმ-თან ურთიერთქმედების შედეგები განსხვავებულია (სურ.10).

2-კატექოლესტროგენების ნაწარმები ე.წ. 2,3 - ქინონები, წარმოქმნიან დნმ-თან სტაბილურ ადუქტებს, რომელთა შენარჩუნება ხდება დნმ - ის მოლეკულაში მანამ, სანამ დაზიანებები არ იქნება რეპარირებული. 4-კატექოლესტროგენების ნაწარმები ე.წ. 3,4 - ქინონები, წარმოქმნიან დეპურინიზაციის გამომწვევ ადუქტებს. ეს უკანასკნელნი, დნმ - დან გამოთავისუფლებისას, არღვევენ კავშირს პურინის ფუძესა და დეზოქსირიბოზას შორის, ტოვებენ რა პურინის გარეშე არარეპარირებად უბნებს და შესაბამისად ხელს უწყობენ გენოტოქსიური დაზიანებების განმტკიცებას [60]. იმ შემთხვევაში თუ კატექოლესტროგენების ქინონები (2,3-ქინონები, 3,4-ქინონები) გლუტათიონტრანსფერაზას თანაობისას კონიუგირებენ გლუტათიონთან (სურ.10),

შესაძლოა ადგილი ჰქონდეს მათი გენოტოქსიური და კანცეროგენული ეფექტის ნაწილობრივ განეიტრალებას [61].

კატექოლესტროგენები ფერმენტ კატექოლ-O-მეთილტრანსფერაზას მეშვეობით განიცდიან მეტოქსილირებას და გარდაიქმნებიან მეტოქსიმეტაბოლიტებად [62]. ამ უკანასკნელთა აქტივობა განსაკუთრებით მაღალია ერითროციტებში, ღვიძლში, თირკმელში, ენდომეტრიუმში, სარძევე ჯირკვალსა და ზოგიერთ სხვა ორგანოსა და ქსოვილში. საშვილოსნოში, თირკმელში, ჰიპოფიზში მაღალია კატექოლამინების შემცველობა, რაც ზეგავლენას ახდენს კატექოლესტროგენების ინაქტივაციის ინტენსივობაზე. ჰიდროქსინაწარმებისგან განსხვავებით მეტოქსინაწარმები ლიპოფილური ნაერთებია [56]. ინტერესი მეტოქსინაწარმების მიმართ გაიზარდა მას შემდეგ, რაც ცნობილი გახდა 2 - მეტოქსიესტრადიოლის სიმსივნის საწინააღმდეგო აქტივობა.

ჩატარებული კვლევების საფუძველზე მენოპაუზის ასაკის არამწეველ ქალებში 2 - მეტოქსიესტრადიოლის ექსკრეცია შარდით გაცილებით დაბალია, ვიდრე 2 - მეტოქსიესტრონისა (ეს უკანასკნელი სიმსივნის საწინააღმდეგო მოქმედებით არ ხასიათდება) [63].

ჰორმონებით ინდუცირებული დნმ-ის დაზიანების სიხშირე იზრდება მხოლოდ გარკვეულ პირობებში, კერძოდ ონტოგენეზის ადრეულ და გვიანდელ ეტაპზე, როდესაც სამიზნე ქსოვილის მდგომარეობა არ საჭიროებს ხანგრძლივ ჰორმონალურ სტიმულაციას ნეოპლაზური ტრანსფორმაციის ინდუქციისთვის, ან თუ მას ახლავს ზოგიერთი ფაქტორი, მაგალითად არასაკმარისი ფიზიკური აქტივობა, თამბაქოს მოხმარება, ქრონიკული ალკოჰოლიზმი, რადიაციული ფონი, კლიმატოგეოგრაფიული ზონა და ა.შ [64]. მკვლევართა აზრით თამბაქოს მოხმარება, იწვევს ესტროგენების მიმოცვლაში ცვლილებებს, ხელს უწყობს პრომოტორული ტიპის გადაყვანას ჰორმონალური კანცეროგენეზის გენოტოქსიურ ტიპში, რითაც იხსნება მწეველებში ავთვისებიანი სიმსივნის გაცილებით რთული კლინიკური მიმდინარეობა [65].

აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ზოგიერთ ქსოვილს (სარძევე ჯირკვლის უჯრედულ ელემენტებს) ესტროგენების სინთეზის უნარი გააჩნია თავიდანვე, მაშინ როდესაც

სხვა ქსოვილები (ენდომეტრიუმი) ესტროგენების სინთეზის უნარს იძენენ მალიგნიზაციის პროცესში. გარდა ამისა, არ არის გამორიცხული, რომ ესტროგენებს, რომლებიც სინთეზირდებიან სამიზნე ქსოვილების სიახლოვეს ან უშუალოდ მათში, გააჩნიათ გენოტოქსიური დაზიანებების ინდუცირების დიდი უნარი, ვიდრე იმ ესტროგენებს რომლებიც ცირკულირებენ სისხლში [66;67]. ამავე დროს, რაც უფრო მაღალია ესტრადიოლის შემცველობა გარეგნულად ნორმალურ თუ მალიგნიზირებულ ენდომეტრიუმში, მით უფრო ნაკლებია დნმ-ის მდგრადობა დაზიანებების მიმართ საშვილოსნოს ტანის კიბოთი დაავადებულებში გინოიდური (სხეულის ქვედა ნაწილი) სიმსუქნის ტიპის შემთხვევაში, ხოლო ანდროიდული (სხეულის ზედა ნაწილი) სიმსუქნის ტიპის შემთხვევაში სიმსივნეში დნმ-ის ჯაჭვების გაშლა პირდაპირპროპორ-ციულია სიმსივნურ ქსოვილში ესტრადიოლის შემცველობისა [68].

ინტერესს იმსახურებს არაესტროგენების როლი ჰორმონალური კანცეროგენეზის პროცესში. პირველ რიგში მნიშვნელოვანია გონადოტროპული და თირეოტროპული ჰორმონების როლი. აღნიშნული ჰორმონების ჭარბი სეკრეცია წარმოადგენს განვითარებული ჰორმონალური დისბალანსის გამოხატულებას, მაგრამ შესაძლოა ასაკობრივი ცვლილებების შედეგიც იყოს. გარდა ამისა, ჭარბი გონადოტროპული სტიმულაციის პირობებში ლოკალურად სინთეზირებული ესტროგენები აქტიურად გარდაიქმნებიან კატექოლესტროგე-ნებად და ერთვებიან ესტროგენების მეტაბოლური აქტივაციის ციკლში [25]. ამგვარად, დასკვნის სახით შეგვიძლია ავღნიშნოთ, რომ ჰორმონალური კანცეროგენეზის პროცესში ესტროგენები ასრულებენ არა მხოლოდ პრომოციის, არამედ ინიციაციის ფაქტორების როლსაც. აღნიშნული მოსაზრება საფუძვლად დაედო ჰორმონალური კანცეროგენეზის ორი ძირითადი ტიპის გამოყოფას: პრომოტორულის, როდესაც ესტროგენები მოქმედებენ კოფაქტორებივით ანუ აძლიერებენ უჯრედების დაყოფას და გენოტოქსიურის. ამ უკანასკნელის დროს ჰორმონები ან მათი ნაწარმები, უშუალოდ მოქმედებენ დნმ - ზე, იწვევენ მუტაციის ინდუქციას და სიმსივნური ზრდის ინიციაციას [25].

ჰორმონალური კანცეროგენეზისთვის დამახასიათებელია ქსოვილსპეცი-ფიურობა, ხანგრძლივი ლატენტური პერიოდი, საჭიროებს სამიზნე ქსოვილის

ხანგრძლივ სტიმულაციას (არსებითია როგორც პრომოტორული, ასევე გენოტოქსიური ტიპისთვის) და ხასიათდება ორგანიზმის თავისებურებაზე, ასაკზე, ან გარემო ფაქტორებზე გარკვეული დამოკიდებულებით [53;58]. და ბოლოს, უნდა აღინიშნოს, რომ ჰორმონალური კანცეროგენეზის მექანიზმების შესწავლა როგორც ორგანიზმის, ასევე უჯრედულ დონეზე რჩება ონკოლოგების გადაუდებელ ამოცანად.

1.3. სისხლის პლაზმის ცილები კლინიკურ ონკოლოგიაში (მწვავე ფაზის ცილები)

ცნობილია, რომ სისხლის პლაზმაში ასზე მეტი ცილაა და ყოველი მათგანი გარკვეულ ფიზიოლოგიურ ფუნქციას ასრულებს. პლაზმაში ცილების შემცველობა მერყეობს საკმაოდ ფართო დიაპაზონში. ე.წ. "ძირითადი" ცილების რაოდენობა პლაზმის ცილების საერთო რაოდენობის 90%-ს შეადგენს. ძირითადი ცილების რაოდენობის დიდი წილი მოდის ალბუმინზე. დანარჩენ ასზე მეტ ცილაზე მოდის საერთო ცილების 10%. მათ მინორულ ცილებს უწოდებენ. ცნობილია, რომ სისხლის პლაზმის ცილების რაოდენობრივი და თვისობრივი შედგენილობა შეიძლება დამოკიდებული იყოს სქესზე, ასაკზე, კვების თავისებურებაზე, სამუშაოს ხასიათზე და სხვ [69;70].

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ სისხლის პლაზმის ცილების უმრავლესობა სინთეზირდება ღვიძლში, უმთავრესად მემბრანა - დაკავშირებულ პოლირიბოსომებზე [71]. ცილების ძირითადი ნაწილი წარმოდგენილია გლიკოპროტეინებით. გამონაკლისია მხოლოდ ალბუმინი, პლაზმის მინორული ცილები და ფერმენტები [70]. ცნობილია ისიც, რომ პლაზმის ზოგიერთი ცილისთვის (ანტიტრიპსინი, ჰაპტოგლობინი, ტრანსფერინი, ცერულოპლაზმინი, იმუნოგლობულინები) დამახასიათებელია პოლიმორფიზმი. ამ უკანასკნელს გენეტიკური, ანთროპოლოგიური და კლინიკური მნიშვნელობა გააჩნია. პლაზმის ცილები ხასიათდებიან ინდივიდუალური ნახევარ _ ცხოვრების პერიოდით. მნიშვნელოვანია, რომ ზოგიერთი დაავადების დროს ადგილი აქვს ცილის ნახევარ – ცხოვრების პერიოდის მნიშვნელოვან ცვლილებას [71].

ცნობილია, რომ მწვავე ანთებითი პროცესების დროს პლაზმის ზოგიერთი ცილის დონე იზრდება. ამ ცილებს ,,მწვავე ფაზის" ცილები ან რეაქტანტები ეწოდება [71]. უკანასკნელ წლებში დიდი მნიშვნელობა ენიჭება „მწვავე ფაზის" ცილების შესწავლას და მათ გამოყენებას სხვადასხვა სახის პათოლოგიის, განსაკუთრებით ავთვისებიანი სიმსივნეების, ადრეულ დიაგნოსტიკაში. „მწვავე ფაზის" ცილებს მიეკუთვნებიან: α_1-ანტიტრიფსინი, α_1-ანტიქიმოტრიფსინი, α_1-მჟავა გლიკოპროტეინი, C-რეაქციული ცილა, ჰაპტოგლობინი და სხვ. [71;72].

ტერმინი ,,მწვავე ფაზის» ცილა პირველად გამოყენებული იქნა 1941 წელს Abernethy–ის და Avery-ის მიერ. Mმათ მიერ აღმოჩენილ იქნა C-რეაქციული ცილა მწვავე ინფექციური დაავადებების მქონე ადამიანის სისხლის პლაზმაში. მოგვიანებით პლაზმაში გამოვლენილი იქნა ზოგიერთი α-გლობულინის კონცენტრაციის მნიშვნელოვანი მატება, რაც აღნიშნული ცილების ერთ ჯგუფში გაერთიანების საფუძველი გახდა. მწვავე ფაზის ცილებს აერთიანებს ორი ძირითადი თვისება: ისინი მიეკუთვნებიან გლიკოპროტეიდებს და სინთეზირდებიან ღვიძლის პარენქიმულ უჯრედებში [72]. მოგვიანებით დადენილ იქნა, რომ C-რეაქციული ცილა ჰეპატოციტების გარდა სინთეზირდება მონონუკლეარების მიერ, ორაზომუკოიდი - ლიმფოციტების, მონოციტების, ნეიტროფილების მიერ [73]. α-ანტიტრიფსინი და ორაზომუკოიდი გამოყოფილი იქნა სიმსივნური ქსოვილიდანაც [74-76].

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ ამ ჯგუფის ცილების კონცენტრაცია მკვეთრად იზრდება (50-დან 1000-ჯერამდე) ორგანიზმის ჰომეოსტაზის დარღვევის გამომწვევი მთელი რიგი სტიმულების (ქიმიური და ფიზიკური ტრამვა, ტოქსიური ან ალერგიული რეაქცია, ბაქტერიული, ვირუსული, სოკოვანი ან პარაზიტული ინფექცია, იშემიური ნეკროზი, სიმსივნური ზრდა) საპასუხოდ [71;77].

სიმსივნური პროცესების დროს ,,მწვავე ფაზის» ცილების კონცენტრაციის ზრდა პირველად ნაჩვენები იქნა N.S.Bouman და E.J.Martines-ის მიერ (1968 წ.) [77]. თუმცა გაურკვეველი რჩება სიმსივნის დროს ,,მწვავე ფაზის» ცილების კონცენტრაციის ზრდა სიმსივნის თანამდევი პროცესია, თუ სიმსივნის შემგუებლობითი რეაქცია, რომელსაც ორგანიზმის იმუნური პასუხის დათრგუნვისაკენ მივყავართ [72].

Snyder da Ashwell (1971წ.) შეისწავლიდნენ შრატის ცილების რაოდენობას ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულ პაციენტებში, რომელთა სიმსივნის გავრცელების ხარისხი ლოკალურიდან ფართო მეტასტაზირებულამდე ვარირებდა. მათი გამოკვლევები უჩვენებდა, რომ ,,მწვავე ფაზის» ცილების დონე მკვეთრად მატულობდა, ხოლო α_2HS-გლიკოპროტეინისა და პრეალბუმინის დონე მცირდებოდა თანაბრად როგორც ლოკალური, ასევე მეტასტაზირებული სიმსივნეების შემთხვევაში [78].

როგორც ცნობილია, ,,მწვავე ფაზის» ცილები შესაძლოა სინთეზირებული ან დაგროვილი იყოს როგორც სიმსივნეში, ასევე ლიმფოციტებში [79-82]. აშკარაა, რომ აღნიშნულ ცილებს უნარი აქვთ მოახდინონ ლიმფოციტების აქტივობის დაქვეითება [83]. აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ Apffel-მა და Peters-მა (1969წ.) ივარაუდეს, რომ ღვიძლში სინთეზირებულ გლიკოპროტეინებს გააჩნდათ იმუნოსუპრესორული თვისებები [84].

Arnold M.Baskies და თანამშრომლების მიერ (1980წ.) შესწავლილ იქნა ,,მწვავე ფაზის» ცილების რაოდენობა თავის, მუხლის და საშვილოსნოს ყელის კარცინომის, მკერდის, მსხვილი ნაწლავის და საშვილოსნოს ტანის ადენოკარცინომის შემთხვევებში. ასევე შესწავლილ იქნა აღნიშნული ავადმყოფების იმუნური სტატუსი (ლიმფოციტების რეაქტიულობა ფიტოჰემაგლუტინინის მიმართ და ჰიპერმგრძნობელობა დინიტროქლორ-ბენზოლის მიმართ). ავტორების მიერ დადგენილ იქნა, ,,მწვავე ფაზის» ცილების რაოდენობის მნიშვნელოვანი მატება პრეალბუმინის, α_2HS-გლიკოპროტეინის შემცირების და ალბუმინის დონის უცვლელობის ფონზე ნორმასთან შედარებით; აგრეთვე დადგენილ იქნა უკუკავშირი ,,მწვავე ფაზის» ცილების რაოდენობასა და დინიტროქლორბენზოლისადმი ჰიპერმგრძნობელობას (in vivo), ასევე ,,მწვავე ფაზის» ცილების რაოდენობასა და ფიტოჰემაგლუტინინის რეაქციულობას (in vitro) შორის. დადგენილ იქნა კავშირი პრეალბუმინის და α_2HS-გლიკო-პროტეინის დონესა და უჯრედული იმუნიტეტის აღნიშნულ in vitro და in vivo პარამეტრებთან [85].

მრავალი მეცნიერის აზრით ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარებისას ,,მწვავე ფაზის» ცილების კონცენტრაციის ზრდა განიხილება ორი თვალსაზრისით: პირველი,

ორგანიზმის რეაქცია სიმსივნის განვითარების პირობებში (უკონტროლო ზრდა, მეტასტაზირება და ა.შ.), მეორე, ადგილობრივი რეაქციის გამოხატვა სიმსივნის მიერ ნორმალური ქსოვილების ინფილტრაციის საპასუხოდ [72]. ვარაუდობენ, რომ სიმსივნური პროცესის პროგრესირება და პარალელურად ,,მწვავე ფაზის» ცილების კონცენტრაციის ზრდა ადგილობრივი რეაქციის ფონზე, გამოწვეული უნდა იყოს, ერთის მხრივ - დაშლილი სიმსივნური და არასიმსივნური უჯრედებიდან ჰიდროლაზების (ლიზოსომური ჰიდროლაზების) გამოთავისუფლებით, რომელთა მოქმედება იწვევს დიდი რაოდენობით მაბლოკირებელი ანტიპროტეაზების (α_1-ანტიტრიფსინი, α_1-ანტიქიმოტრიფსინის) გაჩენას, მეორეს მხრივ კი სიმსივნური ქსოვილების პროლიფერაციით გამოწვეული ანთებითი პროცესით, რომელიც სიმსივნის განვითარების თანმხლები პროცესია [72;73].

Cooper-ის და Stone-ის აზრით (1983წ.), სიმსივნური პროცესების განვითარებას თან სდევს ,,მწვავე ფაზის» ცილების თვისობრივი ცვლილებები [72]. კ. ვერემეენკოს (1985წ.) მონაცემებით საყლაპავის სიმსივნით დაავადებულ პაციენტთა სისხლის პლაზმიდან გამოყოფილი $\alpha\alpha_1$-ანტიტრიფსინი თვისობრივად განსხვავდებოდა დონორის α_1-ანტიტრიფსინისაგან. ავტორის აზრით, ეს უკანასკნელი უფრო მდგრადი აღმოჩნდა ტემპერატურის ზემოქმედებისა და გარემო არის მჟავე რეაქციისადმი [75].

მნიშვნელოვანია ის მონაცემებიც, რომელთა თანახმად, სიმსივნური პათოლოგიის დროს ადგილი ჰქონდა პლაზმის ცილებიდან ,,მწვავე ფაზის» ცილების, C-რეაქციული ცილის კონცენტრაციის მატებას, მაშინ როცა, შრატის ამილოიდის კონცენტრაცია უცვლელი რჩებოდა. მხედველობაში მისაღებია ისიც, რომ მათ გააჩნდათ ერთნაირი პეპტიდოგლიკანური სტრუქტურა და სინთენზირდებიან ღვიძლის პარენქიმული უჯრედების მიერ. მსგავსი ცვლილებები აღმოჩენილ იქნა ჰაპტოგლობინის შემთხვევაშიც [72]. ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ სიმსივნური პათოლოგიის დროს სისხლის პლაზმაში ადგილი აქვს ჰაპტოგლობინის დონის მკვეთრ მატებას, ხოლო მისი მსგავსი სტრუქტურის მქონე ჰემოპექსინის კონცენტრაცია უცვლელი რჩება. არსებობსMმონაცემები, რომ სიმსივნური ქსოვილიდან ადგილი აქვს ,,მწვავე ფაზის» ცილების (α_1-ანტიტრიფსინის, α_1-ანტიქიმოტრიფსინის) გამოყოფას [73-75].

,,მწვავე ფაზის» ცილების გამოყენება კლინიკურ ონკოლოგიაში სულ უფრო გავრცელებას პოულობს. Williams-ის და Brawn-ის შრომებში (1984წ.) ,,მწვავე ფაზის» ცილების დიაგნოსტიკური შესაძლებლობები შედარებული იქნა კიბო-ემბრიონალურ ანტიგენთან [72]. α_1–ანტიქიმოტრიფსინი აღმოჩნდა უფრო ინფორმაციული რეციდივების და მეტასტაზების გამოვლენის თვალსაზრისით [72]. გარდა ამისა აღმოჩნდა უკუკავშირი α_1-ანტიქიმოტრიფსინის, α_1-ანტიტრიფსინის, C-რეაქციული ცილის, ჰაპტოგლობინისა და კიბოემბრიონალური ანტიგენის ოპერაციამდელ დონესა და შარდის ბუშტის და კუჭის სიმსივნით დაავადებულთა სიცოცხლის ხანგრძლივობას შორის [72].

,,მწვავე ფაზის» ცილების და კიბოემბრიონალური ანტიგენის ნორმალური მაჩვენებლის თანხვედრის პირობებში დაავადების პროგნოზი მნიშვნელოვნად უკეთესია, ვიდრე მათი მომატებული მაჩვენებლების შემთხვევაში. ავტორების დიდი ნაწილის აზრით ,,მწვავე ფაზის" ცილების დიაგნოსტიკური და პროგნოზური მნიშვნელობა განსაკუთრებით იზრდება სიმსივნეების დროს [86;87]. ,,მწვავე ფაზის» ცილების კონცენტრაციის განსაზღვრა ოპერაციამდე სარძევე ჯირკვლის, ფილტვის, თირკმლის და ა.შ. სიმსივნეების შემთხვევაში ასევე ატარებს პროგნოზულ ხასიათს, როგორც სიმსივნური პროცესის გავრცელების დადგენის მიზნით, ასევე სიცოცხლის ხანგრძლივობის განსაზღვრის თვალსაზრისით [88]. საინტერესოა ისიც, რომ ,,მწვავე ფაზის ცილების» კონცენტრაცია არ არის დაკავშირებული ასაკთან, სქესთან, სიმსივნის ლოკალიზაციასთან, ფორმასთან და დიფერენცირების ხარისხთან [88]. აღინიშნება კავშირი მხოლოდ პირველადი სიმსივნის ზომასთან და მეტასტაზების არსებობასთან. სწორედ ეს უკანასკნელი გახდა საფუძველი იმისა, რომ ,,მწვავე ფაზის" ცილები შეყვანილ იქნა ,,სიმსივნის ბიოქიმიური მარკერების» ჯგუფში [87].

ამგვარად "მწვავე ფაზის" ცილების შემცველობის კვლევა დინამიკაში რეციდივებისა და მეტასტაზების გამოვლენის შესაძლებლობას იძლევა [72].

1.4 ფერმენტები და მათი როლი სიმსივნურ ტრანსფორმაციაში

სიმსივნური ზრდის დროს უჯრედებში მიმდინარე მეტაბოლური პროცესების მნიშვნელოვანი გარდაქმნები გამოხატულებას პოულობს ფერმენტების და მათი იზოფორმების აქტივობის ცვლილებაში. დაგროვილი თეორიული და კლინიკური მასალის საფუძველზე გაკეთდა დასკვნა, რომ ნებისმიერი დაავადება წარმოადგენს ფერმენტოპათიას. განასხვავებენ ფერმენტოპათიის ორ ფორმას: ჰიპოფერმენტემიას და ჰიპერფერმენტემიას [89]. ჰიპოფერმენტემიის მიზეზს, როგორც წესი წარმოადგენს ფერმენტების ბიოსინთეზის რღვევა, ან სისხლში მათი მოხვედრის შესაძლებლობის დაქვეითება. ჰიპერფერმენტემია კი ხშირად ვითარდება ნეკროზის ადგილებიდან ფერმენტების ჭარბი გამოსვლის შედეგად.

ცნობილია, რომ სიმსივნური ქსოვილი ჰომოლოგიური ნორმალური ქსოვილისგან განსხვავდება ფერმენტების და მათი იზოფორმების აქტივობით. აღნიშნულ ცვლილებებს განსაკუთრებით მკვეთრად გამოხატული სახე აქვს სწრაფადმზარდი სიმსივნეების შემთხვევაში [90]. ცნობილია, რომ სარძევე ჯირკვლის კიბოსათვის სპეციფიურია ფერმენტ კოლაგენაზას აქტივობის ფართო სპექტრი [91], კუჭის სიმსივნისთვის კი, ტუტე ფოსფატაზას აქტივობის ცვლილება როგორც ზრდის, ასევე კლების მხარეს [92]. საშვილოსნოს ტანის კიბოს დროს აღინიშნება სისხლის პლაზმაში ფერმენტ ჰექსოკინაზას აქტივობის მატება [93], გაზრდილია ლაქტატდეჰიდროგენაზას ფორმების (ლდჰ 5/ლდჰ 1) თანაფარდობა [94], ჩნდება ტუტე ფოსფატაზას ანომალური ფორმები [95] და ა.შ.

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ კეთილთვისებიან სიმსივნეებში ფერმენტების აქტივობა პრაქტიკულად არ იცვლება, ან განიცდის უმნიშვნელო ცვლილებას ნორმალურ ქსოვილთან შედარებით [90]. ავთვისებიან სიმსივნეებში კი ადგილი აქვს გარკვეული ფერმენტების აქტივობის დაქვეითებას ან პირიქით ზრდას. ფერმენტების დიდი ნაწილი ქრება, ან მათი შემცველობა არ იცვლება. ავთვისებიანი სიმსივნეების შემთხვევაში ფერმენტებს ყოფენ სამ ჯგუფად [90]

- გენების ექსპრესიის რეგულაციაში მონაწილე ფერმენტები
- უჯრედების პროლიფერაციის რეგულაციაში მონაწილე ფერმენტები.
- ნივთიერებათა მეტაბოლიზმში მონაწილე ფერმენტები.

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ კანცეროგენები არასპეციფიურად აქვეითებენ დნმ-ის ფერმენტული მეთილირების დონეს და იწვევენ დნმ-ის მეთილირების გამო არააქტიური გენების (მსხვილი ნაწლავის და ფილტვის კიბოს შემთხვევაში ზრდის ჰორმონის გენის, გამმა - და ალფა - გლობინის გენების და c-Ha-ras და c-Ki-ras ონკოგენების [96], ჰეპატოცელულარული კარცინომის შემთხვევაში c-myc გენის [97]) გააქტივებას [98].

ცნობილია, რომ უჯრედების პროლიფერაციის რეგულაციაში მონაწილეობს, როგორც ნუკლეოტიდების და ნუკლეინის მჟავების სინთეზში მონაწილე ფერმენტები (გლუკოზო-6-ფოსფატდეჰიდროგენაზა, ციტიდინ-5-ტრიფოსფატსინ-თეტაზა, თიმიდინკინაზა, ორნიტინ-5-მონოფოსფატდეკარბოქსილაზა, ურიდინკინაზა, ურაცილფოსფორიბოზილტრანსფერაზა, ოროტატფოსფორიბო-ზილტრანსფერაზა, გუანოზინფოსფატსინთეტაზა, გლუტამინფოსფორიბოზილ-პიროფოსფატამიდოტრანსფერაზა და სხვა), ასევე უჯრედში მარეგულირებელი სიგნალების რეალიზებაში მონაწილე ფერმენტებიც (ადენილატციკლაზა, ფოსფოდიესტერაზა, პროტეინკინაზა და სხვა) [99].

ცნობილია, რომ სარძევე ჯირკვლის, ტვინის, ღვიძლის, სანერწყვე ჯირკვლის და სხვა სიმსივნეებისთვის დამახასიათებელია პენტოზოფოსფატური ციკლის ძირითადი ფერმენტის, გლუკოზო-6-ფოსფატდეჰიდროგენაზას აქტივობის ზრდა [90].Mმსხვილი ნაწლავის კარცინომებში ადგილი აქვს პურინების, პირიმიდინების და შესაბამისი ნუკლეოზიდების და ნუკლეოტიდების ბიოსინთეზში მონაწილე ფერმენტების (ციტიდინ-5-ტრიფოსფატსინთეტაზა, თიმიდინკინაზა, ორნიტინ-5-მონოფოსფატდეკარბოქსილაზა, ურიდინკინაზა, ურაცილფოსფორიბოზილ-ტრანსფერაზა, ოროტატფოსფორიბოზილტრანსფერაზა, გუანოზინფოსფატ-სინთეტაზა, გლუტამინფოსფორიბოზილპიროფოსფატამიდოტრანსფერაზა და სხვა) აქტივობის ზრდას და პურინების კატაბოლიზმის ფერმენტების (ქსანტინოქსიდაზა, ინოზინფოსფორილაზა) აქტივობის შემცირებას [99].

ადამიანის სხვადასხვა ლოკალიზაციის სიმსივნეებში მკვეთრად არის გაზრდილი დიჰიდროპირიმიდინაზას აქტივობა, ხოლო დიჰიდროურაცილ-დეჰიდროგენაზას აქტივობა არ განსხვავდება, ან უმნიშვნელოდ არის მომატებული შესაბამისს

ნორმალურ ქსოვილთან შედარებით [100]. ცნობილია, რომ დიჰიდროურაცილდეჰიდროგენაზა წარმოადგენს პირიმიდინის ფუძეების კატაბოლიზმის ფერმენტს და გარდაქმნის ურაცილს და თიმინს დიჰიდროურაცილად და დიჰიდროთიმინად.

დნმ-ის ბიოსინთეზის სიჩქარის განმსაზღვრელ ფერმენტებს მიეკუთვნება თიმიდინკინაზა. თიმიდინკინაზა ადამიანის ქსოვილებში ძირითადად ორი ფორმით გვხვდება: თიმიდინკინაზა I და თიმიდინკინაზა II [101]. ნუკლეინის მჟავების სინთეზის სიჩქარეს განსაზღვრავს აგრეთვე ფერმენტი ურიდინკინაზა, რომელიც აკატალიზებს ურიდინის და ციტიდინის ფოსფორილირებას, როგორც ნორმალურ უჯრედში, ასევე სიმსივნურში [102].

მრავალი გამოკვლევა ეთმობა სხვადასხვა ლოკალიზაციის მქონე სიმსივნეებში დნმ-პოლიმერაზების აქტივობის ცვლილებას. ფილტვის, ბრონქების და სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებში აღმოჩენილი დნმ-პოლიმერაზას ორი ფორმიდან (სედიმენტაციის კოეფიციენტით 3S და 7S) აღინიშნება მაღალი სედიმენტაციის კოეფიციენტის მქონე ფერმენტის აქტივობის ზრდა.

უჯრედის (როგორც ნორმალური, ასევე სიმსივნურის) პროლიფერაციის რეგულაციაში გარკვეულ როლს ასრულებს ფერმენტი დნმ-ტოპოიზომერაზაც. ეს უკანასკნელი, დნმ-ის კონფორმაციული ცვლილებების საშუალებით ახდენს გავლენას გენომის ფუნქციონირებაზე [90].

ფერმენტებს, რომელთა აქტივობა ასახავს უჯრედის პროლიფერაციის სიჩქარეს მიეკუთვნება ორნიტინდეკარბოქსილაზაც. ორნიტინდეკარბოქსილაზას სინთეზის ინდუცირება წარიმართება ჰორმონებით, ზრდის ფაქტორებით და სხვა ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთებით. როგორც ცნობილია, აღნიშნული ფერმენტი წარმოადგენს პოლიამინების (სპერმიდინი, სპერმინი) ბიოსინთეზის ჯაჭვის საწყისს და სიჩქარის განმსაზღვრელს. ცნობილია ისიც, რომ პოლიამინებს ახასიათებთ მიტოგენური მოქმედება. სიმსივნური ზრდის დროს ადგილი აქვს პოლიამინების ცვლის მნიშვნელოვან დარღვევებს. კერძოდ, სიმსივნურ ქსოვილში პოლიამინების სინთეზის ფერმენტების აქტივობის ზრდასთან ერთად აღინიშნება პოლიამინების კატაბოლიზმის ფერმენტების (ამინოოქსიდაზების) აქტივობის დაქვეითებაც.

აღსანიშნავია, რომ პოლიამინების ბიოსინთეზის ფერმენტების აქტივობის დათრგუნვა ხელს უწყობს სიმსივნური უჯრედების დიფერენცირებას [103].

უჯრედების გამრავლების რეგულაციასთან უშუალოდ დაკავშირებულია ციკლური ნუკლეოტიდების სინთეზის (ციკლაზები) და ჰიდროლიზის (ფოსფოდიესტერაზები) ფერმენტები. აღნიშნული ფერმენტები ციკლური ნუკლეოტიდებით გააქტივებულ პროტეინკინაზებთან ერთად ქმნიან ერთიან სისტემას, რომელიც უზრუნველყოფს მემბრანული რეცეპტორებით აღქმული მარეგულირებელი სიგნალების გადაცემას ქრომატინის ცილებზე. უჯრედში მარეგულირებელი სიგნალების რეალიზებაში მონაწილე ფერმენტები თავისმხრივ ორ ჯგუფად იყოფა [90]

ფერმენტები, რომლებიც უზრუნველყოფენ სიგნალის გადაცემას ციკლური ნუკლეოტიდების სისტემით (ადენილატციკლაზა, ციკლურ ნუკლეოტიდებზე დამოკიდებული პროტეინკინაზები)

- ფერმენტები რომლებიც უზრუნველყოფენ სიგნალის გადაცემას ზრდის ფაქტორების რეცეპტორებით (თიროზინ სპეციფიური პროტეინკინაზა, პროტეინკინაზა C).

ცნობილია, რომ ბიოლოგიურად აქტიური აგენტები (ჰორმონები, პროსტაგლანდინები, მიტოზის ორგანოსპეციფიური ინჰიბიტორები _ კეილონები და სხვ.) უჯრედში მიმდინარე პროცესებზე მოქმედებენ ციკლური ნუკლეოტიდების სისტემით. აღნიშნული ნივთიერებების ზემოქმედება იწვევს ფერმენტ ადენილატციკლაზას გააქტივებას ან ინჰიბირებას [104]. ავტორთა აზრით, ციკლური ნუკლეოტიდები წარმოადგენენ უჯრედის მეტაბოლიზმის, პროლიფერაციის და დიფერენცირების უნივერსალურ რეგულატორებს. ვარაუდობენ მათ მონაწილეობას ვირუსული და უჯრედული ონკოგენების ექსპრესიის რეგულაციაშიც [105]. ლიტერატურული მონაცემების თანახმად, პროლიფერაციაზე ც-ამფ და ც-გტფ ახდენს ანტაგონისტურ მოქმედებას, კერძოდ ც-ამფ თრგუნავს, ხოლო ც-გტფ კი ასტიმულირებს უჯრედების გამრავლებას. ცნობილია, რომ სიმსივნურ ქსოვილში ნორმალურ ქსოვილთან შედარებით, ციკლური ნუკლეოტიდების მეტაბოლიზმის ფერმენტები განიცდიან არსებით ცვლილებას. კერძოდ, ადგილი აქვს

ადენილატციკლაზას აქტივობის ცვლილებას, რომელიც თავისმხრივ იწვევს ც-ამფ შემცველობის ზრდას, ან პირიქით კლებას [106]. ადენილატციკლაზას აქტივობის რეგულაციის ერთ-ერთ მექანიზმს წარმოადგენს მისი კატალიზური სუბერთეულის ფოსფორილირება და დეფოსფორილირება. აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ ადენილატციკლაზას კომპლექსის ფუნქციონირებაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს მემბრანული ლიპიდებიც [90].

ციკლაზების გარდა, ციკლური ნუკლეოტიდების შემცველობას უჯრედში არეგულირებს ფოსფოდიესტერაზები. ეს უკანასკნელნი აკატალიზებენ თავისუფალ მდგომარეობაში მყოფი ციკლური ნუკლეოტიდების ჰიდროლიზის რეაქციებს. ციკლური ნუკლეოტიდების სინთეზის და ჰიდროლიზის ფერმენტების აქტივობების თანაფარდობა განსაზღვრავს უჯრედში ციკლური ნუკლეოტიდების შემცველობას.

ცნობილია, რომ პროტეინკინაზები უზრუნველყოფენ სიგნალის გადაცემას ზრდის ფაქტორთა რეცეპტორების საშუალებით. პროტეინკინაზები აღმოჩენილია პლაზმურ მემბრანაში, ბირთვში, მიკროსომებსა და ციტოზოლში. ეს უკანასკნელნი ახორციელებენ ცილების ფოსფორილირებას და იწვევენ ცილების ფუნქციონალურ გააქტივებას. პროტეინკინაზებისთვის სუბსტრატს წარმოადგენს სხვადასხვა ფუნქციის მატარებელი ცილა: ფერმენტები, ჰისტონები, რიბოსომული ცილები, ქრომატინის არაჰისტონური ცილები, ციტოჩონჩხის ცილები და სხვა [107]. განასხვავებენ ციკლურ ნუკლეოტიდებზე დამოკიდებულ და დამოუკიდებელ პროტეინკინაზებს. ც-ამფ-ზე დამოკიდებული პროტეინკინაზები (პროტეინკინაზა I და II) ლოკალიზებულია ძირითადად უჯრედის ციტოზოლში. ც-გმფ-ზე დამოკიდებულ ფორმებს ძირითადად ვხვდებით ემბრიონის ქსოვილებსა და ავთვისებიან სიმსივნეებში [90].

რაც შეეხება ციკლურ ნუკლეოტიდებზე დამოუკიდებელ პროტეინკინაზებს, ცნობილია, რომ ისინი მონაწილეობენ ციტოპლაზმური, აგრეთვე ბირთვული ცილების (ქრომატინი, ჰისტონები და არაჰისტონები) ფოსფორილირებაში [108]. უჯრედების სიმსივნური ტრანსფორმაციის დროს, ადგილი აქვს როგორც ჯამური პროტეინკინაზური აქტივობის, ასევე პროტეინკინაზების მთელი რიგი მახასიათებლების ცვლილებას [90]. უჯრედების პროლიფერაციაში

პროტეინკინაზების როლი დაკავშირებულია ზრდის ფაქტორთა რეცეპტორების, აგრეთვე პროტეინკინაზური აქტივობის მქონე ონკოცილების ფუნქციონირებასთან. აღსანიშნავია, რომ ზრდის ფაქტორები (ეპიდერმალური ზრდის ფაქტორი, ტრომბოციტების ზრდის ფაქტორი, ინსულინ მსგავსი ზრდის ფაქტორი) ასტიმულირებენ თიროზინ სპეციფიურ პროტეინკინაზებს, რომლებიც ასოცირებულია უჯრედების პლაზმურ მემბრანაზე ლოკალიზებულ ზრდის ფაქტორთა რეცეპტორებთან. ამასთანავე, პროტეინკინაზას თიროზინის ნაშთების თვითფოსფორილირება განაპირობებს მის აქტივაციას სხვა ცილოვანი სუბსტრატის მიმართ [109]. ვარაუდობენ, რომ ზრდის ფაქტორით გამოწვეული თიროზინ სპეციფიური პროტეინკინაზური აქტივობის ზრდა, წარმოადგენს ადრეულ მოვლენას, რომელიც შემდგომში იწვევს უჯრედული პროლიფერაციის სტიმულაციას. ზრდის ფაქტორთა რეცეპტორების რაოდენობა სხვადასხვა სიმსივნურ უჯრედებში შეიძლება იყოს როგორც გაზრდილი, ასევე შემცირებული ჰომოლოგიურ ნორმალურ უჯრედებთან შედარებით. ვარაუდობენ, რომ უჯრედების ზედაპირზე ზრდის ფაქტორთა რეცეპტორების შემცირება შეიძლება იყოს სიმსივნური პრომოტორების მოქმედების შედეგი [90].

არსებობს ლიტერატურული მონაცემები, რომლებიც ასაბუთებენ გარკვეული ონკოგენების ცილოვანი პროდუქტების მონაწილეობას უჯრედული ციკლის რეგულაციაში [110]. ცნობილია, რომ მრავალ ონკოცილას გააჩნია თიროზინსპეციფიური აქტივობა. ამ უკანასკნელთა გარკვეული ნაწილი ასოცირებულია უჯრედის პლაზმატურ მემბრანასთან და მსგავსებას ავლენს ზრდის ფაქტორთა რეცეპტორებთან [111].

განსაკუთრებულ ყერადღებას იმსახურებს ფოსფოლიპიდდამოკიდებული პროტეინკინაზა C. პროტეინკინაზა C ახორციელებს სერინის და ტრეონინის ფოსფორილირებას, მის სტიმულატორს კი 1,2-დიაცილგლიცერინი წარმოადგენს. ამ უკანასკნელთან, როგორც ჩანს დაკავშირებულია გარკვეული უჯრედული პროცესების გააქტივება და უჯრედების პროლიფერაციაც [112]. In vitro ცდებში პროტეინკინაზა C ძირითად სუბსტრატს ჰისტონები წარმოადგენენ. რაც შეეხება მის ენდოგენურ სუბსტრატს, ეს უკანასკნელი შეიძლება იყოს ბირთვული ცილები

(ჰისტონები და სხვა), ციტოჩონჩხის ცილები (ვინკულინი და სხვ.), ზოგიერთი ფერმენტი (გლიკოგენის სინთეზის ფერმენტები, გუანილატციკლაზა) და აგრეთვე ჰორმონების და ზრდის ფაქტორების რეცეპტორული ცილები [113]. ამრიგად, ფოსფოლიპიდების სუბსტრატის მრავალფეროვნება უნდა განაპირობებდეს პროტეინკინაზა C მონაწილეობას უჯრედის მრავალი ფუნქციის რეგულაციაში [114].

პროტეინკინაზა C-ს გააქტივება შესაძლებელია სიმსივნური პრომოტორებითაც (ფორბოლის ეთერებით, ტელეოციდინით და აპლისიატოქსინით). ფორბოლის ეთერების არა მხოლოდ პრომოტორული მოქმედება, არამედ მათი უნარი განახორციელონ დნმ-ის სინთეზის და უჯრედების დაყოფის სტიმულაცია, დაკავშირებულია პროტეინკინაზა C-ს გააქტივებასთან. აღნიშნული ეთერები გავლენას ახდენენ აგრეთვე უჯრედში მიმდინარე მეტაბოლურ პროცესებზე. ავტორთა აზრით, ადგილი აქვს ფორბოლის ეთერებით პროტეინკინაზა C-ს აქტივობის ალოსტერულ რეგულაციას. ვარაუდობენ აგრეთვე, რომ ადგილი აქვს ცილის მოლეკულის გაშლას, რის შედეგადაც კატალიზური დომენი სუბსტრატისთვის ხელმისაწვდომი ხდება [115]. ამრიგად, ფორბოლის ეთერებს და დიაცილგლიცერინს გააჩნია საერთო გზა პროტეინკინაზა C საშუალებით მიტოგენური მოქმედების განსახორციელებლად.

ნივთიერებათა მეტაბოლიზმში მონაწილე ფერმენტების თავისებურებების შესწავლა საშულებას გვაძლევს გამოვავლინოთ მარკერული ფერმენტები. დღესდღეობით, მიუხედავათ მრავალრიცხოვანი გამოკვლევებისა, მარკერული ფერმენტების პრობლემა ბოლომდე ამოწურული არ არის [90]. ახალი მარკერების ძიებას თეორიული მნიშვნელობის გარდა უზარმაზარი პრაქტიკული მნიშვნელობაც გააჩნია. კერძოდ, სიმსივნური უჯრედებიდან სისხლსა და სხვა ბიოლოგიურ სითხეებში მოხვედრილი მარკერული ფერმენტები გამოიყენება სიმსივნის დიაგნოსტიკასა და მკურნალობის პროცესზე დაკვირვებისათვის. მარკერული ფერმენტები ორ ჯგუფად იყოფა:

- ფერმენტები, რომლებიც გამოიყოფა სისხლში სიმსივნის განვითარების დროს და მიუთითებს ზოგადად სიმსივნის არსებობაზე და არა მის ლოკალიზაციაზე. ჰეკსოკინაზა (საშვილოსნოს, სარძევე ჯირკვლის, კუჭის, საყლაპავი მილის, და

სხვა ავთვისებიანი სიმსივნეების დროს.) [90]; ალდოლაზა A, (ღვიძლის, კუჭის, ფილტვის, სწორი ნაწლავის, კუჭქვეშა ჯირკვლის, საყლაპავი მილის და სხვა ავთვისებიანი სიმსივნეების დროს) [116]; ლაქტატდეჰიდროგენაზა (კუჭის, სარძევე ჯირკვლის, ღვიძლის, საყლაპავი მილის, ბრონქების, ლიმფომის და სხვა ავთვისებიანი სიმსივნეების დროს) [117]; ამილაზა (კუჭქვეშა ჯირკვლის, საკვერცხის, ფილტვის და სხვა ავთვისებიანი სიმსივნეების დროს) [118]; ტუტე ფოსფატაზა (კუჭქვეშა ჯირკვლის, საკვერცხის, ფილტვის, სარძევე ჯირკვლის, ღვიძლის, საშვილოსნოს ყელის და ტანის და სხვა ავთვისებიანი სიმსივნეების დროს) [119]; რიბონუკლეაზა (საკვერცხის, ფილტვის, სარძევე ჯირკვლის, კუჭქვეშა ჯირკვლის, ღვიძლის, მსხვილი ნაწლავის და სხვა ავთვისებიანი სიმსივნეების დროს) [120]; თიმიდინკინაზა და ციტიდინკინაზა (სარძევე ჯირკვლის, ღვიძლის, ფილტვის, კუჭქვეშა ჯირკვლის, მსხვილი ნაწლავის და სხვა ავთვისებიანი სიმსივნეების დროს) [121].

- ფერმენტები, რომლებიც სპეციფიურია განსაზღვრული სიმსივნეებისთვის. სარძევე ჯირკვლის კიბოსთვის ფუკოზილ-ტრანსფერაზა [122]; პროსტატის კიბოსთვის _ მჟავა ფოსფატაზა [123] და კრეატინკინაზა BB [124]; საკვერცხეების კიბოსთვის _ β-ჰექსოზამინიდაზას ატიპიური ფორმა [125]; ღვიძლის კიბოსთვის _ 5’ ნუკლეოტიდფოსფოდიესთერაზა [126] და გამმა – გლუტამილტრანსპეპტიდაზა [127] და სხვა.

ცნობილია, რომ სიმსივნური ზრდის დროს განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა პროტეოლიზური ფერმენტების შესწავლას, რაც კანცეროგენეზის პროცესზე მათი მრავალფეროვანი მოქმედებითაა განპირობებული. ცნობილია ისიც, რომ პროტეოლიზური ფერმენტები მონაწილეობენ ორგანიზმის დამცველობით რეაქციებში, უჯრედების ზრდასა და დაყოფაში [128], მათ ავთვისებიან ტრანსფორმაციაში, მეტასტაზირების პროცესებში. გარდა ამისა, სიმსივნური ქსოვილების პროტეაზებს შეუძლიათ იმოქმედონ, როგორც თვით სიმსივნურ უჯრედებზე, ასევე სიმსივნურ უჯრედებსა და ორგანიზმს შორის არსებულ კავშირებზე. მრავალრიცხოვანი გამოკვლევების საფუძველზე, ჩამოყალიბდა

თანამედროვე შეხედულებები პროტეოლიზური ფერმენტების როლზე სიმსივნის ინვაზიასა და გენეზში [89].

- სიმსივნური უჯრედებიდან გამოყოფილ პროტეაზებს in vivo შესწევთ უნარი დაანგრიონ ქსოვილების ნორმალური არქიტექტურა, რითაც აადვილებენ სიმსივნური უჯრედებით მასპინძელი ქსოვილის ინფილტრაციას.
- პროტეოლიზური ფერმენტები (როგორც ენდოგენური, ასევე ეგზოგენური) მოხლეჩენ რა უჯრედების ზედაპირიდან გარკვეულ ცილებს, განაპირობებენ უჯრედის ზრდის შეფერხების შეჩერებას, ხელს უწყობენ უჯრედების ზრდასა და ადჰეზიური თვისებების ცვლილებას.
- მემბრანაში არსებული ან სიმსივნური უჯრედებიდან გამოყოფილი პროტეინაზები, შლიან რა მასპინძელი ქსოვილის მაღალმოლეკულურ ნაერთებს უზრუნველყოფენ საკვებით სიმსივნურ უჯრედებს.
- სიმსივნური ქსოვილიდან ინტერსტიციალურ ქსოვილში სეკრეტირებულ მჟავა პროტეინაზებს შეუძლიათ კაპილარების მემბრანების დაზიანება, მათი მთლიანობის დარღვევა, რითაც ხელს უწყობენ სიმსივნური უჯრედების შეღწევას ჯანმრთელ ქსოვილებში და მეტასტაზების წარმოქმნას.
- პროტეოლიზურ ფერმენტებს შესწევთ უნარი სიმსივნური უჯრედების ანტიგენური თვისებების დაქვეითების და იმუნოგლობულინების მოდიფიცირების. შედეგად კარგავენ დამცველობით ფუნქციას სიმსივნური ანტიგენების მიმართ.

ამგვარად, ონკოცილების თვისებების და უჯრედების (როგორც ნორმალური, ასევე სიმსივნური) პროლიფერაციის რეგულაციის მექანიზმების შესწავლა მჭიდროდ არის დაკავშირებული ენზიმოლოგიის საკითხებთან. ეზიმოლოგიის საკითხები აგრეთვე წარმოადგენს დნმ-ის მეთილირების გზით გენების ექსპრესიის რეგულაციის პრობლემის შემადგენელ ნაწილს, რომელიც უშუალოდ დაკავშირებულია უჯრედების დიფერენცირების და მალიგნიზაციის მექანიზმების შესწავლასთან. დღესდღეობით ეჭვს არ იწვევს ის ფაქტი, რომ დნმ-ის მეთილირება ფერმენტ დნმ-მეთილაზებით, წარმოადგენს გენების აქტივობის რეგულაციის ერთ-ერთ გზას.

ქიმიური კანცეროგენების ჩარევა ამ პროცესში ამცირებს დნმ-ის მეთილირების დონეს და ამით აძლიერებს მთელი რიგი გენების (მათ შორის ონკოგენების) ექსპრესიას.

ამრიგად, ენზიმოლოგიის საკითხებს უჭირავთ ერთ-ერთი ცენტრალური ადგილი კანცეროგენეზის და სიმსივნური ზრდის პრობლემებში.

1.5 სიმსივნური ინვაზიის და მეტასტაზირების უჯრედული და მოლეკულური მექანიზმები

სიმსივნური უჯრედები ლოკალურად აღწევენ რა გარემომცველ ჯანმრთელ ქსოვილებში (ინვაზია), წარმოქმნიან სიმსივნური ზრდის მეორად კერებს (მეტასტაზებს). აღნიშნული ორივე პროცესი რთულია და ბოლომდე გაურკვეველი. სიმსივნური ინვაზიის და მეტასტაზირების მექანიზმებში მონაწილე ძირითად ფაქტორებს წარმოადგენს: უჯრედების ადჰეზიური ურთიერთქმედებები, სიმსივნური უჯრედების პროტეოლიზური აქტივობა, ძვრადობა (ლოკომოცია), სიმსივნის ანგიოგენეზი [129].

1.5.1 ადჰეზიური ურთიერთქმედებები: უჯრედი - უჯრედგარე მატრიქსი, უჯრედი - უჯრედი

უჯრედების ადჰეზია, როგორც უჯრედგარე მატრიქსთან, ასევე სხვა უჯრედებთან, ასრულებს ერთ-ერთ მთავარ როლს ემბრიოგენეზსა და ქსოვილების მთლიანობის შენარჩუნებაში [130]. ადჰეზიური ურთიერთქმედებების რღვევას ადგილი აქვს მრავალი პათოლოგიის (ნეიროკუნთოვანი და ნეიროლოგიური აშლილობები, ქრონიკული ანთებები, სიმსივნური ინვაზია და მეტასტაზირება) დროს [131;132]. ცნობილია, რომ სიმსივნური უჯრედები ინვაზიური ზრდის პროცესში ურთიერთქმედებენ გარემომცველი ქსოვილების უჯრედებთან და უჯრედგარე მატრიქსის სხვადასხვა სტრუქტურებთან (ბაზალურ მემბრანასთან, სხვადასხვა სახის ბოჭკოებთან). სისხლის და ლიმფის მიმოქცევის სისტემაში შეღწევის შემდეგ, სიმსივნური უჯრედები კონტაქტში შედიან სისხლძარღვების

ენდოთელიუმთან, შემდეგ კი მატრიქსის სუბენდოთელურ სტრუქტურებთან, ახორციელებენ ექსტრავაზაციას და შესაბამისად მეტასტაზური კერების ფორმირებას. სიმსივნური უჯრედების ურთიერთქმედება უჯრედებთან და უჯრედგარე მატრიქსთან ხორციელდება ადჰეზიური მოლეკულების (ინტეგრინები, კადჰერინები, იმუნოგლობულინები, სელექტინები, აგრეთვე პროტეოგლიკანები და სხვა გლიკოკონიუგატები) ფართო სპექტრის საშუალებით. ადჰეზიური მოლეკულები ლოკალიზებულია როგორც სიმსივნური, ასევე იმ უჯრედების ზედაპირზე, რომლებთანაც სიმსივნური უჯრედები ურთიერთქმედებენ. ამრიგად, ადჰეზიური მოლეკულები ასრულებენ რეცეპტორულ ფუნქციას, უკავშირდებიან რა სპეციფიურად ლიგანდებს სხვა უჯრედების ზედაპირზე ან უჯრედგარე მატრიქსზე. დაკავშირების ასეთი სპეციფიურობა კი გარკვეულწილად განსაზღვრავს მეტასტაზირების შერჩევითობას.

ინტეგრინები წარმოადგენენ ტრანსმემბრანულ გლიკოპროტეინ რეცეპტორებს. ინტეგრინებისთვის ლიგანდს წარმოადგენს უჯრედგარე მატრიქსის ცილები: კოლაგენი, ლამინინი, ფიბრონექტინი და სხვა [133]. ზოგიერთ ინტეგრინულ რეცეპტორს (α2β1, α3β1) შეუძლია რამდენიმე ლიგანდის დაკავშირება, ზოგიერთ ინტეგრინს (α5β1, α6β1) კი მხოლოდ ერთის. მეორეს მხრივ, ერთსა და იმავე ლიგანდს შეიძლება დაუკავშირდეს რამდენიმე სხვადასხვა ინტეგრინი.

ინტეგრინული რეცეპტორები ასრულებენ მნიშვნელოვან როლს სიმსივნური ინვაზიის მექანიზმებში [134;135]. ცნობილია, რომ უჯრედის ნეოპლაზური ტრანსფორმაციის დროს ადგილი აქვს ზოგიერთი ინტეგრინის ექსპრესიის შესუსტებას, ან გაძლიერებას, ლიგანდთან დაკავშირების უნარის ცვლილებას [136]. სიმსივნურ უჯრედებში ფიბრონექტინის მიმართ ინტეგრინული რეცეპტორის (α5β1) ექსპრესიის დაქვეითება იწვევს უჯრედების მიგრაციული აქტივობის ზრდას (ფიბრონექტინის მიმართ ადჰეზიის შესუსტების გამო), რაც თავის მხრივ ხელს უნდა უწყობდეს სიმსივნის ინვაზიას [137]. მრავალი ტიპის სიმსივნურ უჯრედში ადგილი აქვს ლამინინის მიმართ ინტეგრინული რეცეპტორების (α6β1, α6β4) ექსპრესიის გაძლიერებას. შედეგად სიმსივნური უჯრედი თავისუფლად აღწევს უჯრედგარე მატრიქსის ლამინინის შემცველ სტრუქტურებში. ვარაუდობენ, რომ წინამდებარე

ჯირკვლის კიბოს უჯრედებში ინვაზიური ფენოტიპის ფორმირება დაკავშირებული უნდა იყოს α6β1 ინტეგრინის ექსპრესიის გაძლიერებასთან. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ წინამდებარე ჯირკვლის ნორმალურ ბაზალურ უჯრედებში აღნიშნული რეცეპტორი იმყოფება მხოლოდ ბაზალურ მემბრანისკენ მიმართულ უჯრედის მხარეზე. ინვაზიური კიბოს დროს კი α6β1 დიფუზურად ნაწილდება მთელ უჯრედულ ზედაპირზე [138]. ცნობილია, რომ α6β4 ინტეგრინის მომატებული შემცველობა და დიფუზური განაწილება მთელ უჯრედულ ზედაპირზე დამახასიათებელია ინვაზიური ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომებისთვის [136]. რაც შეეხება ლიგანდის მიმართ ინტეგრინული რეცეპტორის აფინურობის დაქვეითებას. ამ უკანასკნელს შესაძლოა საფუძვლად ედოს ინტეგრინის ციტოპლაზმური დომენის თიროზინის ჰიპერფოსფორილირება. შედეგად ინტეგრინი კარგავს უჯრედულ ზედაპირზე განთავსების კლასტერულ ხასიათს და ნაწილდება დიფუზურად.

იმუნოგლობულინები წარმოადგენენ ტრანსმემბრანულ გლიკოპროტეინებს. აღნიშნული ჯგუფი აერთიანებს T-ლიმფოციტების რეცეპტორებს, უჯრედშორისი ადჰეზიის მოლეკულებს (ICAM-1,ICAM-2, VCAM-1, PECAM-1), კარცინოემბრიონულ ანტიგენს (CEA) და სხვა. იმუნოგლობულინების მოლეკულების უმრავლესობა ახორციელებს კალციუმდამოუკიდებელ უჯრედშორის ადჰეზიას, როგორც ჰომოტიპურს, ასევე ჰეტეროტიპურს [139].

სელექტინები წარმოადგენენ უჯრედშორისი ადჰეზიის ტრანსმემბრანული მოლეკულების ჯგუფს. აღნიშნულ ჯგუფს მიეკუთვნება შემდეგი ადჰეზიური მოლეკულები E-სელექტინი, P-სელექტინი, L-სელექტინი [140].

კადჰერინები (E-, P-, N-, V-, დესმოგლეინი) წარმოადგენენ კალციუმდამოკიდებულ ტრანსმემბრანული გლიკოპროტეინების ჯგუფს და ახორციელებენ უჯრედშორის კონტაქტებს [130;141]. ინტეგრინების მსგავსად, კადჰერინებსაც გააჩნიათ უჯრედშიდა დომენები, რომლებიც ციტოპლაზმური ცილების საშუალებით უკავშირდებიან კონტაქტში მყოფი უჯრედების ციტოჩონჩხის სტრუქტურებს. კადჰერინების უჯრედგარე დომენი მოიცავს ტრიპეპტიდს (ჰისტიდინ-ალანინ-ვალინს), რომელიც უჯრედშორისი ურთიერთქმედებების დროს წარმოადგენს ამომცნობ თანმიმდევრობას [142].

კადჰერინები განაპირობებენ, როგორც ჰომოტიპურ (ეპითელიუმი-ეპითელიუმი), ასევე ჰეტეროტიპურ უჯრედშორისს ადჰეზიას (კერატინოციტი-მელანოციტი, კერატინოციტი-ლანგერჰანსის უჯრედი).

ცნობილია, რომ უჯრედშორისი კონტაქტების ფორმირებაში მონაწილე ზოგიერთი ცილა ფუნქციონირებს როგორც სიმსივნის სუპრესორი, ხოლო გენები, რომლებიც ახდენენ აღნიშნული ცილების ექსპრესიას, შეიძლება განხილულ იქნას როგორც გენ - სუპრესორები. ასეთ ცილებს მიეკუთვნება E კადჰერინ - კატენინის კომპლექსი, რომელიც განიხილება, როგორც ინვაზიის ძლიერი სუპრესორი [143;144], ხოლო E კადჰერინის გენის მუტაცია (შეინიშნება საკვერცხეების და კუჭის კიბოს შემთხვევაში) კი, როგორც სიმსივნის ინვაზიური ფენოტიპის ჩამოყალიბების წინაპირობა [145]. E-კადჰერინის ექსპრესიის შესუსტებამ შესაძლოა გამოიწვიოს უჯრედშორისი კონტაქტების შესუსტება და ხელი შეუწყოს სიმსივნის ინვაზიას [146].

სხვადასხვა უჯრედებს და მათ შორის სიმსივნურსაც, გააჩნია ადჰეზიური მოლეკულების ნაკრების ექსპრესიის უნარი. ამ უკანასკნელის რეგულაცია შესაძლებელია სხვადასხვა ფაქტორების საშუალებით, როგორიცაა უჯრედშიდა კალციუმის შემცველობა და გარე აგენტების (ჰორმონების, ზრდის ფაქტორების, ციტოკინების, კალციუმის არხების ბლოკატორების) ზემოქმედება.

ინვაზიის გარდა, სიმსივნის პროგრესირების ძირითადი გამოვლინებაა მეტასტაზირება. მეტასტაზირების წინაპირობას მიკროვასკულარულ ენდოთელიუმთან ცირკულირებადი სიმსივნური უჯრედების კონტაქტური ურთიერთქმედებები წარმოადგენს. ენდოთელიუმთან დასაკავშირებლად სიმსივნური უჯრედები იყენებენ ადჰეზიური მოლეკულების ფართო სპექტრს [140]. გარდა აღნიშნულისა, ენდოთელიუმთან სიმსივნური უჯრედების დაკავშირება შესაძლებელია აგრეთვე ,,ხიდაკების" საშუალებით. ,,ხიდაკი" (ინტეგრინი-ფიბრინოგენი-ინტეგრინი) უზრუნველყოფს სიმსივნური უჯრედების კავშირს თრომბოციტებთან და ამ უკანასკნელთა აგრეგაციას. აგრეგატები ემაგრებიან ენდოთელიოციტებს და შესაბამისად იწვევენ მათ რეტრაქციას. სიმსივნური უჯრედების ადჰეზია თრომბოციტებთან სტიმულირდება თრომბინით [147]. გარდა ამისა, ენდოთელიოციტების რეტრაქციის ინდუცირებაში მნიშვნელოვან როლს

ასრულებენ E და P-სელექტინები [148]. აღნიშნული მოვლენები კი განაპირობებენ სიმსივნური უჯრედების შეღწევას სუბენდოთელიუმში.

რაც შეეხება სუბენდოთელური მატრიქსის ინვაზიას. ამ უკანასკნელს უზრუნველყოფს სიმსივნური უჯრედებით ლამინინის ინტეგრინული და არაინტეგრინული რეცეპტორებისა (α6β1) და სხვა ადჰეზიური მოლეკულების გაძლიერებული ექსპრესია, რასაც თან ახლავს ფიბრონექტინის ინტეგრინული რეცეპტორის (α5β1) ექსპრესიის შემცირება. ლამინინის რეცეპტორების გაძლიერებული და ფიბრონექტინის რეცეპტორების შემცირებული ექსპრესია, დღესღეობით განიხილება, როგორც აუცილებელი პირობა ინვაზიისა და მეტასტაზირებისთვის [140].

ამგვარად, სიმსივნური უჯრედები შერჩევითად მოქმედებენ როგორც მიკროვასკულარულ ენდოთელიუმთან, ასევე სუბენდოთელურ უჯრედგარე მატრიქსთან და წარმოქმნიან მეტასტაზებს [140]. მეტასტაზირების შერჩევითობა შეიძლება განპირობებული იყოს აგრეთვე ზრდის ფაქტორების მოქმედებითაც, რამეთუ ეს უკანასკნელნი ასტიმულირებენ სიმსივნური უჯრედების პროლიფერაციასა და ძვრადობას. სიმსივნური უჯრედები კი თავის მხრივ ახორციელებენ აღნიშნული ზრდის ფაქტორებისთვის შესაბამისი რეცეპტორების ექსპრესიას.

1.5.2. სიმსივნური უჯრედების პროტეოლიზური აქტივობა

სიმსივნის ინვაზიას გარემომცველ ქსოვილებში გარკვეულ წილად განაპირობებს სიმსივნური უჯრედებით ექსპრესირებული პროტეაზების ფართო სპექტრი [131]. პროტეაზები იწვევენ უჯრედგარე მატრიქსის სხვადასხვა სტრუქტურების პროტეოლიზურ დაშლას და გზას უთავისუფლებენ სიმსივნურ უჯრედებს გარემომცველი ქსოვილების სიღრმისკენ. უნდა აღინიშნოს, რომ პროტეოლიზისა და ინვაზიის ხელშემწყობი ფერმენტების სინთეზი წარიმართება არა მარტო სიმსივნური ზრდის დროს, არამედ მთელი რიგი ბაქტერიული და პარაზიტული (დიზინტერიის, მალარიას დროს და ა.შ) დაავადებების შემთხვევაშიც.

სიმსივნის ინვაზიაში მონაწილეობს პროტეაზების ოთხი კლასი [131;149]

- მეტალპროტეაზები (კოლაგენაზა, ჟელატინაზა)
- ცისტეინპროტეაზები (კატეპსინ B და L)
- ასპარტილის პროტეაზა (კატეპსინ D)
- გოგირდპროტეაზები (პლაზმინი, ქსოვილოვანი ტიპის პლაზმინოგენის აქტივატორი (t-PA) და უროკინაზური ტიპის პლაზმინოგენის აქტივატორი (u-PA)

აღნიშნული პროტეაზების გარდა, ინვაზიის პროცესში მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ სპეციფიური პროტეაზებიც, რომლებიც უზრუნველყოფენ უჯრედგარე მატრიქსის განსაზღვრული კომპონენტების დეგრადაციას [150]. აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ ზოგიერთი პროტეაზა (კოლაგენაზა, ელასტაზა) სეკრეტირდება სიმსივნური უჯრედების მიერ უჯრედგარე სივრცეში, ზოგიერთი კი დაკავშირებულია სიმსივნური უჯრედების ზედაპირთან (უჯრედგარე მატრიქსის ფიბრონექტინის დეგრადაციის უნარის მქონე პროტეაზები). გარდა ამისა არსებობენ პროტეაზები, რომლებიც შეიძლება იყოს როგორც სეკრეტირებული, ასევე დაკავშირებული სიმსივნური უჯრედების ზედაპირთან (u-PA) [151].

სიმსივნესთან დაკავშირებული პროტეაზების მოქმედების ეფექტურობა გარკვეულწილად დამოკიდებულია ქსოვილში, ან სისხლში სპეციფიური ინჰიბიტორის აქტივობაზე [152;153]. სწორედ პროტეაზების სპეციფიური ინჰიბიტორების მაღალი აქტივობით შესაძლოა აიხსნას ინვაზიის მიმართ ზოგიერთი ქსოვილის (ხრტილოვანი) რეზისტენტულობა.

სიმსივნური უჯრედების ზედაპირთან დაკავშირებული პროტეაზები, ეფექტურად ახორციელებენ უჯრედგარე მატრიქსის ლოკალურ პროტეოლიზს, თუმცა ხასიათდებიან გაცილებით მაღალი მგრძნობელობით პროტეაზების ქსოვილოვანი ინჰიბიტორების მოქმედების მიმართ. რაც შეეხება სეკრეტირებულ პროტეაზებს, ეს უკანასკნელნი ხასიათდებიან ნაკლები მგრძნობელობით ინჰიბიტორების მოქმედების მიმართ, მაგრამ ნაკლებად ეფექტურნი არიან მატრიქსის ლოკალურ უბნებში ინვაზიის უზრუნველსაყოფად.

სიმსივნური პროტეაზების აქტივობა რეგულირდება ციტოკინებითაც, რამეთუ ეს უკანასკნელნი მოქმედებენ აღნიშნული ფერმენტების გენების პოზიტიურ

ან ნეგატიურ რეგულატორულ ელემენტებზე. გარდა ამისა, პროტეაზების ინჰიბიტორების ექსპრესია და სეკრეციაც განიცდის ციტოკინების ზეგავლენას. რაც შეეხება ph დამოკიდებულ პროტეაზებს, ამ უკანასკნელთა ლოკალურ აქტივობაზე გავლენას ახდენს ph სხვაობა მიკროგარემოცვის სხვადასხვა უბნებს შორის [154].

1.5.3. სიმსივნური უჯრედების ძვრადობა

ცნობილია, რომ სიმსივნური უჯრედების ლოკომოციის უნარი ასრულებს არსებით როლს ინვაზიური ზრდის მექანიზმში. ლოკომოცია წარმოადგენს შედეგს მთელი რიგი თანმიმდევრული მოვლენებისა: უჯრედზე სპეციფიური ციტოკინების, მოტოგენების ზემოქმედებიდან, უჯრედის მიერ ,,ლოკომოტორული" ფენოტიპის შეძენამდე [155;156]. მატრიქსის ზედაპირზე მოძრავი უჯრედი იძენს პოლარიზებულ ფორმას. წინა ნაწილს გააჩნია ფართო, თხელი ფირფიტის ფორმა, მის ნაპირებზე გამუდმებით წარმოიქმნება მოკლე, ვიწრო გამონაზარდები. უჯრედის უკანა ნაწილს გააჩნია გრძელი წანაზარდის სახე. უჯრედის მოძრაობის რეგულაცია შეიძლება განხორციელდეს ორი გზით [129]

- უჯრედის ადჰეზიური ურთიერთქმედებების ცვლილებით, რამეთუ სიმსივნური უჯრედების ადჰეზიის დაქვეითება უჯრედგარე მატრიქსთან ან ერთმანეთთან ზრდის მათი მოძრაობის უნარს.

  დადგენილია, რომ სიმსივნურ უჯრედებში E-კადჰერინის ექსპრესიის დონესა და უჯრედების მოძრაობის ხარისხს (და ინვაზიის უნარს) შორის არსებობს უკუპროპორციული დამოკიდებულება [141;157]. აქვე გასათვალისწინებელია ისიც, რომ უჯრედის აქტიური გადაადგილებისთვის მისი ადჰეზიური კავშირები არ უნდა იყოს ძალიან მტკიცე და არც ძალიან სუსტი.

- სპეციალური ციტოკინებით ე.წ. მოტოგენებით, ამ უკანასკნელთ გააჩნია უჯრედების მოძრაობის სტიმულირების ან დათრგუნვის უნარი.

დღესდღეობით ცნობილია მოტოგენების საკმაოდ დიდი ჯგუფი [129]. მათი უმრავლესობა გავლენას ახდენს უჯრედების პროლიფერაციაზეც, შესაბამისად

წარმოადგენენ როგორც მიტოგენებს, ასევე მოტოგენებს. აღნიშნულ ჯგუფს მიეკუთვნება თრომბოციტების ზრდის ფაქტორი (PDGF), ეპიდერმალური ზრდის ფაქტორი (EGF), ინსულინმსგავსი ზრდის ფაქტორი (IGF-1), ტრანსფორმაციისა (TGF-α,TGF-β) და ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორი (FGF) [155]. უჯრედების ზედაპირზე სპეციფიურ რეცეპტორებთან დაკავშირების შემდეგ, ზოგიერთს აღნიშნული ფაქტორებიდან შეუძლია გამოიწვიოს მოძრაობის და გამრავლების სტიმულაცია, ზოგიერთს მოძრაობის სტიმულაცია და ზრდის დათრგუნვა, ზოგიერთს კი ორივე რეაქციის დათრგუნვა. ამავე დროს, მოცემული ფაქტორის მოქმედებაზე რეაქცია შეიძლება სხვადასხვა ტიპის უჯრედებს სხვადასხვა ჰქონდეს [158].

ცნობილია, რომ ზოგიერთი ციტოკინის (PDGF, TGF-α, ბომბეზინი) სეკრეციას სიმსივნური უჯრედები ახორციელებენ. გარდა ამისა, არსებობენ ციტოკინები, რომლებიც მოქმედებენ სიმსივნურ უჯრედებზე და იწვევენ მათი გამრავლების და მოძრაობის სტიმულაციას. მაგ. IGF-1 ასტიმულირებს ადამიანის მელანომის უჯრედების, ხოლო ბომბეზინი - ადამიანის ფილტვის კარცინომის უჯრედების ლოკომოციასა და ზრდას. EGF და მისი რეცეპტორის აღმოჩენა კუჭის სიმსივნის უჯრედებში კორელაციაშია აღნიშნული ორგანოს კედელში სიმსივნის ინვაზიასთან. EGF რეცეპტორს შესაძლოა წარმოადგენდეს ონკოგენ erb-B-2 (ან neu) პროდუქტი. აღნიშნული ონკოგენი ხშირად განიცდის ჰიპერექსპრესიას მთელი რიგი კარცინომების (სარძევე ჯირკვლის, კუჭის, საკვერცხის) უჯრედებში [159;160] და კორელაციაშია სიმსივნის მეტასტაზირებასთან. FGF სამიზნეს წარმოადგენს ენდოთელიუმი. ეს უკანასკნელი ასტიმულირებს რა ენდოთელიოციტების მოძრაობასა და პროლიფერაციას, იწვევს ენდოთელიუმის გააქტივებას, რაც თავის მხრივ ხელს უწყობს ცირკულირებადი სიმსივნური უჯრედების მიმაგრებას ენდოთელიუმზე და ანგიოგენეზს. ამ უკანასკნელში აქტიურ მონაწილეობას იღებს აგრეთვე TGF-α, β [161].

აღნიშნული ჯგუფის ციტოკინებს შორის განსაკუთრებულ ინტერესს იმსახურებს SF ფაქტორი (scatter factor) [161]. ეს უკანასკნელი წარმოადგენს ჰეპატოციტებისთვის ძლიერ მიტოგენს (მას აგრეთვე ჰეპატოციტების ზრდის ფაქტორსაც HGF უწოდებენ) და მონაწილეობს ღვიძლის რეგენერაციაში. გარდა ამისა,

ასტიმულირებს ეპითელიოციტების, სისხლძარღვის ენდოთელიუმის უჯრედების და მელანოციტების პროლიფერაციასაც. ამასთანავე, HGF/SF წარმოადგენს ძლიერ მოტოგენს ეპითელური უჯრედების (სარძევე ჯირკვლის ეპითელიუმისთვის), ენდოთელიოციტებისა და აგრეთვე სიმსივნური უჯრედებისთვის [158]. აღნიშნულ ფაქტორზე უჯრედების რეაქციის ინიცირება ხდება HGF/SF-ის სპეციფიურ რეცეპტორთან (c-met პროტოონკოგენის პროდუქტი) დაკავშირების შემდეგ. აღნიშნული კავშირი უჯრედში იწვევს სიგნალების რთულ კასკადს, საბოლოოდ კი პროლიფერაციას (მიტოგენური ეფექტი) ან ლოკომოტორული ფენოტიპის შეძენას (მოტოგენური ეფექტი) [161;162].

უჯრედების ლოკომოციის სტიმულირებას ახდენენ ე.წ. ,,წმინდა" მოტოგენები. აღნიშნულ ჯგუფს მიეკუთვნება მოძრაობის აუტოკრინული ფაქტორი (AMF) და მიგრაციის სტიმულაციის ფაქტორი (MSF) [161].

ონკოგენების ექსპრესიით ინდუცირებულ ეპითელური უჯრედების ნეოპლაზურ ტრანსფორმაციას, თავისთავად მივყავართ აღნიშნული უჯრედების პოლარიზაციამდე და მათ მიერ ,,ლოკომოტორული" ფენოტიპის შეძენამდე, რაც აუცილებელ პირობას წარმოადგენს ინვაზიური აქტივობისთვის. გარდა აღნიშნულისა, ინვაზიის პროცესში სიმსივნური უჯრედების ლოკომოციის ხასიათის განმსაზღვრელ მნიშვნელოვან ფაქტორს უჯრედგარე მატრიქსის ზედაპირის გეომეტრიული კონფიგურაციაც (ტოპოგრაფია) წარმოადგენს [163;164].

ცნობილია, რომ უჯრედების ნეოპლაზური ტრანსფორმაცია ხშირად იწვევს აქტინის მიკროფილამენტების ძლიერ რედუქციას. აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ მიკროფილამენტების არსებობა ან არარსებობა, უჯრედში მათი ორგანიზაციის ხასიათი, შესაძლებელია განსაზღვრავდეს უჯრედის ტოპოგრაფიულ რეაქციებს, რაც თავის მხრივ განაპირობებს სიმსივნური უჯრედების მიგრაციას ინვაზიური ზრდის დროს [129].

1.5.4 სიმსივნის ანგიოგენეზი

ცნობილია, რომ სიმსივნე, რომლის დიამეტრიც აღემატება 2 - 4მმ, საჭიროებს სისხლძარღვების ახალი კაპილარული ქსელის ფორმირებას [165;166]. ეს

უკანასკნელი კი ქმნის დამატებით გზებს პირველადი სიმსივნური უჯრედების გავრცელებისთვის. დადგენილია, რომ სიმსივნური ქსოვილის ზედაპირის ერთეულზე მიკროვასკულარული ქსელის სიხშირე კორელაციაშია მეტასტაზირების სიხშირესთან [167]. სარძევე ჯირკვლის კიბოს დროს სიმსივნის ანგიოგენეზი შესაძლოა წარმოადგენდეს in situ კიბოდან ინვაზიურ კარცინომაში გადასვლის მაჩვენებელს [168].

ანგიოგენეზის წინაპირობას ენდოთელური უჯრედების გამრავლება და მიგრაცია წარმოადგენს, რამეთუ აღნიშნული უჯრედები გამოიმუშავებენ რა პროტეაზებს, ახდენენ ბაზალური მემბრანის და უჯრედგარე მატრიქსის ლოკალურ ინვაზიას და სიმსივნეში ახალი კაპილარული ქსელის ფორმირებას [162;169]. ამრიგად, ენდოთელიოციტებით მატრიქსის პროტეოლიზი ასრულებს მნიშვნელოვან როლს ანგიოგენეზში, შესაბამისად ამ უკანასკნელის დათრგუნვა შესაძლებელია პროტეაზების ინჰიბიტორებით. ენდოთელიუმის ანგიოგენურ რეაქციას იწვევს სხვადასხვა ციტოკინი, მათ შორის ზრდის ფაქტორები (FGF, TGF-α, TGF-β, EGF) და SF – მოტოგენები, რომელთა პროდუცირება და /ან ინდუცირება ხდება სიმსივნური უჯრედებით [170;171].

ანგიოგენურ ციტოკინებს შორის განსაკუთრებული ადგილი უჭირავს ვასკულარული ენდოთელიუმის ზრდის ფაქტორს (VEGF). ეს უკანასკნელი უკავშირდება მხოლოდ ენდოთელურ უჯრედებს, ახდენს მათი პროლიფერაციის სტიმულაციას, ზრდის სისხლძარღვების გამტარიანობას [172]. ძლიერი ანგიოგენური მოქმედებით ხასიათდება IL-6, რომელიც იწვევს სიმსივნური უჯრედების მიერ ვასკულარული ენდოთელიუმის ზრდის ფაქტორის (VEGF) პროდუქციის სტიმულაციას [171].

სიმსივნურ უჯრედებს გააჩნიათ ანგიოგენეზის ინჰიბიტორების, თრომბოსპონდინის და ანგიოსტატინის პროდუცირების უნარი. თრომბოსპონდინის წარმოქმნას არეგულირებს ანტიონკოგენი p53, რომლის მუტაცია ან დელეცია იწვევს თრომბოსპონდინის სინთეზის დაქვეითებასა და შესაბამისად სიმსივნის ანგიოგენეზის გაძლიერებას. რაც შეეხება ანგიოსტატინს, ეს უკანასკნელი იწვევს

თაგვებში ფილტვის კარცინომის ნეოვასკულარიზაციის და მეტასტაზირების ბლოკირებას [172].

ცნობილია, რომ ფენოტიპურ ნიშანთა მრავალფეროვნებას განსაზღვრავს გენებით კოდირებული სხვადასხვა მოლეკულების ექსპრესია. აღნიშნული გენები იყოფა ინვაზიის და/ან მეტასტაზირების აქტივატორებად და სუპრესორებად [173]. აქტივატორებს მიეკუთვნება გენები, რომლებიც ახდენენ უჯრედშორისი ადჰეზიის ან სიმსივნური უჯრედების უჯრედგარე მატრიქსთან ადჰეზიის მოლეკულების, პროტეოლიზური ფერმენტების, მოტოგენების და უჯრედის ზედაპირზე ამ უკანასკნელთა რეცეპტორების, უჯრედის ზედაპირიდან ბირთვში სიგნალის გადაცემაში მონაწილე ცილების კოდირებას. აღნიშნული გენების გააქტივება, ანუ მათი გარდაქმნა ონკოგენებად, ხელს უნდა უწყობდეს სიმსივნური უჯრედების მიერ ინვაზიური და მეტასტაზური თვისებების შეძენას.

რაც შეეხება ინვაზიის და /ან მეტასტაზირების გენ-სუპრესორებს. ამ ჯგუფს მიეკუთვნება გენები, რომლებიც ახდენენ უჯრედშორისი ჰომოტიპური ადჰეზიის მოლეკულების (Eკადჰერინ-კატენინის კომპლექსი), სიმსივნური უჯრედების უჯრედგარე მატრიქსთან ადჰეზიის მოლეკულების (ინტეგრინ α5β1), აგრეთვე კონტაქტური სტრუქტურების ფორმირებაში მონაწილე ცილების (α-აქტინინი ან ვინკულინი) კოდირებას. მეტასტაზირების გენ-სუპრესორს წარმოადგენს nm23 გენი, რომელიც მონაწილეობს უჯრედების პროლიფერაციის და ლოკომოციის რეგულაციაში [174]. nm23 ექსპრესიის ზრდა კი შესაბამისად იწვევს სიმსივნური უჯრედის მეტასტაზური პოტენციალის დაქვეითებას [175;176].

ამრიგად სიმსივნური ინვაზია და მეტასტაზირება მრავალფაზიანი, ერთმანეთთან მჭიდროდ დაკავშირებული პროცესებია. ადჰეზიური ურთიერთქმედებების რღვევა, პროტეოლიზური ფერმენტების პროდუცირება, უჯრედის მიერ ლოკომოტორული ფენოტიპის შეძენა, ანგიოგენეზის ინდუცირება, წარმოადგენს იმ ფენოტიპურ მახასიათებლებს, რომელთა შეძენა ხელს უწყობს სიმსივნური უჯრედების ინვაზიისა და მეტასტაზირების უნარის ჩამოყლიბებას.

თავი II.

კვლევის ობიექტი და მეთოდები

საკვლევ ობიექტად ვიყენებდით პრემენოპაუზის ასაკის (40-46) საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნით (მიომა) დაავადებული და პოსტმენოპაუზის ასაკის (50-65) საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით (ენდომეტრიუმის კიბო) დაავადებული (II –სტადია) პაციენტების სისხლს. დაავადების კლინიკურ სტადიას ადგენდნენ ციტოლოგიური, მორფოლოგიური, ექოსკოპიური, კომპიუტერული გამოკვლევებით. საკონტროლო ჯგუფი წარმოდგენილი იყო იგივე ასაკის პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალებით.

2.1 ჰორმონების განსაზღვრის მეთოდი

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

სტანდარტული, საკონტროლო და საცდელი შრატის ინკუბაციას ვახდენდით პლანშეტზე (შესაბამისი დროით და შესაბამის ტემპერატურაზე), რომლის ფოსოებიც ამოფენილი იყო სპეციფიკური ანტისხეულით. ინკუბაციის პერიოდის გასვლის შემდგომ ვახდენდით პლანშეტის რეცხვას შესაბამისი გამრეცხი ბუფერით (ფოსფატური ბუფერი ტვინით). შემდეგ ეტაპზე ვამატებდით კონიუგატს, რომელიც წარმოადგენდა პეროქსიდაზით მონიშნულ სპეციფიკურ მონოკლონურ ანტისხეულს და კვლავ ვაინკუბირებდით (შესაბამისი დროით და შესაბამის ტემპერატურაზე). ინკუბაციისა და რეცხვის შემდგომ ფოსოებში ვამატებდით სუბსტრატს - ტეტრამეთილბენზიდინს (TMB) და ვახდენდით ინკუბაციას სიბნელეში. რეაქციას ვაჩერებდით დაბალი კონცენტრაციის მჟავას ხსნარით (HCl ან H_2SO4).

სუბსტრატის ოპტიკურ სიმკვრივეს ვზომავდით 450ნმ ტალღის სიგრძეზე. საცდელი ნიმუშის კონცენტრაციას ვსაზღვრავდით სტანდარტული მრუდის საშუალებით.

2.2 ლიპიდების გამოყოფის მეთოდი [177]

ლიპიდების გამოყოფას სისხლიდან ვახდენდით ფოლჩის მეთოდით, პატრიკიევას მოდიფიკაციით.

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

2.3 ფოსფოლიპიდების საერთო კონცენტრაციის განსაზღვრის მეთოდი [178]

ფოსფოლიპიდების კონცენტრაციის განსაზღვრას ლიპიდების საერთო ფრაქციაში ვახდენდით ბიოფიზიკის კათედრაზე შემუშავებული მეთოდით [ცარციძე, თანაავტ. 1985]. მიღებული ლიპიდების საერთო რაოდენობას ვხსნიდით ორგანულ გამხსნელში CCl_4 – ში ისე, რომ 1მლ ხსნარი შეიცავდა 100 მკგ. ლიპიდს.

ფოსფოლიპიდების რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის ვიყენებდით რეაქტივს, რომელიც შეიცავდა ამონიუმის მოლიბდატს, ვერცხლისწყალს და

მარილმჟავას გახსნილს ეთილის სპირტში 1:1:1 თანაფარდობით. აღნიშნული რეაქტივი წარმოადგენს კომპლექსს, რომელიც შედგება A და B ხსნარებისაგან. A ხსნარი წარმოადგენს 120 მლ დისტილირებულ წყალში გახსნილ 16 გ მოლიბდატს. B ხსნარი მიიღება 10 მლ ვერცხლისწყალზე 40 მლ HCl და 80 მლ A ხსნარის დამატებით, 30 წთ. შენჯღრევით და გაფილტვრით. შემდეგ A ხსნარის ნარჩენს ემატება 200 მლ კონცენტრირებული H_2SO_4 და მთლიანად B ხსნარი. ცივდება და მისი მოცულობა დისტილირებული წყლით 1ლ-მდე ივსება. გამოყენებამდე 24 საათით ადრე რეაქტივი უნდა განზავდეს ეთილის სპირტით 1:1 თანაფარდობით. მიღებული რეაქტივისა ეთილის სპირტის ინკუბაციისას მიიღება მუქი ლურჯი შეფერილობის ხსნარი.

ფოსფოლიპიდების კონცენტრაციას ვსაზღვრავდით შემდეგნაირად: 5მლ CCl_4-ში გახსნილ ლიპიდს ვუმატებდით 1მლ საღებავს და ვახდენდით ინკუბაციას 60°C წყლიან აბაზანაში 10 წთ.-ის განმავლობაში.. ორგანული ფაზა იძენდა ცისფერ შეფერილობას. ფაზების დაყოფის შემდეგ ორგანულ ფაზას ვუმატებდით 1მლ 60%-იან H_2SO_4 და კვლავ ვაინკუბირებდით 10 წუთი 60°C წყლიან აბაზანაში.. ფაზებს ვანცალკევებდით. 30 წუთის შემდეგ ორგანულ ფაზაში ვსაზღვრავდით საღებავ - ფოსფოლიპიდის კომპლექსის ოპტიკურ სიმკვრივეს 670 ნმ-ზე.

ამინოფოსფოლიპიდების განსაზღვრის მეთოდი [179]: 5 მლ CCl_4 გახსნილ ლიპიდს ვუმატებდით 40 მგ ნინჰიდრინს და ვახდენდით ინკუბაციას 60°C წყლიან აბაზანაში 10წთ-ის განმავლობაში. ვიღებდით ვარდისფრად შეფერილ კომპლექსს, რის გამოც ხსნარს ვფილტრავდით და ვამატებდით 5 მლ 1M $CaCl_2$-ის ხსნარს. ვზომავდით ზედა ფენის ოპტიკურ სიმკვრივეს 403 ნმ-ზე წყლის მიმართ.

ქოლინშემცველი ფოსფოლიპიდების განსაზღვრის მეთოდი [180]: 5 მლ CCl_4 გახსნილ ლიპიდს ვუმატებდით 5 მლ ცდის წინ დამზადებულ დრაგენდორფის რეაქტივს. შენჯღრევისას მიიღებოდა ნარინჯისფერ - ყვითელი შეფერილობის კომპლექსი. ვიღებდით ქვედა ფენას და ვზომავდით ოპტიკურ სიმკვრივეს 505 ნმ-ზე.

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

II ხსნარი - 10 გ KI და 25 მლ დისტილატი.

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

2.4 მალონის დიალდეჰიდის განსაზღვრის მეთოდი [181]

2 მლ საკვლევ ხსნარს ვამატებდით 1,9 მლ 15%-იან **ТХУ**-ს და 0,1 მლ 0.04M **ЭДТА**-ს. სინჯარებს 5წთ-ით ვათავსებდით ყინულოვან აბაზანაში. ვაცენტრიფუგირებდით. 2 მლ სუპერნატანტს ვუმატებდით 1მლ 0.5%-იან თიობარბიტურის მჟავას და ვადუღებდით 100^0C_ზე. სინჯს ვზომავდით 532 ნმ ტალღის სიგრძეზე.

2.5 ქოლესტეროლის განსაზღვრის მეთოდი [182]

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

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

ტალღის სიგრძე: Hg 546 ნმ (470-560ნმ).

სპექტროფოტომეტრი: 500ნმ.

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

გაზომვა რეაგენტ - ბლანკის მიმართ.

ვიღებდით სინჯარებს, ყოველ სინჯარაში ვასხამდით 2 მლ რეაგენტს. სინჯარებს გარდა ერთისა, ვუმატებდით 0,02 მლ სისხლის პლაზმას. შემდეგ ყველა სინჯარას ვაინკუბირებდით 37 °C-ზე 5 წთ-ის განმავლობაში. საცდელი სინჯები იღებდნენ ვარდისფერ შეფერილობას. ვზომავდით კოლორიმეტრზე. ქოლესტეროლის კონცენტრაციის (c) გამოთვლა ხდებოდა შემდეგი ფორმულით: c = 22,1xA ნიმუში (მმოლი/ლ). A ნიმუში წარმოადგენდა კოლორიმეტზე გაზომვისას მიღებულ შედეგს.

2.6 პლაზმაში ცხიმოვანი მჟავების განსაზღვრის მეთოდი [183]

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

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

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

2.7 ცილის განსაზღვრა ხდებოდა ლოურის მეთოდით [184]

2.8 ცილის ანალიზური ელექტროფორეზი დისოცირებულ პირობებში [185]

ცილების ანალიზურ ელექტროფორეზს დისოცირებულ პირობებში ვატარებდით 10-25% გრადიენტიანი პოლიაკრილამიდის 2 მმ სისქის და 15 მლ მოცულობის გელში, 0,1% SDS-ით, ლემლის სისტემის გამოყენებით [Laemli U.K., 1970]. გელზე დატანის წინ ცილის სინჯებს ვხარშავდით 10 წთ განმავლობაში. ელექტროფორეზი მიმდინარეობდა Hoefer scientific instruments SE-200-ტიპის აპარატში 5 სთ-ის განმავლობაში, 40-60mA დენის ძალის პირობებში. გელებს ვღებავდით 0,2% Cumassie Blue G-250 საღებავში. ელექტროფორეზის მარკერებად ვიყენებდით სტანდარტული ცილების ნაკრებს (კდა): ფოსფორილაზა-ბ (94), ალბუმინი (67), ოვალბუმინი (43),

კარბოანჰიდრაზა (30), ტრიფსინის ინჰიბიტორი (20,1), ლაქტალბუმინი (14,2) [The Pharmacia LMW Electrophoresis Calibration Kit].

2.9 სუპეროქსიდდისმუტაზას (სოდ) აქტივობის განსაზღვრის მეთოდი

რიბოფლავინს ფოსფატურ ბუფერში (pH 7,4). ცდის წინ სუპეროქსიდის გენერაციის მიზნით, 15 წთ - ის განმავლობაში ვააქტივებდით 500w ნათურის ქვეშ. საკონტროლო და საცდელ კიუვეტაში ვათავსებდით 2 მლ რიბოფლავინის ხსნარს და 0,5 მლ 1,2 mM ციტოქრომ C-ს ხსნარს, საცდელ კიუვეტაში ვამატებდით 0.5 მლ საკვლევ ხსნარს, ხოლო საკონტროლოში – 0,5 მლ დისტილირებულ წყალს. ოპტიკური სიმკვრივის განსაზღვრა ხდებოდა 550ნმ-ზე.

2.10 კატალაზას აქტივობის განსაზღვრის მეთოდი [186]

საკვლევ კიუვეტაში 0.1 მლ პლაზმას ვუმატებდით 2 მლ 0.03% წყალბადის ზეჟანგს. ცარიელ კიუვეტაში პლაზმის ნაცვლად ვათავსებდით 0.1 მლ დისტილირებულ წყალს. რეაქციას ვაჩერებდით 10 წთ-ის შემდეგ 1მლ 4% ამონიუმის მოლიბდატის ხსნარის დამატებით. შეფერილობის ინტენსივობას ვზომავდით სპექტროფოტომეტრზე 410 ნმ ტალღის სიგრძეზე, საკონტროლო სინჯის მიმართ. Aამ უკანასკნელში წყალბადის ზეჟანგის მაგივრად შეგვქონდა 2 მლ დისტილირებული წყალი. Kკატალაზას აქტივობას ვითვლიდით ფორმულით

$$E = (A - A_{sak}) \cdot V \cdot t \cdot K$$

E – კატალაზას აქტივობა; A A და A ცარიელი და საკვლევი ნიმუშების ექსტინცია; V – შეტანილი სინჯის მოცულობა (0.1 მლ); t – ინკუბაციის დრო; წყალბადის ზეჟანგის ექსტინციის კოეფიციენტი $22.2 \cdot 10^3$ მმოლიM^{-1}· სმM^{-1}

2.11 მჟავა ფოსფატაზას აქტივობის განსაზღვრის მეთოდი [187]

1,5 მლ სუბსტრატს (β გლიცეროფოსფატი) ვუმატებდით 0,5მლ 1M საქაროზას, ვათავსებდით თერმოსტატში 37 °C –ზე 15 წთ-ის განმავლობაში. სინჯარებში ვასხამდით 0,2 მლ სისხლს, ვუმატებდით აღნიშნულ სუბსტრატს და 10 წთ-ის განმავლობაში ვათავსებდით 37°C-ზე. ვაცივებდით და ვუმატებდით 2 მლ 10% TXY-ს. 5 წთ-ის შემდეგ ვაცენტრიფუგირებდით 10 წთ-ის განმავლობაში 4000 ბრ-ზე, ვიღებდით 2 მლ სუპერნატანტს და ვუმატებდით 0,5 მლ მოლიბდენის რეაქტივს, 1 მლ ასკორბინის მჟავას და ვაყოვნებდით 5 წთ. ოპტიკურ სიმკვრივეს ვზომავდით კოლორიმეტრზე წითელ-იისფერ ტალღაზე (670 ნმ).

2.12 ელექტრონული მიკროსკოპია [188]

სისხლის ფორმიანი ელემენტების ულტრასტრუქტურულ დაკვირვებას ვაწარმოებდით ელექტრონული მიკროსკოპის საშუალებით: ვიღებდით 5 მლ სისხლს, ვაფიქსირებდით (ორმაგი ფიქსაცია) 2 - 4 %-იან გლუტარალდეჰიდის ბუფერულ ხსნარში, შემდეგ ვახდენდით მასალის განმეორებით ფიქსაციას ოსმიუმის ფიქსატორში (ოსმიუმის ოთხჟანგის ბუფერული ხსნარი). ფიქსაციის შემდეგ საკვლევ მასალას ვამზადებდით დასაჭრელად. აღნიშნული მიზნით საწყის ეტაპზე ვახდენდით მასალის გაუწყლოებას (ეთილის სპირტი _ 70%-100% _ იანი), შემდეგ ვაყალიბებდით ეპონში (ეპონი _ არალდიტი) და ვახდენდით მასალის დამუშავებას: მასალა იჭრებოდა ულტრა – მიკროტომზე (OmU_2 – ავსტრია) და ვღებულობდით თხელ ანათლებს, რომლებსაც ვათავსებდით ბადეებზე და ვახდენდით მის კონტრასტირებას და შესწავლას ელექტრონული მიკროსკოპით („Tesla“ – ჩეხეთი) (BS _ 500) ამაჩქარებელი ძაბვის დახმარებით.

2.13 ექსპერიმენტული მონაცემების სტატისტიკური დამუშავება [189]

ექსპერიმენტულ მონაცემებს ვამუშავებდით ვარიაციული სტატისტიკის მეთოდით, სპეციალური კომპიუტერული პროგრამის დახმარებით ($p < 0.05$)

თავი III

ექსპერიმენტული ნაწილი

3.1 პრე - და პოსტმენოპაუზის პერიოდში განვითარებული ჰორმონალური დისბალანსი და საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეები

ცნობილია, რომ სტეროიდული ჰორმონები (ესტროგენები, პროგესტინები, ანდროგენები, კორტიკოსტეროიდები) ორგანიზმში არეგულირებენ ფიზიოლოგიური პროცესების ფართო სპექტრს [43;47]. ცნობილია ისიც, რომ ჰორმონალური კანცეროგენეზის რეალიზაციაში მთავარ როლს სტეროიდული ჰორმონები ასრულებენ, რომელთა შორის წამყვანი ადგილი ესტროგენებს ეკუთვნით. ამ უკანასკნელთა მოქმედება ვლინდება სამიზნე ორგანოში ჰიპერპლაზიური პროცესების ინდუცირებაში [10;25].

კლასიკური სქემის მიხედვით, საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარებას ძირითადად სამიზნე ქსოვილების (მიომეტრიუმის, ენდომეტრიუმის) ჭარბი ესტროგენული სტიმულაცია განაპირობებს, რომელიც ყვითელი სხეულის მიერ გამომუშავებული ჰორმონის (პროგესტერონის) ნაკლებობის ფონზე მიმდინარეობს [16;34]. გასათვალისწინებელია აგრეთვე ანდროგენების, როგორც ესტროგენების წინამორბედების როლი, რამეთუ ამ უკანასკნელთა პროდუქციის მატება შესაძლოა წარმოადგენდეს საშვილოსნოს ქსოვილების ჭარბი ესტროგენული სტიმულაციის ხელშემწყობ ერთ-ერთ ფაქტორს [48]. გარდა აღნიშნულისა ესტროგენები, როგორც სტეროიდული ჰორმონები, გავლენას ახდენენ ჰიპოფიზის მთელ რიგ ფუნქციებზე, მათ შორის მრავალი ტროპული ჰორმონის (გონადოტროპინების) სინთეზსა და სეკრეციაზე [43].

ცნობილია, რომ ქალის სიცოცხლის სხვადასხვა პერიოდში სისხლში ცირკულირებადი ჰორმონები განსხვავებული რაოდენობით არის წარმოდგენილი და სავსებით შესაძლოა, რომ საშვილოსნოს ტანის სიმსივნების წარმოქმნასა და განვითარებას პრე- და პოსტმენოპაუზის პერიოდებში სხვადასხვა მექანიზმი ედოს საფუძვლად [190;191;192].

ყოველივე ზემოთ თქმულიდან გამომდინარე, საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების ჰორმონალური სტატუსის დადგენის მიზნით, ჩვენს მიერ შესწავლილ იქნა სტეროიდული ჰორმონების ესტრადიოლის (E_2), პროგესტერონისP(P), ტესტოტერონის (T) და გონადოტროპული _ მალუთეინიზებელი (LH) და ფოლიკულომასტიმულირებელი (FSH) _ ჰორმონების რაოდენობრივი ცვლილება, როგორც პრემენოპაუზის ასაკის (40-46), ასევე პოსტმენოპაუზის ასაკის (50-65) ქალების სისხლში. შევეცადეთ შეძლებისდაგვარად დაგვედგინა პრე – და პოსტმენოპაუზის პერიოდში სისტემებში ჰიპოფიზი _ საკვერცხე, ჰიპოფიზი _ თირკმელზედა ჯირკვალი, მიმდინარე ცვლილებების მნიშვნელობა საშვილოსნოს ტანის როგორც კეთილთვისებიანი, ასევე ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარებაში.

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ პრემენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლის პლაზმაში ესტრადიოლის მკვეთრ მატებასთან (~2.2-ჯერ) (ცხრ.1.სურ.11) ერთად ადგილი აქვს პროგესტერონის მკვეთრ შემცირებას (~4-ჯერ) (სურ.12).

ვვარაუდობთ, რომ აღნიშნული ფაქტი განპირობებული უნდა იყოს საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა რეპროდუქციული სისტემის ფუნქციონალური მდგომარეობით (ანთებითი და ინფექციური პროცესები, მენსტრუალური ციკლის დარღვევები, მენსტრუალური ციკლის არასრულფასოვანი მეორე ფაზა და განუვითარებელი ყვითელი სხეული) [15;47]. რაც შეეხება ესტრადიოლს, ამ უკანასკნელის მკვეთრი მატება, პროგესტერონის ნაკლებობის ფონზე უნდა განაპირობებდეს პრემენოპაუზის ასაკის ქალებში ესტროგენებით სამიზნე ორგანოს, საშვილოსნოს ქსოვილების ჭარბ სტიმულაციას და მიომის განვითარებას [15;16;17].

ცნობილია, რომ ესტროგენები სინთეზირდება ანდროგენებიდან (ტესტოსტერონი, ანდროსტენდიონი) ამ უკანასკნელთა არომატიზაციის გზით. ცნობილია ისიც, რომ პრემენოპაუზის პერიოდში ესტროგენების ძირითად წყაროს ტესტოსტერონი წარმოადგენს, ხოლო პოსტმენოპაუზის პერიოდში კი ანდროსტენდიონი [43]. ეს უკანასკნელი ასრულებს მნიშვნელოვან როლს ქალის

ორგანიზმის ფიზიოლოგიაში, რამეთუ წარმოადგენს პრეჰორმონს და განიცდის კონვერსიას ტესტოსტერონად. ყოველივე ზემოთ თქმულიდან გამომდინარე, კვლევის შემდგომ ეტაპზე ჩვენს მიერ შესწავლილ იქნა ტესტოსტერონის რაოდენობრივი ცვლილება.

ცხრილი 1

სტეროიდული და გონადოტროპული ჰორმონების რაოდენობრივი ცვლილება პრემენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლში

ჰორმონის დასახელება	საკონტროლო ჯგუფი	კეთილთვისებიანი სიმსივნე
E_2 nmol/l	0.45 ± 0.02	0.98 ± 0.09
P ng/ml	1.1 ± 0.06	0.27 ± 0.01
T ng/ml	0.4 ± 0.03	0.7 ± 0.04
LH U/L	4 ± 0.7	14.8 ± 1.4
FSH U/L	4 ± 0.8	11.3 ± 1.2

n = 10 (პაციენტთა რაოდენობა);

$p \leq 0.05$

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლში ადგილი აქვს ტესტოსტერონის რაოდენობის მატებას (~1.8-ჯერ) საკონტროლო ჯგუფის მონაცემთან შედარებით (ცხრ.1.სურ.13).

ვვარაუდობთ, რომ აღნიშნული ფაქტი შესაძლებელია განპირობებული იყოს მიომით დაავადებული ქალების რეპროდუქციული სისტემის ფუნქციონალური

მდგომარეობით, კერძოდ კი საკვერცხეს ტეკა - ქსოვილის ჰიპერპლაზიით, რომელსაც კლინიკური მონაცემებით ადგილი აქვს დაავადებულთა უმრავლესობაში [16;34].

ცნობილია, რომ ჰიპოფიზი გონადოტროპული ჰორმონების მეშვეობით არეგულირებს საკვერცხეებში ესტროგენების და პროგესტერონის სინთეზს. გარდა ამისა, თავის მხრივ გონადოტროპული ჰორმონების სეკრეციაც რეგულირდება სტეროიდული ჰორმონებით, ესტროგენებითა და პროგესტერონით [10;43;47]. აქედან გამომდინარე კვლევის შემდგომ ეტაპზე ჩვენს მიერ შესწავლილ იქნა გონადოტროპული _ ფოლიკულომასტიმულირებელი და მალუთეინიზებელი ჰორმონების რაოდენობრივი ცვლილება საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში.

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ პრემენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლში ადგილი აქვს როგორც ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის (~2.8-ჯერ) (ცხრ.1.სურ.14), ასევე მალუთეინიზებელი ჰორმონის რაოდენობის მკვეთრ მატებას (~3.7-ჯერ)(სურ.15).

ვვარაუდობთ, რომ ესტროგენების (ესტრადიოლის) რაოდენობის მკვეთრი მატება და ხანგრძლივი დროის განმავლობაში შენარჩუნება, დადებითი უკუკავშირის მექანიზმით მოქმედებს ჰიპოთალამუს - ჰიპოფიზის სისტემაზე, რაც შესაბამისად განაპირობებს ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის და მალუთეინიზებელი ჰორმონის პროდუქციის მკვეთრ მატებას. ამავე დროს, პროგესტერონი მცირე კონცენტრაციებში აძლიერებს ესტროგენების ზემოქმედებას და/ან თვითონ მოქმედებს უარყოფითი უკუკავშირის მექანიზმით და ხელს უწყობს გონადოტროპინების სეკრეციის ზრდას. გარდა ზემოთ აღნიშნულისა, გონადოტროპული ჰორმონების მატება შესაძლოა ასაკობრივი ცვლილებების შედეგიც იყოს [193].

რაც შეეხება საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიან სიმსივნეს. ცნობილია, რომ აღნიშნული პათოლოგია ძირითადად პოსტმენოპაუზის პერიოდში ვითარდება. [16;25].

შესაბამისად პრემენოპაუზის ასაკისგან განსხვავებით სისხლში აღნიშნული ჰორმონები წარმოდგენილია განსხვავებული რაოდენობით.

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით _ ენდომეტრიუმის კიბოთი დაავადებულთა სისხლში ადგილი აქვს ესტრადიოლის რაოდენობის მატებას (ცხრ.2.სურ.16) და პროგესტერონის რაოდენობის მკვეთრ შემცირებას (~7-ჯერ) (სურ.17). რაც შეეხება ტესტოსტერონს. ადგილი აქვს ამ უკანასკნელის რაოდენობის მკვეთრ მატებას (~2.5-ჯერ) (სურ.18).

ცნობილია, რომ ტესტოსტერონის პროდუქციის მატება ესტროგენებად, კერძოდ კი ესტრადიოლად ბიოტრანსფორმაციის გაძლიერებას განაპირობებს [10;48]. ეს ყოველივე კი პოსტმენოპაუზის პერიოდში ჰიპერესტროგენიას და შესაბამისად ესტროგენებით სამიზნე ორგანოს (საშვილოსნოს) ჭარბ სტიმულაციას და ენდომეტრიუმის კიბოს განვითარებას უნდა იწვევდეს [45].

რაც შეეხება პოსტმენოპაუზის ასაკის, ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლში გონადოტროპული ჰორმონების რაოდენობრივ ცვლილებას.

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ ადგილი აქვს ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის რაოდენობის შემცირებას (~1.5-ჯერ) (ცხრ.2.სურ.19) და მალუთეინიზებელი ჰორმონის რაოდენობის ზრდას (~2.3-ჯერ) (სურ.20).

ვვარაუდობთ, რომ ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის რაოდენობის კლება არ არის სპეციფიური საშვილოსნოს ტანის კიბოსთვის, რამეთუ ცნობილია, რომ ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის ცვლილება დამოკიდებულია დაავადებულთა რეპროდუქციული სისტემის ფუნქციონალურ მდგომარეობაზე, სიმსივნის ჰისტოლოგიური ფორმების მრავალფეროვნებასა და სიმსივნის დიფერენცირების ხარისხზე [34;51]. რაც შეეხება მალუთეინიზებელ ჰორმონს. ვვარაუდობთ, რომ ამ უკანასკნელის მატება შესაძლოა წარმოადგენდეს საშვილოსნოს ტანის კიბოს დროს განვითარებული ჰორმონალური დისბალანსის გამოხატულებას, მაგრამ არაა გამორიცხული, რომ ასაკობრივი ცვლილებების შედეგიც იყოს. მალუთეინიზებელი ჰორმონის სეკრეციის ზრდამ კი შესაძლოა გამოიწვიოს პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალებში ტეკა - ქსოვილის ჰიპერპლაზია (კლინიკური მონაცემებით ამ უკანასკნელს ადგილი აქვს დაავადებულთა 80%-ში), ანდროგენების

სინთეზის გაძლიერება და შესაბამისად ჰიპერესტროგენია [16;25], რაც შესაძლოა ენდომეტრიუმის კიბოს განვითარების მიზეზი გახდეს.

ცხრილი 2

სტეროიდული და გონადოტროპული ჰორმონების რაოდენობრივი ცვლილება პოსტმენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლში

ჰორმონის დასახელება	საკონტროლო ჯგუფი	ავთვისებიანი სიმსივნე
E_2 nmol/l	0.32 ± 0.01	0.53 ± 0.05
P ng/ml	0.5 ± 0.03	0.07 ± 0.01
T ng/ml	0.21 ± 0.02	0.52 ± 0.04
LH U/L	24.5 ± 1.9	5.2 ± 2.8
FSH U/L	65.3 ± 4.5	42.9 ±2.4

n = 10 (პაციენტთა რაოდენობა);

$p \leq 0.05$

ამგვარად, გამოკვლევებმა გვიჩვენა, რომ პრემენოპაუზის პერიოდში საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნის პათოგენეზში პრიორიტეტული მნიშვნელობა უნდა ენიჭებოდეს ჰიპოფიზ _ საკვერცხე სისტემაში განვითარებულ ცვლილებებს, ხოლო პოსტმენოპაუზის პერიოდში ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში კი ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის სისტემაში განვითარებულ ცვლილებებს (სურ.8). აღნიშნული ცვლილებები კი მნიშვნელოვან გავლენას უნდა ახდენდეს დაავადების მიმდინარეობასა და პროგრესირებაზე.

3.2 სისხლის ლიპიდებისა და ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის აქტივობის შესწავლა საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეების შემთხვევაში

სიმსივნის სისტემური მოქმედება ორგანიზმზე სხვადასხვა დარღვევებთან ერთად მოიცავს ლიპიდების სინთეზის, ტრანსპორტისა და ცვლის რეგულაციის რღვევას.

ცნობილია, რომ ლიპიდები წარმოადგენენ მემბრანის ძირითად სტრუქტურულ კომპონენტებს, ასრულებენ ბიოლოგიური ეფექტორებისა და რეგულატორების როლს, მონაწილეობენ ორგანიზმში მიმდინარე თითქმის ყველა ფიზიოლოგიურ პროცესსა (იმუნური პასუხი, ჰემოსტაზი, კუნთებისა და სისხლძარღვთა კედლების ტონუსის რეგულაცია, ანთება და სხვა) და ბიოქიმიურ რეაქციაში. ლიპიდები, როგორც მეორადი მესენჯერები ახორციელებენ სხვადასხვა სიგნალების გადაცემას უჯრედის შიგნით. გარდა ამისა ასრულებენ უჯრედშორისი მედიატორების როლსაც [194;195]. შესაბამისად, ორგანიზმში ლიპიდური ცვლის დარღვევა უჯრედული აპარატის ფუნქციონირებისა და მთელი რიგი უჯრედშორისი ურთიერთქმედებების დაზიანებას უნდა განაპირობებდეს, რაც შესაძლოა მთელი ორგანიზმის ჰომეოსტაზის რღვევის საფუძველი გახდეს.

როგორც უკვე ავღნიშნეთ საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეების განვითარებაში წამყვან როლს სტეროიდული ჰორმონები (ესტროგენები) ასრულებენ [16;25]. ეს უკანასკნელნი აქტიურად მონაწილეობენ ლიპიდური ცვლის რეგულაციაშიც. ცნობილია ესტროგენების ჰიპერქოლესტერული, ჰიპოქოლესტერული და ჰიპერფოსფოლიპიდური ეფექტი [10;43;196]. გარდა აღნიშნულისა, ცნობილია ისიც, რომ ქალის რეპროდუქციული სისტემის სიმსივნეების ერთ-ერთ თანმხლებ დაავადებას სიმსუქნე (საშვილოსნოს ტანის სიმსივნე დაავადებულთა 72,6%-ში სიმსუქნის ფონზე მიმდინარეობს [197]) წარმოადგენს [25;33;40].

ცნობილია, რომ ლიპიდურ ცვლაზე მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ორგანიზმში მიმდინარე ზეჟანგური ჟანგვის პროცესები [194;198]. ცნობილია ისიც, რომ თავისუფალ-რადიკალური ჟანგვის აქტივაციას ადგილი აქვს მრავალი პათოლოგიური პროცესის, მათ შორის სიმსივნური ზრდის დროსაც. ლიპიდების

ზეჟანგური ჟანგვის აქტივაციას თან სდევს უჯრედის მემბრანის ლიპიდური ბიშრის და ასევე ორგანული ნაერთების დაზიანება თავისუფალ-რადიკალური ჟანგვის პროდუქტებით, დიდი რაოდენობით ანტიოქსიდანტების მოხმარება, შესაბამისად ორგანიზმის ანტიოქსიდანტური სისტემის ფუნქციონირების რღვევა [194;199;200]. ეს ყოველივე კი ხელს უნდა უწყობდეს დაავადების პროგრესირებას [201;202].

ყოველივე ზემოთ თქმულიდან გამომდინარე მიზანშეწონილად ჩავთვალეთ შეგვესწავლა პრემენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი (მიომა) და პოსტმენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით (ენდომეტრიუმის კიბო) დაავადებული და საკონტროლო ჯგუფის პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალების სისხლში ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის აქტივობისა და ლიპიდური სპექტრის ცვლილება.

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში ადგილი აქვს ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსივობის მატებას დაავადების დამძიმების პარალელურად (ცხრ.3.სურ.21). პრემენოპაუზის ასაკის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლში ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის აქტივობა გაზრდილა ~1,5-ჯერ (სურ.21..2.), ამ უკანასკნელის ზრდის ტენდენცია უფრო მკვეთრად გამოვლინდა პოსტმენოპაუზის ასაკის ავთვისებიანი სიმსივნის დროს (~2,2-ჯერ) (სურ.21.3.) საკონტროლო ჯგუფის მონაცემთან შედარებით (ცხრ.3.სურ.21.1.).

პოსტმენოპაუზის პერიოდში საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნის დროს ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის მკვეთრი ინტენსიფიკაცია განპირობებული უნდა იყოს განვითარებული პათოლოგიის ფონზე ჟანგვა-აღდგენითი პროცესების გააქტივებით, დიდი რაოდენობით ანტიოქსიდანტების მოხმარებით, შესაბამისად ორგანიზმის ანტიოქსიდანტური აქტივობის დაქვეითებითა და თავისუფალ-რადიკალური ჟანგვის პროდუქტების დაგროვებით. ეს უკანასკნელნი ურთიერთქმედებენ რა ბიომოლეკულებთან, არღვევენ მათ სტრუქტურას და ფუნქციას და შესაბამისად განაპირობებენ ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროცესების გააქტივებას.

კვლევის შემდგომ ეტაპზე შესწავლილ იქნა საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ლიპიდური სპექტრის ცვლილება.

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ ადგილი აქვს სისხლის ლიპიდების ცვლის რეგულაციის რღვევას. ეს უკანასკნელი გამოხატულებას პოულობს სისხლის ლიპიდების საერთო რაოდენობის მატებასა და ფოსფოლიპიდების საერთო

ცხრილი 3

ლიპიდების რაოდენობა სისხლში	საკონტროლო ჯგუფი	კეთილთვისებიანი სიმსივნე	ავთვისებიანი სიმსივნე
ლიპიდების საერთო რაოდენობა მგ/მლ	3.3 ± 0.05	4.8 ± 0.14	8.7± 0.22
ფოსფოლიპიდების რაოდენობა მგ/მლ	2.5 ± 0.2	2.1± 0.15	1.9± 0.05
ამინოშემცველი ფოსფოლიპიდები %	31 ±2.32	27 ± 1.9	21.7 ± 1.7
ქოლინშემცველი ფოსფოლიპიდები %	34± 1.85	44 ± 2.35	63.2 ± 2.9
ქოლესტეროლი მმოლი/ლ	1.8 ± 0.09	3.5 ± 0.15	6.3 ± 0.29
ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვა ნმ	6 ± 0.13	10 ± 0.32	13 ± 0.41

ლიპიდების რაოდენობის და ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის აქტივობის ცვლილება საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით
დაავადებულთა სისხლში

n=15 (პაციენტთა რაოდენობა);

$p \leq 0.05$

რაოდენობის კლებაში დაავადების დამძიმების პარალელურად (კეთილთვისებიანი ავთვისებიანი) (ცხრ.3.სურ.22.სურ.23).

სისხლის ლიპიდების საერთო რაოდენობა გაზრდილია კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ~1.5-ჯერ (ცხრ.3.სურ.22.2.), ხოლო ენდომეტრიუმის კიბოს დროს კი ~□□□-ჯერ (სურ.22.3.) საკონტროლო ჯგუფის მონაცემთან შედარებით (სურ.22.1.).

სისხლის ლიპიდების საერთო რაოდენობის მატება ენდომეტრიუმის კიბოს დროს შესაძლებელია გამოწვეული იყოს: ერთის მხრივ, ავთვისებიანი სიმსივნის დროს ორგანიზმში განვითარებული ჰორმონალური დისბალანსით, რაც ერთხელ კიდევ ასაბუთებს ჰიპერლიპიდემიის ჰორმონალურ საფუძველს [20], მეორეს მხრივ კი ქოლესტეროლის, ტრიგლიცერიდების [203], თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების სინთეზის გაძლიერებით [16;204].

ვვარაუდობთ, რომ ლიპიდების საერთო რაოდენობის მატება მიუთითებს ავთვისებიანი ზრდის დროს ლიპიდების ბიოსინთეზის გაძლიერებაზე. თუმცა ისიც უნდა აღინიშნოს, რომ ჰიპერლიპიდემიის ფონზე, საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში, ადგილი ჰქონდა ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობის კლებას (ცხრ.3.სურ.23). პრემენოპაუზის პერიოდში კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობა თითქმის არ იცვლება (სურ.23.2.). რაც შეეხება პოსტმენოპაუზის პერიოდში ავთვისებიან სიმსივნეს, ამ უკანასკნელის დროს ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობა მცირდება ~1.3-ჯერ (სურ.23.3.) საკონტროლო ჯგუფის მონაცემთან შედარებით (სურ.23.1.).

ვვარაუდობთ, რომ სისხლის ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობის კლება საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში განპირობებული უნდა იყოს ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობის მკვეთრი დაქვეითების ფონზე (ცხრ.5) ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროცესების გააქტივებითა (ცხრ.3) და ლიპიდების ცვლის რეგულაციის რღვევით [205;206]. დადგენილ იქნა უარყოფითი კორელაცია (r= - 0.96±0.04) ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსივობასა და ფოსფოლიპიდების რაოდენობას შორის.

კვლევის შემდგომ ეტაპზე შესწავლილ იქნა ამინო - და ქოლინშემცველი ფოსფოლიპიდების პროცენტული რაოდენობის ცვლილება.

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ ადგილი აქვს ადვილად ჟანგვადი (ამინოშემცველი) ფოსფოლიპიდების პროცენტული რაოდენობის შემცირებას

და ძნელად ჟანგვადი (ქოლინშემცველი) ფოსფოლიპიდების პროცენტული რაოდენობის ზრდას (ცხრ.3.სურ.24)

ვვარაუდობთ, რომ ამინოშემცველი ფოსფოლიპიდების პროცენტული რაოდენობის შემცირება შესაძლებელია განპირობებული იყოს ამ უკანასკნელთა, როგორც ადვილად ჟანგვად სუბსტრატთა ჩართვით პეროქსიდაციის პროცესებში და ამინოშემცველი ფოსფოლიპიდებიდან ქოლინშემცველი ფოსფოლიპიდების წარმოქმნის გაძლიერებით (ფოსფატიდილსერინი ფოსფატიდილეთანოლამინი ფოსფატიდილქოლინი) [194].

ამგვარად, ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროცესების მკვეთრი ინტენსიფიკაცია განაპირობებს რა ფოსფოლიპაზების გააქტივებას, შესაბამისად ფოსფოლიპიდების ჰიდროლიზის გაძლიერებას [207;208], ამ უკანასკნელთა ბიოსინთეზის დაქვეითებასა (დარღვეულია ფოსფოლიპიდების შემადგენლობის განახლება ლიზოფოსფატიდებიდან და თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავებიდან) [209] და ცხიმოვანი მჟავების სპექტრის ცვლილებას [204]. ეს უკანასკნელი აისახა ჩვენს გამოკვლევებშიც (ცხრ.4)

კვლევის შემდგომ ეტაპზე შესწავლილ იქნა საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში ნეიტრალური ლიპიდის, ქოლესტეროლის რაოდენობრივი ცვლილება, რამეთუ ეს უკანასკნელი წარმოადგენს უჯრედული მემბრანის აუცილებელ სტრუქტურულ კომპონენტს და სტეროიდული ჰორმონების წინამორბედს [43].

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ ადგილი აქვს ქოლესტეროლის რაოდენობის მკვეთრ მატებას დაავადების დამძიმების პარალელურად (ცხრ.3.სურ.25). კერძოდ, კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა შემთხვევაში ქოლესტეროლის რაოდენობა გაზრდილია (˜2-ჯერ)(სურ.25.2.), ხოლო საშვილოსნოს ტანის

ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ~3.5-ჯერ (სურ.25.3.) საკონტროლო ჯგუფის მონაცემთან შედარებით (სურ.25.1.). დადგენილ იქნა ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობის დაქვეითებასა და ქოლესტეროლის რაოდენობის მატებას შორის უარყოფითი კორელაცია (r = - 0.99±0.014).

ვვარაუდობთ, რომ როგორც პრემენოპაუზის, ასევე პოსტმენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის პლაზმაში ქოლესტეროლის რაოდენობის მკვეთრი მატება განპირობებული უნდა იყოს:

ერთის მხრივ, ცხიმოვანი მჟავების მეტაბოლიზმისა და ნახშირწყლების უტილიზაციის რღვევით (რაც თავის მხრივ პირობებს ქმნის ტრიგლიცერიდების და ქოლესტეროლის სინთეზის გაძლიერებისათვის), მეორეს მხრივ კი ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზის სისტემის აქტივობის ზრდით [16;210]. გარდა აღნიშნულისა, სისხლის პლაზმაში ქოლესტეროლის რაოდენობის მატება განპირობებული უნდა იყოს აგრეთვე ქოლესტეროლის ეთერიფიკაციის პროცესების დაქვეითებით, რამეთუ ცნობილია, რომ საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებულებში ძალიან დაბალია ქოლესტეროლის ეთერიფიკაციის კოეფიციენტი [211].

ამრიგად, მიღებული მონაცემების თანახმად, პოსტმენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით (ენდომეტრიუმის კიბო) დაავადებულთა სისხლში ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსიფიკაციის ფონზე ადგილი აქვს ლიპიდური სპექტრის მკვეთრ ცვლილებას: ჰიპერლიპიდემიას, ფოსფოლიპიდების ცვლის ბალანსის რღვევასა და ჰიპერქოლესტერინემიას. აღნიშნული ცვლილებები ნაკლებად გამოხატულ სახეს ატარებს პრემენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნით (მიომა) დაავადებულთა შემთხვევაში. ყოველივე ეს კი მიუთითებს ლიპიდური ცვლის მნიშვნელოვან როლზე საშვილოსნოს ტანის კიბოს პათოგენეზში.

3.3 ცხიმოვანი მჟავები და საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეები

ცნობილია, რომ თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები მონაწილეობენ მრავალ უჯრედულ პროცესში: არეგულირებენ სხვადასხვა ფერმენტების (ფოსფოლიპაზა A_2,

ფოსფოლიპაზა D) მოქმედებას, მონაწილეობენ უჯრედული სიგნალის გადაცემაში, გავლენას ახდენენ იონურ ჰომეოსტაზზე, გენების ტრანსკრიპციაზე, მაღალაქტიური ლიპიდური ბიორეგულატორების სინთეზზე, ესტროგენების, გლუკოკორტიკოიდების და D ვიტამინის დაკავშირებაზე რეცეპტორებთან [212].

ცნობილია ისიც, რომ მრავალი პათოლოგიური პროცესის დროს ადგილი აქვს სისხლის პლაზმაში ცხიმოვანი მჟავების შემცველობის სპეციფიურ ცვლილებას [213-216], რაც თავის მხრივ დაავადების მიმდინარეობის პროგნოზულ და დიაგნოსტიკურ კრიტერიუმს უნდა წარმოადგენდეს.

ყოველივე ზემოთ თქმულიდან გამომდინარე მიზანშეწონილად ჩავთვალეთ შეგვესწავლა პრემენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი (მიომა) და პოსტმენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით (ენდომეტრიუმის კიბო) დაავადებული და საკონტროლო ჯგუფის პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალების სისხლის პლაზმაში ცხიმოვანი მჟავების სპექტრის ცვლილება.

შესწავლილ იქნა ნაჯერი (მირისტინი, პალმიტინი, სტეარინი) და უჯერი (ოლეინი, ლინოლი, ლინოლენი, ეიკოზატრიენი, არაქიდონი) ცხიმოვანი მჟავების პროცენტული რაოდენობის ცვლილება.

გამოკვლევებმა უჩვენა როგორც პრემენოპაუზის, ასევე პოსტმენოპაუზის პერიოდში საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის პლაზმაში მირისტინის მჟავას ($C_{14:0}$) პროცენტული რაოდენობის შემცირება დაავადების დამძიმების პარალელურად (ცხრ.4.სურ.26.1.). კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლში მირისტინის მჟავა მცირდება ~1.5-ჯერ, (სურ.26.1.ბ) ხოლო ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ადგილი აქვს მირისტინის მჟავას პროცენტული რაოდენობის მკვეთრ კლებას (~3-ჯერ) (სურ. 26.1.გ) საკონტროლო ჯგუფის მონაცემთან შედარებით (სურ.26.1.ა).

მირისტინის მჟავას პროცენტული რაოდენობის მკვეთრი შემცირება პოსტმენოპაუზის ასაკის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლში განპირობებული უნდა იყოს ონკოცილების მირისტილირების პროცესის

ცხრილი 4

ცხიმოვანი მჟავების (%) რაოდენობრივი ცვლილება საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში

ცხიმოვანი მჟავები	თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების შემცველობა (%)		
	საკონტროლო ჯგუფი	კეთილთვისებიანი სიმსივნე	ავთვისებიანი სიმსივნე
მირისტინი $C_{14:0}$	3.41 ± 0.3	2.26 ± 0.24	1.09 ± 0.18
პალმიტინი $C_{16:0}$	9.53 ± 1.14	8.72 ± 1.02	7.29 ± 0.69
სტეარინი $C_{18:0}$	17.78 ± 0.83	18.55 ± 1.03	20.17 ± 1.44
ოლეინი $C_{18:1}$	2.19 ± 0.26	1.66 ± 0.08	0.76 ± 0.02
ლინოლი $C_{18:2}$	10.52 ± 0.32	11.9 ± 1.7	16.52± 2.34
ლინოლენი $C_{18:3}$	21.5 ± 3.05	19.03 ± 2.24	14.84 ± 0.89
ეიკოზატრიენი $C_{20:3}$	2.84 ± 0.49	2.23 ± 0.2	0.99 ± 0.08
არაქიდონი $C_{20:4}$	32.26 ± 3.51	29.89 ± 2.45	25.35 ± 1.62
$C_{16:0}$ / $C_{18:0}$	0.54	0.47	0.36
$C_{18:0}$ / $C_{18:1}$	8.12	11.17	26.54
$C_{18:2}$ / $C_{20:4}$	0.33	0.40	0.65

n=15 (პაციენტთა რაოდენობა);

$p \leq 0.05$

გააქტივებით, რაც ხელს უნდა უწყობდეს ონკოცილების შედარებით გაადვილებულ ჩართვას პლაზმურ მემბრანაში და სპეციფიური მოქმედების განხორციელებას [217].

გამოკვლევებმა უჩვენა როგორც პრემენოპაუზის, ასევე პოსტმენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის პლაზმაში პალმიტინის მჟავას ($C_{16:0}$) პროცენტული რაოდენობის შემცირება (ცხრ.4.სურ.26..2.). კლების ტენდენციამ მიიღო შემდეგი სახე საკონტროლო ჯგუფი → კეთილთვისებიანი სიმსივნე → ავთვისებიანი სიმსივნე. რაც შეეხება სტეარინის მჟავას ($C_{18:0}$), აღინიშნებოდა ამ უკანასკნელის მატება დაავადების დამძიმების პარალელურად საკონტროლო ჯგუფის მონაცემთან შედარებით (ცხრ.4.სურ.26.3.).

მატების ტენდენცია უფრო მკვეთრად გამოვლინდა პოსტმენოპაუზის პერიოდში საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში (სურ.26.3.გ)

ვვარაუდობთ, რომ სტეარინის მჟავას პროცენტული რაოდენობის ზრდა როგორც პრემენოპაუზის, ასევე პოსტმენოპაუზის პერიოდში შესაძლებელია განპირობებული იყოს ცხიმოვანი მჟავების ბიოსინთეზისთვის საჭირო ფერმენტების გააქტივებითა და პალმიტინის მჟავას გაძლიერებული გარდაქმნით სტეარინის მჟავად. შესაბამისად ადგილი უნდა ჰქონდეს სტეარინის მჟავას მატებას და პალმიტინის მჟავას პროცენტული რაოდენობის შემცირებას. აღნიშნულ ვარაუდს ადასტურებს პალმიტინი/სტეარინი მჟავათა ($C_{16:0}/C_{18:0}$) თანაფარდობის შემცირება [195]. გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ პოსტმენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში აღნიშნული თანაფარდობა შემცირებულია ~1.5-ჯერ, მაშინ როცა პრემენოპაუზის პერიოდში კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში თითქმის არ იცვლება (ცხრ.4).

რაც შეეხება ლინოლის ($C_{18:2}$) მჟავას (სურ.27.2.). გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ პრემენოპაუზის პერიოდში კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ლინოლის მჟავას რაოდენობა გაზრდილია ~1.1-ჯერ (ცხრ.4.სურ.27.2.ბ), ხოლო პოსტმენოპაუზის პერიოდში ავთვისებიანი სიმსივნის დროს კი ~2-ჯერ (სურ.27..2.გ). ლინოლის მჟავას პროცენტული რაოდენობის მატება ავთვისებიანი სიმსივნის დროს, სტეარინის მჟავას პროცენტული რაოდენობის მატების ფონზე (ცხრ.4), შესაძლოა გამოწვეული იყოს ლიპიდების კატაბოლიზმის რეგულაციის რღვევით, კერძოდ კი ფოსფოლიპიდების ბიოსინთეზის რეგულაციის რღვევით, რაც კარგად აისახა ჩვენს გამოკვლევებში (ცხრ.3).

რაც შეეხება ლინოლენის მჟავას. როგორც პრემენოპაუზის პერიოდში კეთილთვისებიანი, ასევე პოსტმენოპაუზის პერიოდში ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში გამოვლინდა ლინოლენის მჟავას პროცენტული რაოდენობის კლების ტენდენცია (ცხრ.4.სურ.27.3.). აღნიშნულ ცვლილებას მკვეთრად გამოხატული სახე გააჩნია პოსტმენოპაუზის ასაკის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა შემთხვევაში (~1.5-ჯერ) (სურ.27.3.გ) გარდა ზემოთ აღნიშნული ცხიმოვანი მჟავებისა, ადგილი აქვს ოლეინის მჟავას ($C_{18:1}$) პროცენტული რაოდენობის კლებას დაავადების

დამძიმების პარალელურად (ცხრ.4.სურ.27.1.). კლების ტენდენცია მკვეთრად გამოვლინდა პოსტმენოპაუზის პერიოდში ავთვისებიანი სიმსივნის დროს (~3 -ჯერ) (სურ.27.1.გ)

ლინოლენის და ოლეინის მჟავების პროცენტული რაოდენობის მკვეთრი შემცირება პოსტმენოპაუზის პერიოდში ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში შესაძლებელია განპირობებული იყოს: ერთის მხრივ, ცხიმოვანი მჟავების ბიოსინთეზისთვის საჭირო ფერმენტების აქტივობის დათრგუნვით, რაზეც სტეარინი/ოლეინი მჟავების ($C_{18:0}/C_{18:1}$) თანაფარდობის ზრდა მიუთითებს [215] (აღნიშნული თანაფარდობა ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში მატულობს ~3.3-ჯერ (ცხრ.4)). მეორეს მხრივ კი, ავთვისებიანი სიმსივნის დროს ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსივობის მკვეთრი მატებით, რამეთუ აღნიშნული მჟავები წარმოადგენენ ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის სუბსტრატებს, მონაწილეობენ თავისუფალ-რადიკალურ ჟანგვით რეაქციებში და ხელს უწყობენ ძლიერ ტოქსიური პროდუქტების ცხიმოვანი მჟავების ზეჟანგების წარმოქმნას.

შესწავლილ იქნა აგრეთვე ეიკოზატრიენის და არაქიდონის მჟავების პროცენტული რაოდენობის ცვლილება როგორც პრემენოპაუზის, ასევე პოსტმენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის პლაზმაში. გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ ადგილი აქვს აღნიშნული ცხიმოვანი მჟავების პროცენტული რაოდენობის შემცირებას (ცხრ.4.სურ.27). კლების ტენდენცია აღნიშნულ შემთხვევაშიც მკვეთრად გამოვლინდა პოსტმენოპაუზის პერიოდში ავთვისებიანი სიმსივნის დროს.

ვვარაუდობთ, რომ ეიკოზატრიენის მჟავას პროცენტული რაოდენობის მკვეთრი შემცირება პოსტმენოპაუზის პერიოდში ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში (~3-ჯერ) (სურ.27.4.გ) შესაძლებელია განპირობებული იყოს ეიკოზატრიენის მჟავას ბიოსინთეზის რღვევით, რაც აისახა აღნიშნული მჟავას პროცენტული რაოდენობის შემცირებასა და ლინოლის მჟავას პროცენტული რაოდენობის მატებაში, რამეთუ ცნობილია, რომ ეიკოზატრიენის და ლინოლის მჟავების მეტაბოლიზმს შორის არსებობს უარყოფითი კორელაცია, რასაც ჩვენი მონაცემებიც ადასტურებს ($r = -0.76 \pm 0.03$).

არაქიდონის მჟავას ($C_{20:4}$) შემცირება (პრემენოპაუზის პერიოდში კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ~1.1-ჯერ, პოსტმენოპაუზის პერიოდში ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ~1.3-ჯერ) (ცხრ.4.სურ.27.5.გ) ლინოლის მჟავას მატების ფონზე შესაძლებელია განპირობებული იყოს არაქიდონის მჟავადან პროსტაგლანდინების სინთეზის გააქტივებით და ფერმენტ Δ^5 დესატურაზას ინჰიბირებით, რაზეც მიუთითებს ლინოლი/არაქიდონის მჟავების ($C_{18:2}/C_{20:4}$) თანაფარდობის ზრდა [215]. გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ პოსტმენოპაუზის პერიოდში ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში აღნიშნული თანაფარდობა იზრდება ~2.3-ჯერ (ცხრ.4).

ამგვარად, პრემენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა შემთხვევაში უმნიშვნელოდ იცვლება როგორც ნაჯერი, ასევე უჯერი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობა, მაშინ როდესაც პოსტმენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულ პაციენტებში ადგილი აქვს როგორც ნაჯერი, ასევე უჯერი ცხიმოვანი მჟავების სპექტრის მკვეთრად გამოხატულ ცვლილებას. რაც ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ცხიმოვანი მჟავების მეტაბოლიზმის გაძლიერებაზე მიუთითებს [204], ანუ ადგილი აქვს ენერგეტიკული ცვლის გადართვას ნახშირწყლოვანიდან ლიპიდურ ტიპზე. ცხიმოვანი მჟავების ჭარბი უტილიზაცია კი თავის მხრივ ზრდის ღვიძლში ტრიგლიცერიდების, ძლიერ დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების სინთეზს და შესაბამისად ზრდის დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდებისა და ქოლესტეროლის კონცენტრაციას სისხლში [16]. აღნიშნული ცვლილებები კი მიუთითებს პოსტმენოპაუზის ასაკის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლის ლიპიდების ცვლის რეგულაციის მკვეთრად გამოხატულ დარღვევებზე. სისხლის პლაზმაში ცხიმოვანი მჟავების სპეციფიური ცვლილებები თავის მხრივ შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეების დიფერენცირებისათვის

3.4 საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის პლაზმის ცილების დაყოფა პოლიაკრილამიდის გელში

სისხლს გადამწყვეტი როლი ენიჭება ორგანიზმის ჰომეოსტაზის შენარჩუნებაში. ცნობილია, რომ სიმსივნური პროცესების განვითარებისას ადამიანის ორგანიზმში სხვა ძირეულ ცვლილებებთან ერთად ადგილი აქვს სისხლის პლაზმის ცილების რაოდენობრივ ცვლილებასაც, რომლის გაზომვა შესაძლებელია ელექტროფორეზის მეთოდით [71;72;85]. სისხლის პლაზმაში მატულობს სიმსივნისათვის დამახასიათებელი სპეციფიური ცილების ე.წ. "მარკერების" რაოდენობა. გარდა ამისა, იცვლება აღნიშნული ცილების ფიზიკურ-ქიმიური თვისებებიც [72;75;218]. ჯერ კიდევ გაურკვეველი რჩება სიმსივნის განვითარების დროს სისხლის პლაზმის ცილების რაოდენობრივი ცვლილება სიმსივნის თანმდევი პროცესია, თუ ამ უკანასკნელის შემგუებლობითი რეაქცია, რომელსაც ორგანიზმის იმუნური პასუხის დათრგუნვისკენ მივყავართ [72].

ცნობილია, რომ სისხლის პლაზმის ცილების რაოდენობრივი და თვისობრივი შედგენილობა შეიძლება დამოკიდებული იყოს სქესზე, ასაკზე, კვების თავისებურებაზე, სამუშაოს ხასიათზე და ა. შ. [69;70;219].

ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე აღნიშნული სამუშაოს მიზანს წარმოადგენდა დაგვედგინა საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის პლაზმის ცილოვან სპექტრში მიმდინარე ცვლილებები და შეძლებისდაგვარად შეგვეფასებინა აღნიშნული ცვლილებების სპეციფიურობა.

გამოკვლევების შედეგად საკონტროლო ჯგუფის, პრემენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი და საშვილოსნოს ტანის პოსტმენოპაუზის ასაკის ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის პლაზმის ცილების ელექტროფორეზის სურათზე (სურ.28) დაფიქსირდა შემდეგი ცილოვანი ფრაქციები: 220 kD, 93 kD, 72 kD, 50 kD, 43 kD, 33 kD, 28 kD, 25 kD. უნდა ავღნიშნოთ, რომ დისოცირებულ პირობებში ცილის ანალიზური ელექტროფორეზის მეთოდით განსხვავება საკონტროლო ჯგუფის, კეთილთვისებიანი სიმსივნით და ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლის პლაზმის ცილოვან სპექტრში არ გამოვლინდა.

3.5 ფერმენტული ანტიოქსიდანტური სისტემა და მჟავა ფოსფატაზას აქტივობის ცვლილება საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში

ცნობილია, რომ პრაქტიკულად ყველა დაავადება დაკავშირებულია ჟანგვით სტრესთან და შესაბამისად ანტიოქსიდანტური აქტივობის დაქვეითებასთან [220]. ორგანიზმში მიმდინარე ჟანგვა-აღდგენითი პროცესები აუცილებელია როგორც ენერგეტიკული მოთხოვნების უზრუნველსაყოფად, ასევე ქსოვილებში ჟანგბადის უტილიზაციისთვის [198]. ცნობილია, რომ ნორმალურად ფუნქციონირებად უჯრედებში თავისუფალ-რადიკალური ჟანგვის პროდუქტები მცირე რაოდენობით წარმოიქმნება. სტაციონარული წონასწორობის დარღვევისას კი ჟანგბადის აქტიური ფორმები ურთიერთქმედებენ ბიომოლეკულებთან, არღვევენ მათ სტრუქტურას და ფუნქციას, შესაბამისად განაპირობებენ ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროცესების გააქტივებას [199;200;221].

ყოველივე ზემოთ თქმულიდან გამომდინარე, მიზანშეწონილად ჩავთვალეთ შეგვესწავლა პრემენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი (მიომა) და პოსტმენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით (ენდომეტრიუმის კიბო) დაავადებული ქალების სისხლში ანტიოქსიდანტური ფერმენტების სუპეროქსიდდისმუტაზასა და კატალაზას ფერმენტული აქტივობა, რათა გამოგვევლინა ორგანიზმის დამცველობითი ფუნქცია. აგრეთვე შეგვესწავლა მემბრანული ფერმენტის მჟავა ფოსფატაზას აქტივობის ცვლილება, რამეთუ სტეროიდული ჰორმონები და ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროდუქტები გავლენას ახდენენ ლიზოსომების მემბრანაზე [222], შესაბამისად გავლენას უნდა ახდენდნენ ლიზოსომური ფერმენტების აქტივობის ცვლილებაზეც.

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში ადგილი აქვს ფერმენტ სუპეროქსიდდისმუტაზას აქტივობის შემცირებას (ცხრ.5.სურ.29). კერძოდ, კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლში ფერმენტის აქტივობა შემცირდა ~1,6-ჯერ (სურ.29.2.) და მკვეთრად მცირდება (~6-ჯერ) (სურ.29.3) ენდომეტრიუმის კიბოთი

დაავადებული ქალების სისხლში საკონტროლო ჯგუფის მონაცემთან შედარებით (სურ.29.1)

ცხრილი 5

საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში ზოგიერთი ფერმენტის აქტივობის ცვლილება

ფერმენტი	საკონტროლო ჯგუფი	კეთილთვისებიანი სიმსივნე	ავთვისებიანი სიმსივნე
სუპეროქსიდდისმუტაზა (ფარდ. ერთ)	1	0..61	0.17
კატალაზა (ფარდ. ერთ)	1	0.72	0.21
მჟავა ფოსფატაზა (ფარდ. ერთ)	1	1.1	1.8

n=15 (პაციენტთა რაოდენობა);

$p \leq 0.05$

რაც შეეხება ანტიოქსიდანტური სისტემის მეორე მნიშვნელოვან ფერმენტ კატალაზას. გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში ადგილი აქვს კატალაზას აქტივობის დაქვეითებას დაავადების დამძიმების პარალელურად (ცხრ.5.სურ.30). ფერმენტის აქტივობის კლების ტენდენცია შედარებით ნაკლებად აისახა კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლში (~1.4-ჯერ) (სურ.30.2.) ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში კი აღინიშნებოდა ფერმენტის აქტივობის მკვეთრი შემცირება (~5.8-ჯერ) (სურ.30.3.) საკონტროლო ჯგუფის მონაცემთან შედარებით (სურ.30.1.)

ვვარაუდობთ, რომ სუპეროქსიდდისმუტაზას და კატალაზას აქტივობის მკვეთრი შემცირება ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში განპირობებული უნდა იყოს განვითარებული პათოლოგიის ფონზე ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსიფიკაციით, რასაც თან უნდა სდევდეს ორგანიზმის მიერ დიდი რაოდენობით

ანტიოქსიდანტების მოხმარება [194;199;200], სუპეროქსიდ-ანიონ რადიკალების რაოდენობის მატება და ორგანიზმის ანტიოქსიდანტური სისტემის ფუნქციონირების რღვევა [223-225], შესაბამისად კი ორგანიზმის დამცველობითი ფუნქციის დაქვეითება. დადგენილ იქნა ანტიოქსიდანტური აქტივობის ცვლილებასა და ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის აქტივობის ცვლილებას შორის უარყოფითი კორელაცია (r = - 0.92 ± 0.02).

ცნობილია, რომ სტეროიდული ჰორმონები და ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროდუქტები იწვევენ ლიზოსომური მემბრანების დაზიანებას და ფერმენტების გამოთავისუფლებას. გამოთავისუფლებული ლიზოსომური ფერმენტები კი ხელს უწყობენ პათოლოგიის დროს წარმოქმნილი რადიკალებით უჯრედული დაზიანებების ინდუცირებას და ანტიოქსიდანტური თვისებების მქონე ფერმენტ კატალაზას აქტივობის დაქვეითებას [226].

ყოველივე ზემოთ თქმულიდან გამომდინარე, კვლევის შემდგომ ეტაპზე შესწავლილ იქნა ლიზოსომების მარკერული ფერმენტის მჟავა ფოსფატაზას აქტივობის ცვლილება (ცხრ.5).

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ ადგილი აქვს მჟავა ფოსფატაზას აქტივობის ზრდას (ცხრ.5.სურ.31.). ფერმენტის აქტივობის მატება ნაკლებად გამოვლინდა საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში (სურ.31.2) საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებთან შედარებით (სურ.31.1) და მკვეთრად გაიზარდა (˜2-ჯერ) საშვილოსნოს ტანის კიბოს შემთხვევაში (სურ.31.3.)

მჟავა ფოსფატაზას აქტივობის მატება (˜2-ჯერ) ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში გამოწვეული უნდა იყოს ერთის მხრივ, ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროცესების გააქტივებით. მეორეს მხრივ, კი ორგანიზმში განვითარებული ჰორმონალური დისბალანსით [222] (ცხრ.2).

მჟავა ფოსფატაზას აქტივობა გარკვეულ წილად დამოკიდებული უნდა იყოს აგრეთვე ლიპიდური გარემოცვის ცვლილებაზეც, რამეთუ ეს უკანასკნელი მემბრანასთან დაკავშირებულ ფერმენტს წარმოადგენს [194]. ჩვენმა გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ დაავადების დამძიმების პარალელურად, ადგილი აქვს სისხლის ლიპიდების ცვლის რეგულაციის მკვეთრად გამოხატულ ცვლილებას (ცხრ.3).

ამგვარად, როგორც პრემენოპაუზის, ასევე პოსტმენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში ჰორმონალური ცვლილებების და ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსიფიკაციის ფონზე ადგილი აქვს ორგანიზმის მიერ დიდი რაოდენობით ანტიოქსიდანტების მოხმარებას, რაც თავის მხრივ აისახება ორგანიზმის ფერმენტული ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობის დაქვეითებაზე. აღნიშნულ ცვლილებებს განსაკუთრებით მკვეთრად გამოხატული სახე აქვს პოსტმენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით (ენდომეტრიუმის კიბო) დაავადებულთა შემთხვევაში. ენდომეტრიუმის კიბოთი დაავადებულთა ანტიოქსიდანტური სისტემის ფუნქციონირების რღვევა კი განაპირობებს სისხლის ლიპიდური და ცილოვანი სპექტრის ცვლილებას და მიუთითებს ორგანიზმის დამცველობითი ფუნქციის დაქვეითებაზე.

3.6 საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ფორმიანი ელემენტების მორფო _ სტრუქტურული თავისებურებანი

ცნობილია, რომ სისხლის ფორმიანი ელემენტების მორფო _ სტრუქტურული მაჩვენებლების გაანალიზება პათოლოგიების დიაგნოსტიკის და სიმძიმის ხარისხის შეფასების საშუალებას იძლევა [227]. აქედან გამომდინარე, ჩვენთვის საინტერესო იყო დაგვედგინა აისახებოდა თუ არა საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებულ ქალებში ჰორმონალური დისბალანსის ფონზე ორგანიზმში მიმდინარე ცვლილებები სისხლის ფორმიანი ელემენტების მორფო -სტრუქტურულ მახასიათებლებზე.

შესწავლილ იქნა ერითროციტების, ლეიკოციტების, თრომბოციტების მორფო-სტრუქტურული მახასიათებლების ცვლილება ელექტრონული მიკროსკოპის საშუალებით.

ერითროციტების მორფოლოგიური სურათის კვლევამ გამოავლინა საშვილოსნოს ტანის როგორც კეთილთვისებიანი, ასევე ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლში _ სხვადასხვა, ძირითადად პათოლოგიური ფორმის

ერითროციტები (პოიკილოციტოზი) (სურ.32). კერძოდ სამიზნისებრი (1), მუზარადისმაგვარი (2), ცრემლისებრი (3), ნამგლისებური (4) ფორმის ერითროციტები. ცნობილია, რომ აღნიშნული ერითროციტების დამახასიათებელ თავისებურებას ჰემოგლობინის არათანაბარი განაწილება წარმოადგენს [227;228].

საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლში პოიკილოციტოზის გარდა დაფიქსირდა ანიზოციტოზიც - კარგად კონტურირებული, მკვრივი მატრიქსის მქონე სხვადასხვა ზომის ერითროციტები, კერძოდ კი დიდი რაოდენობით მაკროციტები (>8 მკმ-ზე) და ერთეული მეგალოციტები (>9.5 მკმ-ზე) (სურ.33). გვხვდება აგრეთვე შიზოციტებიც (ერითროციტების ნამსხვრევები) (სურ.32.5.სურ33.გ).

ვვარაუდობთ, რომ მაკროციტების რაოდენობის ზრდა შესაძლებელია გამოწვეული იყოს B12 ვიტამინის ნაკლებობით, რამეთუ ცნობილია, რომ აღნიშნული პათოლოგიის დროს დარღვეულია პოლივიტამინური ცვლა [227], ასევე ღვიძლის ჰემატოლოგიური ფუნქციის რღვევით [229], რომელიც აღნიშნული დაავადების თანმხლები პროცესია [20].

აღნიშნული ფაქტი საშუალებას გვაძლევს ვივარაუდოთ, რომ ადგილი აქვს ერითროციტების წარმოქმნის მექანიზმის, ანუ ერითროპოეზის პროცესის რღვევასაც [230].

ცნობილია, რომ სიმსივნის მოქმედება ერითროციტებსა და ერითროპოეზზე ხორციელდება როგორც პირდაპირი გზით _ სიმსივნურ ქსოვილში წარმოქმნილი ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებებით (ერითროპოეტინის რაოდენობის შემცირება, ერითრობლასტების ერითროპოეტინის მიმართ მგრძნობელობის შესუსტება, რკინისა და B12 ცვლისა და შეწოვის დარღვევა), ასევე შუალედური რგოლების საშუალებით (ნეირო – ენდოკეინული მოქმედება, არაპირდაპირი გზა). ჰიპოთალამუსის სტრუქტურაში მიმდინარე გარკვეული ცვლილებები იწვევენ რა სიმპათიკური ნერვული სისტემის მოქმედების დათრგუნვას, შესაბამისად ერითროპოეზის პროცესის შესუსტებას განაპირობებენ [230].

გასათვალისწინებელია ისიც, რომ ჰორმონები (ესტროგენები) მოქმედებენ როგორც მეტაბოლიზმზე, ასევე ერითროციტებსა და ძვლის ტვინის ერთ-ერთ

ფუნქციაზე _ ერითროპოეზზე [231]. ჩვენმა გამოკვლევებმა Uუჩვენა, რომ საშვილოსნოს ტანის როგორც კეთილთვისებიანი, ასევე ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა შემთხვევაში მკვეთრად გაზრდილია ესტრადიოლის რაოდენობა, რომელიც თავის მხრივ დამთრგუნველად უნდა მოქმედებდეს ერითროპოეზის პროცესზე.

ამგვარად, მასალის ტრანსმისიული მიკროსკოპიის მეთოდით შესწავლამ გვიჩვენა, რომ საშვილოსნოს ტანის როგორც კეთილთვისებიანი, ასევე ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ადგილი აქვს ერითროციტების ზომის, ფორმის, ჰემოგლობინის განაწილების ცვლილებას. აღნიშნული ცვლილებები ქმნის წარმოდგენას ერითროპოეზის მდგომარეობაზე და ასრულებს მნიშვნელოვან როლს პათოლოგიების დიაგნოსტიკასა და სიმძიმის ხარისხის შეფასებაში.

რაც შეეხება ლეიკოციტებს. ცნობილია, რომ ლეიკოციტები _ სისხლის თეთრი უჯრედები, აგებულების მიხედვით იყოფა ორ დიდ ჯგუფად: გრანულოციტებად (ნეიტროფილები, ეოზინოფილები, ბაზოფილები) და აგრანულოციტებად (ლიმფოციტები, მონოციტები) [232]. აღნიშნული ელემენტებიდან, ლეიკოციტებს შორის ყველაზე დიდი რაოდენობით წარმოდგენილია ნეიტროფილები, რომელთაც გააჩნიათ ინფექციებთან ბრძოლის უნარი [71].

კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულების ნეიტროფილებში მიმდინარე სურათი, არ სცილდება ფიზიოლოგიურ დინამიკას (დეგრანულაცია, გრანულების დისლოკაცია, პერინუკლეური ცისტერნები) (სურ.34).

საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დავადებულების სისხლში გვხვდება დიდი ზომის ნეოტროფილები (სურ.35). ყურადღებას იმსახურებს ნეიტროფილების როგორც ბირთვის, ასევე ციტოპლაზმის დეგენერაციული ცვლილებები. ბირთვის დეგენერაციული ცვლილებები ვლინდება ბირთვების სეგმენტიზაციით, ბირთვის სეგმენტების პიკნოზით (შეჭმუხვნა, დაპატარავება) (სურ.33.ბ.სურ.36). რაც შეეხება დეგენერაციულ ცვლილებებს ციტოპლაზმაში, ეს უკანასკნელი ვლინდება ვაკუოლიზაციით, გვხვდება უხვი მარცვლოვნება, რაც თავის მხრივ ინტოქსიკაციის მაჩვენებელს წარმოადგენს. დარღვეულია უჯრედის პლაზმოლემის მთლიანობა (სურ.37).

კვლევის შემდგომ ეტაპზე შესწავლილ იქნა ლიმფოციტების მორფოლოგიური სურათი. ცნობილია, რომ ორგანიზმის უნარს მოახდინოს რეაგირება პრაქტიკულად ნებისმიერ ანტიგენზე უზრუნველყოფს ლიმფოციტების სხვადასხვა ჯგუფი [232].

საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლის ფორმიანი ელემენტების მორფოლოგიურ სურათზე დაფიქსირდა დიდი ზომის ლიმფოციტები (სურ.38), მსხვილი ბირთვებით, ბირთვის კლაკნილი მემბრანით, მრავალრიცხოვანი, ძირითადად გამორეცხილი მატრიქსის მქონე მიტოქონდრიებით, პლაზმურ მემბრანაზე მცირე ზომის წანაზარდებით. თუმცა გვხვდება დიდი რაოდენობით ნორმალური ლიმფოციტებიც სადა კონტურიანი პლაზმოლემით, მცირე ზომის მიტოქონდრიებით (სურ.39),

საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულებში გვხვდება დიდი ზომის, მსხვილ ბირთვიანი ლიმფოციტები ციტოპლაზმაში მსხვილი ლიზოსომებით, მიტოქონდრიებით, მრავალრიცხოვანი ვაკუოლებით, პლაზმურ მემბრანაზე მცირე ზომის წანაზარდებით (სურ.40). საშვილოსნოს ტანის კიბოთი დაავადებულთა სისხლში დაფიქსირებულ იქნა ე.წ. ,,ბუნებრივი ქილერების" (NK – natural killer) არსებობა, რომლებიც ,,არასპეციფიურ" ციტოტოქსიურ რეაქციებს ახორციელებენ (სურ.41).

სურათზე დაფიქსირდა მსხვილი გრანულები, რომელთაც ბირთვის ახლოს სივრცე უჭირავთ, ზოგიერთი გრანულის შემომსაზღვრელი მემბრანის კონტური ბუნდოვანია, ზოგიერთი შეიცავს მხოლოდ მატრიქსის ნაშთებს. გრანულებს შორის განლაგებულია დიდი რაოდენობით ვაკუოლები და მარცვლოვანი ენდოპლაზმური ბადის ვიწრო არხები. ცნობილია, რომ ლიმფოციტების აღნიშნულ კლასს არ ახასიათებს იმუნოლოგიური სპეციფიურობა და შესწევს სიმსივნური უჯრედების განადგურების (ლიზისის) უნარი მიუხედავად მათი ორგანული, გენეტიკური და სახეობრივი წარმოშობისა [232-234].

საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულების სისხლის ფორმიანი ელემენტების მორფოლოგიურ სურათზე გვხვდება მრავალრიცხოვანი,

დიდი ზომის სისხლის ფირფიტები, თრომბოციტები, გამორეცხილი გრანულებით (სურ.42).

ამგვარად, მასალის ტრანსმისიული მიკროსკოპიის მეთოდით შესწავლამ გვიჩვენა, რომ საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ადგილი აქვს სისხლის ფორმიანი ელემენტების მორფო _ სტრუქტურული მაჩვენებლების მკვეთრად გამოხატულ ცვლილებას, რომელიც კარგად ასახავს ჰორმონალური დისბალანსის ფონზე ორგანიზმში მიმდინარე ცვლილებებს. კერძოდ, გვხვდება დიდი ზომის ახალგაზრდა უჯრედები, ბირთვების სეგმენტიზაცია, ბირთვის სეგმენტების პიკნოზი, ციტოპლაზმაში დიდი რაოდენობის ჩანართები, უხვი გრანულაცია, მემბრანაზე წანაზარდები, რაც არ გვხვდება არც კეთილთვისებიანი და არც პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალების სისხლში. აღნიშნული სტრუქტურული მაჩვენებლების ცვლილება კი შესაძლოა გამოყენებულ იქნას აღნიშნული პათოლოგიის სიმძიმის ხარისხის შესაფასებლად.

თავი IV

დ ა ს კ ვ ნ ე ბ ი

საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეების დროს ჰორმონალური ჰომეოსტაზის ცვლილების შესწავლის შედეგად დადგენილ იქნა:

- პრემენოპაუზის პერიოდში კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში დაავადებულთა სისხლში პროგესტერონის ნაკლებობისა და ტესტოსტერონის მატების ფონზე ესტროგენების რაოდენობის მკვეთრი მატება, რაც გამოწვეული უნდა იყოს პრემენოპაუზის პერიოდში ქალების რეპროდუქციული სისტემის ფუნქციონალური მდგომარეობით.
- გამოვლენილ იქნა პრემენოპაუზის პერიოდში კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში გონადოტროპული – ფოლიკულომასტიმულირებელი, მალუთეინიზებელი ჰორმონების რაოდენობის მკვეთრი მატება, რაც შესაძლოა ასაკობრივი ცვლილებების შედეგი იყოს.

- გამოვლენილ იქნა პოსტმენოპაუზის პერიოდში საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლში პროგესტერონის მკვეთრი შემცირება, ტესტოსტერონის და ესტრადიოლის მკვეთრი მატება და შესაბამისად ჰიპერესტროგენია, გონადოტროპული – მალუთეინიზებელი ჰორმონის რაოდენობის მატება და ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის კლება.
- დადგენილ იქნა, რომ პრემენოპაუზის პერიოდში კეთილთვისებიანი სიმსივნის პათოგენეზში პრიორიტეტული მნიშვნელობა ენიჭება ჰიპოფიზ _ საკვერცხე სისტემაში განვითარებულ ცვლილებებს, ხოლო პოსტმენოპაუზის პერიოდში ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში კი ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის სისტემაში განვითარებულ ცვლილებებს.

საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეების დროს განვითარებული ჰორმონალური დისბალანსის ფონზე სისხლის ლიპიდური და ცილოვანი სპექტრის ცვლილების შესწავლის შედეგად დადგენილ იქნა:

- ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროცესების ინტენსივობის მატება კეთილთვისებიანი სიმსივნით (პრემენოპაუზის პერიოდი) დაავადებული ქალების სისხლში და მკვეთრი მატება ავთვისებიანი სიმსივნით (პოსტმენოპაუზის პერიოდში) დაავადებულთა სისხლში.
- გამოვლენილ იქნა პოსტმენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლში ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსივობასა და ფოსფოლიპიდების რაოდენობას შორის უარყოფითი კორელაცია ($r= - 0.96\pm0.04$).

დადგენილ იქნა ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსიფიკაციის ფონზე ლიპიდური სპექტრის მკვეთრი ცვლილება: ჰიპერლიპიდემია და ფოსფოლიპიდების ცვლის ბალანსის რღვევა. აღნიშნული ცვლილებები ნაკლებად გამოხატულ სახეს ატარებს პრემენოპაუზის ასაკის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა შემთხვევაში. ყოველივე ეს კი მიუთითებს ლიპიდური ცვლის მნიშვნელოვან რღვევაზე საშვილოსნოს ტანის კიბოს შემთხვევაში;

- დადგენილ იქნა ქოლესტეროლის რაოდენობის მატება პრემენოპაუზის პერიოდში კეთილთვისებიანი სიმსივნით და მკვეთრი მატება პოსტმენოპაუზის პერიოდში ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლში. გამოვლენილ იქნა ქოლესტეროლის რაოდენობასა და ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობას შორის უარყოფითი კორელაცია (r= - 0.99±0.014);
- დადგენილ იქნა პრემენოპაუზის ასაკის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლის პლაზმაში ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობის უმნიშვნელო ცვლილება, ხოლო პოსტმენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულ პაციენტებში კი ცხიმოვანი მჟავების სპექტრის მკვეთრად გამოხატული ცვლილება, რაც ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ცხიმოვანი მჟავების მეტაბოლიზმის გაძლიერებაზე მიუთითებს. სისხლის პლაზმაში ცხიმოვანი მჟავების სპეციფიური ცვლილებები თავის მხრივ შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეების დიფერენცირებისათვის;
- დადგენილ იქნა პრემენოპაუზის და პოსტმენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის აქტივობის ცვლილებასა და ფერმენტული ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობის ცვლილებას შორის უარყოფითი კორელაცია (r = - 0.92 ± 0.02), ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობის დაქვეითება. ყოველივე ეს კი ორგანიზმის დამცველობითი ფუნქციის დაქვეითებაზე მიუთითებს;
- გამოვლენილ იქნა ლიზოსომური ფერმენტის მჟავა ფოსფატაზას აქტივობის მატება, როგორც პრემენოპაუზის პერიოდში, ასევე პოსტმენოპაუზის პერიოდში. აღნიშნული ფაქტი განპირობებული უნდა იყოს ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროცესების გააქტივებით, ლიპიდების ცვლის რეგულაციის რღვევით და ორგანიზმში განვითარებული ჰორმონალური დისბალანსით;
- გამოვლენილ იქნა საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში სისხლის ფორმიანი ელემენტების მორფო _ სტრუქტურული მაჩვენებლების მკვეთრად გამოხატული ცვლილება (დიდი ზომის ახალგაზრდა უჯრედები, ბირთვების სეგმენტიზაცია, ბირთვის სეგმენტების პიკნოზი,

ციტოპლაზმაში დიდი რაოდენობის ჩანართები, უხვი გრანულაცია, მემბრანაზე წანაზარდები), რომელიც კარგად ასახავს ჰორმონალური დისბალანსის ფონზე ორგანიზმში მიმდინარე ცვლილებებს. სტრუქტურული მაჩვენებლების ცვლილება კი შესაძლოა გამოყენებულ იქნას აღნიშნული პათოლოგიის სიმძიმის ხარისხის შესაფასებლად.

თავი V

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Генетика и рак органов женской репродуктивной системы //Медицинская газета 2005. № 35-11 // www.rusmedserv.com
2. www.seer.cancer.gov
3. Liao C.K., Rosenblau K.A., Schwartz S.M., Weiss N.S. Endometrial cancer in Asian migrants to the United States and their descendants //Cancer Causes Control. 2003. Vol. 14. P.357-360
4. www.who.int.
5. Сидорова И.С. Миома матки. Мед. информационное агенство. 2002
6. Denis L., Morton M.S., Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease. Eur. Urol. 1999. 35. P. 377 – 387
7. Анатомия человека. Сапина М.Р. // 1985. Т.2. 120 с.
8. Атлас Анатомии. Давыдов С. Н. и др. //Ленинград 1982
9. www.homeomiracles.com/
10. Руководство по эндокринной гинекологии. Вихляева Е.М. // М. 2000. ст.424-487
11. Maiorano E., Loverro G., Viale G. at al. Insulin – like growth factor-1 expression in normal and diseased endometrium // Int.J.Cancer.1999. Vol.80. P.188-193
12. Кондриков Н.И. Структурно – функциональные изменения эндометрия под воздеиствием стероидниых гормонов // Практ. Гинекология 1999 №1 ст.20-25
13. Хмелницкий О.К.Патоморфологическая диагностика гинекологических заболевании. Санкт – Петербург. Сотис 1994 478с.
14. Кулаковский В.А., Афанасьев А.А. и др. Гиперпластические процессы эндометрия в пре - и постменопаузе. // Проблемы пери- и постменопаузального периода. 1996. ст.16 - 27.
15. Фибромиома матки http:// nedug. ru

16. Эндокринологическая онкология. Дильман В.М. // Ленинград «Медицина» 1983
17. Миома матки. Савицкий Г.А //СПб Путь. 2000. 214 с.
18. Cramer D. Epidemiology of myomas // Seminars in Reprod. Endocrinol. 1992. №10. P.320-324
19. Козаченко В.П., Ландеховский Ю.Д. Особенности содержания рецепторов эстрогенов и прогестерона в миоме матки и в миометрии. // Акуш. и гинекология. 1995. №6. ст.34-36
20. Кантемирова З. Р. Торчинов А. М. Жигулина Т. А. Стероидные гормоны, миома матки и нарушения функции печени // Лечащий Врач. 2003 №10
21. Краснова И.А., Бреусенко В.Г. Диагностика и оперативное лечение миомы матки. // Акуш.и гинекология 2003 №2. ст.45-50
22. Rein MS., Barbieri RL., Freedman AJ. Progesterone: a critical role in the pathogenesis of uterine myomas. // Am J. Obstet Gynecol 1995. 172 (1) P. 14 – 18
23. Andersen J. Factors in fibroid growth // Bailliere's Clin. Obstet. and Gynaecol. 1998. Vol.12. P.225-243
24. www.uterine-fibroids.org/
25. Гормональный канцерогенез. Берштеин Л. М. //Санкт-петербург. Наука 2000. 199с.
26. www.stvincent.org/
27. Захарцева Л.М., Воробьева Л.И., Манжура Е.П. Морфологические и иммуногистохимические критерии прогноза при раке эндометрия. //Онкология. 2001. Т.3. № 4. ст. 252-256
28. Аничков Н.М. Патоморфология эндометрия при гормональных воздействиях. //Арх. Патологии. 2001. № 6. ст.3-8
29. Максимов С.Я. Минимальный рак эндометрия. //Практ. онкология. 2004. Т. 5. №1. ст. 60-67
30. Чепик О.Ф. Морфогенез гиперпластических процессов эндометрия. //Практ. онкология. 2004. Т. 5. №1. ст. 9-15
31. ონკოლოგიური გინეკოლოგია. ჩარკვიანი ლ. 1983
32. healthlink.uhseast.com/
33. Харитонова Т.В. Рак тела матки // Современная Онкология. 2000 Т.2 №2.
34. Руководство по онкогинекологии. Бохман Я.В. // Л. Медицина 1989 463 с.
35. Sherman M.E. Theories of endometrial carcinogenesis //Mod. Pathol. 2000. Vol.13. P.295-308

36. Берштейн Л.М., Ковалевский А.Ю., Ларионов А.А. и др. Ароматаза в нормальном и малигнизированном эндометрии // Акуш. и гинекология 2001 № 4 ст. 9-11
37. Четыре модели медицины. Дильман В.М. // Л. Медицина 1987. 287 с.
38. Weiderprass E., Persson I.R. Онкологические заболевания в менопаузе причины и способы предотвращения // Вопр. онкологии. 2001 Т. 47. № 2. ст.139-147
39. Берштейн Л.М. Возраст, факторы внешней среды и гормональный канцерогенез // Вопр. онкологии. 2001 Т. 47. № 2. ст.148-155
40. Берштеин Л.М. Эпидемиология, патогенез и пути профилактики рака эндометрия // Практическая Онкология. 2004. Т.5 №1
41. Troisi R., Potischman N., Hoover R. et al. Insulin and endometrial cancer //Amer. J. Epidemiol. 1997. Vol.146. P.476 – 482
42. Берштейн Л.М. Гамаюнова В.Б. и др. К вопросу о природе гиперинсулинемии (инсулинрезистентности) у больных раком тела матки // Вопр. онкол. 2000. Т.46 №2 ст.191-195
43. John F. Laycock., Peter H. Wise // Essential Endocrinology Oxford University Press 1996
44. Берштейн Л.М.Феноменальный эстроген и эстрогенный феномен //Природа 2003. №9
45. Внегонадная продукция эстрогенов. Берштейн Л. М. // СПб.: Наука, 1998а. 172с.
46. Берштейн Л.М., Цырлина Е.В. и др. Функциональная бивалентность эстрогенов и феномен-переключения эстрогенного эффекта, роль в развитии возрастной патологии //Пробл. эндокринологии 2002. Т.48. ст.17-25
47. Репродуктивная эндокринология. Йена С. К., и др. // М. Медицина 1998 Т.2 ст.7-80
48. Овсяникова Т. В. Сперанская Н. В. и др. Андрогены в физиологии и патофизиологии женского организма // Гинекология 2000 Т.2 №2
49. Speroff L., Glass R.H., Kase N.G. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 5th ed., Williams &Wilkins 1994. 487
50. Henderson B.E., Feigelson H.S. Hormonal carcinogenesis //Carcinogenesis. 2000. Vol. 21. P.427- 433
51. Берштейн Л.М. Современная эндокринология гормонозависимых опухолей //Вопр. онкол. 2002 Т.48 №4 ст. 496-504
52. Берштейн Л.М. Гормоны как индукторы опухолевого роста и мишени эндокринной терапии // Росииский онкологический сервер Ros. Onco. Web.
53. Moolgavkar S.H. Hormones and multistage carcinogenesis //Cancer Surv. 1986. Vol.5. P. 635-648

54. Henderson B. E. et al. Estrogens as a cause of human cancer //Cancer Res. 1988. Vol. 48. P. 246-253.
55. Henderson B. E. et al., Etiology of cancer: hormonal factors // Cancer: Principles and practice of oncology. 5th ed. / Ed. by V. T. De Vita, Jr. etc. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ., 1997. P. 219-229.
56. Zhu B. T., Conney A. H. Functional role of estrogen metabolism in target cells: review and perspectives // Carcinogenesis. 1998. Vol. 19. P.1-27.
57. Коваленко И.Г., Колесник О.С. Берштейн Л.М. Катехолэстрогены образование, своиства и роль в канцерогенезе // Вопр. онкол.1997. Т.43. №3 ст. 257-262
58. Liehr J.G. Hormone-associated cancer: mechanistic similarities between human breast cancer and estrogen-induced kidney carcinogenesis in hamsters //Environ. Health Perspect. 1997. Vol. 105, suppl. 3. P. 565-569.
59. Yager J.D., Liehr J.G. Molecular mechanisms of oestrogen carcinogenesis // Ann. Rev. Pharmacol. and Toxicol. 1996. Vol. 36. P.203-232.
60. Cavalieri E. L. et al., Molecular origin of cancer: catechol estrogen-3,4-quinones as endogenous tumor initiators //Proc. Nat. Acad. Sci. (USA). 1997. Vol. 94. P. 10937-10942.
61. Cao K. et al. Synthesis and structure elucidation of estrogen quinones conjugated with cysteine, N-acetylcysteine, and glutathione //Chem. Res.Toxicol. 1998. Vol.11. P. 908-916.
62. Ball P., Knuppen R. Formation, metabolism and physiologic importance of catecholestrogens // Amer. J. Obstet. and Gynecol. 1990. Vol. 163. P. 2163-2176.
63. Adlercreutz H. et al., Estrogen metabolism and excretion in Oriental and Caucasian women //J. Nat. Cancer Inst. 1994. Vol. 86. P. 1076-1082.
64. Chew S.H. Prognostic factors in endometrial carcinoma //Ann. Acad. Med. Singapore. 1999 Vol. 28 P.266
65. Онкоэндокринология курения. Берштейн Л.М. // СПб.: Наука 1995. 127 с.
66. Gusberg S. Estrogens and endometrial cancer // Gynecol. Oncol. 1994 Vol.52 P.3-9
67. Santen R. J. Biological basis of the carcinogenic effects of estrogens // Obstet. and Gynecol. Surv. 1998. Vol. 53. P.S18-S21.
68. Берштейн Л.М., Ларионов А.А., Порошина Т.Е. и др. Онкологические аспекты внегонадного эстрогенообразования // Вопр. онкол. 2001. Т.47 №2 ст.237-238
69. Клиническая биохимия. Маршалл Дж. 1999
70. Белки плазмы крови. Кухта В.К., Олецкий Э.Н., Стожаров А.Н. // Минск. 1986
71. ბიოქიმია. რ.სოლომონია თბილისი 2000 ტ. II 1040 გვ.

72. Алешкин В.А., Вашакмадзе Л.А., Алешкина Т.Н. // Белки острой фазы и их значение в клинической онкологий // Сов. Медицина. 1988. №7. ст. 51-55
73. Основы биохимии патологических процесов. Мусил Я. // М. 1985. ст. 314-323.
74. Близнюк Б.Ф. //Вопр. Мед. Химии. 1982. №4 ст.123-126.
75. Веремеенко К. Н.// α_1- ингибитор протеаз и его исследование в клинике //Клин. Мед. 1985 Т. 63. №12 ст. 21-27
76. Chandrasekaran. E. V. Davila. M. Nixon D. Mendicino. Structures of the oligisaccharide chains of two forms of alpha1-acid glicoprotein purified from liver metastases of lung, colon and breast tumors // J. Cancer Res. 1984. Vol. 44 P. 1557-1567.
77. Актуальные Вопросы диагностики, лечения и профилактики внутренних болезней. Капкаева А.Я. // М. 1992. ст.236-240
78. Snyder S. and Ashwell G. Quantitation of specific serum glicoproteins in malignancy //Clin. Chem. Acta. 34. P. 449-455
79. Gamberg C.G. and Andersson L.C. Leukocyte surface origin of human α_1-acid glycoprotein (orosomucoid) // J. Exp. Med., 1978. 148. P. 507-521
80. Hauptman S.P., Kansu E.T. T-cell origin of human micromolecular insoluble cold globin // Nature, 1978. 276. P. 393-394
81. Lipsky J.J., Bernieger R.W. et al. Presence of alpha-1-antitripsin on mitogen-stimutated human lymphocytes //J. Immunol. №122. P. 24-26
82. Yoshimura S., Tamaoki N. et al. // Plasma Protein Production by Human Tumors Xenotransplanted in Nude Mice // Cancer Res., 1978. № 38. P. 3474-78
83. Davis J.C., Hipkin L.J. et al. // Do Plasma Glycoproteins Induce Lymphocyte Hyporesponsiveness and Insulin Resistance? // Lancet, 1978. № 1. P. 1343-1345
84. Apffel C.A. and Peters J.H. // Tumors and Serum Glycoproteines „The simbodies″ // Progr. Exp. Tumor Res., № 12. P. 1-54
85. Arnold M. Baskies et al. Serum Glycoproteins in Cancer Patients // Cancer 1980. 45. P. 3050-3060
86. Абдеев Г.М. Вядро М.М. Кадгидзе З. Г. Имуномерация опухолеи // Итоги науки и техники: Сер. Онкология М. 1985 Т.14.
87. Алешкин В. А., Вашакмадзе Л. А., Алешкина. Т. Н., Стенина. О. И. // Сов. Мед. 1986 №2 ст.25-29.
88. Имунохимия в клинической лабораторной практике. Брадавел А.Л. // М.1981. ст.186-214.

89. Нагорная В.Ф роль энзимов в патогенезе опухолеи гениталии //Акушерство и гинекология 1989 №4 ст.11-15
90. Ферменты опухолевых клеток. Ходосова И. А. // Ленинград «наука» 1988. 176 с.
91. Ogilvie D.J. et. al. Collagenase secretion by human breast neoplasms: a clinicopathologic investigation // J. Nat. Cancer Inst. 1985 Vol.74. №1 P.19-27
92. Kuhn S.H., Bezuidenhout D. J. Enzymatic analysis of gastric microbiopsy specimens. An aid in the differential diagnosis between peptic ulcers and gastric carcinoma. // Cancer. 1983. Vol. 51 № 9 P.1653-1655
93. Jurga L., et. al. Importance of determinations of serum hexokinase, aldolase, and lactate dehydrogenase activities, and of the lactate/pyruvate-quotient in the diagnosis of malignant tumors // Neoplasma. Vol.25 №.1 P.95-106.
94. Горожанская Э.Г., Шапот В.С. Общая активность и изоферментный спектр лактатдегидрогеназы сыворотки крови онкологических больных. //Вопр. онкологии. 1980 Т. 26, №1 ст. 55-57
95. Вишневский А.С. Опухолевые маркеры в онкогинекологии // Вопр. онкологии. 1984 Т.30. №8. ст.23-34
96. Feinberg A. P., Vogelstein B. Hypomethylation of ras oncogenes in primary human cancer. // Biochem. Biophys. Res. Communs. 1983 b. Vol.111. № 1. P. 47-54
97. Cheah M.S.C., Wallace C.D. Hypomethylation of DNA in human cancer cells: a site-specific change in the c-myc oncogene. // J. Nat. Cancer Inst. 1984 Vol. 73. № 5 P. 1057-1061
98. Шапот В. С. и др. Еще раз об онкогене // Вопр. Онкологии. 1985 Т.29. №5 ст.78-86
99. Natsumeda Y., Lui M.S., Emrani J. et. al. Purine enzymology of human colon carcinomas. // Cancer Res. 1985 Vol. 45. № 6 P. 2556-2559
100. Naguib F.N.M., Mahmoud H.K., Cha S. Enzymes of uracil catabolism in normal and neoplastic human tissues. // Cancer Res. 1985. Vol 45. №11. P. 5405-5412
101. Hagberg H. et al. Serum thymidine kinase in acute leukaemia //Brit. J. Cancer. 1984. Vol. 49. №4. P. 537-540
102. Payne R.C., Cheng N., Traut T.W. Uridine kinase from Ehrlich ascites carcinoma. //J. Biol. Chem. 1985. Vol. 260, № 18 P.10242-10247
103. Бердинских Н.К. Полиамины и рак // Эксперим. онкол. 1985 Т 7 № 4. ст.77-78
104. Иткес А.В. и. др. Регуляция биологической активности клетки системой вторичных мессенджеров с АМР, 2,5- олигоаденилата и кальция // Успехи биол. химиии 1985. Т. 24 ст.125-168

105. Tagliaferri P. et. al. Two classes of cAMP analogs synergistically inhibit p21 ras protein synthesis and phenotypic transformation of NIH/3T3 cells transfected with Ha-MuSV DNA // Biochem. Biophys. Res. Communs. 1985 Vol. 130. № 3. P. 1193-1200
106. Kawai Y. et al. Hepatic adenylate cyclase. // J. Biol. Chem.1985 Vol. 260. №19. P. 10826-10832
107. Гусев Н. Б. Функционирование протеинкиназ // V Всесоюз. биохим. съезд: Тез. докл. М.,1985. Т. 1. ст. 69
108. Sykes D., Hohmann P. Histone kinase activities in normal and transformed mouse cells // Cancer Biochem. Biophys. 1985. Vol. 7. № 4. P.317-323
109. Kwok Y.C. et al Kinetic properties of the insulin receptor tyrosine protein kinase: activation through an insulin-stimulated tyrosine-specific intramolecular autophosphorylation. // Arch. Biochem. Biophys. 1986. Vol. 244. №1. P.102-113
110. Киселев Л.Л. Онкобелки-продукты онкогенов. Тирозиновые протеин-киназы. // Молекуляр. биология. 1985. Т. 9. № 2. ст. 309- 332
111. Забаровский Е.Р. Онкогены ретровирусов и их клеточные протоонкогены // Молекуляр. биология. 1985. Т. 19. №1. ст. 9-35
112. Bell R.M. Protein kinase C activation by diacylglycerol second messengers. // Cell. 1986. Vol.45. № 5 P.631-632
113. Takai Y. et. al. Role of protein kinase C in transmembrane signaling. // J. Cell. Biochem. 1985 Vol. 29. № 2. P. 143-155
114. Авдонин П. В. и др. Потенцирование активатором протеинкиназы С, форболовым эфиром, действия простагландина Е на тромбоциты человека //Докл. АН СССР. 1986. Т.286. №3. ст.746-749
115. Лю Б.Н. Форболовые эфиры как стимуляторы роста и опухолевые промоторы. //Успехи соврем. биологии. 1986 Т.102. № 1(4), ст. 65-81
116. Schulz G.,Missal O.Untersuchungen zur Aktivitat der Serum-Aldolase bei Lebermetastasen des Bronchialkarzinoms // Ztschr. Klin. Med. 1985 № 8. P. 609-610
117. Malhotra P. et al.Serum lactate dehydrogenase level in various malignancies //Neoplasma. 1986. Vol.33. № 5. P. 641-647
118. Hayakawa T. et al., Hyperamylasemia with papillary serous cystadenocarcinoma of the ovary // Cancer. 1984 Vol. 54. № 8. P. 1662-1665
119. McDicken I. W. et al. Detection of placentaltype alkaline phosphatase in ovarian cancer // Brit. J. Cancer. 1985. Vol.52. № 1. P. 59-64

120. Chlebowski R. et al., Influence of nutritional status on circulatory ribonuclease C levels in patients with cancer // Cancer. 1985. Vol. 55. № 2. P. 427-431
121. Gronowitz J. S. et al., Serum deoxythymidine kinase in small cell carcinoma of the ling //Cancer. 1986 Vol. 58. № 1. P. 111-118
122. Chatterjee S.K., Kim U.Fucosyltransferase activity in metastasizing and nonmetastasizing rat mammary carcinomas // J. Nat. Cancer Inst. Vol. 61. № 1. P. 151-157
123. Shevchuk M.M. et al. Acid phosphatase localizacion in prostatic carcinoma. //Cancer. 1983 Vol. 52, № 9. P. 1642-1646
124. Kurtz K. J., Nielsen R.D. Serum creatine kinase BB isoenzyme as a diagnostic aid in accult small cell lung cancer // Cancer. 1985. Vol. 56. № 3. P. 562-566
125. Sorenson A. W. et al. Serum hexosaminidase as a possible biomarker for human cancer // J. Med. 1984. Vol. 15. № 5-6. P. 409-415
126. Lin K., Ye S., Liu Q. New abnormal isoenzyme of 5-nucleotide phosphodiesterase in the serum of human hepatoma // Intern. J. Cancer. 1986 Vol. 37. № 6. P. 849-851
127. Kew M. C., Wolf P. et al., Tumor-associated isoenzymes of γ- glutamyl transferase in the serum of patients with hepatocellular catcinoma //Brit. J. Cancer.1984 Vol. 50. № 4. P.451-455
128. Вовчук И. Л. Дизик А.Е. Ануфриев М.Г. и др. Пептидгидролазная активность сыворотки крови женщин с онкологическими заволеваниями эндометрия // Вопр. мед. химиы 2001 №1
129. Ровенский Ю А Клеточные и молекулярные механизмы опухолевой инвазии. //Биохимия 1998 Т. 63. вып. 9 ст. 1204-1221
130. Gumbiner BM. Cell adhesion: the molecular basis of tissue architecture and morphogenesis. // Cell 1996. 84. P.345–57
131. Stetler-Stevenson WG, Aznavoorian S, Liotta LA. Tumor cell interactions with the extracellular matrix during invasion and metastasis. Annu Rev Cell Biol. 1993 9. P.541–573.
132. Menger MD, Vollmar B.. Adhesion molecules. as determinants of disease: from molecular biology. to surgical research. Br J Surg 1996. 83. P. 588–601
133. Akiyama, S. K., K. Olden, and K. M. Yamada: Fibronectin and integrins in invasion and metastasis. Cancer Metast. Rev., 1995. 14. P.173-189.
134. Heino J. Biology of tumor cell invasion: interplay of cell adhesion and matrix degradation. Int J Cancer 1996. 65. P. 717–722.

135. Malik, R.K. and J.T. Parsons. Integrin-mediated signaling in normal and malignant cells: a role of protein tyrosine kinases. Biochim. Biophys. Acta 1996. 1287 P. 73-76.
136. Giancotti, F.G. and E. Ruoslahti, Elevated levels of the α5β1 fibronectin receptor suppress the transformed phenotype of Chinese hamster ovary cells. Cell. 1990. 60(5): P. 849-59.
137. Ruoslahti E. Integrin signaling and matrix assembly. Tumor Biol 1996. 17. P. 117-124
138. Cress A. E., Rabinovitz I., Zhu W., Nagel R. B. The $\alpha_6\beta_1$ and $\alpha_6\beta_4$ integrins in human prostate cancer progression.. // Cancer Metastasis Rev., 1995. 14. P. 219-228.
139. Berlin C., Berg E.L., Briskin M.J. et al. α4β7 integrin mediates lymphocyte binding to the mucosal vascular addressin MAdCAM-1. // Cell 1993. 74. P. 185–95
140. Honn KV, Tang DG**.** Hemostasis and metastasis. // Cancer Metastasis Rev. 1992. 11. P. 223-226.
141. Jiang W.G. E-cadherin and its associated protein catenins, cancer invasion and metastases. // Brit J Surg 1996 83. P.437-446
142. Shiozaki H., Oka H., Inoue M., Tamura S. & Monden M. E-. cadherin mediated adhesion system in cancer cells. // Cancer 1996. 77. P.1605-1613.
143. Mareel M**,** Bracke M, van Roy F: Cancer metastasis: Negative regulation by an invasion-suppressor complex. // Cancer Det Prev 1995. 19 P.451-464.
144. Mareel M., Berx **G**., van Roy F., and Bracke M. The cadherin/catenin complex: a target for antiinvasive therapy? // J. Cell. Biochem. 1996. 61 P. 524-530.
145. Vermeulen S, Van Marck V**,** Van Hoorde L, Van Roy F, Bracke M, Mareel M. Regulation of the invasion suppressor function of the cadherin/catenin complex. // Pathol Res Pract 1996. 192 P. 694–707
146. Schwartz GK: Invasion and Metastases in Gastric Cancer: in vitro and in. vivo models with clinical correlations. // Seminars in Oncology 1996. 23 P.316-324
147. Nierodzik M.L; Klepfish A; Karpatkin S. Role of platelets, thrombin, integrin IIb-IIIa, fibronectin and von Willebrand factor on tumor adhesion in vitro and metastasis in vivo. // Thrombosis & haemostasis.1995. 74 P. 282
148. Kaplanski G, Farnarier C, Benoliel AM, Foa C, Kaplanski S, Bongrand PA novel role for E- and P-selectins: shape control of endothelial cell monolayers. // J. Cell Sci 1994. 107 P. 2449-2457
149. Schmitt M, Wilhelm O, Jänicke F, Magdolen V, Reuning U, Ohi H, Moniwa N, Kobayashi H, Weidle U, Graeff H. Urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its receptor (CD87): a new target in tumor invasion and metastasis. //J Obstet Gynaecol. 1995 Apr.21(2) P.151–165

150. S Garbisa, R Pozzatti, RJ Muschel, U Saffiotti, M Ballin, RH Goldfarb, G Khoury, and LA Liotta Secretion of type IV collagenolytic protease and metastatic phenotype: induction by transfection with c-Ha-ras but not c-Ha-ras plus Ad2-E1a. //Cancer Res. 1987. 47 P.1523-1528
151. Conese M, Blasi F. The urokinase/urokinase-receptor system and cancer invasion. Baillieres Clin Haematol. 1995 Jun.8(2) P.365–389.
152. Dear AE, Medcalf RL "Molecular and Cellular Biology of Plasminogen Activator Inhibitor Type- 2 (PAI-2)". Invited review: Fibrinolysis 1995. 9. P. 321-30
153. Pappot H, Gardsvoll H, Romer J, Pedersen A.N, Grondahl-Hansen J, Pyke C, Brunner N. Biol Chem Hoppe Seyler. Plasminogen activator inhibitor type 1 in cancer: therapeutic and prognostic implications. 1995 May.376(5). P.259-267
154. Sordat B, Piffaretti J-C, Weiss L: Is there a common definitionfor invasiveness? Invasion Metastasis 1990. 10 P. 178–192,
155. Levine MD, Liotta LA, Stracke ML. Stimulation and regulation. of tumor cell motility in invasion and metastasis. EXS 1995. 74 P.157–159.
156. Lauffenburger, DA, Horwitz, AF, Cell migration: a physically. integrated molecular process. Cell 1996. 84. P.359 - 369.
157. Birchmeier W, Hulsken J, Behrens J . "E-cadherin as an invasion suppressor" . Ciba Found Symp 1995. 189 P.124-36 .
158. Li Y, Bhargava MM, Joseph A, Jin L, Rosen EM, Goldberg ID.Effect of hepatocyte growth factor/scatter factor and other growth factors on motility and morphology of non-tumorigenic and tumor cells. In Vitro Cell Dev Biol Anim. 1994 Feb. 30A(2) P.105-110.
159. De Potter CR: The neu-oncogene: more than a prognostic · indicator? // Hum Pathol 1994. №25 P.1264-1268.
160. Hung, MC., Matin, A., Zhang, Y., Xing, X., Sorgi, F., Huang, L. and Yu, D. HER-2/neu: Targeting gene therapy. Gene. 1995. 159 P.65-71.
161. Stocker M, Gherardi E: Regulation of cell. movement: the motogenic cytotokines. Biochim Biophy Acta 1991 1072 P.81–102
162. Rosen EM, Goldberg ID. Scatter factor and angiogenesis. //Adv. Cancer Res. 1995 67 P.257-279
163. Oakley, C. and Brunette, D. M The sequence of alignment of microtubules, focal contact and actin filaments in fibroblast spreading on smooth and grooved titanium substrata. //J. Cell Sci 1993. 106. P.343-354

164. Oakley, C., Jaeger, N.A.F., and Brunette, D.M. Sensitivity of fibroblasts and their cytoskeletons to substratum topographies: Topographic guidance and topographic compensation by micromachined grooves of different dimensions. Exp. Cell Res. 1997. 234. P. 413,
165. Pluda J. M., Parkinson D. R. Clinical implication of tumor-associated neovascularization and current antiangiogenesis strategies for the treatment of malignancies of pancreas. //Cancer. 1996. №78 P.680-687.
166. Stetler-Stevenson WG, Corcoran M :Tumor angiogenesis: functional similarities with tumor. invasion. EXS 1997. 79 P. 413-41
167. Weidner N. Current pathologic methods for measuring intratumoral microvessel density within breast carcinoma and other solid tumors. // Breast Cancer Res. Treat. 1995. 36(2) P.169–180.
168. G. Gasparini and A. L. Harris, "Clinical importance of the determination of tumor angiogenesis in breast carcinoma: much more than a new prognostic tool," Journal of Clinical Oncology 1995. 13. P.765-782
169. Rak, J.W., St. Croix, B.D., and Kerbel, R.S. //Consequences of angiogenesis for tumor progression, metastasis and cancer.. Anticancer Drugs 1995. 6. P. 3−18.
170. Bikfalvi A. Significance of angiogenesis in tumour progression and metastasis. //Eur J Cancer. 1995. Jul-Aug;31 A(7-8). P. 1101-4
171. Lu C., Rak J.W., Kerbel R.S., Interleukin-6 in progression of human solid tumors: transitional changes in the regulation of cell growth, apoptosis and angiogenesis. //Cancer J. 1997. 10. P. 256–261.
172. Karp JE and Broder S: Molecular foundations of cancer: new. targets for intervention. //Nat Med 1995. 1. P. 309-320,
173. Mareel M. When and why does cancer metastasize? Verh K Acad Geneeskd Belg 1994. №56. P.105-125
174. Cipollini G, Berti A, Fiore L, Rainaldi G, Basolo F, Merlo G, Bevilacqua G, Caligo MA Down-regulation of the nm23.h1 gene inhibits cell proliferation. //Int J Cancer. 1997 Oct 9. 73(2). P. 297-302.
175. MacDonald NJ, de La Rosa A and Steeg PS: The potential roles. of nm23 in cancer metastasis and cellular differentiation. //Eur J. Cancer 1995. 31A. P. 1096-1100
176. Han S, Yun IJ, Noh DY, Choe KJ, Song SY and Chi JG:Abnormal expression of four novel molecular markers represents a highly aggressive phenotype in breast cancer:

immunohistochemical assay of p27, nm23, erbB-2, and cathepsin D protein. //J Surg Oncol 1997. 65. P. 22-27.

177. Патрикеева М. В. Изучение фосфолипидов митохондрии мозга в онкогенезе кур. // Авт. Канд. Дисс. ЛГУ. 1981.
178. Царцидзе М.А. Гордезиани М.В. Способ определения концентрации фосфолипидов. // Бюлл.131 23.08.87.
179. Гордезиани М.В. Способ определения суммарного количества амино-фосфолипидов. // Авт. Свид. Йй11173315. Бюлл. 13. 15. 08. 85.
180. Гордезиани М.В. Способ определения суммарного количества холинсодержащих фосфолипидов. // Авт. Свид. Йй111 68862. Бюлл. 127. 23. 07. 85.
181. Панченко Л.Ф., Герасимов Л.М., Ноздрачева Л.И., Карякина Г.А. // Вопр. мед. химии. 1974. хх в3. ст. 321.
182. Биохимические методы исследования в клинике. Губин В.И., Ларекий Э.Г. //Москва 1980
183. Zlatkis A. // Advances in Chromatography. P. 713-720.
184. Lowri O.H. Rosebrough N.J. Fass A.L. Randall R.J. Protein measurement with the folin phenol reagent. // J. Biol. Chem. 1951. 193. P. 265.
185. Laemli U.K. Cleavage of structural proteins during assembly of the head of bacteriophage T4. Nature, 1970. 227. P.680-685.
186. Королюк М.А. Иванов Л.И. и др. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело 1988 №1 ст. 16-18
187. Gianetto R. De Duve C. Tissue frationation studies, comparative study of the binding of acid phosphatase, β-gliceronidose and cathepsinbu rativer particles //Bio. Biochem Y. 1959. N3. P.433
188. Электронная микроскопия для начинающих. Уикли Б. 1975 ст.62-76
189. MINITAB (Basic Statistic).
190. Zeleniuch-Jacquotte A., Akhmedkhanov A., Kato I. Postmenopausal endogenous estrogens and risk of endometrial cancer // Brit. J. Cancer 2001 Vol.84. P.975-981
191. Hale G.E., Hugbes C.L., Cline J.M. Endometrial cancer: hormonal factors, the perimenopausal „window of risk”, and isoflavones //J. Clin. Endocrinol. Metabol. 2002. Vol.87. P.3-15
192. Lukanova A., Lundin E., Micbeli A. et al. Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women // Int. J. Cancer. 2004. Vol. 108. P.425-432

193. Shaw R. Gonadotropin hormone-releasing hormone analogue treatment of fibroids //Bailler's Clin. Obstet Gynecol 1998. Vol. 12 P.245-268
194. Биохимия липидов и их рол в обмене веществ. Бурлакова Е.Б. // Наука 1981.
195. Дятловицкая Э.В. Безуглов В.В. Липиды как биоэффекторы. //Биохимия 1998 Т.63 вып.1 ст.3-5
196. Нугманов С.Н., Жубанова А.А. Липидныи обмен при предопухолевых заболеваниях и раке матки // Воп. онкол. Т.17 №1 ст.25-29
197. Сафина Н.С., Урманчеева А.Ф. и др. Определение показателей липидного обмена и полиморфизма генов аполипопротеина AI у больниых раком тела матки // Воп. онкол. 2000 Т.46. №1. ст.54-57
198. Владимиров Ю.А. Свободнорадикальное окисление липидов и физические свойства липидного бислоя биологических мембран //Биофизика. 1987 Т.32 №5 ст.830-844
199. Басковыч Г.А. Тхоржевская З.С. и др. Состояние антиоксидантной системы кровы больных леикозами // Гематология и трансфузиология 1993 №3 ст. 13-16
200. Франциянц Е.М. Орловская А.А. и др. Изменения антиокислительного статуса крови больных раком желудка // Вопр. онкол. 1999 Т.45 ст. 607-611
201. Кальнова Н.Ю. Взаимосвязь антиокислительнои активности и состава липидов крови как показатель влияния опухоли и организм //Вопр. онкологии 1989. Т.35 №7 ст.795-801
202. Розенко Л.Я., Сидоренко Ю.С. и др. Влияет ли объем опухоли на состояние антиоксидантной защиты организма //Вопр. онкол. 1999 Т. 45 №5 ст.538-541
203. Котрикадзе Н.Г.Исследование физико-химических свойств липидов биологических мембран и крови при опухолевом росте. //док. диссерт. 1988
204. Звершхановский Ф.А., Симонян М.А. и др. Протективное деиствие супероксиддисмутазы при эмоционально - болевом стрессе // Вопр. мед. химии 1987 ст. 49-53
205. Карагезян К.Г. Секоян Э.С. и др. Фосфолипидный пул, перекисное окисление липидов и активность супероксиддисмутазы при различных проявлениях оксидативного стресса // Биохимия. 1998. Т.63 вып. 10. ст. 1439-1446
206. Новицкий В.В. Степовая Е.А. Баженова Н.Г и др. Липидный спектр мембран эритроцитов у онкологических больиых //Бюлл. экспер. Биологии и медицины 1998. Т. 126 №8. ст. 204-206
207. Литвин Ю., Дворецкий А.., Шаинская А. Перекисное окисление липидов и эндогенный фосфолипазный гидролиз в условиях трамвы //Вопр. мед.химии 1989 №5

208. Муратова У.З. Борников В.Т. и др. Фосфолипаза А и реацилирование фосфолипидов //Биохимия 1987 Т.52 Вып. 7
209. Грибанов Г.А. Особенности структуры и биологическая роль лизофосфолипидов //Вопр. мед. химии 1991 Т.37 №4 ст.2-10
210. Калбнова Н.Ю. Пальмина Н.П. Состав неитральных липидов эритроцитов и плазмы крови больных с опухолями молочной железы. //Вопр. мед. химии 1982 №4 ст.71-75
211. Холестериноз. Лопухин Ю. М., Арчаков А. И. и др. //Медицина. 1983
212. Когтева Г.С., Безуглов В.В. Ненасыщенные жирные кислоты как эндогенные биорегуляторы //Биохимия 1998 Т.63 вып. 1 ст.6-15
213. Терновой В. Я., Яковлев В. М. Влияние пониженных температур на состав жирных кислот в плазмалогенных и диацильных формах фосфолипидов // Вопр. мед. химии. 1989. N 5 ст. 58-61
214. Батлей Е.А., Сидорик Е. П. Исследование жирнокислотного состава и структурных перестроек мембран эндоплазматического ретикулума при канцерогенезе // Экспериментальная онкология 1982 Т.4 № 5. ст. 51-56
215. Денисов Л. Е. и др. Жирные кислоты и злокачественные опухоли //Клин. Мед. 1992 Т.70 № 7-8 ст. 20-23
216. Кулагин Ю. И., Левачев М. М. и др. Перекисное окисление и особенности жирнокислотного состава липидов клеточных мембран у больных гипертонической болезнью. // Вопр. мед. химии. 1989 №.3 ст. 129-132
217. Хышиктуев Б.С. Агапова Ю. А. Особенности состава жирных кислот липидов легочной ткани у больных раком легкого // Вопр. онкол. 2000 т.46 №1 ст.50-53
218. http://www. msmi. minsk. by/
219. Плазма крови: белковые фракции // http:biochemistry. vov. ru/
220. Магин Д.В., Измаилов Д.Ю. и др. Фотохемилюминесценция как метод изучения антиоксидантной активности в биологических системах. //Вопр. мед. химии 2000 №4
221. http:// www.microcid. ru/
222. Стероидные гормониы. Сергеев П.В. // М. 1984 ст.182-197
223. Маринов Б.С., Обидин А.Б. Изменение активности супероксиддисмутазы под действием доноров и акцепторов электронов //Биохимия. 1987 Т.52. вып.5 ст.846-849
224. Вартанян Л.С. Супероксиддисмутазы и их роль в развитии БДН //http:obi. img. ras. ru.
225. Васильева И.Ф. Оценка состояния антиоксидантных систем эритроцитов у больных ишемической болезнью сердца. //Вестник СамГУ-Естественнонаучная серия. 2003. №4(30) ст.195-200

226. Пасечников В.Д. Перекисное окисление липидов, ферментная антиокислительная система и содержание кислой фосфатазы в слизистой оболочке желудка при язвенной болезни // Вопр. мед. химии 1989 №3 С.51-54
227. Гематологический атлас. Абрамов М.Г. // Москва ,, Медицина” 1985. 344 с.
228. Степовая Е.А., Новицкий В.В. и др. Роль нарушении структуры мембраны и метаболизма эритроцитов в развитии анемии у больных со злокачественными новообразованиями // Гематология и трансфузиология. 2003 Т. 48. №5. ст. 11-17
229. ალიბეგაშვილი მ. სისხლის ერითროციტების მემბრანული რეგულაციის ცვლილების შესწავლა პროსტატის სიმსივნური ზრდის დროს. //საკანდ. დის. 2003.
230. Кашулина А.П., Терещенко И.П. Изменения эритроцитов при злокачественных новообразованиях. // Пат. физиол и эксп. терап. 1985. №5. ст. 76 - 82
231. Гунина Л. М. Структурно-функциональные нарушения мембраны эритроцитов при злокачественных новообразованиях. // Онкология 2002. Т.4 ст. 293-298
232. Иммунология. Пол У., Сильверстайн А., Купер М. // Москва ,,Мир” 1987
233. Godfrey D.I.. NK cells. // Nat. Rev. Immunol. 2004. 4. P. 231
234. Jerud E.S. Natural Killer cells: Roles in Tumor Immunosurveillance and Tolerance. //Transfus. Med. Hemother. 2006. 33. P.18-36.