

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

*ხელნაწერის უფლებით*

ნათია შარაბიძე

საკვერცხის სტრომული ჰიპერთეკოზის კლინიკური, ჰისტოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური თავისურებები და მკურნალობის შორეული შედეგები

14.00.50 – რეპროდუქტოლოგია

**დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა**

სადისერტაციო ნაშრომი მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის ხარისხის  
მოსაპოვებლად

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: მედიცინის მეცნიერებათა  
დოქტორი: მ. საბახტარაშვილი.

## ს ა რ ჩ ე ვ ი

შესავალი.

I თავი. ლიტერატურის მიმოხილვა.

1.1. საკვერცხის სასიცოცხლო ციკლი.

1.2. სტრომული ჰიპერპლაზია და თეკომატოზი.

II თავი. მასალა და მეთოდები.

III თავი. საკუთარი გამოკვლევის შედეგები.

3. 1. კლინიკური გამოკვლევის შედეგები.

3.2. ჰისტოლოგიური გამოკვლევის შედეგები.

3.3. იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგები.

IV თავი. საკუთარი გამოკვლევის შედეგების განსჯა.

4.1. კლინიკური გამოკვლევის შედეგების განსჯა.

4.2. ჰისტოლოგიური გამოკვლევის შედეგების განსჯა.

4.3. იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგების განსჯა.

V თავი. ქირურგიული მკურნალობის შორეული შედეგები.

დასკვნები.

პრაქტიკული რეკომენდაციები.

გამოყენებული ლიტერატურა.

## შესავალი

### თემის აქტუალობა

ქალის უნაყოფობის მიზეზები მრავალგვარია. ამ მიზეზთაგან ერთ-ერთი მნიშვნელოვანია საკვერცხის სტრომული თეკომატოზი. პირველად, S. Geis-მა და J. Ceines-მა (1942) გამოაქვეყნეს შტეინ-ლევენტალის სინდრომით დაავადებულთა საკვერცხის ქსოვილის ჰისტოლოგიური კვლევის უჩვეულო შედეგები. მათ აღმოაჩინეს “ლუთეინიზებული” თეკა-უჯრედების უბნები, რომლებიც ფოლიკულის შიგნითა თეკა უჯრედების ანალოგიურს წარმოადგენდა და გაფანტული იყო მთელ სტრომაში, ფოლიკულებთან კავშირის გარეშე. ერთი წლის შემდეგ L. Fraenkel-მა აღნიშნულ ჰისტოპათოლოგიურ ცვლილებებს საკვერცხეების ჰიპერთეკოზი უწოდა. 1949 წელს A. Culiner-მა და S. Shippel-მა გამოიყენეს ტერმინი „ჰიპერთეკოზის სინდრომი“, რათა აღენიშნათ მდგომარეობა, რომლის დროსაც „თეკომატოზის“ უბნების არსებობა შერწყმულია დეფენიმიზაციასა და ვირილიზაციის კლინიკურ სურათთან. შემდგომ წლებში, ერთიანი ტერმინოლოგიის არარსებობის გამო, ლიტერატურაში გამოიყენებოდა ისეთი სინონიმები, როგორცაა ჰიპერთეკოზი, კორტიკულ-სტრომული ჰიპერპლაზია, სტრომული პროლიფერაცია, სტრომული თეკოზი, თეკომატოზი.

რუსეთში პირველად სტრომული თეკომატოზის კლინიკურ და ჰორმონულ თავისებურებებს ყურადღება მიაქცია И. В. Гольубева-მ (1959), ხოლო სამი წლის შემდეგ M.E. Bronstein-მა დაამტკიცა, რომ ეს არის დამოუკიდებელი მორფოლოგიური ფორმა და ამ პათოლოგიას მკაცრი განსაზღვრება მისცა. საკვერცხეების სტრომულ თეკომატოზში იგულისხმება საკვერცხის ქსოვილის ჰიპერპლაზია, მათში ჰიპერტროფირებულ ლუთეინიზებულ უჯრედთა არსებობა, რომლებიც სხვადასხვა ზომის კერებს ქმნიან, ფოლიკულებთან კავშირის გარეშე.

სტრომულ თეკომატოზს წლების განმავლობაში აკუთვნებდნენ პოლიკისტოზს (Laszlo J. et al, 1957., Lanthier A. et al, 1960), ხოლო ამჟამად განიხილება, როგორც დამოუკიდებელი დაავადება (Rittmaster RS. 1997). ხშირად ასაკობრივი (პოსტმენოპაუზური)

სტრომული პროლიფერაციის და ე.წ. სტრომული ჰიპერპლაზის დიფერენციაცია ძნელია (Boss JH et al, 1965., Zheleznov BI. 1972). ტერმინი \_ სტრომული ჰიპერპლაზია გამოყენებული უნდა იყოს იმ შემთხვევებში, როდესაც პროლიფერაცია გამოხატულია ზომიერად ან ძლიერად. ტერმინი \_ სტრომული ჰიპერტეკოზი (თეკომატოზი) აღნიშნავს ლუთეინიზებული სტრომული უჯრედების არსებობას ჰიპერპლაზიურ სტრომაში (Sternberg, 1999).

საკვერცხის სტრომული თეკომატოზი ვითარდება როგორც რეპროდუქციულ ასაკში, ასევე პრე- და პოსტმენოპაუზაში (Mixson WT. 1975). სტრომული ჰიპერპლაზია, როგორც წესი, ვითარდება სიცოცხლის მე-6-9 ათწლეულში. იგი გამოვლენილია აუტოპსიით 55 წელზე უფროს პაციენტთა ერთ მესამედში (Boss JH et al, 1965). ამ ასაკობრივ ჯგუფში სტრომული ჰიპერტეკოზი, როგორც წესი, მსუბუქადაა გამოხატული და კლინიკურად არ ვლინდება. უფრო ახალგაზრდა პაციენტებში იგი ცალმხრივია (Farber M. et al. 1981), შეიძლება აღინიშნოს ვირილიზაცია (Katz M. et al, 1977., Nikolaeva M. et al, 1997), სიმსუქნე, ჰიპერტენზია, გლიკოზისადმი ტოლერანტობის დაქვეითება (Braithwaite S. et al, 1978., Madiedo G. et al, 1985), მენსტრუაციული ციკლის დარღვევა ოლიგომენორეიდან მეორად ამენორეამდე (Neves-E-Castro M. et al, 1974). პირველადი ამენორეა იშვიათია. ამენორეა იწვევს პირველად ან მეორად უშვილობას (Rezai P, Lui P. 1994). სტრომული ჰიპერპლაზია ასოცირებულია ანდროგენების ჰიპერსეკრეციასთან, ასევე, სიმსუქნესთან, ჰიპერტენზიასთან, გლუკოზის მეტაბოლიზმის დარღვევასთან (Boss JH et al, 1965). ნაჩვენებია ასოციაცია სტრომულ ჰიპერპლაზიასა და ენდომეტრიუმის ადენოკარცინომას შორის (Snowden et al. 1989., Kuntscherova J. et al, 2000., Wentz AC et al, 1976).

საზოგადოდ, სტრომული ჰიპერპლაზიის ენდოკრინული მნიშვნელობის შეფასება ძნელია, რადგან არ არსებობს გამოკვლევები, რომლებიც შეაფასებდნენ მარტივ ჰიპერპლაზიას და ჰიპერპლაზიისა და სტრომული ჰიპერტეკოზის თანაარსებობას.

მაკროსკოპულად, როგორც სტრომული ჰიპერპლაზია, ისე ჰიპერტეკოზი ხასიათდება საკვერცხეების ორმხრივი გადიდებით, თითოეული საკვერცხის დიამეტრი შეიძლება აღწევდეს 8 სმ-ს და მოახდინოს სიმსივნის სიმულაცია (Sternberg WH, Gaskill CJ. 1950., Nagamani M. et al, 1981). Железов (1982) აღნიშნავს, რომ საკვერცხე საერთოდ არ

არის გადიდებული ან გადიდებულია ცალმხრივად, უმნიშვნელოდ. განაკვეთის ზედაპირი ჰომოგენურია, მკვრივი, მოთეთრო-მოყვითალო. ჰიპერტეკოზის მქონე პრემენოპაუზურ პაციენტებში, როგორც წესი, აღინიშნება პოლიკისტოზის მსგავსი სკლეროციტური ცვლილებები (Nagamani M. et al, 1981). კლინიკისტების საერთო აზრით, სტრომული თეკომატოზის დიაგნოზი ისმება მხოლოდ საკვერცხის მორფოლოგიური გამოკვლევის შედეგად.

სტრომული ჰიპერტეკოზის დროს ლუთენინიზებული სტრომული უჯრედები განლაგებულია განცალკევებული, ჯგუფების ან კვანძების სახით, კარგად გამოხატული ეოზინოფილური, ვაკუოლიზებული ციტოპლაზმით, რომელიც შეიცავს სხვადასხვა რაოდენობით ლიპიდებს, მრგვალი ბირთვით, ცენტრალური მცირე ზომის ბირთვით. სტრომაში შეიძლება გამოვლინდეს მეტაპლაზიური გლუკუნთოვანი ბოჭკოების მცირე ზომის კერები (Scully RE. 1981), ლეიდიგის უჯრედების ჰიპერპლაზია (Sternberg WH, Roth LM, 1973), ლეიდიგის სიმსივნეები (Sternberg WH, Roth LM, 1973., Oler A. et al, 1999., Manieri C. et al, 1998), ფალოპის მილის ადენომატოიდური მეზოთელიომა (Ala-Fossi SL et al, 1998, Barth JH et al, 1997, Marcondes JA et al, 1997), პლაცენტის ტროფობლასტური სიმსივნე (Nagamani M. et al, 1990), ჰილუსის უჯრედებისაგან განვითარებული სიმსივნეები (Annos T, Taymor ML. 1981), სტრომული ლუთეომა (Scully RE, 1964., Laffargue P. et al, 1968, Goldman MH et al, 1987), რომელიც შეიძლება ასოცირებული იყოს HAIR-AN სინდრომთან (Givens JR et al, 1971, 1974). ამ სინდრომის მქონე პაციენტებში აღინიშნება, ასევე, ჰიპოცელულური სტრომა შეშუპებით და ფიბროზით, გამოხატული სტრომული ჰიპერპლაზია ხშირად არ აღინიშნება (Dinaif A. et al, 1985). Hughesdon-მა (1982) „ტიპიური“ პოლიკისტოზური საკვერცხეების ჰისტოლოგიური გამოკვლევით ყველა შემთხვევაში გამოვლინა გააქტივებული სტრომა.

სტრომული თეკომატოზის ზემოთ აღწერილი მორფოლოგიური სურათი არ გვხვდება არც ერთი სხვა დაავადების დროს, რაც უფლებას გვაძლევს განვიხილოთ ეს პათოლოგია, როგორც დამოუკიდებელი ნოზოლოგიური ფორმა.

სტრომული თეკომატოზის მკურნალობის მიზანია, პირველ რიგში, საკვერცხეების ოვულაციური ფუნქციის და ფერტილობის აღდგენა, რაც მიიღწევა საკვერცხის სტეროიდოგენეზის შედარებითი ნორმალიზაციის ფონზე (Spadoni LR, Herrmann WL. 1964., Takami M. et al, 1993). არსებობს მკურნალობის ორი მეთოდი: კონსერვატიული და ოპერაციული. Пищулин, Яровая, Гаврилова (1997) თვლიან, რომ მკურნალობის დაწყებისას პირველ ღონისძიებას წარმოადგენს სხეულის მასის ნორმალიზაცია. ინიშნება დიეტა ცხიმების და ნახშირწყლების შეზღუდვით (დღე-ღამეში 1500 კკალ) განტვირთვის დღეებით, დამატებითი ფიზიკური დატვირთვა, მარილების შეზღუდვით, დიურეზული საშუალებებით.

შემდგომი ეტაპია ანტიანდროგენული თერაპია (Пищулин, Яровая, Бронштейн, 1997), დიანე-35 (Сметник, Тумилович, 1995), გესტაგენები (Добрачева, Пищулин, 1995), ესტროგენ-გესტაგენური ორალური კონტრაცეპტივები (Вихлаева, 1997), ანტიესტროგენები (Сметник, 1995), ლულიბერინი (Пищулин, 1997), გონადოტროპული რილიზინგ-ფაქტორის აგონისტები (Adashi EY. 1990). ყველა ამ პრეპარატის გამოყენებისას, ეფექტი მიიღება მხოლოდ დაავადების მსუბუქი ფორმების შემთხვევაში. ამიტომ თუ მედიკამენტური მკურნალობიდან 1 წლის შემდეგ დადებითი შედეგები არ იქნება მიღებული, მაშინ შემდეგი ეტაპია ქირურგიული მკურნალობა (საკვერცხის ქსოვილის 2/3 ნაწილის სოლისებური რეზექცია ან დემედულაცია) (Сметник, 1995, Мальцева, 1997), რომლის ეფექტურობა მნიშვნელოვნად მაღალია, კონსერვატიული მკურნალობის მეთოდებთან შედარებით (Glaser D, Mast H. 1992).

ყოველივე ზემოაღნიშნული განსაზღვრავს ამ მიმართულებით კვლევის წარმოების აქტუალობას, რადგან რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევათა მოწესრიგება და ფერტილობის აღდგენა მთლიანად დამოკიდებულია სწორ დიაგნოზსა და ადექვატურ მკურნალობაზე.

### **კვლევის მიზანი და ამოცანები**

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საკვერცხის სტრომული ჰიპერთეკოზის კლინიკური, ჰისტოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური თავისებურებების დადგენა, ქირურგიული მკურნალობის შორეული შედეგების შეფასება რეპროდუქციული ასაკის პაციენტებში. აღნიშნული მიზნის მისაღწევად დავისახეთ შემდეგი ამოცანები:

– საკვერცხის პოლიკისტოზის თანმხლები სტრომული ჰიპერთეკოზის და სტრომული ჰიპერპლაზიის, ასევე, მხოლოდ სტრომული ჰიპერთეკოზის ან ჰიპერპლაზიის მქონე რეპროდუქციული ასაკის პაციენტების კლინიკური თავისებურებების დადგენა პრე- და პოსტოპერაციულ პერიოდში, მკურნალობის შორეული შედეგების განსაზღვრით.

– საკვერცხის პოლიკისტოზის და მის გარეშე არსებული სტრომული ჰიპერთეკოზის, ასევე, სტრომული ჰიპერპლაზიის მქონე რეპროდუქციული ასაკის პაციენტებში მალუთეინიზებული და ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის, პროლაქტინის, ტესტოსტერონის, 17-ალფა- $\alpha$ -ჰიდროქსიპროგესტერონის, ესტრადიოლის, კორტიზოლის, დეჰიდროეპიანდროსტერონ-სულფატის სეკრეციის თავისებურებების დადგენა

– საკვერცხის ჰისტოლოგიური თავისებურებების დადგენა ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ, ლუთეინიზებული და არალუთეინიზებული სტრომული უჯრედების, გარეთა და შიგნითა თეკა და გრანულოზური უჯრედების, სისხლმილების ენდოთელური და გლუვკუნთოვანი უჯრედების რაოდენობრივი შეფასებით.

– საკვერცხის იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევა, Bcl-2-ის, Ki-67-ის და EE-კადჰერინის ექსპრესიის განსაზღვრით ლუთეინიზებულ და არალუთეინიზებულ სტრომულ უჯრედებში, გარეთა და შიგნითა თეკა და გრანულოზურ უჯრედებში, სისხლმილების ენდოთელურ და გლუვკუნთოვან უჯრედებში.

### **კვლევის სამეცნიერო სიახლე:**

1. საკვერცხის პოლიკისტოზის ფონზე ან მის გარეშე განვითარებული სტრომული ჰიპერთეკოზის და სტრომული ჰიპერპლაზიის მქონე პაციენტთა კლინიკური

გამოვლინებები იდენტურია და ხასიათდებიან: ოლიგომენორეით, ჰირსუტიზმით, ალოპეციით, ხმის ტემბრის ცვლილებით, უნაყოფობით, ვირილიზაციის სინდრომით, ჭარბი წონით, არტერიული ჰიპერტენზიით, კანის პიგმენტური ლაქებით, სარძევე ჯირკვლის და ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიურ პროცესებით. სისხლში ტესტოსტერონის მომატებით.

2. საკვერცხის პოლიკისტოზის და თანმხლები სტრომული ჰიპერთეკოზის დროს Ki-67 და Bcl-2 პოზიტიურია ლუთეინიზებულ სტრომულ უჯრედებში, რაც ადასტურებს მათ მაღალ პროლიფერაციული აქტივობას და რეზისტენტობას აპოპტოზისადმი. შიგნითა და გარეთა თეკა უჯრედები, ასევე, გრანულოზური უჯრედები Bcl-2-პოზიტიური და E კადჰერინ-პოზიტიურია, ანუ აპოპტოზისადმი რეზისტენტულია, რაც ადასტურებს ამ უჯრედთა მიერ აპოპტოზისაგან გასხლტომის უნარს.

3. საკვერცხის პოლიკისტოზის და თანმხლები სტრომული ჰიპერპლაზიის დროს ჰიპერპლაზიური, არალუთეინიზებული სტრომული უჯრედები Ki-67-პოზიტიური და Bcl-2-პოზიტიურია, რაც მიუთითებს მათ მაღალ პროლიფერაციულ აქტივობას და რეზისტენტობას აპოპტოზისადმი. პროლიფერაციული აქტივობა გაზრდილია, ასევე, სისხლშილების ენდოთელურ და გლუვკუნთოვან უჯრედებში.

4. საკვერცხის პოლიკისტოზის გარეშე სტრომული ჰიპერთეკოზის დროს ლუთეინიზებული სტრომული უჯრედები Ki-67 და Bcl-2 პოზიტიურია, ანუ ხასიათდება მაღალი პროლიფერაციული აქტივობით და აპოპტოზისადმი რეზისტენტობით. E კადჰერინი ყველა უჯრედში ნეგატიურია.

5. საკვერცხის პოლიკისტოზის გარეშე სტრომული ჰიპერპლაზიის დროს ჰიპერპლაზიური, არალუთეინიზებული სტრომულ უჯრედებში აღინიშნება მხოლოდ Ki-67-ის ექსპრესია, რაც მიუთითებს მათ მაღალ პროლიფერაციულ აქტივობასა და აპოპტოზისადმი მგრძნობელობაზე. პროლიფერაციული აქტივობა გაზრდილია, ასევე, სისხლშილების ენდოთელურ და გლუვკუნთოვან უჯრედებში. E კადჰერინი ყველა უჯრედში ნეგატიურია, ანუ E კადჰერინის ექსპრესია საკვერცხეში შემოიფარგლება მხოლოდ გრანულოზური და თეკა უჯრედებით.



## პრაქტიკული ღირებულება

1. საკვერცხის პოლიკისტოზის ფონზე ან მის გარეშე განვითარებული სტრომული ჰიპერთეკოზის და სტრომული ჰიპერპლაზიის დროს კლინიკური გამოვლინებები მსგავსია, რაც შეუძლებელს ხდის ამ ნიშნების საფუძველზე დაავადების სარწმუნო იდენტიფიკაციას და ქმნის საკვერცხის მორფოლოგიური გამოკვლევის აუცილებლობას.

2. საკვერცხის პოლიკისტოზის ფონზე ან მის გარეშე განვითარებული სტრომული ჰიპერთეკოზის და სტრომული ჰიპერპლაზიის დროს, რუტინულ მორფოლოგიურ გამოკვლევასთან ერთად, აუცილებელია იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევა, პროლიფერაციის მარკერი Ki-67-ის, ანტიაპოპტოზური ცილა Bcl-2-ის და უჯრედთაშორისი ადჰეზიის ცილა E კადჰერინის ექსპრესიის შეფასებით ლუთეინიზებულ და არალუთეინიზებულ სტრომულ, გარეთა და შიგნითა თეკა და გრანულოზურ უჯრედებში, ასევე, სისხლმილების ენდოთელურ და გლუვკუნთოვან უჯრედებში.

3. გამოკვლევულ პაციენტთა ქირურგიული მკურნალობის შორეული შედეგების ანალიზი (მენსტრუალური ციკლის აღდგენა პაციენტთა 81,7%-ში, ფერტილობის აღდგენა 46,2%-ში, ენდომეტრიუმის ჯირკვლოვანი ჰიპერპლაზიის რეგრესია, ტესტოსტერონის და ესტრადიოლის დონის ნორმალიზაცია) ადასტურებს ქირურგიული ჩარევის ეფექტურობას საკვერცხის პოლიკისტოზის ფონზე ან მის გარეშე განვითარებული სტრომული ჰიპერთეკოზის და სტრომული ჰიპერპლაზიის დროს.

## I თავი

### ლიტერატურის მიმოხილვა

#### 1.1. საკვერცხის სასიცოცხლო ციკლი

ჩანასახოვანი უჯრედების ონტოგენეზი. საკვერცხე წარმოადგენს მუდმივად ცვლად ორგანოს მრავალფეროვანი ბიოლოგიური თვისებებით (Derman RJ, 1995). საკვერ-

ცხის სასიცოცხლო ციკლი იწყება ყვითრის პარკის კედელში და უკანა ნაწლავის ვენტრალურ კედელში ალანტოისის ჩანასახთან ახლოს. ამ უბანში გესტაციის მესამე კვირის ბოლოს პრიმიტიული ენდოდერმული უჯრედებისაგან წარმოიქმნება პრიმორდიალური ჩანასახოვანი უჯრედები, რომლებიც მე-3-5 კვირაზე მიგრაციას განიცდიან პრიმიტიული გონადებისაკენ. ამ დროს მიტოზური გაყოფის საფუძველზე პროგრესულად იზრდება უჯრედთა რაოდენობა. აღინიშნება უჯრედთა ამეზოიდური მოძრაობა, ფსევდოპოლიემბის წარმოქმნა, შესაძლოა, მნიშვნელოვანია ქემოტაქსიური ფაქტორებიც.

გესტაციის მე-5 კვირაზე ჩანასახოვან უჯრედებს ეწოდება ოგონია, ისინი განაგრძობენ გამრავლებას და ორი კვირის შემდეგ პრიმორდიალური გონადები იკავებენ უროგენიტალური ნაოჭის მედიალურ ნაწილს. ამის შემდეგ ოგონიები განიცდიან სამ ერთდროულ პროცესს: მიტოზი, მეიოზი და ატრეზია (დეგენერაცია). მეიოზი არა მარტო გარდაქმნის ოგონიებს პირველად ოოციტებად, არამედ უზრუნველყოფს მათ დაცვას ატრეზიისაგან, რის შედეგადაც შესაძლებელი ხდება გრანულოზური უჯრედების და პრიმორდიალური ფოლიკულების წარმოქმნა. მიტოზსა და ატრეზიას შორის ბალანსის შედეგად ჩანასახოვანი უჯრედების რაოდენობა პიკს აღწევს გესტაციის მე-20 კვირაზე, როდესაც ჩანასახოვანი უჯრედების ორი მესამედი წარმოდგენილია ინტრამეიოზური პირველადი ოოციტებით, დანარჩენი ერთი მესამედი კი ისევ რჩება ოგონიებად. ინტრამეიოზური პირველადი ოოციტების ნაწილი ქმნის თითისტარა ფორმის (არაკუბოიდურ) პრიმორდიალური პრეგრანულოზური უჯრედების ერთ შრეს, რის შედეგადაც წარმოიქმნება პრიმორდიალური ფოლიკულები. ამ უკანასკნელთა წარმოქმნა იწყება გესტაციის მე-16 კვირაზე. (Сметник, Тумилович, 1995)

გესტაციის დაახლოებით მე-6 კვირაზე, ფოლიკულების (და არა ოგონიების) ატრეზიის შედეგად ჩანასახოვანი უჯრედების რაოდენობა პროგრესულად მცირდება, რაც მთელი ცხოვრება გრძელდება. ახალშობილს უკვე დაკარგული აქვს ჩანასახოვანი უჯრედების 80%. სქესობრივი მომწიფების პერიოდში ფოლიკულების 95% დაკარგულია, რომელთაგან მხოლოდ 400-500 (<1%) განიცდის ოვულაციას რეპროდუქციულ პერიოდში.

**ფოლიკულოგენეზი.** ფოლიკულების ორგანიზაციის პრინციპები სრულად ცნობილი არ არის, მაგრამ დადგენილია, რომ პრიმორდიალური ფოლიკულების წარმოქმნა წარმოადგენს ფოლიკულების განვითარების პირველ საფეხურს, რომელიც აბსოლუტურად დამოუკიდებელია გონადოტროპინზე. (Зеленицкая В.С 1986) თუმცა, ფოლიკულოგენეზის უფრო ადრეული ფაზები დამოკიდებულია გონადოტროპინზე. შემდგომი განვითარებისათვის პრიმორდიალური ფოლიკულები მიგრაციას განიცდიან საკვერცხის ტვინოვანი რეგიონისაკენ. შემდეგი ეტაპია ე.წ. ნელი ზრდის ფაზა, რომელიც მოიცავს 60 მკმ დიამეტრის პრიმორდიალური ფოლიკულების გარდაქმნას ჯერ პირველად ფოლიკულებად, შემდეგ კი მწიფე მეორად, მაგრამ ჯერ კიდევ პრენატალურ ფოლიკულებად, რომელთა დიამეტრია 120 მკმ. ეს პროცესი იწყება, როდესაც პრიმორდიალური ფოლიკულების წინამორბედები: თითისტარა ფორმის გრანულოზური უჯრედები წარმოქმნიან კუბოიდური უჯრედების ერთ შრეს, რომლითაც გარემოცულია პირველადი ოოციტი, ანუ წარმოიქმნება პირველადი ფოლიკული. შემდეგ პირველადი ფოლიკულების გრანულოზური უჯრედების პროლიფერაცია განაპირობებს უჯრედთა მრავალი შრის წარმოქმნას და მიიღება პრენატალური, საბოლოოდ კი ანტრალური „მეორადი« ფოლიკული, რომელშიც გრანულოზური უჯრედების მაქსიმალური რაოდენობაა 600. (Серов В, Кожин А 1981) ამ სტადიაზე გრანულოზურ უჯრედებს შორის წარმოიქმნება უჯრედთაშორისი ნაპრალოვანი კავშირები. მიღებულ სინციტიუმში დაბალი მოლეკულური წონის მქონე ნივთიერებების ტრანსპორტი უზრუნველყოფს ავასკულური ფოლიკულების შემდგომ განვითარებას. გრანულოზური უჯრედების ციტოპლაზმური მორჩები ქმნიან ნაპრალოვანი კავშირის მსგავს სტრუქტურებს ოოციტის პლაზმურ მემბრანასთან.

პირველადი ფოლიკულის სტადიის დასასრულს წარმოიქმნება ადრეული თეკა უჯრედების შიგნითა შრე. მეორადი ფოლიკულების განვითარებისას ფოლიკულები ვრცელდება და ახდენს გარემომცველი სტრომის კომპრესიას, რაც განაპირობებს თეკა უჯრედების გარეთა შრის წარმოქმნას. შიგნითა თეკა უჯრედებს გააჩნია ეპითელიოიდური გარეგნობა და სტეროიდოგენული უჯრედების თვისებები, ხოლო გარეთა თეკა

უჯრედებს შენარჩუნებული აქვს თითისტარა ფორმა და გაბნეულია სტრომულ უჯრედებს შორის (Shippel S. et al, 1955).

მეორადი, ჯერ კიდევ პრეანტრალური ფოლიკული განიცდის სამ ოვულაციურ ციკლს, რომლის დროსაც 120 მკმ დიამეტრის მქონე მეორადი ფოლიკული გარდაიქმნება 20 მმ დიამეტრის მქონე გრააფის პრეოვულაციურ ფოლიკულად. ამ პროცესის პირველი ეტაპია ე.წ. დაჩქარებული ზრდის ფაზა, რომლის დროსაც ფოლიკულოგენურ სეგმენტში 120 მკმ დიამეტრის მქონე პრეანტრალური მეორადი ფოლიკულები გარდაიქმნება 2 მმ დიამეტრის მქონე ანტრალურ ფოლიკულებად. ზრდის ამ ფაზაში გრანულოზური უჯრედების რაოდენობა იზრდება 600-ჯერ, ხოლო ფოლიკულების დიამეტრი 15-ჯერ. ასევე, აღინიშნება ანტრალური ნაწილის (ფოლიკულის ცენტრალური, სითხით სავსე ღრუ) პროგრესული გადიდება, რაც განაპირობებს მეორადი ანტრალური ფოლიკულის წარმოქმნას.(Giorlandino C,Vizzone A.1989)

**ფოლიკულების დიფერენციაცია.** ფოლიკულები განიცდიან საბოლოო მომწიფებას (დიფერენციაციას). ამ დროს 2 მმ დიამეტრის მქონე მეორადი ანტრალური ფოლიკული განიცდის ტერმინალურ დიფერენციაციას. ანუ აღევა 20 მმ დიამეტრს, რომელის დროსაც ოოციტი იკავებს ექსცენტრულ მდებარეობას და გარემოცულია გრანულოზური უჯრედების რამდენიმე შრით.

**ფოლიკულის სეკრეცია.** ფოლიკულოგენეზის უკანასკნელ ფაზაში ხდება ფოლიკულის სეკრეცია. როგორც წესი, ეს არის მენსტრუალური ციკლის პირველი 5 დღის განმავლობაში, როდესაც ფოლიკულის დიამეტრი აღწევს 5-10 მმ-ს.(Haney A. 1987)

**ფოლიკულის დომინანტობა.** ფოლიკულის მდგომარეობას, როდესაც ის მზადდება ოვულაციისათვის, ფოლიკულის დომინანტობა ეწოდება. დღეისათვის ითვლება, რომ ფოლიკული დომინანტური ხდება ოვულაციამდე ერთი კვირით ადრე, ანუ როდესაც მიდი დიამეტრი 10 მმ-ია. მხოლოდ დომინანტური ფოლიკულის ფოლიკულურ სითხეშია შესაძლებელი ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის გამოვლენა. გარდა ამისა, ამავე ფოლიკულში ვლინდება ესტრადიოლის მნიშვნელოვნად მაღალი დონე.

**ოვულაცია.** მალუთეინიზებული ჰორმონის ზეგავლენით დომინანტური ფოლიკუ-  
ლი განიცდის პროგრესულ გარდაქმნებს, რომლებიც განაპირობებს ოოციტების მომწიფე-  
ბას და ფოლიკულის გასკდომას, შედეგად ყვითელი სხეულის წარმოქმნით. მენსტრუა-  
ლური ციკლის შუა პერიოდში ცირკულაციაში იზრდება ესტრადიოლის დონე, რასაც  
მოჰყვება მალუთეინიზებული ჰორმონის (და უმნიშვნელოდ ფოლიკულომასტიმულირე-  
ბელი ჰორმონის) დონის გაზრდა, რაც განაპირობებს ფოლიკულის გასკდომას.(David  
R.1996) გონადოტროპინის დონის მნიშვნელოვანი გაზრდა ციკლის შუა პერიოდში  
აღნიშნავს ფოლიკულური ფაზის დასასრულს და წინ უსწრებს ფოლიკულის გასკდომას  
36 საათით. ოვულაციას განიცდის მხოლოდ ერთი ფოლიკული (იშვიათად მეტი), რის  
შემდეგაც წარმოიქმნება ყვითელი სხეული. ოვულაცია მოიცავს ფოლიკულის სწრაფ გა-  
დიდებას და გამოზრდას საკვერცხის ქერქოვანი შრის ზედაპირზე.

**ყვითელი სხეულის განვითარება და ინვოლუცია.** ოვულაციის შემდეგ დომინან-  
ტური ფოლიკული განიცდის რეორგანიზაციას და გარდაიქმნება ყვითელ სხეუ-  
ლად(Baird D 1977). ამ დროს ფოლიკულის გარემომცველ სტრომაში შემავალი კაპილარე-  
ბი და ფიბრობლასტები განიცდიან პროლიფერაციას და პენეტრაციას ბაზალურ ფირფი-  
ტაში. ყვითელი სხეულის ასეთი სწრაფი ვასკულარიზაცია რეგულირდება ანგიოგენური  
ფაქტორებით, რომელთა გამოვლენა შესაძლებელია ფოლიკულურ სითხეში. გრანულო-  
ზური უჯრედები განიცდიან სპეციფიკურ მორფოლოგიურ ცვლილებებს, რასაც ლუთეი-  
ნიზაცია ეწოდება. ლუთეინიზებული გრანულოზური უჯრედები, თეკა-ინტერსტიციუ-  
ლი უჯრედები და სისხლმილები ქმნიან ყვითელ სხეულს. ყვითელი სხეული შეიძლება  
განვიხილოთ, როგორც ენდოკრინული ჯირკვალი, რომელშიც წარმოიქმნება სტეროი-  
დული სასქესო ჰორმონები მენსტრუალური ციკლის პოსტოვულაციურ ფაზაში. ამ ფენო-  
მენის მნიშვნელოვანი ასპექტია ფოლიკულის ბაზალური მემბრანის პენეტრაცია სის-  
ხლმილების მიერ, რაც უზრუნველყოფს გრანულოზურ და ლუთეურ უჯრედებს დაბალი  
სიმკვირის ლიპოპროტეინებით.

ნორმაში ყვითელი სხეულის სიცოცხლის ხანგრძლივობაა 14 + 2 დღე. აის შემდეგ  
ისი თანდათან განიცდის სპონტანურ რეგრესიას და დაახლოებით ხუთი ციკლის შემდეგ

ჩანაცვლდება ავასკულური ნაწიბურით, რომელსაც თეთრი სხეული ეწოდება. ლუთეოლიზის მექანიზმები ბოლომდე ცნობილი არ არის. არსებობს მოსაზრება მალუთეინიზებული ჰორმონის დონის შემცირების შესახებ.

**სასიგნალო სისტემები.** პრენტრალური გრანულოზური უჯრედების რეგულაცია ხდება ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის მიერ. ამ უჯრედებზე გამოვლენილია ამ ჰორმონის რეცეპტორების მნიშვნელოვანი დონე.(De fronzo R, Barzilai N,1991) თეკა-ინტერსტიციული უჯრედების რეგულაცია ხდება მალუთეინიზებული ჰორმონის მიერ. თუმცა, ანტრალური ფოლიკულების გრანულოზურ უჯრედებს შეუძლია როგორც მალუთეინიზებელ, ისე ფოლიკულომასტიმულირებელ ჰორმონთან დაკავშირება. მალუთეინიზებული ჰორმონის რეცეპტორები ვლინდება მხოლოდ გრანულოზურ უჯრედებზე დიდი ზომის პრეოვულაციურ ფოლიკულებში, რაც ადასტურებს, რომ მალუთეინიზებული ჰორმონის რეცეპტორების განვითარება ონტოგენეზში დამოკიდებულია ფოლიკულომასტიმულირებელ ჰორმონზე. როგორც მალუთეინიზებული, ისე ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის მოქმედებისათვის აუცილებელია მემბრანასთან დაკავშირებული ენზიმი ადენილატციკლაზა. დადგენილია, რომ ადენილატციკლაზას გონადოტროპინით გაშუალებული სტიმულაცია იწვევს უჯრედშიდა ატფ-ის გარდაქმნას ციკლურ ამფ-ად. ეს უკანასკნელი უკავშირდება პროტეინკინაზების რეგულატორულ სუბერთეულებს, რის შედეგადაც ხდება ენზიმის კატალიზური სუბერთეულის აქტივაცია და დისოციაცია. აღნიშნული სუბერთეული იწვევს სიგნალის გადაცემაში მონაწილე ცილების ფოსფორილირებას.

**ესტროგენების ბიოსინთეზი.** გრანულოზური უჯრედები წარმოქმნიან ორ მნიშვნელოვან სტეროიდულ ჰორმონს: ესტრადიოლს და პროგესტერონს.(Butzow T,Kettel L.1995) გრანულოზური უჯრედები, როგორც ლუთეინიზაციამდე, ისე ლუთეინიზაციის შემდეგ, პროგესტერონს წარმოქმნიან სხვა ტიპის უჯრედების გარეშე, მაგრამ ესტროგენის ბიოსინთეზი საჭიროებს კოოპერაციას სხვა უჯრედებთან. ეს საფუძვლად დაედო ე.წ. „ორი უჯრედი - ორი გონადოტროპინი» ჰიპოთეზას, რომლის მიხედვითაც თეკა უჯრედებში მალუთეინიზებული ჰორმონის ზეგავლენით წარმოიქმნება ანდროგენები

(ანდროსტენედიონი და ტესტოსტერონი), რომლებიც განიცდიან არომატიზაციას გრანულოზური უჯრედების არომატაზული აქტივობის (დამოკიდებულია ფოლიკულომასტიმულირებელ ჰორმონზე) შედეგად.

**პროგესტინების და ანდროგენების ბიოსინთეზი.** გრანულოზურ უჯრედებში ხდება პროგესტინების ბიოსინთეზი. ამ პროცესში მნიშვნელოვანია ქოლესტეროლის მაღალი დონე, რომელიც წარმოადგენს საწყის ნივთიერებას სტეროიდოგენული კასკადისათვის.(Ibrahimi A, Gaillard D.1994) თანამედროვე მონაცემების მიხედვით, სტეროიდული ჰორმონების სინთეზისათვის საჭირო ქოლესტეროლის უპირველესი წყაროა მოცირკულაციე დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები, რომელთა ნაწილაკები დაკავშირებულია სპეციფიკურ მემბრანულ რეცეპტორებთან. დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების და მათი რეცეპტორების მიერ წარმოქმნილი კომპლექსები უჯრედში აღწევენ რეცეპტორებით გაშუალებული ენდოციტოზის გზით. შედეგად მიღებული თავისუფალი ქოლესტეროლი თავიდან განიცდის ეთერიფიკაციას და გროვდება ციტოპლაზმაში ლიპიდების წვეთების სახით. საჭიროების მიხედვით ქოლესტეროლის ეთერი განიცდის ჰიდროლიზს და თავისუფალი ქოლესტეროლი ტრანსპორტირდება მიტოქონდროებში სტანდარტული სტეროიდოგენული პროცესისათვის. შესაბამისად, ქოლესტეროლი გარდაიქმნება პრეგნენოლონად ენზიმ 3- $\beta$ -ჰიდროქსისტეროიდდეჰიდროგენაზა/D5,D4-იზომერაზას საშუალებით.(Kissebach A, Vydelingum N.1982)

**სხვა მოლეკულების ბიოსინთეზი.** საკვერცხეში წარმოიქმნება მთელი რიგი სტეროიდოგენული ენზიმები და ზედაპირული რეცეპტორები:

**ინჰიბინი** არის ფოლიკულომასტიმულირებელ ჰორმონზე დამოკიდებული 32 კდ ცილა, რომელიც წარმოადგენს გრანულოზური უჯრედების მარკერს. სტრუქტურულად, ინჰიბინი ჰეტეროდიმერია, რომელიც შეიცავს საერთო  $\beta$ სუბერთეულს (18 კდ), მაგრამ განსხვავებულ  $\alpha$ სუბერთეულებს (14 კდ). ინჰიბინის ორივე ფორმა (a/BA და a/BB, ანუ A და B) ხასიათდება მსგავსი ფიზიოლოგიური თვისებებით. ინჰიბინი აინჰიბირებს ჰიპოფიზში გონადოტროპინების გამოთავისუფლებას.(Tritinen A,Laatikainen T.1993)

*აქტივინი* წარმოადგენს ინჰიბინის  $\beta$  სუბერთეულების დიმერს (BA/BB ან BA/BA), წარმოიქმნება გრანულოზურ უჯრედებში და ასტიმულირებს მალუთეინიზებელი ჰორმონის რეცეპტორების ექსპრესიას.

*ფოლისტატინი* წარმოადგენს ერთჯაჭვიან პოლიპეპტიდს (შეიცავს 315 ამინომჟავას), წარმოიქმნება გრანულოზურ უჯრედებში, აინჰიბირებს ჰიპოფიზში ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის გამომთავისუფლებას.

მრავალი მონაცემი მიუთითებს, რომ საკვერცხის თეკა-ინტერსტიციული უჯრედების ფუნქციას არეგულირებს აქტივინის, ინჰიბინის და ფოლისტატინის პარაკრინული მოქმედება. შესაძლოა ამ პეპტიდების დისრეგულაცია, დისფუნქცია ან ორივე განაპირობებს თეკა-ინტერსტიციული უჯრედების ჰიპერპლაზიას საკვერცხის პოლიკისტოზის და ჰიპერთეკოზის დროს (Farber M. et al, 1974). უჯრედულ კულტურაში აქტივინი იწვევს თეკა-ინტერსტიციული უჯრედების პროლიფერაციას დოზა-დამოკიდებული სახით, ხოლო ინჰიბინის და ფოლისტატინის დამოუკიდებლად გამოყენება მნიშვნელოვანი ეფექტით არ ხასიათდება. ფოლისტატინი მნიშვნელოვნად ამცირებს აქტივინის სტიმულატორულ ეფექტს და პროლიფერაციას 46%-მდე. ინსულინი, ინსულინის ზრდის ფაქტორის და აქტივინის კომბინაცია, ინსულინის და აქტივინის კომბინაცია იწვევს პროლიფერაციის სტიმულაციას. მიღებული შედეგები მიუთითებს, რომ აქტივინ-ფოლისტატინის სისტემა მნიშვნელოვანია თეკა უჯრედების და სტრომული უჯრედების რაოდენობის რეგულაციაში (Duleba AJ et al, 2001).

**კლიმაქტერული საკვერცხე: გონადოტროპინზე დამოკიდებული ანდროგენების სინთეზი.** ცირკულაციაში გონადოტროპინების მაღალი დონის მიუხედავად, პოსტმენოპაუზურ პერიოდში საკვერცხე განიცდის ატროფიას, იძენს მოყვითალო ფერს. მიკროსკოპულად ქერქოვანი შრე ატროფიულია და არ შეიცავს ფოლიკულებს. თუმცა, დადგენილია, რომ პოსტმენოპაუზური საკვერცხე აფუნქციური არ არის, იგი გამოყოფს უპირატესად ანდროსტენედიონს და ტესტოსტერონს. ამ ანდროგენების დონე პოსტმენოპაუზური ქალების საკვერცხის ვენაში 4-15-ჯერ მაღალია, ვიდრე პერიფერიულ სისხლში (Madiedo G. et al, 1985).



ზოგჯერ პოსტმენოპაუზური საკვერცხის ქერქოვან შრეში აღინიშნება სტრომული ჰიპერპლაზიის ნიშნები. თუ სტრომული ჰიპერპლაზია ძლიერია, საკვერცხის ზომა იზრდება და შეიცავს ჰიპერპლაზიურ სტრომულ კვანძებს. სტრომაში აღინიშნება ლიპიდების შემცველი ლუთეინიზებული უჯრედები, რომლებიც ჰგავს ფოლიკულის შიგნითა თეკა უჯრედებს. ამრიგად, სტრომული ჰიპერთეკოზის დროს საკვერცხე შეიძლება წარმოქმნიდეს დიდი რაოდენობით ანდროგენებს (Wiebe RH, Morris CV. 1983 Kirschner MA. 1984), რის შედეგადაც ცირკულაციაში ტესტოსტერონის (Daphna-Iken D. et al, 1998, ასევე, დიჰიდროტესტოსტერონის, შედარებით ნაკლებად, ანდროსტენედიოლის (Nagamani M. et al, 1981), დელტა-4-ანდროსტენედიონის, დიჰიდროეპიანდროსტერონის და მისი სულფატის (Molta L, Schwartz U. 1986) დონე იზრდება, ვითარდება ჰირსუტიზმი (Plate WP. 1951., Ayuk P. et al, 1998.) და ვირილიზაცია (Bardin CW et al, 1967., Honore LH et al, 1992). პოსტმენოპაუზური საკვერცხის ტვინოვანი შრის ზომა ჭარბობს ქერქოვან შრეს, სისხლმილები სკლეროზულია. კარის უჯრედები ქმნიან ჯგუფებს არამიელინიზებულ ნერვულ ბოჭკოებთან და წვრილ სისხლმილებთან ახლოს.

Giorlandino C. et al (1989) გამოყვეს საკვერცხის შვიდი ასაკობრივი ტიპი: I ტიპი – მულტიფოლიკულური ტიპი აღინიშნება მენარქემდე, II ტიპი – მიკროცისტური ტიპი აღინიშნება მენარქეს შემდგომ პერიოდში, ანომალური ტიპებია: III ტიპი – მულტიცისტური ტიპი, IV ტიპი – ჰიპერთეკოზი, V ტიპი – უპირატესად აქტიური ტიპი, VI ტიპი – პოლიკისტოზი, VII ტიპი – რეგრესიული ტიპი. III და IV ტიპები წარმოადგენს პოლიკისტოზის წინამორბედ ცვლილებებს.

## 1.2. სტრომული ჰიპერპლაზია და თეკომატოზი

### 12.1. ისტორიული მონაცემები და ტერმინოლოგია

მედიცინაში უნაყოფობის პრობლემას განსაკუთრებული ადგილი უჭირავს. უნაყოფო ქორწინებათა სიხშირე სხვადასხვა ავტორთა მონაცემებით 10-15%-დან 18-20%-მდე მერყეობს. ქალის უნაყოფობის მიზეზები მრავალფეროვანია. ამ მიზეზთაგან ერთ-ერთი მნიშვნელოვანია საკვერცხის სტრომული თეკომატოზი.

პირველად, S. Geis-მა და J. Ceines-მა (1942) გამოაქვეყნეს შტეინ-ლევენტალის სინდრომით დაავადებულთა საკვერცხის ქსოვილის ჰისტოლოგიური კვლევის უჩვეულო შედეგები. მათ აღმოაჩინეს “ლუთეინიზებული” თეკა-უჯრედების უბნები, რომლებიც ფოლიკულის შიგნითა თეკა უჯრედების ანალოგიურს წარმოადგენდა და გაფანტული იყო მთელ სტრომაში, ფოლიკულებთან კავშირის გარეშე. ერთი წლის შემდეგ L. Fraenkel-მა აღნიშნულ ჰისტოპათოლოგიურ ცვლილებებს საკვერცხეების ჰიპერთეკოზი უწოდა. 1949 წელს A. Culiner-მა და S. Shippel-მა გამოიყენეს ტერმინი „ჰიპერთეკოზის სინდრომი“, რათა აღენიშნათ მდგომარეობა, რომლის დროსაც „თეკომატოზის“ უბნების არსებობა შერწყმულია დეფენიმიზაციასა და ვირილიზაციის კლინიკურ სურათთან. ეს „თეკომატოზური“ უბნები გამოვლინდა საკვერცხის სტრომაში და შედგებოდა 10-30-60 ჰიპერტროფიული და ლუთეინიზებული თეკა უჯრედებისაგან. შემდგომ წლებში, ერთიანი ტერმინოლოგიის არარსებობის გამო, ლიტერატურაში გამოიყენებოდა ისეთი სინონიმები, როგორცაა ჰიპერთეკოზი, კორტიკულ-სტრომული ჰიპერპლაზია, სტრომული პროლიფერაცია, სტრომული თეკოზი, თეკომატოზი.

რუსეთში პირველად სტრომული თეკომატოზის კლინიკურ და ჰორმონულ თავისებურებებს ყურადღება მიაქცია И. В. Гольбуева (1959), ხოლო სამი წლის შემდეგ M.E. Bronstein-მა დაამტკიცა, რომ ეს არის დამოუკიდებელი მორფოლოგიური ფორმა და ამ პათოლოგიას მკაცრი განსაზღვრება მისცა. საკვერცხეების სტრომულ თეკომატოზში იგულისხმება საკვერცხის ქსოვილის ჰიპერპლაზია, მათში ჰიპერტროფირებულ ლუთეინიზებულ უჯრედთა არსებობა, რომლებიც სხვადასხვა ზომის კერებს ქმნიან და არავითარი კავშირი არ აქვთ ფოლიკულებთან.

ამჟამად, მორფოლოგების და კლინიცისტების უმრავლესობა იზიარებს ჰისტოლოგიურ კრიტერიუმებს, რომლებიც მნიშვნელოვანია პოლიკისტოზური საკვერცხეების

სინდრომის და სტრომული თეკომატოზის დიფერენციული დიაგნოსტიკისათვის (Wilroy RS Jr et al, 1975., Rittmaster RS. 1997). აღსანიშნავია, რომ ხშირად ასაკობრივი (პოსტმენოპაუზური) სტრომული პროლიფერაციის და ე.წ. სტრომული ჰიპერპლაზის დიფერენციაცია ძნელია (Boss JH et al, 1965., Zheleznov BI. 1972). ტერმინი \_ სტრომული ჰიპერპლაზია გამოყენებული უნდა იქნეს იმ შემთხვევებში, როდესაც პროლიფერაცია გამოხატულია ზომიერად ან ძლიერად. ტერმინი \_ სტრომული ჰიპერთეკოზი (თეკომატოზი) აღნიშნავს ლუთეინიზებული სტრომული უჯრედების არსებობას ჰიპერპლაზიურ სტრომაში (Sternberg, 1999).

### 1.2.2. სტრომული ჰიპერპლაზიის და თეკომატოზის პათოგენეზი

სტრომულ თეკომატოზს წლების განმავლობაში აკუთვნებდნენ პოლიკისტოზს (Laszlo J. et al, 1957., Lanthier A. et al, 1960), ხოლო ამჟამად განიხილება, როგორც დამოუკიდებელი დაავადება. Пищулин და Яровая (1997) პოლიკისტოზური საკვერცხეების სინდრომს და სტრომულ თეკომატოზს განიხილავენ, როგორც ორ დამოუკიდებელ პათოლოგიურ მდგომარეობას. ავტორთა აზრით, ამ ორ სინდრომს კლინიკურად და პათოგენეზურად აქვს ომრავალი საერთო, მაგრამ არსებობს მათ შორის მნიშვნელოვანი განსხვავებებიც. Пищулин და Бутов (1999) აღნიშნავენ, რომ პოლიკისტოზურად შეცვლილი საკვერცხეების დროს, როგორც წესი, ანდროგენების ჭარბი პროდუქციის ძირითადი წყარო არის ფოლიკულების თეკა კომპონენტი. თუ ანდროგენების ჭარბი სეკრეციის ძირითადი წყარო არის სტრომა, მაშინ ვითარდება სტრომული თეკომატოზი. გამოთქმულია მოსაზრება, რომ ჰიპერთეკოზი წარმოადგენს პოლიკისტოზის გვიან სტადიას, რასაც საფუძვლად უდევს ამ ორი პროცესის მორფოლოგია (Hughesdon PE. 1982)

Пищулин, Яровая, Мальцева, Бронштейн-მა და სხვ. (1997) მოგავაწოდეს საკვერცხის პოლიკისტოზური სინდრომის და სტრომული თეკომატოზის შედარებითი დახასიათება:

**პოლიკისტოზი**

**სტრომული თეკომატოზი**

ანოვულაცია

ანოვულაცია

ჰიპოლუთეინიზმი

ჰიპოლუთეინიზმი

ოლიგოოპსომენორეა 71%

ოლიგოოპსომენორეა 42%

იშვიათად მეტრორაგია

იშვიათად მეტრორაგია

პირველადი ამენორეა 8%

პირველადი ამენორეა 10%

მეორადი ამენორეა 16%

მეორადი ამენორეა 48%

პირველადი უნაყოფობა

პირველადი უნაყოფობა

მეორადი უნაყოფობა

მეორადი უნაყოფობა

გაცხიმოვნება 30-40%

გაცხიმოვნება 90%

–

ჰიპერპიგმენტაცია, ჰიპერკერატოზი

–

ნახშირწყლ. ცვლის დარღვევა

იშვიათად თავის ტკივილები

ხშირად თავის ტკივილები

იშვიათად არტ. წნევის მომატება ხშირად არტ. წნევის მომატება

–

ხშირად ქალას შიდა წნევა

ჰირსუტიზმი I და II ხ. 94%

ჰირსუტიზმი II და III ხ. 98%

Acne vulgaris

Acne vulgaris

ცხიმოვანი სებორეა

ცხიმოვანი სებორეა

–

ალოპეცია 18%

იშვიათად კლიტორის მსუბუქი

ხშირად კლიტორის მსუბუქი ჰიპოპერტროფია

28%

ჰიპერტროფია 52%

ქალის ფენოტიპი

მასკულინიზაცია 32%

საკვერცხეების ორმხრ. გადიდება

საკვერცხეების ორმხრ. გადიდება

Barbieri RL, Hornstein MD (1988) პირველად შემოგვთავაზა პრინციპულად ახალი მიდგომა სტრომული თეკომატოზის პათოგენეზისადმი. მან წარმოადგინა მონაცემები, რომ ამ დაავადების განვითარებაში წამყვანი ადგილი აქვს ინსულინის მიმართ რეზის-

ტენტობას, რომელიც გაცხიმოვნების შედეგად ვითარდება. გაცხიმოვნება კი აღინიშნება სტრომული თევკომატოზის დაავადებულთა 80-90%-ში. ინტაქტური პანკრეასის დროს ვითარდება კომპენსაციური ჰიპერინსულინემია, რომელიც იწვევს საკვერცხეში ანდროგენების სინთეზის სტიმულაციას, მალუთეინიზებული ჰორმონის მსგავსად.

Nagamani et al. (1986) მიუთითებენ, რომ სტრომული თევკომატოზის დროს აღინიშნება ინსულინისადმი რეზისტენტობის მაღალი ხარისხი და ინსულინი ასტიმულირებს საკვერცხის სტრომაში ანდროგენების სინთეზს. მისი აზრით, შესაძლოა სწორედ ეს თამაშობს მნიშვნელოვან როლს სტრომული თევკომატოზის პათოგენეზში.

Kahn et al. (1980) აზრით, ინსულინის მიმართ რეზისტენტობა არის მდგომარეობა, როდესაც ინსულინის „ნორმალური“ დონე განაპირობებს არაადეკვატურ (შესუსტებულ), ბიოლოგიურ ეფექტს. ცხადია, ინსულინისადმი რეზისტენტობის განვითარებაში დიდი მნიშვნელობა აქვს გაცხიმოვნებას. Baldini M. et al. (1993) მიხედვით, ინსულინისადმი პერიფერიული მგრძობელობის დარღვევა გამოწვეული უნდა იყოს ტესტოსტერონის დონის ანომალური მომატებით.

Peiris-ის (1986) და Mitchell-ის (1988) გამოკვლევებმა დაადასტურა, რომ გაცხიმოვნების სხვადასხვა ფორმა განაპირობებს ჰიპერინსულინემიის სხვადასხვა დონეს. პირობითად გაცხიმოვნება შეიძლება დავყოთ 2 ჯგუფად: ზედა და ქვედა ტიპად. ზედა ტიპის გაცხიმოვნების დროს ჭარბი ცხიმოვანი ქსოვილის ჩალაგება ხდება სხეულის ზედა ნაწილში, ხოლო ქვედა ტიპის დროს თეძოებსა და დუნდულებზე. ზედა ტიპის დროს ადგილი აქვს ცხიმოვანი უჯრედების მოცულობის მნიშვნელოვან მომატებას, ინსულინის მიმართ ზომიერ და ძლიერ რეზისტენტობას, ქრონიკულ ჰიპერინსულინემიას და ხშირად ჰიპერანდროგენემიას (Rosenfield RL et al, 1993). ქვედა ტიპის დროს კი ადგილი აქვს ცხიმოვანი უჯრედების მოცულობის უმნიშვნელო მატებას, ინსულინის მიმართ მსუბუქ რეზისტენტობას, უმნიშვნელო ჰიპერინსულინემიას და იშვიათად ჰიპერანდროგენემიას. ამ ფენომენის პათოფიზიოლოგიური მექანიზმები ბოლომდე არ არის შესწავლილი, მაგრამ არსებობს ჰიპოთეზა, რომ დიდი ცხიმოვანი უჯრედები, რომლებიც ვლინდება გაცხიმოვნების ზედა ტიპის მქონე ქალებში, ხასიათდება ინსულინის მიმართ მომატებული

რეზისტენტობით. ამგვარად, გაცხიმოვნებით დაავადებულ ყველა ქალს არ აღნიშნება ინსულინის მიმართ რეზისტენტობა.

Kahn et al. აღწერეს ინსულინის მიმართ რეზისტენტობის 3 ტიპი, რომელიც შესაძლოა გვხვდებოდეს acanthosis nigricans-თან ერთად: A ტიპი \_ ინსულინის რეცეპტორების რაოდენობა ან ფუნქციური აქტივობის გენეტიკურად განპირობებული დაქვეითება. მეორე მიზეზი ამ დროს არის გაცხიმოვნება; B ტიპი \_ ანტისხეულების არსებობა, რომლებიც თრგუნავენ ინსულინის რეცეპტორებს აუტოიმუნური დავადების ფონზე; C ტიპი \_ პოსტრეცეპტორული დეფექტები გაცხიმოვნების ფონზე. ამ კლასიფიკაციის მიხედვით, გაცხიმოვნება დაკავშირებულია ინსულინის მიმართ A და C ტიპის რეზისტენტობასთან.

Kahn-ის აზრით, სტრომული ჰიპერტეკოზის შერწყმა acanthosis nigricans-თან, რომელიც შემთხვევათა 90%-ში ქრონიკულ ჰიპერინსულინემიის დერმატოლოგიურ ნიშანს წარმოადგენს, მხოლოდ ამტკიცებს, რომ A ტიპის ინსულინის მიმართ რეზისტენტობა არის მთავარი ეტიოლოგიური ფაქტორი სტრომული ჰიპერტეკოზის განვითარებისას. ამ აზრს იზიარებენ Hofmann, Scally et al. (1985).

ექსპერიმენტული და კლინიკური გამოკვლევები მიუთითებს, რომ ინსულინს გააჩნია გონადოტროპული მოქმედება, დამოუკიდებლად ან ფოლიკულომასტიმულირებელ ან მალუთეინიზებელ ჰორმონებთან კომბინაციაში. ინსულინით საკვერცხის ხანგრძლივი სტიმულაცია იწვევს საკვერცხის მორფოლოგიურ ცვლილებებს: ჰიპერტეკოზს და პოლიკისტოზს (Poretsky L, Kalin MF. 1987., Nagamani M. et al, 1986).

Baranao et al. (1984) აზრით, ინსულინი და ინსულინის მსგავს ზრდის ფაქტორები, დიდ გავლენას ახდენენ საკვერცხის ფუნქციაზე. ინსულინის მსგავს ზრდის ფაქტორების მიეკუთვნება ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი 1 (სომატომედინი C), ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი 2 (სომატომედინი A), ნერვული ზრდის ფაქტორი, რელაქსინი. Adashi et al. (1985) აღნიშნავენ რომ ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი 1-ის და ინსულინის რეცეპტორები ხასიათდება სტრუქტურული მსგავსებით. რაოდენობით კონცენტრაციისას ისინი კარგად უკავშირდებიან ორივე სახის რეცეპტორებს.

ინსულინისაგან განსხვავებით, რომელიც ხასიათდება ქსოვილოვანი სპეციფიკურობით და მხოლოდ პანკრეასში და ტვინის ზოგიერთ უბანში სინთეზდება, ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი 1 წარმოიქმნება თითქმის ყველა ქსოვილში, მაგრამ სინთეზის ძირითად უბანს წარმოადგენს საკვერცხის გრანულოზური უჯრედები. ამ შეხედულებას იზიარებს, ასევე, Veldhuis et al. (1985). მათი აზრით, გრანულოზურ უჯრედთა კულტურაში ინსულინი და ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი 1 ზრდიან პროგესტერონის ბიოსინთეზს, ქოლესტერინული ჯაჭვიდან ციტოქრომ P-450-ის ჩამოშორებას (Furametto 1985), ესტროგენების ბაზალურ დონეს და მათ ბიოსინთეზს (Carzo et al. 1984).

Stuart-მა და სხვ. საკვერცხის სტრომაში გამოავლინეს ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი 1-ის სპეციფიკური დამაკავშირებელი უბნების მაღალი კონცენტრაცია სტრომული ჰიპერტეკოზით დაავადებულ ქალებში, ჯანმრთელებთან შედარებით. ავტორთა აზრით, სტრომული თეკომატოზით დაავადებული ქალების საკვერცხეში ანდროგენების სინთეზი ხორციელდება ინსულინის მოქმედებით ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი 1-ის რეცეპტორებზე.

საკვერცხის სტრომაში გამოვლენილია სპეციფიკური დამაკავშირებელი უბნები ინსულინის და ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორის I ტიპისათვის. ჰიპერტეკოზის დროს ინსულინის დამაკავშირებელი უბნების კონცენტრაცია შემცირებულია, მაგრამ ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორის I ტიპის რეცეპტორების კონცენტრაცია ნორმალურია. ჰიპერტეკოზის დროს საკვერცხეში ანდროგენების სინთეზის სტიმულაცია ინსულინით გაშუალებული უნდა იყოს ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორის I ტიპის რეცეპტორებით (Nagamani M, Stuart CA. 1990).

Markis et al. (1986) გამოკვლევებმა გვიჩვენეს, რომ ინსულინისადმი რეზისტენტობის დროს თავისუფალი ინსულინის მაღალი კონცენტრაციისას იგი საკვერცხის ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი 1-ის რეცეპტორებთან ურთიერთქმედების გზით ასტიმულირებს ანდროგენების სინთეზს.

თეკა-ინტერსტიციულ უჯრედებში დნმ-ის სინთეზი დამოკიდებულია ინსულინზე და ინსულინის ზრდის ფაქტორზე. ამ პროცესში მნიშვნელოვანია ინსულინის ზრდის

ფაქტორის რეცეპტორების I ტიპი, რომელთა მოქმედება გაშუალებულია ე.წ. ინსულინის ზრდის ფაქტორის დამაკავშირებელი ცილებით. დნმ-ის სინთეზის გაძლიერებას თან ახლავს სტეროიდოგენულად აქტიური უჯრედების რაოდენობის გაზრდა. მიღებული შედეგები ხნის თეკა უჯრედების ჰიპერპლაზიას, ასევე, სტრომულ ჰიპერპლაზიას ჰიპერინსულინემიის დროს საკვერცხის პოლიკისტოზის და ჰიპერთეკოზის დროს (Duleba AJ et al, 1997).

შესწავლილი იქნა ვირთაგვის საკვერცხის ჰისტოლოგიური ცვლილებები ინსულინით და ინსულინისა და ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინის კომბინაციის ზემოქმედებისას. ინსულინის მიღებისას გამოვლინდა საკვერცხის კაპსულის გასქელება, სტრომის ჰიპერტროფია და ჰიპერპლაზია, ფოლიკულების არარსებობა. ინსულინისა და ქორიონული გონადოტროპინის კომბინაციის ზემოქმედებისას აღინიშნებოდა თხელი კაპსულა, განვითარებადი ფოლიკულები, ყვითელი სხეული, ნორმალური თეკა უჯრედები და სტრომა. მიღებული შედეგების საფუძველზე გაკეთდა დასკვნა, რომ ინსულინი იწვევს სტრომული ჰიპერტეკოზის და პოლიკისტოზის მსგავს ჰისტოლოგიურ ცვლილებებს და შესაძლოა წარმოადგენს ფოლიკულოგენეზის ერთ-ერთ ინჰიბიტორს (Kuscu NK et al, 2002).

Aleem et al. (1984) ნაშრომებში აღნიშნულია, რომ ჰიპერანდროგენემიაზე გავლენას ახდენენ ოპოიდები, კატექოლამინები, ასევე ბეტა-ენდორფინები და დოფამინი, მალუთეინიზებული ჰორმონის რილიზინგ-ფაქტორის ციკლურ სეკრეციაზე მოქმედებით. მათ აღწერეს 4 პაციენტის შემთხვევა, რომელთაც ჰქონდათ ჰირსუტიზმი, ამენორეა, ჰიპერანდროგენია, გაცხიმოვნება და სისხლის პლაზმაში ბეტა-ენდორფინის მომატებული კონცენტრაცია.

სტრომული ჰიპერტეკოზის დროს საკვერცხის სტრომაში ანდროგენების სინთეზის ინტენსივობა იზრდება ენზიმების: P450 და P450(□□□) ექსპრესიის გაძლიერებისას სტრომაში. 17β-ჰიდროქსიპროგესტერონის კონცენტრაციის მნიშვნელოვანი გაზრდა საკვერცხის ვენურ სისხლში მიუთითებს P450(□□□)-ის შესაძლო დისრეგულაციაზე ჰიპერთეკოზის დროს (Nagamani M, Urban RJ. 1999., Santini D. et al, 1995).



პოსტმენოპაუზურ პაციენტებში საკვერცხის სტრომული ჰიპერპლაზიის სიმძიმე კორელაციაშია საკვერცხის ვენაში ანდროსტენედიონის და ტესტოსტერონის დონესთან. პოსტმენოპაუზური საკვერცხის მორფოლოგიური თავისებურებები განსაზღვრავს ლოკალურ (მენჯის) ენდოკრინულ სტატუსს და შესაძლოა მნიშვნელოვანია შიგნითა სასქესო ორგანოების ჰორმონებზე დამოკიდებული დაავადებების ეტიოლოგიაში (Jongen VH et al, 2003).

### **1.2.3. სტრომული ჰიპერპლაზიის და თეკომატოზის კლინიკური ნიშნები**

საკვერცხის სტრომული თეკომატოზი ვითარდება როგორც რეპროდუქციულ ასაკში, ასევე პრე- და პოსტმენოპაუზაში (Mixson WT. 1975). სტრომული ჰიპერპლაზია გამოვლენილია აუტოპსიით 55 წელზე უფროს პაციენტთა ერთ მესამედში (Boss JH et al, 1965). ამ ასაკობრივ ჯგუფში სტრომული ჰიპერთეკოზი, როგორც წესი, მსუბუქადაა გამოხატული და კლინიკურად არ ვლინდება. უფრო ახალგაზრდა პაციენტებში იგი ცალმხრივია (Farber M. et al. 1981), შეიძლება აღინიშნოს ვირილიზაცია (Katz M. et al, 1977., Nikolaeva M. et al, 1997), სიმსუქნე, ჰიპერტენზია, გლიკოზისადმი ტოლერანტობის დაქვეითება (Braithwaite S. et al, 1978., Madiedo G. et al, 1985), მენსტრუაციული ციკლის დარღვევა ოლიგომენორეიდან მეორად ამენორეამდე (Neves-E-Castro M. et al, 1974). პირველადი ამენორეა იშვიათია. ამენორეა იწვევს პირველად ან მეორად უშვილობას (Rezai P, Lui P. 1994). სტრომული ჰიპერპლაზია ასოცირებულია ანდროგენების ჰიპერსეკრეციასთან, ასევე, სიმსუქნესთან, ჰიპერტენზიასთან, გლუკოზის მეტაბოლიზმის დარღვევასთან (Boss JH et al, 1965). ნაჩვენებია ასოციაცია სტრომულ ჰიპერპლაზიასა და ენდომეტრიუმის ადენოკარცინომას შორის (Wentz AC et al, 1976 Snowden et al. 1989., Kuntscherova J. et al, 2000),

საზოგადოდ, სტრომული ჰიპერპლაზიის ენდოკრინული მნიშვნელობის შეფასება მწიკლია, რადგან არ არსებობს გამოკვლევები, რომლებიც შეაფასებდნენ მარტივ ჰიპერპლაზიას და ჰიპერპლაზიისა და სტრომული ჰიპერტენიონის თანაარსებობას.

პოლიკისტოზური საკვერცხეებისგან განსხვავებით, ჰიპერტენიონის დროს აღინიშნება მკვეთრად გამოხატული ვირილიზაციის ნიშნები, ცხიმოვანი და ნახშირწყლოვანი ცვლის დარღვევით, ჰიპერტონიით (Сметник (1995).

სტრომული თეკომატოზის კლინიკური სურათი, პოლიკისტოზური საკვერცხეების მსგავსად, ხასიათდება მნიშვნელოვანი მრავალფეროვნებით. Karp-ის აზრით(1973), სტრომული თეკომატოზი კლინიკურად ჰგავს შტეინ-ლევენტალის სინდრომის მძიმე ვარიანტს: მასიური გაცხიმოვნებით, გამოხატული ჰირსუტიზმით და ვირილიზაციით. ЯроваЯ-მ (1988) დაადგინა, რომ სტრომული თეკომატოზის ყველა შემთხვევაში აღინიშნება ჰიპერინსულინიზმი და ნახშირწყლოვანი ცვლის დარღვევა.

მრავალი ავტორის აზრით (Boss, Schippel, Farber, 1974., Haney AF. 1987., van Heyningen C. et al, 1988., Schwartz U. et al, 1986), სტრომული თეკომატოზის ყველაზე ტიპური ნიშანია ვირილიზაციის სინდრომი, რომელიც ხშირად თავისი განვითარების უკიდურეს ზღვარს აღწევს. თმის ჭარბი ზრდა აღინიშნება სახეზე, ზედა ტუჩზე, სარძევე ჯირკვლების დვრილების გარშემო, თეთრ ხაზზე, ასევე ზედა და ქვედა კიდურებზე. ბოქვენზე აღინიშნება მამაკაცის ტიპის თმიანობა (Travis R. et al, 1965). ჰირსუტიზმი და ჰიპერტრიქოზი შეიძლება შერწყმული იყოს დეფემინიზაციის ისეთ ნიშნებთან, როგორცაა კლიტორის ჰიპერტროფია, ხმის ტემბრის დაქვეითება, ალოპეცია, მხრის სარტყლის კუნთოვანი ქსოვილის ჰიპერტროფია, აკნე (Dunaif 1980). თუმცა, არსებობს მონაცემები, რომ საკვერცხის ჰიპერტენიონი პოსტმენოპაუზურ ქალებში ანდროგენული ალოპეციის იშვიათი მიზეზია (Kim Y. et al, 2003).

ჰიპერტენიონის დროს პლაზმაში ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის დონე დაბალი ან ნორმალურია, მალუთეინიზებელი ჰორმონის დონე უმნიშვნელოდ მომატებულია, შარდში 17-კეტოსტეროიდების დონე გაზრდილია (Lanthier A.1960), პლაზმაში ტესტოსტერონის დონე მომატებულია (Karam K, Hajj S. 1979., Givens JR et al, 1976).

Agorastos et al. (1995) აღწერეს პოსტმენოპაუზური ვირილიზაცია, რომელიც გამოწვეული იყო საკვერცხეების ჰიპერთეკოზით. 66 წლის პაციენტს, ჭარბი წონით, მეორე ტიპის დიაბეტით, ანამნეზში ბოლო 4 წლის ვირილიზაციით, გაუკეთდა ოვარექტომია, რის შედეგადაც ტესტოსტერონის მაღალი კონცენტრაცია ნორმას დაუბრუნდა და ვირილიზაციის ნიშნებიც თანდათან აღიკვეთა. საკვერცხის კვანძოვანი ჰიპერთეკოზის ჰისტოლოგიური კვლევის შედეგად დაადგინეს, რომ ის დაკავშირებულია ჰიპერინსულინემიასთან.

Kemann E. et al. (1980) აღწერეს პოსტმენოპაუზური სტრომული თეკომატოზის ორი შემთხვევა, რომელთა დროსაც აღინიშნებოდა სისხლდენა. ჩატარებული გამოკვლევების შედეგად დამტკიცდა ენდოგენური ესტროგენების ჭარბი პროდუქცია. ავტორს მიაჩნია, რომ პოსტმენოპაუზაში ენდოგენური ესტროგენების განახლებული აქტივობის მიზეზი საკვერცხის ჰიპერთეკოზია. (ჭარბი ესტროგენების წყაროს წარმოადგენს დაავადებული საკვერცხეები). ამ აზრს ეთანხმება (Jacobs WM, Friedman JA 1961 Kemmann E. et al. 1980, Madiedo et al. 1985).

ესტროგენული ეფექტის დროს გამოვლენილია P-450(17 $\beta$ ) ლუთეინიზებულ სტრომულ უჯრედებში, რაც მოწმობს ანდროგენების სინთეზს ამ უჯრედების მიერ (Longcope C. 1998., Nagai K et al, 1990). ეს ადასტურებს, რომ ესტროგენული ეფექტი გაშუალებულია ამ ანდროგენების პერიფერიული არომატიზაციით (Sasano H. et al, 1989).

Guliner et al.(1969) მიხედვით, 22 პაციენტიდან მხოლოდ ორს ჰქონდა პირველადი უნაყოფობა. Braithwait et al. (1978) სტრომული თეკომატოზი აღწერეს 53 წლის ქალში. მას ჰქონდა სახის „აკრომეგალიოიდური“ ნაკვთები, ხმის ტემბრის დაქვეითება, ლიბიდოს მომატება. თმის ჭარბი ზრდა აღინიშნებოდა 23 წლიდან, ხოლო ბოლო 10 წლის განმავლობაში იძულებული იყო, გაეპარსა წვერი. პაციენტის წონა იყო 117,8 კილოგრამი, გინეკოლოგიური დათვალიერებისას კლიტორის სიგრძე კი 2 სმ. დაავადების ხანგრძლივობის - და მკვეთრად გამოხატული კლინიკური სურათის მიუხედავად, პაციენტს ჰქონდა 12 ორსულობა, რომელთაგან 9 დასრულდა მშობიარობით. Nagamani M. et al (1980) გამოავლინეს ჰიპერთეკოზის ასოციაცია აკრომეგალიასთან და ზრდის ჰორმონის სიჭარბესთან (Nagamani M. et al, 1980). ავტორები (Lynch MJ et al, 1959., Schmidt et al, 1987., Rive-

ra-Alsina ME et al., 1987) მიუთითებენ საკვერცხეების ბილატერალური თეკოზის და ვირილიზაციის დროს ორსულობის არსებობაზე. განხილულ შემთხვევაში პაციენტს ჰქონდა პროგრესული ვირილიზაცია, რომელიც მენარქედან 7 წლის შემდეგ დაიწყო. მიუხედავად ამის, მას ჰქონდა 6 ორსულობა და 5 ფიზიოლოგიური მშობიარობა. ვირილიზაცია გამოწვეული იყო საკვერცხის თეკომატოზით. Erkkola R. et al. (1985) აღწერეს ორმხრივი ჰიპერთეკოზი, რომელიც ასოცირებული იყო მორეციდივე ვირილიზაციასთან ორსულობის დროს და თან ახლდა ჰიპერესტოსტერონემია. მშობიარობის შემდეგ კი ვირილიზაცია განიცდიდა სპონტანურ რეგრესიას

სტრომული თეკომატოზით დაავადებულებს ხშირად აღენიშნება გაცხიმოვნება, არტერიული ჰიპერტენზია, acanthosis nigricans (Kapasi A. et al, 1994., Dunaif A. et al, 1985), გლუკოზის მიმართ ტოლერანტობის დარღვევა (Tuffnell DJ. 1990) ან შაქრიანი დიაბეტი (Leedman PJ et al, 1989., Baird, Schwartz 1993).

Sasano et al. (1989) მონაცემებით, თეკომატოზით დაავადებულ 17 პაციენტთაგან (რომლებშიც დიაგნოზი მორფოლოგიურად დადასტურდა) 33%-ში გამოვლინდა გაცხიმოვნება. 27%-ში არტერიული ჰიპერტენზია, 20%-ში შაქრიანი დიაბეტი. ამ 17 პაციენტიდან 12 იყო 35-დან 55წლამდე, 5 კი 56-დან 70 წლამდე. ვირილიზაცია აღენიშნებოდა მხოლოდ ერთ პაციენტს. 15 პაციენტს აღმოაჩნდა ენდომეტრიუმის პათოლოგია. ზემოთ მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარე, შეიძლება ითქვას, რომ პერიმენოპაუზური ასაკის პაციენტებში სტრომული თეკომატოზის განვითარებას ხშირად ერთვის ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიური პროცესები.

სტრომული თეკომატოზის კლინიკურ სურათზე მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს საკვერცხეში ანდროგენების ჭარბი სინთეზი (Belisle S. et al, 1981., Goldman JM, Kapadia LJ. 1991). როგორც ცნობილია, ნორმაში არსებობს ქოლესტერინიდან ანდროგენების სინთეზის 2 მეტაბოლური გზა: დელტა-4 და დელტა-5. ეს პროცესი მიმდინარეობს როგორც სტეროიდების მასინთეზებელ ორგანოებში, ასევე, პერიფერიულ ორგანოებსა და ქსოვილებში: ღვიძლში, ცხიმოვან ქსოვილში, სარძევე ჯირკვლებში, თმის ძირებში და თავის ტვინის ზოგიერთ უჯრედებში. (Judd et al. 1973). ანდროგენების სინთეზის ორივე მეტა-

ბოლური გზა მიმდინარეობს შესაბამისი ფერმენტების მოქმედებით (Novak, Steingold, 1960). Coldberg-ის (1965) აზრით, ფიზიოლოგიურ პირობებში დიდი მნიშვნელობა აქვს დელტა-5 მეტაბოლური გზას. ანდროგენების სინთეზი არალუთეინიზებული სტრომული უჯრედების მიერ დაკავშირებულია ჟანგვით პროცესებში მონაწილე ენზიმების შემცველობასთან, ე.წ. ენზიმურად აქტიური სტრომული უჯრედები (Scully RE, Cohen RB, 1964).

Falk-ის თეორიის თანახმად, ესტროგენების სინთეზი ხდება ორ ეტაპად: თავდაპირველად მცირე ზომის, მომწიფების სტადიაში მყოფი ფოლიკულის შიგნითა თეკა უჯრედებში, რომელთა დიამეტრია 6 მმ. სტეროიდოგენეზი მიმდინარეობს ანდროსტენდიონის და ტესტოსტერონის დონემდე, შემდეგ გრანულოზურ უჯრედებში ისინი გარდაიქმნება ესტრადიოლად და ესტრონად. ამ პროცესში მონაწილეობს ენზიმი არომატაზა. დამტკიცებული, რომ არომატიზაცია ფოლიკულომასტიმულირებელ ჰორმონზე დამოკიდებული პროცესია, ამიტომ მისი აქტიურობა განისაზღვრება გრანულოზურ უჯრედებზე ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის რეცეპტორების რაოდენობით.

Aiman et al. (1978) და სხვ. გამოიკვლიეს სტრომული თეკომატოზით დაავადებული 6 ქალი. მათში ტესტოსტერონის დონე იყო 8-ჯერ მეტი, ვიდრე რეპროდუქციული ასაკის ჯანმრთელ ქალებში და 2-ჯერ მეტი, ვიდრე პოლიკისტოზური საკვერცხეების სინდრომის დროს. მათ დაადგინეს პირდაპირი კორელაცია ვირილიზაციის სინდრომის სიმძიმის ხარისხსა და ტესტოსტერონის დონეს შორის. ანალოგიური მონაცემები მიიღეს Bardini-მ, Sudd და სხვებმა.

ჰიპერანდროგენემიის მქონე ქალები შეიძლება დაიყოს ორ ჯგუფად: ინსულინისადმი რეზისტენტული და არარეზისტენტული. ინსულინისადმი არარეზისტენტულ ქალებში მაღალია მალუთეინიზებული ჰორმონის დონე, მსუბუქად მომაებულია პროლაქტინის დონე და აღინიშნება საკვერცხის პოლიკისტოზი. ინსულინისადმი რეზისტენტულ ქალებში მალუთეინიზებული ჰორმონის დონე მინიმალურადაა მომატებული ან ნორმალურია, ინსულინის დონე მკვეთრად მაღალია და აღინიშნება საკვერცხის ჰიპერთეკოზი. სავარაუდოა, რომ ინსულინისადმი არარეზისტენტულ ქალებში ვითარდება პირველადი

ჰიპოთალამურ-ჰიპოფიზური ცვლილებები, რაც იწვევს ჰიპერანდროგენემიას (Barbieri RL, Hornstein MD. 1988., Manieri C. et al. 1998).

სტრომული ჰიპერტეკოზის დროს აღინიშნება საკვერცხეების მიერ ბიოლოგიურად აქტიური მალუთეინიზებული ჰორმონის სეკრეციის გაძლიერება. ინსულინისადმი რეზისტენტობა და ჰიპერინსულინემია შესაძლოა აძლიერებს მალუთეინიზებული ჰორმონის ბიოლოგიურად აქტიური ფორმის სეკრეციას (Nagamani M. et al, 1999).

Madeido et al. (1985) თვლიდნენ, რომ სტრომული თეკომატოზით დაავადებულ ქალებში ანდროგენების ჭარბ სინთეზს, როგორც წესი, თან სდევს ჰიპერესტროგენემია. ძლიერი სტრომული ჰიპერპლაზიის დროს საკვერცხეში წარმოიქმნება არა მარტო ანდროგენები, არამედ ესტრადიოლიც (Wilson E, Greene JW Jr. Andr 1978., Lucisano A. et al, 1986).

Magamani-მ, Novak-მა, (1981) Bardin-მა, Dunif-მა (1985) ჩამოაყალიბეს სტრომული თეკომატოზის დროს ჰორმონული ჰომეოსტაზის ძირითადი თავისებურებები; 1. ტესტოსტერონის, დეჰიდროტესტოსტერონის და მათი წინამორბედების სინთეზის მომატება უპირატესად დელტა-5 მეტაბოლური გზით. ანდროგენების წყაროს წარმოადგენს საკვერცხის ჰიპერპლაზიური და ლუთეინიზებული სტრომული ქსოვილი; 2. ესტრონი ძირითადი ესტროგენია, რომელიც ჭარბი რაოდენობით სინთეზდება ანდროსტენტიონიდან საკვერცხის გარეთ. ესტრონის ასეთი ანომალური გზით სინთეზი საფუძვლად უდევს ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიის და კარცინომის განვითარებას; 3. პოლიკისტოზური საკვერცხეებისაგან განსხვავებით, მალუთეინიზებული და ფოლიკულომასტიმულირებული ჰორმონების დონეები, როგორც წესი, ნორმის ფარგლებშია, ზოგჯერ აღინიშნება მალუთეინიზებული ჰორმონის მცირედი მომატება და მალუთეინიზებული და ფოლიკულომასტიმულირებული თანაფარდობა 3-ზე ნაკლებია.

სტრომულ ჰიპერტეკოზს (იშვიათად, საკვერცხის პოლიკისტოზს) ხშირად თან ახლავს HAIR-AN სინდრომი, რომელიც მოიცავს ჰიპერანდროგენიზმს (HA), ინსულინისადმი რეზისტენტობას (IR) და acanthosis nigricans (AN) (Barbieri RL, Ryan KJ. 1983., Blanc F. et al, 1990). პაციენტთა უმრავლესობაში სტრომული ჰიპერტეკოზის კლინიკური ნიშნე-

ბი ნაკლებადაა გამოხატული და ჰგავს პოლიკისტოზს. იშვიათად აღინიშნება ჰიპერესტროგენემიის კლინიკური სურათი, როგორცაა ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზია ან კარცინომა (Marcus CC. 1963., Mahesh VB et al, 1967., Braithwaite S. et al, 1978., Stearns HC et al, 1974), ენდომეტრიუმის სტრომის ფსევდოსარკომატოზული ცვლილებები (Ravinsky E. 1984). იშვიათად პათოლოგიას შეიძლება ჰქონდეს ოჯახური ხასიათი (Feher L. et al, 1957., Fienberg R. 1972, 1974., Judd HL et al, 1973).

ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე, შეიძლება ითქვას, რომ სტრომული ჰიპერტეკოზის კლინიკური ნიშნები მეტად მრავალფეროვანია და სხვადასხვა ხარისხით ვლინდება. სწორედ ამიტომ რთულია შევარჩიოთ ნიშანთა ოპტიმალური კომბინაცია, რომელიც შეიძლება საფუძვლად დაედოს დაავადების კლინიკურ განსაზღვრებას. ამიტომ დიაგნოზის დადგენისას მთავარი კრიტერიუმია საკვერცხის მორფოლოგიური ცვლილებები.

#### 1.2.4. სტრომული ჰიპერპლაზიის და თეკომატოზის მორფოლოგია

მაკროსკოპულად, როგორც სტრომული ჰიპერპლაზია, ისე ჰიპერტეკოზი ხასიათდება საკვერცხეების ორმხრივი გადიდებით, თითოეული საკვერცხის დიამეტრი შეიძლება აღწევდეს 8 სმ-ს და მოახდინოს სიმსივნის სიმულაცია (Sternberg WH, Gaskill CJ. 1950., Nagamani M. et al, 1981). Железов (1982) აღნიშნავს, რომ საკვერცხე საერთოდ არ არის გადიდებული ან გადიდებულია ცალმხრივად, უმნიშვნელოდ. განაკვეთის ზედაპირი ჰომოგენურია, მკვრივი, მოთეთრო-მოყვითალო. ჰიპერტეკოზის მქონე პრემენოპაუზურ პაციენტებში, როგორც წესი, აღინიშნება პოლიკისტოზის მსგავსი სკლეროციტური ცვლილებები (Nagamani M. et al, 1981).

კლინიციკების საერთო აზრით, (Голубева И. 1964, Мальцева М, 1995) სტრომული თეკომატოზის დიაგნოზი ისმება მხოლოდ საკვერცხის მორფოლოგიური გამოკვლევის შედეგად. Вихляева-მ (19988) მოგვაწოდა საკვერცხის სტრომული თეკომატოზის შემდეგი მორფოლოგიური დახასიათება: მაკროსკოპულად საკვერცხეები შეიძლება იყოს ნორმალური

ზომის ან გადიდებული, მონაცისფრო-მოთეთრო ფერის. მათი ზედაპირი გლუვი ან უსწორმასწოროა, კისტოზურად შეცვლილი ფოლიკულების არსებობის გამო. განივკვეთზე საკვერცხეები არის არათანაბრად, დიფუზურად მოყვითალო ან მოყვითალო-სტაფილოსფერი. თეთრი გარსი შეიძლება იყოს გასქელებული, მის ქვეშ განლაგებულია სხვადასხვა რაოდენობის, უფრო ხშირად წვრილკისტოზური ფოლიკულები. საკვერცხეების ცენტრალურ ნაწილში აღინიშნება სტრომის ჰიპერპლაზია და კეროვანი ან დიფუზური ლუთეინიზაცია (Borghia A. et al, 1969). ლუთეინიზებული უჯრედები არის დიდი ზომის და აქვს ღია ფერის ციტოპლაზმა, რომელიც შეიცავს ლიპიდებს. ჭეშმარიტი სიმსივნისაგან განსხვავებით, ჰიპერთეკოზის დროს შენარჩუნებულია საკვერცხის არქიტექტონიკა და საერთო აგებულება (Yin PH, Sommers SC. 1961., Schwartz ID et al, 1993).

Bronstein (1995) აღნიშნავს, რომ ქერქოვან შრეში არის მრავალი პრიმორდიალური და განვითარების ადრეულ სტადიაში მყოფი ერთეული ფოლიკულები. ასევე, აღინიშნება დიდი რაოდენობით ატრეზიული ფოლიკულები. ყვითელი სხეული, როგორც წესი, არ ვლინდება. ეპითელიოიდური „თეკა“ უჯრედები განლაგებულია განცალკევებით ან ჯგუფებად, უპირატესად წვრილი სისხლმილების ირგვლივ და წარმოქმნის სხვადასხვა ფორმის და ზომის თეკომატოზის კერებს. ფორმის მიხედვით, ეპითელიოიდური თეკა უჯრედები მომრგვალო-პოლიგონურია, ისევე როგორც ფოლიკულის შიგნითა თეკა უჯრედები, ხოლო ზომით არც ისე იშვიათად უკანასკნელზე მეტია. ჰისტოქიმიური გამოკვლევების თანახმად ამ უჯრედებს ახასიათებს მაღალფუნქციური აქტივობა. თეკა უჯრედებს აქვთ ანდროგენის მასინთეზებელი აქტივობა, რაც განსაზღვრავს დაავადების კლინიკურ სურათს. (Андржапаридзе А. Маисурадзе Н. Джавахишвили Н.1987)

Сметник (1995) მიხედვით, სტრომული თეკომატოზი არის საკვერცხის პირველადი პათოლოგია, რომელსაც მორფოლოგიურად ახასიათებს საკვერცხეების სტრომული უჯრედების კეროვანი ჰიპერპლაზია და ლუთეინიზაცია, უპირატესად საკვერცხის ცენტრალურ ნაწილში, კისტოზურ-ატრეზიულ ფოლიკულებთან კავშირის გარეშე. (Сергиенко Л. Цариковская И.1985)



სტრომული ჰიპერტენზიის დროს ლუთენინიზებული სტრომული უჯრედები განლაგებულია განცალკევებული, ჯგუფების ან კვანძების სახით, კარგად გამოხატული ეოზინოფილური, ვაკუოლიზებული ციტოპლაზმით, რომელიც შეიცავს სხვადასხვა რაოდენობით ლიპიდებს, მრგვალი ბირთვით, ცენტრალური მცირე ზომის ბირთვით. (Памфамиров Н.1982) სტრომაში შეიძლება გამოვლინდეს მეტაპლაზიური გლუვკუნთოვანი ბოჭკოების მცირე ზომის კერები (Scully RE. 1981), ლეიდიგის უჯრედების ჰიპერპლაზია (Sternberg WH, Roth LM, 1973), ლეიდიგის სიმსივნეები (Sternberg WH, Roth LM, 1973., Oler A. et al, 1999., Manieri C. et al, 1998), ფალოპის მილის ადენომატოიდური მეზოთელიომა (Ala-Fossi SL et al, 1998) Barth JH et al, 1997 Marcondes JA et al, 1997), პლაცენტის ტროფობლასტური სიმსივნე (Nagamani M. et al, 1990), ჰილუსის უჯრედებისაგან განვითარებული სიმსივნეები (Annos T, Taymor ML. 1981 Goldman MH et al, 1987), სტრომული ლუთეომა (Scully RE, 1964., Laffargue P. et al, 1968), რომელიც შეიძლება ასოცირებული იყოს HAIR-AN სინდრომთან (Givens JR et al, 1971, 1974). ამ სინდრომის მქონე პაციენტებში აღინიშნება, ასევე, ჰიპოცელულური სტრომა შემუშებით და ფიბროზით, გამოხატული სტრომული ჰიპერპლაზია ხშირად არ აღინიშნება (Dinaif A. et al, 1985). Hughesdon-მა (1982) „ტიპური“ პოლიკისტოზური საკვერცხეების ჰისტოლოგიური გამოკვლევით ყველა შემთხვევაში გამოვლინა გააქტივებული სტრომა.

დადგინდა, რომ პორტული ჰიპერტენზიის და ღვიძლში სტეროიდების მეტაბოლიზმის დარღვევის დროს ახალგაზრდა ასაკში აღინიშნება ნაადრევი სქესობრივი მომწიფება და საკვერცხის ჰიპერტენზია, რაც გამოწვეულია ცირკულაციაში სასქესო ჰორმონების დონის გაზრდით (Speiser PW et al, 2000).

Boss et al. (1965) საკვერცხის ქსოვილი შეისწავლეს ჰისტოლოგიურად სხვადასხვა გინეკოლოგიური დაავადების მქონე 100 პაციენტში. სტრომული თეკომატოზი გამოვლინდა 28%-ში, რომელთაგანაც 50 წელზე უფროს პაციენტთა 1/3-ში აღინიშნებოდა საკვერცხის შუამდებარე ქსოვილის მნიშვნელოვანი ჰიპერპლაზია და ლუთენინიზაცია. რეტროსპექტიულმა კვლევამ აჩვენა, რომ დაავადების კლინიკური გამოვლინება აღინიშნებო-

და პაციენტთა მხოლოდ ნახევარში. Dennefors et al. (1980) სტრომული თეკომატოზი გამოავლინეს გამოკვლეულ ქალთა 47%-ში, ასაკობრივ ჯგუფში 53-დან 78 წლამდე.

ვირილიზაციის მქონე ქალებში საკვერცხის სტრომული ჰიპერპლაზია ასოცირებულია კეროვან ლუთეინიზაციასთან, თეთრი გარსის გასქელებასთან და მრავლობით ცისტურ ფოლიკულებთან, ასევე, ატრეზიული სხეულების არსებობასთან (Pickartz H. et al, 1982). ელექტრონული მიკროსკოპიით თეკა უჯრედებში გაზრდილია გლუვი ენდოპლაზმური ბადის და მიტოქონდრიების მოცულობა (Gyory G. et al, 1957., Nuovo GJ. 1989).

საკვერცხის ჰიპერთეკოზის დროს ჰისტოლოგიურად არ ვლინდება ყვითელი სხეული და თეთრი სხეული. მომატებულია პერიფერიული ტესტოსტერონის და 5- $\beta$ -დიჰიდროტესტოსტერონის, ასევე, 17-ჰიდროქსიპროგესტერონის დონე (Abraham GE, Buster JE. 1976).

ა. ანჯაფარიძე და ნ. მაისურაძე (1988) საკვერცხის სტრომული თეკომატოზის დროს ჰისტოქიმიური გამოკვლევების შედეგად აღნიშნავენ, რომ სტრომის ლუთეინიზაციის უბნებში ლიპიდური დეპოზიტების შემცველობა მნიშვნელოვნად იმატებს. კისტოზური ფოლიკულებისა და სისხლძარღვების კედელში იზრდება ტუტე ფოსფატაზის აქტივობა. ლუთეინიზაციის უბნებში აღინიშნება დიოფორაზას, ლაქტატდეჰიდროგენაზას, აცეტატდეჰიდროგენაზას მაღალი აქტივობა. ასევე, სტრომული თეკომატოზის დროს ადგილი აქვს პროგესტერონულ უკმარისობას.

ნორმალურ საკვერცხეში  $\alpha$ -გლუკუკუნთოვანი აქტინი ვლინდება შიგნითა ქერქოვან შრესა და გარეთა თეკა უჯრედებში. სტრომული ჰიპერპლაზიის დროს  $\alpha$ -გლუკუკუნთოვანი აქტინის ექსპრესია მინიმალურია ან არ აღინიშნება. ეს ნიშნავს, რომ სასქესო ჰორმონები  $\alpha$ -გლუკუკუნთოვანი აქტინის სინთეზზე გავლენას არ ახდენს (Czernobilsky B. et al, 1989).

საკვერცხის სტრომული ჰიპერპლაზიის დროს  $\alpha$ -გლუკუკუნთოვანი აქტინის და დესმინის ექსპრესია მინიმალურია ან არ აღინიშნება. ნორმალურ საკვერცხეში  $\alpha$ -გლუკუკუნთოვანი აქტინი ვლინდება გარეთა თეკა უჯრედებში, ფოკალურად ტვინოვან და ქერქოვან შრეში, ნეგატიურია შიგნითა თეკა უჯრედებში. მისი ექსპრესია იზრდება ფოლი-

კულოგენეზის დროს და მეორად ფოლიკულებში სუსტად პოზიტიურია, მწიფე ფოლიკულებში კი აღინიშნება დიფუზური ძლიერი პოზიტიურობა. ეს შედეგები მიუთითებს, რომ გლუვკუნთოვანი დიფერენციაცია სპეციალიზებული გონადური სტრომული ქსოვილის ტიპური კომპონენტია (Ramondetta LM et al, 1997).

გამოვლინდა, რომ საკვერცხეში ფიბრობლასტური ზრდის ფაქტორი 8-ის ექსპრესია ტრანსგენულ თავგებში იწვევს საკვერცხის სტრომულ ჰიპერპლაზიას (Sluijmer AV et al, 1998).

ამგვარად, სტრომული თეკომატოზის ზემოთ აღწერილი მორფოლოგიური სურათი არ გვხვდება არც ერთი სხვა დაავადების დროს, რაც უფლებას გვაძლევს განვიხილოთ ეს პათოლოგია, როგორც დამოუკიდებელი ნოზოლოგიური ფორმა.

### 1.2.5. სტრომული ჰიპერპლაზიის და თეკომატოზის მკურნალობა

სტრომული თეკომატოზის მკურნალობის მიზანია, პირველ რიგში, ფერტილობის და საკვერცხეების ოვულაციური ფუნქციის აღდგენა, რაც მიიღწევა საკვერცხის სტეროიდოგენეზის შედარებითი ნორმალიზაციის ფონზე (Spadoni LR, Herrmann WL. 1964., Takami M. et al). ასევე სერიოზულ პრობლემას წარადგენს პაციენტების გამოხატული ვირილიზაცია და ენდომეტრიუმის წინასწარ განწყობა ჰიპერპლაზიისა და კარცინომის განვითარებისადმი (Gyory G. et al, 1957). სასურველი შედეგის მიღება შესაძლებელია მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ კომპლექსური მკურნალობა დაწყებული იქნება დროულად, დაავადების მიმდინარეობის ინდივიდუალური თავისებურებების გათვალისწინებით. არსებობს მკურნალობის ორი მეთოდი: კონსერვატული და ოპერაციული. Пищулин, Яровая, Гаврилова (1997) თვლიან, რომ მკურნალობის დაწყებისას პირველ ღონისძიებას წარმოადგენს სხეულის მასის ნორმალიზაცია. ინიშნება დიეტა ცხიმების და ნახშირწყლების შეზღუდვით (დღე-ღამეში 1500 კკალ) განტვირთვის დღეებით, დამატებითი ფიზიკური დატვირთვა, მარილების შეზღუდვით, დიურეზული საშუალებებით.

Mitchell-მა და Rogers-მა აჩვენეს(1953), რომ ქალებში, რომლებსაც აღენიშნებოდათ გაცხიმოვნება, ანოვულაცია და ოლიგომენორეა, წონის მნიშვნელოვანი დაკლების შემ-

დეგ განვითარდა ოვულაციური ციკლები. შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ სწორედ სხეულის მასის დაქვეითებით განპირობებულმა ანდროგენების სინთეზის შემცირებამ გამოიწვია ჰორმონული ჰომეოსტაზის ნორმალიზაცია და ოვულაციური ციკლების აღდგენა.

შემდგომი ეტაპია ანტიანდროგენული თერაპია. Пищулин, Яровая, Бронштейн (1997) ფუნქციური ჰიპერანდროგენემიის სამკურნალოდ ეფექტურად მიიჩნევენ ანტიანდროგენის, ციპროტერო-აცეტატის, გამოყენებას, რომლის კომერციული სახელია ანდროკური. მისი მოქმედების მექანიზმი უკავშირდება ტესტოსტერონის ციტოზოლურ რეცეპტორებთან ანდროკურის მსგავსებას, რაც იწვევს ანდროგენ-რეცეპტორული კომპლექსის წარმოქმნას და მის ტრანსლოკაციას უჯრედის ბირთვში. საბოლოოდ, ირღვევა სპეციფიკური ცილების სინთეზი და სამიზნე უჯრედებზე ანდროგენული მოქმედება. ანდროკურის სწორედ ეს ანტიანდროგენული თვისებები გამოიყენება ანდროგენდამოკიდებული დერმოპათიების სამკურნალოდ: ჰირსუტიზმი, ცხიმოვანი სებორეა, ალოპეცია, acne vulgaris და ვირილიზაციის სხვა ნიშნები (Гаврилова 1997., Tekin O. et al. 2004). ანდროკური გამოიყენება 50-100 მგ დოზით დღეში, სპონტანური ან ინდუცირებული სახით მე-5 დღიდან მე-14 დღის ჩათვლით, მიკროფოლინის მიღების ფონზე (0.05 მგ), დღეში ციკლის მე-5 დღიდან 25 დღის ჩათვლით. დოზირების ასეთი თანმიმდევრობა დამოკიდებულია იმაზე, რომ ანდროკურს აქვს კუმულაციური ეფექტი ცხიმოვან ქსოვილში და მიკროფოლინის მიღების დამთავრების შემდეგ ანდროკურის დონე მნიშვნელოვნად ქვეითდება. ამის შედეგად დროულად ხდება მენსტრუაციის მაგვარი რეაქციის მიღება.

Сметник, Тумилович. (1995) თვლიან, რომ ხანგრძლივად გამოყენებისათვის ეფექტურია დიანე-35, რომელიც შეიცავს 0,03 მგ ეთინილესტრადიოლს და 2 მგ ციპროტერონ-აცეტატს. მკურნალობის კურსი შეადგენს არანაკლებ 6 თვეს.

Пищулин, Мальцева (1997) თვლიან, რომ ანტიანდროგენების ჯგუფს მიეკუთვნება ვეროშპირონი (სპიროლაქტონი). მათი რეკომენდაციით, ამ პრეპარატის დოზაა დღეში 20 მგ, ციკლის მეორე ფაზაში მკურნალობის ხანგრძლივობაა 6 თვე. შეიძლება მისი კომბინირება დიუფასტონთან ერთად.

Добрачева, Пищулин (1995) თვლიან, რომ სტრომული თეკომატოზის სამკურნალოდ შეიძლება გამოყენებული იქნეს გესტაგენების შემდეგი ჯგუფი: პროგესტერონი, ოქსიპროგესტერონ-კაპრონატი, დეპო-პროვერა, ნორკოლუტი, პრიმოლუტ-ნორი, ლევონორგესტრელი, ლინესტრენოლი, დეზოგესტრელი, ნორგესტიმატი, გესტოდენი, დიუფასტონი. ამ პრეპარატებიდან ავტორები უპირატესობას ანიჭებენ დიუფასტონს. გესტაგენების მოქმედების მექანიზმი შემდეგია: მალუთეინიზებელი ჰორმონის მომატებული დონის დათრგუნვა, მალუთეინიზებელი და ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონების თანაფარდობის ნორმალიზაცია, ტესტოსტერონის სინთეზის დაქვეითება, ენდომეტრიუმის სეკრეციული ცვლილებები და ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიის პროფილაქტიკა. რეგულარული მენსტრუალური ციკლის აღდგენა, ოვულაციის და ფერტილობის აღდგენა. გესტაგენებით მონოთერაპია, Долян Г. Добрачева-ის აზრით(1987), მცირედ ეფექტურია და შეადგენს 20-25%-ს.

შემდგომი ეტაპია ესტროგენ-გესტაგენური ორალური კონტრაცეპტივების გამოყენება (Вихлаева 1997), როგორცაა ბისეკურინი, ნონ-ოვლონი, ოვიდონი, დემულენი, მარველონი, დიანე-35. ამ პრეპარატებით მკურნალობა ტარდება ხანგრძლივად, 6-8 თვემდე და მოხსნის შემდეგ ხდება ოვულაციის არაპირდაპირი სტიმულაცია, რაც ხდება შემთხვევათა 25-30 %-ში.

70-იანი წლების დასაწყისში ოვულაციის გამოწვევის მიზნით დაიწყო კლომიფენის (კლოსტილბეგეტი, კლომიდი) ფართოდ გამოყენება. იგი მიეკუთვნება ანტიესტროგენებს და მოქმედების მექანიზმი მდგომარეობს ჰიპოთალამუსის დონეზე E2 რეცეპტორების ბლოკირებაში (Сметник 1995), რის შედეგადაც წყდება უარყოფითი უკუკავშირის სიგნალები ადენოჰიპოფიზსა და საკვერცხეს შორის. კლომიფენის მოხსნის შემდეგ ადგილი აქვს მალუთეინიზებელი და ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონების გადმოსროლას. ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის მომატება ასტიმულირებს ფოლიკულების მომწიფებას და გრანულოზურ უჯრედებში E2 სინთეზის მომატებას. კლომიფენი ინიშნება 50-100-150 მგ დღე-ღამეში, სპონტანური ან ინდუცირებული მენსტრუალური

ციკლის მე-5 დღიდან მე-9 დღის ჩათვლით, რექტალური ტემპერატურის კონტროლით. ამ თერაპიის უარყოფითი მხარეა ეფექტის არამდგრადობა.

Butzow, Kettel, Yen (1995) მიუთითებენ, რომ კლომიფენი სისხლში ამცირებს ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი 1-ის კონცენტრაციას, თუმცა, Tritinen et al. (1993) უარყოფენ ამ აზრს. კლომიფენის მიმართ რეზისტენტობის შემთხვევაში გამოიყენება გონადოტროპული მოქმედების პრეპარატები, რომლებიც შეიცავს მალუთეინიზებელ და ფოლიკულომასტიმულირებელ ჰორმონებს (Пищулин, Яровая, Мальцева, (1997). ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის მოქმედების მქონე პრეპარატებია: პერგონალი-500, ჰუმეგონი ან მეტროდინი, რომლებიც შეიცავენ 75 ერთეულ ფოლიკულომასტიმულირებელ ჰორმონს და 75 ერთეულ მალუთეინიზებელ ჰორმონს (მეტროდინის გარდა). მალუთეინიზებელი ჰორმონის მოქმედების მქონე პრეპარატებია: ქორიონული გონადოტროპინი, პროფაზა, პრეგნილი. მკურნალობის სქემა ასეთია: სპონტანური ან ინდუცირებული მენსტრუალური ციკლის მესამე დღიდან 10 დღის განმავლობაში შეჰყავთ ჰუმეგონი 75-დან 225 ერთეულამდე დღეში. ფოლიკულის ზრდის და სისხლში ესტრადიოლის დონის კონტროლის ქვეშ, მეორე დღეს შეჰყავთ მლჰ-ის მოქმედების პრეპარატი ერთჯერადად 6000-12000 ერთეულამდე, რომელმაც უნდა გამოიწვიოს ოვულაცია, მაგრამ მკურნალობის ამ მეთოდს ხშირად თან ახლავს საკვერცხეების ჰიპესტიმულაცია.

თანამედროვე თერაპიაში გამოიყენება ლულიბერინი (პრეპარატი ლუტრელეფი) და მისი სინთეზური ანალოგები, რომელიც ძალიან ძვირადღირებულ მეთოდს წარმოადგენს და ეფექტი აქვს მხოლოდ მკურნალობის პროცესში (Пищулин,1997). რერილიზინგ-ფაქტორი შეჰყავთ პულსირებულად ცირკულარული რეჟიმით (1-ჯერ საათში). მისი სინთეზური ანალოგებია: სუპრეფაქტი (ბუსერელინი), ზოლადექსი (გოზერელინი), დეპოდეკაპეპტილი და ნაფარელინი.

გამოყენებულია გონადოტროპული რილიზინგ-ფაქტორის აგონისტები, სტეროიდების მასინთეზირებელი აქტივობის დათრგუნვის მიზნით (Adashi EY. 1990., Steingold KA et al, 1986). Staingold et al. (1986) აღწერეს 31 წლის პაციენტი, რომელსაც აღენიშნებოდა ვირილიზაციის სინდრომი (ჰისუტიზმი, ჰიპერტრიქოზი, კლიტორის გადიდება 8 მმ-

მდე), ოლოგომენორეა, პირველადი უნაყოფობა, *acantosis nigricans* კისრის უკანა ზედა-პირზე. გონადოტროპული რილიზინგ-ფაქტორის აგონისტებით მკურნალობის დაწყებამდე 1 თვით ადრე პაციენტს გაუკეთდა საკვერცხის სოლისებური რეზექცია. ოპერაციიდან 1 თვის შემდეგ, ავადმყოფმა დაიწყო გონადოტროპული რილიზინგ-ფაქტორის აგონისტების ანალოგების მიღება (100 მგ დღეში). მიღებული იქნა სუპრესორული ეფექტი საკვერცხის სტეროიდოგენეზზე, რაც შენარჩუნდა 6 თვე, მედიკამენტის მიღების პერიოდში და 1 თვე, პრეპარატის მიღების შეწყვეტის შემდეგ. მკურნალობის დამთავრებიდან 2 კვირის შემდეგ, პაციენტი ღებულობდა გონადოტროპინს 8 დღის განმავლობაში. ამ დროს ესტრადიოლის დონე გაიზარდა 1840 პგ/მლ-მდე, ულტრასონოგრაფიული მონაცემებით, ფოლიკულის ზომა აღწევა 15 მმ-ს. 7 დღის შემდეგ პროგესტერონის დონემ მიაღწია 30 ნგ/მლ, რაც მიუთითებდა ოვულაციაზე. გაკეთდა დასკვნა, რომ სტრომული ჰიპერთეკოზის დროს ეფექტურია ანდროგენების ჭარბი სინთეზის დათრგუნვა, რაც მიიღწევა რილიზინგ-ფაქტორების აგონისტების გამოყენებით. ამ აზრს ეთანხმებიან სხვა მეცნიერებიც (Pascale MM et al, 1994, Koroscil TM et al, 1996., Krug E, Berga SL. 2002).

დადგენილია, რომ ვირილიზაციის დროს გონადოტროპინების მედიკამენტური სუპრესია იწვევს ტესტოსტერონის დონის ნორმალიზაციას, რაც მოწმობს, რომ ჰიპერთეკოზის განვითარება დამოკიდებულია გონადოტროპინებით მუდმივ სტიმულაციაზე (Pascale MM et al, 1994).

Cowan et al. აზრით(1991), პერიმენოპაუზური ასაკის ქალებში სტრომული ჰიპერთეკოზის სამკურნალოდ გონადოტროპული რილიზინგ-ფაქტორის ანალოგების პროლონგირებული ფორმების გამოყენება ძალიან ეფექტური და ერთადერთი ოპტიმალური მეთოდია. ამასთან, წინასწარ გამორიცხული უნდა იყოს ჰიპერანდროგენემიის სიმსივნური გენეზი (თირკმელზედა ჯირკვლის ან საკვერცხის) (Chang RJ. 2004). გონადოტროპული რილიზინგ-ფაქტორის ანალოგების პროლონგირებული ფორმების შექმნამ შესაძლებელი გახადა მათი მიღება თვეში ერთხელ. უფრო მეტიც, სტრომული ჰიპერთეკოზის და უნაყოფობის მქონე რეპროდუქციული ასაკის ქალებს გამოუჩნდათ

ორსულობის მიღწევის შესაძლებლობა, თუმცა, ეს ალბათობა მცირეა სტრომის მკვეთრად გამობატული ჰიპერპლაზიისა და ლუთეინიზაციის შემთხვევაში.

ზოგიერთი ავტორის აზრით (Kahn, Flier, Bar et al, 1980), სტრომული თეკომატოზის განვითარების ძირითადი მიზეზია ინსულინისადმი გენეტიკურად განპირობებული რეზისტენტობა. ამიტომ ისეთი პრეპარატების გამოყენება, რომლებიც უზრუნველყოფენ ინსულინის მიმართ სამიზნე ორგანოების მგრძობელობის გაუმჯობესებას, წარმოადგენს ინსულინის მიმართ რეზისტენტობის ფონზე განვითარებული ჰიპერანდროგენული მდგომარეობის მკურნალობის ერთ-ერთ ყველაზე ახალ მიმართულებას (Bailey, De Fronzo et al. 1993). ამ მიზნით გამოიყენება ბიგუანიდები: მეტფორმინი, ბუფორმინი და სხვ. მაგრამ მეცნიერთა ნაწილი (Iwamoto, Ibrahim, Nolan 1994) ამტკიცებს, რომ უმჯობესია თიაზოლიდინდიოლების (ტროგლიტაზონი, ენგლიტაზონი და სხვ.) გამოყენება. Dunaif et al. (1996) უჩვენებს, რომ ტროგლიტაზონით მკურნალობისას (200-400 მგ დღეში) მნიშვნელოვნად იზრდება ინსულინის მიმართ მგრძობელობა. Castle et al. (1992) დაამტკიცეს, რომ ინსულინისადმი მასენსიბილიზებული პრეპარატები მნიშვნელოვნად აუმჯობესებენ ცხიმოვან ცვლას.

სტრომული ჰიპერთეკოზის დროს ყველა ამ პრეპარატის გამოყენებისას, ეფექტი მიიღება მხოლოდ დაავადების მსუბუქი ფორმების შემთხვევაში. ამიტომ თუ მედიკამენტური მკურნალობიდან 1 წლის შემდეგ დადებითი შედეგები არ იქნება მიღებული, მაშინ შემდეგი ეტაპია ქირურგიული მკურნალობა.

მრავალი მეცნიერის აზრით, სტრომული თეკომატოზის მკურნალობის ერთადერთი მეთოდია საკვერცხის ქსოვილის 2/3 ნაწილის სოლისებური რეზექცია ან დემედულაცია (Сшетник 1995, Мальцева 1997). ამ გზით ხორციელდება ანდროგენების მასინთეზებული ქსოვილის მნიშვნელოვანი ნაწილის მოცილება.

ოპერაციული მკურნალობის ეფექტურობა მნიშვნელოვნად მაღალია, კონსერვატიული მკურნალობის მეთოდებთან შედარებით (Glaser D, Mast H. 1992). Яровая, et al (1997) მონაცემებით, სოლისებრი რეზექციის შემდეგ რეგულარული მენსტრუალური ციკლი აღდგა პაციენტთა 68%-ში. სოლისებრი რეზექციიდან ერთი წლის შემდეგ ოვულაციის



აღდგენა (რექტალური ტემპერატურის მონაცემებით) აღინიშნებოდა პაციენტთა 65%-ში. დამატებითმა ჰორმონალურმა თერაპიამ და მეტაბოლურ დარღვევათა კორექციამ შესაძლებელი გახადა ოვულაციური ციკლების სიხშირის მომატება პაციენტთა კიდევ 15%-ში. ამ ავტორთა მონაცემებით, შვილოსნობის აღდგენა აღინიშნა სტრომული თეკომატოზით დაავადებულთა 48%-ში, მაგრამ ძლიერ გამოხატული ჰიპერანდროგენემიის შემთხვევაში ოპერაციულ მკურნალობასაც არ აქვს შედეგი. დიდი ხნის განმავლობაში მასიური ჰიპერანდროგენიის მკურნალობის მიზნით ხდებოდა ქირურგიული კასტრაცია – ორმხრივი ოვარექტომია (Braithwaite SS et al, 1978., Dunaif A. et al, 1985., Agorastos T. et al, 1995). მკურნალობის ამ მეთოდს იყენებდნენ Rezai et al. (1994). მათ აღწერეს ორმხრივი ოვარექტომიის შედეგად ვირილიზაციის რეგრესიის მრავალი შემთხვევა. ავტორებმა აღწერეს რეპროდუქციული ასაკის პაციენტი, რომელიც ცალმხრივი ოვარექტომიის შემდეგ სამჯერ დაორსულდა.

## II თავი

### მასალა და მეთოდები

შესწავლილი იქნა რეპროდუქციული ასაკის (19-დან 40 წლამდე) 104 პაციენტი, რომლებიც მკურნალობდნენ ი. ჟორდანიას სახელობის ადამიანის რეპროდუქციის ს/კ ინსტიტუტში 1995-2005 წლებში.

პაციენტთა კლინიკური გამოკვლევა მოიცავდა შემდეგი მონაცემების შეფასებას: მემკვიდრული ანამნეზი, მენსტრუაციული ციკლის ხასიათი (ანოვულაცია, ოლიგომენორეა, ამენორეა), ჰიპერანდროგენიის კლინიკური გამოვლინებები (ჰირსუტიზმი, ჰიპერტრიქოზი, კლიტორის ჰიპერტროფია ან ვირილიზაცია, ალოპეცია, ბარიფონია, ანდროგენული დერმატოპათია, სხეულის დეფემინიზაცია), რეპროდუქციული ფუნქცია, ენდომეტრიუმის და სარძევე ჯირკვლის ჰიპერპლაზიური პროცესები, მეტაბოლური დარღვევები (სხეულის მასა და ცხიმოვანი ქსოვილის განლაგების თავისებურებები), ვეგეტო-სისხლძარღვოვანი დარღვევები.

P პაციენტებს ჩაუტარდათ მცირე მენჯის ღრუს ორგანოების ულტრაბგერითი გამოკვლევა, განისაზღვრა საშვილოსნოსა და საკვერცხეების ზომა. ვითვალისწინებდით საკვერცხეებში წვრილი კისტური ჩანართების არსებობას. საკვერცხეების მოცულობის გამოთვლა ხდებოდა ფორმულით: (სიგრძე X სიგანე X სისქე) X 0.5 სანტიმეტრებში.

სისხლის შრატში იმუნოფერმენტული მეთოდით შეფასდა ჰორმონების სეკრეცია: ფოლიკულომასტიმულირებელი და მალუთეინიზებელი ჰორმონი, პროლაქტინი, ტესტოსტერონი, 17-β-ჰიდროქსიპროგესტერონი, ესტრადიოლი, კორტიზოლი, დეჰიდროეპიანდროსტერონ-სულფატი.

ყველა პაციენტს ჩაუტარდა ქირურგიული მკურნალობა, რომელიც მოიცავდა საკვერცხის დემედულაციას. დემედულაციის შედეგად მიღებული ჰისტოლოგიური მასალა დაფიქსირებული იქნა 10% ნეიტრალური ბუფერული ფორმალინის ხსნარში და ჩაყალიბდა პარაფინში (Bio-Optica მილანო, იტალია). 4 მკმ სისქის ანათლები შეიღება ჰემატოქსილინ-ეოზინით და პიკროფუქსინით ვან გიზონის მიხედვით. ასევე, გამოყენებული იყო იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდი, მონოკლონური ანტისხეულების: ანტი-Bcl-2ის (ანტიაპოპტოზური ცილა), ანტი-Ki-67-ის (პროლიფერაციის მარკერი), E-კადჰერინის (უჯრედთაშორისი ადჰეზიის ცილა) გამოყენებით, ვიზუალიზაციის სისტემა LMB (მონიშნული სტრეპტავიდინ-ბიოტინი), სუბსტრატი DAB (დამინობენზიდინი) (Dako, დანია).

ჰისტოლოგიური გამოკვლევის საფუძველზე პაციენტები განაწილებული იქნა შემდეგ ჯგუფებად:

I ჯგუფი – 33 პაციენტი საკვერცხის პოლიკისტოზით და თანმხლები სტრომული ჰიპერთეკოზით.

II ჯგუფი – 28 პაციენტი საკვერცხის პოლიკისტოზით და თანმხლები სტრომული ჰიპერპლაზიით.

III ჯგუფი – 24 პაციენტი საკვერცხის სტრომული ჰიპერთეკოზით.

IV ჯგუფი – 19 პაციენტი საკვერცხის სტრომული ჰიპერპლაზიით.

ჰემატოქსილინ-ეოზინით და ვან გიზონის მეთოდით შეღებილ პრეპარატებში და-  
ისვა საკვერცხის პოლიკისტოზის, სტრომული ჰიპერტეკოზის და სტრომული ჰიპერპლა-  
ზიის დიაგნოზი. იმუნოჰისტოქიმიურ პრეპარატებში, 10 შემთხვევითად შერჩეულ მხედ-  
ველობის ველში (გადიდება X400) დათვლილი იქნა Bcl-2-პოზიტიური, Ki-67-პოზიტიუ-  
რი, E კადჰერინზე პოზიტიური უჯრედების რაოდენობა. ხარისხობრივი მონაცემების რა-  
ოდენობრივი შეფასებისათვის გამოყენებული იქნა t-ტესტი.

I ჯგუფში იმუნოჰისტოქიმიური მარკერების ექსპრესია შეფასებული იქნა ლუთეი-  
ნიზებულ და არალუთეინიზებულ სტრომულ უჯრედებში, გარეთა და შიგნითა თეკა  
უჯრედებში, გრანულოზურ უჯრედებში, სისხლმილების ენდოთელურ და გლუვკუნ-  
თოვან უჯრედებში. ამავე უჯრედების რაოდენობა დათვლილი იქნა ჰემატოქსილინ-ეო-  
ზინით შეღებილ პრეპარატებში.

II ჯგუფში იმუნოჰისტოქიმიური მარკერების ექსპრესია შეფასებული იქნა არალუ-  
თეინიზებულ სტრომულ უჯრედებში, გარეთა და შიგნითა თეკა უჯრედებში, გრანულო-  
ზურ უჯრედებში, სისხლმილების ენდოთელურ და გლუვკუნთოვან უჯრედებში. ამავე  
უჯრედების რაოდენობა დათვლილი იქნა ჰემატოქსილინ-ეოზინით

III ჯგუფში იმუნოჰისტოქიმიური მარკერების ექსპრესია შეფასებული იქნა ლუთე-  
ინიზებულ და არალუთეინიზებულ სტრომულ უჯრედებში, სისხლმილების ენდოთე-  
ლურ და გლუვკუნთოვან უჯრედებში. ამავე უჯრედების რაოდენობა დათვლილი იქნა  
ჰემატოქსილინ-ეოზინით

IV ჯგუფში იმუნოჰისტოქიმიური მარკერების ექსპრესია შეფასებული იქნა არა-  
ლუთეინიზებულ სტრომულ უჯრედებში, სისხლმილების ენდოთელურ და გლუვკუნ-  
თოვან უჯრედებში. ამავე უჯრედების რაოდენობა დათვლილი იქნა ჰემატოქსილინ-ეო-  
ზინით შეღებილ პრეპარატებში.

### III თავი

#### საკუთარი გამოკვლევის შედეგები

### 3.1. კლინიკური გამოკვლევის შედეგები

გამოკვლეული იქნა 19-დან 40 წლამდე ასაკის 104 პაციენტი მემკვიდრული ანამნეზის შესწავლამ გვიჩვენა, რომ 25 პაციენტის (23%) დედას აღენიშნებოდა ჭარბი წონა, 9 პაციენტის (8,7%) მშობლები (დედას ან მამას) დაავადებული იყვნენ შაქრიანი დიაბეტით, 5 პაციენტის (4,6%) დას აღენიშნებოდა მორფოლოგიურად დადასტურებული საკვერცხის სტრომული ჰიპერტეოზი, 7 პაციენტის დედას (6,7%) აღენიშნებოდა დიფუზური ტოქსიკური ჩიყვი, 2 პაციენტის დედა (1,9%) გარდაიცვალა საკვერცხის ავთვისებიანი სიმსივნით.

პაციენტთა კლინიკური გამოვლინებების შესწავლამ გვიჩვენა, რომ ჰირსუტიზმი აღენიშნება 91 პაციენტში (87,5%), ჭარბი წონა 72 პაციენტში (69,2%), უნაყოფობა 75 პაციენტში (72,1%), ოლიგომენორეა 74 პაციენტში (71,1%), ამენორეა 21 პაციენტში (20,2%), თავის ტკივილი 43 პაციენტში (41,3%), ჰიპერტენზია 34 პაციენტში (32,7%), ალოპეცია 17 პაციენტში (16,3%), კანის პიგმენტური ლაქები 14 პაციენტში (13,5%), პირის სიმშრალე 9 პაციენტში (8,7%), ხმის ტემბრის ცვლილება 18 პაციენტში (17,3%) (ცხრილი 1).

ყველაზე დამახასიათებელი კლინიკურ გამოვლინებას წარმოადგენდა ვირილიზაციის სინდრომი, რომელიც მოიცავს ჰირსუტიზმს (სახის ჭარბთმიანობა მამაკაცური ტიპით), ჰიპერტრიქოზს (ზოგადი ჭარბთმიანობა), ალოპეციას (გამელოტება მამაკაცური ტიპით), ბარიფონიას (ხმის ტემბრის დაქვეითება), სხეულის დეფემინიზაციას (მხრის სარტყლის

ცხრილი 1. კლინიკური გამოვლინებათა სიხშირე

კლინიკური ნიშნები	პაციენტთა რაოდენობა (n=104)	%
ჰირსუტიზმი	91	87,5
ჭარბი წონა	72	69,2
უნაყოფობა	75	72,1
ოლიგომენორეა	74	71,1
ამენორეა	21	20,2

თავის ტკივილი	43	41,3
ჰიპერტენზია	34	32,7
ალოპეცია	17	16,3
კანის პიგმენტური ლაქები	14	13,5
პირის სიმშრალე	9	8,7
ხმის ტემბრის ცვლილება	18	17,3

#### ნ-პაციენტთა საერთო რაოდენობა

კუნთოვანი მასის გაზრდა და მენჯის გარშემოწერილობის შემცირება), ანდროგენულ დერმატოპათიას (ფულგარული აკნე და ცხიმოვანი სებორეა), კლიტორის ჰიპერტროფიას ან ვირილიზაციას.

ჰირსუტიზმი და ჰიპერტრიქოზი აღინიშნებოდა 91 პაციენტში (87,5%), კლიტორის ჰიპერტროფია 87 პაციენტში (83,7%), კლიტორის ვირილიზაცია 38 პაციენტში (36,5%), სხეულის დეფემინიზაცია 35 პაციენტში (33,7%), ანდროგენული დერმატოპათია 29 პაციენტში (27,9%), ანდროგენული ალოპეცია 17 პაციენტში (16,3%), ხოლო ბარიფონია 18 პაციენტში (17,3%) (ცხრილი 2).

#### ცხრილი 2. ვირილიზაციის სინდრომის გამოვლინებათა

##### სიხშირე

კლინიკური ნიშნები	პაციენტთა რაოდენობა (n=104)	%
ჰირსუტიზმი და ჰიპერტრიქოზი	91	87,5
კლიტორის ჰიპერტროფია	59	56,7
კლიტორის ვირილიზაცია	28	26,9
სხეულის დეფემინიზაცია	35	33,7
ანდროგენული დერმატოპათია	29	27,9
ანდროგენული ალოპეცია	17	16,3
ბარიფონია	18	17,3

#### ნ-პაციენტთა საერთო რაოდენობა

მენსტრუაციული ციკლის დარღვევის მქონე პაციენტების დეტალურმა კლინიკურმა გამოკვლევამ გვიჩვენა, რომ პირველადი ამენორეა აღინიშნებოდა 9 პაციენტში (8,7%), მეორადი ამენორეა 12 პაციენტში (11,5%), ხოლო ოლიგომენორეა 74 პაციენტში (71.1%). ოლიგომენორეის მქონე ყველა პაციენტში აღინიშნებოდა ანოვულაცია (მონოფაზური მრუდი რექტალური ტემპერატურის გაზომვისას) (ცხრილი 3).

ცხრილი 3 მენსტრუაციული ციკლის დარღვევათა სიხშირე

მენსტ.ციკლის დარღ. ხასიათი	პაციენტთა რაოდენობა (n=104)	%
პირველადი ამენორეა	9	8.7
მეორადი ამენორეა	12	11.5
ოლიგომენორეა	74	71.1

#### ნ-პაციენტთა საერთო რაოდენობა

თანმხლები დაავადებების შესწავლამ გვიჩვენა, რომ ჭარბი წონა აღინიშნებოდა 72 პაციენტში (69,2%), მათგან 24 პაციენტში (23,1%) გამოვლინდა სიმსუქნის ზედა ტიპი (ცხიმის უპირატესი დაგროვება მხრის სარტყლის და კისრის უკანა რეგიონში), დანარჩენ პაციენტებში (76,9%) კი აღინიშნებოდა სიმეტრიული სიმსუქნე. არტერიული ჰიპერტენზია გამოვლინდა 34 პაციენტში (32,7%), შავი აკანტოზი 15 პაციენტში (14,4%), შაქრიანი დიაბეტის II ტიპი 13 პაციენტში (12,5%), ქრონიკული აუტოიმუნური თირეოიდიტი 8 პაციენტში (7,7%), ხოლო დიფუზური ტოქსიკური ჩიყვი 9 პაციენტში (8,7%). აღსანიშნავია,

რომ შავი აკანტოზის ტიპური ლოკალიზაცია იყო კისრის უკანა და ილიის რეგიონი (ცხრილი 4).

ცხრილი 4. თანმხლები დაავადებები

დაავადებები	პაციენტთა რაოდენობა (n=104)	%
ჭარბი წონა	72	69.2
არტერიული ჰიპერტენზია	34	32.7
შავი აკანტოზი	15	14.4
შაქრიანი დიაბეტი, II ტიპი	13	12.5
ქრონიკული აუტოიმუნური თირეოიდიტი	8	7.7
დიფუზური ტოქსიკური ჩიყვი	9	8.7

n-პაციენტთა საერთო რაოდენობა

ენდომეტრიუმის და სარძევე ჯირკვლის ჰიპერპლაზიური პროცესების შესწავლამ უჩვენა, რომ სარძევე ჯირკვლის ფიბროზულ-ცისტური ავადმყოფობა აღინიშნება 28 პაციენტში (26,9%), ენდომეტრიუმის მარტივი ჯირკვლოვანი ჰიპერპლაზია 11 პაციენტში (10,6%), ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჯირკვლოვანი ჰიპერპლაზია 9 პაციენტში (8,7%), ხოლო საშვილოსნოს ლეიომიომა 5 პაციენტში (4,8%) (ცხრილი 5).

სისხლში ჰორმონებს დონის განსაზღვრამ გვიჩვენა, რომ მალუთეინიზებული ჰორმონის საშუალო დონე შეადგენს  $9,9 \pm 0,1$  ერთ./ლ-ს, ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის საშუალო დონე  $4,3 \pm 0,6$  ერთ./ლ-ს, პროლაქტინის საშუალო დონე  $443,7 \pm 2,7$  მკერთ./ლ-ს, ტესტოსტერონის საშუალო დონე  $4,8 \pm 0,9$  ნმოლი/ლ-ს, 17- $\beta$ -ჰიდროქსიპროგესტერონის საშუალო დონე  $2,7 \pm 0,5$  ნგ/მლ-ს, ესტრადიოლის საშუალო დონე  $635,8 \pm 2,3$  ნმოლი/ლ-ს, კორტიზოლის საშუალო დონე  $245,8 \pm 2,3$  ნმოლი/ლ-ს, ხოლო დეჰიდროეპიანდროსტერონ-სულფატის საშუალო დონე  $199,8 \pm 2,6$  ნგ/მლ (ცხრილი 6).

ყველა პაციენტს ჩაუტარდა ქირურგიული მკურნალობა, რომელიც მოიცავდა საკვერცხის დემედულაციას.

ცხრილი 5. ჰიპერპლაზიური პროცესები

ჰიპერპლაზიური პროცესები	პაციენტთა რაოდენობა (n=104)	%
სარძევე ჯირკვლის ფიბროზულ-ცისტური ავადმყოფობა	28	26.9
ენდომეტრიუმის მარტივი ჯირკვლოვანი ჰიპერპლაზია	11	10.6
ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჯირკვლოვანი ჰიპერპლაზია	9	8.7
საშვილოსნოს მიომა	5	4.8

ნ-პაციენტთა საერთო რაოდენობა

ცხრილი 6. საკვერცხის სტრომული ჰიპერტეკოზის და ჰიპერპლაზიის ჰორმონული მაჩვენებლები

ჰორმონი	საკვლევი ჯგუფი	საკონტროლო ჯგუფი	პP
მალუთენინიზებელი n=68 სე/ლ	9,9±0,1	4,9±0,51	<0,05
ფოლიკულომასტიმულირებელი n=68 სე/ლ	4,3±0,6	3,37±0,34	>0,05
მლჰ/ფმჰ	2,3±0,01	1,25±0,08	<0,05
პროლაქტინი n=83 სე/ლ	443,7±2,7	289,73±31,9	>0,05
ესტრადიოლი n=48 ნმოლი/ლ	635,8±2,3	348,33±6,83	>0,05
ტესტოსტერონი n=70 ნმოლი/ლ	4,8±0,9	1,3±0,05	<0,001



დეჰიდროეპინდროსტერონ- სულფატი n=65 ნგ/მლ	199,8±2,6	127,8±11,34	>0,01
17-ალფა- ჰიდროქსიპროგესტერონი n=65 ნგ/მლ	2,7±0,5	1,4±0,05	>0,01
კორტიზოლი n=56 ნმოლი/ლ	245,6±2,8	362,52±35,08	>0,01

ნ-პაციენტთა საერთო რაოდენობა

### 3.2. ჰისტოლოგიური გამოკვლევის შედეგები

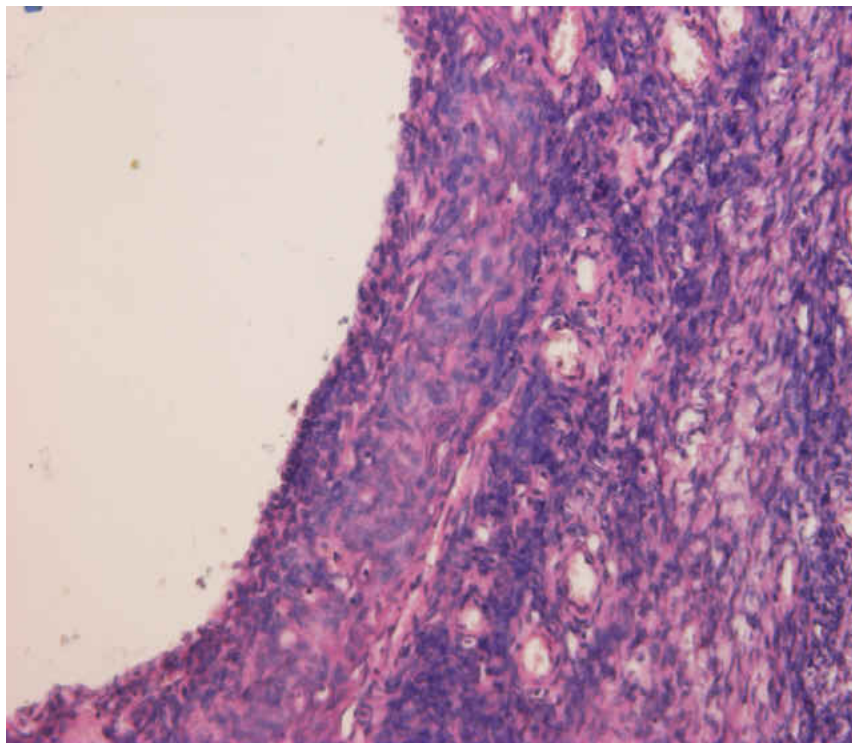
#### 3.2.1. I ჯგუფის ჰისტოლოგიური გამოკვლევის შედეგები

I ჯგუფში შედიოდა 33 პაციენტი საკვერცხის პოლიკისტოზით და თანმხლები სტრომული ჰიპერთეკოზით. ჰემატოქსილინ-ეოზინით და ვან გიზონით შეღებულ პრეპარატებში აღინიშნებოდა საკვერცხის პოლიკისტოზისათვის დამახასიათებელი მორფოლოგიური სურათი: ქერქოვანი შრის ზედაპირული ნაწილი ჰიპოცელულური და ფიბროზულია, შეიცავს ცისტურ ფოლიკულებს, რომლებშიც ვლინდება შედარებით მცირე რაოდენობით გრანულოზური უჯრედები, დიდი რაოდენობით ლუთეინიზებული შიგნითა თეკა უჯრედები. ყვითელი სხეული არ აღინიშნება. ქერქოვანი შრის ღრმა ნაწილი და ტვინოვანი შრე ჰიპერპლაზიურია და შეიცავს ლუთეინიზებულ სტრომულ უჯრედებს (სტრომული ჰიპერთეკოზი) (სურ. 1-3).

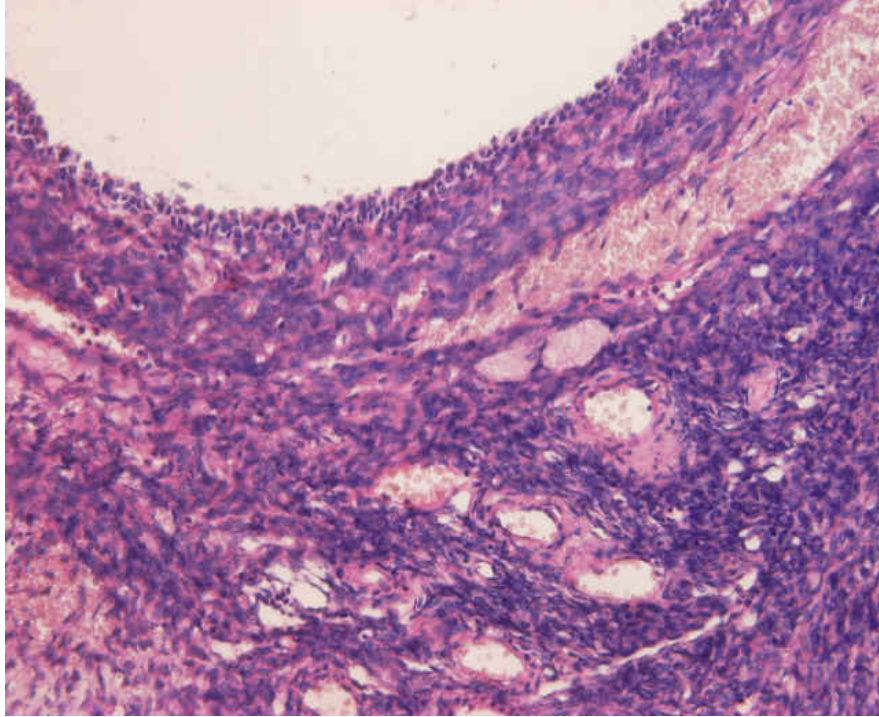
ცხრილი 7. I ჯგუფის ჰისტოლოგიური გამოკვლევის შედეგები

უჯრედები	I ჯგუფი
----------	---------

არალუთეინიზებული სტრომული უჯრედები	35.6±1.6
ლუთეინიზებული სტრომული უჯრედები	13.7±0.8
შიგნითა თეკა უჯრედები	21.9±1.4
გარეთა თეკა უჯრედები	13.2±0.8
გრანულოზური უჯრედები	16.3±0.8

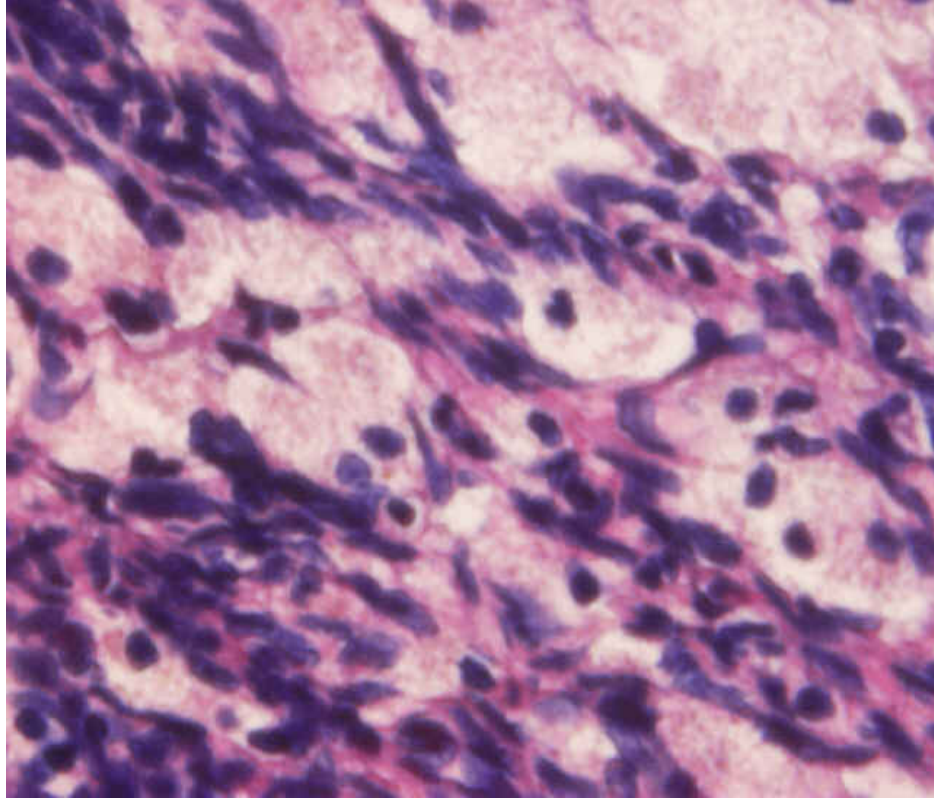


სურ. 1. საკვერცხის პოლიკისტოზი სტრომული ჰიპერთეკოზით, ცისტის კედელი ამოფენილია ლუთეინიზებული უჯრედებით. შეღებვა ჰემატოქსილინ-ეოზინით, X200.



სურ. 2. საკვერცხის პოლიკისტოზი სტრომული ჰიპერთეკოზით, ცისტის კედელი ამოფენილია ლუთეინიზებული უჯრედებით. შეღებვა ჰემატოქსილინ-ეოზინით, X400.

არალუთეინიზებული სტრომული უჯრედების საშუალო რაოდენობაა  $35.6 \pm 1.6$ , ლუთეინიზებული სტრომული უჯრედების საშუალო რაოდენობაა  $13.7 \pm 0.8$ , შიგნითა თეკა უჯრედების საშუალო რაოდენობაა  $21.9 \pm 1.4$ , გარეთა თეკა უჯრედების საშუალო რაოდენობაა  $13.2 \pm 0.8$ , ხოლო გრანულოზური უჯრედების საშუალო რაოდენობაა  $16.3 \pm 0.8$  (ცხრილი 7).

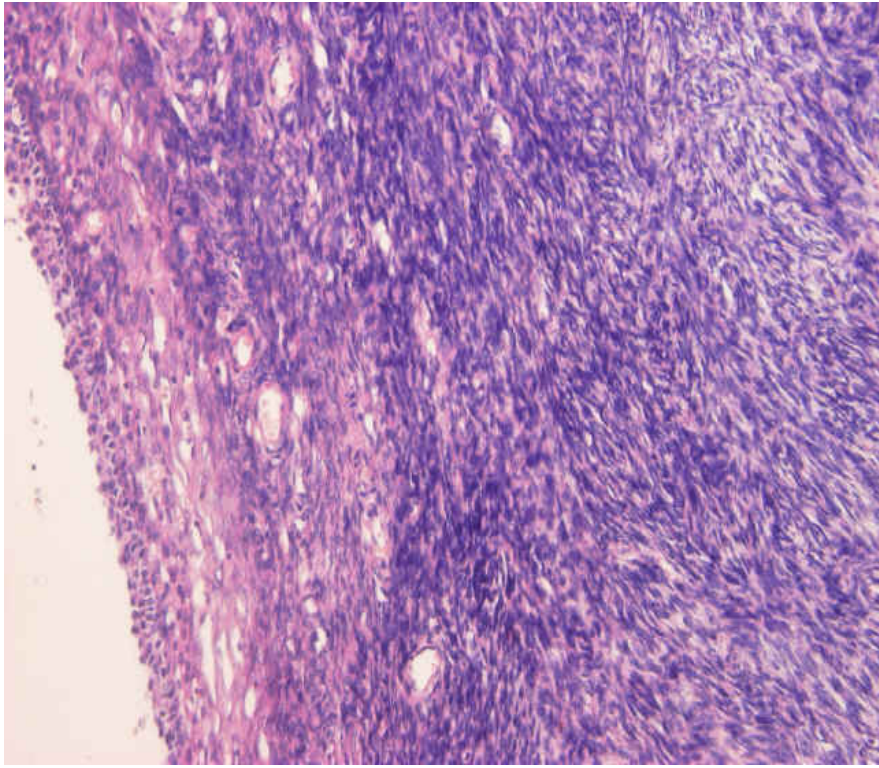


სურ. 3. საკვერცხის პოლიკისტოზი სტრომული ჰიპერტეკოზით, ლუთეინიზებული სტრომული უჯრედები. შეღებვა ჰემატოქსილინ-ეოზინით, X900.

### 3.2.2. II ჯგუფის ჰისტოლოგიური გამოკვლევის შედეგები

II ჯგუფში შედიოდა 28 პაციენტი საკვერცხის პოლიკისტოზით და თანმხლები სტრომული ჰიპერპლაზიით. ჰემატოქსილინ-ეოზინით და ვან გიზონით შეღებულ პრეპარატებში აღინიშნებოდა საკვერცხის პოლიკისტოზისათვის დამახასიათებელი მორფოლოგიური სურათი: ქერქოვანი შრის ზედაპირული ნაწილი ჰიპოცელულური და ფიბროზულია, შეიცავს ცისტურ ფოლიკულებს, რომლებშიც ვლინდება შედარებით მცირე რაოდენობით გრანულოზური უჯრედები, დიდი რაოდენობით ლუთეინიზებული შიგნითა თეკა უჯრედები. ყვითელი სხეული არ აღინიშნება. ქერქოვანი შრის ღრმა ნაწილი და ტვინოვანი შრე ჰიპერპლაზიურია და შეიცავს ჭარბი რაოდენობით სტრომულ უჯრედებს (სურ. 4-6).





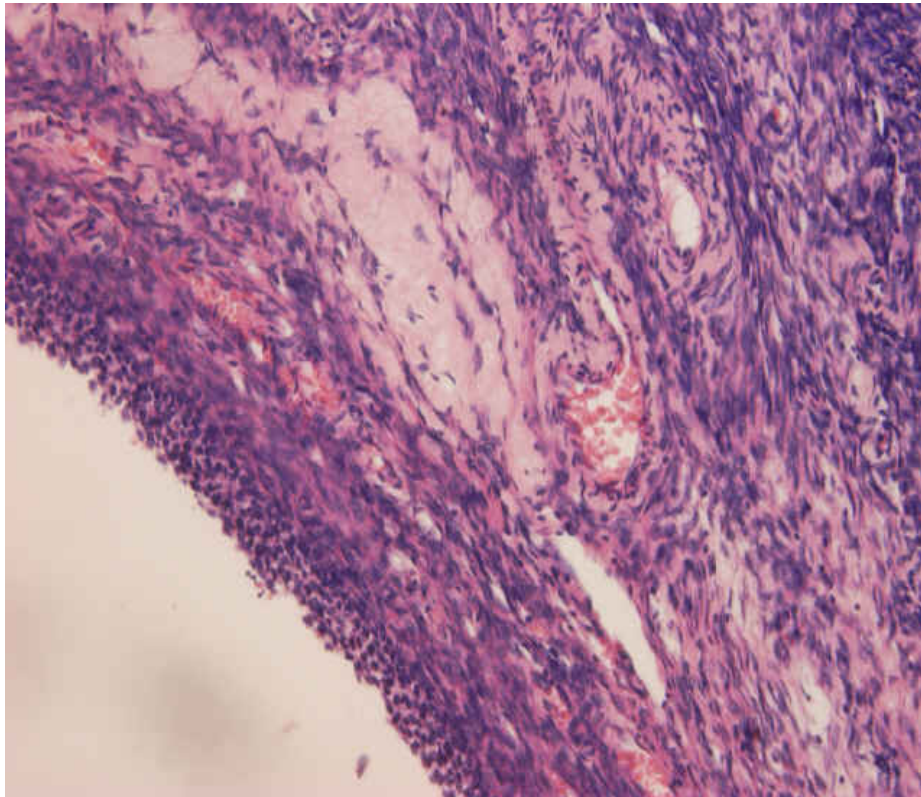
სურ. 4. საკვერცხის პოლიკისტოზი სტრომული ჰიპერპლაზიით, ცისტის კედელი, შეღებვა ჰემატოქსილინ-ეოზინით, X200.

არალუთენინიზებული სტრომული უჯრედების საშუალო რაოდენობაა  $38.6 \pm 1.4$ , შიგნითა თეკა უჯრედების საშუალო რაოდენობაა  $22.6 \pm 1.3$ , გარეთა თეკა უჯრედების საშუალო რაოდენობაა  $14.7 \pm 0.7$ , გრანულოზური უჯრედების საშუალო რაოდენობაა  $17.5 \pm 0.8$  (ცხრილი 8).

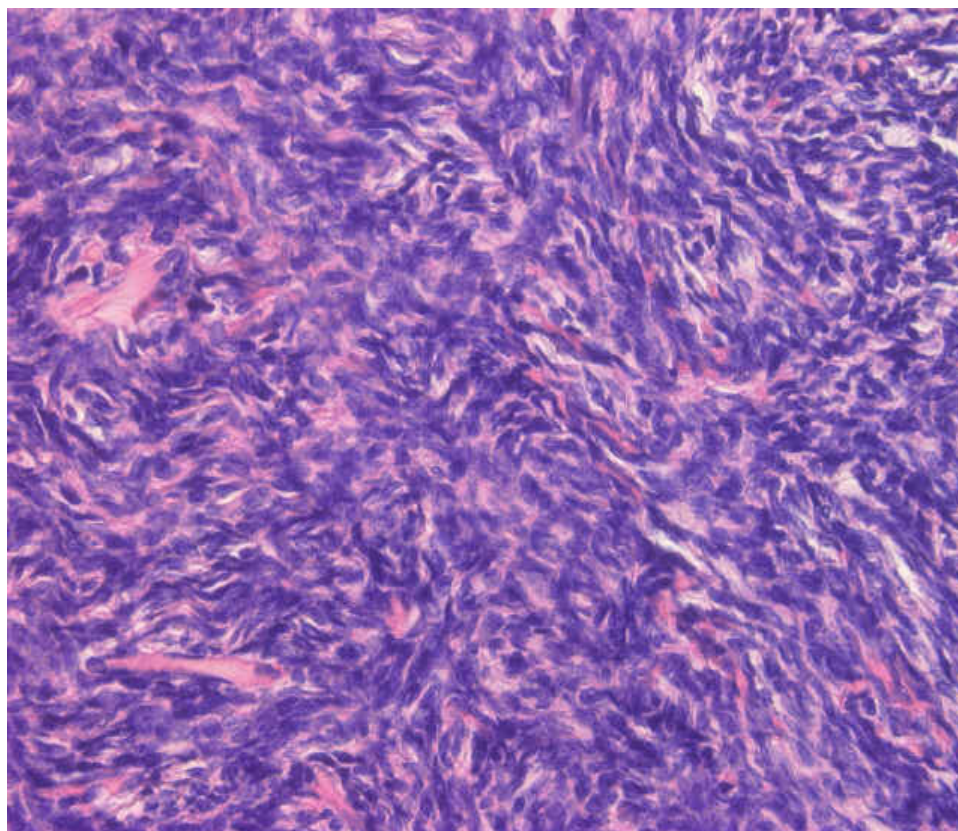
ცხრილი 8. II ჯგუფის ჰისტოლოგიური გამოკვლევის შედეგები

უჯრედები	II ჯგუფი
არალუთენინიზებული სტრომული უჯრედები	$38.6 \pm 1.4$
ლუთენინიზებული სტრომული უჯრედები	
შიგნითა თეკა უჯრედები	$22.6 \pm 1.3$

გარეთა თეკა უჯრედები	14.7±0.7
გრანულოზური უჯრედები	17.5±0.8



სურ. 5. საკვერცხის პოლიკისტოზი სტრომული ჰიპერპლაზიით, ცისტის კედელი, შეღებვა ჰემატოქსილინ-ეოზინით, X400.



სურ. 6. საკვერცხის პოლიკისტოზი სტრომული ჰიპერპლაზიით, შეღებვა ჰემატოქსილინ-ეოზინით, X900.

### 3.2.3. III ჯგუფის ჰისტოლოგიური გამოკვლევის შედეგები

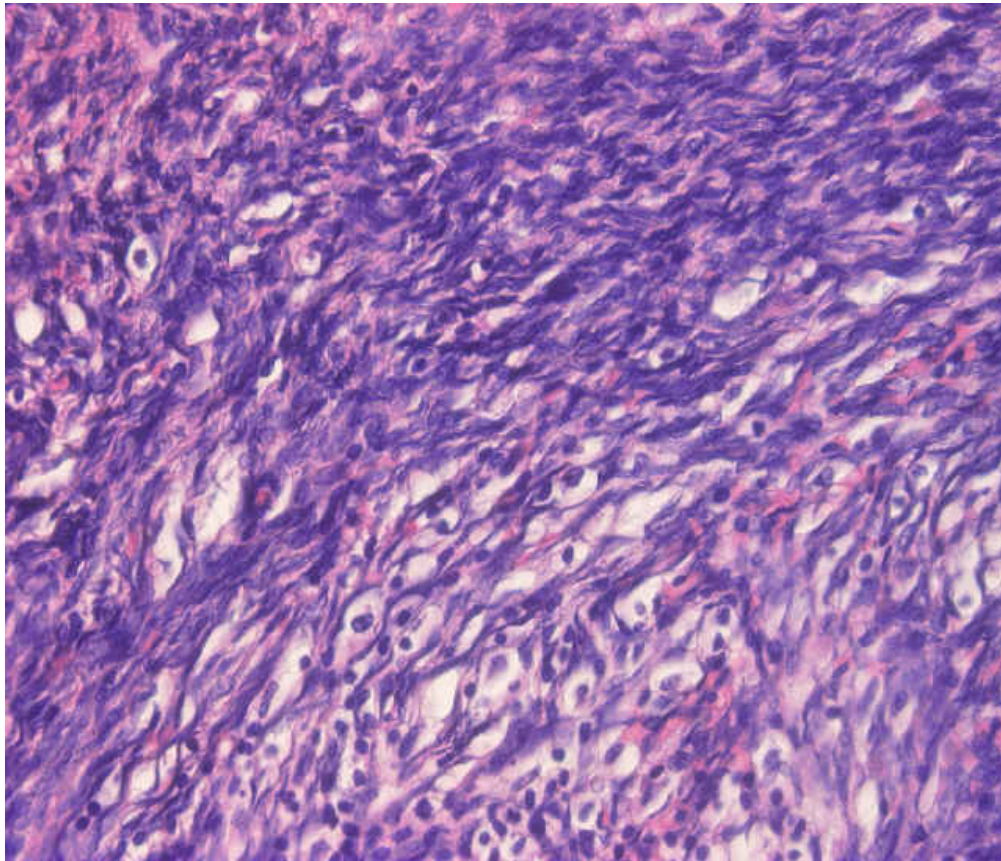
III ჯგუფში შედიოდა 24 პაციენტი საკვერცხის სტრომული ჰიპერტეკოზით. ჰემატოქსილინ-ეოზინით და ვან გიზონით შეღებულ პრეპარატებში აღინიშნება სტრომული უჯრედების ჰიპერპლაზია, რომელთა შორის ვლინდება ლუთეინიზებული სტრომული უჯრედების სხვადასხვა ზომის ჯგუფები, ფოლიკულები ატრეზიულია ან არ აღინიშნება, ყვითელი სხეული არ აღინიშნება (სურ. 7-9).

არალუთეინიზებული სტრომული უჯრედების საშუალო რაოდენობაა  $44.7 \pm 1.8$ , ლუთეინიზებული სტრომული უჯრედების საშუალო რაოდენობაა  $14.3 \pm 0.9$  (ცხრილი 9).

ცხრილი 9. III ჯგუფის ჰისტოლოგიური გამოკვლევის შედეგები

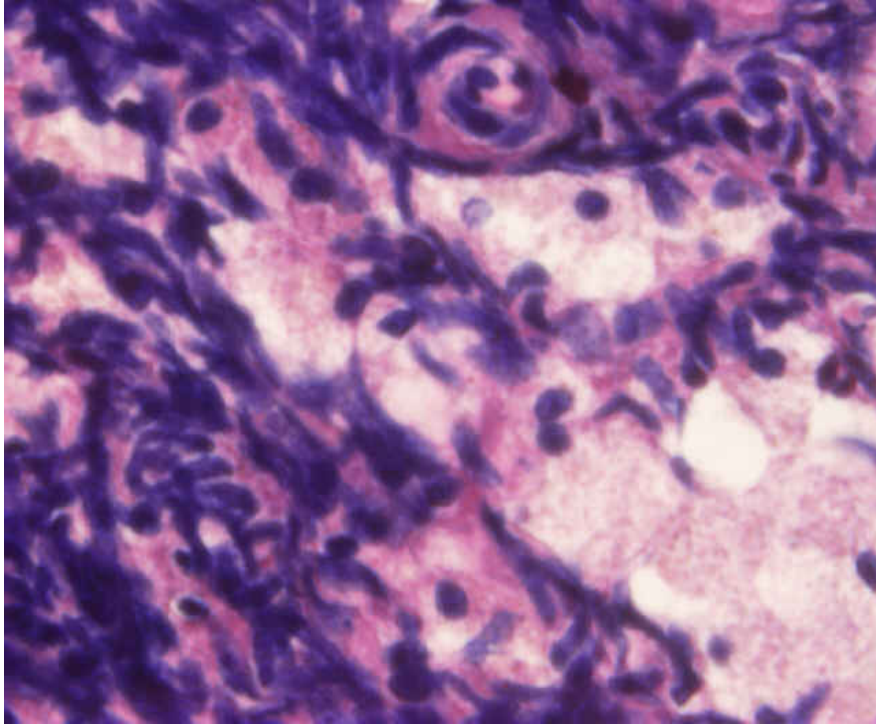


უჯრედები	III ჯგუფი
არალუთეინიზებული სტრომული უჯრედები	44.7±1.8
ლუთეინიზებული სტრომული უჯრედები	14.3±0.9
შიგნითა თეკა უჯრედები	
გარეთა თეკა უჯრედები	
გრანულოზური უჯრედები	

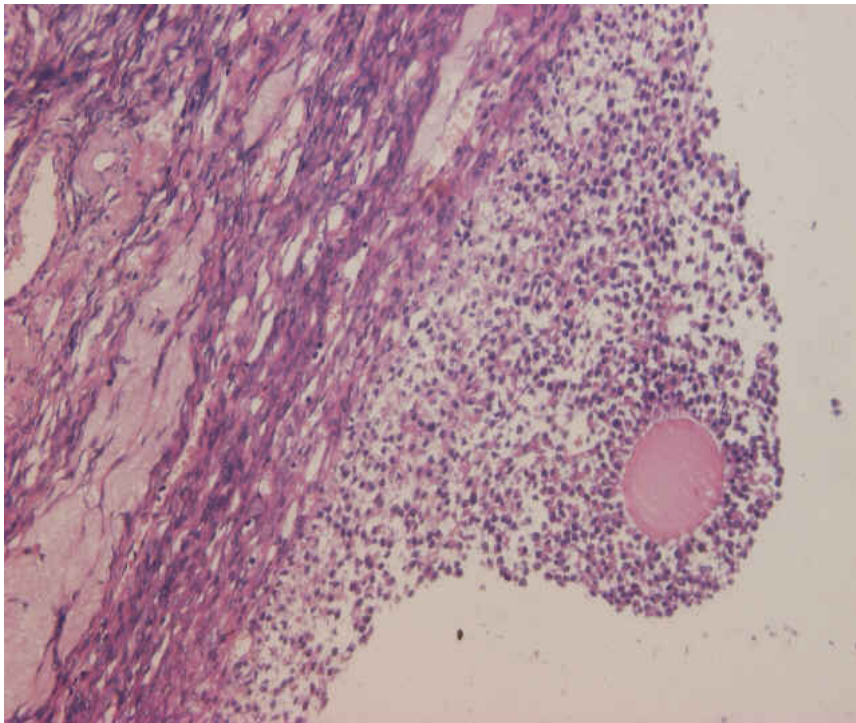


სურ. 7. საკვერცხის სტრომული ჰიპერთეკოზი, ლუთეინიზებული სტრომული უჯრედები, შეღებვა ჰემატოქსილინ-ეოზინით, X400.





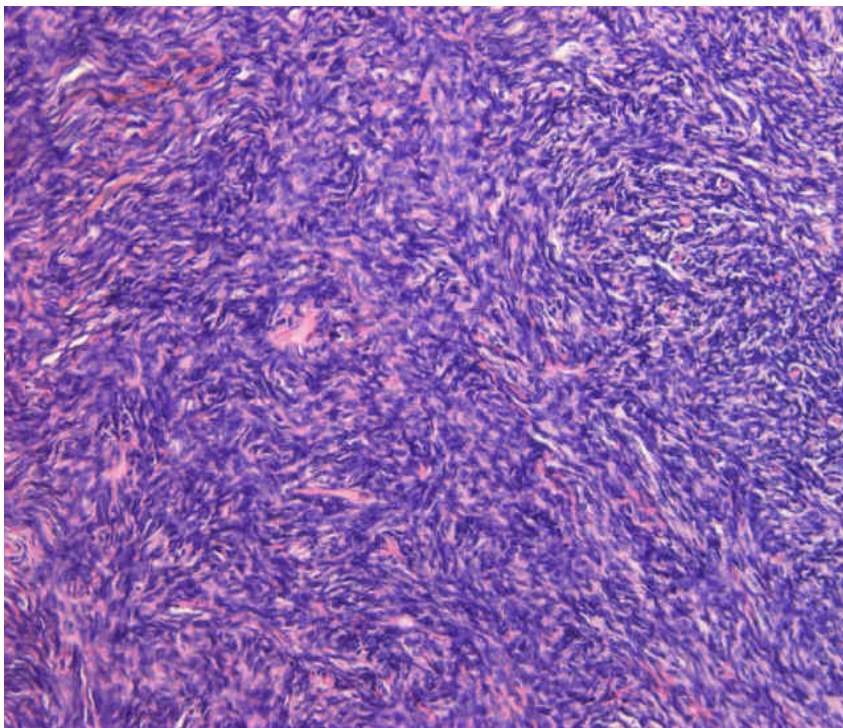
სურ. 8. საკვერცხის სტრომული ჰიპერთეკოზი, ლუთეინიზებული სტრომული უჯრედები, შეღებვა ჰემატოქსილინ-ეოზინით, X900.



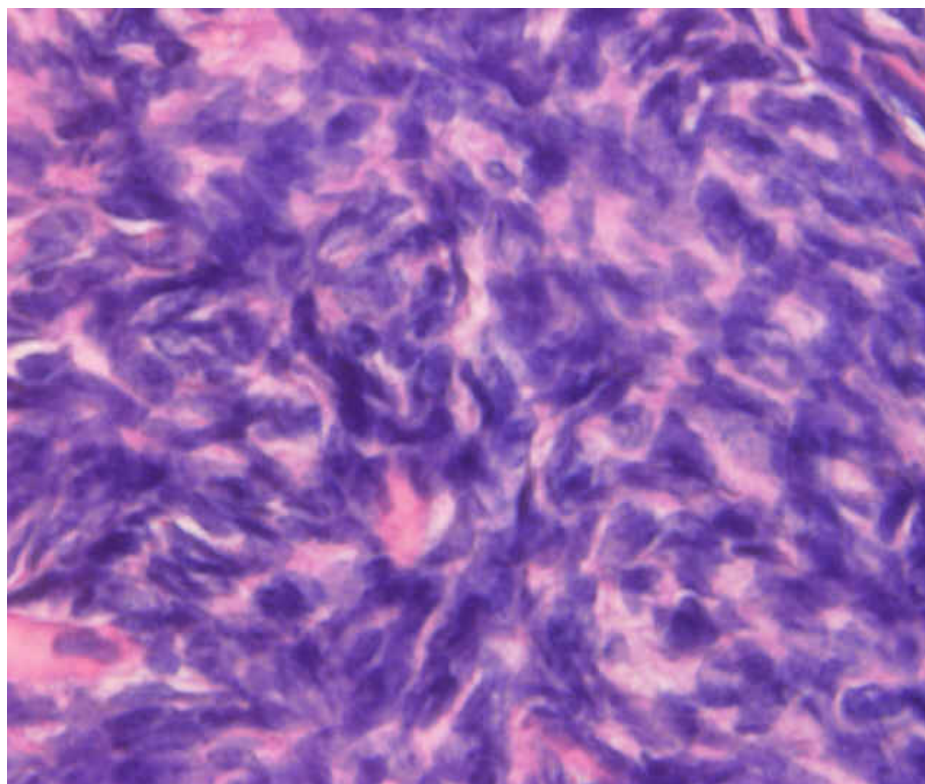
სურ. 9. საკვერცხის სტრომული ჰიპერთეკოზი, ატრეზიული მეორადი ფოლიკული, შეღებვა ჰემატოქსილინ-ეოზინით, X400.

### 3.2.4. IV ჯგუფის ჰისტოლოგიური გამოკვლევის შედეგები

IV ჯგუფში შედიოდა 19 პაციენტი საკვერცხის სტრომული ჰიპერპლაზიით. ჰემატოქსილინ-ეოზინით და ვან გიზონით შეღებულ პრეპარატებში აღინიშნება სტრომული უჯრედების ჰიპერპლაზია, ფოლიკულები ატრეზიულია ან არ აღინიშნება, ასევე, ყვითელი სხეული არ აღინიშნება. არალუთენიზებული სტრომული უჯრედების საშუალო რაოდენობაა  $62.6 \pm 1.9$  (ცხრილი 10, სურ. 10-11).



სურ. 10. საკვერცხის სტრომული ჰიპერტეკოზი, ლუთენიზებული სტრომული უჯრედები, შეღებვა ჰემატოქსილინ-ეოზინით, X400.



სურ. 11. საკვერცხის სტრომული ჰიპერტეკოზი, ლუთეინიზებული სტრომული უჯრედები, შეღებვა ჰემატოქსილინ-ეოზინით, X400.

ცხრილი 10. IV ჯგუფის ჰისტოლოგიური გამოკვლევის შედეგები

უჯრედები	IV ჯგუფი
არალუთეინიზებული სტრომული უჯრედები	62.6±1.9
ლუთეინიზებული სტრომული უჯრედები	
შიგნითა თეკა უჯრედები	
გარეთა თეკა უჯრედები	
გრანულოზური უჯრედები	

### 3.3. იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგები

#### 3.3.1. I ჯგუფის იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგები

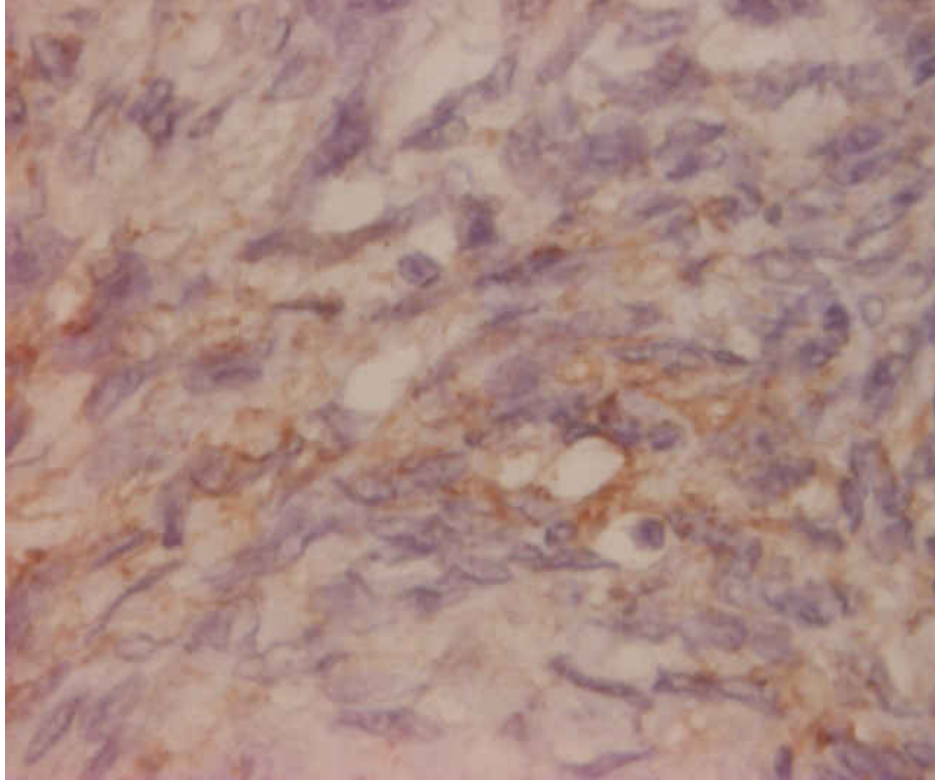
I ჯგუფში შედიოდა 33 პაციენტი საკვერცხის პოლიკისტოზით და თანმხლები სტრომული ჰიპერთეკოზით.

I ჯგუფის იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგებმა უჩვენა, რომ Ki-67 პოზიტიურია ლუთეინიზებულ სტრომულ უჯრედებში და გრანულოზურ უჯრედებში. არალუთეინიზებული სტრომული უჯრედები, გარეთა და შიგნითა თეკა უჯრედები, სისხლმილების ენდოთელური და გლუვკუნთოვანი უჯრედები Ki-67-ნეგატიურია. Ki-67-პოზიტიური ლუთეინიზებული სტრომული უჯრედების საშუალო რაოდენობაა  $11.2 \pm 0.7$  (სურ. 12), Ki-67-პოზიტიური გრანულოზური უჯრედების საშუალო რაოდენობაა  $7.5 \pm 0.6$  (ცხრილი 11).

ცხრილი 11. Ki-67-პოზიტიური უჯრედები I ჯგუფში

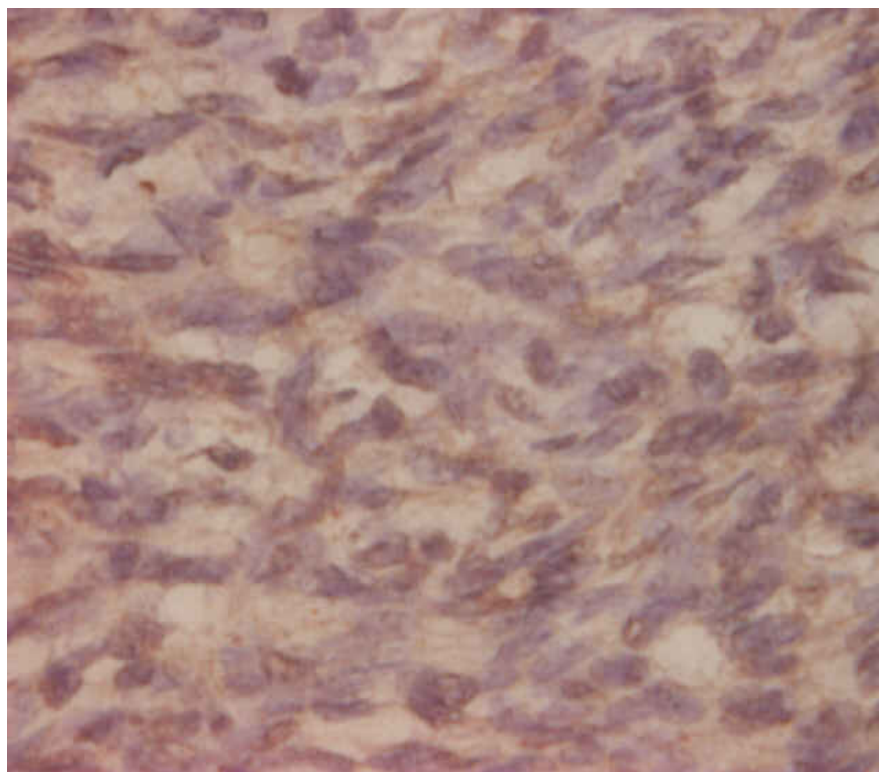
უჯრედები	I ჯგუფი
არალუთეინიზ. სტრომული უჯრედები	ნეგატიურია
ლუთეინიზებული სტრომული უჯრედები	$11.2 \pm 0.7$
შიგნითა თეკა უჯრედები	ნეგატიურია
გარეთა თეკა უჯრედები	ნეგატიურია
სისხლმილების ენდოთელური უჯრედები	ნეგატიურია
გლუვკუნთოვანი უჯრედები	ნეგატიურია
გრანულოზური უჯრედები	$7.5 \pm 0.6$





სურ. 12. Ki-67, ლუთეინიზებული სტრომული უჯრედები, იმუნოჰისტოქიმია, LSAB, DAB, X400.

I ჯგუფში Bcl-2 პოზიტიურია ლუთეინიზებულ სტრომულ უჯრედებში, შიგნითა და გარეთა თეკა უჯრედებში, გრანულოზურ უჯრედებში. სისხლმილების ენდოთელური და გლუკუნთოვანი უჯრედები, არალუთეინიზებული სტრომული უჯრედები Bcl-2-ნეგატიურია. Bcl-2-პოზიტიური ლუთეინიზებული სტრომული უჯრედების საშუალო რაოდენობაა  $10.9 \pm 0.5$  (სურ. 13), Bcl-2-პოზიტიური შიგნითა თეკა უჯრედების საშუალო რაოდენობაა  $7.4 \pm 0.3$ , Bcl-2-პოზიტიური გარეთა თეკა უჯრედების საშუალო რაოდენობაა  $5.6 \pm 0.4$ , Bcl-2-პოზიტიური გრანულოზური უჯრედების საშუალო რაოდენობაა  $9.8 \pm 0.4$  (ცხრილი 12).

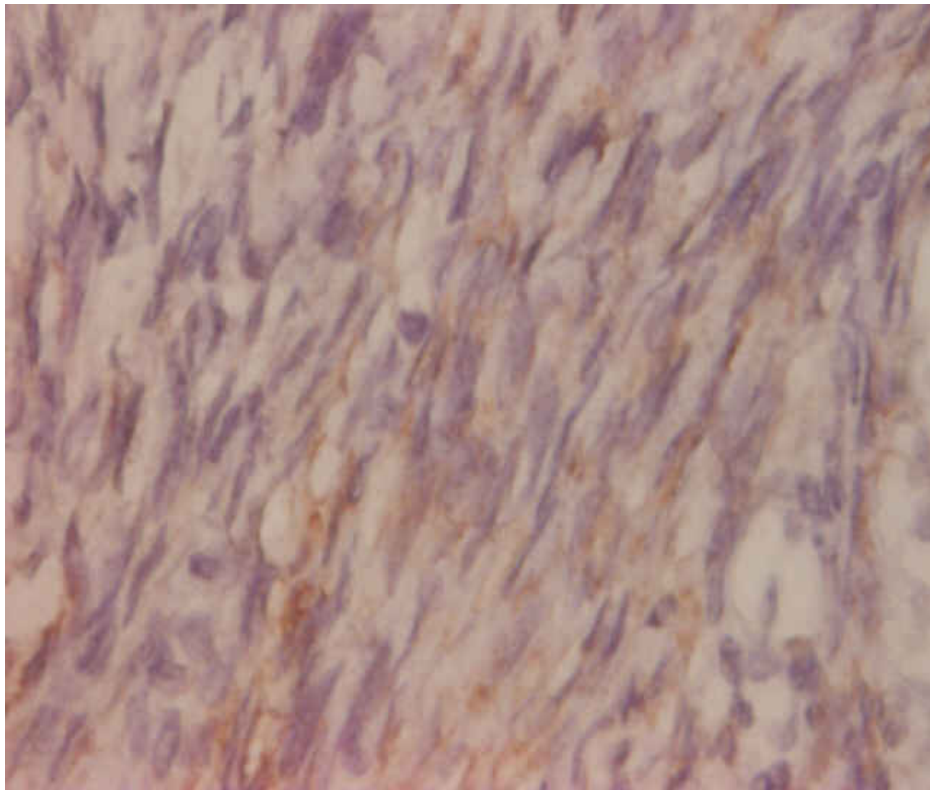


სურ. 13. Bcl-2, ლუთეინიზებული სტრომული უჯრედები, იმუნოჰისტოქიმია, LSAB, DAB, X400.

ცხრილი 12. Bcl-2-პოზიტიური უჯრედები I ჯგუფში

უჯრედები	I ჯგუფი
არალუთეინიზ. სტრომული უჯრედები	ნეგატიურია
ლუთეინიზებული სტრომული უჯრედები	10.9±0.5
შიგნითა თეკა უჯრედები	7.4±0.3
გარეთა თეკა უჯრედები	5.6±0.4
სისხლმილების ენდოთელური უჯრედები	ნეგატიურია
გლუვკუნთოვანი უჯრედები	ნეგატიურია
გრანულოზური უჯრედები	9.8±0.4

I ჯგუფში E კადჰერინი პოზიტიურია შიგნითა და გარეთა თეკა უჯრედებში, გრანულოზურ უჯრედებში. ლუთეინიზებული და არალუთეინიზებული სტრომული უჯრედები, სისხლძილების ენდოთელური და გლუვკუნთოვანი უჯრედები E კადჰერინზე ნეგატიურია. E კადჰერინზე პოზიტიური შიგნითა თეკა უჯრედების საშუალო რაოდენობაა  $9.7 \pm 0.4$ , E კადჰერინზე პოზიტიური გარეთა თეკა უჯრედების საშუალო რაოდენობაა  $6.8 \pm 0.3$ , E კადჰერინზე პოზიტიური გრანულოზური უჯრედების საშუალო რაოდენობაა  $10.3 \pm 0.5$  (ცხრილი 13).



სურ. 14. E კადჰერინი, ლუთეინიზებული სტრომული უჯრედები, იმუნოჰისტოქიმია, LSAB, DAB, X400.

ცხრილი 13. E კადჰერინზე პოზიტიური უჯრედები I ჯგუფში

უჯრედები	I ჯგუფი
არალუთეინიზ. სტრომული უჯრედები	ნეგატიურია
ლუთეინიზებული სტრომული უჯრედები	ნეგატიურია
შიგნიტა თეკა უჯრედები	9.7±0.4
გარეთა თეკა უჯრედები	6.8±0.3
სისხლმილების ენდოთელური უჯრედები	ნეგატიურია
გლუვკუნთოვანი უჯრედები	ნეგატიურია
გრანულოზური უჯრედები	10.3±0.5

### 3.3.2. II ჯგუფის იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგები

II ჯგუფში შედიოდა 28 პაციენტი საკვერცხის პოლიკისტოზით და თანმხლები სტრომული ჰიპერპლაზიით.

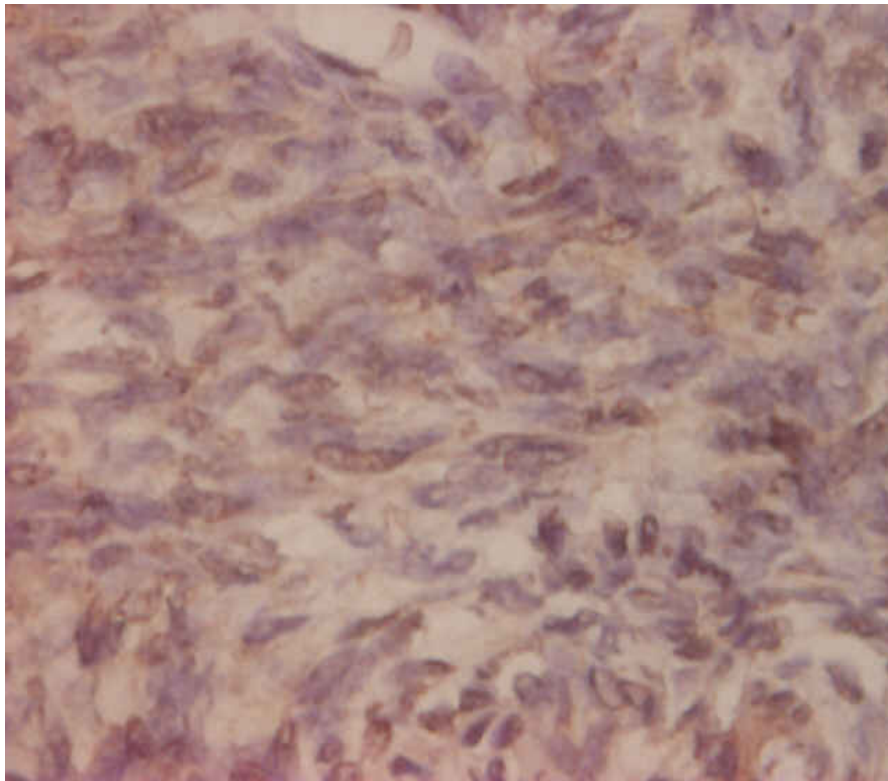
II ჯგუფის იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგებმა უჩვენა, რომ Ki-67 პოზიტიურია ჰიპერპლაზიურ არალუთეინიზებულ სტრომულ უჯრედებში, გრანულოზურ უჯრედებში, სისხლმილების ენდოთელურ და გლუვკუნთოვან უჯრედებში. გარეთა და შიგნიტა თეკა უჯრედები Ki-67-ნეგატიურია. Ki-67-პოზიტიური სტრომული უჯრედების საშუალო რაოდენობაა  $23.5 \pm 1.2$  (სურ. 15), Ki-67-პოზიტიური გრანულოზური უჯრედების საშუალო რაოდენობაა  $9.3 \pm 0.4$ , Ki-67-პოზიტიური ენდოთელური უჯრედების საშუალო რაოდენობაა  $4.1 \pm 0.4$ , Ki-67-პოზიტიური გლუვკუნთოვანი უჯრედების საშუალო რაოდენობა კი  $7.4 \pm 0.5$  (სურ. 16, ცხრილი 14).

ცხრილი 14. Ki-67-პოზიტიური უჯრედები II ჯგუფში

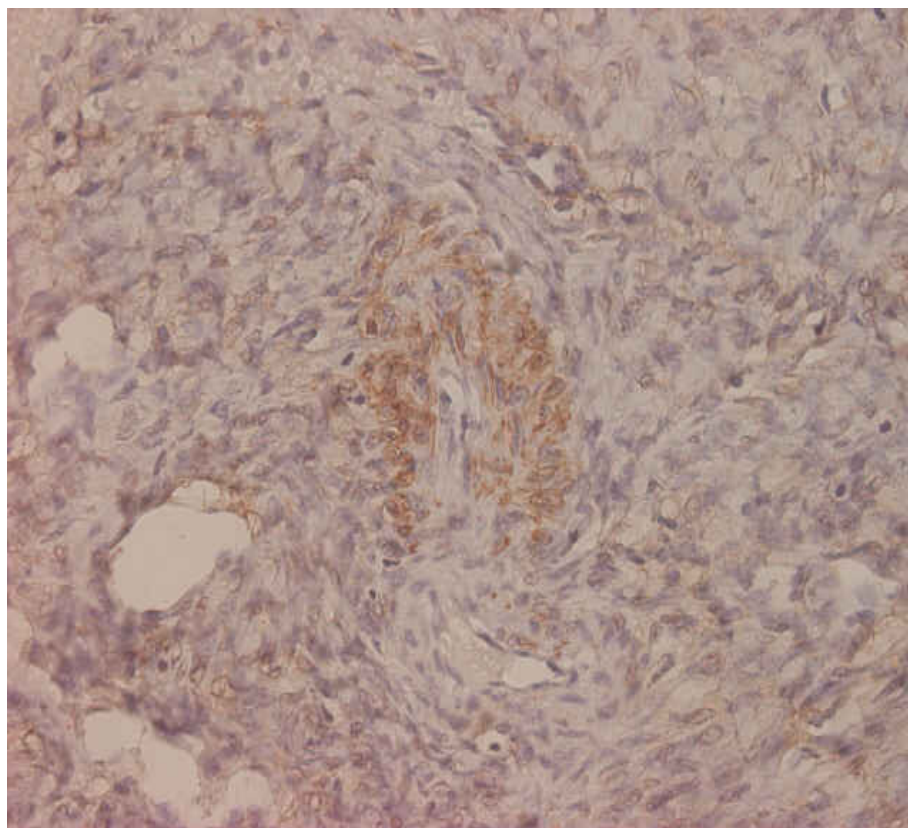
უჯრედები	II ჯგუფი
----------	----------



არალუთეინიზ. სტრომული უჯრედები	23.5±1,2
ლუთეინიზებული სტრომული უჯრედები	
შიგნითა თეკა უჯრედები	ნეგატიურია
გარეთა თეკა უჯრედები	ნეგატიურია
სისხლმილების ენდოთელური უჯრედები	4.1±0.4
გლუვკუნთოვანი უჯრედები	7.4±0.5
გრანულოზური უჯრედები	9.3±0.4

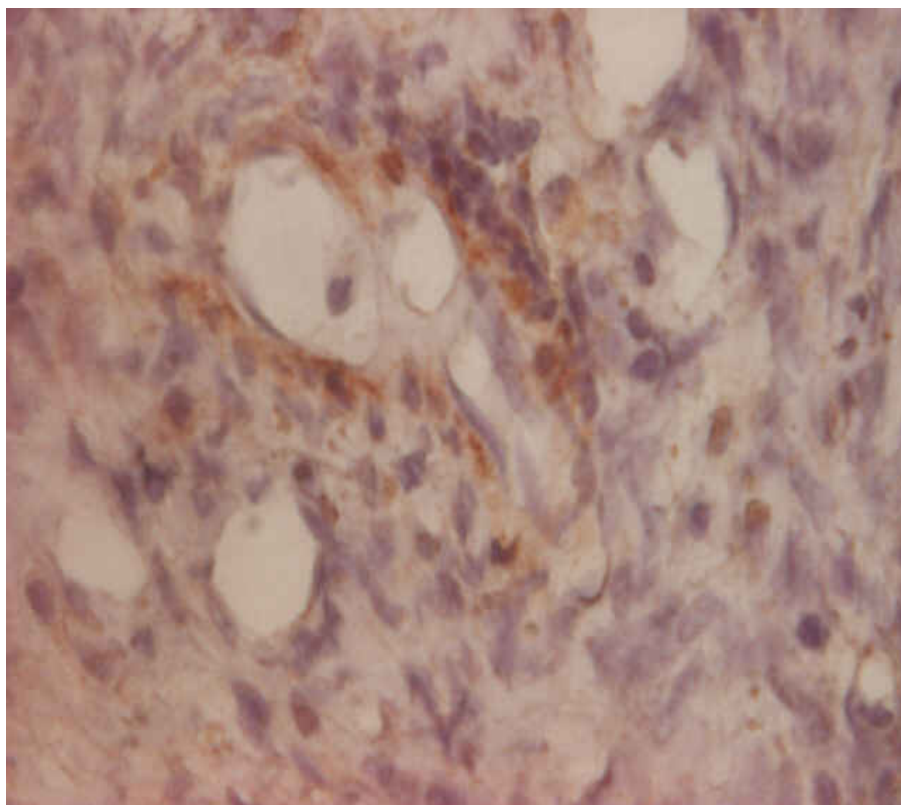


სურ. 15. Ki-67, არალუთეინიზებული სტრომული უჯრედები, იმუნოჰისტოქიმია, LSAB, DAB, X400.



სურ. 16. Ki-67, სისხლმილების ენდოთელური და გლუვკუნთოვანი უჯრედები, იმუნოჰისტოქიმია, LშAB, DAB, X400.

II ჯგუფში Bcl-2 პოზიტიურია გრანულოზურ უჯრედებში, სისხლმილების ენდოთელურ და გლუვკუნთოვან უჯრედებში. არალუთეინიზებული სტრომული უჯრედები, შიგნითა და გარეთა თეკა უჯრედები Bcl-2-ნეგატიურია. Bcl-2-პოზიტიური გრანულოზური უჯრედების საშუალო რაოდენობაა  $10.8 \pm 0.6$ , Bcl-2-პოზიტიური ენდოთელური უჯრედების საშუალო რაოდენობაა  $7.1 \pm 0.6$ , Bcl-2-პოზიტიური გლუვკუნთოვანი უჯრედების საშუალო რაოდენობაა  $6.1 \pm 0.5$  (სურ. 16, ცხრილი 15).

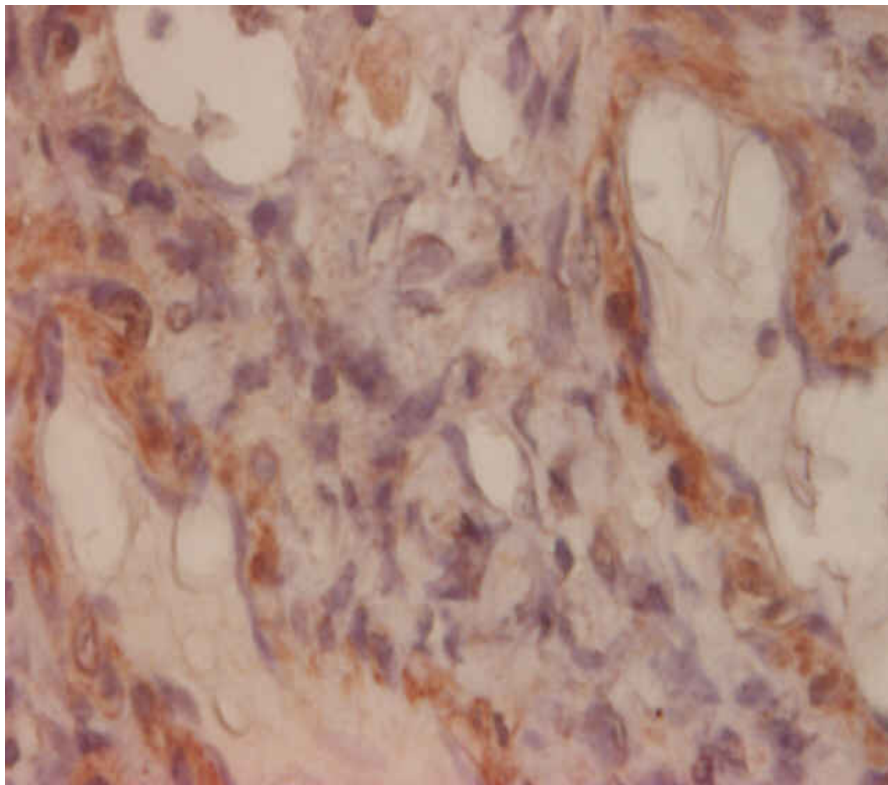


სურ. 16. Bcl-2, სისხლმილების ენდოთელური და გლუვკუნთოვანი უჯრედები, იმუნოჰისტოქიმია, LSAB, DAB, X400.

ცხრილი 15. Bcl-2-პოზიტიური უჯრედები II ჯგუფში

უჯრედები	II ჯგუფი
არალუთენინიზ. სტრომული უჯრედები	ნეგატიურია
ლუთენინიზებული სტრომული უჯრედები	
შიგნითა თეკა უჯრედები	ნეგატიურია
გარეთა თეკა უჯრედები	ნეგატიურია
სისხლმილების ენდოთელური უჯრედები	7.1±0.6
გლუვკუნთოვანი უჯრედები	6.1±0.5
გრანულოზური უჯრედები	10.8±0.6

II ჯგუფში E კადჰერინი პოზიტიურია შიგნითა და გარეთა თეკა უჯრედებში, გრანულოზურ უჯრედებში. ლუთეინიზებული სტრომული უჯრედები, სისხლმილების ენდოთელური და გლუვკუნთოვანი უჯრედები Bcl-2-ნეგატიურია. E კადჰერინზე პოზიტიური შიგნითა თეკა უჯრედების საშუალო რაოდენობაა  $7.1 \pm 0.6$ , E კადჰერინზე პოზიტიური გარეთა თეკა უჯრედების საშუალო რაოდენობაა  $8.1 \pm 0.5$ , E კადჰერინზე პოზიტიური გრანულოზური უჯრედების საშუალო რაოდენობაა  $11.2 \pm 0.8$  (სურ. 17 ცხრილი 16).



სურ. 17. E კადჰერინი, სისხლმილების ენდოთელური და გლუვკუნთოვანი უჯრედები, იმუნოჰისტოქიმია, LSAB, DAB, X400.

ცხრილი 16. E კადჰერინზე პოზიტიური უჯრედები II ჯგუფში

უჯრედები	II ჯგუფი
არალუთეინიზ. სტრომული უჯრედები	ნეგატიურია
ლუთეინიზებული სტრომული უჯრედები	
შიგნითა თეკა უჯრედები	7.1±0.6
გარეთა თეკა უჯრედები	8.1±0.5
სისხლმილების ენდოთელური უჯრედები	ნეგატიურია
გლუვკუნთოვანი უჯრედები	ნეგატიურია
გრანულოზური უჯრედები	11.2±0.8

### 3.3.3. III ჯგუფის იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგები

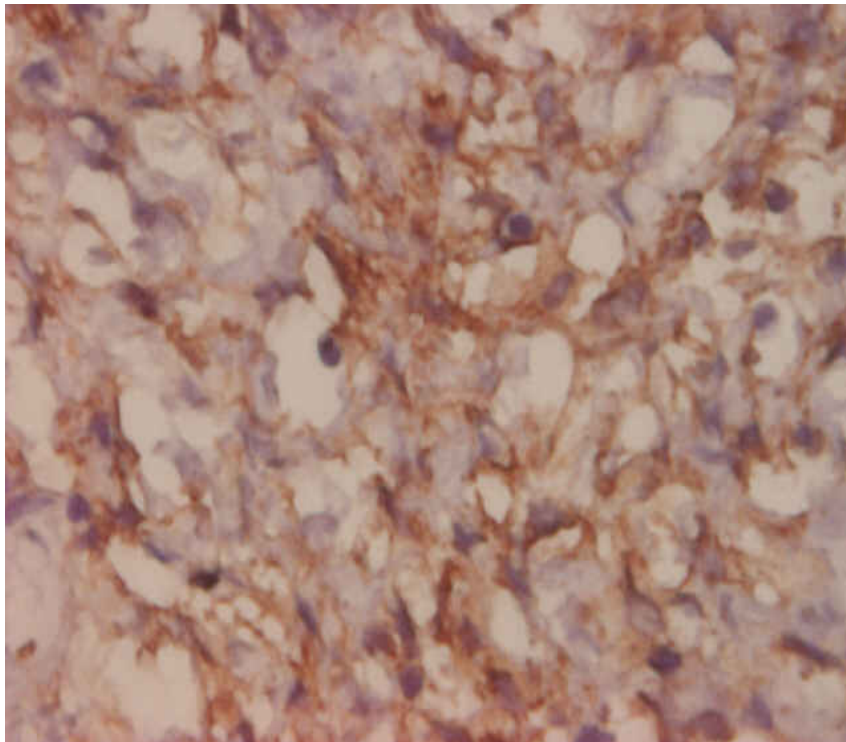
III ჯგუფში შედიოდა 24 პაციენტი საკვერცხის სტრომული ჰიპერტეკოზით.

III ჯგუფის იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგებმა უჩვენა, რომ Ki-67 პოზიტიურია მხოლოდ ლუთეინიზებულ სტრომულ უჯრედებში. სისხლმილების ენდოთელური და გლუვკუნთოვანი უჯრედები, არალუთეინიზებული სტრომული უჯრედები Ki-67-ნეგატიურია. Ki-67-პოზიტიური სტრომული უჯრედების საშუალო რაოდენობაა 15.4±0.8 (სურ. 18, ცხრილი 17).

ცხრილი 17. Ki-67-პოზიტიური უჯრედები III ჯგუფში

უჯრედები	III ჯგუფი
----------	-----------

არალუთეინიზ. სტრომული უჯრედები	ნეგატიურია
ლუთეინიზებული სტრომული უჯრედები	15.4±0.8
შიგნითა თეკა უჯრედები	
გარეთა თეკა უჯრედები	
სისხლმილების ენდოთელური უჯრედები	ნეგატიურია
გლუვკუნთოვანი უჯრედები	ნეგატიურია
გრანულოზური უჯრედები	



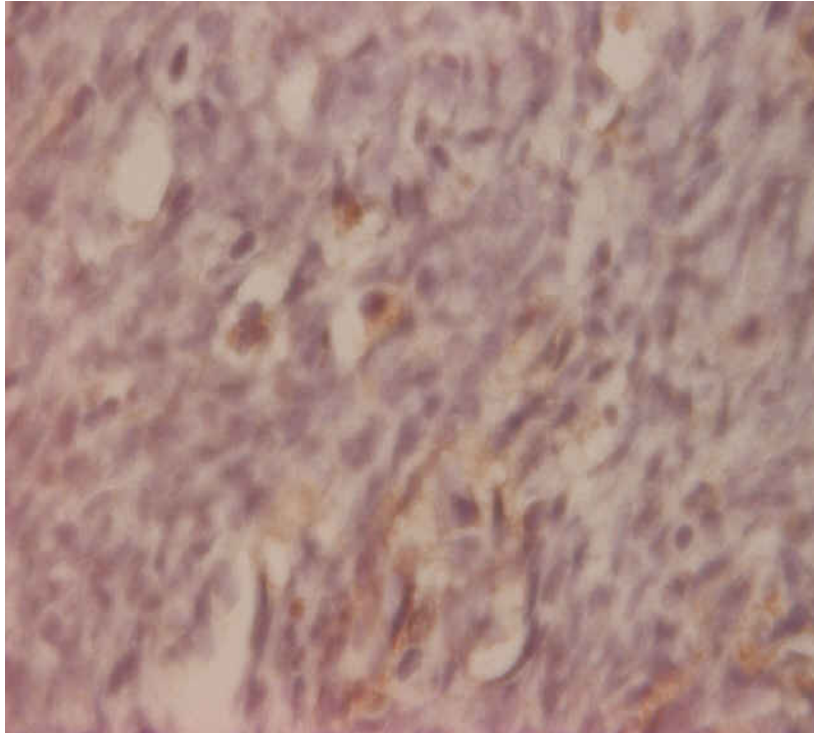
სურ. 18. Ki-67, ლუთეინიზებული სტრომული უჯრედები, იმუნოჰისტოქიმია, LSAB, DAB, X400.

III ჯგუფში Bcl-2 პოზიტიურია მხოლოდ ლუთეინიზებულ სტრომულ უჯრედებში. არალუთეინიზებული სტრომული უჯრედები, სისხლმილების ენდოთელური და



გლუკუქუნთოვანი უჯრედები Bcl-2-ნეგატიურია. Bcl-2-პოზიტიური ლუთეინიზებული სტრომული უჯრედების საშუალო რაოდენობაა  $4.3 \pm 0.4$  (სურ. 19, ცხრილი 18).

III ჯგუფში E კადჰერინი ყველა შესწავლილ უჯრედში (არალუთეინიზებული და ლუთეინიზებული სტრომული უჯრედები, სისხლმილების ენდოთელური უჯრედები, გლუკუქუნთოვანი უჯრედები) ნეგატიურია.



სურ. 19. Bcl-2, ლუთეინიზებული სტრომული უჯრედები, იმუნოჰისტოქიმია, LSAB, DAB, X400.

ცხრილი 18. Bcl-2-პოზიტიური უჯრედები III ჯგუფში

უჯრედები	III ჯგუფი
----------	-----------

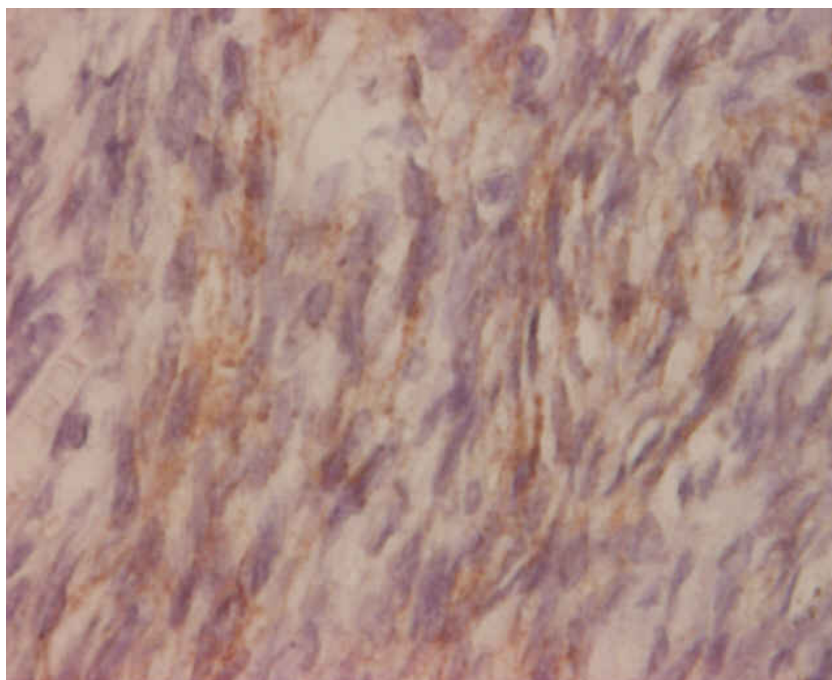
არალუთეინიზ. სტრომული უჯრედები	ნეგატიურია
ლუთეინიზებული სტრომული უჯრედები	4.3±0.4
შიგნითა თეკა უჯრედები	
გარეთა თეკა უჯრედები	
სისხლმილების ენდოთელური უჯრედები	ნეგატიურია
გლუვკუნთოვანი უჯრედები	ნეგატიურია
გრანულოზური უჯრედები	

### 3.3.4. IV ჯგუფის იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგები

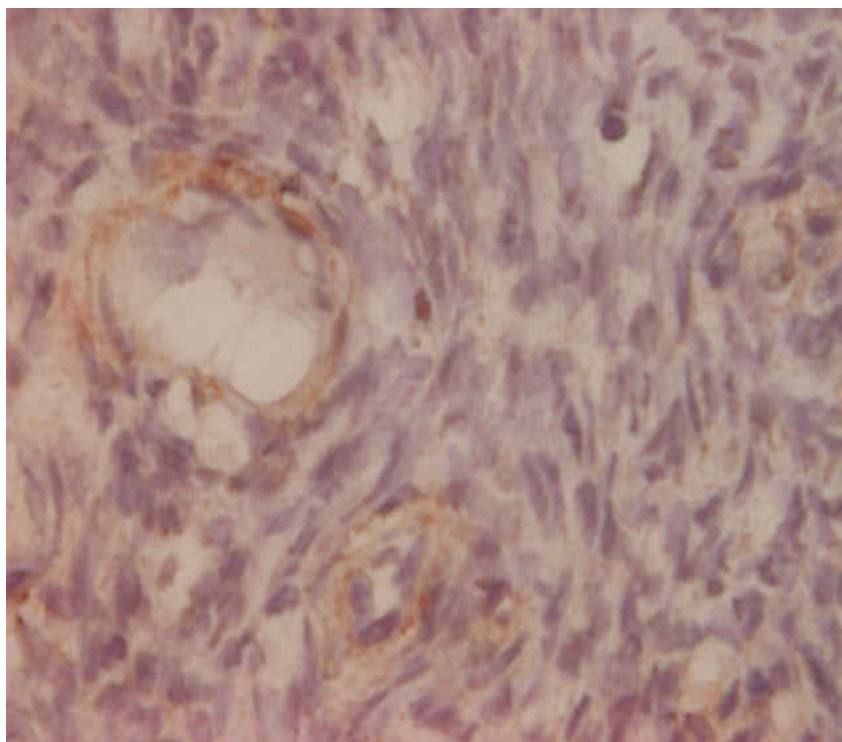
IV ჯგუფში შედიოდა 19 პაციენტი საკვერცხის სტრომული ჰიპერპლაზიით.

IV ჯგუფის იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგებმა უჩვენა, რომ Ki-67 პოზიტიურია ჰიპერპლაზიურ არალუთეინიზებულ სტრომულ უჯრედებში, სისხლმილების ენდოთელური და გლუვკუნთოვანი უჯრედებში. s Ki-67-პოზიტიური არალუთეინიზებული სტრომული უჯრედების საშუალო რაოდენობაა  $38.6 \pm 1.4$  (სურ. 20), Ki-67-პოზიტიური სისხლმილების ენდოთელური უჯრედების საშუალო რაოდენობაა  $3.5 \pm 0.4$ , Ki-67-პოზიტიური გლუვკუნთოვანი უჯრედების საშუალო რაოდენობაა  $6.9 \pm 0.3$  (ცხრილი 19).





სურ. 20. Ki-67, არალუთენიზებული სტრომული უჯრედები, იმუნოჰისტოქიმია, LSAB, DAB, X400.



სურ. 21. Ki-67, სისხლმილების ენდოთელური და გლუვკუნთოვანი უჯრედები, იმუნოჰისტოქიმია, LSAB, DAB, X400.

ცხრილი 19. Ki-67-პოზიტიური უჯრედები IV ჯგუფში

უჯრედები	IV ჯგუფი
არალუთეინიზ. სტრომული უჯრედები	38.6±1.4
ლუთეინიზებული სტრომული უჯრედები	
შიგნითა თეკა უჯრედები	
გარეთა თეკა უჯრედები	
სისხლმილების ენდოთელური უჯრედები	3.5±0.4
გლუვკუნთოვანი უჯრედები	6.9±0.3
გრანულოზური უჯრედები	

IV ჯგუფში Bcl-2 და E კადჰერინი ყველა შესწავლილ უჯრედში (არალუთეინიზებული სტრომული უჯრედები, სისხლმილების ენდოთელური უჯრედები, გლუვკუნთოვანი უჯრედები) ნეგატიურია.

IV თავი

საკუთარი გამოკვლევის შედეგების განსჯა

4.1. კლინიკური გამოკვლევის შედეგების განსჯა

ჩვენს მიერ გამოკვლეული რეპროდუქციული (19-დან 40 წლამდე) ასაკის პაციენტების მემკვიდრული ანამნეზის შესწავლით გამოვლინდა, რომ პაციენტთა 23%-ის დედას აღენიშნებოდა ჭარბი წონა, პაციენტთა 8,7%-ის მშობლები (დედა ან მამა) დაავადებული იყვნენ შაქრიანი დიაბეტით, პაციენტთა 4,6%-ის დედას აღენიშნებოდა მორფოლოგიურად დადასტურებული საკვერცხის სტრომული ჰიპერთეკოზი, პაციენტთა 6,7%-ის დე-

დას აღნიშნებოდა დიფუზური ტოქსიკური ჩიყვი, პაციენტთა 1,9%-ის დედა გარდაიცვალა საკვერცხის ავთვისებიანი სიმსივნით. აღნიშნული მონაცემები ადასტურებს ავტორთა ნაწილის (Feher L. et al, 1957., Fienberg R. 1972, 1974., Judd HL et al, 1973) მოსაზრებას, რომ საკვერცხის სტრომულ ჰიპერტეკოზს შეიძლება ჰქონდეს ოჯახური ხასიათი.

პაციენტთა კლინიკურ გამოვლინებათა შესწავლამ გვიჩვენა, რომ ჰირსუტიზმი აღნიშნება პაციენტთა 87,5%-ში. სხვა ავტორების (Пищулин, Яровая, Мальцева, Бронштейн, 1997) მიხედვით, ჰირსუტიზმი ვლინდება სტრომული ჰიპერტეკოზის მქონე პაციენტთა 98%-ში.

ჩვენს მიერ გამოკვლეული პაციენტებიდან ჭარბი წონა აღნიშნებოდა შემთხვევათა 69,2%-ში. Barbieri RL, Hornstein MD (1988) მიხედვით, გაცხიმოვნება კი აღნიშნება სტრომული თეკომატოზით დაავადებულთა 80-90%-ში, Пищулин, Яровая, Мальцева, Бронштейн (1997) მიხედვით, 90%-ში, Sasano et al. (1989) მონაცემებით კი მხოლოდ 33%-ში. Braithwaite S. et al, 1978., Madiedo G. et al (1985) მონაცემებით, სიმსუქნე უფრო ხშირია ახალგაზრდა პაციენტებში. სიმსუქნესთან ასოცირებულია, ასევე, სტრომული ჰიპერპლაზია (Boss JH et al, 1965).

ჭარბწონიან პაციენტთა 23,1%-ში გამოვლინდა სიმსუქნის ზედა ტიპი (ცხიმის უპირატესი დაგროვება მხრის სარტყლის და კისრის უკანა რეგიონში), დანარჩენ პაციენტებში (76,9%) კი აღნიშნებოდა უნივერსალური სიმსუქნე. Peiris-ის (1986) და Mitchell-ის (1988) გამოკვლევებმა დაადასტურა, რომ ზედა ტიპის გაცხიმოვნების დროს ადგილი აქვს ცხიმოვანი უჯრედების მოცულობის მნიშვნელოვან მომატებას, ინსულინის მიმართ ზომიერ და ძლიერ რეზისტენტობას, ქრონიკულ ჰიპერინსულინემიას და ხშირად ჰიპერანდროგენემიას (Rosenfield RL et al, 1993).

უნაყოფობა აღნიშნებოდა პაციენტთა 72,1%-ში, რაც ადასტურებს Пищулин, Яровая, Мальцева, Бронштейн (1997) შედეგებს, რომლის მიხედვითაც საკვერცხის სტრომული ჰიპერტეკოზი ხშირად ასოცირებულია ანოვულაციასთან, პირველად და მეორად უნაყოფობასთან. Rezai P., Lui P. (1994) მიხედვით, იწვევს პირველად ან მეორად უშვილობას წინ უძღვის ამენორეა.

გამოკვლეული პაციენტებიდან ოლიგომენორეა აღინიშნებოდა პაციენტთა 71.1%-ში, ხოლო ამენორეა პაციენტთა 20,2%-ში, რაც ეთანხმება Neves-E-Castro M. et al (1974) მონაცემებს, რომ ახალგაზრდა პაციენტებში შეიძლება აღინიშნოს მენსტრუაციული ციკლის დარღვევა ოლიგომენორეიდან მეორად ამენორეამდე.

თავის ტკივილი აღინიშნებოდა გამოკვლეულ პაციენტთა 41,3%-ში, რაც ეთანხმება სხვა ავტორების (Пищулин, Яровая, Мальцева, Бронштейн, 1997) მონაცემებს, რომლის მიხედვითაც, საკვერცხის სტრომული ჰიპერთეკოზის დროს თავის ტკივილები გაცილებით ხშირია, ვიდრე პოლიკისტოზის დროს.

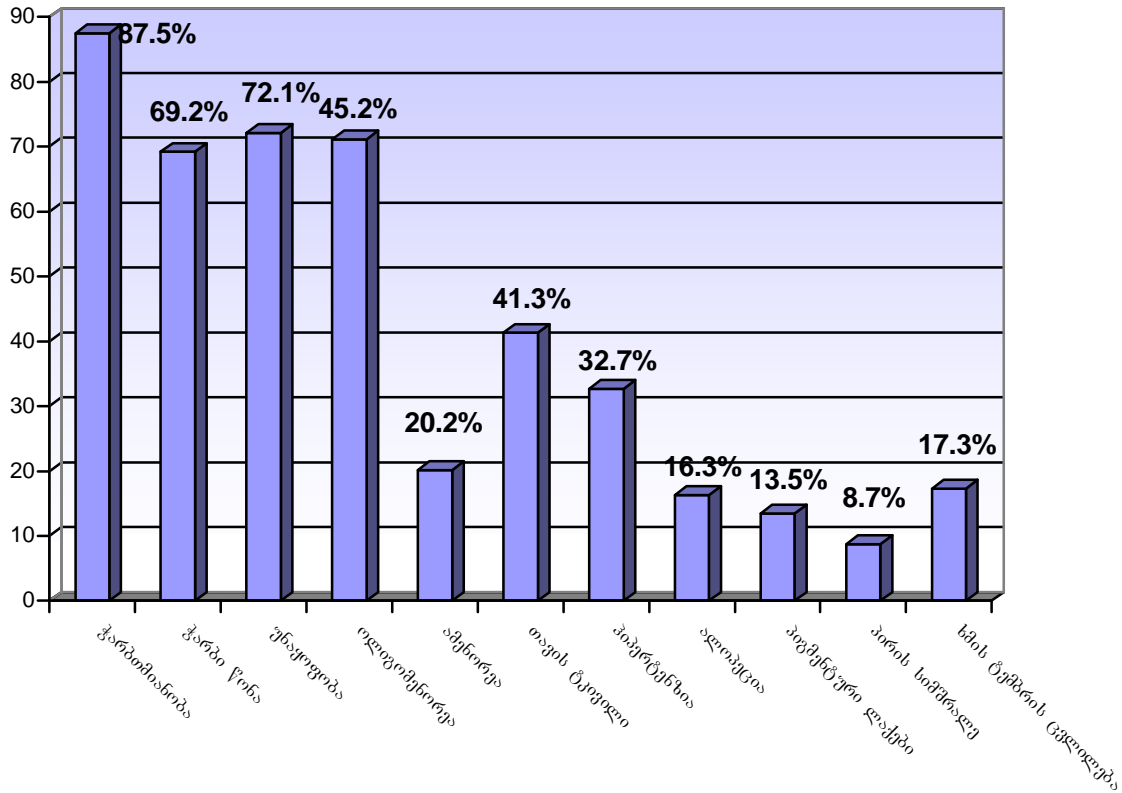
გამოკვლეული პაციენტებიდან ჰიპერტენზია აღინიშნებოდა შემთხვევათა 32,7%-ში, რაც აღწერილია სხვა ავტორების მიერაც. Sasano et al. (1989) მონაცემებით, მორფოლოგიურად დადასტურებული სტრომული ჰიპერთეკოზის შემთხვევათა 27%-ში გამოვლინდა არტერიული ჰიპერტენზია. ჰიპერტენზიასთან ასოცირებულია სტრომული ჰიპერპლაზიაც (Boss JH et al, 1965). ჰიპერტენზია უფრო ხშირია ახალგაზრდა პაციენტებში (Braithwaite S. et al, 1978., Madiedo G. et al, 1985).

ალოპეცია გამოვლინდა ჩვენს მიერ გამოკვლეული პაციენტების 16,3%-ში, რაც ახლოს დგას Пищулин, Яровая, Мальцева, Бронштейн (1997) შედეგებთან, რომლის მიხედვითაც ალოპეცია გამოვლინდა 18%-ში.

კანის პიგმენტური ლაქები აღწერილი იქნა პაციენტთა 13,5%-ში, რაც ეთანხმება Пищулин, Яровая, Бронштейн (1997) მონაცემებს (დიაგრ 1).

გამოკვლეულ პაციენტებში ყველაზე დამახასიათებელი კლინიკურ გამოვლინებას წარმოადგენდა ვირილიზაციის სინდრომი, რომელიც მოიცავს ჰირსუტიზმს (სახის ჭარბთმიანობა მამაკაცური ტიპით), ჰიპერტრიქოზს (ზოგადი ჭარბთმიანობა), ალოპეციას (გამელოტება მამაკაცური ტიპით), ბარიფონიას (ხმის ტემბრის დაქვეითება), სხეულის დეფემინიზაციას (მხრის სარტყლის კუნთოვანი მასის გაზრდა და მენჯის გარშემოწერილობის შემცირება), ანდროგენულ დერმატოპათიას (ვულგარული აკნე და ცხიმოვანი სეზორეა), კლიტორის ჰიპერტროფიას ან ვირილიზაციას.

დიაგრამა 1. კლინიკურ გამოვლინებათა სიხშირე



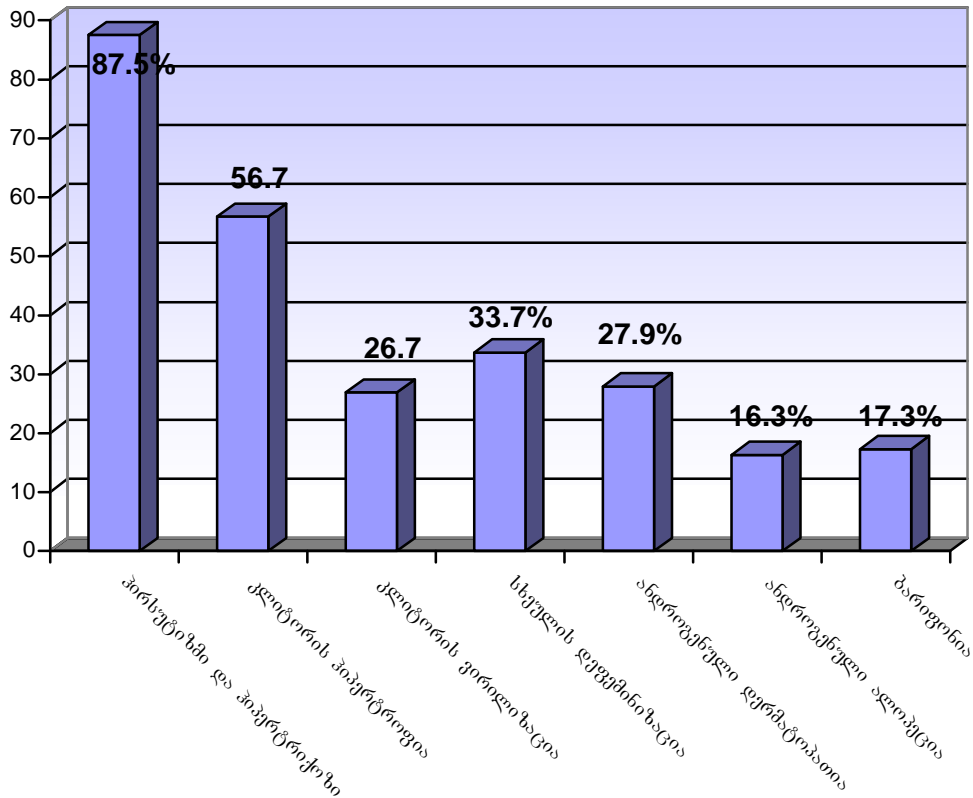
მრავალი ავტორის აზრით (Boss, Schippel, Farber, 1974., Haney AF. 1987., van Heyningen C. et al, 1988., Schwartz U. et al, 1986), სტრომული თეკომატოზის ყველაზე ტიპური ნიშანია ვირილიზაციის სინდრომი. ვირილიზაცია უფრო დამახასიათებელია ახალგაზრდა პაციენტებისათვის (Katz M. et al, 1977., Nikolaeva M. et al, 1997), ასევე, უფრო ხშირია სტრომული ჰიპერტეკოზის დროს (Сметник (1995).

აღნიშნული კლინიკური ნიშნებიდან ჰირსუტიზმი და ჰიპერტრიქოზი აღინიშნებოდა პაციენტთა 87,5%-ში, კლიტორის ჰიპერტროფია პაციენტთა 56.7%-ში, კლიტორის ვირილიზაცია პაციენტთა 26.9%-ში, სხეულის დეფემინიზაცია პაციენტთა 33,7%-ში, ანდროგენული დერმატოპათია პაციენტთა 27,9%-ში, ანდროგენული ალოპეცია პაციენტთა 16,3%-ში, ხოლო ბარიფონია პაციენტთა 17,3%-ში.

Пищулин, Яровая, Мальцева, Бронштейн (1997) მიხედვით, ჰირსუტიზმი ვლინდება საკვერცხის სტრომული ჰიპერტეკოზის შემთხვევაში 90%-ში. თმის ჭარბი ზრდა აღინიშნება სახეზე, ზედა ტუჩზე, სარძევე ჯირკვლების დვრილების გარშემო, თეთრ ხაზზე,

ასევე ზედა და ქვედა კიდურებზე. ბოქვენზე აღინიშნება მამაკაცის ტიპის თმიანობა (Travis R. et al, 1965). პირსუტიზმი და ჰიპერტრიქოზი შეიძლება შერწყმული იყოს დეფემინიზაციის ნიშნებთან, როგორცაა კლიტორის ჰიპერტროფია, ხმის ტემბრის დაქვეითება, ალოპეცია, მხრის სარტყლის კუნთოვანი ქსოვილის ჰიპერტროფია (Dunaif 1980) (დიაგრამა 2).

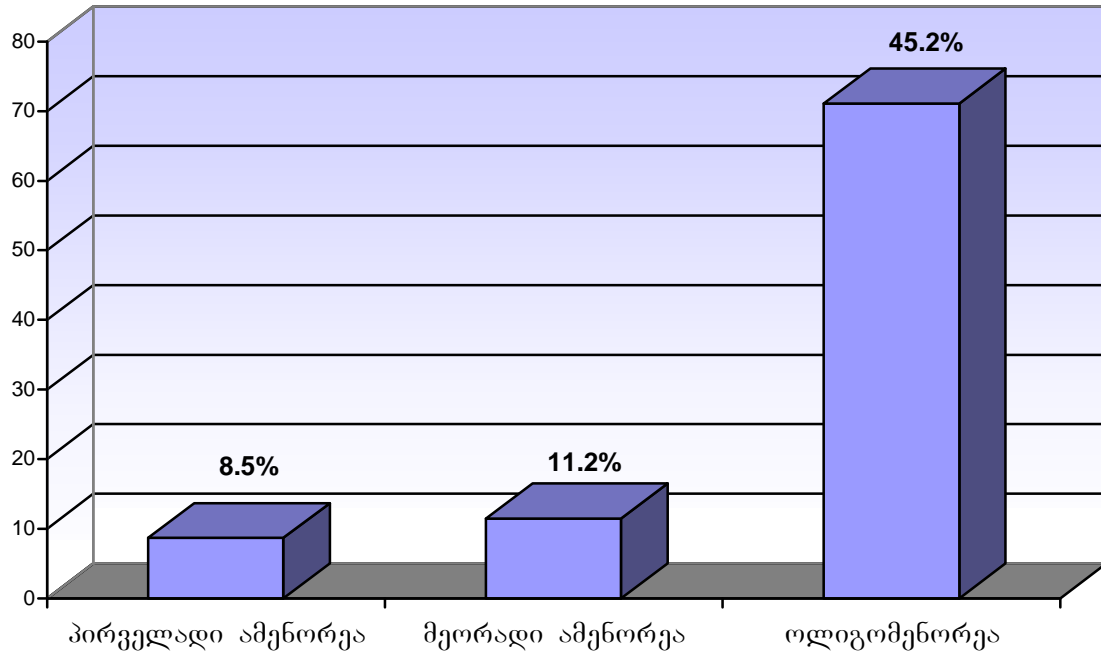
დიაგრამა 2. ვირილიზაციის სინდრომის გამოვლინებათა სიხშირე



მენსტრუაციული ციკლის დარღვევათა მქონე პაციენტების დეტალურმა კლინიკურმა გამოკვლევამ გვიჩვენა, რომ პირველადი ამენორეა აღინიშნებოდა პაციენტთა 8,7%-ში, მეორადი ამენორეა პაციენტთა 11,5%-ში, ხოლო ოლიგომენორეა პაციენტთა 71,1%-ში. ოლიგომენორეის მქონე ყველა პაციენტში აღინიშნებოდა ანოვულაცია (მონოფაზური მრუდი რექტალური ტემპერატურის გაზომვისას). Пищулин, Яровая, Мальцева,

Бронштейн (1997) მიხედვით, ოლიგომენორეა ვლინდება 42%ში, პირველადი ამენორეა 10%-ში, მეორადი ამენორეა 48%-ში (დიაგრამა 3).

დიაგრამა 3. მენსტრუაციული ციკლის დარღვევათა სიხშირე



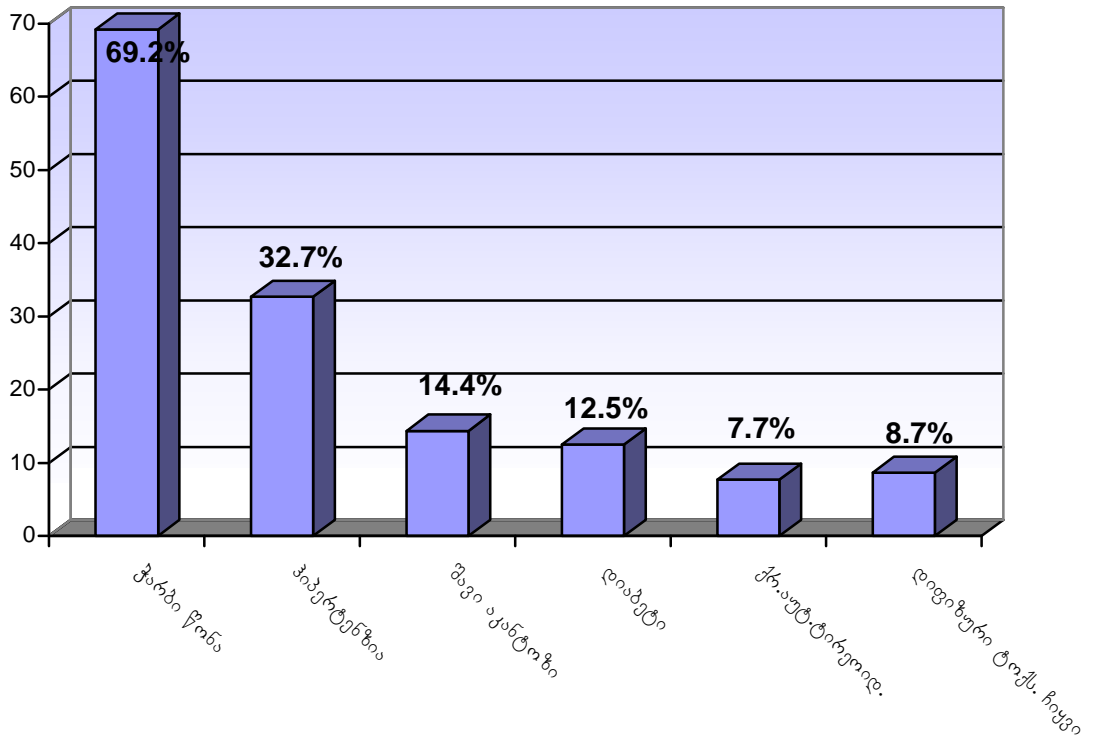
გამოკვლევული პაციენტებიდან შავი აკანტოზი გამოვლინდა შემთხვევათა 14,4%-ში. Kahn-ის აზრით, სტრომული ჰიპერთეკოზის შერწყმა acanthosis nigrican-თან შემთხვევათა 90%-ში ქრონიკულ ჰიპერინსულინემიის დერმატოლოგიურ ნიშანს წარმოადგენს. ამ აზრს იზიარებენ Hofmann, Scally et al. (1985). სტრომული თეკომატოზით დაავადებულებს ხშირად აღენიშნება acanthosis nigricans გაცხიმოვნებასა და არტერიულ ჰიპერტენზიასთან ერთად (Kapasi A. et al, 1994., Dunaif A. et al, 1985).

შაქრიანი დიაბეტის II ტიპი აღწერილი იქნა გამოკვლევულ პაციენტთა 12,5%-ში. Sasano et al. (1989) მონაცემებით, შაქრიანი დიაბეტი გამოვლინდა მორფოლოგიურად დადასტურებული სტრომული ჰიპერთეკოზის შემთხვევათა 20%-ში. Nagamani et al. (1986) მიუთითებენ, რომ სტრომული ჰიპერთეკოზის დროს აღინიშნება ინსულინისადმი რეზისტენტობის მაღალი ხარისხი და ინსულინი ასტიმულირებს საკვრცხის სტრომაში ანდროგენების სინთეზს, რაც მნიშვნელოვანია სტრომული თეკომატოზის პათოგენეზში.

ინსულინისადმი რეზისტენტობის განვითარებაში დიდი მნიშვნელობა აქვს გაცხიმოვნებას. ინსულინი იწვევს სტრომული ჰიპერთეკოზის და პოლიკისტოზის მსგავს ჰისტოლოგიურ ცვლილებებს და შესაძლოა წარმოადგენს ფოლიკულოგენეზის ერთ-ერთ ინჰიბიტორს (Kuscu NK et al, 2002). Яровая-მ (1988) დაადგინა, რომ სტრომული თეკომატოზის ყველა შემთხვევაში აღინიშნება ჰიპერინსულინიზმი და ნახშირწყლოვანი ცვლის დარღვევა.

გამოკვლევულ პაციენტთა 7,7%-ში აღწერილი იქნა ქრონ. აუტოიმუნური თირეოიდიტი, 8,7%-ში დიფ. ტოქს. ჩიყვი, სარძევე ჯირკვლის ფიბროზულ-ცისტური ავადმყოფობა 26,9%-ში. (დიაგრ.4)

დიაგრამა 4. თანმხლებ დაავადებებთან სიხშირე



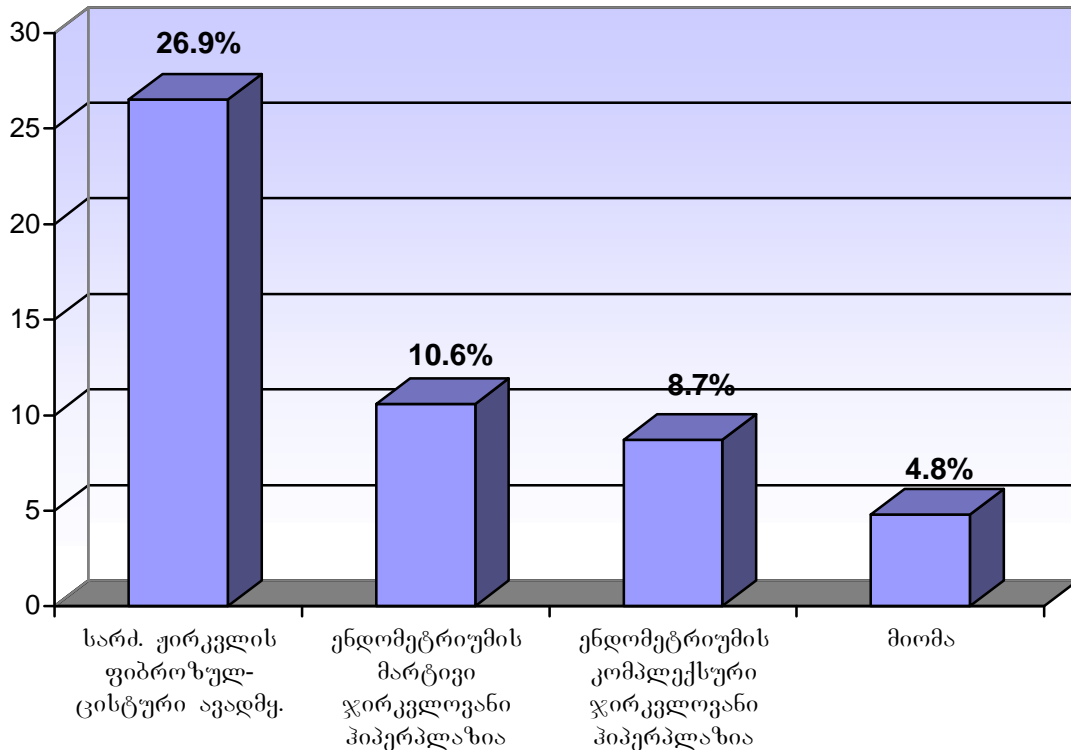
ენდომეტრიუმის და სარძევე ჯირკვლის ჰიპერპლაზიური პროცესების შესწავლამ უჩვენა, რომ ენდომეტრიუმის მარტივი ჯირკვლოვანი ჰიპერპლაზია გამოვლინდა პაციენტთა 10,6%-ში, ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჯირკვლოვანი ჰიპერპლაზია 8,7%-ში,



ხოლო საშვილოსნოს მიომა 4,8%-ში. ლიტერატურული მონაცემების მიხედვით, ჰიპერესტროგენემია იწვევს ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიის ან კარცინომის განვითარებას (Marcus CC. 1963., Mahesh VB et al, 1967., Braithwaite S. et al, 1978., Stearns HC et al, 1974), ნაჩვენებია ასოციაცია სტრომულ ჰიპერპლაზიასა და ენდომეტრიუმის ადენოკარცინომას შორის (Snowden et al. 1989., Kuntscherova J. et al, 2000., Wentz AC et al, 1976). Kemann E. et al. (1980) დაადგინეს ენდოგენური ესტროგენების ჭარბი სინთეზი საკვერცხის სტრომული ჰიპერთეკოზის დროს და გამოთქვეს მოსაზრება, რომ ჭარბი ესტროგენების წყაროს წარმოადგენს დაზიანებული საკვერცხეები. ამ აზრს ეთანხმება Jacobs WM, Friedman JA (1961), Kemmann E. et al. (1980), Madiedo et al. (1985). ესტროგენული ეფექტი გაშუალებულია ამ ანდროგენების პერიფერიული არომატიზაციით (Sasano H. et al, 1989). Sasano et al. (1989) დაასკვნეს, რომ პერიმენოპაუზური ასაკის პაციენტებში სტრომული თეკომატოზის განვითარებას ხშირად ერთვის ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიური პროცესები (დიაგრამა 5).

სისხლში მალუთეინიზებული ჰორმონის, ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის, პროლაქტინის, ტესტოსტერონის, 17- $\alpha$ -ჰიდროქსიპროგესტერონის, ესტრადიოლის, კორტიზოლის, დეჰიდროეპიანდროსტერონ-სულფატის საშუალო დონის განსაზღვრამ გვიჩვენა, რომ მომატებულია მხოლოდ ტესტოსტერონის და ესტრადიოლის დონე (დიაგრამა 6, 7).

დიაგრამა 5. სარძევე ჯირკვლის და ენდომეტრიუმის  
ჰიპერპლაზიური პროცესების სიხშირე



ლიტერატურული მონაცემების მიხედვით, Aiman et al. (1978) საკვერცხის სტრომული ჰიპერტეკოზის დროს სისხლში გამოავლინეს ტესტოსტერონის 8-ჯერ მაღალი დონე, ვიდრე რეპროდუქციული ასაკის ჯანმრთელ ქალებში და 2-ჯერ მეტი, ვიდრე პოლიკისტოზური საკვერცხეების სინდრომის დროს. მათ დაადგინეს პირდაპირი კორელაცია ვირილიზაციის სინდრომის სიმძიმის ხარისხსა და ტესტოსტერონის დონეს შორის. ანალოგიური მონაცემები მიიღეს Bardin-I, Sudd და სხვებმა.

პოსტმენოპაუზურ პაციენტებში საკვერცხის სტრომული ჰიპერპლაზიის სიმძიმე კორელაციაშია საკვერცხის ვენაში ანდროსტენედიონის და ტესტოსტერონის დონესთან (Jongen VH et al, 2003). Baldini M. et al. (1993) მიხედვით, ტესტოსტერონის დონის ანომალური მომატება იწვევს ინსულისადმი პერიფერიული მგრძნობელობის დარღვევას.

Lanthier A.(1960) მიხედვით, სტრომული ჰიპერტეკოზის დროს პლაზმაში ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის დონე დაბალი ან ნორმალურია, მალუთეინიზებული ჰორმონის დონე უმნიშვნელოდ მომატებულია, შარდში 17-კეტოსტეროიდების დონე გაზრდილია. Madeido et al. (1985) თვლიდნენ, რომ სტრომული ჰიპერტეკოზით დაავადე-

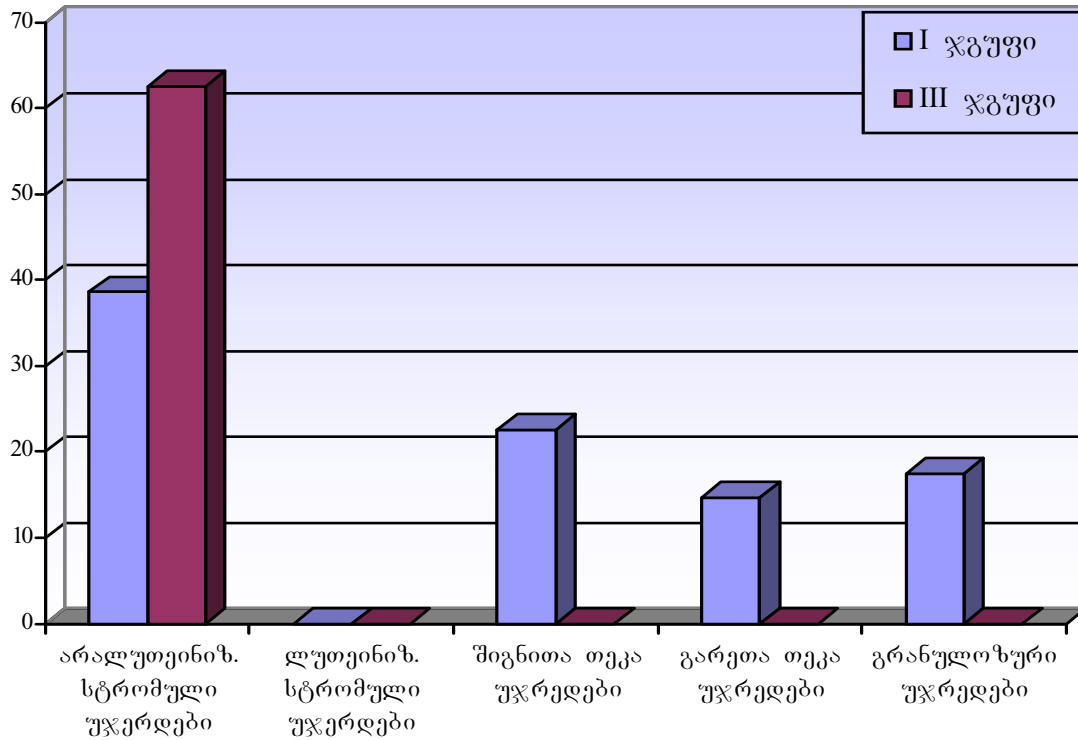
ბულ ქალებში ანდროგენების ჭარბ სინთეზს, როგორც წესი, თან სდევს ჰიპერესტროგენე-  
მია. ძლიერი სტრომული ჰიპერპლაზიის დროს საკვერცხეში წარმოიქმნება არა მარტო  
ანდროგენები, არამედ ესტრადიოლიც (Wilson E, Greene JW Jr. Andr 1978., Lucisano A. et  
al, 1986).

## **4.2. ჰისტოლოგიური გამოკვლევის შედეგების განსჯა**

### **4.2.1. I და II ჯგუფების ჰისტოლოგიური გამოკვლევის შედეგების შედარებითი ანალიზი**

I (33 პაციენტი საკვერცხის პოლიკისტოზით და თანმხლები სტრომული ჰიპერთე-  
კოზით.) და II (28 პაციენტი საკვერცხის პოლიკისტოზით და თანმხლები სტრომული ჰი-  
პერპლაზიით) ჯგუფების ჰისტოლოგიური გამოკვლევით გამოვლინდა ქერქოვანი შრის  
ზედაპირული ნაწილი ჰიპოცელულარობა და ფიბროზი, ცისტური ფოლიკულების მცი-  
რე რაოდენობით გრანულოზური უჯრედებით, შიგნითა თეკა უჯრედების ლუთეინიზა-  
ცია, ყვითელი სხეულის გარეშე, ქერქოვანი შრის ღრმა ნაწილის და ტვინოვანი შრის ჰი-  
პერპლაზია.

დიაგრამა 8. I და II ჯგუფის ჰისტოლოგიური  
გამოკვლევის შედეგები



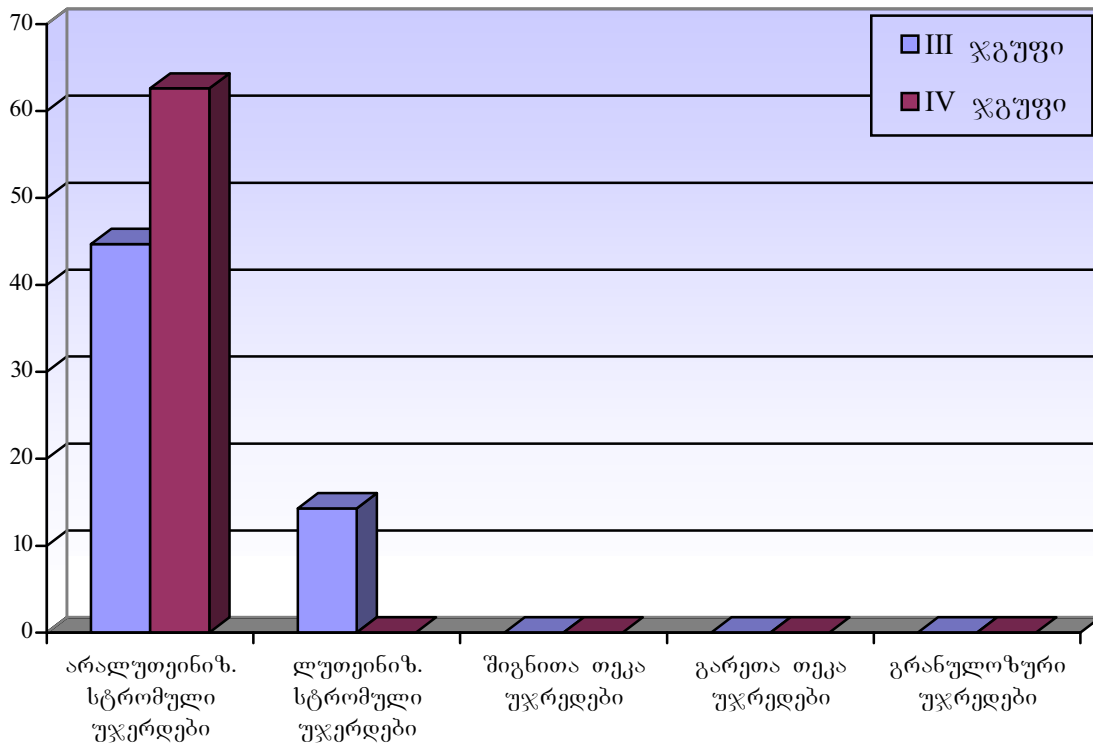
უჯრედთა რაოდენობრივი მონაცემების შედარება უჩვენებს, რომ არალუთენიზებული სტრომული უჯრედების, შიგნითა და გარეთა თეკა უჯრედების, გრანულოზური უჯრედების საშუალო რაოდენობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდება ( $p>0.05$ ). I ჯგუფში სტრომაში აღინიშნებოდა ლუთენიზებული უჯრედების ჯგუფები, II ჯგუფში კი ჭარბი რაოდენობით სტრომული უჯრედები (დიაგრამა 8).

#### 4.2.2. III და IV ჯგუფების ჰისტოლოგიური

##### გამოკვლევის შედეგების შედარებითი ანალიზი

III ჯგუფის (24 პაციენტი საკვერცხის სტრომული ჰიპერტეკოზით.) ჰისტოლოგიური გამოკვლევით გამოვლინდა სტრომული უჯრედების ჰიპერპლაზია, რომელთა შორის ვლინდება ლუთენიზებული სტრომული

დიაგრამა 7. III და IV ჯგუფის ჰისტოლოგიური  
გამოკვლევის შედეგები



უჯრედების სხვადასხვა ზომის ჯგუფები, ფოლიკულები ატრეზიულია ან არ აღინიშნება, ყვითელი სხეული არ აღინიშნება, IV ჯგუფის (19 პაციენტი საკვერცხის სტრომული ჰიპერპლაზიით) ჰისტოლოგიური გამოკვლევით კი გამოვლინდა სტრომული უჯრედების ჰიპერპლაზია, ფოლიკულები ატრეზიულია ან არ აღინიშნება, ასევე, ყვითელი სხეული არ აღინიშნება.

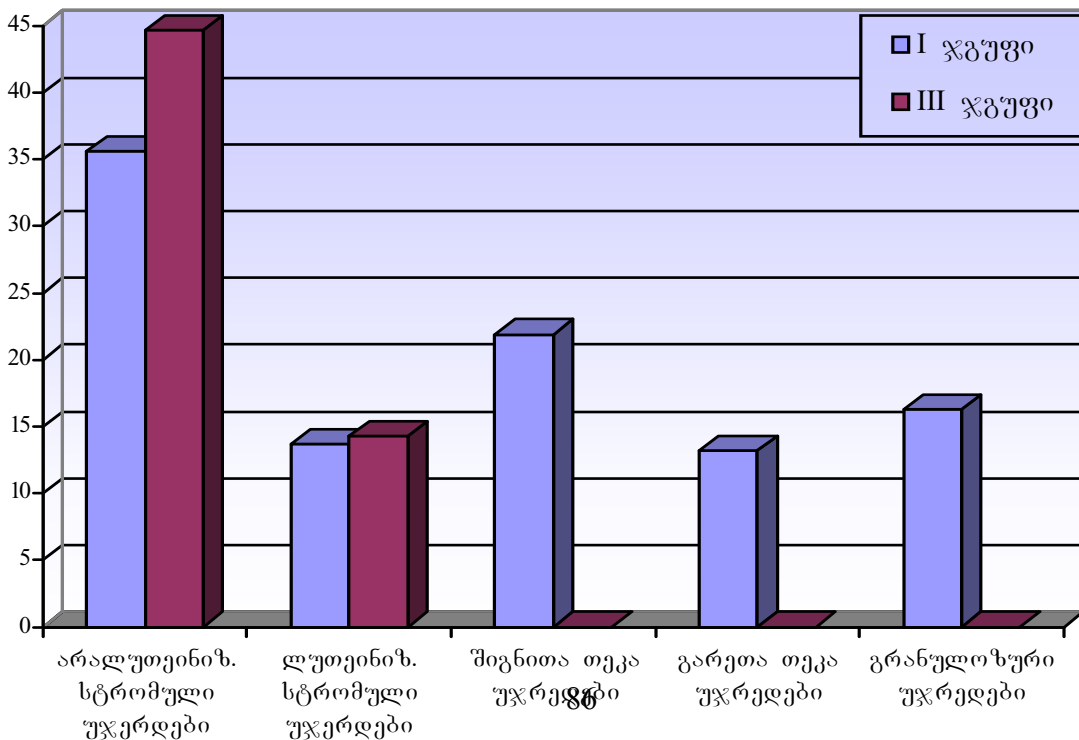
ლუთენიზებული სტრომული უჯრედები აღინიშნება მხოლოდ III ჯგუფში, ხოლო არალუთენიზებული სტრომული უჯრედების საშუალო რაოდენობა III ჯგუფში 1,4-ჯერ ნაკლებია, ვიდრე IV ჯგუფში (დიაგრამა 7).

#### 4.2.3. I და III ჯგუფების ჰისტოლოგიური გამოკვლევის შედეგების შედარებითი ანალიზი

I ჯგუფის (33 პაციენტი საკვერცხის პოლიკისტოზით და თანმხლები სტრომული ჰიპერთეკოზით.) ჰისტოლოგიური გამოკვლევით გამოვლინდა ქერქოვანი შრის ზედაპირული ნაწილი ჰიპოცელულარობა და ფიბროზი, ცისტური ფოლიკულების მცირე რაოდენობით გრანულოზური უჯრედებით, შიგნითა თეკა უჯრედების ლუთეინიზაცია, ყვითელი სხეულის გარეშე, ქერქოვანი შრის ღრმა ნაწილის და ტვინოვანი შრის ჰიპერპლაზია, ხოლო III ჯგუფის (24 პაციენტი საკვერცხის სტრომული ჰიპერთეკოზით.) ჰისტოლოგიური გამოკვლევით გამოვლინდა სტრომული უჯრედების ჰიპერპლაზია, რომელთა შორის აღინიშნება ლუთეინიზებული სტრომული უჯრედების სხვადასხვა ზომის ჯგუფები, ფოლიკულები ატრეზიულია ან არ აღინიშნება, ყვითელი სხეული არ აღინიშნება.

შიგნითა და გარეთა თეკა უჯრედები, გრანულოზური უჯრედები აღინიშნება მხოლოდ I ჯგუფში, არალუთეინიზებული სტრომული უჯრედების საშუალო რაოდენობა I ჯგუფში 1,3-ჯერ მეტია ( $p < 0.05$ ), ლუთეინიზებული სტრომული უჯრედების საშუალო რაოდენობა კი სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდება ( $p > 0.05$ ), III ჯგუფთან შედარებით (დიაგრამა 8).

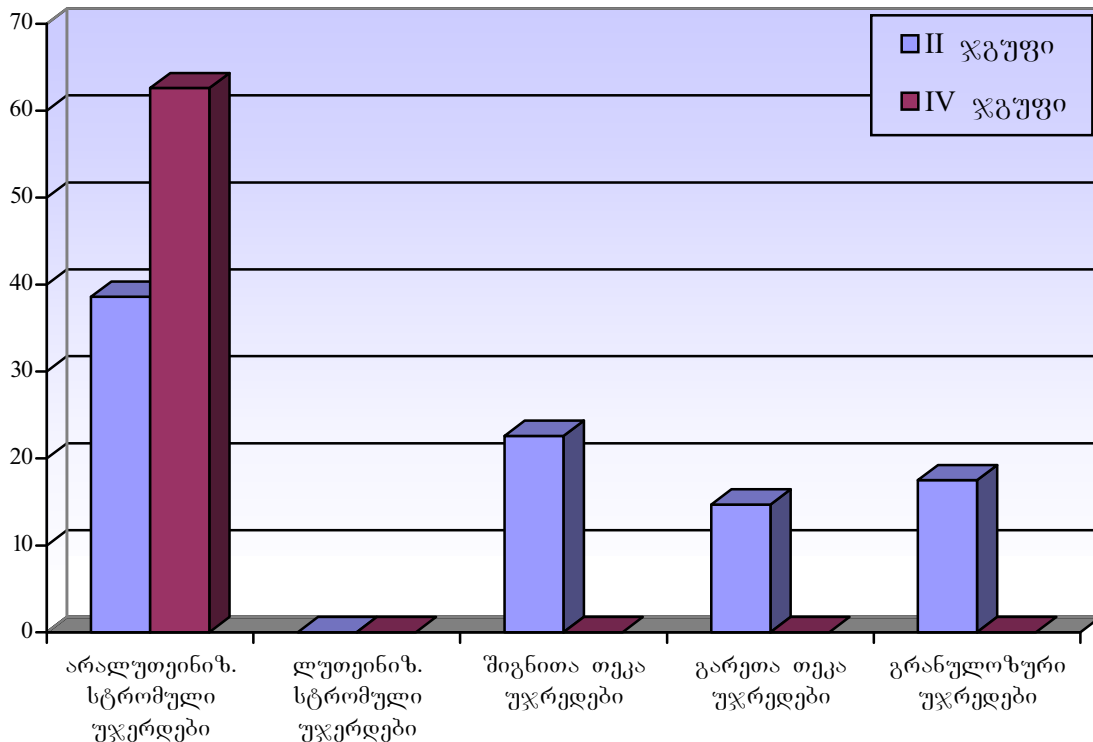
დიაგრამა 8.. I და III ჯგუფის ჰისტოლოგიური გამოკვლევის შედეგები



#### 4.2.4. II და IV ჯგუფების ჰისტოლოგიური გამოკვლევის შედეგების შედარებითი ანალიზი

II ჯგუფის (28 პაციენტი საკვერცხის პოლიკისტოზით და თანმხლები სტრომული ჰიპერპლაზიით) ჰისტოლოგიური გამოკვლევით გამოვლინდა ქერქოვანი შრის ზედაპირული ნაწილი ჰიპოცელულარობა და ფიბროზი, ცისტური ფოლიკულების მცირე რაოდენობით გრანულოზური უჯრედებით, შიგნითა თეკა უჯრედების ლუთეინიზაცია, ყვითელი სხეულის გარეშე, ქერქოვანი შრის ღრმა ნაწილის და ტვინოვანი შრის ჰიპერპლაზია, ხოლო IV ჯგუფის (19 პაციენტი საკვერცხის სტრომული

დიაგრამა 9.. II და IV ჯგუფის ჰისტოლოგიური გამოკვლევის შედეგები



ჰიპერპლაზიით) ჰისტოლოგიური გამოკვლევით კი გამოვლინდა სტრომული უჯრედების ჰიპერპლაზია, ფოლიკულები ატრეზიულია ან არ აღინიშნება, ასევე, ყვითელი სხეული არ აღინიშნება.

შიგნითა და გარეთა თეკა უჯრედები, გრანულოზური უჯრედები აღინიშნება მხოლოდ II ჯგუფში, არალუთეინიზებული სტრომული უჯრედების საშუალო რაოდენობა II ჯგუფში 16,2-ჯერ მეტია ( $p < 0.05$ ), ვიდრე IV ჯგუფში (დიაგრამა 9).

### **4.3. იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგების განსჯა**

#### **4.3.1. I და II ჯგუფების იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის**

##### **შედეგების შედარებითი ანალიზი**

I (33 პაციენტი საკვერცხის პოლიკისტოზით და თანმხლები სტრომული ჰიპერთეკოზით.) და II (28 პაციენტი საკვერცხის პოლიკისტოზით და თანმხლები სტრომული ჰიპერპლაზიით) ჯგუფების იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგების შედარებამ უჩვენა:

პროლიფერაციის მარკერი Ki-67 I ჯგუფში პოზიტიურია ლუთეინიზებულ სტრომულ უჯრედებში და გრანულოზურ უჯრედებში. არალუთეინიზებული სტრომული უჯრედები, გარეთა და შიგნითა თეკა უჯრედები, სისხლმილების ენდოთელური და გლუვკუნთოვანი უჯრედები Ki-67-ნეგატიურია. II ჯგუფში Ki-67 პოზიტიურია ჰიპერპლაზიურ არალუთეინიზებულ სტრომულ უჯრედებში, გრანულოზურ უჯრედებში, სისხლმილების ენდოთელურ და გლუვკუნთოვან უჯრედებში. გარეთა და შიგნითა თეკა უჯრედები Ki-67-ნეგატიურია (დიაგრამა 12).

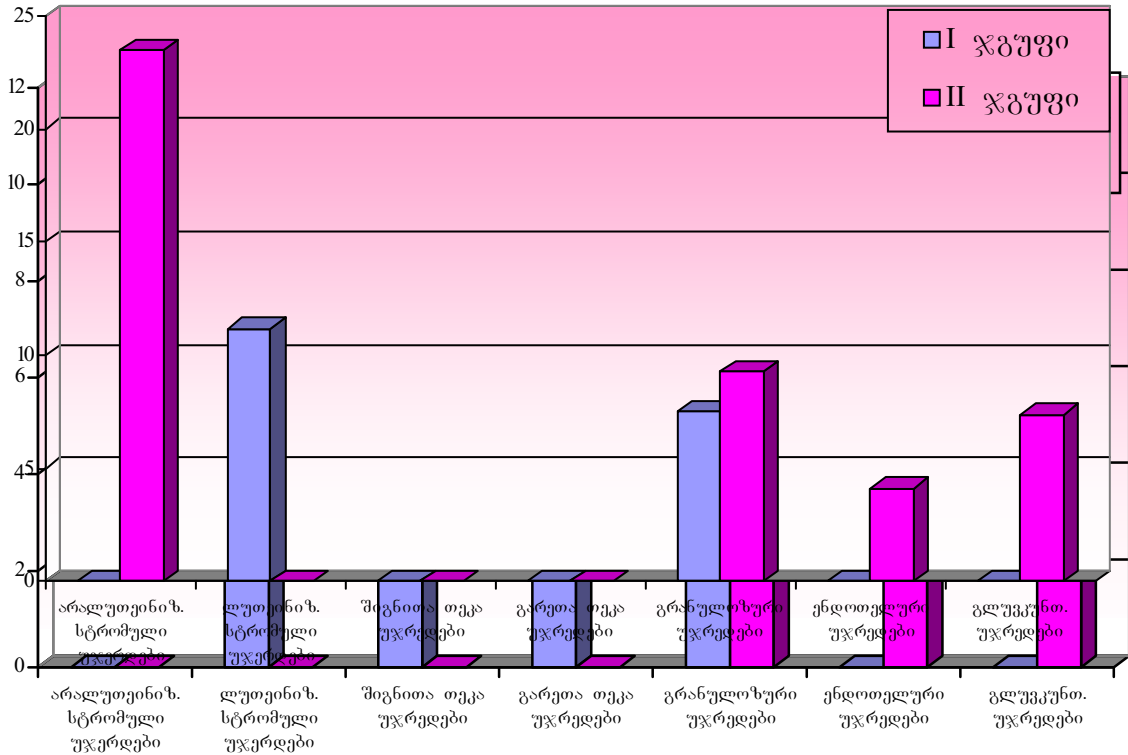
ანტიაპოპტოზური ცილა Bcl-2 I ჯგუფში პოზიტიურია ლუთეინიზებულ სტრომულ უჯრედებში, შიგნითა და გარეთა თეკა უჯრედებში, გრანულოზურ უჯრედებში. სისხლმილების ენდოთელური და გლუვკუნთოვანი უჯრედები, არალუთეინიზებული სტრომული უჯრედები Bcl-2-ნეგატიურია. II ჯგუფში Bcl-2 პოზიტიურია გრანულოზურ უჯრედებში, სისხლმილების ენდოთელურ და გლუვკუნთოვან უჯრედებში. არალუთეი-



ნიზებული სტრომული უჯრედები, შიგნითა და გარეთა თეკა უჯრედები Bcl-2-ნეგატიურია. Bcl-2-პოზიტიური გრანულოზური უჯრედების საშუალო რაოდენობა I ჯგუფში 1,6-ჯერ მეტია ( $p<0.05$ ), ვიდრე II ჯგუფში (დიაგრამა 10,11).

დიაგ. 10. Ki-67-პოზიტიური უჯრ. რაოდენობათა შედარება I და II ჯგ.

დიაგ 11. Bcl-2-პოზიტიური უჯრედების რაოდ.შეფასება I და II ჯგ.

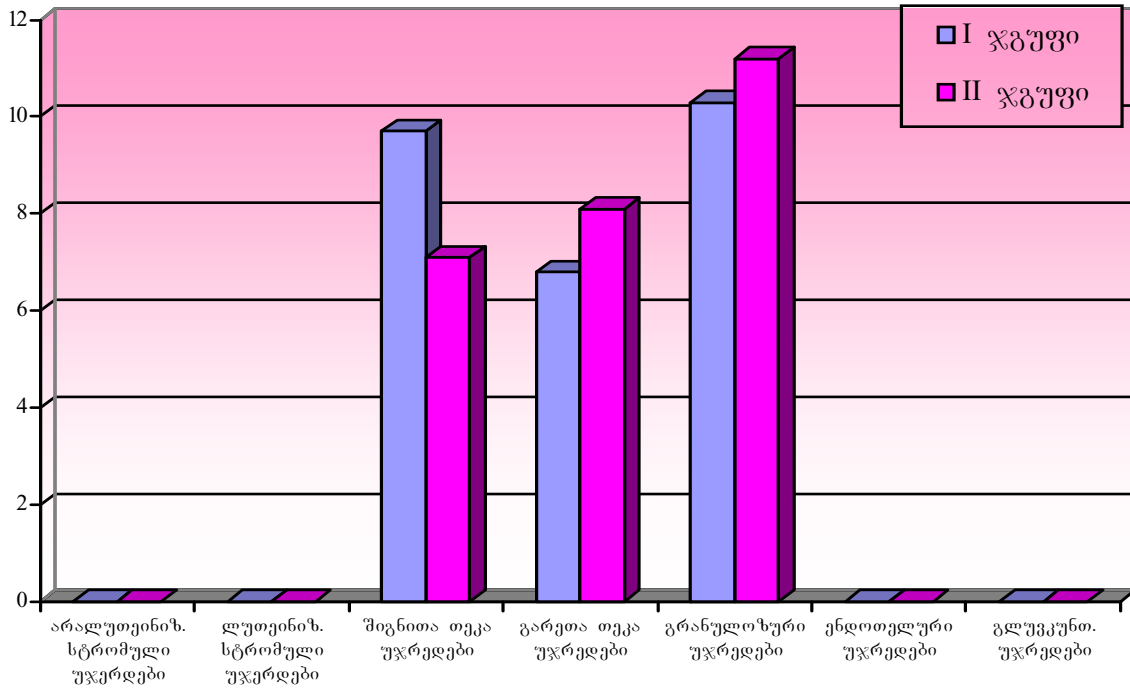


რაოდენობათა შედარება I და II ჯგუფებში

უჯრედთაშორისი ადჰეზიის ცილა E კადჰერინი I ჯგუფში პოზიტიურია შიგნითა და გარეთა თეკა უჯრედებში, გრანულოზურ უჯრედებში. ლუთენიზებული და არალუთენიზებული სტრომული უჯრედები, სისხლმილების ენდოთელური და გლუკკუნთოვანი უჯრედები E კადჰერინზე ნეგატიურია. II ჯგუფში E კადჰერინი პოზიტიურია შიგნითა და გარეთა თეკა უჯრედებში, გრანულოზურ უჯრედებში. ლუთენიზებული სტრომული უჯრედები, სისხლმილების ენდოთელური და გლუკკუნთოვანი უჯრედები Bcl-2-ნეგატიურია. E კადჰერინზე პოზიტიური შიგნითა თეკა უჯრედების საშუალო რაოდ.

დენობა I ჯგუფში 1,4-ჯერ მეტია ( $p < 0.05$ ), E კადპერინზე პოზიტიური გარეთა თეკა უჯრედების და გრანულოზური უჯრედების საშუალო რაოდენობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდება ( $p > 0.05$ ), II ჯგუფთან შედარებით (დიაგრამა 12).

დიაგრამა 12. E კადპერინზე პოზიტიური უჯრედების რაოდენობათა შედარება I და II ჯგუფებში



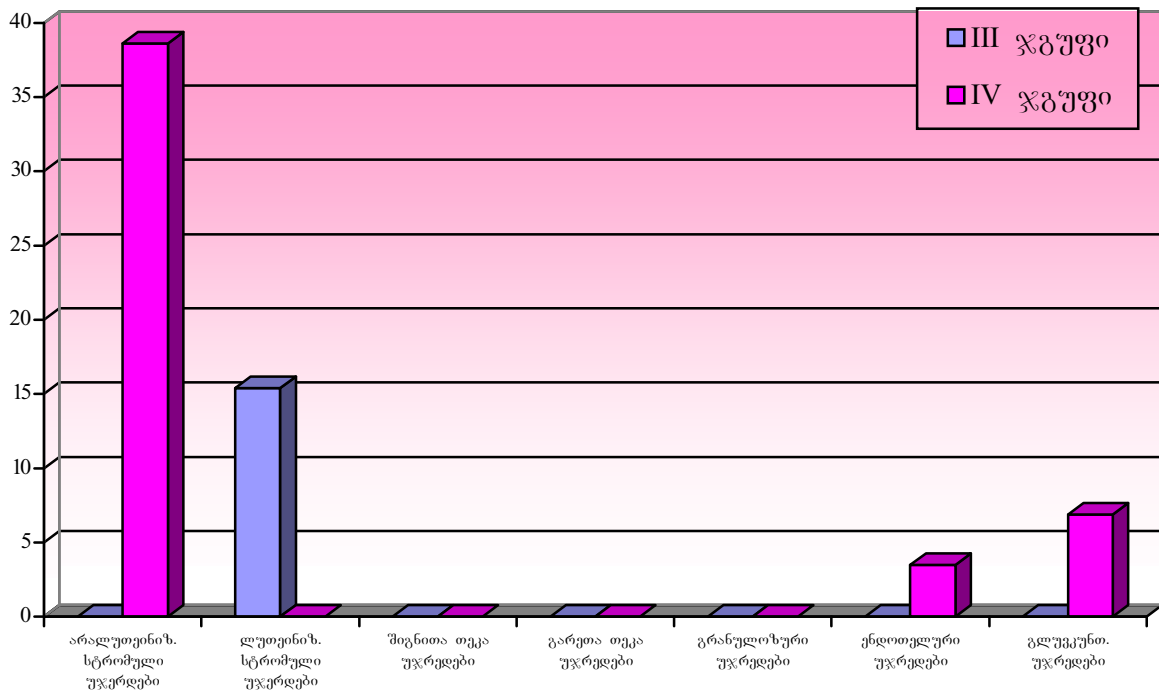
#### 4.2.2. III და IV ჯგუფების იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგების შედარებითი ანალიზი

III (24 პაციენტი საკვერცხის სტრომული ჰიპერტეკოზით) და IV (19 პაციენტი საკვერცხის სტრომული ჰიპერპლაზიით) ჯგუფების იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგების შედარებამ უჩვენა:

პროლიფერაციის მარკერი Ki-67 III ჯგუფში პოზიტიურია მხოლოდ ლუთეინიზებულ სტრომულ უჯრედებში. სისხლმილების ენდოთელური და გლუკოკუნთოვანი უჯრედები, არალუთეინიზებული სტრომული უჯრედები Ki-67-ნეგატიურია პოზიტიუ-

რია ჰიპერპლაზიურ არალუთეინიზებულ სტრომულ უჯრედებში, გრანულოზურ უჯრედებში, სისხლმილების ენდოთელურ და გლუვკუნთოვან უჯრედებში. გარეთა და შიგნითა თეკა უჯრედები Ki-67-ნეგატიურია. IV ჯგუფში Ki-67 პოზიტიურია ჰიპერპლაზიურ არალუთეინიზებულ სტრომულ უჯრედებში, სისხლმილების ენდოთელური და გლუვკუნთოვანი უჯრედები Ki-67-ნეგატიურია (დიაგრამა 13).

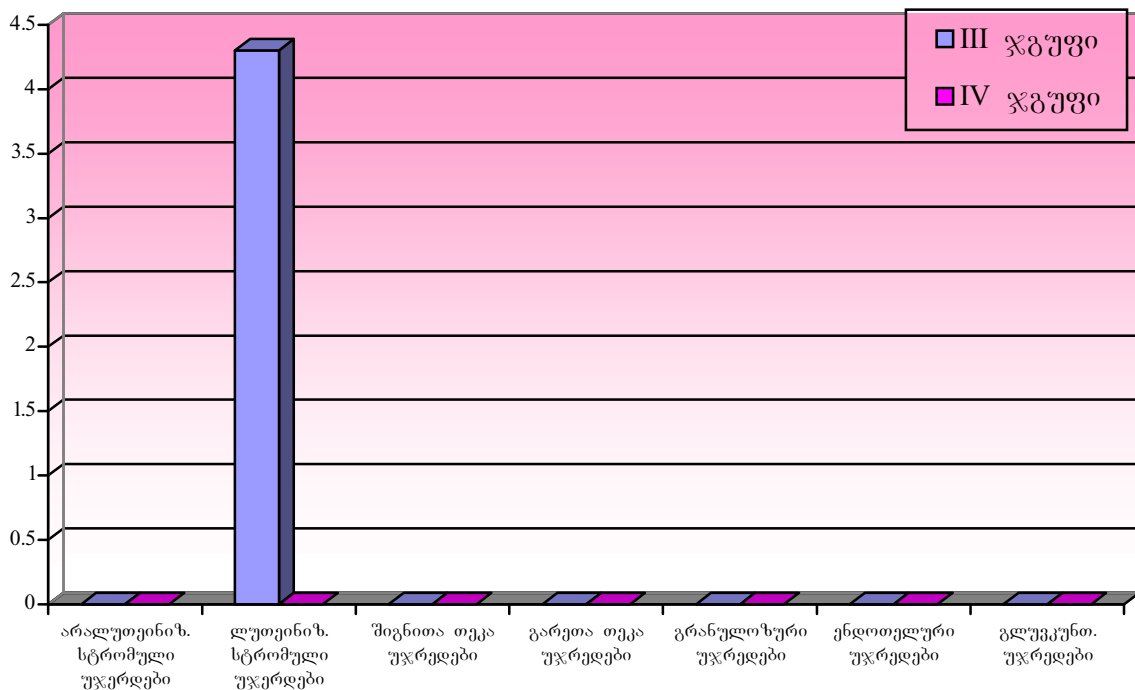
დიაგრამა 13.. Ki-67-პოზიტიური უჯრედების რაოდენობათა შედარება III და IV ჯგუფებში



ანტიაპოპტოზური ცილა Bcl-2 III ჯგუფში პოზიტიურია მხოლოდ ლუთეინიზებულ სტრომულ უჯრედებში. არალუთეინიზებული სტრომული უჯრედები, სისხლმილების ენდოთელური და გლუვკუნთოვანი უჯრედები Bcl-2-ნეგატიურია. IV ჯგუფში Bcl-2 ყველა შესწავლილ უჯრედში (არალუთეინიზებული სტრომული უჯრედები, სისხლმილების ენდოთელური უჯრედები, გლუვკუნთოვანი უჯრედები) ნეგატიურია (დიაგრამა 14).

უჯრედთაშორისი ადჰეზიის ცილა E კადჰერინი როგორც III, ისე IV ჯგუფში ყველა შესწავლილ უჯრედში (არალუთეინიზებული და ლუთეინიზებული სტრომული უჯრედები, სისხლმილების ენდოთელური უჯრედები, გლუვკუნთოვანი უჯრედები) ნეგატიურია.

დიაგრამა 14. Bcl-2-პოზიტიური უჯრედების რაოდენობათა შედარება III და IV ჯგუფებში



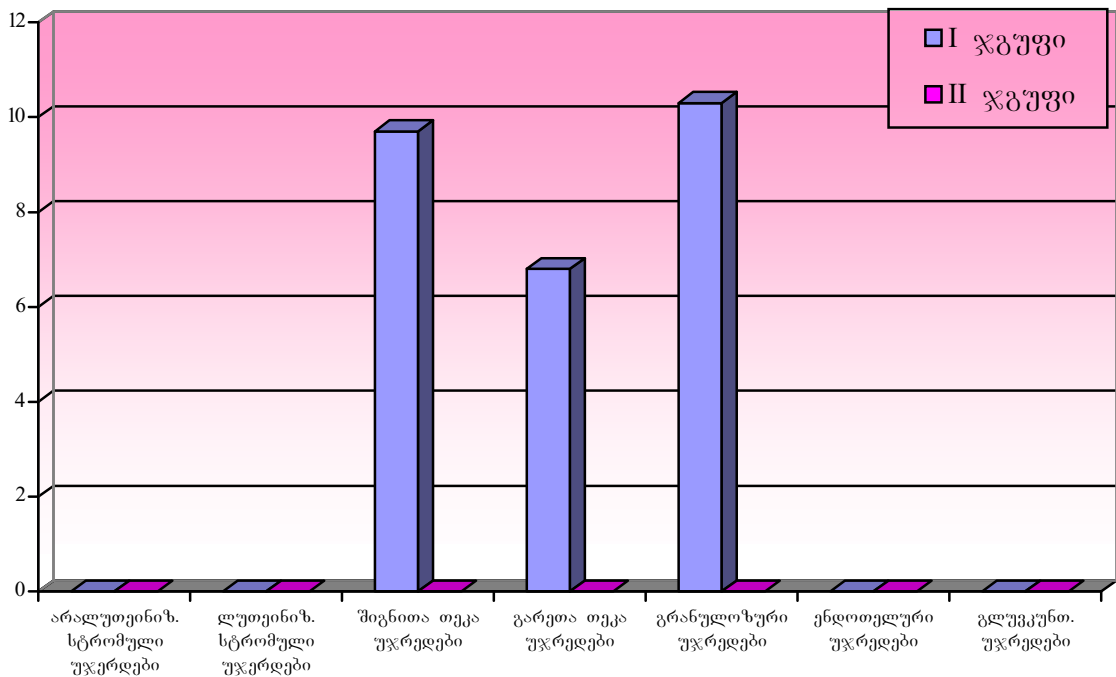
#### 4.2.3. I და III ჯგუფების იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგების შედარებითი ანალიზი

I (33 პაციენტი საკვერცხის პოლიკისტოზით და თანმხლები სტრომული ჰიპერთეკოზით.) და III (შედიოდა 24 პაციენტი საკვერცხის სტრომული ჰიპერთეკოზით) ჯგუფების იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგების შედარებამ უჩვენა:

პროლიფერაციის მარკერი Ki-67 I ჯგუფში პოზიტიურია ლუთეინიზებულ სტრომულ უჯრედებში და გრანულოზურ უჯრედებში. არალუთეინიზებული სტრომული

უჯრედები, გარეთა და შიგნითა თეკა უჯრედები, სისხლმილების ენდოთელური და გლუვკუნთოვანი უჯრედები Ki-67-ნეგატიურია. III ჯგუფში Ki-67 პოზიტიურია მხოლოდ ლუთეინიზებულ სტრომულ უჯრედებში. სისხლმილების ენდოთელური და

დიაგრამა 15. Ki-67-პოზიტიური უჯრედების რაოდენობათა შედარება I და III ჯგუფებში

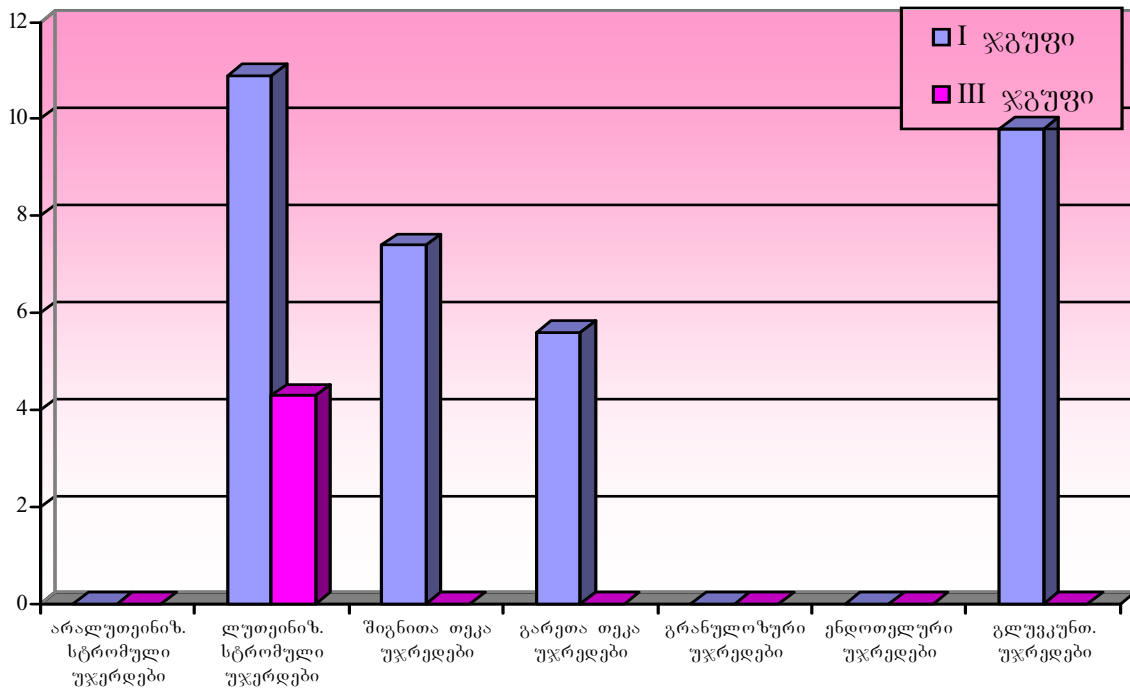


გლუვკუნთოვანი უჯრედები, არალუთეინიზებული სტრომული უჯრედები Ki-67-ნეგატიურია. I ჯგუფში Ki-67-პოზიტიური ლუთეინიზებული უჯრედების რაოდენობა 1,4-ჯერ ნაკლებია ( $p < 0.05$ ), ვიდრე III ჯგუფში (დიაგრამა 15).

ანტიაპოპტოზური ცილა Bcl-2 I ჯგუფში პოზიტიურია ლუთეინიზებულ სტრომულ უჯრედებში, შიგნითა და გარეთა თეკა უჯრედებში, გრანულოზურ უჯრედებში. სისხლმილების ენდოთელური და გლუვკუნთოვანი უჯრედები, არალუთეინიზებული სტრომული უჯრედები Bcl-2-ნეგატიურია. III ჯგუფში Bcl-2 პოზიტიურია მხოლოდ ლუთეინიზებულ სტრომულ უჯრედებში. არალუთეინიზებული სტრომული უჯრედები,

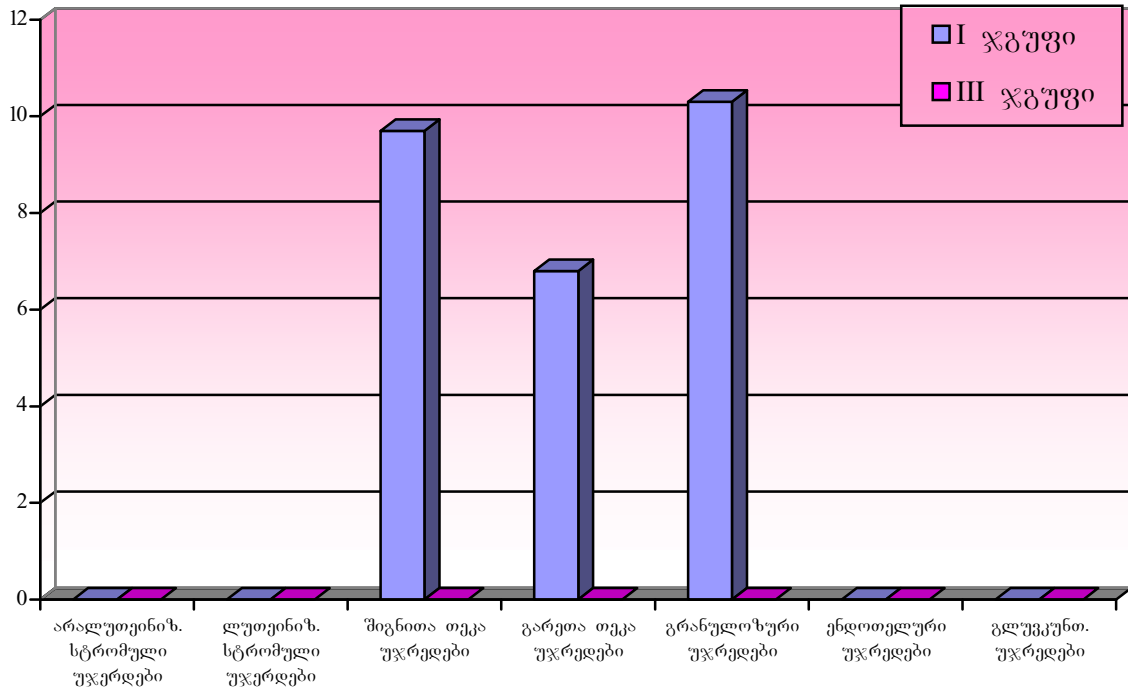
სისხლმილების ენდოთელური და გლუვკუნთოვანი უჯრედები Bcl-2-ნეგატიურია. I ჯგუფში Bcl-2-პოზიტიური ლუთეინიზებული უჯრედების რაოდენობა 2,2-ჯერ მეტია ( $p < 0.05$ ), ვიდრე III ჯგუფში (დიაგრამა 16).

დიაგრამა 16.. Bcl-2-პოზიტიური უჯრედების რაოდენობათა შედარება I და III ჯგუფებში



უჯრედთაშორისი ადჰეზიის ცილა E კადჰერინი I ჯგუფში პოზიტიურია შიგნითა და გარეთა თეკა უჯრედებში, გრანულოზურ უჯრედებში. ლუთეინიზებული და არალუთეინიზებული სტრომული უჯრედები, სისხლმილების ენდოთელური და გლუვკუნთოვანი უჯრედები E კადჰერინზე ნეგატიურია. III ჯგუფში E კადჰერინი ყველა შესწავლილ უჯრედში (არალუთეინიზებული და ლუთეინიზებული სტრომული უჯრედები, სისხლმილების ენდოთელური უჯრედები, გლუვკუნთოვანი უჯრედები) ნეგატიურია. (დიაგრამა 17).

დიაგრამა 17. E კადჰერინზე პოზიტიური უჯრედების რაოდენობათა შედარება I და III ჯგუფებში



#### 4.2.4. II და IV ჯგუფების იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგების შედარებითი ანალიზი

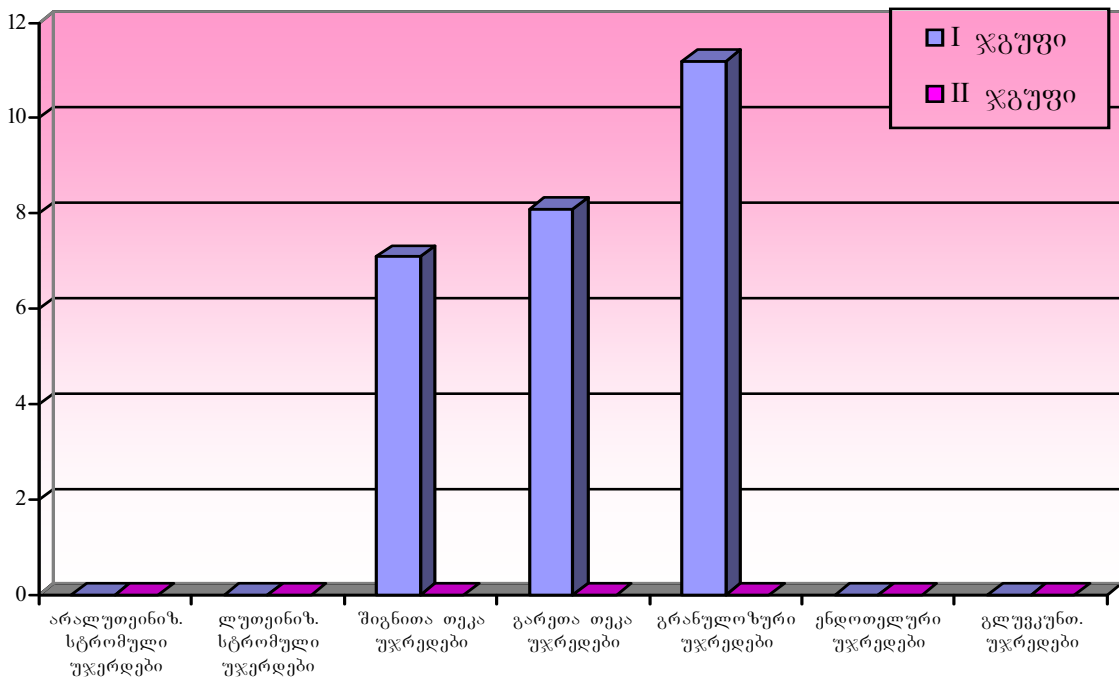
II (28 პაციენტი საკვერცხის პოლიკისტოზით და თანმხლები სტრომული ჰიპერპლაზიით) და IV (19 პაციენტი საკვერცხის სტრომული ჰიპერპლაზიით) ჯგუფების იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგების შედარებამ უჩვენა:

პროლიფერაციის მარკერი Ki-67 II ჯგუფში პოზიტიურია ჰიპერპლაზიურ არალუთეინიზებულ სტრომულ უჯრედებში, გრანულოზურ უჯრედებში, სისხლმილების ენდოთელურ და გლუვკუნთოვან უჯრედებში. გარეთა და შიგნითა თეკა უჯრედები Ki-67-ნეგატიურია. IV ჯგუფში Ki-67 პოზიტიურია ჰიპერპლაზიურ არალუთეინიზებულ სტრომულ უჯრედებში, სისხლმილების ენდოთელური და გლუვკუნთოვანი უჯრედები

Ki-67-ნეგატიურია. Ki-67-პოზიტიური არალუთეინიზებული სტრომული უჯრედების საშუალო რაოდენობა II ჯგუფში 1,6-ჯერ ნაკლებია ( $p < 0.05$ ), Ki-67-პოზიტიური გლუვკუნთოვანი უჯრედების და სისხლმილთა ენდოთელური უჯრედების საშუალო რაოდენობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდება ( $p > 0.05$ ), IV ჯგუფთან შედარებით (დიაგრამა 18).

ანტიაპოპტოზური ცილა Bcl-2 II ჯგუფში პოზიტიურია გრანულოზურ უჯრედებში, სისხლმილების ენდოთელურ და გლუვკუნთოვან უჯრედებში. არალუთეინიზებული სტრომული უჯრედები, შიგნითა და გარეთა თეკა უჯრედები Bcl-2-ნეგატიურია. IV ჯგუფში Bcl-2 ყველა შესწავლილ უჯრედში (არალუთეინიზებული სტრომული უჯრედები, სისხლმილების ენდოთელური უჯრედები, გლუვკუნთოვანი უჯრედები) ნეგატიურია (დიაგრამა 19).

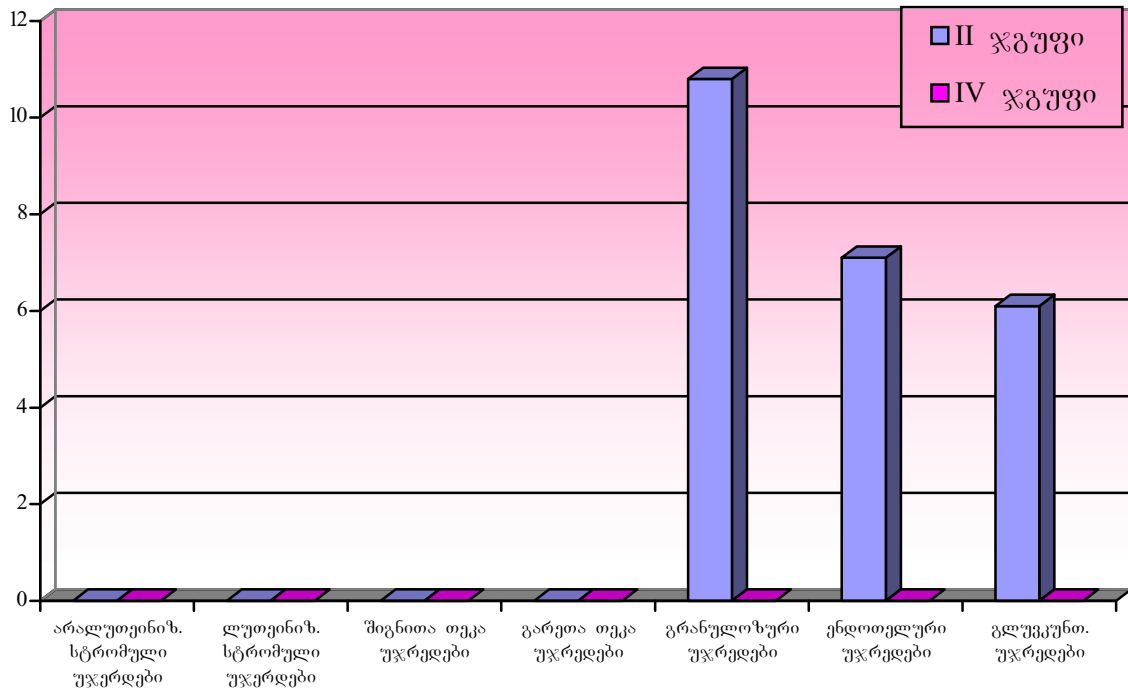
დიაგრამა 18. Ki-67-პოზიტიური უჯრედების რაოდენობათა შედარება II და IV ჯგუფებში



დიაგრამა 19. Bcl-2-პოზიტიური უჯრედების

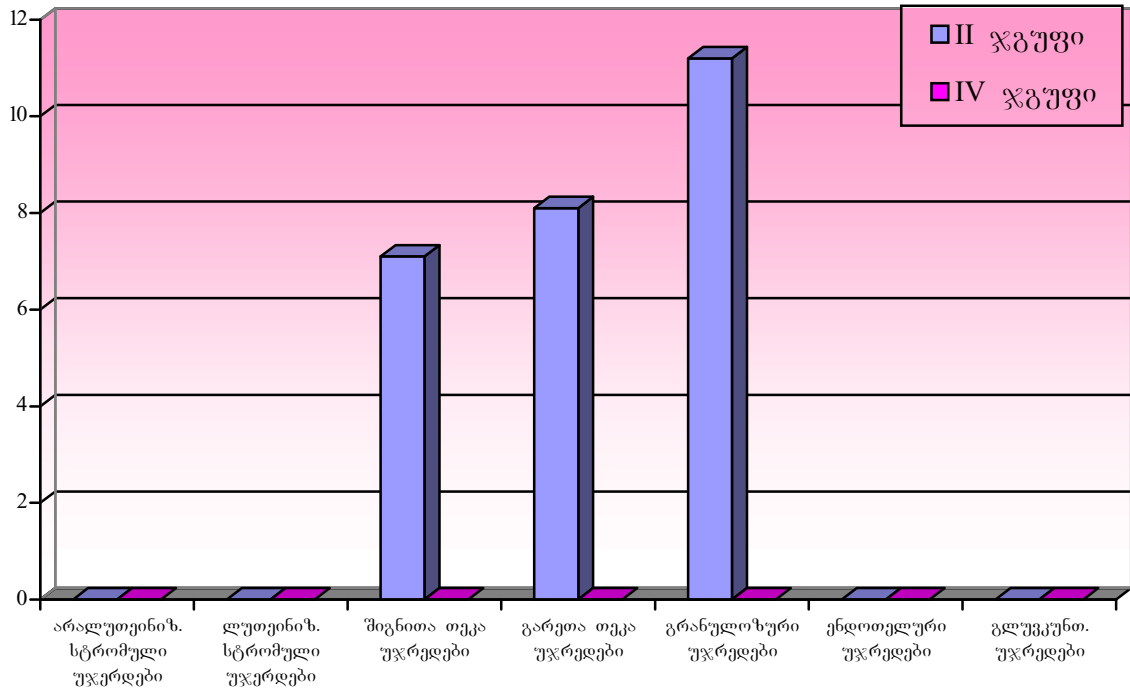


### რაოდენობათა შედარება II და IV ჯგუფებში



უჯრედთაშორისი ადჰეზიის ცილა E კადჰერინი II ჯგუფში პოზიტიურია შიგნითა და გარეთა თეკა უჯრედებში, გრანულოზურ უჯრედებში. ლუთეინიზებული სტრომული უჯრედები, სისხლმილების ენდოთელური და გლუკუნოვანი უჯრედები E კადჰერინზე ნეგატიურია. IV ჯგუფში E კადჰერინი ყველა შესწავლილ უჯრედში (არალუთეინიზებული სტრომული უჯრედები, სისხლმილების ენდოთელური უჯრედები, გლუკუნოვანი უჯრედები) ნეგატიურია (დიაგრამა 20).

დიაგრამა 20. E კადჰერინზე პოზიტიური უჯრედების რაოდენობათა შედარება II და IV ჯგუფებში



### V თავი

#### ქირურგიული მკურნალობის შორეული შედეგები

ქირურგიული ჩარევის შემდეგ ყველა პაციენტში შესწავლილი იქნა მკურნალობის შორეული შედეგები. განმეორებით ჰოსპიტალიზებული იქნა 32 პაციენტი (30,1%), 72 პაციენტი (69,9%) გამოკვლეული იქნა ამბულატორულად. 61 პაციენტმა (58,7%) გამოაგზავნა შევსებული ანკეტები.

დაკვირვების საშუალო ასაკი შეადგენდა 1-დან 5 წლამდე. ოპერაციის შემდეგ ერთი წლის განმავლობაში დავაკვირდით ყველა პაციენტს, 2-5 წლის განმავლობაში 46 პაციენტს (44,2%). ოპერაციის ეფექტურობას ვაფასებდით ოთხი ძირითადი პარამეტრით: 1. მენსტრუალური ციკლის აღდგენა; 2. ოვულაცია; 3. ფერტილობის აღდგენა; 4. ვირილიზაციის სინდრომის რეგრესიის ხარისხი.

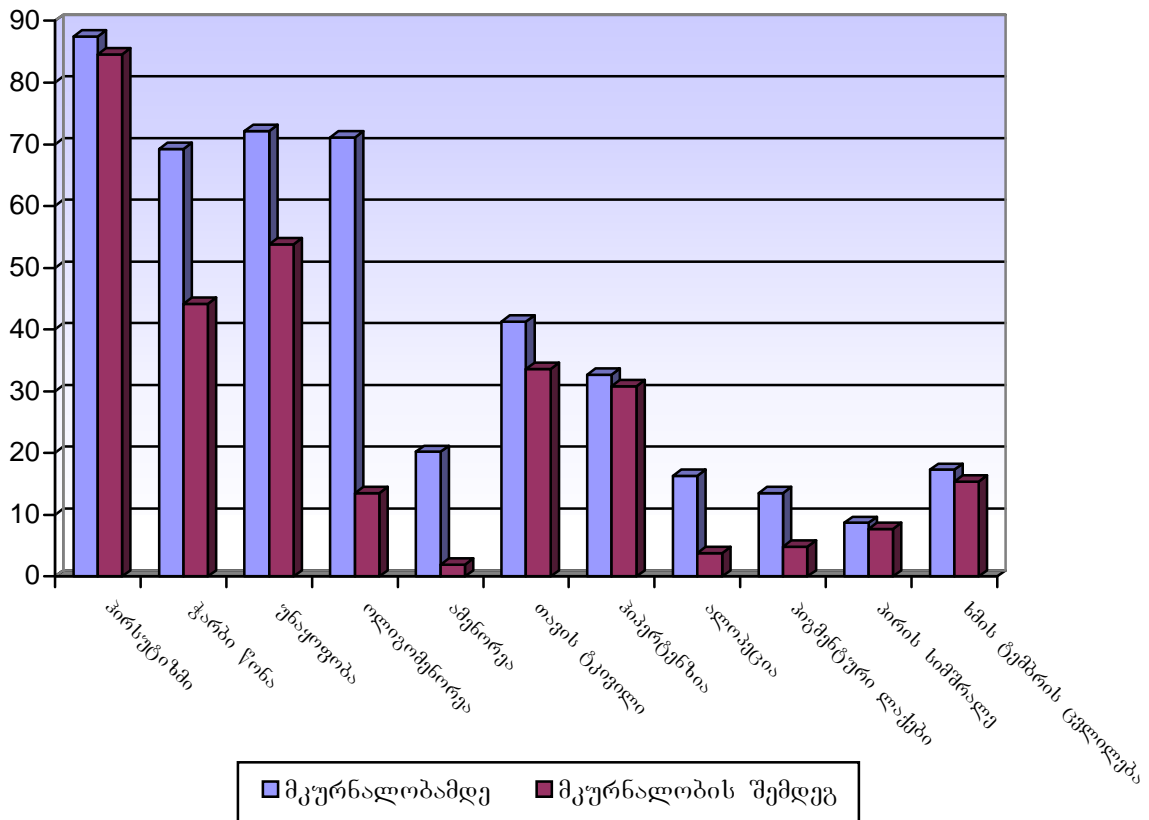
ოპერაციის შემდეგ ავადმყოფების მდგომარეობა გაუჯობესდა. მკურნალობამდე პაციენტთა კლინიკურ გამოვლინებათა შესწავლამ გვიჩვენა, რომ ჰირსუტიზმი აღინიშნება 91 პაციენტში (87,5%), ჭარბი წონა 72 პაციენტში (69,2%), უნაყოფობა 75 პაციენტში (72,1%), ოლიგომენორეა 74 პაციენტში (71,1%), ამენორეა 21 პაციენტში (20,2%), თავის ტკივილი 43 პაციენტში (41,3%), ჰიპერტენზია 34 პაციენტში (32,7%), ალოპეცია 17 პაციენტში (16,3%), კანის პიგმენტური ლაქები 14 პაციენტში (13,5%), პირის სიმშრალე 9 პაციენტში (8,7%), ხმის ტემბრის ცვლილება 18 პაციენტში (17,3%). მკურნალობის შემდეგ ჰირსუტიზმი აღინიშნება 88 პაციენტში (84,6%), ჭარბი წონა 74 პაციენტში (29,2%), უნაყოფობა 56 პაციენტში (53,8%), ოლიგომენორეა 14 პაციენტში (13,5%), ამენორეა 2 პაციენტში (1,9%), თავის ტკივილი 35 პაციენტში (33,6%), ჰიპერტენზია 32 პაციენტში (30,8%), ალოპეცია 4 პაციენტში (3,8%), კანის პიგმენტური ლაქები 5 პაციენტში (4,8%), პირის სიმშრალე 8 პაციენტში (7,7%), ხმის ტემბრის ცვლილება 16 პაციენტში (15,4%) (ცხრილი 20).

ცხრილი 20. კლინიკური ჩივილები  
მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ

კლინიკური ნიშნები n=104	მკურნა-ლობამდე	მკურნალო-ბის შემდეგ	p
ჰირსუტიზმი	91 (87.5%)	88 (84.6%)	>0.05
ჭარბი წონა	72 (69.2%)	46 (44.2%)	<0.05
უნაყოფობა	75 (72.1%)	56 (53.8%)	<0.05
ოლიგომენორეა	74 (71.1%)	14 (13.5%)	<0.05
ამენორეა	21 (20.2%)	2 (1.9%)	<0.05
თავის ტკივილი	43 (41.3%)	35 (33.6%)	<0.05
ჰიპერტენზია	34 (32.7%)	32 (30.8%)	>0.05
ალოპეცია	17 (16.3%)	4 (3.8%)	<0.05
კანის პიგმენტური ლაქები	14 (13.5%)	5 (4.8%)	<0.05
პირის სიმშრალე	9 (8.7%)	8 (7.7%)	>0.05
ხმის ტემბრის ცვლილება	18 (17.3%)	16 (15.4%)	>0.05

მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ კლინიკურ გამოვლინებათა შედარებითმა ანალიზმა გვიჩვენა, რომ ჰირსუტიზმის მქონე პაციენტთა რაოდენობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდება ( $p>0.05$ ), მკურნალობის შემდეგ ჭარბი წონის მქონე პაციენტთა რაოდენობა 1,5-ჯერ ნაკლებია ( $p<0.05$ ), უნაყოფობის მქონე პაციენტთა რაოდენობა 1,3-ჯერ ნაკლებია ( $p<0.05$ ), ოლიგომენორეის მქონე პაციენტთა რაოდენობა 5.2-ჯერ ნაკლებია ( $p<0.05$ ), ამენორეის მქონე პაციენტთა რაოდენობა 10,6-ჯერ ნაკლებია ( $p<0.05$ ), ვიდრე მკურნალობამდე. თავის ტკივილის, პირის სიმშრალის და ჰიპერტენზიის მქონე ქალთა რაოდენობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდება ( $p>0.05$ ). მკურნალობის შემდეგ ალოპეციის მქონე ქალთა რაოდენობა 4,2-ჯერ ნაკლებია ( $p<0.05$ ), კანის პიგმენტური ლაქების მქონე ქალთა რაოდენობა 2,8-ჯერ ნაკლებია ( $p<0.05$ ), ვიდრე მკურნალობამდე (დიაგრამა 21).

დიაგრამა 21.. კლინიკურ გამოვლინებათა სიხშირე  
მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ



ოპერაციულ ჩარევამდე ყველაზე დამახასიათებელი კლინიკურ გამოვლინებას წარმოადგენდა ვირილიზაციის სინდრომი, რომელიც მოიცავს ჰირსუტიზმს (სახის ჭარბთმიანობა მამაკაცური ტიპით), ჰიპერტრიქოზს (ზოგადი ჭარბთმიანობა), ალოპეციას (გამელოტება მამაკაცური ტიპით), ბარიფონიას (ხმის ტემბრის დაქვეითება), სხეულის დეფემინიზაციას (მხრის სარტყლის კუნთოვანი მასის გაზრდა და მენჯის გარშემოწერილობის შემცირება), ანდროგენულ დერმატოპათიას (ვულგარული აკნე და ცხიმ. სეზორეა), კლიტორის ჰიპერტროფიას ან ვირილიზაციას.

ცხრილი 21. ვირილიზაციის სინდრომი მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ

კლინიკური ნიშნები	მკურნალობამდე n=104	მკურნალობის შემდეგ	P
-------------------	------------------------	--------------------	---

ჰირსუტიზმი და ჰიპერტრიქოზი	91 (87.5%)	88 (84.6%)	>0.05
კლიტორის ჰიპერტროფია	59(56.7%)	57 (54.7%)	>0.05
კლიტორის ვირილიზაცია	28 (26.9%)	26( 24.9%)	>0.05
სხეულის დეფემინიზაცია	35 (33.7%)	31 (29.8%)	>0.05
ანდროგენული დერმატოპათია	29 (27.9%)	8 (7.7%)	<0.05
ანდროგენული ალოპეცია	17 (16.3%)	6 (5.8%)	<0.05
ბარიფონია	18 (17.3%)	16 (15.4%)	>0.05

n-პაციენტთა საერთო რაოდენობა

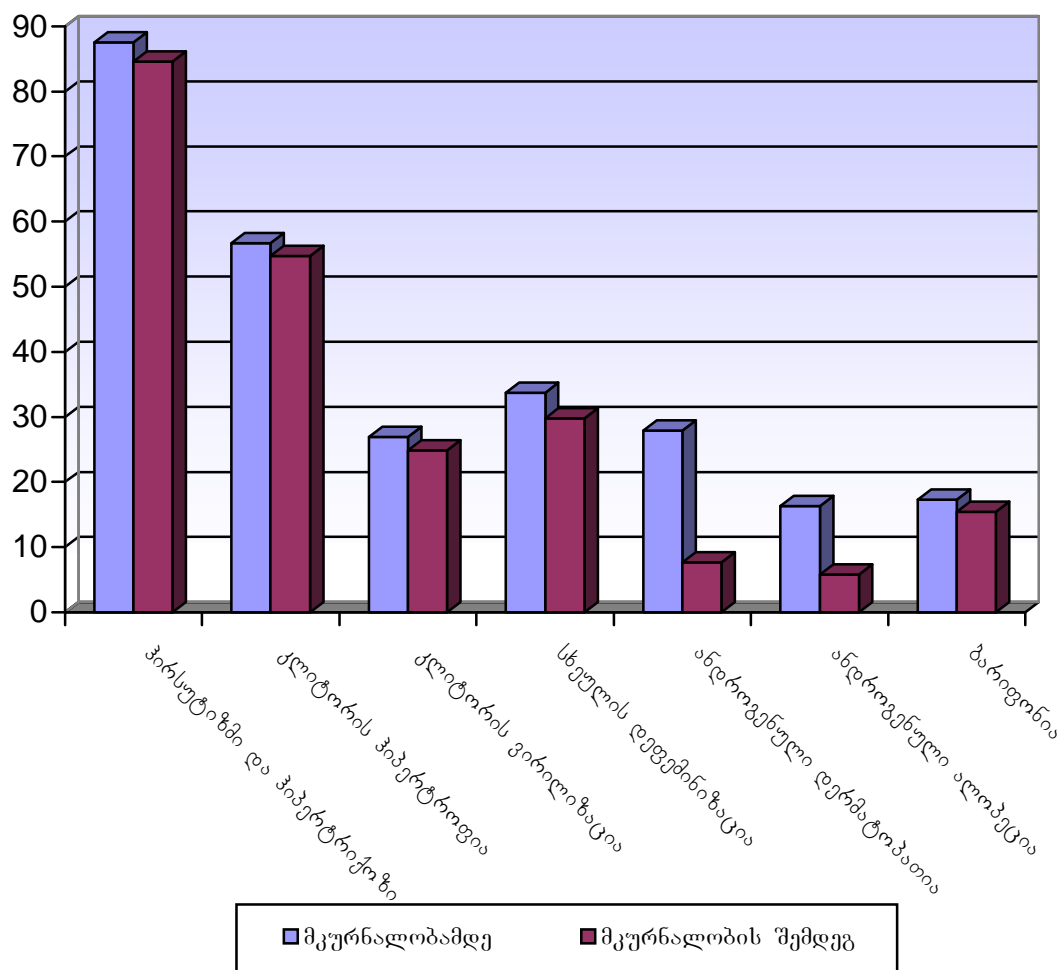
მკურნალობამდე ჰირსუტიზმი და ჰიპერტრიქოზი აღინიშნებოდა 91 პაციენტში (87,5%), კლიტორის ჰიპერტროფია 59 პაციენტში (56,7%), კლიტორის ვირილიზაცია 2 პაციენტში (26.9%), სხეულის დეფემინიზაცია 35 პაციენტში (33,7%), ანდროგენული დერმატოპათია 29 პაციენტში (27,9%), ანდროგენული ალოპეცია 17 პაციენტში (16,3%), ხოლო ბარიფონია 18 პაციენტში (17,3%). მკურნალობის შემდეგ ჰირსუტიზმი და ჰიპერტრიქოზი აღინიშნებოდა 88 პაციენტში (84,6%), კლიტორის ჰიპერტროფია 85 პაციენტში (81,7%), კლიტორის ვირილიზაცია 35 პაციენტში (33,7%), სხეულის დეფემინიზაცია 31 პაციენტში (29,8%), ანდროგენული დერმატოპათია 8 პაციენტში (7,7%), ანდროგენული ალოპეცია 6 პაციენტში (5,8%), ხოლო ბარიფონია 16 პაციენტში (15,4%) (ცხრილი 21).

მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ ვირილიზაციის სინდრომის შედარებითმა ანალიზმა გვიჩვენა, რომ ჰირსუტიზმისა და ჰიპერტრიქოზის, კლიტორის ჰიპერტროფიის და ვირილაზაციის, სხეულის დეფემინიზაციის, ბარიფონიის მქონე ქალთა რა-

ოდენობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდება ( $p>0.05$ ). მკურნალობის შემდეგ ანდროგენული დერმატოპათიის მქონე ქალთა რაოდენობა 3,6-ჯერ ნაკლებია ( $p<0.05$ ), ანდროგენული ალოპეციის მქონე ქალთა რაოდენობა 2,8-ჯერ ნაკლებია ( $p<0.05$ ), ვიდრე მკურნალობამდე (დიაგრამა 22).

მენსტრუაციული ციკლის დარღვევათა მქონე პაციენტების დეტალურმა კლინიკურმა გამოკვლევამ გვიჩვენა, რომ მკურნალობამდე პირველადი ამენორეა აღინიშნებოდა 9 პაციენტში (8,7%), მეორადი ამენორეა 12 პაციენტში (11,5%), ხოლო ოლიგომენორეა 74 პაციენტში (71.1%). ოლიგომენორეის მქონე ყველა პაციენტში აღინიშნებოდა ანოვულაცია (მონოფაზური მრუდი რექტალური ტემპერატურის გაზომვისას). მკურნალობის შემდეგ მენსტრუალური ციკლის ნორმალიზაცია აღინიშნება 85 პაციენტში (81,7%), ამენორეა შენარჩუნდა 5 პაციენტში (4,8%), ხოლო ოლიგომენორეა 14 პაციენტში (13,5%). ოლიგომენორეის მქონე ყველა პაციენტში აღინიშნებოდა ანოვულაცია (მონოფაზური მრუდი რექტალური ტემპერატურის გაზომვისას) (ცხრილი 22).

დიაგრამა 22. ვირილიზაციის სინდრომის გამოვლინებათა სიხშირე  
მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ



ცხრილი 22. მენსტრუაციული ციკლის დარღვევათა სიხშირე მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ

მენსტ.ციკლის დარღვ.ხას.	მკურნალობამდე n=104	მკურნალობის შემდეგ	p
რეგულარული	0	85 (81.7%)	<0.05
ამენორეა	21 (20.2%)	5 (4.8%)	<0.05
ოლიგომენორეა	47 (45.2%)	14 (13.5%)	<0.05

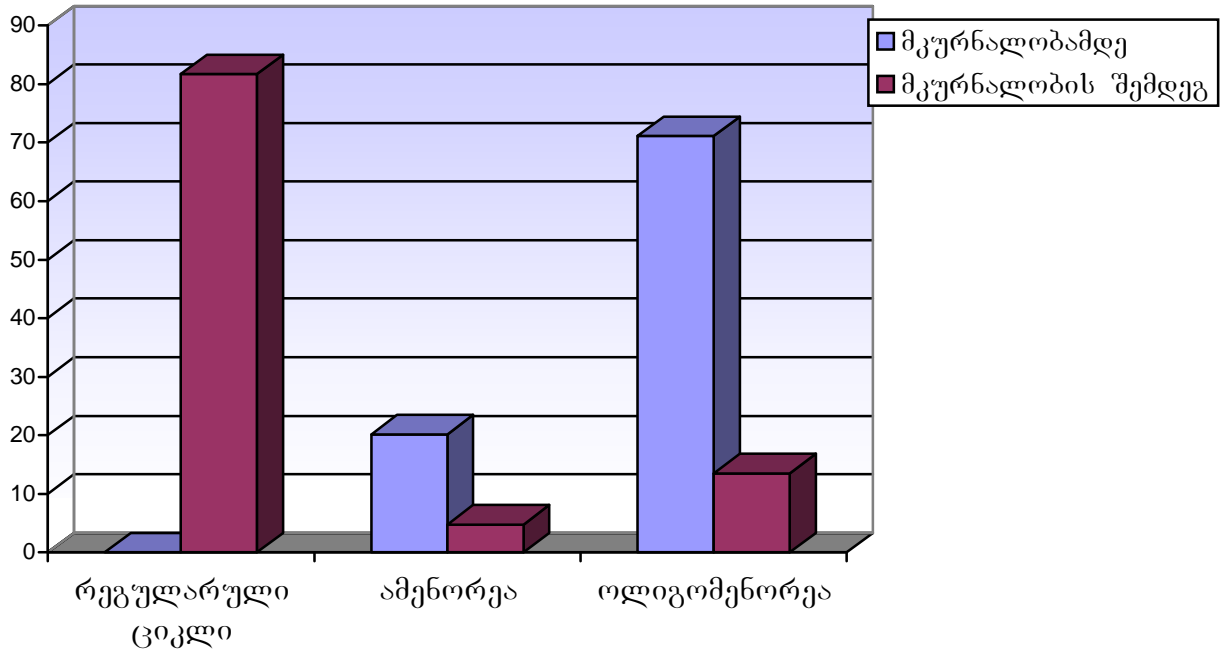


#### n-პაციენტთა საერთო რაოდენობა

მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ მენსტრუალური ციკლის მაჩვენებლების შედარებითა ანალიზმა გვიჩვენა, რომ მკურნალობამდე ნორმალური ციკლი არ ჰქონდა არც ერთ პაციენტს, მკურნალობის შემდეგ კი ციკლი აღუდგა 85 პაციენტს (81,7%), მკურნალობის შემდეგ ამენორეის მქონე ქალთა რაოდენობა 4,2-ჯერ ნაკლებია ( $p<0.05$ ), ოლიგომენორეის მქონე ქალთა რაოდენობა 3,1-ჯერ ნაკლებია ( $p<0.05$ ), ვიდრე მკურნალობამდე (დიაგრამა 23).

გამოკვლევულ პაციენტთაგან ორსულობა მიღწეული იქნა 48 შემთხვევაში (46,2%), მათ შორის, 2-5 წლის განმავლობაში დაორსულდა 12 პაციენტი (25%), რომელთაგანაც ორსულობა მშობიარობით დამთავრდა 10 პაციენტში (83,3%), ხოლო 2 პაციენტს (16,7%) განუვითარდა თვითნებითი აბორტი. პირველი წლის განმავლობაში დაორსულდა 36 პაციენტი (75%), რომელთაგანაც ორსულობა მშობიარობით დამთავრდა 31 პაციენტში (86,1%), ხოლო 5 პაციენტს (13,9%) განუვითარდა თვითნებითი აბორტი (ცხრილი 23, დიაგრამა 24).

დიაგრამა 23. მენსტრუაციული ციკლის დარღვევათა სიხშირე მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ

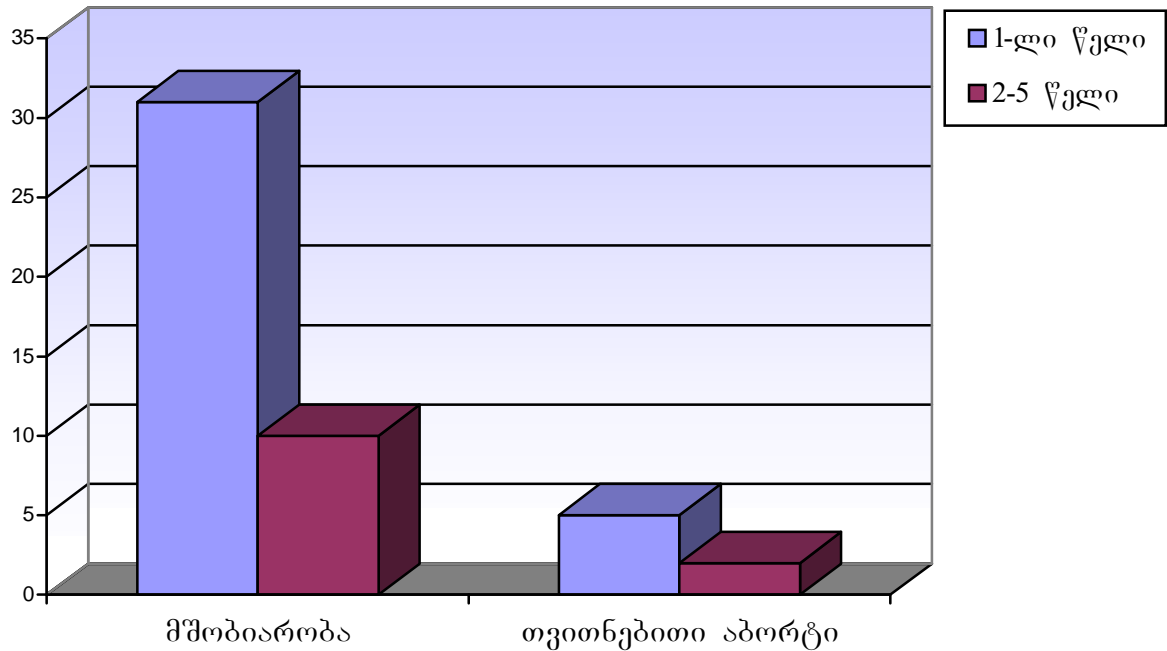


ცხრილი 23. ორსულობათა სიხშირე მკურნალობის შემდეგ

კლინიკური ნიშნები		რპვ. რაოდ. nN=48	%
1-ლი წელი (36 პაციენტი, 75%)	მშობიარობა	31	86.1
	თვითნებითი აბორტი	5	13.9
2-5 წელი (12 პაციენტი, 25%)	მშობიარობა	10	83.3
	თვითნებითი აბორტი	2	16.7

n-პაციენტთა საერთო რაოდენობა

დიაგრამა 24. ორსულობათა სიხშირე მკურნალობის შემდეგ



ენდომეტრიუმის და სარძევე ჯირკვლის ჰიპერპლაზიური პროცესების შესწავლამ უჩვენა, რომ მკურნალობამდე სარძევე ჯირკვლის ფიბროზულ-ცისტური ავადმყოფობა აღინიშნება 28 პაციენტში (26,9%), ენდომეტრიუმის მარტივი ჯირკვლოვანი ჰიპერპლაზია 11 პაციენტში (10,6%), ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჯირკვლოვანი ჰიპერპლაზია 9 პაციენტში (8,7%), ხოლო საშვილოსნოს მიომა 5 პაციენტში (4,8%). მკურნალობის შემდეგ სარძევე ჯირკვლის ფიბროზულ-ცისტური ავადმყოფობა აღინიშნება ისევ 28 პაციენტში (26,9%), ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჯირკვლოვანი ჰიპერპლაზია არც ერთ პაციენტში არ აღინიშნება, ხოლო საშვილოსნოს მიომა გამოვლინდა 5 პაციენტში (4,8%) (ცხრილი 24).

ცხრილი 24. ჰიპერპლაზიური პროცესების სიხშირე მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ

ჰიპერპლაზიური პროცესები n=104	მკურნალობამდე	მკურნალობის შემდეგ	P
----------------------------------	---------------	--------------------	---

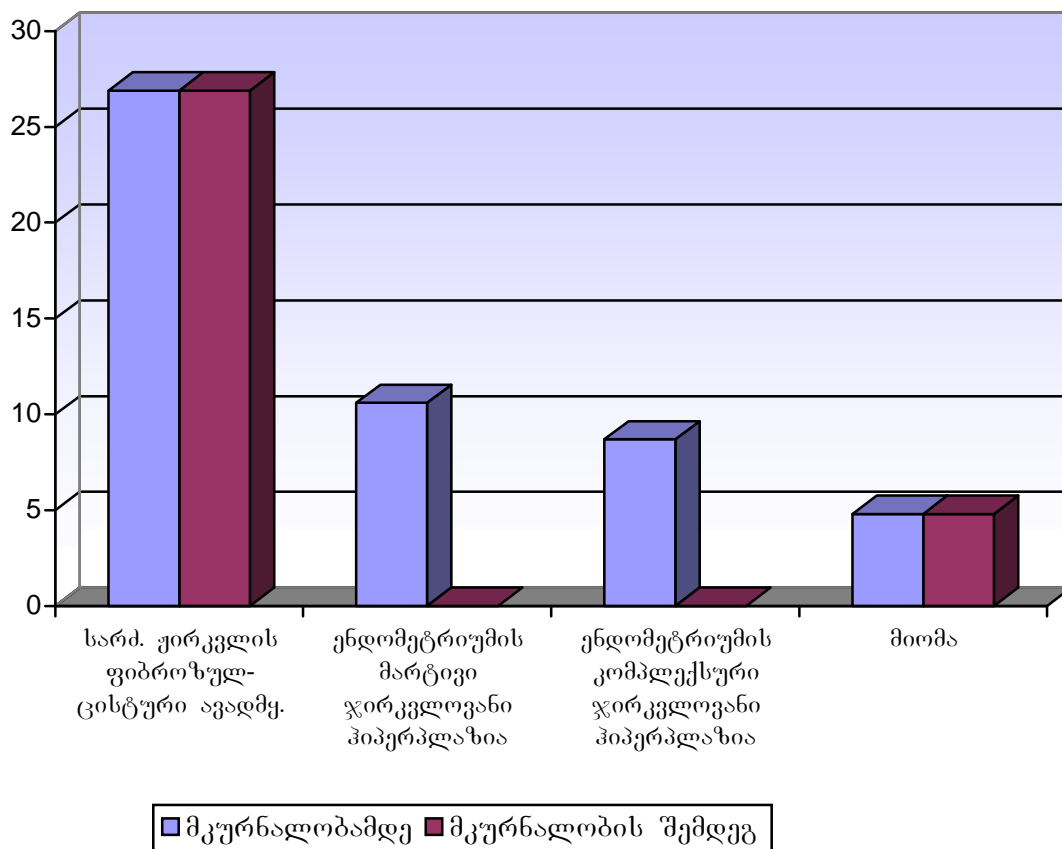
სარძევე ჯირკვლის ფიბროზულ-ცისტური ავადმყოფობა	28 (26.9%)	28 (26.9%)	>0.05
ენდომეტრიუმის მარტივი ჯირკვლოვანი ჰიპერპლაზია	11 (10.6%)	0	<0.05
ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჯირკვლოვანი ჰიპერპლაზია	9 (8.7%)	0	<0.05
საშვილოსნოს მიომა	5 (4.8%)	5 (4.8%)	>0.05

#### n-პაციენტთა საერთო რაოდენობა

მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ ენდომეტრიუმის და სარძევე ჯირკვლის ჰიპერპლაზიური პროცესების შედარებითა ანალიზმა უჩვენა, რომ სარძევე ჯირკვლის ფიბროზულ-ცისტური ავადმყოფობის და საშვილოსნოს მიომის სიხშირე არ შეცვლილა ( $p>0.05$ ), მარტივი და კომპლექსური ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის მქონე პაციენტებში აღინიშნება ამ ჰიპერპლაზიური პროცესების რეგრესია, რაც გამოწვეული უნდა იყოს მკურნალობის შედეგად ჰიპერანდროგენემიის, შესაბამისად, ჰიპერესტროგენემიის კუპირებით (დიაგრამა 25).

მკურნალობამდე სისხლში ჰორმონებს დონის განსაზღვრამ გვიჩვენა, რომ მომატებულია ტესტოსტერონის ( $4,8\pm 0,9$  ნმოლი/ლ) და ესტრადიოლის ( $635.8\pm 2.3$  ნმოლი/ლ) დონე. მკურნალობის შემდეგ ორივე ჰორმონის დონე ნორმალიზებულია და შეადგენს, შესაბამისად,  $1.5\pm 0.6$  ნმოლი/ლ-ს და  $334.5\pm 1.8$  ნმოლი/ლ-ს (ცხრილი 25).

დიაგრამა 25.. სარძევე ჯირკვლის და ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიური პროცესები მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ



ცხრილი 25. ჰორმონების საშუალო დონე სისხლში

ჰორმონი	მკურნალობამდე	მკურნალობის შემდეგ	ნორმა	p
ტესტოსტერონი Nn=70	4.8±0.9	1.3±0.05	0.7-2.5 ნმოლი/ლ	<0.05
ესტრადიოლი Nn=70	635.8±2.3	348.33±6.83	110-550 ნმოლი/ლ	<0.05

n-პაციენტთა საერთო რაოდენობა

ტესტოსტერონის და ესტრადიოლის დონის ნორმალიზაცია განაპირობებს შესწავლილ პაციენტებში გამოვლენილი კლინიკური ნიშნების რეგრესიას და განსაზღვრავს ქირურგიული მკურნალობის ეფექტურობას .

გამოკვლევულ პაციენტთა ქირურგიული მკურნალობის შორეული შედეგების ანალიზი ადასტურებს ქირურგიული ჩარევის ეფექტურობას მენსტრუალური ციკლის აღდგენის და შვილოსნობის უნარის აღდგენის თვალსაზრისით, რაც ეთანხმება მრავალი ავტორის რეკომენდაციას სტრომული თეკომატოზის დროს საკვერცხის დემედულაციის შესახებ (Glaser D, Mast H. 1992, Сметник 1995, Мальцева 1997).

## დასკვნები

1. საკვერცხის პოლიკისტოზის ფონზე ან მის გარეშე განვითარებული სტრომული ჰიპერთეკოზის და სტრომული ჰიპერპლაზიის მქონე პაციენტთა კლინიკური გამოვლინებები იდენტურია და ხასიათდება: ვირილიზაციის სინდრომით, უნაყოფობით, ოლიგო-ამენორიით, სარძევე ჯირკვლის და ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიური პროცესებით, მეტაბოლური და ვეგეტო- სისხლძარღვოვანი დარღვევებით. სისხლში ტესტოსტერონის და ესტრადიოლის მომატებით.
2. საკვერცხის სტრომული ჰიპერთეკოზის და სტრომული ჰიპერპლაზიის მქონე პაციენტების საკვერცხის ქსოვილის ჰისტოლოგიური გამოკვლევის დროს დადგინდა ქერქოვანი შრის ზედაპირული ნაწილის ჰიპოცელულარობა და ფიბროზი, ლუთეინიზებული სტრომული უჯრედების ჯგუფების არსებობა ჰიპერპლაზიურ ქერქოვან შრეში ფოლიკულის ატრეზიის ან ამ უკანასკნელის არ არსებობის ფონზე. ყვითელი სხეული არ აღინიშნება .
3. საკვერცხის სტრომული ჰიპერთეკოზის და თანმხლები პოლიკისტოზის დროს Ki-67 და Bcl-2 პოზიტიურია ლუთეინიზებულ სტრომულ უჯრედებში, რაც ადასტურებს მათ მაღალ პროლიფერაციულ აქტივობას და რეზისტენტობას აპოპტოზისადმი. შიგნითა და გარეთა თეკა, ასევე, გრანულოზური უჯრედები B Bcl-2 და E Eკადჰერინ-პოზიტიურია, რაც ამ უჯრედთა მიერ აპოპტოზისაგან გასხლტომის უნარზე მიუთითებს.
4. საკვერცხის სტრომული ჰიპერპლაზიის და თანმხლები პოლიკისტოზის დროს ჰიპერპლაზიური, არალუთეინიზებული სტრომული უჯრედები Ki-67 და B Bcl-2-პოზიტი-

ურია. პროლიფერაციული აქტივობა გაზრდილია სისხლმილების ენდოთელურ და გლუვკუნთოვან უჯრედებშიც.

5. სტრომული ჰიპერტეკოზის დროს ლუთეინიზებული სტრომული უჯრედები K Ki-67 და B Bcl-2 პოზიტიურია, ანუ ხასიათდება მაღალი პროლიფერაციული აქტივობით და აპოპტოზისადმი რეზისტენტობით. E E Eკადჰერინი ყველა უჯრედში ნეგატიურია.

6. სტრომული ჰიპერპლაზიის დროს K Ki-67-ის ექსპრესია აღინიშნება მხოლოდ ჰიპერპლაზიურ არალუთეინიზებულ სტრომულ უჯრედებში. E EE კადჰერინი ყველა უჯრედში ნეგატიურია, ანუ E EE კადჰერინის ექსპრესია საკვერცხეში შემოიფარგლება მხოლოდ გრანულოზური და თეკა უჯრედებით.

7. საკვერცხის სტრომული თეკომატოზით დაავადებულ პაციენტთა ქირურგიული მკურნალობა მაღალეფექტურია მენსტრუაციული ფუნქციისა და ფერტილობის აღსადგენად, ასევე ენდომეტრიუმის ჯირკვლოვანი ჰიპერპლაზიის გამოვლინებათა სამკურნალოდ.

### **პრაქტიკული რეკომენდაციები**

1 საკვერცხის პოლიკისტოზის ფონზე ან მის გარეშე განვითარებული სტრომული ჰიპერტეკოზის და სტრომული ჰიპერპლაზიის მქონე პაციენტთა კლინიკური გამოვლინებები იდენტურია, რაც შეუძლებელს ხდის ამ ნიშნების საფუძველზე დაავადების სარწმუნო დიფერენციაციის და აუცილებელია ჰისტო-მორფოლოგიური კვლევის წარმოება.

2. საკვერცხის სტრომული ჰიპერტეკოზის და სტრომული ჰიპერპლაზიის დროს, მორფოლოგიურ გამოკვლევასთან ერთად, მიზანშეწონილია იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევა, პროლიფერაციის მარკერი K Ki-67-ის, ანტი-აპოპტოზური ცილა B Bcl-2-ის და უჯრედთაშორისი ადჰეზიის ცილა EE E კადჰერინის ექსპრესიის შეფასებით.

3. საკვერცხის სტრომული ჰიპერტეკოზის და სტრომული ჰიპერპლაზიის დროს მენსტრუალური ციკლის, ფერტილობის აღდგენის, ენდომეტრიუმის ჯირკვლოვანი ჰიპერ-

პლაზმის რეგრესიის , ტესტოსტერონის და ესტრადიოლის დონის ნორმალიზაციის მიზნით რეკომენდირებულია პაციენტების ქირურგიული მკურნალობა.

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Анджапаридзе А.М. Майсурадзе Н.З. Джавахишвили Н.В. Морфологическая характеристика стромальной гиперплазии и текоматоза яичников. Проб.репр. Груз. Сбор. Науч. Труд. 1987.195-197
2. Анджапаридзе А.М. Майсурадзе Н.З Гистологические варианты склерокистозных яичников СКЯ (Гипертекоза-текоматоза) по клинико-экспериментальным данным. Современные воп.репр. Тузисы докладов.Тбилиси.1988.104-105
3. Анджапаридзе А.М Патофизиологические механизмы нарушения репр.функции при синдроме склерокистозных яичников.Автореф. дис.канд. Т.1989
4. Бронштейн М.Э. Гистологические и гистохимические изменения в аичниках при синдроме Штейна-Левенталя.Автореф.дис.канд. М .1968
5. Бронштейн М.Э Зеленицкая В.С. Сопоставление экскреции стероидных соединений с морфологическими особенностями яичников при синдроме Штейна-Левенталя .Пров. эндокр. 1967. 6.26
6. Бронштейн М.Э Зайратьянц В.Б. Об основных структурных изменениях в аичниках при синдроме Штейна-Левенталя. Архив пат.1971.51-58
7. Бронштейн М.Э Распределение некоторых окислительных ферментов в аичниках при синдроме Штейна-Левенталя. Пров. эндокр. 1968.13-19.
8. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии.М. 1998
9. Гаспаров А.С. Алиева Э.А. Фёдорова Т.А. Кореляционный анализ между клинико-гормональными параметрами андрогенизации у пациенток с гирсутным синдромом и бесплодием. Азер.мед.журн. 1989.№10.35-38
10. Голубева И.В Клинико- морфологические особенностя вирильного синдрома. Автореф. дис.канд.М.1964
11. Долян Г.Г. Бурназян Р.А. Абгарян М.Т. О репродуктивной функции при гирсутизме. .Акуш.и Гинек.1987. №9.



12. Железнов Б.И. Спорные и неясные вопросы терминологии, морфологии, диагностики и лечения склерокистозных яичников. Акуш. и Гинек. 1982 №2 10-16
13. Зеленицкая В.С. Современные представления об эндокринной функции яичников в норме и патологии. Пров. эндокр. 1986. №6. 72-77.
14. Мальцева М.Ф. Стромальный текоматоз (клиника, диагностика, отдалённые результаты леч.) Автореф. дис. канд. М. 1997.
15. Мальцева М.Ф. Пищулин А.А. Бронштейн М.Э. Стромальный текоматоз. Пров. Репр. 1995. №1. 52-62
16. Памфамиров Н.К. Маврин В.К. Голубов А.А. Морфологические изменения при синдроме склерокистозных яичников. Труды Крымского мединститута. 1982. 95-97.
17. Пищулин А.А. Диагностика и лечение овариальной гиперандрогении. Автореф. дис. канд. М. 1979.
18. Пищулин А.А. Бтов А.В. Удовиченко О.В. синдром овариальной андрогении неопухолевого генеза. Пров. Репр. 1999 №3. 6-15.
19. Пищулин А.А. Мальцева М.Ф. Бронштейн М.Э. Яровая И.С. и др. Овариальная гиперандрогения, диагностика и лечение. Совр. Конц. Клин. Эндокр. М. 1997. 186-201.
20. Сургиенко Л.Ю. Цариковская И.Г. Попова С.С. и др. О метаболизме тестостерона в коже женщин, страдающих гирсутизмом. Пров. эндокр. 1985 №4 28-30.
21. Серов В.Н. Кожин А.А. О патогенезе нарушении функции яичников. Акуш. и Гинек. 1981. 58-61.
22. Сметник В.П. Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология М. 1995
23. Яровая И.С. Синдром гиперандрогенной дисфункции яичников у девочек-подростков (патогенез, клиника, лечение, прогноз) Автореф. дис. канд. М. 1998.
24. Abraham GE, Buster JE. Peripheral and Ovarian Steroids in Ovarian Hyperthecosis. *Obstet Gynecol.* 1976 May;47(5):581-6.
25. Adashi EY. Potential utility of gonadotropin-releasing hormone agonists in the management of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril.* 1990 May;53(5):765-79.
26. Agorastos T, Argyriadis N, Fraggidis G, Vakiani A, Zournatzi V, Bontis J. Postmenopausal virilization due to ovarian hyperthecosis. *Arch Gynecol Obstet.* 1995;256(4):209-11.
27. Aiman J, Edman CD, Worley RJ, Vellios F, MacDonald PC. Androgen and estrogen formation in women with ovarian hyperthecosis. *Obstet Gynecol.* 1978 Jan;51(1):1-9.

28. Ala-Fossi SL, Maenpaa J, Aine R, Punnonen R. Ovarian testosterone secretion during perimenopause. *Maturitas*. 1998 Jun 17;29(3):239-45.
29. Annos T, Taymor ML. Ovarian pathology associated with insulin resistance and acanthosis nigricans. *Obstet Gynecol*. 1981 Nov;58(5):662-4.
30. Ayuk P, Stringfellow H, Donnai P, Beardwell C, Holt A, Laing I. Hirsutism of recent onset with marked hyperandrogenaemia and ovarian hyperthecosis after the menopause. *Ann Clin Biochem*. 1998 Jan;35 ( Pt 1):145-8
31. Baird D T Content and secretion of steroids by human ovary in vivo .*Endocr*. 1977.33-39/
32. Baldini M, Semprini E, Orsatti A, Viale G, Cantalamessa L. Reduction of insulin resistance after correction of nonneoplastic ovarian virilization. *J Endocrinol Invest*. 1993 Apr;16(4):285-9.
33. Barbieri RL, Hornstein MD. Hyperinsulinemia and ovarian hyperandrogenism. Cause and effect. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1988 Dec;17(4):685-703.
34. Barbieri RL, Ryan KJ. Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans syndrome: a common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. *Am J Obstet Gynecol* 1983 Sep 1;147(1):90-101.
35. Bardin CW, Lipsett MB, Edgcomb JH, Marshall JR. Studies of testosterone metabolism in a patient with masculinization due to stromal hyperthecosis. *N Engl J Med*. 1967 Aug 24;277(8):399-402.
36. Barth JH, Jenkins M, Belchetz PE. Ovarian hyperthecosis, diabetes and hirsuties in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997 Feb;46(2):123-8.
37. Belisle S, Lehoux JG, Benard B, Ainmelk Y. Ovarian hyperthecosis: in vivo and in vitro correlations of the androgen profile. *Obstet Gynecol*. 1981 Jun;57(6 Suppl):70S-5S.
38. Blanc F, Hillion B, Rass B, Vexiau P, Lazrak R, Civatte J. Werner's syndrome with early onset with hyperandrogenism caused by ovarian hyperthecosis, acanthosis nigricans and peripheral neuropathy. *Ann Dermatol Venereol*. 1990;117(11):785-6.
39. Borghi A, Maiello A, Giusti G. A case of hyperthecosis with diffuse luteinization of the ovary (Geist and Gaines ovary). Clinical improvement with ovulatory flow and 2 pregnancies after bilateral wedge resection. *Riv Ostet Ginecol*. 1969 Mar;24(3):101-11.
40. Boss JH, Scully RE, Wegner KH et al. Structural variations in the adult ovary: clinical significance. *Obstet Gynecol* 1965;25:747-763.

41. Braithwaite SS, Erkman-Balis B, Avila TD. Postmenopausal virilization due to ovarian stromal hyperthecosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1978 Feb;46(2):295-300.
42. Butzow T, Kettel L, Yen S. *Fertil. Steril.* 1995. 1200-1203.
43. Cowan B, Moore J, Weiser W. Symptomatic hyperandrogenism in postmenopausal women. *Geriatrics.* 1991.57-58
44. Chang RJ. A practical approach to the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Sep;191(3):713-7.
45. Czernobilsky B, Shezen E, Lifschitz-Mercer B, Fogel M, Luzon A, Jacob N, Skalli O, Gabbiani G. Alpha smooth muscle actin (alpha-SM actin) in normal human ovaries, in ovarian stromal hyperplasia and in ovarian neoplasms. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol.* 1989;57(1):55-61.
46. Daphna-Iken D, Shankar DB, Lawshe A, Ornitz DM, Shackleford GM, MacArthur CA. MMTV-Fgf8 transgenic mice develop mammary and salivary gland neoplasia and ovarian stromal hyperplasia. *Oncogene.* 1998 Nov 26;17(21):2711-7.
47. David R. Ovarian stimulation for assisted reproduction . current opinion in obstst. And gynec. 1996.166-170
48. De fronzo R.A. Barzilai N. Simoncon D. *Clin.endocr.* 1991.1294-1301.
49. Derman RJ. Effects of sex steroids on women's health: implications for practitioners. *Am J Med.* 1995 Jan 16;98(1A):137S-143S.
50. Duleba AJ, Pehlivan T, Carbone R, Spaczynski RZ. Activin stimulates proliferation of rat ovarian thecal-interstitial cells. *Biol Reprod.* 2001 Sep;65(3):704-9.
51. Duleba AJ, Spaczynski RZ, Olive DL, Behrman HR. Effects of insulin and insulin-like growth factors on proliferation of rat ovarian theca-interstitial cells. *Biol Reprod.* 1997 Apr;56(4):891-7.
52. Dunaif A, Hoffman AR, Scully RE, Flier JS, Longcope C, Levy LJ, Crowley WF Jr. Clinical, biochemical, and ovarian morphologic features in women with acanthosis nigricans and masculinization. *Obstet Gynecol* 1985 Oct;66(4):545-52.
53. Erkkola R, Seppala P, Klemi PJ. Virilization during pregnancy due to bilateral hyperthecosis. A case report. *Horm Res.* 1985;21(2):83-7.
54. Farber M, Daoust PR, Rogers J. Hyperthecosis syndrome. *Obstet Gynecol.* 1974 Jul;44(1):35-41.

55. Farber M, Madanes A, O'Briain DS, Millan VG, Turksoy RN, Rule AH. Asymmetric hyperthecosis ovarii. *Obstet Gynecol.* 1981 Apr;57(4):521-5.
56. Feher L, Gyory G, Less E, Laszlo J. Common familial incidence of feminine pseudohermaphroditism and hyperthecosis ovarii. *Orv Hetil.* 1957 Dec 15-22;98(50-51):1411-4.
57. Fienberg R. Familial ovarian hyperthecosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1972 Jan 15;112(2):309-11.
58. Fienberg R. Letter: Familial hyperthecosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1974 Jul 15;119(6):863-5.
59. Fraenkel L. Thecoma and hyperthecosis of the ovary. *J. Clin. Endocr.* 1943. 557-559
60. Geist S.H. Geiness A. Diffuse luteinization of the ovaries associated with masculinization syndrome. *Am. J Obstet Gynecol* 1942.975-983
61. Giorlandino C, Gleicher N, Taramanni C, Vizzone A, Gentili P, Mancuso S, Forleo R. Ovarian development of the female child and adolescent: I. Morphology. *Int J Gynaecol Obstet.* 1989 May;29(1):57-63.
62. Givens JR, Andersen RN, Umstot ES, Wisner WL. Clinical findings and hormonal responses in patients with polycystic ovarian disease with normal versus elevated LH levels. *Obstet Gynecol.* 1976 Apr;47(4):388-94.
63. Givens JR, Kerber IJ, Wisner WL, Andersen RN, Coleman SA, Fish SA. Remission of acanthosis nigricans associated with polycystic ovarian disease and a stromal luteoma. *Clin Endocrinol Metab* 1974 Mar;38(3):347-55.
64. Givens JR. Ovarian hyperthecosis. *N Engl J Med.* 1971 Sep 16;285(12):691.
65. Glaser D, Mast H. Postmenopausal virilization in thecosis of the ovaries. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1992 Jan;52(1):65-7.
66. Goldman JM, Kapadia LJ. Virilization in a postmenopausal woman due to ovarian stromal hyperthecosis. *Postgrad Med J.* 1991 Mar;67(785):304-6.
67. Goldman MH, Scheraldi CA, Soule WC. Ovarian hyperthecosis associated with fatty liver disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1987 May;156(5):1239-40.
68. Gulner A, Shippel S. Virilism and theca-cell hyperplasia of the ovary. *J Obstet Gynecol Br. Emp.* 1969.439-445
69. Gyory G, Feher L, Laszlo J. Morphological examination of the ovaries and uterine mucosa in hyperthecosis ovarii. *Med Klin (Munich).* 1957 Mar 22;52(12):445-8.

70. Gyory G, Laszlo J, Feher L. Comparative morphological studies on the so-called small-cystic degeneration of the ovaries and the polycystic ovaries (hyperthecosis ovarii). *Virchows Arch.* 1957;330(4):384-90.
71. Gyory G, Laszlo J, Feher L. Comparative morphological study on the small-cystic degeneration and polycystic disease (hyperthecosis ovarii) of the ovaries, and its clinical significance. *Orv Hetil.* 1957 Apr 28;98(17):434-6.
72. Haney AF. Endocrine and anatomical correlations in human ovarian pathology. *Environ Health Perspect.* 1987 Aug;73:5-14.
73. Honore LH, Chari R, Mueller HD, Cumming DC, Scott JZ. Postmenopausal hyperandrogenism of ovarian origin. A clinicopathologic study of four cases. *Gynecol Obstet Invest.* 1992;34(1):52-6.
74. Hughesdon PE. Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis". *Obstet Gynecol Surv.* 1982 Feb;37(2):59-77
75. Ibrahimi A, Gaillard D, Teboul I. *Mol Pharmacol.* 1994;1070-1076.
76. Jacobs WM, Friedman JA. Hyperthecosis and polycystic ovaries associated with excessive uterine bleeding. *J Int Coll Surg.* 1961 Aug;36:207-15.
77. Jongen VH, Hollema H, van der Zee AG, Santema JG, Heineman MJ. Ovarian stromal hyperplasia and ovarian vein steroid levels in relation to endometrioid endometrial cancer. *BJOG.* 2003 Jul;110(7):690-5.
78. Judd HL, Scully RE, Herbst AL, Yen SS, Ingersol FM, Kliman B. Familial hyperthecosis: comparison of endocrinologic and histologic findings with polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol* 1973 Dec 1;117(7):976-82.
79. Kahn C.R. *Metabolizm* 1980 455-460
80. Kapasi A, Varthakavi PK, Khopkar U, Wadhwa SL, Nihalani KD. Endocrine profiles in six patients with acanthosis nigricans. *J Assoc Physicians India.* 1994 Jul;42(7):529-30.
81. Karam K, Hajj S. Hyperthecosis syndrome. Clinical, endocrinologic and histologic findings. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1979;58(1):73-9.
82. Karp L, Herrman W L. Diagnosis and treatment of hirsutizm in women. *J Gynaecol Obstet* 1973.283-292
83. Katz M, Hamilton SM, Albertyn L, Pimstone BL, Cohen BL, Tiltman AJ. Virilization with diffuse involvement of ovarian androgen secreting cells. *Obstet Gynecol.* 1977 Nov;50(5):623-7.

84. Kemmann E, Orenstein D, Smith C, Shelden RM, Jones JR. Estrogenization in women with postmenopausal ovarian hyperthecosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 1980;18(3):188-91.
85. Kim Y, Marjoniemi VM, Diamond T, Lim A, Davis G, Murrell D. Androgenetic alopecia in a postmenopausal woman as a result of ovarian hyperthecosis. *Australas J Dermatol.* 2003 Feb;44(1):62-6.
86. Kirschner MA. Hirsutism and virilism in women. *Spec Top Endocrinol Metab.* 1984;6:55-93.
87. Kissebach A.H, Vydelingum N, Murray R, et al. *J. Clin. Endocr. M.* 1982.42-51.
88. Koroscil TM, Harter SB, Ouweleen J, Blauer KL. Use of a gonadotropin-releasing hormone agonist in the evaluation of postmenopausal virilization due to ovarian hyperthecosis. A case report. *J Reprod Med.* 1996 Apr;41(4):259-62.
89. Krug E, Berga SL. Postmenopausal hyperthecosis: functional dysregulation of androgenesis in climacteric ovary. *Obstet Gynecol.* 2002,99(5 Pt 2):893-7.
90. Kuntscherova J, Michal M, Novakova R, Jahnova H. Ovarian stromal hyperthecosis and concurrent endometrial carcinoma of the uterus. *Ceska Gynekol.* 2000 Mar;65(2):94-7.
91. Kuscu NK, Koyuncu F, Ozbilgin K, Inan S, Tuglu I, Karaer O. Insulin: does it induce follicular arrest in the rat ovary? *Gynecol Endocrinol.* 2002 Oct;16(5):361-4.
92. Laffargue P, Payan H, Rampal M, Cignet J, Piana L. Secreting teoma or luteinized stromal hyperplasia of the pregnant ovary. Virilism of the mother and female pseudohermaphroditism of the newborn child. *Presse Med.* 1968 Jan 24;76(4):155-8.
93. Lanthier A, Lauze S, Grignon CE. The syndrome of polycystic ovaries and hyperthecosis. A clinical evaluation. *Am J Med Sci.* 1960 May;239:585-93.
94. Lanthier A. Urinary 17-ketosteroids in the syndrome of polycystic ovaries and hyperthecosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1960 Dec;20:1587-600.
95. Laszlo J, Szeky A, Gyory G, Feher L. Hyperthecosis ovarii in animals; relation of the syndrome to human hyperthecosis. *Frankf Z Pathol.* 1957;68(3):340-8.
96. Leedman PJ, Bierre AR, Martin FI. Virilizing nodular ovarian stromal hyperthecosis, diabetes mellitus and insulin resistance in a postmenopausal woman. Case report. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989 Sep;96(9):1095-8.
97. Leong S, Trivedi AN. A case of ovarian stromal hyperplasia causing hirsutism in a postmenopausal woman. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2001 Feb;41(1):102-3.

98. Longcope C. The relationship of ovarian production of hormones and degree of ovarian stromal hyperplasia in postmenopausal women. *Menopause*. 1998 Winter;5(4):205-6.
99. Lucisano A, Russo N, Acampora MG, Fabiano A, Fattibene M, Parlati E, Maniccia E, Dell'Acqua S. Ovarian and peripheral androgen and oestrogen levels in post-menopausal women: correlations with ovarian histology. *Maturitas*. 1986 Mar;8(1):57-65.
100. Lynch MJ, Kyle PR, Raphael SS, Bruce-Lockhart P. Unusual ovarian changes (hyperthecosis) in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1959 Feb;77(2):335-47.
101. Madiedo G, Tieu TM, Aiman J. Atypical ovarian hyperthecosis in a virilized postmenopausal woman. *Am J Clin Pathol*. 1985 Jan;83(1):101-7.
102. Mahesh VB, McDonough PG, Greenblatt RB. Endocrine studies in a patient with virilism, ovarian stromal hyperplasia, and endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*. 1967 Oct;30(4):584-90.
103. Manieri C, Di Bisceglie C, Fornengo R, Grosso T, Zumpano E, Calvo F, Berardengo E, Volante M, Papotti M. Postmenopausal virilization in a woman with gonadotropin dependent ovarian hyperthecosis. *J Endocrinol Invest*. 1998 Feb;21(2):128-32.
104. Mantzoros CS, Lawrence WD, Levy J. Insulin resistance in a patient with ovarian stromal hyperthecosis and the hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans syndrome. Report of a case with a possible endogenous ovarian factor. *J Reprod Med*. 1995 Jun;40(6):491-4.
105. Marcondes JA, Nery M, Mendonca BB, Hayashida SA, Halbe HW, Carvalho FM, Wajchenberg BL. A virilizing Leydig cell tumor of the ovary associated with stromal hyperplasia under gonadotropin control. *J Endocrinol Invest*. 1997 Dec;20(11):685-9.
106. Marcus CC. Ovarian cortical stromal hyperplasia and carcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol*. 1963 Feb;21:175-86.
107. Mitchell G, Rogers S. The influence of the weight reduction on amenorrhea in obese women. *Eng. J. Med*. 1953.835-842
108. Mixson WT. Letter: Hyperthecosis. *Obstet Gynecol*. 1975 May;45(5):599-600.
109. Molta L, Schwartz U. Gonadal and adrenal androgen secretion in hirsute females. *Clin Endocrinol Metab*. 1986 May;15(2):229-45.
110. Nagai K, Ohshige T, Sakata M, Koike H, Mori N, Miyakawa I. Hyperthecosis and endocrinological study. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. 1990 Apr;42(4):365-8.

111. Nagamani M, Kaspar HG, Van Dinh T, Hannigan EV, Smith E. Hyperthecosis of the ovaries in a woman with a placental site trophoblastic tumor. *Obstet Gynecol.* 1990 Nov;76(5 Pt 2):931-5.
112. Nagamani M, Lingold JC, Gomez LG, Garza JR. Clinical and hormonal studies in hyperthecosis of the ovaries. *Fertil Steril* 1981 Sep;36(3):326-32.
113. Nagamani M, Lingold JC, Gomez LG. Hyperthecosis of the ovaries in acromegaly. *Obstet Gynecol.* 1980 Aug;56(2):258-62.
114. Nagamani M, Osuampke C, Kelder ME. Increased bioactive luteinizing hormone levels and bio/immuno ratio in women with hyperthecosis of the ovaries: possible role of hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 May;84(5):1685-9.
115. Nagamani M, Stuart CA. Specific binding sites for insulin-like growth factor I in the ovarian stroma of women with polycystic ovarian disease and stromal hyperthecosis *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Dec;163(6 Pt 1):1992-7.
116. Nagamani M, Urban RJ. Increased expression of messenger ribonucleic acid encoding cytochrome P450 cholesterol side-chain cleavage and P450 17 $\alpha$ -hydroxylase enzymes in ovarian hyperthecosis. *Fertil Steril.* 1999 Feb;71(2):328-33.
117. Nagamani M, Van Dinh T, Kelder ME. Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1986 Feb;154(2):384-9.
118. Neves-E-Castro M, Reis-Valle A, Gentil-Martins F, Neves De Silva J, Vilhena M. Adrenal and emotional factors as possible etiologic agents in one case of secondary amenorrhea with hyperthecosis. *Reproduccion.* 1974 Jan-Mar;1(1):13-24.
119. Nikolaeva M, Vasileva Z, Gorchev G. A rare case of an adenomatoid mesothelioma of the fallopian tube combined with ovarian stromal hyperplasia and hyperthecosis, endometrial adenocarcinoma and endometriosis interna. *Akush Ginekol (Sofia).* 1997;36(3):54-5.
120. Nuovo GJ. Virilizing stromal thecosis of the ovary associated with multiple corpora atretica. *Am J Clin Pathol.* 1989 Oct;92(4):505-8.
121. Oler A, Singh M, Ural SH. Bilateral ovarian stromal hyperplasia concealing a nonhilar, pure stromal-Leydig cell tumor. A case report. *J Reprod Med.* 1999 Jun;44(6):563-6.
122. Pascale MM, Pugeat M, Roberts M, Rousset H, Dechaud H, Dutrieux-Berger N, Tourniaire J. Androgen suppressive effect of GnRH agonist in ovarian hyperthecosis and virilizing tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994 Nov;41(5):571-6.



123. Pickartz H, Moltz L, Altenahr E. Immunocytochemical studies of the ovaries in androgenized women (polycystic ovaries, hyperthecosis). *Acta Histochem Suppl.* 1982;25:101-5.
124. Plate WP. Hirsutism in ovarian hyperthecosis. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1951;8(1):17-32.
125. Poretsky L, Kalin MF. The gonadotropic function of insulin. *Endocr Rev.* 1987 May;8(2):132-41.
126. Ramondetta LM, Carlson JA Jr, Schwarting R. Atypical Meigs' syndrome and bilateral ovarian stromal hyperplasia. A case report. *J Reprod Med.* 1997 Sep;42(9):603-5.
127. Ravinsky E. Ovarian hyperthecosis associated with pseudosarcomatous changes in the endometrial stroma. *Am J Surg Pathol.* 1984 Dec;8(12):939-43.
128. Rezai P, Lui P. Pregnancy after unilateral oophorectomy in a woman with hyperthecosis ovarii. A case report. *J Reprod Med.* 1994 Sep;39(9):729-32.
129. Rittmaster RS. Polycystic ovary syndrome, hyperthecosis and the menopause. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997 Feb;46(2):129-30.
130. Rivera-Alsina ME, DeSanctis VM, Schmidt WA. Bilateral ovarian thecosis and virilization in pregnancy. A case report. *J Reprod Med.* 1987 Nov;32(11):873-8.
131. Rosenfield RL, Ehrmann DA, Barnes RB, Sheikh Z. Gonadotropin-releasing hormone agonist as a probe for the pathogenesis and diagnosis of ovarian hyperandrogenism. *Ann N Y Acad Sci.* 1993 May 28;687:162-81.
132. Roth LM, Sternberg WH. Ovarian stromal tumors containing Leydig cells. II. Pure Leydig cell tumor, non-hilar type. *Cancer* 1973 Oct;32(4):952-60.
133. Santini D, Ceccarelli C, Leone O, Pasquinelli G, Piana S, Marabini A, Martinelli GN. Smooth muscle differentiation in normal human ovaries, ovarian stromal hyperplasia and ovarian granulosa-stromal cells tumors. *Mod Pathol.* 1995 Jan;8(1):25-30.
134. Sasano H, Fukunaga M, Rojas M, Silverberg SG. Hyperthecosis of the ovary. Clinicopathologic study of 19 cases with immunohistochemical analysis of steroidogenic enzymes. *Int J Gynecol Pathol.* 1989;8(4):311-20.
135. Schwartz ID, Mou SM, Zwick DL, Gilbert-Barness E. Pathological case of the month. Ovarian stromal hyperthecosis. *Am J Dis Child.* 1993;147(5):591-2.
136. Schwartz U, Moltz L, Pickartz H, Sorensen R, Rommler A. Hyperthecosis ovarii--a tumor-like change in androgenized females. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1986 Jun;46(6):391-7.

- 137.Scully RE, Cohen RB. Oxidative-enzyme activity in normal and pathologic human ovaries. *Obstet Gynecol* 1964;24:667-681.
- 138.Scully RE. Smooth-muscle differentiation in genital tract disorders. *Arch Pathol Lab Med* 1981 Oct;105(10):505-7.
- 139.Scully RE. Stromal luteoma of the ovary. *Cancer* 1964;17:769-778.
- 140.Shippel S. The ovarian theca cell. IV. The hyperthecosis syndrome. *J Obstet Gynaecol Br Emp.* 1955 Jun;62(3):321-53.
- 141.Sluijmer AV, Heineman MJ, Koudstaal J, Theunissen PH, de Jong FH, Evers JL. Relationship between ovarian production of estrone, estradiol, testosterone, and androstenedione and the ovarian degree of stromal hyperplasia in postmenopausal women. *Menopause.* 1998 Winter;5(4):207-10.
- 142.Snowden JA, Harkin PJ, Thornton JG, Wells M. Morphometric assessment of ovarian stromal proliferation--a clinicopathological study. *Histopathology* 1989 Apr;14(4):369-79.
- 143.Spadoni LR, Herrmann WL. Hyperthecosis of the ovary. *Northwest Med.* 1964 May;63:299-304.
- 144.Speiser PW, Susin M, Sasano H, Bohrer S, Markowitz J. Ovarian hyperthecosis in the setting of portal hypertension. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Feb;85(2):873-7.
- 145..Stearns HC, Sneed VD, Fearl JD. A clinical and pathologic review of ovarian stromal hyperplasia and its possible relationship to common diseases of the female reproductive system. *Am J Obstet Gynecol* 1974 Jun 1;119(3):375-81.
- 146.Steingold KA, Judd HL, Nieberg RK, Lu JK, Chang RJ. Treatment of severe androgen excess due to ovarian hyperthecosis with a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist. *Am J Obstet Gynecol.* 1986 Jun;154(6):1241-8.
- 147.Sternberg diagnostic surgical pathology. Lippincot Williams and Wilkins, 1999.
- 148.Sternberg WH, Gaskill CJ.Theca-cell tumors; with a report of 12 new cases and observations on the possible etiologic role of ovarian stromal hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 1950 Mar;59(3):575-87.
- 149.Sternberg WH, Roth LM. Ovarian stromal tumors containing Leydig cells. I. Stromal-Leydig cell tumor and non-neoplastic transformation of ovarian stroma to Leydig cells. *Cancer* 1973 Oct;32(4):940-51.

150. Takami M, Sakamoto H, Satoh K. Ovarian hyperthecosis. *Ryoikibetsu Shokogun Shirizu*. 1993;(1):794-6.
151. Tekin O, Avci Z, Isik B, Ozkara A, Uraldi C, Catal F, Eraslan E, Delibasi T. Hirsutism: common clinical problem or index of serious disease? *MedGenMed*. 2004 Oct 15;6(4):56.
152. Travis R, Aaron JB, Stone B. Ovarian hyperthecosis and virilization: report of a case. *Obstet Gynecol*. 1965 Jun;25:797-801.
153. Tritinen A, Laatikainen T, Seppolid M. *Fertil. Steril* 1993.58-62
154. Tuffnell DJ. Virilizing nodular ovarian stromal hyperthecosis, diabetes mellitus and insulin resistance in a postmenopausal woman. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990 Jan;97(1):89.
155. van Heyningen C, MacFarlane IA, Diver MJ, Muronda C, Tuffnell D. Virilization due to ovarian hyperthecosis in a postmenopausal woman. *Gynecol Endocrinol*. 1988 Dec;2(4):331-8.
156. Wentz AC, Gutai JP, Jones GS, Migeon CJ. Ovarian hyperthecosis in the adolescent patient. *J Pediatr*. 1976 Mar;88(3):488-93.
157. Wiebe RH, Morris CV. Testosterone/androstenedione ratio in the evaluation of women with ovarian androgen excess. *Obstet Gynecol*. 1983 Mar;61(3):279-84.
158. Wilroy RS Jr, Givens JR, Wiser WL, Coleman SA, Andersen RN, Summitt RL. Hyperthecosis: an inheritable form of polycystic ovarian disease. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1975;11(4):81-5.
159. Wilson E, Greene JW Jr. Androgen and estrogen formation in women with ovarian hyperthecosis. *Obstet Gynecol*. 1978 Jan;51(1):105-6.
160. Yin PH, Sommers SC. Some pathologic correlations of ovarian stromal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1961 Apr;21:472-7.
161. Zheleznov BI. Ovarian stromal proliferation, hyperthecosis and sclerocystic ovaries. *Akush Ginekol (Mosk)*. 1972 Aug;48(8):8-15.