

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

ნატო ვეშაპიძე

**თირკმელზედა ჯირკვლის სტეროიდული ჰორმონების რაოდენობრივი
ცვლილებისა და სისხლის ერითროციტების მემბრანული რეგულაციის
ცვლილების შესწავლა პროსტატის ადენოკარცინომით დაავადებულ
მამაკაცებში პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ**

ბიოლოგიის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო ხარისხის
მოსაპოვებლად წარმოდგენილი

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

03.00.25 _ უჯრედული ბიოლოგია

სამეცნიერო ხელმძღვანელი:

ბ.მ.დ., პროფ. ნ. კოტრიკაძე

თბილისი

2006

შ ი ნ ა ა რ ს ი

შესავალი.

თავი I. ლიტერატურის მიმოხილვა.

- 1.1. პროსტატის ინტრაეპითელური ნეოპლაზია (PIN), როგორც პროსტატის ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარების ერთ-ერთი წინაპირობა.
- 1.2. პროსტატის კიბოს პათოგენეზის მოლეკულურ-ბიოლოგიური ფაქტორები და ჰორმონალური მკურნალობის გზები.
- 1.3. თირკმელზედა ჯირკვლის სტეროიდული ჰორმონების (დეჰიდროეპიანდროსტერონი _ DHEA; დეჰიდროეპიანდროსტერონ სულფატი _ DHEA-S) ბიოსინთეზისა და მეტაბოლიზმის გზები.
- 1.4. პროსტატის ჰორმონ-რეზისტენტული კიბო.
- 1.4.1 პროსტატის ჰორმონ-რეზისტენტული კიბოს განვითარების შესაძლო მექანიზმები.
- 1.4.2. პროსტატის ჰორმონ-რეზისტენტული კიბოს გენეტიკური და ჰისტოქიმიური საფუძვლები.
- 1.5. პროსტატის კიბოს დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები.

თავი II. კვლევის ობიექტი და მეთოდები.

- 2.1. კვლევის ობიექტი.
- 2.2 ჰორმონების რაოდენობრივი განსაზღვრის მეთოდი.
- 2.3. ერითროციტების გამოყოფის მეთოდი.
- 2.4. ერითროციტების მემბრანის გამოყოფა.
- 2.5. მალონის დიალდეჰიდის განსაზღვრის მეთოდი.
- 2.6. ცილის განსაზღვრა ლოურის მეთოდით.
- 2.7. ცილების ანალიზური ელექტროფორეზი დისოცირებულ პირობებში.
- 2.8. $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-ATP}$ -ასას აქტივობის განსაზღვრის მეთოდი.
- 2.9. Na^+ -ისა და K^+ -ის იონების ტრანსმემბრანული გადატანის ანსაზღვის მეთოდი.
- 2.10. ქოლესტეროლის განსაზღვრის მეთოდი.
- 2.11. ერითროციტების ელექტროფორეტიკული ძვრადობის განსაზღვრა.

- 2.12. სინათლის მიკროსკოპიის მეთოდი.
- 2.13. ელექტრონული მიკროსკოპიის მეთოდი.
- 2.14. ექსპერიმენტული მონაცემების სტატისტიკური დამუშავება.

თავი III. ექსპერიმენტული ნაწილი.

- 3.1. პლასტიკური ორქექტომია და პროსტატის ადენოკარცინომით დაავადებულთა სისხლის შრატში თირკმელზედა ჯირკვლის ტეროიდული ჰორმონების რაოდენობრივი ცვლილების შესწავლა.
- 3.2. პროსტატის ადენოკარცინომით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლის ერითროციტების მემბრანული ცილების დაყოფა პოლიაკრილამიდის გელში, პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ.
- 3.3. ერითროციტების მემბრანის სატრანსპორტო ფუნქციის ცვლილების შესწავლა პროსტატის ადენოკარცინომით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლში პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ.
- 3.4. პროსტატის ადენოკარცინომით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლის ერითროციტების ელექტროფორეტიკული ძვრადობის შესწავლა პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ.
- 3.5. ერითროციტების ზოგიერთი სტრუქტურული მაჩვენებლის ცვლილების დინამიკა პროსტატის ადენოკარცინომით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლში პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ.
- 3.6. ერითროციტების მორფოლოგიური მაჩვენებლების ცვლილების შესწავლა პროსტატის ადენოკარცინომით დაავადებულთა სისხლში პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ.
- 3.7. ერითროციტების პათო/მორფოლოგიური ცვლილებების შესწავლა პროსტატის ადენოკარცინომით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლში პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ.

თავი IV. დასკვნები.

თავი V. გამოყენებული ლიტერატურა.

შ ე მ ო კ ლ ე ბ ე ბ ი

PIN	_ პროსტატის ინტრაეპითელური ნეოპლაზია;
HGPIN	_ მაღალი ხარისხის პროსტატის ინტრა ეპითელური ნეოპლაზია;
PING⁽³⁻⁴⁾	_ PIN-უბნებიანი კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია;
CaP	_ პროსტატის ადენოკარცინომა;
BHP	_ პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია;
PIA	_ პროსტატის ანთებით-პროლიფერაციული ატროფია;
MIN	_ სარძევე ჯირკვლის ინტრაეპითელური ნეოპლაზია;
T	_ ტესტოსტერონი;
DHT	_ დიჰიდროტესტოსტერონი;
E2	_ ესტრადიოლი;
GF	- ზრდის ფაქტორები;
IGF	- ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორები;
PSA	- პროსტატსპეციფიკური ანტიგენი;
IGFSP	- ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორის ცილა სუპრესორი;
5αR	- 5 α -რედუქტაზა;
EGF	- ეპიდერმისის ზრდის ფაქტორი;
FGF	- ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორი;
TGF	- მატრანსფორმირებელი ზრდის ფაქტორი;
IL-6	- ინტერლეიკინ-6;
IL-2	- ინტერლეიკინ-2;
Bcl-2	- აპოპტოზის ინჰიბიტორი;
TGFβ	- სიმსივნური ზრდის ანტიფაქტორი;
AR	- ანდროგენის რეცეპტორი;
PSMA	- პროსტატსპეციფიკური მემბრანული ანტიგენი;
MAB	- მაქსიმალური ანდროგენული ბლოკადა;
DHEA	_ დეჰიდროეპიანდროსტერონი;
DHEA-S	- დეჰიდროეპიანდროსტერონ სულფატი;

CNS	_ ცენტრალური ნერვული სისტემა;
ACTH	- ანდრენოკორტიკოტროპინი;
ASD	- ანდროსტენდიოლი;
AST	- ანდროსტენეტრიოლი;
HPA	- ჰიპოთალამურ-ჰიპოფაზურ-თირკმელზედა ჯირკვლის სისტემა;
CRM	- კორტიკოტროპინმაპროდუცირებელი ჰორმონი;
AVP	- არგინინ-ვაზოპრესინი;
PAP	- მჟავა ფოსფატაზა;
PCGEM1	- პროსტატსპეციფიური გენი;
17α-OH-P	- 17 α -OH-პროგესტერონი;
TXY	_ სამქლორძმარმჟავა;
TBK	_ თიობარბიტურატის მჟავა;
EDTA	- ეთილენდიამინ-N,N,N',N' _ ტეტრამარმჟავა;
LHRH	_ მალუთეინიზირებელი ჰორმონის მასტიმულირებელი ფაქტორი (რილიზინგ ჰორმონი);
Rb	_ რეტინობლასტომის გენი;
ATP	- ადენოზინტრიფოსფატი;
TMB	_ ტეტრამეთილბენზიდინი;
SDS	_ ნატრიუმის დოდეცილსულფატი;
MDA	_ მალონის დიალდეჰიდი;
EPO	_ ერითროპოეტინი;
G-6-PDG	_ გლუკოზო-6-ფოსფატდეჰიდროგენაზა;
ც.შ.ნ.	_ ცენტრალური შეუღებავი ნაწილი.

შესავალი

პრობლემის აქტუალობა:

პროსტატის (წინამდებარე ჯირკვალი) კიბოს გენეზის საბაზისო მექანიზმების მართებულად გადაწყვეტა მოითხოვს სიმსივნური ზრდის, წარმოშობის და

განვითარების მექანიზმების შესწავლას სხვადასხვა მედიკო-ბიოლოგიურ ასპექტში, რამეთუ მრავალი საკითხი, დაკავშირებული აღნიშნული დაავადების ეტიოლოგიასთან, დიაგნოსტიკასა და მკურნალობასთან ჯერ კიდევ გადაუწყვეტელი რჩება.

დღეისათვის დადგენილია, რომ პროსტატის სიმსივნეები პოლიეტოლოგიურ დაავადებათა ჯგუფს მიეკუთვნება, რომელთა პათოგენეზში წამყვანი როლი ენიჭება: გენეტიკურ [1], ინფექციურ, იმუნურ [2], ჰორმონალურ [3] და ალიმენტურ ფაქტორებს [4], თუმცა საყურადღებოა გარემო ფაქტორების როლიც [5], რადგან სიმსივნური პროცესის რეალიზაციისათვის აუცილებელ პირობას ორგანიზმზე გარემოს არახელსაურელი ფაქტორების მავნე ზემოქმედება წარმოადგენს. მხედველობაშია მისაღები აგრეთვე პაციენტთა ასაკი. დღეისათვის დადგენილია, რომ პროსტატის ადენოკარცინომით ძირითადად ხანშიშესული, ასაკოვანი მამაკაცები (65-75 წელი) ავადდებიან [1,6], თუმცა ბოლო პერიოდში სტატისტიკა მიუთითებს პროსტატის კიბოს შემთხვევათა ზრდას 40-50 წლის მამაკაცებში [7]. გასათვალისწინებელია ისიც, რომ არ არის სრულყოფილი დაავადების ადრეული დიაგნოსტიკა. დღემდე არ არსებობს სრული, კომპლექსური სადიაგნოსტიკო ტესტები, რომლებიც საწყის ეტაპზევე გამოავლენდნენ პროსტატის სიმსივნეს. შედეგად ავადმყოფთა ~60-80%-ს უფიქსირდებათ პროსტატის პროგრესირებული და მეტასტაზური სიმსივნე – დაავადების კლინიკური გამოვლენისას [1]. ზემოთქმულიდან გამომდინარე ცხადი ხდება, რომ პროსტატის სიმსივნეების, როგორც ადრეული, ასევე პროგრესირებული და მეტასტაზური კიბოს დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის ახალი მეთოდების შემუშავება და მათი სამედიცინო პრაქტიკაში დანერგვა წარმოადგენს ერთ-ერთ აქტუალურ პრობლემას თანამედროვე უროლოგიასა და მედიცინაში. აღნიშნული მიმართულებით კვლევას პროგნოზული მნიშვნელობაც ენიჭება, რადგან სიმსივნის დიაგნოსტიკისა და პროგნოზირების საშუალებას იძლევა.

პლასტიკური ორქექტომია (რიბას ოპერაცია [8]), როგორც პროსტატის პროგრესირებული კიბოს მკურნალობის ერთ-ერთი ძირითადი ფორმა გულისხმობს ჰორმონალური დათრგუნვის გზით ავთვისებიანი სიმსივნის რეგრესს, თუმცა უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ ამგვარი ქირურგიული მეთოდით მკურნალობა პალიატიურია და არ ითვალისწინებს პაციენტთა სრულ განკურნებას [9]. თუ გავითვალისწინებთ იმ

ფაქტსაც, რომ ზოგიერთ შემთხვევაში ქირურგიული მკურნალობის პროცესში სიმსივნე განიცდის მუტაციას ჰორმონ-რეზისტენტულ ფორმად (რომელიც ძლიერი აგრესიულობით და მეტასტაზურობით ხასიათდება) [10] ცხადი ხდება, რომ პროსტატის პროგრესირებული კიბოს მკურნალობის საქმეში მიუხედავად მთელი რიგი წარმატებებისა ჯერ კიდევ რჩება საკითხები, რომელთა გადაწყვეტა პროსტატის კანცეროგენზში მრავალი პრობლემის გადაჭრას შეუწყობს ხელს, ხოლო აღნიშნული მიმართულებით კვლევას კი აქტუალურს გახდის. ზემოთქმულიდან გამომდინარე მნიშვნელოვანია პროსტატის კიბოს პროგნოზირებადი კრიტერიუმების ცოდნა და ამავე დროს აუცილებელია პროსტატ-სპეციფიკური ბიომარკერების მოძიება, რომლებიც უშუალოდ დაავადების პროგრესირებასთან ასოცირდება. ეს უკანასკნელი კი ხელს შეუწყობს სიმსივნის წარმოშობის, განვითარების და პროგრესირების მექანიზმების უჯრედულ და მოლეკულურ დონეზე შესწავლას.

ამგვარად, პრობლემის აქტუალობას განაპირობებს პროსტატის სიმსივნეების ფართო გავრცელება. სრული, კომპლექსური სადიაგნოსტიკო ტესტების არარსებობა (რომელიც დაავადების საწყის ეტაპზე გამოვლენას ბევრ სირთულეს უქმნის) და ჰორმონალური მკურნალობის ახალი გზების ძიება და მათი სამედიცინო პრაქტიკაში დანერგვა (რომელიც ხელს შეუშლის მკურნალობის შემდგომ ჰორმონ-რეზისტენტული კიბოს განვითარებას და შესაბამისად გაზრდის პაციენტთა სიცოცხლის ხანგრძლივობას).

კვლევის მიზანი და ამოცანები:

ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე, ჩვენი სამუშაოს მიზანს

წარმოადგენდა:

- შეგვესწავლა პროსტატის ავთვისებიანი სიმსივნის დროს ორგანიზმში განვითარებული პათოლოგიური პროცესების მოლეკულური მექანიზმების ზოგიერთი ასპექტი პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ.
- გამოგვევლინა თირკმელზედა ჯირკვლისა და მის მიერ პროდუცირებული სტეროიდული ჰორმონების – დეჰიდროეპიანდროსტერონ სულფატისა (**DHEA-S**) და **17 α -OH-პროგესტერონის (17 α -OH-P)** როლი პროსტატის ჰორმონ-რეზისტენტული

კიბოს განვითარებაში, რამეთუ აღნიშნული ჰორმონები წარმოადგენენ პროსტატის სიმსივნური ზრდის ინიციატორის – ტესტოსტერონის (T) პრეკურსორებს.

- შეგვესწავლა პროსტატის ადენოკარცინომით დაავადებული მამაკაცების სისხლის ერითროციტების მემბრანული რეგულაციის ცვლილება პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ, რადგან ერითროციტები სისხლის მაღალსპეციალიზირებული უჯრედებია, რომლებიც ერთი მხრივ, რეალურად ასახავენ ორგანიზმში ჰომეოსტაზის დარღვევის ფონზე მიმდინარე ცვლილებებს, ხოლო მეორე მხრივ, წარმოადგენენ უნივერსალურ მოდელს მემბრანული კვლევების განსახორციელებლად.
- ჩაგვეტარებინა მიღებული შედეგების შედარებითი ანალიზი უკვე არსებულ ოპერაციამდელ მონაცემებთან, რაც დაავადების პოსტოპერაციული მიმდინარეობისათვის დამახასიათებელი კრიტერიუმების გამოვლენა-შემუშავების საშუალებას მოგვცემს, რომელიც შესაძლოა გამოყენებულ იქნას მოცემული დაავადების დიაგნოსტიკაში შემდგომი პროგრესირების თვალსაზრისით.

ზემოთ აღნიშნული მიზნის მისაღწევად ჩვენს წინაშე დაისახა შემდეგი ამოცანები:

- შეგვესწავლა თირკმელზედა ჯირკვლის სტეროიდული ჰორმონების (DHEA-S და 17 α -OH-P) რაოდენობრივი ცვლილება პროსტატის ადენოკარცინომით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლის შრატში პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ.
- დაგვედგინა პროსტატის ადენოკარცინომით დაავადებულთა სისხლის ერითროციტების ცილოვან და ლიპიდურ სპექტრში მიმდინარე ცვლილებები პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ და მიღებული შედეგები შეგვედარებინა უკვე არსებულ ოპერაციამდელ მონაცემებთან.
- შეგვესწავლა ერითროციტების მემბრანის სატრანსპორტო ფუნქციის ცვლილება პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ (ფერმენტ Na⁺/K⁺-ATP-აზას აქტივობისა და არეში Na⁺-ისა და K⁺-ის იონების კონცენტრაციის ცვლილების მაგალითზე), რამეთუ ერითროციტის მემბრანის სატრანსპორტო ფუნქციის ცვლილება ერითროციტის სტრუქტურულ ცვლილებას ასახავს, ხოლო ეს უკანასკნელი კი გარკვეულწილად ერითროციტის დაცვით უნარზე აისახება.
- ერითროციტების მემბრანის ფუნქციონალური მდგომარეობის შეფასების მიზნით შეგვესწავლა ერითროციტების ელექტროფორეტიკული ძვრადობა, რამეთუ ეს

უკანასკნელი ერთროციტის მემბრანის ფუნქციონალური შეფასების მნიშვნელოვან მახასიათებელს წარმოადგენს და შესაბამისად მისი ცვლილება ერთროციტის მემბრანის ფუნქციონალური მდგომარეობის ცვლილებას ასახავს.

- დაგვედგინა პროსტატის ადენოკარცინომით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლის ერთროციტების სტრუქტურული მაჩვენებლების ცვლილების დინამიკა პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ.
- შეგვესწავლა ერთროციტების მორფოლოგიური მაჩვენებლების ცვლილება პროსტატის ადენოკარცინომით დაავადებულთა სისხლში პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ.
- სინათლისა და ელექტრონული მიკროსკოპის საშუალებით შეგვესწავლა სისხლის ერთროციტების პათო/მორფოლოგიური ცვლილებები პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ. დაგვედგინა აისახებოდა თუ არა ერთროციტების სტრუქტურული, ელექტრული და ფუნქციური მახასიათებლების ცვლილება ერთროციტების მორფოლოგიურ სურათზე.

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე:

პირველად იქნა შესწავლილი:

- პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ სისხლის შრატში თირკმელზედა ჯირკვლის სტეროიდული ჰორმონების (**DHEA-S** და **17 α -OH-P**) რაოდენობრივი ცვლილება და აღნიშნული ცვლილებების გამომწვევი შესაძლო მექანიზმები, რამეთუ **DHEA-S** და **17 α -OH-P** წარმოადგენენ პროსტატის სიმსივნური ზრდის ინიციატორის T-ის პრეკურსორებს.
- ერთროციტების მემბრანის სტრუქტურული მდგომარეობის შეფასების მიზნით შესწავლილ იქნა ცილოვანი სპექტრი პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ.
- ერთროციტების მემბრანის სატრანსპორტო ფუნქციის ცვლილება (ფერმენტ **Na⁺/K⁺-ATP**-აზას აქტივობისა და არეში **Na⁺**-ისა და **K⁺**-ის იონების კონცენტრაციის ცვლილების მაგალითზე) პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ.
- ერთროციტების ელექტროფორეტიკული ძვრადობა პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ, რამეთუ მისი ცვლილება ერთროციტის მემბრანის ფუნქციონალური

მდგომარეობის ცვლილებას ასახავს და ამავე დროს უტყუარი მაჩვენებელია ორგანიზმში და შესაბამისად სისხლში მიმდინარე პათოლოგიური ცვლილებების.

- სინათლის მიკროსკოპის საშუალებით პირველად იქნა შესწავლილი ერითროციტების მორფო/სტრუქტურული მაჩვენებლების ცვლილება პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ.
- პირველად იქნა შესწავლილი პროსტატის ადენოკარცინომით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლის ერითროციტების მორფოლოგიური სურათი ელექტრონული მიკროსკოპის საშუალებით – პლასტიკურ ორქექტომიამდე და ორქექტომიის შემდეგ.

ნაშრომის თეორიული და პრაქტიკული მნიშვნელობა

წინამდებარე ნაშრომი წარმოადგენს ფუნდამენტური და გამოყენებითი კვლევების ერთობლიობას, რომელსაც როგორც თეორიული, ასევე პრაქტიკული მნიშვნელობა ენიჭება.

- ფუნდამენტური კვლევის თვალსაზრისით ნაშრომში მოწოდებულია თანამედროვე ბიოლოგიური მედიცინისა და უროლოგიის ერთ-ერთი აქტუალური საკითხის – პროსტატის პროგრესირებული კიბოს მოლეკულური მექანიზმების ზოგიერთი ასპექტი პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ. აგრეთვე შესწავლილია პროსტატის კანცეროგენეზის დღემდე უცნობი მხარეები და დაფიქსირებულია ორგანიზმში მოლეკულურ დონეზე მიმდინარე ის ცვლილებები, რომელსაც ადგილი აქვს აღნიშნული დაავადების პოსტოპერაციული მიმდინარეობის დროს. წინამდებარე ნაშრომი დიდ დახმარებას გაუწევს ბიოლოგიისა და მედიცინის დარგში მომუშავე აღნიშნული საკითხით დაინტერესებულ მკვლევარებსა და კლინიცისტებს.
- პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ მიღებული შედეგების შედარებითი ანალიზი უკვე არსებულ ოპერაციამდელ მონაცემებთან დაავადების პოსტოპერაციული მიმდინარეობისათვის დამახასიათებელი პროგნოზირებადი კრიტერიუმების გამოვლენის საშუალებას იძლევა, რომელიც შესაძლოა გამოყენებულ იქნას მოცემული დაავადების დიაგნოსტიკაში შემდგომი პროგრესირების დადგენის თვალსაზრისით. კერძოდ:

- თირკმელზედა ჯირკვლის სტეროიდული ჰორმონების (DHEA-S და 17 α -OH-P) რაოდენობრივი ცვლილების შესწავლა საშუალებას იძლევა გამოვლინდეს თირკმელზედა ჯირკვლისა და მის მიერ პროდუცირებული სტეროიდული ჰორმონების როლი პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ პროსტატის ჰორმონ-რეზისტენტული კიბოს განვითარებაში.
აღნიშნული მიმართულებით კვლევას პროგნოზული თვალსაზრისითაც ენიჭება დიდი მნიშვნელობა, რამეთუ ცხადყოფს თირკმელზედა ჯირკვალში მიმდინარე ჰორმონალურ ძვრებს და გვიჩვენებს ორგანიზმის ზოგადი მდგომარეობის ცვლილებას განვითარებული სიმსივნური პათოლოგიის საწინააღმდეგოდ. ამ უკანასკნელის შეფასება კი საშუალებას მოგვცემს ვიმსჯელოთ პოსტოპერაციულ პერიოდში დაავადების პროგრესირების ხარისხზე.
- სინათლისა და ელექტრონული მიკროსკოპის გამოყენებით ერითროციტების მორფო/სტრუქტურული მაჩვენებლების შესწავლა დაავადების პოსტოპერაციული მიმდინარეობის გამოვლენის საშუალებას იძლევა. კერძოდ, პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ ერითროციტების მხრივ დაფიქსირებული ცვლილებები სტრუქტურულ (მიკროციტოზი, მაკროციტოზი, აკანტოციტოზი, პათოლოგიური და გრძელი ფორმის ერითროციტების რაოდენობის ზრდა) და ულტრასტრუქტურულ (ჯუჯა ერითროციტების გაჩენა, თრომბოციტების არასრული ადჰეზია ერითროციტების ზედაპირზე, სლაჯების წარმოქმნა ერითროციტებს შორის და ერითროციტებსა და თრომბოციტებს შორის) დონეზე შესაძლოა გამოყენებულ იქნას, როგორც ერთ-ერთი დამხმარე სადიაგნოსტიკო ტესტი ორქექტომიის შემდეგ დაავადების პროგრესირების ხარისხის დადგენის თვალსაზრისით, რომელთა გათვალისწინება კლინიცისტების მხრიდან მკურნალობის პროცესში დამატებითი ღონისძიებების გატარებას მოითხოვს.
- ერითროციტების მემბრანული ცილების ელექტროფორეზული სურათის შესწავლა პოსტოპერაციულ პერიოდში ორგანიზმის ზოგადი მდგომარეობის შეფასების საშუალებას იძლევა. ვვარაუდობთ, რომ პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ ერითროციტების ელექტროფორეზული სურათის შედარებითი ნორმალიზაცია და მიახლოება საკონტროლო ჯგუფთან (120 KD მოლეკულური მასის ცილოვანი ფრაქციის დაკარგვა და 48 KD მოლეკულური მასის ცილოვანი ფრაქციის

გამოვლენა) პოსტოპერაციული პერიოდის ამ ეტაპზე (ოპერაციიდან ~ 4-6 თვის შემდეგ) ორგანიზმის ზოგადი მდგომარეობის გაუმჯობესებაზე მიუთითებს, რასაც პაციენტებიდან მიღებული ანამნეზიც მოწმობს.

- პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ პროსტატის კიბოს შემდგომი პროგრესირებისა და მეტასტაზირების პრევენციის მიზნით მიზანშეწონილია ჰორმონალური მკურნალობის პროცესში გათვალისწინებულ იქნას ავადმყოფთა ზოგადი მდგომარეობა და კომპლექსურ მკურნალობაში დამატებით ჩართულ იქნას მკურნალობის ახალი გზები, რომელიც ხელს შეუშლის ორქექტომიის შემდეგ ჰორმონ-რეზისტენტული კიბოს პროგრესირებას და გაზრდის პაციენტთა სიცოცხლის ხანგრძლივობას.

თავი I. ლიტერატურის მიმოხილვა

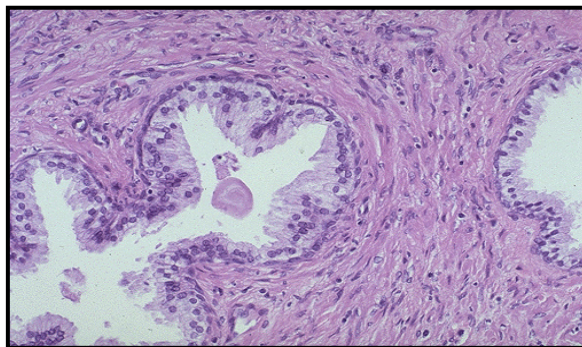
1.1. პროსტატის ინტრაეპითელური ნეოპლაზია (PIN), როგორც პროსტატის ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარების ერთ-ერთი წინაპირობა

პროსტატის სიმსივნური ქსოვილების ჰისტო-პათოლოგიურმა შესწავლამ საშუალება მისცა მეცნიერებს განესაზღვრათ პროსტატის დაზიანების სპეციფიკური ტიპი, რომელიც წარმოადგენს ადამიანის პროსტატის კიბოს უპირველეს წინაპირობას. იგი ცნობილია როგორც პროსტატის ინტრაეპითელური ნეოპლაზია (PIN) (სურ. 1.ბ) [11].

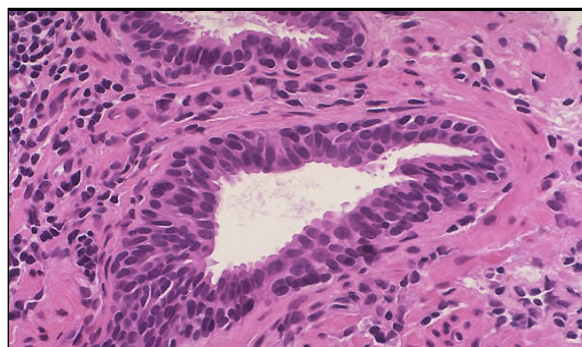
არჩევენ PIN დაზიანების ორ ხარისხს – დაბალს (PIN1) და მაღალს (PIN2), (PIN3) [12]. თავის მხრივ მაღალი ხარისხის PIN დაზიანება (HGPIN) კლასიფიცირებულ იქნა ოთხ საერთაშორისო არქიტექტურულ ტიპად [13]: კონისებური (სურ. 2.ა), მიკროპაპილარული (სურ. 2.ბ), ბადისებრი (სურ. 2.გ) და ბრტყელი (სურ. 2.დ). უმეტეს შემთხვევაში აღინიშნება კონისებური ფორმა. აღსანიშნავია ისიც, რომ HGPIN-ის არქიტექტურული ფორმების წინასწარი პროგნოზირება შეუძლებელია და მათი გამოვლენის ერთადერთ საშუალებას ციტო-მორფოლოგიური კვლევები წარმოადგენს [13].

მიუხედავად მრავალრიცხოვანი გამოკვლევებისა, დღესდღეობით არ არის საბოლოოდ დადგენილი ინარჩუნებს თუ არ **PIN** დაზიანება სტაბილურობას. მკვლევარების გარკვეული ნაწილი მიიჩნევს, რომ თუ **PIN** დაზიანება მიმდინარეობს ფარულად და ამავე დროს ხანგრძლივი დროის განმავლობაში, შესაძლებელია მისი პროგრესირებაც [14]. როგორც ცნობილია **PIN**-ით დაავადების ალბათობა იზრდება ასაკის ზრდასთან ერთად და წინ უსწრებს პროსტატის ადენოკარცინომის (**CaP**) განვითარებას ~5 წლით ადრე [15]. მამაკაცების საშუალო ასაკი (65 წელი), რომლებშიც გამოვლენილ იქნა **PIN** დაზიანება იყო უფრო დაბალი ვიდრე იმ მამაკაცების, რომლებიც დაავადებული იყვნენ **CaP**-ით (70 წელი) [15,16].

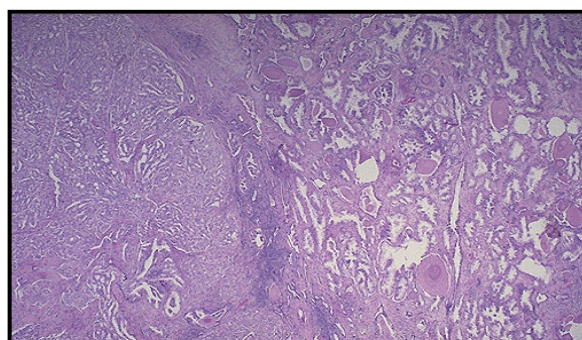
ცნობილია, რომ **PIN** დაზიანებისათვის დამახასიათებელია სხვადასხვა ჰისტოპათოლოგიური ანომალიები პროსტატის ეპითელიუმში (სურ. 3), რომელიც უჯრედების პროლიფერაციისა და დიფერენციაციის პროცესების რღვევით გამოიხატება. კერძოდ, **PIN** დაზიანების დროს ბაზალური უჯრედები კარგავენ



ა

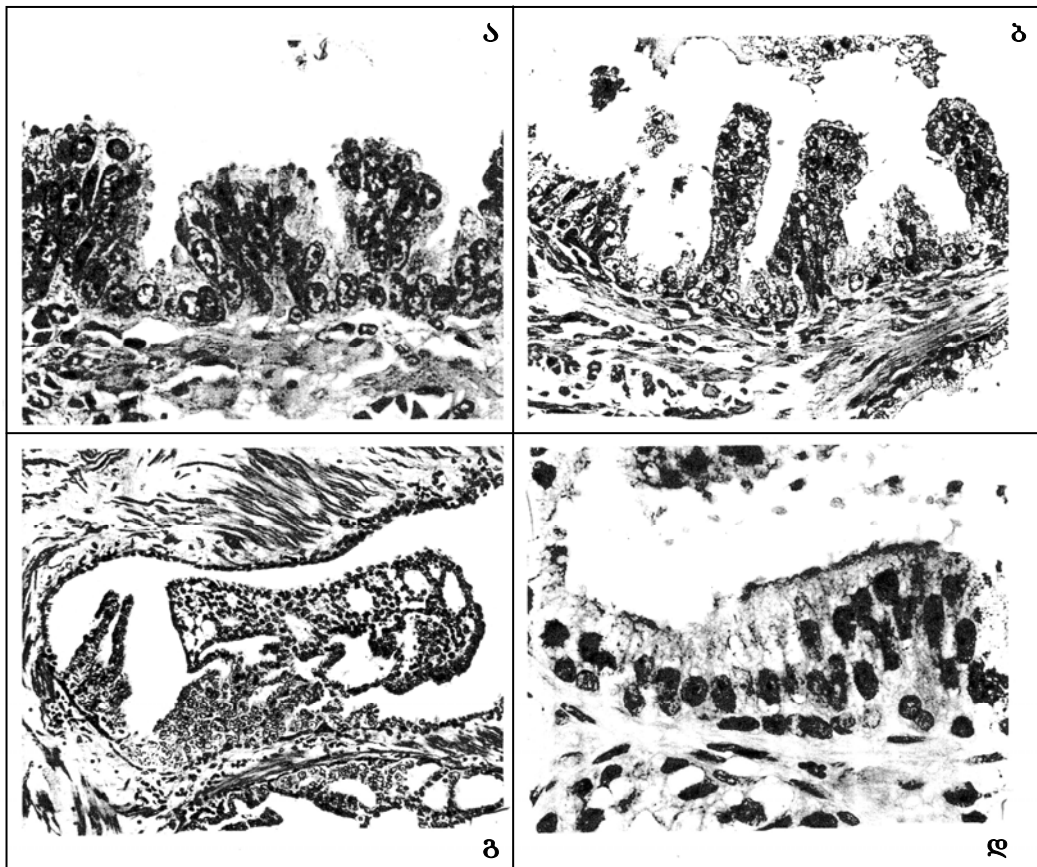


ბ



სურ. 1. პროსტატის ქსოვილების ჰისტო-მორფოლოგიური სურათი [17].

- ა. პრაქტიკულად ჯანმრთელი მამაკაცის;
- ბ. კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია PIN უბნებით;
- გ. ადენოკარცინომა.



სურ. 2. მაღალი ხარისხის PIN დაზიანების (HGPIN)

არქიტექტურული ფორმები

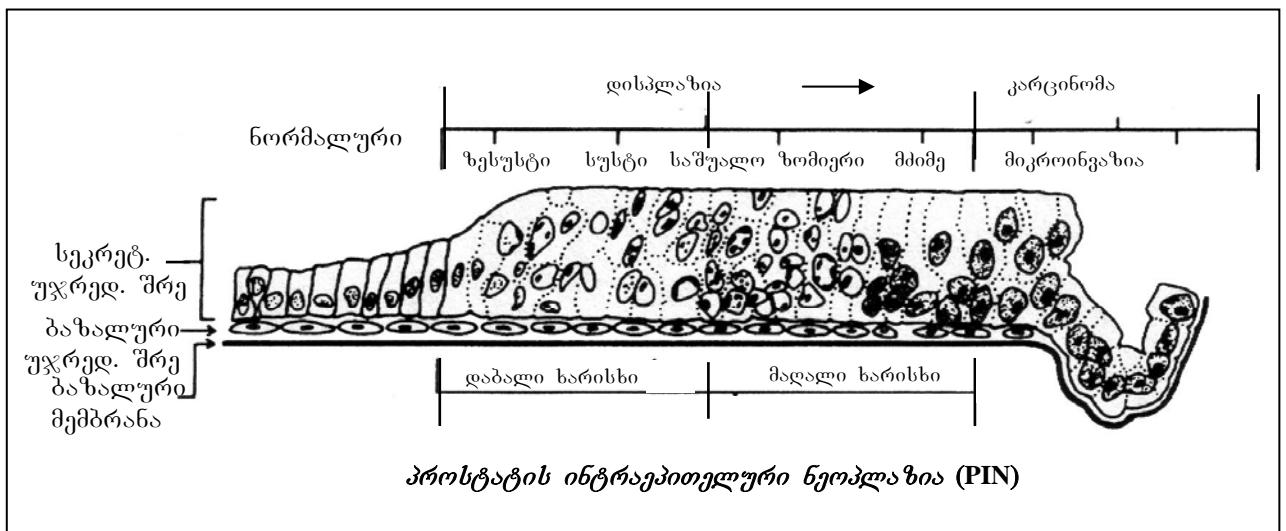
(საერთაშორისო კლასიფიკაცია) [18].

ა. კონსერვირი;

ბ. მიკროპაპილარული;

გ. ბადისებრი;

დ. ბრტყელი.



სურ. 3. ეტაპები, რომელსაც გაივლის პროსტატის ნორმალური ეპითელიუმი

(PIN დაზიანების მზარდი სტადიების გავლით) ადრეულ ინვაზიურ

კარცინომად გარდაქმნის გზაზე [19].

- დაბალი ხარისხის **PIN-ს (LGPIN)** (I ხარისხი) შეესაბამება ზესუსტი და სუსტი დისპლაზია;
- მაღალი ხარისხის **PIN-ს (HGPIN)** (II ხარისხი) შეესაბამება უბანი, რომელიც მოიცავს საშუალოდან – მძიმე დისპლაზიას. დისპლაზიურ ცვლილებებს ადგილი აქვს სეკრეტორული უჯრედების შრის ზედაპირზე;
- გადასვლები – **დისპლაზია** → **კარცინომა** აღინიშნება ბაზალური უჯრედების შრის დაზიანების შემთხვევაში, როდესაც ავთვისებიანი უჯრედები მოიცავს სტრომას.

პროლიფერაციულ ფუნქციას, მაშინ როდესაც ამგვარ აქტივობას იძენენ სეკრეტორული უჯრედები [12]. ე.ი. **PIN-ის** დროს ადგილი უნდა ჰქონდეს სეკრეტორული უჯრედების გამრავლებას, რომელიც არ აღინიშნება პროსტატის

კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის (**BHP**) დროს [14]. მაღალი ხარისხის პროსტატის ინტარეპითელური ნეოპლაზიის (**HGPIN**) ყველაზე მნიშვნელოვან ციტოლოგიურ ცვლილებად ითვლება ბირთვული და ბირთვაკული გადიდება (დაზიანებული კერის ცენტრში). აღსანიშნავია ისიც, რომ ბირთვების გადიდება შეიძლება იყოს შეზღუდული ან ჰიპერქრომატული, რაც მეტყველებს დეგენერაციულ ცვლილებებზე. ნაკლებად დაზიანებულ კერებში კი, შეინიშნება მეტი სხვაობა ბირთვების ზომაში, ზოგიერთ მათგანში მნიშვნელოვნად არის შეცვლილი ბირთვების ფორმაც [14]. **PIN** დაზიანება (ინვაზიური კარცინომის მსგავსად) ძირითადად ვლინდება პროსტატის პერიფერიულ ზონაში, განსხვავებით პროსტატის **BHP-ისა**, რომელიც ძირითადად დაფიქსირებულია ჯირკვლის გარდამავალ ზონაში და ხასიათდება ბაზალურ შრეში სტრომალური ჰიპერპროლიფერაციით [20]. დაზიანება, რომელიც გამოიხატება ანთებით-პროლიფერაციული ატროფიით (**PIA**) წარმოადგენს **PIN-ის** წინაპირობას [21]. საინტერესოა ის ფაქტიც, რომ **PIN** ჰისტოლოგიურად მსგავსია სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის, ზოგიერთ შემთხვევაში კი სარძევე ჯირკვლის ინტარეპითელური ნეოპლაზიის (**MIN**), თუმცა შეიძლება იყოს

ინდივიდუალურიც [22].

ცნობილია, რომ მაღალი ხარისხის პროსტატის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის (HGPIN) დროს ადგილი აქვს სტრომის დაზიანებას. აღნიშნული დაზიანება ითვლება პროსტატის ავთვისებიანი სიმსივნის ნაადრევ მორფოლოგიურ ნიშნად, რომელსაც თან ახლავს ბაზალური შრის მთლიანობის რღვევა (სურ. 3) [19]. აღსანიშნავია ისიც, რომ მაღალი ხარისხის PIN დაზიანების დროს ბაზალური შრე ინტაქტური ან ფრაგმენტული სახით არის შემორჩენილი, განსხვავებით კარცინომისაგან [20].

ცნობილია, რომ პროსტატის კიბოს ზრდასა და მეტასტაზირებას ხელს უწყობს ახალი სისხლძარღვები, რომლებიც გაძლიერებულად კვებავენ მას [23]. ლიტერატურული მონაცემების თანახმად PIN დაზიანების დროს მიკროსისხლძარღვების რიცხვი უფრო მეტია, ვიდრე პროსტატის ნორმალურ ეპითელიუმსა და კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში, თუმცა მათი რიცხვი ნაკლებია CaP-ან შედარებით [17]. პროსტატის BHP-ან განსხვავებით PIN დაზიანების დროს მიკროსისხლძარღვები წარმოდგენილია შედარებით უფრო მოკლე, არასწორ კონტურებიანი ღია სანათურით, რომელშიც სჭარბობს ენდოთელური უჯრედების რიცხვი [17,23].

როგორც ცნობილია PIN დაზიანებისათვის (ინვაზიური კარცინომის მსგავსად) დამახასიათებელია გენეტიკური ჰეტეროგენულობა, რასაც თან ახლავს ბირთვული და ბირთვაკული ცვლილებები, დნმ-ის შემადგენლობის ცვლილება [14]. PIN ასოცირდება ფენოტიპისა და გენოტიპის პროგრესირებად ანომალიებთან, რომელიც წარმოადგენს შუალედურს პროსტატის ნორმალურ ეპითელიუმსა და სიმსივნურს შორის, ე.ი. ირღვევა უჯრედების დიფერენციაციის და რეგულაციის პროცესები, რაც შემდგომში იწვევს პროსტატის ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარებას. აღსანიშნავია ისიც, რომ აღნიშნული ცვლილებები უფრო ნაკლებად არის გამოხატული PIN დაზიანების დროს, ვიდრე იგი პროგრესირდება ჩამოყალიბებულ და მეტასტაზურ კარცინომად [14].

არსებობს მონაცემები, რომლის თანახმადაც პროსტატის ინტრაეპითელური ნეოპლაზია (PIN) ელიმინაციას განიცდის ანდროგენების დათრგუნვის თერაპიის დროს [24]. სავარაუდო, რომ ამ დროს ადგილი აქვს ანდროგენ-დამოკიდებული სიმსივნური უჯრედების მასიურ პროგრამირებულ კვდომას (აპოპტოზი). თავის მხრივ აღნიშნულ

პროცესს თან ახლავს ეპითელური ჰიპერპლაზია, ციტოპლაზმური გაწმენდა და მნიშვნელოვანი ჯირკვლოვანი ატროფია, რაც განაპირობებს ჯირკვლის ზომაში დაკლებას სტრომასთან შედარებით. აღნიშნული მოსაზრებიდან გამომდინარე ცხადი ხდება, რომ პროსტატის დისპლაზიური ეპითელიუმი შესაძლოა განხილულ იქნას, როგორც ჰორმონებზე დამოკიდებული.

გარდა ზემოთ აღნიშნულისა ცნობილია, რომ **PIN**-ის დროს აღინიშნება ქრომოსომული ანომალიები, რომელიც პროსტატის კანცეროგენეზის ნაადრევ ნიშანს წარმოადგენს [1]. კერძოდ, **PIN** დაზიანების დროს აღმოჩენილია **8p** ქრომოსომის სპეციფიკური უბნების **8p12-21** და **8p22** დელეცია. აღნიშნული უბნების დელეციას ადგილი აქვს აგრეთვე ადრეული ინვაზიური კარცინომის დროს. რაც შეეხება **8p22**-ს, მისი დაკარგვა წარმოადგენს კარცინომის პროგრესირების დამატებით ნიშანს. აღსანიშნავია ისიც, რომ **8p** ქრომოსომის სპეციფიკური უბნის დელეციას ადგილი აქვს როგორც პროსტატის სიმსივნეების უმეტეს შემთხვევებში (~80%), ასევე კოლორექტალური და ფილტვის სიმსივნეების დროსაც [25].

ცნობილია, რომ **NKX3.1** გენი წარმოადგენს პროსტატსპეციფიკურს [26] და მსგავსია იმ რეგულატორული გენების, რომელთა დაკარგვა ხელს უნდა უწყობდეს პროსტატის სიმსივნის ინიციაციის პროცესს [27]. ცნობილია ისიც, რომ თავგებში **NKX3.1** გენის მუტაცია იწვევს **PIN**-ის მსგავსი დაზიანების წარმოქმნას, რომელიც მსგავსია ადამიანის **PIN**-ის [28]. აღსანიშნავია ისიც, რომ **PIN** დაზიანების დროს შესაძლოა ადგილი ჰქონდეს **10q** ქრომოსომის სპეციფიკური უბნების (**10q23.1** და **10q24-q25**) დელეციას [1]. ამასთან, **10q23.1** და **10q24-q25** უბნების დაკარგვას ადგილი აქვს უფრო მეტი სიხშირით **CaP**-ის დროს, ვიდრე **PIN** დაზიანების შემთხვევაში [29].

ადამიანის სიმსივნის სუპრესორული გენის **PTEN**-ის დაკარგვა მნიშვნელოვან როლს ასრულებს **PIN** დაზიანების დროს, ისევე როგორც პროსტატის კანცეროგენეზში [30]. ცნობილია, რომ **PTEN** გენი კოდირებს ცილას, რომელსაც ახასიათებს ლიპიდ ფოსფატაზური აქტივობა და აკატალიზებს ფოსფატიდილინოზიტო ფოსფატების, 3' მდგომარეობაში მყოფი ფოსფატის ჯგუფის ჰიდროლიზს. ფოსფატიდილინოზიტოლ 3' ფოსფატები მონაწილეობენ მთელი რიგი უჯრედული აქტივობის რეგულაციაში, როგორცაა მაგალითად უჯრედული პროლიფერაცია, ციტოჩონჩხის ჩამოყალიბება და

სხვ. [31]. **PTEN** გენის დაკარგვა დაკავშირებულია აბერანტულ უჯრედულ პროლიფერაციასთან [32]. ლიტერატურული მონაცემების თანახმად [33] ცნობილია, რომ მოცემული გენი განიცდის დელეციას ~10%-ით **PIN** დაზიანებისა და პროსტატის პირველადი სიმსივნეების დროს. აღნიშნული ცვლილება უფრო მეტად დამახასიათებელია პროსტატის მეტასტაზური სიმსივნისათვის.

ურთიერთ-საწინააღმდეგო შედეგები იქნა მიღებული, რომელიც შეეხებოდა პროსტატის ინტრაეპითელურ ნეოპლაზიასა და შრატის **PSA**-ის კონცენტრაციას შორის დამოკიდებულებას. მკვლევარების გარკვეული ნაწილი [14] მიიჩნევს, რომ **PIN** დაზიანება გავლენას ახდენს **PSA**-ის კონცენტრაციაზე. აღნიშნული კვლევის ავტორები თვლიან, რომ **PSA**-ის საშუალო კონცენტრაცია წარმოადგენს შუალედურს პროსტატის ქსოვილის კეთილთვისებიან სიმსივნესა და ადენოკარცინომას შორის. არსებობს საწინააღმდეგო მოსაზრებაც, რომლის თანახმადაც, მამაკაცებს რომელთაც ჩაუტარდათ პროსტატის რადიკალური პროსტატექტომია, სისხლის შრატში **PSA**-ის კონცენტრაცია და **PIN** ერთმანეთთან არ კორელირებდა [18]. ამგვარად, აღნიშნულ გამოკვლევებზე დაყრდნობით გაკეთდა საერთო დასკვნა: **PIN** დაზიანება მნიშვნელოვან გავლენას არ უნდა ახდენდეს შრატის **PSA**-ის კონცენტრაციის ცვლილებაზე, შესაბამისად იმ პაციენტებს, რომლებსაც აღენიშნებოდათ **PIN** უბნები და შრატში მომატებული ჰქონდათ **PSA**-ის კონცენტრაცია, დიდია ალბათობა პროსტატის კიბოს განვითარებისა, ხოლო იმ პაციენტებს, რომლებსაც აღენიშნებოდათ მაღალი ხარისხის **HGPIN** და შრატში **PSA**-ის ნორმალური კონცენტრაცია, დამატებით ესაჭიროებათ კლინიკური მკურნალობა, მაგრამ მათში პროსტატის ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარების რისკი არის დაბალი [14,18].

ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე შეიძლება ითქვას, რომ მაღალი ხარისხის პროსტატის ინტრაეპითელური ნეოპლაზია (**HGPIN**) ადამიანებში წარმოადგენს პრეავთვისებიან დაზიანებას [22], კერძოდ:

- **PIN** დაზიანება ძირითადად აღინიშნება პერიფერიულ ზონაში, ინვაზიური კარცინომის მსგავსად [19];
- **HGPIN** დაზიანების გამოვლენა ჩვეულებრივ ხელს უწყობს კარცინომის გამოვლენას ~5-10 წლით ადრე [15];

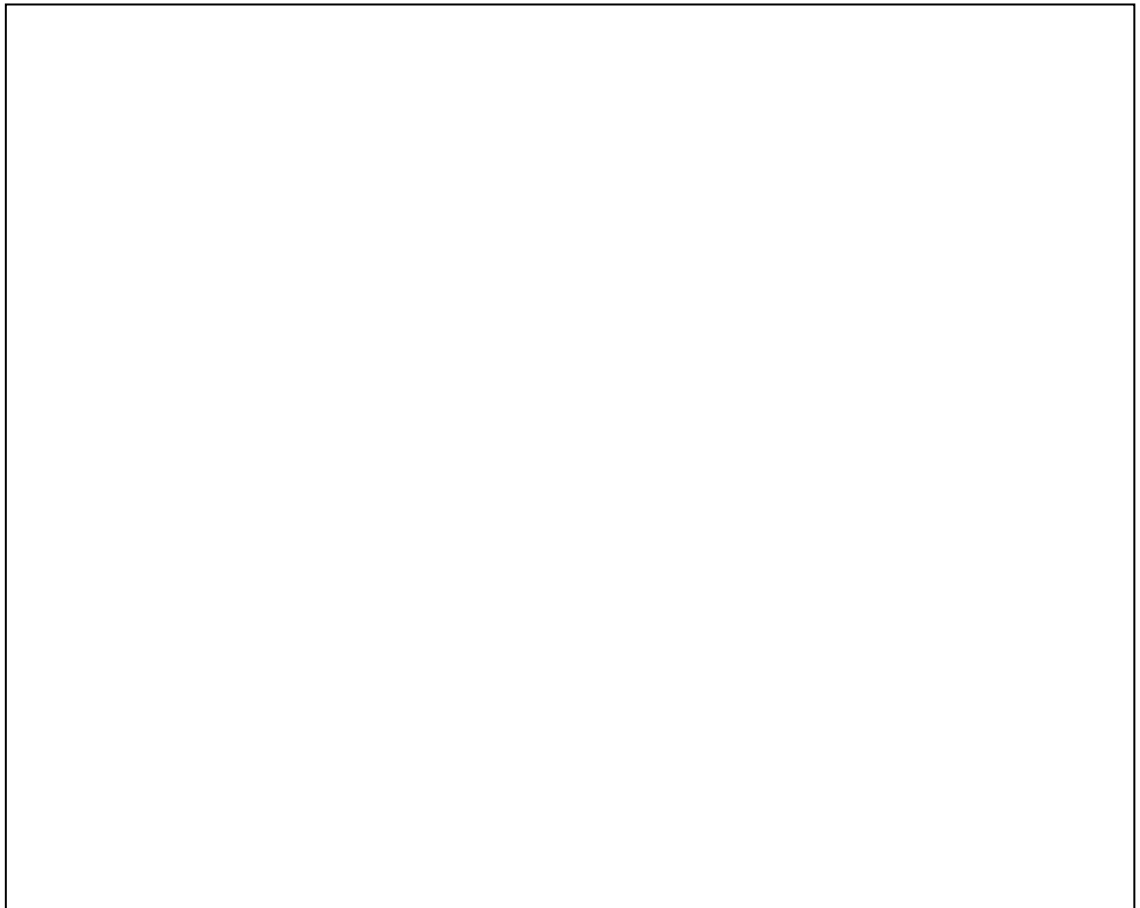
- **PIN** დაზიანება წარმოადგენს მულტიფოკალურს კარცინომის მსგავსად, გარდა ამისა, **PIN** დაზიანების დროს აღინიშნება ქრომოსომული ანომალიები, რომელიც ასევე დამახასიათებელია ადრეული ინვაზიური კარცინომისათვის, თუმცა **PIN**-ის დროს უფრო ნაკლებად არის გამოხატული [34].
- **PIN**-ის არქიტექტურული და ციტოლოგიური ფორმები მიახლოებით მსგავსია ინვაზიური კარცინომის, რომლის დროსაც აღინიშნება ბაზალური შრის დაშლა [13].

რაც შეეხება განსხვავებებს ცნობილია, რომ **PIN** განირჩევა ინვაზიური კარცინომისაგან დაუზიანებელი ბაზალური მემბრანის არსებობით და ამასთან არ იჭრება სტრომაში [20]. აგრეთვე, **PIN** დაზიანება არ წარმოქმნის **PSA**-ის მაღალ დონეს. მამასადამე, **PIN** შესაძლებელია აღმოჩენილ იქნას მხოლოდ ბიოფსიურ ნიმუშებში და არა შრატის შემოწმებით.

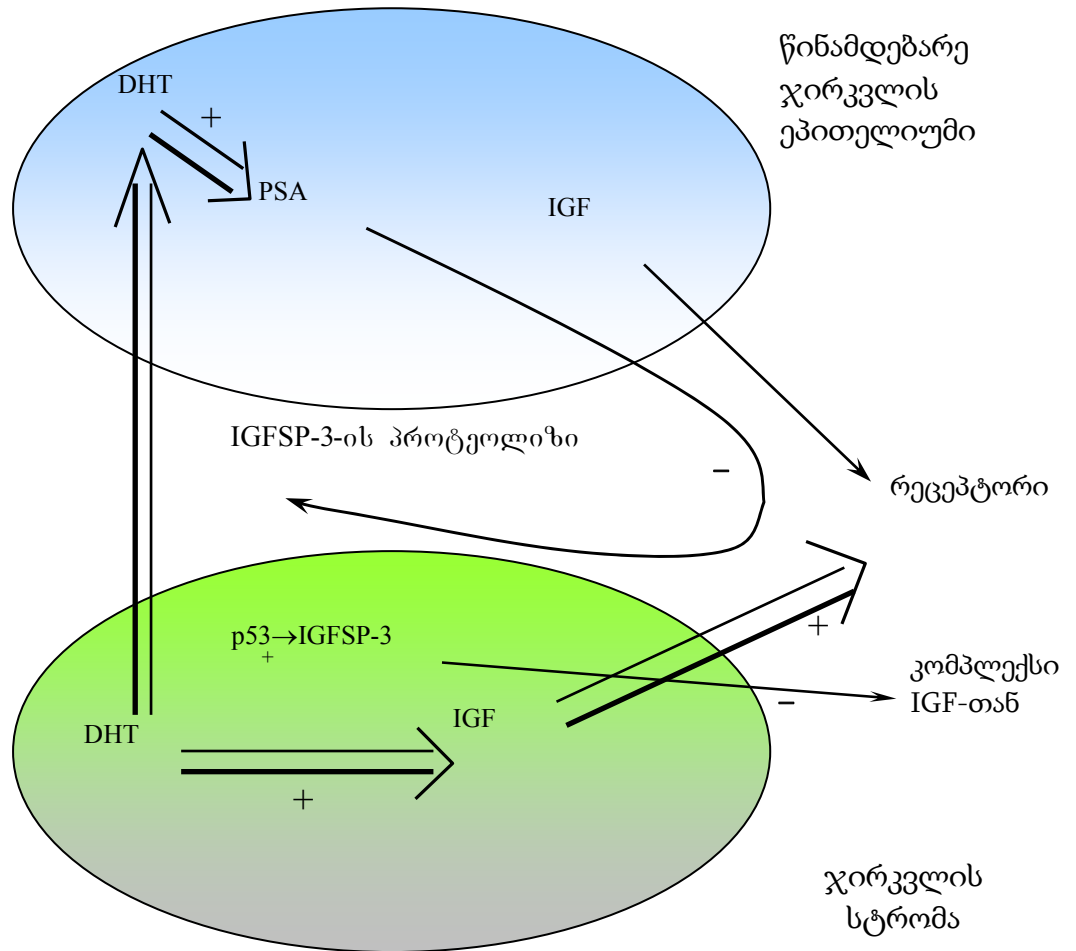
1.2. პროსტატის კიბოს პათოგენეზის მოლეკულურ-ბიოლოგიური ფაქტორები და ჰორმონალური მკურნალობის გზები

ცნობილია, რომ პროსტატის კიბოს განვითარებისას პათოლოგიური პროცესების მთავარ სამიზნეს წარმოადგენს წინამდებარე ჯირკვლის ჯირკვლოვანი ეპითელიუმის გლანდურალური ან სეკრეტორული უჯრედები, რომლებიც შესაბამისი უჯრედშიდა ან მემბრანული რეცეპტორების საშუალებით მუდმივად განიცდიან ანდროგენებისა ((ტესტოსტერონი (**T**) და დიჰიდროტესტოსტერონი (**DHT**)) და მრავალი ცილოვანი ფაქტორის (**GF**-ზრდის ცილოვანი ფაქტორები) ზემოქმედებას [35]. ცნობილია ისიც, რომ ფიზიოლოგიურ პირობებში წინამდებარე ჯირკვლის საზღვრებში ძირითადად სჭარბობს ჯირკვლოვანი ეპითელიუმის პარაკრინული რეგულაცია, თუმცა დაფიქსირებულია აგრეთვე ენდოკრინული და აუტოკრინული რეგულაციის მაგალითებიც [36,37]. რაც შეეხება პროლიფერაციასა და აპოპტოზს შორის თანაფარდობას, როგორც ზოგიერთი ავტორი მიიჩნევს, იგი იცვლება მამაკაცის ასაკის მატების შესაბამისად და განისაზღვრება ენდოგენურ (ცილოვანი ფაქტორები) და ეგზოგენურ (წამლისმიერი პრეპარატები, ვიტამინები, თუთია, სხივური და ქიმიოთერაპია) ფაქტორთა ერთობლიობით [38]. პროსტატის ავთვისებიანი სიმსივნური

ზრდის პროცესში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს აგრეთვე ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორთა სისტემა (IGF), რომლის ფუნქციონირებაშიც მონაწილეობს: DHT, პროსტატსპეციფიკური ანტიგენი (PSA), I და II ტიპის ინსულინისმსგავსი ზრდის ფაქტორები: IGF-1 (აპოპტოზის ინჰიბიტორი) და IGF-2, აგრეთვე IGF-1-ის შემზოჭავი ცილა-ინჰიბიტორი IGFSP-3 (აპოპტოზის ინდუქტორი) (სურ. 4). როგორც ცნობილია, სტრომაში სინთეზირებული DHT პროსტატის ეპითელიუმის უჯრედებში ერთი მხრივ, მართავს IGF-ის ბიოსინთეზს (რომელიც პარაკრინული რეგულაციით ხელს უწყობს აპოპტოზის ინჰიბირებას და შესაბამისად პროსტატის უჯრედების პროლიფერაციას), ხოლო მეორე მხრივ, პარაკრინული რეგულაციის გზით აღნიშნულ უჯრედებში ინდუცირებს PSA-ის ბიოსინთეზს [37]. კერძოდ, DHT თავდაპირველად ურთიერთქმედებს PSA-ის მაკოდირებელი გენის პრომოტორულ უბანთან, რის შემდეგაც PSA აკატალიზებს IGF-1-ის ინჰიბიტორის IGFSP-3-ის პროტეოლიზს. DHT-ის ორივე ეფექტი საბოლოო ჯამში განაპირობებს აპოპტოზის ინჰიბირებას და წინამდებარე ჯირკვლის ეპითელიური უჯრედების პროლიფერაციას (სურ. 4) [35]. ზემოთქმულიდან გამომდინარე დარღვევები ინსულინის მსგავსი სისტემაში აინდუცირებენ IGF-1-ის აქტივაციას



ან მისი სინთეზის გაძლიერებას: წინამდებარე ჯირკვლის, ღვიძლის, სარძევე



სურ. 4. წინამდებარე ჯირკვლის ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორთა სისტემა [35].

შენიშვნა _ * ისრებით აღნიშნულია სიმსივნური ზრდის პირობებში სხვადასხვა ცილოვან ფაქტორთა მოქმედების ეფექტი.

ჯირკვლის, ფილტვის, ნაწლავების და სხვა ორგანოთა შესაბამის უჯრედებში, რაც თავის მხრივ უნდა წარმოადგენდეს აღნიშნულ ორგანოთა უჯრედებში ონკოგენების

ჩამრთავ მექანიზმს [40]. ყველა მოსაზრების გათვალისწინებით კი ცხადი ხდება, რომ IGF-1-ის შემცველობის ზრდა ან IGFBP-3-ის შემცველობის შემცირება შესაძლოა განხილულ იქნას, როგორც კანცეროგენუზის რისკ ფაქტორი [35].

ცნობილია ზოგიერთი გენის ცილოვანი პროდუქტის ცვლილების როლი პროსტატის კიბოს განვითარებაში [41,42]:

- 5 α -რედუქტაზას (5 α R) მაკოდირებელი გენის შეძენილი (მუტაციური), მემკვიდრული (თანდაყოლილი) ან ეთნიკური (აფრო-ამერიკელები) აქტივაცია იწვევს DHT-ის კონცენტრაციის ზრდას. ეს უკანასკნელი კი ინდუცირებს რიგი ანდროგენდამოკიდებული ზრდის ცილოვანი ფაქტორებისა (GF) და მათი რეცეპტორების (IGF, ეპიდერმისის ზრდის ფაქტორი (EGF), ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორი (FGF), მატრანსფორმირებელი ზრდის ფაქტორი (TGF- α)) სინთეზს და შესაბამისად იწვევს უჯრედის სიმსივნურ ტრანსფორმაციას, აგრეთვე GF-ის არაპირდაპირი ზემოქმედების გზით ინდუცირებს PSA-ის ბიოსინთეზს, რომელიც ასევე შესაძლოა გახდეს უჯრედის სიმსივნური ტრანსფორმაციის მიზეზი.
- პროსტატის უჯრედები თანდათანობით კარგავენ ანდროგენ-დამოკიდებულებას, რომლის მიზეზსაც წარმოადგენს ანდროგენის რეცეპტორის (AR) მაკოდირებელი გენის მუტაცია, ხოლო ზემოთ აღწერილი არარეგულირებადი ჰიპერექსპრესირებული GF კი ასტიმულირებენ ეპითელიუმისა და შედარებით ნაკლები ინტენსივობით სტრომის უჯრედების პროლიფერაციას. აგრეთვე ძლიერდება ინტერლეიკინ-6-ის (IL-6) ბიოსინთეზიც. გარდა ამისა, ზეექსპრესირდება აპოპტოზის ინჰიბიტორი (Bcl-2) (განსაკუთრებით ანდროგენ-დამოუკიდებელ უჯრედებში). ამასთან, სიმსივნური ზრდის ანტიფაქტორის (TGF- β) რეცეპტორის მაკოდირებელი გენის მუტაციის შედეგად მცირდება მისი გამაქტივებელი ეფექტი აპოპტოზზე, რის საფუძველზეც წინამდებარე ჯირკვლის ეპითელიუმში ინჰიბირებას განიცდის აპოპტოზის პროცესი და შესაბამისად ადგილი აქვს პროსტატის ეპითელიუმის პროლიფერაციას.

- **GF**-ის ზეექსპრესია შესაძლოა წარმოადგენდეს აგრეთვე პროტონკოგენების (**GF**-ის მაკოდირებელი გენები) მუტაციური აქტივაციისა და სიმსივნის სუპრესორების (**p53, Rb** და სხვ.) ინაქტივაციის შედეგს. მაგალითად, გენი **p-53**-ის მუტაცია (რომელიც დაფიქსირებულ იქნა პროსტატის კიბოს შემთხვევათა ~30%-ში) აღნიშნულ გენს უკარგავს აპოპტოზის აქტივაციისა და უჯრედული ციკლის ინჰიბირების უნარს, რაც საბოლოო ჯამში განაპირობებს არა მხოლოდ პროსტატის კანცეროგენეზის ინდუქციას და პროგრესირებას, არამედ საფრთხეს უქმნის კომპლექსური მკურნალობის პროცესში სხივური და ქიმიოთერაპიის ეფექტურობასაც.
- ირღვევა ჯირკვლის სტრომასა და ეპითელიუმს შორის ურთიერთკავშირიც. ეპითელიუმი «გაურბის» სტრომის მარეგულირებელ კონტროლს. **AR**-ების დაკარგვა განაპირობებს ეპითელიუმის უჯრედების **DHT**-ის მოქმედებისაგან დამოუკიდებლობას და შესაბამისად, «სტრომა-ეპითელიუმის» სისტემაში რეგულაციის პარაკრინული ჯაჭვები თანდათანობით იცვლება აუტოკრინულით.
- ეპითელიუმის უჯრედები იძენენ აუტონომიურობას. **GF** ზრდიან აღნიშნული უჯრედების მეტასტაზურ პოტენციალს და აჩქარებენ ანგიოგენეზს პროსტატის პირველად სიმსივნეში. აღსანიშნავია აგრეთვე ისიც, რომ დამატებით შეიძლება მუტაცია განიცადოს მეტასტაზირების ხელშემწყობმა გენ-სუპრესორებმაც (**E-კადჰერინი, SD-44** და სხვ.). ყოველივე ზემოთ აღნიშნული კი ამცირებს უჯრედების ადჰეზიას, რაც საბოლოო ჯამში იწვევს სიმსივნის ინვაზიას და შემდგომ მეტასტაზირებას. შედეგად, პროსტატის ავთვისებიანი სიმსივნის დროს აღინიშნება რაოდენობრივი ცვლილება ჯირკვლის ეპითელიუმის აპოპტოზისა და პროლიფერაციის ინტენსივობის თანაფარდობას შორის.

ცნობილია, რომ პროსტატის კიბოს ინდუცირება და პროგრესირება უკავშირდება მუტაციურ, რეკომბინაციულ და მოდიფიკაციურ (ჰიპერმეთილირება) ცვლილებებს, რომელსაც ადგილი აქვს რამოდენიმე გენში (~5-10 გენი) და რომელიც შესაძლოა მიმდინარეობდეს თანმიმდევრულად და დაავადების სტადიის შესაბამისად [35]. ვარაუდობენ, რომ პროსტატის კიბოს ~5-10%-ის შემთხვევაში საქმე გვაქვს მემკვიდრულ

სიმსივნესთან, რომელსაც უკავშირებენ გენებს, შესაბამისი ქრომოსომული ლოკუსებით: **1q 24-25, 2p 23 (5 α R); 8p22, 16q22, 17q21-22, Xq11-13 (AR)** [36]. რიგი ავტორები მიიჩნევენ იმასაც, რომ 55 წლამდე ასაკის მამაკაცებში, პროსტატის კიბოთი დაავადების შემთხვევათა ~45%-ს განაპირობებს მემკვიდრული ფაქტორები. დასაშვებია აგრეთვე **AR**-ის აქტივაცია პროსტატის კიბოს საწყის სტადიაზე, მაშინ როდესაც ანდროგენ-დამოუკიდებელი პროსტატის კიბოსათვის დამახასიათებელია **AR**-ის ინაქტივაცია [35].

ცნობილია, რომ ანდროგენების (**DHT, T**) მომატებული შემცველობა, **AR**-ების ზემოქმედებლობა ან მათი მაღალი კონცენტრაცია, აგრეთვე **5 α R**-ას აქტივობის ზრდა წარმოადგენს პროსტატის კიბოს ინიციაციის რისკ ფაქტორებს [35]. ცნობილია ისიც, რომ წინამდებარე ჯირკვლის უჯრედებში **DHT** ინდუცირებს **PSA**-ის ბიოსინთეზს. ეს უკანასკნელი (როგორც არაპირდაპირი მოქმედების მექანიზმის მქონე აუტოკრინული ფაქტორი) პროსტატის ნორმალურ ქსოვილებშიც კი განაპირობებს **IGFSP-3** პროტეოლიზს და, შესაბამისად, ააქტივებს **IGF-1**-ის ბიოსინთეზს, რაც თავის მხრივ იწვევს პროსტატის ეპითელიუმში აპოპტოზის ინჰიბირებას და აძლიერებს უჯრედების პროლიფერაციას. (სურ. 4) გასათვალისწინებელია ისიც, რომ მალიგნიზაციასთან ერთად მატულობს **DHT**-ის, **PSA**-ისა და **IGF-1**-ის კონცენტრაცია, რაც კიდევ უფრო აჩქარებს სიმსივნურ ზრდას [43]. გარდა ამისა, **PSA** აძლიერებს უჯრედშორისი მატრიქსის ცილების დაშლას და შესაბამისად, ზრდის სიმსივნური უჯრედების მეტასტაზურ პოტენციალს [44].

ცნობილია, რომ პროსტატის ჯირკვლოვანი ეპითელიუმი ასინთეზებს მაღალ სპეციფიურ ტრანსმემბრანულ, არასეკრეტირებად ცილას – პროსტატსპეციფიკურ მემბრანულ ანტიგენს (**PSMA**). მიუხედავად იმისა, რომ აღნიშნული ცილის ფუნქცია ჯერ-ჯერობით არ არის გარკვეული, ზოგიერთი ავტორი მიიჩნევს, რომ **PSA**-გან განსხვავებით, **PSMA** სისხლში არ ვლინდება. ამასთან, პროსტატის ავთვისებიან სიმსივნურ ქსოვილში გაძლიერებულია **PSMA**-ის ბიოსინთეზი, რომელიც კიდევ უფრო ძლიერდება მეტასტაზირებისა და ჰორმონ-რეზისტენტული სიმსივნის განვითარების დროს [45]. ცნობილია ისიც, რომ სიმსივნურ უჯრედებში **PSMA**-ის მ-რნმ-ის შემადგენლობაში დამატებით აღმოჩენილია ~266 ნუკლეოტი-

დური თანმიმდევრობა, რომელიც არ არის დამახასიათებელი ნორმალური უჯრედებისათვის. აქედან გამომდინარე, აღნიშნული ფაქტის გათვალისწინებას განსაკუთრებული მნიშვნელობა უნდა ენიჭებოდეს პროსტატის სიმსივნის ადრეულ დიაგნოსტიკაში [46].

როგორც ცნობილია, წინამდებარე ჯირკვლის სეკრეტორული ეპითელიუმი ნორმაში წარმოიქმნება სტრომასთან არსებული პროლიფერირებადი ბაზალური ეპითელიუმისაგან. ბაზალურ უჯრედებს სეკრეტორული ეპითელიური უჯრედებისაგან განსხვავებით არ გააჩნიათ **AR**-ები, შესაბამისად ანდროგენ-დამოუკიდებელია, თუმცა მათში აღმოჩენილია **IGF**-ის, **EGF**-ის რეცეპტორები და აპოპტოზის ინჰიბიტორი – **Bcl2**, რაც საბოლოო ჯამში უნდა განაპირობებდეს აღნიშნული უჯრედების სწრაფ პროლიფერაციას [35]. ცნობილია ისიც, რომ ბაზალური უჯრედები გარკვეულწილად ემსგავსებიან ანდროგენ დამოუკიდებელ ეპითელიურ უჯრედებს და აგრეთვე **Bcl-2**-ის ექსპრესიის უნარის მქონე უჯრედებსაც, რაც თავის მხრივ ადასტურებს ბაზალური ეპითელიუმის პროსიმსივნური პოტენციალის არსებობას. შესაბამისად, ამგვარი უჯრედების გამოვლენა მნიშვნელოვან დიაგნოსტიკურ კრიტერიუმს უნდა წარმოადგენდეს «კიბოს წინარე მდგომარეობის» – მაღალი ხარისხის პროსტატის ინტრაეპითელიური ნეოპლაზიის (**HGPIN**) ჰისტოლოგიური შეფასების თვალსაზრისით [47].

ცნობილია, რომ პროსტატის ლოკალიზებული სიმსივნის დროს მკურნალობის ძირითად საშუალებას რადიკალური პროსტატექტომია წარმოადგენს, მაშინ როდესაც პროსტატის პროგრესირებული და მეტასტაზური კიბოს მკურნალობის დროს არჩევანი ანდროგენების მოცილებაზე ჩერდება, რომელიც ორი მიმართულებით ხორციელდება:

1. მაქსიმალური ანდროგენული ბლოკადა (**MAB**) თერაპიული საშუალებების გამოყენების გზით (რომელიც იწვევს **T**-ისა და **DHT**-ის ბიოსინთეზის დამუხრუჭებას და **AR** ბლოკირებას).
2. ქირურგიული ჩარევის გზით კერძოდ, პლასტიკური ორქექტომიით (რომელიც წყვეტს ტესტიკულარული **T**-ის შეღწევას წინამდებარე ჯირკვალში) [48].

პლასტიკური ორქექტომია (რიბას ოპერაცია [8]), როგორც პროსტატის პროგრესირებული კიბოს მკურნალობის ერთ-ერთი ფორმა გულისხმობს

ჰორმონალური დათრგუნვის გზით ავთვისებიანი სიმსივნის რეგრესს. აღნიშნულ პროცესს თავის მხრივ განაპირობებს პროსტატის ჰორმონდამოკიდებული სიმსივნური უჯრედების მასიური პროგრამირებული კვდომა (აპოპტოზი). თუმცა უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ ამგვარი ქირურგიული მეთოდით მკურნალობა პალიატიურია და არ ითვალისწინებს პაციენტთა სრულ განკურნებას [9]. თუ გავითვალისწინებთ იმ ფაქტსაც, რომ ზოგიერთ შემთხვევაში ქირურგიული მკურნალობის პროცესში სიმსივნე განიცდის მუტაციას ჰორმონ-რეზისტენტულ ფორმად (რომელიც ძლიერი აგრესიულობით და მეტასტაზურობით ხასიათდება) [10] ცხადი ხდება, რომ პროსტატის პროგრესირებული კიბოს მკურნალობის საქმეში, მიუხედავად მთელი რიგი წარმატებებისა, ჯერ კიდევ რჩება საკითხები, რომელთა გადაწყვეტა პროსტატის კანცეროგენეზში მრავალი პრობლემის გადაჭრას შეუწყობს ხელს.

ქირურგიული და თერაპიული მკურნალობის შეზღუდული ეფექტურობა ცხადი ხდება, თუ გავითვალისწინებთ ზემოთ აღნიშნულ მოლეკულურ მექანიზმებს, რომელსაც ადგილი აქვს პროსტატის პროგრესირებული და მეტასტაზური კიბოს მიმდინარეობის დროს. შესაძლებელია, რომ ჰორმონალური მკურნალობის პროცესში პროსტატის სიმსივნური უჯრედები იძენენ ანდროგენ-დამოუკიდებლობას **AR**-ის მავადიერებელი გენის მუტაციის გამო (აღნიშნული გენის პრომოტორული უბნის ჰიპერმეთილირებით). შედეგად, პროსტატის ეპითელიუმში აგრძელებს დაყოფას და პროცესი პროგრესირებს **T**-სა და **DHT**-ის დონისა და მკურნალობის ხანგრძლივობისაგან დამოუკიდებლად [35]. უჯრედების შემდგომ პროლიფერაციას კი ხელს უწყობს ჰიპერექსპრესირებული **GF** და **IL-6**. შესაძლოა ამ დროს ადგილი ჰქონდეს პროლიფერაციის აქტივატორების (**IGF**, **PSA**) გარკვეულ ინჰიბირებას და პროლიფერაციის ინჰიბიტორების (**TGF-β**) აქტივაციას. თუმცა ამავე დროს ანდროგენ-დამოუკიდებელ ეპითელიუმში მკვეთრად აქტივირდება აპოპტოზის ინჰიბიტორის **Bcl-2**-ის ექსპრესია, რომელიც თავის მხრივ, ბლოკავს აპოპტოზის ინდუქტორებს (**p53**, კასკაზები, **IGFSP-3** და სხვ.), აქედან გამომდინარე ცხადი ხდება, რომ პლასტიკური ორქექტომია, აგრეთვე რადიო- და ქიმიოთერაპია მხოლოდ ნაწილობრივ აფერხებენ პროსტატის კიბოს უჯრედების პროლიფერაციას.

ყოველივე ზემოთ აღნიშნულის გათვალისწინება კი საშუალებას გვაძლევს ვივარაუდოთ, რომ პროსტატის პროგრესირებული კიბოს მკურნალობა საჭიროა ერთდროულად სამი მიმართულებით წარმართოს: 1. მაქსიმალური ანდროგენული ბლოკადა (**MAB**); 2. ზრდის ფაქტორების (**GF**) ინჰიბირება; 3. აპოპტოზის აქტივაცია. მკურნალობის ამგვარი ტაქტიკის შემუშავება ეფექტური იქნება რადიკალური პროსტატექტომიის შემდეგაც [35]. თუმცა უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ **GF**-ის ინჰიბირებისა და აპოპტოზის აქტივაციის მეთოდები უმეტესწილად მხოლოდ თეორიულად არის დასაბუთებული და აუცილებელია მათი რეალური დამუშავება და პრაქტიკაში დანერგვა.

1.3. თირკმელზედა ჯირკვლის სტეროიდული ჰორმონების

(დეჰიდროეპიანდროსტერონი _ **DHEA**; დეჰიდროეპიანდროსტერონ სულფატი _ **DHA-S**) ბიოსინთეზისა და მეტაბოლიზმის გზები

ცნობილია, რომ პროსტატა შინაგანი სეკრეციის ჯირკვალს წარმოადგენს, რომლის ზრდა, განვითარება და დიფერენცირება, როგორც უკვე აღვნიშნეთ კონტროლირდება სტეროიდული ჰორმონების მიერ [49]. ცნობილია აგრეთვე ისიც, რომ პროსტატის კიბო ჰორმონო-დამოკიდებულ სიმსივნეს წარმოადგენს, რომლის მრავალრიცხოვან გამომწვევ მიზეზთა შორის (გენეტიკური [1], ალიმენტური [4], ჰორმონალური [3] იმუნური [2], გარემო [5] და ა.შ.) განსაკუთრებული ადგილი სწორედ ორგანიზმში განვითარებულ ჰორმონალურ დისბალანსს უკავია [10], აქედან გამომდინარე სტეროიდული ჰორმონების როლისა და მათი მოქმედების მექანიზმების შესწავლას პროსტატის კიბოს განვითარებასა და პროგრესირებაში დიდი მნიშვნელობა ენიჭება.

დღესდღეობით დადგენილია, რომ პროსტატის ავთვისებიანი სიმსივნის დროს ორგანიზმში მატულობს მოთხოვნილება ანდროგენების (**T**, **DHT**) მიმართ, რომელთა სინთეზის ძირითად წყაროს სათესლე ჯირკვლები წარმოადგენენ. რამდენადაც პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ სათესლე ჯირკვლების კასტრაციასა და შესაბამისად აღნიშნულ ჯირკვლებში სინთეზირებული ჰორმონების ბლოკირებას აქვს ადგილი [50], აქედან გამომდინარე ორქექტომიის შემდეგ **T**-ის სინთეზის ერთადერთ

წყაროს მხოლოდ თირკმელზედა ჯირკვალი და მის მიერ პროდუცირებული სტეროიდული ჰორმონები უნდა წარმოადგენდნენ. ზემოთქმულიდან გამომდინარე მნიშვნელოვანი უნდა იყოს ადრენალური ანდროგენების (დეჰიდროეპიანდროსტერონი (DHEA) და დეჰიდროეპიანდროსტერონ სულფატი (DHEA-S)) ბიოსინთეზისა და მეტაბოლიზმის გზების შესწავლა, რამეთუ სწორედ აღნიშნული ჰორმონები წარმოადგენენ T-ის პრეკურსორებს [51]. თავის მხრივ, DHEA და DHEA-S ენდოგენურ ჰორმონებს წარმოადგენენ, რომელთა სეკრეციას ადგილი აქვს თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვან შრეში ადრენოკორტიკოტროპინის (ACTH) (ჰიპოფიზის წინა წილში სინთეზირებული ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი) კონტროლის ქვეშ [52].

ცნობილია, რომ DHEA C19 სტეროიდია, ხოლო DHEA-S მის გოგირდოვან წარმოებულს წარმოადგენს. ისევე როგორც სხვა ანდროგენების, მინერალო-კორტიკოიდებისა და გლუკოკორტიკოიდების შემთხვევაში DHEA-სა და DHEA-S-ის პრეკურსორს პრეგნენოლონი წარმოადგენს, რომელიც თავის მხრივ წარმოიქმნება ქოლესტეროლის გვერდითი ჯაჭვების გახლეჩვის შედეგად ციტოქრომ p450-ის თანაობისას [53]. ციტოქრომი p450 და 17 α ჰიდროქსილაზა, გააქტივებულ 17,20 დესმოლაზასთან ერთად აკატალიზებენ პრეგნენოლონიდან DHEA-ის ბიოსინთეზს, ხოლო ჰიდროსტეროიდული სულფატაზა კი DHEA-ს მის მეტაბოლიტად (DHEA-S) გარდაქმნის [54,55]. ფერმენტ სულფოტრანსფერაზას მეშვეობით კი DHEA-ს შეუძლია მეტაბოლიზდეს 3-გოგირდშერწყმულ DHEA-S-ად [56]. პრეგნენოლონიდან 17,20 დესმოლაზას მიერ სინთეზირებული DHEA გარდაიქმნება არა მხოლოდ DHEA-S-ად, არამედ სხვა სტეროიდებადაც, როგორცაა T, ესტრადიოლი (E₂). ზოგჯერ ცირკულაციაში მყოფ DHEA-S-აც შესწევს უნარი შექცევადად მეტაბოლიზდეს DHEA-ად ფერმენტ სულფოჰიდროლაზას მეშვეობით, როგორც თირკმელზედა ჯირკვალში, ასევე პერიფერიულ ქსოვილებში [57].

თირკმელზედა ჯირკვალი წარმოადგენს ცირკულაციაში მყოფი DHEA-სა და DHEA-S-ის კონცენტრაციის განმაპირობებელ პირველად წყაროს, ხოლო DHEA-S კი წამოდგენს თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვან შრეში ჭარბად პროდუცირებულ პროდუქტს [51].

როგორც ცნობილია, **DHEA-S** ადამიანის ორგანიზმში ყველაზე დიდი რაოდენობით არსებულ ჰორმონს წარმოადგენს, რომლის ენდოგენური მიმოქცევის დონე ~250-500-ჯერ უფრო მაღალია ვიდრე **DHEA**-ის, რაც სავარაუდოდ განპირობებული უნდა იყოს აღნიშნული ჰორმონის სისხლიდან გამოყოფის დაბალი დონით [58]. ამასთან, ასაკის მატებასთან ერთად მათი კონცენტრაციები მნიშვნელოვნად კლებულობს [59]. **DHEA**-სა და მისი გოგირდოვანი წარმოებულის (**DHEA-S**) დაბალი ენდოგენური დონეები დამახასიათებელია ისეთი დაავადებებისათვის როგორც არის: სისტემური წითელი მგლურა, დიაბეტი და სხვადასხვა სახის ავთვისებიანი სიმსივნე [60].

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ ცხოველებში ენდოტოქსინემიის დროს ადგილი აქვს სისხლში **DHEA**-ისა და **DHEA-S**-ის დონის ცვლილებებს [61], ცნობილია ისიც, რომ ადამიანებში *Escherichia coli*-ის ენდოტოქსინი იწვევს **DHEA**-ის დონის ზრდას ინფიცირებიდან პირველი 6 თვის შემდეგ [62], ხოლო ქრონიკული ინფექციით დაავადებულ პაციენტებში აღინიშნება **DHEA**-სა და **DHEA-S**-ის დონის მნიშვნელოვანი შემცირება [63]. **DHEA**-ისა და **DHEA-S**-ის რაოდენობრივი ცვლილებები პათოფიზიოლოგიურ გავლენას ახდენენ ფსიქიატრიულ დაავადებებზეც [64,65]. კერძოდ, სისხლში **DHEA**-ისა და **DHEA-S**-ის დონის ცვლილებები ვლინდება ზოგადი დეპრესიით დაავადებულ ხანდაზმულ პაციენტებში, ამასთან **DHEA-S**-ის კონცენტრაცია მნიშვნელოვნად იზრდება ქრონიკული დეპრესიით დაავადებულ პირებში და მცირდება ფარმაკოთერაპიის შემდეგ [66].

გამოკვლევებმა უჩვენა რომ, **DHEA**-ს, ისევე როგორც ანდროსტენდიოლს (**ASD**) და ანდროსტენეტრიოლს (**AST**) ახასიათებთ იმუნური სისტემის გაძლიერების უნარი, რის საფუძველზეც ადგილი აქვს ორგანიზმის დაცვას ვირუსული, ბაქტერიული და პარაზიტული ინფექციებისაგან, ხოლო რაც შეეხება **DHEA-S**-ს, იგი ასევე გვევლინება იმუნომოდულატორად, რომელიც აძლიერებს უჯრედის იმუნურ რეაქციას [67]. ლიტერატურიდან ცნობილია აგრეთვე **DHEA-S**-ის ანტიკანცეროგენული მოქმედებაც, რომელიც ორგანიზმის მაკონტროლირებელი სისტემების საპასუხო რეაქციის ზრდას განაპირობებს განვითარებული სიმსივნური პათოლოგიის საწინააღმდეგოდ [68].

როგორც ცნობილია ინტერლეიკინ-6 (**IL6**) წარმოადგენს ერთ-ერთ პათოგენეტიკურ ელემენტს ისეთი ანთებითი დაავადებების დროს, როგორც არის: რევმატოიდული ართრიტი, ოსტეოპოროზი, ათეროსკლეროზი და **B** უჯრედების ნეოპლაზია [69].

მკვლევარების მიერ შესწავლილ იქნა კორელაცია სისხლის შრატში DHEA-ის, DHEA-S-ის, ASD-ის, IL6-ის, და IL-2-ის დონის ცვლილებებს შორის. აღმოჩნდა რომ შრატში DHEA-ის, DHEA-S-ის, ASD-ის დონის მნიშვნელოვანი შემცირება კორელირებდა IL-6-ის დონის მნიშვნელოვან ზრდასთან და პირიქით. ე.ი. DHEA/ DHEA-S და IL-6 ერთმანეთთან კორელირებენ უკუკავშირის პრინციპით, ამასთან DHEA-ის და DHEA-S-ის კონცენტრაცია ინჰიბირებს IL-6-ის პროდუქციას პერიფერიული სისხლის მონონუკლეარულ უჯრედებში [69].

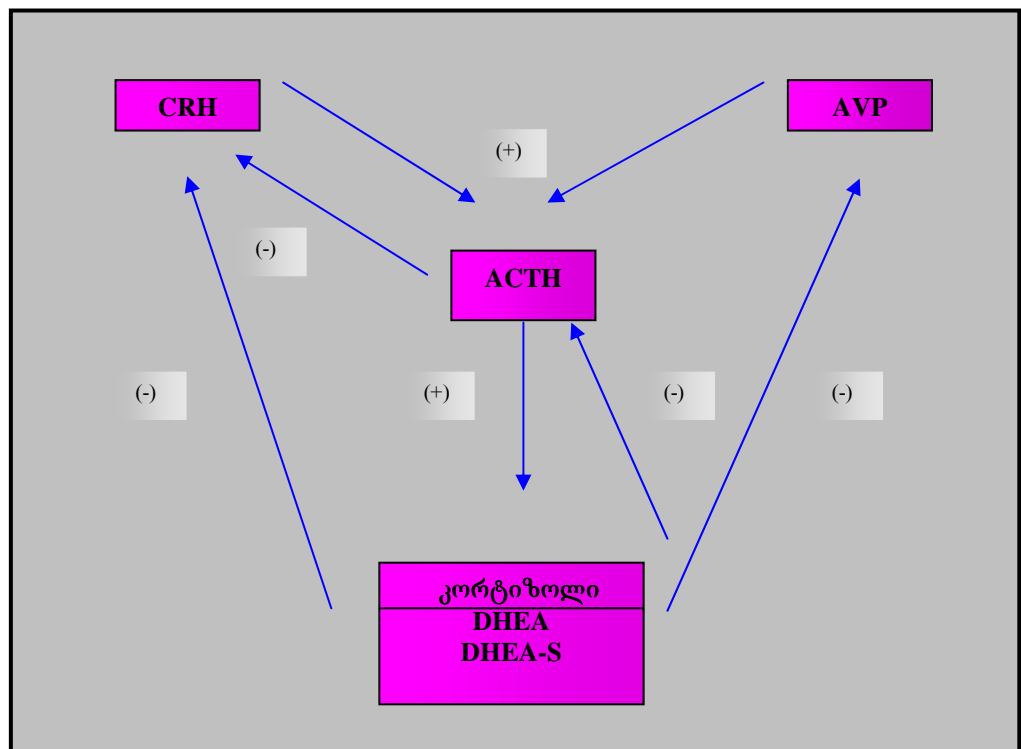
ორგანიზმში ენდოგენური გზით გამომუშავებულმა ჰორმონებმა ან ეგზოგენურად შეყვანილმა ამა თუ იმ მედიკამენტმა შესაძლოა მნიშვნელოვნად გაზარდოს ან შეამციროს ადრენალური ანდროგენების კონცენტრაციები სხვადასხვა მექანიზმებით. რამდენადაც თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქში სტეროიდული ჰორმონების ბიოსინთეზი მიმდინარეობს ACTH-ის კონტროლის ქვეშ, აქედან გამომდინარე ადრენალური ანდროგენების ბიოსინთეზისა და მეტაბოლიზმის პროცესების შესწავლისას მნიშვნელოვანი უნდა იყოს ჰიპოთალამურ-ჰიპოფიზურ-თირკმელზედა ჯირკვლის სისტემის (HPA) სტიმულირებისა და ინჰიბირების მექანიზმების განხილვა [57]. ცნობილია, რომ კორტიკოტროპინმაპროდუცირებელი ჰორმონი (CRH) და არგინინ-ვაზოპრესინი (AVP) წარმოადგენენ ჰიპოთალამუსის ჰორმონებს, რომლებიც არეგულირებენ ჰიპოფიზის წინა წილში ACTH სეკრეციას. ACTH ააქტივებს თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვან ნაწილს, შედეგად ადგილი აქვს კორტიზოლის, ადრენალური ანდროგენების და მინერალოკორტიკოიდების სეკრეციას [57]. ე.ი. CRH და შედარებით ნაკლები ინტენსივობით AVP ახორციელებენ ACTH-ის სეკრეციის სტიმულირებას ჰიპოფიზის წინა წილიდან, ACTH კი ახდენს თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქის სტიმულირებას DHEA-ისა და DHEA-S-ის სეკრეციისათვის.

ცნობილია, რომ CRH, AVP-სა და ACTH-ს შორის საპირისპირო უკუკავშირებს აწარმოებს კორტიზოლი, ხოლო ACTH კი უზრუნველყოფს CRH-ის სეკრეციის ინჰიბირებას [65], ჯერჯერობით არ არის ზუსტად დამტკიცებული, ახორციელებს თუ არა DHEA და DHEA-S მაინჰიბირებელ გავლენას HPA-სისტემაზე [57]. (სურ.5).

გლუკოკორტიკოიდებისა და მინერალოკორტიკოიდების სეკრეცია ფართოდ არის დაკავშირებული ACTH-ისა და ამავე დროს ანგიოტენზინ II-სა და ანგიოტენზინის III-ის

გავლენასთან [70]. ფიზიოლოგიურ პირობებში ჰიპოფიზის წინა წილში ACTH სეკრეცია ძირითადად ახდენს DHEA-ის და DHEA-S-ის სეკრეციის სტიმულირებას [71,72]. თავის მხრივ ACTH-ით ინდუცირებული DHEA-ის კონცენტრაცია შრატში განიცდის ცვლილებებს, შედეგად ადგილი აქვს აღნიშნული ჰორმონის კონცენტრაციის მატებას. მიღებული მაჩვენებელი ახალგაზრდებში უფრო მაღალია, ვიდრე ხანდაზმულებში. რაც შეეხება DHEA-S-ს, მისი კონცენტრაცია უმნიშვნელოდ იზრდება ახალგაზრდებში, მაშინ როდესაც ხანდაზმულებში უცვლელი რჩება. ზემოთქმულიდან გამომდინარე ვარაუდობენ, რომ ხანდაზმულებში ადრენალური ანდროგენების (DHEA, DHEA-S) პასუხი ACTH-ის მცირე დოზების მიმართაც კი მნიშვნელოვნად არის გაუარესებული, მაშინ როდესაც კორტიზოლის პასუხი ACTH-ის მიმართ ასაკთან ერთად არ იცვლება და საწყის დონეზე რჩება [57].

CRH სინთეზირდება ჰიპოთალამუსის პარავენტრიკულარულ ბირთვებში და გამოიყოფა ჰიპოფიზის «კარის» სისხლში. აღნიშნულ ჰორმონს შესწევს უნარი შებოჭოს ჰიპოფიზის წინა წილის უჯრედების ზედაპირული რეცეპტორები და განაპირობებს ACTH-ის სეკრეციას. ფიზიოლოგიურ პირობებშიც კი CRH-ის ზრდა იწვევს DHEA-სა და DHEA-S-ის კონცენტრაციების მატებას [73]. სისხლის მიმოქცევაში DHEA-სა და DHEA-S-ის კონცენტრაციების მატება შეიძლება გამოიწვიოს ორგანიზმში აღნიშნული ჰორმონის ინექციის სახით შეყვანამაც,



სურ. 5. HPA სისტემის (ჰიპოთალამურ-ჰიპოფიზურ-თირკმელზედა ჯირკვალი) სტიმულირებისა (+) და ინჰიბირების (-) მექანიზმები [57]:

კორტიკოტროპინ მაპროდუცირებელი ჰორმონი (CRH) და არგინინ ვაზოპრესინი (AVP) არეგულირებენ (+) ადრენოკორტიკოტროპინის (ACTH) სეკრეციას. ACTH არეგულირებს (+) თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვან შრეში: კორტიზოლის, ადრენალური ანდროგენებისა (DHEA, DHEA-S) და მინერალოკორტიკოიდების სინთეზს, აგრეთვე უკუკავშირის პრინციპით (-) არეგულირებს CRH-ის სეკრეციას.

მაგრამ მათი ცვლილების კინეტიკა ენდოგენური სეკრაციის ანალოგიურად არ მიმდინარეობს და ერთგვარად განსხვავებულია მისგან [57].

ცნობილია, რომ წამლისმიერმა პრეპარატებმა შესაძლოა მნიშვნელოვნად გაზარდოს ან შეამციროს სისხლის მიმოქცევაში ადრენალური ანდროგენების კონცენტრაციები. ცენტრალური ნერვული სისტემის აგენტები: კარბამაზეპინი და ფენიოტინი ააქტივებენ P-450 ენზიმებს, რომლებიც მონაწილეობენ DHEA-სა და DHEA-S-ის მეტაბოლიზმში და ამ გზით ამცირებენ აღნიშნული ჰორმონების დონეს. დანაზოლი ცვლის DHEA-სა და DHEA-S-ს შორის თანაფარდობას ფერმენტ სულფატაზას ინჰიბირებით [57,74].

ცნობილია, რომ ესტროგენები შემაკავებელ ზემოქმედებას ახდენენ HPA სისტემაზე ACTH-ის ინჰიბირებით, შედეგად სისხლის მიმოქცევაში იკლებს DHEA-S-ის რაოდენობა [57], თუმცა არსებობს საწინააღმდეგო მოსაზრებაც [75,76], რომელიც შემდეგში მდგომარეობს: ესტროგენები წარმოადგენენ პროლაქტინის სეკრეციის ერთ-ერთ რეგულატორებს, რომელთა მოქმედება სისხლში პროლაქტინის დონის ზრდას განაპირობებს. პროლაქტინი ასევე სეკრეტირდება ჰიპოპიზის წინა წილის მიერ, რომლის სინთეზსაც ხელს უწყობს სხვადასხვა პროლაქტინ-მაპროდუცირებელი ფაქტორები, ხოლო ინჰიბირებას განაპირობებს დოფამინი [77]. ჰიპერპროლაქტინემიით დაავადებულ პაციენტებში პროლაქტინის მაღალი კონცენტრაცია ერთგვარად კორელირებდა DHEA-S-ის მნიშვნელოვნად მაღალ კონცენტრაციასთან, ამასთან დოფამინის ინექცია თრგუნავდა სისხლის მიმოქცევაში DHEA-S-ისა და პროლაქტინის

კონცენტრაციებს [78]. ცნობილია, რომ პროლაქტინის დონის ზრდა განაპირობებს DHEA-სა და DHEA-S-ის კონცენტრაციების ზრდას, რაც შესაძლოა განპირობებული იყოს პროლაქტინის პირდაპირი გავლენით თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქზე, რამეთუ ცნობილია პროლაქტინის რეცეპტორების არსებობა აღნიშნული ჯირკვლის ქერქზე [78,79]. ზემოთქმულიდან გამომდინარე სავარაუდოა, რომ ესტროგენები ასტიმულირებენ რა პროლაქტინის ბიოსინთეზს, ამავე დროს გავლენას ახდენენ სისხლში DHEA-სა და DHEA-S-ის კონცენტრაციის ცვლილებაზე.

ამგვარად, DHEA და DHEA-S თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვან შრეში სინთეზირებული ენდოგენური ჰორმონებია, რომლებიც წარმოადგენენ სხვადასხვა ანდროგენული და ესტროგენული ჰორმონების პრეკურსორებს. მათი სინთეზისა და მეტაბოლიზმის გზები ქალისა და მამაკაცის ორგანიზმში განსხვავებული მექანიზმით მიმდინარეობს და იცვლება ასაკის შესაბამისად [57], ამასთან აღნიშნული ჰორმონების რაოდენობრივი ცვლილება შეიძლება ჩაითვალოს სხვადასხვა დაავადებების განვითარების რისკ ფაქტორად.

1.4. პროსტატის ჰორმონ-რეზისტენტული კიბო

1.4.1. პროსტატის ჰორმონ-რეზისტენტული კიბოს განვითარების შესაძლო მექანიზმები

XX საუკუნის დასაწყისში წინამდებარე ჯირკვლის ფუნქციის ჰორმონალური რეგულაციის კვლევებმა და პროსტატის კიბოს ჰორმონალური მკურნალობის მეთოდების შემუშავებამ განაპირობა ავთვისებიან სიმსივნესთან ბრძოლის საქმეში წარმატების მიღწევის შესაძლებლობა. თუმცა შემდგომში აღმოჩნდა, რომ ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულ მამაკაცებში, ენდოკრინული გარემოს შეცვლას არ შეუძლია რადიკალურად იმოქმედოს ავთვისებიანი უჯრედების ზრდაზე და რიგ შემთხვევაში, როგორც ქირურგიული, ასევე თერაპიული მკურნალობის პროცესში სიმსივნე განიცდის მუტაციას ჰორმონ-რეზისტენტულ ფორმად [80].

წინამდებარე ჯირკვლის ავთვისებიანი ზრდის ჰორმონალური-რეზისტენტულობა პირობითად შეიძლება იყოს, როგორც პირველადი ასევე მეორადი. წინამდებარე ჯირკვლის არაეპითელიური ბუნებისა და არასეკრეტორული ეპითელიუმიდან

წარმოქმნილი სიმსივნეები და დაბალდიფერენცირებული პროსტატის კიბოს ზოგიერთი ფორმა დასაწყისში არ ექვემდებარებიან ჰორმონალურ გავლენას, რაც განაპირობებს მათ პირველად რეზისტენტულობას ჰორმონალური მეტაბოლიზმის ცვლილებებისადმი. **CaP** წარმოადგენს ჰორმონ-დამოკიდებულ სიმსივნეს და ჰორმონალური მკურნალობის შემდეგ ენდოკრინული რეზისტენტულობა მასში მეორადად ვითარდება. პროსტატის კიბოს რეზისტენტულობის განვითარება და შესაბამისად კიბოს ამგვარი ფორმების მკურნალობა წარმოადგენს აქტუალურ პრობლემას თანამედროვე უროლოგიასა და ონკოლოგიაში [10].

პროსტატის კიბოს ჰორმონ-რეზისტენტულობის განვითარების მექანიზმების შესწავლისას მნიშვნელოვანია აღნიშნულ პროცესში ანდროგენების (**T**, **DHT**) როლის განსაზღვრა. როგორც ცნობილია, პროსტატის უჯრედების დიფერენცირებისა და ზრდისთვის აუცილებელია ანდროგენები. კარგადაა შესწავლილი **T**-ის მეტაბოლიზმი [81].

ცნობილია, რომ **T** წარმოადგენს შრატის ალბუმინის და სტეროიდული გლობულინის შეკავშირებით მიღებულ ნაერთს. მხოლოდ თავისუფალი **T** აღწევს პროსტატის უჯრედებში დიფუზიის გზით, სადაც სტეროიდული მეტაბოლიზმის რიგი ეტაპების გავლის შემდეგ სტეროიდული ჰორმონების აქტივაცია-ინაქტივაციას არეგულირებს. აღნიშნული პროცესების უჯრედშიდა ეტაპების თანმიმდევრობა შემდეგია [82]:

- ტესტოსტერონის შთანთქმა უჯრედის მიერ.
- მეტაბოლიზმით განპირობებული სტეროიდული ჰორმონების აქტივაცია **DHT**-ად.
- **DHT**-ის შეკავშირება სპეციფიკურ ანდროგენულ რეცეპტორთან.
- სტეროიდული რეცეპტორის გადაადგილება ბირთვისკენ, შესაბამისად მისი დაკავშირება ბირთვულ მატრიქსთან და დნმ-ის სპეციფიკურ თანმიმდევრობასთან.
- ცვლილებები დნმ-ის ტოპოლოგიასა და ქრომატინში.
- გამლიერებული ტრანსკრიბცია, სპეციფიკური გენების ექსპრესია და რეგულაცია.
- მატრიცული რნმ-ის პროცესინგი, რის შემდეგაც იგი ბირთვის გარსის ფორმებში გადის.

- მატრიცული რნმ-ის სტაბილიზაცია და გადატანა ციტოპლაზმურ კომპარტმენტებში და ცილების ბიოსინთეზი.
- ცილების ტრანსპორტი უჯრედის სპეციფიკური უბნებისკენ და მათი შესაბამისი პოსტ-ტრანსლაციური მოდიფიკაცია.
- ცილების გარდაქმნა სეკრეტორულ გრანულებად, რომელთა სეკრეცია ნეიროფაქტორების ზემოქმედებით წარიმართება.

დღესდღეობით ცნობილია, რომ წინამდებარე ჯირკვლის უჯრედებში T-ის DHT-ად გარდაქმნა ხორციელდება ფერმენტ 5 α -რედუქტაზას (5 α -R) მეშვეობით. DHT თავის მხრივ უკავშირდება რა AAR-ს, წარმოქმნის კომპლექსს DHT-AR. აღნიშნული კომპლექსი აღწევს უჯრედის ბირთვში და ურთიერთქმედებაში შედის დნმ-ის იმ მონაკვეთთან, რომელიც მართავს უჯრედის სეკრეციისა და ფუნქციონირებისათვის აუცილებელი ცილების ბიოსინთეზს [10,82]. გარდა ზემოთ აღნიშნულისა ცნობილია, რომ კომპლექსი DHT-AR მოქმედებს სტრომის უჯრედებზეც, რის საფუძველზეც ადგილი აქვს ზრდის ფაქტორების (GF) გამონთავისუფლებას, რომელიც როგორც უკვე ავღნიშნეთ აუცილებელია წინამდებარე ჯირკვლის სეკრეტორული ეპითელიუმის განვითარებისა და დიფერენცირებისათვის. ამგვარად, DHT-ის მეტაბოლური ეფექტები პირობითად შეიძლება განხილულ იქნას, როგორც უჯრედების პროლიფერაციაზე და უჯრედების ფუნქციონალურ აქტივობასა და სეკრეციაზე პასუხისმგებელ ფაქტორებად [83].

ცნობილია, რომ პროსტატის კიბოს განვითარების პროცესში მონაწილეობას იღებს რამოდენიმე შესაძლო მექანიზმი [10,84]:

- პირველადი დეფექტი ყალიბდება სტრომალურ ფიბრობლასტებში, რომლებიც GF-ის მეშვეობით ეპითელიური უჯრედების არაკონტროლირებადი პროლიფერაციის სტიმულირებას ახდენენ.
- პირველადი დეფექტი ლოკალიზდება პროსტატის ეპითელიუმში, რომელიც უფრო მგრძნობიარე ხდება GF-ის მასტიმულირებელი გავლენის მიმართ.
- პირველადი დეფექტი ლოკალიზდება ეპითელიუმის უჯრედებში. ეს უკანასკნელნი კი იძენენ თვისებას _ პროლიფერაციით უპასუხონ ანდროგენების მასტიმულირებელ ზეგავლენას.

კანცეროგენუზის წარმოდგენილი სქემების სპეციფიკური ბუნების მიუხედავად, ვარაუდობენ, რომ აღნიშნული პროცესი მრავალსაფეხურიანია. ჯერ კიდევ დაუდგენელი რჩება აღნიშნული პროცესების წინამორბედი გენეტიკური მუტაციების როლი.

ჰორმონალური რეზისტენტულობის განვითარების თანამედროვე კონცეფცია ემყარება სამ ძირითად თეორიას: 1. „კლონალური დომინირების“, 2. „ღეროვანი უჯრედის“ და 3. „ადაპტაციის თეორიას“ [85].

«კლონალური დომინირების» თეორია ითვალისწინებს კიბოს უჯრედების თავდაპირველ ჰეტეროგენულობას, რომელშიც იგულისხმება როგორც ჰორმონ-დამოკიდებული, ასევე ჰორმონ-დამოუკიდებელი უჯრედების კლონები განსხვავებული პოპულაციებით [86]. გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ პროსტატის კიბოს ქსოვილური შემადგენლობის ~60%-ს ჰეტეროგენული ხასიათი აქვს [87]. გვარდა ამისა გამოვლენილ იქნა სუბპოპულაციების არაერთგვაროვანი ბუნება ჰორმონალური მგრძობელობისა და რეცეპტორული აპარატის მიმართ. სტეროიდული ჰორმონების მიმართ წინამდებარე ჯირკვლის უჯრედული შემადგენლობა პირობითად იყოფა: 1. ანდროგენ-დამოკიდებულ უჯრედებად, რომელთაც აუცილებლად ესაჭიროებათ ზრდისა და გამრავლებისთვის ანდროგენები. 2. ანდროგენ-მგრძობიარე უჯრედებად, რომელთა ზრდის სტიმულირებას ახდენს ანდროგენები, მაგრამ მათ ასევე შეუძლიათ არსებობა ანდროგენების გარეშე. 3. ანდროგენ დამოუკიდებელ უჯრედებად, რომელთა ზრდა და სიცოცხლისუნარიანობა არ არის დამოკიდებული ანდროგენების არსებობაზე [10].

„ღეროვანი უჯრედების“ თეორია: ითვალისწინებს პროსტატის ეპითელიუმში განსაკუთრებული ღეროვანი უჯრედების არსებობას, რომელთა ძირითად ფუნქციას, როგორც ცნობილია წარმოადგენს ქსოვილის თვითგანახლების პროცესში მონაწილეობა [10].

პროსტატის ღეროვანი უჯრედების იდენტიფიცირება და განხილვა საკმაოდ მნიშვნელოვანია, რათა განისაზღვროს პროსტატის ეპითელიუმის უჯრედული ბიოლოგია ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის პროცესში. ცნობილია, რომ პროსტატის ეპითელიუმი ჩვეულებრივ ხასიათდება რთული შემადგენლობით და მასში განირჩევა სამი განსხვავებული სახის უჯრედული პოპულაცია [87]:

- სეკრეტორული უჯრედები.

- ბაზალური უჯრედები.
- ფუძისეული უჯრედები.

სვეტისებური ფორმის სეკრეტორული უჯრედები წარმოადგენენ ძირითად უჯრედულ მასას პროსტატის, როგორც ნორმალურ, ასევე ჰიპერპლაზიურ ჯირკვალში. სეკრეტორული უჯრედები განლაგებულია ერთმანეთის მომიჯნავედ, რომელთა ბოლოები მიმბრანაზეა მიბჯენილი, ხოლო ბირთვი მიმართულია ძირისკენ. ბირთვის ზემოთ თავისუფალ ზონაში მოთავსებულია გოლჯის კომპლექსი და მიმდებარე პერიფერიები მდიდარია სეკრეტორული გრანულებითა და ცილებით. რაც შეეხება ბაზალურ უჯრედებს, ისინი გაცილებით უფრო მცირეა რაოდენობრივი თვალსაზრისით და შეადგენს სეკრეტორული ეპითელიური უჯრედების ~10%-ს. ბაზალური უჯრედები მრგვალი ფორმისაა და აქვთ მცირე ზომის ციტოპლაზმა და უფორმო ბირთვი. ისინი მნიშვნელოვნად განსხვავდებიან სეკრეტორული უჯრედებისაგან და თითქმის არ გააჩნიათ სეკრეტორული ცილოვანი პროდუქტები. მიუხედავად ამისა, დიდი რაოდენობით გამოყოფენ ციკლოკერატინს, რომელიც ბაზალური უჯრედებისთვის სპეციფიკურია. ბაზალური უჯრედები გვხვდება სვეტისებური ეპითელიური უჯრედების ძირებს შორის და დიდი რაოდენობით შეიცავენ ტონოფილამენტებს [82,87].

სეკრეტორული ეპითელიური უჯრედები ანდროგენ-დამოკიდებულია და შესაბამისად მუდმივად საჭიროებენ ანდროგენების მხარდაჭერას, მაშინ როდესაც ბაზალური უჯრედები, როგორც უკვე აღვნიშნეთ ანდროგენ-დამოუკიდებელია და განიცდიან AR-ის ნაკლებობას [88,89]. არსებობს მოსაზრება, რომლის თანახმადაც ბაზალური უჯრედები ხელს უწყობდეს სეკრეტორული ეპითელიური უჯრედების წარმოქმნას, ამასთან გააჩნიათ ფუძისეული უჯრედების ფუნქციაც. დღეისათვის არ არსებობს ფუძისეული უჯრედების ზუსტი განმარტება. პროსტატის ეპითელიუმის რთული შემადგენლობის გამო ძნელია გარკვევა, თუ რა როლს ასრულებს თითოეული ზემოთ აღწერილი უჯრედი პროსტატის კიბოს განვითარებაში, თუმცა ცნობილია, რომ ბაზალური უჯრედები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ, როგორც პროსტატის ნორმალურ ზრდასა და ჩამოყალიბებაში, ასევე სიმსივნის პროგრესირებაშიც. უფრო

მეტიც, მრავალი ნეოპლაზია, როგორც კეთილთვისებიანი, ასევე ავთვისებიანად გადაგვარება არის ბაზალური უჯრედების პრეროგატივა [87].

«ღეროვანი უჯრედების» თეორიის თანახმად: მაქსიმალური ანდროგენული ბლოკადის (MAB) პირობებში დიფერენცირებული შვილეული უჯრედები და ღეროვანი უჯრედების უმეტესობა განიცდის აპოპტოზს, ხოლო პროსტატის ქსოვილი რეგრესირდება, თუმცა ღეროვანი უჯრედების პოპულაციებიდან ზოგიერთი მათგანი გადარჩება და ეგუება ახალ პირობებს, შესაბამისად ხდება ანდროგენ-დამოუკიდებელი. აღნიშნული უჯრედები მრავლდებიან რა ხელახლა, იქმნება შვილეული უჯრედების ახალი პოპულაცია, რომელიც ავტონომიური და ჰორმონალურად დამოუკიდებელია [90].

რაც შეეხება «ადაპტაციურ თეორიას», ეს უკნასკნელი გულისხმობს, რომ არახელსაყრელ პირობებში მოხვედრილ ჰორმონ-მგრძნობიარე უჯრედებს შეუძლიათ განიცადონ ადაპტაცია და გაიზარდონ მასტიმულირებელი ჰორმონის მინიმალური რაოდენობის დროსაც. თუ ახალი პირობებისადმი შეგუება არის ის მექანიზმი, რომელიც განსაზღვრავს ჰეტეროგენული უჯრედული პოპულაციების განვითარებას, მაშინ ჰორმონალურმა დათრგუნვამ შესაძლოა აიძულოს ანდროგენ-მგრძნობიარე უჯრედები, რათა ისინი ადაპტირდნენ ჰორმონების დაბალი დონის მიმართ [10].

ამგვარად, ჰორმონ-რეზისტენტულობის განვითარების ყველა წარმოდგენილი თეორია საკმაოდ დამაჯერებელია და აქვს როგორც ექსპერიმენტული, ასევე თეორიული დასაბუთება [80]. სავარაუდოა, რომ პროსტატის ჰორმონ-რეზისტენტული კიბოს განვითარება წარმოადგენს რთულ, მრავალფაქტორულ და მცირედ შესწავლილ პროცესს, რომელშიც შესაძლოა ამა თუ იმ ხარისხით მონაწილეობას იღებს ყველა ზემოთ აღნიშნული მექანიზმი.

1.4.2. პროსტატის ჰორმონ-რეზისტენტული კიბოს გენეტიკური და ჰისტოქიმიური საფუძვლები

როგორც ცნობილია აპოპტოზი, ანუ პროგრამირებული უჯრედული კვდომა წარმოადგენს პროცესს, რომელიც განსაზღვრავს ნებისმიერი ქსოვილის უჯრედული

პოპულაციის სტაბილურობას. აღნიშნული პროცესი ნორმაში ხასიათდება ცნობილი ფორმულირებით: ესაა მომაკვდავი უჯრედების რაოდენობის ტოლობა ახლადწარმოქმნილი უჯრედების რაოდენობასთან. აპოპტოზი განუწყვეტლივ მიმდინარეობს. პროცესის არსი მდგომარეობს გენომური დნმ-ის ფრაგმენტაციასა და უჯრედის მომდევნო სიკვდილში. აპოპტოზის სტიმულირება შეიძლება სხვადასხვა ზეგავლენით, მათ შორის ზრდის ფაქტორებითა და ჰორმონალური გარემოს შეცვლით [10,91]. ცნობილია, რომ ანდროგენების დათრგუნვა (MAB) იწვევს წინამდებარე ჯირკვლის როგორც ნორმალური, ისე ავთვისებიანი უჯრედების აპოპტოზის გაძლიერებას. აღნიშნული პროცესი ინიცირდება უჯრედის შიგნით Ca^{2+} -ის იონების მასიური შეღწევით, მაშინ როცა ჰორმონ-რეზისტენტულობის განვითარების შემთხვევაში ანდროგენული დათრგუნვა არ იწვევს Ca^{2+} -ის იონების უჯრედშიდა კონცენტრაციის მატებას [10].

დადგენილია, რომ პროგრამირებული უჯრედული კვდომის პროცესი რეგულირდება გარკვეული გენების (**bcl-2** და **p53**) აქტივაციით, რომელთა ნაწილი დღეისათვის უკვე იდენტიფიცირებული და შესწავლილია [92].

ცნობილია, რომ გენი **p53**-ის აქტივობა ითრგუნება ანდროგენების არსებობით. აღნიშნული გენი მიჩნეულია, როგორც ჰორმონ-რეზისტენტულობის განვითარებაზე პასუხისმგებელ გენად. მისი ანტაგონისტია **bcl-2**. აპოპტოზი აქტივდება გენი **p53**-ის პროდუქტით, რომელიც ბლოკავს რა **bcl-2**-ს, ასტიმულირებს უჯრედული სიკვდილის პროცესს. ე.ი. სიმსივნურ უჯრედში ჰორმონ-რეზისტენტულობაზე გადასვლა შესაძლოა მოხდეს **p53**-ის მუტაციით ან მისი არარსებობით, ან **bcl-2**-ის გაძლიერებული ექსპრესიით ან კიდევ აღნიშნულ მოვლენათა ურთიერთშეთანხმების საფუძველზე [93].

როგორც ცნობილია გენი **ras-21** ახდენს ცილა **P21**-ის კოდირებას, რომელიც სხვა მოლეკულებთან კომპლექსში მონაწილეობს **AR**-დან სიგნალების გადაცემაში, ეს უკანასკნელი კი თავის მხრივ უზრუნველყოფს თრომბოციტალური (**PGF**) და ეპიდერმისის (**EGF**) ზრდის ფაქტორების გამონთავისუფლებას. მატრანსფორმირებელი ზრდის ფაქტორი α (**TGF α**), ფიბრობლასტების ძირითადი ზრდის ფაქტორი (**FGF**) და ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი (**IGF**) ახდენს პროსტატის უჯრედების ზრდის

სტიმულირებას. მატრანსფორმირებელი ზრდის ფაქტორების β (TGF β) ოჯახს ასევე შეუძლია პროლიფერაციის სტიმულირება, მაგრამ მათი ფუნქცია რთულია და უჯრედის მდგომარეობის სხვა მარეგულირებელი სიგნალების მიხედვით ახასიათებთ, როგორც მატრანსფორმირებელი, ისე მაინჰიბირებელი ზეგავლენა [10].

უჯრედული ზრდის მარეგულირებელი სიგნალების გადაცემა ხორციელდება რეცეპტორების სამი ჯგუფის მეშვეობით, ესენია:

- IGF-ის მიმართ რეცეპტორები, რომელთაც საკუთარი თიროზინკინაზური აქტივობა გააჩნიათ.
- რეცეპტორები, რომლებიც შეიცავენ შვიდ ტრანსმემბრანულ დომენს და დაკავშირებული არიან ადენილატციკლაზასთან. აღნიშნული რეცეპტორები აქტივდებიან სხვადასხვა ჰორმონებით.
- რეცეპტორები, რომლებიც შეიცავენ შვიდ ტრანსმემბრანულ დომენს და დაკავშირებული არიან G პროტეინლიპაზასთან. აღნიშნული რეცეპტორები აქტივდებიან ბიოლოგიურად აქტიური პეპტიდების მიერ. (მაგ. ვაზოპრესინი, სეროტონინი). ყველა აღნიშნულ რეცეპტორთა ჯგუფის აქტივაციის დროს ირთვება რეაქციათა კასკადი, რომელსაც **myc**, **jun**, **fos** გენების აქტივაციამდე მივყავართ [94].

პროსტატის ჰორმონ-რეზისტენტულობის განვითარების საწყის ფაზაში აღინიშნება მატრანსფორმირებელი ზრდის ფაქტორის (TGF α) და მისი რეცეპტორის წარმოქმნის გაძლიერება. ეს უკანასკნელი, როგორც უკვე ავლნიშნეთ ადასტურებს აუტოკრინული პროცესის არსებობას, რომლის მეშვეობითაც უჯრედს შეუძლია თვითსტიმულირება. რაც შეეხება ჰორმონალური – რეზისტენტულობის განვითარების გვიან სტადიებს (სიმსივნის პროგრესირებისას), TGF α -ის გაძლიერებული სინთეზის მიუხედავად, მისი რეცეპტორები უჯრედის ზედაპირზე უკვე აღარ არის. შესაბამისად, აღნიშნული სასიგნალო გზა აღარ უნდა იყოს აუცილებელი. ეს უკანასკნელი კი მიანიშნებს, რომ აღარც ანდროგენებია საჭირო [10].

რაც შეეხება მატრანსფორმირებელ ზრდის ფაქტორს (TGF β), როგორც ცნობილია იგი ახდენს შემაკავებელ ზეგავლენას პროსტატის ეპითელიუმის ზრდაზე და მონაწილეობს აპოპტოზის რეგულაციაში. ნორმალურ წინამდებარე ჯირკვალში TGF β

ფაქტორი ყოველთვის ჩნდება იმ უჯრედებში, რომლებიც ექვემდებარებიან აპოპტოზს და არასდროს არ აღინიშნება დაყოფად უჯრედებში, ამასთან **TGFβ** არ არის აღმოჩენილი პროსტატის კიბოს უჯრედებში [10].

როგორც ცნობილია ნორმალურ უჯრედებში გენომური დნმ დაცულია ქრომოსომების სპეციფიკური დაბოლოებებით, რომელთაც ტელომერები ეწოდებათ. ნორმალური უჯრედის ყოველ დაყოფას თან ახლავს ტელომერების დამოკლება. იმ შემთხვევაში, როდესაც ტელომერა მიაღწევს განსაზღვრულ სიგრძეს, ირთვება რეაქციათა კასკადი, რომელსაც აპოპტოზი მოსდევს. პროსტატის კიბოს უჯრედებში გააქტივებულია ფერმენტი ტელომერაზა, რომელიც თითოეული დაყოფის შემდეგ ტელომერას დაკარგულ უბანს ხელახლა ამატებს [95].

M. Slugser და J. Mester (1985) [96] ივარაუდეს, რომ პროსტატის ჰორმონალური-რეზისტენტულობის განვითარება განპირობებულია **AR**-ის მავადი რეგულირება გენის მუტაციით ან **AR**-ის დეფექტით, რომელსაც შეუძლია უჯრედის სტიმულირება სპეციფიკური ლიგანდის მონაწილეობის გარეშე. ცნობილია, რომ **AR**-ის კოდირებას ახდენს დნმ-ის პალონდრომული უბანი **AGTACC_nTGTTCT** [97].

ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე ცხადი ხდება, რომ მნიშვნელოვანი უნდა იყოს პროსტატის კიბოს ჰორმონალური მკურნალობის გზების ძიება, რომელიც ჯერ კიდევ გადაუწყვეტელ პრობლემად რჩება თანამედროვე უროლოგიასა და ბიომედიცინაში. ამასთან, გასათვალისწინებელია ის ფაქტიც, რომ როგორც სხვა ავთვისებიანი წარმონაქმნების შემთხვევაში, პროსტატის კიბოს დროსაც ჰორმონ მკურნალობის სიმსივნური უჯრედების ეფექტურ განადგურებას ხელს უშლის მკურნალობის დროს გამოყენებული მეთოდებით გამოწვეული გართულებების მაღალი დონე.

1.5. პროსტატის კიბოს დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები

პროსტატის კიბო სისტემურ დაავადებას წარმოადგენს. კლინიკური გამოვლენისას სიმსივნე უმეტეს შემთხვევაში უკვე გავრცელებულია, რაც პროსტატის სიმსივნის შესწავლას და მის ადრეულ ეტაპზე გამოვლენას მეტად აქტუალურს ხდის, აქედან გამომდინარე პროსტატის კიბოს დიაგნოსტიკისათვის მნიშვნელოვანია სიმსივნის

პროგნოზირებადი კრიტერიუმების ცოდნა და ამავე დროს აუცილებელია იმ ბიომარკერების მოძიება, რომლებიც უშუალოდ დაავადების პროგრესირებასთან ასოცირდება.

H. J. De Voogt და თანაავტორების მიერ (1989 წ.) შემოთავაზებულ იქნა ზოგიერთი მაჩვენებლის მაპროგნოზირებელი როლი, რომელშიც განიხილულია: პაციენტის ზოგადი მდგომარეობა, ტკივილის არსებობა ან არარსებობა, სისხლის შრატში მჟავა და ტუტე ფოსფატაზას მაჩვენებლები და სისხლში ჰემოგლობინის დონე. აღნიშნული კრიტერიუმების საფუძველზე ავტორების მიერ მოწოდებულ იქნა პროგნოზირების ინდექსის გამოთვლის ხერხი, რომლის მეშვეობითაც ალბათობის გარკვეული დოზით შესაძლებელია დაავადების მიმდინარეობისა და შედეგების წინასწარმეტყველება [98].

M. S. Soloway და თანაავტორების მიერ (1988 წ.) პროსტატის კიბოს მიმდინარეობის დროს შესწავლილ იქნა ძვლის მეტასტაზირების მაპროგნოზირებელი როლი. შემუშავებულ იქნა ძვლის მეტასტაზირების რენტგენოლოგიური კლასიფიკაცია და შეფასებულ იქნა პათოლოგიური პროცესის სხვადასხვა სტადიების მაპროგნოზირებელი მნიშვნელობა [99].

J. Geller და თანაავტორების მიერ (1989 წ.) გამოკვლეულ იქნა ინტრაპროსტატული DHT-ის პროგნოზული მნიშვნელობა. ავტორთა აზრით DHT-ის ქსოვილშიდა კონცენტრაცია წარმოადგენს პროსტატის კიბოს მიმდინარეობის შეფასების ერთ-ერთ შესაძლო კრიტერიუმს [100].

D. Hicekey და თანაავტორების მიერ (1986 წ.) სისხლის პლაზმაში შესწავლილ იქნა T-ის კონცენტრაციის მაპროგნოზირებელი როლი და გამოთქმულ იქნა მოსაზრება, რომლის თანახმადაც მკურნალობამდე სისხლში T-ის მაღალი კონცენტრაციით არსებობა პოტენციურად ადასტურებს ჰორმონალური მკურნალობით დადებითი შედეგის მიღწევას [101].

ცნობილია, რომ **PSA** ერთ-ერთ ყველაზე ფართოდ გავრცელებულ მარკერს წარმოადგენს პროსტატის კიბოს სიმსივნური პროგრესიის დროს. სისხლის შრატში საერთო (**tPSA**) და თავისუფალი (**fPSA**) პროსტატ-სპეციფიკური ანტიგენის დონის შესწავლა წარმოადგენს ეფექტურ მეთოდს პროსტატის კიბოს ადრეული დიაგნოსტიკური თვალსაზრისით [102]. ჰორმონალური მკურნალობის დაწყებიდან 3 თვის შემდეგ თუ არ მოხდა **PSA**-ის კონცენტრაციის მნიშვნელოვანი შემცირება

მიანიშნებს ჩატარებული მკურნალობის დაბალ ეფექტურობაზე [103]. ამასთან, თუ მკურნალობის პროცესში PSA-ის კონცენტრაცია იწყებს ზრდას, აღნიშნული აგრეთვე მიანიშნებს სიმსივნის პროგრესირებასა და რეზისტენტულობის განვითარებაზე [104]. რიგ შემთხვევებში, მიუხედავად სიმსივნის ავთვისებიანობის უკიდურესად მაღალი ხარისხისა, PSA-ის დონე რჩება ნორმის ფარგლებში. ამგვარი სურათი შესაძლოა ვიხილოთ პროსტატის კიბოს დაბალდიფერენცირებულ და არადიფერენცირებულ ფორმებში, რომლის დროსაც PSA-ის სუსტ პროდუცირებას აქვს ადგილი [105].

ცნობილია, რომ სისხლის შრატში მჟავა ფოსფატაზას (PAP) დონის მატება ერთგვარად კორელირებს პროსტატის კიბოს პროგრესირებასთან [106]. ქიმიური თვალსაზრისით პროსტატის PAP ფოსფოჰიდროლაზას ორთოფოსფომონოეთერს წარმოადგენს, რომელიც ლოკალიზებულია ჯირკვლის ეპითელიუმში, ხოლო მის სეკრეციას ადგილი აქვს ჯირკვლის სანათურში. პროსტატის ეპითელიური უჯრედების ციტოქიმიური კვლევის საფუძველზე გამოვლენილ იქნა PAP-ის ორი ფორმა: ლიზოსომური და სეკრეტორული. სეკრეტორული PAP-ის წარმოქმნა რეგულირდება ანდროგენებით და ესტროგენებით, ამასთან მისი რაოდენობა მცირდება პლასტიკური ორქექტომიისა და ჰიპოფიზექტომიის შემდეგ [106]. ცნობილია, რომ ფერმენტი PAP წარმოადგენს ბიოლოგიურ მარკერს, რომელიც პროსტატის სიმსივნის დროს დაავადების მიმდინარეობასა და პროგრესირებას განსაზღვრავს [107].

პროსტატის კიბოს მიმდინარეობისა და შედეგების შეფასების შედარებით ახალ კრიტერიუმებს შორის შესაძლებელია გამოვყოთ კიბოს უჯრედების პლოიდურობის განსაზღვრა.

R. P. Myers და თანაავტორების მიერ (1990 წ.) მოწოდებულ იქნა მოსაზრება, რომლის მიხედვითაც სიმსივნური უჯრედების ქრომოსომული დიპლოიდური კომპლექტი დადებითი პროგნოზირებადი კრიტერიუმია, მაშინ როდესაც ტეტრაპლოიდია და ანეუპლოიდია, საწინააღმდეგოდ მიანიშნებს სიმსივნის პროგრესიის მაღალ პოტენციალზე [108].

სიმსივნური უჯრედი ნორმალური უჯრედისაგან მრავალი ნიშნით განსხვავდება. ეს უკანასკნელი გამოყოფს ნივთიერებებს, რომელთა განსაზღვრა შესაძლებელია კვლევის თანამედროვე მეთოდების გამოყენებით. «კიბოს მარკერები» შეიძლება იყოს

სეკრეტორული პროტეინები, ფერმენტები, ჰორმონები, შრატის კომპონენტები და უჯრედის ზედაპირის ან ციტოპლაზმის შემადგენელი ნაწილები.

ამჟამად შემუშავებულია მოლეკულურ-გენეტიკური კვლევის მეთოდების ფართო სპექტრი (იმ გენების ანალიზი, რომლებიც მონაწილეობას იღებენ ადამიანის სიმსივნური პროცესების განვითარებაში, გენების პოზიტიური კლონირება, რომელიც საშუალებას იძლევა გამოვლინდეს დაზიანებული ქრომოსომების ლოკუსებში ლოკალიზებული გენები და იმ გენების ექსპრესიის ანალიზი, რომლებიც სპეციფიკურია ამა თუ იმ სიმსივნისათვის), რომლებიც შესაძლებელს ხდის პროსტატის ნეოპლაზიურ უჯრედებში იდენტიფიცირებულ იქნას დამატებითი ბიომარკერები, რომლებიც სპეციფიკურია პროსტატის სიმსივნური ქსოვილისათვის და იძლევა სიმსივნის დიაგნოსტიკისა და პროგნოზირების საშუალებას.

ამგვარი ანალიზური მეთოდების გამოყენებით აღმოჩენილ იქნა დამატებითი პროსტატსპეციფიკური გენები, რომელთაგანაც ერთ-ერთს წარმოადგენს: პროსტატსპეციფიკური მემბრანული ანტიგენი (**PSMA**). აღნიშნული გენის ექსპრესიის გაძლიერება, როგორც უკვე აღნიშნეთ კორელირებს პროსტატის აგრესიული და მეტასტაზური სიმსივნის განვითარებასთან [109].

პროსტატის სიმსივნეების დროს გამოვლენილ იქნა **8p** და **10q** ქრომოსომის სპეციფიკური უბნების დელეცია, შესაბამისად **8p12-21** და **8p22**, **10q23.1** და **10q24-q25**. პროსტატის კანცეროგენეზის ადრეულ ეტაპზე ადგილი აქვს **8p12-21**-ის დაკარგვას, მაშინ როცა **CaP** პროგრესირებისას აღინიშნება **8p22**-ის დაკარგვა. რაც შეეხება **10q** ქრომოსომულ აბერაციებს, იგი ვლინდება შედარებით იშვიათად და ძირითადად დამახასიათებელია პროსტატის კიბოს ადრეული სტადიისათვის [15,25].

მოგვიანებით აღმოჩენილ იქნა ანდროგენ-რეგულირებადი ჰომეობოქსური გენი: **NKX3.1**. მიუხედავად იმისა, რომ აღნიშნული გენის როლი განისაზღვრება ნორმალური პროსტატის ზრდასა და დიფერენცირების პროცესში მონაწილეობით [27], როგორც აღმოჩნდა იგი ავლენს გაძლიერებულ ექსპრესიას პროსტატის სიმსივნეების დროსაც [33].

პროსტატის კანცეროგენეზის პროცესში განსაკუთრებული როლი ენიჭება **PTEN** გენის დაკარგვას, ამასთან აღნიშნული გენის დელეცია იშვიათად ფიქსირდება

პროსტატის პირველადი სიმსივნეების დროს, მაშინ როდესაც პროსტატის მეტასტაზური კიბოს დროს იგი ხშირად განიცდის დელეციებს [29,110].

P27 გენი (**kip1**) ცნობილია, როგორც ციკლინ-დამოკიდებული კინაზას ინჰიბიტორი [111]. აღნიშნული გენის ექსპრესიის შესუსტება აღინიშნება პროსტატის კიბოს შემთხვევაში და ამასთან იცვლება დაავადების სტადიისა და მეტასტაზირების ხარისხის შესაბამისად [112].

პროსტატის სიმსივნის ინიციაციისა და შემდგომი პროგრესირების პროცესში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს სიმსივნის სუპრესორული გენები (ანტიონკოგენები). აღნიშნული გენების დაკარგვა განაპირობებს უჯრედის პროლიფერაციას. სიმსივნის სუპრესორები მოქმედებენ ტრანსკრიპციის ფაქტორების ან სპეციფიკური მაინჰიბირებელი უბნების მეშვეობით. პროსტატის კიბოს დროს გამოვლენილ იქნა **13q** ქრომოსომის იმ უბნების დელეცია, რომელიც მოიცავს **Rb** გენს. **Rb** გენის ცილოვანი პროდუქტის ფოსფორილება განაპირობებს ტრანსკრიპციის ფაქტორების გააქტივებას, შედეგად ადგილი აქვს **Rb** გენის პროდუქტის ინჰიბიტორული მოქმედების დაკარგვას და უჯრედის პროლიფერაციას. **Rb** გენის მუტაცია მაღალი სიხშირით ვლინდება პროსტატის პროგრესირებული კიბოს დროს, ამასთან ნაკლები სიხშირით – პროსტატის პირველადი სიმსივნის დროს [113,114].

პროსტატის ეპითელურ უჯრედებში (გენეტიკური კვლევის ანალიზური მეთოდების გამოყენებით) გამოვლენილ იქნა **p16** გენის დელეცია. აღნიშნული გენი კოდირებს **P16** ცილას, რომელიც ინაქტივაციას განიცდის პროსტატის პირველადი სიმსივნის დროს, ხოლო პროსტატის მეტესტაზური და რეციდივული კიბოს მიმდინარეობის დროს ავლენს მაღალ რეგულაციას [115].

პროსტატის სიმსივნურ ქსოვილში იდენტიფიცირებულ იქნა პროსტატსპეციფიკური ანდროგენრეგულირებადი სერინ-პროტეაზები, პროსტაზა, **TMPR**, **SS2** და **DD3** გენები, რომელთა ექსპრესიაც ძლიერდება პროსტატის სიმსივნეების დროს [116].

პროსტატის კიბოს სხვა სპეციფიკური გენების შესწავლამ უჩვენა, რომ ციკლინ **D1-**ის გაძლიერებული ექსპრესია იშვიათად ფიქსირდება პროსტატის პირველადი სიმსივნის შემთხვევაში, მაგრამ ხშირად აღინიშნება მეტასტაზურ უჯრედულ ხაზებში [121].

PCGEM1 წარმოადგენს პროსტატსპეციფიკურ გენს. აღნიშნული გენის მოქმედების ყველაზე მნიშვნელოვან ასპექტს წარმოადგენს პროსტატის ქსოვილისათვის დამახასიათებელი სპეციფიკური ექსპრესია, ჯირკვლოვან-ეპითელურ უჯრედებში მის შეზღუდულ ექსპრესიასთან ერთად. **PCGEM1 cDNA**-ის თანმიმდევრობის გენეტიკურმა ანალიზმა ცხადყო, რომ აღნიშნული გენი, ისევე როგორც **DD3** გენი, არ ავლენს ცილების კოდირებას და აქედან გამომდინარე **PCGEM1** და **DD3** გენები შესაძლოა განხილულ იქნას, როგორც პროსტატსპეციფიკური გენების ცალკე კლასი, რომელთა ფუნქციებიც ჯერჯერობით შეუსწავლელი რჩება [117].

AS3 გენი ლოკალიზებულია **13q12.3** ქრომოსომაზე და მდებარეობს **BRcA2** გენტან ახლოს. ქრომოსომული უბნების დელეცია, სადაც **AS3** ალელები არის ლოკალიზებული, კორელირებს ადამიანის სხვადასხვა სიმსივნეების განვითარებასთან, მათ შორის, პროსტატის სიმსივნესთანაც. **AS3** გენის ბიოლოგიური ეფექტი შესწავლილ იქნა ორ სტაბილურ უჯრედულ ხაზში. გამოკვლევამ ცხადყო, რომ **AS3** გენი წარმოადგენს ანდროგენით ინდუცირებული უჯრედების პროლიფერაციის მედიატორს [122].

ამგვარად, პროსტატის კანცეროგენეზში არსებული პრობლემების გადაჭრა მოითხოვს სიმსივნის წარმოშობის, განვითარებისა და პროგრესირების მექანიზმების უჯრედულ და მოლეკულურ დონეზე შესწავლას. აქედან გამომდინარე, პროსტატის კიბოს დიაგნოსტიკური კრიტერიუმებისა და პროსტატსპეციფიკური ბიომარკერების ცოდნას პროგნოზული მნიშვნელობა ენიჭება, რამეთუ სიმსივნის დიაგნოსტიკისა და პროგნოზირების საშუალებას იძლევა.

თავი II

კვლევის ობიექტი და მეთოდები

2.1. კვლევის ობიექტი

ექსპერიმენტული კვლევისათვის გამოიყენებოდა პროსტატის ადენოკარცინომით დაავადებული 15 მამაკაცის სისხლის შრავი და ერითროციტები პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ და იგივე რაოდენობით საკონტროლო ჯგუფის (პრაქტიკულად ჯანმრთელი) მამაკაცების სისხლის შრავი და ერითროციტები. გამოკვლევები

უტარდებოდათ პაციენტებს (საშუალო ასაკი 60-75 წელი) სიმსივნის კლინიკური გამოვლენისას. დაავადების კლინიკურ სტადიას ადგენდნენ საქართველოს უროლოგიის ნაციონალურ ცენტრში, წინამდებარე ჯირკვლის რექტალური, ჰისტოლოგიური და ექოგრაფიული გამოკვლევებით. სამუშაოს შესრულებისათვის გამოიყენებოდა ექსპერიმენტული კვლევის ბიოფიზიკური, ბიოქიმიური და მორფოლოგიური მეთოდები.

2.2 ჰორმონების რაოდენობრივი განსაზღვრის მეთოდი [118]

DHEA-S-ისა და 17 α -OH-P-ის რაოდენობრივი გამოთვლისათვის ვიყენებდით იმუნოფერმენტული ანალიზის მეთოდს (ELISA), რომელიც წარმოადგენს ე.წ. სენდვიჩ-მეთოდს და ემყარება ანტისხეული-ანტიგენი-ანტისხეულის ურთიერთქმედების სპეციფიკურ იმუნოლოგიურ რეაქციას.

საკვლევი მასალის (სისხლის შრატის) გამოყოფის მიზნით ვახდენდით სისხლის ცენტრიფუგირებას 3000 ბრ/წთ-ში 15 წთ-ის განმავლობაში და ვტოვებდით ოთახის ტემპერატურაზე (30 წთ.). შემდეგ საკვლევი, სტანდარტული და საკონტროლო მასალის ინკუბაციას ვახდენდით სპეციალურ იმუნოლოგიურ პლანშეტებზე, რომელთა ფოსოები ამოფენილი იყო მონოკლონური ანტისხეულებით. ვაინკუბირებდით 60 წთ-ის განმავლობაში, ოთახის ტემპერატურაზე (20-25°C). ინკუბაციის შემდეგ პლანშეტის ფოსოებში მოთავსებულ სითხეს ვაცილებდით პიპეტით და პლანშეტს ვრეცხავდით სამუშაო გამრეცხი ხსნარით (400 მკლ). აღნიშნულ პროცედურას ვიმეორებდით რამოდენიმეჯერ. შემდგომ ეტაპზე პლანშეტის თითოეულ უჯრედში ვუმატებდით კონიუგატს, რომელიც წარმოადგენდა პეროქსიდაზით მონიშნულ მონოკლონურ ანტისხეულებს. განმეორებითი ინკუბაციისა და გარეცხვის შემდეგ პლანშეტის თითოეულ ფოსოში ვაწვეთებდით 200 მკლ «სუბსტრატ ხსნარს» (ტეტრამეთილბენზიდინი _ TMB) და ვაინკუბირებდით 15 წთ-ის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე (20-25°C) სიბნელეში. რეაქციას ვაჩერებდით «სტოპ-ხსნარით», რომელიც წარმოადგენდა HCl-ისა ან H₂SO₄-ის დაბალი კონცენტრაციის ხსნარს. კერძოდ, პლანშეტის ფოსოებში ვაწვეთებდით 100 მკლ «სტოპ-ხსნარს», ვანჯღრევდით

ფრთხილად და 30 წთ-ის შემდეგ ვსაზღვრავდით სუბსტრატის ოპტიკურ სიმკვრივეს 450 ნმ ტალღის სიგრძეზე (რიდერზე), ხოლო საკვლევი ნიმუშის კონცენტრაციას ვსაზღვრავდით საკალიბრო მრუდის გამოყენებით.

2.3. ერითროციტების მიღება

ერითროციტების გამოყოფა ხორციელდებოდა ცენტრიფუგირების საშუალებით (ლაბორატორიული ცენტრიფუგა – ОПН-8-Y-4.2), $g = 3000$ ბრ/წთ, 15 წთ.

2.4. ერითროციტების მემბრანის გამოყოფა [119]

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

2.5. მალონის დიალდეჰიდის განსაზღვრის მეთოდი [120]

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

2.6. ცილის განსაზღვრა ლოურის მეთოდით (121)

2.7. ცილების ანალიზური ელექტროფორეზი დისოცირებულ პირობებში [122]

ცილების ანალიზურ ელექტროფორეზს დისოცირებულ პირობებში ვატარებდით 10-25% გრადიენტთან პოლიაკრილამიდის გელში (2 მმ სისქე და 15 მლ მოცულობა) 0,1%-იან SDS-ის თანაობისას, «Laemmli»-ის სისტემის გამოყენებით. გელზე გადატანის წინ ცილის სინჯებს ვხარშავდით 5-10 წთ., ელექტროფორეზი მიმდინარეობდა «Hoefer scientific instruments SE-200» ტიპის აპარატში 3,5 სთ-ის განმავლობაში, 40-60 mA დენის ძალის პირობებში. გგელს ვვებავდით 0,2% **Cumassie Blue G-250** საღებავით. ელექტროფორეზის მარკერებად გამოიყენებოდა შემდეგი სტანდარტული ცილები: თირეოგლობულინი (330KD), კატალაზა (60KD), ლაქტატდეჰიდროგენაზა (36KD), ფერიტინი (18,5KD) [The Pharmacia HMW & LMW Electrophoresis Calibration Kits].

2.8. Na⁺/K⁺-ATP-აზას აქტივობის განსაზღვრის მეთოდი [123]

Na⁺/K⁺-ATP-აზას აქტივობის განსაზღვრის მიზნით, ვზომავდით ATP-ის ჰიდროლიზის შედეგად გამოყოფილი არაორგანული ფოსფორის რაოდენობას:

1 მლ საკვლევ ერთროციტს ვაინკუბირებდით 0,5 მლ საინკუბაციო არეში (Tris-HCl (pH 7,4) 50mM, 100-mM NaCl, 10mM- KCl, 3mM -MgCl₂, 3mM -ATP). ინკუბაციას ვახდენდით 15 წთ-ის განმავლობაში; რეაქციას ვაჩერებდით 0,2 მლ. 0,6 N HClO₄-ით და სინჯების ვათავსებთ ყინულოვანი წყლის აბაზანაზე 5 წთ-ის განმავლობაში.

არაორგანულ ფოსფორს, რომელიც მიიღებოდა ATP-ის ჰიდროლიზის შედეგად, ვზომავდით შემდეგნაირად: 2 მლ. სუპერნატანტს ვამატებდით 0,5 მლ მოლიბდატის რეაქტივს და 1მლ ასკორბინის მჟავას, ვაყოვნებდით 5წთ. იმ შემთხვევაში თუ ხსნარი ძალიან მუქ შეფერილობას მიიღებდა ვუმატებდით 2,5 მლ დისტილატს და სინჯს

ვზომავდით სპექტროფოტომეტრზე 635 ნმ ტალღის სიგრძეზე $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATP}$ -აზას აქტივობას გამოვსახავდით მკ.მოლ/წთ მგ. ცილაზე.

2.9. Na^+ და K^+ - იონების ტრანსმემბრანული გადატანის განსაზღვრის მეთოდი [123]

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

2.10. ქოლესტეროლის განსაზღვრის მეთოდი [124]

ქოლესტეროლის რაოდენობრივ განსაზღვრას ვახდენდით ლიბერმან-ბურხარდის ფერადი რეაქციის გათვალისწინებით (გოგირდმჟავით და ძმარმჟავის ანჰიდრიდით). ვიღებდით ერთროციტების ნალექს და ვუმატებდით 10-15 მლ ბლურის ნარევს (სპირტი _ ეთერი 3:1) და ვტოვებდით მთელი ღამის განმავლობაში. მე-2 დღეს კარგად ვურევდით და ვდგავდით წყლის აბაზანაზე ადუღებამდე. წამოდულების შემდეგ ნარევს კვლავ ვუმატებდით 10-15 მლ ბლურის ნარევს. ვფილტრავდით და ფილტრატს ვაორთქლებდით ბოლომდე. მშრალ ნაშთს კი ვუმატებდით 1,5 მლ ქლოროფორმს, 1 მლ ძმარმჟავა ანჰიდრიდს და 0,1 მლ კონცენტრირებულ H_2SO_4 -ს, რის შემდეგაც აღნიშნულ ნარევს ვტოვებდით სიბნელეში 15-20 წთ. საბოლოოდ ვიღებდით მწვანე შეფერილობას (მწვანე ფერის ინტენსივობა პირდაპირპროპორციულია მასში ქოლესტეროლის კონცენტრაციის). სინჯს ვზომავდით 635 ნმ ტალღის სიგრძეზე კონტროლის მიმართ. გაანგარიშებას ვაწარმოებდით კალიბრული მრუდის გამოყენებით, რომელსაც ვაგებდით ხსნარის შესაბამისი კონცენტრაციების გათვალისწინებით.

2.11. ერთროციტების ელექტროფორეტიკული ძვრადობის განსაზღვრა [125].

ერთროციტების ელექტროფორეტიკული ძვრადობის განსაზღვრას ვახდენდით ხარამანენკოსა და აბრამსონის მიერ შემუშავებული მიკრომეთოდით:

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

2.12. სინათლის მიკროსკოპიის მეთოდი [126]

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

2.13. ელექტრონული მიკროსკოპიის მეთოდი [127]

ერთროციტების ულტრასტრუქტურულ დაკვირვებას ვაწარმოებდით ელექტრონული მიკროსკოპიის მეთოდით: ვიღებდით 3-4 მლ სისხლს, ვაფიქსირებდით (ორმაგი ფიქსაცია) 2-4%-იან გლუტარალდეჰიდის ბუფერულ ხსნარში, შემდეგ ვახდენდით მასალის განმეორებით ფიქსაციას ოსმიუმის ფიქსატორში (ოსმიუმის

ოთხჯანგის ბუფერული ხსნარი). ფიქსაციის შემდეგ საკვლევ მასალას ვამზადებდით დასაჭრელად. ამ მიზნით საწყის ეტაპზე ვახდენდით მასალის გაუწყლოებას (70-100%-იანი ეთილის სპირტი), შემდეგ ვაყალიბებდით ეპონში (ეპონი-არალდიტი) და ვახდენდით მასალის დამუშავებას: მასალა იჭრებოდა ულტრა-მიკროტომზე (OmU2-ავსტრია) და ვღებულობდით თხელ ანათლებს, რომლებსაც ვათავსებდით ბადეებზე. ვახდენდით მის კონტრასტირებას და შეისწავლებოდა ელექტრონული მიკროსკოპით («Tesla“-ჩეხეთი) BS-500 ამაჩქარებელი ძაბვის დახმარებით.

2.14. ექსპერიმენტული მონაცემებს სტატისტიკური დამუშავება

ექსპერიმენტული მონაცემები მუშავდებოდა ვარიაციული სტატისტიკის მეთოდით, კომპიუტერული პროგრამის MINITAB (Basic statistic) საშუალებით. $P \leq 0,05$ მიჩნეულ იყო სტატისტიკურად სარწმუნო მაჩვენებლად.

თავი III. ექსპერიმენტული ნაწილი

3.1. პლასტიკური ორქექტომია და პროსტატის ადენოკარცინომით დაავადებულთა სისხლის შრატში თირკმელზედა ჯირკვლის სტეროიდული ჰორმონების რაოდენობრივი ცვლილების შესწავლა

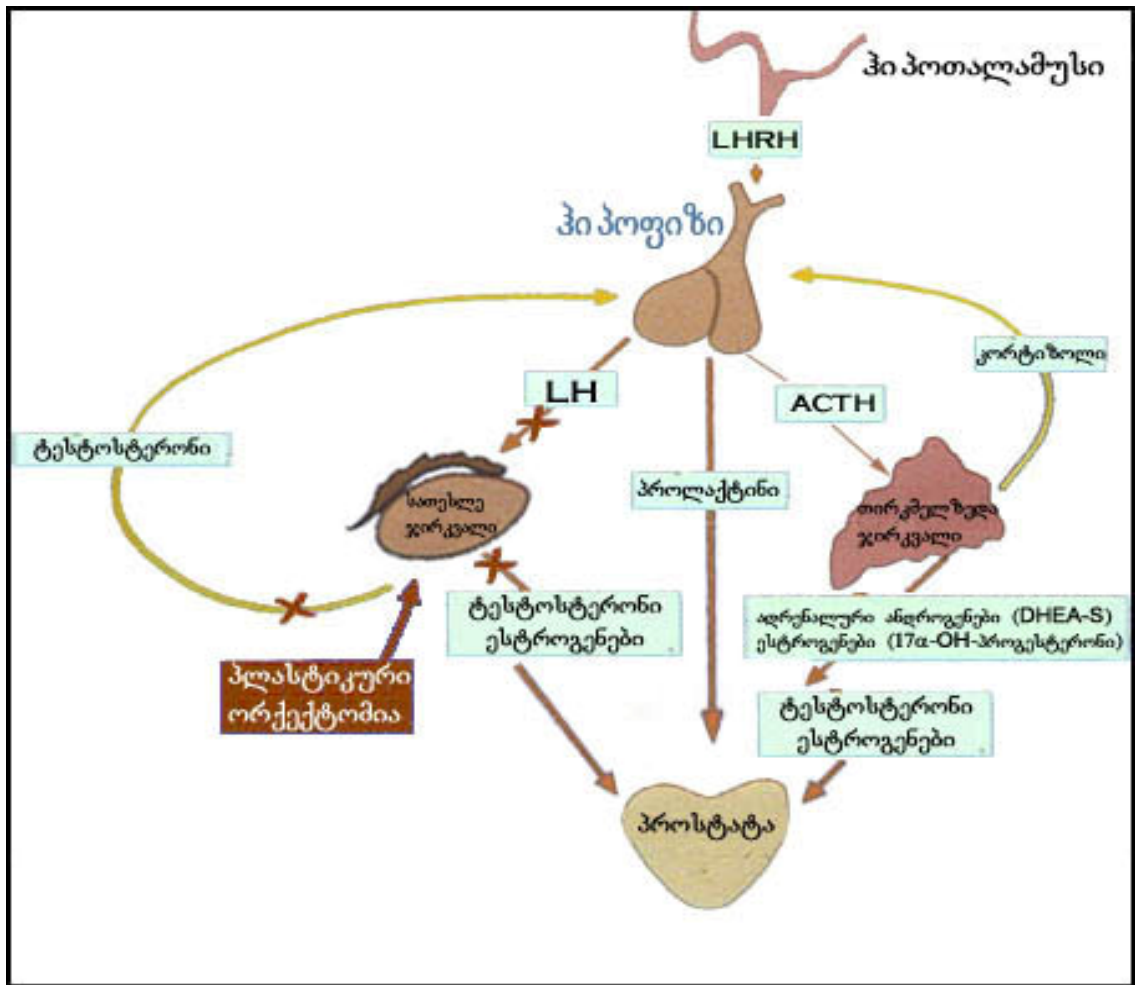
ცნობილია, რომ წინამდებარე ჯირკვლის უჯრედების დიფერენცირებისა და ზრდისთვის აუცილებელია ანდროგენები [10], რომლებიც ამავდროულად პროსტატის სიმსივნური უჯრედების ზრდის ინიციატორებს წარმოადგენენ. ზემოთ აღნიშნული უპირატესად შეეხება ანდროგენულ სტეროიდს T -ს [52].

პროსტატის კიბოს განვითარების მექანიზმების შესწავლისას მნიშვნელოვანია აღნიშნულ პროცესში T -ისა და მისი წინამორბედების $DHEA-S$ -ისა და $17\alpha-OH-P$ -ის როლის განსაზღვრა. ცნობილია, რომ როგორც თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქში, ასევე სათესლე ჯირკვლებში $DHEA-S$ -ისა და $17\alpha-OH-P$ -ის მეტაბოლიზმის შედეგად T

წარმოიქმნება. ამასთან, სისხლის ცირკულაციაში ხვდება მხოლოდ თირკმელზედა ჯირკვალში სინთეზირებული აღნიშნული ჰორმონები [128] (სურ. 6). თავის მხრივ **DHEA-S** და **17 α -OH-P** ენდოგენურ ჰორმონებს წარმოადგენენ, რომელთა სეკრეციას ადგილი აქვს თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვან შრეში **ACTH**-ის კონტროლის ქვეშ [81].

რამდენადაც ჩვენი კვლევები ითვალისწინებდა **CaP**-ით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლის შესწავლას პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ (ეს უკანასკნელი კი თავისი არსით სათესლე ჯირკვლებში სინთეზირებული ჰორმონების ბლოკირებას გულისხმობს და შესაბამისად წინამდებარე ჯირკვალში წყვეტს ტესტიკულარული **T**-ის შეღწევას [35,48]) (სურ. 6) მნიშვნელოვანი იყო დაგვედგინა, განიცდიდა თუ არა ზემოთ აღნიშნული ჰორმონები რაოდენობრივ ცვლილებას ორქექტომიის შემდეგ და გამოგვევლინა თირკმელზედა ჯირკვლისა და მის მიერ პროდუცირებული სტეროიდული ჰორმონების (**DHEA-S** და **17 α -OH-P**) როლი პროსტატის ჰორმონ-რეზისტენტული კიბოს განვითარებაში.

კვლევის საწყის ეტაპზე შესწავლილ იქნა სისხლის შრატში **DHEA-S**-ის



სურ. 6. პლასტიკური ორქექტომია და HPA-სისტემისა (ჰიპოთალამურ-ჰიპოფიზურ-თირკმელზედა ჯირკვლის) და სათესლე ჯირკვლების მასტიმულირებელი და მაინჰიბირებელი ურთიერთკავშირები [127']

რაოდენობა, როგორც საკონტროლო ჯგუფში, ასევე CaP-ით დაავადებულ მამაკაცებში ორქექტომიის შემდეგ და მიღებული შედეგები შედარებულ იქნა უკვე არსებულ ოპერაციამდელ მონაცემებთან. გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ CaP-ით დაავადებულთა სისხლის შრატში თითქმის 3-ჯერ იყო შემცირებული DHEA-S-ის რაოდენობა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, მაშინ როდესაც ოპერაციამდელ მონაცემებთან შედარებით [129] მცირდებოდა ~2-ჯერ (ცხრ.1) (სურ.7).

ცნობილია, რომ **CaP**-ის დროს სიმსივნური ქსოვილი საჭიროებს გაძლიერებულ ანდროგენულ სტიმულაციას, რომლის ძირითად წყაროს სათესლე ჯირკვლებში სინთეზირებული სტეროიდული ჰორმონები წარმოადგენენ. **CaP**-ის დროს ორგანიზმის ანდროგენებისადმი ძლიერი მოთხოვნილების პირობებში აქტიურდება **T**-ის **DHT**-ად გარდაქმნის მექანიზმი, რის საფუძველზეც ირღვევა თანაფარდობა **T**-ის სინთეზსა და მეტაბოლიზმს შორის [130]. განვითარებული ჰორმონალური დისბალანსის ფონზე სათესლე ჯირკვლები ვეღარ აკმაყოფილებენ ორგანიზმის გაზრდილ მოთხოვნილებას **T**-ის მიმართ და საჭირო ხდება დამატებითი მექანიზმის (თირკმელზედა ჯირკვალი) აღნიშნულ პროცესში ჩართვა, შედეგად აქტიურდება თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვან შრეში ზემოთ აღნიშნული ჰორმონების ბიოსინთეზისა და მეტაბოლიზმის გზები, იზრდება სისხლის შრატში **T**-ის რაოდენობა მისი წინამორბედის – **DHEA-S**-ის რაოდენობის შემცირების ხარჯზე.

რაც შეეხება პლასტიკურ ორქექტომიას, რომლის დროსაც ადგილი აქვს სათესლე ჯირკვლების კასტრაციას და შესაბამისად აღნიშნულ ჯირკვლებში სინთეზირებული ჰორმონების ბლოკირებას (სურ. 6), სიმსივნით დაზიანებული ორგანიზმის მთლიანი მოთხოვნილება მიმართული უნდა იყოს იმ ანდროგენებისადმი, რომლებიც სინთეზისა და მეტაბოლიზმის გზებს უშუალოდ თირკმელზედა ჯირკვალში გადიან. სავარაუდოა, რომ ამ შემთხვევაში თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვან შრეში გამომუშავებული **DHEA-S** მთლიანად განსაზღვრავს საბოლოო პროდუქტის **T**-ის ბიოსინთეზს და სისხლის შრატში **T**-ის შენარჩუნებას. ამგვარად, პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ თირკმელზედა ჯირკვალში სინთეზირებული **DHEA-S**-ის მკვეთრად შემცირებული რაოდენობა შესაძლებელია გამოწვეული იყოს იმ მიზეზით, რომ მასზე მოთხოვნისა და ბიოსინთეზის ტემპები დროში ერთმანეთს არ ემთხვევა (ოპერაციის სპეციფიკიდან გამომდინარე). სინთეზირებული **DHEA-S** უზრუნველყოფს სიმსივნური უჯრედების მიერ **T**-ზე მოთხოვნას და სისხლის შრატში **T**-ის შენარჩუნებას, შესაბამისად პროსტატის კიბოს უჯრედები იღებენ ხელსაყრელ ენდოგენურ გარემოს უჯრედების შემდგომი პროლიფერაციისათვის [105].

ცნობილია, რომ **DHEA-S** ადამიანის ორგანიზმში ყველაზე დიდი რაოდენობით არსებულ ჰორმონს წარმოადგენს, რომლის ენდოგენური მიმოქცევის დონე 250-500-ჯერ უფრო მაღალია, ვიდრე **DHEA**-ის [58,131]. მიუხედავად ამისა ასაკის მატებასთან ერთად

აღნიშნული ჰორმონის რაოდენობა მნიშვნელოვნად კლებულობს [58]. ზემოთქმულიდან გამომდინარე სავარაუდოა, რომ ასაკის მატება (რომელიც ერთ-ერთ საყურადღებო რისკ-ფაქტორს წარმოადგენს პროსტატის კიბოს განვითარებაში [1]), გავლენას უნდა ახდენდეს, როგორც საკონტროლო ჯგუფის, ასევე **CaP**-ით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლში **DHEA-S**-ის რაოდენობის ცვლილებაზე, თუმცა აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ აღნიშნული ჰორმონის რაოდენობრივი ცვლილება ყველა შემთხვევაში სხვადასხვაა და განსხვავებული მექანიზმი უდევს საფუძვლად. საყურადღებოა ის ფაქტიც, რომ ორქექტომიის შემდეგ **DHEA-S**-ის რაოდენობა კიდევ უფრო კლებულობს, ვიდრე ოპერაციამდე. ეს უკანასკნელი კი შესაძლოა განპირობებული იყოს თერაპიული მკურნალობით, რომელსაც პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ მიმართავენ. აღნიშნული მკურნალობა ესტროგენების შემცველი მედიკამენტების გამოყენებას ითვალისწინებს. ცნობილია, რომ ესტროგენები შემაკავებელ ზემოქმედებას ახდენენ **HPA** სისტემაზე (ჰიპოთალამურ_ჰიპოფიზურ_თირკმელზედა ჯირკვლის) **ACTH**-ის ინჰიბირებით, შედეგად სისხლის მიმოქცევაში იკლებს **DHEA-S**-ის რაოდენობა [57], თუმცა არსებობს საწინააღმდეგო მოსაზრებაც [76,77].

ცნობილია ისიც, რომ სისხლის ცირკულაციაში **DHEA-S**-ის შემცირება ერთგვარად კორელირებს ისეთ დაავადებებთან, როგორც არის ავთვისებიანი სიმსივნე, სისტემური წითელი მგლურა და დიაბეტი [60].

გარდა ზემოთ აღნიშნულისა ცნობილია, რომ **DHEA-S** წარმოადგენს ენდოგენურ ჰორმონს, რომელსაც ანტიკანცეროგენული მოქმედება ახასიათებს [68]. შესაბამისად უნდა არსებობდეს პირდაპირი ურთიერთკავშირი ორგანიზმის საერთო მდგომარეობის ცვლილებასა და განვითარებულ პათოლოგიას შორის. თუ გავითვალისწინებთ აღნიშნულ მოსაზრებას სავარაუდოა, რომ ორქექტომიის შემდეგ **DHEA-S**-ის შემცირებული რაოდენობა სრულყოფილად ასახავს სიმსივნით დაზიანებული ორგანიზმის ზოგადი მდგომარეობის ცვლილებას და შესუსტებულ რეაქციას განვითარებული პათოლოგიის საწინააღმდეგოდ და პირიქით.

ამგვარად, პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ სისხლის მიმოქცევაში აღნიშნული ჰორმონის გარკვეული კონცენტრაციით შენარჩუნება ერთი მხრივ, დამოკიდებული

უნდა იყოს მის ენდოგენურ გამომუშავებაზე [57], ხოლო მეორე მხრივ, მოხმარებაზე და შეაბამისად სისხლის შრატში T-ის შენარჩუნებაზე (პროსტატის კიბოს უჯრედებისათვის ხელსაყრელი ენდოგენური გარემოს შექმნისა და უჯრედების შემდგომი პროლიფერაციის მიზნით, რაც გარკვეული დროის შემდეგ სხვა მრავალ მიზეზთან ერთად შესაძლოა ჰორმონ-რეზისტენტული კიბოს შემდგომი პროგრესირებისა და მეტასტაზირების მიზეზი გახდეს).

კვლევის შემდგომ ეტაპზე შესწავლილ იქნა სისხლის შრატში $17\alpha\text{-OH-P}$ -ის რაოდენობა საკონტროლო ჯგუფისა და CaP-ით დაავადებულ მამაკაცებში პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ.

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ ორქექტომიის შემდეგ სისხლის შრატში აღნიშნული ჰორმონის რაოდენობა მცირდებოდა 2-ჯერ, როგორც საკონტროლო ჯგუფის, ასევე CaP-ის ოპერაციამდელ მონაცემებთან შედარებით [129] (ცხრ. 1) (სურ. 8).

როგორც უკვე ავღნიშნეთ, CaP-ის დროს ორგანიზმის ძირითადი მოთხოვნილება მიმართულია DHT-ის მიმართ, რომელიც წარმოქმნის რა ანდროგენის რეცეპტორთან კომპლექსს (DHT-AR), ერთი მხრივ, მართავს უჯრედის სეკრეციისა და ფუნქციონირებისათვის მნიშვნელოვანი ცილების ბიოსინთეზს, ხოლო მეორე მხრივ, ხელს უწყობს უჯრედების პროლიფერაციისათვის აუცილებელი ზრდის სტრომალური ფაქტორების გამონთავისუფლებას [10]. CaP-ის დროს (როგორც ორქექტომიამდე, ასევე ორქექტომიის შემდეგ) ანდროგენებისადმი ძლიერი მოთხოვნილების პირობებში შემცირებული უნდა იყოს მოთხოვნილება ესტროგენების მიმართ. სიმსივნით დაზიანებულ ორგანიზმს აღარ უნდა ესაჭიროებოდეს ესტროგენებით სტიმულაცია, რამეთუ პროსტატის ავთვისებიან სიმსივნურ ქსოვილს არ გააჩნია რეცეპტორები აღნიშნული ჰორმონების მიმართ [132]. აქედან გამომდინარე, ორქექტომიის შემდეგ თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქში უნდა დაითრგუნოს $17\alpha\text{-OH-P}$ -ის ბიოსინთეზის გზა, შედეგად სისხლის მიმოქცევაში უნდა დაიკლოს $17\alpha\text{-OH-P}$ -ის რაოდენობამაც, რასაც ჩვენი გამოკვლევებიც ადასტურებს (ცხრ.1).

ბოლოს, მნიშვნელოვანი იყო თირკმელზედა ჯირკვალში სინთეზირებული ჰორმონების (როგორც მასტიმულირებელი ჰორმონის პირველწყაროს) როლის განსაზღვრა ორქექტომიის შემდეგ ჰორმონ-რეზისტენტული კიბოს განვითარებაში.

ცნობილია, რომ პლასტიკური ორქექტომია, როგორც პროსტატის პროგრესირებული კიბოს მკურნალობის ერთ-ერთი ფორმა გულისხმობს ჰორმონალური დათრგუნვის გზით ავთვისებიანი სიმსივნური ზრდის რეგრესს. აღნიშნულ პროცესს თავის მხრივ განაპირობებს ჰორმონ-დამოკიდებული სიმსივნური უჯრედების მასიური პროგრამირებული კვდომა (აპოპტოზი), თუმცა ზოგიერთ შემთხვევაში ამგვარი მკურნალობის საბოლოო შედეგს წარმოადგენს ჰორმონ-რეზისტენტული კიბოს განვითარება, რომელიც ხშირ შემთხვევაში ხასიათდება ძლიერი აგრესიულობით და მეტასტაზურობით [9].

ცნობილია, რომ ორგანიზმში განვითარებული ჰორმონალური დისბალანსის ფონზე პროსტატის ჰორმონ-მგრძნობიარე უჯრედებს შესწევთ უნარი განიცადონ ადაპტაცია და პროლიფერაცია მასტიმულირებელი ჰორმონის მინიმალური რაოდენობის მიმართ [10,86]. თუ ახალი პირობებისადმი შეგუება არის ის მექანიზმი, რომელიც განსაზღვრავს ჰეტეროგენული უჯრედული პოპულაციების განვითარებას, მაშინ ჰორმონალურმა დათრგუნვამ შესაძლოა აიძულოს ანდროგენ-მგრძნობიარე უჯრედები, რათა ისინი ადაპტირდნენ ჰორმონების დაბალი დონის მიმართ [10]. თუ გავითვალისწინებთ აღნიშნულ მოსაზრებას სავარაუდოა, რომ ორქექტომიის შემდეგ ჰორმონ-რეზისტენტული კიბოს შემდგომი პროგრესირების ერთ-ერთ შესაძლო მიზეზს სწორედ მითითებული მექანიზმი წარმოადგენს. კერძოდ, პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ ჰორმონალურმა დათრგუნვამ შესაძლოა განაპირობოს ჰორმონ-მგრძნობიარე უჯრედების ადაპტაცია T-ის ძალიან დაბალი დონის მიმართ (რომელიც დაფიქსირდა აღნიშნული დაავადების პოსტოპერაციული მიმდინარეობის დროს და რომლის სინთეზის ერთადერთ წყაროს, ორქექტომიის შემდეგ თირკმელზედა ჯირკვალი და მის მიერ პროდუცირებული სტეროიდული ჰორმონები წარმოადგენენ), რითაც აღნიშნული უჯრედები იღებენ ხელსაყრელ ენდოგენურ გარემოს შემდგომი პროლიფერაციისათვის. შედეგად, პროსტატის ეპითელიუმი აგრძელებს დაყოფას და პროცესი პროგრესირებს T-ისა და DHT-ის დონისა და მკურნალობის ხანგრძლივობისაგან დამოუკიდებლად. აქედან გამომდინარე ცხადი ხდება, რომ პლასტიკური ორქექტომია მხოლოდ ნაწილობრივ აფერხებს პროსტატის კიბოს უჯრედების პროლიფერაციას.

ამგვარად, პროსტატის სიმსივნეების დროს ორგანიზმში განვითარებული ჰორმონალური დისბალანსი განპირობებული უნდა იყოს არა მხოლოდ სასქესო

ჯირკვლებში განვითარებული ჰორმონალური ჰომეოსტაზის რღვევით, არამედ თირკმელზედა ჯირკვლის ჰორმონების ბიოსინთეზის მნიშვნელოვანი ცვლილებებით.

3.2. პროსტატის ადენოკარცინომით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლის ერითროციტების მემბრანული ცილების დაყოფა პოლიაკრილამიდის გელში, პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ

თანამედროვე ონკოლოგიის ერთ-ერთი აქტუალური პრობლემაა მოძიება იმ მაჩვენებლებისა, რომლებიც ონკოლოგიურ ავადმყოფთა ორგანიზმის ძირითად მახასიათებლებს წარმოადგენენ. ლიტერატურაში არსებული მონაცემების მიხედვით აღნიშნული პრობლემის გადასაჭრელად ერთ-ერთ პერსპექტიულ მიმართულებას პერიფერიული სისხლის ერითროციტების შესწავლა წარმოადგენს [132], რამეთუ მარტივი, იოლად მისაღწევი და ადვილად შესასწავლი ერითროციტის მემბრანა ერთი მხრივ, შესანიშნავი მოდელია მემბრანული კვლევების განსახორციელებლად, ხოლო მეორე მხრივ, რეალურად ასახავს სიმსივნური პათოლოგიების დროს ჰომეოსტაზის დარღვევის ფონზე მიმდინარე ცვლილებებს [133].

როგორც ცნობილია ერითროციტები სისხლის მაღალსპეციალიზირებულ უჯრედებს წარმოადგენენ, რომელთაც სტრუქტურისა და აგებულების სიმარტივის მიუხედავად ფუნქციური შესაძლებლობების მრავალგვარობა ახასიათებთ. უნდა აღინიშნოს, რომ ძირითადი სატრანსპორტო ფუნქციის გარდა (ჟანგბადის გადატანა ფილტვებიდან ქსოვილებში და ქსოვილების მეტაბოლიზმის შედეგად წარმოქმნილი ნახშირორჟანგისა და პროტონების მოშორება, ნუკლეოტიდებისა და ნუკლეოზიდების ტრანსპორტი და ა.შ.) ერითროციტები მონაწილეობას იღებენ ინსულინისა და კატექოლამინების დაკავშირებისა და დეპონირების პროცესში [134,135], მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ნეირომედიატორებისა და წამლისმიერი პრეპარატების დეპონირებაში, ტრანსპორტსა და მეტაბოლიზმში [136]. ზოგიერთ შემთხვევაში ერითროციტები მოქმედებენ, როგორც იმუნოკომპეტენტური უჯრედები, ადსორბირებენ რა თავიანთ ზედაპირზე სხვადასხვა სახის აგენტებს (ანტიგენები, ანტისხეულები, კომპლემენტი, ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებები,

ქსენობიოტიკები და ა. შ.). ცნობილია აგრეთვე ერთროციტების რეცეპტორული ფუნქციაც, რომელიც ორგანიზმის ნებისმიერი ზემოქმედების მიმართ საპასუხო რეაქციით გამოიხატება [137]. სწორედ ერთროციტები და არა სხვა ფორმიანი ელემენტები ხვდებიან პირველები ორგანიზმში შეჭრილ უცხო აგენტებს, რომელთაც თავის ზედაპირზე ადსორბციით, ადჰეზიით და შემდგომ ევოციტოზით პასუხობენ [138]. ერთროციტის საპასუხო რეაქცია ანტიგენის მიმართ იხსნება ერთი მხრივ, რაოდენობრივი ფაქტორით (ერთროციტები არიან სწორედ ის უჯრედები, რომელთა რაოდენობა ბევრად აღემატება ლეიკოციტებისა და თრომბოციტების რიცხვს), ხოლო მეორე მხრივ, ერთროციტების მემბრანის ტროპიზმით არასპეციფიკური ანტიგენისადმი [138]. ერთროციტები მნიშვნელოვან ადგილს იკავებენ უჯრედშორისი ურთიერთქმედების სისტემაშიც [139]. დღეისათვის აღნიშნულ უჯრედებს მიიჩნევენ, როგორც ერთ-ერთ მარეგულირებელ სისტემას, რომლის მოქმედებაც ერთი მხრივ, მიმართულია ორგანიზმის დაცვითი თვისებების გასაძლიერებლად, ხოლო მეორე მხრივ, უზრუნველყოფს ორგანიზმის ადაპტაციური შესაძლებლობების გამოვლენას. ერთროციტების ზედაპირზე გამოხატული პეროქსიდაზული აქტივობა აღნიშნულ უჯრედებს ერთგვარ ქილერულ თვისებებსაც ანიჭებს, რითაც ერთროციტები მათ ზედაპირზე ადჰეზირებული აგენტების მიმართ მოქმედებენ, როგორც ეფექტორული უჯრედები [140]. ზემოთქმულიდან გამომდინარე ერთროციტებს იმუნოკომპეტენტურ უჯრედებად განიხილავენ, რომელთაც მნიშვნელოვანი როლი აკისრიათ ჰუმორული იმუნიტეტის ჩამოყალიბებაში [137,140].

გარდა ზემოაღნიშნულისა ცნობილია, რომ ერთროციტების მემბრანის სიბლანტისა და ელასტიურობის გამსაზღვრელ მნიშვნელოვან ფუნქციონალურ სტრუქტურას ციტოჩონჩხი წარმოადგენს [141]. ცნობილია ისიც, რომ ერთროციტებში მიმდინარე მეტაბოლურმა დარღვევებმა, ATP-ისა და აღდგენილი გლუტათიონის დონის დაქვეითებამ, ქოლესტეროლის რაოდენობრივმა ცვლილებამ და ლიპიდების ჟანგვითი პროცესების აქტივაციამ შესაძლოა გამოიწვიოს ციტოჩონჩხის შემადგენელ ცილოვან კომპონენტებს შორის ურთიერთქმედების დარღვევა და შესაბამისად მემბრანული ცილების სხვადასხვა სახის მოლეკულური ანომალიები. ეს უკანასკნელნი უარყოფითად აისახებიან ერთი მხრივ, ერთროციტების დეფორმაციის უნარზე, მათ

ფუნქციონალურ აქტივობასა და სიცოცხლის ხანგრძლივობაზე, ხოლო მეორე მხრივ, უჯრედული ჰომეოსტაზის მნიშვნელოვანი ცვლილებისა და ორგანიზმში პათოლოგიური პროცესების განვითარების მიზეზი ხდება [142].

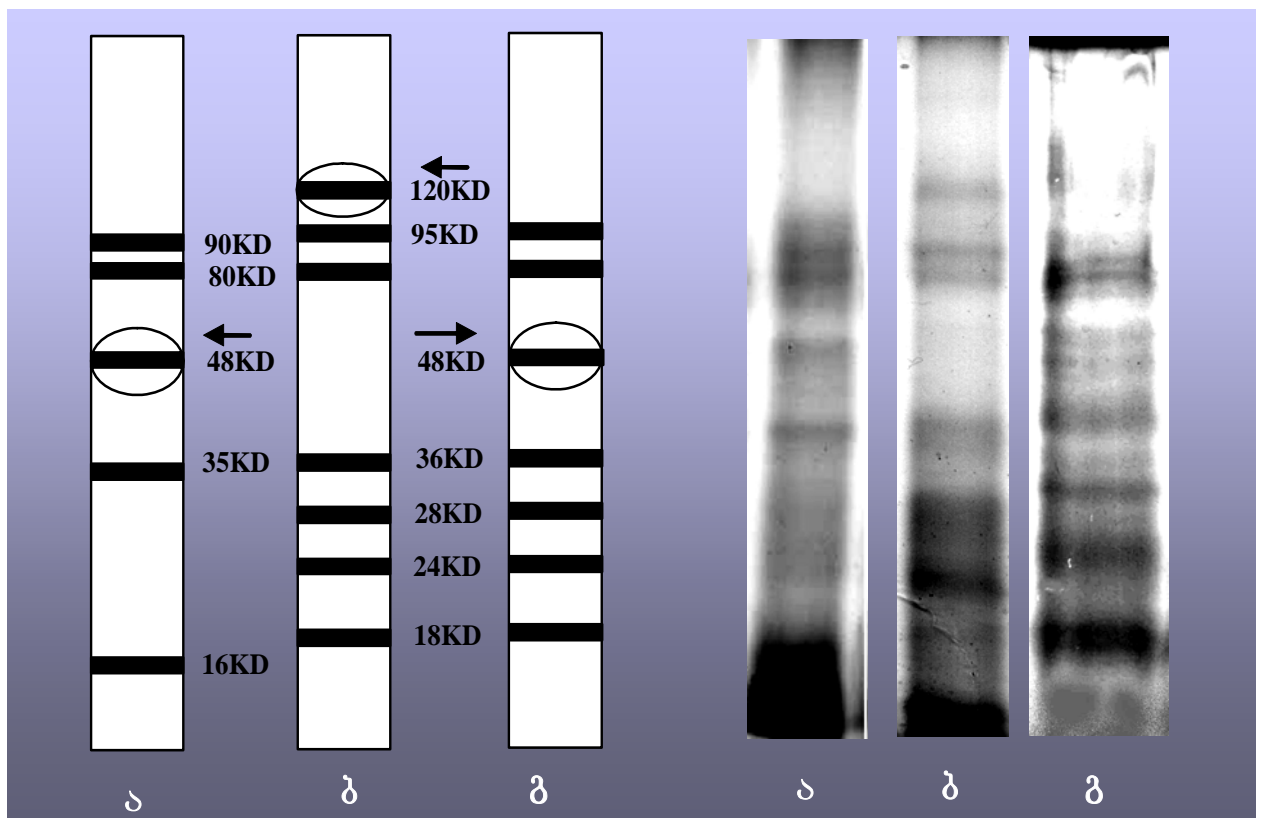
წინა წლებში ჩატარებულმა გამოკვლევებმა პროსტატის **BHP** და **CaP**-ით დაავადებულ მამაკაცებში (პლასტიკურ ორქექტომიამდე) გამოავლინა ერთროციტების სტრუქტურული, ფუნქციური და მორფოლოგიური მახასიათებლების მნიშვნელოვანი ცვლილება, რომელიც გარკვეულწილად აისახებოდა ერთროციტების სტრუქტურის ცვლილებაზე [143]. აქედან გამომდინარე მნიშვნელოვანი იყო დაგვედგინა აისახებოდა თუ არა ერთროციტების მორფო/სტრუქტურული მაჩვენებლებისა და ფუნქციური მახასიათებლების ცვლილება ერთროციტების სტრუქტურის ცვლილებაზე **CaP**-ით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლში პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ. ამ მიზნით კვლევის მოცემულ ეტაპზე შესწავლილ იქნა მემბრანის ცილოვანი სპექტრი და ჩატარებულ იქნა მიღებული შედეგების შედარებითი ანალიზი უკვე არსებულ ოპერაციამდელ მონაცემებთან.

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ ელექტროფორეზის მეთოდით ცილების დაყოფისას ერთროციტების მემბრანაში გამოვლენილ იქნა ინდივიდუალური ცილოვანი კომპონენტების ზოლების მწკრივი, რომლებიც დანომრილ იქნა გელში მათი განლაგების მიხედვით კათოდიდან ანოდისკენ შემდეგი თანმიმდევრობით: **95 KD**, **80 KD**, **48 KD**, **36 KD**, **28 KD**, **24 KD**, და **18 KD** მოლეკულური მასის ცილოვანი ფრაქციები (სურ. 9,გ).

როგორც ერთროციტების ელექტროფორეზული სურათიდან ჩანს **95 KD** მოლეკულური მასის ცილოვანი ფრაქცია დაფიქსირებულ იქნა **CaP**-ის დროს, როგორც ორქექტომიამდე [143], ასევე ორქექტომიის შემდეგ, ხოლო საკონტროლო ჯგუფის შემთხვევაში გამოვლენილ იქნა **90 KD** მოლეკულური მასის ცილოვანი ფრაქცია. (სურ. 9)

ცნობილია, რომ **90 KD** მოლეკულური მასის ცილოვანი ფრაქცია შეესაბამება მე-3 ზოლის ცილას, რომელიც წარმოადგენს ციტოქონჩხის ერთ-ერთ ძირითად შემადგენელ კომპონენტს და მონაწილეობს ანიონური ტრანსპორტის უზრუნველყოფაში (ქლორიდ-ბიკარბონატ-არაორგანული ფოსფატის ანიონების ტრანსპორტი). გარდა ზემოთ აღნიშნულისა ცნობილია, რომ მე-3 ზოლის ცილა

მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ერითროციტების ფორმის შენარჩუნებასა და მეტაბოლიზმში [144]. აგრეთვე, მე-3 ზოლის ცილის ციტოპლაზმური დომენის ურთიერთქმედება ანკირინთან და სპექტრინთან, სხვა ცილა-ცილოვან და ცილა-ლიპიდური ურთიერთქმედებებთან ერთად მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ციტოჩონჩხის სტრუქტურის სტაბილურობის შენარჩუნებაში [145]. შესაბამისად, ციტოჩონჩხის დესტაბილიზაციას ადგილი უნდა ჰქონდეს იმ შემთხვევაში, როდესაც ირღვევა ზემოთ აღნიშნული ცილა-ცილოვანი და ცილა-ლიპიდური ურთიერთკავშირები და ამავე დროს ერითროციტების მემბრანაში აღინიშნება მე-3 ზოლის ცილოვან ფრაქციაში სხვადასხვა სახის მოლეკულური ანომალიები [144]. თავის მხრივ, ციტოჩონჩხის დესტაბილიზაცია კლინიკურად ვლინდება ერითროცი-



სურ. 9. ერთროციტების მემბრანული ცილების ელექტროფორეგრამა 10-25% გრადიენტთან პოლიაკრილამიდის გელში დისოცირებულ პირობებში, ნატრიუმის დოდეცილსულფატით:

ა. საკონტროლო ჯგუფი;

ბ. **CaP** (პლასტიკურ ორქექტომიამდე) [129];

გ. **CaP** (პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ).

ტების ფორმის ცვლილებით [146]. აღსანიშნავია აგრეთვე ისიც, რომ ზოგიერთ შემთხვევაში მე-3 ზოლის ცილის დეფექტი პერიფერიულ სისხლში ვლინდება აკანტოციტოზით. ამ დროს მე-3 ზოლის ცილას ნორმალური ცილისაგან განსხვავებით აღნიშნება გაზრდილი მოლეკულური მასა ($M_r=95$ KD), მემბრანის ლიპიდურ ბიშრეში შეზღუდული როტაციული დიფუზია და მთელი რიგი ცვლილებები ანიონ-სატრანსპორტო სისტემაში [147]. თუ გავითვალისწინებთ ზემოთ აღნიშნულ მოსაზრებას სავარაუდოა, რომ **CaP**-ის დროს, როგორც ორქექტომიამდე, ასევე პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ (სურ. 9ბ,გ) ერთროციტების ციტოჩონჩხში დაფიქსირებული 95 KD მოლეკულური მასის ცილოვანი ფრაქცია შესაძლოა წარმოადგენს მე-3 ზოლის ცილის დეფექტურ ვარიანტს, რომელსაც კონტროლისაგან განსხვავებით ($M_r=90$ KD), გაზრდილი მოლეკულური მასა აქვს ($M_r=95$ KD) და მისი დეფექტური სახით გამოვლენა უნდა მიუთითებდეს ერთი მხრივ, ერთროციტების მემბრანის სტრუქტურის რღვევაზე, ხოლო მეორე მხრივ, მაჩვენებელი უნდა იყოს მე-3 ზოლის ცილის სატრანსპორტო ფუნქციის ცვლილებისა და შესაბამისად აღნიშნული პათოლოგიის დროს ანიონური ტრანსპორტის დაქვეითების [146,147]. ამ მოსაზრების სასარგებლოდ მეტყველებს ის ფაქტიც, რომ **CaP**-ის დროს, როგორც ორქექტომიამდე [148], ასევე ორქექტომიის შემდეგ ნორმოციტების ნაკლებობის ფონზე ადგილი ჰქონდა აკანტოციტების პროცენტული რაოდენობის ზრდას საკონტროლო ჯგუფის ამავე მაჩვენებლებთან შედარებით (ცხრ. 4).

მეორე ცილოვან ფრაქციას, რომელიც დაფიქსირებულ იქნა პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ ერთროციტების ციტოჩონჩხის შემადგენლობაში წარმოადგენს 80 KD მოლეკულური მასის ცილა, რომელიც გამოვლენილ იქნა, ასევე საკონტროლო ჯგუფისა და **CaP**-ის შემთხვევაშიც (ორქექტომიამდე [143]) (სურ. 9). ცნობილია, რომ 80

KD მოლეკულური მასის ცილოვანი ფრაქცია შეესაბამება 4.1 ზოლის ცილის ძირითად იზოფორმას (4.1 ა). აღნიშნული ცილა გლობულარულ ცილას წარმოადგენს, რომელიც ერითროციტების ციტოჩონჩხის ცილოვანი მასის ~5%-ს შეადგენს და 4.1 ზოლის ცილის მეორე იზოფორმასთან (4.1.ბ; **Mr=78KD**) ერთად მნიშვნელოვან როლს ასრულებს მემბრანის ნორმალური სტაბილურობის შენარჩუნებაში [149]. ცნობილია ისიც, რომ **80 KD** მოლეკულური მასის ცილოვანი ფრაქცია შეესაბამება 4.2 ზოლის ცილის (პალიდინი) ერთ-ერთ იზოფორმას (4.2.1; **Mr=80KD**), რომელიც არეგულირებს ციტოჩონჩხის ცილოვანი ქსელის სტრუქტურის სტაბილურობას და ელასტიურობას, რაც შესაბამისად განსაზღვრავს ერითროციტების ფორმას და მათი დრეკადი დეფორმაციის უნარს [150,151]. აგრეთვე არსებობს ლიტერატურული მონაცემები, რომლის თანახმადაც 4.2 ზოლის ცილის მოლეკულური დეფექტები ან მისი დეფიციტი თანხვედბა მე-3 ზოლის ცილის ანომალიებს და კლინიკურად ვლინდება პერიფერიულ სისხლში ფორმაშეცვლილი უჯრედების პათოლოგიური ფორმის ერითროციტების გაჩენით და მათი რაოდენობის ზრდით [152]. თუ გავითვალისწინებთ ზემოთ აღნიშნულ მოსაზრებებს სავარაუდოა, რომ **80KD** მოლეკულური მასის ცილოვანი ფრაქცია, რომელიც დაფიქსირებულ იქნა საკონტროლო ჯგუფის შემთხვევაში (სურ. 9ა) შესაძლოა წარმოადგენდეს 4.1 ზოლის ცილის ძირითად იზოფორმას, ან 4.2 ზოლის ცილის ძირითად იზოფორმას, თუმცა ორივე შემთხვევაში **80 KD** მოლეკულური მასის ცილოვანი ფრაქცია უნდა განაპირობებდეს ციტოჩონჩხის ცილოვანი ქსელის ელასტიურობას და შესაბამისად ერითროციტების ფორმის შენარჩუნებას. რაც შეეხება **CaP**-ს (როგორც ორქექტომიამდე, ასევე ორქექტომიის შემდეგ) (სურ. 9ბ,გ), აღნიშნული პათოლოგიის დროს **80 KD** მოლეკულური მასის ცილოვანი ფრაქცია, სავარაუდოდ უნდა წარმოადგენდეს 4.1 ცილის ძირითად იზოფორმას (4.1.ა), რადგან **CaP**-ის დროს მე-3 ზოლის ცილის მოლეკულური დეფექტის ფონზე (რომელიც დაფიქსირებულ იქნა აღნიშნული პათოლოგიის დროს) ადგილი უნდა ჰქონდეს 4.2 ზოლის ცილის დეფიციტს, რომელიც კლინიკურად ერითროციტების ფორმის ცვლილებით ვლინდება, რაც ჩვენი გამოკვლევებითაც დასტურდება. კერძოდ, **CaP**-ის დროს, როგორც ორქექტომიამდე, ასევე ორქექტომიის შემდეგ ადგილი ჰქონდა ფორმაშეცვლილი უჯრედების –პათოლოგიური ფორმის ერითროციტების

პროცენტული რაოდენობის ზრდას საკონტროლო ჯგუფის ამავე მაჩვენებელთან შედარებით (ცხრ. 6).

რაც შეეხება 48 **KD** მოლეკულური მასის ცილოვან ფრაქციას, რომელიც დაფიქსირებულ იქნა პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ ერითროციტების მემბრანის ციტოჩონჩხის შემადგენლობაში, გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ იგი სპეციფიური იყო მხოლოდ საკონტროლო ჯგუფისათვის და არ ფიქსირდებოდა **CaP**-ის დროს (ორქექტომიამდე) (სურ. 9).

ცნობილია, რომ ერითროციტების მემბრანაში ნორმაშიც არსებობს 48 **KD** მოლეკულური მასის ცილოვანი ფრაქცია (4.9 ზოლის ცილა). ეს არის ფოსფოპროტეინი, რომელიც უზრუნველყოფს სპექტრინის ურთიერთქმედებას აქტინთან და გავლენას ახდენს მათი პოლიმერიზაციის ხარისხზე [153]. მიუხედავად იმისა, რომ აღნიშნული ცილოვანი ფრაქციის ძირითადი ფუნქციის შესახებ პრაქტიკულად არაფერია ცნობილი, რიგი ავტორები მიიჩნევენ, რომ ეს უკანასკნელი მონაწილეობს ციტოჩონჩხის ცილოვანი ქსელის განმტკიცებაში [154], შესაბამისად 4.9 ზოლის ცილის დაკარგვა პათოლოგიის დროს უნდა განაპირობებდეს ერითროციტების მემბრანის სტაბილურობის შემცირებას [155].

თუ გავითვალისწინებთ ზემოთ აღნიშნულ მოსაზრებას სავარაუდოა, რომ პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ ერითროციტების მემბრანის ციტოჩონჩხში 48 **KD** მოლეკულური მასის 4.9 ზოლის ცილის გამოვლენა მაჩვენებელი უნდა იყოს ერითროციტების მემბრანის სტაბილურობის, რაც შესაბამისად უნდა მიუთითებდეს აღნიშნული პათოლოგიის დროს ერითროციტების ელექტროფორეზული სურათის ნორმასთან მიახლოებაზე. აღნიშნული მოსაზრების სასარგებლოდ მეტყველებს ის ფაქტიც, რომ პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ ერითროციტების ციტოჩონჩხის შემადგენლობაში არ დაფიქსირდა 120 **KD** მოლეკულური მასის ცილოვანი ფრაქცია, რომელიც სპეციფიური იყო მხოლოდ **CaP**-ის (ორქექტომიამდე) [143] და არ ფიქსირდებოდა საკონტროლო ჯგუფის დროს (სურ. 9).

როგორც ცნობილია 120 **KD** მოლეკულური მასის ცილა ნორმაში არ არის დამახასიათებელი ერითროციტის მემბრანის ციტოჩონჩხისათვის, ამასთან ერითროციტის მემბრანაში აღნიშნული ცილოვანი ფრაქცია ვლინდება მხოლოდ სიმსივნური პათოლოგიის დროს და მიუთითებს ავთვისებიანი სიმსივნის

პროგრესირების მაღალ ხარისხზე [143]. ზემოთქმულიდან გამომდინარე ვვარაუდობთ, რომ პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ 120 KD მოლეკულური მასის ცილოვანი ფრაქციის დაკარგვა ორგანიზმის ზოგადი მდგომარეობის გაუმჯობესობაზე უნდა მიუთითებდეს, რასაც პაციენტებიდან მიღებული ანამნეზიც მოწმობს. თუ გავითვალისწინებთ იმ ფაქტსაც, რომ ქირურგიული ჩარევის მიუხედავად არ ხდება პაციენტების აბსოლუტური გამოჯანმრთელება და პოსტოპერაციულ პერიოდში ადგილი აქვს ნარჩენი მოვლენების არსებობას სავარაუდოა, რომ პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ ერითროციტების მემბრანის ციტოჩონჩხში 35 KD მოლეკულური მასის ცილოვანი ფრაქციის დაკარგვა და 36 KD მოლეკულური მასის ცილოვანი ფრაქციის გამოვლენა (საკონტროლო ჯგუფისაგან განსხვავებით და CaP-ის მსგავსად) სწორედ დაავადების პოსტოპერაციული მიმდინარეობის არსებობაზე უნდა მიუთითებდეს (სურ. 9გ).

ცნობილია, რომ ერითროციტების ელექტროფორეგრამაზე 35 KD მოლეკულური მასის ცილოვანი ფრაქცია შეესაბამება მე-6 ზოლის ცილას (გლიცერალდეჰიდ-3 ფოსფატდეჰიდროგენაზა). აღნიშნული ცილა წარმოადგენს გლიკოლიზის ფერმენტს და მონაწილეობს ჰემოგლობინის ჟანგვის რეგულაციაში [156], შესაბამისად CaP-ის დროს, როგორც ორქექტომიამდე, ასევე ორქექტომიის შემდეგ აღნიშნული ცილის დაკარგვა მაჩვენებელი უნდა იყოს ერითროციტების მეტაბოლური აქტივობის დაქვეითების და ენერგეტიკული პროცესების შესუსტების.

რაც შეეხება 36 KD მოლეკულური მასის ცილას ცნობილია, რომ აღნიშნული ცილოვანი ფრაქცია მონაწილეობს ნორმალური უჯრედის სიმსივნურ ტრანსფორმაციაში და მას სიმსივნის მარკერულ ცილასაც უწოდებენ [157], რაც ჩვენმა გამოკვლევებმაც დაადასტურა. კერძოდ, წინა წლებში ჩატარებულმა გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ 36 KD მოლეკულური მასის ცილოვანი ფრაქცია ფიქსირდებოდა პროსტატის BHP და CaP-ის დროს [143], შესაბამისად პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ ერითროციტების ელექტროფორეგრამაზე აღნიშნული ცილოვანი ფრაქციის გამოვლენა დაავადების პოსტოპერაციულ პერიოდში ჰორმონ-რეზისტენტული კიბოს შემდგომი პროგრესირების ერთ-ერთ საყურადღებო მაპროგნოზირებელ რისკ ფაქტორად შეიძლება ჩაითვალოს.

როგორც ერთროციტების ელექტროფორეზული სურათიდან ჩანს CaP-ით დაავადებულ მამაკაცებში, პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ (ისევე როგორც ორქექტომიამდე) დაფიქსირებულ იქნა 28 KD, 24 KD, და 18 KD დაბალმოლეკულური მასის ცილოვანი ფრაქციები (სურ. 9).

ცნობილია, რომ დაბალმოლეკულური მასის პეპტიდური ნაერთების წინამორბედს ხშირ შემთხვევაში ჰემოგლობინი წარმოადგენს. დღეისათვის შესწავლილია 150-ზე მეტი ბიოლოგიურად აქტიური პეპტიდი, როლებიც ამინომჟავური თანმიმდევრობის მიხედვით აღნიშული ცილის ფრაგმენტებს წარმოადგენენ [158], თუმცა ჯერჯერობით უცნობია და ბოლომდე არ არის გარკვეული ყველა ის მექანიზმი, რომელიც ჰემოგლობინის დეგრადაციის პროცესს და შესაბამისად დაბალმოლეკულური პეპტიდური ნაერთების წარმოქმნას უდევს საფუძვლად. ერთ-ერთ ყველაზე ცნობილ დამაზიანებელ და იმავდროულად მარეგულირებელ ფაქტორს წარმოადგენს ერთროციტების მემბრანაში მიმდინარე ლიპიდების ჟანგვითი პროცესების აქტივაცია. ცნობილია, რომ ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსიფიკაცია იწვევს ერთროციტის მემბრანის დესტრუქციის დაჩქარებას. კერძოდ, ლიპიდების ჰიდროფობურ შრეში ჰიდროფეჟანგების პორალური ჯგუფების წარმოქმნა არღვევს კავშირს ფოსფოლიპიდებსა და ცილებს შორის, რაც თავის მხრივ მემბრანის მთლიანობისა

და განვლადობის ცვლილებას განაპირობებს. ე.ი.ლიპიდების ჟანგვითი პროცესების გაძლიერება ცვლილებას იწვევს არა მხოლოდ ფოსფოლიპიდურ

შრეში, არამედ მემბრანულ ცილებშიც, რაც როგორც ცნობილია მათი პოლიმერიზაციით მთავრდება [159]. ეს უკანასკნელი კი მემბრანული პროტეაზების აქტივაციის და შესაბამისად ჰემოგლობინის დეგრადაციის მიზეზი ხდება [158]. თუ გავითვალისწინებთ ზემოთ აღნიშნულ მოსაზრებებს სავარაუდოა, რომ CaP-ის დროს (როგორც ორქექტომიამდე, ასევე ორქექტომიის შემდეგ) ერთროციტების ელექტროფორეგრამაზე დაფიქსირებული დაბალმოლეკულური მასის ცილოვანი ფრაქციები შესაძლოა წარმოადგენენ გახლეჩილი ცილების, უპირატესად კი ჰემოგლობინის ფრაგმენტებს, რომლებიც აღნიშნული ცილის პოლიმერიზაციის შედეგად წარმოიქმნებიან და რომელთა მიზეზს ერთროციტების მემბრანაში მიმდინარე ლიპიდების ჟანგვითი პროცესების აქტივაცია წარმოადგენს, რაც ჩვენ

გამოკვლევებითაც დადასტურდა. კერძოდ, პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ, ისევე როგორც ორქექტომიამდე [129], ერითროციტების მემბრანაში ადგილი ჰქონდა ლიპიდების ზეჟანგური პროცესების აქტივაციას საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (ცხრ. 2) (სურ. 10).

ცნობილია აგრეთვე ისიც, რომ დაბალმოლეკულური მასის ცილოვანი ფრაქციები ნორმაში არ არის სპეციფიური ერითროციტების მემბრანებისათვის და ძირითადად დამახასიათებელია დაბერებული ერითროციტების – აკანტოციტებისათვის [160]. ჩვენმა გამოკვლევებმა დაადასტურა აღნიშნული მოსაზრება. კერძოდ, CaP-ის დროს, როგორც ორქექტომიმდე, ასევე ორქექტომიის შემდეგ საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ადგილი ჰქონდა პერიფერიულ სისხლში აკანტოციტების რაოდენობის მკვეთრ ზრდას (ცხრ. 4).

ამგვარად, მიღებული შედეგებიდან გამომდინარე და ლიტერატურულ მონაცემებზე დაყრდნობით ჩვენ შევეცადეთ წარმოგვედგინა ერითროციტების მემბრანის ცილოვან სპექტრში მიმდინარე ყველა ის ცვლილება და დაგვეფიქსირებინა ყველა ის მოლეკულური დეფექტი, რომელსაც ადგილი ჰქონდა CaP-ით დაავადებულ მამაკაცთა ერითროციტების მემბრანაში, პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ, რაც საშუალებას მოგვცემს უფრო დეტალურად იქნას შესწავლილი და შეფასებული ცალკეული ცილოვანი ფრაქციის ფუნქცია. მიღებული შედეგები შესაძლოა გამოყენებულ იქნას პრაქტიკულ მედიცინაში, როგორც დაავადების პოსტოპერაციულ პერიოდში პროსტატის პროგრესირებული კიბოს გამოვლენის ერთ-ერთ დამხმარე სადიაგნოსტიკო ტესტი.

3.3. ერითროციტების მემბრანის სატრანსპორტო ფუნქციის ცვლილების შესწავლა პროსტატის ადენოკარცინომით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლში პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ

ცნობილია, რომ ფერმენტი $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATP}$ -აზა ანუ Na^+ -ის ტუმბო მიეკუთვნება P ტიპის ATP -აზების ოჯახს [161]. აღნიშნული ფერმენტი ძირითადი სატრანსპორტო ფუნქციის გარდა [162] სასიგნალო ფუნქციასაც ასრულებს [161]. კერძოდ, განსაზღვრულ

ცილებთან კომპლექსში გადასცემს რა სიგნალს შიდაუჯრედულ კომპარტმენტებს, გავლენას ახდენს მთელი რიგი გენების ექსპრესიის რეგულაციაზე, უჯრედების პროლიფერაციაზე, ჰორმონების, ზრდის ფაქტორების, ზრდის ფაქტორის რეცეპტორების აქტივაციაზე და ცილების ფოსფორილებაზე [163].

ფერმენტი $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATP}$ -აზა წარმოდგენილია ისეთ მაღალსპეციალიზირებულ უჯრედებში, როგორც ერითროციტებია [164]. თუ გავითვალისწინებთ იმ ფაქტსაც, რომ მარტივი, იოლად მისაღწევი და ადვილად შესასწავლი ერითროციტის მემბრანა უნივერსალური მოდელია მემბრანული კვლევების განსახორციელებლად, აქედან გამომდინარე ცხადი ხდება, რომ ერითროციტები შესაძლოა გამოყენებულ იქნას, როგორც მოდელი ბიომემბრანებში $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATP}$ -აზას აქტივობის შესასწავლად [165].

ზემოთ აღნიშნულის გათვალისწინებით კვლევის მოცემულ ეტაპზე ჩვენთვის მნიშვნელოვანი იყო შეგვესწავლა CaP -ით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლის ერითროციტების სატრანსპორტო ფუნქციის ცვლილება $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATP}$ -აზას აქტივობის ცვლილებისა და Na^+ -ისა და K^+ -ის იონების განვლადობის მაგალითზე პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ, აგრეთვე საინტერესო იყო მიღებული შედეგები შეგვედარებინა უკვე არსებულ ოპერაციამდელ მონაცემებთან და გამოგვევლინა გარკვეული ურთიერთკავშირი ერითროციტების სტრუქტურული და ფუნქციური მახასიათებლების ცვლილებებს შორის.

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ CaP -ით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლის ერითროციტებში, ორქექტომიის შემდეგ ადგილი ჰქონდა ფერმენტ $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATP}$ -აზას აქტივობის ცვლილებას. კერძოდ, აღნიშნული მაჩვენებელი ოპერაციამდელ მონაცემებთან [129] შედარებით იზრდებოდა, თუმცა საკონტროლო ჯგუფის ამავე მაჩვენებლებთან შედარებით კვლავ შემცირებული რჩებოდა (ცხრ. 2) (სურ. 11). ამასთან, ფერმენტ $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATP}$ -აზას აქტივობის მატების ფონზე (ოპერაციამდელ მონაცემებთან შედარებით [129]) უჯრედგარე არეში აღინიშნებოდა, როგორც Na^+ -ის ისე K^+ -ის იონების კონცენტრაციის მატება, თუმცა საკონტროლო ჯგუფის ამავე მაჩვენებლებთან შედარებით, ისევე როგორც ფერმენტის აქტივობა, კვლავ შემცირებული რჩებოდა (ცხრ. 2) (სურ. 12), (სურ. 13).

ცნობილია, რომ Na^+ -ის იონები წარმოადგენს უჯრედგარე სითხის ძირითად შემადგენელ კომპონენტს, რომლის ექსკრეციის უმნიშვნელო მერყეობაც კი უჯრედგარე

სითხის მოცულობის მნიშვნელოვან ცვლილებას განაპირობებს. რაც შეეხება K^+ -ის იონებს, იგი უჯრედშიდა ძირითადი კვათიონია. რამდენადაც არეში K^+ -ის იონების კონცენტრაცია მცირე რაოდენობით არის წარმოდგენილი, აქედან გამომდინარე ამ უკანასკნელის უმნიშვნელო გადახრაც კი მემბრანული პოტენციალის მნიშვნელოვან ცვლილებას იწვევს, მაშინ როდესაც უჯრედშიდა K^+ -ის იონების კონცენტრაციის მხოლოდ მკვეთრად გამოხატული ცვლილება იძლევა ამავე ეფექტს [166]. ცნობილია ისიც, რომ არეში K^+ -ის იონების კონცენტრაციის შემცირება განაპირობებს პროტეინკინაზას გააქტივებას და გავლენას ახდენს Ca^{2+} -ის იონების უჯრედშიდა კონცენტრაციის ზრდაზე [167,168]. გარდა ზემოთ აღნიშნულისა ცნობილია, რომ უჯრედგარე არეში K^+ -ის იონების კონცენტრაციისა და უჯრედშიდა არეში Na^+ -ის იონების კონცენტრაციის ცვლილებას შეუძლია გამოიწვიოს Na^+K^+-ATP -აზას კონფორმაციული გარდაქმნების შეზღუდვა, რომელიც ვლინდება, როგორც ფერმენტის ფუნქციონირების ცვლილებით, ასევე მემბრანის განვლადობის ცვლილებით აღნიშნული იონების მიმართ [161].

ზემოთ აღნიშნული ყველა მოსაზრების გათვალისწინებით ცხადი ხდება, რომ არა მხოლოდ Na^+K^+-ATP -აზა წარმოადგენს Na^+ -ისა და K^+ -ის იონების კონცენტრაციული გრადიენტის მარეგულირებელ ძირითად ფერმენტს უჯრედშიდა და უჯრედგარე არეში, არამედ თავად აღნიშნული იონებიც გვევლინებიან ფერმენტის აქტივობის რეგულატორების როლში [161,169].

ამგვარად, Na^+K^+-ATP -აზას აქტივობის შემცირება, რომელიც გამოვლინდა CaP -ის დროს, როგორც ორქექტომიამდე, ასევე ორქექტომიის შემდეგ ერითროციტების მემბრანაში, შესაძლოა ერთგვარად უკავშირდებოდეს არეში K^+ -ის იონების კონცენტრაციის შემცირებას. ცნობილია, რომ არეში K^+ -ის იონების კონცენტრაციის მატება თრგუნავს ოუბაინის მაინჯიბირებელ ზეგავლენას, შედეგად ფერმენტის აქტივობა იზრდება [123]. თუ გავითვალისწინებთ ზემოთ აღნიშნულ მოსაზრებას სავარაუდოა, რომ CaP -ის დროს, როგორც ორქექტომიამდე, ასევე ორქექტომიის შემდეგ Na^+K^+-ATP -აზას აქტივობის შემცირების ერთ-ერთ მიზეზს, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, უნდა წარმოადგენდეს გარემომცველ არეში K^+ -ის იონების კონცენტრაციის შემცირება (რომელიც უფრო მკვეთრად გამოხატულია

ორქექტომიამდე). შესაძლებელია, რომ K^+ -ის იონები, არასაკმარისი კონცენტრაციით გროვდებიან რა არეში, ვერ აფერხებენ ოუბაინის მაინჰიბირებელ ზეგავლენას, შედეგად ადგილი აქვს აღნიშნული პათოლოგიის დროს Na^+K^+-ATP -აზას აქტივობის ინჰიბირებას [129] (სურ. 12). რაც შეეხება არეში Na^+ -ის იონების კონცენტრაციის ცვლილებას ვვარაუდობთ, რომ თავის მხრივ ოუბაინი Na^+K^+-ATP -აზას აქტივობის ინჰიბირებით იწვევს არეში Na^+ -ის იონების არასაკმარისი რაოდენობით გადატანას, რაც CaP -ის დროს, როგორც ორქექტომიამდე, ასევე ორქექტომიის შემდეგ არეში Na^+ -ის იონების კონცენტრაციის შემცირებით ვლინდება. აღნიშნული მოსაზრების ვარაუდის საფუძველს კი გვაძლევს ლიტერატურული მონაცემები, რომლის თანახმადაც არეში Na^+ -ის იონების კონცენტრაციის ცვლილება პირდაპირ პროპორციულად უკავშირდება ფერმენტის სატრანსპორტო ფუნქციის ცვლილებას [123], რასაც ჩვენს მიერ მიღებული მონაცემებიც ადასტურებს (ცხრ. 2) (სურ. 13).

როგორც ცნობილია, იონური ტუმბოების გარდა უჯრედშიდა და უჯრედგარე არეში ნივთიერებათა გადატანას უზრუნველყოფს პასიური ტრანსპორტი და მეორადი აქტიური ტრანსპორტი. ამასთან, მემბრანაში დასაშვებია პირველადი და მეორადი აქტიური ტრანსპორტის შეუღლებული ფუნქციონირება [161].

ზემოთ აღნიშნული მოსაზრების გათვალისწინებით ცხადი ხდება, რომ ერთროციტების მემბრანის განვლადობის ცვლილება Na^+ -ის და K^+ -ის იონების მიმართ (რომელიც CaP -ის დროს, როგორც ორქექტომიამდე, ასევე ორქექტომიის შემდეგ არეში აღნიშნულ იონთა კონცენტრაციის შემცირებით გამოვლინდა), განპირობებული უნდა იყოს არა მხოლოდ Na^+K^+-ATP -აზას აქტივობის ინჰიბირებით, არამედ მხედველობაშია მისაღები პასიური ტრანსპორტისა და მეორადი აქტიური ტრანსპორტის როლიც. შესაძლებელია, რომ CaP -ის დროს ადგილი აქვს ერთიანი სატრანსპორტო სისტემის ფუნქციონირების რღვევას, რაც გარკვეულწილად აისახება ერთროციტის მემბრანის განვლადობაზე.

როგორც უკვე ავღნიშნეთ ოუბაინი Na^+K^+-ATP -აზას აქტივობის ინჰიბირებით გავლენას ახდენს ერთი მხრივ, ფერმენტის ფუნქციონირებაზე, ხოლო მეორე მხრივ, ცვლის მემბრანის განვლადობას იონების მიმართ [161]. თუმცა უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ ოუბაინის როლი მხოლოდ ფერმენტის სატრანსპორტო ფუნქციის (პირველადი

ფუნქცია) ცვლილებით არ განისაზღვრება. ცნობილია, რომ ეს უკანასკნელი გავლენას ახდენს ფერმენტის სასიგნალო ფუნქციაზე (მეორადი ფუნქცია). კერძოდ ოუბანი არეგულირებს ფერმენტის ურთიერთქმედებას პარტნიორ ცილებთან (ანკირინი, ადუცინი, კავეოლინი ა.შ.) და ამ გზით საშუალებას აძლევს იონურ ტუმბოს გადასცეს სიგნალი შიდაუჯრედულ კომპარტმენტებს [170-172]. შედეგად აღნიშნული ურთიერთკავშირები საბოლოო ჯამში განაპირობებენ ზოგიერთი გენის ექსპრესიის რეგულაციის ცვლილებას [173]. კერძოდ, $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATP}$ -აზა, რომელიმე სასიგნალო ცილასთან კომპლექსში მოქმედებს როგორც «ორმაგი რეცეპტორი» და იწვევს ცილების ფოსფორილებას (რომლებიც რეცეპტორის მახლობლად ან/და მასთან კომპლექსში იმყოფებიან) [174]. როგორც ჩანს, $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATP}$ -აზა სხვა სასიგნალო ცილების მსგავსად მოქმედებს, როგორც პროტეინკინაზა. შესაძლებელია, რომ იონური ტუმბოსათვის დამახასიათებელი სწორედ აღნიშნული ფერმენტული აქტივობა ასრულებს ერთ-ერთ მთავარ როლს ნორმალური უჯრედის ტრანსფორმაციაში. ვვარაუდობთ, რომ ფერმენტის აქტივობის შემცირება სხვა ფაქტორებთან ერთად აღნიშნული პროცესის მაპროვოცირებელ ფაქტორად შეიძლება ჩაითვალოს.

ზემოთქმულიდან გამომდინარე სავარაუდოა, რომ CaP -ის დროს, როგორც ოპერაციამდე, ასევე ოპერაციის შემდეგ $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATP}$ -აზას აქტივობის შემცირება საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით და ამავე დროს არეში Na^+ -ისა და K^+ -ის იონების კონცენტრაციის ცვლილება სრულყოფილად ასახავს სიმსივნით დაზიანებული ორგანიზმის ზოგადი მდგომარეობის ცვლილებას და ორგანიზმის მაკონტროლირებელი სისტემების შესუსტებულ რეაქციას განვითარებული სიმსივნური პათოლოგიის საწინააღმდეგოდ, თუმცა აღსანიშნავია ისიც, რომ ორქექტომიის შემდეგ აღნიშნული მაჩვენებლების შედარებითი ნორმალიზაცია (ოპერაციამდელ მონაცემებთან შედარებით) მდგომარეობის გაუმჯობესებისა და უჯრედული ჰომეოსტაზის ნაწილობრივი აღდგენის მაჩვენებლად შეიძლება ჩაითვალოს [165].

ცნობილია, რომ ერითროციტების მემბრანაში არსებობს პირდაპირი ურთიერთკავშირი ქოლესტეროლის კონცენტრაციის, $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATP}$ -აზას აქტივობის და Na^+ -ისა და K^+ -ის იონების მიმართ მემბრანის განვლადობის ცვლილებას შორის [129,165]. ცნობილია ისიც, რომ ქოლესტეროლი გავლენას ახდენს ბიომემბრანის

დენადობაზე. კერძოდ, მემბრანაში ქოლესტეროლის რაოდენობის გარკვეულ კონცენტრაციამდე მატება იწვევს მიკროსიბლანტის ზრდას [165], ფერმენტი $\text{Na}^+\text{K}^+-\text{ATP}$ -აზა კი ლიპიდური ბიშრის სიბლანტის ზრდას აქტივობის შემცირებით პასუხობს [175,176].

ზემოთქმულიდან გამომდინარე მნიშვნელოვანი იყო შეგვესწავლა ორქექტომიის შემდეგ ერითროციტების მემბრანაში ქოლესტეროლის რაოდენობა და გამოგვევლინა გარკვეული ურთიერთკავშირი ფერმენტის აქტივობის ცვლილებასა და ქოლესტეროლის რაოდენობრივ ცვლილებას შორის.

როგორც გამოკვლევებმა უჩვენა, პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ ერითროციტების მემბრანაში ადგილი ჰქონდა ქოლესტეროლის რაოდენობის შემცირებას ოპერაციამდე მონაცემთან შედარებით, თუმცა აღნიშნული მაჩვენებელი საკონტროლო ჯგუფის ამავე მაჩვენებელს მაინც აღემატებოდა. (ცხრ. 2.) (სურ. 14). ე.ი. ორქექტომიის შემდეგ ერითროციტების მემბრანაში ქოლესტეროლის რაოდენობის ცვლილებას შუალედური ადგილი უკავია ნორმასა (საკონტროლო ჯგუფი) და პათოლოგიას (CaP) შორის, შესაბამისად $\text{Na}^+\text{K}^+-\text{ATP}$ -აზას აქტივობის ცვლილებასაც შუალედური ადგილი უნდა ეკავოს ნორმასა და პათოლოგიას შორის, რასაც ჩვენი გამოკვლევებიც ადასტურებს (ცხრ. 2).

ამგვარად, ჩვენი გამოკვლევებიდან გამომდინარე და ლიტერატურულ მონაცემებზე დაყრდნობით დასაშვებია ვარაუდი, რომლის მიხედვითაც ერითროციტების მემბრანაში ქოლესტეროლის რაოდენობრივი ცვლილება წარმოადგენს ფერმენტ $\text{Na}^+\text{K}^+-\text{ATP}$ -აზას აქტივობის ცვლილების ერთ-ერთ მიზეზს სხვა მიზეზებთან ერთად, ხოლო აქტიური სატრანსპორტო სისტემის ცვლილება კი თავის მხრივ გავლენას უნდა ახდენდეს ბიომემბრანის განვლადობის ცვლილებაზე.

ცნობილია, რომ ზოგიერთი ჰორმონი $\text{Na}^+\text{K}^+-\text{ATP}$ -აზასთან სპეციფიკური ურთიერთქმედების გზით იწვევს აღნიშნული ფერმენტის აქტივობის ცვლილებას [162]. კორტიზოლი და პროლაქტინი წარმოადგენენ ფერმენტ $\text{Na}^+\text{K}^+-\text{ATP}$ -აზას აქტივობის კლასიკურ რეგულატორებს. კერძოდ, კორტიზოლი იწვევს $\text{Na}^+\text{K}^+-\text{ATP}$ -აზას აქტივობის ზრდას, ხოლო პროლაქტინი – ინჰიბირებას [177]. ცნობილია ისიც, რომ ესტროგენები წარმოადგენენ პროლაქტინის სეკრეციის სტიმულატორებს [178], ესტროგენების

გავლენით სისხლის ცირკულაციაში პროლაქტინის დონე იზრდება, ხოლო ამ უკანასკნელის ცვლილება კი თავის მხრივ გავლენას უნდა ახდენდეს ფერმენტის აქტივობის ცვლილებაზე [177].

თუ დავუშვებთ, რომ ესტროგენები (რომელიც პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ თერაპიული მკურნალობის მიზნით გამოიყენება) გავლენას ახდენენ აღნიშნული პათოლოგიის დროს სისხლის ცირკულაციაში პროლაქტინის დონის ცვლილებაზე და ამავე დროს გავითვალისწინებთ ლიტერატურულ მონაცემებს, რომლის თანახმადაც ჰორმონების უმრავლესობა სისხლის ცირკულაციაში მოხვედრისას უკავშირდებიან უშუალოდ ერითროციტებს [179], შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ ორქექტომიის შემდეგ ესტროგენებით მკურნალობა იწვევს სისხლის მიმოქცევაში პროლაქტინის დონის ცვლილებას, რაც შესაბამისად უნდა წარმოადგენდეს ერითროციტების მემბრანაში ფერმენტ $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATP}$ -აზას აქტივობის შემცირების კიდევ ერთ მიზეზს.

ამგვარად, CaP -ის დროს, როგორც ორქექტომიამდე, ასევე ორქექტომიის შემდეგ სიმსივნის სისტემური მოქმედება ვლინდება სისხლის წითელი უჯრედების ისეთ გადახრებში, როგორცაა ერითროციტების მემბრანაში ქოლესტეროლის რაოდენობისა და ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის აქტივაციის ცვლილება, რაც გარკვეულწილად ერითროციტების მემბრანის სატრანსპორტო ფუნქციის ცვლილებაზე აისახება. ყოვლივე ეს კი თავის მხრივ განაპირობებს ერითროციტის სტრუქტურული და ფუნქციური აქტივობის ცვლილებას.

3.4. პროსტატის ადენოკარცინომით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლის ერითროციტების ელექტროფორეტიკული ძვრადობის შესწავლა პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ

პროსტატის კიბოს გენეზში დიდი მნიშვნელობა ენიჭება სისხლის უჯრედების, მათ შორის ერითროციტების ზედაპირული მემბრანის ფუნქციონალური მდგომარეობის შესწავლას, რომელსაც ერითროციტების ელექტროფორეტიკული ძვრადობა განსაზღვრავს [180,181].

აღნიშნული გამოკვლევები ითვალისწინებდა **CaP**-ით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლის ერითროციტების ელექტროფორეტიკული ძვრადობის ცვლილების შესწავლას პლასტიკური ორქექტომის შემდეგ.

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ **CaP**-ით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლში, პლასტიკური ორქექტომის შემდეგ ერითროციტების ელექტროფორეტიკული ძვრადობის სიდიდე თითქმის უახლოვდებოდა საკონტროლო ჯგუფის ამავე მაჩვენებელს, თუმცა ოპერაციამდელ მონაცემებს _ აღემატებოდა (ცხრ. 3) (სურ.15).

ცნობილია, რომ ორგანიზმში განვითარებული სიმსივნური ტრანსფორმაციის დროს ჰომეოსტაზის მნიშვნელოვანი ცვლილება გავლენას ახდენს ერითროციტების ზედაპირულ მემბრანაზე და ცვლის მის როგორც სტრუქტურულ, ასევე ელექტრულ მახასიათებლებს, რაც გარკვეულწილად აისახება ერითროციტების ელექტროფორეტიკულ ძვრადობაზე [179]. შესაძლებელია, რომ სწორედ ზემოთ მითითებული მიზეზი წარმოადგენს **CaP**-ით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლში ერითროციტების ელექტროფორეტიკული ძვრადობის მნიშვნელოვანი შემცირების ერთ-ერთ მიზეზს (პლასტიკურ ორქექტომიამდე), ხოლო ორქექტომის შემდეგ ერითროციტების ელექტროფორეტიკული ძვრადობის შედარებითი ნორმალიზაცია და მიახლოება საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებთან სავარაუდოდ პოსტოპერაციული პერიოდის ამ ეტაპზე (ორქექტომიიდან ~4-6 თვის შემდეგ) ჰომეოსტაზის ნაწილობრივი აღდგენის მაჩვენებლად შეიძლება ჩაითვალოს, განსხვავებით ოპერაციამდელი პერიოდისაგან.

ცნობილია, რომ ერითროციტების პლაზმური მემბრანა დაფარულია მემბრანით შემოსაზღვრული გლიკოპროტეინებით და პლაზმური ცილებით _ გლიკოკალიქსი, რომელიც მნიშვნელოვნად არის დამუხტული და მისი ურთიერთქმედება მოძრავ ერითროციტებთან სხვადასხვა ელექტროკინეტიკურ ეფექტს იწვევს [182]. ცილოვან მოლეკულებს შესწევთ უნარი დაფიქსირდნენ ერითროციტების ზედაპირზე. ეს უკანასკნელნი ამცირებენ რა მემბრანის ელექტრული მუხტის სიდიდეს, გავლენას ახდენენ ერითროციტების ელექტროფორეტიკული ძვრადობის ცვლილებაზე [183,184].

სავარაუდოა, რომ ზემოთ მითითებული მექანიზმიც გარკვეულწილად გავლენას ახდენს **CaP**-ის დროს, როგორც ორქექტომიამდე, ასევე ორქექტომის შემდეგ ელექტრულ ველში ერითროციტების გადაადგილების სიჩქარეზე და შესაბამისად მეტ-ნაკლებად ამცირებს მათ ელექტროფორეტიკულ ძვრადობას.

ცნობილია, რომ ახალგაზრდა, ნორმალური ერითროციტები (ნორმოციტები) ელექტრულ ველში გადაადგილდებიან უფრო სწრაფად [185], ვიდრე დაბერებული, ენერჯისგან დაცლილი უჯრედები. ნორმოციტების ზედაპირული სტრუქტურა არსებით ცვლილებებს არ განიცდის და შესაბამისად არ იცვლება მათი ელექტროფორეტიკული ძვრადობაც. რაც შეეხება დაბალი ენერგეტიკული შესაძლებლობების მქონე დაბერებულ ერითროციტებს (აკანტოციტები), მათ ზედაპირზე ადსორბირდებიან რა ჰემოლიზის პროდუქტები, განაპირობებენ აღნიშნული უჯრედების ელექტროფორეტიკული ძვრადობის შემცირებას [183].A

CaP-ით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლში (ოპერაციამდე) ერითროციტების ელექტროფორეტიკული ძვრადობა შემცირებული უნდა იყოს ახალგაზრდა ერითროციტების (ნორმოციტები) შემცირებისა (სურ.16) და დაბალი ენერგეტიკული პოტენციალის მქონე დაბერებული ერითროციტების (აკანტოციტები) გაზრდის ფონზე (ცხრ. 3) (სურ.19). რაც შეეხება პლასტიკურ ორქექტომიას, გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ ნორმოციტების რაოდენობა ცვლილებას არ განიცდიდა და შენარჩუნებული იყო იმავე დონეზე, როგორც წარმოდგენილი იყო ორქექტომიამდე (ცხრ. 3) (სურ.16). ამავე დროს, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით მკვეთრად იზრდებოდა აკანტოციტების პროცენტული რაოდენობაც, თუმცა ორქექტომიამდე მონაცემებთან შედარებით ფიქსირდებოდა მათი კლების ტენდენცია (ცხრ.3) (სურ.19). ზემოთ აღნიშნული მორფოლოგიური სურათის ფონზე ერითროციტების ელექტროფორეტიკული ძვრადობა მნიშვნელოვნად უნდა იყოს შემცირებული, თუმცა ეს ასე არ ხდება. როგორც გამოკვლევებმა უჩვენა, ორქექტომიის შემდეგ ერითროციტების ელექტროფორეტიკული ძვრადობა ნორმასთან შედარებით შემცირებულია, თუმცა ოპერაციამდე მონაცემებს _ აღემატება.

ცნობილია, რომ დიდი ზომის ერითროციტები _ მაკროციტები წარმოადგენენ მაღალი ელექტროკინეტიკური პოტენციალის მქონე უჯრედებს, რომელთაც ნორმასთან შედარებით გაზრდილი ელექტროფორეტიკული ძვრადობა გააჩნიათ [186].

ჩვენი გამოკვლევები გვიჩვენებს, რომ **CaP**-ით დაავადებულ მამაკაცთა პერიფერიულ სისხლში (ორქექტომიის შემდეგ), ოპერაციამდე მონაცემებთან

შედარებით, აღინიშნა მაკროციტების პროცენტული რაოდენობის ზრდა (ცხრ. 3) (სურ.17).

სავარაუდოა, რომ ერითროპოეზის დაქვეითების ფონზე ძვლის ტვინი ცდილობს ნორმოციტების ნაკლებობის კომპენსაციას და ზრდის მაკროციტების გამოშვებას სისხლში. მძალადი ელექტროკინეტიკური პოტენციალისა და ელექტროფორეტიკული ძვრადობის მქონე უჯრედების რაოდენობის ზრდა კი თავის მხრივ უნდა განაპირობებდეს აღნიშნული პათოლოგიის დროს ერითროციტების ელექტროფორეტიკული ძვრადობის ცვლილებას, თუმცა დასაშვებია ჩვენთვის უცნობი სხვა მექანიზმიც.

ამგვარად, ჩვენი გამოკვლევებიდან გამომდინარე და ლიტერატურულ მონაცემებზე დაყრდნობით დასაშვებია ვარაუდი, რომლის მიხედვითაც CaP-ის დროს, როგორც ორქექტომიამდე, ასევე ორქექტომიის შემდეგ ორგანიზმში განვითარებული ცვლილებები გავლენას ახდენენ ერითროციტების მემბრანაზე და მეტ-ნაკლებად ცვლიან მის როგორც სტრუქტურულ, ისე ელექტრულ მახასიათებლებს, კერძოდ ერითროციტების ელექტროფორეტიკულ ძვრადობას.

3.5. ერითროციტების ზოგიერთი სტრუქტურული მაჩვენებლის ცვლილების დინამიკა პროსტატის ადენოკარცინომით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლში პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ

ერითროციტების სტრუქტურის, ფუნქციისა და მორფოლოგიური მაჩვენებლების ცვლილება წარმოადგენს მრავალრიცხოვან ნეოპლასტიკურ სინდრომთაგან ერთ-ერთს, რომელიც დამახასიათებელია ავთვისებიანი სიმსივნური ზრდისთვის, აქედან გამომდინარე, პროსტატის ავთვისებიანი სიმსივნური პროცესების კვლევის პროცესში ერითროციტების მორფო/სტრუქტურული მაჩვენებლების შესწავლას პროგნოზული მნიშვნელობა ენიჭება.

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ცნობილია ერითროციტების ფუნქციური შესაძლებლობების მრავალგვარობა, რომელთაგანაც მნიშვნელოვანია ერითროციტების, როგორც იმუნოკომპეტენტური უჯრედების დაცვითი ფუნქცია [140], რომელიც დაკავშირებულია ერითროციტების მიერ სხვადასხვა ნივთიერებების ადსორბციისა და

მეტაბოლიზმის პროცესთან [137]. რამდენადაც ერითროციტების დაცვითი ფუნქცია მნიშვნელოვან ცვლილებას განიცდიდა პროსტატის, როგორც BHP-ის, ისე CaP-ის დროს [148], აქედან გამომდინარე ჩვენთვის მნიშვნელოვანი იყო ერითროციტების აღნიშნული ფუნქციის შესწავლა CaP-ით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლში პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ.

ცნობილია, რომ ერითროციტების ფორმისა და ზომის ცვლილება ასახავს მათი ფუნქციონალური მდგომარეობის ცვლილებას [136], აქედან გამომდინარე შესწავლილ იქნა ერითროციტები მათი დიამეტრის გათვალისწინებით. კერძოდ, შევისწავლეთ ნორმო-, მაკრო- და მიკროციტების რაოდენობა და თანაფარდობა, აკანტოციტებისა და უჯრედული ჩრდილების რიცხვი – საკონტროლო ჯგუფის და CaP-ით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლში პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ.

აღნიშნული პარამეტრების შესწავლამ საკონტროლო ჯგუფის მამაკაცების სისხლის ერითროციტებში უჩვენა, რომ ყველაზე მაღალი პროცენტი მოდიოდა ნორმოციტებზე ($90,8 \pm 4\%$), შემდგომ უჯრედულ ჩრდილებზე ($5,0 \pm 0,005\%$), მაკროციტებზე ($2,2 \pm 0,4\%$) და ბოლოს მიკროციტებზე ($1,8 \pm 0,2\%$). რაც შეეხება აკანტოციტებს, მათი პროცენტული რაოდენობა შეადგენდა ($0,2 \pm 0,05\%$)-ს. (ცხრ.4).

მიკროსკოპულმა გამოკვლევებმა პროსტატის სიმსივნეებით დაავადებულ მამაკაცებში გამოავლინა ნორმოციტების კლების ტენდენცია. კერძოდ, დაავადების პროგრესირების შესაბამისად მათი პროცენტული რაოდენობა, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, მნიშვნელოვნად კლებულობდა [129], ხოლო პლასტიკური ორქექტომიიდან რამოდენიმე თვის შემდეგ ნორმოციტები იგივე პროცენტული რაოდენობით იყო წარმოდგენილი, როგორც ორქექტომიამდე (ცხრ. 4) (სურ.16). ე.ი. ქირურგიული ჩარევის მიუხედავად ნორმოციტების რაოდენობამ ცვლილება არ განიცადა და შენარჩუნდა იგივე დონეზე, როგორც წარმოდგენილი იყო ოპერაციამდე.

პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ ნორმოციტების კლების ტენდენცია მაჩვენებელი უნდა იყოს ერითროპოეზის დაქვეითების: ნორმალური, მომწიფებული ერითროციტების შემცირების ფონზე გაზრდილია «დაბერებული», ენერგისაგან დაცლილი ერითროციტების (აკანტოციტები) რაოდენობა, რასაც ჩვენს მიერ მიღებული მონაცემებიც ადასტურებს (ცხრ. 4). ამავე დროს ნორმოციტების რაოდენობის შემცირება უნდა მიუთითებდეს ერითროციტების დაცვითი ფუნქციის შესუსტებაზე, რაც თავის

მხრივ უკავშირდება ერითროციტების მიერ ადსორბციისათვის საჭირო ფართის შემცირებას და შესაბამისად ადსორბციის უნარის დაქვეითებას [137]. აღნიშნული ცვლილებები თითქმის თანაბრადაა გამოხატული **CaP**-ის დროს, როგორც ორქექტომიამდე [129], ასევე ორქექტომიის შემდეგ. მხედველობაშია მისაღები ისიც, რომ პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ ნორმოციტების მხრივ გამოხატული ცვლილებები შესაძლოა უკავშირდებოდეს უშუალოდ სიმსივნურ პროცესს ან ქირურგიულ მკურნალობას, რომელიც მაქსიმალურ ანდროგენულ ბლოკადას (**MAB**) გულისხმობს [50].

მიკროსკოპულმა გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ პროსტატის სიმსივნეებით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლში ნორმოციტებისაგან განსხვავებით ადგილი ჰქონდა მაკროციტების მატების ტენდენციას, რომელიც დაავადების პროგრესირების შესაბამისად საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით მატულობდა [129], ხოლო მაქსიმალურ მნიშვნელობას აღწევდა **CaP**-ით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლში პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ. კერძოდ, პოსტოპერაციულ პერიოდში მაკროციტების პროცენტული რაოდენობა იზრდებოდა ~7-ჯერ საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, ხოლო ოპერაციამდე მონაცემებთან შედარებით მატულობდა ~2-ჯერ (ცხრ. 4) (სურ. 17).

ცნობილია, რომ ანდროგენები ზრდიან **EPO**-ის სეკრეციას [134]. ამავე დროს ანდროგენები გავლენას ახდენენ ერითროპოეზზე – ასტიმულირებენ მას. შესაძლებელია, რომ სწორედ აღნიშნული ფაქტი განაპირობებს მამაკაცების სისხლში ერითროციტების მაღალ შემცველობას, ვიდრე ქალებში ($4,0-5,2 \cdot 10^{12}/\text{ლ}$ და $3,9-4,9 \cdot 10^{12}/\text{ლ}$) [187]. **EPO** წარმოადგენს რენალურ გლიკოპროტეინს, რომელიც ასტიმულირებს ძვლის ტვინს ერითროიდული უჯრედების წარმოშობისა და დიფერენცირების მიმართულებით. მისი ფუნქცია ერითროციტარული მასის ძირითადი ცვლის შეინარჩუნებასა და ერითროპოეზის ინტენსივობის კონტროლირებაში მდგომარეობს [50]. პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ, რომელიც **MAB**-ს გულისხმობს, ადგილი უნდა ჰქონდეს **EPO**-ის სეკრეციის რღვევას, შესაბამისად **EPO**-ის არასაკმარისი რაოდენობით გამომუშავებამ უნდა შეაფერხოს ერითროპოეზის პროცესი. შესაძლებელია, რომ ძვლის ტვინი «ცდილობს» ნორმოციტების ნაკლებობის კომპენსაციას და ზრდის მაკროციტების

გამოშვებას სისხლში. ვვარაუდობთ, რომ სწორედ აღნიშნული ფაქტი წარმოადგენს **CaP**-ით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლში გამოხატული მაკროციტოზის ერთ-ერთ მიზეზს ჩატარებული ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ.

ცნობილია, რომ ერთროპოეზზე გავლენას ახდენს აგრეთვე ესტროგენებიც. მათი მაღალი კონცენტრაცია ძლიერ თრგუნავს ერთროპოეზის პროცესს [179]. როგორც უკვე ავღნიშნეთ პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ მიმართავენ თერაპიული საშუალებებით მკურნალობას, რომელშიც იგულისხმება ესტროგენების შემცველი მედიკამენტების გამოყენება. სავარაუდოა, რომ ორქექტომიის შემდეგ პერიფერიულ სისხლში გამოხატული მაკროციტოზი გამოწვეული უნდა იყოს მკურნალობის პროცესში გამოყენებული ესტროგენებით. ამ უკანასკნელთა შედეგია ერთროპოეზის პროცესის რღვევა, რომლის დროსაც პერიფერიულ სისხლში მატულობს დიდი ზომის უჯრედები (>8MKM), რომლებიც ხშირ შემთხვევაში შეიცავენ უმწიფარ ბირთვებს, გარშემორტყმულს შედარებით უფრო მომწიფებული ციტოპლაზმით [134].

კვლევის შემდგომ ეტაპზე შესწავლილ იქნა მიკროციტების პროცენტული რაოდენობა. გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ დაავადების პროგრესირებასთან ერთად ადგილი ჰქონდა მიკროციტების რაოდენობის მკვეთრ მატებას [129], ხოლო პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ მიკროციტების რაოდენობა კლებულობდა და უახლოვდებოდა **PING₃₋₄**-ის მონაცემებს. კერძოდ, **CaP**-ის შემთხვევაში (ოპერაციამდე) მათი რიცხვი იზრდებოდა ~ 6-ჯერ საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, მაშინ როდესაც ოპერაციის შემდგომ მატულობდა ~4,5-ჯერ და უახლოვდებოდა **PING₃₋₄**-ის მონაცემებს (ცხრ. 4) (სურ. 18).

ცნობილია, რომ პერიფერიულ სისხლში გამოხატული მიკროციტოზი ანუ მიკროციტების პროცენტული რაოდენობის ზრდა ერთგვარად კორელირებს ერთროციტების მემბრანის ფუნქციონალური მდგომარეობის ცვლილებასთან [168]. ერთრონის სისტემაში ერთროციტების დიამეტრის მიხედვით გადანაწილება იწვევს ჰემოგლობინის **O₂**-ით გაჯერების სიჩქარის ზრდას, აქედან გამომდინარე ერთროციტებით **O₂**-ის ტრანსპორტის პროცესში უმნიშვნელოვანესი როლი სწორედ უჯრედის ზომას ეკუთვნის [137]. ამგვარად, მიკროციტების რაოდენობის ზრდა თავისთავად ასახავს ერთროციტების სატრანსპორტო ფუნქციის ცვლილებას. გარდა

ამისა, გასათვალისწინებელია ის ფაქტიც, რომ მიკროციტებს, სხვა რიგიდული უჯრედების მსგავსად (მათი არამჭიდრო შეხების გამო სისხლძარღვების კედელთან) არ შეუძლიათ სრულყოფილად მიიღონ მონაწილეობა გაზთა ცვლაში, რაც საფუძვლად უდევს პერიფერიული სისხლის მიმოქცევის მოშლას, რომელსაც თან ახლავს ჰიპოქსია [136].

ზემოთ აღნიშნული მოსაზრებებიდან გამომდინარე ცხადი ხდება, რომ CaP-ის დროს, როგორც ორქექტომიამდე ასევე ორქექტომიის შემდეგ მიკროციტების პროცენტული რაოდენობის ზრდა ერთი მხრივ, მიუთითებს ერითროციტების მემბრანის ფუნქციონალური მდგომარეობის ცვლილებაზე, ხოლო მეორე მხრივ კი ასახავს ერითროციტების სატრანსპორტო ფუნქციის მნიშვნელოვან ცვლილებას, თუმცა საყურადღებოა ის ფაქტიც, რომ ორქექტომიის შემდეგ შეინიშნება მიკროციტების კლების ტენდენცია. (ცხრ. 2).

ამგვარად, შესწავლილი სტრუქტურული მაჩვენებლის ცვლილება მიუთითებს ერითროპოეზის დაქვეითებაზე. ამ უკანასკნელის მაჩვენებელია პროსტატის სიმსივნეების დროს აკანტოციტების პროცენტული რაოდენობის მატებაც, რომელიც უფრო მკვეთრად გამოხატული იყო დაავადების დამძიმების შემთხვევაში.

კერძოდ, CaP-ის დროს (ოპერაციამდე) აკანტოციტების პროცენტული რაოდენობა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით მატულობდა ~75-ჯერ და წარმოდგენილი იყო 15%-ით [129], მაშინ როდესაც ოპერაციის შემდეგ მატულობდა ~55-ჯერ და წარმოდგენილი იყო 11%-ით (ცხრ. 4) (სურ.19). ცნობილია, რომ აკანტოციტები დაბერებულ ერითროციტებს წარმოადგენენ, რომელთა ენერგეტიკული შესაძლებლობები მინიმუმამდეა დასული [189]. ეს უკანასკნელი თავის მხრივ დაკავშირებულია ფერმენტ გლუკოზო-6-ფოსფატდეჰიდროგენაზას (G-6-PDG) აქტივობასთან [190]. მოცემული ფერმენტი აღადგენს პირიდინუკლეოტიდს ჰექსოზომონო-ფოსფატური შუნტის დროს. ჟანგვის აღნიშნული გზა მნიშვნელოვანია აღდგენილი გლუტათინის წარმოქმნისთვის, რომელიც თავის მხრივ იცავს ერითროციტარულ მემბრანას და ჰემოგლობინის სულფჰიდრულ ჯგუფებს ჟანგვისაგან [134]. უჯრედების მოშლილობასთან ერთად ფერმენტის აქტივობა მცირდება, ხოლო დაბერებულ ერითროციტებში თითქმის აღარ ფიქსირდება [190].

რამდენადაც მომწიფებულ ერითროციტებში შეუძლებელია ფერმენტების სინთეზი, დროთა განმავლობაში მათში ირღვევა ნივთიერებათა ცვლის პროცესები, იცვლება ფორმა [187], კლებულობს დეფორმაციის უნარი [134] და შესაბამისად მიმდინარეობს ცილების დეგრადაცია. ნორმაში, დაბერებული უჯრედები გამოიცნობიან მაკროფაგების მიერ და ფაგოციტირდებიან [187]. ამგვარი აუტოიმუნური უჯრედული მექანიზმი წარმოადგენს სისხლწარმოქმნის რეგულაციის ერთ-ერთ ფაქტორს ფიზიოლოგიურ პირობებში. მისი მოქმედება მიმართულია ცირკულირებადი ერითროციტების მუდმივობის შესანარჩუნებლად, რაც მიიღწევა დაბერებული ან ზემოქმედების გარკვეული ფორმით შეცვლილი ერითროციტების ელიმინაციით [179]. შესაძლებელია, რომ სწორედ აღნიშნული ფაქტი წარმოადგენს საკონტროლო ჯგუფის მამაკაცების სისხლის ერითროციტებში აკანტოციტების მინიმალური რაოდენობის განმსაზღვრელს (0,2%-ს). ორგანიზმის იმუნური სისტემის შესუსტების შემთხვევაში მიიღება განსხვავებული სურათი. აკანტოციტების მკვეთრი ზრდის ტენდენცია უკვე პათოლოგიის მაჩვენებელია და მიუთითებს ორგანიზმის ჰომეოსტაზის მნიშვნელოვან ცვლილებაზე. ე.ი. **CaP**-ის შემთხვევაში, როგორც ოპერაციამდე, ასევე პოსტოპერაციულ პერიოდში, აკანტოციტების პროცენტული რაოდენობის მატება უნდა მიუთითებდეს ერითროპოეზის დაქვეითებაზე – ნორმალური, მომწიფებულ ერითროციტების შემცირების ფონზე გაზრდილია დაბერებული ერითროციტების რაოდენობა, რასაც ზემოთ აღნიშნული მონაცემებიც ადასტურებს.

რაც შეეხება უჯრედულ ჩრდილებს გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ მათი პროცენტული რაოდენობა თითქმის არ იცვლებოდა პროსტატის **BHP**-ის შემთხვევაში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, მაშინ როდესაც **CaP**-ის დროს, როგორც ოპერაციამდე [129], ასევე პოსტოპერაციულ პერიოდში აღინიშნებოდა უჯრედული ჩრდილების პროცენტული რაოდენობის უმნიშვნელო შემცირება. (ცხრ. 4). (სურ.20).

ცნობილია, რომ უჯრედული ჩრდილები, ისევე როგორც აკანტოციტები დაბალი ენერგეტიკული მარაგის მტარებელია. ეს უკანასკნელი კი ფერმენტ **G-6-PDG**-ს აქტივობის შემცირებით არის განპირობებული. ამდენად, ამგვარი უჯრედების ფუნქციონალური აქტივობა, ისევე როგორც აკანტოციტების ძალიან დაბალია [191]. ამგვარად, დადგენილ იქნა, რომ პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ გამოხა-

ტულია მაკროციტების, მიკროციტების და აკანტოციტების ზრდის ტენდენცია. აღნიშნული ფაქტი მიუთითებს ერითროპოეზის დაქვეითებაზე. გამოვლენილ იქნა პოსტოპერაციულ პერიოდში CaP-ით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლის ერითროციტებში ნორმოციტების მკვეთრი შემცირება. აღნიშნული ფაქტი ერითროპოეზის პროცესის რღვევის მაჩვენებელია, რომლის დროსაც შემცირებულია ნორმალური, მომწიფებული ერითროციტების წარმოქმნა და გაზრდილია დაბერებული, ენერგისაგან დაცლილი უჯრედების (აკანტოციტები) რიცხვი. აკანტოციტების პროცენტული რაოდენობის მატება თავის მხრივ ორგანიზმის ჰომეოსტაზის მნიშვნელოვან ცვლილებაზე მიუთითებს.

ზემოთ აღნიშნული გამოკვლევებიდან ნათლად ჩანს, რომ პროსტატის სიმსივნეების მკურნალობის საქმეში (რადიკალური პროსტატექტომია, თერაპიული მკურნალობა, პლასტიკური ორქექტომია) მიუხედავად მთელი რიგი წარმატებებისა, ჯერ კიდევ რჩება სადავო და სადისკუსიო საკითხები, რომელთა გადაწყვეტა პროსტატის კანცეროგენეზში მრავალი პრობლემის გადაჭრას შეუწყობს ხელს, ხოლო აღნიშნული მიმართულებით კვლევას კი აქტუალურს გახდის.

3.6. ერითროციტების მორფოლოგიური მაჩვენებლების ცვლილების შესწავლა პროსტატის ადენოკარცინომით დაავადებულთა სისხლში პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ

წინა წლებში ჩატარებულმა გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ CaP-ით დაავადებულთა პერიფერიულ სისხლში ერითროციტების მორფოლოგიური მაჩვენებლების რაოდენობრივი ცვლილება ერითროციტების დაცვითი ფუნქციისა და ორგანიზმის მაკონტროლირებელი სისტემების საპასუხო რეაქციის შესუსტების მაჩვენებელი იყო განვითარებული სისმსივნური პათოლოგიის საწინააღმდეგოდ [129].

რამდენადაც ჩვენი კვლევები ითვალისწინებდა CaP-ით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლის ერითროციტების შესწავლას პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ, აქედან გამომდინარე მნიშვნელოვანი იყო დაგვედგინა, განიცდიდა თუ არა ერითროციტების მორფოლოგიური მაჩვენებლები რაოდენობრივ ცვლილებას ორქექტომიის შემდეგ და

გამოგვევლინა აისახებოდა თუ არა მორფოლოგიური თავისებურებანი ერთროციტების დაცვით უნარზე აღნიშნული პათოლოგიის დროს.

ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე შესწავლილ იქნა: მრგვალი და გრძელი ფორმის ერთროციტების რაოდენობა და თანაფარდობა, ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის (ც.შ.ნ.) ფორმა და სიდიდე.

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ საკონტროლო ჯგუფში ც.შ.ნ.-ის არ მქონე ნორმოციტების რაოდენობა შეადგენდა 38%-ს, მაშინ როდესაც CaP-ის დროს (ოპერაციამდე) მათი რიცხვი მკვეთრად იზრდებოდა და წარმოდგენილი იყო 62%-ით [129], ხოლო ოპერაციის შემდეგ – 50%-ით. (ცხრ. 5) (სურ.21). ე.ი. ორქექტომიის შემდეგ ც.შ.ნ.-ის არ მქონე ნორმოციტების რიცხვი კლებულობს ოპერაციამდელ მონაცემებთან შედარებით.

რაც შეეხება ც.შ.ნ.-ის მქონე ნორმოციტების რაოდენობას, გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ საკონტროლო ჯგუფისა და პროსტატის BHP-ის შემთხვევაში აღნიშნული მაჩვენებელი თითქმის თანაბარი რაოდენობით იყო წარმოდგენილი, მაშინ როდესაც CaP-ის დროს (ორქექტომიამდე), (ც.შ.ნ.-ის არ მქონე ნორმოციტების გაზრდის ფონზე), მათი რიცხვი საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით მნიშვნელოვნად კლებულობდა [129], ხოლო ორქექტომიის შემდეგ (ც.შ.ნ.-ის არ მქონე ნორმოციტების შემცირების ფონზე) მატულობდა ოპერაციამდელ მონაცემებთან შედარებით, თუმცა საკონტროლო ჯგუფის ამავე მაჩვენებლებთან შედარებით კვლავ შემცირებული რჩებოდა (ცხრ. 5). (სურ. 22). შესაბამისად, აღნიშ-

ნული პათოლოგიის დროს პლასტიკური ორქექტომიის ც.შ.ნ.-ის მქონე ნორმოციტების რიცხვის ზრდა ერთროციტების ადსორბციის უნარის გაძლიერების მაჩვენებელია, რომელიც თავის მხრივ ერთროციტების დაცვითი უნარის ნაწილობრივ აღდგენაზე მიუთითებს. [137].

კვლევის შემდგომ ეტაპზე შესწავლილ იქნა ნორმოციტები ც.შ.ნ.-ის დიამეტრის მიხედვით (დიდი-, საშუალო- და მცირე დიამეტრის ც.შ.ნ.-ის მქონე ნორმოციტები). გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ საკონტროლო ჯგუფში დიდი დიამეტრის ც.შ.ნ.-ის მქონე ნორმოციტების რიცხვი შეადგენდა 15%-ს (ცხრ. 5), მაშინ როდესაც CaP-ის დროს, როგორც ორქექტომიამდე, ასევე ორქექტომიის შემდეგ მათი რიცხვი მატულობდა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით და წარმოდგენილი იყო შესაბამისად 20%-ით

[129] და 35%-ით (ცხრ. 5) (სურ.23). მიღებული შედეგებიდან გამომდინარე ვვარაუდობთ, რომ **CaP**-ით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლის ერითროციტებში (ოპერაციამდე), ც.შ.ნ.-ის არ მქონე ნორმოციტების გაზრდის ფონზე დიდი დიამეტრის ც.შ.ნ.-ის მქონე ნორმოციტების რიცხვის მატება ორგანიზმის მაკონტროლირებელი სისტემების საპასუხო რეაქციის შესუსტების მაჩვენებელი უნდა იყოს განვითარებული სიმსივნური პათოლოგიის საწინააღმდეგოდ, ხოლო ორქექტომიის შემდეგ ც.შ.ნ.-ის არ მქონე ნორმოციტების შემცირების ფონზე, დიდი დიამეტრის ც.შ.ნ.-ის მქონე ნორმოციტების რიცხვის მატება ერითროციტის დაცვითი უნარის გაუმჯობესების მაჩვენებლად შეიძლება ჩაითვალოს. შესაძლებელია, რომ ორგანიზმის იმუნური სისტემის გაძლიერების ფონზე ერითროციტი ცდილობს საკუთარი შესაძლებლობების ბოლომდე გამოყენებას, ზრდის ზედაპირის ფართს და შესაბამისად აძლიერებს ადსორბციის უნარს. აღნიშნული მოსაზრების სასარგებლოდ მეტყველებს ის ფაქტიც, რომ **CaP**-ით დაავადებულ მამაკაცთა პერიფერიულ სისხლში (ორქექტომიის შემდეგ) თითქმის არ დაფიქსირდა პროტუბერანცების მქონე ერითროციტები (წარმოდგენილი იყო 0,2%-ით) (ცხრ. 6) (სურ .24), მაშინ როდესაც ორქექტომიამდე მათი რიცხვი წარმოდგენილი იყო 28%-ით [129]. ცნობილია, რომ პროტუბერანცი ერითროციტის ერთგვარ დაცვით სტრუქტურას წარმოადგენს, რომლის საშუალებითაც იგი სისხლში ცირკულირებადი ტოქსიკური ნივთიერებების ადსორბციას ახდენს [136]. ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე ვვარაუდობთ, რომ **CaP**-ის დროს (ორქექტომიამდე) უკვე დაქვეითებული დაცვითი ფუნქციის ფონზე, პროტუბერანცის წარმოქმნით ერითროციტი ცდილობს ადსორბციის უნარის გაძლიერებას, ხოლო ორქექტომიის შემდეგ დიდი დიამეტრის ც.შ.ნ.-ის მქონე ნორმოციტების რიცხვის გაზრდისა და შესაბამისად ადსორბციის უნარის გაუმჯობესების ფონზე ერითროციტს უკვე აღარ ესაჭიროება დამატებითი დაცვითი სტრუქტურის _ პროტუბერანცის წარმოქმნა.

რაც შეეხება საშუალო დიამეტრის ც.შ.ნ.-ის მქონე ნორმოციტების რაოდენობას, გამოკვლევებმა აღნიშნული პათოლოგიის დროს უზენა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით მათი კლების ტენდენცია [129], რომელიც ყველაზე მკვეთრად გამოხატული იყო **CaP**-ით დაავადებულ მამაკაცებში პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ (ცხრ. 5) (სურ 25).

საკონტროლო ჯგუფში „სამიზნე“ ერითროციტების (დიდი-, საშუალო-, და მცირე დიამეტრის ც.შ.ნ.-ის მქონე) ყველაზე დიდი წილი სწორედ საშუალო დიამეტრის ც.შ.ნ.-ის მქონე ნორმოციტებზე მოდის (წარმოდგენილი იყო 68%-ით) (ცხრ. 5) (სურ. 25), რაც სრულ შესაბამისობაშია ნორმოციტების რაოდენობასთან და სიდიდესთან (ცხრ. 4) (სურ.16), ხოლო **CaP**-ის დროს, როგორც ოპერაციამდე, ასევე ოპერაციის შემდეგ მათი რიცხვი მნიშვნელოვნად კლებულობდა და ერითროციტების საერთო რაოდენობაში წარმოდგენილი იყო შესაბამისად 40%-ით [129] და 41%-ით (ცხრ. 5) (სურ.25). აგრეთვე მხედველობაშია მისაღები ის ფაქტიც, რომ ორივე შემთხვევაში მნიშვნელოვნად კლებულობდა ნორმოციტების საერთო რაოდენობაც. (ცხრ. 4) (სურ.16).

CaP-ის დროს (ორქექტომიამდე) „სამიზნე“ ერითროციტების გამოხატული ცვლილებები შესაძლოა განპირობებული იყოს ორგანიზმში მიმდინარე სიმსივნური პროცესებით, რომლის მიზეზსაც უშუალოდ ჰორმონალური დისბალანსი წარმოადგენს. აღნიშნული მოსაზრების ვარაუდის საფუძველს გვაძლევს ის გარემოებაც რომ პროსტატის კიბო ჰორმონალური დისბალანსის ფონზე განვითარებულ პათოლოგიას წარმოადგენს, ხოლო ორქექტომიის შემდეგ „სამიზნე“ ნორმოციტების ზემოთ აღნიშნული ცვლილებები (მათ შორის საშუალო დიამეტრის ც.შ.ნ.-ის მქონე) შესაძლოა ერთი მხრივ განპირობებული იყოს უშუალოდ სიმსივნური პროცესით, ხოლო მეორეს მხრივ უკავშირდებოდეს ქირურგიულ ჩარევას, რომელიც **MAB**-ს გულისხმობს. ანდროგენული დათრგუნვა და ამავე დროს მკურნალობის პროცესში ესტროგენების შემცველი მედიკამენტების გამოყენება შემაკავებელ ზემოქმედებას ახდენენ ერითროპოეზზე [179], შედეგად არასაკმარისი რაოდენობით ერითროციტები წარმოიქმნება, რომელიც თავისთავად გავლენას უნდა ახდენდეს საშუალო დიამეტრის ც.შ.ნ.-ის მქონე ნორმოციტების რიცხვის შემცირებაზეც.

ჩვენს მიერ შესწავლილ იქნა აგრეთვე მცირე დიამეტრის ც.შ.ნ.-ის მქონე ნორმოციტების რაოდენობა. გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ დაავადების პროგრესირებასთან ერთად ადგილი ჰქონდა აღნიშნული მაჩვენებლების ზრდას, რომელიც მაქსიმალურ მნიშვნელობას აღწევდა **CaP**-ის დროს (ორქექტომიამდე) [129], ხოლო ორქექტომიის შემდეგ მათი რიცხვი მნიშვნელოვნად კლებულობდა და თითქმის უახლოვდებოდა საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებს (ცხრ. 5) (სურ.26).

კვლევის შემდეგ ეტაპზე შესწავლილ იქნა გრძელი ფორმის ერითროციტების პროცენტული რაოდენობა. გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ მალიგნიზაციასთან ერთად ადგილი ჰქონდა გრძელი ერითროციტების რაოდენობის მკვეთრ მატებას. კერძოდ, CaP-ის დროს (ოპერაციამდე) მათი რიცხვი საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით მატულობდა ~8-ჯერ და წარმოდგენილი იყო 15%-ით [129], მაშინ როდესაც ოპერაციის შემდეგ – იზრდებოდა ~6-ჯერ და წარმოდგენილი იყო 12%-ით (ცხრ. 6) (სურ.27). ცნობილია, რომ გრძელი ფორმის ერითროციტების გაჩენა და მათი რიცხვის ზრდა ერითროციტების მიერ ჰემატოენცეფალური ბარიერის დაძლევის მაჩვენებელია [138].

თუ გავითვალისწინებთ აღნიშნულ მოსაზრებას, სავარაუდოა რომ CaP-ის დროს, როგორც ორქექტომიამდე, ასევე ორქექტომიის შემდეგ პერიფერიულ სისხლში გრძელი ერითროციტების რაოდენობის მკვეთრი მატება უნდა მიუთითებდეს აღნიშნული პათოლოგიის დროს ცენტრალური ნერვული სისტემის (CNS) დაინტერესებაზე.

როგორც ცნობილია, სისხლმზადი ორგანოების ნორმალური ფუნქციონირება რეგულირდება ნერვული სისტემის, როგორც ცენტრალური ისე პერიფერიული ნაწილებით, ხოლო რაც შეეხება უშუალოდ ერითროპოეზის პროცესს, იგი კონტროლირდება სიმფათიკური ნერვული სისტემის მიერ, რომელიც საწყის მაკონტროლირებელ სიგნალებს ჰიპოთალამუსის გარკვეული უბნებიდან იღებს [179]. სიმსივნური ზრდისა და განვითარების პროცესში ავთვისებიანი ზრდით გამოწვეული მორფო/ფუნქციური გარდაქმნები ორგანიზმის სხვა მაკონტროლირებელ სისტემებთან ერთად გავლენას ჰიპოთალამუსზეც ახდენს, რომელსაც როგორც უკვე აღნიშნეთ თავის მხრივ უკავშირდება ერითროპოეზის რეგულაცია [179]. ე.ი. ორგანიზმში მიმდინარე სიმსივნური პროცესების დროს შესაძლოა ადგილი ჰქონდეს ჰიპოთალამური სტრუქტურების ცვლილებას და შესაბამისად ერითროპოეზის პროცესის რღვევას. თუ გავითვალისწინებთ აღნიშნულ მოსაზრებას, სავარაუდოა რომ CaP-ის დროს, როგორც ორქექტომიამდე, ასევე ორქექტომიის შემდეგ პერიფერიულ სისხლში გრძელი ერითროციტების რაოდენობის მკვეთრი მატება ერთი მხრივ, ერითროპოეზის პროცესის რღვევის მაჩვენებელია, ხოლო მეორე მხრივ, მიუთითებს აღნიშნული პათოლოგიის დროს ცენტრალური ნერვული სისტემის დაინტერესებას.

ცნობილია, რომ პროსტატა შინაგანი სეკრეციის ჯირკვალს წარმოადგენს, რომლის ზრდა და დიფერენცირება კონტროლირდება სტეროიდული ჰორმონების მიერ, რომლებიც ამავდროულად პროსტატის სიმსივნური უჯრედების ზრდის ინიციატორებს წარმოადგენენ [10,52]. თუ გავითვალისწინებთ იმ ფაქტსაც, რომ სტეროიდული ჰორმონების ბიოსინთეზი კონტროლირდება ჰიპოთალამუსისა და ჰიპოფიზის სპეციფიკური უბნების მიერ, ადვილი დასაშვებია ვარაუდი, რომლის მიხედვითაც CaP-ის განვითარება სხვა მრავალრიცხოვან გამომწვევ მიზეზთან ერთად შესაძლოა განპირობებული იყოს ცენტრალური ნერვული სისტემის იმ უბნების მორფო/ფუნქციური ცვლილებით, რომლებიც უშუალოდ პასუხისმგებელი არიან აღნიშნული ჯირკვლის ფუნქციონირებაზე.

გარდა ზემოთ აღნიშნულისა, ჩვენს მიერ შესწავლილ იქნა აგრეთვე პათოლოგიური ფორმის ერითროციტების რაოდენობა. გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ საკონტროლო ჯგუფში პათოლოგიური ერითროციტები საერთოდ არ ფიქსირდებოდა, მაშინ როდესაც CaP-ის დროს, როგორც ოპერაციამდე, ასევე ოპერაციის შემდეგ პათოლოგიური ერითროციტების რიცხვი მატულობდა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით და წარმოდგენილი იყო 22%-ით [129] და 12%-ით (ცხრ. 6) (სურ.28), თუმცა საყურადღებოა ის ფაქტიც, რომ ორქექტომიის შემდეგ შეინიშნებოდა მათი კლების ტენდენცია.

ცნობილია, რომ კანცეროგენეზის პროცესში ცვლილებას განიცდის ერითროციტების ზედაპირული არქიტექტონიკა, შედეგად ყალიბდება დაბალი ფუნქციონალური აქტივობის „ფორმაშეცვლილი“ უჯრედები – პათოლოგიური ერითროციტები [192]. ცნობილია აგრეთვე ისიც, რომ ერითროციტის ფორმის ცვლილება ერთგვარად კორელირებს მაკროერგების სინთეზის დაქვეითებასთან. ეს უკანასკნელი კი თავის მხრივ დეფექტურ უჯრედებში ენერგეტიკული ცვლის რღვევას განაპირობებს [136]. ნორმაში ამგვარი უჯრედები, როგორც უკვე აღვნიშნეთ, გამოიცნობიან მაკროფაგების მიერ და ფაგოციტირდებიან. შესაძლებელია, რომ სწორედ აღნიშნული მიზეზის გამო არ ფიქსირდება საკონტროლო ჯგუფში პათოლოგიური ფორმის უჯრედები (ცხრ. 6), ხოლო იმუნური სისტემის შესუსტების ფონზე ადვილი უნდა ჰქონდეს იმუნოკომპეტენტური უჯრედების ფუნქციონალური აქტივობის შესუსტებას, რაც თავის მხრივ გავლენას უნდა ახდენდეს CaP-ის დროს, როგორც ოპერაციამდე, ასევე ოპერაციის შემდეგ პერიფერიულ

სისხლში პათოლოგიური ერითროციტების გაჩენაზე (ცხრ. 6). ამასთან, აღნიშნული პათოლოგიის დროს დეფექტური ერითროციტების რაოდენობის ზრდა ჰომეოსტაზის მნიშვნელოვანი რღვევის მაჩვენებლად შეიძლება ჩაითვალოს.

ზემოთქმულიდან გამომდინარე ვვარაუდობთ, რომ **CaP**-ით დაავადებულ მამაკაცებში ქირურგიული ჩარევის მიუხედავად არ ხდება პაციენტების აბსოლუტური გამოჯანმრთელება, რასაც მოწმობს პოსტოპერაციულ პერიოდში ნარჩენი მოვლენების არსებობა (პათოლოგიური ერითროციტების გაჩენა, გრძელი ფორმის ერითროციტების რიცხვის ზრდა, დიდი დიამეტრის ც.შ.ნ.-ის მქონე ნორმოციტების რიცხვის ზრდა, საშუალო დიამეტრის ც.შ.ნ.-ის მქონე ნორმოციტების რიცხვის შემცირება), თუმცა გასათვალისწინებელია ის ფაქტიც, რომ აღნიშნული პათოლოგიის დროს მიღებული შედეგების შედარებითი ნორმალიზაცია და მიახლოება საკონტროლო ჯგუფისა და პროსტატის **BHP**-ის მონაცემებთან (ც.შ.ნ.-ის არ მქონე ერითროციტების რიცხვის შემცირება, ც.შ.ნ.-ის მქონე ერითროციტების რიცხვის ზრდა, მცირე დიამეტრის ც.შ.ნ.-ის მქონე ნორმოციტების გატოლება საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებთან, თითქმის არ ფიქსირდება პროტუბერანცებიანი ერითროციტები, ასევე არ ფიქსირდება თრომბოციტების სრული ადჰეზია ერითროციტების ზედაპირზე), სავარაუდოდ პოსტოპერაციული პერიოდის ამ ეტაპზე (ოპერაციიდან ~4-6 თვის შემდეგ) ორგანიზმის იმუნური სისტემის შედარებით გაძლიერებაზე და დაცვითი უნარის გაუმჯობესებაზე უნდა მიუთითებდეს, რასაც პაციენტებიდან მიღებული ანამნეზიც მოწმობს.

3.7. ერითროციტების პათო/მორფოლოგიური ცვლილებების შესწავლა

პროსტატის ადენოკარცინომით დაავადებულ მამაკაცთა

სისხლში პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ

ცნობილია, რომ ერითროციტების დაცვითი ფუნქცია, რომელიც სხვადასხვა ნივთიერებების ადსორბციის, ტრანსპორტისა და მეტაბოლიზმის პროცესებში მონაწილეობით გამოიხატება, ნორმაში წარმოადგენს ორგანიზმის მნიშვნელოვან მარეგულირებელ მექანიზმს, ხოლო მისი ცვლილება ერთ-ერთ პათოგენეტიკურ რგოლს ონკოლოგიური დაავადებების პათოგენეზში [179].

რამდენადაც ჩვენი კვლევები ითვალისწინებდა **CaP**-ით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლის ერითროციტების დაცვითი ფუნქციის შესწავლას პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ, აქედან გამომდინარე ჩვენი სამუშაოს მიზანს წარმოადგენდა: სინათლისა და ელექტრონული მიკროსკოპის საშუალებით შეგვესწავლა აღნიშნული პათოლოგიის დროს ერითროციტების მორფოლოგიური სურათი, რამეთუ სისხლის წითელი უჯრედების დაცვითი ფუნქციის ცვლილება გარკვეულწილად სწორედ ერითროციტების მორფოლოგიურ სურათზე აისახება.

ერითროციტების სინათლის მიკროსკოპულმა შესწავლამ უჩვენა, რომ საკონტროლო ჯგუფის მამაკაცების სისხლში ფიქსირდებოდა: მრგვალი და გრძელი ფორმის ერითროციტები, ერითროციტები ც.შ.ნ.-ით (დიდი, საშუალო და მცირე დიამეტრის) და ც.შ.ნ.-ის არ მქონე ერითროციტები (სურ. 29. ა).

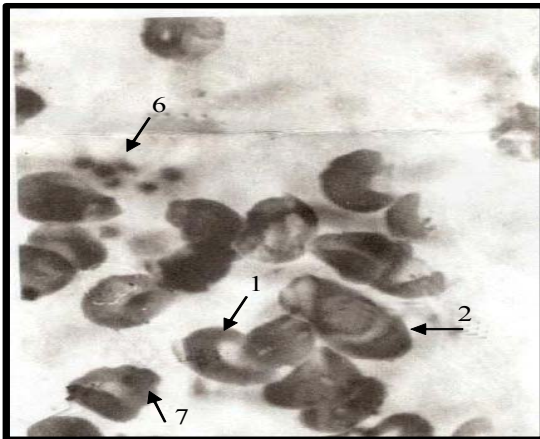
რაც შეეხება **CaP**-ით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლის ერითროციტების სინათლის მიკროსკოპულ შესწავლას პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ, გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ აღნიშნული პათოლოგიის დროს ფიქსირდებოდა საკონტროლო ჯგუფის მამაკაცების სისხლის ერითროციტებისათვის დამახასიათებელი ყველა სტრუქტურული მაჩვენებელი (მრგვალი და გრძელი ფორმის ერითროციტები, ც.შ.ნ.-ის მქონე და ც.შ.ნ.-ის არ მქონე ერითროციტები) იმ განსხვავებით, რომ ორქექტომიის შემდეგ ადგილი ჰქონდა აღნიშნული სტრუქტურული მაჩვენებლების რაოდენობრივ ცვლილებას (სურ. 29.დ). მიღებული შედეგები დაავადების პოსტოპერაციული მიმდინარეობის არსებობაზე უნდა მიუთითებდეს, რასაც მოწმობს: მაკროციტოზი, მიკროციტოზი, აკანტოციტოზი, პათოლოგიური და გრძელი ფორმის ერითროციტების რიცხვის ზრდა და ნორმოციტების რაოდენობის შემცირება (ცხრ. 6). ერითროციტების ყველა ზემოთ აღნიშნული მორფო/სტრუქტურული



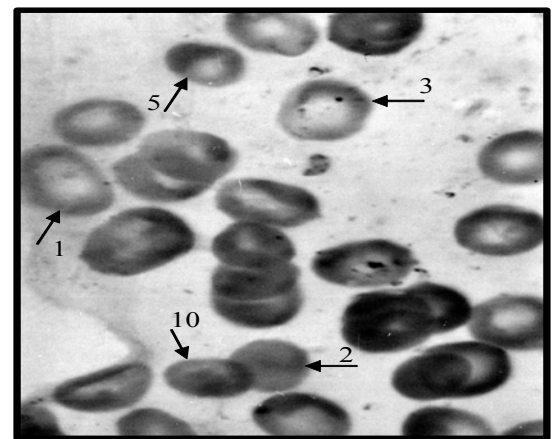
ა



ბ



გ



დ

სურ. 29. ერითროციტების მორფოლოგიური სურათი (სინათლის მიკროსკოპია) (10x2x100).

ა. საკონტროლო ჯგუფი; ბ. PING₍₃₋₄₎ [129]; გ. CaP (ორქექტომიამდე) [129];
 დ. CaP (ორქექტ. შემდეგ).

1. ც.შ.ნ.-ის მქონე ერითროციტები (ც.შ.ნ.-ის);
2. ც.შ.ნ.-ის არ მქონე ერითროციტები;
3. დიდი დიამეტრის ც.შ.ნ.-ის მქონე ერითროციტები;
4. საშუალო დიამეტრის ც.შ.ნ.-ის მქონე ერითროციტები;
5. მცირე დიამეტრის ც.შ.ნ.-ის მქონე ერითროციტები;
6. დეგენერირებული თრომბოციტების ადჰეზია ერითროციტების ზედაპირზე;
7. ერითროციტები პროტუბერანცებით და ნაკეცებით;
8. ბიოლოგიური ქსელი;

9. გიგანტური თრომბოციტების ადჰეზია ერითროციტების ზედაპირზე;

10. გრძელი ერითროციტები.

მაჩვენებლების ცვლილება თავის მხრივ ერითროპოეზის დაქვეითებაზე მიუთითებს. აგრეთვე მხედველობაშია მისაღები ის ფაქტიც, რომ ორქექტომიის შემდეგ ადგილი ჰქონდა ერითროციტების ზოგიერთი სტრუქტურული მაჩვენებლის შედარებით ნორმალიზაციას და მიახლოებას საკონტროლო ჯგუფისა და პროსტატის BHP-ის მონაცემებთან (ც.შ.ნ.-ის არ მქონე ერითროციტების რიცხვის შემცირება, ც.შ.ნ.-ის მქონე ნორმოციტების რიცხვის ზრდა, დიდი დიამეტრის ც.შ.ნ.-ის მქონე ნორმოციტების რიცხვის ზრდა და მცირე დიამეტრის ც.შ.ნ.-ის მქონე ნორმოციტების რიცხვის გატოლება საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებთან) (ცხრ. 5), რაც სავარაუდოდ დაავადების პოსტოპერაციული პერიოდის ამ ეტაპზე ერითროციტების ადსორბციის უნარის გაძლიერების და შესაბამისად დაცვითი უნარის გაუმჯობესების მაჩვენებლად შეიძლება ჩაითვალოს. აღნიშნული მოსაზრების ვარაუდის საფუძველს გვაძლევს ის გარემოებაც, რომ პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ არ ფიქსირდებოდა თრომბოციტების სრული ადჰეზია ერითროციტების ზედაპირზე, განსხვავებით პროსტატის PING₃₋₄-ისა (რომლის დროსაც აღინიშნებოდა გიგანტური თრომბოციტების ადჰეზია ერითროციტების ზედაპირზე და თრომბოციტების მიერ ე.წ. «ბიოლოგიური ქსელის» წარმოქმნა) (სურ. 29,ბ) და CaP-გან (რომლის დროსაც აღინიშნებოდა დეგენერირებული თრომბოციტების ადჰეზია ერითროციტების ზედაპირზე) (სურ. 29გ). ცნობილია, რომ პათოლოგიური ერითროციტების ზედაპირზე თრომბოციტების ადჰეზია ერთგვარი ფილტრის როლს ასრულებს დაბალი ფუნქციონალური აქტივობის მქონე დაუძლურებული ერითროციტებისათვის [193]. ზემოთქმულიდან გამომდინარე ის ფაქტი, რომ ორქექტომიის შემდეგ არ დაფიქსირდა თრომბოციტების ადჰეზია ერითროციტების ზედაპირზე კიდევ ერთხელ მიუთითებს ერითროციტების აღდგენილ თავდაცვით პასუხზე განვითარებული სიმსივნური პათოლოგიის საწინააღმდეგოდ, ხოლო ის ფაქტი, რომ ორქექტომიის შემდეგ სისხლში კვლავ დაფიქსირდა გიგანტური და დეგენერირებული თრომბოციტები (მომწიფებული თრომბოციტების შემცირების ფონზე) უნდა მიუთითებდეს თრომბოციტების ფუნქციონალური აქტივობის შესუსტებაზე. ე.ი. პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ ერითროციტების დაცვითი

ფუნქციის ნაწილობრივი აღდგენის მიუხედავად თრომბოციტების ფუნქციონალური აქტივობა კვლავ შესუსტებული რჩება.

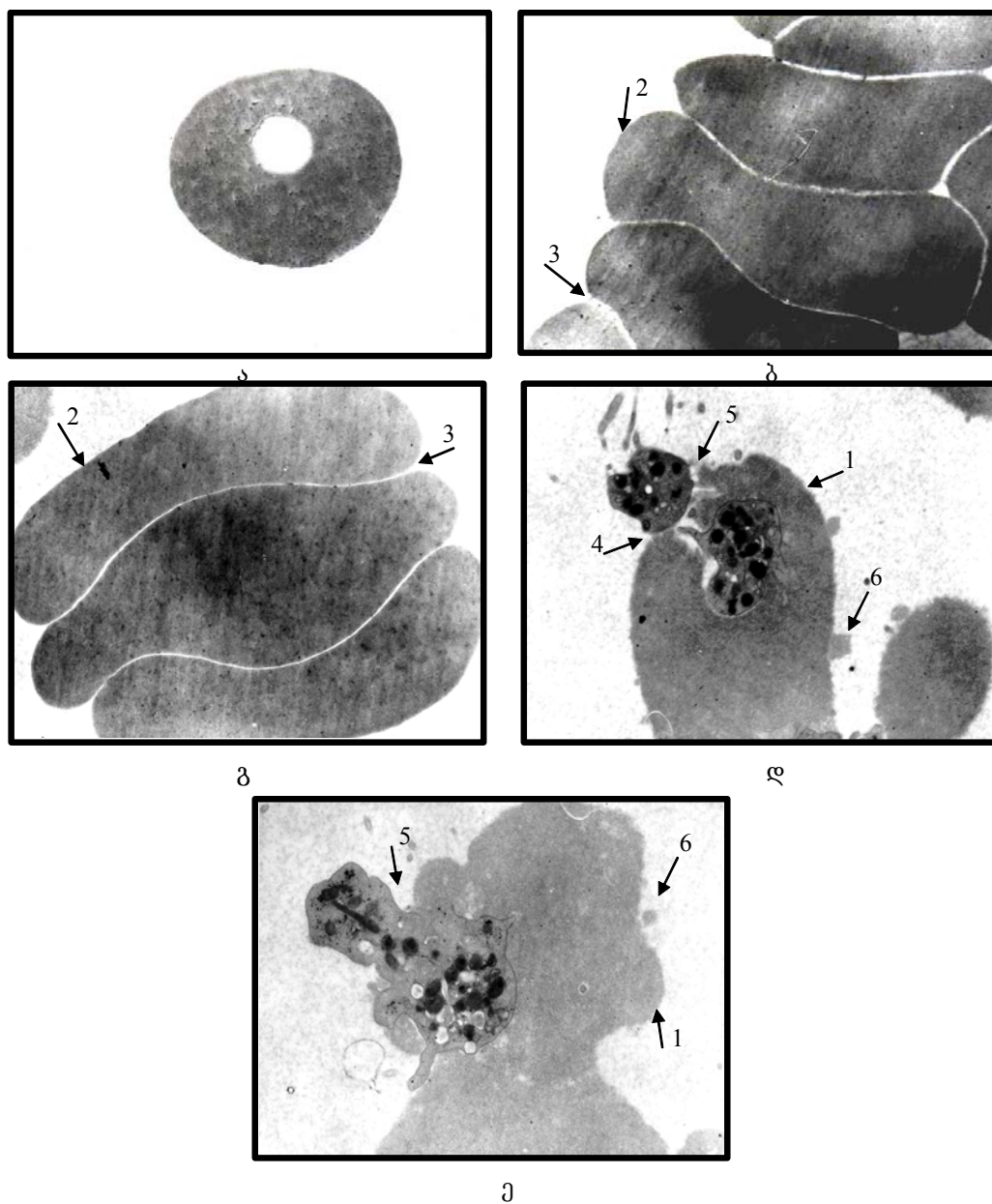
კვლევის შემდგომ ეტაპზე შესწავლილ იქნა ერითროციტების მორფოლოგიური სურათი ელექტრონული მიკროსკოპის საშუალებით. გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ საკონტროლო ჯგუფის მამაკაცების სისხლში ძირითადად ფიქსირდებოდა ორმხრივ ჩაზნექილი დისკოს ფორმის უჯრედები – დისკოციტები (ნორმოციტები). (სურ. 30. ა). ამგვარი უჯრედების საზღვრები მკვეთრად იყო კონტურირებული, ხოლო ზედაპირზე თითქმის არ აღინიშნებოდა ცვლილებები შეღებვის ზონების განაწილებაში. უჯრედების ცენტრში, ჩვეულებრივ დისლოცირებული იყო სხვადასხვა დიამეტრის (დიდი, საშუალო და მცირე) ც.შ.ნ. სწორედ აღნიშნულ უბანს უკავშირდება ერითროციტების დაცვითი ფუნქცია, რომელიც სისხლში ცირკულირებადი ტოქსიკური ნივთიერებების ადსორბციას და მეტაბოლიზმს (ნივთიერებების ნაწილის გადამუშავება და მათი წარდგენა **T** და **B** ლიმფოციტებისათვის) გულისხმობს [194].

პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ **CaP**-ით დაავადებულთა სისხლის ერითროციტების ელექტრონული მიკროსკოპით შესწავლამ გამოავლინა სუსტად კონტურირებული საზღვრების მქონე ფორმა შეცვლილი უჯრედები (პათოლოგიური ერითროციტები) (სურ. 30. დ,ე). ამგვარი უჯრედების ზედაპირზე თითქმის არ აღინიშნებოდა ცვლილებები შეღებვის ზონების განაწილებაში, თუმცა ფიქსირდებოდა უბნები, სადაც შეღებვა შედარებით სუსტად იყო გამოხატული. ისევე როგორც ორქექტომიამდე, ორქექტომიის შემდეგაც **CaP**-ით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლში ფიქსირდებოდა გრძელი ფორმის ერითროციტებიც (სურ. 30ბ,გ), რომლებიც ხშირ შემთხვევაში წარმოქმნიდნენ სლაჯებს [138], თუმცა უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ ამგვარი უჯრედების საზღვრები ერთმანეთისაგან იზოლირებულია, მათ შორის ადჰეზიას ადგილი არა აქვს, შესაბამისად არ უნდა ხდებოდეს უჯრედების ერთმანეთთან კონტაქტირებაც.

პერიფერიულ სისხლში გრძელი ერითროციტების გამოვლენა და მათი რაოდენობის ზრდა, ერთი მხრივ, ერითროპოეზის პროცესის რღვევის მაჩვენებელია, რასაც ჩვენს მიერ სინათლის მიკროსკოპით მიღებული მონაცემებიც მოწმობს (ცხრ. 6),

ხოლო მეორე მხრივ კი, როგორც უკვე აღვნიშნეთ უნდა მიუთითებდეს CNS-ის დაინტერესებაზე [138,195].

გარდა ზემოთ აღნიშნულისა, ერითროციტების ელექტრონული მიკროსკოპით შესწავლამ უჩვენა, რომ პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ სისხლში ვლინდებოდა სლაჯები არა მხოლოდ ერითროციტებს შორის, არამედ ერითროციტებსა და თრომბოციტებს შორისაც (სურ.30.დ,ე). როგორც ერითროციტების მორფოლოგიური სურათებიდან ჩანს, ერითროციტები და თრომბოციტები წარმოდგენილია ერთმანეთში ე.წ. „ჩაჭედილი“ სახით, თუმცა მათ შორის სრულ ადჰეზიას ადგილი არა აქვს, შესაბამისად არ უნდა ხდებოდეს უჯრედების ერთმანეთთან კონტაქტირებაც. ამ უკანასკნელს კი ცხადყოფს თრომბოციტების მკვეთრად კონტურირებული



სურ. 30. ერითროციტების მორფოლოგიური სურათი (ელექტრონული მიკროსკოპია) (8000x2).

ა.საკონტროლო ჯგუფი; ბ. CaP (ორქექტომიამდე);

გ; დ; ე. CaP (ორქექტომიის შემდეგ).

1. პათოლოგიური ერითროციტები;
2. გრძელი ერითროციტები;
3. სლაჯები ერითროციტებს შორის;
4. სლაჯები თრომბოციტებსა და ერითროციტებს შორის;
5. თრომბოციტების მექანიკური ჩაჭედვა ერითროციტებში;

6. ჯუჯა ერითროციტები.

ზედაპირის ფართი. მხოლოდ მცირე ფართი თრომბოციტებისა უნდა კონტაქტირებდეს ერითროციტებთან, რამეთუ აღნიშნულ უბნებში ადგილი აქვს თრომბოციტების საზღვრების რღვევას. სავარაუდოა, რომ თრომბოციტების ტიპურ მექანიკურ „ჩაჭედვას“ ერითროციტებში, რომელიც აღნიშნა ორქექტომიის შემდეგ განაპირობებს დაზიანებული ერითროციტების ზედაპირზე ელექტრონული პოტენციალისა და ზედაპირული ელექტრული მუხტის ცვლილება [180,196]. შესაძლებელია, რომ სწორედ ერითროციტებისა და თრომბოციტების ამგვარი ურთიერთკავშირის საფუძველზე ხდებიან დაზიანებული ერითროციტები იმუნოკომპეტენტური უჯრედებისათვის სამიზნედ, რომლებიც ან მაშინვე ახდენენ მათ ლიზისს, ან აადვილებენ პათოლოგიური ერითროციტების შემდგომ ფაგოციტოზს მაკროფაგების მიერ [138,139]. ვვარაუდობთ, რომ თრომბოციტების არასრული ადჰეზია ერითროციტების ზედაპირზე ხელს უნდა უწყობდეს ჯუჯა ერითროციტების წარმოქმნას და მათ გადმოსროლას სისხლის ცირკულაციაში (სურ. 30დ,ე). ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ ჯუჯა ერითროციტები წარმოადგენენ დაბალი ფუნქციონალური აქტივობის მქონე, სუბმიკროსკოპული ზომის პათოლოგიურ ერითროციტებს, რომლებიც ადვილად შეიცნობიან მაკროფაგების მიერ და ფაგოციტირდებიან [138,197]. ე.ი. პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ თრომბოციტების არასრული ადჰეზია დაზიანებული ერითროციტების ზედაპირზე ხელს უნდა უწყობდეს დაბერების ან ზემოქმედების რაიმე ფორმით შეეცვლილი ერითროციტების ელიმინაციას.

ამგვარად, პროსტატის კიბოს გენეზში ერითროციტების მორფოლოგიური სურათის მიკროსკოპულ შესწავლას ენიჭება პროგნოზული მნიშვნელობა, რამეთუ აღნიშნული მიმართულებით კვლევა გვაწვდის სათანადო ინფორმაციას სიმსივნით დაზიანებულ ორგანიზმში მიმდინარე ცვლილებების შესახებ.

თ ა ვ ი IV

დასკვნები

თირკმელზედა ჯირკვლის სტეროიდული ჰორმონების დეჰიდროეპიანდროსტერონ-სულფატისა (DHEA-S) და 17 α -OH-პროგესტერონის (17 α -OH-P) რაოდენობრივი

ცვლილების შესწავლამ პროსტატის ადენოკარცინომით დაავადებულთა სისხლის შრატში პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ საშუალება მოგვცა დაგვედინა, რომ:

- პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ ადგილი აქვს თირკმელზედა ჯირკვლის სტეროიდული ჰორმონების (DHEA-S და 17 α -OH-P) რაოდენობის შემცირებას ოპერაციამდელ მონაცემებთან შედარებით.
- დადგენილ იქნა, რომ პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ პროსტატის ჰორმონ-რეზისტენტული კიბოს შემდგომი პროგრესირების ერთ-ერთ მიზეზს წარმოადგენს პროსტატის ჰორმონ-მგრძნობიარე უჯრედების ადაპტაცია და პროლიფერაცია მასტიმულირებელი ჰორმონის – ტესტოსტერონის (T) მინიმალური რაოდენობის მიმართ, რომლის სინთეზის ერთადერთ წყაროს ორქექტომიის შემდეგ თირკმელზედა ჯირკვალი და მის მიერ პროდუცირებული სტეროიდული ჰორმონები (DHEA-S და 17 α -OH-P) წარმოადგენენ.

შესწავლილ იქნა ერითროციტების მემბრანული რეგულაციის ცვლილება აღნიშნული პათოლოგიის დროს ერითროციტების სტრუქტურის, ფუნქციის და მორფოლოგიის ცვლილების ფონზე.

- დადგენილ იქნა, რომ პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ ადგილი აქვს ერითროციტების ელექტროფორეზული სურათის შედარებით ნორმალიზაციას და მიახლოებას საკონტროლო ჯგუფთან, რასაც მოწმობს ერითროციტების ელექტროფორეგრამაზე 120 KD მოლეკულური მასის ცილოვანი ფრაქციის დაკარგვა და 48 KD მოლეკულური მასის ცილოვანი ფრაქციის გამოვლენა.
- დადგენილ იქნა, რომ აღნიშნული პათოლოგიის დროს ერითროციტების მემბრანაში ადგილი აქვს დაბალმოლეკულური მასის ცილოვანი ფრაქციების (28 KD, 24 KD, 18 KD) წარმოქმნას. აღნიშნული ფაქტი განპირობებული უნდა იყოს ერთი მხრივ, ლიპიდების ჟანგვითი პროცესების აქტივაციით, ხოლო მეორე მხრივ, ერითროციტების საერთო რაოდენობაში აკანტოციტების პროცენტული რაოდენობის ზრდით.

- გამოვლენილ იქნა პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ ერითროციტების მემბრანის სატრანსპორტო ფუნქციის ცვლილება – ფერმენტ $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATP}$ -აზას აქტივობის ცვლილებისა და არეში Na^+ -ისა და K^+ -ის იონების კონცენტრაციის ცვლილების მაგალითზე.
- დადგენილ იქნა, რომ პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ ერითროციტების მემბრანაში ადგილი აქვს $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATP}$ -აზას აქტივობის შემცირებას საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, თუმცა ოპერაციამდელ მონაცემებთან შედარებით აღნიშნა ფერმენტის აქტივობის მატების ტენდენცია. $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATP}$ -აზას აქტივობის შემცირება კორელირებს არეში Na^+ -ისა და K^+ -ის იონების კონცენტრაციის შემცირებასთან, აგრეთვე ერითროციტების მემბრანაში ქოლესტეროლის რაოდენობის ზრდასთან.

გამოვლენილ იქნა პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ ერითროციტების ელექტროფორეტიკული ძვრადობის სიდიდის ცვლილება, რომელიც უახლოვდება საკონტროლო ჯგუფის ამავე მაჩვენებელს, თუმცა ოპერაციამდელ მონაცემებს – აღემატება. ერითროციტების ელექტროფორეტიკული ძვრადობის ნორმალიზაცია ერითროციტების ფუნქციონალური მდგომარეობის გაუმჯობესობაზე მიუთითებს და უჯრედული ჰომეოსტაზის ნაწილობრივი აღდგენის მაჩვენებელია.

- გამოვლენილ იქნა პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ ერითროციტების ზოგიერთი მორფო/სტრუქტურული მაჩვენებლის ცვლილება (მაკროციტოზი, მიკროციტოზი, აკანტოციტოზი, პათოლოგიური და გრძელი ფორმის ერითროციტების რაოდენობის ზრდა), რაც დაავადების პოსტოპერაციული მიმდინარეობის არსებობაზე მიუთითებს. გრძელი ფორმის ერითროციტების რაოდენობის ზრდა აღნიშნული პათოლოგიის დროს ჰემატოენცეფალური ბარიერის განვლადობის ცვლილებაზე და შესაბამისად დაავადების პათოგენეზში ცენტრალური ნერვული სისტემის დაინტერესებაზე მიუთითებს.
- დადგენილ იქნა პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ ერითროციტების მორფო-სტრუქტურული მაჩვენებლების ნორმალიზაცია (ცენტრალური შეუღებავი ნაწილის (ც.შ.ნ.) არ მქონე ნორმოციტების რიცხვის შემცირება, ც.შ.ნ მქონე ნორმოციტების რიცხვის გატოლება საკონტროლო ჯგუფთან. თითქმის არ

ფიქსირდება თრომბოციტების სრული ადჰეზია ერითროციტების ზედაპირზე), რაც აღნიშნული პათოლოგიის დროს ერითროციტების ადსორბციის უნარის გაძლიერების და შესაბამისად დაცვითი უნარის გაუმჯობესების მაჩვენებელია.

- დადგენილ იქნა, რომ პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ, ქირურგიული ჩარევის მიუხედავად არ ხდება პაციენტების აბსოლუტური გამოჯანმრთელება, რასაც მოწმობს პოსტოპერაციულ პერიოდში ნარჩენი მოვლენების არსებობა (თირკმელზედა ჯირკვლის სტეროიდული ჰორმონების რაოდენობრივი ცვლილება, ერითროციტების მემბრანული რეგულაციის ცვლილება სტრუქტურული, ფუნქციური და მორფოლოგიური მაჩვენებლების ცვლილების ფონზე), თუმცა აღნიშნული მაჩვენებლების შედარებითი ნორმალიზაცია და მიახლოება საკონტროლო ჯგუფთან დაავადების პოსტოპერაციული პერიოდის ამ ეტაპზე (ოპერაციიდან ~4-6 თვის შემდეგ) ორგანიზმის იმუნური სისტემის შედარებით გაძლიერებაზე და შესაბამისად დაცვითი უნარის გაუმჯობესებაზე მიუთითებს, რასაც პაციენტებიდან მიღებული ანამნეზიც მოწმობს.

თავი V

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Abate-Shen C., Shen M.M. Molecular genetics of prostate cancer.// Genes & Development, 2000, Vol. 14, p. 2410-2434.
2. Pienta K.J., Esper P.S. Risk factors for prostate cancer.// Ann. Intern. Med., 1993, Vol. 118, p. 793-803.
3. Prehn R. On the prevention and therapy of prostate cancer by androgen administration.// Cancer Res., 1999, Vol. 59, p.4161-4264.
4. Carter B. S., Bova G.S., Beaty T.H., Steinberg G.D., Childs B., Isaacs W.B., Walsh P.C. // Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. J. Urol., 1993, Vol. 150, p.797-802.
5. Carter B.S., Carter H.B., Isaacs J.T. Epidemiologic evidence regarding predisposing factors to prostate cancer. // J. Prostate, 1990, Vol. 16, p.187-197.
6. Coffey D.S. Prostate cancer. An overview of an increasing dilemma.// J. Cancer, 1993, Vol.71, p. 880-886.

7. Greenlee R.T., Hill-Harmon M.B., Murray T., Thun M. Cancer statistics, // J. CA Cancer. Clin., 2001, Vol. 51, p.15-36.
8. Riba L.W. Subcapsular eastration for carcinoma of prostate // J. Urol., 1942, Vol. 48, p. 384-387.
9. Gingrich J.R., Barrios R.J., Kattan M.W. Androgen-independent prostate cancer progression in the TRAMP model. // J. cancer. Res., 1997, Vol. 57, p. 4687-4691.
10. Сивков А.В., Алфимов А.Е., Имамов О.Э. Гормонально-резистентный рак предстательной железы: современные методы медикаментозной профилактики и лечения // Ж. Урология, 1999, №5, ст. 33-39.
11. Graham S.D., Bostwick D.G., Hoisaeter A. et. al. Report of the committee on staging and pathology. // J. Cancer, 1992, Vol. 70, p. 359-361.
12. Bonkhoff H., Stein U., Remberger K. Differentiation pathways and histogenetic aspects of normal and abnormal prostatic growth: a stem cell model. // J.Prostate, 1996, Vol. 28, p. 96-106.
13. Bostwick D.G., Amin M.B., Dundore P., Marsh W., Schultz D.S. Architectural patterns of high grade prostatic intraepithelial neoplasia. // J. Hum. - Pathol., 1993, Vol. 24, p. 298-310.
14. Bostwick D.G. Progression of Prostatic intraepithelial neoplasia to early invasive adenocarcinoma. // J. European Urology, 1996, Vol. 30, p. 145-152.
15. Trybus T.M., Burgess A.C., Wojno K.J., Glover T.W., Mocoska J.A. Istinct areas of allelic loss on chromosomal regions 10p and 10q in human prostate cancer. // J. Cancer Res., 1996, Vol. 56, p. 2263-2267.
16. Suzuki H., Freije D., Nusskern D.R., Okami K., Cairns p., Sidransky D., Isaacs W.B., Bova, G.S. Interfocal heterogeneity of PTEN/MMAC1 gene alterations in multiple metastatic prostate cancer tissues. // J. Cancer Res., 1998b, Vol. 58, p.204-209 .
17. Newling D.W.W. PIN I-III: When Should We Interfere? // J. Eur. Urol., 1999, Vol. 35, p.504-507.
18. Bostwick D.G. High grade prostatic intraepithelial neoplasia: The most likly precursor prostate cancer. // J. Cancer. 1995, Vol. 75, p. 1823-1836.
19. Bostwick D.G., Brawer M.K. Prostatic intraepithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. // J. Cancer ,1987, Vol. 59, p. 788-794.
20. Nagle R.B., Brawer M.K., Kittelson J., Clark V. Phenotypic relationships of prostatic intraepithelial neoplasia to invasive prostatic carcinoma. // J. pathol., 1991, Vol. 138, p. 119-128.
21. De Marzo A.M., Marchi V.L., Epstein J.I., Nelson W.G. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: Implications for prostatic carcinogenesis. // J. Path., 1999, Vol. 155,

- p.1985-1992.
22. Cardiff R.D., Anver M.M., Gusterson B.A., Hennighausen L.M. et al. The mammary pathology of genetically engineered mice: The consensus report and recommendations from the Annapolis meeting. // *J. Oncogene*, 2000, Vol. 19, p. 968-988.
 23. Bigler S.A., Deering R.E., Brawer M.K. Comparison of microscopic vascularity in benign and malignant prostate tissue. // *J. Num. Pathol.*, 1993, Vol. 24, p. 220-226.
 24. Sakr W.A., Grignon D.J., Haas G.P., Schomer K.L., Heilbrun L.K., Cassin B.J., Powell I.J., Montie J.E., Pontes J.E., Crissman J.D. Epidemiology of high grade prostatic intraepithelial neoplasia. // *J. Pathol. Res. Pract.*, 1995, Vol. 191, p. 838-841.
 25. Wistuba I.I., Behrens C., Virmani A.K., Milchgrub S., Syed S., Lam S., Mackay B., Minna J.D., Gazdar A. F. Allelic Losses at chromosome 8p21-23 are early and frequent events in the pathogenesis of lung cancer. // *J. Cancer Res.*, 1999, Vol. 59, p. 1973-1979.
 26. Bova G.S., Mac Grogan D., Levy A., Pin S.S., Bookstein R., Isaacs W.B. Physical mapping of chromosome 8p22 markers and their homozygous deletion in a metastatic prostate cancer. // *J. Genomics*, 1996, Vol. 35, p. 46-54.
 27. Bhatia-Gaur R., Donjacour A.A., Scivolino P.J., Kim M., Desai N., Young P., Norton C.R., Gridley T., Cardiff R.D., Cunha G.R. et al. Roles for NKX3.1 in prostate development and cancer. // *J. Genes and Dev.*, 1999, Vol. 13, p. 966-977.
 28. Xu L.L., Srikantan V., Sesterhenn I.A., Augustus M., Dean R., Moul J.W., Carter K.C., and Srivastava S. Expression profile of an androgen regulated prostate specific homeobox gene NKX 3.1 in primary prostate cancer. // *J. Urol.*, 2000, Vol. 163, p. 972-979 .
 29. Wang S.I., Parsons R., Ittmann M. Homozygous deletion of the PTEN tumor suppressor gene in a subset of prostate adenocarcinomas. // *J. Clin. cancer. Res.*, 1998, Vol. 4, p. 811-815.
 30. Montironi R., Magi-Galluzzi C., Muzzonigro G., Prete E., Polito M., Fabris G. Effects of combination endocrine treatment on normal prostate, prostatic intraepithelial neoplasia, and prostatic adenocarcinoma. // *J. Clin. Pathol.*, 1994, Vol. 47, p. 906-913.
 31. ფოსფატიდილინოზიტოლები ფოსფორის ჯგუფის არსებობით 3' მდგომარეობაში. სოლომონია რ. // *ბიოქიმია*, თავი 28, გვ. 594-595, 2000, თბილისი.
 32. Van der Kwast T.H., Ruizeveld de Winter J.A., Trapman J. Androgen receptor expression in human prostate-cancer. // *J. Urol. Pathol.*, 1995, Vol. 3, p. 200-222.
 33. Voeller H.J., Augustus M., Madike V., Bova G.S., Carter K.C., Gelmann, E.P. Coding region of NKX3.1 a prostate-specific homeobox gene on 8p21, is not mutated in human

- prostate cancer. // *J. Cancer Res.*, 1997, Vol. 57, p. 4455-4459.
34. Haggman M.J., Wojno K.J., Pearsall C.P., Macoska J.A.. Allelic loss of 8p sequences in prostatic intraepithelial neoplasia and carcinoma. // *J. Urology*, 1997b, Vol. 50, p. 643-647.
 35. Зезеров Е. Г. Гормональные и молекулярно-биологические факторы патогенеза рака предстательной железы. // *Ж. Вопр. Онкологии*, 2001, Т. 47, N 2, ст. 174-181.
 36. Ruijter E., van de Каа C., Miller G., Ruiter D., Debruyne F., Schalken J. Molecular genetics and epidemiology of prostate carcinoma. // *J. Endocrin. Rev.*, 1999 Vol. 20, p. 22-45.
 37. Russell P.J., Bennett S., Stricker P. Growth factor involvement in progression of prostate cancer. // *J. Clin. Chem.*, 1998 , Vol. 44, p. 705-723.
 38. Ly L.H., Zhao X.Y., Holloway L., Feldman D. Liarozole acts synergistically with 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 to inhibit growth of DU 145 human prostate cancer cells by blocking 24-hydroxylase activity. // *J. Endocrinology*, 1999, Vol. 140, p. 2071-2076.
 39. John Digiovanni, Kaoru Kiguchi., Anita Frijhoff, Eric Wilker, David K. Bol. at al. Deregulated expression of insulin-like growth factor 1 in prostate epithelium leads to neoplasia in transglutininic micl // *J. Proc. Nath. Acad. Sci.*, 2000, Vol. 97, Issue 7, p. 3455-3460.
 40. Mantzoros C.S., Tzonou A., Signorello L.B., Stampfer M., Trichopoulos D., Adami H.O. Insulin-like growth factor 1 in relation to prostate cancer and benign prostate hyperplasia. // *J. Cancer*, 1997, Vol. 76, p. 1115-1118.
 41. Зезеров Е.Г. Патогенетическое, диагностическое значение факторов роста, цитокинов, индукторов и ингибиторов апоптоза при раке предстательной железы. // *Ж. Клин. лаб. диагност.*; 1999, №9, ст.11-16.
 42. Dorai T., Perlman H., Walsh K., Shabsigh A., Goluboff E.T., Olsson C.A., Buttyan R.A. Recombinant defective adenoviral agent expressing anti-bcl-2 ribozyme promotes apoptosis of bcl-2-expressing human prostate cancer cells. // *J. Cancer*, 1999, Vol. 82, p. 846-852.
 43. Huynh H., Seyam R.M., Brock G.B. Reduction of ventral prostate weight by finasteride is associated with suppression of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-I receptor genes and with an increase in IGF binding protein 3. // *J. Cancer Res.*, 1998, Vol 58, p. 215-218.
 44. Peehl D.M. Prostate specific antigen role and function. // *J. Cancer*, 1995, Vol. 75, p.2021-2026.
 45. Зезеров Е.Г. Простатспецифический мембранный антиген как новый высокоспецифический маркер рака предстательной железы. // *Ж. Клин. лаб. диагност.*, 1999, №9, ст. 19-20.

46. Kawakami M., Nakayama J. Enhanced expression of prostate-specific membrane antigen gene in prostate cancer as revealed by in situ hybridization. // *J. Cancer Res.*, 1997, Vol. 57, p. 2321-2324.
47. Bonkhoff H., Fixemer T., Remberger K. Relation between Bcl-2, cell proliferation, and the androgen receptor status in prostate tissue and precursors of prostate cancer. // *J. Prostate*, 1998, Vol. 1, p.251-258.
48. Коваленко Д.В., Зеленин А.В. Молекулярные механизмы антипролиферативного действия витамина К₃ на клетки линии JURKAT // *Ж. Биохимия*, 1999, №4, ст. 558-563.
49. Zhau H.Y., Chang S.M., Chen B.Q., Chung W. K. et al. Androgen-repressed phenotype in human prostate cancer // *J. Cell Biology*, 1996, Vol. 93, p. 15152-151557.
50. Albers P., Heicappell R., Schwaibold H. et. al. Erythropoetin in urologic oncology. // *J. European Urology*, 2001, Vol. 39, p. 1-8.
51. Patricia D., Firoozeh S., Salek. et. al. DHEA and DHEA-S: A Reviewю // *J. Clinical Pharmacology*, 1999, Vol. 39, p. 327-248.
52. Lin M.F., Meng T.C., Rao P.S. Expression of Human Prostatic Acid Phosphatase Correlates with Androgen-stimulated cell Proliferation in Prostate Cancer Cell Lines. // *J. Biol. Chem.*, 1998, Vol. 273, p. 5939-5947.
53. Goascogne C.L., Robel P., Gouezou M., Sananes N., Baulieu E-E. Neurosteroids: cytochrome P-450_{STC} in rat brain. // *J. Science*, 1987, Vol. 237, p. 1212-1215.
54. Regelson W., Loria R., Kalimi M. Dehydroepiandrosterone (DHEA)_the „mother steroid”: I. Immunologic action. // *J. Ann NY Acad Sci.*, 1994, Vol. 719, p. 553-563.
55. Birkenhager-Gillesse E.G., Derksen J., Lagaay A.M. Dehydroepiandrosterone sulphate (DHEA-S) in the oldest old, aged 85 and over. // *J. Ann NY Acad Sci.*, 1994, Vol. 719, p. 543-552.
56. Her C., Szumlanski C., Aksoy I.A., Weinshilboum R.M. Human jejunal estrogen sulfotransferase and dehydroepiandrosterone sulfotransferase: immunochemical characterization of individual variation. // *J. Drug. Metab. Disposition.*, 1996, Vol. 24, p. 1328-1335.
57. Firoozeh S., Salek. et. al. The Influence of Hormones and Pharmaceutical Agents on DHEA and DHEA-S Concentrations: A Review of Clinical studies. // *J. Clin. Pharmacol.*, 2002, Vol., 42, p. 247-266.

58. Labrie F., Belanger A., Casan L. et al. Marked decline in cerum concentrations of adrenal C₁₉ sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997, Vol. 82, p. 2396-2402.
59. Orentreich N., Brind J.L., Rizer R.L., Vogelman J.H. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, Vol. 59. p. 551-555.
60. Hedman M., Nilsson E., Dela Torre B. Low sulpho-conjugated steroid hormone levels in systemic lupus erythematosus (SLE). // *J. Clin. Exp. Rheumatol.*, 1989, Vol. 7, p.583-588.
61. Chezzi P., Di Santo E., Foddi C., Barbaccia M.L., Mennini T Neurosteroid levels are increased in vivo after LPS treatment and negatively regulate LPS-induced tumor necrosis factor production. // *J. Eur. Cytokine Netw.*, 2000, Vol. 11, p. 464-469.
62. Bornstein S.R., Wolkersdörfer G.W, Tacchnitz R., Preas H.L., Chrousos G.P., Suffredine A.F. Plasma dehydroepiandrosterone levels during experimental endotoxemia and anti-inflammatory therapy in humans. // *J. Crit. Care. Med.*, 2000, Vol. 28, p.2103-2106.
63. Schuld A., Mullington J., FRIESS E. et. al. Changes in Dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA - Sulfate Plasma Levels during Experimental Endotoxemia in Helthy Volunteers . // *J. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2000, Vol. 85, p. 4624-4629.
64. Wolkowitz O.M., Reus V.I., Roberts E., Manfredi F. Antidepressant and cognition-enhancing effects of DHEA in major depression. // *J. Ann NY Acad. Sci.*, 1995, Vol. 774, p. 337-339.
65. Wolkowitz O.M., Reus V.I., Keebler A., Nelson N. et al. Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. // *J. Psychiatry*, 1999, Vol. 156, p. 646-649.
66. Tollefson G.D., Haus E., Garrey A.J., Evans M.J., Tuason V,B. 24 hour urinary dehydroepiandrosterone sulfate in unipolar depression treated with cognitive and/or pharmacotherapy. // *J. Ann Clin. Psychiatry*, 1990, Vol. 2, p. 39-45.
67. Padgett D.A., Sheridan J.F., Loria R.M. Steroid hormone regulation of a polyclonal T_H2 immune response. // *J. Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1995, Vol. 774, p. 291-293.
68. Rao M.S. et al. Effect of castration on DHEA-S induced hepatocarcinogenesis in male rats. // *J. Anticancer Res.*, 2002, Vol. 22, p. 1409-1411.
69. Straub R.H., Konecna L., Hrach S. et al. Serum Dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA Sulfate Are Negatively correlated with Serum Interleukin-6 (IL-6), and DHEA Inhibits IL-6 Secretion from Mononuclear Cells in Man in vitro: Possible Link between Endocrinosenescence and Immunosenscence. // *J.Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1998, Vol. 83, p. 2012-2017.

70. Parker L.N., Odell W.D. Control of adrenal androgen secretion // J. Endocr. Rev., 1980, Vol. 1, p. 392-410.
71. Nieschlag E., Loriaux D. L., Ruder H. J., Zucker I. R., Kirschner M. A., Lipsett Mm B. The secretion of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulphate in man // J. Clin. Endocr., 1973, Vol. 57, p. 123-134.
72. Ohashi M., Kato K. et al. Adrenocortical responsiveness to graded ACTH infusions in normal young and elderly human subjects. // J. Gerontology, 1986, Vol. 32, p. 43-51.
73. Adinoff B., Cantey J.M., Martin P.R., Linnoila M. Response of dehydroepiandrosterone to corticotropin-releasing hormone stimulation in alcohol-dependent subjects. // J. Biol. Psychiatry, 1996, Vol. 40, p. 1305-1307.
74. Murakami K., Nakagawa T., Yamashiro G., Araki K., Akasofu K. Adrenal steroids in serum during danazol therapy, taking into account cross-reactions between danazol metabolites and serum androgens. // J. Endocr., 1993, Vol. 40, p. 659-664.
75. Moutos D., Smith S., Zacuk H. The effect of monophasic combinations of ethinyl estradiol and norethine on gonadotropins, androgens and sex hormone binding globulin: a randomized trial. // J. Contraception, 1995, Vol. 52(2), p. 105-109.
76. Бабичев В.Н., Марова Е.И., Кузнецова Т.А., Адамская Е. Рецепторные механизмы гормонального сигнала в нейроэндокринологии. // Ж. Экспериментальная эндокринология, 2000, № 3, с. 33-35.
77. Lobo R.A., Kletzky O.A., Kaptein E.M. Prolactin modulation of dehydroepiandrosterone sulfate secretion. // J. Obstet. Gynecol., 1980, Vol. 138, p. 632-636.
78. Vermeulen A., Suy E., Rubens R. Effect of prolactin on plasma DHEA(s) levels. // J. Clin. Endocrinol. Metabol., 1977, Vol. 44, p. 1222-1225.
79. Marshall S., Gelato M., Meites J. Serum prolactin levels and prolactin binding activity in adrenals and kidneys of male rats after dehydration, salt loading and unilateral nephrectomy. // J. Proc. Soc. Exe. Biol. Med., 1975, Vol. 149, p. 185-188.
80. Huggins C., Hodges C.V. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. // J. Urol., 2002, Vol. 168, p. 9-12.
81. Marcelli M., Cunningham G.R. Hormonal signaling in prostatic hyperplasia and neoplasia. // J. Clin Endocrinol Metab., 1999, Vol. 84, p. 3463-3468.
82. Donald S. Coffey. The function and control of the Prostate gland and the sex accessory tissues. Prostate cancer. // J. Urology, 1990, p. 70-92.

83. Tenniswood M. Role of epithelial-stromal interactions in the control of gene expression in the prostate: an hypothesis. // J. Prostate, 1986, Vol. 9. p. 75-85.
84. Nishi M., Matuo Y., Nakamoto T. In vitro cell development. // J. Biol., 1988, Vol. 24, p. 778-786.
85. Bruchovsky N., Snoek R., Rennie P.S., Akakura K., Goldenberg L.S., Gleave M. Control of tumor progression by maintenance of apoptosis. // J. Prostate Suppl., 1996, Vol. 6, p. 13-21.
86. Rashid M.H., Chaundhary U.B. Intermittent Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. // J. The Oncologist, 2004, Vol. 9. p. 295-301.
87. Peters C.A., Barrack E.R. Androgen receptor localization in the human prostate: demonstration of heterogeneity using a new method of steroid receptor autoradiography. // J. Steroid Biochem., 1987, Vol. 27. p. 533-541.
88. Ware J.L. Prostate cancer progression. Implications of histopathology. // J. Pathol., 1994, Vol. 145, p. 983-993.
89. Wernert N., Gerdes J., Loy V., Seitz G., Scherr O., Dhom G. Investigations of the estrogen (ER-ICA-test) and the progesterone receptor in the prostate and prostatic carcinoma on immunohistochemical basis. // J. Virchows. Arch . A. Pathol . Anat. Histopathol., 1988, Vol. 412, p. 387-391.
90. Bruchovsky N., Snoek R., Rennie P.S, Akakura K., Goldenberg L.S., Gleave M. Control of tumor progression by maintenance of apoptosis. // J. Prostate Suppl., 1996, Vol.6, p.13-21.
91. Георгиев Г.П. Как нормальная клетка превращается в раковую. // Ж. Соросовский образовательный журнал, 1999, № 4, ст. 17-22.
92. Griffiths K., Akaza H. et. al. Proceedings of the International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia. // Paris, 1991, p. 25-45.
93. White V., Pruden M., Giles G., Collins J., Jamrozik K., Inglis G., Boyages J., Hill D. The management of early breast carcinoma before and after the introduction of clinical practice guidelines. // J. Cancer, 2004, Vol. 101, p.476-485.
94. Razin A., Riggs A.D. DNA methylation and gene function. // J. Science, 1980, Vol. 210, p. 604-610.
95. Umbas R., Schalken J.A., Aalders T.W., Carter B.S., Karthaus H.F., Schaafsma H.E., Debruyne F.M., Isaacs W.B. Expression of the cellular adhesion molecule E-cadherin is reduced or absent in high-grade prostate cancer. // J. Cancer Res., 1992, Vol. 52, p.5104-5109.
96. Sluysen M., Mester J. Oncogenes homologous to steroid receptors? // J. Nature, 1985, Vol. 315, p.543-546.

97. Claessens F., Celis L., Peeters B., Heyns W., Verhoeven G., Rombauts W. Functional characterization of an androgen response element in the first intron of the C3 (1) gene of prostatic binding protein. // J. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1989, Vol. 164, p.833-840.
98. De Voogt H.J., Suciú S., Sylvester R., Pavone-Macaluso M., Smith P.H., de Pauw M. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with advanced prostatic cancer: results from 2 European Organization for Research on Treatment of Cancer trials.// J Urol., 1989, Vol. 141, p.883-888.
99. Soloway M.S., Hardeman S.W., Hickey D., Raymond J., Todd B., Soloway S., Moinuddin M. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. // J.Cancer, 1988, Vol. 61, p.195-202.
100. Geller J., Candari C.D. Comparison of dihydrotestosterone levels in prostatic cancer metastases and primary prostate cancer. // J. Prostate, 1989, Vol. 15 , p.171-175.
101. Hickey D., Todd B., Soloway M. Pre-treatment testosterone levels: significance in androgen deprivation therapy. // J. Urol., 1986, Vol. 136, p. 1038-1040.
102. Lein M., Jung K., Elgetia U., Patras T., Stephan C. // J. Comparison of the Clinical Validity of Free Prostate-Specific Antigen, Alpha-1 Antichymotrypsin-Bound Prostate-Specific Antigen and Complexed Prostate-Specific Antigen in Prostate Cancer Diagnosis. // J. European Urology, 2001, Vol. 39, p 57-64.
103. Arai Y., Yoshika T., Yoshida O. Prognostic significance of prostate specific antigen in endocrine treatment for prostatic cancer.// J. Urol. , 1999, Vol. 144, p. 1415-1419.
104. Сивков А. В., Аполихин О. И., Алфимов А. Е., Прохоров А. В. // Проблема рака предстательной железы: Тезисы международного симпозиума. Минск, 1996, с. 55.
105. Newling D. W. W. // European School of Urology. Symposium on Hormone Escaped Prostate cancer. St. Petersburg, 1998, p. 6.
106. Lillehoj H. S. et al. Monoclonal antibodies to human prostatic acid phosphatase: Probes for antigenic study. // Proc. Natl. Acad. Scie. USA, 1982. Vol. 79, p. 5061.
107. Loo R. et al. Measurements of prostate tissuespecific markers: Prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase. // J. Clin. Immun., 1986, Vol. 9, p. 153.
108. Myers R. P., Oesterling J. E., Zincke H., Lieber M.M. // American Urological Association. Annual Meeting. New Orleans, 1990, p. 34.
109. Srikantan V. et al. PCGEM1 a prostate-specific gene is overexpressed in prostate cancer. // J. Proc. Natl. Acad.Sci. USA, 2000, Vol. 97, p.12216-12221.

110. Suzuki H., Freije D., Nusskern D. R., Okami K., Cairns P., Sidransky D., and Bova G. S. Interfocal heterogeneity of PTEN/MMAC1 gene alternations in multiple metastatic prostate cancer tissues. // *J. Cancer Res.*, 1998, Vol. 58, p. 204-209.
111. Lloyd R. V., Erickson L. A., Jin L., Kulig E., Qian X., Scheithauer B.W. p27Kip1: A multifunctional cyclin-dependent kinase inhibitor with prognostic significance in human cancers. // *J. Pathol.*, 1999, Vol. 154, p. 313-323.
112. Vis A. N., Noordzij M. A., Fitoz K., Schroder F. H. Prognostic value of cell cycle proteins p27Kip1 and MIB-1, and the cell adhesion protein CD44s in surgically treated patients with prostate cancer. // *J. Urol.*, 2000, Vol. 164, p. 2156-2161.
113. Bookstein R., Rio P., Madreperla S. A., Hong F., Allred C., Grizzle W. E., Lee W. H. Promoter deletion and loss of retinoblastoma gene expression in human prostate carcinoma. // *J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1990, Vol. 87, p. 7762-7766.
114. Li C., Larsson C., Futreal A., Lancaster J., Liu Y., Ekman P., Auer G. et al. Identification of two distinct deleted regions on chromosome 13 in prostate cancer. // *J. Oncogene*, 1998, Vol. 16, p. 481-487.
115. Gu K., Mes-Masson A. M., Gauthier J., and Saad F. Analysis of the p16 tumor suppressor gene in early-stage prostate cancer. // *J. Mol. Endocrinol.*, 1998, Vol.8, p. 230-239.
116. Drobnjak M., Osman I., Scher H. I., Fazzari M., and Cordon-Cardo C. Overexpression of Cyclin D1 is associated with metastatic prostate cancer to bone // *J. Clin. Cancer Res.*, 2000, Vol. 6, p. 1891-1895.
117. Geck P., Maricel V., Soto A.M. Androgen-induced proliferative quiescence in prostate cancer cells: The role of As3 as its mediator // *J. Cancer Res.*, 2000, Vol. 97, p. 10185-10190.
118. Ibanez L. et al. Ovarian 17-hydroxyprogesteron hyperresponsive – ress to gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist challeng in women with polycystic ovary syndrome in not mediated by luteinizing hormone hepersecretion: evidence from GnRH agonist and human chorionic gonadotropin stimulation testing. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, Vol. 81, p. 4103-4107.
119. Hasts I., Iliva I., Effect on the erythrocytes of the Ca^{2+} / Mg^{2+} -ATP-ase activity. // *J. Molecular and Cellular Biochemistry*, 1989, Vol. 1, p. 87-93.
120. Панченко Л.Ф., Герасимов Л. М., Ноздрачева Л.И., Корякина Г. А. Накопление малонового диальдегида в изолированной печени крыс. // *Ж. Вопр. Мед. Хим.*, 1974, т. 20, вып. 3, стр. 321.
121. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R., j. Protein measurement with the Folin phenol reagent. // *J. Biol. Chem.*, 1951, Vol. 193, P. 265-275.

122. Laemmli V. K. Cleavage of structural proteins during assembly of the head of bacteriophage T₄ // J. Nature, 1970, Vol. 227, p. 680-685.
123. Лишко В., Малышев М., Гревизирская Т. Изучение взаимодействия Na⁺/K⁺-азы мембрани и теней эритроцитов оубаином. // Ж. Биохимия, 1974, т. 39, вып. 1, ст. 60-66.
124. Практикум по общей биохимии. Филипович Ю.Б., Егорова Т.А., Севастьянов Г.А. Москва, 1975, ст. 278.
125. Электрофорез клеток крови в норме и патологии. Харамоненко С.С., Ракитянская А.А. Минск: Беларусь, 1974. ст. 95-106.
126. Гистохимия. // Пирес А. П. Кн. М., 1986, ст. 345-347.
127. Электронная микроскопия для начинающих. Уикли Б. 1975.ст. 62-76.
- 127'. Vernon E., Weldon M.D., Harry Neuwirth M.D., Patrick M., Bennett M.D. Hormonal Therapy. Endocrine control of prostate cancer. // T. Marin Urology, 2005, p. 1-5.
128. Cormik M. DHEA-S inhibits prostate cancer //J. Euro. Urology, 1999, Vol. 35, p.464-467.
129. ალიბეგაშვილი მ. სისხლის ერითროციტების მემბრანული რეგულაციის ცვლილების შესწავლა სიმსივნური ზრდის დროს (წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია, წინამდებარე ჯირკვლის ადენოკარცინომა) // ბ.მ.კ. დის. 2003 წ. თბილისი.
130. Schroder F.U., Rohrborn C.G. Endocrine Management of Prostate Cancer // XI-th Congress of the European Association of Urology, 1994, 13-16 July, IcE Berlin.
131. Longcope C. //Dehydroepiandrosterone metabolism //J. Endocrinol. 1996, Vol. 150, p. 125-127.
132. Доманский В.Ю. Функциональное состояние и фосфолипидный состав эритроцитов у больных раком молочной железы // Ж. Вop. Онк.,1992, № 1-3, ст. 1194-1202.
133. Lopez-Revuelta A., Jose I., Gallogo S. Increase in vulnerability to oxidative damage in cholesterol-modified erythrocytes exposed to t-BUOOH // J. Biochemica et Biophysica Acta, 2005, Vol. 1734, p. 74-85.
134. Патофизиология крови. Шифман Фр. Дж. 2000, гл.3, ст. 70-121.
135. Мардарь А.и., Чернецкий И.Я., Кричун И.И., Коваленко С.В. Динамика изменений цитохимических и морфологических показателей функций эритроцитов при нарушениях мозгового кровообращения у больных гипертонической болезнью. // Ж. Неврологии и Психиатрии, 1998, №3, ст. 23-26.

136. Карабанов Г.Н., Огий И.И., Решетова Л.А. Микроциркуляция у больных раком желудка-кишечного тракта и некоторые возможности коррекций её нарушений. // Ж. Вопр. Онкологии, 1998, 44 (6), ст. 672-675.
137. Минеев В. Н. Роль эритроцитов в патогенезе бронхиальной астмы. Нетрадиционные аспекты. // Ж. Педиатрии, 1990, №4 ст. 119-125.
138. ჩახუნაშვილი ვ. ათეროსკლეროზის ადრეული დიაგნოსტიკა და პრევენციის საკითხები კლინიკურ ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული ანალიზის საფუძველზე. //მ.მ.კ., დის., 2002, თბილისი.
139. Шаблин В.Н. и др. Иммунологические и физико-химическое эффекты действия лазера на виологические объекты. // Ж. Педиатрия, 1990, №4, ст. 119-125.
140. Ломидзе И. Влияние лазерного излучения на показатели красной крови. // Кан. Дисс. Наук, 1998, Тбилиси.
141. Chasis J.A., Mohandas N. Erythrocyte membrane deformability and stability: two distinct membrane properties that are independently regulated by skeletal protein associations.// J. Cell Biol., 1986, Vol. 105, p. 343-350.
142. Palek J., Sahr K.E. Mutations of the red blood cell membrane proteins: from clinical evaluation to detection of the underlying genetic defect. // J. Blood, 1992, Vol. 80, P. 308-330.
143. ალიბეგაშვილი მ., ცხომელიძე მ., ლომსაძე ბ., მანაგაძე ლ., ჩიგოგიძე თ., კოტრიკაძე ნ., პროსტატის სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სისხლის ერითროციტების მემბრანული ცილების დაყოფა პოლიაკრილამიდის გელში. // საქ. მეც. აკად. მაცნე, ბიოლ. სერ. A, 2002, ტ. 28 №5-6, გვ. 445-451.
144. Ideguchi H., Okubo K., Ishikawa A., Futata Y., Hamasaki N. Band 3-Memphis is associated with a lower transport rate of phosphoenolpyruvate.// J. Haematol., 1992, Vol.82, p.122-125.
145. Tanner M.J. Molecular and cellular biology of the erythrocyte anion exchanger (AE1). // J. Semin Hematol., Vol. 30, p. 34-57.
146. Сторожок С.А. О механизмах токсического воздействия этанола на систему красной крови. // Автореф. Дис. Канд.мед. наук, Челябинск, 1984.
147. Kay M.M., Bosman G.J., Lawrence C. Functional topography of band 3: specific structural alteration linked to functional aberrations in human erythrocytes. // J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1988, Vol. 85, p. 492-496.
148. Алибегашвили М.Р., Зурабашвили З.А., Джишкариани О.С., Габуния Г.Д., Манагадзе Л.Г., Чигогидзе Б.А., Котрикадзе Н. Структурные показатели эритроцитов, как

- изменение одного из факторов в патогенезе опухолей простаты // Ж. Geor. Med. News, 2001, #1(70), ст. 8-12.
149. Conboy J., Marchesi S., Kim R., Agre P., Kan YW., Mohandas N. Molecular analysis of insertion/deletion mutations in protein 4.1 in elliptocytosis. II. Determination of molecular genetic origins of rearrangements. // J. Clin. Invest., 1990, Vol. 86, p.524-530.
 150. Marchesi S.L., Conboy J., Agre P., Letsinger J.T., Marchesi V.T., Speicher D.W., Mohandas N. Molecular analysis of insertion/deletion mutations in protein 4.1 in elliptocytosis. I. Biochemical identification of rearrangements in the spectrin/actin binding domain and functional characterizations.// J. Clin. Invest., 1990, Vol. 86, p. 516-523.
 151. Sung L.A., Chien S., Fan Y.S., Lin C.C., Lambert K., Zhu L., Lam J.S., Chang L.S. Human erythrocyte protein 4.2: isoform expression, differential splicing, and chromosomal assignment.// Blood, 1992, Vol. 88, p.11022-11026.
 152. Jarolim P., Palek J., Amato D., Hassan K., Sapak P., Nurse G.T., Rubin H.L., Zhai S., Sahr K.E., Liu S.C. Deletion in erythrocyte band 3 gene in malaria-resistant Southeast Asian ovalocytosis. // J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1991, Vol. 88, p. 11022-11026.
 153. Гончарова Е. Е. И., Пинаев Г.П. Белки цитоскелета эритроцитов. // Ж. Цитология, 1988, Т. 30, №1, ст. 5-18.
 154. Goodman S.R., Shiffer K.A., Casiria L. et.al Identification of the molecular defect in the erythrocyte membrane skeleton of some kindreds with hereditary spherocytosis. // J. Blood, 1982, Vol. 60, p. 772-784.
 155. Иванова И.В., Савина Л.С. Изменение белков мембраны эритроцитов при пароксимальной ночной гемоглобинурии. // Ж. Медицина, 1981, Т. 26, № 1, ст. 34-37.
 156. Солодилова М.А. Роль генетических и средовых факторов в детерминаций количественного содержания основных белков мембраны эритроцитов человека. // Дис. на соискание ученой степени к.б.н.-М. 1999, ст. 160.
 157. Блюменверг Л.Г., Гонинберг Э.М., Дедерер А.Ю. Сравнительное исследование белков цито-золя нормальных и опухолевых тканей яйчников методом электрофореза в полиакриламидном геле. // Ж. Вопросы онкологии, 2001, Т. 47, № 4, ст. 271-281.
 158. Карелин А.А., Филиппов М.М., Яукин О.Ю. Протеолитическая деградация гемоглобина в эритроцитах приводит к образованию биологически активных пептидов. // Ж. Биоорганическая химия, 1998, Т.24, №4, ст. 271-281.
 159. Микаелян Н.П., Князев Ю.А., Микаелян А.Е. и др. Состояние липид-белковых комплексов в мембране эритроцитов при позднем гестозе. // Ж. Бюлл. exper. биол. и мед., 2001, Т.132, №7, ст. 80-83.

160. Горбачева М.И. Белковый состав мембран эритроцитов человека, фракционированных в ступенчатом градиенте декстрана. // Ж. Гемато. И трансфиз., Москва, Медицина, 1987, Т. 32, №10, ст. 28-32.
161. Антонов В.Ф. Мембранный транспорт // Ж. Соросовский образовательный журнал, 1997, №6, ст. 14-20.
162. Zirjian Xie., Ting Cai. Na⁺/K⁺-ATP-ase-Mediated signal Transduction: From Protein Interaction to Cellular Function. // J. Molecular Interventions, 2003, Vol. 3, p. 157-168.
163. Pressley T. A. Ionic regulation of Na⁺/K⁺-ATP-ase expression. // J. Semin. Nephrol., 1992, Vol. 12, p. 67-71.
164. Staines H. M., Ellory J. C., Kirk K. Perturbation of the pump-leak balance for Na and K in malaria-infected erythrocytes. // J. Cell Physiology, 2001, Vol. 280, p. 1576-1587.
165. Kolanjiappan K., Manoharan S., Kayalvizhi M. Measurement of erythrocyte lipids, lipid peroxidation, antioxidants and osmotic fragility in cervical cancer patients. // J. Clinica Chimica Acta, 2002, Vol. 326, p. 143-149.
166. შინაგანი სნეულებანი. // ნ. ტატოშვილი, სიმონია. თბილისი, 1999. თავი IX, გვ. 399-419.
167. Beauge L. Breakdown of Na⁺/K⁺ ATP-ase spoenzymes formed from ATP and from inorganic Phosphate during Na-ase activity response to Na⁺ and K⁺ ions. // J. Biochem., 2001, Vol. 268, p. 627-5632.
168. Mirsamadi M., Nourmohamadi I., Imamian M. Comparative study of serum Na⁺ and K⁺ levels in seline cataract patients and normal individuals. // J. Med. Sci., 2001, Vol. 1, p. 165-169.
169. Marban E., Tsien R. W. Enhancement of calcium current during digitalis inotropy in mammalian heart: positive feed-back regulation by intracellular calcium? // J. Physiol., 1982, Vol. 329, p. 589-614.
170. Xie Z., Kometiani P., Liu J., Li J., Shapiro J. I. Intracellular reactive oxygen species mediate the linkge of Na⁺-K⁺-ATP-ase to hypertrophy and its marker genes in cardiac myocytes. // J. Biol. Chem., 1999, Vol. 274, p. 19323-19328.
171. Contreras R.G., Shoshani L., Flores-Maldonado C., Lazaro A. Relationship between Na⁺/K⁺-ATP-ase and cell attachment. // J. Cell Sci., 1999, Vol. 112, p. 4223-4232.
172. Haas M., Wang H., Tian J., Xie Z. Src-mediated intereceptor cross-talk between the Na⁺/K⁺-ATP-ase and EGF receptor relays the signal fromouabain to mitogen-activated protein kinases. // J. Biol. Chem., 2002, Vol. 277, p. 18694-18702.

173. Haas M., Askri A., Xie Z. Involvement of Src and epidermal growth factor receptor in the signal transducing function of Na⁺/K⁺-ATP-ase. // J. Biol. Chem., 2000, Vol. 275, p. 27832-27837.
174. Prenzel N., Fischer O. M., Streit S., Hart S., Ullrich A. The epidermal growth factor receptor family as a central transduction and diversification. // J. Endocr. Relat., 2001, Vol. 8, p. 11-31.
175. Кальнова И.Ю., Ралмитина И.Р. Изменение фосфолипидного состава и антиокислительной активности липидов эритроцитов при опухолях молочной железы и их радиационном лечении. //Ж. Биохимия, 1980, Т. 45, вып. 9, ст. 1646-1653.
176. Janrefelt J. Lipid requirements of functional membrane structures as indicated by the reversible inactivation of Na⁺/K⁺-ATP-ase. // J. Biochem. Biophys. Acta, 1972, Vol. 266, p. 91-96.
177. Metz J.R., Erwin H., Flek G. Regulation of branchial Na⁺/K⁺-ATP-ase in common carp *Cyprinus carpio* L. acclimated to different temperatures. // J. Experimental Biology, 2003, Vol. 206, p. 2273-2280.
178. Spady T. J., Mc Comb R.D., Shull J.D. // The Endocrine Society. Program Abstracts. New Orleans. Louisiana, 1998, p. 126.
179. Кашулина А.П., Терещенко И.П. Изменения эритроцитов при злокачественных новообразованиях. //Ж. Пат. Физиол., 1985, №5, с.76-82.
180. Сигал В.Л., Осадчий П.В., Гусев А. Н. О механизме изменения электрофоретической подвижности эритроцитов при СВЧ-облучении // Ж. Биофизика, 1984, Т.29, вып. 3, ст. 852-857.
181. Матюшичев В.Б., Шарматова В.Г. Влияние строфантина на электрофоретическую подвижность эритроцитов при её различном исходном уровне. // Ж. Биофизика, 1984, т. 40, вып. 3, ст. 694-695.
182. Damiano E.R. The effect of the endothelial-cell glycocalyx on the motion of red blood cells through capillaries. // J. Microvasc Res., 1998, Vol. 55, p. 77-91.
183. Электрофорез клеток крови в норме и патологии. Харамоненко С.С., Ракитянская А.А. Минск: Беларусь, 1974. гл. 4, ст. 40-55.
184. Логинов В.А. Изменения заряда эритроцитарной мембраны при импульсного электромагнитного поля. // Ж. Биофизика, 1991, т. 36, вып. 4, ст. 614-620.
185. Hayashi H., Fujii M., Yoshikumi C., Kawai Y., Watanabe N., Watanabe K., Fusama M., Shishido H. Changes in electrophoretic mobility pattern of erythrocytes in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. // J. Clin. Lab. Immunol., 1987, Vol. 23, p. 77-81.

186. Чижевский А.Л. Биофизические механизмы реакций оседания эритроцитов. // Ж. Наука, 1980, ст. 178.
187. Гистология. Улумбеков Э.Г., Четышев Ю.А. 2001, с. 103-119.
188. Минеев В.Н. Роль эритроцитов в патогенезе бронхиальной астмы. Нетрадиционные аспекты // Ж. Педиатрия, 1990, №4, ст. 119-125.
189. Pawson C. et al. Energy and erythrocytes function in the injured patients // J. Haematol, 1998, Vol. 45, №4, p. 519-523.
190. Piomelli S., Carash L.M., Duvenport D.D. In vivo ability of glucose-6-phosphate dehydrogenase in Gd A-Gd. Mediterranean dehydrogenase in Mediterranean deficiency // J. Clin. Invest., 1986, Vol. 47, p. 940.
191. Leite A., Barretto O. Erythrocyte Glucose-6-phosphate dehydrogenase Activity Assay and Affinity for its Substrate under Physiological Conditions // J. Medical and Biological Research, 1998, Vol. 31, p. 1533-1535.
192. Гурцкая Н. Клиническая эффективность лазеротерапии при остром тонзиллите у детей и влияние на структуру эритроцитов. // Дисс. Кан. Мед. Наук., 1999, Тбилиси.
193. Donald M. Haemorrhathological aspects of thrombocytes. // J. Hematologi, 1987, Vol. 1, #6, p. 319-322.
194. Siegel I., Liu T., Gleicher N. Erythrocyte immune system // J. Lancet, 1981, Vol. 2, p. 256-559.
195. Toguranic I., Chandiere I. Enzymatic protection against peroxidative damage in isolated brain capillaries. // J. Neurochem., 1989, Vol. 48, #5, p. 123-128.
196. Красильников П. М. Влияние поверхностного заряда на деформационную динамику липидных мембран // Ж. Биоф., 2001, том 46, вып. 3, ст. 460-466.
197. Шаблин В.М. и др. Иммунологические и физикохимические эффекты действия лазера на биологические объекты. // Ж. Педиатрия, 1990, №4, ст. 119-125.