

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი
აღ. ნათიშვილის სახელობის მორფოლოგიის
ინსტიტუტი

ხელნაწერის უფლებით

ნატალია ქეზაძე

ისტრობენ-რეცეპტორები და ათეროგენული სტატუსი –
კუმუს კიბოს მორფოლოგიური თავისებურებებისა და
პრობნოზის ბიომარკერები

მედიცინაში დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად
წარმოდგენილი

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

სამეცნიერო ხელმძღვანელები: უჩა გაბუნია – მედიცინის მეცნიერებათა
დოქტორი, პროფესორი
ნონა კაკაურიძე – მედიცინის მეცნიერებათა
დოქტორი, პროფესორი



2010

სარჩევი

თემის აქტუალობა	3
კვლევის მიზანი და ამოცანები	5
ნაშრომის მეცნიერული სიახლე	6
ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება	8
ლიტერატურის მიმოხილვა	9
გამოყენებული მასალა და კვლევის მეთოდები	36
დანართი – საკუთარი მასალა	39
საკუთარ გამოკვლევათა შედეგები	44
მიღებული მონაცემების ანალიზი	55
ილუსტრაციები	65
დასკვნები	92
პრაქტიკული რეკომენდაციები	94
ლიტერატურის საძიებელი	96

თემის აქტუალობა

გულსისხლძარღვთა დაავადებები და ავთვისებიანი სიმსივნეები წარმოადგენს თანამედროვე მედიცინის ერთ-ერთ ურთულეს პრობლემას და, როგორც სიკვდილობისა და ინვალიდობის მიზეზი, იკავებს პირველ და მეორე ადგილს ყველა ინდუსტრიულად განვითარებულ ქვეყანაში. პრობლემის მაღალი სოციალური მნიშვნელობა ამართლებს მეურნალობის ძიების ნებისმიერ ახალ ვარიანტს. მეურნალობისა და პაციენტების ცხოვრების დონის ამაღლების ერთ-ერთ რეზერვს წარმოადგენს იმ საკითხების გადაწყვეტა, რომლებიც იმყოფება ონკოლოგიისა და ანგიოლოგიის მიჯნაზე.

ცნობილია, რომ ორგანიზმის მაკროპარამეტრებიდან, რომლებიც მოქმედებენ ძუძუს კიბოს განვითარებაზე, დიდი მნიშვნელობა ენიჭება წონასა და ლიპიდურ სტატუსს. ისინი მიეკუთვნებიან ფაქტორებს, რომლებიც ზემოქმედებენ იმუნურ სისტემაზე და ესტროგენების პროდუქციაზე. ხოლო ესტროგენების პროდუქციის მოშლა იწვევს ძუძუს კიბოს განვითარებას. ძუძუს კიბოს გავრცელებაზე აგრეთვე მოქმედებს სისხლის შრატში ლიპიდური ფრაქციების დისბალანსი (ჰიპერ- და დისლიპოპროტეინემია). ლიპიდები და ლიპოპროტეინები მონაწილეობენ იმუნომარეგულირებელი ეფექტების ფორმირებაში, აწარმოებენ ესტროგენების რეცეპტორული შეკავშირების მოდულირებას სამიზნე ქსოვილებში. ამიტომ პაციენტის ორგანიზმის ლიპიდური სტატუსის ცოდნამ, განსაკუთრებით დაავადების საწყის ეტაპზე, შესაძლებელია გარკვეული წვლილი შეიტანოს ძუძუს კიბოს მეურნალობის სტრატეგიაში.

საქართველოში სიკვდილობა გულსისხლძარღვთა დაავადებებისგან წამყვანი პოზიცია უკავია. უხშირესად სიკვდილის მიზეზს წარმოადგენს იშემიური დაავადების გართულებები, მათ შორის მიოკარდიუმის ინფარქტი და ტვინის სისხლის მიმოქცევის მწვავე დარღვევები, რომლებსაც საფუძვლად უდევს პროგრესირებადი ათეროსკლეროზი. როგორც ცნობილია, ათეროსკლეროზის წამყვან პათოგენურ ფაქტორს წარმოადგენს ლიპიდური ცვლის მოშლა, ამიტომ ლიპიდური პროფილის ცოდნა წარმოადგენს ათეროსკლეროზისა და მისი გართულებების რისკის განსაზღვრის აუცილებელ კომპონენტს.

ქალებს კლიმაქტერულ პერიოდამდე აღენიშნებათ ათეროსკლეროზის განვითარების მცირე რისკი, გამომდინარე იქიდან, რომ ესტროგენები დადებითად მოქმედებენ ლიპიდურ ცვლაზე.

წლების განმავლობაში გინეკოლოგები დიდ იმედებს ამყარებდნენ ჰორმონულ ჩანაცვლებით თერაპიაზე. არსებობდა აზრი, რომ ქალის სასქესო ჰორმონების გამოყენება საკვერცხეების ენდოკრინული ფუნქციის რეგრესის პერიოდში ხელს შეუშლის ათეროსკლეროზის განვითარების პროცესს. მაგრამ ჩატარებულმა კვლევებმა არ გაამართლა მოლოდინი. როგორც ადრინდელი გამოკვლევებიდან იყო ცნობილი, კვლავ დადასტურდა ის ფაქტი, რომ ჩვეულებრივი ზრდის ჰორმონდამოკიდებული ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარების რისკს (მაგ., ძუძუს კიბოს), რაც თავისთავად იყო ჰორმონული თერაპიის პროგნოზირებადი გვერდითი მოვლენა. გარდა ამისა აღმოჩნდა, რომ ჰორმონული ჩანაცვლებითი თერაპია არა მარტო არ ამცირებს გულსისხლძარღვთა დაავადებების წარმოქმნის რისკს, არამედ პაციენტების ზოგიერთ ჯგუფში ხელს უწყობს მათ განვითარებას. ბოლო წლების ამ კვლევების შედეგები გვაფიქრებს, რომ საჭიროა ათეროსკლეროზისა და ძუძუს კიბოს პროფილაქტიკის ახალი მეთოდების შემუშავება.

კვლევის მიზანი და ამოცანები

კვლევის მიზანს წარმოადგენს ძუძუს კიბოს ინვაზიურობისა და ავთვისებიანობის ინდივიდუალიზაცია ბიომარკერების ორიგინალური კომპლექსის (ასაკი, ესტროგენ-რეცეპტორების სტატუსი, ლიპიდური სპექტრი) საფუძველზე.

ამოცანები:

1. ძუძუს კიბოთი დაავადებულ ქალთა პოსტოპერაციული ისტორიების შესწავლა რეტროსპექტულად და ჰოსპიტალიზებულ პაციენტებში;
2. შესწავლილ მასალაში ესტროგენ-რეცეპტორების (ერ) სტატუსისა და მორფოლოგიური ფორმების დადგენა;
3. ამონარჩევ პაციენტებში გულის იშემიური დაავადებისა (გიდ) და მისი რისკ-ფაქტორების (ლიპიდური სტატუსი) დადგენა;
4. საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში ლიპიდური სპექტრის დადგენა;
5. ერ-ის სტატუსს, ძუძუს კიბოს ავთვისებიანობის მახასიათებლებს (მორფოლოგიური ფორმების, ინვაზიურობის და სტადიურობის საფუძველზე) და ლიპიდურ მაჩვენებლებს შორის კავშირის დადგენა სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფებში;
6. მასალის სტატისტიკური დამუშავების საფუძველზე კომპლექსური ბიომარკერების დადგენა ინვაზიურობისა და სტადიურობის პროგნოზირების მიზნით ასაკის ფაქტორის გათვალისწინებით;
7. მიღებული შედეგების საფუძველზე პრაქტიკული რეკომენდაციების შემუშავება და დანერგვა.

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე

ნაშრომის მეცნიერული სიახლეა ლიპიდური სპექტრის მახვენებლების როგორც ბიომარკერების გამოყენება ძუძუს კიბოს სხვადასხვა ფორმებისა და ერ-ის სტატუსის გათვალისწინებით ასაკოვან ასპექტში, ანუ ესტროგენით რეგულაციის თანდათანობითი რეგრესის პირობებში.

დადგინდა, რომ:

1. ესტროგენ-დადებითი (ერ „+“) კიბოს შემთხვევები მატულობს შუახნის ასაკში ათეროგენული ლიპიდების დაბალი მახვენებლების ფონზე, ესტროგენების შემცირების მიუხედავად;
2. ესტროგენ-უარყოფითი (ერ „-“) სიმსივნეების დროს არ ხდება ესტროგენების შეკავშირება სამიზნე ქსოვილების ერ-თან (ძუძუ, გულსისხლძარღვთა სისტემა, ღვიძლი), რის შედეგად პერიფერიულ სისხლში აღინიშნება ესტროგენების ნორმალური, ან მომატებული დონე, და მიმდინარეობს ათეროგენული ლიპოპროტეინების ფონზე და, ამდენად, დისლიპიდემია და ნორმალური, ან მაღალი რაოდენობის ესტროგენის მახვენებლები წარმოადგენს სამიზნე პოპულაციას ათეროსკლეროზული დაავადების და ერ „-“ ძუძუს კიბოს პროფილაქტიკისთვის;
3. ერ „-“ სიმსივნეების უჯრედები პროლიფერაციისა და გავრცელებისთვის მოიხმარს ქოლესტერინს, რაც გამოიხატება საერთო ქოლესტერინისა და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტერინის დაქვეითებაში. ტრიგლიცერიდების მომატება ამ დროს გამოწვეულია მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტერინის შემცირებით, რომელიც წარმოადგენს ამ მახვენებლის ერთ-ერთ რეგულატორს;
4. ერ „+“ სიმსივნეების გავრცელების მახვენებელია საერთო ქოლესტერინის, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტერინისა და ტრიგლიცერიდების მნიშვნელოვანი მომატება I სტადიისგან განსხვავებით, მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტერინის იგივე მახვენებლების დროს;

5. სადინროვანი კარცინომის (ძუძუს კიბოს ყველაზე გავრცელებული ფორმა) ავთვისებიანობას ახასიათებს საერთო ქოლესტერინის დაქვეითება დანარჩენი ათეროგენული ლიპიდების მომატების ფონზე.

თანამედროვე მედიცინაში ქალის პრემენოპაუზისა და მენოპაუზის პერიოდი გამოირჩევა ესტროგენ/პროგესტერონის დისბალანსით, რაზეც დიდადაა დამოკიდებული შემდეგი საკვანძო საკითხები:

- კლიმაქტერული სინდრომის განვითარება, რომლის დასარეგულურებლად ხშირად გამოიყენება ესტროგენები;
- ამ პერიოდს თანხვედბა გულის იშემიური დაავადების (გიდ) ინცინდენტების მატება პიკურ დონემდე, დისლიპიდემიის ფართო გავრცელება ამ პოპულაციაში, რაც ამ კატეგორიას გამოყოფს გიდ-ის მაღალი რისკის კატეგორიად. ამ დროს დისლიპიდემიის კორექციისთვის ფართოდ გამოიყენება ესტროგენები;
- ესტროგენების დისბალანსი იწვევს ჰიპოქოლესტერინემიას, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტერინის, ტრიგლიცერიდების, შემადგებელი სისტემის გააქტივებას, თრომბოზებს, ძუძუს კიბოს განვითარების მაღალ რისკს;
- ამდენად, ეს არის მაღალი რისკის პოპულაცია (50-70წწ) როგორც გიდ-ის, აგრეთვე ძუძუს კიბოს განვითარების თვალსაზრისით.

ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება

ძუძუს კიბოს მორფოლოგიისა და ლიპიდური ცვლის საფუძველზე გამოიყო გიდ-ის რისკის მქონე პაციენტთა ჯგუფი. ამიტომ მნიშვნელოვანია შეიქმნას პაციენტთა კონტინგენტი ინდივიდუალური უსაფრთხო მკურნალობისთვის, სადაც გათვალისწინებულ იქნება როგორც გიდ-ის, ასევე ძუძუს კიბოს რისკ-ფაქტორები, რათა არ მოხდეს ამ ორი პათოლოგიის პროგრესირების პროვოცირება. მკურნალობის დანიშნისას გათვალისწინებულ იქნება რისკ-ფაქტორების კორექცია.

ლიტერატურის მიმოხილვა

თანამედროვე მედიცინის წინაშე მთელი სიმწვავეთ დგას სიკვდილობის და ინვალიდობის განმაპირობებელი ორი უხშირესი ავადმყოფობის ავთვისებიანი სიმსივნეებისა და ათეროსკლეროზის საკითხი. ორივე ავადმყოფობა უპირატესად ასაკოვან ქალთა ხვედრია და ამიტომ მნიშვნელოვანია ამ ორ დაავადებას შორის არსებული ურთიერთობის გარკვევა.

განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ამ ურთიერთობის გარკვევა მენოპაუზის მდგომარეობაში მყოფ ქალებში, რადგან სწორედ ამ პერიოდში ხშირია როგორც ათეროსკლეროზი, ისე ძუძუს ეპითელური გენეზის სიმსივნეები, მათ შორის ძუძუს კიბოც, რომლის სიხშირეც საქართველოში მეტად მაღალია (სიხარულიძე ა., მადიჩი კ., ნემსაძე გ., 2000).

სტატისტიკური მონაცემებით დადგენილია, რომ ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადების საერთო სტრუქტურაში ძუძუს კიბოს პირველი ადგილი უკავია, განსაკუთრებით ხშირია იგი ეკონომიურად განვითარებულ ქვეყნებში (სიხარულიძე ა., მადიჩი კ., ნემსაძე გ., 2000).

მსოფლიოს მასშტაბით ქალთა პოპულაციაში დაავადების ყოველ მილიონ ახალ შემთხვევაზე ძუძუს კიბოზე მოდის შემთხვევათა 18% (McPherson K., Steel C. M., Dixon J. M., 2000).

დიდ ბრიტანეთში 40-50 წლის ქალებში სიკვდილობის ყველაზე გაგრძელებულ მიზეზს ძუძუს კიბო წარმოადგენს, რაც შეადგენს სიკვდილობის 1/5 ამ ასაკობრივ ჯგუფში (Grodstein F., Stampfer M., 1997).

ყოველწლიურად აღინიშნება 14 000 მეტი ლეტალური შემთხვევა და იგი განსაკუთრებით ხშირია 50-64 წლის ასაკის ქალებს შორის (Beral V., Banks E., Reeves G., 2002).

50 წლის ასაკში ყოველ 1000 ქალზე 2 აღინიშნება ახლად დიაგნოსტირებული ძუძუს კიბო, რაც ნიშნავს, რომ ძუძუს კიბოს გაგრძელება შეადგენს თითქმის 2% (Manson J. E., Bassuk S. S., Harman M., et al., 2006).

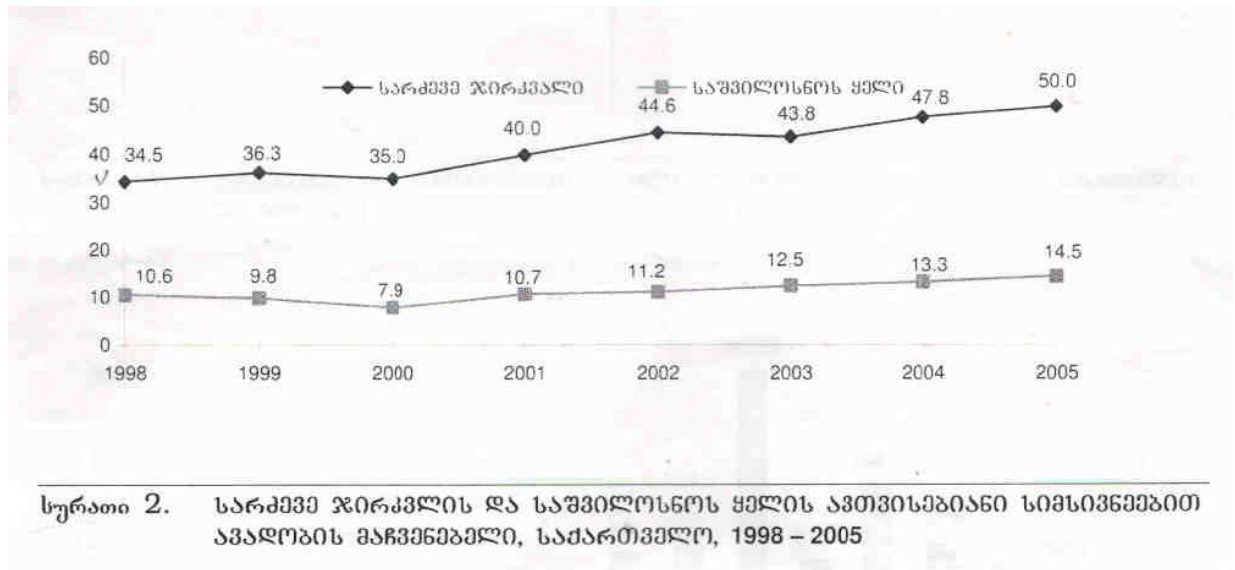
ყოველწლიურად მთელ მსოფლიოში ძუძუს კიბოს 540 000 ახალი შემთხვევა ვლინდება. ჯანმრთელობის დაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის

ექსპერტთა მონაცემებით, 2000 წლისთვის გამოვლინდა ძუძუს კიბოს 800000-1000000 ახალი შემთხვევა (სიხარულიძე ა., მაღიჩი კ., ნემსაძე გ., 2000).

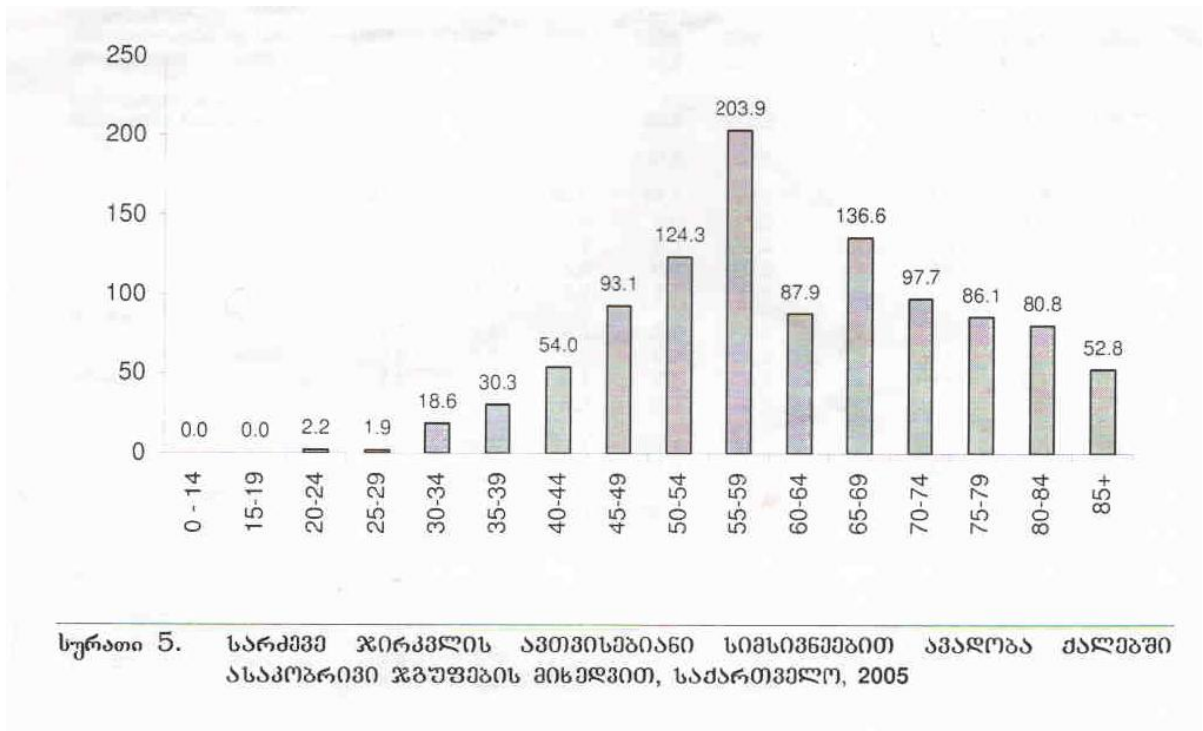
საქართველოში საკმაოდ მძიმე ვითარებაა ძუძუს კიბოთი ავადობის მხრივ. ზოგადად აღინიშნება ავთვისებიანი სიმსივნეების ზრდის ტენდენცია (ჯანმრთელობის დაცვა, საქართველო 2005) (იხ. სურ. 1).



თუ, მაგალითად, საქართველოში 1998 წელს ძუძუს კიბოთი ავადობის მაჩვენებელია 100 000 მოსახლეზე შეადგენდა 34,5 (ანუ, მეტი იყო იაპონიის ავადობის მაჩვენებელზე), 2002 წელს იგი გახდა 44,6 (თითქმის გაუტოლდა ბრაზილიის მაჩვენებელს), ხოლო 2005 წლისთვის მან მიაღწია 50,0 (შვიდ წელიწადში გახშირდა 1,7-ჯერ) (ჯანმრთელობის დაცვა, საქართველო, 2005) (იხ. სურ. 2).



ძეოქუს ავთვისებიანი სიმსივნეებით ავადობა ქალებში ასაკობრივი ჯგუფების მიხედვით გადანაწილდა შემდეგნაირად: ყველაზე ხშირად იგი გვხვდება 55-59 წლის ასაკობრივ ჯგუფში და შეადგენს 203,9 შემთხვევას 100 000 მოსახლეზე; მეორე ადგილზეა 65-69 წლის ასაკობრივი ჯგუფი (136,6 შემთხვევა 100 000 მოსახლეზე), ხოლო მესამე ადგილზეა 50-54 წლის ასაკობრივი ჯგუფი (124,3 შემთხვევა 100 000 მოსახლეზე) (ჯანმრთელობის დაცვა, საქართველო, 2005) (იხ. სურ. 3).



ონკოლოგიურ პაციენტებს შორის სიკვდილობის ყველაზე ხშირ მიზეზს ძუძუს კიბო წარმოადგენს და მისი სიხშირე მატულობს იმ რეგიონებშიც, სადაც აქამდე აღინიშნებოდა ამ დაავადების შედარებით დაბალი გავრცელება (Key T. J., Verkasalo P. K., Banks E., 2001).

მნიშვნელოვანია ძუძუს კიბოსა და ათეროსკლეროზის ურთიერთმიმართების საკითხი. ქალებს ვიდრე არ შეუსრულდებათ 50 წელი აღინიშნებათ საერთო ქოლესტერინის (სქ), ტრიგლიცერიდებისა (ტგ) და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტერინის (დსლქ) დაბალი, ხოლო მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტერინის (მსლქ) მაღალი დონე (ჰეისი ჯ., ტამირი ი., ტიროლერი ჰ., რიკინი ბ., 1980). ჩანაცვლებითი თერაპია ესტროგენებით ამცირებს ქოლესტერინის დონეს და დსლქ მატებას კლიმაქტერულ პერიოდში და იწვევს მსლქ სტაბილიზაციას (ვოლში ბ., შიფი ი., როზნერი ბ., 1991).

გამოკვლევებმა, რომლებიც ტარდებოდა 24 წლის მანძილზე, აჩვენა, რომ არცერთი ქალი მენოპაუზამდე არ დაავადებულა მიოკარდიუმის ინფარქტით და არ მომკვდარა კორონარული სისხლძარღვების პათოლოგიით (Stout R. W., 1985).

ამასთან დაკავშირებით ინგლისში ჩაატარეს გამოკვლევა, რამაც ცხადყო, რომ იმ პაციენტებს, ვისაც ნაადრევად ჩამოუყალიბდათ კორონარული სისხლძარღვების დაზიანება, ძირითადად შეადგენდნენ პოსტმენოპაუზურ პერიოდში მყოფი ქალები (Stout R.W., 1985).

მსოფლიო მასშტაბით ჩატარებულია დიდი რაოდენობით გამოკვლევა, რამაც გვიჩვენა, რომ ესტროგენების გამოყენება პოსტმენოპაუზურ პერიოდში ამცირებს გულსისხლძარღვთა დაავადებების რისკს 30%-ით (Mendelsohn M. E., Karas R., 1999, Akhrass F., Evans A. T., Wang Y., et al., 2003), თუმცა პარალელურად მატულობს ძუძუს კიბოს განვითარების რისკი (Speroff L., Glass R. H., Kase N., 1994; Willett W. C., Rockhill B., Hankinson S. E., et al., 2000).

კვლევების შედეგების მიხედვით, ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადების საერთო სტრუქტურაში ძუძუს კიბოს სიხშირემ მოიმატა უკანასკნელი 10 წლის განმავლობაში საერთოდ და კერძოდ საქართველოშიც. თუ 1995 წელს 100 000 ქალზე მოდიოდა ძუძუს კიბოს 44,4 შემთხვევა, გრძელვადიანი პროგნოზირების მონაცემებით, 2000 წლისთვის მისმა სიხშირემ მიაღწია $48,8 \pm 1,4$ შემთხვევას (Stout R.W., 1985). გამომდინარე აქედან, ძუძუს სიმსივნეების პროფილაქტიკის, დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის საკითხებს უაღრესად დიდი მნიშვნელობა ენიჭება.

რაც შეეხება გულის იშემიურ დაავადებას (გიდ), როგორც ათეროსკლეროზის გართულებას, იგი მამაკაცებში უფრო ხშირია, ვიდრე ქალებში (Stout R.W., 1985), თუმცა ბოლო ათწლეულებში ქალებში შეიმჩნევა მატების ტენდენცია. ასე, მაგალითად, ინგლისში და უელსში 1973 წელს დაფიქსირდა 763 გიდ-ით სიკვდილით შემთხვევა ქალებში 30-34 წლის ფარგლებში, მაშინ როცა იმავე პერიოდში მამაკაცებში დაფიქსირდა 10692 შემთხვევა (Kagan A., Dawber T. R., Kannel W. B., Revotskie N., 1977). მაგრამ 50 წლის შემდეგ გიდ-ით დასნებოვნების სიხშირე მამაკაცებში და ქალებში ერთმანეთს უახლოვდება და 70 წლის შემდეგ თითქმის იდენტური ხდება (Stout R.W., 1985). აღნიშნულ ფაქტში წამყვანი მნიშვნელობა ენიჭება ესტროგენებს (Akhrass F., Evans A. T., Wang Y., et al., 2003).

ძუძუს ნორმალური უჯრედები შეიცავს სპეციფიურ შემაკავშირებელ პროტეინებს ესტროგენებისთვის, პროჟესტინისთვის, გლუკოკორტიკოიდებისთვის და ანდროგენებისთვის. მათი რაოდენობა

დამოკიდებულია სარძევე ჯირკვლის დიფერენციაციის სტადიაზე (Moudgil V., 1985, Nerukar A. A., Desal S. B., Baraniya J., Yadav J., Chinoy R. F., 1997).

როგორც აჩვენა ექსპერიმენტულმა კვლევებმა ესტროგენ-რეცეპტორის (ერ) კონცენტრაცია ძუძუს ნორმალურ ქსოვილში არანამშობიარებ ან ფესმძიმე მღრღნელებში მცირედია და მატულობს ლაქტაციის პერიოდში (Kelly P. et al., 1983).

J. Wittliff-მა (1975) ჯანმრთელ ძუძუს ქსოვილში აღმოაჩინა ერ-ის ძალიან მცირე რაოდენობით. ეს მოვლენა ავტორმა დაუკავშირა ძუძუს ქსოვილში არსებულ მცირე რაოდენობით ეპითელურ უჯრედებს და მეტი რაოდენობით ცხიმოვან უჯრედებს (Wittliff J., 1975; Leclercq G., Heuson J., 1977).

ერ აგრეთვე აღმოჩენილ იქნა ძუძუს კიბოს შემთხვევაში (Allegra J. C., Lippman M. E., Thompson B., et al., 1979; Lesser M. L., Rosen P. P., Senei R. T. et al., 1981).

სარძევე ჯირკვლის ნორმალური ქსოვილი მალიგნიზირებულიდან განსხვავებით შეიცავს ცოტა ერ (Stout R.W., 1985, Koenders P. G., Beex L. V., Langens R., Kloppenborg P. W. C., Smals A.G. H., Benraad Th. J., and the breast cancer study group, 1991).

ჰორმონული რეცეპტორების დონის განსაზღვრისას ყურადსაღებია კლინიკური და ფიზიოლოგიური ფაქტორები: სქესი, ასაკი, რასა, ორგანოს ლოკალიზაცია, სიმსივნის უჯრედოვნება და ჰისტოლოგიური დიფერენციაცია, მენოპაუზა, ფესმძიმობა და ლაქტაცია, წამლების მიღება (Wittliff J. L., Pasic R., Bland K. I., 1991; Ownby H. E., Frederick J., Russo J., et al., 1995, Hill A. D., Doyle J. M., McDermon E. W., et al., 1997).

ინფილტრაციული სადინროვანი კარცინომის ბიოპტატებში აღმოჩენილ იქნა სტეროიდული ჰორმონები, რომელთა კონცენტრაცია ვარირებდა ნულიდან თითქმის 6000 ფმოლ/მგ (Wittliff J. L., Pasic R., Bland K. I., 1991). განისაზღვრა არა მხოლოდ ჰისტოლოგიური დახასითება, რაც ხსნის ერ დონის ვარიაბელობას ძუძუს კიბოში (Blanco G., Alavaikko M., Ohala A., et al., 1984).

Anthony N. Roberts, R. Hähnel (1981) გამოიკვლიეს ასოციაციები ერ-ს, ძუძუს კიბოს მორფოლოგიურ თავისებურებებსა და პროგნოზს შორის პირველადი კარცინომის 53 შემთხვევაში. არანაირი არსებითი ასოციაცია ერ-სა და მორფოლოგიურ თავისებურებებს შორის (სტადია, უჯრედოვნება, ფიბროზი,

ელასტოზი, ნეკროზი, ლიმფური პენეტრაცია, ფოლიკულური ჰიპერპლაზია, ვასკულური ინვაზია, ჰისტოციტოზი, ლიმფოციტური უჯრედების ინფილტრაცია, ინვაზირებული ლიმფური უჯრედების რაოდენობა, სიმსივნის ზომა, რეციდივების ადგილი) არ იქნა აღმოჩენილი.

ძუძუს კიბოს დროს ნათელი პერიოდი და სიცოცხლის მეტი ხანგრძლივობა ერ „+“ პაციენტებს აღენიშნათ.

თუმცა სხვა კვლევების თანახმად (Thomas C. Putti, Dalia M. Abd El-Rehim, Emad A. Rakha, Claire E. Paish, Andrew H.S. Lee, Sarah E. Pinder and Ian O. Ellis, 2005), ერ „-“ სიმსივნეები ატარებენ განსაკუთრებულ მორფოლოგიურ თვისებებს. მათ წამყვან მორფოლოგიურ თვისებებს მიეკუთვნება ინტენსიური გავრცელება (გამოხატული ინვაზიურობა), კომედო-ტიპის ნეკროზი და ცენტრალური ფიბროზი/ნეკროზი. ამ ჯგუფს მიეკუთვნება ისეთი სუბტიპები, როგორც არის მეტაპლაზიური კარცინომა, ადენოიდურ-ცისტური კარცინომა, აპოკრინური კარცინომა და წილაკოვანი კარცინომა.

ერ-ის, როგორც რეციდივის და სიცოცხლის ხანგრძლივობის მნიშვნელობა, შესწავლილ იქნა 121 ქალში, რომელთა შემთხვევაში მასტექტომიიდან გასული იყო 5–12 წელი (Parl F. F., Schmidt B. P., Dupont W. D., Wagner R. K., 1984). ერ-ის სტატუსის პროგნოსტული მნიშვნელობა განსაზღვრულ იქნა დამოუკიდებლად და სიმსივნის სტადიის, ილლიის მეტასტაზების და ჰისტოპათოლოგიური სტადიის გათვალისწინებით (Howell A., Harland R. N. L., Branwell V. H. C., et al., 1984). კვლევის შედეგად გაირკვა, რომ ერ „-“ და ერ „+“ სიმსივნეებს შორის პროგნოზის თვალსაზრისით მნიშვნელოვანი სტატისტიკური განსხვავება არ იყო აღმოჩენილი, თუმცა უკანასკნელ ჯგუფში შეინიშნებოდა რეციდივების უფრო გვიანი წარმოქმნა და უფრო გრძელვადიანი სიცოცხლის ხანგრძლივობა. მონაცემების მულტივარიაციულმა ანალიზმა აჩვენა, ერ-ის სტატუსის სინერგიული მოქმედება ილლიის მეტასტაზების წარმოქმნის რისკზე. პაციენტებს ილლიის მეტასტაზებით აღენიშნებოდათ 2.8-ჯერ მომატებული რეციდივების რისკი, იმ პაციენტებთან შედარებით, ვისაც მეტასტაზები არ გამოუვლინდა. ქალებში ილლიის მეტასტაზებით, ვისი პირველადი ძუძუს კიბო იყო ერ „-“ ეს რისკი მატულობდა 4.6-ჯერ, შედარებით იმ ქალებთან, ვისაც აღენიშნებოდათ ერ „+“ სიმსივნეები მეტასტაზების გარეშე ($p=0.0003$). კიბოთი გამოწვეული სიკვდილიანობის რისკი 5.6-ჯერ

იყო მომატებული მცირედ დიფერენცირებული სიმსივნეების შემთხვევაში, მაღალ დიფერენცირებულ სიმსივნეებთან შედარებით. მცირედ დიფერენცირებული ერ „-“ სიმსივნეების დროს დაფიქსირდა სიკვდილობის მაღალი რისკი, შედარებით მაღალ დიფერენცირებულ ერ „+“ კარცინომის მქონე პაციენტებთან ($P=0.009$). ერ-ის სტატუსის განსაზღვრა სიმსივნის სტადიის, იღლის მეტასტაზების და ჰისტოპათოლოგიური სტადიის გათვალისწინებით ინფორმატიულია სიმსივნის რეციდივისა და სიკვდილობის მომატებული რისკის იდენტიფიცირებისთვის (Howell A., Harland R. N. L., Branwell V. H. C., et al., 1984, Stanford J. L., Szklo M., Brinton L. A., 1986).

ესტროგენი ეს არის ჰორმონი, რომელიც აუცილებელია სარძევე ჯირკვლის ნორმალური ზრდისთვის და განვითარებისთვის. მას უდიდესი მნიშვნელობა ენიჭება რეპროდუქციულ პროცესებში და არეგულირებს მენსტრუალურ ციკლს (Moudgil V. K., 1985). იგი აგრეთვე ხელს უწყობს გულისა და ძვლის ქსოვილის ნორმალურ ფუნქციონირებას. თუმცა მის ხანგრძლივ ზემოქმედებას შეუძლია ზიანი მიაყენოს ქალის ორგანიზმს, კერძოდ, მატულობს ძუძუს კიბოს განვითარების რისკი (Clark R. A., 2002, Yager J. D., Davidson N. E., 2006).

1940 წელს ძუძუს კიბოთი დასნებოვნების რისკი შეადგენდა 5%, რაც ნიშნავს, რომ ყოველ 20 ქალზე მოდიოდა ძუძუს კიბოთი დასნებოვნების 1 შემთხვევა. ამერიკის კანცერის საზოგადოების კვლევის თანახმად 2009 წელს რისკმა შედაგინა 13%, ანუ უკვე 9 ქალიდან 1 ავადდება ძუძუს კიბოთი. თუმცა საინტერესოა ის ფაქტი, რომ პაციენტების 75% არ გააჩნიათ ძუძუს კიბოს განვითარების რაიმე რისკ-ფაქტორი.

არსებობს სხვადასხვა სახის რისკ-ფაქტორები. ზოგიერთი მათგანის, მაგალითად სქესის და ასაკის, შეცვლა შეუძლებელია. ზოგი დაკავშირებულია გარემო ფაქტორებთან, ან ადამიანის ცხოვრების სტილის ინდივიდუალურ თვისებებთან (სიგარეტის მოწევა, ალკოჰოლი, არასწორი კვება). სხვადასხვა რისკ-ფაქტორებს სხვადასხვა ზეგავლენა აქვთ და, აქედან გამომდინარე, ძუძუს კიბოთი დასნებოვნების ალბათობა ცვალებადობს ცხოვრების მანძილზე (Dupont W. D., Page D. L., 1985).

ქვემოთ მოყვანილ ცხრილში ჩამოთვლილია ძუძუს კიბოს სარწმუნო და სავარაუდო რისკ-ფაქტორები (McPherson K., Steel C. M., Dixon J. M., 2000), ჩვენ აქედან განვიხილავთ მხოლოდ რამდენიმეს (იხ. ცხ. 1).

ცხრილი 1. ძუძუს კიბოს განვითარების რისკ-ფაქტორები

რისკ-ფაქტორი	შედარებითი რისკი	მაღალი რისკის ჯგუფი
ასაკი	>10	ხანდაზმულები
გეოგრაფიული მდებარეობა	5	განვითარებული ქვეყნები
მენარქეს ასაკი	3	მენარქე 11 წლამდე
მენოპაუზის ასაკი	2	მენოპაუზა 54 წლის მერე
პირველი მშობიარობა	3	პირველი ბავშვი 40 წლის ზევით
გენეტიკური ფაქტორი	≥ 2	ძუძუს კიბო პირველი ხარისხის ნათესავებში
წინამორბედი კეთილთვისებიანი სიმსივნე	4-5	ატოპიური ჰიპერპლაზია
ერთ-ერთი ძუძუს კიბო	>4	
სოციოეკონომიური ჯგუფი	2	
კვება	1.5	ნაჯერი ცხიმების ჭარბი მიღება
წონა:		
მენოპაუზამდე	0.7	სხეულის მასის ინდექსი >35
მენოპაუზის შემდეგ	2	სხეულის მასის ინდექსი >35
ალკოჰოლი	1.3	ჭარბი მიღება
იონიზირებული რადიაცია	3	ახალგაზრდა ქალების რადიაციული დასხივება
ჰორმონების მიღება ეგზოგენურად:		

ორალური კონტრაცეპტივები	1.24	ხანგრძლივი მიღება
ჰორმონული ჩანაცვლებითი თერაპია	1.35	გრძელვადიანი მიღება ≥ 10 წელი
დიეთილსტილბესტროლი	2	გამოყენება ფესმძიმობის პერიოდში

ინგლისში ძუძუს კიბოს განვითარების რისკი გადანაწილდა შემდეგნაირად (Perkins E. A., Small B. J., Balducci L., 2007) (იხ. ცხ. 2):

ცხრილი 2. ძუძუს კიბოს განვითარების რისკი ასაკის მიხედვით

25 წლამდე	15,000 შემთხვევაზე 1
30 წლამდე	1,900 შემთხვევაზე 1
40 წლამდე	200 შემთხვევაზე 1
50 წლამდე	50 შემთხვევაზე 1
60 წლამდე	23 შემთხვევაზე 1
განვითარების რისკი 70 წლამდე	15 შემთხვევაზე 1
განვითარების რისკი 80 წლამდე	11 შემთხვევაზე 1
განვითარების რისკი 85 წლამდე	10 შემთხვევაზე 1

ძუძუს კიბოს განვითარების ერთ-ერთ მნიშვნელოვან რისკ-ფაქტორს წარმოადგენს ასაკი (Brinton L. A., Devesa S. S., 1996; Key T. J., Verkasalo P. K., Banks E., 2001).

როგორც ცხრილიდან ჩანს, ასაკის მატებასთან ერთად მატულობს ძუძუს კიბოს განვითარების რისკიც.

მამაკაცებს აღენიშნებათ ძუძუს კიბოს განვითარების გაცილებით დაბალი რისკი (დაახლოებით 1,08 მამაკაცი 100 000 შემთხვევაზე), მაგრამ აქაც აღინიშნება შემთხვევათა მატების ტენდენცია (Giordano L., Sharon H., Cohen D.

S., Buzdar A. U., Perkins G., Hortobagyi G. N., 2004). პროგნოზი მამკაცებში, I სტადიის შემთხვევაშიც კი, უფრო მიიმეა ქალებთან შედარებით (Armando E. Giuliano, 2006).

ესტროგენების მაღალი დონე სისხლში ასოცირებულია ძუძუს კიბოს განვითარების მაღალ რისკთან. გარკვეული მოვლენები, რომლებიც ზრდიან ენდოგენური ესტროგენების ექსპოზიციას (უშვილობა, გვიანი პირველი მშობიარობა, ძუძუთი კვებაზე უარის თქმა, ნაადრევი მენარქე და გვიანი მენოპაუზა), განაპირობებენ ძუძუს კიბოს განვითარების მაღალ რისკს მთელი ცხოვრების მანძილზე (Yager J. D., Davidson N. E., 2006).

მრავალრიცხოვანმა კვლევებმა ცხადყო, რომ პირველი მშობიარობა ნაადრევ ასაკში, ბევრი შვილი (დაახლოებით 7%-ით შემცირებული რისკი ყოველ შვილზე) და ძუძუთი კვება (4%-ით შემცირებული რისკი ძუძუთი კვებით ყოველ წელზე) კორელირებს ძუძუს კიბოს შემცირებულ რისკთან (Byers T., Graham S., Rzepka T., Marshall J., 1985).

დიდ ბრიტანეთში ჩატარებული მრავალრიცხოვანი გამოკვლევების მეტა-ანალიზის შედეგად გამოვლინდა, რომ ქალებს, რომლებიც დებულობდნენ ჰორმონულ ჩანაცვლებით თერაპიას მენოპაუზის შემდეგ 5 წლის განმავლობაში, აღენიშნებოდათ ძუძუს კიბოს განვითარების გარკვეული რისკი (Rebbeck T., Timothy R., Kauff N. D., Domchek S. M., 2009). თუმცა მენოპაუზური სიმპტომების სამკურნალოდ ჰორმონების მოკლევადიანმა მიღებამ ძუძუს კიბოს განვითარების რისკზე ზეგავლენა არ იქონია, ან იმოქმედა მცირედ (Rebbeck T., Timothy R., Kauff N. D., Domchek S. M., 2009).

ძუძუს კეთილთვისებიან სიმსივნეებში ნაადრევ ეტაპებზე პაციენტების მცირე ჯგუფში აღმოჩენილ იქნა მცირე რაოდენობით ერ.

შემდგომ May-Levin F. და თანაავტორებმა (1977) 47-დან 6 შემთხვევაში აღმოაჩინეს ერ ძუძუს კეთილთვისებიან სიმსივნეში. მკვლევარები ვარაუდობენ, რომ მაპროლიფერებელი კეთილთვისებიანი ერ „+“ სიმსივნეები პოტენციურად ავთვისებიანი არიან.

ძუძუს კიბოს მიმდინარეობაში მენოპაუზას ენიჭება მნიშვნელოვანი როლი.

Martin P. და თანაავტორებმა (1978), გამოიკვლიეს რა პრემენოპაუზის პერიოდში მყოფი 84 პაციენტის ფიბროადენომა, დაადგინეს 11 შემთხვევაში ინტენსიური უჯრედოვანი პროლიფერაცია, ერ-ის მაღალი შემცველობით (20 ფმოლ-ზე მეტი 1 მგ ცილაზე), ხოლო 49 სიმსივნეში – დაბალი შემცველობით

(<7 ფმოლ/მგ). 24 შემთხვევაში ერ-ის შემცველობამ ფიბროადენომებში შეადგინა 7–20 ფმოლ/მგ. Allegra J. და თანაავტორებმა (1979) აღმოაჩინეს ერ (>10 ფმოლ/მგ) კეთილთვისებიან სიმსივნეებში, ძირითადად ფიბროადენომებში, 55 პაციენტიდან 21-ში (38%), 46 პაციენტიდან 20-ში (43%).

პრემენოპაუზაში სიმსივნეები ერ „+“ იყო, მაშინ როდესაც 9-დან 8 პაციენტს მენოპაუზაში აღმოაჩნდათ ერ „-“ სიმსივნე (<10 ფმოლ/მგ).

ლ. ს. ბასალიკი და თანაავტორების თანახმად (1982), ერ-ის შემცველობა ძუძუს კეთილთვისებიან სიმსივნეებში (>10 ფმოლ/მგ) 41-დან 21 პაციენტს აღენიშნა (51%). ყურადღებას იქცევს პაციენტების ჯგუფი პროლიფერაციული ფიბროზულ-კისტოზური მასტოპათიით, რომლებთაც ერ-ის დონე უფრო მაღალი აღმოაჩნდათ ($34,4 \pm 10,8$ ფმოლ/მგ), ვიდრე ფიბროადენომით ($27,3 \pm 3,7$ ფმოლ/მგ) და არაპროლიფერაციული ფიბროზულ-კისტოზური მასტოპათიით ($19,5 \pm 3,2$ ფმოლ/მგ) დასნებოვნებულ პირებს.

Lippman M. (1980) აღნიშნავს, რომ ფიბროადენომები შეიცავს ერ-ის უფრო მაღალ კონცენტრაციას, ვიდრე ძუძუს კეთილთვისებიანი სიმსივნეების ფიბროზულ-კისტოზური ტიპები. Jacquimier J. და თანაავტორებმა (1982) ფიბროზულ-კისტოზური მასტოპათიის ნიმუშებში 27-დან 17-ში (63%) აღმოაჩინეს ერ კონცენტრაციით >5 ფმოლ/მგ. ერ საშუალოდ შეადგენდა $14,5 \pm 14$ ფმოლ/მგ ფიბროადენომებში და ეპითელურ-ჰიპერპლასტიურ სიმსივნეებში იზრდებოდა $31,5 \pm 23$ ფმოლ/მგ-დე.

Kutten F. და თანაავტორები (1981) განსაზღვრავდნენ ერ-ის კონცენტრაციას 46 პრემენოპაუზაში მყოფი პაციენტის ფიბროადენომის ციტოპლაზმაში და ბირთვებში მენსტრუალური ციკლის სხვადასხვა ფაზაში და აღნიშნეს ერ-ის კონცენტრაციის გარკვეული ზრდა ფოლიკულურ ფაზაში, ასევე საგრძნობი ზრდა პროვოკულატორულ და შემცირება ლუთეინურ ფაზაში.

კეთილთვისებიანი სიმსივნეები უფრო ხშირად გვხვდება პრემენოპაუზაში მყოფ ქალებში, სადაც ენდოგენურ ესტროგენებს შეუძლიათ დაიკავონ ესტროგენ-რეცეპტორთან შემაკავშირებელი ადგილები (Byrne C., Connolly J. L., et al., 2000).

ავთვისებიანი სიმსივნეები შეიცავენ ერ-ს კონცენტრაციით 0–2500 ფმოლ/მგ (McGuire W. et al., 1975; Leclercq G., Heuson J., 1977) ხოლო სხვა გამოკვლევების თანახმად – 5000 ფმოლ/მგ-დე (Wittliff J., 1984). ასეთი დიაპაზონი განპირობებულია სიმსივნის უჯრედოვანი შემცველობის

მორფოლოგიური და ბიოლოგიური ჰეტეროგენურობით და გარკვეული ტიპის უჯრედების სხვადასხვა ესტროგენ შემთავსებელი სიდიდით.

ერ-ის დონე შეიძლება ვარიირებდეს ერთიდაიგივე სიმსივნის სხვადასხვა ლოკუსში. ერ-ის ყველაზე მაღალი კონცენტრაციები აღმოჩენილ იქნა სიმსივნის პერიფერიულ ნაწილში, შედარებით ცენტრალურ ნაწილთან (Allegra J. et al., 1980). ზოგი მკვლევარის თანახმად დიდი ზომის სიმსივნეები უფრო ხშირად ერ „-“ არიან და ერ-ის დონე შეადგენს <10 ფმოლ/მგ (King D. et al., 1980), ხოლო სხვები ამ კორელაციას არ აღნიშნავენ (Leake R. et al., 1981). ასევე არ იქნა აღმოჩენილი კავშირი რეცეპტორულ სტატუსსა და სიმსივნის ლოკალიზაციას შორის (McGuire W. et al., 1975).

ერ-ის რაოდენობა ძუძუს კიბოს სიმსივნეებში დამოკიდებულია სიმსივნის პროლიფერაციის შედარებით სიჩქარესთან და უჯრედული ციკლის ფაზასთან. Meyer J. და Lee J. (1980) მონაცემებით, სიმსივნეებს ერ-ის მაღალი კონცენტრაციით გააჩნიათ გაცილებით ნაკლები უჯრედები S-ფაზაში, ვიდრე ერ „-“ სიმსივნეებს ან სიმსივნეები ერ-ის მცირე შემცველობით. დაბალმაპროლიფირებელ უჯრედებში 2-ჯერ მეტი ერ იქნა აღმოჩენილი, ვიდრე სწრაფადმაპროლიფირებელ იჯრედებში (Nerukar A. A., Desai S. B., Baraniya J., Yadav J., Chinoy R. F., 1997).

ბოლო წლების გამოკვლევების თანახმად, ერ-ის არსებობა ძუძუს კიბოს უჯრედებში კავშირშია სიმსივნის ჰისტოლოგიურ ტიპთან და მის დიფერენციაციის ხარისხთან (Sterner H. et al., 1980; Rasmussen B. et al., 1981), ამიტომ ერ შეიძლება გამოიყენებულ იქნეს, როგორც ძუძუს სიმსივნეების დიფერენცირების ხარისხის ბიოქიმიური მარკერი.

ზოგი ავტორის თანახმად ძუძუს ინფილტრაციული კარცინომები (წილაკოვანი და ტუბულური) შეიცავენ უფრო მეტ ერ-ს, ვიდრე სადინროვანი და მედულური კარცინომები (Rasmussen B. et al., 1981; Skinner J. et al., 1982).

Lesser M. და თანაავტორებმა (1981), გამოიკვლიეს რა 784 პაციენტის სიმსივნე, დაადგინეს, რომ სადინროვანი ინფილტრაციული სიმსივნეების 57% შეიცავდა ერ-ს, წილაკოვანი – 49%, ხოლო მედულური ტიპის სიმსივნეები მხოლოდ 9%. Sterner H. და თანაავტორებმა (1980) ინვაზიური კიბოს 342 ნიმუშში აღმოაჩინეს კორელაცია ერ-ის სტატუსსა და სიმსივნის დიფერენცირებას შორის (მაღალდიფერენცირებულ სიმსივნეებში ერ-ის

კონცენტრაციის მატება და არარსებობა, ან ერ-ის უმნიშვნელო დონეები დაბალდიფერენცირებულ სიმსივნეებში). Hanselman R. და Genton C. აღმოაჩინეს ერ-ის კონცენტრაციის შემცირება სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხის ზრდასთან ერთად.

ერ-ის შეჯერება სიმსივნის ჰისტოლოგიურ აღნაგობასთან და ძუძუს კიბოს დიფერენცირების ხარისხთან ჩაუტარდა 153 პაციენტს. სიმსივნეების 80% კლასიფიცირებულ იქნა როგორც სადინროვანი ინფილტრაციული კიბო ავთვისებიანობის სხვადასხვა ხარისხით. სიმსივნეები ავთვისებიანობის III ხარისხით ხასიათდებოდნენ ერ-ის დაბალი კონცენტრაციით და ერ-ის შემცველი სიმსივნეების პროცენტულობის შემცირებით (McKeown-Eyssen G. E., Rogers-Melamed I., Clarke E. A., 1985; Elledge R. M., Osborne C. K., 1997).

მიღებული მონაცემები მეტყველებს ძუძუს ერ-ის სტატუსის და უჯრედების დიფერენცირების ხარისხის ურთიერთკავშირზე, რამაც აჩვენა, რომ ერ „-“ სიმსივნეები ხასიათდებიან უფრო მაღალი პროლიფერატიული ინდექსით, ვიდრე ერ „+“.

მრავალრიცხოვან გამოკვლევებში ნახვენებია, რომ მენოპაუზაში მყოფი პაციენტების ძუძუს პირველადი სიმსივნეები შეიცავენ ერ-ის უფრო მაღალ კონცენტრაციებს და უფრო ხშირად არიან ერ „+“, ვიდრე მენოპაუზის პერიოდამდე არსებული სიმსივნეები (Бассалык Л. С. и др., 1982; Цырлина Е.Ф. и др., 1984; McGuire W. et al., 1978; Seibert K., Lippman M., 1982).

Seibert K. და თანაავტორებმა (1982) გამოავლინეს, რომ პრემენოპაუზაში მყოფი 775 პაციენტის სიმსივნიდან 425 ერ „+“ იყო, ხოლო მენოპაუზაში მყოფი პაციენტების 70% შეიცავდა ერ-ს (1464 პაციენტიდან 1032-ს). ერ-ის კონცენტრაცია სიმსივნეებში პრემენოპაუზისას გაცილებით ნაკლებია, ვიდრე მენოპაუზის პერიოდში. Saez S. და Chouvet C. (1984) მონაცემების მიხედვით ერ-ის კონცენტრაცია შეადგენს 40 ± 10 ფმოლ 1 მგ ცილაზე პრემენოპაუზის პერიოდში მყოფ პაციენტებში (108 ადამიანი) და 148 ± 22 ფმოლ/მგ – მენოპაუზის პერიოდში მყოფ პაციენტებში (289 ადამიანი).

მენოპაუზაში მყოფი პაციენტების სიმსივნეები უფრო ხშირად ერ „+“ იყო და მათში ერ-ის დონე უფრო მაღალია, ვიდრე პრემენოპაუზის პერიოდში მყოფი პაციენტების სიმსივნეებში (იხ. ცხ. 3).

ცხრილი 3. ერ-ის შემცველობა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებში პაციენტების მენოპაუზის სტატუსის გათვალისწინებით

სტატუსი	პაციენტების რაოდენობა	ერ-ის რაოდენობა	
		%	ფმოლ1 მგცილაზე (M+m)
პრემენოპაუზა	626	59	38,9±2,1
კლიმაქსი და მენოპაუზა <5 წელზე	285	71	60,5±5,1
მენოპაუზა >5 წელზე	485	69	65,2±5,2

Elwood E. და Godolphin W. (1980) განსაზღვრეს 735 პაციენტის სარძევე ჯირკვლის პირველადი სიმსივნეების ერ-ის სტატუსი მენოპაუზის დროს და მენოპაუზის პერიოდის დაწყებამდე და აღმოაჩინეს კავშირი ერ-ის სტატუსსა და ასაკს შორის. 25-35 წლის პაციენტების 43% აღენიშნებოდათ ერ „+“ სიმსივნე, ხოლო 60-74 წლის პაციენტების 80% – ერ „+“ სიმსივნე. 40-45 წლის ასაკში ერ „+“ სიმსივნეების რაოდენობა მენოპაუზის პერიოდში და მის დაწყებამდე არ განსხვავდებოდა (70% და 68% შესაბამისად). Osborn C. და თანაავტორები (1980) ასევე აღნიშნავენ ერ „+“ სიმსივნეების პროცენტის მატებას პაციენტების ასაკის შესაბამისად. Saez S. და Chouvet C. (1984) აღნიშნეს ერ-ის კონცენტრაციის ზრდა ასაკის მატებასთან ერთად იმ პაციენტების სიმსივნეებში, რომლებიც იმყოფებიან მენოპაუზაში: 148±84 ფმოლ/მგ-დან (50-59 წლის 84 პაციენტი) 179±48 ფმოლ/მგ-დე (60-69 წლის 113 პაციენტი) და 230±100 ფმოლ/მგ-დე (70-79 წლის 62 პაციენტი).

Clark G. და თანაავტორები (1984) განსაზღვრავდნენ ერ-ის კონცენტრაციას ძუძუს სიმსივნის 2977 ბიოპტატში მენოპაუზის სტატუსთან, ასაკთან და ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზების არსებობასთან დამოკიდებულებით. მათემატიკური ანალიზის შედეგად ავტორებმა აღმოაჩინეს, რომ ერ-ის კონცენტრაცია და ერ „+“ სიმსივნეების პროცენტი პაციენტების ასაკზე უფრო არის დამოკიდებული, ვიდრე მენოპაუზის სტატუსზე და სხვა კრიტერიუმებზე.

ასე და ამგვარად, ბოლო წლებში ბევრმა მკვლევარმა აჩვენა, რომ ერ-ის კონცენტრაციის მატება ძუძუს სიმსივნეებში და ერ „+“ სიმსივნეების რაოდენობა ძირითადათ დაკავშირებულია პაციენტების ასაკთან მენოპაუზის პერიოდში და მის დაწყებამდე. ვარაუდობენ, რომ ამ სიმსივნეების ერ-ის სტატუსის შეცვლა სხვადასხვა ასაკის პაციენტებში არა მარტო ცირკულირებადი, არამედ ქსოვილოვანი ესტრადიოლის კონცენტრაციის სხვაობის შედეგია.

არსებობს მონაცემები სისხლში მოცირკულირე სტეროიდული ჰორმონების, ესტროგენების, ზეგავლენის შესახებ ერ-ის შემცველობაზე სამიზნე ქსოვილებში (Pollow K. et al., 1977) და ძუძუს სიმსივნეებში (Maass H. et al., 1975; Vihko R at al., 1980; Heise E., Gorlich M., 1982; Saez S., Chouvet C., 1984).

ერთიანი აზრი სიმსივნეებში ერ-ის დონის შეცვლის მიზეზების შესახებ მენსტრუალურ ფუნქციასთან დაკავშირებით არ არსებობს. მკვლევარების უმეტესობა ვარაუდობს, რომ ესტროგენების რაოდენობის ციკლური ცვლილება პრემენოპაუზაში მყოფ პაციენტებში მოქმედებს სიმსივნეებში ერ-ის შემცველობაზე (Saez S., Chouvet C., 1984).

Heise E. და Gorlich M. (1982) აღნიშნავენ ერ-ის ყველაზე მაღალ დონეს ძუძუს სიმსივნეებში მენსტრუალური ციკლის ფოლიკულის ფაზაში. Saez S. და Chouvet C. (1984) ნაშრომებში აღინიშნება სიმსივნეებში ერ-ის შემცველობის და სისხლში ესტროგენების კონცენტრაციის უმნიშვნელო კორელაცია მენსტრუალური ციკლის განმავლობაში. პრემენოპაუზაში მყოფ პაციენტების ერ „+“ სიმსივნეების რაოდენობა ციკლის სამივე ფაზაში მცირედ განსხვავდებოდა, რაც შეადგენდა შესაბამისად 60, 51 და 52%. Vihko R. და თანაავტორების (1980) მონაცემების თანახმად ერ-ის ყველაზე დიდი კონცენტრაცია ძუძუს სიმსივნეებში (>100 ფმოლ/მგ) აღინიშნებოდა სისხლში

ესტროგენების დაბალი დონის მქონე პაციენტებში მენსტრუალური ციკლის დამოუკიდებლად.

სისხლში ესტრადიოლის სხვადასხვა კონცენტრაციების გავლენა ძუძუს სიმსივნეებში ერ-ის შემცველობაზე გამოკვლეულ იქნა პრემენოპაუზაში მყოფ 54 პაციენტზე და ძუძუს კიბოთი დაავადებულ მენოპაუზაში მყოფ 72 პაციენტზე (Beral V., Banks E., Reeves G., 2002; Chen C. L., Weiss N. S., Newcomb P., Barlow W., White E., 2002). ესტრადიოლის კონცენტრაციას სისხლში საზღვრავდნენ ერ-ის გამოკვლევასთან ერთად სიმსივნეების ბიოპტატებში. ესტრადიოლის ყველაზე მაღალი დონის ფონზე პრემენოპაუზაში მყოფ პაციენტებში (ოვულატორული ფაზა— $106,9 \pm 18,8$ პგ/მლ) ერ-ის დონე სიმსივნეებში დაბალი იყო ($21,4 \pm 5,2$ ფმოლ/მგ) ფოლიკულინურ ფაზასთან შედარებით ($45,7 \pm 7,6$ ფმოლ/მგ). ერ „+“ სიმსივნეებით დასნებოვნებულ 22 პრემენოპაუზურ პაციენტში ესტრადიოლის კონცენტრაცია სისხლში იყო დაბალი, ვიდრე 32 პაციენტში ერ „-“ სიმსივნეებით ($81,5 \pm 14,6$ და $138 \pm 15,4$ პგ/მლ შესაბამისად) ციკლის ფაზის მიუხედავად. იგივე კანონზომიერება აღინიშნებოდა მენოპაუზაში მყოფ პაციენტებში: ერ „+“ სიმსივნეებისას — $45,8 \pm 9,2$ პგ/მლ (38 პაციენტი), ხოლო ერ „-“ სიმსივნეების დროს — $84,5 \pm 19$ პგ/მლ (23 პაციენტი) ესტრადიოლი სისხლში. რეპროდუქციული ასაკის პაციენტებში ერ „+“ სიმსივნეები გამოვლინდა $40,7\%$ -ში, ხოლო მენოპაუზაში მყოფ პაციენტებში — $62,3\%$ -ში.

ესტროგენები და ერ ავლენენ მნიშვნელოვან ფიზიოლოგიურ გავლენას სისხლძარღვთა ტონუსზე (Stevenson J. C., Crook D., Godsland I. F., Collins P., Whitehead M. I., 1994). ადამიანში ჰიპერტენზიის დროს გამოვლენილია ერ-ის ანორმალობა. მრავალი კვლევის მიხედვით დადგენილია ესტროგენების ფიზიოლოგიური როლი ორგანოებზე, რომელსაც შეიძლება ეწოდოს “სასქესო ჰორმონების პასუხი” (Stevenson J. C., Crook D., Godsland I. F., Collins P., Whitehead M. I., 1994). ერ გამოვლენილია არა მხოლოდ ძუძუში, ძვლებში და ქალის რეპროდუქციულ სისტემაში, არამედ ღვიძლში, ტვინში და გულსისხლძარღვთა სისტემაში (Desai S. B., Moonim M. T., Gill A. K., Punia R. S., Naresh K. N., Chinoy R. F., 2000).

ესტროგენების გულსისხლძარღვთა სისტემაზე ზემოქმედების მექანიზმების აღქმა ბოლო დროს გაფართოვდა და გახდა გასაგები, რომ ესტროგენების ბიოლოგიური ეფექტების სირთულე წარმოადგენს მათი

მოქმედების მექანიზმის შედეგს (Stevenson J. C., Crook D., Godsland I. F., Collins P., Whitehead M. I., 1994).

ესტროგენები არეგულირებენ სახვადასხვა სისტემურ და ცირკულატორულ ფაქტორებს, რაც მოიცავს ლიპიდებს, ანთებით ფაქტორებს, სისხლის შედედების და ანტიშედედების სისტემებს. ესტროგენებს შეუძლიათ იმოქმედონ უშუალოდ გულზე და სისხლძარღვებზე ერ-ის მეშვეობით, რომლებიც განაპირობებენ მოქმედებას გულსისხლძარღვთა სისტემის უჯრედებსა და ქსოვილებზე (Ouyang P., Michosl E., Karas R., 2009).

კლასიკურ ვარიანტში ერ წარმოდგენილია როგორც ტრანსკრიპციის ლიგანდაქტივირებული ფაქტორი, რომელიც მდებარეობს უჯრედის ბირთვში და არეგულირებს გენის ექსპრესიას ჰორმონებთან შეკავშირების საპასუხოდ. მოცემული მექანიზმი, რომელსაც ხშირად უწოდებენ გენომურ გზას, შესაძლებელია, საფუძვლად უდევს ესტროგენის გრძელვადიან ეფექტებს, ისეთებს, როგორიც არის ლიპიდების დონეზე და კოაგულაციურ ფაქტორებზე ზემოქმედება (Stierer M., Rosen H., Weber R., Hanak H., Spona J., Tuchler H., 1993).

მოგვიანებით გახდა გასაგები, რომ ერ აწარმოებენ ხანმოკლე, რამდენიმე წუთის განმავლობაში მიმდინარე ეფექტებს, და მიეკუთვნებიან არაგენომურ გზას, რადგან არ არიან დამოკიდებული გენის ექსპრესიის ცვალებადობაზე (Ouyang P., Michosl E., Karas R., 2009).

ესტროგენების ეს ეფექტები განპირობებულია ერ-ის სუბპოპულაციით, რომელიც მდებარეობს უჯრედის მემბრანაზე. ესტროგენის ასეთი არაგენომური მოქმედების ყველაზე შესწავლილ გზას წარმოადგენს ენდოთელიუმის უჯრედის აქტივაცია აზოტის ქანგის სინთეზით, რაც იწვევს არტერიულ ვაზოდილატაციას ესტროგენის გამოყენების საპასუხოდ (Anderson E. 2002).

სიმსივნის ერ-ის სტატუსის შეცვლის მექანიზმი ესტრადიოლის ზემოქმედების შედეგად შეიძლება აიხსნას იმით, რომ ესტრადიოლი, რომლის კონცენტრაცია რეპროდუქციული ასაკის პაციენტებში საკმაოდ მაღალია, “იკავებს” ერ-ის დაკავშირების ადგილებს, რაც ხელს უწყობს ერ-ის კომპლექსების ტრანსლოკაციას ბირთვში, რის გამოც ისინი მიუწვდომელი ხდებიან. მენოპაუზის დროს, როდესაც საკვერცხე კარგავს თავის ფუნქციას და სისხლში ეცემა ესტრადიოლის დონე, სიმსივნეებში იზრდება ერ-ის კონცენტრაცია. ზოგი მკვლევარის აზრით, პრემენოპაუზაში მყოფი

პაციენტების ესტრადიოლის მაღალი კონცენტრაცია სისხლში უფრო აქვეითებს რეცეპტორული ცილის სინთეზს, რადგან იკავებს ციტოპლაზმატური ერ-ის შემაკავშირებელ ადგილებს (Evans R. M., 1998).

უჯრედშიდა ესტრადიოლის კონცენტრაციას შეუძლია იმოქმედოს როგორც ციტოპლაზმური ერ-ის რაოდენობაზე, ასევე ბირთვულ ესტრადიოლ-რეცეპტორულ კომპლექსზე. Fishman J. და თანაავტორებმა (1977), გამოიკვლიეს რა ერ-ის, ესტრონისა და ესტრადიოლის შემცველობა 129 ძუძუს სიმსივნის ციტოზოლში, აღმოაჩინეს, რომ ესტრადიოლის დონე ერ „+“ სიმსივნეებში უფრო მაღალი იყო, ვიდრე ერ „-“ სიმსივნეებში ან ძუძუს ნორმალურ ქსოვილში. ესტრონის და ესტრადიოლის კონცენტრაციების მატება ერ „+“ სიმსივნეების ციტოზოლებში მენოპაუზამდე და მენოპაუზის პერიოდში ასევე აღნიშნეს Drafta D. და თანაავტორებმა (1983). თუმცა Thorsen T. და თანაავტორებმა (1982) ერ „+“ და ერ „-“ სიმსივნეებში ვერ აღმოაჩინეს ციტოპლაზმის ესტრადიოლის რაოდენობაში სხვაობა. ამ ავტორებს მიაჩნიათ, რომ არა ესტრადიოლის დონე სიმსივნის უჯრედებში, არამედ სხვა ფაქტორები მოქმედებენ ციტოპლაზმური ერ-ის კონცენტრაციაზე.

ცნობილია, რომ უჯრედშიდა ესტრადიოლის შემცველობა შეიძლება გაიზარდოს პერიფერული სისხლით ტრანსპორტირებადი ესტრადიოლის და მისი ბიოსინთეზის ხარჯზე სხვა სტეროიდებიდან სიმსივნეში (Stierer M., Rosen H., Weber R., Hanak H., Spona J., Tuchler H., 1993). ციტოზოლური ერ-ის დაბალი შემცველობა პრემენოპაუზაში მყოფ პაციენტების სიმსივნეებში ესტროგენების მაღალი კონცენტრაციით სისხლის შრატში, სავარაუდოდ შეიძლება აიხსნას ერ-ის ბლოკირებით ენდოგენური ესტროგენებით. მაგრამ როგორ ავხნათ ერ-ის მაღალი და დაბალი კონცენტრაცია მენოპაუზური პაციენტების სიმსივნეებში სისხლში ერ-ის დაბალი დონის ფონზე? შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ ასეთ შემთხვევებში სიმსივნეში ესტრადიოლი წარმოიქმნება ესტრონის აღდგენის (რომელიც მენოპაუზის დროს წარმოადგენს ძირითად მოცირკულირე ესტროგენს) ან ანდროგენების A რგოლის არომატიზაციის შედეგად, აგრეთვე ესტროგენების კონიუგატების ჰიდროლიზის შედეგად (Rashid R. K., Gallager H. S., 1984).

ძუძუს კიბოთი დაავადებულ პაციენტთა ჰორმონო-მეტაბოლურ სტატუსს დიდი მნიშვნელობა ენიჭება სიმსივნის მკურნალობისა და პროგნოზისთვის. ერ-ის შემცველობა და კონცენტრაცია სიმსივნეში მატულობს ასაკთან

ერთად და თავის პიკს აღწევს პოსტმენოპაუზურ პერიოდში (Anaise D., 2007). ერ-ის არსებობა მიუთითებს იმაზე, რომ ესტროგენის წარმოქმნის უჯრედული მექანიზმები შენარჩუნებულია მალიგნიზაციის მიუხედავად (Anaise D., 2007).

პაციენტებს ერ „+“ სიმსივნეებით, ერ „-“ სიმსივნეების მქონე პაციენტებთან შედარებით, აღენიშნებათ უფრო გრძელი ნათელი პერიოდი პირველადი მკურნალობის შემდეგ, შედარებით დიდი ცხოვრების ხანგრძლივობა და რეციდივის შემდგომი უფრო გრძელვადიან ცხოვრების ხანგრძლივობა, მიუხედავად მეტასტაზების გავრცელებისა იდლიის ფოსოში (Anaise D., 2007).

ცნობილია, რომ ორგანიზმის მაკროპარამეტრებიდან, რომლებიც მოქმედებენ ძუძუს კიბოს განვითარებაზე, დიდი მნიშვნელობა ენიჭება წონასა და ლიპიდურ სტატუსს. ისინი მიეკუთვნებიან ფაქტორებს, რომლებიც ზემოქმედებენ იმუნურ სისტემაზე და ესტროგენების პროდუქციაზე. ხოლო ესტროგენების პროდუქციის მოშლა იწვევს ძუძუს კიბოს განვითარებას (Цырлина Е. В., Гамаюнова В. Б., Порошина Т. Е., 1999; Longecker M. P., Bernstein L., Paganinihill A. et al., 1996). ძუძუს კიბოს გავრცელებაზე აგრეთვე მოქმედებს სისხლის შრატში ლიპიდური ფრაქციების დისბალანსი (ჰიპერ- და დისლიპოპროტეინემია) (Howson C. P., Kinne D., Wynder E. L., 1986). ლიპიდები და ლიპოპროტეინები მონაწილეობენ იმუნომარეგულირებელი ეფექტების ფორმირებაში, აწარმოებენ ესტროგენების რეცეპტორული შეკავშირების მოდულირებას სამიზნე ქსოვილებში (Lane D. M., Boatman K. K., McConathy W. J., 1995). ამიტომ პაციენტის ორგანიზმის ლიპიდური სტატუსის ცოდნამ, განსაკუთრებით დაავადების საწყის ეტაპზე, შესაძლებელია გარკვეული წვლილი შეიტანოს ძუძუს კიბოს მკურნალობის სტრატეგიაში (Rashid R. K., Gallager H. S., 1984).

ცნობილია, რომ აქტიურად ზრდადი ავთვისებიანი სიმსივნის დროს სისხლში შეიძლება აღინიშნოს ჰიპოქოლესტერინემია და მსლ-ქ და დსლ-ქ დონის დაწვევა (Fanelli F. R., Cangiano C., Muscaritoli M., et al., 1995; Kerber J., Pricelius S., Heidrich M., Miller M., 1999). ეს აისხნება სიმსივნის მიერ ქოლესტერინის შემცველი მეტაბოლიტების აქტიური შთანთქმით მემბრანული სტრუქტურების შენებისთვის აქტიურად ზრდადი ავთვისებიანი უჯრედების მიერ. ამ ფონზე ტგ-ის და მათი წარმოებულების (მონო- და დიგლიცერიდების) დონემ შეიძლება მოიმატოს, რადგან ლიპოლიზური

სიმსივნური სუბსტანციები, შლიან რა ორგანიზმის ცხიმოვან ქსოვილს, ავსებენ მათ ფონდს (Kerber J., Pricelius S., Heidrich M., Miller M., 1999; Allampallam K., Dutt D., Nair C., et al., 2000).

ერთ-ერთი კვლევის თანახმად სქ-ის და ტგ-ის დონე საგრძნობლად მატულობდა ძუძუს ავთვისებიანი სიმსივნეების შემთხვევაში, კეთილთვისებიან სიმსივნეებთან შედარებით ($P<0.05$, $P<0.005$) (Essam A. Mady, 2000).

მაგრამ ძუძუს კიბოთი დასნებოვნებული პაციენტების ლიპიდური პროფილი გამოირჩევა გარკვეული თავისებურებებით. კერძოდ, ასეთი პაციენტებისათვის დამახასიათებელია α -ქოლესტერინის ანუ მსლქ-ის დონის მატება (Boyd N. F., McGuire V., 1990; Moorman P. G., Hulka B. S., Hiatt R. A., et al., 1998). ნაწილობრივ ეს აიხსნება იმით, რომ α -ლიპოპროტეინი შეიძლება სინთეზირდეს ძუძუს კარცინომის უჯრედების მიერ (Hurlimann J., Van Melle G., 1991). ლიტერატურული მონაცემების თანახმად, მსლქ-ის ფრაქციის დონე მიზანშეწონილია გათვალისწინებულ იქნეს სიმსივნის საწინააღმდეგო თერაპიის დროს როგორც მისი ეფექტურობის ერთ-ერთი მაჩვენებელი, ხოლო მსლქ-ის დონის მატება განიხილოს როგორც არასასურველი პროგნოსტული ფაქტორი (Zorilla E., Hulse M., Hernandez A., Gershberg H., 1988; American Society of Clinical Oncology, 1996).

Essam A. Mady (2001) თანახმად, სქ-ის და ტგ-ის დონე მკვეთრად მატულობდა ძუძუს კიბოს შემთხვევაში, ძუძუს კეთილთვისებიან სიმსივნესთან შედარებით ($P<0.005$, $P<0.05$) და კორელირებდა ესტრადიოლის დონესთან. ამის საფუძველზე გამოითქვა ვარაუდი, რომ სიმსივნური ქსოვილის მიერ ლიპიდების შთანთქმა პლაზმიდან კორელირებს ესტრადიოლთან და ლიპიდები წარმოადგენენ ძუძუს კიბოს განვითარების რისკ-ფაქტორს.

გიდ-ით გამოწვეული სიკვდილობა ჭარბობს ძუძუს კიბოთი გამოწვეულ სიკვდილობაზე ყველა ასაკის ქალებში (Bernstein L., 1998; Ouyang P., Michol E., Karas R., 2009). კარდიოვასკულური შემთხვევების უმეტესობა ვითარდება პოსტმენოპაუზის პერიოდში, საშუალოდ 10 წლით უფრო გვიან, ვიდრე მამაკაცებში, და ეს აიხსნება მენოპაუზამდე ქალის სასქესო ჰორმონების დამაცავი მექანიზმით (Wingo P. A., Calle E. E., McTiernan A.; 2000, Kannel W. B., Wilson P. W., 1995).

ცნობილია, რომ 50-60 წლამდე სქესობრივი სხვაობა ისახება განსაკუთრებით ინტენსიურად და ავადობა ათეროსკლეროზით მკვეთრად პრევალირებს მამაკაცთა პოპულაციაში (Akhrass F., Evans A. T., Wang Y., et al., 2003). ამან მიიყვრო მკვლევართა ყურადღება სასქესო ჰორმონების როლზე ათეროსკლეროზული პროცესის პათოგენეზში. მიღებული მონაცემებით, ქალის სასქესო ჰორმონები – ესტროგენები – აფერხებენ ათეროსკლეროზის განვითარებას, რაც დაკავშირებულია პლაზმაში მსლქ-ის შემცველობის მატებასთან (Victor G., Cannon R. O., 1996; Hozumi Y., Kawano M., Miyata M., 1997). მენოპაუზის პერიოდში განვითარებულ ჰიპოესტროგენემიისას აღინიშნება ქოლესტერინის, ქოლესტერინი/ფოსფოლიპიდების კოეფიციენტისა და β-ლოპოპროტეინების დონის მატება და, შესაბამისად, იზრდება ათეროსკლეროზის განვითარების რისკი (Victor G., Cannon R. O., 1996). ქალებს კორონარული არტერიების ათეროსკლეროზით ან ნაადრევი ცერებრული ათეროსკლეროზის მოვლენებით სარწმუნოდ აღენიშნებათ ესტროგენების და მათი ფრაქციის ექსკრეციის შემცირება (Akhrass F., Evans A. T., Wang Y. et al., 2003).

ესტროგენს შეუძლია მოახდინოს როგორც დადებითი, ისე უარყოფითი ზეგავლენა გულსისხლძარღვთა სისტემაზე. ერთის მხრივ, მას გააჩნია პოტენციურად დადებით ზემოქმედება ლიპიდებზე: ამცირებს დსლქ, ზრდის მსლქ, აზოტის ოქსიდის მეშვეობით განაპირობებს ვაზოდილატაციას და ხელს უშლის სისხლძარღვების ათეროგენულ დაზიანებას (Victor G., Cannon R. O., 1996). ამავე დროს, ესტროგენები ხასიათდებიან მრავალი თრომბული ეფექტებით: ზრდიან პროთრომბინის და ამცირებენ ანტითრომბინ III-ის დონეს, რითაც ხელს უწყობენ ვენოზური თრომბოემბოლიების განვითარების რისკის ზრდას (Ouyang P., Michosl E., Karas R., 2009).

მენოპაუზა განისაზღვრება როგორც მენსტრუალური პერიოდის ფინალი და გულსისხმობს მენსტრუაციის საბოლოოდ შეწყვეტას 1 წლის შემდეგ 1 წლიანი ამენორეისა და საკვერცხეების ფოლიკულების ფუნქციის შეწყვეტის შემდეგ (Pasqualini C., Leviel V., Guibert B., Faucon-Biguet N., 1991; Rio G. D., Velardo A., Zizzo G., Avogaro A., Casa L. D., Marrama P., Macdonald I. A., 1994). ბუნებრივი მენოპაუზის მედიანა არის 51 წელი (Lindheim S. R., Legro R.S., Bernstein L., Stanczyk F. Z., Vijod M. A., Presser S. C., Lobo R. A., 1992).

პერიმენოპაუზა არის პერიოდი ტრანზიციისა რეპროდუქციული ფაზის დამთავრების მენოპაუზის 1 წლის შემდეგ, გრძელდება 2–8 წლის მანძილზე და დაკავშირებულია მენსტრუალურ ირეგულაციასთან, კლიმაქტერულ სინდრომთან, როგორებიცაა ალბი, ოფლიანობა, ძილის დარღვევა, ვაგინალური სიმშრალე და ჰორმონული ცვლილება (Zorilla E., Hulse M., Hernandez A., Gershberg H., 1998). პოსტმენოპაუზა განისაზღვრება როგორც მენოპაუზის დასაწყისი (Fregly M. J., Thrasher T. N., 1977).

ესტროგენები ანტიათეროსკლეროზული მოქმედებით ხასიათდებიან, კერძოდ, ზრდიან მსლქ და ამცირებენ დსლქ (ტგ-ის დონე მატულობს). არსებობდა აზრი, რომ ქალის სასქესო ჰორმონების გამოყენება საკვერცხეების ენდოკრინული ფუნქციის რეგრესის პერიოდში ხელს შეუშლის ათეროსკლეროზის განვითარების პროცესს (Сметник В. П. , Коновалова В. Н., 2009).

განსაკუთრებულად მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება ესტროგენებს მენოპაუზის შემდეგ, როდესაც მატულობს გულსისხლძარღვთა შემთხვევების რაოდენობა (Chae C. U., Manson J. E., 2004; Ouyang P., Michosl E. D., Karas R. H., 2009).

ლიპოპროტეინების ცვლილება მენოპაუზის პერიოდში შესწავლილია ხანგრძლივი კვლევების შედეგად, რის თანახმადაც აღინიშნება დსლქ-ის მომატება და მსლქ-ის დონის არამუდმივობა (Proudler A. J., Ahmed A. H., Crook D., Fogelman I., Rymer J. M., Stevenson J. C., 1995).

დღევანდელ დღეს არსებობს პიპოთეზა, რომ პოსტმენოპაუზურ თერაპიას ესტროგენებით, შეუძლია შეამციროს გულსისხლძარღვთა დაავადებების რისკი (Grodstein F., Stampfer M., 1995; Mendelsohn M. E., Karas R. H., 1999; Mikkola T. S., Clarkson T. B., 2002).

ესტროგენი გარკვეულ ზეგავლენას ახდენს კარდიოვასკულურ რისკზე და მას დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ანტიათეროგენული თერაპიის ჩატარების დროს (Brinton E. A., 1996). ათეროსკლეროზის ცნობილი მოდელის გამოყენებით მაიმუნებში Clarkson და თანაავტ. (1996) დაადგინეს, რომ პერორალური კონიუგირებული ცხენის ესტროგენების ანტიათეროგენული ეფექტი მაიმუნებში ვლინდება მხოლოდ მინიმალურად გამოხატული ათეროსკლეროზული პროცესის დროს. იგივე შედეგები მიღებულ იქნა

ბოცვრებზე და მღრღნელებზე გამოკვლევების ჩატარებისას (Ouyang P., Michosl E., Karas R., 2009).

კვლევაში Women's Health Initiative (WHI) ნაჩვენები იყო, რომ ესტროგენებისა და პლაცებოს მიღების ფონზე მწვავე ინფარქტის განვითარების სისშირე საკმაოდ შედარებითია. ამასთან ერთად ასაკობრივი ჯგუფების მეორადმა ანალიზმა აჩვენა, რომ შედეგები უფრო ახალგაზრდა ქალებში განსხვავდებოდა ერთმანთისგან (Anderson G.L., Limacher M., Assaf A. R., et al.; 2004, Hsia J., Langer R. D., Manson J. E., et al., 2006).

WHI კვლევის დეტალური დიზაინი გამოქვეყნებული იყო წინა წლებში (Anderson G. L., Limacher M., Assaf A. R., et al., 2004; Stefanick M. L., Cochrane B. B., Hsia J., Barad D. H., Liu J. H., Johnson S. R., 2003). ძირითადი იდეა მდებარეობდა იმაში, რომ ამ რანდომიზირებულ კვლევაში ჩართული იყვნენ 50-79 წლის ქალები ჰისტერექტომიით. ძირითად ჯგუფში პაციენტები ღებულობდნენ ცხენის კონიუგირებულ ესტროგენს, საკონტროლოში – პლაცებოს.

ამ კვლევის პრინციპიალურად ახალ შედეგს წარმოადგენს ის ფაქტი, რომ ესტროგენები 50-59 წლის ქალებში კარდიოპროტექტული მოქმედებით ხასიათდებიან. ფაქტიურად, ესტროგენი ამცირებს მიოკარდიუმის ინფარქტის განვითარების რისკს და აცილებს თავიდან რევასკულარიზაციის აუცილებლობას. გარდა ამისა, გააჩნია თვისება გააუმჯობესოს სისხლის მიმოქცევა არა მარტო მიოკარდიუმში, არამედ სხვა ქსოვილებშიც (Manson J. E., Bassuk S. S., Harman M., et al., 2006; Chae C. U., Manson J. E., 2004). თუმცა ამ პრობლემის უფრო მკაფიო გაგებისთვის, აუცილებელია ჩატარდეს მთელი რიგი გამოკვლევები დიდი რაოდენობის პაციენტის მონაწილეობით.

მეიოს კლინიკის სპეციალისტების აზრით, ესტროგენების მიღება პოსტმენოპაუზის პერიოდში ამცირებს ათეროსკლეროზული ფოლაქების რაოდენობას და კალციფიკაციას კორონარულ სისხლძარღვებში. კორონარული სისხლძარღვების აუტოფსიურმა გამოკვლევამ ცხადყო, რომ იმ პაციენტებს, რომლებიც ღებულობდნენ ესტროგენებს კორონარული კალციუმი, ფოლაქები და კოეფიციენტი კალციუმი/ფოლაქი იყო სარწმუნოდ დაბალი შედარებით მათთან, ვინც არ იტარებდა ჩანაცვლებით თერაპიას ესტროგენებით (Clin J., 2002).

ფრემინჰემის კვლევის შედეგად (1976) დადგინდა, რომ კარდიოვასკულურ შემთხვევათა რიცხვი პოსტმენოპაუზის პერიოდში მყოფ ქალებში 2.6-ჯერ

მატულობს პრემენოპაუზასთან შედარებით (Ouyang P., Michos E., Karas R., 2009, 2009).

არსებობდა აზრი, რომ სისხლის პლაზმის ლიპოპროტეინები ხელს უწყობენ გულსისხლძარღვთა დაავადებების რისკის ზრდას, რადგან მენოპაუზის შემდეგ აღინიშნებოდა დსლქ-ის და ტგ-ის დონის მატება. აქედან გამომდინარე, ჩანაცვლებით თერაპიას ესტროგენებით უნდა შეემციროს ლიპიდების არასასურველი ზემოქმედება, თუმცა კარდიოპროტექტული თვისების მქონე მსლქ-ის დონეც მცირდებოდა (Waters D. D., Alderman E. L., Hsia J., et al., 2002).

კარდიოვასკულური ავადობის ასაკობრივი ზრდა პრე- და პოსტმენოპაუზაში აღინიშნება ჩანაცვლებითი თერაპიის მოქმედების მიუხედავად (Godsland I. F., 2001). მიღებული მონაცემები მიუთითებენ იმაზე, რომ ესტროგენების შემცირება მენოპაუზის დროს დაკავშირებულია გულსისხლძარღვთა ავადობის მომატებულ რისკთან და უფრო მეტად გამოსატულია პრემენოპაუზასთან შედარებით (Robinson J. C., Folsom A. R., Nabulsi A. A., et al., 1996; Godsland I. F., 2001).

ცხოველებზე ჩატარებულმა გამოკვლევებმა ცხადყო, რომ ესტროგენები ავლენენ ვაზოდილატაციურ, ანთების საწინააღმდეგო და ანტიათეროგენულ თვისებებს, დადებითად მოქმედებენ ლიპიდურ პროფილზე (Anderson G. L., Manson J., Wallace R., et al., 2003). რანდომიზირებულ კვლევებში, რომლებიც ჩატარდა ბოცვრებზე ოვარიექტომიის შემდგომი ჰიპერქოლესტერინემიის პირობებში ესტრადიოლი მნიშვნელოვნად ამცირებდა ათეროსკლეროზის პროგრესირებას შედარებით მათთან, ვისაც აღინიშნებოდათ ჰორმონების დაბალი დონე. თავგებზე ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ესტრადიოლი მნიშვნელოვნად ამცირებდა სისხლძარღვთა კედლის დაზიანებას და ზრდიდა ვაზოპროტექტორულ ეფექტს (Anderson G. L., Manson J., Wallace R., et al., 2003). მაიმუნებში ოვარიექტომიის შემდგომ 17-β-ესტრადიოლი ან ცხენის კონიუგირებული ესტროგენი ამცირებდა კორონარული სისხლძარღვების ათეროსკლეროზს 50–72%-ით საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით (Anderson G. L., Limacher M., Assaf A. R., et al., 2004).

ცხოველებზე ჩატარებულმა გამოკვლევებმა ზოგადად დაამტკიცა ჩანაცვლებითი თერაპიის მნიშვნელობა მენოპაუზის დადგომის შემდეგ (Anderson G. L., Manson J., Wallace R., et al., 2003). გარდა ამისა, ჩანაცვლებითი

თერაპიის მნიშვნელობა ჩანს მთელი რიგი შერჩევითად კონტროლირებადი კვლევების შედეგად (Akhrass F., Evans A. T., Wang Y., et al., 2003). მათ უმეტესობაში შეინიშნება გულსისხლძარღვთა დაავადებების შემცირების ტენდენცია (Beral V., Banks E., Reeves G., 2002). მიუხედავად ამისა, დიდ შერჩევითად კონტროლირებად კვლევებში ჰორმონულ თერაპიასა და მიოკარდიუმის ინფარქტის შემთხვევების შემცირებას შორის არსებითი კავშირი არ გამოვლენილა (Ouyang P., Michosl E., Karas R., 2009).

კვლევაში Cardiovascular Health Study მონაწილეობდნენ ქალები 65 წელს ზემოთ, რომლებიც ღებულობდნენ ესტროგენს. ამ კვლევის შედეგად აღინიშნა სუბკლინიკური ავადობის დაბალი სიხშირე (Mendelsohn M. E., Karas R. H., 1999).

უფრო მასშტაბური კვლევის, Nurses's Health Study, შედეგად, სადაც მონაწილეობდა 70.000 ასიმპტომური ქალი, რომლებიც იტარებდნენ ჩანაცვლებით თერაპიას, გამოვლინდა კარდიოვასკულური შემთხვევებისა და ზოგადი სიკვდილობის შემცირება შედარებით მათთან, ვინც ამ მკურნალობას არ იტარებდა (Anderson G. L., Limacher M., Assaf A. R., et al., 2004). მაგრამ საყურადღებოა ის ფაქტიც, რომ ქალების უმეტესობას ჩანაცვლებითი თერაპია დაეწყო პრემენოპაუზის პერიოდში და კვლევის დასაწყისში მათი გულსისხლძარღვთა დაავადებების შესახებ არაფერი იყო ცნობილი.

რადგან ათეროსკლეროზი პროგრესირებს ესტროგენების დეფიციტის ფონზე, ლოგიკურია, რომ ნაადრევი ჩანაცვლებითი თერაპია ესტროგენებით გამოიღებს შედეგს პრემენოპაუზის პერიოდში მყოფ ქალებში (Anderson G. L., Limacher M., Assaf A. R., et al., 2004). ქალთა უმეტესობა, რომლებიც მონაწილეობდნენ ისეთ კვლევებში, როგორცაა Nurses's Health Study, სადაც ესტროგენის დაცვითი მოქმედება გამოვლენილია, ჩანაცვლებით თერაპიას იწყებდნენ მენოპაუზის პერიოდში (Anderson G. L., Limacher M., Assaf A. R., et al., 2004). კვლევა WHI-ში მონაწილეობას ღებულობდა პრემენოპაუზის პერიოდში მყოფ ქალთა არასაკმარისი რაოდენობა იმისთვის, რომ ნებისმიერი კარდიოვასკულური დაცვითი მექანიზმი ყოფილიყო თვალსაჩინო (Hulley S., Grady D., Bush T. et al., 2003). ქალის საშუალო ასაკმა მენოპაუზის შემდეგ, როდესაც ათეროსკლეროზული პროცესები იჩენს თავს, შეადგინა 10 წელი.

ცხოველებზე ჩატარებული კვლევების შედეგად არ დადასტურდა ის ფაქტი, რომ თერაპიის დაწყების დრო არის კრიტიკული ფაქტორი, აგრეთვე

არ გამოვლინდა ესტროგენების გამოყენების ეფექტურობა იმ ცხოველებში, რომელთაც აღენიშნებოდათ არტერიების დაზიანება მკურნალობის დაწყებამდე (Anderson G. L., Manson J., Wallace R., et al., 2003). ცხოველებზე ამ გამოკვლევების შედეგები შეესაბამება კვლევა Heart and Estrogen/Progestin replacement study მიღებული მეორადი პროფილაქტიკის მონაცემებს.

კვლევა Cardiovascular Health Study-ს თანახმად ესტროგენებით ჩანაცვლებითმა თერაპიამ პოსტმენოპაუზის პერიოდში მყოფ ქალებში გულსისხლძარღვთა დაავადებების კლინიკური ან სუბკლინიკური გამოვლინებებით ახალგაზრდა პაციენტებთან შედარებით გამოიწვია მხრის არტერიის ვაზოდილატაცია. ამ მონაცემებმა გვიჩვენა, რომ ესტროგენების დადებითი ზემოქმედება შესაძლებელია გამოვლინდეს მხოლოდ იმ სისხლძარღვებში, სადაც არ აღინიშნება ათეროსკლეროზული პროცესი (Ouyang P., Michosl E., Karas R., 2009).

არსებობდა აზრი გრძელვადიანი ჩანაცვლებითი თერაპიის ეფექტურობის შესახებ, მაგრამ ეს არ იქნა დადასტურებული შეიდწლიანი კვლევის შედეგად (Ouyang P., Michosl E., Karas R., 2009)..

დიდ რანდომიზირებულ კვლევა WHI-ში დებულობდა მონაწილეობას 16608 პაციენტი ინტაქტური საშვილოსნოთი, რომლებიც დაარანდომიზირეს ცხენის კონიუგირებული ესტროგენის და მელოქსიპროჟესტერონ აცეტატის ან პლაცებოს მისაღებად 5-6 წლის მანძილზე (Hulley S., Grady D., Bush T. et al., 2003). კვლევა ნაადრევად იქნა შეწყვეტილი ჩანაცვლებითი თერაპიის ფონზე ძუძუს კიბოს განვითარების რისკის ზრდის გამო. აგრეთვე არ გამოვლენილა არანაირი დადებითი ეფექტი გულსისხლძარღვთა სისტემაზე.

კვლევაში, სადაც 10739 ქალი ჰისტერექტომიით რანდომიზირებულ იქნა ცხენის კონიუგირებული ესტროგენის ან პლაცებოს მისაღებად, გულსისხლძარღვთა სისტემის მხრივ აგრეთვე არ გამოვლენილა არანაირი დადებითი ეფექტი (Ouyang P., Michosl E., Karas R., 2009).

მიმდინარე რანდომიზირებული კლინიკური გამოკვლევები მხარს უჭერენ AHA (American Heart Association) და ACC (American Cardiovascular College) რეკომენდაციებს, რომლის თანახმად არ არის მიზანშეწონილი ჩანაცვლებითი თერაპიის გამოყენება გულსისხლძარღვთა დაავადებების პროფილაქტიკისთვის.

გამოყენებული მასალა და კვლევის მეთოდები

კვლევა ჩატარდა ა. ღვამიჩავას სახ. ონკოლოგიის ნაციონალური ცენტრის მამოლოგიის განყოფილებაში ძუძუს კიბოთი დაავადებული კონტინგენტის შერჩევისათვის, თბილისის კლინიკური და ექსპერიმენტული თერაპიის სამეცნიერო-კვლევით ინსტიტუტში – „თერაპიის ეროვნულ ცენტრში“ – ამონარჩევი პაციენტების კლინიკური შესწავლისთვის და ალ. ნათიშვილის სახ. მორფოლოგიის ინსტიტუტში ჰისტოლოგიური გამოკვლევისთვის.

ა. ღვამიჩავას სახ. ონკოლოგიის ნაციონალურ ცენტრში რეტროსპექტულად შევისწავლეთ ძუძუს კიბოთი დაავადებული მდებარეობით სქესის 1063 ავადმყოფობის ისტორია. ისტორიების შესწავლა ხდებოდა 1999–2001 წწ. საარქივო მასალიდან.

ალ. ნათიშვილის სახ. მორფოლოგიის ინსტიტუტში გამოვიკვლიეთ ძუძუს კიბოს გამო ოპერაციულად მოცილებული 60 შემთხვევა, რომელთაგან ყველა წარმოადგენდა პოსტოპერაციულ მასალას.

ექსპერიმენტული თერაპიის სამეცნიერო-კვლევით ინსტიტუტში – „თერაპიის ეროვნულ ცენტრში“ – შერჩეულ იქნა 18 პაციენტი საკონტროლო ჯგუფისთვის.

პაციენტების შესწავლა ასაკობრივ ასპექტში ხდებოდა გერონტოლოგთა საერთაშორისო ასოციაციის კიევის კლასიფიკაციის მიხედვით: I ჯგუფი – ახალგაზრდა და მოწიფული ასაკის მქონე პაციენტები (20–44 წწ); II ჯგუფი – შუახნის ასაკის პაციენტები (45–59 წწ); III ჯგუფი – ხანდაზმული ასაკის პაციენტები (60–79 წწ).

ძუძუს კიბო დადასტურებული იყო ანამნეზით, კლინიკური მონაცემებით, მამოგრაფიული გამოკვლევით, პოსტოპერაციული ჰისტოპათოლოგიური გამოკვლევით, ზოგ შემთხვევაში ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსითა და კომპიუტერული ტომოგრაფიით.

კიბოს ჰისტოლოგიური ფორმებისა და ავთვისებიანობის ხარისხის დადგენა ხდებოდა მსოფლიოს ჯანდაცვის ორგანიზაციის მიერ მოწოდებული ძუძუს სიმსივნეების ჰისტოლოგიური კლასიფიკაციის მიხედვით (WHO- World Health Organization Classification of Tumors, 2003).

ავთვისებიანობის ხარისხის შეფასებისას მხედველობაში ვიღებდით სიმსივნურ ქსოვილში მილაკების ჩამოყალიბების ტენდენციას, ჰიპერქრომატოზსა და მიტოზებს, ბირთვების არაერთგვაროვნებას ზომის, ფორმის და შეღებვის ინტენსივობის მიხედვით (იხ. ცხრ. 4).

ცხრილი 4. ძუძუს კიბო ავთვისებიანობის ხარისხის მიხედვით

ქულების რაოდენობა	1	2	3
მილაკების ჩამოყალიბების ტენდენცია	მკაფიო	ზომიერი	უმნიშვნელო, ან არ აღინიშნება
ჰიპერქრომატოზი და მიტოზები	იშვიათი მხედველობის ველში	ორი, სამი ჰიპერქრომატული ბირთვი და მიტოზი მხედველობის ველში	ორი, სამი და მეტი მხედველობის ველში
ბირთვების არაერთგვაროვნება ზომის, ფორმის და შეღებვის ინტენსივობით	ერთგვაროვანი	ზომიერი მრავალფეროვნება	გამოხატული პლეომორფიზმი

ცხრ. 1-დან გამომდინარე, თუ სამივე კრიტერიუმის ჯამური მაჩვენებელი შეადგენს 3-5 ქულას სიმსივნე დაბალი ავთვისებიანობისაა (ავთვისებიანობის I ხარისხი – G1), 6-7 ქულა მიუთითებს ავთვისებიანობის საშუალო დონეზე (ავთვისებიანობის II ხარისხი – G2), ხოლო 8-9 ქულა – მაღალ ავთვისებიანობაზე (ავთვისებიანობის III ხარისხი – G3).

ასევე საჭიროა გათვალისწინებულ იყოს ფიბროზის ხარისხი, ლიმფოიდური და პლაზმოციტური ინფილტრაცია, ექსტრამამარულ ქსოვილში სიმსივნური უჯრედების ინვაზია, მათი სისხლძარღვებში და ლიმფურ კვანძებში შეჭრა, მეტასტაზების განვითარება.

მასალის ფიქსაცია ხდებოდა 10% ნეიტრალურ ფორმალინში და კარნუას საფიქსაციო ნარევეში. ნაჭრების ნაწილის ჩაყალიბება ხდებოდა პარაფინში, ნაწილის – ცელოიდინში. მასალა ჩაყალიბებული პარაფინში, 4-5 მკმ სისქის სერიული ანათლების მისაღებად, იჭრებოდა როტაციულ მიკროტომზე,

ცელოდინში ჩაყალიბებული მასალა იჭრებოდა მარხილიან მიკროტომზე, სისქით 5-6 მკმ.

ყველა შემთხვევაში ანათლები იღებებოდა ჰემატოქსილინი/ეოზინითა და პიკროფუქსინით ვან გიზონის წესით.

ერ-ის სტატუსი განისაზღვრა ლ. ს. ბასალიკის მოდიფიცირებული მეთოდით. 100-700 მკ გაყინული ბიოფსიური მასალა ქუცმაცდებოდა ფაიფურის ჭურჭელში, რომელშიც მოთავსებული იყო თხევადი აზოტი. შემდეგ ემატებოდა ბუფერი შეფარდებით 1:6 (tris-HCl pH 7,4 –10, edta–1,5 მმ, დიტიოტრეიტოლ – 0,5მმ+10% გლიცერინი). 5–10 წთ შემდეგ ექსტრაქციის შედეგად მიღებულ იქნა ჰომოგენატი, რომლის ცენტრიფუგირებით 105000გ 1 სთ-ში მიიღებოდა ციტოზოლი. ლოურის მეთოდით ციტოზოლის მეშვეობით განისაზღვრებოდა ცილა და მის მეშვეობით რეცეპტორები.

ლიპიდები გაზომილ იქნა სისხლის შრატში Janway – 4500 სპექტროფოტომეტრით უზმოდ. საერთო ქოლესტერინი (სქ) და ტრიგლიცერიდები (ტგ) – ენზიმური მეთოდით. მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების ქოლესტერინი (მსლქ), დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების ქოლესტერინი (დსლქ), ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების ქოლესტერინი (ძდსლქ) – პრეციპიტაციის შემდეგ BIOLABO France რეაქტივების გამოყენებით.

კვლევის შედეგები შეტანილ იქნა Microsoft Office-ის Excell-ის სტატისტიკური პროგრამის მონაცემთა ბაზაში და დამუშავდა SPSS-11,5 პროგრამის სტატისტიკური პაკეტის გამოყენებით. მონაცემები წარმოდგენილია საშუალო მნიშვნელობა \pm სტანდარტული გადახრა ($M \pm SD$) სახით. რაოდენობრივი უწყვეტი სიდიდეების შეფასებისთვის გამოყენებულ იქნა სტიუდენტის t კრიტერიუმი. სარწმუნოების კოეფიციენტი განისაზღვრებოდა, როგორც $p < 0,05$. კორელაცია ტესტირდებოდა Pearson-ის მიხედვით. სარწმუნოება გამოითვლებოდა t -სტატისტიკით ორ სხვადასხვა საშუალოსთვის და F -სტატისტიკისთვის.

დანართი – საკუთარი მასალა

ერ „+“ სტატუსის მქონე პაციენტთა ჯგუფი

N	გვარი, სახელი	ერ„+“	ასაკი	სქ	დსლქ	მსლქ	ძდსლქ	ტგ	აი	დიაგნოზი
1	ზაალიშვილი ლუდმილა	88.6	51	131.6	66.23	42.57	22.8	114	2.1	მარჯ. ძ. ინტრადუქტ. კარც. T ₁ N ₀ M ₀
2	ლიპარიაშვილი ნანა	22.2	42	168.5	125.3	51	35.6	178	1.8	მარჯ. ძ. მაინფ. კარც. T ₂ N ₁ M ₀
3	ალავერდაშვილი მზია	31.9	52	212	122.4	58	31.6	158	2.6	მარცხ. ძ. მაინფ. ფიბროზ. კარც. T ₂ N ₁ M ₀
4	დავითაშვილი დოდო	48.6	49	158	51.5	64.4	42.1	210.5	3.6	მარჯ. ძ. მაინფ. ფიბროზ. კარც. TN ₁ M ₀
5	ლულუშაური ლიანა	56.4	46	155	96	31	28	144	4	მარცხ. ძ. მაინფ. ფიბროზ. კარც. T ₂ N ₀ M ₁
6	გოგობერიშვილი მანანა	11.6	56	166.4	97.4	46	23	115	2.6	მარჯვ. ძ. მაინფ. კარც. T ₂ N ₀ M ₀
7	შალუტაშვილი ლაურა	25.8	45	168	82	46.6	28.7	117	3.3	მარჯვ. ძ. კარც. T ₂ N ₀ M ₀
8	გაგუა გულო	47.6	46	151	99	62	28	180	1.4	მარჯ.ძ. კარც. T ₂ N ₁ M ₀
9	მინდორაშვილი მანანა	52.4	39	188	80	31	42.2	180	4.2	მარც. ძ. მედულური კიბო T ₂ N ₁ M ₀
10	ოგანესიანი ლუიზა	20.5	45	136	102	53	33.1	155	2.6	მარცხ. ძ. მაინფ. კარც. T ₂ N ₀ M ₀
11	მუსაევა ლიანა	12.2	51	131.6	66.23	42.57	22.8	114	2.1	მარცხ. ძ. მაინფ. კარც. T ₂ N ₀ M ₀
12	ნადარეიშვილი ნ.ვ.	18.6	42	168.5	125.3	51	35.6	178	1.8	მარცხ. ძ. მაინფ. კარც. T ₂ N ₁ M ₀
13	მამედოვა სოფია	46.7	52	212	122.4	58	31.6	158	2.6	მარჯვ. ძ. მაინფ. კარც. T ₁ N ₁ M ₀
14	ბიბილაშვილი	22.5	49	158	51.5	60.1	42.1	210.5	3.6	მარცხ. ძ. მაინფ. კარც. T ₂ N ₀ M ₀

	ნუნუ									
15	ბილისოდე თინა	18.2	46	155	96	31	28	144	4	სინ; კარც. $T_1N_0M_0$
16	ბაზიშვილი ნანა	27.8	56	166.4	97.4	46	23	115	2.6	მარჯვ. დ. პეჯეტის დაავადება, $T_1N_0M_0$
17	ბერიაშვილი ნათელა	31.2	45	168	82	46.6	28.7	117	3.3	მარცხ. დ. ფიბროზ. კარც. $T_2N_1M_0$
18	გალსტიანი ღიანა	38.4	40	160.3	100.7	55.3	33.7	137	2.2	მარცხ. დ. ინტრადუქტ. კარც. მასტოპათ. ფონზე $T_2N_0M_0$
19	ჭიკაიძე ნათელა	34.8	51	131.6	66.23	42.57	22.8	114	2.1	მარცხ.დ.მაინფ.ფიბ.კარც. $T_1N_0M_0$
20	ტატიშვილი ნანა	36.4	42	168.5	125.3	51	35.6	178	1.8	მარცხ.დ.მაინფ. კიბო $T_2N_1M_0$
21	მეტონიძე ნანული	37.4	52	212	122.4	58	31.6	158	2.6	მარჯვ.დ.მაინფ. კარც. $T_2N_1M_0$
22	ცქიფურიშვილი ირინა	32.5	49	158	51.5	67	42.1	210.5	3.6	მარჯვ. დ. პეჯეტის დაავადება $T_2N_0M_0$
23	გიგაური ირინა	18.2	46	155	96	31	28	144	4	მარჯვ.დ. მაინფ. კარც. $T_2N_1M_0$
24	ინაშვილი დალი	17.8	56	166.4	97.4	46	23	115	2.6	მარცხ. დ. მაინფ. კარც. $T_2N_1M_0$
25	ოქროჯანაშვილი ლენა	31.2	45	168	82	46.6	28.7	117	3.3	მარცხ.დ.მაინფ.ფიბ.კარც. $T_2N_0M_0$
26	ალიევა ნაინა	38.4	40	160.3	100.7	55.3	33.7	137	2.2	მარჯ. დ. კიბო $T_2N_1M_0$
27	მუმლაძე მარინე	20	39	193	79	43.6	22.5	162	2.6	მარცხ. დ. კარც. $T_2N_1M_0$
28	ჯიქია რუსუდანი	45	46	151	99	62	28	180	1.4	მარცხ. დ. მაინფ. კარც. $T_2N_0M_0$
29	სადისოვა ნარინა	28.6	39	188	80	31	42.2	180	4.2	მარჯ.დ. მაინფ. კარც. $T_1N_0M_0$
30	კერესელიძე მანანა	47.4	45	136	102	53	33.1	155	2.6	მარცხ. დ. მაინფ. კარც. $T_2N_0M_0$
31	შავგულიძე ნანული	22.4	43	182	96	96	27.05	135.25	1.71	მარცხ.დ. მაინფ. კარც. $T_2N_1M_0$
32	ლობჯანიძე ეკატერინე	92.5	45	196	112.8	112.8	31.56	157.79	2.75	მარცხ. დ. მაინფ. კარც. $T_2N_1M_0$
33	შანავა ინგა	54.6	42	186	176.7	176.7	32.25	161.26	4.5	მარცხ. დ. კარცინომა. $T_2N_0M_0$

ერ „-“ სტატუსის მქონე პაციენტთა ჯგუფი

N	გვარი, სახელი	ერ„-“	ასაკი	სქ	დსლქ	მსლქ	ძდსლქ	ტბ	აი	დიაგნოზი
1	ტიზლარიშვილი გალია	8.2	63	298	191.5	64.4	42.1	210.5	5.4	მარც. მაინფ. მეღუღური კარც. T ₂ N ₁ M ₀
2	მაკასევა მარინა	7.2	55	191	103	50	38	192	2.8	მარჯ. ძ. მაინფ. კიბო T ₂ N ₁ M ₀
3	ლვინიანიძე გულნარა	7.5	44	178	120.4	34.8	22.8	114	4.1	მარცხ. ძ. მაინფ. კარც. T ₁ N ₀ M ₀
4	რეხვიაშვილი იხოლდა	6.4	41	152	68	61	23	117	1.5	მარჯვ. ძ. კარც. T ₂ N ₀ M ₀
5	ხერხეულიძე ირინა	8.6	64	201	114.7	42.5	43.8	219	3.7	მარცხ. ძ. მაინფ. კარც. T ₂ N ₁ M ₀
6	გოგიჩაიშვილი მაია	9.6	40	200.2	95.3	60	29	145	2.7	მარცხ. ძ. მაინფ. კარც. T ₁ N ₀ M ₀
7	მაყაშვილი შუქუნა	8.2	45	178	91.7	42.5	43.8	219	3.2	მარჯვ. ძ. კარც. T ₂ N ₁ M ₀
8	კარახანიანი მარინა	6.5	47	210	120.1	43.3	35	177	2.2	მარჯ. ძ. კიბო T ₂ N ₁ M ₀
9	გამსახურდია ჯილდა	7.4	43	155	96	35	22.6	114	2.8	მარჯვ. ძ. კარც. T ₂ N ₁ M ₀
10	მეტონიძე ნანუელი	5.8	52	212	123	58	31	157	2.6	მარცხ. ძ. მაინფ. კარც. T ₂ N ₁ M ₀
11	გლურჯიძე ეკატერინე	6.5	33	189	125.7	38.7	24.6	123	3.9	მარჯვ. ძ. მაინფ. კარც. T ₂ N ₀ M ₀
12	ზოიძე თინათინი	9.1	48	155	183.2	44	23	114	3.6	მაინფ. ძ. კარც. T ₁ N ₀ M ₀
13	აკოფიანი ლილია	8.4	50	214	140.3	57	28.6	123.6	3.3	მარცხ. ძ. მაინფ. კარც. T ₂ N ₁ M ₀
14	ძიმციეშვილი ელზა	8.5	38	147	81.6	42.6	22.8	114	2.5	მარცხ.ძ. მაინფ. კარც T ₂ N ₁ M ₀
15	ნაყოფია ლელა	7.1	42	181.9	116.5	42.6	22.8	114	3.3	მარჯვ. ძ. მაინფ. კარც. T ₁ N ₀ M ₀
16	ცერცვაძე ნაზი	5.4	55	177.7	128	42.2	35	110	3	მარცხ. ძ. მაინფ. კარც. T ₂ N ₁ M ₀
17	ლობჯანიძე ციცო	5.3	51	182	90.8	58	33.2	166	2.1	მარცხ. ძ. მაინფ. ინტრადუქტ.

										კარცინომა T ₁ N ₁ M ₀
18	ბერია მანანა	6.6	50	265	145	38.7	31.56	135.25	2.75	მარჯვ. დ. მაინფ. ფიბროზ. კარც. T ₁ N ₁ M ₀
19	გრიგორიანი ხათუნა	6.5	45	192	96	65	32.25	154.2	4.5	მარჯვ. დ. მაინფ. ფიბროზ. კარც. T ₂ N ₁ M ₀
20	კაკულია მარინა	8.3	40	200	130	70.3	40.2	161.26	2.06	მარცხ. დ. მედულური კარც. T ₁ N ₀ M ₀ .
21	ნადიმაშვილი ქრისტინე	7.3	46	179	125	42.35	32.08	151.2	1.59	მარცხ. დ. არამაინფილტრ. წილაკოვანი კარც. T ₀ N ₁ M ₀
22	ჯიქია ანა	8.9	49	220	106.7	114.9	30.35	160.4	5.3	მარჯვ. დ. მაინფ. კარც. T ₂ N ₁ M ₀
23	გურგენიძე ნანა	6.1	40	165	110	52.02	35	149	0.5	მარცხ. დ. მაინფ. კარც. T ₂ N ₀ M ₀
24	მამულაშვილი ქეთევან	4.8	42	210	88	46.44	42	61.39	1.4	ინფილტრაც. წილაკოვანი კარც. T ₁ N ₀ M ₀
25	ნოზაძე მანანა	5.5	52	188	176	65.7	38.6	155	2.9	მარჯვ. დ. მაინფ. კარც. T ₂ N ₁ M ₀
26	კობახიძე ქეთინო	7.4	34	163	164	69.66	23.5	70	3.4	მარჯვ. დ. მაინფ. (ფიბროზ. სოლიდური შენების) კარც. T ₁ N ₀ M ₀
27	აბრამიშვილი რუსუდანი	9.2	37	179	103	40.2	48.6	78	3	მარცხ. დ. მედულური ტიპის კარც. T ₂ N ₁ M ₀

საკონტროლო ჯგუფი

N	გვარი, სახელი	ასაკი	სქ	დსლქ	მსლქ	ძდსლქ	ტბ	აი
1	ძარქუა მანანა	46	180.5	96	57.4	27.05	135.25	1.71
2	მდინარაძე ლია	46	197.4	112.8	53.02	31.56	157.79	2.75
3	ჯანელიძე მარინა	47	185.1	176.7	46.44	32.25	161.26	4.5
4	სახვაძე ლელა	48	190.2	105.9	65.79	29.48	147.39	2.06
5	ჯაფარიძე მარინა	48	181.9	80.16	69.66	32.08	160.4	1.59
6	მანჯავიძე ეკატერინე	49	185.8	174.8	38.7	30.35	151.73	5.3
7	გიორგაძე სოფო	45	150.93	78.394	42.35	30.186	61.39	0.925275
8	ლეკიშვილი თამარი	46	162.54	68.432	61.6	32.508	154.35	1.375205
9	თოდრია ლელა	46	172	98.9	38.7	34.4	70.16	0.73913
10	ჩიხლაძე ნონა	48	189.6	85.88	65.8	37.92	79	1.207732
11	არუთინოვა ლიანა	46	150.93	47.214	73.53	30.186	119.27	2.196721
12	ავალიანი	45	189.63	109.354	42.35	37.926	78.93	0.734093
13	შანშიაშვილი ცისანა	46	313.5	135.9	114.9	62.7	135.25	1.306843
14	კენჭიაშვილი ლამარა	46	197.4	104.9	53.02	39.48	157.79	0.881792
15	ლაღიძე ლამარა	47	255.4	157.88	46.44	51.08	161.26	0.617684
16	ბერიძე რუსუდანი	48	201.2	95.17	65.79	40.24	147.39	1.114112
17	ბეზარაშვილი მაყვალა	48	181.9	75.86	69.66	36.38	160.4	1.397838
18	რიგიშვილი ვენერა	49	243.8	156.34	38.7	48.76	151.73	0.559422

საკუთარ გამოკვლევათა შედეგები

რეტროსპექტულად შევისწავლეთ ძუძუს კიბოთი დაავადებული მღვდრობითი სქესის 1063 ავადმყოფობის ისტორია. ჩვენი მასალის მიხედვით (იხ. ცხრ. 5), I ჯგუფში – ახალგაზრდა და მოწიფული ასაკის პაციენტები – (20–44 წწ) – განაწილდა 632 პაციენტი, II ჯგუფში – შუახნის პაციენტები – (45–59 წწ) – 359 პაციენტი, და III ჯგუფში – ხანდაზმული პაციენტები – (60–79 წწ) – 72 პაციენტი. I ჯგუფიდან ერ „+“ სიმსივნეების მქონე პაციენტების რაოდენობამ შეადგინა 429 პაციენტი (67,9%), ხოლო ერ „-“ სიმსივნეებით დასნებოვნებული პაციენტების რაოდენობამ შეადგინა 203 შემთხვევა (32,1%). II ჯგუფში პაციენტების გადანაწილება მოხდა შემდეგნაირად: ერ „+“ პაციენტები – 306 შემთხვევა (85,2%), ერ „-“ პაციენტები – 53 (14,8%). III ჯგუფის ერ „+“ პაციენტების რაოდენობამ შეადგინა 57 შემთხვევა (79,2%), ხოლო ერ „-“ პაციენტების რაოდენობა იყო 15 (20,8%).

ცხრილი 5. ძუძუს კიბოთი დაავადებულთა ერ-ის სტატუსი ასაკობრივ ასპექტში

ჯგუფი	ასაკი	ერ „+“		ერ „-“	
		რაოდენობა	%	რაოდენობა	%
I – 632	20-44	429	67,9	203	32,1
II – 359	45-59	306	85,2	53	14,8
III – 72	60-79	57	79,2	15	20,8

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის კლასიფიკაციის მიხედვით (WHO-World Health Organization Classification of Tumors, 2003). ძუძუს კიბოს ფორმები ჩვენს მასალაში გადანაწილდა შემდეგნაირად (იხ. ცხრ. 6)

ცხრილი 6. ძუძუს კიბოს ჰისტოლოგიური ფორმების განაწილება ერ-ის სტატუსისა და ასაკის მიხედვით

ძუძუს კიბოს ჰისტოლოგიური ფორმები	ერ „+“			ერ „-“		
	20-44	45-59	60-79	20-44	45-59	60-79
არაინვაზიური სადინროვანი კარცინომა	4.4	19	–	10.7	13	–
არაინვაზიური წილაკოვანი კარცინომა	2	2	–	11.8	6	–
ინვაზიური სადინროვანი კარცინომა	65	45	44,2	56.5	60	19
ინვაზიური წილაკოვანი კარცინომა	12	5.4	31,9	21	21	1.3
ინვაზიური მედულური კარცინომა	12	12.3	–	–	–	–
ინვაზიური პაპილური კარცინომა	0.9	–	–	–	–	–
ინვაზიური ადენოკისტოზური კარცინომა	0.9	–	–	–	–	–
სკირი	2.6	12.3	–	–	–	–
კომედოკარცინომა	–	–	0,1	–	–	–
პეჯეტის დაავადება	–	4	–	–	–	–

როგორც ცხრილი 6-დან ვხედავთ, ერ „+“ არაინვაზიური სადინროვანი კარცინომა უფრო ხშირად გვხვდება 45-59 წლის ასაკობრივ ჯგუფში – შემთხვევათა 19%, 20-44 წლის ასაკობრივ ჯგუფში მან შეადგინა 4,4%, ხოლო 60–79 წლის ასაკობრივ ჯგუფში საერთოდ არ შეგვხვდრია. ერ „-“ არაინვაზიური სადინროვანი კარცინომის გავრცელება კვლავ ჭარბობდა 45-59

წლის ასაკობრივ ჯგუფში – 13%, ხოლო 20-44 წლის ასაკობრივ ჯგუფში მან შეადგინა 10,7%. ერ „+“ არაინვაზიური წილაკოვანი კარცინომის გავრცელება ერთნაირია 20-44 წლის და 45-59 წლის პაციენტებში – 2%. 60-74 წლის ასაკობრივ ჯგუფში იგი არ შეგვხვედრია. ერ „-“ არაინვაზიური წილაკოვანი კარცინომის შემთხვევაში პაციენტთა 11,8% ახალგაზრდა და მოწიფული პაციენტები იყვნენ. პაციენტთა 6% შუახნის ასაკობრივი ჯგუფის პაციენტებს შეადგენდა. ისევე, როგორც ერ „+“ სომსიენების შემთხვევაში, ერ „-“ არაინვაზიური წილაკოვანი კარცინომა ხანდაზმულ პაციენტებში არ შეგვხვედრია, 19% იგი 60-74 წლის პაციენტებს აღნიშნათ.

ერ „+“ ინვაზიური წილაკოვანი კარცინომის ყველაზე დიდი ნაწილი (31,9%) აღინიშნა 60-74 წლის ასაკობრივ ჯგუფში. მეორე ადგილზეა 20-44 წლის ასაკობრივი ჯგუფი (12%) და შედარებით იშვიათია 45-59 წლის ქალებში – 5,4%. ერ „-“ ინვაზიური წილაკოვანი კარცინომის ერთნაირი რაოდენობა (21%) აღინიშნა 20-44 და 45-59 წლის ასაკობრივ ჯგუფში, ხოლო ხანდაზმულ პაციენტებში იგი მხოლოდ 1,3% შეგვხვედა.

ერ „+“ ინვაზიური მედულური კარცინომა 20-44 წლის ასაკობრივ ჯგუფში აღინიშნა შემთხვევათა 12%-ში, 45-59 წლის ასაკობრივ ჯგუფში – 12,3% შემთხვევაში და საერთოდ არ შეგვხვედრია 60-79 წლის პაციენტებში. ერ „-“ ინვაზიური მედულური კარცინომის შემთხვევები საერთოდ არ აღნიშნულა.

ერ „+“ ინვაზიური პაპილური კარცინომა ვლინდება მხოლოდ ახალგაზრდა და მოწიფულ პაციენტებში (0,9%), ისევე როგორც ერ „+“ ინვაზიური ადენოკისტოზური კარცინომა (0,9%).

სკირი უმეტესწილად წარმოიხინდა 45-59 წლის ასაკობრივ ჯგუფში (12,3%). 20-44 წლის ასაკობრივ ჯგუფში იგი აღინიშნა 2,6% და ყველა შემთხვევა ერ „+“ სტატუსთან იყო დაკავშირებული (4,6%).

კომედოკარცინომა შეგვხვედა მხოლოდ 60-79 წლის ასაკში (0,1%) და ერ „+“ სტატუსს ატარებდა.

პეჯეტის დაავადება აღინიშნა მხოლოდ შუახნის ასაკის პაციენტებში (4%) და ატარებდა ერ „+“ ხასიათს.

ჩვენ აგრეთვე შევისწავლეთ ურთიერთკავშირი ერ, ასაკსა და ძუძუს კიბოს ჰისტოლოგიურ ფორმებს შორის (იხ. ცხრ. 7). როგორც ცხ. 7-დან წარმოიხინდება, ერ „+“ სტატუსის მქონე ახალგაზრდა და მოწიფული პაციენტების ასაკობრივ ჯგუფში (20-44 წწ) ყველაზე ხშირად გვხვდება

ინვაზიური სადინროვანი კარცინომა, სადაც მან შეადგინა 65,5% (277 შემთხვევა). ამ ჯგუფში ძუძუს კიბოს სხვა ჰისტოლოგიური ფორმები შემდგენაირად გადანაწილდა: არაინვაზიური სადინროვანი კარცინომა – 4,4% (19 შემთხვევა), არაინვაზიური წილაკოვანი კარცინომა – 2% (9 შემთხვევა), ინვაზიური წილაკოვანი კარცინომა – 12% (52 შემთხვევა), ინვაზიური მედულური კარცინომა – 12% (52 შემთხვევა), ინვაზიური პაპილური კარცინომა – 0,9% (4 შემთხვევა), ინვაზიური ადენოკისტოზური კარცინომა – 0,9% (4 შემთხვევა), სკირი – 2,6% (12 შემთხვევა), კომედოკარცინომა და პეჯეტის დაავადება არ შეგვხვედრია.

ერ „-“ სტატუსის მქონე 20-44 წლის პაციენტების ასაკობრივ ჯგუფში ძუძუს კიბოს ჰისტოლოგიური ფორმების გადანაწილება მოხდა შემდგენაირად: არაინვაზიური სადინროვანი კარცინომა – 10,7% (22 შემთხვევა), არაინვაზიური წილაკოვანი კარცინომა – 11,8% (24 შემთხვევა), ინვაზიური სადინროვანი კარცინომა – 56,5% (115 შემთხვევა), ინვაზიური წილაკოვანი კარცინომა – 21% (42 შემთხვევა). ინვაზიური მედულური კარცინომის, ინვაზიური პაპილური კარცინომის, ინვაზიური ადენოკისტოზური კარცინომის, სკირის, კომედოკარცინომისა და პეჯეტის დაავადების შემთხვევები არ აღნიშნულა.

ცხრილი 7. ერ-ის და ძუძუს კიბოს ჰისტოლოგიური ფორმების ურთიერთკავშირი ახალგაზრდა და მოწიფულ პაციენტებში (20-44 წწ)

ძუძუს კიბოს ჰისტოლოგიური ფორმები	ერ „+“		ერ „-“	
	რაოდენობა	%	რაოდენობა	%
არაინვაზიური სადინროვანი კარცინომა	19	4.4	22	10.7
არაინვაზიური წილაკოვანი კარცინომა	9	2	24	11.8
ინვაზიური სადინროვანი კარცინომა	277	65	115	56.5
ინვაზიური წილაკოვანი კარცინომა	52	12	42	21
ინვაზიური მედულური კარცინომა	52	12	–	–
ინვაზიური პაპილური	4	0.9	–	–

კარცინომა				
ინვაზიური ადენოკისტოზური კარცინომა	4	0.9	–	–
სკირი	12	2.6	–	–
კომედოკარცინომა	–	–	–	–
პეჯეტის დაავადება	–	–	–	–

შუახნის ასაკის (45-59 წწ) პაციენტებში ერ „+“ ძუძუს კიბოს შემთხვევები გადანაწილდა შემდეგნაირად (იხ. ცხრ. 8): არაინვაზიური სადინროვანი კარცინომა – 19% (55 შემთხვევა), არაინვაზიური წილაკოვანი კარცინომა – 2% (6 შემთხვევა), ინვაზიური სადინროვანი კარცინომა – 45% (140 შემთხვევა), ინვაზიური წილაკოვანი კარცინომა – 5,4% (17 შემთხვევა), ინვაზიური მდუღლური კარცინომა – 12,3% (38 შემთხვევა), სკირი – 12,3% (38 შემთხვევა), პეჯეტის დაავადება – 4% (12 შემთხვევა). ინვაზიური პაპილური კარცინომის, ინვაზიური ადენოკისტოზური კარცინომისა და კომედოკარცინომის შემთხვევები არ დაფიქსირებულა.

ერ „–“ სტატუსის მქონე 45-59 წლის პაციენტების ასაკობრივი ჯგუფის შემთხვევაში ძუძუს კიბოს ყველაზე გავრცელებულ ფორმას წარმოადგენდა ინვაზიური სადინროვანი კარცინომა, სადაც მან შეადგინა 60% (32 შემთხვევა). ძუძუს კიბოს სხვა ფორმების გადანაწილება მოხდა შემდეგნაირად: არაინვაზიური სადინროვანი კარცინომა – 13% (7 შემთხვევა), არაინვაზიური წილაკოვანი კარცინომა – 6% (3 შემთხვევა), ინვაზიური წილაკოვანი კარცინომა – 21% (11 შემთხვევა). ინვაზიური მდუღლური კარცინომის, ინვაზიური პაპილური კარცინომის, ინვაზიური ადენოკისტოზური კარცინომის, სკირის, კომედოკარცინომისა და პეჯეტის დაავადების შემთხვევები არ აღნიშნულა.

ცხრილი 8. ერ-ის და ძუძუს კიბოს ჰისტოლოგიური ფორმების ურთიერთკავშირი შუახნის პაციენტებში (45-59 წწ)

ძუძუს კიბოს ჰისტოლოგიური ფორმები	ერ „+“		ერ „-“	
	რაოდენობა	%	რაოდენობა	%
არაინვაზიური სადინროვანი კარცინომა	55	19	7	13
არაინვაზიური წილაკოვანი კარცინომა	6	2	3	6
ინვაზიური სადინროვანი კარცინომა	140	45	32	60
ინვაზიური წილაკოვანი კარცინომა	17	5.4	11	21
ინვაზიური მედულური კარცინომა	38	12.3	–	–
ინვაზიური პაპილური კარცინომა	–		–	–
ინვაზიური ადენოკისტოზური კარცინომა	–		–	–
სკირი	38	12.3	–	–
კომპლექსური კარცინომა	–		–	–
პეჯეტის დაავადება	12	4	–	–

ერ „+“ სტატუსის მქონე ხანდაზმული პაციენტების ასაკობრივ ჯგუფში (60-79 წწ) (იხ. ცხრ. 9) შეგვხვდა მხოლოდ ინვაზიური სადინროვანი კარცინომა, სადაც მან შეადგინა 44,2% (32 შემთხვევა), ინვაზიური წილაკოვანი კარცინომა – 31,9% (23 შემთხვევა) და კომედოკარცინომა – 0,1% (2 შემთხვევა). არაინვაზიური სადინროვანი კარცინომის, არაინვაზიური წილაკოვანი კარცინომის, ინვაზიური მედულური კარცინომის, ინვაზიური პაპილური კარცინომის, ინვაზიური ადენოკისტოზური კარცინომის, სკირისა და პეჯეტის დაავადების შემთხვევები არ აღნიშნულა.

ერ „-“ სტატუსის მქონე 60-79 წლის პაციენტების ასაკობრივ ჯგუფში შეგვხვდა მხოლოდ ინვაზიური სადინროვანი კარცინომა – 19% (14 პაციენტი) და ინვაზიური წილაკოვანი კარცინომა – 1,3% (1 შემთხვევა). ძუძუს კიბოს დანარჩენი ჰისტოლოგიური ფორმები – არაინვაზიური სადინროვანი კარცინომა, არაინვაზიური წილაკოვანი კარცინომა, ინვაზიური მედულური კარცინომა, ინვაზიური პაპილური კარცინომა, ინვაზიური ადენოკისტოზური კარცინომა, სკირი, კომედოკარცინომა და პეჯეტის დაავადება არ აღნიშნულა.

ცხრილი 9. ერ-ის და ძუძუს კიბოს ჰისტოლოგიური ფორმების ურთიერთკავშირი ხანდაზმულ პაციენტებში (60-79 წწ)

ძუძუს კიბოს ჰისტოლოგიური ფორმები	ერ „+“		ერ „-“	
	რაოდენობა	%	რაოდენობა	%
არაინვაზიური სადინროვანი ცარცინომა	–	–	–	–
არაინვაზიური წილაკოვანი კარცინომა	–	–	–	–
ინვაზიური სადინროვანი ცარცინომა	32	44,2	14	19
ინვაზიური წილაკოვანი კარცინომა	23	31,9	1	1,3
ინვაზიური მედულური კარცინომა	–	–	–	–
ინვაზიური პაპილური კარცინომა	–	–	–	–
ინვაზიური ადენოკისტოზური კარცინომა	–	–	–	–
სკირი	–	–	–	–
კომედოკარცინომა	2	0,1	–	–
პეჯეტის დაავადება	–	–	–	–

ჩვენს მიერ აგრეთვე შესწავლილ იქნა ძუძუს კიბოთი დაავადებულ ქალთა ლიპიდური სპექტრის მაჩვენებლები ერ-ის სტატუსის გათვალისწინებით (დიაგრამა 1).

პაციენტები გადანაწილებულ იყვნენ ერ „+“ (I ჯგუფი) და ერ „-“ (II ჯგუფი) ჯგუფებში. ჯგუფებს შორის ერ-ის სტატუსის მაჩვენებლების შედარებისას აღინიშნა სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება: $32,1 \pm 15,2$ fmol/mg და $7,9 \pm 3,2$ fmol/mg შესაბამისად ($p < 0,001$).

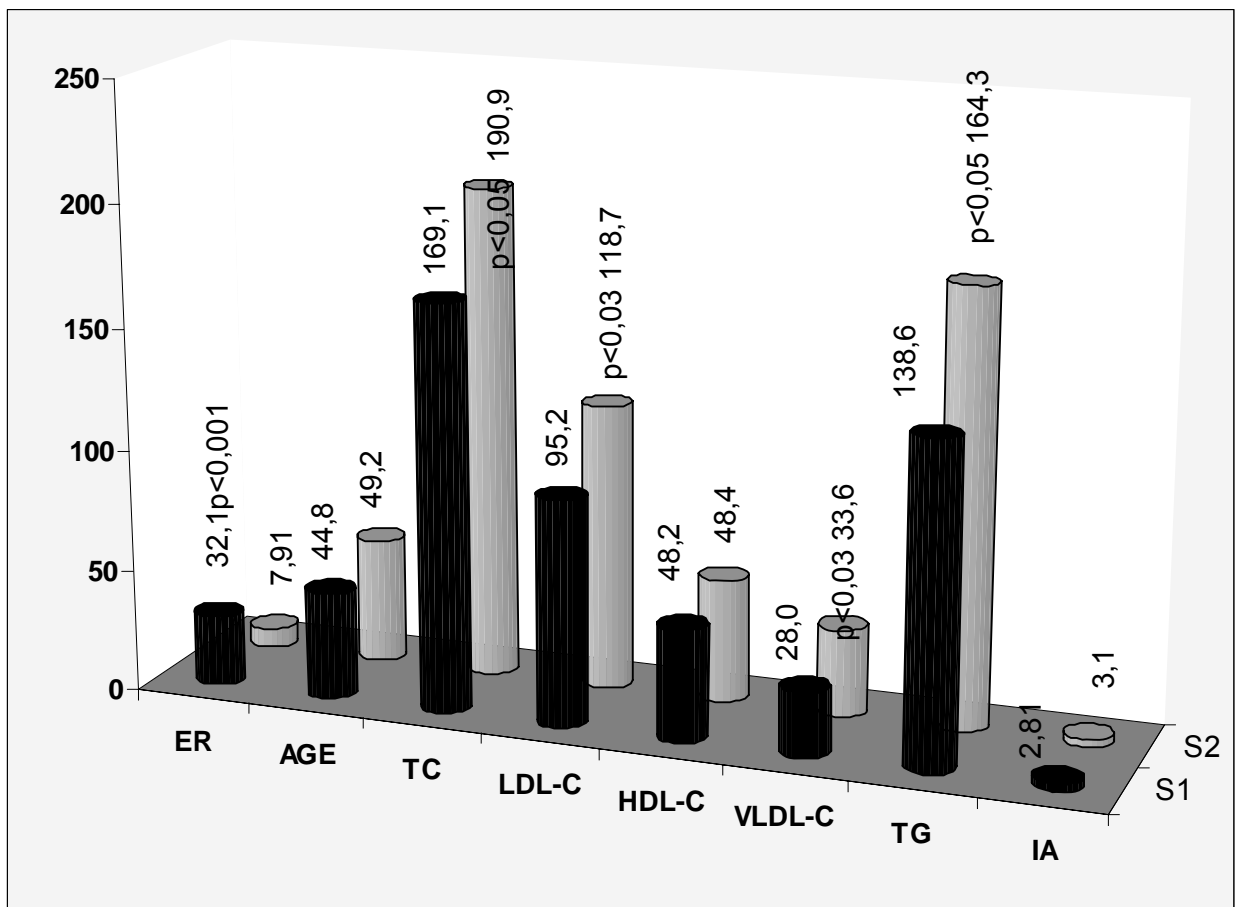
I და II ჯგუფის მაჩვენებლების შედარებისას გამოვლინდა: სქ – 169, ±21,6 მგ/დლ და 190,9±48,4 მგ/დლ ($p<0.05$); დსლქ – 95, ±23,9 მგ/დლ და 118,7±33,9 მგ/დლ ($p<0.03$); ძდსლქ – 28,0±5,9 მგ/დლ და 33,6±7,6 მგ/დლ ($p<0.05$), და ტრიგლიცერიდები (ტგ) – 138,6±30,4 მგ/დლ და 164,3±38,2 მგ/დლ ($p<0.05$) შორის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება (ცხ. №4), რაც ათეროგენული ლიპიდების მაღალი მაჩვენებლებითაა განპირობებული.

რაც შეეხება მსლქ-ის მაჩვენებლებს, მათ შორის სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა არ დაფიქსირებულა: (48,2±10,6 მგ/დლ და 48,4±10,4 მგ/დლ).

სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა აგრეთვე არ აღნიშნულა აი-ის შორის (3±0,9 და 3±1,25 შესაბამისად).

გამოკვლევის დროს ჯგუფებს შორის ასაკობრივი სხვაობა სტატისტიკურად არ გამოვლენილა (44,8±6,0 და 49,2±7,8 შესაბამისად).

დიაგრამა 1. ძუძუს კიბოთი დაავადებულ ქალთა ლიპიდური სპექტრის მაჩვენებლები ერ-ის სტატუსის გათვალისწინებით



S1– ერ „+” სიმსივნეების მქონე პაციენტთა ჯგუფი;

S2 – ერ „-” სიმსივნეების მქონე პაციენტთა ჯგუფი;

ER – ესტროგენ რეცეპტორები; AGE – ასაკი; TC – საერთო ქოლესტერინი; LDL -C – დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტერინი; HDL-C – მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტერინი; TG – ტრიგლიცერიდები; IA – ათეროგენობის ინდექსი; p – სარწმუნო სხვაობა.

შესწავლილი 60 შემთხვევიდან ჰისტოგენეზის მიხედვით 40 სადინროვანი კარცინომაა, 6 – წილაკოვანი კარცინომა, 4 – მედულური კარცინომა, 6 – ფიბროზული კიბო (სკირი), 2 – პეჯეტის დაავადება.

ყველა პაციენტი გადავანაწილეთ 2 ჯგუფად ჯანდაცვის ორგანიზაციის მიერ მოწოდებული ძუძუს სიმსივნეების ჰისტოლოგიური კლასიფიკაციის მიხედვით (WHO- World Health Organization Classification of Tumors, 2003). I ჯგუფში შევიდა 28 პაციენტი ავთვისებიანობის I ხარისხით – G₁, II ჯგუფში – 32 პაციენტი ავთვისებიანობის II ხარისხით – G₂.

გარდა ამისა, ჩვენს მიერ შესწავლილ იქნა 60 პაციენტის ლიპიდური სპექტრი ძუძუს კიბოს სტადიურობასთან მიმართებაში (იხ. ცხრ. 3).

ცხრილი 10. ლიპიდური ცვლის მაჩვენებლები ძუძუს კიბოთი დაავადებულ პაციენტებში

ჯგუფი	ასაკი	სქ	დსლქ	მსლქ	ძდსლქ	ტგ	აი
I	45,8±5,4	165,7±23,0	48,7±10,5	91,8±21,3	31±6,8	154,2±30,2	2,7±0,8
II	47,7±8,4	190±35,0	48,4±9,6	117±32,4	30,6±7,8	148,8±40,7	3,1±0,9
P	>0,5	<0,05	>0,7	<0,02	>0,5	>0,5	>0,5

სქ – საერთო ქოლესტერინი (მგ/დლ), დსლქ – დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტერინი (მგ/დლ), მსლქ – მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტერინი (მგ/დლ), ძდსლქ – ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტერინი (მგ/დლ), ტგ – ტრიგლიცერიდები (მგ/დლ), აი – ათეროგენობის ინდექსი, p – სარწმუნო სხვაობა.

ლიპიდური სპექტრის მაჩვენებლებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა აღინიშნა სქ (165,7±23,0 მგ/დლ და 190±35,0 მგ/დლ შესაბამისად (p<0,05) და მსლქ (91,8±21,3 მგ/დლ და 117±32,4 მგ/დლ შესაბამისად (p<0,02) შორის.

ლიპიდური სპექტრის დანარჩენ მაჩვენებლებს შორის (მსლქ – 48,7±10,5 მგ/დლ და 48,4±9,6 მგ/დლ, ძდსლქ – 31±6,8 მგ/დლ და 30,6±7,8 მგ/დლ, ტგ – 154,2±30,2 მგ/დლ და 148,8±40,7 მგ/დლ, აი – 2,7±0,8 და 3,1±0,9) სტატისტიკური სხვაობა არ გამოვლენილა.

მიღებული მონაცემების ანალიზი

თანამედროვე მედიცინის ორი დიდი პრობლემის – ძუძუს კიბოსა და ათეროსკლეროზის – ურთიერთმიმართების საკითხის კვლევა წარმოადგენს აქტუალურ საკითხს ამ ორი დაავადების მიერ გამოწვეული მაღალი ინვალიდობისა და ლეტალობის გამო (Bernstein L., 1998; Симонова Л. И., Гертман В. З., Пушкарь С., 2002).

ცნობილია ამ ორი დაავადების საერთო რისკ-ფაქტორების მნიშვნელობა მათ გენეზსა და განვითარებაში. ამ რისკ-ფაქტორების სტრუქტურაში ცენტრალური ადგილი უკავია ასაკს (Brinton L. A., Devesa S. S., 1996, Key T. J., Verkasalo P. K., Banks E., 2001).

ასაკის მატებასთან ერთად მატულობს ძუძუს კიბოს განვითარების რისკიც. ყოველწლიურად აღინიშნება 14 000 მეტი ლეტალური შემთხვევა და იგი განსაკუთრებით ხშირია 50-64 წლის ასაკის ქალებს შორის (Beral V., Banks E., Reeves G., 2002). როგორც ათეროსკლეროზი, ასევე ძუძუს კიბოს რისკი მაღალია პრემენოპაუზისა და განსაკუთრებით მენოპაუზის ასაკში (Bain R. P., Greenberg R. S., Whitaker J. P., 1986). აღნიშნული გაპირობებულია ესტროგენების რაოდენობის ცვლილებით ასაკთან დამოკიდებულებაში (Dickson R. B., Stancel G. M., 2000).

მიუხედავად მრავალრიცხოვანი კვლევებისა მრავალი საკითხი მოითხოვს დაზუსტებას არსებული ურთიერთგამომრიცხავი დებულებების გამო. საქმე ეხება ესტროგენებისა და ერ-ის ურთიერთკავშირს ძუძუს კიბოს მორფოგენეზსა და პროგნოზში (Desai S. B., Moonim M. T., Gill A. K., Punia R. S., Naresh K. N., Chinoy R. F., 2000). თვით ესტროგენების რაოდენობა იცვლება ქალის ორგანიზმის ფუნქციონირების პერიოდებთან მიმართებაში, ისევე როგორც ესტროგენ-სტატუსი (Desai S. B., Moonim M. T., Gill A. K., Punia R. S., Naresh K. N., Chinoy R. F., 2000) ერთის მხრივ, ხოლო მეორეს მხრივ, ლიპიდური სტატუსი (Симонова Л. И., Гертман В. З., Пушкарь С. Н., 2002). ამ უკანასკნელი რისკ-ფაქტორებისა და ძუძუს კიბოს მორფოგენეზის კავშირი მეტად ბუნდოვანია. გარდა ერთეული არასრული გამოკვლევისა, არ არსებობს მწყობრი პათოგენეზური რგოლების მიმდევრობა ამ პარამეტრების კავშირის შესახებ, თუმცა ცნობილია ესტროგენების ანტიათეროგენული ეფექტი (Цырлина Е. В., Гамаюнова В. Б., Порошина Т. Е., 1999), რაც ამასთანავე ძუძუს კიბოს მაღალი განვითარების რისკის მატარებელია (Chen C. L., Weiss N. S., Newcomb P., Barlow W., White E.,

2002). ამდენად, ძნელი დასადგენია ზღვარი ესტროგენების თერაპიულ და მორბიდულ სტატუსს შორის. ჰორმონული რეცეპტორების სტატუსს განსაზღვრავს რიგი ფაქტორები: სქესი, ასაკი, რასა, ორგანოს ლოკალიზაცია, სიმსივნის უჯრედოვნება და ჰისტოლოგიური დიფერენციაცია, მენოპაუზა, ფესმძიმობა, ლაქტაცია, წამლების მიღება (Wittliff J. L., et al., 1995, Hill A. D., Doyle J. M., McDermon E. W. et al., 1997).

ერ-ის სტატუსი მნიშვნელოვნადაა დამოკიდებული ესტროგენების რაოდენობასთან. ესტროგენი ეს არის ჰორმონი, რომელიც აუცილებელია სარძევე ჯირკვლის ნორმალური ზრდისა და განვითარებისთვის. ესტროგენს უდიდესი მნიშვნელობა აქვს რეპროდუქციულ პროცესებში და არეგულირებს მენსტრუალურ ციკლს (Moudgil V. K., 1985).

საკითხის გადაჭრაში სინათლის შეტანა შესაძლებელია რეტროსპექტული ანალიზით ძუძუს კიბოს მორფოგენეზის, ლიპიდური და ერ-ის სტატუსს შორის ასაკობრივ ასპექტში, ესტროგენის რეგულაციის თანდათანობითი რეგრესის პირობებში.

ჩვენი კვლევის მონაცემები არ ასახავს ეპიდემიოლოგიურ მონაცემებს ძუძუს კიბოს ასაკობრივი გავრცელების მხრივ. ლიტერატურის მიხედვით ძუძუს კიბოს რაოდენობა მეტია ხანდაზმულ პაციენტებში ახალგაზრდა და მოწიფულ პაციენტებთან შედარებით (Bernstein L., 1998; Bain R. P., Greenberg R. S., Whitaker J. P., 1986). თუმცა, ამერიკის კიბოს ასოციაციის მონაცემების თანახმად, აფრო-ამერიკელ ქალებს 40 წლის შემდეგ აღენიშნებათ ძუძუს კიბოს შედარებით მეტი რაოდენობა, კავკასიელ ქალებთან შედარებით, რომლებშიც ძუძუს კიბოს გავრცელება ჭარბობს 40 წლის ასაკამდე.

ჩვენი ვარაუდით, ონკოცენტრში ჩატარებული ოპერაციების სტრუქტურაში ახალგაზრდა და მოწიფული კონტინგენტის რაოდენობის უმეტესობა გამოწვეულია ამ კონტინგენტის ოპერაციისთვის მომართვიანობის აქტივობით და წარმოადგენს ჯანდაცვის ორგანიზაციის პრობლემას დანარჩენი ასაკის პოპულაციაში საგანმანათლებლო და პროფილაქტიკური ღონისძიებების გაუმჯობესების შესახებ.

ჩვენს მიერ შესწავლილი 1063 პაციენტიდან ერ „+“ სიმსივნეთა შემთხვევები (იხ. ცხრ. 5) ჭარბობს ერ „-“ სიმსივნეების რაოდენობას, რაც ემთხვევა სხვა ავტორების მიერ ჩატარებულ გამოკვლევების შედეგებს (Blanco G., Alavaikko M.,

Ohala A. et al., 1984, Barnes D. M., Millis R. R., 1995, McCarty K. S., Silva J. S., Cox E. B., Leight G. S., Wells S. A., 2000).

ძუძუს კიბოს მიმდინარეობას დიდად განსაზღვრავს ერ-ის სტატუსი (Beverly L. N., Flanders D., Go R. C. P., et al., 1987), რომელიც თავის მხრივ კანონზომიერ დამოკიდებულებაშია ასაკთან, ე.ი. ესტროგენების რაოდენობასთან (Wittliff J. L., 1984; Barnes D. M., Millis R. R., 1995).

K. Seibert და თანაავტორების (1982) მიერ დადგინდა, რომ ესტროგენების რაოდენობის შემცირების პარალელურად მატულობს ერ „+“ სიმსივნეების პროცენტული რაოდენობა, რასაც ადასტურებს ჩვენი მონაცემებიც (იხ. ცხრ. 5). კერძოდ, I ჯგუფში თუ ერ „+“ სიმსივნე აღენიშნათ პაციენტთა 67,9%, II და III ჯგუფში შესაბამისად 85,2% და 79,2%.

სხვა სურათი იშლება ერ „-“ სიმსივნეების შემთხვევაში. ყველაზე მეტი პროცენტული რაოდენობა აღინიშნა ახალგაზრდა და მოწიფული ასაკის პაციენტებში – იმ პერიოდში, როდესაც ესტროგენების რაოდენობა შედარებით სტაბილური და ნორმალურია. თუ გავითვალისწინებთ ლიტერატურის მონაცემებს, რომ ერ „-“ სიმსივნეების გენეზი არ არის ესტროგენების რეგულაციით გაპირობებული (Wishaft G. C., Harnett A. N., Purushotham A. D., 1998), ცხადი ხდება ჩვენი მონაცემების მტკიცებულების მართებულობა.

მნიშვნელოვანია ის გარემოება, რომ ფიზიოლოგიურად, მენოპაუზაში მყოფ ასაკოვან პაციენტებში, ესტროგენის შემცირებასთან ერთად, სისხლში მატულობს ათეროგენული ლიპიდები (Stout R.W., 1985). ბოლო წლების სამედიცინო პერიოდიკაში გამოქვეყნდა ერთეული ნაშრომები ლიპიდური და ერ-ის სტატუსის მნიშვნელობის შესახებ ძუძუს კიბოს გენეზში, თუმცა შედეგები ხშირად არაერთგვაროვანია (Stevenson J. C., Crook D., Godslan I. F., Collins P., Whitehead M. I., 1994; Speroff L., Glass R. H., Kase N. G., 1994).

ჩვენი მასალის მონაცემებით შევისწავლეთ და დავადგინეთ ლიპიდური სპექტრისა და ერ-ის სტატუსის დამოკიდებულება (იხ. დიაგრამა 1) ძუძუს კიბოს დროს. პაციენტები გადანაწილებულ იყვნენ ერ „+“ (I ჯგუფი) და ერ „-“ (II ჯგუფი) ჯგუფებში. ჯგუფებს შორის აღინიშნა სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება ერ-ის სტატუსის მაჩვენებლების შედარებისას: $32,1 \pm 15,2$ fmol/mg და $7,9 \pm 3,2$ fmol/mg შესაბამისად ($p < 0,001$).

I და II ჯგუფის მაჩვენებლების შედარებისას გამოვლინდა: II ჯგუფში (ერ „-“) სტატისტიკურად სარწმუნო ათეროგენული ლიპიდების – სქ-ის ($190,9 \pm 48,4$

მგ/დლ), დსლქ-ის (118,7±33,9 მგ/დლ) და ტგ-ის (164,3±38,2 მგ/დლ) – მაღალი ციფრები, რომელიც აჭარბებს მიღებულ ნორმებს II ჯგუფისთვის (Климов А. Н., Никулчева Н. Г., 1998), საპირისპიროდ, I ჯგუფის შესაბამის მაჩვენებლებთან (სქ – 169, ±21,6 მგ/დლ დსლქ – 95, ±23,9 მგ/დლ და ტგ – 138,6±30,4 მგ/დლ) და განაპირობებს ერ „–“ სიმსივნეების დროს სისხლის ათეროგენულ ხასიათს. რაც შეეხება მსლქ-ის მაჩვენებლებს, მათ შორის სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა არ დაფიქსირებულა: (48,2±10,6 მგ/დლ და 48,4±10,4 მგ/დლ). ჩვენს მიერ მიღებული კვლევის შედეგები მსგავსია სხვა მკვლევართა შედეგებისა (Howson C. P., Kinne D., Wynder E. L., 1986, Симонова Л. И., Гертман В. З., Пушкарь С. Н., 2002).

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ ერ „+“ სიმსივნეებისგან განსხვავებით, ერ „–“ სიმსივნეების დროს არ ხდება ესტროგენების სამიზნე ქსოვილებთან შეკავშირება (Elledge R. M., Osborne C. K., 1997; Anderson E., 2002).

ერ „+“ ჯგუფისათვის დამახასიათებელია შედარებით დაბალი მაჩვენებლები ათეროგენული ლიპიდებისა. ამაზევე მეტყველებს I ჯგუფში გამოვლენილი უარყოფითი კორელაციური კავშირი ტგ და მსლქ შორის ($r=0.617$, $p<0.05$).

მიღებული შედეგები წამოჭრის მეტად მნიშვნელოვან საკითხს: ერ „–“ სიმსივნეების დროს ესტროგენების დონე არ განაპირობებს ძუძუს კიბოს გენეზს, თუმცა ამ დროს სისხლში მატულობს ათეროგენული ლიპიდები, რაც შესაძლებელია იწვევდეს ერ „–“ კიბოს ზრდას, უჯრედების პროლიფერაციასა და გავრცელებას – ანუ ავთვისებიანობის პროგნოზული მაჩვენებელია.

ერ-ის რაოდენობაზე დამოკიდებულია მალიგნიზაციის პროცესი და ძუძუს კიბოს პროგნოზი. ამ ასპექტში კვლევის შედეგები ურთიერთგამომრიცხავია.

რიგი ავტორები მიიჩნევენ, რომ სარძევე ჯირკვლის მალიგნიზაციის დროს, ერ-ის რაოდენობა შემცირებულია (Koenders P.G., Beex L.V., et al., 1991), ზოგის მონაცემებით კი არანაირი არსებითი კავშირი ერ-სა და მორფოლოგიურ თავისებურებებს შორის არ არსებობს (Roberts A. N., Hähnel R., 1981).

სხვა კვლევების თანახმად, ერ „–“ სიმსივნეები ატარებს განსაკუთრებულ მორფოლოგიურ თვისებებს. მათ წამყვან მორფოლოგიურ თვისებას მიეკუთვნება ინტენსიური გავრცელება (გამოხატული ინვაზიურობა) (Thomas C. et al., 2005).

ჩვენი მონაცემებით დავადგინეთ კავშირები ერ-ის სტატუსს, მორფოლოგიურ ფორმებსა და ავთვისებიანობას შორის, რის საფუძველზეც შეიძლება პროგნოზზე მსჯელობა.

მნიშვნელოვანია ერ-ის და ძუძუს მორფოლოგიური სტრუქტურის ლიტერატურული ასპექტები. კერძოდ, ძუძუს ნორმალური ქსოვილის მორფოლოგია – ეპითელური უჯრედების სიმცირე და ცხიმოვანი უჯრედების სიჭარბე კავშირშია ერ-ის მცირე რაოდენობასთან (Wittliff J., 1975; Leclercq G., Heuson J., 1977).

როგორც ერ „+“, ისე ერ „–“ ძუძუს კიბოთი დაავადებულ პაციენტებს აღენიშნებათ სადინროვანი კარცინომის უფრო მეტი შემთხვევები სხვა მორფოლოგიურ ფორმებთან შედარებით.

როგორც ცხრ. 6-დან ჩანს, სამივე ასაკობრივ ჯგუფში ძუძუს კიბოს ინვაზიური ფორმების შემთხვევები ჭარბობს არაინვაზიური ძუძუს კიბოს შემთხვევებს, რაც ემთხვევა სხვა ავტორების მიერ ჩატარებულ გამოკვლევების შედეგებს (Gathani T., Bull D., Green J., Reeves G., Bera V., 2005; Краевский Н. А., Смольяникова А. В., Саркисова Д. С., 1993).

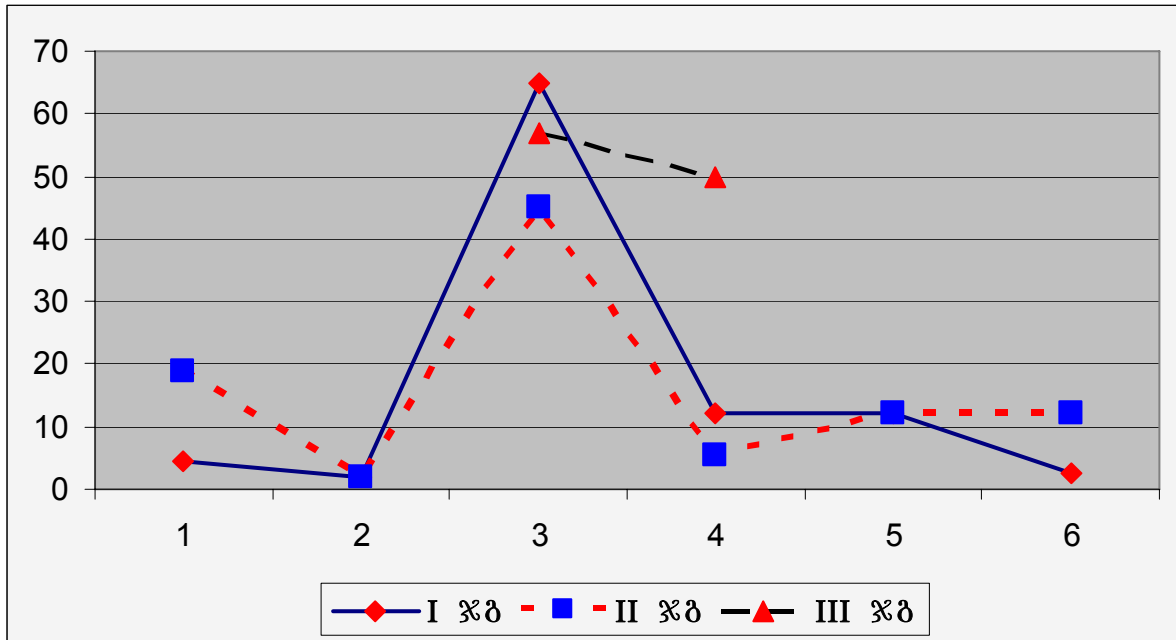
როგორც ინვაზიური, ასევე არაინვაზიური ძუძუს კიბოს შემთხვევაში, ერ-ის სტატუსის მიუხედავად, კიბოს მორფოლოგიის საერთო სტრუქტურაში ჭარბობს სადინროვანი კარცინომის შემთხვევები, რაც ემთხვევა სხვა კვლევების შედეგებსაც (McKeown-Eyssen G. E., Rogers-Melamed I., Clarke E. A., 1985, Elledge R. M., Osborne C. K., 1997).

გავითვალისწინეთ რა, რომ ჩვენს მიერ შესწავლილი მასალა არ წარმოადგენს ეპიდემიოლოგიური კვლევის მასალას, მორფოლოგიური ფორმების სტრუქტურული განაწილება გამოვთვალეთ პროცენტულად საკუთრივ ჯგუფებში. დაყოფა საშუალებას იძლევა კორექტურად მოხდეს ცალკეული მორფოლოგიური ფორმების შეფასება ასაკისა და ერ-ის სტატუსის მიხედვით (იხ. დიაგრამა 2 და 3).

მართალია, ჩვენს შემთხვევაში არ შეგვისწავლია ესტროგენის დონე სისხლში, მაგრამ უნდა აღინიშნოს, რომ I ჯგუფის პაციენტებს არ აღენიშნებოდათ მენოპაუზა. II ჯგუფის ყველა ქალი იმყოფებოდა პრემენოპაუზისა და მენოპაუზის პერიოდში, ხოლო III ჯგუფის პაციენტები მენოპაუზის მდგომარეობაში, ე.ი. შეიქმნა ესტროგენების თანდათანობითი რეგრესის მოდელირების პირობები.

დიაგრამა 2 ავლენს ერ „+“ სიმსივნეების დროს მორფოლოგიური ფორმების პროცენტულ სტრუქტურას ესტროგენის რეგრესის ასაკობრივ ასპექტში.

დიაგრამა 2. ასაკისა და მორფოლოგიური ფორმების კავშირის ურთიერთობა ერ „+“ პაციენტებში



I ჯგუფი – 20-44 წლის პაციენტები; II ჯგუფი – 45-59 წლის პაციენტები; III ჯგუფი – 60-79 წლის პაციენტები.

1 – არაინვაზიური სადინროვანი კარცინომა; 2 – არაინვაზიური წილაკოვანი კარცინომა; 3 – ინვაზიური სადინროვანი კარცინომა; 4 – ინვაზიური წილაკოვანი კარცინომა; 5 – ინვაზიური მედულური კარცინომა; 6 – სკირი

ასალგაზრდა და მოწიფულ ასაკში – ესტროგენებით შედარებითი ნორმალური რეგულაციის პირობებში – ჭარბობს სადინროვანი ინვაზიური კარცინომა (65%), ინვაზიური წილაკოვანი და მედულური კარცინომა (12-12%).

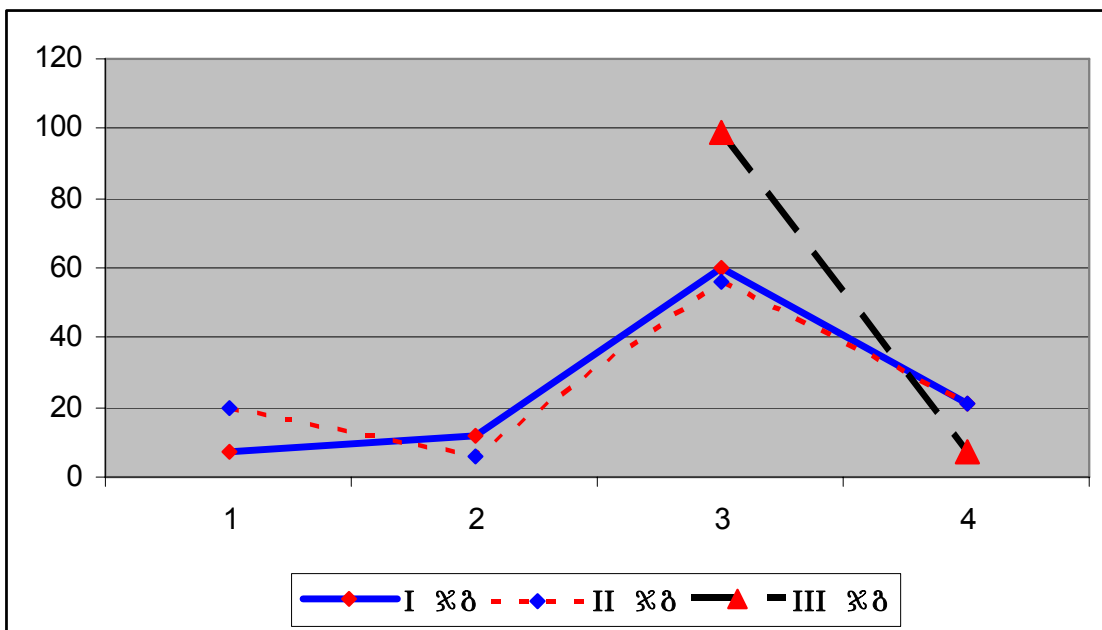
ესტროგენების შემცირების პირობებში შუახნის ასაკში შედარებით მცირდება სადინროვანი ინვაზიური კარცინომის პროცენტული რაოდენობა (45%), თუმცა მატულობს არაინვაზიური სადინროვანი კარცინომისა და სკირის პროცენტული რაოდენობა (19% საპირისპიროდ 4,4% და სკირის შემთხვევაში 12,3%, საპირისპიროდ 2,6%) I ჯგუფთან მიმართებაში.

ამერიკის კიბოს ასოციაციის მონაცემების თანახმად, ინვაზიური სადინროვანი კარცინომის შემთხვევათა 2/3 შუახნის და ხანდაზმულ პაციენტებზე მოდის.

ჩვენი მონაცემებით ერთ „+“ კიბოს დროს ესტროგენების დონის სხვაობა (ანუ ასაკობრივი ასპექტი) არ მოქმედებს არაინვაზიური წილაკოვანი და ინვაზიური მედულური კარცინომის პათოგენეზზე, ორივე ჯგუფში ერთნაირი პროცენტული მაჩვენებლების არსებობის შედეგით.

ერთ „-“ სიმსივნეების შემთხვევებში, ესტროგენების დონე არ არეგულირებს ინვაზიურობას სადინროვანი კარცინომის შემთხვევაში (იხ. დიაგრამა 3), რაზეც მეტყველებს არაინვაზიური და ინვაზიური სადინროვანი კარცინომის პროცენტული სტრუქტურა. არაინვაზიური წილაკოვანი კარცინომის განვითარებას ხელს უწყობს ესტროგენის შემცირება, ხოლო ინვაზიურობას არ განაპირობებს.

დიაგრამა 3. ასაკისა და მორფოლოგიური ფორმების კავშირის ურთიერთობა ერთ „-“ პაციენტებში



I ჯგუფი – 20-44 წლის პაციენტები; II ჯგუფი – 45-59 წლის პაციენტები; III ჯგუფი – 60-79 წლის პაციენტები.

1 – არაინვაზიური სადინროვანი კარცინომა; 2 – არაინვაზიური წილაკოვანი კარცინომა; 3 – ინვაზიური სადინროვანი კარცინომა; 4 – ინვაზიური წილაკოვანი კარცინომა

ესტროგენების რაოდენობა და ერ-ის სტატუსი განსაზღვრავს ინვაზიურობას, გავრცელებას, ლიპემიასა და დსლქ-ის რეცეპტორების ინიცირებას კიბოს ქსოვილში (Elwood J. M., Godolphin W., 1980; Victor G., Cannon R. O., 1996). მეორეს მხრივ, ზოგიერთი კიბოს ფორმა პროდუცირებს მსლქ-ის (Симонова Л. И., Гертман В. З., Пушкарь С. Н., 2002). თუმცა აღნიშნული კვლევები სპორადულია და არ ასახავს საკითხის სისრულეს.

ამ საკითხის გადაწყვეტისთვის შევისწავლეთ ლიპიდური სპექტრი ძუძუს კიბოს სტადიურობასთან მიმართებაში (იხ. ცხრ. 10). ასაკის ვარიაცია 40-56 წწ.

მიღებული შედეგიდან გამომდინარეობს, რომ კიბოს ავთვისებიანობის დროს, სარწმუნოდ მატულობს სქ (I და II სტადია): $165,7 \pm 23,0$ მგ/დლ და $190 \pm 35,0$ მგ/დლ და დსლქ (I და II სტადია): $91,8 \pm 21,3$ მგ/დლ და $117 \pm 32,4$ მგ/დლ.

ლიპიდური სპექტრის დანარჩენ მაჩვენებლებს შორის (მსლქ – $48,7 \pm 10,5$ მგ/დლ და $48,4 \pm 9,6$ მგ/დლ, ძდსლქ – $31 \pm 6,8$ მგ/დლ და $30,6 \pm 7,8$ მგ/დლ, ტგ – $154,2 \pm 30,2$ მგ/დლ და $148,8 \pm 40,7$ მგ/დლ, აი – $2,7 \pm 0,8$ და $3,1 \pm 0,9$) სტატისტიკური სხვაობა არ გამოვლენილა.

სქ-ის დონისმატება დაკავშირებული იყო დსლქ-ის ფრაქციის სარწმუნომატებასთან. ამგვარი დისბალანსი ასახიათებს ათეროგენულობას, რადგან დსლქ-ის ფრაქცია წარმოადგენს ქოლესტერინის ძირითად გადამტანს პერიფერულ ქსოვილებში. იგი შეიცავს სისხლის ქოლესტერინის 80%. მსლქ წარმოადგენს ანტიათეროგენულ ფრაქციას და აწარმოებს ქოლესტერინის საწინააღმდეგო ტრანსპორტირებას ორგანიზმში (Климов А. Н., Никулчева Н. Г., 1995).

ამგვარად, I-II სტადიის ძუძუს კიბოთი დაავადებულ პაციენტებს დაავადების და მისი ხანგრძლივობის პროგრესირებასთან ერთად სისხლის შრატის ლიპიდური სპექტრში აღინიშნებოდა სქ-ის და დსლქ-ის შემცირება, ტგ-ისმატების უმნიშვნელო ტენდენციით.

ცნობილია, რომ აქტიურად ზრდადი ათვისებიანი სიმსივის ფონზე სისხლში შეიძლება აღინიშნოს ჰიპოქოლესტერინემია და მსლქ-ის და დსლქ-ის დონის შემცირება (Fanelli F. R., Cangiano C., Muscaritoli M., et al., 1995, Kerber J., Pricelius S., Heidrich M. Miller M., 1999). ეს აიხსნება სიმსივნის მიერ ქოლესტერინშემცველი მეტაბოლიტების აქტიური შეკავშირებით მემბრანული

სტრუქტურების ჩამოყალიბებისთვის ავთვისებიანი უჯრედების მეშვეობით. ამ ფონზე ტგ-ის და მათი წარმოებულების (მონო- და დიგლიცერიდების) დონე შეიძლება მატულობდეს, რადგან სიმსივნური ლიპოლიზური სუბსტანციები შლიან ორგანიზმის ცხიმოვან ქსოვილს და ამით ამდიდრებენ მათ ფონდს (Kerber J., Pricelius S., Heidrich M. Miller M., 1999, Allampallam K., Dutt D., Nair C., et al., 2000).

თუმცა ძუძუს კიბოთი დაავადებულ პაციენტთა ლიპიდურ პროფილს გააჩნია გარკვეული თავისებურებები. კერძოდ, ასეთი პაციენტებისთვის დამახასიათებელია α -ქოლესტერინისა ან მსლქ-ის დონის მატება სისხლში (Boyd N. F., McGuire V., 1990, Moorman P. G., Hulka B. S., Hiatt R. A., et al., 1998). ეს ნაწილობრივ დაკავშირებულია იმასთან, რომ α -ქოლესტერინი შესაძლებელია სინთეზირდეს ძუძუს სიმსივნური უჯრედებიდან (Hurlimann J., Van Melle G., 1991). ლიტერატურის მონაცემების თანახმად, მსლქ-ის ფრაქციის დონე მიზანშეწონილია გათვალისწინებულ იქნეს ავთვისებიანი სიმსივნის საწინააღმდეგო თერაპიის ჩატარებისას, როგორც მისი ეფექტურობის ერთ-ერთი მაჩვენებელი (Clinical practice guidelines for use of tumor markers in breast and colorectal cancer, 1996), ხოლო მსლქ-ის დონის მატება – როგორც არაკეთილსასურველი პროგნოსტული ფაქტორი.

ერ „+“ ინვაზიური სიმსივნის გავრცელება, ანუ მეტასტაზების არსებობა მიმდინარეობს სტატისტიკურად სარწმუნოდ მომატებული ათეროგენული ლიპიდების (სქ, დსლქ, ტგ) ფონზე (იხ. ცხრ. 11), ხოლო მსლქ-ის მაჩვენებლები არ არის განსხვავებული I სტადიისგან. სავარაუდოდ, ათეროგენული ლიპიდების მომატება ხმარდება სიმსივნის გავრცელებას, როგორც ახალწარმოქმნილი უჯრედების სამშენებლო მასალა. ეს ჯგუფი იმყოფება ათეროსკლეროზული დაავადებების რისკის ქვეშ.

ცხრილი 11. ინვაზიური და არაინვაზიური კარცინომის დამოკიდებულება ლიპიდურ სპექტრთან ესტროგენ-სტატუსის გათვალისწინებით

I	სქ	დსლქ	მსლქ	ტგ
ინვაზ. ერ „+“ I სტადია	170,6±23	88,5±21,4	50,6±10,7	134,5±21,1
ინვაზ. ერ „+“ II სტადია	194,3±36,7	124,1±32,4	49,4±9,3	166,6±40
არაინვაზ. ერ „+“ I სტადია	164,4±6,4	100±18,1	43,6±8,7	138,5±29,4
არაინვ. ერ „-“ I სტადია	185±22,3	94±18,4	45,5±9,5	156,7±43,8
ინვაზ. ერ „-“ I სტადია	208±33,8	99±18,5	53,7±8,3	124,3±17,6
ინვაზ. ერ „-“ II სტადია	163,2±14	142,5±31,6	40±3,7	184±38,5
სადინრ. კარც. ერ „+“ I სტადია	197±16,8	89,7±19,6	48,6±12,3	145,2±26,5
სადინრ. კარც. ერ „+“ II სტადია	176,2±18,7	106,1±19,4	46,2±10,6	182,5±37,1
საკონტროლო ჯგუფი	196±40	109±37,2	58±18,5	155,7±17,2

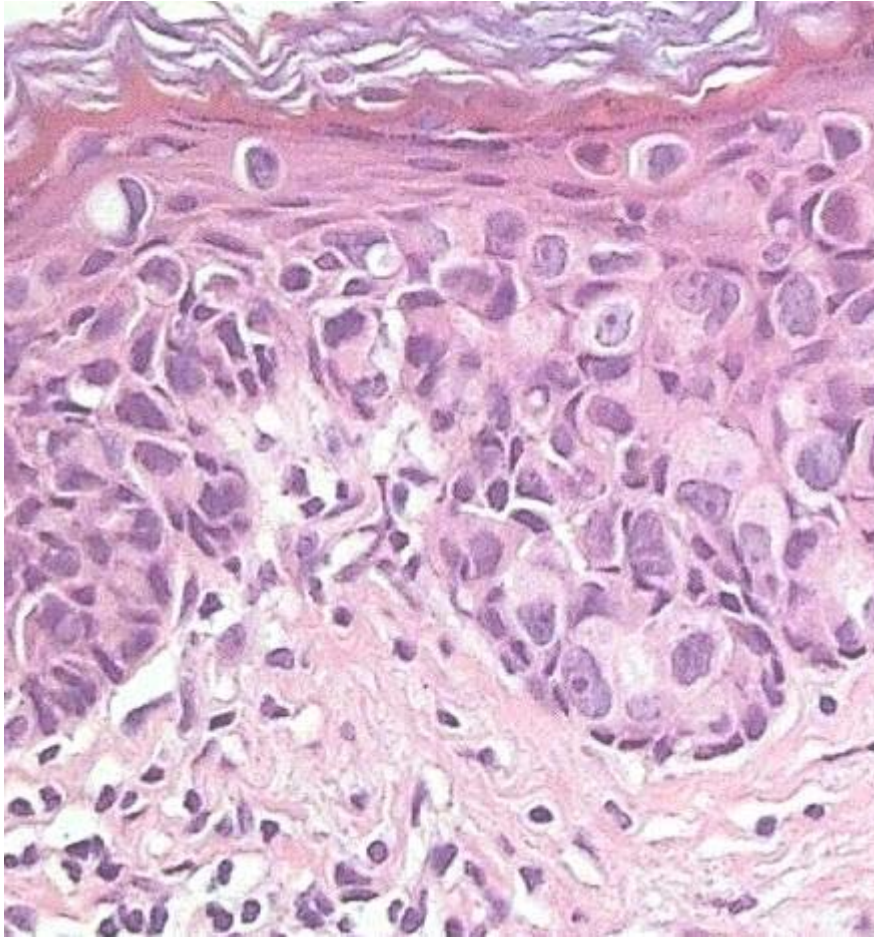
სქ – საერთო ქოლესტერინი (მგ/დლ), დსლქ – დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტერინი (მგ/დლ), მსლქ – მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტერინი (მგ/დლ), ძდსლქ – ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტერინი (მგ/დლ), ტგ – ტრიგლიცერიდები (მგ/დლ), აი – ათეროგენობის ინდექსი, p – სარწმუნო სხვაობა.

ერ „-“ ინვაზიური სიმსივნეების II სტადიის დროს აღინიშნება სქ-ის და მსლქ-ის დაქვეითებული მაჩვენებლების ფონზე დსლქ-ის და ტგ-ის მაღალი მნიშვნელობები I სტადიისგან განსხვავებით.

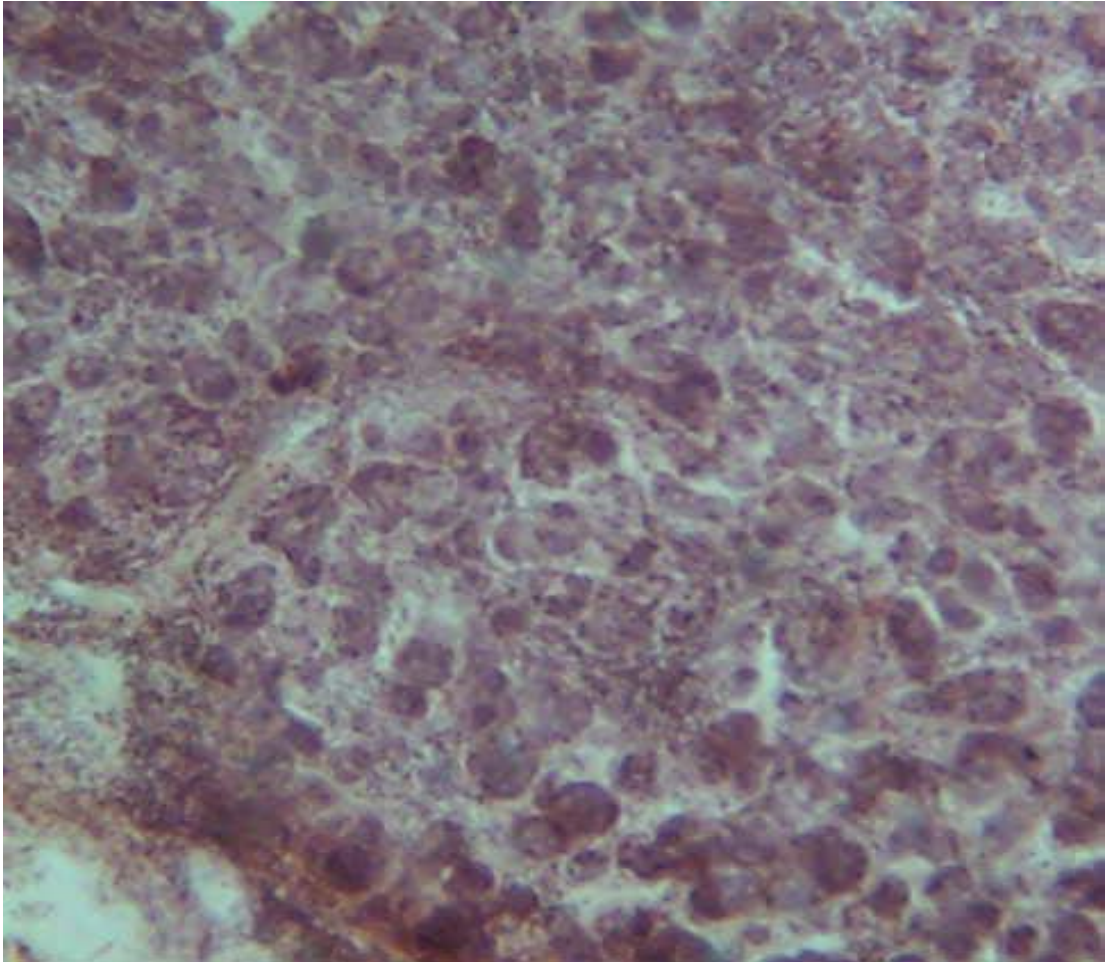
ერ „+“ არაინვაზიური I და ერ „-“ I სტადია მხოლოდ სქ-ის რაოდენობითაა განსხვავებული, ამდენად არაინვაზიური ერ „-“ სიმსივნეები ავთვისებიანობით გამოირჩევა.

სადინროვანი ერ „+“ ინვაზიური კარცინომის დროს გაგრძელდება მიმდინარეობა სტატისტიკურად დაბალი სქ-ის, მაღალი დსლქ-ის და ტგ-ის ფონზე.

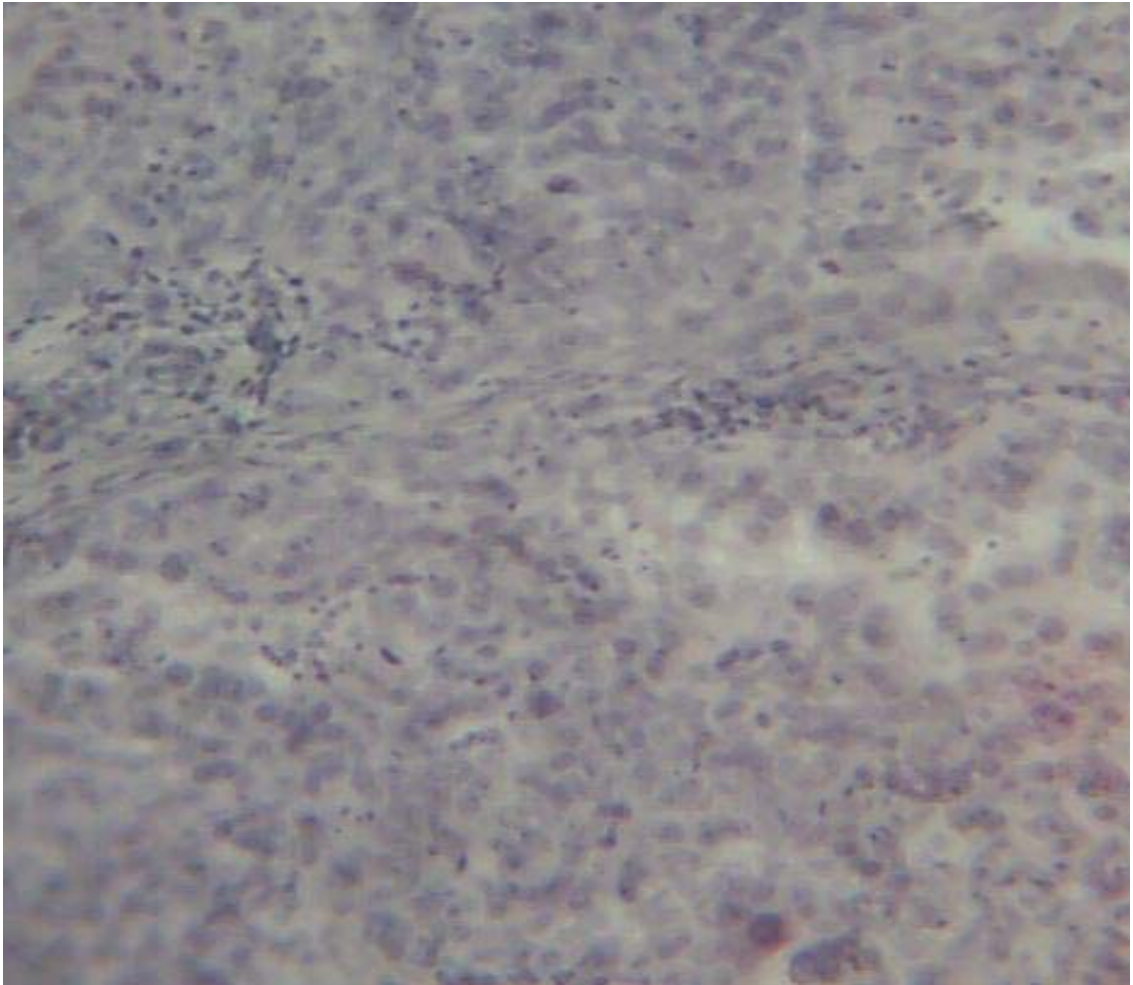
0 3 5 6 8 9 0 1 2 0



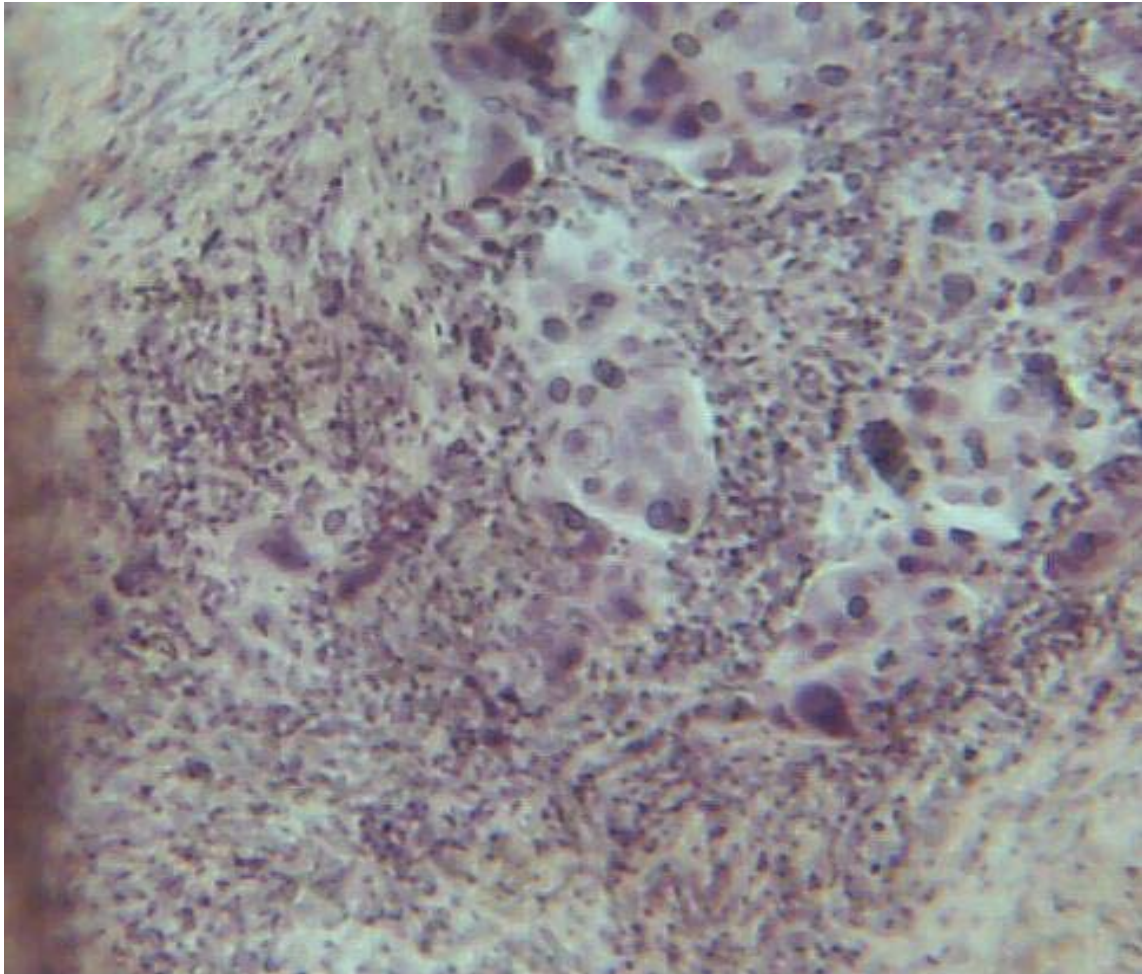
სურათი 1. პეჯეტის დაავადება, ესტროგენ-უარყოფითი. X 250



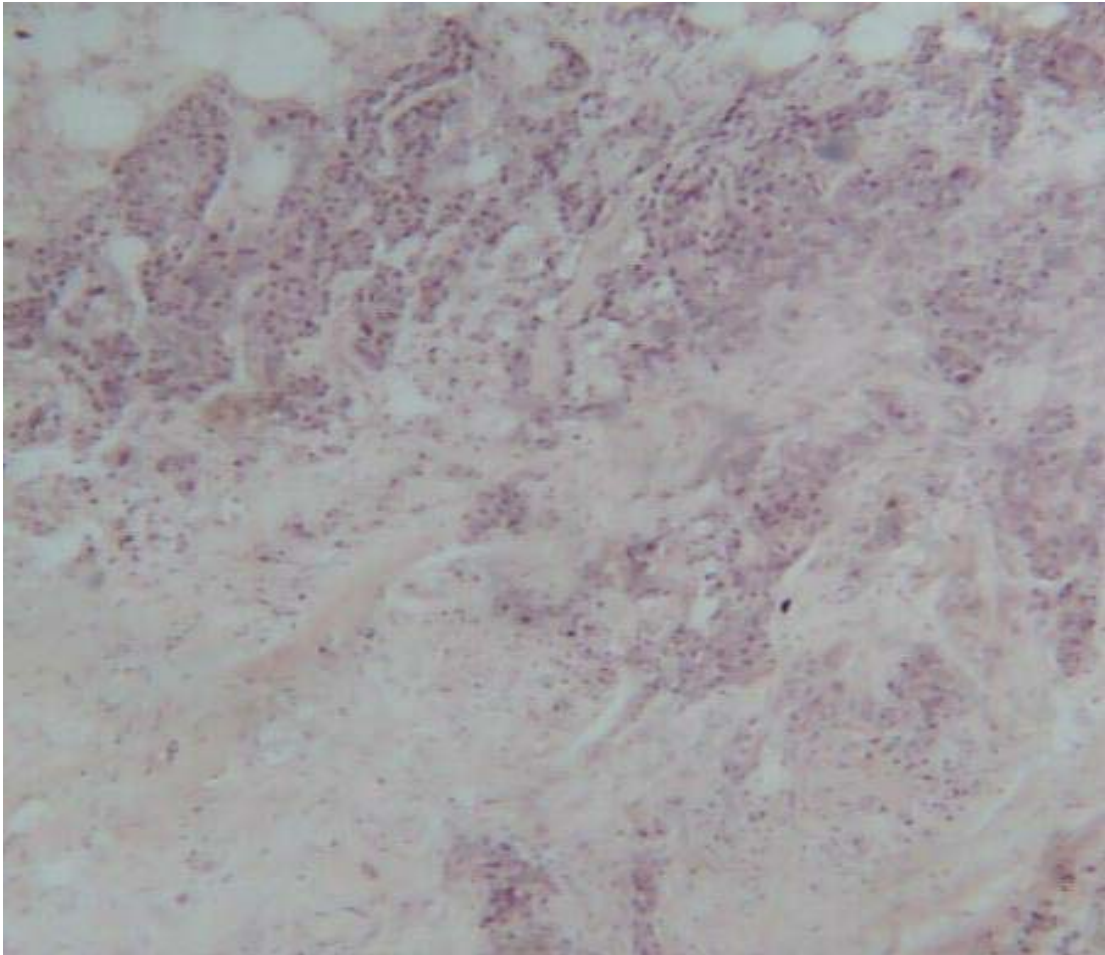
სურათი 2. სადინროვანი კარცინომა, ესტროგენ-უარყოფითი. X 320



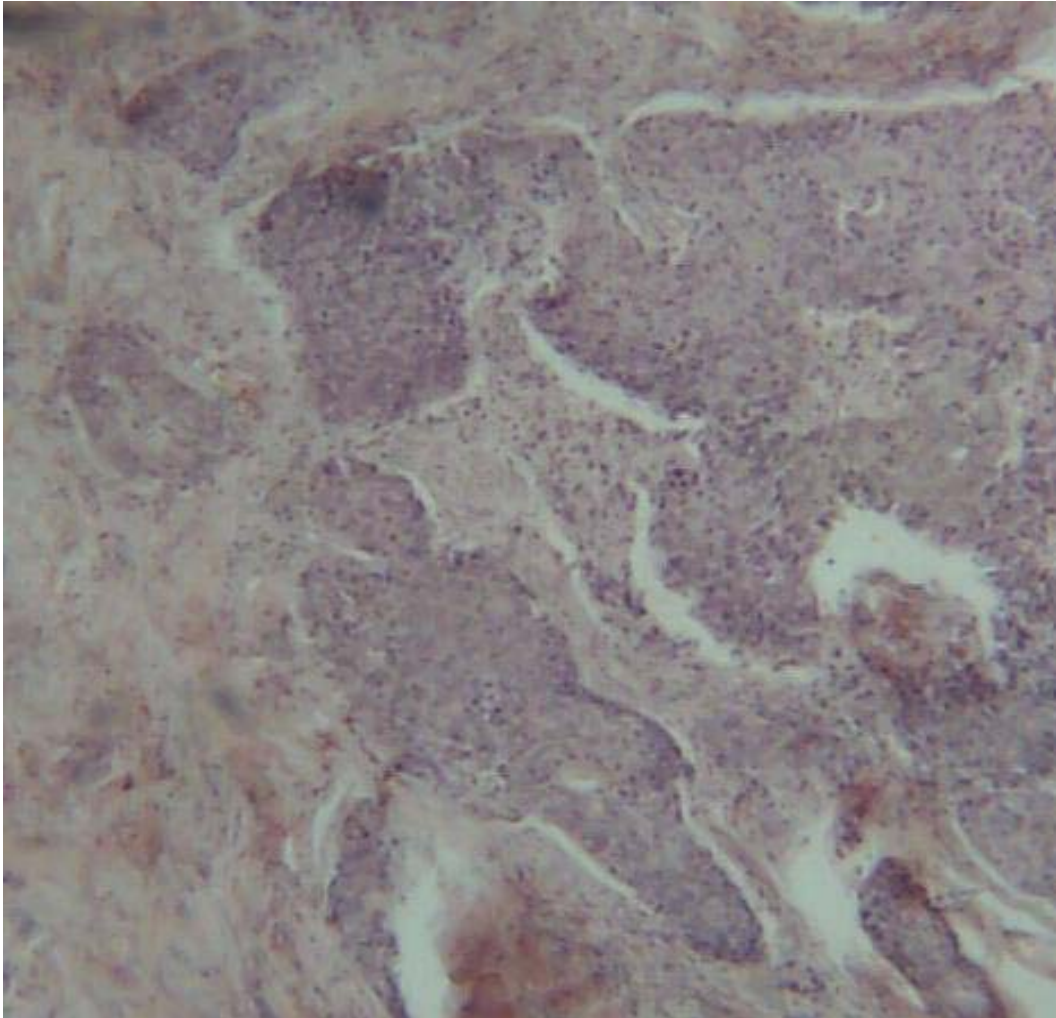
სურათი 3. სადინროვანი კარცინომა, ესტროგენ-უარყოფითი. X 120



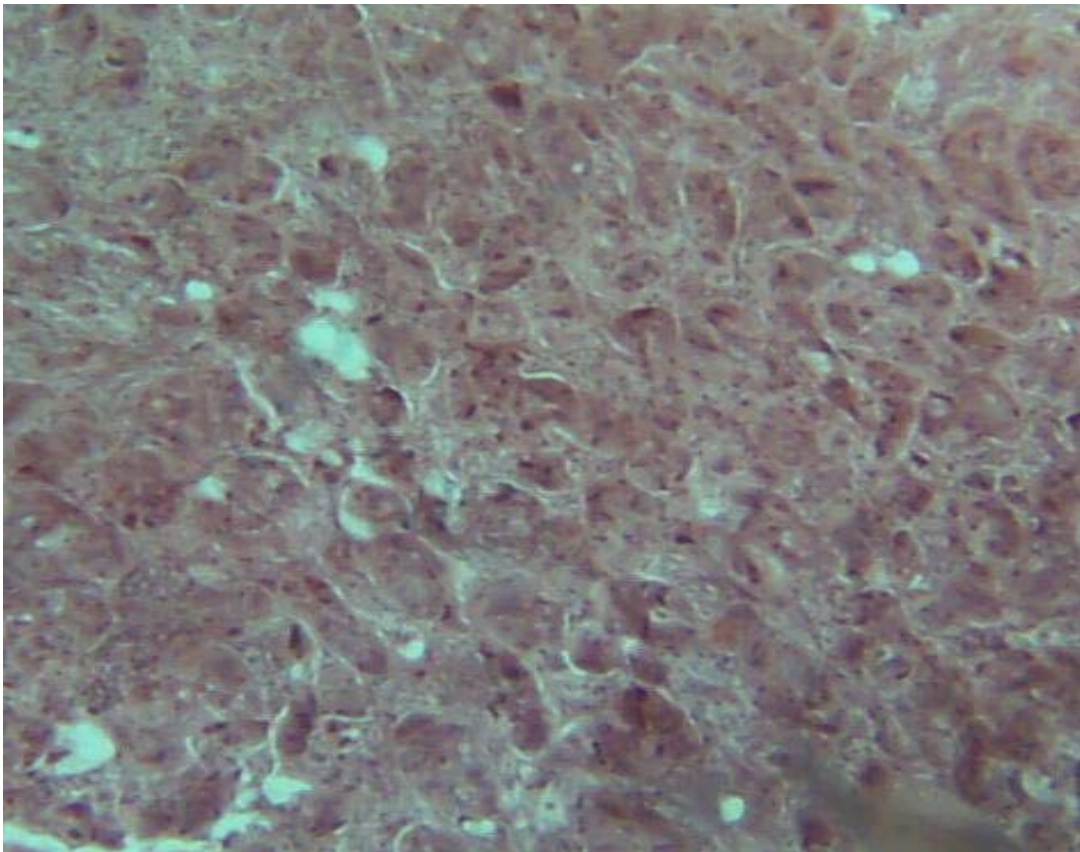
სურათი 4. სადინროვანი კარცინომა, ესტროგენ-უარყოფითი. X 200



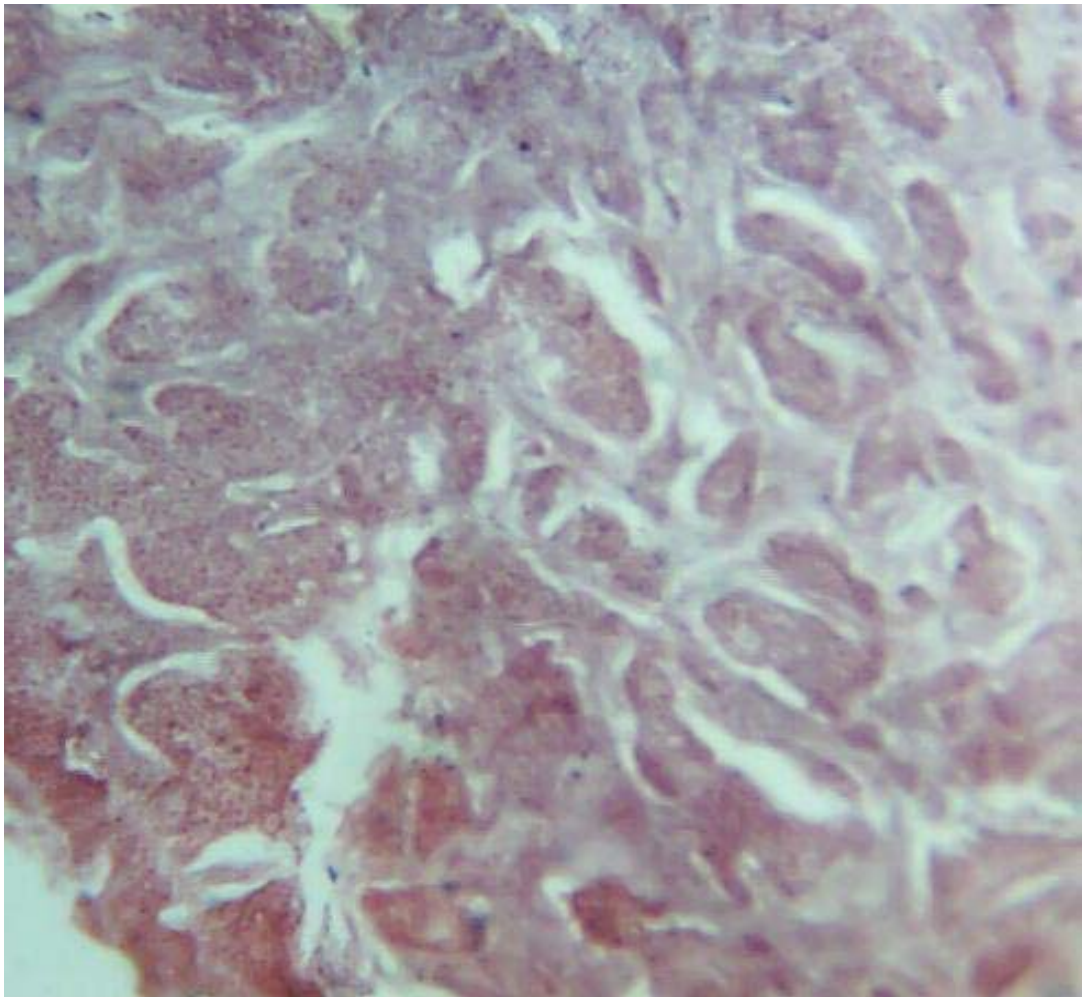
სურათი 5. სადინროვანი კარცინომა, ესტროგენ-უარყოფითი. X 120



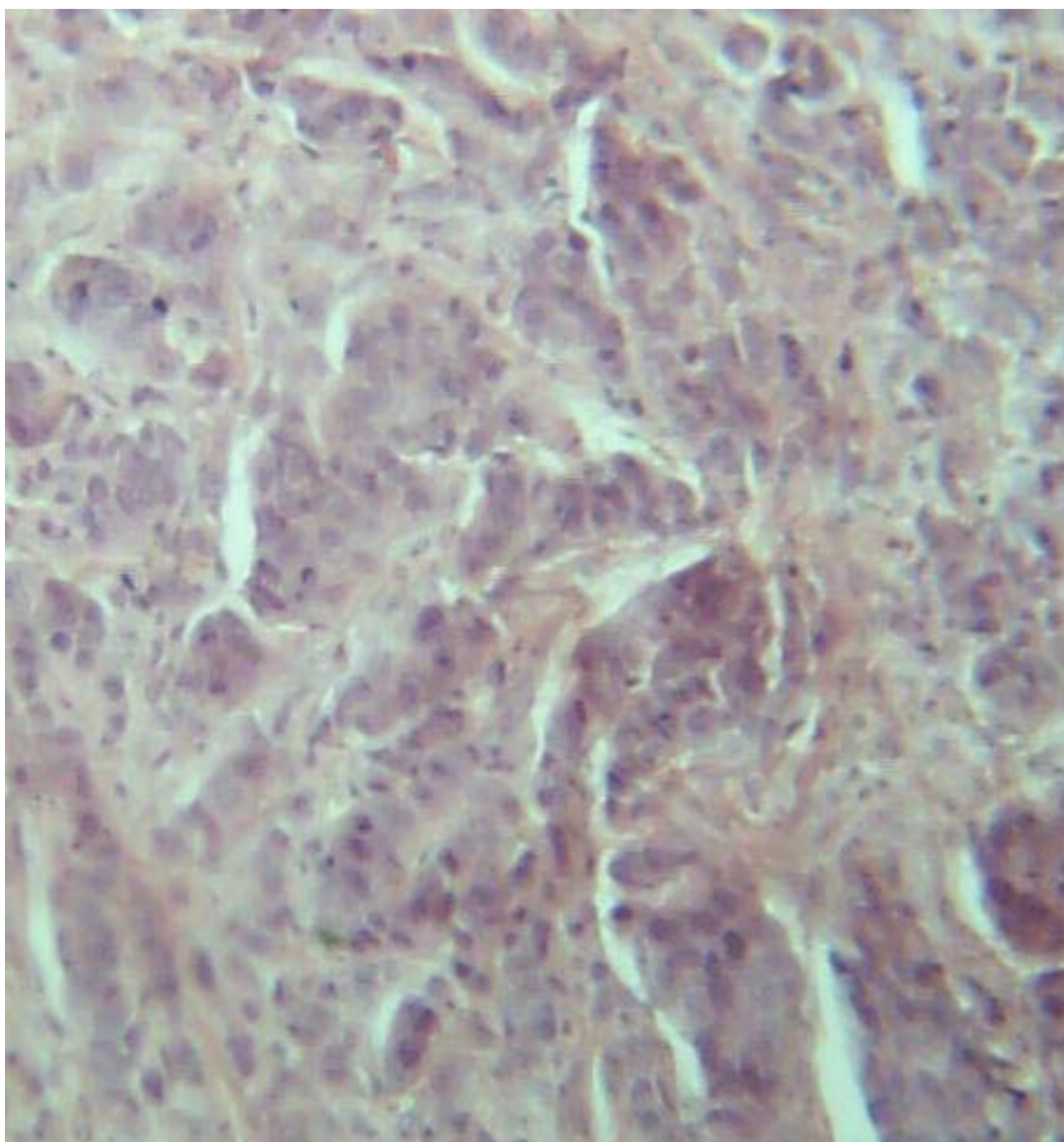
სურათი 6. სადინროვანი კარცინომა, ესტროგენ-უარყოფითი. X 200



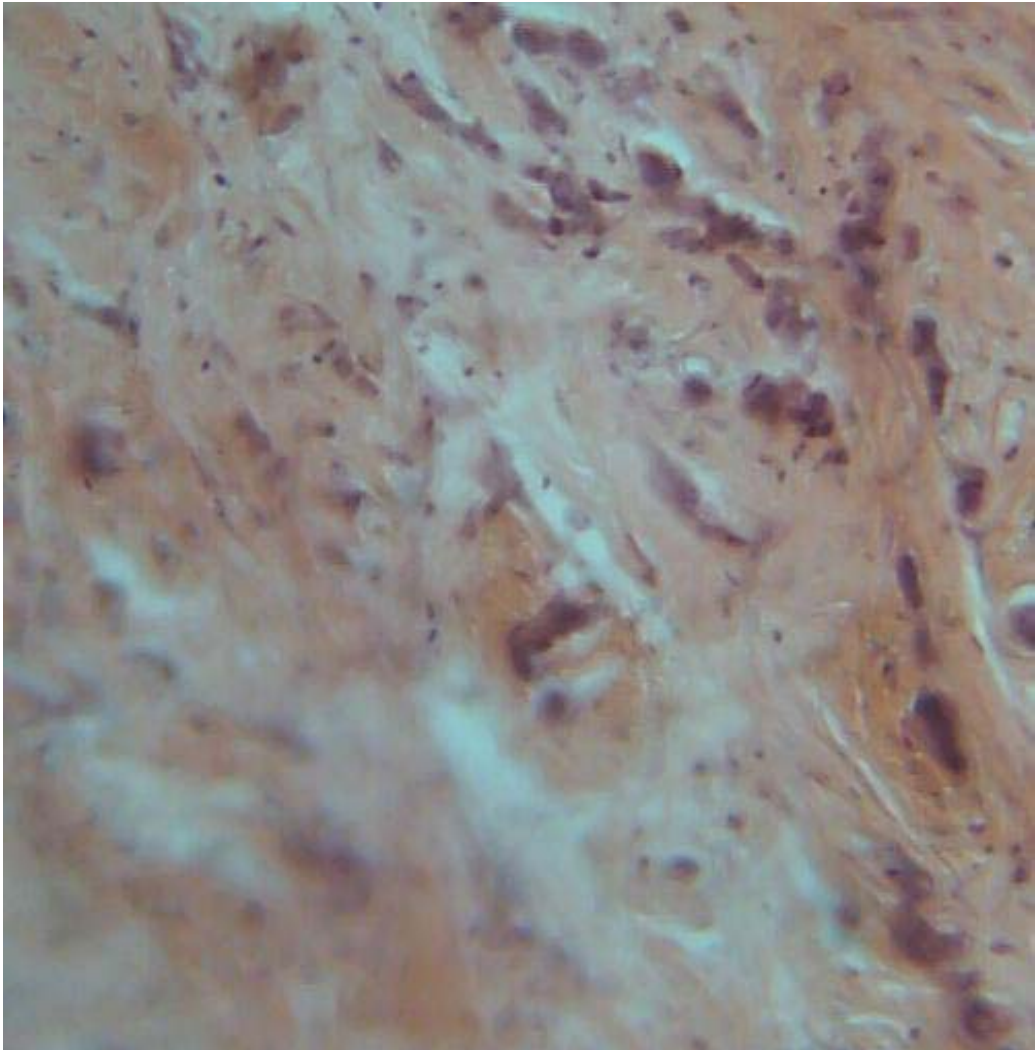
სურათი 7. სადინროვანი კარცინომა, ესტროგენ-უარყოფითი. X 250



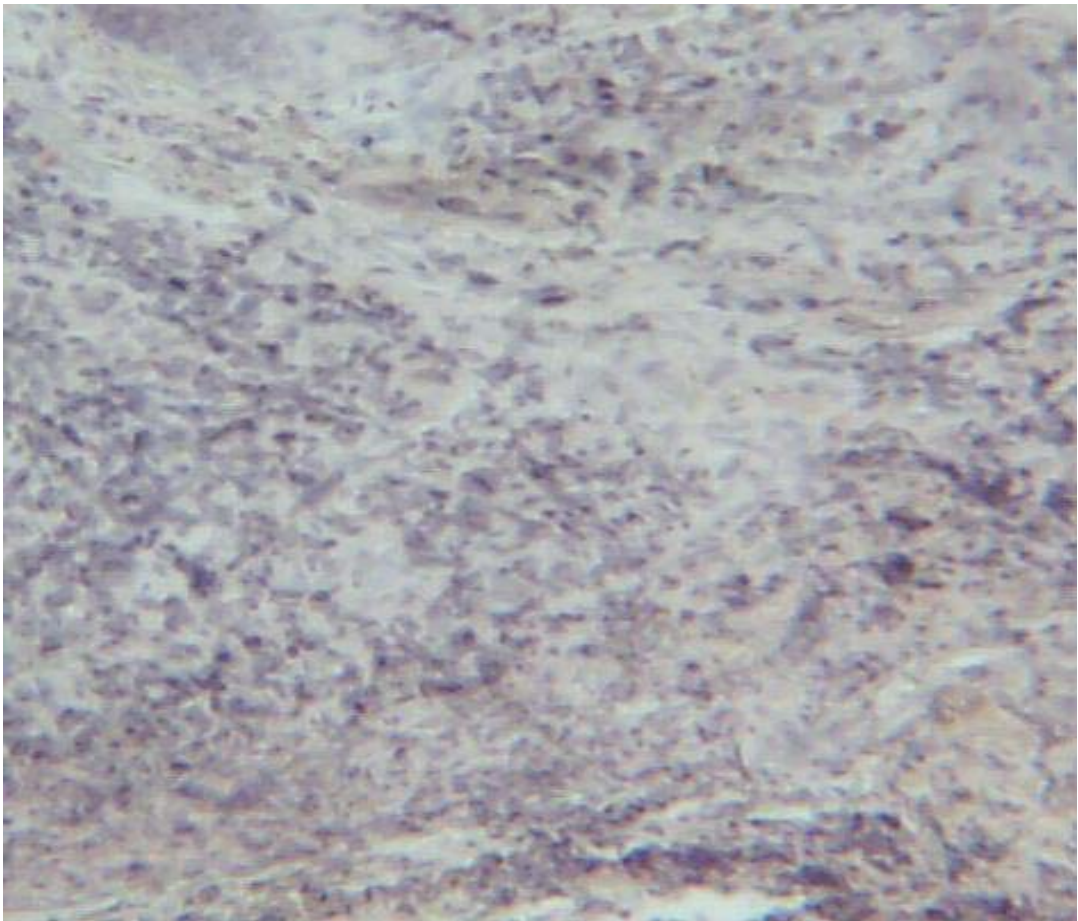
სურათი 8. სადინროვანი კარცინომა, ესტროგენ-უარყოფითი. X 320



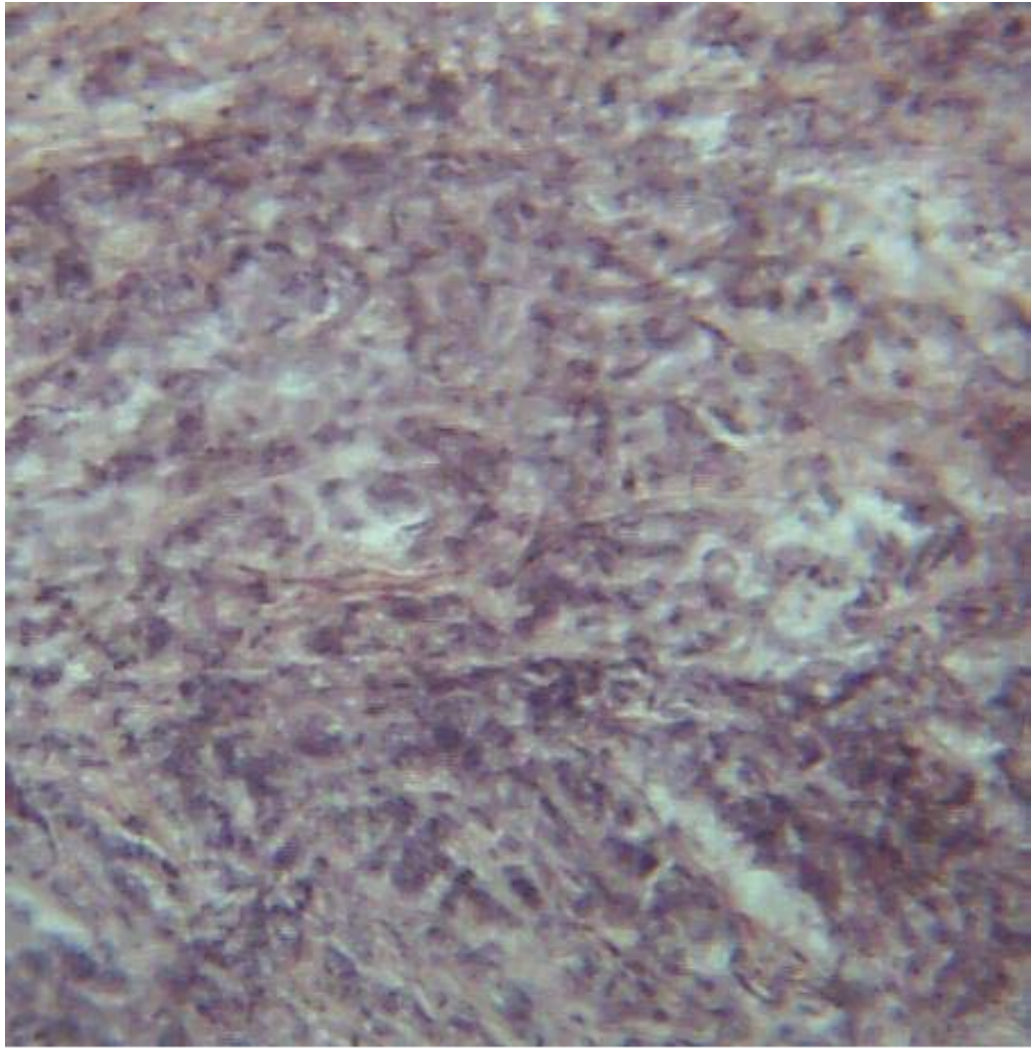
სურათი 9. სადინროვანი კარცინომა, ესტროგენ-უარყოფითი. X 250



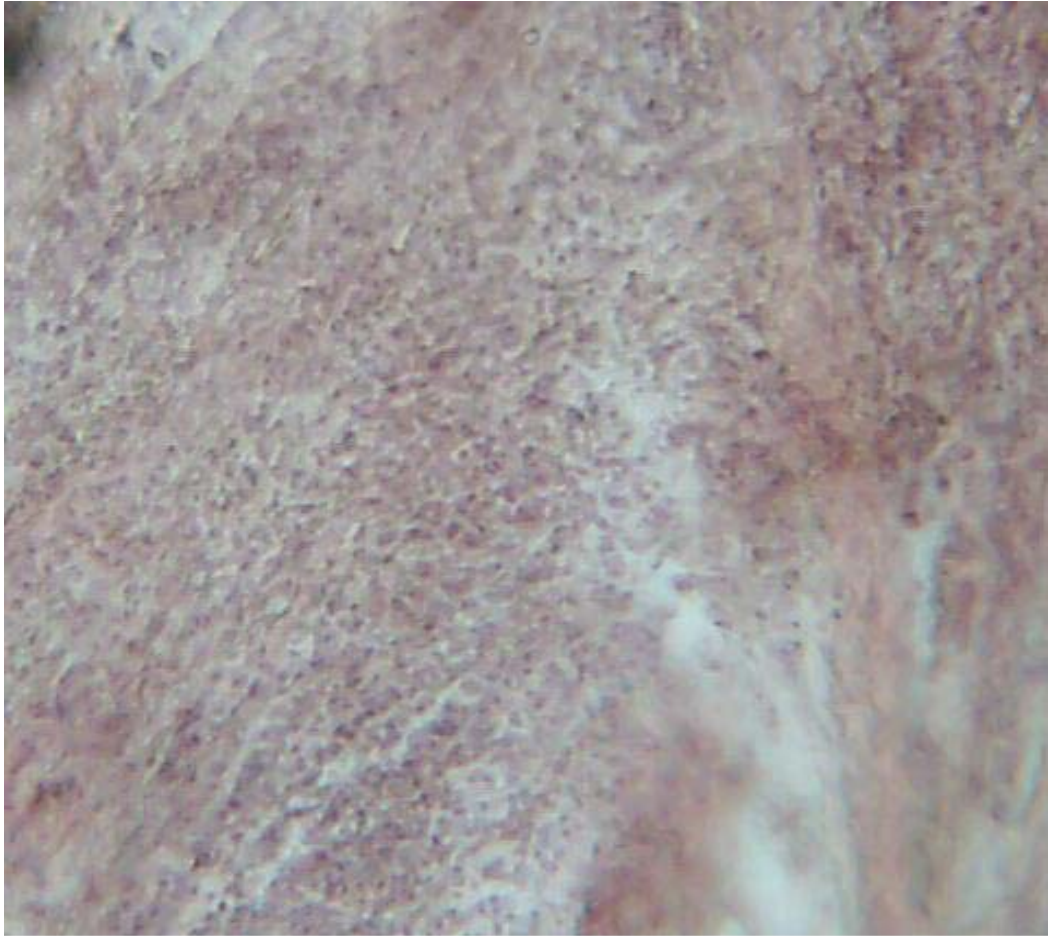
სურათი 10. სკირი, ესტროგენ-უარყოფითი. X 250



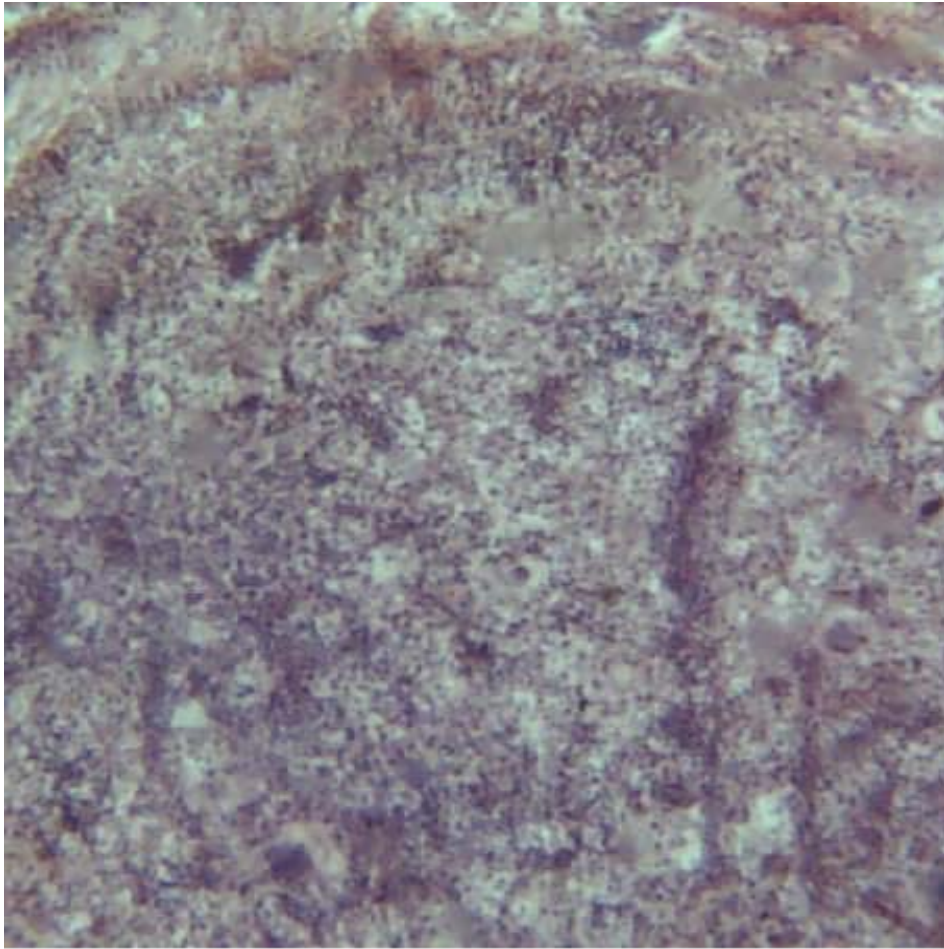
სურათი 11. წილაკოვანი კარცინომა, ესტროგენ-უარყოფითი. X 200



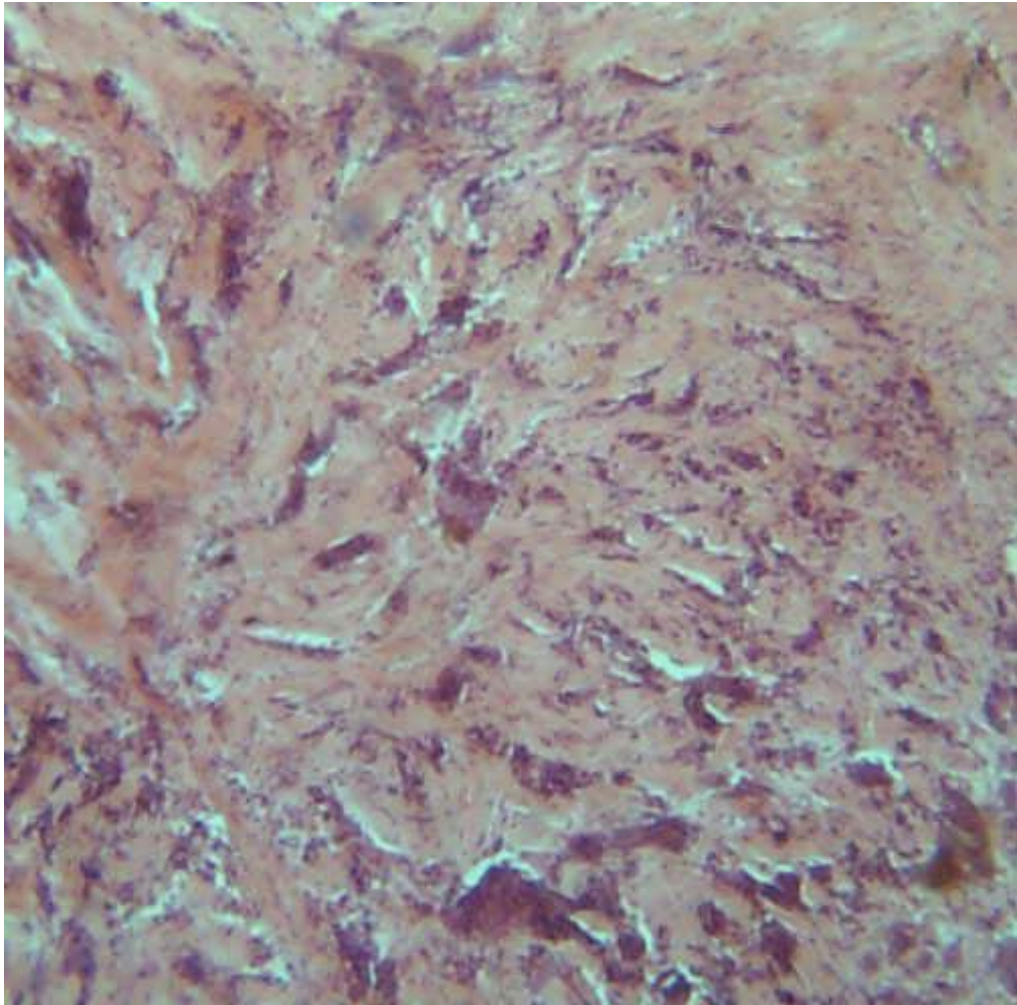
სურათი 12. წილაკოვანი კარცინომა, ესტროგენ-უარყოფითი. X 250



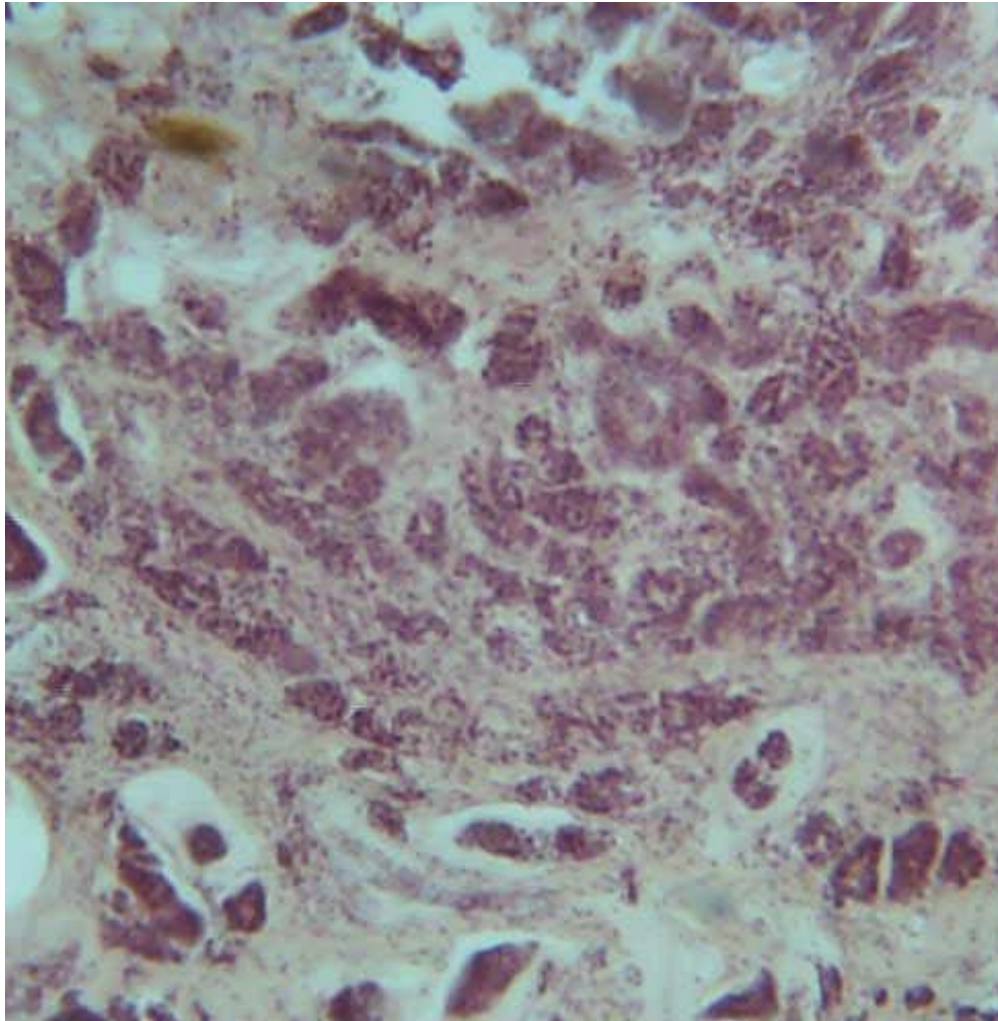
სურათი 13. წილაკოვანი კარცინომა, ესტროგენ-უარყოფითი. X 200



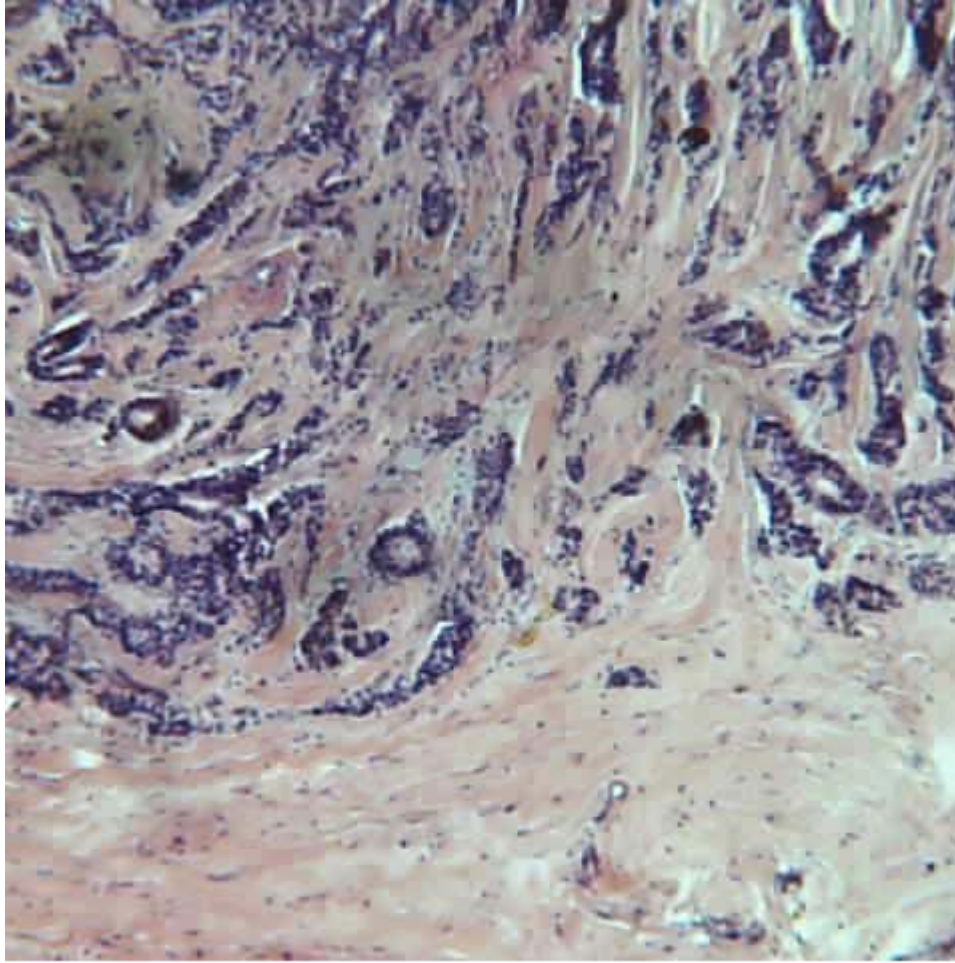
სურათი 14. მედულური კარცინომა, ესტროგენ-დადებითი. X 120



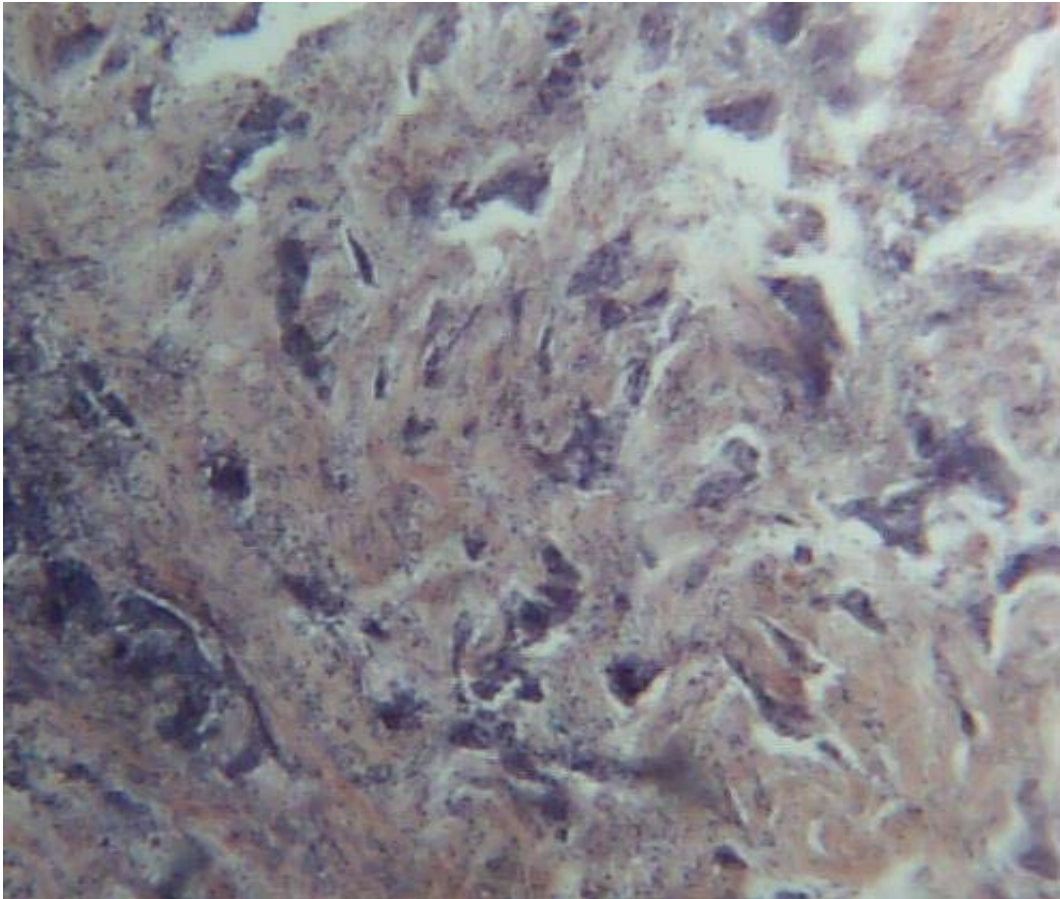
სურათი 15. სადინროვანი კარცინომა, ესტროგენ-დადებითი. X 300



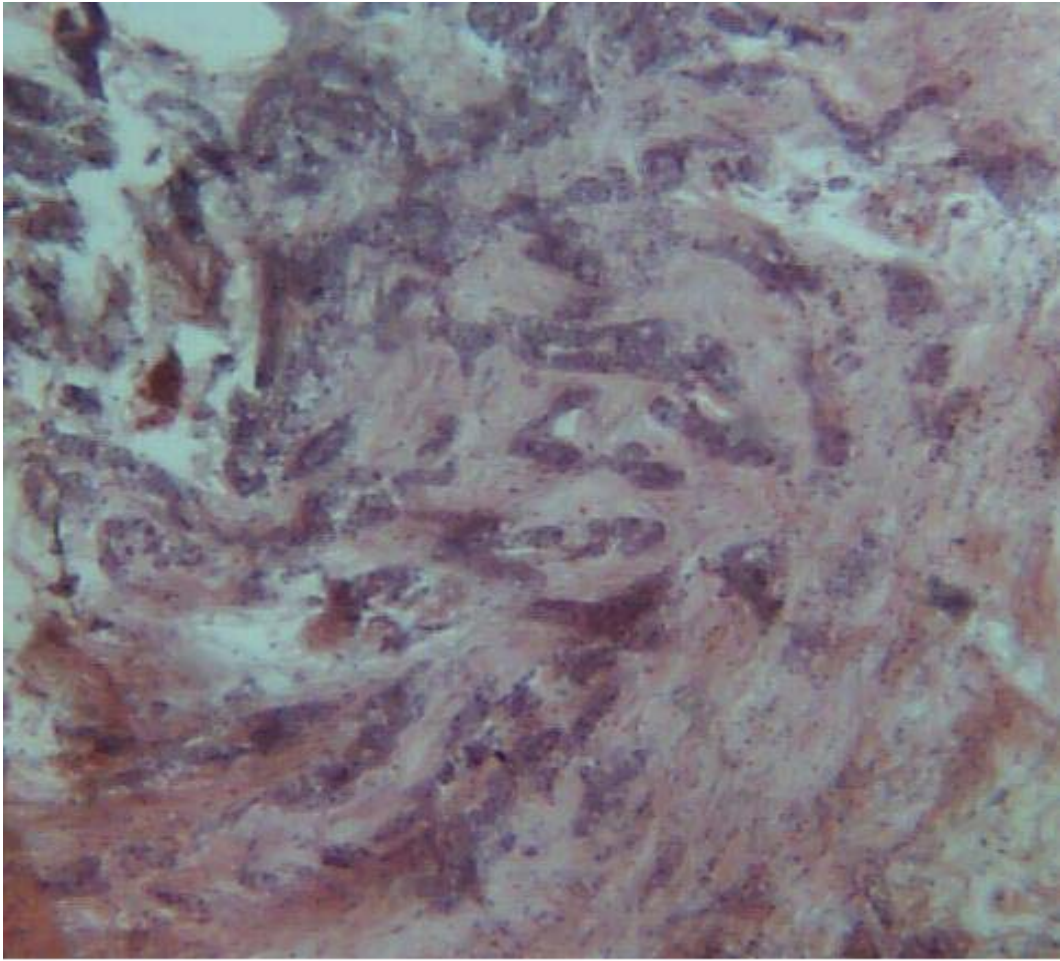
სურათი 16. სადინროვანი კარცინომა, ესტროგენ-დადებითი. X 350



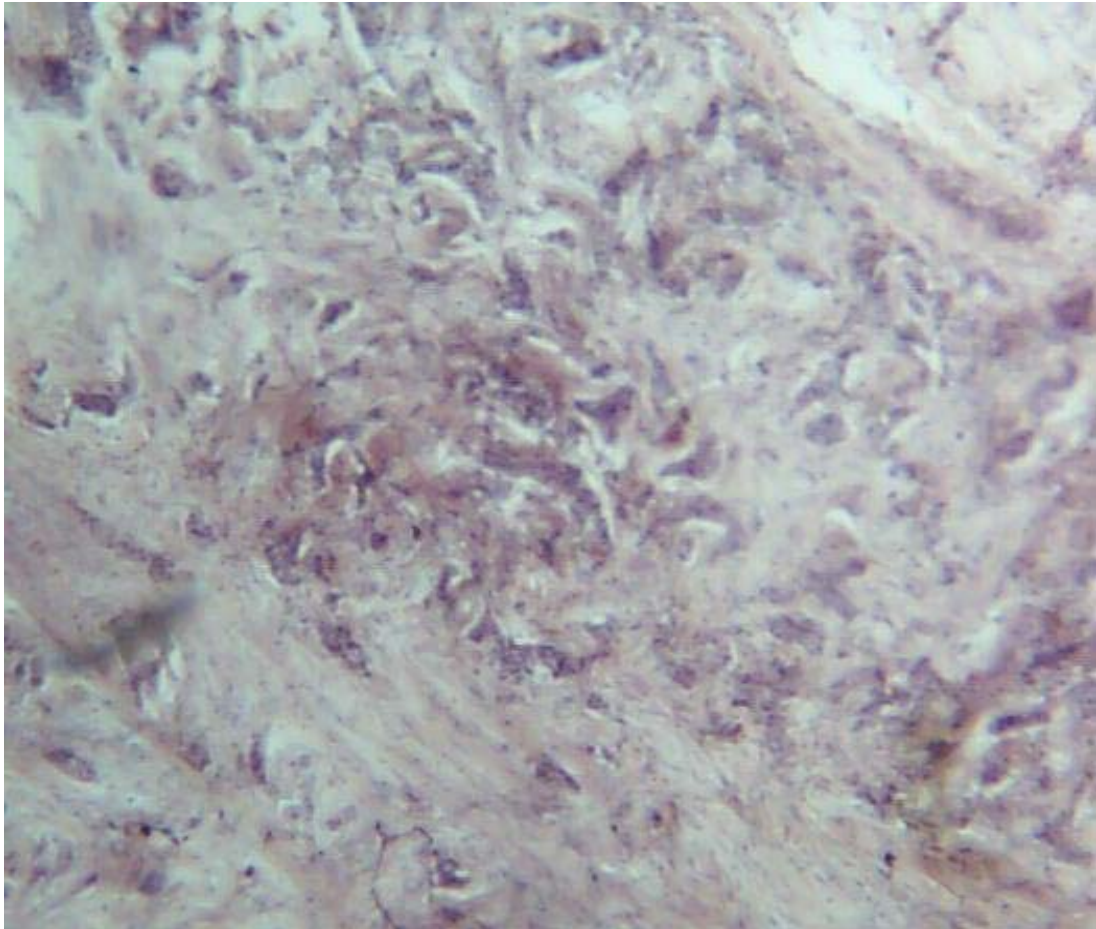
სურათი 17. სადინროვანი კარცინომა, ესტროგენ-დადებითი. X 200



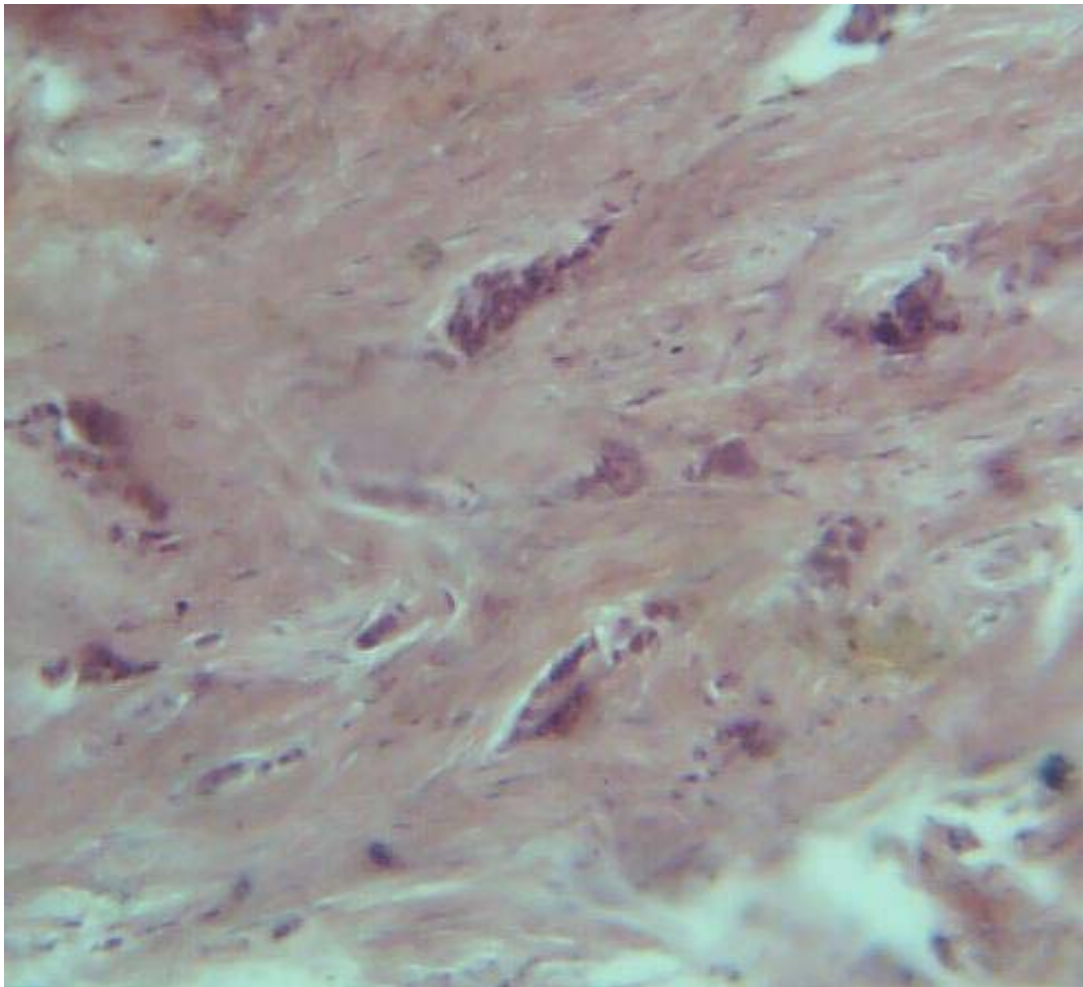
სურათი 18. სადინროვანი კარცინომა, ესტროგენ-დადებითი. X 320



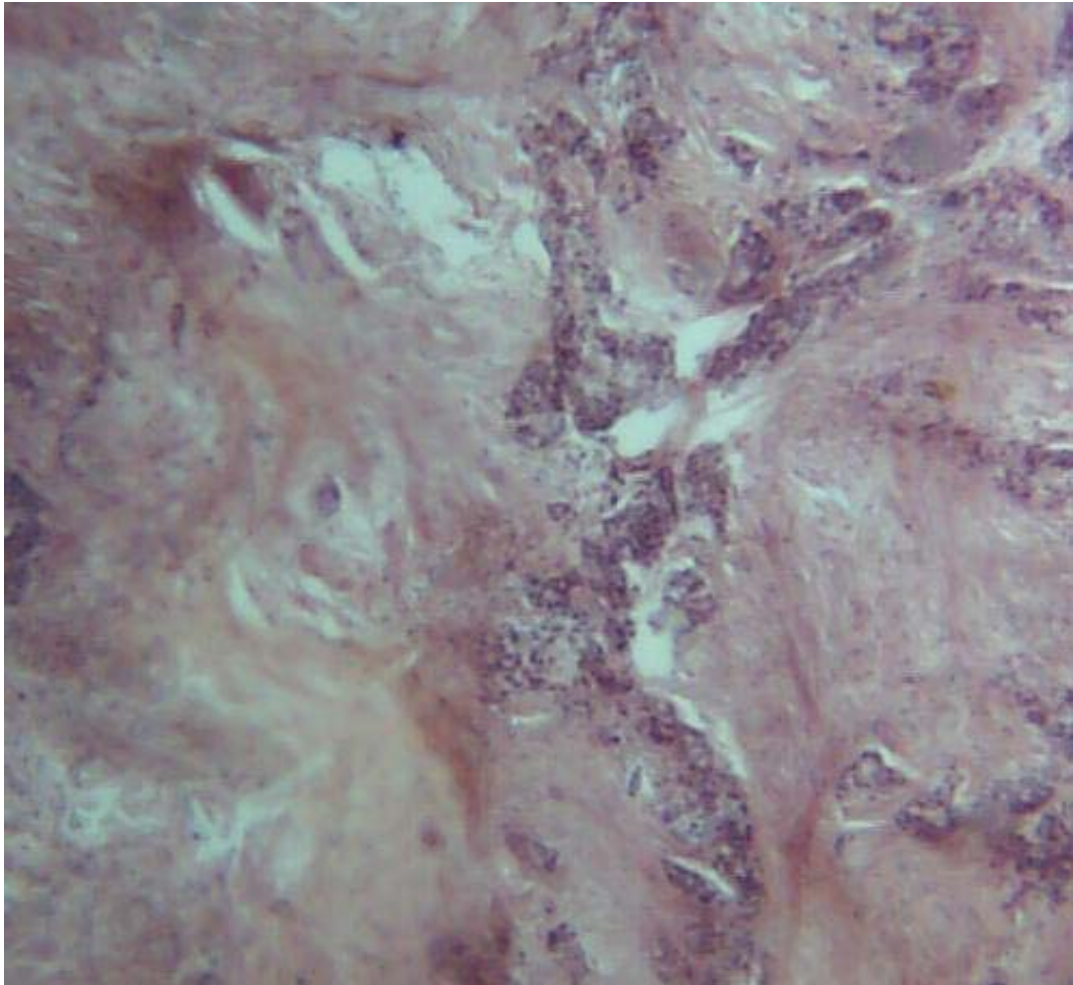
სურათი 19. სადინროვანი კარცინომა, ესტროგენ-დადებითი. X 320



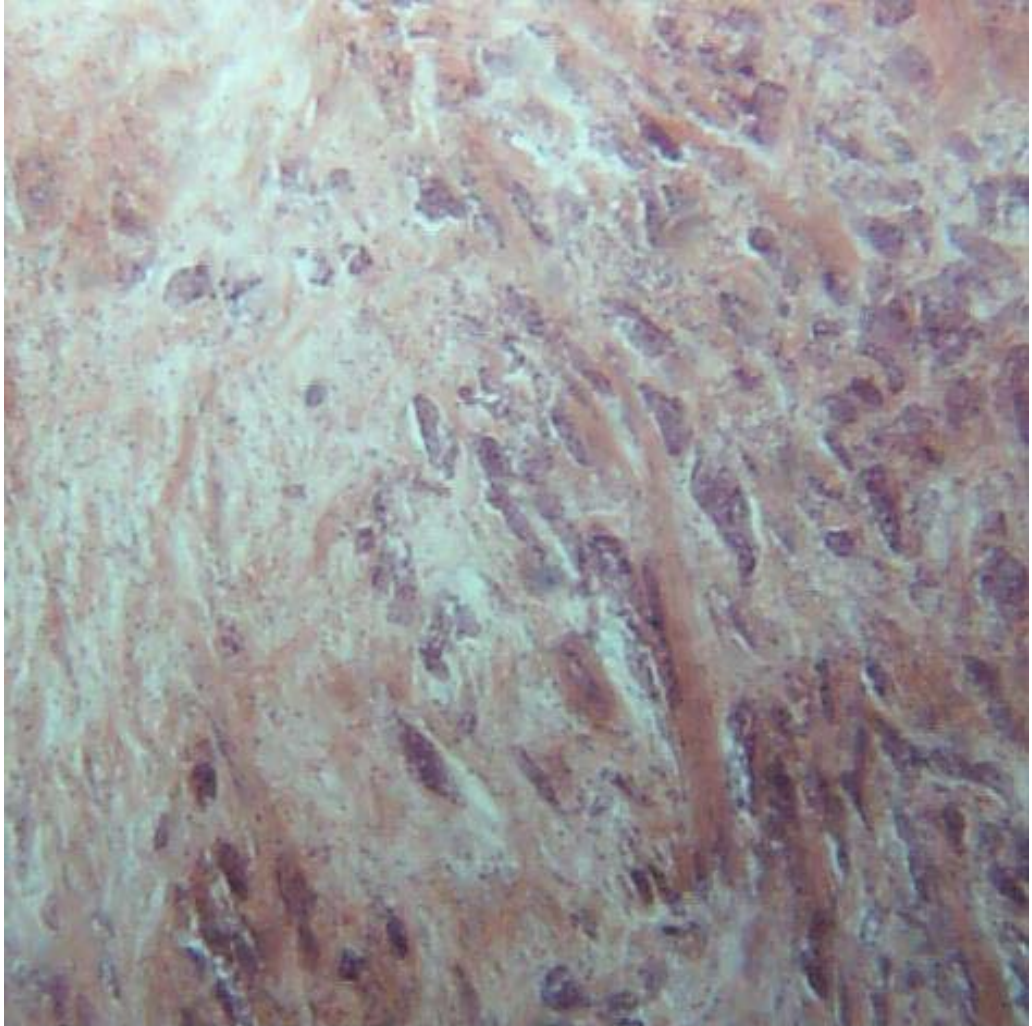
სურათი 20. საღინროვანი კარცინომა, ესტროგენ-დადებითი. X 250



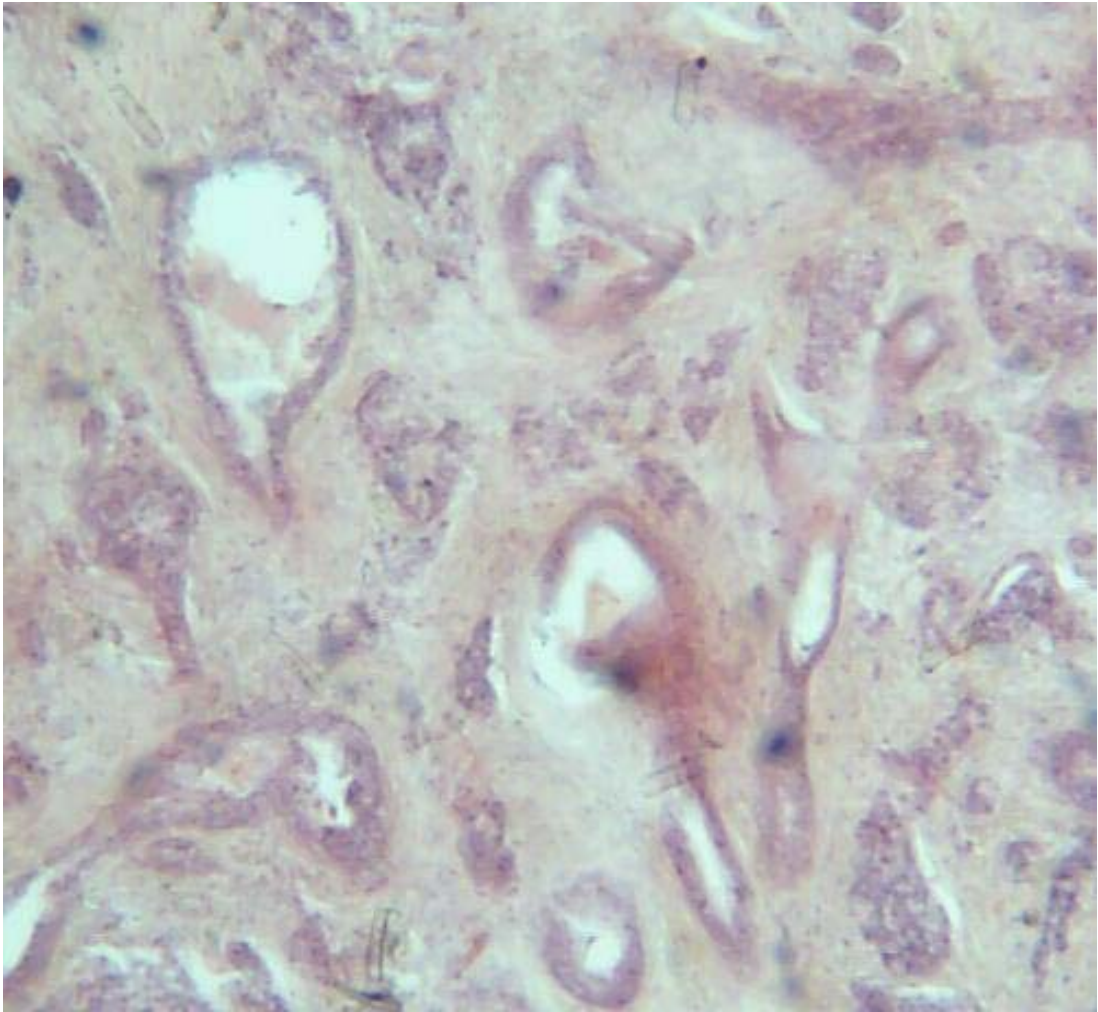
სურათი 21. სადინროვანი კარცინომა, ესტროგენ-დადებითი. X 300



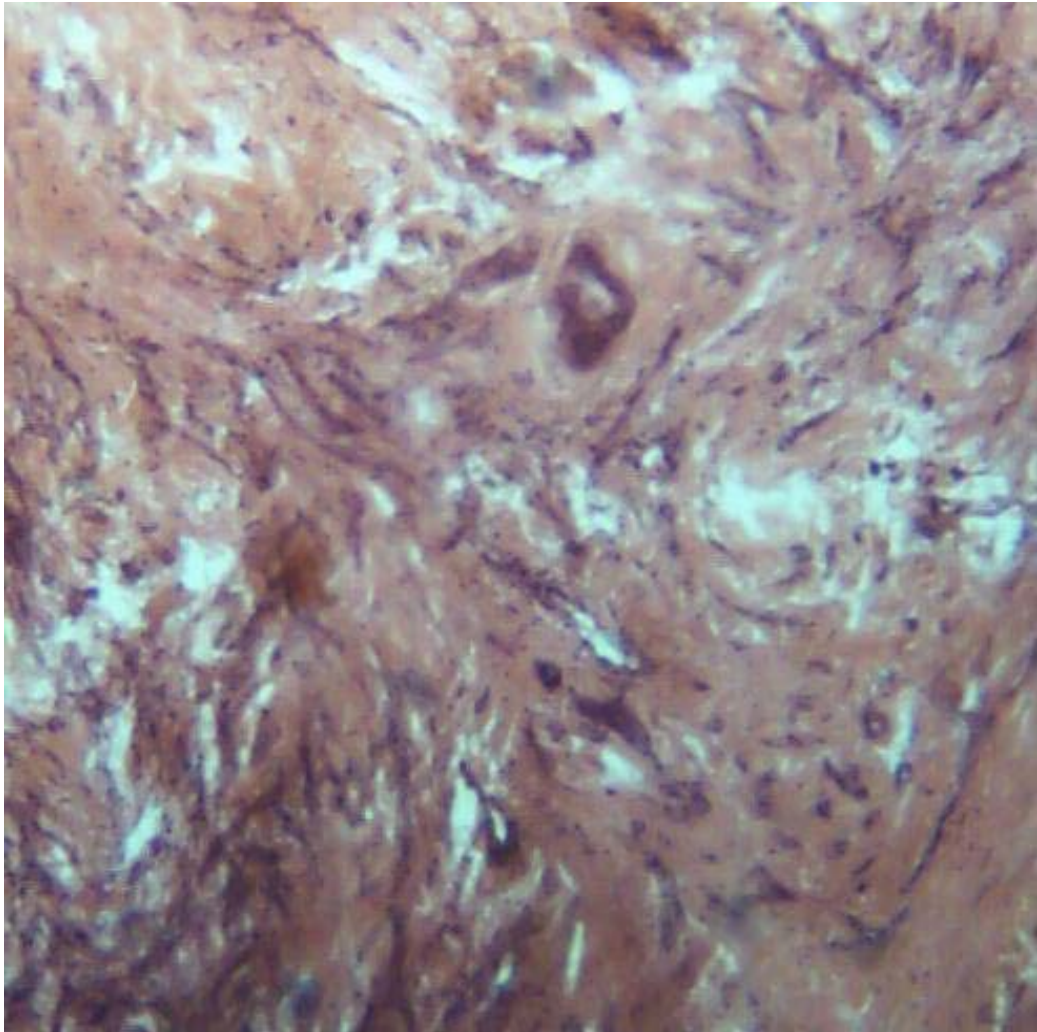
სურათი 22. სადინროვანი კარცინომა, ესტროგენ-დადებითი. X 300



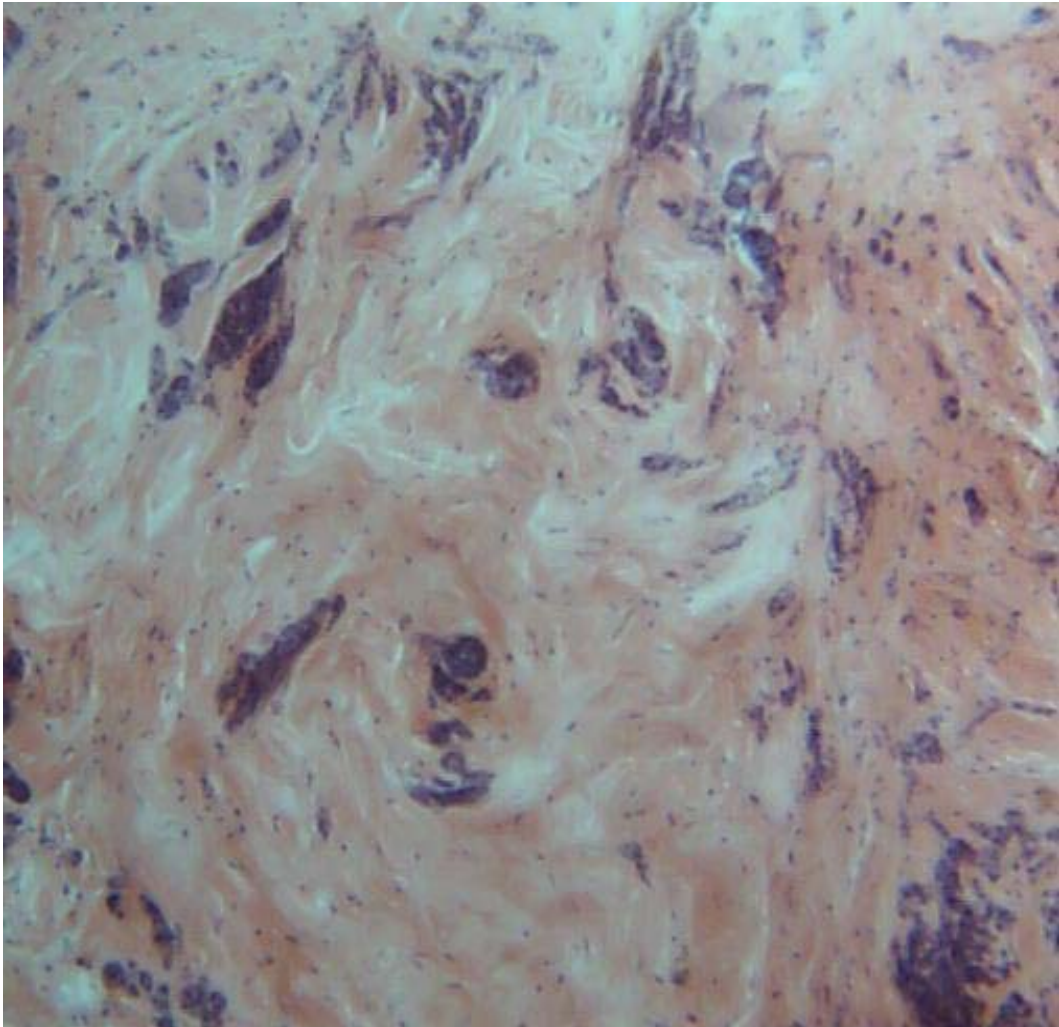
სურათი 23. სადინროვანი კარცინომა, ესტროგენ-დადებითი. X 250



სურათი 24. სადინროვანი კარცინომა, ესტროგენ-დადებითი. X 400



სურათი 25. სკირი, ესტროგენ-დადებითი. X 250



სურათი 26. სკირი, ესტროგენ-დადებითი. X 250

დასკვნები

1. ასაკის მატებასთან ერთად მატულობს ერ „+“ კიბოს შემთხვევები, რომელიც მიმდინარეობს ათეროგენული ლიპიდების (სქ, დსლქ, ტგ) ნორმალური, ან დაქვეითებული მაჩვენებლების ფონზე, მიუხედავად ესტროგენების შემცირებისა;
2. ერ „+“ კიბოს დროს ინვაზიური კიბოს რაოდენობა მეტია არაინვაზიური კიბოს რაოდენობაზე ყველა ასაკობრივ ჯგუფში, თუმცა ახალგაზრდა და მოწიფულ ასაკში, ესტროგენებით შედარებითი ნორმალური რეგულაციის პირობებში, ჭარბობს სადინროვანი ინვაზიური კარცინომა და ინვაზიური წილაკოვანი კარცინომა. ინვაზიური კიბოს გავრცელების მარკერებია სქ-ის, დსლქ-ისა და ტგ-ის მნიშვნელოვანი მომატება უცვლელი მსლქ-ის ფონზე;
3. ერ „-“ ძუძუს კიბო, ერ „+“ ძუძუს კიბოს მაჩვენებლებისგან განსხვავებით, მიმდინარეობს ათეროგენული ლიპიდების (სქ, დსლქ, ტგ) მნიშვნელოვანი მომატებით მსლქ-ის უცვლელი მნიშვნელობის ფონზე. აღნიშნული სპექტრი განაპირობებს ამ პოპულაციის მაღალ ათეროგენულ რისკს. ამ ფონზე ინვაზიური კიბოს რაოდენობა მეტია არაინვაზიური კიბოს რაოდენობაზე ყველა ასაკობრივ ჯგუფში;
4. ერ „-“ ინვაზიური ძუძუს კიბოს გავრცელების მარკერებია დსლქ-ისა და ტგ-ის მომატება დაბალი სქ-ისა და მსლქ-ის ფონზე;
5. ერ „+“ ძუძუს კიბოსგან განსხვავებით არაინვაზიური ერ „-“ ძუძუს კიბოს დროს აღინიშნება მხოლოდ სქ-ის მომატება;
6. ერ „+“ კიბოს დროს ესტროგენების შემცირების პირობებში შუახნის ასაკის პაციენტებში შედარებით მცირდება ინვაზიური კიბოს შემთხვევები. ერ „-“ კიბოს დროს ასაკი, ანუ ესტროგენების რაოდენობა, არ არეგულირებს კიბოს ინვაზიურობას, რაც დგინდება ახალგაზრდა და

მოწიფულ და შუახის ასაკის პაციენტების ჯგუფში ინვაზიური კიბოს ერთნაირი პროცენტით;

7. სადინროვანი კარცინომის შემთხვევები საგრძნობლად მაღალია ყველა დანარჩენ ფორმებზე ყველა ასაკობრივ ჯგუფში ესტროგენ-სტატუსისგან დამოუკიდებლად. მისი გავრცელების მარკერებია სქ-ის შედარებით დაბალი მაჩვენებლები დსლქ-ისა და ტგ-ის მომატების ფონზე;
8. ძუძუს კიბოსა და ათეროსკლეროზული დაავადებების დიაგნოზისთვის, პროფილაქტიკისა და მკურნალობისთვის მიზანშეწონილია ლიპიდური სპექტრისა და ერ-ის მაჩვენებლების დადგენა.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

პრაქტიკოსი ექიმების წინაშე ამბულატორული მიღებისა და სკრინინგის დროს ხშირად დგას ძუძუს კიბოს დიაგნოსტიკისა და პროფილაქტიკის, ხოლო მისი არსებობის დროს, ავთვისებიანობის დადგენისა და მკურნალობის, ასევე ათეროსკლეროზის პროფილაქტიკისა და მკურნალობის საკითხები. ჩვენს მიერ შემუშავებული ლიპიდური ბიომარკერები ესტროგენის მაჩვენებლებთან და ობიექტურ მონაცემებთან ერთად საშუალებას იძლევა გამოიყოს სამიზნე რისკ-ჯგუფები, ხოლო კიბოსა და ათეროსკლეროზის არსებობის პირობებში – მოახდინოს ჰორმონული, თუ სტატინებით მკურნალობის ინდივიდუალიზაცია ასაკობრივი ასპექტისა და ერ-ის სტატუსის გათვალისწინებით.

ჰორმონული და სტატინებით მკურნალობის ჩატარების წინ მიზანშეწონილია მოხდეს ლიპიდური სპექტრის, ესტროგენებისა და ერ-ის კომპლექსური შეფასება როგორც ძუძუს კიბოს, ასევე ათეროსკლეროზის პროფილაქტიკისა და მკურნალობის დროს ძუძუს კიბოს რისკის თავიდან აცილების მიზნით.

Conclusions

1. With age increases the number of estrogen-positive (ER "+") tumors that develop on a background of normal or low levels of atherogenic lipids: total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDLC), triglyceride (TG).
2. In the case of positive tumors of invasive cancer exceeds the number of non-invasive cancer in all age groups, although at a young age is prevalent invasive ductal carcinoma and invasive tubular carcinoma. Markers of invasive cancer is a significant increase in TC, LDL-C and TG with unmodified HDL-C.
3. Estrogen-negative tumors (ER "-"), in contrast to ER "+", develop on the background of a significant increase in atherogenic lipids with unmodified HDL-C. This causes high atherogenic risk of this population. On this background the number of invasive cancer prevails over the number of non-invasive cancer in all age groups.
4. Markers for ER "-" invasive cancer are increased levels of LDL and TG in the low rate of TC and HDL.
5. Unlike ER "+" tumors non-invasive ER "-" breast cancer develops on the background of the high rate of TC.
6. At low levels of estrogen in patients of middle age reduces the number of ER "+" invasive cancer. In the case of ER "-" cancer age (the number of estrogen) does not affect the invasiveness which manifests the same percentage of invasive cancer.
7. Regardless of the status of ductal carcinoma still prevails over all other forms of breast cancer in all age forms. Markers of proliferation are relatively low levels of TC and increased levels of LDL and TG.
8. For prevention, diagnosis and treatment of atherosclerosis and breast cancer appropriate lipid status and estrogen receptors.

ლიტერატურის საძიებელი

1. ვოლში ბ., შიფი ი., როზნერი ბ. ესტროგენების ჩანაცვლებითი თერაპიის ზემოქმედება ლიპოპროტეიდების კონცენტრაციაზე და მეტაბოლიზმზე. 1991– 307.
2. სიხარულიძე ა., მაღიჩი კ., ნემსაძე გ. “ქუძუს სიმსივნეების დიაგნოსტიკა”, 2000, 5.
3. ჰეისი ჯ., ტამირი ი., ტიროლერი ჰ., რიკინი ბ. ლიპოპროტეინის გავრცელება ჩრდილო ამერიკულ პოპულაციებში. 1980–270.
4. Бассалык Л. С. “Рецепторы стероидных гормонов в опухолях человека” Москва. 1987-35.
5. Климов А. Н., Никулчева Н. Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. Санкт-Петербург: Питер, 1999, с. 500.
6. Краевский Н. А., Смольяникова А. В., Саркисова Д. С. Патолого-анатомическая диагностика опухолей человека, 1993; Т2: 180.
7. Симонова Л. И., Гертман В. З., Пушкарь С. Н. Липидный статус у больных раком молочной железы I-II стадии. Онкология, 2002; Т 4, № 3, 236-237.
8. Сметник В. П. , Коновалова В. Н. //Метаболизм эстрогенов и рак молочной железы у женщин: диагностическая значимость определения гидроксиметаболитов эстрогенов в моче. Российский вестник акушера-гинеколога, 2009.
9. Цырлина Е. В., Гамаюнова В. Б., Порошина Т. Е. Гормонально-метаболический статус больных раком молочной железы, подвергшихся сохранной операции:

сопоставление с известными прогностическими критериями. Вопросы онкологии 1999; 45 (3): 265-72.

10. Abul-Haji Y. I. Relationship between estrogen receptors, 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase and estrogen content in human breast cancer. *Steroids*. 1979;34 (2):217-25.
11. Allain C. C., Poon L. S., Chan C. S., et al.: Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 1974;20:470-475.
12. Anaise D. Histologic types of cancer. *Am J Public Health* 2007; 63: 251-253.
13. Allegra J. C., Lippman M. E., Thompson B. et al.: Distribution, frequency, and quantitative analysis of estrogen, progesterone, androgen and glucocorticoid receptors in human breast cancer. *Cancer Res* 1979;9:1447-1454
14. Armando E. Giuliano, MD (May 31 2006). "Carcinoma of the Male Breast - General Considerations". *Breast Cancer*. Armenian Health Network, Health.am. Retrieved 2007-02-27.
15. Anderson G. L., Limacher M., Assaf A. R., et al. Effects of conjugated equine estrogens in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701–1712.
16. Akhrass F., Evans A. T., Wang Y., et al. Hormone replacement therapy is associated with less coronary atherosclerosis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5611–5614.
17. Anderson G. L., Manson J., Wallace R. , et al. Implementation of the Women's Health Initiative study design. *Ann Epidemiol* 2003;13:Suppl:S5–S17.
18. Allampallam K., Dutt D., Nair C., et al. The clinical and biological significance of abnormal lipid profiles in patients with myelodysplastic syndrome. *J Hematother Stem Cells Res* 2000; 9 (2): 247-55.

19. American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted of May 17, 1996 by American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2843–77.
20. Anderson E.: The role of oestrogen and progesterone receptors in human mammary development and tumorigenesis. *Breast Cancer Res* 2002, 4:197-201.
21. Bernstein L. The epidemiology of breast cancer. *Women Cancer* 1998; 1S: 7–13
22. Blanco G., Alavaikko M., Ohala A. et al: Estrogen and progesterone receptors breast cancer: relationships to tumor histopathology and survival of patients. *Anticancer Res* 1984;4:383-390.
23. Byers T., Graham S., Rzepka T., Marshall J.; "Lactation and breast cancer. Evidence for a negative association in premenopausal women". *Am. J. Epidemiol.* 1985;121 (5): 664–74. PMID 4014158.
24. Boyd N. F., McGuire V. Evidence of association between plasma high-density lipoprotein cholesterol and risk factors for breast cancer. *J Nat Cancer Institute* 1990; 82: 460-8.
25. Barnes D. M., Millis R. R. Oestrogen receptors: the history, the relevance and the methods of evaluation. In *Progress in Pathology Vol. 2*, Kirkham N. Lemoine N. (eds) London: Churchill Livingstone, 1995.
26. Beverly L. N., Flanders D., Go R. C. P., et al.: A comparison of estrogen and progesterone receptors Black and White breast cancer patients. *Am J Public Health* 1987; 77: 351-353.
27. Breslow N. E., Day N. E.: *Statistical Methods in Cancer Research- The Analysis of Case-control Studies*. Lyon, France: IARC, 1980.

28. Bain R. P., Greenberg R. S., Whitaker J. P.: Racial differences in survival of women with breast cancer. *J Chronic Dis* 1986; 39: 631-642.
29. Banks E. Hormone replacement therapy and the sensitivity and specificity of breast cancer screening: a review. *J Med Screen* 2001; 8: 29-34.
30. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *The Lancet* 2003; 24: 419-427.
31. Beral V., Banks E., Reeves G. Evidence from randomized trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002; 360: 942-944.
32. Byrne C., Connolly J. L., et al. Biopsy confirmed benign breast disease, postmenopausal use of exogenous female hormones, and breast carcinoma risk. *Cancer* 2000; 89: 2046-2052.
33. Bilimoria M., Morrow M. The woman at increase risk for breast cancer: evaluation and management strategies. *Cancer J Clin* 1995;45: 263-278.
34. Black D. M. The genetics of breast cancer. *Eur J Cancer* 1994; 30a: 1957-1961.
35. Brinton L. A., Devesa S. S. Etiology and pathogenesis of breast cancer: incidence, demographics and environmental factors. In: Harris J. R., Lippman M. E., Morrow M., Hellman S., eds. *Disease of the breast*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996: 159-68.
36. Brinton E. A. Oral estrogen replacement therapy in postmenopausal women selectively raises levels and production rates of lipoprotein A-1 and lowers hepatic lipase activity without lowering the fractional catabolic rate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:431-440.
37. Clin J. *Endocrinol Metab*, 2002,87.

38. Chae C. U., Manson J. E. Postmenopausal hormone therapy. In: Manson JE, Buring JE, Ridker PM, Gaziano JM, eds. *Clinical trials in heart disease*. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2004:349–63.
39. Chariyalertstak S., Ruangvejvovachi P. Immunohistochemical detection of estrogen and progesterone receptors in primary breast cancer. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1998; 16: 161-166.
40. Chen C. L., Weiss N. S., Newcomb P., Barlow W., White E. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA* 2002; 287: 734–741
41. Clavel–Chapelon F. Differential effects of reproductive factors on the risk of pre- and postmenopausal breast cancer. Results from a large cohort of French women. *BR J Cancer* 2002; 86: 723-727.
42. Chlebowski R. T., Hendrix S. L., et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women’s Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 24: 3243-3253.
43. Clamp A., Danson S., Clemons M. Hormonal risk factors for breast cancer: identification, chemoprevention, and other intervention strategies. *Lancet Oncol* 2002; 10: 611-619.
44. Chen Y., Thompson W., et al. Epidemiology of contralateral breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 855-861.
45. Clinical practice guidelines for use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted of May 17,1996 by American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2843-77.
46. Daling J. R., Malone K. E., Doody D. R., Voigt L. F., Bernstein L., Marchbanks P. A., Coates R. J., Norman S. A., Weiss L. K., Ursin G., Burkman R. T., Deapen D., Folger S. G., McDonald J. A., Simon M. S., Strom B. L., Spirtas R. Association of regimens of

- hormone replacement therapy to prognostic factors among women diagnosed with breast cancer aged 50–64 years. *Cancer Epidemiol Biomarkers* 2003; 12: 1175–1181.
47. Davis R. P., Nora P. F., Kooy R. G., Hines J. R. Experience with lobular carcinoma of the breast. Emphasis on recent aspects of management. *Arch Surg* 1979;114: 485–488.
 48. Dickson R. B., Stancel G. M.: Estrogen receptor-mediated processes in normal and cancer cells. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000, 27:135-145.
 49. Dupont W. D., Page D. L.: Risk Factors of Breast Cancer in Women with Proliferative Breast Disease. *N Engl J Med*; 312; 3; 146-51; 1985.
 50. Dixon J. M. Hormone replacement therapy and the breast . *MBJ* 2001; 323: 1381-1382.
 51. Decker D. Prophylactic mastectomy for familial breast cancer. *JAMA* 1993; 269: 2608-2609
 52. Desai S. B., Moonim M. T., Gill A. K., Punia R. S., Naresh K. N., Chinoy R. F. Hormone receptor status of breast cancer in India: a study of 798 tumours. *Breast* 2000; 9: 267–270
 53. Dixon J. M., Anderson T. J., Page D. L., Lee D., Duffy S. W. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Histopathology* 1982; 6: 149–161.
 54. Clark R . A.: Estrogen & Breast Cancer Risk: Factors of Exposure. Fact Sheet #10, 2002.
 55. Elledge R. M., Osborne C. K. Oestrogen receptors and breast cancer, *BMJ* 1997; 314: 1843-1844.
 56. Elwood J. M., Godolphin W.: Oestroge receptors in breast tumors: association with age, menopausal status and epidemiological and clinical features in 735 patients. *Br J Cancer* 1980; 42: 635-644.

57. Evans R. M.: The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 1988, 240:889-895.
58. Ewertz M., Duffy S. W., et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries. *Int J Cancer* 1990; 46: 597-603.
59. Fisher B., Redmond C., Brown A., Wickerham D. L., Wolmark N., Allegra J. C., Escher G., Lippman M., Savlov E., Wittliff J. L., Fisher E. R.: Influence of tumor estrogen and progesterone receptor levels on response to tamoxifen and chemotherapy in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1:227-241,1983.
60. Fanelli F. R., Cangiano C., Muscaritoli M., et al. Tumor-induced changes in host metabolism: a possible marker of neoplastic disease. *Supplement to Nutrition* 1995; 11 (5): 595-9.
61. Fregly M. J., Thrasher T. N. Response of heart rate to acute administration of isoproterenol in rats treated chronically with norethynodrel, ethinyl estradiol, and both combined. *Endocrinology*. 1997; 100: 148-154.
62. Gathani T., Bull D., Green J., Reeves G., Bera V. Breast cancer histological classification: agreement between the Office for National Statistics and the National Health Service Breast Screening Programme. *Breast Cancer Research* 2005; Vol 7, 6: 1090-1096.
63. Giordano L., Sharon H., Cohen D. S., Buzdar A. U., Perkins G., Hortobagyi G. N. (May 2004): "Breast carcinoma in men". *Cancer (American Cancer Society)* 101 (1): 51-57. doi:10.1002/cncr.20312.
64. Godsland I. F. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. *Fertil Steril* 2001;75:898-915.

65. Grodstein F., Stampfer M. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Prog Cardiovasc Dis* 1995;38:199–210.
66. Victor G., Cannon R. O. Cardiovascular Effects of Estrogen and Lipid-Lowering Therapies in in Postmenopausal Women. *Circulation* 1996;93:1928-1937.
67. Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006;166:357–365.
68. Hulley S., Grady D., Bush T. et al. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*. 2003.
69. Howson C. P., Kinne D., Wynder E. L. Body weight, serum cholesterol and stage of primary breast cancer. *Cancer* 1986; 58: 2372-81.
70. Hurlimann J., Van Melle G. Prognostic value of serum proteins synthesized by breast carcinoma cells. *Am J Clin Pathol* 1991; 95: 835–43.
71. Hurlimann I., Gebhard S., Gomez F. Oestrogen receptor, progesterone receptor, pS2, ERD5, HSP27 and cathepsin D in invasive ductal breast carcinomas. *Histopathology* 1993; 23: 239-248.
72. Harvey J. M., Clark J. M., Osborne C. K., Allred D. C. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand binding assays for predicting response to adjuvant therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1474-1485.
73. Hawkins R. A., Roberts M. M., Forrest A. P. M.: Oestrogen receptors and breast cancer: current status. *Br J Surg* 1980; 67: 153-169.
74. Hildreth N. G., Kelsey J. L., Eisenfeld A. J., et al.: Differences in breast cancer risk factors according to the estrogen receptors level of the tumor. *JNCI* 1983; 70: 1027-1031.

75. Hulka B. S., Chambless L. E., Wilkinson W. E., et al.: Hormonal and personal effects on estrogen receptors in breast cancer. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 692-704.
76. Howell A., Harland R. N. L., Branwell V. H. C., et al.: Steroid-hormone receptors and survival after first relapse in breast cancer. *Lancet* 1984; 1: 588-591.
77. Hill A. D., Doyle J. M., McDermon E. W., et al. Hereditary breast cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 1334-1339.
78. Hozumi Y., Kawano M., Miyata M. Severe hypertriglyceridemia caused by tamoxifen-treatment after breast cancer surgery. *Endocr J* 1997;44:745-9.
79. Isaacs C.J., Peshkin B. N., Lerman C. Evaluation and management of women with a strong famili history of breast cancer. In: In: Harris J. R., Lippman M. E., Morrow M., Osborne C. K.eds. *Disease of the breast*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 237-254.
80. Johansson R., Vanharanta R., Söderholm J. Estrogen receptors in mammary cancer : Correlation with Age, menopausal status and response to therapy. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 1984; 107: 221-224.
81. Kagan A., Dawber T. R., Kannel W. B., Revotskie N.: Editorial Coronary Heart Desease in Young Women // *Lancet*- 1977.
82. Kerber J., Pricelius S., Heidrich M. Miller M. Increased lipid utilization in weight losing and weight stable cancer patients with normal body weigt. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53 (9): 740-5.
83. Kannel W.B., Wilson P.W. Risk factors that attenuate the female coronary disease advantage. – *Arch Intern Med*. – 1995; 155: 57-61.
84. Key T. J., Verkasalo P. K., Banks E.: Epidemiology of Breast Cancer. *Lancet Oncol*. 2001 Mar; 2(3): 133-40.

85. Koenders P. G., Beex L. V., Langens R., Kloppenborg P. W. C., Smals A.G. H., Benraad Th. J., and the breast cancer study group. Steroid hormone receptor activity of primary human breast cancer and pattern of first metastasis. *Breast Cancer Res Treat* 1991; 18: 27-32.
86. Korhonen T., Huhtala H. , Holli K. A comparison of the biological and clinical features of invasive lobular and ductal carcinomas of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 85: 23–29.
87. Kelsey J. L., Gammon M. D., John E. M. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 36-47.
88. Lesser M. L., Rosen P. P., Senei R. T. et al: Estrogen and progesterone receptors in breast carcinoma: Correlation with epidemiology and pathology. *Cancer* 48:288-299, 1981.
89. Longecker M. P., Bernstein L., Paganinihill A. et al. Risk factors of in situ breast cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prevent.* 1996; 12: 961-5.
90. Lane D. M., Boatman K. K., McConathy W. J. Serum lipids and apolipoproteins in women with breast masses. *Breast Cancer Research and Treatment*, 1995; 34: 161-9.
91. Li Liu. *Histologic Classification of Breast Cancer*. Onco Link. 2001
92. Li C. I., Anderson B. O., Daling J. R., Moe R. E. Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. *JAMA* 2003; 289: 1421–142.
93. Li C. I., Malone K. E., Porter P. L., Weiss N. S., Tang M. T., Cushing-Haugen K. L., Daling J. R. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA* 2003; 289: 3254–3263.
94. Lindheim S. R., Legro R.S., Bernstein L., Stanczyk F. Z., Vijod M. A., Presser S. C., Lobo R. A. Behavioral stress responses in premenopausal and postmenopausal women and the effects of estrogen. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 167: 1831-1836.

95. Lu X., Chen S., Huang S. A study on methodology and the criteria for positive immunohistostaining of estrogen and progesterone receptors in paraffin embedded sections of breast cancer. *Chung Hua Ping Li Hsueh Tsa Chin* 1996; 25: 329-331.
96. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy. *Obstet Gynecol.* 2006 ;108(6):1352-3.
97. McCarty K. S., Silva J. S., Cox E. B., Leight G. S., Wells S. A., McCarty K. S. Relationship of age and menopausal status to estrogen receptor content in primary carcinoma of the breast. *PMC* 2003; 48:128-133
98. Moudgil V. K. (ed.): *Molecular Mechanisms of Steroid Hormone Action.* Berlin, Walter de Gruiter and Co, 1985, p 376.
99. Moe R. E., Daling J. R. Risk of mortality by histologic type of breast cancer among women aged 50 to 79 years. *Arch Intern Med* 2003;163: 2149–2153.
100. Morabia A , Flandre P. Misclassification bias related to definition of menopausal status in case–control studies of breast cancer. *Int J Epidemiol* 1992; 21: 222–228.
101. McPherson K., Steel C. M., Dixon J. M.: *ABC of Breast Cancer.* *BMJ* 2000; 321:624-8.
102. Mendelsohn M. E., Karas R. H.: The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999;340:1801–1811.
103. Mikkola T. S., Clarkson T. B.: Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. *Cardiovasc Res* 2002;53:605–619.
104. Manson J. E., Bassuk S. S., Harman M., et al. Postmenopausal hormone therapy: new questions and the case for new clinical trials. *Menopause* 2006;13:139–147.

105. Moorman P. G., Hulka B. S., Hiatt R. A., et al. Association between High-Density Lipoprotein Cholesterol and Breast Cancer Varies by Menopausal Status. *Cancer Epidemiol Biomarkers and Prevention* 1998; 7: 483–8.
106. Essam A. Mady . Association between estradiol, estrogen receptors, total lipids, triglycerides, and cholesterol in patients with benign and malignant breast tumors. Department of Biochemistry, Faculty of Science, and Oncology Diagnostic Unit, Faculty of Medicine, 2001, Ain Shams University, Cairo, Egypt.
107. Mohla S., Sampson C. C., Khan T., et al.: Estrogen and progesterone receptors in breast cancer in Black Americans. *Cancer* 1982; 50: 552-559.
108. Miyoshi Y., Tanji Y., Taguchi T., Tamaki Y., Noguchi S. Association of Serum Estrone Levels with Estrogen Receptor-positive Breast Cancer Risk in Postmenopausal Japanese Women. Department of Surgical Oncology. Osaka University Graduate School of Medicine 1994
109. McTierman A., Thomas D. B., Johnson L. K., Roseman D.: Risk factors for estrogen receptor-rich and estrogen receptor-poor breast cancer. *JNCI* 1986; 77: 849-854.
110. McKeown-Eyssen G. E., Rogers-Melamed I., Clarke E. A.: Estrogen receptor status of breast cancer in Ontario. *Can Med Assoc J* 1985; 133: 997-1000.
111. Nerukar A. A., Desai S. B., Baraniya J., Yadav J., Chinoy R. F. Expression of steroid receptors in breast carcinoma. An immunohistochemical study using paraffin section. *Ind J Pathol Microbiol* 1997; 40: 284.
112. Natarajan N., Nemoto T., Mettlin C., et al.: Race-related differences in breast cancer patients. *Cancer* 1985; 56: 1704-1709.

113. Newcomb P. A., Titus-Ernstoff L., Egan K. M., Trentham-Dietz A., Baron J. A., Storer B. E., Willett W. C., Stampfer M.J. Postmenopausal estrogen and progestin use in relation to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 593–600.
114. Newcomer L. M., Newcomb P. A., Potter J. D., Yasui Y., Trentham-Dietz A., Storer B. E., Longnecker M. P., Baron J. A., Daling J. R. Postmenopausal hormone therapy and risk of breast cancer by histologic type (United States). *Cancer Causes Control* 2003; 14: 225–233.
115. Ouyang P., Michosl E. D., Karas R. H. Заместительная гормональная терапия и сердечно-сосудистая система: уроки и вопросы, требующие ответов. *Практическая ангиология*. 2009 .
116. Ownby H. E., Frederick J., Russo J., et al.: Racial differences in breast cancer patients. *JNCI* 1985; 75: 55-60.
117. Perkins E. A., Small B. J., Balducci L., Extermann M., Robb C., Haley W. E. "Individual differences in well-being in older breast cancer survivors". *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2007; 62 (1): 74–83.
118. Robinson J. C., Folsom A. R., Nabulsi A. A., et al.: Can postmenopausal hormone replacement improve plasma lipids in women with diabetes? The Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *Diab Care* 1996;19:480-5
119. Thomas C. Putti, Dalia M. Abd El-Rehim, Emad A. Rakha, Claire E. Paish, Andrew H.S. Lee, Sarah E. Pinder and Ian O. Ellis: Estrogen receptor-negative breast carcinomas: a review of morphology and immunophenotypical analysis. *Modern Pathology* , 2005;18: 26–35.
120. Pasqualini C., Leviel V., Guibert B., Faucon-Biguet N. Inhibitory action of acute estradiol treatment on the activity and quantity of tyrosine hydroxylase in the median eminence of ovariectomized rats. *J Neuroendocrinol.* 1991; 3: 575-580.

121. Proudler A. J., Ahmed A. H., Crook D., Fogelman I., Rymer J. M., Stevenson J. C. Hormone replacement therapy and serum angiotensin-enzyme activity in postmenopausal women. *Lancet*. 1995; 346:89-90.
122. Punnonen R., Lammintausta R., Erkkola R., Rauramo L. Estradiol valerate therapy and the renin-aldosterone system in castrated women. *Maturitas*. 1980; 2:91-94.
123. Powles T. J., Eeles R., Ashley S., et al. Interim analysis of the incident breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998; 362: 98.
124. Rashid R. K., Gallager H. S. Correlation of estrogen receptor level and lipid staining in breast carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 1984;108(9):707-9.
125. Rebbeck T., Timothy R.; Noah D. Kauff, Susan M. Domchek (January 13, 2009).; "Meta-analysis of Risk Reduction Estimates Associated With Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers". *Journal of the National Cancer Institute (Oxford, UK)* 101 (2): 80–87.
126. Anthony N. Roberts, R. Hähnel: Oestrogen Receptor Assay and Morphology of Breast Cancer. Vol. 13, No. 2, Pages 317-325, 1981.
127. Rio G. D., Velardo A., Zizzo G., Avogaro A., Casa L. D., Marrama P., Macdonald I. A. Effect of estradiol treatment on the sympathoadrenal response to mental stress in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 79: 836-840.
128. Redkar A. A., Kabre S. S., Mitra I. Estrogen and progesterone receptors measurment in breast cancer with enzyme- immunoassay and correlation with other prognostic factors. *Ind J Med Res* 1992; 96: 1-8.
129. Rosner D., Bedwani R. N., Vana J. Noninvasive Breast Carcinoma: Results of a National Survey. *American College of Surgeons* 1978; 30: 379-391.

130. Sims A. H., Howell A., Howell S. J., Clarke R. B.: Origins of breast cancer subtypes and therapeutic implications. *Nat Clin Practice Oncol* 2007, 4:516-525
131. Stout R.W. – *Hormones and Atherosclerosis*, 1985,30.
132. Silverstein M. J., Lewinsky B. S., Waisman J. R., Gierson E. D., Colburn W. J., Senofsky G. M., Gamagami P. Infiltrating lobular carcinoma. Is it different from infiltrating duct carcinoma? *Cancer* 1994; 73: 1673–1677
133. Stalsberg H., Thomas D. B. Age distribution of histologic types of breast carcinoma. *Int J Cancer* 1993; 54: 1–7
134. Stefanick ML, Cochrane BB, Hsia J, Barad DH, Liu JH, Johnson SR. The Women's Health Initiative postmenopausal hormone trials: overview and baseline characteristics of participants. *Ann Epidemiol* 2003;13:Suppl:S78–S86.
135. Stevenson J. C., Crook D., Godsland I. F., Collins P., Whitehead M. I. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system: nonlipid effects. *Drugs*. 1994; 47: 35-41.
136. Stierer M., Rosen H., Weber R., Hanak H., Spona J., Tuchler H. Immunohistochemical and biochemical measurement of estrogen and progesterone receptors in primary breast cancer. Correlation of histopathology and prognostic factors. *Ann Surg* 1993; 218: 13–21.
137. Speroff L., Glass R. H., Kase N. G. Menopause and postmenopausal hormone therapy. In: Speroff L., Glass R. H., Kase N. G., eds. *Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Baltimore, Md: Williams & Wilkins 1994: 583-644.
138. Shousha S., Coady A. T., Stamp T., James K. R., Alagband-Zaden J. Oestrogen receptors in mucinous carcinoma of the breast: an immunohistological study using paraffin wax sections. *J Clin Pathol* 1989; 42: 902-905.

139. Stanford J. L., Szklo M., Brinton L. A.: Estrogen receptors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1986; 8: 42-59.
140. Stanford J. L., Szklo M., Boring C. C., et al.: A case-control study of breast cancer receptor status. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 184-194.
- 141.** Tanner J. M. Trend toward earlier menarche in London, Oslo, Copenhagen, the Netherlands and Hungary. *Nature* 1973; 243; 5402; 95-96
142. Van den Brandt P. A., Spiegelman D., et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000; 6: 514-527.
143. Wittliff J. L., Pasic R., Bland K. I.: Steroid and Peptide Hormone Receptors Identified in Breast Tissue. Chapter 43: 909, 1991.
144. Waters D. D., Alderman E. L., Hsia J., et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2432–2440.
145. Weiss N. S., Stanford J. L., Daling J. R. Hormone replacement therapy in relation to risk of lobular and ductal breast carcinoma in middle-aged women. *Cancer* 2000; 88: 2570–2577
146. Wingo P.A., Calle E.E., McTiernan A. How does breast cancer mortality compare with that of other cancers and selected cardiovascular diseases at different ages in U.S. women – *J Womens Health Gend Based Med.* – 2000; 9: 999-1006.
147. Wishaft G. C., Harnett A. N., Purushotham A. D. Oestrogen receptor status: no longer an optional extra. *The Breast* 1998; 7:154-155.
148. Wenger C. R., Beardslee S., Owens M. A., Pounds G., Oldaker T., Vendely P., Pandian M. R., Harrington D., Clark G. M., McGuire W. L. DNA ploidy S-phase, and

steroid receptors in more than 127,000 breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 28: 9-20.

149. Wittliff J. L. Steroid-hormone receptors in breast cancer. *Cancer* 1984; 53: 630-643.
150. Willett W. C., Rockhill B., Hankinson S. E., et al. Epidemiology and nongenetic causes of breast cancer. In: Harris J. R., Lippman M. E., Morrow M., Osborne C. K. eds. *Disease of the breast*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 175-220.
151. Yager J.D., Davidson N. E.: "Estrogen carcinogenesis in breast cancer". *New Engl J Med* 354 (3): 270–82. 2006.
152. Yeatman T. J., Cantor A. B., Smith T. J., Smith S. K., Reintgen D. S., Miller M. S., Ku N. N., Baekey P. A., Cox C. E. Tumor biology of infiltrating lobular carcinoma. Implications for management. *Ann Surg* 1995; 222: 549–559.
153. Young J. L., Percy C. L., Asire A. J. Surveillance, epidemiology, and end results: incidence and mortality, 1973–77. *Natl Cancer Inst Monogr* 1981; 57: 1–1082.
154. Zorilla E., Hulse M., Hernandez A., Gershberg H. Severe endogenous hypertriglyceridemia during treatment with estrogen and oral contraceptives. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;28:1793-6