

ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი
მედიცინის ფაკულტეტი
უროლოგიის დეპარტამენტი

ხელნაწერის უფლებით

ნინო ბაბუნია

ერთროციტების სტრუქტურული და ულტრასტრუქტურული
ცვლილებები და სტეროიდული ჰორმონების რაოდენობრივი
ცვლილებები პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით
დაავადებულ მამაკაცებში

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის
მოსაპოვებლად წარმოდგენილი

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

14.00.40 – უროლოგია

სამეცნიერო ხელმძღვანელი:

მ.მ.დ. პროფ. თ. ჩიგოგიძე

თბილისი 2011



თბილისის
უნივერსიტეტის
გამოცემა

შ ი ნ ა ა რ ს ი

შესავალი	5
----------------	---

თავი I. ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1 ტესტოსტერონი და პროსტატის კიბო.....	9
1.2 ერითროციტები ნორმასა და პათოლოგიის დროს.....	20
1.3 პროსტატის კიბოს კლინიკური და მორფოლოგიური კლასიფიკაცია.....	31
1.4 პროსტატის კიბოს გავრცელება, ეტიოლოგია და პათოფიზიოლოგია.....	37
1.5 პროსტატის პირველადად გამოვლენილი გავრცობილი კიბოს მკურნალობა.....	46

თავი II კვლევის ობიექტი და მეთოდები

2.1 კვლევის ობიექტი.....	52
2.2 ჰორმონების რაოდენობრივი განსაზღვრის მეთოდი.....	53
2.3 ქოლესტეროლის რაოდენობრივი განსაზღვრის მეთოდი.....	54
2.4 ერითროციტების გამოყოფის მეთოდი.....	55
2.5 ერითროციტების მემბრანის გამოყოფის მეთოდი.....	55
2.6 ულტრაბგერითი კვლევის მეთოდი.....	56
2.7 PSA-ს განსაზღვრის მეთოდი.....	56
2.8 პლასტიკური ორქექტომიის მეთოდი.....	56
2.9 სინათლის მიკროსკოპიის მეთოდი.....	57
2.10 ელექტრონული მიკროსკოპიის მეთოდი.....	57
2.11 ექსპერიმენტული მონაცემების სტატისტიკური დამუშავება.....	57

თავი III კვლევის შედეგები

- 3.1 პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებული მამაკაცების ერთროციტების დაცვითი ფუნქციის შესწავლა. ერთროციტების სტრუქტურული და ულტრასტრუქტურული ცვლილებების პროგნოზული მნიშვნელობა.....58
- 3.2 პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებულთა ჰორმონალური ჰომეოსტაზის (სტეროიდული ჰორმონები) ცვლილება პლასტიკურ ორქექტომიამდე და მას შემდეგ.....69
- 3.3 პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებულ მამაკაცების თირკმელზედა ჯირკვლის სტეროიდული ჰორმონების რადენობრივი ცვლილება პლასტიკურ ორქექტომიამდე და პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ.....80
- 3.4 ერთროციტების მორფოლოგიური მახასიათებლების ცვლილება და მათი გამომწვევი შესაძლო მიზეზები პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომის დროს, როგორც პლასტიკურ ორქექტომიამდე, ასევე მის შემდეგ.....87

თავი IV. დასკვნები91

თავი V. ბამოყენებული ლიტერატურა.....95

შემოკლებები

PCa	- პროსტატის ადენოკარცინომა;
T	- ტესტოსტერონი;
DHT	- დიჰიდროტესტოსტერონი;
E2	- ესტრადიოლი;
P	- პროგესტერონი
PSA	- პროსტატოსპეციფიური ანტიგენი;
PIN	- პროსტატის ინთრაეპითელური ნეოპლაზია
DHEA	- დეჰიდროეპიანდროსტერონი;
DHEA-S	- დეჰიდროეპიანდროსტერონ სულფატი;
ACTH	- ანდრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი
ASD	- ანდროსტენდიოლი;
HPA	- ჰიპოთალამურ-ჰიპოფაზურ-თირკმელზედა ჯირკვლის სისტემა;
CRM	- კორტიკოტროპინმაპროდუცირებელი ჰორმონი;
17α-OH-P	- 17 α -OH-პროგესტერონი;
LHRH	- მაღუთენიზირებელი ჰორმონის მასტიმულირებელი ფაქტორი (რილიზინგ ჰორმონი);
G-6-PDG	- გლუკოზო-6-ფოსფატდეჰიდროგენაზა;
ც.შ.ნ.	- ცენტრალური შეუღებავი ნაწილი.
GnRH	- გონადოტროპული ჰორმონის რილიზინგ ფაქტორი
LH	- მაღუთენიზირებელი ჰორმონი
FSH	- ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონი
2,3 DPG	- დიფოსფოგლიცერინის მუავა
G6PD	- გლუკოზო-6-ფოსფატდეჰიდროგენაზა
NADP	- ნიკოტინამიდადენინდინუკლეოტიდფოსფატი (NADPH – აღდგენილი ფორმა)
G-SH – G –SS-G	- აღდგენილი და დაჟანგული ფორმა გლუტათიონის
5-α-R1mRNA	- 5- α რედუქტაზას I ტიპის იზოენზიმის მ-რნმ
5-α-R2mRNA	- 5- α რედუქტაზას II ტიპის იზოენზიმის მ-რნმ

შესავალი

თემის აქტუალობა:

პროსტატის სიმსივნეები ერთ-ერთ ყველაზე ფართოდ გავრცელებულ დაავადებებად ითვლება. ხოლო, პროსტატის კიბოს მამაკაცთა ონკოლოგიურ დაავადებებს შორის გავრცელების სიხშირით პირველი ადგილი უკავია. ტრადიციულად ითვლება, რომ პროსტატის ადენოკარცინომა ასაკიანი მამაკაცების დაავადებაა, თუმცა სტატისტიკა მიუთითებს წინამდებარე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული 40-50 წლის მამაკაცების რაოდენობის მკვეთრ ზრდაზე. მიუხედავად სრული, კომპლექსური სადიაგნოსტიკო ტესტებისა, რომლებიც საწყის ეტაპზე ადგენენ პროსტატის სიმსივნეს, საქართველოში ავადმყოფთა დიდ ნაწილს დაავადების კლინიკური გამოვლენისას უფიქსირდებათ პროსტატის გავრცობილი და მეტასტაზური სიმსივნე.

ზემოთქმულიდან ჩანს, რომ პროსტატის როგორც ადრეული კიბოს დიაგნოსტიკისა, ასევე გავრცობილი და მეტასტაზირებული კიბოს მკურნალობის ახალი მეთოდების შემუშავება და მათი სამედიცინო პრაქტიკაში დანერგვა წარმოადგენს ერთ-ერთ აქტუალურ პრობლემას თანამედროვე უროლოგიაში.

აქედან გამომდინარე, მნიშვნელოვანია პროსტატის სიმსივნეების პროგრესირებადი კრიტერიუმების ცოდნა და ამავე დროს აუცილებელია კიბოსპეციფიური ბიომარკერების მოძიება, რომლებიც უშუალოდ დაავადების პროგრესირებასთან ასოცირდება.

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ ერთროციტები წარმოადგენენ იმ უნივერსალურ მოდელს, რომლებიც საშუალებას იძლევა შევაფასოთ ორგანიზმში პათოლოგიების დროს განვითარებული ჰომეოსტაზის მადესტაბილიზირებელი პროცესების ინტენსივობა და მოცულობა.

კვლევის მიზანი

- **დაგვედგინა** - ერთობლივების სტრუქტურული და ულტრასტრუქტურული ცვლილებები პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებულ მამაკაცებში.
- **გამოგვევლინა** – პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებულ მამაკაცებში სათესლე ჯირკვლებისა და თირკმელზედა ჯირკვლების სტეროიდული ჰორმონების რაოდენობრივი ცვლილებები.
- **ჩავვეტარებინა** – პლასტიკურ ორქექტომიამდე და ორქექტომიის შემდეგ მიღებული შედეგების შედარებითი ანალიზი, რაც დაავადების პოსტოპერაციული მიმდინარეობისათვის დამახასიათებელი კრიტერიუმების გამოვლენისა და შემუშავების საშუალებას იძლევა და რომელიც შესაძლოა გამოყენებულ იქნას მოცემული დაავადების შემდგომი პროგრესირების პროგნოზის თვალსაზრისით.

ზემოთ აღნიშნული მიზნის მისაღწევად ჩვენს წინაშე დაისახა შემდეგი ამოცანები

- ❖ შეგვესწავლა პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლის შრატში სტეროიდული ჰორმონების: ტესტოსტერონის, პროგესტერონის, ესტრადიოლის და მათი წინამორბედის - ქოლესტეროლის რაოდენობრივი ცვლილება პლასტიკური ორქექტომიიდან 6 თვის შემდეგ.
- ❖ შეგვესწავლა პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლის შრატში თირკმელზედა ჯირკვლის სტეროიდული ჰორმონების დიჰიდროეპიანდროსტერონ სულფატის და 17 - -პროგესტერონის რაოდენობრივი ცვლილება პლასტიკურ ორქექტომიამდე და პლასტიკური ორქექტომიიდან 6 თვის შემდეგ.
- ❖ სინათლისა და ელექტრონული მიკროსკოპის საშუალებით შეგვესწავლა პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებულ მამაკაცთა ერთროციტებში მიმდინარე სტრუქტურული და ულტრასტრუქტურული ცვლილებები პლასტიკურ ორქექტომიამდე და პლასტიკური ორქექტომიიდან 6 თვის შემდეგ.

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე:

პირველად იქნა შესწავლილი:

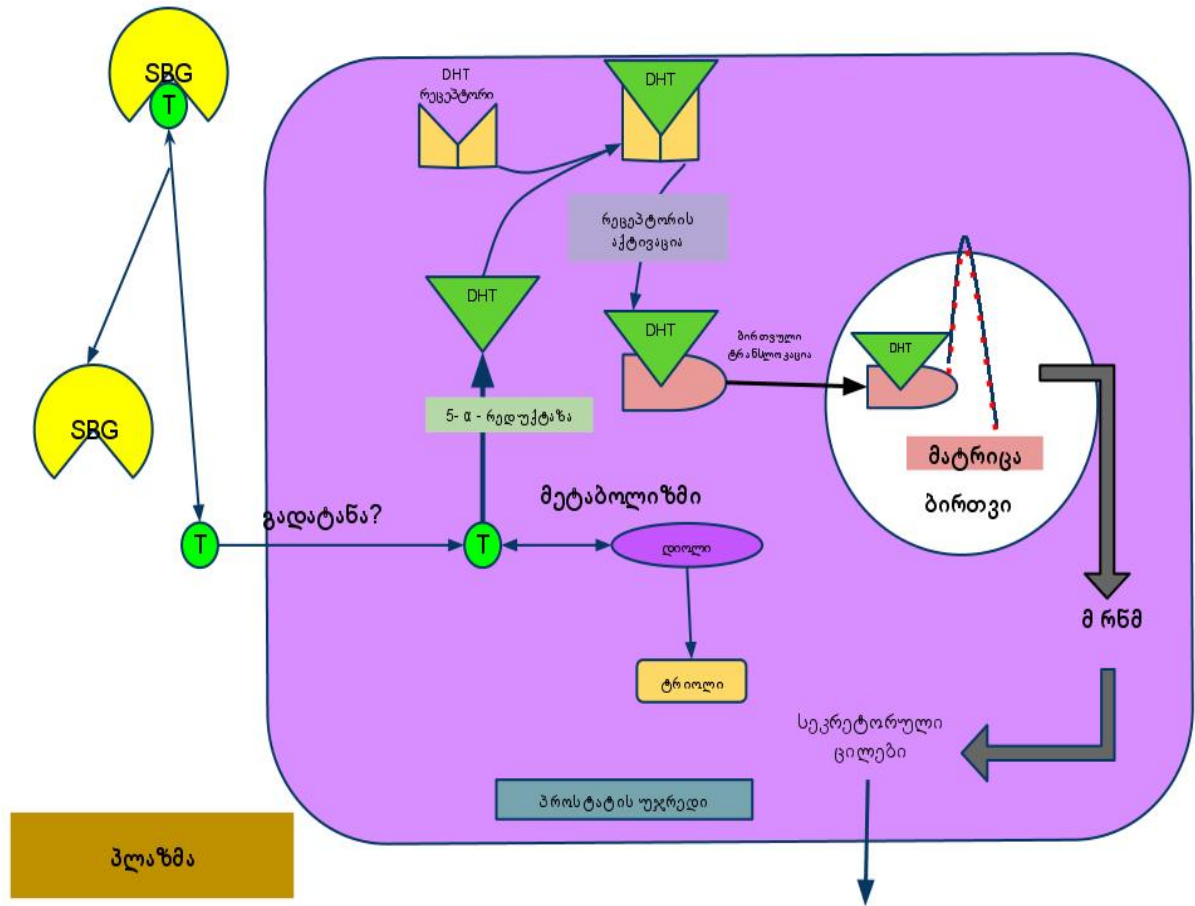
- სინათლის მიკროსკოპის საშუალებით პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებულ მამაკაცთა ერთროციტების მორფო/სტრუქტურული მაჩვენებლების ცვლილება პლასტიკურ ორქექტომიამდე და მის შემდეგ.
- პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებულ მამაკაცთა ერთროციტების მორფოლოგიური სურათი ელექტრონული მიკროსკოპის საშუალებით – პლასტიკურ ორქექტომიამდე და მის შემდეგ
- პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებული მამაკაცების სისხლის შრატში თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქის მიერ გამომუშავებული სტეროიდული ჰორმონების დიჰიდროეპიანდროსტერონ სულფატისა და 17 α -OH-პროგესტერონის რაოდენობრივი ცვლილებების შესაძლო გამომწვევი მექანიზმები.

თავი I. ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1 ტესტოსტერონი და პროსტატის კიბო

პროსტატის კიბოს პათოგენეზში ტესტოსტერონის როლის შესახებ ინფორმაცია მრავალფეროვანია. პროსტატის კიბოს და ტესტოსტერონის დონეს შორის ურთიერთდამოკიდებულება არაერთგვაროვანია და დღევანდელ სამედიცინო პრაქტიკაში სხვადასხვაგვარად ვლინდება. ამგვარად, აღნიშნული მიმართულებით კვლევები აქტუალური და მნიშვნელოვანია. ტესტოსტერონის მეტაბოლიზმი უმთავრესად ღვიძლში ხორციელდება, მისი დაშლის პერიოდი არ აღემატება რამდენიმე ათეულ წუთს. დაშლის საბოლოო პროდუქტია 17-კეტოსტეროიდები. ზრდასრული მამაკაცის შარდით გამოიყოფა ერთ პროცენტამდე უცვლელი ტესტოსტერონი [1]. ტესტოსტერონის სამიზნე ორგანოა (ანუ ტესტოსტერონის რეცეპტორები აღმოჩენილია) პროსტატა. ტესტოსტერონი არის პლაზმის უმთავრესი ანდროგენი, რომელიც წინამდებარე ჯირკვლის ზრდას ინდუცირებს, მიუხედავად ამისა იგი ფუნქციონირებს როგორც პრეჰორმონი, კერძოდ პროსტატაში გამოიშვება ფერმენტი 5 α -რედუქტაზა, რომელიც ტესტოსტერონში ახდენს ოთხი წყვილი ბმის გახლეჩას და დიჰიდროტესტოსტერონის წარმოქმნას (სურ.1) [2]. დიჰიდროტესტოსტერონი ძირითადი უჯრედშიდა ანდროგენია და მისი აქტივობის გაძლიერება მიანიშნებს პროსტატაში მიმდინარე ცვლილებებზე [3;4].

სიიტერიმ და ვილსონმა გვიჩვენეს (Siiteri P.K, Wilson J.D, 1970) რომ დიჰიდროტესტოსტერონის აქტივობა პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიით დაავადებულ პაციენტებში 3-4-ჯერ მეტია ჯანმრთელ მამაკაცებთან შედარებით [5]. არსებობს შრომები, რომელთა მიხედვითაც პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის ქსოვილში დიჰიდროტესტოსტერონის კონცენტრაცია 4-6 გრ-ის ოდენობითაა, მაშინ როცა ნორმალური პროსტატის ქსოვილში მისი დონე 1-2 გრ-ს შორის მერყეობს [6;7]. ბოლო დროის გამოკვლევებმა აღნიშნული მონაცემები სერიოზული ეჭვის ქვეშ დააყენა, რადგანაც აუტოფსიურმა კვლევებმა უჩვენა დიჰიდროტესტოსტერონის შემცველობის მხრივ არ არსებობს არსებითი განსხვავება ნორმალური პროსტატის და პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის ქსოვილებს შორის [8;9].



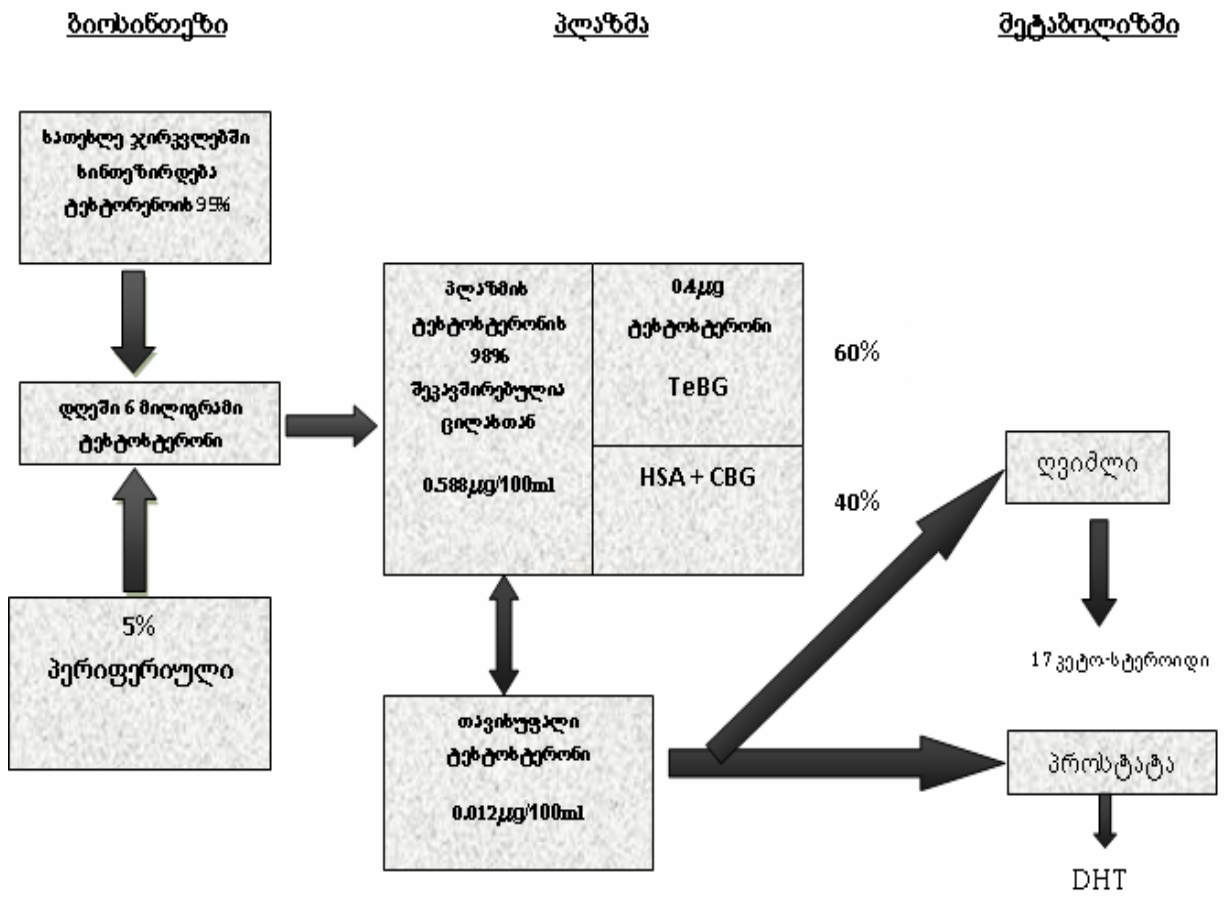
სურ.1. პლაზმის ტესტოსტერონის გარდაქმნისა და უჯრედში დიჰიდროტესტოსტერონის (DHT) ტრანსპორტის გზა [2]

მიუხედავად ამისა, აღსაღნიშნავია, რომ პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის შემთხვევაში სიმსივნური ქსოვილების უჯრედების ბირთვში მნიშვნელოვნად გაზრდილია დიჰიდროტესტოსტერონის რეცეპტორთა რიცხვი [10]. მთელი რიგი შრომებიდან შეიძლება გაკეთდეს დასკვნა, რომ დიჰიდროტესტოსტერონი მნიშვნელოვანი, მაგრამ არასაკმარისი ფაქტორია პროლიფერაციისათვის, ხოლო სხვა რეგულატორული ფაქტორები, მათ შორის პეპტიდური ზრდის ფაქტორები, კი აუცილებელი პირობაა [11].

გარდა ზემოთ აღნიშნულისა, პროსტატის ზრდა ასევე დამოკიდებულია ბაზალური და სტრომული (ეპითელიური) უჯრედების ბალანსზე და მათ ანდროგენდამოკიდებულ მედიატორებზე [12].

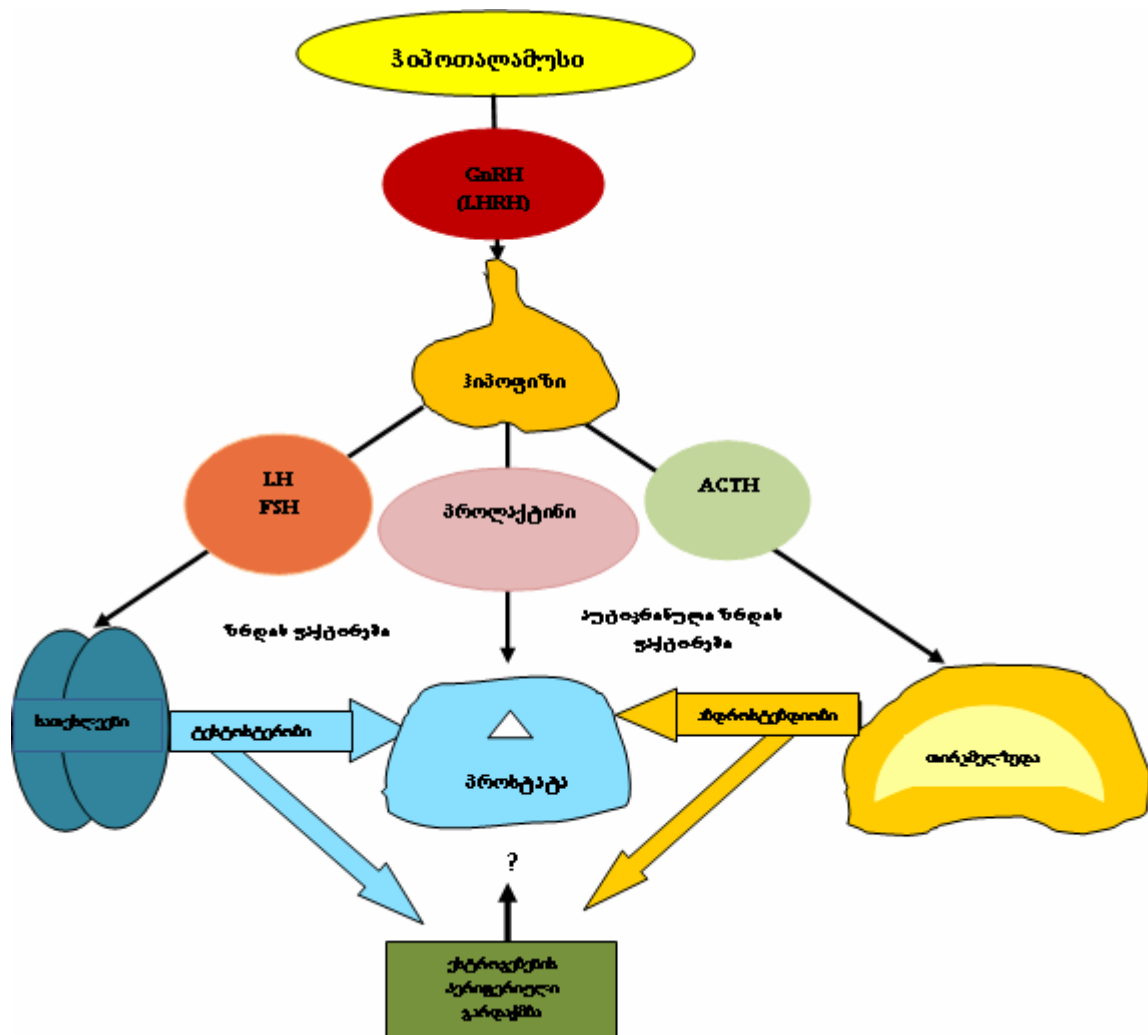
ცნობილია, რომ ანდროგენების მაქსიმალური პროდუქცია აღინიშნება 25-35 წლებში. წლების მატებასთან ერთად ადგილი აქვს ჰორმონალური აქტივობის თანდათანობით დაქვეითებას. თუმცა აღსაღნიშნავია ისიც, რომ ტესტოსტერონის დონე ზოგ შემთხვევაში შენარჩუნებულია 60-70 წლამდე. აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ ამ უკანასკნელის შემცველობა კიდევ უფრო მეტად ქვეითდება 80 წლის ასაკში. შესაბამისად, მისი დონე სისხლში ძალზე დაბალია.

ჯანმრთელ მამაკაცებში ყველაზე დიდი რაოდენობით ცირკულირებადი ანდროგენია ტესტოსტერონი, რომლის 95% ტესტიკულური წარმოშობისაა, დანარჩენი 5%, კი მოდის ანდროსტენდიოლის პერიფერიული მეტაბოლური გარდაქმნის შედეგად მიღებულ ტესტოსტერონზე [2]. ტესტოსტერონის კონცენტრაცია სათესლე ჯირკვლის ვენაში 75-ჯერ მეტია, ვიდრე პერიფერიული ვენების შრატშია აღმოჩენილი [13]. (სურ.2). ცნობილია, რომ ტესტოსტერონი სინთეზირდება ასევე თირკმელზედა ჯირკვალში ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის კონტოლის ქვეშ [14]. სწორედ ეს ჰორმონი განაპირობებს პლაზმაში ტესტოსტერონის გარკვეული რაოდენობით არსებობას კასტრაციის შემდეგ, რომელიც თავდაპირველი დონის 1%-ს შეადგენს [2] (სურ.3).



სურ. 2. ტესტოსტერონის ბიოსინთეზი, მისი პლაზმური კონცენტრაცია და მეტაბოლიზმი [2]

მკვლევარების გარკვეული ნაწილი თვლის, რომ ტესტოსტერონის რაოდენობის შემცირებით შესაძლებელია პროსტატის კიბოს მკურნალობა. ამგვარი სახით მკურნალობა შეიძლება ეფექტური იყოს, როგორც ნეოადიუვანტური თერაპია – დასხივებამდე, ასევე გარკვეულ შემთხვევებში, როგორც ადიუვანტური თერაპია-ქირურგიულ მკურნალობისა და დასხივების შემდგომ [15]. ექსპერიმენტულმა კვლევებმა პროსტატის კიბოს უჯრედულ ხაზებში უჩვენა, რომ ტესტოსტერონის დამატება ასტიმულირებს უჯრედების პროლიფერაციას, თუმცა ეს არ ნიშნავს იმას, რომ პროსტატის კიბოიან მამაკაცებშიც მუშაობს აღნიშნული მექანიზმი [16]. ამიტომ, იმის მტკიცება, რომ პროსტატის კიბოიანი მამაკაცების მკურნალობა ტესტოსტერონით მავნებელია, არ არის საფუძვლიანი. ფაულერისა და ვაიტმორის მიერ (Fowler JE, Whitmore Jr WF, 1981) შესწავლილ იქნა მამაკაცები, რომლებიც ადრე არ იყვნენ ნამკურნალები (არც პლასტიკური ორქექტომიით და არც ესტროგენებით). აღნიშნულ პაციენტებში ტესტოსტერონით მკურნალობამ გამოიღო სხვადასხვა შედეგი. რაც მიუთითებს, რომ ტესტოსტერონით მკურნალობა გარკვეულ კანონზომიერებებს არ ექვემდებარება [17] დაახლოებით იგივე შედეგი იქნა აღწერილი არბრაჰამ მორგენტალერის სტატიაშიც [18], რომელიც განიხილავდა რა ჰაგინსის და ჰოჯის სტატიას [1] მიიჩნევდა, რომ პროსტატის კიბოთი დაავადებულ პაციენტებში მნიშვნელოვანი იყო მუავე ფოსფატაზას განსაზღვრა. პაციენტებს რომელთაც ყოველდღიურად უკეთდებოდათ ტესტოსტერონ პროპიონატის ინექცია აღნიშნებოდათ მუავე ფოსფატაზას დონის მკვეთრი მერყეობა მკურნალობის განმავლობაშიც და მას შემდეგაც. აღნიშნული შედეგები არ იყო საკმარისი იმისთვის, რომ გაკეთებულიყო დასკვნა, თითქოს ტესტოსტერონი აჩქარებს სიმსივნური პროცესის პროგრესირებას. ფაულერმა და ვაიტმორმა თავიანთ გამოკვლევებში უჩვენეს, რომ პროსტატის კიბოს შემთხვევაში ენდოგენური ტესტოსტერონის დონე განაპირობებდა უჯრედების მაქსიმალურ სტიმულაციას, ისე რომ ჰორმონის დონის შემდგომი მატება იწვევდა სიმსივნეზე მინიმალურ ბიოლოგიურ ეფექტს [17].



სურ. 3. პროსტატის ზრდის ფაქტორების სქემატური გამოსახულება [2]
 GnRH – გონადოტროპული ჰორმონის რილიზინგ ფაქტორი
 LHRH – მალუთენიზირებელი ჰორმონის რილიზინგ ფაქტორი
 LH – მალუთენიზირებელი ჰორმონი
 FSH – ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონი
 ACTH – ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი

ტელოკენისა და თანაავტორების მიერ (Teloken et al, 2005) შესწავლილ იქნა დამოკიდებულება შრატში ტესტოსტერონის დონესა და პროსტატის კიბოს პარამეტრებს შორის. დადგინდა იქნა, რომ პაციენტებს, რომელთაც ჰქონდათ ტესტოსტერონის დაბალი დონე, რადიკალური რეტროპუბიკური პროსტატექტომიისას უფრო ხშირად აღენიშნებოდათ პოზიტიური ქირურგიული საზღვრების არსებობა [19]. თუმცა აღნიშნული ურთიერთდამოკიდებულება (ტესტოსტერონის დაბალი დონე და ცუდი კლინიკური გამოსავალი) საჭიროებს დამატებით, ხანგრძლივ პროსპექტულ კვლევებს.

ჰარპერისა და თანაავტორების მიერ (Harper et al, 1987) შეისწავლილ იქნა სტეროიდული ჰორმონის კონცენტრაციის ურთიერთდამოკიდებულება პაციენტის პროგნოზთან და პროსტატის კიბოს გრეიდთან. კვლევაში გათვალისწინებული იყო შემდეგი პარამეტრები: სიმსივნის პირველადი სტადია, მეტასტაზირების სტატუსი, ასაკი, პლაზმაში ჰორმონის კონცენტრაცია და გლისონის გრეიდი. მეტასტაზირებულ პაციენტებში გათვალისწინებული იყო აგრეთვე ზრდის ჰორმონის მაჩვენებლები. არ იქნა ნანახი მნიშვნელოვანი სხვაობა რომელიმე ჰორმონის მაჩვენებელში გლისონის გრეიდის ზრდასთან ურთიერთდამოკიდებულებაში, მაგრამ პაციენტების ასაკი, რომელთაც აღენიშნებოდათ გლისონის გრეიდი ხუთი, იყო სარწმუნოდ დაბალი. [20].

ჰოფმანმა თანამშრომლებთან ერთად გამოავლინა (Hoffman et al, 2000) რომ არსებობს ბიოფსიის შემდგომ, აღენოკარცინომის და მაღალი გრეიდის სიმსივნის გამოვლენის სიხშირის მაღალი რისკი იმ პაციენტებში, რომლებსაც სისხლის შრატში დაუდგინდათ თავისუფალი ტესტოსტერონის დაბალი დონე. საპირისპირო დამოკიდებულება გამოვლენილ იქნა ტესტოსტერონის დონესა და გლისონის ჯამს შორის [21], თუმცა არ არის გარკვეული აღნიშნული ურთიერთდამოკიდებულების პათოფიზიოლოგია.

ფრიდლენდმა და თანაავტორებმა (Freedland et al, 2007) შეისწავლეს ურთიერთდამოკიდებულება სიმსუქნესა და პროსტატის კიბოს განვითარებას შორის. ამჟამინდელი მონაცემებით სიმსუქნე ასოცირებულია არააგრესიული კიბოს არსებობის შემცირებულ, მაგრამ აგრესიული კიბოს არსებობის მომატებულ რისკთან, რაც შესაძლებელია ერთი მხრივ, ექიმებისგან გამომდინარეობდეს, ვინაიდან სათანადო არ ხდება აღნიშნული პაციენტების კვლევა (PSA-ს დაბალი დონე და დიდი ზომის პროსტატა უფრო არააკურატულს ხდის ბიოფსიის

ჩატარებას პროსტატის კიბოს აღმოსაჩენად). ასეთი ურთიერთდამოკიდებულების ბიოლოგიური მიზეზები მულტიფაქტორულია, მსუქანი მამაკაცების ტესტოსტერონის დაბალი დონე, როგორც ჩანს არის ყველაზე უფრო ახსნადი ფაქტორი [22].

იანომ და თანამშრომლებმა (Yano et al, 2007) წარმოადგინეს თავიანთი კვლევების შედეგები, სადაც 420 იაპონელ მამაკაცში შესწავლილ იქნა ურთიერთდამოკიდებულება ტესტოსტერონის დონესა და პროსტატის ბიოფსიის შემდეგ ადენოკარცინომის გამოვლენის რისკს შორის [23]. პაციენტებში, რომელთაც აუღეს პროსტატის კიბოს დასადგენად რვა-რვა ბიოპტატი, შესწავლილ იქნა საწყისი ტესტოსტერონის დონე. აღმოჩნდა, რომ ტესტოსტერონის საწყის დონესა და პროსტატის კიბოს გამოვლენას შორის ურთიერკავშირის არსებობა იყო უმნიშვნელო. შესწავლილ იქნა ასევე პაციენტები, რომელთა სისხლის შრატში ტოტალური PSA-ს დონე იყო ნაკლები 10 ნგ/მლ-ზე. პაციენტებს, რომლებსაც დაუდგინდათ პროსტატის კიბო ტესტოსტერონის დონე ჰქონდათ მნიშვნელოვნად მაღალი, ვიდრე კეთილთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულ მამაკაცებს. აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ პროსტატის კიბოს მქონე პაციენტებში, რომელთა გლისონის ჯამი იყო 7-დან 10-მდე გამოვლინდა ტესტოსტერონის დაბალი დონე, იმ პაციენტებთან შედარებით, რომელთა გლისონის ჯამი იყო ≤ 6 -ზე [23].

John Hopkins Medical institute-ში მკვლევარების მიერ შესწავლილ იქნა 40 წლის განმავლობაში 759 პაციენტი, რომელთაგან 111-ს დაუდგინდა პროსტატის კიბო. ამ პაციენტებში თავისუფალი ტესტოსტერონის დონე სისხლში, რომელიც არის ბიოლოგიურად აქტიური და რომელიც შეიძლება იქნას გამოყენებული პროსტატის ქსოვილის მიერ იყო ასოცირებული პროსტატის კიბოს განვითარების მაღალ რისკთან [24].

რონალდ როსმა (R.K. Ross, 1997) თავის კვლევებში უჩვენა, რომ ჯანმრთელ ახალგაზრდა აფროამერიკელებში ტესტოსტერონის დონე 15%-ით მაღალია, ვიდრე თეთრკანიანებში. ავტორის აზრით, სხვაობა არ არის დიდი, მაგრამ თუ გავითვალისწინებთ, იმას რომ პროსტატის კიბოს გამოვლენის ალბათობა სწრაფად იზრდება ასაკთან ერთად, 15%-ით მეტმა ტესტოსტერონმა შეიძლება გამოიწვიოს 70-80%-ით უფრო მაღალი რისკი პროსტატის კიბოს გამოვლენისა შავკანიან მამაკაცებში თეთრკანიანებთან შედარებით [25].

შესწავლილ იქნა ტესტოსტერონის რაოდენობა პროსტატის ადენოკარცინომით დაავადებული მამაკაცების სისხლის შრატში ორქექტომიამდე [26] და ორქექტომიის შემდეგ [27]. აღმოჩნდა, რომ ორქექტომიამდე ყველა სტეროიდული ჰორმონის, მათ

შორის ტესტოსტერონის რაოდენობა მნიშვნელოვნად მომატებული იყო. რაც შეეხება პლასტიკური ორქექტომიის შემდგომ მდგომარეობას სისხლის შრატში ტესტოსტერონის, პროგესტერონის და ესტრადიოლის დონე მნიშვნელოვნად იყო შემცირებული.

ლუიჯი მეარინიმ თანაავტორებთან ერთად (Luigi Mearini et al, 2008) შეისწავლა პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის და პროსტატის კიბოს მქონე 128 პაციენტი, რათა დაედგინა წარმოადგენენ თუ არა სისხლის შრატის ჰორმონები მარკერებს პროსტატის დაავადების განვითარებისათვის. შეფასებულ იქნა ტესტოსტერონის, ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის, მალუთენიზირებელი ჰორმონის და პროლაქტინის დონის კორექცია დაავადებასთან. დადგინდა, რომ ტესტოსტერონის კონცენტრაცია იყო მნიშვნელოვნად უფრო დაბალი პროსტატის კიბოიან მამაკაცებში, ვიდრე პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის მქონეებში. გარდა ამისა, ტესტოსტერონი იყო მნიშვნელოვნად უფრო დაბალი პროსტატის კიბოს შორს წასული ფორმის შემთხვევაში, ვიდრე ორგანო შემოფარგლული დაავადების დროს [28]. აღნიშნული კვლევით გაკეთდა დასკვნა, რომ პროსტატის კიბო ხშირად ასოცირებულია შრატის ტესტოსტერონის დაბალ კონცენტრაციასთან.

სოფიკერიმ და თანაავტორებმა (Sofikerim et al, 2007) 211 პაციენტში, რომელთაც კიბოზე ეჭვის გამო გაუკეთდათ პროსტატის ბიოფსია, შეისწავლეს სისხლის შრატის ტესტოსტერონის, თავისუფალი ტესტოსტერონის, მალუთენიზირებელი ჰორმონის (LH) და ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის (FSH) დონეების როლი პროსტატის კიბოს წინასწარ განსაზღვრაში. საშუალო ასაკი მთელს ჯგუფში იყო 64 წელი, ხოლო PSA-ს საშუალო დონე - 9.23 ნგ/მლ. 211 პაციენტიდან 69-ს (32.7%) დაუდგინდა პროსტატის კიბო, რომელთაც შრატის ტოტალური ტესტოსტერონის დონე ჰქონდათ დაბალი პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიით დაავადებულ პაციენტებთან შედარებით. (პკპ; 405 ვს. 450.5 ნგ/dl; $p=0,013$). დადგინდა იქნა ისიც, რომ შრატის FSH ჰქონდათ მნიშვნელოვნად უფრო მაღალი პროსტატის კიბოიან მამაკაცებს, ვიდრე პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის მქონეებს (7.65 vs. 6.06 mIU/ml). მნიშვნელოვანი განსხვავება LH-ის შემთხვევაში ნანახი არ იქნა [29].

პაციენტებს, რომელთაც ჰქონდათ შრატში თავისუფალი და ტოტალური ტესტოსტერონის ნორმალური (9ნგ/მლ და 300ნგ/მლ) და დაბალი დონე, უფრო მაღალი სიხშირით გამოუვლინდათ პროსტატის კიბო, იმ პაციენტებთან შედარებით,

რომლებსაც სისხლის შრატში ჰქონდათ ანდროგენების მაღალი კონცენტრაცია: 40.8% (40/98) vs 25.6% (29/113) ($p=0.021$) და 48.6% (18/37) vs 29.3% (51/174), ($p=0.023$). შედეგების ანალიზმა უჩვენა, რომ არცერთი ჰორმონი არ ავლენს მნიშვნელოვან სხვაობას პროსტატის კიბოს წინასწარ დიაგნოსტიკაში.

მიუხედავად იმისა, რომ ტესტოსტერონი ძირითადი ჰორმონია, რომელიც არეგულირებს წინამდებარე ჯირკვლის ზრდას და ფუნქციონირებას. ბოლო დროინდელმა გამოკვლევებმა წინ წამოწია ასევე ესტროგენების როლი პროსტატის კიბოს პროგრესირებაში, რადგან პროსტატაში დადასტურდა ესტროგენების რეცეპტორთა არსებობა. დადგენილია, რომ პროსტატის ეპითელიური უჯრედები ესტრადიოლის სინთეზს ახორციელებენ ტესტოსტერონიდან ან მოიპოვებენ მას სისხლის საერთო წრებრუნვიდან. DHT-ის და E2 – ის მუდმივი ზემოქმედება იწვევს ეპითელიური უჯრედების პროლიფერაციისა და რეგენერაციის გაძლიერებას და ხელს უწყობს პროსტატის ინტრაეპითელიური ნეოპლაზიის (PIN) ჩამოყალიბებას, საბოლოოდ კი – პროსტატის კიბოს. მიჩნეულია, რომ მხოლოდ ესტროგენები არ არის საკმარისი ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარებისათვის. ნაჩვენებია, რომ ესტროგენული რეცეპტორის სიგნალის ცვლილება ტესტოსტერონის მომატებულ რაოდენობასთან ერთად თავგებში იწვევდა პროსტატის ჰიპერპლაზიას და პროსტატის კიბოს [30].

შესწავლილ იქნა 5- α რედუქტაზას I და II იზოენზიმების ექსპრესიის დონე და უჯრედსპეციფიკური ექსპრესია. პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის და პროსტატის კიბოს დროს 5- α -R1mRNA ექსპრესირდება ძირითადად ეპითელიური უჯრედებიდან, ხოლო მცირე ნაწილი-სტრომული უჯრედებიდან, მაშინ როცა 5- α -R2mRNA ექსპრესირდება როგორც ეპითელიური, ისე სტრომული უჯრედებიდან. აღმოჩნდა, რომ ნორმალური პროსტატის ყველა ზონიდან 5- α -R1 და 5- α -R2 mRNA –ს ექსპრესია იყო დაახლოებით ერთნაირი. პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის ქსოვილში 5- α -R1 და 5- α -R2 mRNA –ს ექსპრესია იყო მნიშვნელოვნად გაზრდილი, ნორმალურ პროსტატასთან შედარებით. პროსტატის კიბოს დროს 5- α -R1mRNA ექსპრესია იყო უფრო მაღალი, ვიდრე ნორმალურ და ჰიპერპლაზირებულ პროსტატაში, ხოლო 5- α -R2 mRNA –ს ექსპრესია სტატისტიკურად არ განსხვავდებოდა ნორმალური პროსტატის სხვადასხვა ზონიდან ექსპრესირებული 5- α -R2 mRNA-გან. 5- α რედუქტაზას იზოენზიმების ექსპრესიის გაზრდა შეიძლება თამაშობდეს მნიშვნელოვან როლს პროსტატის

კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის და პროსტატის კიბოს პათოგენეზში [31].

აღნიშნული კვლევებიდან გაკეთდა დასკვნა, რომ ტესტოსტერონის დონის მისეღვით ძნელია ვიმსჯელოთ პროსტატის კიბოს განვითარების რისკზე.

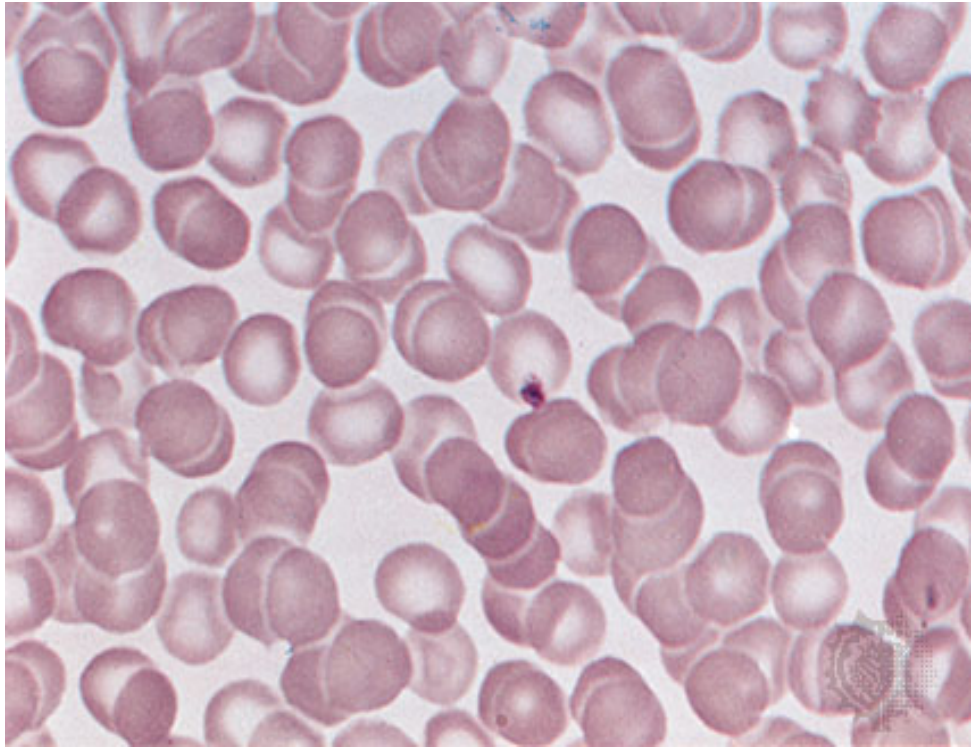
12 ერიტროციტები ნორმასა და პათოლოგიის დროს

თანამედროვე ონკოლოგიის ერთ-ერთი აქტუალური პრობლემაა მოძიება იმ მაჩვენებლებისა, რომლებიც ონკოლოგიურ ავადმყოფთა ორგანიზმის ძირითად მახასიათებლებს წარმოადგენენ. ლიტერატურაში არსებული მონაცემების მიხედვით აღნიშნული პრობლემის გადასაჭრელად ერთ-ერთ პერსპექტიულ მიმართულებას პერიფერიული სისხლის ერიტროციტების შესწავლა წარმოადგენს [32]. ვინაიდან მარტივი, იოლად მისაღწევი და ადვილად შესასწავლი ერიტროციტის მემბრანა ერთი მხრივ, შესანიშნავი მოდელია მემბრანული კვლევების განსახორციელებლად, ხოლო მეორეს მხრივ, რეალურად ასახავს სიმსივნური პათოლოგიების დროს ჰომეოსტაზის დარღვევის ფონზე მიმდინარე ცვლილებებს [33].

ერიტროციტები მაღალსპეციალიზირებული უჯრედებია, რომელთა ძირითად ფუნქციას წარმოადგენს ჟანგბადის გადატანა ქსოვილებში და ქსოვილების მეტაბოლიზმის შედეგად წარმოქმნილი ნახშირორჟანგის და პროტონების მოშორება. ერიტროციტებს ადამიანის სისხლის უჯრედებს შორის ყველაზე მარტივი სტრუქტურა გააჩნიათ: ისინი შეიძლება წარმოვიდგინოთ მემბრანით გარშემორტყმულ ჰემოგლობინის ხსნარად. ჰემოგლობინი ერიტროციტების უჯრედშიდა ცილების 98%-ს შეადგენს. სისხლის წითელ უჯრედებს არ გააჩნიათ უჯრედშიდა ორგანოები: ბირთვი, მიტოქონდრიები, ლიზოსომები ან გოლჯის აპარატი [34].

ერიტროციტებს აქვს ორმხრივ ჩაზნექილი დისკოს ფორმა, მათი დიამეტრი 8 მკმ-ია. ასეთი ფორმა ყველაზე მეტად ხელსაყრელია გაზთა ცვლისათვის. გარდა ამისა, ერიტროციტებს აქვთ დრეკადი მემბრანა და შესაბამისად შესწევთ დეფორმაციის უნარი, რაც თავის მხრივ განპირობებულია ერიტროციტების მემბრანის ციტოჩონჩხის ცილების ურთიერთქმედებით [35]. (სურ.4).

ერიტროციტების მემბრანის შემადგენლობა სხვა უჯრედებისაგან მნიშვნელოვნად არ განსხვავდება [37, 38]. ერიტროციტების პლაზმური მემბრანა შედგება ლიპიდური ბიშრისაგან, რომლის შემადგენლობაშიც შედის სხვადასხვა ინტეგრალური და ზედაპირული ცილები, გლიკოლიპიდები და გლიკოპეპტიდები [38, 39].



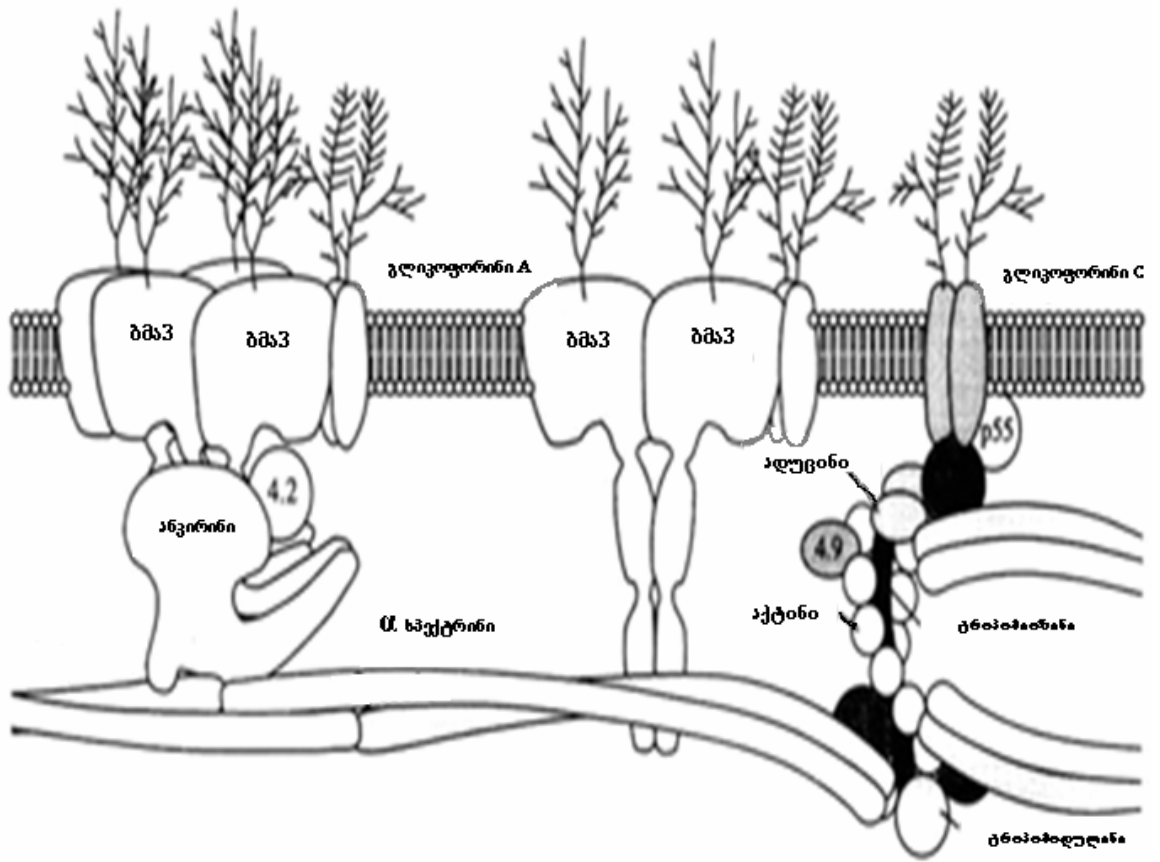
სურ 4. ერითროციტები (ნორმოციტები) [40]

ერთროციტების მემბრანაში ცილები, ისე როგორც ლიპიდები განლაგებული არიან არათანაბრად. მათ ყოფენ ორ ძირითად ტიპად: ინტეგრალურ და პერიფერიულ ცილებად. ინტეგრალური ცილები პასუხისმგებელია ერთროციტებში ანიონების ტრანსპორტზე [41;42]. მემბრანული ATP-აზები აგრეთვე წარმოადგენენ ინტეგრალურ ცილებს. პერიფერიული ცილებიდან ბევრი არ არის იდენტიფიცირებული. ისინი უკავშირდებიან ერთმანეთს ლიპიდური ბიშრის ზედაპირზე სუსტი არაკოვალენტური კავშირებით.

ერთროციტების მემბრანა შედგება სპექტრინის და აქტინის მსგავსი ცილებისაგან, რომლებიც ანიჭებენ მემბრანას გარკვეულ დრეკადობას [43]. მიჩნეულია, რომ ეს ორი ცილა წარმოქმნის აქტინ-მიოზინის მსგავს სტრუქტურას [44, 45]. რის გამოც მემბრანის შიგნითა მხარეზე წარმოიქმნება ბადე, რომელიც უზრუნველყოფს მემბრანის ელასტიურობას. (სურ.5).

ერთროციტების რაოდენობა არათანაბარია სქესის მიხედვით: ჯანმრთელი მამაკაცის 1მკლ სისხლში 4,6-6,2 მილიონი ერთროციტია, ხოლო ქალებში ეს მაჩვენებელი 4,2-5,4 მილიონია. ცირკულაციაში მყოფი სისხლი ჯამში $2,5 \times 10^{13}$ შეიცავს. ერთროციტის სიცოცხლის ხანგრძლივობა 120 დღეს შეადგენს. დღის განმავლობაში მათი 1% იცვლება – 1 წმ-ის განმავლობაში 2 მილიონი წითელი უჯრედი ჩანაცვლდება. ახალ წითელ უჯრედებს ჯერ კიდევ გააჩნიათ რიბოსომები და ენდოპლაზმური ბადის ელემენტები – მათ რეტიკულოციტები ეწოდებათ. ისინი სისხლის წითელი უჯრედების 1% -ს შეადგენენ [34].

გამოვლენილ იქნა, რომ ერთროციტების წარმოქმნა (ერთროპოეზი) ერთროპოეტივით რეგულირდება. იგი 166 ამინომჟავური ნაშთის შემცველი გლიკოპროტეინია, მოლეკულური წონით 34 კდ. ეს არის ჰორმონი – ზრდის ფაქტორი, რომელიც აუცილებელია ერთროციტული უჯრედის განვითარებისათვის [36]. ერთროპოეტივი უმთავრესად თირკმელებში სინთეზირდება, მისი ფუნქციაა შეინარჩუნოს ერთროციტული მასის ძირითადი ცვლა (იმისდა მიხედვით როგორია ორგანიზმის მოთხოვნა O_2 – ის მიმართ). ერთროპოეტივების გამოთავისუფლება ხდება სპეციალური მექანიზმებით და დამოკიდებულია O_2 – ის შემცველობაზე თირკმლის ქსოვილში. ჟანგბადის ნაკლებობის დროს იგი გამოიყოფა სისხლის მიმოქცევის სისტემაში, საიდანაც ხვდება ძვლის ტვინში, აქ იგი სპეციფიკური რეცეპტორების საშუალებით ურთიერთქმედებს ერთროციტების წინამორბედ უჯრედებთან.



სურ.5 ერიოროციტების მემბრანის სტრუქტურა. [36]

გამოვლენილ იქნა ერთროციტების წინამორბედი უჯრედების ორი ტიპი: ერთროპოეტიტთან მორეაგირე აალებადი ერთეული-ერთროიდი და ერთროციტის უფრო გვიანდელი წინამორბედი – რომელსაც კოლონიის წარმოქმნელი ერთროიდები ეწოდებათ. ეს უკანასკნელი დასაწყისს აძლევს პროერიტობლასტს – ერთროიდული უჯრედის ყველაზე ადრეულ წინამორბედს. 4-5 მიტოზური გაყოფისა და სათანადო მორფოლოგიური ცვლილებების შემდეგ პროერიტობლასტი გარდაიქმნება მწიფე უბირთვო ერთროციტად, რომელიც ცირკულირებს პერიფერიულ სისხლში 90-120 დღის განმავლობაში, შემდეგ კი ელიმინირდება ელენთაში ან რეტიკულო-ენდოთელური სისტემის სხვა სტრუქტურებში [36].

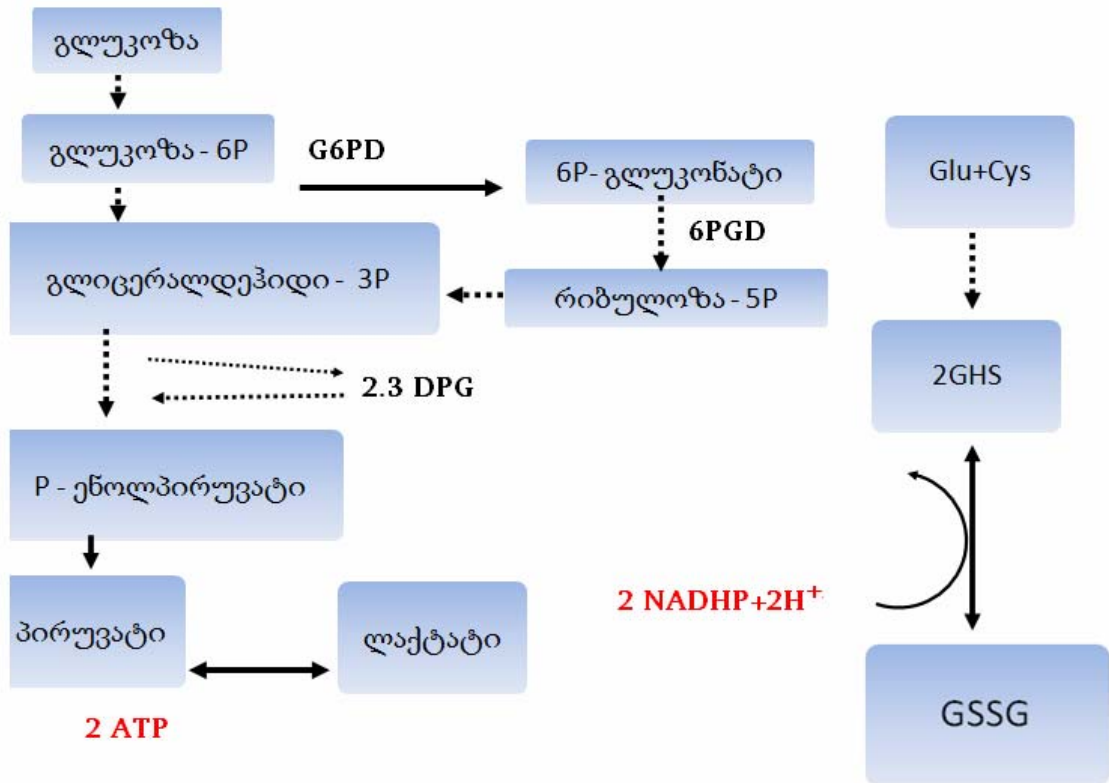
როგორც უკვე აღვნიშნეთ, მომწიფებულ ერთროციტს არა აქვს ბირთვი, რიბოსომული აპარატი, მიტოქონდრიები, არ შეუძლია განახორციელოს ნუკლეინის მუაგების და ლიპიდების სინთეზი, ამავე დროს, რეტიკულოციტები ძალიან აქტიური ცილის სინთეზით ხასიათდებიან. რეტიკულოციტები სისხლის ცირკულაციაში მოხვედრისას 24 სთ-ის განმავლობაში თანდათანობით კარგავენ უჯრედშიდა ორგანელებს (რიბოსომებს, მიტოქონდრიებს და ა.შ.) [34]. გარდაიქმნებიან ერთროციტებად და კარგავენ ცილის სინთეზის უნარს, მაგრამ ისინი მეტაბოლურად მაინც აქტიურები რჩებიან: ნორმაში ერთროციტის ენერჯის ერთადერთ წყაროს წარმოადგენს გლუკოზა. გლუკოზის გარეშე ერთროციტი კვდება [36], რის გამოც გროვდება მეტჰემოგლობინი და დაქანგული გლუტათიონი. ენერჯიას მოკლებული ერთროციტი გადაიქცევა ექინოციტად, სფეროციტად, რის შემდეგაც განიცდის ოსმოსურ ლიზისს. გლუკოზის მეტაბოლიზმი ორი გზით მიმდინარეობს: 1) ემბდენ - მეიერჰოფის გზით და 2) გლუკოზომონოფოსფატური გზით (სურ. 6).

ემბდენ - მეიერჰოფის გზით გლუკოზა კატაბოლიზდება პირუვატამდე ან ლაქტატამდე. ენერჯის ძირითადი რაოდენობა საბოლოოდ ღებულობს მაკროენერგული ფოსფატის და ATP-ის სახეს, რომელიც გენერირებს კოენზიმების გარდაქმნას. ადადგენს მეტჰემოგლობინს ჰემოგლობინად [36]. რაც შეეხება გლუკოზომონოფოსფატურ გზას, ითვლება, რომ ამ გზით უჯრედში გამოიყენება

ემბდენ-მეიერჰოფი

პენტოზოფოსფატის

გლუტათიონი



სურ 6. ერითროციტების მეტაბოლიზმის გზები. NAD – ნიკოტინამიდადენინდინუკლეოტიდი [36]

2,3 DPG – დიფოსფოგლიცერინის მუავა

G6PD - გლუკოზო-6-ფოსფატდეჰიდროგენაზა

NADP – ნიკოტინამიდადენინდინუკლეოტიდფოსფატი (NADPH – ადგენილი ფორმა)

G-SH – G –SS-G – ადგენილი და დაჯანგული ფორმა გლუტათიონის

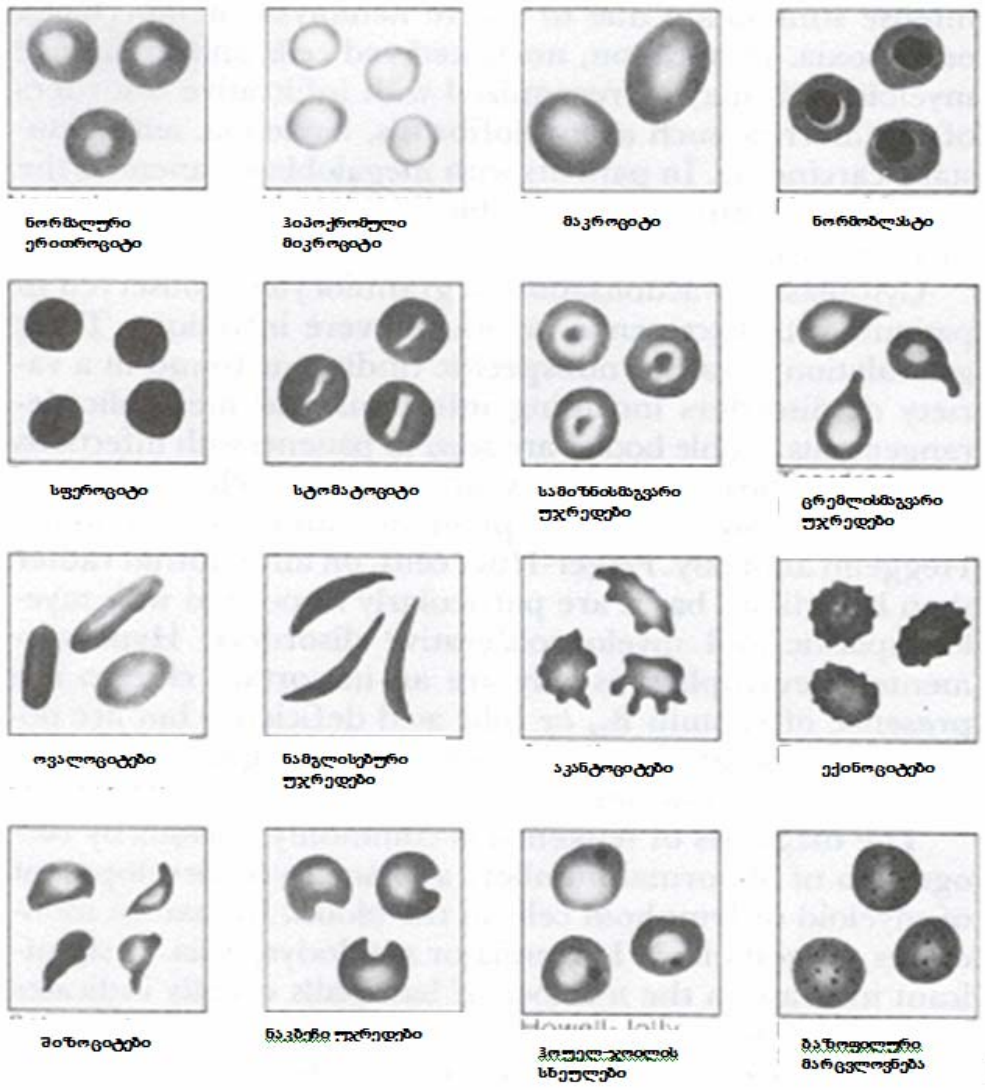
10%-ანი გლუკოზა. აღნიშნული გზის მთავარ ფუნქციას წარმოადგენს NADPH-ის წარმოქმნა. ეს კოენზიმი აუცილებელია გლუტათიონის აღდგენილ ფორმაში შესანარჩუნებლად. აღნიშნული რეაქცია ასრულებს ყველაზე მნიშვნელოვან როლს ერთროციტის დაცვაში ჟანგითი დაზიანებისაგან.

გარდა ზემოთ აღნიშნული ორი გზისა, ერთროციტები ფლობენ სხვა სუბსტრატების მეტაბოლიზმის უნარს. კერძოდ: ჰექსოზის, ფრუქტოზის, ლაქტოზის, გალაქტოზის [46]. ერთროციტებს აქვთ უნარი აგრეთვე ენერგია აწარმოონ ნუკლეოზიდებისაგან, ისეთი როგორც არის ინოზინი. ერთროციტები შეიცავენ ფერმენტებს, რომლებიც აკატალიზებენ გარკვეული ნუკლეოტიდების და ნუკლეოზიდების გარდაქმნას [47].

ერთროციტების ენერგეტიკული შესაძლებლობები დაკავშირებული არის ფერმენტ-გლუკოზო-6-ფოსფატ-დეჰიდროგენაზას აქტივობასთან. უჯრედების მომწიფებასთან ერთად ფერმენტ -გლუკოზო-6-ფოსფატ-დეჰიდროგენაზას აქტივობა მცირდება, ხოლო დაბერებულ ერთროციტებში საერთოდ არ ფიქსირდება [48]. დეფექტურ ერთროციტებში აღდგენილი გლუტათიონის კონცენტრაცია შემცირებულია, ხოლო დაჟანგულის მომატებული [49]. თუმცა საერთო მასა გლუტათიონისა შემცირებულია, რაც როგორც ჩანს დაკავშირებულია ერთროციტებიდან დიდი რაოდენობით გლუკოზო-6-ფოსფატ-დეჰიდროგენაზას გამოსვლასთან.

ნორმაში ერთროციტები იყენებენ რა გლუკოზო-6-ფოსფატ-დეჰიდროგენაზას, ხარჯავენ გლუკოზას პენტოზოფოსფატური გზით [50]. დეფექტურ უჯრედებში თანაფარდობა NADPH/NADP⁺ ძალიან მცირეა, ამიტომ გლუკოზის უტილიზაციის სინქარე პენტოზოფოსფატური გზით ასეთ ერთროციტებში მაქსიმალურია [51]. ნორმალურ ერთროციტებში შეიძლება მნიშვნელოვნად დაჩქარდეს პენტოზო-ფოსფატური გზის სინქარე, მაშინ როცა პათოლოგიურ ერთროციტებს შეუძლიათ მხოლოდ უმნიშვნელოდ დააჩქარონ ეს პროცესი. აღინიშნება მათი მხოლოდ უმნიშვნელო აქტივაცია [52].

ცნობილია, რომ ერთროციტების ფორმისა და ზომის გათვალისწინებით შესაძლებელი გახდა მათი კლასიფიკაცია, რომლის სხვადასხვა ვარიანტები არსებობს. (სურ.7).



სურ.7 ერითროციტების მორფოლოგიური სურათის ანომალიები [36]

მაკროციტები დიდი ზომის უჯრედებია. არჩევენ მის ორ ფორმას: მრგვალს და ოვალურს. ისინი გვხვდება მაკროციტული ანემიების, B₁₂ ვიტამინის და ფოლის მჟავას დეფიციტის დროს და სხვა.

მიკროციტები პატარა ზომის უჯრედებია, მათში ცმნ მკაფიოდ არის გამოხატული. გვხვდება ძირითადად თალასემიის დროს.

ექინოციტები – გარეგნულად ისინი “ზღვის ზღარბს” მოგვაგონებენ. გვხვდება ურემიის, კუჭის კიბოს, სხვადასხვა ლოკალიზაციის ავთვისებიანი სიმსივნეების დროს.

აკანტოციტები – ფოთლისმაგვარი, ვარსკვლავისებური უჯრედებია. გვხვდება ისეთი იშვიათი აუტოსომურ-რეცესიული პათოლოგიის დროს, როგორცაა აბეტალიპოპროტეინემია - ამ დროს ხდება ცხიმის აკუმულაცია ნაწლავის უჯრედებში. გარდა ამისა, აკანტოციტების რაოდენობა მომატებულია ღვიძლის ალკოჰოლური დაზიანებისას და სხვ.

პოიკილოციტები – სისხლში ჩნდება სხვადასხვა ფორმისა და ზომის ერთროციტები ფრაგმენტების სახით. ისინი ვლინდება დამწვრობის, მემკვიდრეობითი პოიკილოციტოზის, თალასემიების, რკინადეფიციტური, მეგალობლასტური ანემიების, მიელოდისპლაზიების და ავთვისებიანი სიმსივნეების დროს.

სამიზნისმაგვარი უჯრედები (კოდოციტები). ისინი აღინიშნება ღვიძლის დაავადებების, C, D, E ჰემოგლობინოპათიების, თალასემიებისა და რკინადეფიციტური ანემიების დროს.

შიზოციტები – ფრაგმენტირებული უჯრედები, გააჩნია სხვადასხვა ფორმა, გვხვდება ნებისმიერი ეტიოლოგიის მქონე მიკროანგიოპათური ჰემოლიზური ანემიების დროს.

ნამგლისებური უჯრედები (დრეპანოციტები) გამოვლენილია ჰემოგლობინოპათიების დროს.

ცრემლისმაგვარი უჯრედები – დაკრიოციტები, გვხვდება მიელოიდური მეტაპლაზიის, მიელოპტაზური ანემიებისას (როცა სიმსივნური ზრდის გამო შესუსტებული ან დარღვეულია ძვლის ტვინის ფუნქცია).

სტომატოციტები – მათ ნორმალური ერთროციტებისათვის დამახასიათებელი ცმნ –ის ნაცვლად გამოხატული აქვთ ნაპრალისებური სახეცვლილება. ისინი

გვხვდება მემკვიდრეობითი სფეროციტოზის, ტრანსფუზიის შემდეგ, მიკროანგიოპათიების, ავთვისებიანი სიმსივნეების, კოაგულოპათიების დროს.

ერითროციტების პათოლოგიური ფორმების გაჩენა შეიძლება განპირობებული იყოს ფერმენტულ სისტემაში გამოწვეული დარღვევებით. ფერმენტული სისტემა კი, თავის მხრივ, ხელს უწყობს განსაზღვრული იონური ბალანსის შენარჩუნებას ერითროციტებსა და სისხლის პლაზმას შორის [53].

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ ერითროციტების ჩრდილებში, სამიზნე ერითროციტებში, ელიფსოიდურ და ზოგიერთი სხვა სახის ერითროციტებში ფუნქციური აქტივობის შემცირება არ არის დაკავშირებული “დაბერების პროცესთან [54]. არსებობს სხვადასხვა მონაცემი იმის შესახებ, რომ სისხლის წითელ უჯრედებს მრავალი ფუნქციური შესაძლებლობები გააჩნიათ. მათ ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ფუნქციას წარმოადგენს ის, რომ ისინი მონაწილეობენ სხვადასხვა ნივთიერებების აღსორბციის პროცესში [55]. გარდა ამისა, ერითროციტები გარკვეულ როლს თამაშობენ ორგანიზმის იმუნურ სისტემაში. ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ ერითროციტების მემბრანის საშუალებით გადაიტანება სხვადასხვა ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებები, აგრეთვე ინფექციის გამომწვევი აგენტები [56]. არსებობს მონაცემები იმის შესახებაც, რომ ერითროციტებს აქვთ უნარი მოახდინონ სხვადასხვა ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების მეტაბოლიზმი [56] გარდა ამისა, ცნობილია, რომ ერითროციტულ უჯრედებს შორის არსებობს უჯრედ-შორისი კავშირები - “საკონტაქტო სისტემები“. უჯრედებს შორის კავშირი ხორციელდება მემბრანის საშუალებით [57]. ერითროციტები აქტიურად მონაწილეობენ: ანტიგენების, ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების, გლუკოკორტიკოსტეროიდების, ინფექციური ანტიგენების და წამლების აღსორბციასა და მეტაბოლიზმის პროცესში. ერითროციტები ახორციელებენ ნუკლეოტიდებისა და ნუკლეოზიდების ტრანსპორტს, ანეიტრალებენ ლიპიდების ზეჟანგურ ჟანგვას და ახდენენ ლიზოსომური მემბრანის სტაბილიზაციას. უზრუნველყოფენ მუავა-ტუტოვანი ბალანსის შენარჩუნებას, ახდენენ ნივთიერებათა ცვლის შედეგად მიღებული შხამიანი შუალედური პროდუქტების დეტოქსიკაციას და ა.შ. ერითროციტები აქტიურ მონაწილეობას იღებენ ორგანიზმის იმუნური პასუხის ჩამოყალიბებაში. ჯერ კიდევ 1981 წელს წამოყენებულ იქნა ჰიპოთეზა ერითროციტული იმუნური სისტემის შესახებ [58]. ერითროციტების ზედაპირზე აღინიშნება პეროქსიდაზული აქტივობა. პეროქსიდაზა ლიზოსომური ფერმენტია, ის ანიჭებს ფაგოციტებს ქილერულ თვისებებს [59]. ამიტომ ერითროციტებს შეუძლიათ

იმოქმედონ ადჰეზირებული ანტიგენის მიმართ, როგორც ეფექტორულმა უჯრედებმა. ამის გამო ერთროციტები შეიძლება განვიხილოთ როგორც სუპრესორები [60]. გარდა ამისა, ცნობილია, რომ არსებობს უჯრედშორისი კავშირები ერთროციტებსა და ლიმფოციტებს შორის [61]. დამცველობითი თვისებები განსაკუთრებით მკვეთრად არის გამოხატული ახალგაზრდა ერთროციტებში. ერთროციტების კიდევ ერთ თვისებას წარმოადგენს ის, რომ ისინი პირველები აღიქვამენ ინფორმაციას გარემო პირობების ცვლილებების შესახებ. ე.ი. ერთროციტებს გააჩნიათ რეცეპტორული ფუნქცია. ისინი მიიღებენ რა პირველად ინფორმაციას, ტრანსპორტირებენ მას სინოკარდიოკორტალურ ზონაში, ხოლო აქედან ცენტრალური ნერვული სისტემის რეგულატორულ ცენტრში [62].

ერთროციტებს მნიშვნელოვანი როლი ენიჭებათ უჯრედშორისი კავშირების სისტემაში. ისინი უზრუნველყოფენ ორგანიზმის ადაპტურ შესაძლებლობას გარემომცველ არეში. ნებისმიერი ახალი ნივთიერება მოითხოვს დაცვით მექანიზმს, იგი უჯრედულ დონეზე აღმოცენდება და განაპირობებს იმუნიტეტის თავისებურ ფორმას. იმუნურ სისტემაში მონაწილეობს მოცემული სისტემის ყველა კომპონენტი, ხოლო ცვლილება განისაზღვრება მოლეკულურ დონეზე [63].

ერთროციტების ზედაპირზე პასიურად აღსორბირდებიან სისხლში არსებული ანტიგენების დიდი რაოდენობა. პრაქტიკულად ყველა აუტოიმუნური დაავადების დროს ერთროციტები წარმოადგენს ანტიგენის გადამტანსა და იმუნური სისტემის სამიზნეს, რომლის წინააღმდეგ გამომუშავდება საკუთარი (აუტო) ანტისხეულები.

ერთროციტების ზედაპირზე შეიძლება მოხდეს სხვადასხვა ტიპის ანტიგენების აღსორბცია. მათ შორის აღსაღნიშნავია ე.წ. ინდივიდუალური სპეციფიკური ანტიგენები – ალოანტიგენები. ისინი გენეტიკურად დეტერმინირებული სტრუქტურებია, მათი დაჯგუფება განსაზღვრავს ორგანიზმის ბიოლოგიურ ინდივიდუალობას სახეობის შიგნით. ერთროციტების ზედაპირზე არსებობს ალოანტიგენების რამდენიმე მნიშვნელოვანი სისტემა: ერთროციტების ჯგუფური ფაქტორის სისტემა, რეზუს სისტემა; ამჟამად მნიშვნელოვან პრობლემად რჩება ერთროციტების და პლაზმის ანტიგენების ერთობლიობა [64,65].

ამრიგად, სისხლის და იმუნური სისტემა წარმოადგენს ერთიან მთლიან სისტემას, როგორც სტრუქტურული, ასევე ფუნქციური თვალსაზრისით. აქედან გამომდინარე, სისხლის სისტემის გამოკვლევა მეტად საინტერესოა კლინიციკებისათვის. ცნობილია, რომ სწორედ სისხლწარმომქმნელი სისტემა უზრუნველყოფს ორგანიზმს იმუნოკომპეტენტური უჯრედებით [65].

1.3 პროსტატის კიბოს კლინიკური და მორფოლოგიური კლასიფიკაცია

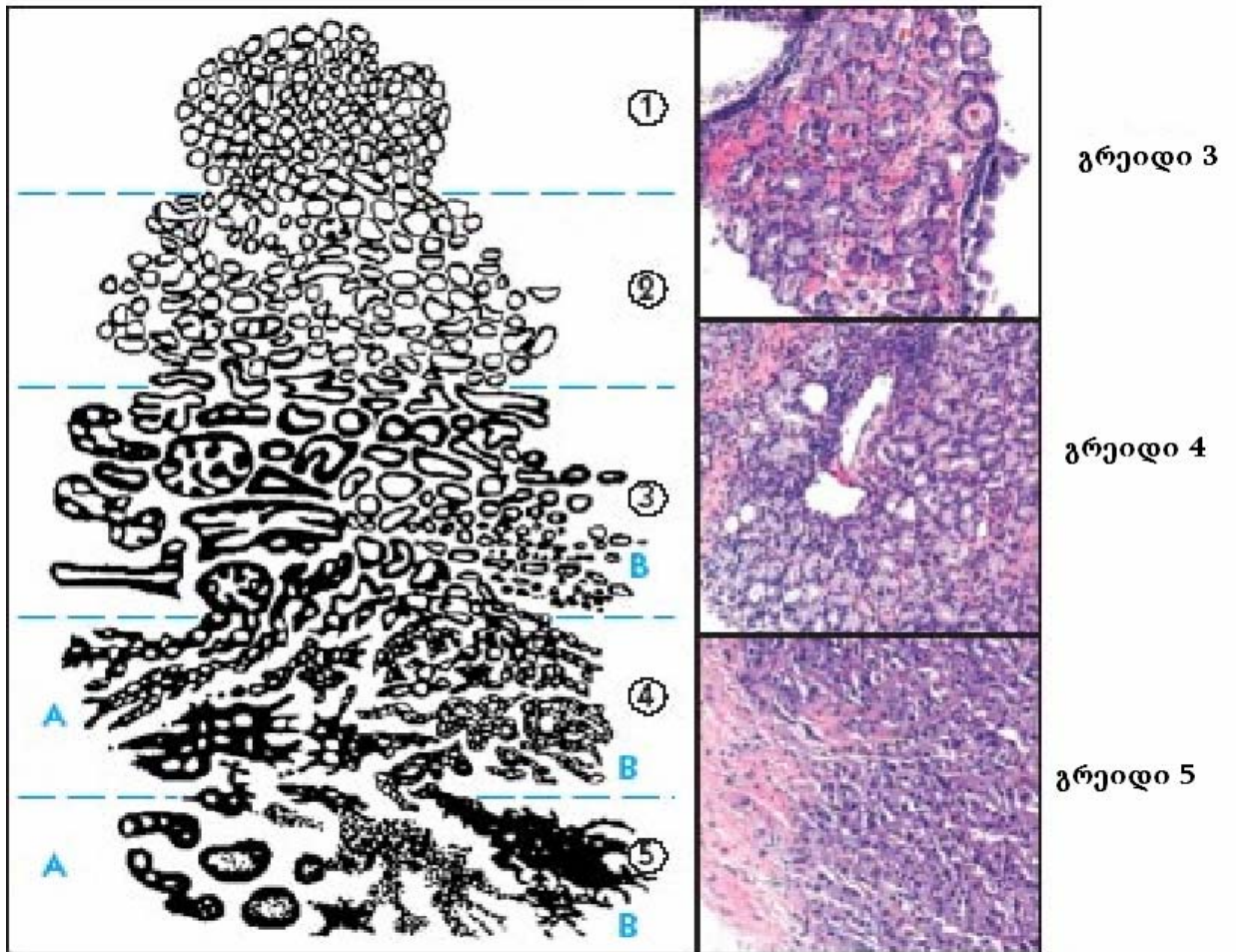
წინამდებარე ჯირკვლის კიბო 70% შემთხვევაში ვითარდება პროსტატის პერიფერიული ზონიდან, 10-15% შემთხვევაში - ცენტრალური ზონიდან, ხოლო დანარჩენ შემთხვევაში - გარდამავალი ზონიდან. უმეტეს წილად დაავადება ვითარდება 50 წლის ზევით, მაგრამ ახალგაზრდა 30-დან 40 წლამდე მამაკაცების პროსტატის აუტოფსიურ მასალაზე ჩატარებულმა გამოკვლევებმა გამოავლინა ლატენტური კიბოს მიკროსკოპული კერები. იმის გამო, რომ ასეთი მიკროსკოპული სიმსივნეები ძალიან ნელა იზრდება კლინიკურად დაავადება არ ვლინდება. ითვლება, რომ სიმსივნის მოცულობა მიაღწევს რა 0,5 სმ³ -ს, ის კლინიკურად მნიშვნელოვანი ხდება და საჭიროებს შესაბამისი მკურნალობის ჩატარებას. მორფოლოგიურად წინამდებარე ჯირკვლის სიმსივნეებიდან ყველაზე უფრო ხშირად გვხვდება ეპითელური სიმსივნის ისეთი ფორმა, როგორცაა ადენოკარცინომა. თავად ადენოკარცინომა შეიძლება იყოს სხვადასხვა ტიპის:

- წვრილაცინური
- სოლიდურ-ტრაბეკულური კიბო
- მსხვილაცინური
- ენდომეტრული ტიპის
- კრიბროზული
- ჯირკვლოვან-კისტოზური
- პაპილარული ადენოკარცინომა
- ლორწოსწარმოქმნელი კიბო

ამჟამად წინამდებარე ჯირკვლის ჰისტოლოგიურ კლასიფიკაციაში გამოიყენება გლისონის კლასიფიკაცია, ვინაიდან ის კარგად პასუხობს კლინიკის მოთხოვნებს. გლისონის კლასიფიკაცია დამყარებულია სიმსივნის ჯირკვლოვანი სტრუქტურების დიფერენცირების ხარისხზე და იყოფა 5 გრადაციად. [66] (სურ.8)

გრადაცია 1: სიმსივნე შედგება მცირე ზომის ერთგვაროვანი ჯირკვლებისაგან მათი ბირთვების მინიმალური ცვლილებებით.

გრადაცია 2: სიმსივნე შედგება ჯირკვლების გროვებისაგან, რომლებიც ჯერ კიდევ გაყოფილია ერთმანეთისაგან სტრომით, მაგრამ ერთმანეთთან ახლოს მდებარეობენ.



სურ.8 გლისონის მიხედვით პროსტატის ჰისტოლოგიური კლასიფიკაცია [66]

გრადაცია 3: სიმსივნე შედგება სხვადასხვა ზომისა და აგებულების ჯირკვლებისაგან და როგორც წესი ინფილტრირებს სტრომასა და გარემომცველ ქსოვილებში

გრადაცია 4: სიმსივნე შედგება ატიპური უჯრედებისაგან და ინფილტრირებს გარემომცველ ქსოვილებში

გრადაცია 5: სიმსივნე წარმოადგენს არადიფერენცირებული ატიპური უჯრედების ფენას.

იშვიათი გამონაკლისის გარდა პროსტატის კიბოს აქვს არაერთგვაროვანი სტრუქტურა, ამიტომ გლისონის რიცხვის დასათვლელად აჯამებენ ყველაზე უფრო მეტად გავრცელებულ გრადაციებს. მაგ. (4+2), ე.ი. გლისონის მაჩვენებელი 6-ის ტოლია. მიღებული რიცხვი წარმოადგენს მნიშვნელოვან პროგნოზულ კრიტერიუმს, რომელიც საშუალებას გვაძლევს ვივარაუდოთ დაავადების პროგრესირების სისწრაფე, მეტასტაზირება და სიცოცხლის ხანგრძლივობა. (ცხრ.1)

წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს მეურნალობაში დაკვირვების ტაქტიკის შედეგების ანალიზმა გვიჩვენა, რომ იმ ავადმყოფებში, რომელთა გლისონის მაჩვენებელი 4-ზე ნაკლები იყო, სიმსივნე მეტასტაზირებას განიცდიდა წელიწადში 2.1% შემთხვევაში, გლისონის 5-დან 7-მდე მაჩვენებლის მქონე ავადმყოფებში – 5.4%-ში, ხოლო 7-ზე მაჩვენებლების მქონეებში – 13.5% შემთხვევაში.

TNM სისტემის მიხედვით არჩევენ ადგილობრივად გავრცელებული პროსტატის კიბოს ოთხ სტადიას T1 – დან (შემთხვევით აღმოჩენილი) T4 – მდე (ჩაზრდა მეზობელ ორგანოებში). [67] (სურ.9)

Tx - არ დგინდება პირველადი სიმსივნის არსებობა

T1 – სიმსივნე შემთხვევით არის გამოვლენილი წინამდებარე ჯირკვლის ტრანსურეთრული რეზექციის ან პროსტატოსპეციფიკური ანტიგენის განსაზღვრის შემდეგ და არ იჩენს თავს პალპაციით და ულტრაბგერითი გამოკვლევით.

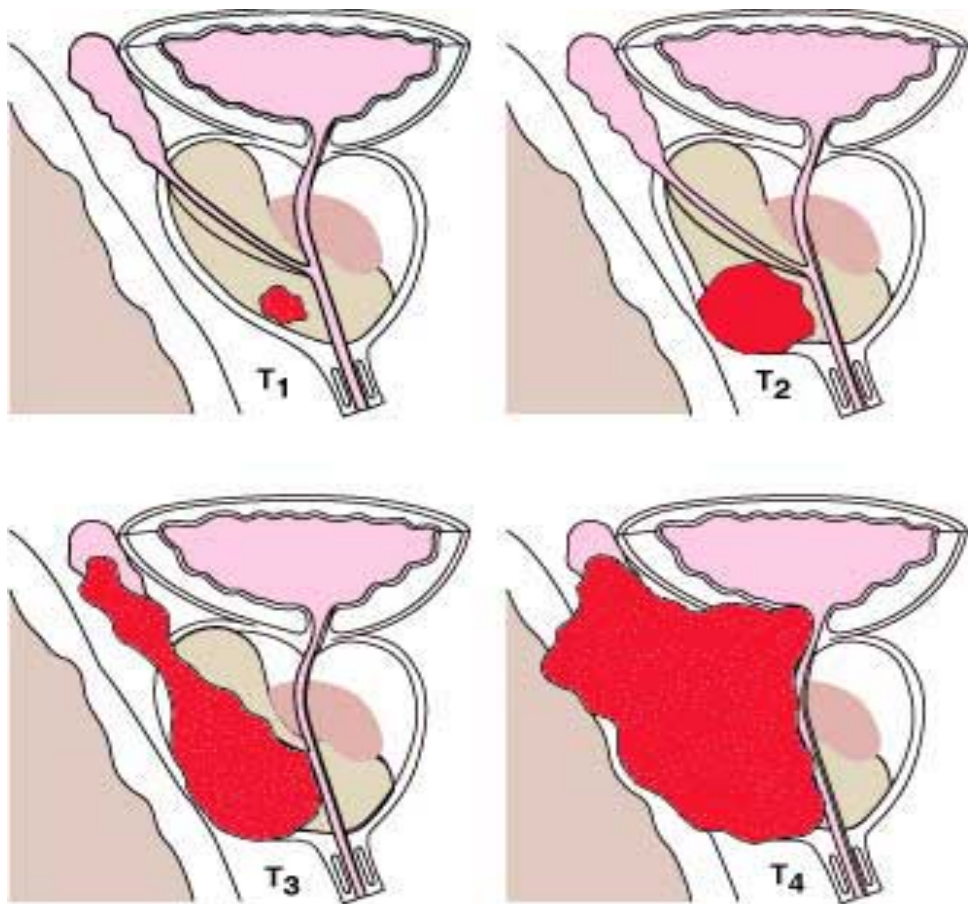
T1a – მაღალდიფერენცირებული კიბო, რომელიც გამოვლენილია წინამდებარე ჯირკვლის ტრანსურეთრული რეზექციის შემდეგ და მოიცავს რეზექცირებული ქსოვილის 5%-ს

T1b – ნებისმიერი სიმსივნე, რომელიც გამოვლენილია წინამდებარე ჯირკვლის ტრანსურეთრული რეზექციის შემდეგ, ხასიათდება დიფერენცირების უფრო დაბალი ხარისხით ან მოიცავს რეზექცირებული ქსოვილის 5%-ზე მეტს.

T1c – წინამდებარე ჯირკვლის არაპალპირებადი კიბო, ვლინდება ბიოფსიის დროს. ბიოფსიის ჩვენება – PSA-ს გაზრდილი დონე.

კლასიფიკაცია გლისონის გრადაციის მიხედვით [67]

ქულების რიცხვი გლისონის მიხედვით	ჰისტოლოგიური თავისებურებები	სიმსივნის ადგილობრივი გავრცელების ალბათობა 10 წელიწადში
4-ზე ნაკლები 5-დან 7-მდე 7-ზე მეტი	მაღალდიფერენცირებული კიბო საშუალოდიფერენცირებული კიბო დაბალდიფერენცირებული კიბო	25% 50% 75%



სურ.9 პროსტატის კიბოს სტადიების სქემატური გამოსახულება [68]

T2 – სიმსივნე შემოსაზღვრულია წინამდებარე ჯირკვლით

T2a – სიმსივნე მოიცავს პროსტატის ერთი წილის ნახევარს ან ნახევარზე ნაკლებს

T2b – სიმსივნე მოიცავს პროსტატის ერთი წილის ნახევარზე მეტს

T2c - სიმსივნე მოიცავს პროსტატის ორივე წილს

T3 – სიმსივნე სცილდება პროსტატის კაფსულის საზღვრებს

T3a – სიმსივნის ექსტრაკაფსულური გავრცელება

T3b – სიმსივნე ვრცელდება სათესლე ბუშტუკებზე

T4 – სიმსივნე ინვაზირებს მეზობელ ორგანოებში

N – რეგიონული ლიმფური კვანძები

Nx – მეტასტაზები რეგიონულ ლიმფურ კვანძებში არ განისაზღვრება

N0 – რეგიონულ ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზები არ არის

N1 – აღინიშნება მეტასტაზები რეგიონულ ლიმფურ კვანძებში

M – შორეული მეტასტაზები

Mx – შორეული მეტასტაზები არ განისაზღვრება

M0 – შორეული მეტასტაზები არ არის

M1 – აღინიშნება შორეული მეტასტაზები

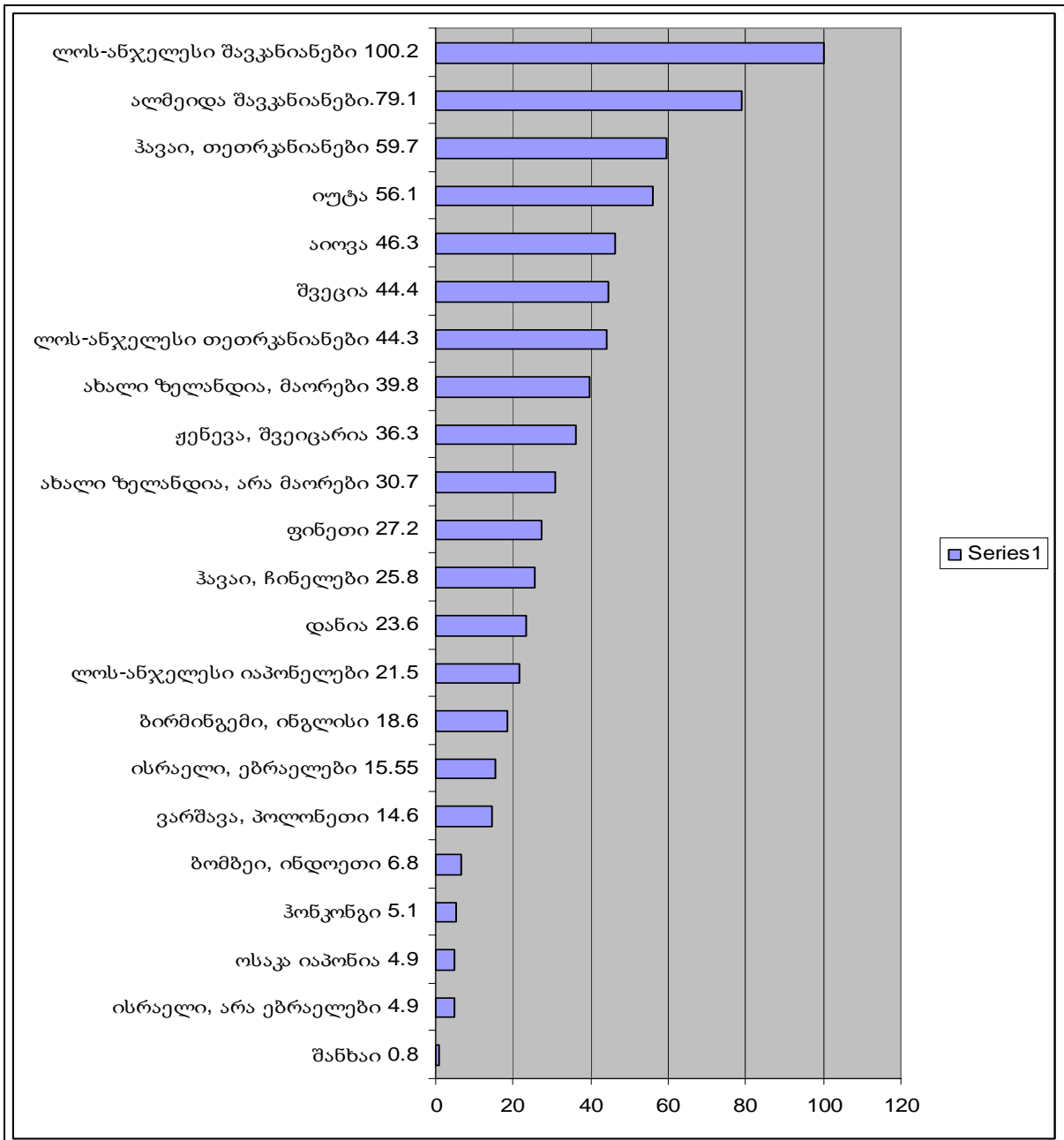
1.4 პროსტატის კიბოს ბავრცელება, ეტიოლოგია და პათოფიზიოლოგია

პროსტატის კიბო (პკ) არის ავთვისებიანი სიმსივნე, რომელსაც ყოველწლიურად სულ უფრო მეტი ყურადღება ექცევა, რაც განპირობებულია ავადობის მატების სწრაფი ტემპით, განსაკუთრებით ხანში შესულ მამაკაცებში. რიგ ქვეყნებში გავრცელების მიხედვით პროსტატის კიბო მე-2-3 ადგილზეა ფილტვისა და კუჭის კიბოს შემდეგ, აშშ-ში კი – პირველ ადგილზე. თუ მხედველობაში მივიღებთ იმას, რომ ეკონომიკურად განვითარებულ ქვეყნებში სიცოცხლის ხანგრძლივობა მატულობს და მთელს მსოფლიოში შეინიშნება მოსახლეობის დაბერებისადმი ტენდენცია, შესაბამისად იზრდება ავადობაც. ამასთან პროსტატის კიბოთი გამოწვეული სიკვდილიანობა მეორე ადგილზეა ფილტვის კიბოს შემდეგ [67].

დასავლეთის ქვეყნებში ჩატარებული კვლევების მიხედვით მამაკაცთა მოსახლეობის 30%-ს შეიძლება ჰქონდეს წინამდებარე ჯირკვლის მიკროსკოპული კიბო. კლინიკური განვითარების თავისებურებების გამო სიმსივნე შეიძლება დიდი ხნის განმავლობაში არ გამოვლინდეს და თავი იჩინოს მხოლოდ ავადმყოფების 10%-ში, თუმცა პროსტატის კიბოთი სიკვდილის ალბათობა შემცირებულია 30%-მდე [67]. ასევე უნდა აღინიშნოს, რომ პროსტატის კიბოს გავრცელებას ახასიათებს მნიშვნელოვანი გეოგრაფიული და ეთნიკური განხვავება [67] (ცხრ.2).

როგორც ცხრ.2-დან ჩანს აღინიშნება პროსტატის კიბოთი ავადობის მნიშვნელოვანი მერყეობა, ყველაზე მაღალი ციფრებია აშშ-ში, ხოლო ყველაზე დაბალი – აზიასა და აფრიკის ქვეყნებში. ამასთანავე გამოვლენის მიხედვით მნიშვნელოვანი განსხვავებაა ერთი ქვეყნის ფარგლებში სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფებს შორის. მაგალითად, დაავადების ყველაზე მაღალი ციფრი რეგისტრირებულია აშშ-ში შავკანიან მამაკაცებში (102 შემთხვევა 100000 მოსახლეზე), თეთრკანიანებში (60 100000 მოსახლეზე). Parkin Dile et al. (1992) მონაცემებით შავკანიან მამაკაცებში, საცხოვრებელი ადგილის მიხედვით, აღინიშნება პროსტატის კიბოს გამოვლენას შორის განსხვავება. ასე, მაგალითად შავკანიანებში, რომლებიც ატლანტაში ცხოვრობენ 102 შემთხვევაა 100000 მოსახლეზე, მაშინ როცა ლოს-ანჯელესში 82 შემთხვევაა 100000 მოსახლეზე [67].

პროსტატის კიბოს გავრცელება 100000 მოსახლეზე მსოფლიოს სხვადასხვა ქვეყნებში [67]



წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი ავადობის რიცხვი აზიისა და აფრიკის ქვეყნებში 100-ჯერ ნაკლებია ვიდრე აშშ-ში. მაგალითად ჩინეთში 100000 მოსახლეზე მხოლოდ ერთი ავადმყოფია. დაახლოებით ასეთივე მაჩვენებელია იაპონიაში (6.6 100000 მოსახლეზე) და ალჟირში (2.0 100000 მოსახლეზე) და ა.შ. [67]. აღსანიშნავია, რომ ჩინელები და იაპონელები, რომლებიც აშშ-ში ცხოვრობენ დაავადების სიხშირე მნიშვნელოვნად იზრდება [67].

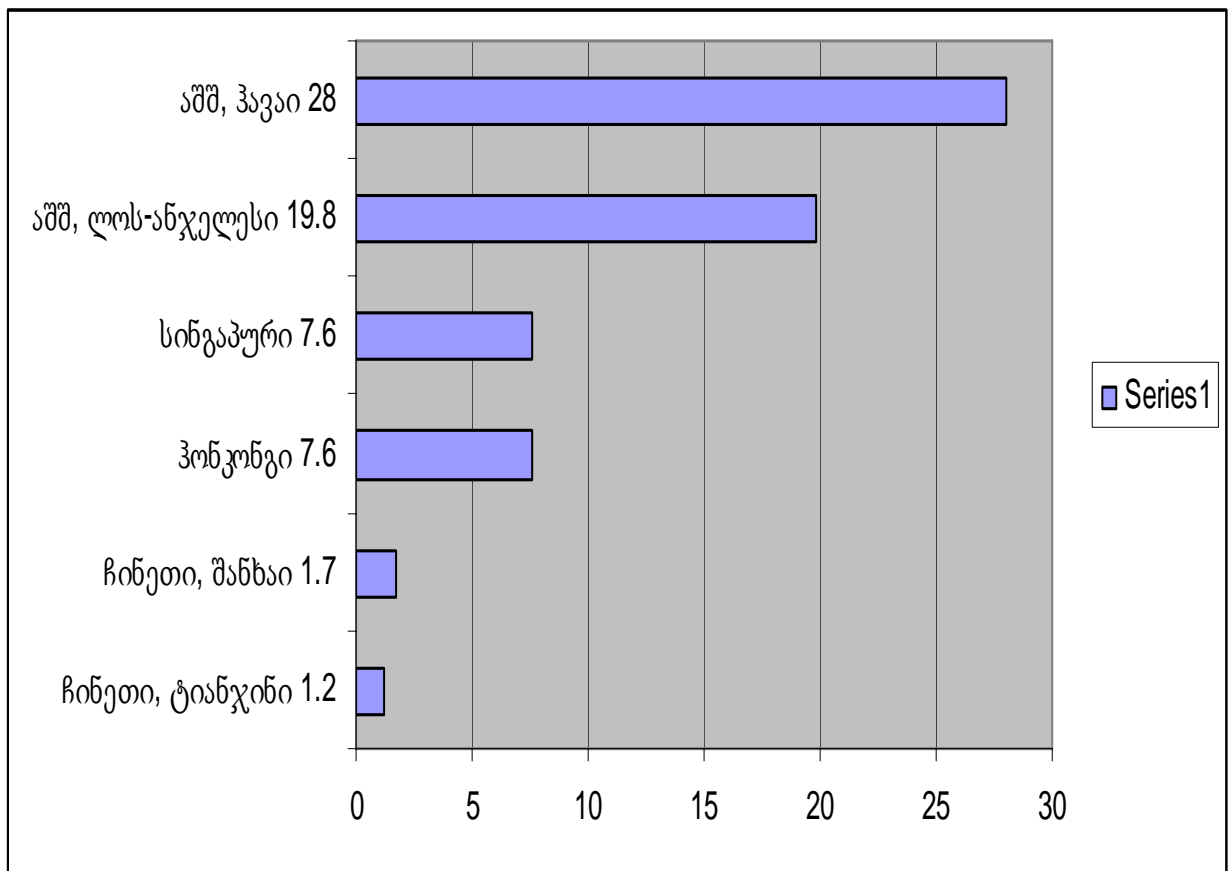
დ. ზარიძის და თანაავტორების მონაცემებით (1987წ) წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი დაავადება ლოს-ანჯელესში მცხოვრებ ჩინელებს შორის 19.8 ტოლია, ხოლო ჰავაიზე - 28-ის ტოლი 100000 მოსახლეზე, ე.ი. 20-ჯერ და უფრო მეტად მაღალი, ვიდრე ჩინეთში [67]. (ცხრ.3; ცხრ.4). იგივე შეფარდებაა იაპონელ მოსახლეობაშიც. როსტატის კიბოთი ავადობა იაპონელებს შორის ლოს-ანჯელესში 32.9 ტოლია, ხოლო ჰავაიზე 34.4 100000 მოსახლეზე [67]. აღნიშნული დაკვირვებები მიუთითებენ იმაზე, რომ სხვადასხვა რასებში პროსტატის კიბოთი ავადობა მთლიანობაში დაკავშირებული არ არის გენეტიკურ ფაქტორებთან, არამედ განპირობებულია გარემოთი და მოსახლეობის ცხოვრების წესით [67].

მიუხედავად იმ დიდი სხვაობისა, რომელიც აღინიშნება პროსტატის კიბოს კლინიკური ფორმების გამოვლენაში მსოფლიოს სხვადასხვა ქვეყნებში, ლატენტურად მიმდინარე კიბოს სიხშირე პრაქტიკულად ერთნაირია ყველა რეგიონში (ზარიძე დ., ბოილი პ., 1987). ამაზე მიუთითებს სხვადასხვა ქვეყანაში ჩატარებული გაკვეთის შედეგები. ლატენტური კიბო გაკვეთისას აღინიშნება მამაკაცების 10-15%-ს, რომლებიც სხვადასხვა მიზეზებით დაიღუპნენ, უფრო ხანდაზმულ ჯგუფებში (75 წელი და მეტი) მისი სიხშირე 30-35%-ია [67].

80-ანი წლების ბოლოს აღინიშნა ერთგვარი ნახტომი პროსტატის კიბოთი ავადობის ზრდაში, რომელიც თანდათან გაუტოლდა ჩვეულებრივ მაჩვენებლებს. დაავადების მკვეთრ ზრდას ბევრი სპეციალისტი ხსნის კლინიკურ პრაქტიკაში სიმსივნური მარკერის – პროსტატოსპეციფიკური ანტიგენის გამოყენების დანერგვით. 2-3 წლის განმავლობაში აქტიური სკრინინგის პირობებში გამოვლენილ იქნა პროსტატის კიბოს ყველა ლატენტური შემთხვევა, რამაც განაპირობა შემდგომში ავადობის შემცირება.

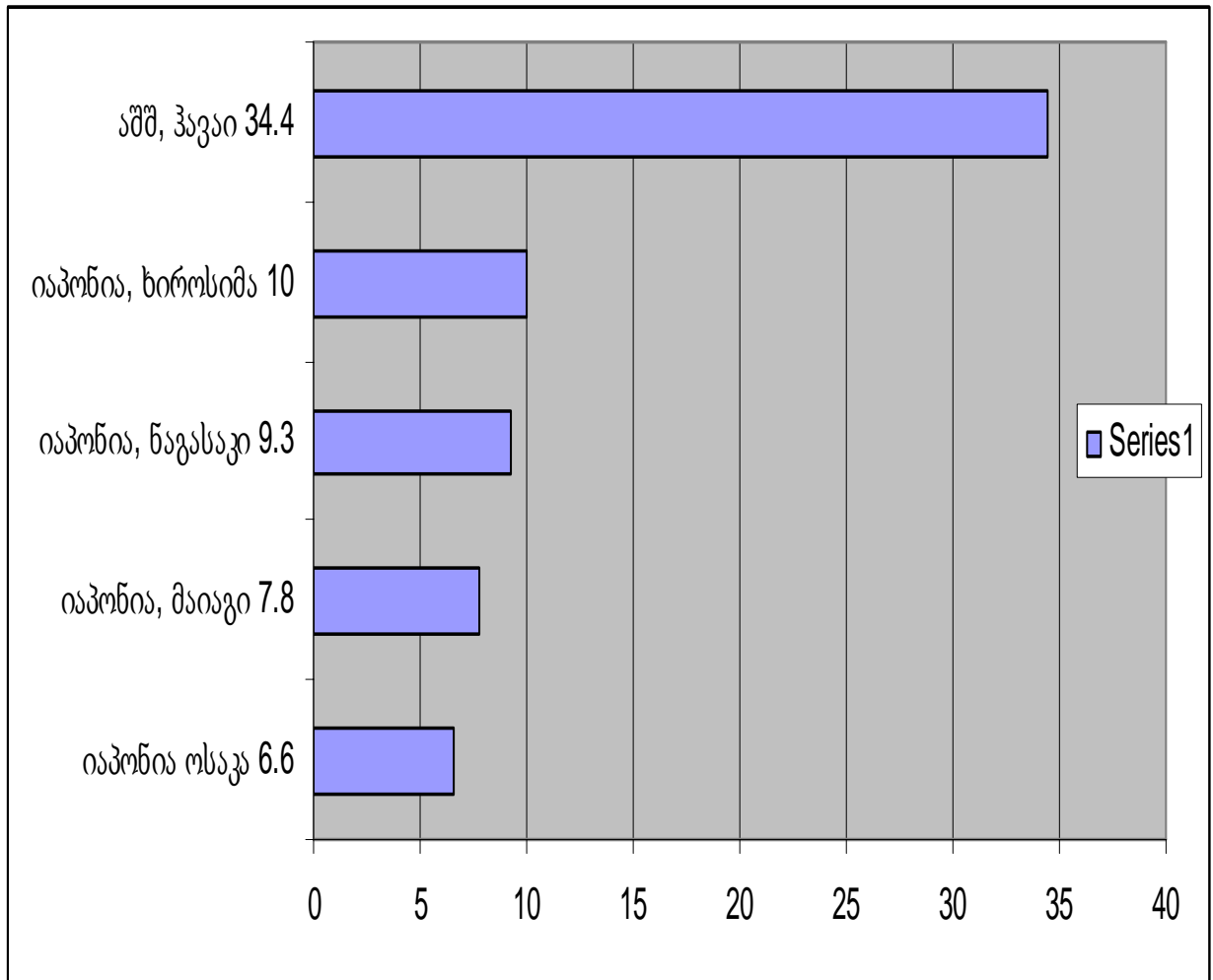
ცხრილი 3

პროსტატის კიბოთი ავადობა ეთნიკურ ჩინელებს შორის საცხოვრებელი ქვეყნის მიხედვით [67]



ცხრილი 4.

პროსტატის კიბოთი ავადობა ეთნიკურ იაპონელებს შორის საცხოვრებელი ადგილის მიხედვით [67]



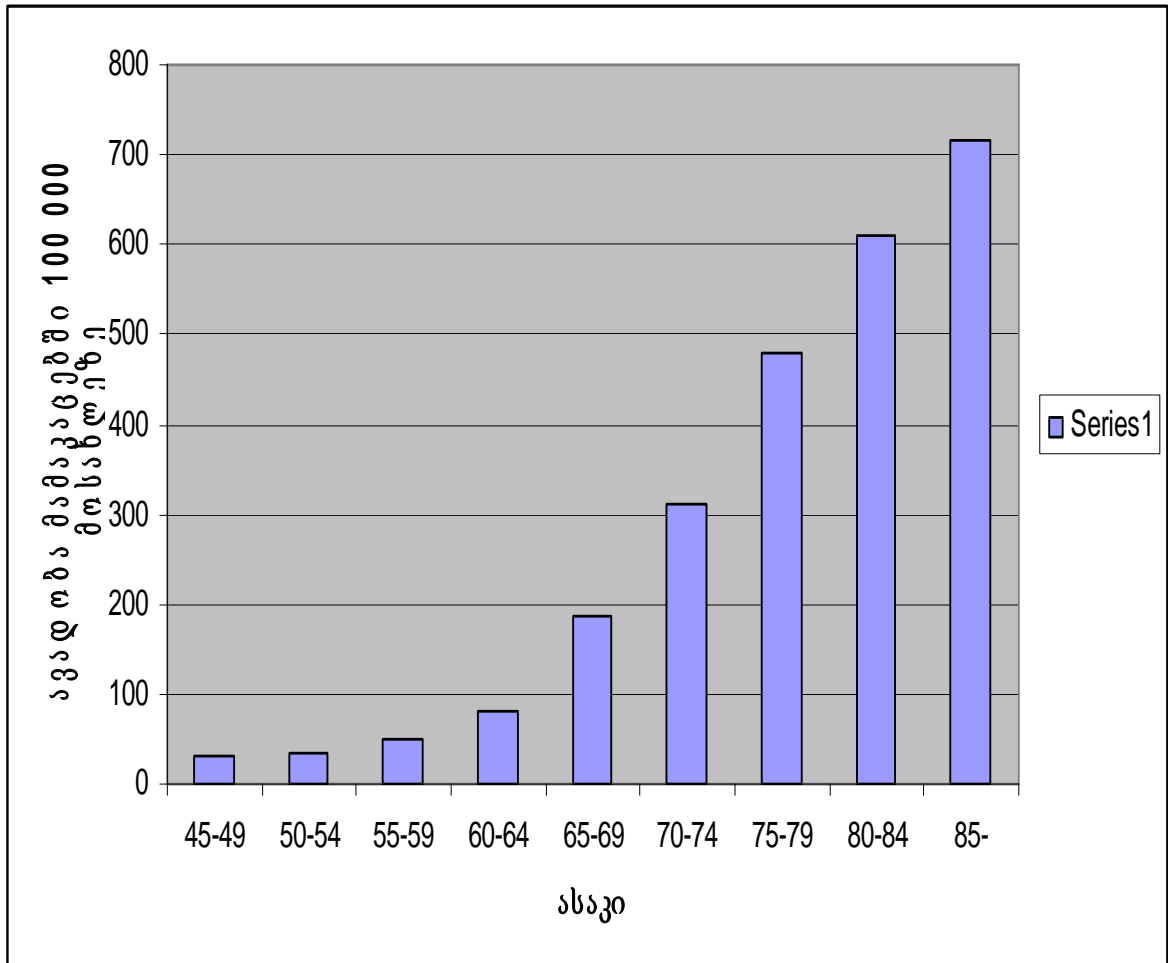
პროსტატის კიბოს ეტიოლოგიაში ზემოაღნიშნული მონაცემების გარდა დიდ როლს თამაშობს ბევრი სხვა ფაქტორი, მაგალითად ავადმყოფის ასაკი, ორგანიზმის ჰორმონალური სტატუსი, დიეტა, სქესობრივი ქცევა, გარემო ფაქტორები და გენეტიკური თავისებურებები.

ასაკი ერთ-ერთი მთავარი ფაქტორია, რომელიც დიდ გავლენას ახდენს პროსტატის კიბოს განვითარებაზე. საყოველთაოდ ცნობილია, რომ დაავადება კლინიკური გამოვლინებით იშვიათად გვხვდება 50 წლამდე ასაკის მამაკაცებში (Kirby.R. 1997). ასაკის მატებასთან ერთად მკვეთრად იზრდება დაავადების სიხშირე. წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს მიკროსკოპულ კერებს ნახულობენ 50-დან 60 წლამდე ასაკის მამაკაცების 30%-ში [67]. (ცხრ.5)

ჰორმონალური ჰიპოთეზა წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს ეტიოლოგიაში წარმოიშვა დიდი ხნის წინ, Hagens-ის ცნობილი ნაშრომის შემდეგ [67]. დადგენილია, რომ ტესტოსტერონი და მისი ცნობილი მეტაბოლიტი დიჰიდროტესტოსტერონი აუცილებელია პროსტატის ნორმალური ზრდისა და განვითარებისათვის. თუმცა პრაქტიკულად არ არსებობს დამაჯერებელი ეპიდემიოლოგიური მონაცემები კ-ს ჰორმონალური ჰიპოთეზის მხარდასაჭერად. საინტერესოა Long-ის და თანაავტ. ცნობები (1990) [67]. იაპონელი და პოლანდიელი მეცნიერების მიერ ჩატარებულ კვლევაში ვერ იქნა ნანახი განსხვავება ჰორმონების შემცველობაში კ-თი დაავადებულთა და საკონტროლო ჯგუფის მამაკაცების სისხლში [67]. Hill P. და თანაავტორები (1980) ვარაუდობენ, რომ განსხვავება ევროპელებისა და იაპონელების ჰორმონალური ჰომეოსტაზის ცვლილებას შორის დაკავშირებულია მათი კვების თავისებურებებთან [67]. Hamalaisnen E. და თანაავტორები (1984) შეისწავლიდნენ ჰორმონალური ჰომეოსტაზის ცვლილებას მამაკაცების ორ ჯგუფში, რომლებიც სხვადასხვა დონით მოიხმარდნენ ცხოველურ ცხიმებს, შედეგად დაადგინეს, რომ ტესტოსტერონის შემცველობა პლაზმაში მნიშვნელოვნად ნაკლები იყო იმ მამაკაცებში, რომლებიც ნაკლებად მოიხმარდნენ ცხიმს [67].

ცხრილი 5

პროსტატის კიბოთი ავადობა ასაკთან დამოკიდებულებით 100000 კაცზე [67]



განდა ცალკეული ცნობები 5 -ა რედუქტაზის მნიშვნელობის შესახებ, Klein H და თანაავტორებმა (1988) უჩვენეს, რომ სიმსივნური ქსოვილი ხასიათდება 5 - ა რედუქტაზის ნაკლებად გამოხატული აქტივობით, ვიდრე წინამდებარე ჯირკვლის ნორმალური ქსოვილი და პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია. როგორც ჩანს, 5 - ა რედუქტაზას ნაკლებობა ამცირებს პროსტატის კიბოს განვითარების რისკს, რის გამოც არის მცდელობა 5 - ა რედუქტაზის ინჰიბიტორების გამოყენებისა პკ-ს პროფილაქტიკისათვის [67]. ეს გამოკვლევები ჯერ დამთავრებული არ არის.

წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს ეტიოლოგიაში დიდი ხანია მსჯელობენ პროსტატის კიბოსა და იმ საკვები პროდუქტების მიღებას შორის, რომლებიც მდიდარი იყვნენ ცხოველური ცხიმებით (Aarmstrong et. al. 1975) [67], რიგ გამოკვლევებში კი ეს კავშირი არ დამტკიცდა (Rohan T. et al, 1995) [67]. თუმცა დადგენილია, რომ პროსტატის კიბოს განვითარების რისკი მატულობს მაღალკალორიული საკვების მოხმარების შემთხვევაში [67]. აღსაღნიშნავია, რომ პროსტატის კიბო უფრო ხშირია მსუქან მამაკაცებში და შედარებით იშვიათია იმ მამაკაცებში, რომლებიც ფიზიკურ შრომას ეწევიან (Talamini R. et al, 1986) [67]. კვების გავლენა წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს განვითარებაზე თეორიულად შეიძლება აიხსნას შემდეგნაირად - ცნობილია, რომ ცხიმოვანი საკვები აქვეითებს A ვიტამინის შეწოვას, რაც იწვევს B კაროტინის დონის შემცირებას სისხლში. ამასთანავე ითვლება, რომ B კაროტინი იცავს ორგანიზმს ზოგიერთი ავთვისებიანი სიმსივნის წარმოშობისაგან. აზიური ქვეყნების კვების რაციონი, სადაც პროსტატის კიბო ყველაზე დაბალია, შეიცავს ბევრ A ვიტამინს და მცენარეული წარმოშობის ესტროგენებს, რომლებიც ანეიტრალენ ანდროგენების ზემოქმედებას წინამდებარე ჯირკვალზე [67]. ბოლო წლებში პროსტატის კიბოს სიხშირემ იმატა იაპონიასა და ჩინეთში, ვარაუდობენ, რომ ეს განპირობებულია დასავლური დიეტის მზარდი პოპულარობით [67]. აღსაღნიშნავია, რომ Rohan T., და თანაავტორები (1995 წელი) კანადაში ჩატარებულმა გამოკვლევებმა უჩვენა რეტინოლის და არა B კაროტინის დამცავი როლი პროსტატის კიბოს განვითარებაში [67]. რიგ გამოკვლევებში ნაჩვენებია, რომ A ვიტამინისა და B კაროტინის მოხმარება ზრდის პროსტატის კიბოთი დაავადების რისკს, ძირითადად 70 წელზე მეტი ასაკის მამაკაცებში (West D., et al. 1996) [67]. ამრიგად, როგორც მოყვანილი

მონაცემებიდან ჩანს, ერთიანი აზრი კვების რაციონის გავლენისა პკ-ს განვითარებაზე არ არსებობს.

გენეტიკური მიდრეკილების როლი პროსტატის კიბოს განვითარებაში დადგენილია მრავალი სპეციალისტის მიერ. წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი დაავადების რისკი დაახლოებით 2-3-ჯერ მეტია იმ მამაკაცებში, რომელთა ახლო ნათესავებსაც შედარებით ახალგაზრდა ასაკში გამოუვლინდათ დაავადება. რისკი კიდევ უფრო იზრდება, თუ პროსტატის კიბოთი დაავადებული ნათესავი ერთზე მეტია. კანადაში ჩატარებული კვლევების მიხედვით (Ihadirian P., et al, 1991) დადგინდა, რომ პროსტატის კიბოთი დაავადების რისკი 8-ჯერ იზრდება იმ მამაკაცებში, რომელთა სისხლით ნათესავები იყვნენ პროსტატის კიბოთი ავად [67].

არ დასტურდება მამაკაცების სქესობრივი ქცევების მნიშვნელობა პროსტატის კიბოს ეტიოლოგიაში.

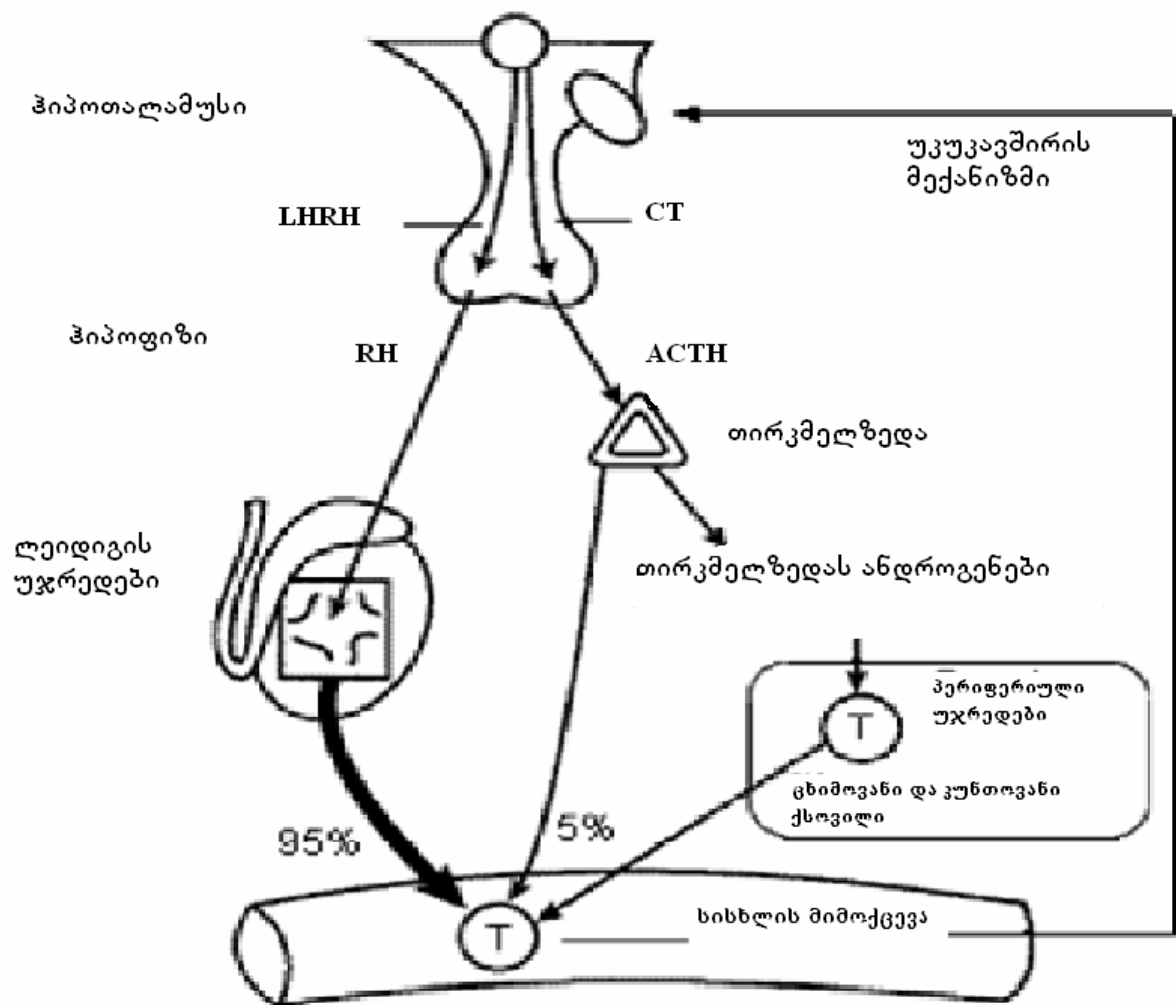
არაერთხელ განიხილებოდა საკითხი კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიისა და პროსტატის კიბოს ურთიერთკავშირის შესახებ. არის თუ არა კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია პროსტატის კიბოს წინამორბედი. ჩატარებული ჰისტოლოგიური და ეპიდემიოლოგიური კვლევები წინააღმდეგობრივია. ძირითადი არგუმენტი ამ ჰიპოთეზის წინააღმდეგ ის არის, რომ კიბო უფრო ხშირად ვითარდება პროსტატის პერიფერიული ზონიდან, ხოლო კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია – გარდამავალიდან. გარდა ამის, 1.5-24%-ში პროსტატის კიბო და პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია გვხვდება ერთდროულად [67].

1.5 პროსტატის პირველადი გამოვლენილი ბავრცობილი კიბოს მკურნალობა

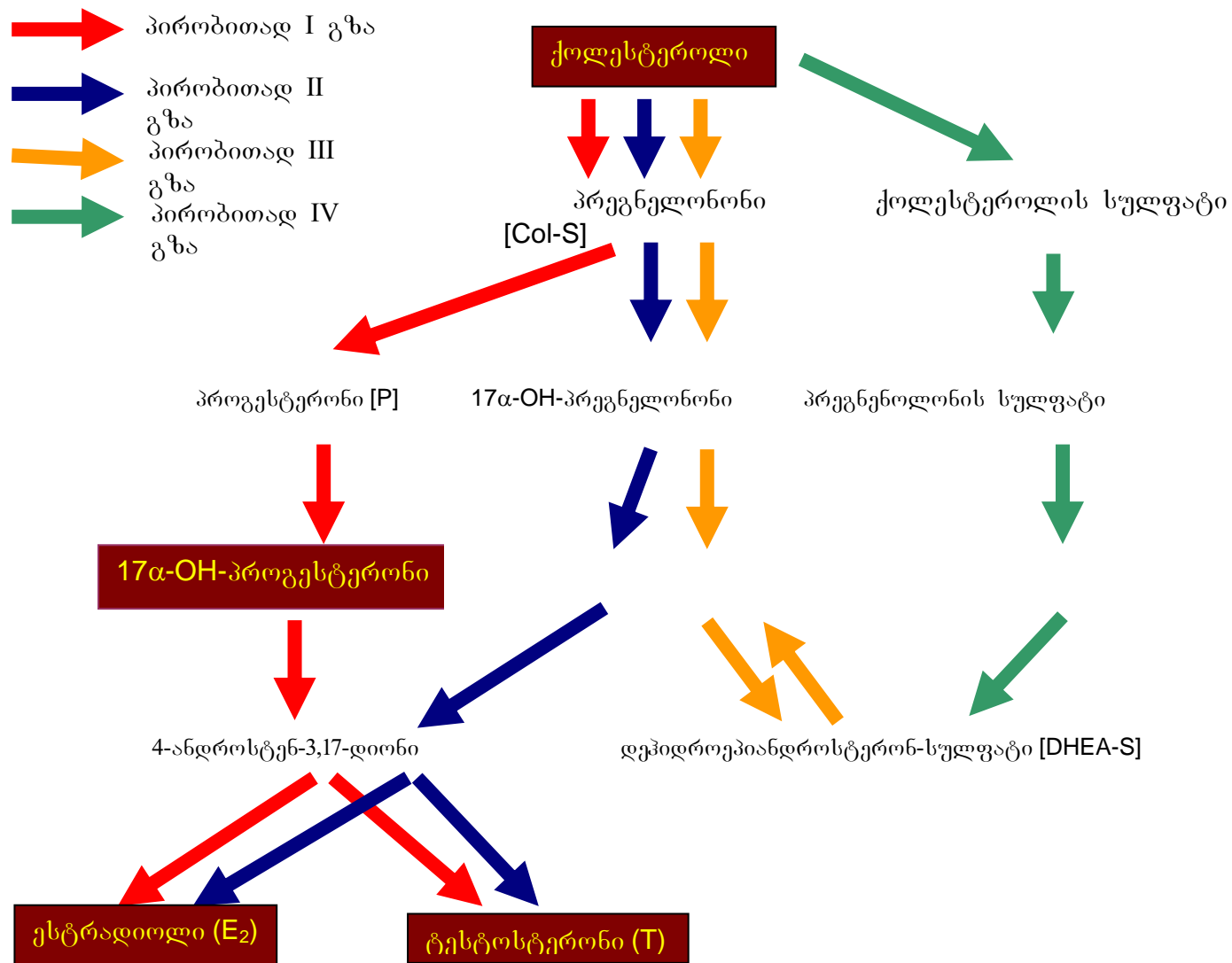
წინამდებარე ჯირკვლის გავრცობილ კიბოს მიეკუთვნება ადგილობრივად გავრცობილი სიმსივნე (T3-T4), მეტასტაზების მქონე სიმსივნე, ან პირველისა და მეორის შერწყმა. გავრცობილი პროსტატის კიბოს მქონე ავადმყოფებს უტარდებათ ჰორმონოთერაპია, რომელიც მოიცავს ორ სახის მიდგომას: მონოთერაპია (კასტრაცია, ესტროგენოთერაპია, ანტიანდროგენები) და კომბინირებული მკურნალობა, რომელშიც შედის კასტრაცია (ქირურგიული ან მედიკამენტოზური) ანტიანდროგენებთან შეხამებით. მკურნალობის მიზანია მაქსიმალური ანდროგენული ბლოკადის შექმნა (მაბ).

პროსტატის კიბო არის ჰორმონდამოკიდებული სიმსივნე, რომელზეც პირველ რიგში მოქმედებს ტესტოსტერონი. წინამდებარე ჯირკვლის უჯრედებში ტესტოსტერონი გარდაიქმნება ფუნქციურად უფრო აქტიურ ანდროგენად დიჰიდროტესტოსტერონად. იმისთვის, რომ გავიგოთ პროსტატის კიბოს საწინააღმდეგო თერაპიის მოქმედების მექანიზმი საჭიროა გავარკვიოთ ჰორმონების ურთიერთქმედება მამაკაცის ენდოკრინულ სისტემაში

ტესტოსტერონის 95%-ს გამოიმუშავენს სათესლე ჯირკვლები, ის პროდუცირდება ლეიდიგის უჯრედების საშუალებით ადენოჰიპოფიზის მიერ გამოიმუშავებული მალუთენიზირებელი ჰორმონის (LH) ზემოქმედების საპასუხოდ. მალუთენიზირებელი ჰორმონის გამოიმუშავების სტიმულაციას ახდენს ჰიპოთალამუსის რილიზინგ ჰორმონი (LHRH) ჰორმონების თანაფარდობა განისაზღვრება ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზურ-ტესტიკულური სისტემის მდგომარეობით (სურ.10; სურ.11). უარყოფითი უკუკავშირის მექანიზმის თანახმად, ტესტოსტერონის დონის დაქვითების დროს ჰიპოთალამუსი გამოათავისუფლებს LHRH-ს, რომელიც თავის მხრივ ასტიმულირებს LH-ს სეკრეციას, რაც შესაბამისად განაპირობებს ტესტოსტერონის გამოიმუშავებას და ტესტოსტერონის დონის მომატებას, შედეგად მცირდება LHRH-ს გამოყოფა ჰიპოთალამუსის მიერ.



სურ.10 ტესტოსტერონის პროდუქცია. ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზურ-ტესტიკულური ღერძი [67]



სურ. 11 თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქში ანდროგენების ბიოსინთეზის გამარტივებული სქემა [27]

თირკმელზედა ჯირკვლებში გამოიშავდება ანდროგენების დაახლოებით 5%. ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის მასტიმულირებელი მოქმედებით თირკმელზედა ჯირკვლები ასტიმულირებენ ანდროგენებს – ანდროსტენდიონსა და დიჰიდროანდროსტენდიონს, რომლებიც გარდაიქმებიან ტესტოსტერონად პერიფერიულ ქსოვილებსა და წინამდებარე ჯირკვალში (სურ.11);

ამრიგად, მამაკაცებს აქვთ ანდროგენების სინთეზის ორი წყარო: სათესლე ჯირკვლები და თირკმელზედა ჯირკვლები. არსებობს მონაცემები, რომ თირკმელზედა ჯირკვლების ანდროგენებს შეუძლიათ სტიმულაცია გაუკეთონ პროსტატის სიმსივნეს ქირურგიული ან მედიკამენტოზური კასტრაციის შედეგად განვითარებული ტესტოსტერონის კონცენტრაციის დაცემის შემდეგ [67].

პროსტატის, როგორც ჰორმონდამოკიდებული სიმსივნის მკურნალობის საკითხები არ შეიძლება გადაჭრილ იქნას ცალსახად იმ მნიშვნელოვანი ცვლილებების გამო, რომლებიც ავადმყოფის ორგანიზმში მიმდინარეობენ. არსებობს ჰორმონოთერაპიის სხვადასხვა მეთოდები, რომლებიც თანამედროვე მედიცინაში გამოიყენება, ესენია:

- პლასტიკური ორქექტომია – “რიბას” ოპერაცია
- ბილატერალური ორქექტომია
- ესტროგენული თერაპია
- ანტიანდროგენებით მონოთერაპია
- LHRH აგონისტები
- ორქექტომია + ანტიანდროგენები
- LHRH აგონისტები + ანტიანდროგენები

განვიხილოთ ჰორმონალური მკურნალობის მეთოდი, როგორცაა ქირურგიული კასტრაცია, ვინაიდან ჩვენს მიერ გამოკვლეული პაციენტები სწორედ ამ მეთოდით იყვნენ ნამკურნალები. არსებობს ქირურგიული კასტრაციის ორი სახე: ბილატერალური ორქექტომია და პლასტიკური ორქექტომია ანუ ”რიბას” ოპერაცია. კასტრაცია, როგორც სამკურნალო მეთოდი გამოიყენებულ იქნა, ჯერ კიდევ 1890 წელს, 40 წლით ადრე სანამ გაირკვეოდა, რომ ტესტოსტერონი არის ჰორმონი, რომელსაც სათესლე ჯირკვლები გამოიშავებს. იმ მამაკაცებისათვის, რომლებსაც პროსტატა ჰქონდათ გადიდებული აღნიშნული მკურნალობა აღმოჩნდა მეტად ეფექტური, პროსტატის ატროფია აღინიშნებოდა 87% შემთხვევაში (White S.W., 1895). აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ კასტრაცია მთავრდებოდა არა მარტო მაღალი ლეტალობით (18%), არამედ იწვევდა ფსიქიურ და ემოციურ აშლილობას,

რაც არ შეესაბამებოდა ქირურგიული ჩარევის მოცულობას (Cabot A.T., 1896). მიუხედავად ზემოთ აღნიშნულისა, სამკურნალო კასტრაციას კვლავ მიმართეს გასული საუკუნის 40-ან წლებში და დაიწყო მისი გამოყენება პროსტატის გავრცობილი კიბოს მკურნალობაში (Haggins C., Hodges C.V., 1941). იმის გამო, რომ მამაკაცების უმეტესობისათვის ემოციურად და ფსიქოლოგიურად ძნელი ასატანი იყო სათესლე ჯირკვლების ამოკვეთა, 1942 წელს რიბას მიერ აღწერილ იქნა ქირურგიული კასტრაციის ისეთი სახე, როგორცაა პლასტიკური ორქექტომია, ამ უკანასკნელის დროს სუბკაფსულარულად ხდებოდა სათესლე ჯირკვლების პარენქიმის მოცილება და თეთრი გარსის მარტივად დახურვა. პლასტიკური ორქექტომია უფრო მისაღები გახდა მამაკაცთა უმრავლესობისათვის. ვინაიდან მკურნალობის აღნიშნული მეთოდი ეფექტური იყო და იწვევდა ხანგრძლივ რემისიას ავადმყოფების უმრავლესობაში. ნაკლები ყურადღება ექცეოდა იმ გვერდით მოვლენებს და ფიზიოლოგიურ ცვლილებებს, რომელიც ვითარდებოდა ანდროგენული ბლოკადის შემდეგ: სქესობრივი ლტოლვის და პოტენციის დაკარგვა, ავადმყოფთა ცხოვრების ხარისხის დაქვეითება, ოსტეოპოროზი, კუნთების ატროფია, გინეკომასტია, ანემია, დეპრესია [67].

მიუხედავად ყველაფრისა, ჯერ არ არსებობს მკურნალობის ისეთი მეთოდი, რომელიც პროგრესირებული პროსტატის კიბოს დროს უტოლდება ან ამეტებს ეფექტურობის მხრივ კასტრაციას. აღსაღნიშნავია, რომ ჯერ კიდევ გაუგებარი რჩება, რატომ არის, რომ უჯრედების დაღუპვა, რომელიც გამოწვეულია ანდროგენული ბლოკადით არ მოიცავს ავთვისებიანი უჯრედების მთელ პოპულაციას (Bruchovsicy N. et al, 1990) [67].

ბევრ ქვეყანაში პლასტიკური ორქექტომია დღემდე ითვლება პროსტატის გავრცობილი კიბოს მკურნალობის შერჩევის მეთოდით. იგი შედარებით მარტივი ოპერაციაა, რომელიც შესაძლებელია შესრულდეს ადგილობრივი ანესთეზიის ქვეშ და ფინანსურადაც უფრო მისაღებია პაციენტთათვის. ზემოთ აღნიშნული ოპერაციული ჩარევის შედეგად ცირკულირებადი ტესტოსტერონის კონცენტრაცია კლებულობს 95%-ით და ხშირად უკვე პირველი დღე-ღამისთვის მიიღება სასურველი ეფექტი.

პორმონული მკურნალობის ნაკლად ითვლება ის, რომ ადგილი აქვს თვითონ სიმსივნის თვისებების ცვლილებას, სიმსივნე პროგრესირებს და ანდროგენ დამოუკიდებელი ხდება. მკურნალობის დაწყებიდან საშუალოდ 24-28 თვის შემდეგ

ვითარდება რეციდივი, მატულობს PSA-ს დონე და ანდროგენები კარგავენ
გაეღენას სიმსივნურ ზრდაზე.

თავი II კვლევის ობიექტი და მეთოდები

2.1. კვლევის ობიექტი

კვლევისათვის გამოიყენებოდა პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით (კლინიკური სტადია T3a-T3bNxM₁, PSA-ს საშუალო მაჩვენებელი $118 \pm 1,2$ ნგ/მლ, G's - 6-7, დიგიტალურ-რექტალური გამოკვლევით და ტრანსრექტული ექოსკოპიით - პროსტატის კაფსულა დარღვეული, ძვლების რადიოიზოტოპური სცინტიგრაფიით – მეტასტაზები მენჯისა და ხერხემლის ძვლებში) დაავადებული 15 მამაკაცის სისხლის შრავი და ერითროციტები პლასტიკურ ორქექტომიამდე და ოპერაციიდან 6 თვის შემდეგ. ასევე გამოიყენებოდა საკონტროლო ჯგუფის (პრაქტიკულად ჯანმრთელი) 15 მამაკაცის (PSA-ს საშუალო მაჩვენებელი $1,6 \pm 0,9$ ნგ/მლ, პროსტატის საშუალო მოცულობა $31 \pm 2,3$ სმ³ (მინიმალური 25 სმ³, მაქსიმალური 38 სმ³), არცერთ პაციენტს არ აღენიშნებოდა უროლოგიური ჩივილები, დიგიტალურ-რექტალური გამოკვლევით პროსტატა რბილი, ელასტიური კონსისტენციის, ტრანსრექტული ექოსკოპიით - პროსტატა ერთგვაროვანი სტრუქტურის, სიმსივნური კვანძი არ აღინიშნებოდა) სისხლის შრავი და ერითროციტები. გამოკვლევები უტარდებოდათ პაციენტებს (საშუალო ასაკი $68 \pm 1,7$, მინიმალური - 60 წელი, მაქსიმალური - 75 წელი) სიმსივნის კლინიკური გამოვლენისას. დაავადების კლინიკურ სტადია დგინდებოდა საქართველოს უროლოგიის ეროვნულ ცენტრში. სამუშაოს შესრულებისათვის გამოიყენებოდა ექსპერიმენტული კვლევის ბიოფიზიკური, ბიოქიმიური და მორფოლოგიური მეთოდები.

პროსტატოსპეციფიკური ანტიგენის რაოდენობრივი ცვლილებების საშუალო დინამიკის შესაფასებლად ჩვენს მიერ შერჩეულ იქნა 100 პაციენტი რომელთაც დიაგნოსტიკური კვლევების (ტრანსრექტალური ულტრასონოგრაფია, PSA, პროსტატის ბიოფსია (10-12ბიოპტატი), ბიოფსიური მასალის ჰისტომორფოლოგიური კვლევა, დიგიტალურ-რექტალური გამოკვლევა, ძვლების რადიოიზოტოპური სცინტიგრაფია) საშუალებით დადგენილი ჰქონდათ პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომა, T3a-T3bNxM₁; PSA-ს საშუალო მაჩვენებელი $118 \pm 1,2$ ნგ/მლ, G's 6-7, დიგიტალურ-რექტალური გამოკვლევით და ტრანსრექტული ექოსკოპიით -

პროსტატის კაფსულა დარღვეული, ძვლების რადიოიზოტოპური სცინტიგრაფიით – მეტასტაზები მენჯისა და ხერხემლის ძვლებში, ავადმყოფთა ასაკი მერყეობდა 60-დან 75 წლამდე

100 პაციენტს ჩაუტარდა ოპერაციული მკურნალობა-პლასტიკური ორქექტომია, ყოველი მათგანი პლასტიკურ ორქექტომიამდე 2 კვირით ადრე და პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ იღებდა არასტეროიდულ ანტიანდროგენს - 50მგ 1-ჯერ დღეში.

აღნიშნულ პაციენტებში შესწავლილ იქნა PSA -ს საწყისი მაჩვენებელი, PSA-ს მაჩვენებელი პლასტიკური ორქექტომიიდან 1 თვის, 6 თვის და ასევე – 24-28 თვის შემდეგ.

2.2 კორმონების რადიონობრივი ბანსაზღვრის მეთოდი [69]

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

საკვლევი მასალის (სისხლის შრავტი) გამოყოფის მიზნით ვახდენდით სისხლის ცენტრიფუგირებას 3000 ბრ/წთ-ში 15 წთ-ის განმავლობაში და ვტოვებდით ოთახის ტემპერატურაზე (30 წთ.). შემდეგ საკვლევი, სტანდარტული და საკონტროლო მასალის ინკუბაციას ვახდენდით სპეციალურ იმუნოლოგიურ პლანშეტებზე, რომელთა ფოსოები ამოფენილი იყო მონოკლონური ანტისხეულებით. ვაინკუბირებდით 60 წთ-ის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე (20-25⁰C). ინკუბაციის შემდეგ პლანშეტის ფოსოებში მოთავსებულ სითხეს ვაცილებდით პიპეტით და პლანშეტს ვრეცხავდით სამუშაო გამრეცხი ხსნარით (400 მკლ). აღნიშნულ პროცედურას ვიმეორებდით რამდენჯერმე. შემდგომ ეტაპზე პლანშეტის თითოეულ უჯრედში ვუმატებდით კონიუგატს, რომელიც წარმოადგენდა პეროქსიდაზით მონიშნულ მონოკლონურ ანტისხეულებს. განმეორებითი ინკუბაციისა და გარეცხვის შემდეგ პლანშეტის თითოეულ ფოსოში ვაწვეთებდით 200 მკლ „სუბსტრატ ხსნარს“ (ტეტრამეთილბენზიდინი – **TMB**) და ვაინკუბირებდით 15 წთ-ის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე (20-25⁰C) სიბნელეში. რეაქციას ვაჩერებდით „სტოპ-ხსნარით“, რომელიც წარმოადგენდა **HCl**-

ისა ან H_2SO_4 -ის დაბალი კონცენტრაციის ხსნარს. კერძოდ, პლანშეტის ფოსოებში ვაწვეთებდით 100 მკლ „სტოპ-ხსნარს“, ვანჯღრევდით ფრთხილად და 30 წთ-ის შემდეგ ვსაზღვრავდით სუბსტრატის ოპტიკურ სიმკვრივეს 450 ნმ ტალღის სიგრძეზე (რიდერზე), ხოლო საკვლევი ნიმუშის კონცენტრაციას ვსაზღვრავდით საკალიბრო მრუდის გამოყენებით.

ტესტოსტერონის (T), პროგესტერონის (P) და ესტრადიოლის (E2) რაოდენობრივი განსაზღვრა ხდებოდა DSL-active ელაიზა იმუნოფერმენტული მეთოდით. აღნიშნული იმუნოფერმენტული მეთოდის პრინციპს წარმოადგენს სენდვიჩის ფორმა, რომელიც შედგება ანტისხეული-ანტიგენი-ანტისხეულის კომპლექსისაგან. სტანდარტული, საკონტროლო და საცდელი შრატების ინკუბაცია ხდება პლანშეტზე, რომლის ფოსოები ამოფენილია შესაბამისი ჰორმონის (ტესტოსტერონის, პროგესტერონის და ესტრადიოლის) ანტისხეულის კონიუგატით. აღნიშნული კონიუგატი წარმოადგენს პეროქსიდაზით მონიშნულ მონოკლონურ ანტისხეულს. ინკუბაციისა და გარეცხვის შემდეგ პლანშეტის ფოსოებში ხდება ტეტრამეთილბენზიდით ინკუბაცია. რეაქციას აჩერებენ მარილმჟავას (HCl) ან გოგირდმჟავას (H_2SO_4) დაბალი კონცენტრაციის ხსნარით. სუბსტრატის ფერმენტული კოფიციენტის განსაზღვრა ხდება ორმაგი ტალღის სიგრძეზე (450 ნმ ან 620 ნმ) შთანთქმის გაზომვით, რომელიც პირდაპირ პროპორციულია საცდელ ნიმუშში მოცემული ჰორმონის კონცენტრაციის. შემდგომ ხდება ჰორმონის სტანდარტული მრუდის აგება, რომლის საშუალებითაც შესაძლებელია საკვლევი ნიმუშის კონცენტრაციის განსაზღვრა.

2.3 ქოლესტეროლის განსაზღვრის მეთოდი [26]

ქოლესტეროლის განსაზღვრა ხდებოდა SHOD-PAP მეთოდით. ქოლესტეროლის რეაგენტის ერთი ფლაკონი იხსნებოდა 100მლ ბიდის-ტილირებულ წყალში. რეაგენტის ხსნარის გამოყენება შეიძლებოდა 10 წუთის შემდეგ. (ხსნარი სტაბილურია $+2^{\circ}C$ ოთხი კვირის განმავლობაში, $+15-25^{\circ} C$ შვიდი დღის განმავლობაში)

ვიღებდით საკონტროლო და საცდელ ნიმუშს და ვათავსებდით სინჯარებში. ყოველ სინჯარაში ვასხამდით 2 მლ რეაგენტის ხსნარს. სინჯარებს, გარდა ერთისა

ვუმატებდით 0,02 მლ სისხლის პლაზმას. ამ უკანასკნელს ვიღებდით ცენტრიფუგირებით (3000 ბრ/წთ-ში, 15 წუთის განმავლობაში). შემდგომ ყველა სინჯარას რეაგენტის ხსნარის ჩათვლით, ვაინკუბირებდით 37° C-ზე 5 წუთის განმავლობაში (საცდელი სინჯარები იღებენ ვარდისფერ შეფერილობას) და ვზომავდით კოლორიმეტრზე (546 ნმ ტალღის სიგრძეზე).

ქოლესტეროლის კონცენტრაციას ვითვლიდით ფორმულით:

$$C = 22,1 \times A \text{ ნიმუში (მმოლი/ლ).}$$

სადაც A კოლორიმეტრზე მიღებული ნიმუშის მნიშვნელობაა.

2.4. ერიტროციტების გამოყოფის მეთოდი

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

2.5. ერიტროციტების მემბრანის გამოყოფა [70]

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

2.6 ულტრაბერითი კვლევის მეთოდი [71]

ყველა პაციენტს უტარდებოდა ტრანსრექტალური ულტრაბგერითი გამოკვლევა “Bruel and Kjaer” ფირმის აპარატით “Pantera”. კვლევისათვის გამოიყენებოდა 7,5 MHz ტრანსრექტული გადამწოდი.

2.7 პროსტატოსპეციფიკური ანტიგენის განსაზღვრის მეთოდი

პროსტატოსპეციფიკური ანტიგენის განსაზღვრა ხდებოდა უროლოგიის ეროვნულ ცენტრში იმუნოფერმენტული მეთოდის **ELIZA**-ს გამოყენებით, რომელიც წარმოადგენს ე.წ. სენდვიჩ-მეთოდს და ემყარება ანტისხეული-ანტიგენ-ანტისხეულის ურთიერთქმედების სპეციფიკურ იმუნოლოგიურ რეაქციას, რომლის დროსაც “Reader“-ის აპარატის დახმარებით მიიღება PSA-ს მაჩვენებლები. და ქემოლუმინესცენტული მეთოდის გამოყენებით, რომლის დროსაც პაციენტის ვენიდან აღებული სისხლი ცენტრიფუგირდება, მიღებული შრატით თავსდება “Beckman access“-ის ფირმის აპარატში და ქემოლუმინესცენტული მეთოდით ხდება PSA-ს მაჩვენებლების დაანგარიშება.

2.8 პლასტიკური ორქმეჭოფის მეთოდი (რიზას ოპერაცია)

ადგილობრივი ანესთეზიის ქვეშ Sol. Novocaini 5% , 200.0, ტარდებოდა 3 სმ ზომის განაკვეთი ორივე სათესლე ჯირკვლის არეში, გამოიყოფოდა სათესლე ჯირკვლები და სუბკაფსულურად ხდებოდა სათესლე ჯირკვლების პარენქიმის მოცილება და თეთრი გარსის მარტივად დასურვა. ჭრილობის მთლიანობის აღდგენა ხდებოდა კვანძოვანი ნაკერებით.

2.9 სინათლის მიკროსკოპიის მეთოდი [72]

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

2.10 ელექტრონული მიკროსკოპიის მეთოდი [73]

ერიტროციტების ულტრასტრუქტურულ დაკვირვებას ვაწარმოებდით ელექტრონული მიკროსკოპიის მეთოდით: ვიღებდით 3-4 მლ სისხლს, ვაფიქსირებდით (ორმაგი ფიქსაცია) 2-4%-იან გლუტარალდეჰიდის ბუფერულ ხსნარში, შემდეგ ვახდენდით მასალის განმეორებით ფიქსაციას ოსმიუმის ფიქსატორში (ოსმიუმის ოთხჯანგის ბუფერული ხსნარი). ფიქსაციის შემდეგ საკვლევე მასალას ვამზადებდით დასაჭრელად. ამ მიზნით საწყის ეტაპზე ვახდენდით მასალის გაუწყლოებას (70-100%-იანი ეთილის სპირტი), შემდეგ ვაყალიბებდით ეპონში (ეპონი-არალდიტი) და ვახდენდით მასალის დამუშავებას: მასალა იჭრებოდა ულტრა-მიკროტომზე (OmU-ავსტრია) და ვღებულობდით თხელ ანათლებს, რომლებსაც ვათავსებდით ბადეებზე. ვახდენდით მის კონტრასტირებას და შეისწავლებოდა ელექტრონული მიკროსკოპით („Tesla“-ჩეხეთი) BS-500 ამაჩქარებელი ძაბვის დახმარებით.

2.11 ექსპერიმენტული მონაცემების სტატისტიკური დამუშავება

ექსპერიმენტული მონაცემები მუშავდებოდა ვარიაციული სტატისტიკის მეთოდით, კომპიუტერული პროგრამის **MINITAB (Basic statistic)** და კომპიუტერული პროგრამის **SPSS (Statistical package for the social sciences)** -ის საშუალებით. $P < 0,05$ მიჩნეულ იყო სტატისტიკურად სარწმუნო მაჩვენებლად.

თავი III კვლევის შედეგები

3.1 პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებულთა ერთროციტების დაცვითი ფუნქციისა და სტრუქტურული და ულტრასტრუქტურული ცვლილებების შესწავლა.

აღნიშნული კვლევები ითვალისწინებდა პროსტატის მეტასტაზირებული სიმსივნეების პათოგენეზში ერთროციტების დაცვითი ფუნქციის შესწავლას და ერთროციტების სტრუქტურული და ულტრასტრუქტურული ცვლილებების გამოვლენას. აქედან გამომდინარე, სინათლისა და ელექტრონული მიკროსკოპიის მეთოდით შესწავლილ იქნა აღნიშნული დაავადების დროს ერთროციტების მორფოლოგიური სურათი, ვინაიდან ერთროციტების დაცვითი ფუნქციის ცვლილება სწორედ ერთროციტების მორფოლოგიურ სურათზე აისახება.

ერთროციტების დაცვითი ფუნქცია, რომელიც სხვადასხვა ნივთიერებების აღსორბციის, ტრანსპორტისა და მეტაბოლიზმის პროცესებში მონაწილეობით გამოიხატება, წარმოადგენს ორგანიზმის მნიშვნელოვან მარეგულირებელ მექანიზმს [70,71], ხოლო აღნიშნული ფუნქციის ცვლილება კი ერთ-ერთ პათოგენეტიკურ რგოლს ონკოლოგიურ დაავადებებთან მიმდინარეობაში [72]. ამის გათვალისწინებით ცხადი ხდება, რომ ერთროციტების დაცვითი ფუნქციის ცვლილების გამოვლენას სტრუქტურულ და ულტრასტრუქტურულ დონეზე შესაძლოა ჰქონდეს სადიაგნოსტიკო და პროგნოზული მნიშვნელობა, რადგან ასახავს რა დაავადების მიმდინარეობის სირთულეს, შესაბამისად წარმოადგენს მკურნალობის ეფექტურობის განმსაზღვრელ ობიექტურ კრიტერიუმს.

ერთროციტების სინათლის მიკროსკოპული მეთოდით შესწავლამ საკონტროლო ჯგუფის მამაკაცების სისხლში გამოავლინა: დისკოს და გრძელი ფორმის ერთროციტები, ერთროციტები ცენტრალური შეუღებავი ნაწილით (ც.შ.ნ) (დიდი, საშუალო და მცირე დიამეტრის) და ც.შ.ნ-ის არ მქონე ერთროციტები (ცხრ. 6), (ცხრ. 7), (სურ. 12ა).

ერიტროციტების მორფოლოგიური მაჩვენებლების ცვლილება (ყოველი კონკრეტული პარამეტრისათვის აღირიცხებოდა 100 უჯრედი)

ერიტროციტები	საკონტროლო ჯგუფი	პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომა (პლასტიკურ ორქექტომიამდე)	პროსტატის მეტასტაზირე- ბული ადენოკარცინ- ომა (პლასტიკური ორქექტომიის) შემდეგ
	[%]	[%]	[%]
ც.შ.ნ.-ის არ მქონე ნორმოციტები	38 ± 1	62 ± 5 <i>P</i> < 0,05	50 ± 3 <i>P</i> ₁ < 0,05 <i>P</i> ₂ < 0,05;
ც.შ.ნ.-ის მქონე ნორმოციტები	62 ± 1,5	38 ± 3 (<i>P</i> < 0,05)	50 ± 2,2 <i>P</i> ₁ < 0,05 <i>P</i> ₂ < 0,05;
დიდი დიამეტრის ც.შ.ნ.-ის მქონე ნორმოციტები	15 ± 1,6	20 ± 2 <i>P</i> > 0,05	35 ± 3 <i>P</i> ₁ < 0,05 <i>P</i> ₂ < 0,05;
საშუალო დიამეტრის ც.შ.ნ.- ის მქონე ნორმოციტები	68 ± 3,4	40 ± 4 <i>P</i> < 0,05	41 ± 2 <i>P</i> ₁ < 0,05 <i>P</i> ₂ < 0,05;
მცირე დიამეტრის ც.შ.ნ.-ის მქონე ნორმოციტები	17 ± 2,2	45 ± 1 <i>P</i> < 0,05	24 ± 5 <i>P</i> ₁ < 0,05 <i>P</i> ₂ < 0,05;

n = 15 (პაციენტთა რაოდენობა თითოეულ ჯგუფში);
(პაციენტთა საშუალო ასაკი 68,5 ± 1,7 წელი)
p- სტიუდენტის კოეფიციენტი

- p** – ოპერაციამდე პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომის მაჩვენებლების სტატისტიკურად დამუშავებული ურთიერთდამოკიდებულება საკონტროლო ჯგუფთან
- p₁** – ოპერაციის შემდეგ პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომის მაჩვენებლების სტატისტიკურად დამუშავებული ურთიერთდამოკიდებულება საკონტროლო ჯგუფთან
- p₂** – ოპერაციამდელი და ოპერაციის შემდგომი პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომის მაჩვენებლების სტატისტიკურად დამუშავებული ურთიერთდამოკიდებულება

პათოლოგიური ერითროციტების პროცენტული რაოდენობის ცვლილება (ყოველი კონკრეტული პარამეტრისათვის აღირიცხებოდა 100 უჯრედი)

ერითროციტები	საკონტროლო ჯგუფი	პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომა (პლასტიკურ ორქექტომიამდე)	პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომა (პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ)
	[%]	[%]	[%]
პროტუბერანტებითა და ნაკეცებით	—	28 ± 3 <i>P</i> < 0,05	0,2 ± 0,01 <i>P</i> ₁ < 0,05 <i>P</i> ₂ < 0,05;
გრძელი ერითროციტები	2 ± 0,2	15 ± 0,3 <i>P</i> < 0,05	12 ± 0,3 <i>P</i> ₁ < 0,05 <i>P</i> ₂ > 0,05;
პათოლოგიური ერითროციტები	—	22 ± 1 <i>P</i> < 0,05	12 ± 1 <i>P</i> ₁ < 0,05 <i>P</i> ₂ < 0,05;

n = 15 (პაციენტთა რაოდენობა თითოეულ ჯგუფში);
(პაციენტთა საშუალო ასაკი 68,5 ± 1,7 წელი)
p- სტიუდენტის კოეფიციენტი

რაც შეეხება პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებულ მამაკაცთა ერთროციტების სინათლის მიკროსკოპული მეთოდით შესწავლას პლასტიკურ ორქექტომიამდე, გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ ამ პათოლოგიის დროს სისხლში ფიქსირდებოდა საკონტროლო ჯგუფის ერთროციტებისათვის დამახასიათებელი ყველა სტრუქტურული მაჩვენებელი (ცხრ.6), იმ განსხვავებით, რომ ოპერაციამდე მკვეთრად იყო გაზრდილი ც.შ.ნ-ის არ მქონე ნორმოციტები, მცირე დიამეტრის ც.შ.ნ-ის მქონე ნორმოციტები, გრძელი ერთროციტები, დიდი დიამეტრის ც.შ.ნ-ის მქონე ნორმოციტებისა და შემცირებული იყო ც.შ.ნ-ის მქონე ნორმოციტები და საშუალო დიამეტრის ც.შ.ნ-ის მქონე ნორმოციტების რაოდენობა (ცხრ. 6), (ცხრ. 7), (სურ. 12 ბ). ამასთან, საკონტროლო ჯგუფისაგან განსხვავებით პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებულთა სისხლში (პლასტიკურ ორქექტომიამდე) ვლინდებოდა ერთროციტები პროტუბერანტებითა და ნაკეცებით, ასევე - დეგენერირებული თრომბოციტების ადჰეზია ერთროციტების ზედაპირზე (ცხრ. 7). მიღებული შედეგები ერთროპოეზის დაქვეითებაზე მიუთითებს, რასაც მოწმობს აღნიშნული პათოლოგიის დროს აკანტოციტების (დაბერებული ერთროციტები) პროცენტული რაოდენობის მკვეთრი მატებაც (ცხრ.8). პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ ერთროციტების სინათლის მიკროსკოპული მეთოდით შესწავლით (სურ. 12გ) ასევე დაფიქსირდა საკონტროლო ჯგუფის ერთროციტებისათვის დამახასიათებელი ყველა სტრუქტურული მაჩვენებელი (ცხრ.6), (ცხრ. 7), იმ განსხვავებით, რომ ოპერაციის შემდეგ აღილი ჰქონდა ც.შ.ნ-ის არ მქონე ნორმოციტების შემცირებას პლასტიკურ ორქექტომიამდე აღნიშნულ მაჩვენებლებთან შედარებით, თუმცა მაინც მაღალი რჩებოდა საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებლებთან შედარებით. ოპერაციამდე მაჩვენებლებთან შედარებით გაზრდილი იყო ასევე ც.შ.ნ-ის მქონე ნორმოციტები, თუმცა აღნიშნული მაჩვენებელი მაინც შემცირებული რჩება საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. მკვეთრად შემცირებული და საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებთან მიახლოებული იყო მცირე დიამეტრის ც.შ.ნ-ის მქონე ნორმოციტები პლასტიკურ ორქექტომიამდე აღნიშნულ მაჩვენებლებთან შედარებით (ცხრ.6). რაც შეეხება დიდი დიამეტრის ც.შ.ნ-ის მქონე ნორმოციტებს, ისინი ოპერაციის შემდეგაც და ოპერაციამდეც გაზრდილი იყო საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებთან შედარებით, ხოლო საშუალო დიამეტრის ც.შ.ნ-ის მქონე ნორმოციტები შემცირებული იყო ორივე შემთხვევაში.

ერთროციტების სტრუქტურული მაჩვენებლების %-ული რაოდენობის ცვლილება
(ყოველი კონკრეტული პარამეტრისათვის აღირიცხებოდა 100 უჯრედი)

მაჩვენებლები	საკონტროლო ჯგუფი	პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომა (კასტრაციამდე)	პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომა (კასტრაციის შემდეგ)
	[%]	[%]	[%]
ნორმოციტები	90,8 ± 4	64 ± 5 <i>P</i> < 0,05	65 ± 4 <i>P</i> ₁ < 0,05 <i>P</i> ₂ > 0,05;
მაკროციტები	2,2 ± 0,4	7 ± 0,4 <i>P</i> < 0,05	15 ± 0,3 <i>P</i> ₁ < 0,05 <i>P</i> ₂ > 0,05;
მიკროციტები	1,8 ± 0,2	12 ± 0,1 <i>P</i> < 0,05	9 ± 0,1 <i>P</i> ₁ < 0,05 <i>P</i> ₂ > 0,05;
აკანტოციტები	0,2 ± 0,05	15 ± 0,2 <i>P</i> < 0,05	11 ± 0,1 <i>P</i> ₁ < 0,05 <i>P</i> ₂ > 0,05;
უჯრედული ჩრდილები	5 ± 0,05	4 ± 0,1 <i>P</i> > 0,05	2 ± 0,3 <i>P</i> ₁ > 0,05 <i>P</i> ₂ > 0,05;

15 (პაციენტთა რაოდენობა თითოეულ ჯგუფში);
(პაციენტთა საშუალო ასაკი 68,5 ± 1,7 წელი)
p- სტიუდენტის კოეფიციენტი

რაც შეეხება ერთროციტებს პროტუბერანტებითა და ნაკეცებით, ოპერაციის შემდეგ, აღნიშნული მაჩვენებელი, ისევე როგორც საკონტროლო ჯგუფის შემთხვევაში თითქმის არ დაფიქსირდა. პათოლოგიური ერთროციტების რაოდენობის შესწავლამ პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ გვიჩვენა, რომ აღნიშნული მაჩვენებელი მცირდებოდა ოპერაციამდე მონაცემებთან შედარებით, თუმცა კვლავ მაღალი რჩებოდა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (ცხრ.7).

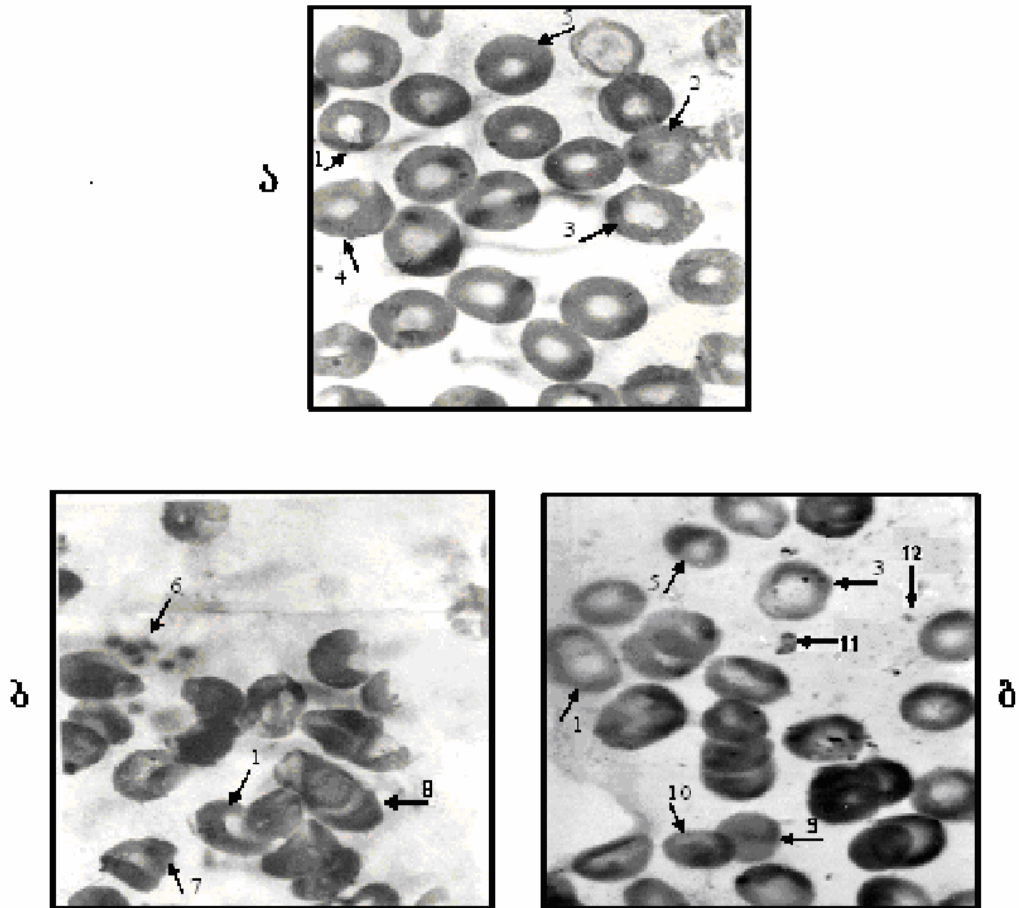
ამგვარად, ოპერაციის შემდეგ აღიღი ქქონდა ერთროციტების ზოგიერთი სტრუქტურული მაჩვენებლის შედარებით ნორმალიზაციას და მიახლოებას საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებთან (ცხრ. 6) (ც.შ.ნ.-ის მქონე ნორმოციტები, მცირე დიამეტრის ც.შ.ნ.-ის მქონე ნორმოციტები, ც.შ.ნ.-ის არ მქონე ნორმოციტები). აღნიშნული ფაქტი საგარაუდოდ დაავადების პოსტოპერაციული პერიოდის ამ ეტაპზე (6 თვის შემდეგ) ერთროციტების აღსორბციის უნარის გაძლიერების და შესაბამისად დაცვითი უნარის გაუმჯობესების მაჩვენებლად შეიძლება ჩაითვალოს. აღნიშნული მოსაზრების ვარაუდის საფუძველს გვაძლევს ის გარემოებაც, რომ პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ არ დაფიქსირდა თრომბოციტების სრული ადჰეზია ერთროციტების ზედაპირზე, განსხვავებით პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომისგან (პლასტიკურ ორქექტომიამდე), რომლის დროსაც აღინიშნებოდა დეგენერირებული თრომბოციტების ადჰეზია ერთროციტების ზედაპირზე (სურ.12,ბ.6). ცნობილია, რომ პათოლოგიური ერთროციტების ზედაპირზე თრომბოციტების ადჰეზია ერთგვარი ფილტრის როლს ასრულებს დაბალი ფუნქციონალური აქტივობის მქონე დაუძღვრებული ერთროციტებისათვის [72]. ზემოთქმულიდან გამომდინარე ის ფაქტი, რომ ოპერაცია შემდეგ არ დაფიქსირდა თრომბოციტების ადჰეზია ერთროციტების ზედაპირზე კიდევ ერთხელ მიუთითებს ერთროციტების აღდგენილ თავდაცვით პასუხზე განვითარებული სიმსივნური პათოლოგიის საწინააღმდეგოდ, ხოლო ის ფაქტი, რომ ოპერაციის შემდეგ სისხლში კვლავ დაფიქსირდა გიგანტური (სურ.12გ.11) და დეგენერირებული თრომბოციტები (სურ.12გ.12) (მომწიფებული თრომბოციტების შემცირების ფონზე) უნდა მიუთითებდეს თრომბოციტების ფუნქციონალური აქტივობის შესუსტებაზე. ე.ი. პოსტოპერაციულ პერიოდში ერთროციტების დაცვითი ფუნქციის ნაწილობრივი აღდგენის მიუხედავად თრომბოციტების ფუნქციონალური აქტივობა კვლავ შესუსტებული რჩება.

კვლევის შემდგომ ეტაპზე შესწავლილ იქნა ერთროციტების მორფოლოგიური სურათი ელექტრონული მიკროსკოპიის მეთოდით. გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ

საკონტროლო ჯგუფის მამაკაცების სისხლში ძირითადად ფიქსირდებოდა ორმხრივ ჩაზნექილი დისკოს ფორმის უჯრედები–დისკოციტები (ნორმოციტები). (სურ. 13. ა). ამგვარი უჯრედების საზღვრები მკვეთრად იყო კონტურირებული, ხოლო ზედაპირზე თითქმის არ აღინიშნებოდა ცვლილებები შეღებვის ზონების განაწილებაში. უჯრედების ცენტრში, ჩვეულებრივ აღინიშნებოდა სხვადასხვა დიამეტრის ცენტრალური შეუღებავი ნაწილი (სურ. 13. ა). სწორედ აღნიშნულ უბანს უკავშირდება ერითროციტების დაცვითი ფუნქცია, რომელიც სისხლში ცირკულირებადი ტოქსიკური ნივთიერებების ადსორბციას და მეტაბოლიზმს გულისხმობს [74,77].

პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებულთა ერითროციტების ელექტრონული მიკროსკოპით შესწავლამ პლასტიკურ ორქექტომიამდე (სურ.13.ბ) და მის შემდეგ (სურ.13. გ,დ,ე) გამოავლინა სუსტად კონტურირებული საზღვრების მქონე, ფორმაშეცვლილი უჯრედები – პათოლოგიური ერითროციტები. ამგვარი უჯრედების ზედაპირზე თითქმის არ აღინიშნებოდა ცვლილებები შეღებვის ზონების განაწილებაში, თუმცა ფიქსირდებოდა უბნები, სადაც შეღებვა შედარებით სუსტად იყო გამოხატული. ისევე როგორც ოპერაციამდე, ოპერაციის შემდეგაც პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლში ფიქსირდებოდა გრძელი ფორმის ერითროციტები (სურ.13.ბ,გ,2), რომლებიც ხშირ შემთხვევაში წარმოქმნიდნენ სლაჯებს (სურ.13.ბ,გ,3) თუმცა უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ ამგვარი უჯრედების საზღვრები იზოლირებული იყო ერთმანეთისაგან, მათ შორის ადჰეზიას ადგილი არ ჰქონდა, შესაბამისად არ ხდებოდა ამგვარი უჯრედების ერთმანეთთან კონტაქტირებაც.

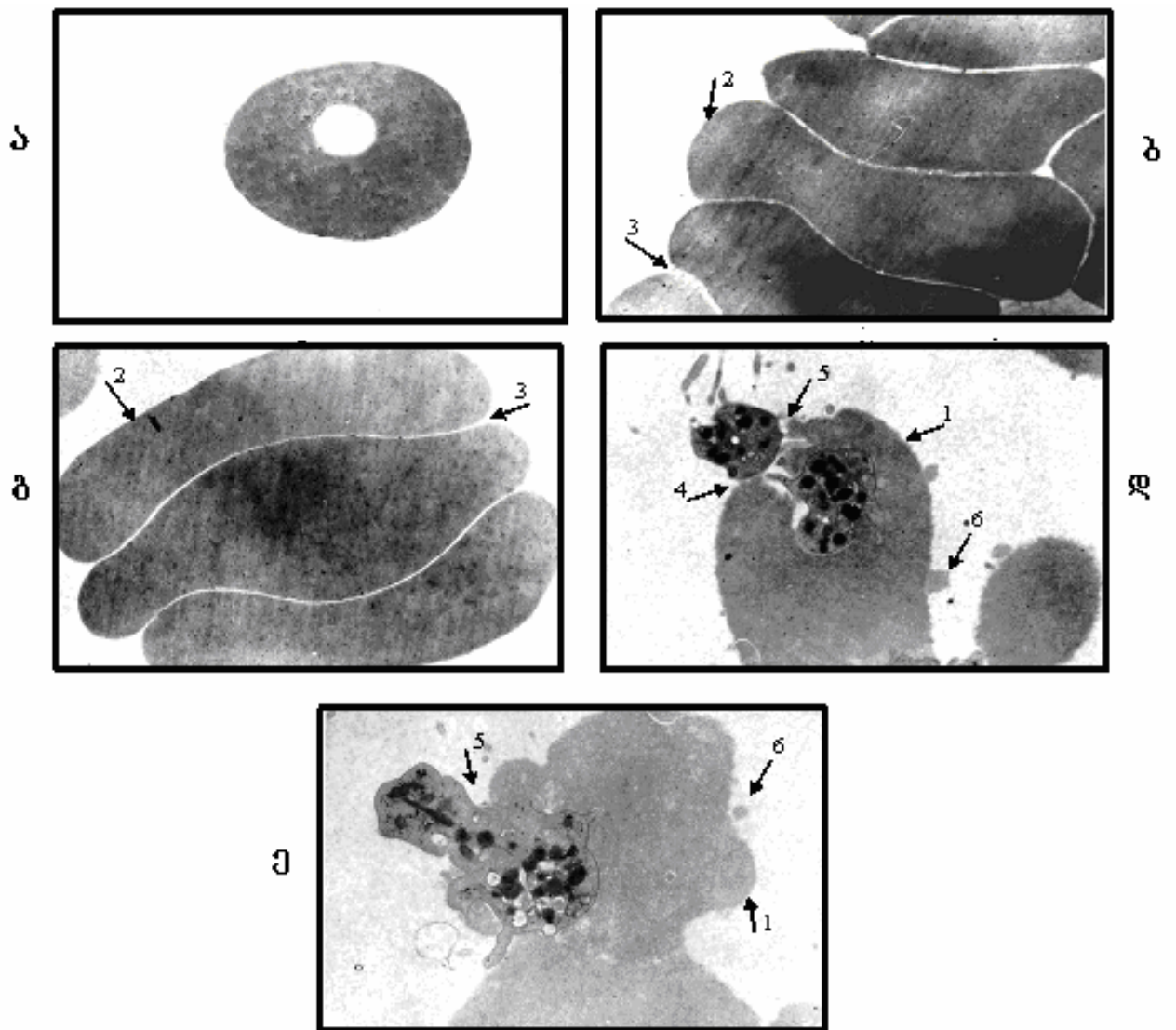
პერიფერიულ სისხლში გრძელი ერითროციტების გამოვლენა და მათი რაოდენობის ზრდა ერთი მხრივ, ერითროპოეზის პროცესის დაქვეითების მაჩვენებელია [78], რასაც ჩვენს მიერ სინათლის მიკროსკოპით მიღებული შედეგებიც მოწმობს (ცხრ. 7), ხოლო მეორე მხრივ, კი უნდა მიუთითებდეს ცენტრალური ნერვული სისტემის (CNS) დაინტერესებაზე. ამ უკანასკნელის ფუნქციონირების დარღვევა კი თავის მხრივ, ზოგადად ორგანიზმის ჰომეოსტაზის მდგომარეობის ცვლილებას ასახავს [78].



სურ. 12. ერითროციტების მორფოლოგიური სურათი (სინათლის მიკროსკოპია) (10x2x100

- ა. საკონტროლო ჯგუფის მამაკაცთა სისხლი
- ბ. პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლი პლასტიკურ ორქექტომიქმდე
- გ. პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლი პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ

- 1. ც.შნ.-ის მქონე ერითროციტები
- 2. ც.შნ.-ის არ მქონე ერითროციტები;
- 3. დიდი დიამეტრის ც.შნ.-ის მქონე ერითროციტები;
- 4. საშუალო დიამეტრის ც.შნ.-ის მქონე ერითროციტები;
- 5. მცირე დიამეტრის ც.შნ.-ის მქონე ერითროციტები;
- 6. დეგენერირებული თრომბოციტების ადჰეზია ერითროციტების ზედაპირზე;
- 7. ერითროციტები პროტუბერანტებით და ნაკეცებით;
- 8. ბიოლოგიური ქსელი;
- 9. გიგანტური თრომბოციტების ადჰეზია ერითროციტების ზედაპირზე;
- 10. გრძელი ერითროციტები
- 11. გიგანტური თრომბოციტები
- 12. დეგენერირებული თრომბოციტები



სურ. 13. ერითროციტების მორფოლოგიური სურათი (ელექტრონული მიკროსკოპია) (8000×2).

- ა. საკონტროლო ჯგუფი;
- ბ. პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომა პლასტიკურ ორქექტომიამდე;
- გ; დ; ე. პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომა პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ

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

გარდა ზემოთ აღნიშნულისა, ერთროციტების ელექტრონული მიკროსკოპის მეთოდით შესწავლამ უჩვენა, რომ პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ სლაჯები ელინდებოდა არა მხოლოდ ერთროციტებს შორის (სურ.13გ), არამედ ერთროციტებსა და თრომბოციტებს შორისაც (სურ.13.დ,ე,4). როგორც ერთროციტების მორფოლოგიური სურათებიდან ჩანს, ერთროციტები და თრომბოციტები წარმოდგენილია ერთმანეთში ე.წ. „ჩაჭვდილი“ სახით, თუმცა მათ შორის სრულად ადჰეზიას ადგილი არა აქვს, შესაბამისად არ უნდა ხდებოდეს უჯრედების ერთმანეთთან კონტაქტირებაც. ამ უკანასკნელს კი ცხადყოფს თრომბოციტების მკვეთრად კონტურირებული ზედაპირის ფართი. ვვარაუდობთ, რომ მხოლოდ მცირე ფართი თრომბოციტებისა უნდა კონტაქტირებდეს ერთროციტებთან, რადგან აღნიშნულ უბნებში ადგილი აქვს თრომბოციტების საზღვრების წაშლას. სავარაუდოა, რომ თრომბოციტების ტიპურ მექანიკურ „ჩაჭვდას“ ერთროციტებში, რომელიც აღინიშნა ოპერაციის შემდეგ (სურ.13დ,ე,5), განაპირობებს დაზიანებული ერთროციტების ზედაპირზე ელექტრონული პოტენციალისა და ზედაპირული ელექტრული მუხტის ცვლილება. შესაძლებელია, რომ სწორედ ერთროციტებისა და თრომბოციტების ამგვარი ურთიერთკავშირის საფუძველზე ხდებიან დაზიანებული ერთროციტები იმუნოკომპეტენტური უჯრედებისათვის სამიზნედ, რომლებიც ან მაშინვე ახდენენ მათ ლიზისს, ან აადვილებენ პათოლოგიური ერთროციტების შემდგომ ფაგოციტოზს მაკროფაგების მიერ. ვვარაუდობთ, რომ თრომბოციტების არასრული ადჰეზია ერთროციტების ზედაპირზე ხელს უწყობდეს ჯუჯა ერთროციტების (მიკროციტები) (სურ. 13,დ,ე,6) წარმოქმნას და მათ გადმოსროლას სისხლის ცირკულაციაში

ამგვარად, პროსტატის კიბოს გენეზში ერთროციტების მორფოლოგიური სურათის მიკროსკოპულ შესწავლას შესაძლოა ჰქონდეს პროგნოზული მნიშვნელობა, ვინაიდან აღნიშნული მიმართულებით კვლევა გვაწვდის გარკვეულ ინფორმაციას სიმსივნით დაზიანებულ ორგანიზმში მიმდინარე ცვლილებების შესახებ.

3.2 პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებულთა ჰორმონული ჰომეოსტაზის (სტეროიდული ჰორმონების) ცვლილება პლასტიკურ ორქექტომიამდე და მას შემდეგ

ცნობილია რომ სტეროიდული ჰორმონები მნიშვნელოვან გავლენას ახდენენ როგორც პროსტატული ეპითელიუმის ზრდასა და დიფერენცირებაზე [79], ასევე მის სიმსივნურ ტრანსფორმაციაზე [80]. ცნობილია ასევე, რომ პროსტატაში ესტროგენები არეგულირებენ პროლიფერაციის პროცესის ნორმალურ მსვლელობას, ხოლო ანდროგენები კი, აკონტროლებენ ეპითელიური უჯრედების დიფერენცირების პროცესებს [81]. მკაცრი ბალანსის არსებობა ცირკულირებად ანდროგენებსა და ესტროგენებს შორის უზრუნველყოფს პროსტატის ნორმალურ განვითარებას, ხოლო აღნიშნული ბალანსის რღვევა კი პროსტატაში პათოლოგიური ცვლილებების განვითარებას უწყობს ხელს [82].

ამგვარად, პროსტატის ავთვისებიანი სიმსივნური ეპითელიუმი ანდროგენ-დამოკიდებულია [83]. აღნიშნულ შემთხვევაში ძირითადი როლი ბიოლოგიურად ყველაზე აქტიურ ანდროგენს – ტესტოსტერონს (T) ენიჭება. პროსტატის სიმსივნურ პროცესებში ჩართულ სტეროიდულ ჰორმონებს შორის ასევე მნიშვნელოვანია პროგესტერონი (P) და ესტრადიოლი (E₂).

როგორც უკვე აღვნიშნეთ T-ის ძირითადი ნაწილის (≈90%) ბიოსინთეზი მიმდინარეობს სათესლე ჯირკვლებში. შესაბამისად, ისინი აკმაყოფილებენ როგორც ნორმალური, ასევე სიმსივნური პროსტატული ეპითელიუმის ძირითად მოთხოვნილებას T-ზე [84]. T-ის გარკვეული რაოდენობა სინთეზირდება თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქის მიერაც [85]. სისხლში ცირკულირებადი T-ის ძირითადი ნაწილი ტესტიკულური წარმოშობისაა [84]. აქედან გამომდინარე, პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომის დროს სისხლში ცირკულირებადი T-ის დონის შემცირების მიზნით, ხშირად მიმართავენ პლასტიკურ ორქექტომიას. პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ სიმსივნური ეპითელიუმის ტესტოსტერონით მომარაგებაზე პასუხისმგებელია მხოლოდ თირკმელზედა ჯირკვალი.

ყოველივე ზემოთ თქმულიდან გამომდინარე, საინტერესო იყო შეგვესწავლა სათესლე ჯირკვლების მიერ სინთეზირებული ჰორმონების – T, P, E₂ – ის რაოდენობრივი ცვლილებები პლასტიკურ ორქექტომიამდე [26] და პლასტიკური

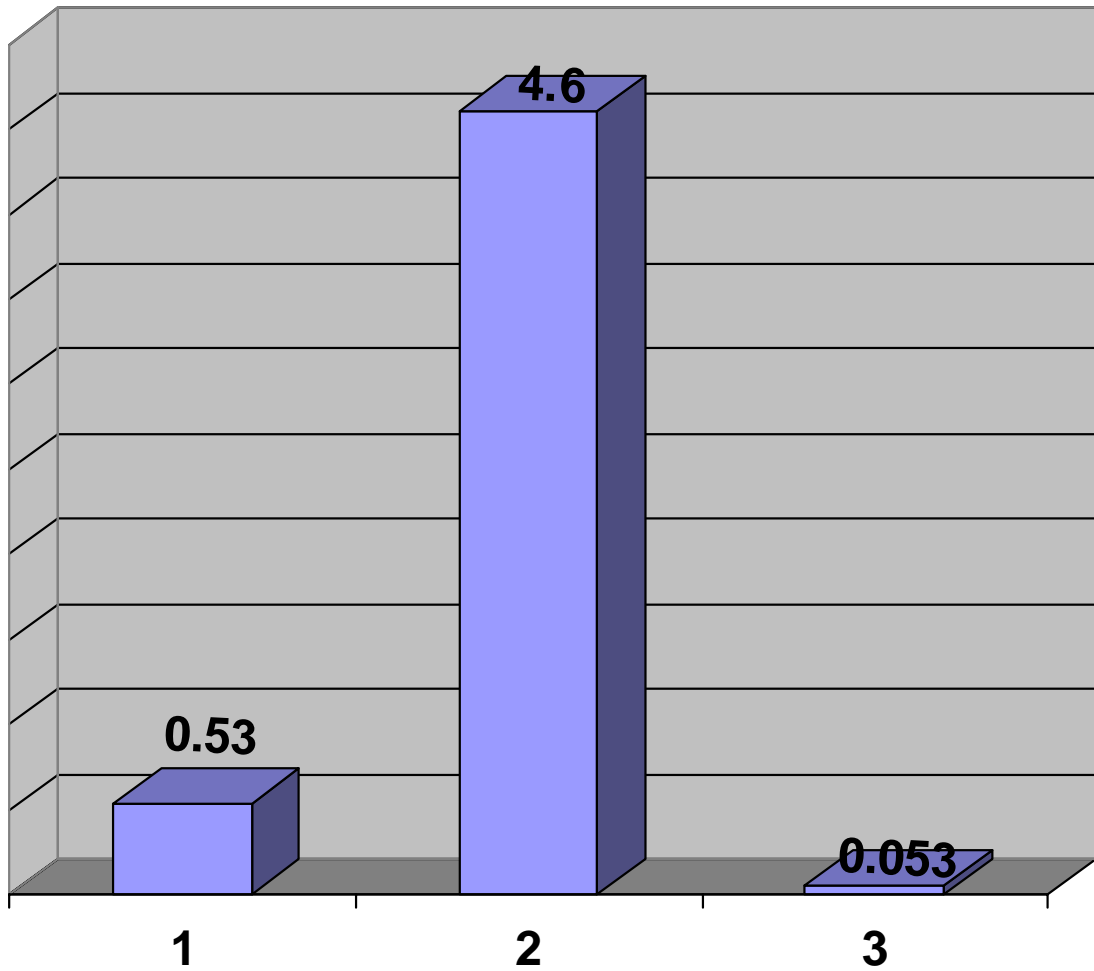
ორქექტომიდან 6 თვის შემდეგ. თუ გავითვალისწინებთ იმას, რომ პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ ბლოკირებულია სათესლე ჯირკვლების მიერ გამომუშავებული სტეროიდული ჰორმონების სინთეზი, საინტერესო იყო დაგვედგინა ასევე თირკმელზედა ჯირკვლების მიერ სინთეზირებული სტეროიდული ჰორმონების წილი და მნიშვნელობა პროსტატის მეტასტაზირებული კიბოს შემთხვევაში.

წინა წლებში მ. ჭელიძის და თანაავტორების მიერ ჩატარებულმა გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებულთა სისხლის შრატში (პლასტიკურ ორქექტომიამდე) ადგილი ჰქონდა სამივე ჰორმონის (T, P, E2) რაოდენობის მნიშვნელოვან მატებას საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებელთან შედარებით (ცხრ. 9) [26], რაც საგარაუდოდ განპირობებული იყო სიმსივნური ქსოვილის მიერ აღნიშნულ ჰორმონებზე მოთხოვნილების გაზრდითა და სათესლე ჯირკვლებისა და თირკმელზედა ჯირკვლების ქერქში მათი სინთეზის გაძლიერებით [26]. რაც შეეხება პლასტიკურ ორქექტომიის შემდეგ გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ პროსტატის ადენოკარცინომით დაავადებულთა სისხლის შრატში აღნიშნული ჰორმონების (T, P, E2) დონე მნიშვნელოვნად იყო შემცირებული, როგორც ოპერაციამდე, ასევე საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებელთან შედარებით (ცხრ.9). კერძოდ, P ოპერაციამდე მონაცემთან შედარებით კლებულობდა ≈ 8 -ჯერ, ხოლო საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებელთან შედარებით - ≈ 10 -ჯერ (ცხრ.9. სურ.14). T ოპერაციამდე მონაცემთან შედარებით შემცირებული იყო ≈ 150 -ჯერ, ხოლო საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით - ≈ 82 -ჯერ (ცხრ.9. სურ.15). რაც შეეხება E2-ს, აღნიშნული ჰორმონი ნაკლებ განიცდიდა ცვლილებებს P-სა და T-თან შედარებით და წარმოდგენილი იყო ოპერაციამდე მონაცემთან მიმართებაში ≈ 3 -ჯერ, ხოლო საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით $\approx 1,3$ -ჯერ შემცირებული რაოდენობით (ცხრ.9 სურ.16).

სტეროიდული ჰორმონებისა რაოდენობრივი ცვლილებები
 პროსტატის ადენოკარცინომით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლის შრატში

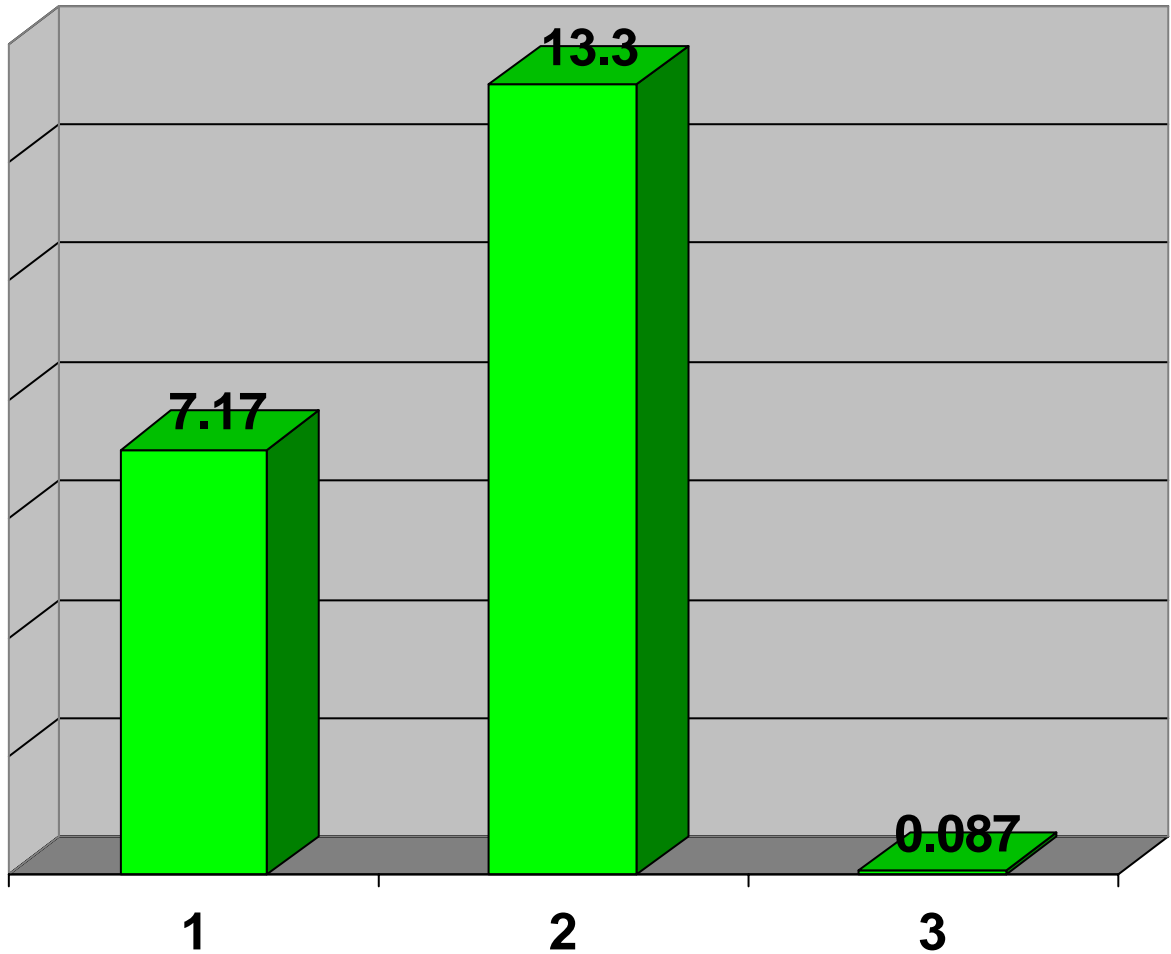
დასახელება	საკონტროლო ჯგუფი	პროსტატის ადენოკარცინომა ორქექტომიამდე [26]	პროსტატის ადენოკარცინომა ორქექტომიიდან 6 თვის შემდეგ
P (pg/ml)	0,53±0,01	4,6±0,9 <i>P<0,05;</i>	0,053±0,01 <i>P₁<0,05</i> <i>P₂<0,05</i>
T(ng/dl)	7,17±0,2	13,3±1,2 <i>P<0,05;</i>	0,087±0,003 <i>P₁<0,05</i> <i>P₂<0,05;</i>
E ₂ (pg/ml)	16,7±3,4	36,5±0,3 <i>P<0,05;</i>	12,48±0,75 <i>P₁>0,05</i> <i>P₂<0,05;</i>
ქოლესტეროლი (mg/dl)	0,99±0,8	3,36±0,3 <i>P<0,05;</i>	0,67±0,2 <i>P₁<0,05</i> <i>P₂<0,05;</i>
PSA (ng/ml)	1.6 ±0,9	118±1,2 <i>P<0,05;</i>	39.3±0,9 <i>P<0,05;</i>

15 (პაციენტთა რაოდენობა თითოეულ ჯგუფში);
 (პაციენტთა საშუალო ასაკი 68,5±1,7 წელი)
 p- სტიუდენტის კოეფიციენტი



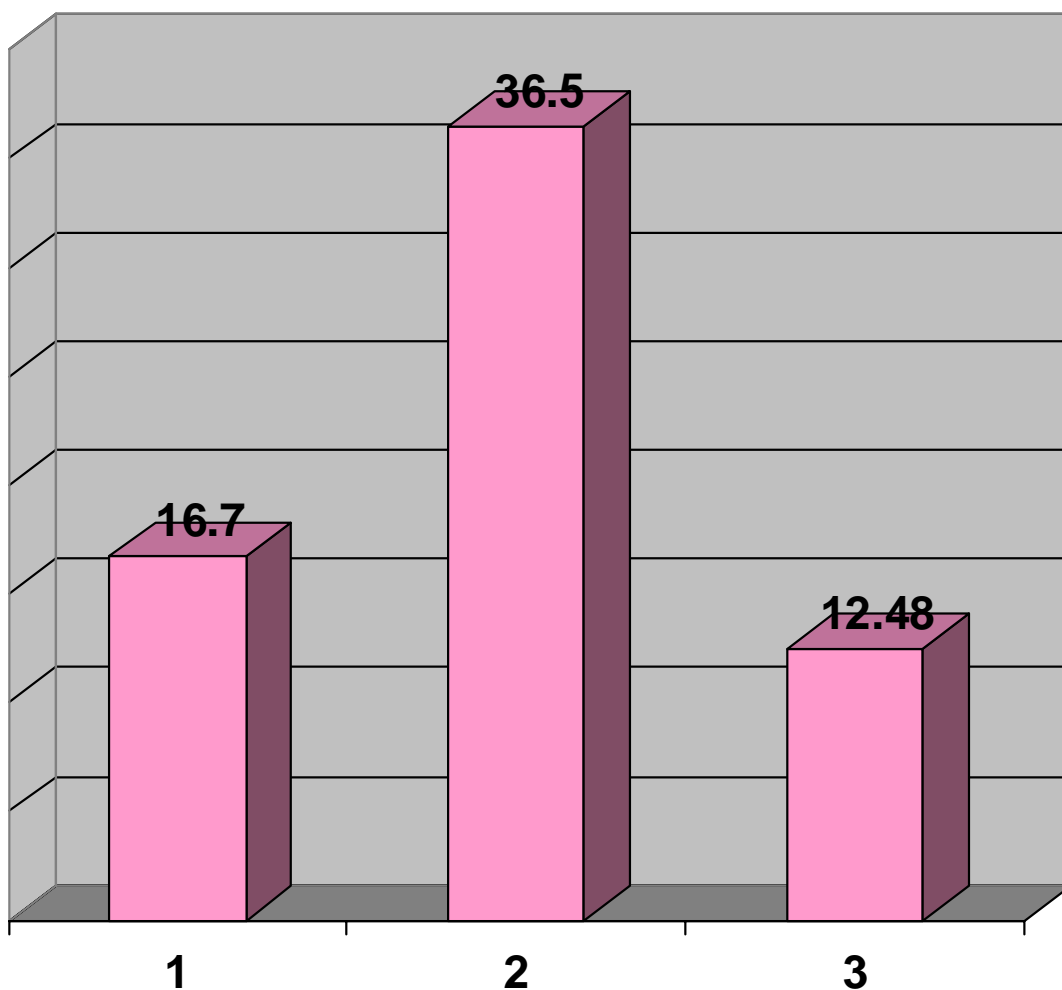
სურ.14 პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებული მამაკაცების სისხლის შრატში პროგესტერონის რაოდენობრივი ცვლილება

1. საკონტროლო ჯგუფი
2. პროსტატის ადენოკარცინომა (პლასტიკურ ორქექტომიამდე)
3. პროსტატის ადენოკარცინომა (პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ)



სურ. 15. პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებული მამაკაცების სისხლის შრატში ტესტოსტერონის რაოდენობრივი ცვლილება

1. საკონტროლო ჯგუფი
2. პროსტატის ადენოკარცინომა (პლასტიკურ ორქექტომიამდე)
3. პროსტატის ადენოკარცინომა (პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ)



სურ. 16. პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებული მამაკაცების სისხლის შრატში ესტრადიოლის რაოდენობრივი ცვლილება

1. საკონტროლო ჯგუფი
2. პროსტატის ადენოკარცინომა (პლასტიკურ ორქექტომიამდე)
3. პროსტატის ადენოკარცინომა (პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ)

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ პაციენტთა სისხლში ოპერაციის შემდეგ T-ის რაოდენობა მნიშვნელოვნად არის შემცირებული. T-ის მინიმალური დონის შენარჩუნებას განაპირობებს თირკმელზედა ჯირკვალში ადრენალური ანდროგენების (ანდროსტენდიონი და დიჰიდროეპიანდროსტერონი) ტესტოსტერონად გარდაქმნა [86,87].

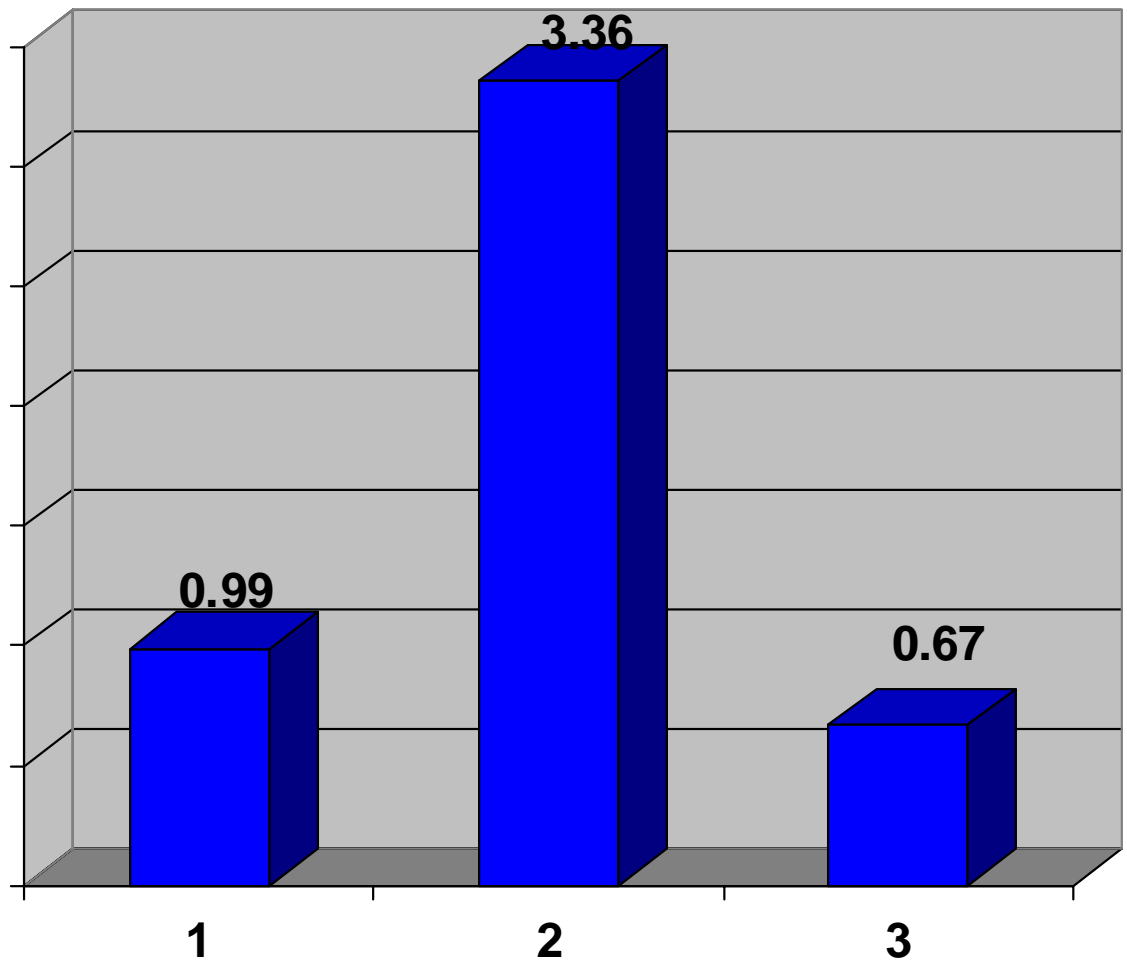
ვივარაუდობთ, რომ პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ სისხლის პლაზმაში T-ის მინიმალური რაოდენობის გამომუშავებაზე პასუხისმგებელია T-ის ბიოსინთეზის პრეგნენოლონ \rightarrow DHEA \rightarrow T (პირობითად II გზა(სურ. 11), ვინაიდან პროგესტერონის მკვეთრი შემცირების ფონზე, ჩვენ შემთხვევაში, ადგილი უნდა ჰქონდეს შესაბამისად T-ის ბიოსინთეზის შეფერხებას და მისი რაოდენობის შემცირებას. თუ ვივარაუდებთ, რომ პირობითად I გზა ნაკლებ პროდუქტიულია (სურ. 11), რასაც ჩვენი მონაცემებიც ადასტურებენ (ცხრ.9), მაშინ შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ აღნიშნული პაციენტების სისხლში არსებული T-ის მინიმალურ რაოდენობას ძირითადად განაპირობებს T-ის ბიოსინთეზის პირობითად II გზა (სურ. 11).

ცნობილია, რომ მამაკაცის სისხლის პლაზმაში არსებული ესტროგენების 30% სინთეზირდება და სეკრეტირდება სათესლე ჯირკვლების მიერ. ესტროგენების დარჩენილი რაოდენობა (უპირატესად E2) კი წარმოიქმნება ადრენალური C19 სტეროიდებისაგან (DHEA და ანდროსტენდიონი) პერიფერიული არომატიზაციის გზით [88]. ამგვარად, პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ, პაციენტთა სისხლში არსებული ესტროგენები (P, E2) მთლიანად თირკმელზედა ჯირკვლისმიერი წარმოშობის უნდა იყოს, რაც შესაბამისად აღნიშნული ჰორმონების წილის შემცირებას უნდა განაპირობებდეს და რასაც ჩვენი მონაცემებიც ადასტურებენ, თუმცა აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ P-ის რაოდენობა გაცილებით შემცირებულია E2-თან შედარებით (ცხრ.9).

ცნობილია მონაცემები პროგესტერონის ანტიესტროგენული მოქმედების შესახებ, რაც ამ უკანასკნელის მიერ ესტროგენული რეცეპტორების ხანგრძლივ ბლოკირებას და მათი მოქმედების ეფექტურობის დაქვეითებას გულისხმობს. ვივარაუდობთ, რომ აღნიშნულ პაციენტთა სისხლის შრატში პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ სწორედ P-ის ანტიესტროგენული მოქმედება უნდა განაპირობებდეს E2-ის შედარებით მაღალ დონეს P-თან მიმართებაში.

P-ის რაოდენობის მკვეთრი შემცირება შესაძლებელია ასევე გამოწვეული იყოს ჰიპერპლაზიური ზრდისადმი განწყობილი მაღალი პროლიფერაციული პოტენციალის მქონე უჯრედების არსებობით, რაც შესაბამისად უნდა განაპირობებდეს ამ უკანასკნელთა მოთხოვნას P-ზე [89].

ცნობილია, რომ სტეროიდული ჰორმონების (მათ შორის T, P, E2-ის) ბიოსინთეზს საფუძვლად უდევს ნეიტრალური ლიპიდი – ქოლესტეროლი. შესაბამისად, სისხლის პლაზმაში აღნიშნული ჰორმონების რაოდენობა დაკავშირებულია ქოლესტეროლის რაოდენობის ცვლილებასთან [90]. აღნიშნული კავშირი ჩვენს შემთხვევაშიც გამოვლინდა. კერძოდ, პაციენტთა სისხლში, ოპერაციის შემდეგ დაფიქსირდა ქოლესტეროლის რაოდენობის შემცირება (სტეროიდული ჰორმონების შემცირების ფონზე) როგორც ოპერაციამდე (80%), ისე საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებელთან (32,3%) შედარებითაც (სურ. 17). ქოლესტეროლის რაოდენობის მკვეთრი შემცირება ოპერაციამდე მონაცემებთან შედარებით, სავარაუდოდ განპირობებული უნდა იყოს პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ პაციენტთა სისხლში მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების რაოდენობის მატებითა და ქოლესტეროლის ეთერიფიკაციის გაძლიერებით. ამასთან ცნობილია, რომ ეთერიფიცირებული ქოლესტეროლის შემცველი მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდები გაცილებით სწრაფად ელიმინირდებიან სისხლის მიმოქცევიდან ღვიძლის გავლით, რაც შესაძლოა განაპირობებდეს ქოლესტეროლის რაოდენობის შემცირებას სისხლში თვით საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებელთან შედარებითაც კი. თუმცა აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ მოცემულ პაციენტთა სისხლში ქოლესტეროლის რაოდენობის შემცირების ერთ-ერთი მიზეზი შესაძლებელია იყოს ამ უკანასკნელზე, როგორც სტეროიდული ჰორმონების წინამორბედზე მოთხოვნილების დაქვეითებაც.



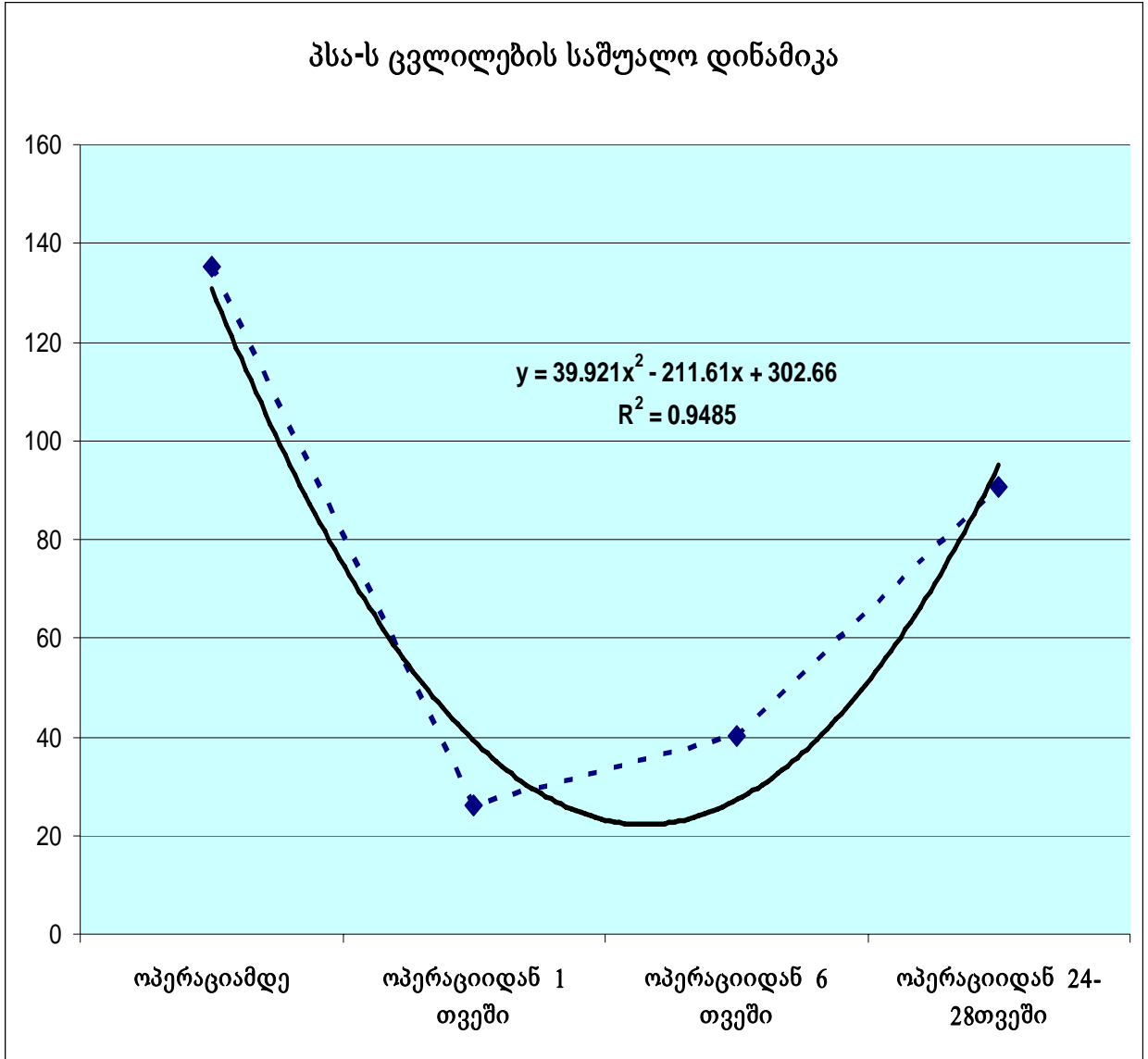
სურ. 17. პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებული მამაკაცების სისხლის შრატში ქოლესტეროლის რაოდენობრივი ცვლილება

1. საკონტროლო ჯგუფი
2. პროსტატის ადენოკარცინომა (პლასტიკურ ორქექტომიამდე)
3. პროსტატის ადენოკარცინომა (პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ)

ჩვენს მიერ ასევე შესწავლილ იქნა პროსტატის მეტასტაზირებულ ადენოკარცინომით დაავადებულთა (100 პაციენტი) სისხლის შრატში PSA-ს მაჩვენებლების ცვლილებების საშუალო დინამიკა (სურ.13). ასევე - PSA-ს მაჩვენებლებისა და სათესლე ჯირკვლის სტეროიდული ჰორმონების რაოდენობრივი ცვლილებების ურთიერთდამოკიდებულება პლასტიკურ ორქექტომიამდე და პლასტიკური ორქექტომიიდან 6 თვის შემდეგ. (ცხრ.9).

პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებულთა სისხლის შრატში, პლასტიკურ ორქექტომიამდე, მაშინ როცა PSA-ს საშუალო მაჩვენებელია $118 \pm 1,2$ ნგ/მლ ადგილი აქვს სათესლე ჯირკვლების სამივე სტეროიდული ჰორმონის (T, P, E2-ის) რაოდენობის მატებას საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებლებთან შედარებით, პლასტიკური ორქექტომიიდან 6 თვის შემდეგ კი, როცა PSA-ს მაჩვენებელი საწყის მაჩვენებელთან შედარებით მნიშვნელოვნად შემცირებულია, ადგილი აქვს პროსტატის სიმსივნური ზრდის მასტიმულირებელი სამივე სტეროიდული ჰორმონის (T, P, E2-ის) რაოდენობის შემცირებას როგორც ოპერაციამდე, ასევე საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებლებთან შედარებით ($p>0,05$) (ცხრ.9). მიუხედავად იმისა, რომ არსებობს გარკვეული კავშირი PSA-ს მაჩვენებლებსა და შესწავლილ ჰორმონებს შორის, ვერ იქნა მიღებული სტატისტიკურად სარწმუნო მაჩვენებლები, რის გამოც აღნიშნული მონაცემები არ არის შესული დასკვნებში.

ამგვარად, პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომის შემთხვევაში (პლასტიკურ ორქექტომიამდე) სიმსივნური ქსოვილის ეპითელიუმის მოთხოვნილება სტეროიდულ ჰორმონებზე გაზრდილია და რეგულირდება სათესლე ჯირკვლებისა და თირკმელზედა ჯირკვლების ქერქში მათი გაძლიერებული სინთეზით. რაც შეეხება პროსტატის მეტასტაზირებულ ადენოკარცინომას (პლასტიკური ორქექტომიიდან 6 თვის შემდეგ) სიმსივნური ქსოვილის ეპითელიუმი აღარ საჭიროებს სტეროიდული ჰორმონების ჭარბ რაოდენობას, ხოლო ის უმნიშვნელო რაოდენობა, რომელიც მხოლოდ თირკმელზედა ჯირკვლების საშუალებით სინთეზირდება სრულიად საკმარისია, ან უფრო მეტიც, მათ გადამწყვეტი როლი აღარ აკისრიათ. ვვარაუდობთ, რომ ამ ტიპის სიმსივნეების გადასვლას ჰორმონრეზისტენტულ ფაზაში სხვა მექანიზმი უდევს საფუძვლად.



სურ.13 PSA-ს ცვლილებების საშუალო დინამიკა

3.3. პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებულთა თირკმელზედა ჯირკვლის სტეროიდული ჰორმონების რაოდენობრივი ცვლილება პლასტიკურ ორქექტომიამდე და მას შემდეგ.

პროსტატის კიბოს განვითარების მექანიზმების შესწავლისას მნიშვნელოვანია აღნიშნულ პროცესში **T** და მისი წინამორბედების – დეჰიდროეპიანდროსტერონ სულფატისა (**DHEA-S**) და **17 α -OH-** პროგესტერონის (**17 α -OH -P**) [91] როლის განსაზღვრა. ცნობილია, რომ როგორც თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქში, ასევე სათესლე ჯირკვლებში **DHEA-S**-ისა და **17 α -OH-P**-ის მეტაბოლიზმის შედეგად **T** წარმოიქმნება [92]. ამასთან, სისხლის ცირკულაციაში ხდება მხოლოდ თირკმელზედა ჯირკვალში სინთეზირებული აღნიშნული ჰორმონები [93].

ზემოთ თქმულიდან გამომდინარე, ჩვენი სამუშაოს მიზანს წარმოადგენდა შეგვესწავლა პრაქტიკულად ჯანმრთელი (საკონტროლო ჯგუფი) და პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებული მამაკაცების სისხლის შრატში თირკმელზედა ჯირკვლის სტეროიდული ჰორმონების (**DHEA-S** და **17 α -OH-P**) რაოდენობრივი ცვლილება და აღნიშნული ცვლილებების გამომწვევი შესაძლო მექანიზმები პლასტიკურ ორქექტომიამდე და მის შემდეგ. პლასტიკური ორქექტომია პროსტატის პროგრესირებული კიბოს მკურნალობის ერთ-ერთ ფორმას წარმოადგენს და თავისი არსით სათესლე ჯირკვლებში სინთეზირებული ჰორმონების ბლოკირებას გულისხმობს. აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ ამგვარი ქირურგიული მეთოდით მკურნალობა არ ითვალისწინებს პაციენტთა სრულ განკურნებას [94] [95], აქედან გამომდინარე, საინტერესოა თირკმელზედა ჯირკვლისა და მის მიერ პროდუცირებული სტეროიდული ჰორმონების (**DHEA-S** და **17 α -OH-P**) როლი პროსტატის ჰორმონრეზისტენტული კიბოს განვითარებაში, რაც საშუალებას მოგვცემს გამოვაყვინოთ პოსტოპერაციულ პერიოდში დაავადების პროგრესირების ხარისხი.

აღსაღნიშნავია, რომ ეს საკითხები ლიტერატურაში ღრმად შესწავლილი არ არის, პუბლიკაციები, რომლებიც შეისწავლიდნენ თირკმელზედა ჯირკვლის ჰორმონების კონცენტრაციას პერიფერიულ სისხლში გაჩნდა 1980-ან წლებში (Belanger A., et al, 1986; Geller J. 1985) და მათ აჩვენეს, რომ პროსტატის კიბოს მქონე

მამაკაცების სისხლში კასტრაციამდე და კასტრაციის შემდეგ აღნიშნული ჰორმონების დონე სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ იცვლებოდა.

ჩვენმა გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებულთა სისხლის შრატში როგორც პლასტიკურ ორქექტომიამდე, ასევე პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, შეინიშნებოდა **DHEA-S**-ის კლების ტენდენცია, რომელიც განსაკუთრებით გამოხატული იყო ოპერაციის შემდგომ პერიოდში. კერძოდ, ოპერაციამდე **DHEA-S**-ის რაოდენობა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით მცირდებოდა (~ 1,7-ჯერ), ხოლო ოპერაციის შემდეგ კი (~ 3-ჯერ). (ცხრ.10).

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, პროსტატის კიბოს დროს პროსტატის სიმსივნური ქსოვილი საჭიროებს გაძლიერებულ ანდროგენულ სტიმულაციას. ორგანიზმის ანდროგენებისადმი ძლიერი მოთხოვნილების პირობებში აქტიურდება **T**-ის **DHT** გარდაქმნის მექანიზმი, რის საფუძველზეც ირღვევა თანაფარდობა **T**-ის სინთეზსა და მეტაბოლიზმს შორის [90] [96]. განვითარებული ჰორმონული დისბალანსის ფონზე, ანდროგენების სინთეზის ძირითადი წყარო – სათესლე ჯირკვლები ვეღარ აკმაყოფილებენ ორგანიზმის გაზრდილ მოთხოვნილებას **T**-ის მიმართ და საჭირო ხდება დამატებითი მექანიზმის (თირკმელზედა ჯირკვალი) აღნიშნულ პროცესში ჩართვა, შედეგად აქტიურდება თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვან შრეში ზემოთ აღნიშნული ჰორმონების ბიოსინთეზისა და მეტაბოლიზმის გზები, შესაბამისად იზრდება სისხლის შრატში **T**-ის რაოდენობა (~ 2-ჯერ), საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, სავარაუდოდ მისი წინამორბედის – **DHEA-S**-ის რაოდენობის შემცირების ხარჯზე (ცხრ.10).

რაც შეეხება პლასტიკურ ორქექტომიას, რომლის დროსაც ადგილი აქვს სათესლე ჯირკვლებში სინთეზირებული ჰორმონების ბლოკირებას, ვვარაუდობთ, რომ ამ შემთხვევაში სიმსივნით დაზიანებული ორგანიზმის მთლიანი მოთხოვნილება მიმართული უნდა იყოს იმ ანდროგენებისადმი, რომლებიც სინთეზისა და მეტაბოლიზმის გზებს უშუალოდ თირკმელზედა ჯირკვალში გადიან. შესაბამისად, პლასტიკურ ორქექტომიის შემდეგ, თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვან შრეში გამომუშავებული **DHEA-S**-ის მინიმალური რაოდენობა მთლიანად უნდა განსაზღვრავდეს საბოლოო პროდუქტის **T**-ის მცირე რაოდენობით ბიოსინთეზს და სისხლის შრატში მის შენარჩუნებას. (ცხრ.10).

ამგვარად, პოსტოპერაციულ პერიოდში **DHEA-S**-ის შემცირებული რაოდენობა (ცხრ.10) გამოწვეულია მასზე მოთხოვნის გაზრდითა და ბიოსინთეზის პროცესების

დარღვევით. ვგარაუდობთ, რომ პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ თუნდაც მცირე რაოდენობით სინთეზირებული **DHEA-S** უზრუნველყოფს სიმსივნური უჯრედების მიერ **T**-ზე მოთხოვნას და სისხლის შრატში მის მცირედ შენარჩუნებას (ცხრ.10), რის საფუძველზეც შესაძლებელია, რომ პროსტატის კიბოს უჯრედები ღებულობენ ხელსაყრელ ენდოგენურ გარემოს შემდგომში უჯრედების პროლიფერაციისათვის.

ვინაიდან **DHEA-S** წარმოადგენს ენდოგენურ ჰორმონს, რომელსაც ანტი-კანცეროგენული მოქმედება ახასიათებს [97], ცხადი ხდება, რომ პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომის დროს, როგორც პლასტიკურ ორქექტომიამდე, ასევე მის შემდეგ, **DHEA-S**-ის შემცირებული რაოდენობა ასახავს სიმსივნით დაზიანებული ორგანიზმის ზოგად მდგომარეობას და შესუსტებულ რეაქციას განვითარებული სიმსივნური პათოლოგიის საწინააღმდეგოდ.

კვლევის შემდგომ ეტაპზე შესწავლილ იქნა **17 α -OH-P**-ის რაოდენობა საკონტროლო ჯგუფისა და პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლის შრატში პლასტიკურ ორქექტომიამდე და მას შემდეგ.

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ საკონტროლო ჯგუფისა და პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებულ მამაკაცების სისხლის შრატში (ოპერაციამდე) **17 α -OH-P** ერთი და იგივე რაოდენობით იყო წარმოდგენილი. ოპერაციის შემდეგ კი აღნიშნული ჰორმონის რაოდენობა მცირდებოდა (2-ჯერ). (ცხრ. 10).

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, პროსტატის ადენოკარცინომის დროს ორგანიზმის ძირითადი მოთხოვნილება მიმართულია **T** და **DHT** მიმართ [98]. მეტასტაზირებული პროსტატის კიბოს დროს (როგორც პლასტიკურ ორქექტომიამდე, ასევე მის შემდეგ) ანდროგენებისადმი (**T** და **DHT**) გაზრდილი მოთხოვნილების პირობებში შემცირებული უნდა იყოს მოთხოვნილება ესტროგენების მიმართ. სიმსივნით დაზიანებულ ორგანიზმს აღარ უნდა ესაჭიროებოდეს ესტროგენებით სტიმულაცია [96], აქედან გამომდინარე სავარაუდოა, რომ თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქში უნდა დაითრგუნოს **17 α -OH-P**-ის ბიოსინთეზის გზა, შედეგად სისხლის მიმოქცევაში უნდა დაიკლოს **17 α -OH-P**-ის რაოდენობამაც, რასაც ჩვენი გამოკვლევებიც ადასტურებს (ცხრ.10).

პროსტატის ადენოკარცინომით (PCa) დაავადებულ მამაკაცთა სისხლის შრატში თირკმელზედა ჯირკვლის სტეროიდული ჰორმონების რაოდენობრივი ცვლილება

სტეროიდული ჰორმონები	საკონტროლო ჯგუფი	PCa (პლასტიკურ ორქექტომიამდე)	PCa (პლასტიკური ორქექტომიიდან ~ 6 თვის შემდეგ)
DHEA-S (µg / dl)	186.2 ± 0.5	111.6 ± 0.5 <i>P</i> < 0,05	67 ± 0.3 <i>P</i> ₁ < 0,05 <i>P</i> ₂ < 0,05
17α-OH-P (ng / ml)	0.8 ± 0.01	0.8 ± 0.01 <i>P</i> < 0,05	0.4 ± 0.01 <i>P</i> ₁ < 0,05 <i>P</i> ₂ < 0,05
T (ng/ml)	7,17 ± 0,2	13,3 ± 1,2 <i>P</i> < 0,05;	0,087 ± 0,003 <i>P</i> ₁ < 0,05 <i>P</i> ₂ < 0,05;
PSA (ng/ml)	1.6 ± 0,9	118 ± 1,2 <i>P</i> < 0,05;	39.3 ± 0,9 <i>P</i> < 0,05;

15 (პაციენტთა რაოდენობა თითოეულ ჯგუფში);
(პაციენტთა საშუალო ასაკი 68,5 ± 1,7 წელი)
p- სტიუდენტის კოეფიციენტი

- P** – ოპერაციამდე პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომის მაჩვენებლების სტატისტიკურად დამუშავებული ურთიერთდამოკიდებულება საკონტროლო ჯგუფთან
- P₁** - ოპერაციის შემდეგ პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომის მაჩვენებლების სტატისტიკურად დამუშავებული ურთიერთდამოკიდებულება საკონტროლო ჯგუფთან
- P₂** - ოპერაციამდელი და ოპერაციის შემდგომი პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომის მაჩვენებლების სტატისტიკურად დამუშავებული ურთიერთდამოკიდებულება

ჩვენს მიერ შესწავლილ იქნა ასევე პროსტატის მეტასტაზირებულ ადენოკარცინომით დაავადებულთა სისხლის შრატში PSA-ს მაჩვენებლების და თირკმელზედა ჯირკვლების სტეროიდული ჰორმონების რაოდენობრივი ცვლილებების ურთიერთდამოკიდებულება პლასტიკურ ორქექტომიამდე და პლასტიკური ორქექტომიიდან 6 თვის შემდეგ. დადგინდა, რომ პლასტიკურ ორქექტომიამდე, როცა როცა PSA-ს საშუალო მაჩვენებელია $118 \pm 1,2$ ნგ/მლ შეინიშნება **DHEA-S-** ის კლების ტენდენცია, ხოლო **17 α -OH-P** ერთი და იგივე რაოდენობით არის წარმოდგენილი ოპერაციიდან 6 თვის შემდეგ კი, როდესაც – PSA-ს მაჩვენებელი საწყის მაჩვენებელთან შედარებით მნიშვნელოვნად იყო შემცირებული აღნიშნული ჰორმონების რაოდენობა მცირდებოდა ($p > 0,05$) (ცხრ.10). მიუხედავად იმისა, რომ არსებობს გარკვეული კავშირი PSA-ს მაჩვენებლებსა და შესწავლილ ჰორმონებს შორის, ვერ იქნა მიღებული სტატისტიკურად სარწმუნო მაჩვენებლები, რის გამოც აღნიშნული მონაცემები არ არის შესული დასკვნებში.

ამგვარად, ჰორმონული დისბალანსი, რომელიც განპირობებულია როგორც სასქესო ჯირკვლებში განვითარებული ჰორმონული ჰომეოსტაზის დარღვევით, ასევე თირკმელზედა ჯირკვლის ჰორმონების ბიოსინთეზის მნიშვნელოვანი ცვლილებებით წარმოადგენს პროსტატის ავთვისებიანი სიმსივნური ზრდის ერთ-ერთ წინაპირობას.

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, პლასტიკური ორქექტომია, როგორც პროსტატის პროგრესირებული კიბოს მკურნალობის ფორმა გულისხმობს ჰორმონული დათრგუნვის გზით ავთვისებიანი სიმსივნური პროცესის რეგრესს, თუმცა ამგვარი ქირურგიული მეთოდით მკურნალობა არ ითვალისწინებს პაციენტთა სრულ განკურნებას [94] [95], თუ გავითვალისწინებთ იმ ფაქტსაც, რომ უმეტეს შემთხვევაში ქირურგიული მკურნალობიდან გარკვეული პერიოდის შემდეგ სიმსივნე განიცდის მუტაციას ჰორმონრეზისტენტულ ფორმად, რომელიც ძლიერი აგრესიულობით ხასიათდება [99] ცხადი ხდება, რომ პროსტატის პროგრესირებული კიბოს მკურნალობის საქმეში მიუხედავად წარმატებებისა ჯერ კიდევ რჩება საკითხები, რომელთა გადაწყვეტა პროსტატის კანცეროგენეზში მრავალი პრობლემის გადაჭრას შეუწყობს ხელს, ხოლო აღნიშნული მიმართულებით კვლევას კი მეტად აქტუალურს ხდის.

აქედან გამომდინარე, საინტერესოა ვიმსჯელოთ თირკმელზედა ჯირკვლისა და მის მიერ პროდუცირებული სტეროიდული ჰორმონების (**DHEA-S** და **17 α -OH-P**)

როლზე პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ პროსტატის ჰორმონრეზისტენტული კიბოს განვითარებაში. პროსტატის ავთვისებიანი სიმსივნის დროს, ორგანიზმში განვითარებული ჰორმონული დისბალანსის ფონზე პროსტატის ანდროგენმგრძობიარე უჯრედებს შესწევთ უნარი განიცადონ ადაპტაცია და პროლიფერაცია მასტიმულირებელი ჰორმონის მინიმალური რაოდენობის მიმართ [99]. თუ გავითვალისწინებთ აღნიშნულ მოსაზრებას სავარაუდოა, რომ ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ ჰორმონრეზისტენტული კიბოს შემდგომი პროგრესირების ერთ-ერთ შესაძლო მიზეზს წარმოადგენს ანდროგენმგრძობიარე უჯრედების ადაპტაცია **T**-ის ძალიან დაბალი დონის მიმართ, რომელიც დაფიქსირდა აღნიშნული დაავადების პოსტოპერაციული მიმდინარეობის დროს და რომლის სინთეზის ერთადერთ წყაროს, პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ თირკმელზედა ჯირკვლები და მის მიერ პროდუცირებული სტეროიდული ჰორმონები წარმოადგენენ. შესაბამისად პროსტატის უჯრედები იღებენ ხელსაყრელ ენდოგენურ გარემოს შემდგომი პროლიფერაციისათვის. შედეგად, პროსტატის ეპითელიუმში აგრძელებს დაყოფას და პროცესი პროგრესირებს **T**-ისა და **DHT**-ის დონისა და მკურნალობის ხანგრძლივობისაგან დამოუკიდებლად. აქედან გამომდინარე, ცხადი ხდება, რომ პლასტიკური ორქექტომია მხოლოდ ნაწილობრივ აფერხებს პროსტატის კიბოს უჯრედების პროლიფერაციას. აღნიშნული მიმართულებით კვლევას პროგნოზული თვალსაზრისით ენიჭება დიდი მნიშვნელობა, ვინაიდან საშუალებას გვაძლევს ვიმსჯელოთ პოსტოპერაციულ პერიოდში დაავადების პროგრესირების ხარისხზე, რასაც ჩვენს მიერ მიღებული მონაცემებიც ადასტურებს.

3.4 ერთროციტების მორფოლოგიური მახასიათებლების ცვლილება და მათი გამომწვევი შესაძლო მიზეზები პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომის დროს, როგორც პლასტიკურ ორქეპტომიამდე, ასევე მის შემდეგ

როგორც უკვე აღნიშნეთ, პროსტატის კიბო ჰორმონდამოკიდებულ სიმსივნეს წარმოადგენს. ორგანიზმში მკაცრად დაცული ბალანსი ცირკულირებად ანდროგენებსა და ესტროგენებს შორის უზრუნველყოფს წინამდებარე ჯირკვლის ნორმალურ ფორმირებას და მის ფუნქციონალურ აქტივობას [98]. კერძოდ, ანდროგენები უშუალოდ აკონტროლებენ პროსტატის ეპითელიუმის დიფერენცირების პროცესს, ხოლო ესტროგენები – პროლიფერაციის პროცესს [99]. იმ შემთხვევაში კი, როდესაც ანდროგენებსა და ესტროგენებს შორის არსებული ბალანსი ირღვევა, იქმნება ხელშემწყობი გარემო პროსტატის სიმსივნეების განვითარებისთვის [100].

ცნობილია, რომ ერთროციტების სტრუქტურისა და ფუნქციის ცვლილება წარმოადგენს მრავალრიცხოვან ნეოპლასტურ სინდრომთაგან ერთ-ერთს, რომელიც დამახასიათებელია ავთვისებიანი სიმსივნური ზრდისთვის [101]. საყურადღებოა ის ფაქტიც, რომ აღნიშნულ ცვლილებებს ერთის მხრივ, განაპირობებს სიმსივნურ ქსოვილში წარმოქმნილი სხვადასხვა ბიოლოგიურად აქტიურ ნივთიერებათა ზემოქმედება (პირდაპირი გზა), ხოლო მეორეს მხრივ, ერთროციტებში გამოხატული ცვლილებები უშუალოდ უკავშირდება იმ ჰორმონულ ძვრებს (არაპირდაპირი გზა), რომელსაც ადგილი აქვს ორგანიზმში ნეოპლაზიური პროცესების მიმდინარეობის დროს [102].

პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომის დროს, როგორც პლასტიკურ ორქეპტომიამდე, ისე მის შემდეგ, პერიფერიულ სისხლში დაფიქსირებულ იქნა ერთროციტების საკმაოდ მნიშვნელოვანი მორფოლოგიური ცვლილებები, ამავე დროს აღნიშნული პათოლოგიის დროს გამოვლენილ იქნა სათესლე და თირკმელზედა ჯირკვლის სტეროიდული ჰორმონების რაოდენობრივი ცვლილება, აქედან გამომდინარე, კვლევის მოცემულ ეტაპზე ჩვენთვის მნიშვნელოვანი იყო დაგვედგინა არსებობდა თუ არა პირდაპირი ურთიერთკავშირი ერთროციტების მხრივ გამოხატულ ცვლილებებსა და ორგანიზმში განვითარებულ ჰორმონულ ძვრებს შორის.

ერთროციტების მორფოლოგიური ცვლილებები, რომელიც დაფიქსირებულ იქნა პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებულ მამაკაცთა პერიფერიულ სისხლში (პლასტიკურ ორქექტომიამდე), სავარაუდოდ განპირობებული უნდა იყოს ორგანიზმში მიმდინარე სიმსივნური პროცესებით. კერძოდ, ცნობილია, რომ სიმსივნური ქსოვილის მიერ პროდუცირებულმა ბიოლოგიურად აქტიურმა ნივთიერებებმა შესაძლოა იმოქმედონ ძვლის ტვინში სისხლის წარმოქმნაზე და პირდაპირი გზით ერთროციტებზე [103], რაც აღნიშნული პათოლოგიის დროს ვლინდება ერთროციტების ზედაპირული არქიტექტონიკის მნიშვნელოვანი ცვლილებით და სხვადასხვა ფორმისა და ზომის პათოლოგიური ერთროციტების ფორმირებით (ცხრილი. 11).

ლიტერატურულ მონაცემებზე დაყრდნობით [102] სავარაუდოა აგრეთვე, რომ პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომის დროს (პლასტიკურ ორქექტომიამდე) ერთროციტების მხრივ გამოხატული ცვლილებები ნაწილობრივ განპირობებულია იმ ჰორმონული ძვრებით, რომელსაც ადგილი აქვს ავთვისებიანი სიმსივნით დაზიანებულ ორგანიზმში. როგორც ჩვენთვის ცნობილია, პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომის დროს ორგანიზმში გაძლიერებულია მოთხოვნა ანდროგენების – ტესტოსტერონისა (**T**) და დიჰიდროტესტოსტერონის (**DHT**) მიმართ, რომელთა სინთეზის ძირითად წყაროს სათესლე ჯირკვლები წარმოადგენენ. ასეთ პირობებში სათესლე ჯირკვლები ვეღარ აკმაყოფილებენ ორგანიზმის გაზრდილ მოთხოვნას ანდროგენების მოხმარების მიმართ და საჭირო ხდება აღნიშნულ პროცესში დამატებითი მექანიზმის – თირკმელზედა ჯირკვლის ჩართვა. შედეგად, თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქში აქტიურდება **T** და **DHT** სინთეზისა და მეტაბოლიზმის გზები, რაც უნდა განაპირობებდეს სისხლის შრატში **T**-ის რაოდენობრივ ზრდას, მისი წინამორბედის **DHEA-S**-ის შემცირების ხარჯზე, რასაც ჩვენს მიერ მიღებული მონაცემებიც ადასტურებს. კერძოდ, პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომის დროს (პლასტიკურ ორქექტომიამდე) საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ადგილი ჰქონდა **T**-ის რაოდენობის ზრდას და **DHEA-S**-ის შემცირებას (ცხრ9) (ცხრ. 10).

პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლის ერითროციტების სტრუქტურული მაჩვენებლების პროცენტული რაოდენობის ცვლილება (ყოველი კონკრეტული პარამეტრისათვის აღირიცხებოდა 100 უჯრედი)

მაჩვენებლები	საკონტროლო ჯგუფი	პროსტატის კიბო (პლასტიკურ ორქექტომიამდე)	პროსტატის კიბო (პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ)
	[%]	[%]	[%]
ნორმოციტები (7-8 MKM)	90,8 ± 4	64 ± 5 <i>P</i> <0,05	65 ± 4 <i>P</i> ₁ <0,05 <i>P</i> ₂ >0,05;
აკანტოციტები	0,2 ± 0,05	15 ± 0,2 <i>P</i> <0,05	11 ± 0,1 <i>P</i> ₁ <0,05 <i>P</i> ₂ >0,05;
გრძელი ერითროციტები	2 ± 0,2	15 ± 0,3 <i>P</i> <0,05	12 ± 0,3 <i>P</i> ₁ <0,05 <i>P</i> ₂ >0,05;
პათოლოგიური ერითროციტები	—	22 ± 1 <i>P</i> <0,05	12 ± 1 <i>P</i> ₁ <0,05 <i>P</i> ₂ <0,05;

15 (პაციენტთა რაოდენობა თითოეულ ჯგუფში);
(პაციენტთა საშუალო ასაკი 68,5±1,7 წელი)
p- სტიუდენტის კოეფიციენტი

საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებლებთან შედარებით მნიშვნელოვნად მატულობდა აგრეთვე აღნიშნული პათოლოგიის დროს ესტროგენების (პროგესტერონი (P) და ესტრადიოლი (E₂)) რაოდენობაც (ცხრილი 9).

ცნობილია, რომ ესტროგენები გავლენას ახდენენ ერთროპოეზის პროცესზე. მათი მაღალი კონცენტრაცია ძლიერ თრგუნავს ერთროპოეზს [102]. მიკროსკოპული კვლევის საფუძველზე გამოვლენილ იქნა, რომ პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომის დროს (პლასტიკურ ორქექტომიამდე) პერიფერიულ სისხლში ფიქსირდებოდა ნორმოციტების რაოდენობის შემცირება (ნორმოციტოპენია), რასაც ადგილი ჰქონდა დაბერებული ერთროციტების – აკანტოციტების ზრდის (აკანტოციტოზი) ფონზე (ცხრილი 11). აღნიშნული ფაქტი თავისთავად მიუთითებს ერთროპოეზის დაქვეითებაზე. ვვარაუდობთ, რომ ერთროპოეზის პროცესის დათრგუნვა და შესაბამისად არასაკმარისი რაოდენობით ნორმოციტების წარმოქმნა უნდა უკავშირდებოდეს აღნიშნული პათოლოგიის დროს ესტროგენების რაოდენობის ზრდას, ვინაიდან, როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ესტროგენები ახდენენ მკვეთრად გამოხატულ შემაკავებელ ზემოქმედებას ერთროპოეზზე [102].

ის ფაქტი, რომ პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომის დროს ორგანიზმში განვითარებული ჰორმონული ცვლილებები მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ერთროპოეზის პროცესზე და ერთროციტების ზედაპირული არქიტექტონიკის ცვლილებაზე, კიდევ ერთხელ დასტურდება ჩვენს მიერ მიღებული მონაცემებით. პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომის დროს, როგორც პლასტიკურ ორქექტომიამდე, ასევე მის შემდეგ, პერიფერიულ სისხლში გამოვლენილ იქნა გრძელი ფორმის ერთროციტები. კერძოდ, პლასტიკურ ორქექტომიამდე მათი რიცხვი წარმოდგენილი იყო 15 %-ით და საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით მომატებული იყო 8-ჯერ, ხოლო პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ წარმოდგენილი იყო 12 %-ით და მომატებული იყო 6-ჯერ (ცხრილი 11). ცნობილია, რომ გრძელი ერთროციტების გამოვლენა მაჩვენებელია ცენტრალური ნერვული სისტემის დაინტერესების [105].

ცნობილია, რომ ერთროპოეზის პროცესი რეგულირდება სიმპათიკური ნერვული სისტემის მიერ, რომელიც საწყის მაკონტროლირებელ სიგნალებს ჰიპოთალამუსის გარკვეული უბნებიდან იღებს [102]. პროსტატის კიბოს დროს ავთვისებიანი ზრდით გამოწვეული მორფო-ფუნქციური გარდაქმნები გავლენას ახდენს, სავარაუდოდ ჰიპოთალამუსზეც, რომელსაც როგორც უკვე აღვნიშნეთ,

უკავშირდება ერთროპოეზის რეგულაცია. ე.ი. პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომის დროს შესაძლოა ადგილი ჰქონდეს ჰიპოთალამური სტრუქტურების და შესაბამისად ჰიპოთალამურ-ჰიპოფიზურ-თირკმელზედა ჯირკელის (HPA სისტემა) ფუნქციონირების ცვლილებას, რაც საბოლოო ჯამში განაპირობებს ერთროპოეზის პროცესის დარღვევას.

რაც შეეხება პლასტიკური ორქექტომის შემდეგ ერთროციტების მხრივ დაფიქსირებულ ცვლილებებს - მიუთითებენ ერთროპოეზის დაქვეითებაზე, რომელიც შესაძლოა განპირობებული იყოს უშუალოდ სიმსივნური პროცესით (კანცეროგენეზის პროცესში ცვლილებას განიცდის ერთროციტების ზედაპირული არქიტექტონიკა, შედეგად ყალიბდება დაბალი ფუნქციონალური აქტივობის მქონე ფორმაშეცვლილი პათოლოგიური ერთროციტები) [106], ან შესაძლოა უკავშირდებოდეს ქირურგიულ ჩარევას, რომელიც ანტიანდროგენებთან ერთად სრულ ანდროგენულ ბლოკადას გულისხმობს. როგორც ცნობილია, ანდროგენები ერთროპოეზის პროცესის სტიმულატორებს წარმოადგენენ [107], შესაბამისად, ანდროგენულმა დათრგუნვამ უნდა შეაფერხოს ერთროპოეზის მიმდინარეობა. შესაძლებელია, რომ ამ დროს ძვლის ტვინი ცდილობს ერთროციტების ნაკლებობის კომპენსაციას და ზრდის პათოლოგიური ფორმისა და ზომის ერთროციტების გამოშვებას სისხლში, რასაც ჩვენი მონაცემებიც ადასტურებენ (ცხრილი 6.).

ამგვარად, სიმსივნის სისტემური მოქმედება განაპირობებს ერთროციტების სტრუქტურული და ფუნქციური აქტივობის ცვლილებას, ხოლო ჰორმონული ცვლილებები კი ერთი მხრივ, წარმოადგენს მაპროვოცირებელ ფაქტორს პროსტატის კიბოს განვითარებასა და პროგრესირებაში, ხოლო მეორე მხრივ, ორგანიზმის სხვა მაკონტროლირებელ სისტემებთან ერთად გავლენას ახდენს ერთროპოეზის პროცესის ცვლილებაზე.

თავი IV

დ ა ს კ ვ ნ ე ბ ი

ერთროციტების სტრუქტურული და ულტრასტრუქტურული ცვლილებების პროგნოზული მნიშვნელობის და სტეროიდული ჰორმონების რაოდენობრივი ცვლილებების შესწავლის მიზნით გამოვლენილ იქნა:

- ❖ ერთროციტებში სინათლის მიკროსკოპიის საშუალებით პლასტიკურ ორქექტომიამდე საკონტროლო ჯგუფის ერთროციტებისათვის დამახასიათებელი ყველა სტრუქტურული მაჩვენებელი. ასევე, ც.შ.ნ-ის არ მქონე ნორმოციტების, მცირე დიამეტრის ც.შ.ნ-ის მქონე ნორმოციტების, დიდი დიამეტრის ც.შ.ნ-ის მქონე ნორმოციტების და გრძელი ერთროციტების მკვეთრად გაზრდილი რაოდენობა და ც.შ.ნ-ის მქონე ნორმოციტების და საშუალო დიამეტრის ც.შ.ნ-ის მქონე ნორმოციტების რაოდენობის შემცირება.

მიღებული შედეგები პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებულ პაციენტებში პლასტიკურ ორქექტომიამდე ერთროპოეზის დაქვეითებაზე მიუთითებს.

- ❖ გამოვლენილ იქნა პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებულ პაციენტთა სისხლში (პლასტიკურ ორქექტომიამდე) ერთროციტები პროტუბერანტებით და ნაკეცებით, ასევე დეგენერირებული თრომბოციტების ადჰეზია ერთროციტების ზედაპირზე. მიღებული შედეგები ასევე მიუთითებს ერთროპოეზის დაქვეითებაზე, რასაც აღნიშნული პათოლოგიის დროს აკანტოციტების პროცენტული რაოდენობის მკვეთრი მატებაც მოწმობს.

- ❖ გამოვლენილ იქნა პლასტიკური ორქექტომიიდან 6 თვის შემდეგ ერთროციტების მორფო-სტრუქტურული მაჩვენებლების ნორმალიზაცია (ც.შ.ნ-ის არ მქონე ნორმოციტების რიცხვის შემცირება, ც.შ.ნ-ის მქონე ნორმოციტების რიცხვის გატოლება საკონტროლო ჯგუფთან. თითქმის არ დაფიქსირდა თრომბოციტების სრული ადჰეზია ერთროციტების ზედაპირზე), რაც აღნიშნული პათოლოგიის დროს ერთროციტების

ადსორბციის უნარის გაძლიერების და შესაბამისად დაცვითი უნარის გაუმჯობესების მაჩვენებელია.

- ❖ გამოვლენილ იქნა საკონტროლო ჯგუფის მამაკაცების სისხლში ელექტრონული მიკროსკოპიის მეთოდის საშუალებით (ერთროციტების მორფოლოგიური სურათი) ორმხრივ ჩაზნექილი დისკოს ფორმის უჯრედები – დისკოციტები (ნორმოციტები). ამგვარი უჯრედების საზღვრები მკვეთრად იყო კონტურირებული, ხოლო ზედაპირზე თითქმის არ აღინიშნებოდა ცვლილებები შეღებვის ზონების განაწილებაში. უჯრედების ცენტრში აღინიშნებოდა სხვადასხვა დიამეტრის ცენტრალური შეუღებავი ნაწილი
- ❖ პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებულთა ერთროციტების ელექტრონული მიკროსკოპით შესწავლამ პლასტიკურ ორქექტომიამდე და პლასტიკური ორქექტომიიდან 6 თვის შემდეგ გამოავლინა სუსტად კონტურირებული საზღვრების მქონე, ფორმაშეცვლილი უჯრედები – პათოლოგიური ერთროციტები, ასევეგრძელები ფორმის ერთროციტები, რომლებიც ხშირ შემთხვევაში წარმოქმნიდნენ სლაჯებს. პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ სლაჯები ვლინდებოდა არა მხოლოდ ერთროციტებს შორის, არამედ ერთროციტებსა და თრომბოციტებს შორისაც.
- ❖ დადგენილ იქნა, რომ პლასტიკური ორქექტომიიდან 6 თვის შემდეგ პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებულთა სისხლში პროსტატის სიმსივნური ზრდის მასტიმულირებელი სამივე სტეროიდული ჰორმონის (T, P, E2-ის) რაოდენობის შემცირების ფონზე, შემცირდა ქოლესტეროლის რაოდენობაც.
- ❖ გამოვლენილ იქნა, რომ პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებულთა სისხლის შრატში, როგორც პლასტიკურ ორქექტომიამდე, ასევე პლასტიკური ორქექტომიიდან 6 თვის შემდეგ, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით **DHEA-S-** ის კლების ტენდენცია, რომელიც განსაკუთრებით გამოხატულია ოპერაციის შემდგომ პერიოდში. რაც შეეხება **17 α -OH-P**, ეს უკანასკნელი საკონტროლო ჯგუფისა და პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომით დაავადებულთა სისხლის შრატში ოპერაციამდე ერთი და იგივე რაოდენობით იყო

წარმოდგენილი, ოპერაციიდან 6 თვის შემდეგ კი აღნიშნული ჰორმონის რაოდენობა მცირდებოდა.

ამგვარად, პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომის დროს ორგანიზმში განვითარებული ჰორმონული ცვლილებები მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ერთროპოეზის პროცესზე და ერთროციტების ზედაპირული არქიტექტონიკის ცვლილებაზე.

- ❖ პროსტატის მეტასტაზირებული ადენოკარცინომის დროს ერთროციტების ზოგიერთი მორფოსტრუქტურული მახვენებლის ცვლილება (მაკროციტოზი, მიკროციტოზი, აკანტოციტოზი, პათოლოგიური და გრძელი ფორმის ერთროციტების რაოდენობის ზრდა) დაავადების პოსტოპერაციული მიმდინარეობის არსებობაზე მიუთითებს. გრძელი ფორმის ერთროციტების რაოდენობის ზრდა აღნიშნული პათოლოგიის დროს ჰემატოენციფალური ბარიერის განვლადობის ცვლილებაზე და შესაბამისად დაავადების პათოგენეზში ცენტრალური ნერვული სისტემის დაინტერესებაზე მიუთითებს.
- ❖ პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ, ქირურგიული ჩარევის მიუხედავად არ ხდება პაციენტების აბსოლუტური გამოჯანმრთელება, რასაც მოწმობს პოსტოპერაციულ პერიოდში ნარჩენი მოვლენების არსებობა. თუმცა მთელი რიგი მახვენებლების ნორმალიზაცია პოსტოპერაციული პერიოდის აღნიშნულ ეტაპზე (6 თვე) ორგანიზმის იმუნური სისტემის შედარებით გაძლიერებაზე და შესაბამისად დაცვითი უნარის გაუმჯობესებაზე მიუთითებს.

თავი V

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Prehn R. On the prevention and therapy of prostate cancer by androgen administration// Cancer Res., 1999, Vol. 59, p.4161-4264
2. Robel P. Hormone dependancy of the human prostate. // Bull. Cancer 1986 73(1): 19- 22
3. Urology, Prostate Cancer, S. Khoury, F//S et RGP 1990, is BN 2-9 05-744-067
4. Anderson K. M. and Liao S: Selective retention of dihydrotestosterone by prostatic nuclei. // Nature. 219-227.1968/
5. Siiteri P.K. Wilson J.D. Dihydrotestosterone in prostate hypertrophy. The formation and content of dihydrotestosterone in the hypertrophic prostate of man. // J. Clin. Invest. 1970. 49:1737
6. Kreig M. Bartsch W. et al. A comperative study of the binding of metabolism and endogenous levels of androgenes in normal. hyperplasic and carcinomatous human prostate. // J. Steroid Biochem. 1979. 11. 615
7. Meikle A.W. Stringham J.D. and Olsen D.C. Subnormal tissue 3- androstanediol and androsterone in prostatic hyperplasia. // J. Clin. Endocrinol. 1978.47:909
8. Walsh P.C. Hutchins G.M. Ewing L.L. Tissue content of dihydrotestosterone in human prostatic hyperplasia is not supranormal. // J. Clin. Invest. 1983.72 : 1772
9. Walsh P.C. Human bening prostatic hyperplasia: Etiological consideration. // In Kimball F.A. et al. (Eds) New Approaches to the study of Bening Prostatic Hyperplasia. New York. Alan R. Liss. 1984. p.1.
10. Barrack E.R. Bujnovsky P. Walsh P.C. Subcellular distribution of androgen receptors in human normal being hyperplastic and malignant prostatic tissues: Characterization of nuclear salt – resistant receptors. // Cancer. Res. 1983.v. 43. 1107.
11. Murphy G. Denis L et al. International Consultation on Prostate Cancer. // Monaco. June. 20-21-22 1996 p. 45.
12. Griffiths K. Eaton CL. Harper M.E. et al. Steroid hormones and the pathogenesis of bening prostate hyperplasia. // Eur. Urol. 20. 1991. suppl. 10 : 68-77.
13. Билеик М.В.// Всесоюзный симпозиум по острой имелий. Тезисы докладов – М. 1978.ст.51
14. Schroder F.U. Rohrborn C.G. Endocrine management of prostate Cancer. // XI –th Congress of the European Assosiation of Urology. 13-16 July. 1994 ICE Berlin.
15. Debruyne FMJ, Akaza H, Mahler C, et al. Innovative approaches in medical management of prostate cancer. Hormones 2003; 139-58

16. Tubaro. A. Testosterone and prostate cancer. Eur. Urol. 2007; 293-295
17. Fowler JE, Whitmore Jr WF. The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. J. Urol 1981; 126:372-5
18. Morgentaler A. Testosterone and prostate cancer: an historical perspective on a modern myth. Eur Urol 2006; 50:935-9
19. Teloken C, Da Ros CT, Caraver F, Weber FA, Cavalheiro AP, Graziottin TM. Low serum testosterone levels are associated with positive surgical margins in radical retropubic prostatectomy: hypogonadism represents bad prognosis in prostate cancer. J Urol 2005; 174:2178-80
20. Harper ME, Wilson DW, Jensen HM, Pierrepont CG, Griffiths K. Steroid hormone concentrations in relation to patient prognosis in prostate tumor grade. J. Steroid Biochem, 1987,27 (1-3):521-4
21. Hoffman MA, DeWolf WC, Morgentaler A. Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer? J Urol. 2000:163:824-7
22. Freedland SJ, Platz EA, Presti Jr JC, et al. Obesity, serum prostate specific antigen and prostate size: Implications for prostate cancer detection. J. Urol, March 15, 2007.
23. Yano M, Imamoto T, Suzuki H, et al. The clinical potential of pretreatment serum testosterone level to improve the efficacy of prostate cancer screening, Eur Urol 2007; 51:375-80
24. J. Kellogy Parsons, H. Ballentine Carter, Patricia Landis, E. James wright, Elizabeth Platz, E. Jeffrey Motter. High blood testosterone levels Assosiated with Increased Prostate Cancer Risk, Science Daily, 10.05.2004.
25. R. K. Ross. African- American Men Suffer More Prostate Cancer?. JNCI J. NATL. Cancer Inst (1997) 89(3) 188-189.
26. ჭელიძე მ. პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიით და პროსტატის ადენოკარცინომით დაავადებული მამაკაცების სისხლის ფიზიკურ-ქიმიური თვისებების ცვლილებების შესწავლა. საკანდ. დისერტაცია, 1999წ
27. ხუციშვილი ე. პროსტატის ადენოკარცინომით დაავადებული მამაკაცების სისხლის ფიზიკურ-ქიმიური მახასიათებლების ცვლილებების შესწავლა პლასტიკური ორქექტომიის შემდეგ, საკანდ. დისერტაცია, 2006წ
28. Luigi Mearini, Elisabeta Constantini, Alessandro Zucchi, Ettore Meanini, Vittorio Bini, Emanuelle Cottini, Massimo Porena. Testosterone levels in Bening Prostatic Hypertrophy. Urol Int 2008;80:134-140

29. Sofikerim M, Eskicorupci S, Oruc O, Ozen H. Hormonal Predictors of Prostate Cancer. *Urol. Int.* 2007; 79 (1): 13-8
30. Laksmipathi Khandrika, Binod Kumar, Sweaty Koul, Paul Maroni, Hari K. Koul. Mini-Review, Oxidative stress in prostate cancer. *Cancer letters* 282 (2009) 125-136
31. Lehle C, Rudwany F, Gil Diez de Medina S, Ouafik LH, Gerard H, Chopin D, Rayneaud JP, Martin PM. Differences in steroid 5- α -reductase iso-enzymes expression between normal and pathological human prostate tissue. *J. Steroid Biochem Mol Biol.*, 1995 mar, 68(5-6):189-95
32. Гончарова Е. Е. И., Пинаев Г.П. Белки цитоскелета эритроцитов. // *Ж. Цитология*, 1988, Т. 30, №1, ст. 5-18.
33. Горбачева М.И. Белковый состав мембран эритроцитов человека, фракционированных в ступенчатом градиенте декстрана. // *Ж. Гемато. И трансфиз.*, Москва, Медицина, 1987, Т. 32, №10, ст. 28-32.
34. რ. სოლომონიძე. ბიოქიმიის. „სისხლის წითელი უჯრედები“. თავი 43. გვ. 790-810
35. Duhm J., Gerlach E. Metabolism and function of 2,3 DPC in red blood cells.- In: *The human red cell in vitro* /ED. by T.J Creenwalt, G.A. Jamieson – Grune and stratton, New York, London,1979, p.111-148
36. Шиффман Фред. Дж. “Патофизиология крови” 2000 г.с. 70-121
37. Антоненко Ю.Н., Ягужинский Л.С. Генерация потенциала на бислоиной липидной мембране при реакции присоединения-отщепления протона в примембранных слоях. – *Биофизика*, 1982, т. 27. №4, с. 635-640
38. Foder B. Scharft O. Deacresae of a pparent calmodulin affinity of Erythrocyte (Ca²⁺+ Mg²⁺) ATP-ase at low Ca²⁺ concentrations.- *Biochim. Biophys. Acta*, 1981, v.649,p. 367-376
39. Enyedi A., Sarkadi B. On the substrate specficity on the red cell calcium. *Biochim. Biophys. Acta*, 1982, v.687,p. 109-112
40. [Lima.osu.edu/.../archive/connective tissue.htm](http://Lima.osu.edu/.../archive/connective%20tissue.htm).
41. Левин С.В. Структурные изменения клеточных мембран . – Л. Наука, 1976, с. 210
42. Gardos G. The permeability . of Human Erythrocytes to potassium. - *Acta psysol sci. Acad. Hung.*, 1959, v.10,p.185-193
43. Frohlich C., Leibsmn C. Chloridenet efflux from intact erythrocytes inder slippage conditions.- *J. Gen. Physiol.*, 1983, v. 81, №1-2, p.127-152
44. Chao-min Lin, Hermann T.E. Characterisation of ionomycin as a calcium ionophore.- *J. Biol. chem.*, 1978, v. 253, №17, p. 5892-5894
45. Freedman. I.C. Membrane potential asocciated with cainduced K conductance in human red blood cells. – *J. Membr. Biol.*, 1983, v. 81, №1-2, p.59-79

46. Blum B. Beutler B.E. „Purification and properties of galactinase from human red blood cells. J. Biol. chem., 1981, v. 246. p. 6508
47. Giblett E.R. Anderson J.E. Cohen F. “Adenosine deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity” . 1982, v.2.p. 1068
48. P iomelli S. Carash L.M. Duvenport D.D. In vivo ability of Glucose-6-phosphate dehydrogenase in Gd A-Gd. Mediterranean dehydrogenase in Mediterranean deficiency J.Clin. Invest., 1986; v. 47, p.940
49. Srivastava S.B. Beutler F. Oxidized Glutathione levels in erythrocytes of Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient subjects. Lancet. 1986. v. 2, p. 23.
50. Davidson W.D. et al. K.R. Tanaka. Factors affecting pentose deficiency. Fed. Proc., 1972. v.20., p. 955
51. Kirkman H.N. et al. Gaetani G.D. Clemons E.H. Red cell NADP⁺ and NADPH in Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. J. Clin. Invest., 1975. v. 55., p. 875
52. Kellermeyer R.W. Carson P.E., Schrier S.L. The hemolytic effect of primaquine pentose metabolism in sensitive erythrocytes. J. clin. Med., 1981, v. 58; p.715
53. Bessis M. et al. “Nouv. Rev. Franc.// Hematologi, 1972, vol. 12, p. 71-75
54. Алферов В.П. Колшо Е.А. Характеристика морфология эритроцитов периферической крови здоровых детей возрасте от 1 до 6 лет \ \ Ж. Педиатрия, 1992, №2 с. 7
55. Кассирский И.А. Алексеев Г.А. Атлас крови. М. 1967
56. Шик Л.Л. и др. Руководство по клинической физиологии дыхания.- ленинград, 1980. стр. 115
- 56' Гурцкая Н. Клиническая эффективность лазеротерапии при остром тонзиллите у детей и влияние на структуру эритроцитов. Дисс. канд. Муд. наук – Тбилиси, 1999. с. 164
57. Конев С.В., Мажуль В.М. „ Межклеточные контакты,,. Минск.,1977
58. Siegel J., Liu T.L. “Erythrocyte immune system” Lancet, 1981., v. 2., p. 556-559
59. Чернух А.М., Александров П.Н. Шик Л.Л., Алексеев О.В. „ Микроциркуляция крови,, М., 1984
60. Козлов В.А., Цырлова И.Г. « ДЛП СССР » ., 1984, №1., с. 247
61. Федосеева Т.Д., Жихаров С.С., Минеев В.Р. « Основные проблемы алергологии». А.,1987
62. Дударов В.П. « Роль гемоглобина в механизмах адаптации к гипоксии и гипероксии\ \ Киев, 1979
63. Коротчев А.И., Малисиева Т.М. Молекул. генетич. Биолог. самозащиты организма. Тез. Докл. в кн. «Факторы клеточны и гумор. тмунитета». Челябинск. 1990

64. Gray L., Kleema J.E. "Differential binding of IgG and IgD and IgI Cantoantibodies to red blood cells. *Brit. J. Haematol.*, 1983.v. 55, №2
65. Anderson A.J., Duguesnoy R.J., Tamainlo P.A. "ABO comparibility and platelate transfusions of alloimmanized red trombocytopenic patients. *Blood.*, 1989, v. 54., №4, p. 599
66. J.O`Dowd, Robert W. Veltri, M. Craig Miller, Stephen B. Strum. Biologic Manifastation of Prostate Cancer Agressivness on Biopsy. Reprinted from PCRI Insights January 2001, v. 4.1
67. Б. П. Матвеев, Б.В. Бухаркин, В.Б. Матвеев. Рак Предстательной Железы, 2002
- 67' Zaridze, DG & Boyle, P (1987). Cancer of the prostate: epidemiology and aetiology. *Br. J. Urol.*, **59**, 493–502.
68. Http – learn –free-medical transcription. blogspot.com/2009/11/lesson-124-Cancer Laboratory – tests. html
69. Ibanez L. et al. Ovarian 17-hydroxyprogesteron hyperresponsive – ress to gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist challeng in women with polycystic ovary syndrome in not mediated by luteinizing hormone hepersecretion: evidence from GnRH agonist and human chorionic gonadotropin stimulation testing. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, Vol. 81, p. 4103-4107.
70. Hasts I., Iliva I., Effect on the erythrocytes of the Ca^{2+} / Mg^{2+} -ATP-ase activity. // *J. Molecular and Cellular Biochemistry*, 1989, Vol. 1, p. 87-93.
71. თურმანიძე ნ. ტრანსრექტული ექოლოგიური კვლევა პროსტატის კიბოს დიაგნოსტიკაში, საკანდიდატო დისერტაცია, 1993
72. Гистохимия. // Пирес А. П. Кн. М., 1986, ст. 345-347.
73. Электронная микроскопия для начинающих. Уикли Б. 1975.ст. 62-76.
74. Mineev V N, Nestorovich I I, Tafeev A L: Проапоптотическое и антиапоптотическое влияние адреналина на мононуклеары и гранулоциты периферической крови при бронхиальной астме. *Ж. Алергология*.2006; №4 – С.31-36
75. Lan Z, Bai-gen Z. Ji-wei Z, Hao Z. Immune function of erythrocytes in patients with chronic venous insufficiency of the lower extremities. *J. Chin. Med.* 2007; 120(24):24-28
76. Shephard RJ. Sepsis and mechanisms of inflammatory response: Is exercise a good model?. *Br. J. Sports Med.* 2001; 35(4):223-230
77. Soong P, Qi-Chen HU, Huang RX. The change in immune function of red blood cells in rats after an 8 – week heavy exercise training. *J. Exercise Physiology*.2003; 6(3):1-8
78. Terada N, Ohno N, Fujii Y, Baba T, Ohno S. Dynamic study of intramembranous particles in human fresh erythrocytes using an in vitro cryotechnique. *J. Microsc. Res. Tech.* 2006; 69: 291-95

79. Goofey D.S., Pienta KJ., New concepts in studying the control of hormonal and cancer growth of the prostate. *Prog. C;in. Biol. Res.* 1987;239:pp 1-73
80. Царцидзе М.А. Гордезиани М.В., Способ определения концентрации фосфолипидов, *Бюлл №31* 23.08.87
81. Bonkhoff H., Role of the basal cells in premalignant changes of the human prostate: A stem cell concept for the development of prostate cancer. *Eur. Urol.* 1996;30:201-205
82. Bonkhoff H., Stein U., Remberger K: The proliferative function of basal cells in the normal and hyperplastic human prostate. *Prostate* 1994; 24:114-118
83. Petrow V, Padill G.M., Mukherji S. et al: Endocrine dependence of prostate cancer upon dihydrotestosterone and not upon testosterone. *J. Pharm. Pharmacol.* 1984: 36: 352-353
84. Schroder F.H. Hormonal Treatment of Advanced Prostate Cancer.// XI-th Congress of the European Association of Urology. 13-16 July, 1994. ICC Berlin
85. Стероидные гормоны. Сергеев П.В. – М. 1984. с. 72-182
86. Radi R., Beckman J.S., Bush K.M., and Freeman B.A. (1991). *Arch. Biochem. Biophys.* 288, pp.481-487.
87. Schroder F.H. Hormonal Treatment of Advanced Prostate Cancer .// XI-th Congress of the European Association of Urology. 13-16 July, 1994. ICC Berlin.
88. Denis L., Morton M.S., Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease. *Eur. Urol.* 1999; 35: pp. 377-387
89. Bonkhoff H. Morphogenesis of prostate cancer. *Eur. Urol.* 2001, 39 (suppl. 4): 5-7
90. ენდოკრინული სისტემის ფიზიოლოგია. “განათლება”. თბილისი. 1991. გვ. 353
91. Le H, Arnold JT, McFann KK, Blackman MR. DHT and testosterone, but not DHEA or E2, differentially modulate IGF-I, IGFBP-2, and IGFBP-3 in human prostatic stromal cells. *Am. J. Physiol Endocrinol Metab.* 2006, 290 (5):952-960.
92. Lin MF, Meng TC, Rao PS. Expression of Human Prostatic Acid Phosphatase Correlates with Androgen-stimulated cell Proliferation in Prostate Cancer Cell Lines. *Biol. Chem.* 1998, 273: 5939-5947.
93. Marcelli M, Cunningham GR. Hormonal Signaling in Prostatic Hyperplasia and Neoplasia. *Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, 84 (10):3463-3468.
94. Fleshner N, Keane TE, Lawton CA, Mulders PF, Payne H, Taneja SS, Morris T. Adjuvant androgen deprivation therapy augments cure and long-term cancer control in men with poor prognosis, nonmetastatic prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 2008, 11:46–52.

95. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Urol*, 2002, 168: 9–12.
96. Koh E, Kanaya J, and Namiki M. Adrenal steroids in human prostatic cancer cell lines. *Arch Androl*, 2001, 46:117–125.
97. Rao MS. Kashireddy P. Effect of castration on DHEA-S - induced hepatocarcinogenesis in male rats // *Anticancer Res.*, 2002, 22 (3):1409-1411.
98. Grossmann ME, Huang H, Tindall D J. Androgen receptor signaling in androgen-refractory prostate cancer. *Natl Cancer Inst*, 2001, 93: 1687–1697.
99. Rashid M.H, Chaundhary UB. Intermittent Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *The Oncologist*, 2004, 9:295-301.
100. Goofey D.S., Pienta K.J. New concepts in staging the control of normal and cancer growth of the prostate. // *Prog. Clin. Biol. Res.* 1987, vol. 239, p.1-73;
101. Bonkhoff H. Role of the basal cells in pre malignant changes of the human prostate : A stem cell concept for the development of prostate cancer. // *J. Eur. Urol.* Vol. 28, p. 98-106;
102. Bonkhoff H., Stein U., Remberger K: The proliferative function of basal cells in the normal and hyper plastic human prostate. // *J. Prostate.*, 1994., vol.24, p. 114-118;
103. Karabanob GN, Ogiij II , Reshetova LA. Microcirculation in gastrointestinal cancer and some possibilities of its correction *J. Vopr. Onkol.* 1998;44(6):672-675;
104. Kay Geels in collaboration with Struers A/S, "Metallographic and Materialographic Specimen Preparation, Light Microscopy, Image Analysis and Hardness Testing", ASTM International 2006;
105. Гурцкая Н. Клиническая эффективность лазеротерапии при остром тонзилите у детей и влияние на структуре эритроцитов. // Дисс. Кан. Мед. Наук.,1999, Тбилиси;
106. ჩახუნაშვილი კ. ათეროსკლეროზის ადრეული დიაგნოსტიკა და პრევენციის საკითხები კლინიკურ-ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული ანალიზის საფუძველზე. //მ.მ.კ., ღის., 2002, თბილისი;
107. Гурцкая Н. Клиническая эффективность лазеротерапии при остром тонзилите у детей и влияние на структуре эритроцитов. // Дисс. Кан. Мед. Наук.,1999, Тбилиси;
108. Гистология. Улумбеков Э.Г., Четышев Ю.А. 2001, с. 103-119;

გამოქვეყნებული შრომების სია

1. Investigation of the adrenal steroid hormones alterations in the blood serum of the men with prostate adenocarcinoma and the plastic orchectomy; VIII International Euroasian Congress of Surgeons and Gastroenterologists, 2-4 June, 2005, Tbilisi, Georgia
2. Dynamics of the structural and electrical characteristics of erythrocytes in men with metastatic adenocarcinoma of the prostate before and after plastic orchectomy; (Georgian Medical News, N12 (153), 2007. p11-14
3. Dynamics of the protein spectrum changes in blood erythrocytes of men patients with prostate adenocarcinoma after plastic orchectomy, (Georgian Medical News, N2 , 2007. p30-34
4. Pathomorphological changes of erythrocytes during prostate benign hyperplasia, 29-th Congress of the Societe Internationale d`Urologie, September 2-6, 2007
5. Пластическая орхэктомия и расстройство гормонального гомеостаза, IV Конгресс онкологов стран Южного Кавказа 60-летие онкологической службы Грузии, Материалы Конгресса, 18-19 октября 2007, Тбилиси, Грузи
6. Mitochondrial Defects and their role in prostate tumors, 30-th Congress of the Societe Internationale d`Urologie, November 1-5, 2009
7. Plastic orchectomy and the morfological changes of erythrocytes 30-th Congress of the Societe Internationale d`Urologie, November 1-5, 2009
8. Characteristics of morfological change in erythrocytes during metastatic adenocarcinoma of the prostate before and after castration. Georgian Medical News, 2009 Jul-Aug; (172-173); 10-3
9. Erythrocyte membrane permeability in the men with metastatic adenocarcinoma of the prostate; Georgian Medical News, No 1 (166) 2009, (9-12)