

*ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის  
სახელმწიფო უნივერსიტეტი*

*ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი*



*მაია ადეიშვილი*

*ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინის საწინააღმდეგო  
ბუნებრივი ანტისხეულების შესწავლა გინეკოლოგიური  
სიმსივნეების მქონე პაციენტებში*

*ბიოლოგია*

*ნაშრომი შესრულებულია ბიოლოგიის მაგისტრის აკადემიური ხარისხის  
მოსაპოვებლად იმუნოლოგიაში*

*სამაგისტრო ნაშრომის ხელმძღვანელი:*

*ბ.მ.დ ნინო ჭიკაძე*

*თბილისი 2017წ*

## *ტერმინთა განმარტება*

*აქგ- ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინი*

*ფმჰ- ფოლიკულ-მასტიმულირებელი ჰორმონი*

*თმჰ- თიროიდ-მასტიმულირებელი ჰორმონი*

*მლჰ-მალუთეინიზირებელი ჰორმონი*

*HPV-ადამიანის პაპილომა ვირუსი*

*აქგ- ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინი*

*TGFβ-მატრანსფორმირებელი ზრდის ფაქტორი β*

*P53-ფოსფოპროტეინი 53, სიმსივნის სუპრესორი ცილა*

*HER2/neu -ადამიანის ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი, ბიომარკერი მკერდის სიმსივნის დროს*

*CA125- სიმსივნური ანტიგენი, ბიომარკერი საკვერცხის სიმსივნის დროს*

# სარჩევი

ანოტაცია .....	6-8
შესავალი .....	8-10
<b>1.ლიტერატურის მიმოხილვა</b>	
1.1 ქალის რეპროდუქციული ორგანოების კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეები .....	11-12
1.1.1 საკვერცხის კიბო .....	11-14
1.1.2 საშვილოსნოს კიბო .....	15-16
1.1.3 საშვილოსნოს ყელის კიბო .....	16-17
1.1.4 საკვერცხის კისტა .....	17-19
1.1.5 საშვილოსნოს მიომა .....	19-21
<b>1.2 ადამიანის ქორიონული გონადორტოპინი</b>	
1.2.1 ადამიანის ქორიონული გონადორტოპინის (აქგ) სტრუქტურა და ფუნქციები .....	21-22
1.2.2 აქგ და ორსულობა .....	22-23
1.2.3 აქგ და სიმსივნე .....	23-24
1.3 სიმსივნესპეციფიკური აუტოანტისხეულები .....	24-26
<b>2. კვლევის მასალა და მეთოდები</b>	
2.2 კვლევის მეთოდები .....	27
2.2.1 ანტი-აქგ და ანტი-აქგ- β აუტოანტისხეულების განსაზღვრა შრატში, არაპირდაპირი იმუნოფერმენტული ანლაზით (ELISA). .....	27-28
3.2.2 ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინის (α/β) კონცენტრაციის განსაზღვრა, გინეკოლოგიური სიმსივნეების მქონე პაციენტების სისხლის შრატში. .....	28-29
3.2.3 მონაცემების სტატისტიკური დამუშავება .....	29
<b>3. კვლევის შედეგები და მათი განხილვა</b>	
3.1 აქგ სრული ჰორმონის და აქგ β ჯაჭვის საწინააღმდეგო ბუნებრივი ანტისხეულების	

	ტიტრის განსაზღვრა ,დონორების,კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი გინეკოლოგიური სიმსივნის მქონე პაციენტებში.	29-31
3.2	აქგ-ს კონცენტრაცია კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი გინეკოლოგიური სიმსივნის მქონე პაციენტებისა და დონორების სისხლის შრატში.	31-33
3.3	ბუნებრივი ანტი-აქგ ანტისხეულების არსებობასა და სიმსივნის პროგრესირებას შორის, შესაძლო ურთიერთკავშირის დადგენა	34-35
	<b>დასკვნები</b>	36
	<b>გამოყენებული ლიტერატურა</b>	37-40

## ანოტაცია

გინეკოლოგიური სიმსივნეები ქალთა რეპროდუქციული სისტემის სიმსივნეებია, რომლებიც XXI საუკუნეში მათი ჯანმრთელობის მნიშვნელოვან პრობლემას წარმოადგენს. ყოველწლიურად მილიონობით ქალი ავადდება სხვადასხვა სახის გინეკოლოგიური სიმსივნით და მათი დაახლოებით 30-40 % იღუპება დაგვიანებული დიაგნოზის და/ან უშედეგო მკურნალობის შედეგად. სიკვდილიანობის განსაკუთრებით მაღალი მაჩვენებლებით გამოირჩევიან საშვილოსნოსა და საკვერცხის ავთვისებიანი სიმსივნეები.

წინამდებარე ნაშრომში წარმოდგენილი კვლევა ემსახურება ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინის საწინააღმდეგო ანტისხეულების შესწავლას გინეკოლოგიური სიმსივნეების მქონე პაციენტებში და ამ ანტისხეულების დონესა და სიმსივნის პროგრესირებას შორის კორელაციის დადგენას. აქვ გლიკოპროტეინული ჰორმონების ოჯახის პლაცენტარული წევრია. იგი უმნიშვნელო რაოდენობით გვხვდება ადამიანის სისხლში ნორმალური ფიზიოლოგიური მდგომარეობის დროს და მისი ფუნქცია ამ შემთხვევაში უცნობია. ორსულობისას აქვ-ს გამოიმუშავეს ნაყოფის სინციტიოტროფობლასტის უჯრედები და იგი მონაწილეობს ფეხმძიმობასთან დაკავშირებული მთელი რიგი პროცესების მართვაში.

აქვ ასევე წარმოადგენს მრავალი გონადური თუ არაგონადური წარმოშობის სიმსივნის ბიომარკერს. სიმსივნური უჯრედები გამოიმუშავენ აქვ-ს და ის განაპირობებს სიმსივნის პროგრესირებას რამოდენიმე მიმართულებით. შესაბამისად, აქვ-საწინააღმდეგო ბუნებრივი ანტისხეულების შესწავლას მნიშვნელოვანი როლი აქვს ანტისიმსივნური თერაპიის შემუშავებაში. ასევე, აღნიშნული ანტისხეულების დამცავი როლის განსაზღვრამ სიმსივნის სხვადასხვა სტადიაზე, შესაძლოა მნიშვნელოვანი წვლილი შეიტანოს სიმსივნე-საწინააღმდეგო თერაპიული ვაქცინის შემუშავების პროცესში.

ჩვენ გამოვიკვლიეთ საშვილოსნოს, საშვილოსნოს ყელისა და საკვერცხის ავთვისებიანი და კეთილთვისებიანი სიმსივნეების მქონე პაციენტების სისხლის შრატები და მათში განვსაზღვრეთ აქვ-ს კონცენტრაცია და აქვ-სა და აქვ -ს საწინააღმდეგო ბუნებრივი ანტისხეულების დონე იმუნოფერმენტული ანალიზით (ELISA). როგორც მოსალოდნელი იყო, აქვ-ს დონე საკმაოდ მაღალია ავთვისებიანი პაციენტების მქონე სისხლის შრატში ჯანმრთელ დონორებთან შედარებით, ხოლო კეთილთვისებიანი სიმსივნეების მქონე პაციენტებში აქვ-ს დონე თითქმის ჯანმრთელი დონორებში არსებულ დონეს უტოლდებოდა.

რაც შეეხება შრატში ანტი-აქვ და ანტი- აქვ აუტოანტისხეულების დონეს, ის საკმაოდ მაღალი იყო კეთილთვისებიანი სიმსივნეების მქონე პაციენტების სისხლის შრატში, ხოლო გაცილებით

დაბალი ტიტრები გამოვლინდა ავთვისებიანი სიმსივნეების მქონე პაციენტების სისხლის შრატებში.

აღნიშნულიდან გამომდინარე, რადგან კეთილთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულებში ანტი-აქგ და ანტი- აქგ აუტოანტისხეულების დონე სისხლის შრატში უფრო მაღალ მაჩვენებელს იძლევა, ავთვისებიანი სიმსივნის მქონე გამოკვლეულ პირებთან შედარებით, შესაძლოა დავუშვათ, რომ სპეციფიკური აუტოანტისხეულები ახდენენ აქგ-ს ნეიტრალიზაციას, რაც აფერხებს სიმსივნის ავთვისებიანად ტრანსფორმაციას.

ვიმედოვნებთ, რომ ანტი-აქგ აუტოანტისხეულების ფართოდ შესწავლამ შესაძლოა დიდი მნიშვნელობა შეიძინოს სიმსივნის ადრეულ სტადიაზე გამოვლენის მიმართულებით. ადრეული დიაგნოსტიკის, სწორი პროგნოზის და შესაბამისი თერაპიული მიდგომების საშუალებით კი შემცირდება აღნიშნული სიმსივნეებით გარდაცვლილთა რაოდენობა.

## Annotation

Gynecological tumors are tumors of women's reproductive system that constitute a significant problem in the XXI century. Every year millions of women are affected with various gynecological cancer and about 30-40% of them die because of late diagnosis and / or ineffective treatment. The high rates of mortality show the cancers of uterus and ovary.

The aim of this study was to determine the titers of anti hCG $\alpha\beta$  and anti hCG  $\beta$  antibodies in the sera of patients with benign (ovarian cysts and fibromioma) and malignant tumors (cervical cancer, uterine cancer and ovarian cancer) and determine the level of hCG $\alpha\beta$  hormone in the same patients.

hCG is an  $\alpha\beta$  heterodimeric pregnancy-associated hormone essential for the maintenance of the corpus luteum in early gestation. The hormone, particularly as free  $\beta$  subunit, is also secreted by a variety of malignant tumors, including ovarian and uterine tumors. hCG may facilitate cancer progression in different ways and high levels of this hormone is associated with poor survival. Therefore, study of naturally-occurring anti-hCG antibodies might have a significant role in the development of anti-tumor therapy, as well as, revealing the protective function of these antibodies may be very important for a therapeutic vaccine development.

We have studied sera from patients with malignant and benign tumors of the uterus, cervix and ovaries determining the levels of hCG (whole hormone), as well as the titers of anti-hCG/anti-hCG antibodies using enzyme linked immune sorbent assay (ELISA). As it was expected the levels of hCG is high in patients with malignant tumours, but sera from patients with benign tumours showed the same level of hCG as it was in healthy donors.

Our study of naturally-occurring anti-hCG and anti-hCG antibodies revealed that the titers of these antibodies is high in benign tumour patients, while the sera from patients with malignant tumours contain very low titers of the same antibodies.

Based on our results, indicating the difference in the titers of anti-hCG/hCG antibodies between the patients with benign and malignant tumours, we can suppose that anti-hCG/hCG antibodies have a protective role from malignant transformation of benign tumours via neutralisation of hCG or its  $\beta$  subunit.

In conclusion, the further studies of anti-hCG naturally-occurring antibodies is necessary. An improved understanding of these processes may lead to the development of tumour prevention and treatment strategies that selectively target hCG or its subunits. Serum titers of anti-hCG autoantibodies might find utility as a prognostic marker for possible malignant transformation of benign tumours.

## შესავალი

### თემის აქტუალობა

მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის მონაცემებით ყოველწლიურად მილიონობით ქალი ავადდება რეპროდუქციული სისტემის ორგანოების (საშვილოსნო, საშვილოსნოს ყელი, საკვერცხეები, ფალოპის მილები, ვულვა) სხვადასხვა სახის სიმსივნით და უმედეგო მკურნალობის შედეგად მათი დაახლოებით 30-40 % იღუპება, რაც საკმაოდ საგანგაშო სტატისტიკაა [1].

ყურადღებას იქცევს ის ფაქტიც, რომ აღინიშნება გინეკოლოგიური სიმსივნით დაავადებულ ქალთა რიცხვის ყოველწლიურად მატების ტენდენცია. ამერიკის კიბოს საზოგადოების (American Cancer Society) მონაცემებით, 2016 წელს გინეკოლოგიური სიმსივნეების 106 000-მდე ახალი შემთხვევა დაფიქსირდა, აქედან 39 000-მდე სიკვდილით დასრულდა და შემთხვევათა ეს რაოდენობა 2015 წელთან შედარებით, რამოდენიმე ასეულით არის გაზრდილი [1]. აქედან გამომდინარე ნათელია, თუ რამდენად მნიშვნელოვანია გინეკოლოგიურ სიმსივნეების დროული დიაგნოსტიკა, სწორი პროგნოზის გაკეთება და ეფექტური მკურნალობა. ასევე, აუცილებელია, გინეკოლოგიურ სიმსივნეებთან ბრძოლის არსებული მეთოდების გაუმჯობესება და ახალი, უფრო ეფექტური მეთოდების შემუშავება.

უკანასკნელ წლებში ყურადღებას იპყრობს ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინის (აქგ) როლი სხვადასხვა სიმსივნის პათოგენეზში [2]. აქგ გლიკოპროტეინული ჰორმონების ოჯახის პლაცენტარული წევრია. იგი შედგება ორი -  $\alpha$  და  $\beta$  სუბერთეულისაგან.  $\beta$  სუბერთეული განაპირობებს აქგ-ს სპეციფიურობას [2]. სიმსივნური უჯრედები წარმოქმნიან აქგ-ს, როგორც აუტოკრინული ზრდის ფაქტორს და მისი სუბერთეულები ასევე ექპრესირებულიცაა სიმსივნური უჯრედის ზედაპირზეც. აქგ-ს ასინთეზირებს მრავალი გონადური, არაგონადური, ეპითელური სიმსივნური უჯრედი. სიმსივნურ უჯრედებზე აქგ მოქმედებს აუტოკრინულად და განაპირობებს მის პროგრესირებას რამოდენიმე დონეზე. იგი არის: ა) ტრანსფორმაციის გამომწვევი ზრდის ფაქტორი, ბ) იმუნომასუპრესირებელი აგენტი, გ) მეტასტაზური ზრდის გამომწვევი, დ) ანგიოგენეზის ხელისშემწყობი [3].

წარმოდგენილი კვლევა ეხება გინეკოლოგიური სიმსივნეების მქონე პაციენტებში აქგ-ს და აქგ -ს საწინააღმდეგო ბუნებრივი აუტოანტისხეულების შესწავლას და ასევე, სიმსივნის პროგრესირებასა და ამ ანტისხეულების დონეს შორის ურთიერთკავშირის გამოვლენას. მრავალი სიმსივნე-ასოცირებული ანტიგენის საწინააღმდეგო ბუნებრივი ანტისხეულის არსებობა დადასტურებული [4] ითვლება, რომ აუტოანტისხეულები, შესაძლოა გახდნენ



ბიომარკერები, რომელთა საფუძველზეც შესაძლოა შემუშავდეს სიმსივნის ადრეული დიაგნოსტიკების და უფრო ზუსტი პროგნოზის გაკეთების მეთოდები.

ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე, პრობლემა საკმაოდ აქტუალურია. მსოფლიოს მასშტაბით აუცილებელია შემუშავდეს ამ პრობლემის გადაჭრის ახალი გზები და მიდგომები, წარმოდგენილი კვლევაც სწორედ ამ მიზანს ემსახურება, მით უმეტეს, როცა აღნიშნული ანტი-აქგ აუტოანტისხეულები ჯერ-ჯერობით ფართო მასშტაბით შეუსწავლელია.

### **კვლევის მიზანი და ამოცანები**

ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინის სრული ფორმის და აქგβ ჯაჭვების საწინააღმდეგო ბუნებრივი ანტისხეულების შესწავლა ავთვისებიანი და კეთილთვისებიანი გინეკოლოგიური სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის შრატებში და ამ ანტისხეულების დაავადების პროგრესირებასთან კავშირის გამოვლენა

აღნიშნული მიზნით დასახულ ამოცანებს წარმოადგენს:

1. აქგ სრული ჰორმონის და აქგ β ჯაჭვის საწინააღმდეგო ბუნებრივი ანტისხეულების ტიტრის განსაზღვრა დონორების, კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი გინეკოლოგიური სიმსივნის მქონე პაციენტების სისხლის შრატში.
2. კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი გინეკოლოგიური სიმსივნის მქონე პაციენტებისა და დონორების სისხლის შრატში აქგ სრული ჰორმონის დონის (კონცენტრაციის) დადგენა.
3. ბუნებრივი ანტი-აქგ ანტისხეულების არსებობასა და სიმსივნის პროგრესირებას შორის შესაძლო ურთიერთკავშირის დადგენა.

### **კვლევის შედეგების სამეცნიერო ღირებულება და პრაქტიკაში გამოყენება.**

გინეკოლოგიური სიმსივნეები XXI საუკუნეში ქალთა მნიშვნელოვან პრობლემას წარმოადგენს, ყოველწლიურად იზრდება დაავადებულ და გარდაცვლილ ქალთა რაოდენობა, აღნიშნულიდან გამომდინარე აუცილებელი ხდება დიაგნოსტიკების ახალი მეთოდების შემუშავება და ამ პრობლემასთან ბრძოლა სათანადო მეთოდებით.

წარმოდგენილი კვლევა ითვალისწინებს აქგ-ს საწინააღმდეგო ბუნებრივი ანტისხეულების შესწავლას და მათი დამცავი როლის მნიშვნელობის გამოკვლევას სიმსივნის განვითარების დროს, ამ ანტისხეულების შესწავლა შესაძლოა დაგვეხმაროს სხვადასხვა სახის თერაპიული საშუალებების შემუშავებაში, რომლებიც სიმსივნის სხვადასხვა სტადიაზე გამოიწვევს ანტისიმსივნური იმუნური პასუხის განვითარებას და სიმსივნის რეგრესიას. ბუნებრივი

ანტისხეულების შესწავლა მნიშვნელოვან ნაწილს წარმოადგენს ასევე ქალთა რეპროდუქციული სისტემის დაავადებების საწინააღმდეგო ვაქცინაციის შექმნისა და დახვეწის პროცესში. ზოგიერთი გინეკოლოგიური სიმსივნის პრევენციისთვის უკვე არსებობს ვაქცინები, მაგალითად: საშვილოსნოს ყელის კიბოს ,ვაგინალური და ვულვის კიბოს პროფილაქტიკისათვის. ვაქცინაცია რეკომენდირებულია ჩაუტარდეს 11-დან 13-წლამდე მოზარდებს [1]. ჩვენი კვლევის ფარგლებში აქვს საწინააღმდეგო ანტისხეულების შესწავლამ შესაძლოა მნიშვნელოვანი წვლილი შეიტანოს სწორედ ამ მიმართულებით.

ცნობილია, რომ აუტოანტისხეულები შრატში სიმსივნის კლინიკური ნიშნების გამოვლენამდე რამოდენიმე თვით ადრეც ჩნდებიან. ამიტომ ამ ანტისხეულების შესწავლა მნიშვნელოვანია იმ მხრივაც, რომ მოხდეს სიმსივნის ადრეულ სტადიაზე გამოვლენა რაც თავისთავად გაზრდის გამოჯანმრთელების შანსს დაავადებულ პაციენტებში[38].

ჩატარებული კვლევა წარმოადგენს უფრო ფართომასშტაბიანი პროექტის დასაწყისს, რომლის განხორციელებითაც ვფიქრობთ, ხელი შეეწყობა იმუნოტექნოლოგიებისა და მოლეკულური ბიოლოგიის ტექნოლოგიების შესაძლებლობების გაფართოებას თსუ-ში. კვლევის საბოლოო შედეგები ფართოდ იქნება წარდგენილი სხვადასხვა სამედიცინო დაწესებულებების შესაბამისი განყოფილებების მედპერსონალთან, მოსალოდნელია პრაქტიკული რეკომენდაციების მომზადება ონკოგინეკოლოგიებისათვის.

## თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა

### 1.1 ქალის რეპროდუქციული ორგანოების ავთვისებიანი და კეთილთვისებიანი სიმსივნეები.

ადამიანის რეპროდუქცია (re- კვლავ, productio -წარმოება) ანუ გამრავლება - ეს არის ფიზიოლოგიური ფუნქცია, რომელიც აუცილებელია ადამიანის, როგორც ბიოლოგიური სახეობის შენარჩუნებისათვის. რეპროდუქციის უნარი მხოლოდ სქესობრივად მომწიფებულ ინდივიდებს აქვთ. ადამიანის რეპროდუქციული სისტემა შედგება განსხვავებული მორფოლოგიის მქონე ორი - ქალისა და მამაკაცის სასქესო სისტემებისაგან [5].

ქალის რეპროდუქციული სისტემა წარმოადგენს სტრუქტურულ-ფუნქციური ელემენტების -ჰიპოთალამუსის, ჰიპოფიზის, გონადების და სამიზნე ორგანოების ერთობლიობას ,რომლებიც უზრუნველყოფენ შობადობის ფუნქციის რეალიზებას. როგორც ქალში, ასევე მამაკაცში რეპროდუქციული ორგანოების ფუნქციებს აკონტროლებენ ფოლიკულმასტიმულირებელი (ფმჰ) და მალუთეინიზირებელი (მლჰ) ჰორმონები. ფმჰ ქალში ასტიმულირებს ფოლიკულის ზრდასა და ესტროგენების სინთეზს ,ხოლო მლჰ- საკვერცხეების მიერ პროგესტერონის სეკრეციას [5-6].

ისევე როგორც ადამიანის ორგანიზმის ნებისმიერ ქსოვილში, თუ ორგანოში, რეპროდუქციული სისტემის ორგანოებსა და ქსოვილებშიც შესაძლოა განვითარდეს სიმსივნე [7].

ქალის რეპროდუქციული სისტემის ორგანოთა სიმსივნეები იყოფა შემდეგ ჯგუფებად:

1)კეთილთვისებიანი სიმსივნეები - არ წარმოადგენს სიცოცხლისათვის საშიშ წარმონაქმნებს,თუმცა გარკვეული დაზიანებები შეიძლება მოხდეს მიმდებარე ქსოვილებსა და ორგანოებში,ერთ-ერთი ასეთი გავრცელებული სიმსივნეა, საშვილოსნოს ფიბრომიომა. კეთილთვისებიანი სიმსივნეები შეიძლება განვითარდეს ქალის ნებისმიერ რეპროდუქციულ ორგანოში.

2)სიმსივნეები მცირე (დაბალი) სიმსივნური პოტენციალით - ეს არის საკვერცხის სიმსივნის კლასი ,რომელიც დიდი გავრცელებით არ ხასიათდება ,უფრო ხშირია ახალგაზრდა პაციენტებში და მას უწოდებენ ასევე საზღვროვან სიმსივნეებსაც.

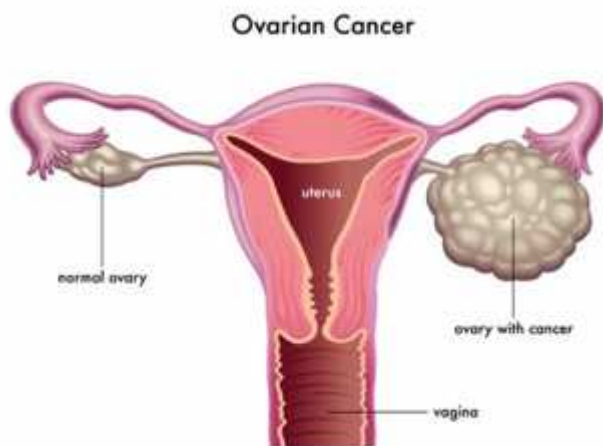
3)ავთვისებიანი სიმსივნეები - ქალის რეპროდუქციული სისტემა ,ყველაზე დიდი რაოდენობით ასეთი სახის სიმსივნეებს მოიცავს სხვა ორგანოთა სისტემებთან შედარებით. მასში

გამოყოფილია შემდეგი ტიპები : კარცინომა ,სარკომა,ჩანასახოვანი უჯრედების სიმსივნე და ა.შ. მათ შორის, საშვილოსნოს კიბო და საკვერცხის კიბო საკმაოდ გავრცელებულია [8].

სიმსივნის განვითარების მიზეზი შეიძლება გახდეს ონკოგენები , ამ გენების პროვოცირება შესაძლებელია სხვადასხვა გარემო პირობების გავლენით,როგორებიცაა: მწვევლობა ,გარემოს მავნე ზეგავლენა ,ცხოვრების არაჯანსაღი წესი. სიმსივნის გამომწვევი საკმაოდ მნიშვნელოვანი მიზეზია მემკვიდრული ფაქტორები,გენეტიკურად მიდრეკილ ინდივიდებში იზრდება სიმსივნის განვითარების რისკი. რეპროდუქციული ორგანოების სიმსივნეები შესაძლოა ასევე გამოწვეული იყოს ადამიანის პაპილომაავირუსით (HPV) [1].

2016 წლის მონაცემებით, ამერიკის შეერთებულ შტატებში 105 890 ქალს დაუდგინდა სხვადასხვა სახის გინეკოლოგიური სიმსივნე ,ხოლო აქედან 38 890 გარდაიცვალა. შემთხვევათა რაოდენობა გაზრდილია 2015 წელთან შედარებით,როცა გასულ წელს დაფიქსირდა 98 280 ახალი შემთხვევა და აქედან ლეტალურად დასრულდა 30 440 ( American Cancer Society) [1]. ჩვენი კვლევის ფარგლებში ავთვისებიანი სიმსივნეებიდან განვიხილავთ საკვერცხის კიბოს,საშვილოსნოს კიბოს და საშვილოსნოს ყელის კიბოს, ხოლო კეთილთვისებიანებიდან საკვერცხის კისტასა და საშვილოსნოს ფიბრომიომას.

### 1.1.1 საკვერცხის კიბო



სურათი 1. საკვერცხის ავთვისებიანი სიმსივნე

საკვერცხე ქალის რეპროდუქციული სისტემის ნაწილს წარმოადგენს ,რომელიც წარმოდგენილია წყვილი ორგანოს სახით მუცლის ღრუში. საკვერცხეები გამოიმუშავენ კვერცხუჯრედებს და ქალის ორგანიზმისთვის ჰორმონების (ესტროგენი,პროგესტერონი)

მთავარ წყაროს წარმოადგენენ.

სტატისტიკურად, ქალთა სიმსივნეებს შორის გავრცელების მიხედვით საკვერცხის კიბო მეხუთე ადგილზეა, ხოლო საერთო მონაცემებით მე-18-ე ადგილზეა მსოფლიო მასშტაბით, სხვა გინეკოლოგიური სიმსივნეებისგან განსხვავებით ხასიათდება ყველაზე მაღალი სიკვდილიანობის მაჩვენებლით [9]. ყოველი 75 ქალიდან 1-ს უდგინდება საკვერცხის კიბო, ეს არის დაახლოებით ქალთა საერთო რაოდენობის 1.3% (კიბოს ნაციონალური ინსტიტუტის მონაცემებით -NCI). [9-10] გავრცელების მიხედვით საკვერცხის კიბო გაცილებით ხშირია იმ ქალებში, რომლებიც გენეტიკურად მიდრეკილნი არიან აღნიშნული დაავადებისადმი. ყოველწლიურად, აღნიშნული სიმსივნის დაახლოებით 225 000 ახალი შემთხვევა ფიქსირდება და აქდან 140 000 -მდე იღუპება [9]. 2012 წელს მსოფლიო მასშტაბით დაფიქსირდა 239 000 ახალი შემთხვევა (World Cancer Research Fund International).

საკვერცხის კიბო ყველაზე ხშირად გვხვდება 55-დან 64-წლამდე ასაკის ქალებში, თუმცა შეიძლება შეგვხვდეს 64 წელს ზემოთაც. თეთრკანიანი ქალები უფრო მეტად არიან მიდრეკილები აღნიშნული დაავადების მიმართ, ვიდრე სხვა რასის წარმომადგენლები.

სამწუხაროდ, ბოლო 5 წლის მონაცემებით (2010-2015წ) დაავადებულ პაციენტთა მხოლოდ 46% გამოჯანმრთელდა (განვითარებულ ქვეყნებში), თუმცა პოზიტიური ინფორმაცია არის ის, რომ თუ დიაგნოზი კეთდება სიმსივნის განვითარების ადრეულ ეტაპზე, ეს პროცენტული მაჩვენებელი იზრდება 94 %-მდე [11].

საკვერცხის სიმსივნის ტიპები და განვითარების საფეხურები :

საკვერცხის სიმსივნე შეიძლება იყოს კეთილთვისებიანი, მოსაზღვრე (გარდამავალი) და ავთვისებიანი.

საკვერცხის სიმსივნის 30-ზე მეტი განსხვავებული ფორმა არსებობს, რომელთა კლასიფიკაცია ხდება მათი წარმომშობი უჯრედების ტიპის მიხედვით, ანუ მისი ჰისტოლოგიური შენების მიხედვით. გამოყოფენ საკვერცხის კიბოს შემდეგ ტიპებს:

1) მფარავი ეპითელიუმის - (მოიცავს საკვერცხის ზედაპირულ უჯრედებს)

2) ჩანასახოვან უჯრედული - (ვითარდებიან არადიფერენცირებული ჩანასახოვანი უჯრედებიდან.

3) სტრომული-ჰორმონ აქტიური სიმსივნე, ვითარდება იმ საყრდენი ქსოვილისაგან, რომელიც იჭერს საკვერცხეს, ან იმ უჯრედებისაგან რომლებიც ასინთეზირებენ ესტროგენსა და პროგესტერონს [11-12].

საკვერცხის ეპითელიური სიმსივნე - სიმსივნის ამ ფორმის უმრავლესობა არის კეთილთვისებიანი, არ ხასიათდება გავრცელებით და ჩვეულებრივ არ იწვევს სერიოზულ

გართულებებს, მასში გამოყოფენ რამოდენიმე ტიპს: ცისტადენომა ,მუცინოზური ცისტადენომა და ბრენერის სიმსივნე.სიმსივნის ამ ტიპში, ასევე გამოყოფენ მალიგნიზირებად ეპითელიურ სიმსივნეებს და მათ ეწოდებათ კარცინომები.

საკვერცხის ეპითელიური სიმსივნე ვითარდება საკვერცხის ზედაპირული ფენიდან ,ეპითელიოციტებზე. სიმსივნე უფრო ხშირია 50 წელს ზემოთ მყოფ ქალებში.სამწუხაროდ საკვერცხის ეპითელიური სიმსივნით დაავადებული ქალების 70%-ში ,დიაგნოზირება დაავადების საწყის ეტაპზე ვერ ხერხდება [11-13].

ჩანასახოვანუჯრედული სიმსივნეები - საკვერცხის სიმსივნეთა საერთო რაოდენობის მხოლოდ 2%-ია,ვითარდება ჩანასახოვანი ,არადიფერენცირებული უჯრედებიდან ,ყველაზე გავრცელებული სახეებია:მომწიფებული ტერატომა ,დისგერმინომა ,ენდოდერმული სინუსური ანუ ყვითრის პარკის სიმსივნე.ჩანასახოვანი უჯრედული სიმსივნეების უმრავლესობა არის კეთილთვისებიანი ,მაგრამ ზოგიერთი შეიძლება იყოს ავთვისებიანი და სიცოცხლისთვის საშიში ,ძირითადად ვითარდება ახალგაზრდა ქალებში,დაავადებულთა 90% ექვემდებარება მკურნალობას და ინარჩუნებს შვილოსნობას [14].

სტრომული სიმსივნე -იშვიათი კლასის სიმსივნეა, საერთო რაოდენობის 1 %,ვითარდება საყრდენი ქსოვილისაგან რომელიც იჭერს საკვერცხეს ,ან იმ უჯრედებიდან რომლებიც ასინთეზებენ ესტროგენსა და პროგესტერონს.ამ ტიპის სიმსივნე ძირითადად 50 წელს ზემოთ მყოფ ქალებში გვხვდება , ხოლო მცირე რაოდენობით,დაახლოებით 5 % ახალგაზრდა გოგონებში.ყველაზე გავრცელებული ტიპებია: გრანულოზაუჯრედული და სერტოლ-ლეიდიგის (ანდრობლასტომა ) სიმსივნე [11-14].

საკვერცხის სიმსივნის მიმდინარეობის საფეხურები :

საკვერცხის სიმსივნის ხარისხი და მიმდინარეობის ეტაპები არ არის ერთნაირი,ხარისხის შემთხვევაში ხდება სიმსივნური უჯრედების აღწერა მიკროსკოპის ქვეშ.შედარების შემდეგ აღმოჩნდა რომ ჯანმრთელი ქსოვილის უჯრედების რამოდენიმე ტიპი ერთად არის დაჯგუფებული,თუ უჯრედები გამოიყურება განსხვავებულად ,შემდგომ უკვე დიფერენცირებას ახდენენ.

საკვერცხის სიმსივნეში ,გამოყოფილია განვითარების 4 სტადია:

I – სიმსივნე მოიცავს ერთ ან ორივე საკვერცხეს.

II- სიმსივნე ვრცელდება მენჯის არეშიც და არ ვრცელდება მუცლის ღრუში.

III- სიმსივნე, ერთი ან ორივე საკვერცხიდან ვრცელდება მუცლის ღრუსა და ლიმფურ ორგანოებში.

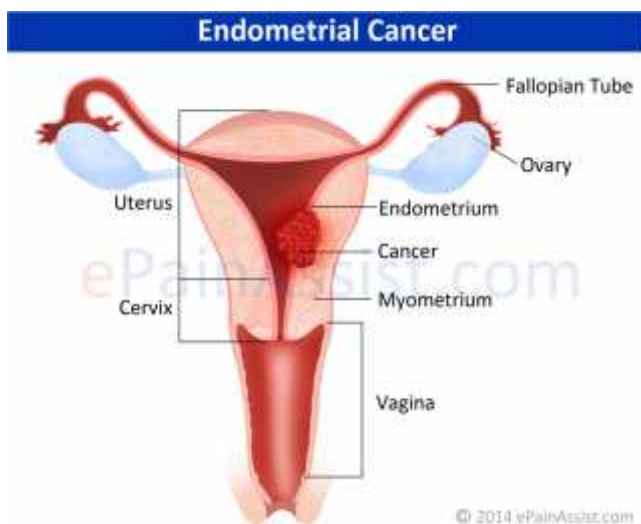
IV-სიმსივნე შეიძლება გავრცელდეს მთლიანად მუცლის ღრუში და ასევე შორეულ ორგანოებშიც,როგორცაა:ფილტვები და ღვიძლი [15].

### 1.1.2 საშვილოსნოს კიბო

საშვილოსნო წარმოადგენს ღრუ ორგანოს, რომელიც მდებარეობს მენჯის ღრუში, საშვილოსნოში ხდება განაყოფიერების შემდგომ ნაყოფის ზრდა-განვითარება .

საშვილოსნოს კიბო ქალის რეპროდუქციული სისტემის ყველაზე გავრცელებული სიმსივნეა. ყოველწლიურად მსოფლიოს მასშტაბით დაახლოებით 290 000 ქალს უდგინდება აღნიშნული სიმსივნე და მათგან დაახლოებით 75 000 იღუპება( WHO). საშვილოსნოს სიმსივნე შეიძლება იყოს როგორც ავთვისებიანი, ასევე კეთილთვისებიანიც. ავთვისებიანობის შემთხვევაში სიმსივნე ვრცელდება სხვა ორგანოებზეც, ხოლო კეთილთვისებიანობის შემთხვევაში არ ვრცელდება მიმდებარე ორგანოებსა და ქსოვილებზე. ძირითადად, გვხვდება 2 ტიპის საშვილოსნოს სიმსივნე:

- 1) ენდომეტრიუმის კარცინომა (ადენოკარცინომა) - საშვილოსნოს სიმსივნის 80 %-ზე მეტს შეადგენს, ვითარდება ენდომეტრიუმში (მას ენდომეტრიუმის სიმსივნესაც უწოდებენ);
- 2) სარკომა - ვითარდება საშვილოსნოს ჯირკვლებში ან მიომეტრიუმში (საშვილოსნოს კუნთოვანი შრე), საშვილოსნოს სიმსივნის 2-4 %-ს შეადგენს. მისი სახეებია: ლეიომიოსარკომა, ენდომეტრიუმის სტრომული სარკომა [16].



სურათი 2: საშვილოსნოს ენდომეტრიუმის სიმსივნე

ზუსტი მიზეზი თუ რატომ შეიძლება განვითარდეს საშვილოსნოს კიბო, არ არის ცნობილი, თუმცა არსებობს სიმსივნის განვითარების გარკვეული რისკ-ფაქტორები, მაგ:

ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზია, სიმსუქნე, უშვილობა, 12 წლამდე დაწყებული მენსტრუაციული ციკლი, ესტროგენული თერაპია, ტამოქსიფენის მიღება, რადიაცია, ოჯახური ისტორია (გენეტიკური ფაქტორი), არასწორი ჰორმონული თერაპია (ქალები რომლებიც იღებდნენ ესტროგენებს და არ იღებდნენ პროგესტერონს მრავალი წლის განმავლობაში, დაავადების რისკი გაზრდილია) [16-17].

საშვილოსნოს სიმსივნის სტადიები:

სტადია 0 - სიმსივნური უჯრედები ვრცელდება მხოლოდ საშვილოსნოს ზედაპირულ ხაზზე, მას in situ კარცინომას უწოდებენ.

სტადია I - სიმსივნე ვრცელდება საშვილოსნოს ენდომეტრიუმის ღრუში, შესაძლოა გადავიდეს მიომეტრიუმშიც.

სტადია II - სიმსივნე ვრცელდება საშვილოსნოს ყელშიც.

სტადია III - სიმსივნე სცილდება საშვილოსნოს საზღვრებს და ვრცელდება ვაგინაში, ვულვაში და ლიმფურ კვანძებშიც.

სტადია IV - სიმსივნე შესაძლოა გავრცელდეს მთელს ორგანიზმში - ძვლებში, ფილტვებში, ღვიძლში, ნაწლავებში და ა.შ [18].

### **1.1.3 საშვილოსნოს ყელის კიბო**

საშვილოსნოს ყელის კიბო მეოთხე ყველაზე გავრცელებული სიმსივნეა ქალთა სიმსივნეებს შორის. 2017 წელს უკვე დაფიქსირდა 12 820 ახალი შემთხვევა აშშ-ში და მათგან 4 000 გარდაიცვალა.

საშვილოსნოს ყელის კიბოს ყველაზე ხშირი გამომწვევია ადამიანის პაპილომა ვირუსი. ადრეულ ეტაპზე საშვილოსნოს ყელის კიბოს არ აქვს გამოხატული სიმპტომები, შემდგომ სტადიებზე კი ხასიათდება ვაგინალური სისხლდენით, მენჯის ტკივილით და ა.შ

საშვილოსნოს ყელში გამოყოფენ 2 ნაწილს, რომლებიც შედგება ორი ტიპის უჯრედებისგან:

- 1) ენდოცერვიქსი, რომელიც წარმოდგენილია ჯირკვლოვანი უჯრედებით (glandular cells);
- 2) ექტოცერვიქსი, დაფარულია ბრტყელუჯრედოვანი უჯრედების შრით.

ეს ორი უჯრედული ხაზი ერთდება ე.წ ტრანსფორმაციის ზონაში, საშვილოსნოს ყელის სიმსივნის უმრავლესობა იწყება სწორედ ტრანსფორმაციის ზონაში მდებარე უჯრედებიდან.

საშვილოსნოს ყელის კიბოს უმრავლესობას წარმოადგენს ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომები და ადენოკარცინომები.



ზოგადად გინეკოლოგიური სიმსივნეების მკურნალობის შემდგომი სახეები არსებობს: ოპერაციული ჩარევა სიმსივნის ამოკვეთის მიზნით, ქიმიოთერაპია, რადიაციული თერაპია, იმუნოთერაპია და ა.შ

#### *1.1.4 საკვერცხის კისტა*

კისტა ეს არის საკვერცხის კეთილთვისებიანი წარმონაქმნი, რომელიც წარმოადგენს სითხის შემცველ ბუშტუკს.

საკვერცხის კისტის ორი ძირითადი სახე არსებობს: ფუნქციონალური და პათოლოგიური.

ფუნქციონალური კისტა არის ძალიან გავრცელებული ფორმა, ის შეიძლება განვითარდეს მენსტრუალური ციკლის დროს და როგორც წესი გაიწოვება ორგანიზმიდან თავისთავად, არ გააჩნია რაიმე განსაკუთრებული სიმპტომი ან გავლენა ორგანიზმზე, მეორეს მხრივ პათოლოგიური კისტები არის საკვერცხის სიმსივნური წარმონაქმნები.

ფუნქციონალური კისტები თავის მხრივ იყოფა 2 ჯგუფად : ფოლიკულური და ლუთეალური კისტები [19].

ფოლიკულური კისტა - საკვერცხის კისტის ყველაზე გავრცელებული ტიპია.

კვერცხუჯრედების ჩამოყალიბება ხდება საკვერცხის ნაწილში-ფოლიკულში, რომელიც სითხითაა სავსე, კვერცხუჯრედის მომწიფებისას, წესით, ფოლიკული უნდა გასკდეს, მაგრამ ზოგჯერ ის ან არ სკდება და კვერცხუჯრედს არ ათავისუფლებს, ან კვერცხუჯრედის გამოსვლისას არ ღვრის შიგთავსს და ყალიბდება საკვერცხის ფოლიკულური კისტა. ასეთი კისტები თავისით გაიწოვება რამდენიმე კვირაში [19].

ლუთეალური კისტები - გაცილებით იშვიათად გვხვდება, ზოგჯერ, ფოლიკულის გასკდომის შემდეგ დარჩენილ ლუთეალურ სხეულში (პოსტოვულაციური ე.წ. ყვითელი სხეული) ხდება სისხლის დაგროვება. ამ ტიპის კისტები რამდენიმე თვეში თავისით ქრება, მაგრამ შეიძლება გასკდეს და უეცარი ტკივილი გამოიწვიოს.

პათოლოგიური კისტები ასევე არის ორი სახის: დერმოიდული კისტები (ტერატომები) და ცისტადენომები .

დერმოიდული კისტები - ჩვეულებრივ კეთილთვისებიანი კისტებია, რომლებიც ღეროვანი უჯრედებიდან (პირველადი ოოციტი) ვითარდება, ამ ტიპის უჯრედებს ნებისმიერ ქსოვილად ჩამოყალიბების პოტენციალი აქვთ, ამიტომ დერმოიდული ტიპის საკვერცხის კისტაში შესაძლოა შეგვხვდეს თმა, კანი, ძვალი და ზოგჯერ კბილიც კი. ყველაზე ხშირია 40 წელს გადაცილებულ ქალებში [19-20].



სურათი 3: დერმოიდული ტიპის საკვერცხის კისტა თმით.

ცისტადენომები - ვითარდება უჯრედებიდან, რომლებიც გარედან ფარავს საკვერცხეს. შეიძლება შეიცავდეს სქელ ლორწოვან ნივთიერებას ან წყლისებრ მასას. საკვერცხეზე გარედანაა მიმაგრებული ფეხით და შეიძლება უზომოდ გაიზარდოს. ამიტომ, მიუხედავად იმისა, რომ ავთვისებიანი ბუნებით არ ხასიათდება, მისი ოპერაციული მკურნალობა აუცილებელია.

ენდომეტრიოიდული კისტები, იგივე საკვერცხის ენდომეტრიოზი/ენდომეტრიომა – ენდომეტრიოზი არის დაავადება, რომლის დროსაც საშვილოსნოს შიგნითა ქსოვილი (ენდომეტრიუმი) გვხვდება საშვილოსნოს გარეთ, მათ შორის შეიძლება შეგვხვდეს საკვერცხეზეც, ენდომეტრიოიდული კისტის სახით რომელსაც, ისევე როგორც საშვილოსნოს, ყოველთვიურად ახასიათებს ჩამოფცქვნა და სისხლდენა. შესაბამისად ამ კისტის არსებობას თან ახლავს მტკივნეული მენსტრუაცია და დისპარეუნია (მტკივნეული სქესობრივი კონტაქტი) [20].

საკვერცხის პოლიკისტოზის სინდრომი - ჰორმონული დისბალანსის შედეგია, რომლის ფონზეც საკვერცხეში ყალიბდება მრავალი ფოლიკულა, რომლებიც არ სკდება და რჩება კისტების სახით.

საკვერცხის კისტის უმრავლესობა არის კეთილთვისებიანი (თუმცა შესაძლოა გადაიზარდოს ავთვისებიან ფორმაში), ამერიკის შეერთებული შტატების დაავადებათა კონტროლისა და პრევენციის ცენტრის (CDC) სტატისტიკის მიხედვით საკვერცხის კისტა უმრავლეს

შემთხვევაში გვხვდება პრემენოპაუზულ ქალებში, ხოლო პოსტმენოპაუზული ქალების 48%-ში საკვერცხის კისტა ქალს შეიძლება დაემართოს ნებისმიერ ასაკში, ზოგიერთ შემთხვევაში საკვერცხის კისტა იწვევს სისხლდენას და ტკივილს. თუ კისტა არის 5 სმ-ზე მეტი დიამეტრის ის საჭიროებს ამოკვეთას [20].

საკვერცხის კისტის გამომწვევი მიზეზებია :

- 1) ჰორმონალური პრობლემები - ფუნქციონალური კისტები გაიწოვებიან ხშირ შემთხვევაში თავისთავად. ის შეიძლება გამოწვეული იყოს ჰორმონალური დარღვევით ან იმ მედიკამენტების მიღებით, რომლებიც ეხმარებიან ოვულაციას.
- 2) ენდომეტრიოზი - ენდომეტრიოზის მქონე ქალებს შეიძლება განუვითარდეთ საკვერცხის კისტა სახელწოდებით "ენდომეტრიომა". ენდომეტრიოზი არის მდგომარეობა, როდესაც საშვილოსნოს შიგნითა გარსის – ენდომეტრიუმის უჯრედები განლაგებულია საშვილოსნოს გარეთ.
- 3) ორსულობა - საკვერცხის კისტა ჩვეულებრივ ვითარდება ორსულობის ადრეულ ეტაპზე, სანამ მოხდება პლაცენტის ჩამოყალიბება. ზოგჯერ კისტა შეიძლება დარჩეს ორსულობის გვიან ეტაპამდეც. ამიტომ აუცილებელი ხდება მისი ქირურგიული გზით მოშორება.
- 4) მენჯის მძიმე დაზიანებები (ინფექციები) - ინფექცია შეიძლება გავრცელდეს საკვერცხეებზე და საშვილოსნოს მილებზეც და ეს გახდეს კისტის განვითარების მიზეზი [21].

### *1.1.5 საშვილოსნოს მიომა*

ფიბრომები წარმოადგენენ მტკიცე კომპაქტურ სიმსივნეებს, რომლებიც წარმოიქმნება საშვილოსნოს გლუვი კუნთების უჯრედებში და ბოჭკოვან შემაერთებელ ქსოვილში. ქალის რეპროდუქციული სისტემის ყველაზე გავრცელებული სიმსივნეებია. ცნობილია ასევე შემდეგი სახელწოდებებითაც: საშვილოსნოს მიომა, ლეომიომა. ფიბრომების 99% არის კეთილთვისებიანი [22].

საშვილოსნოს მიომა კლინიკურად ვლინდება 35 წელს ზემოთ მყოფი ქალების 25-30%-ში, პრეკლიმაქსური ასაკის ქალების 30-35%-ში. დაავადება იწყება საშვილოსნოს კედელში მცირე ზომის მიომის კვანძების წარმოქმნით, რომლებიც დაავადების შემდგომი განვითარების პროცესში იზრდება არაპროგნოზირებადი მიმართულებით: საშვილოსნოს ღრუში (სუბმუკოზური), საშვილოსნოს ტანის ზედაპირზე (სუბსეროზული), საშვილოსნოს კედელში (ინტრამურალული). ყველაზე ხშირად მიომა იზრდება და კლინიკურად დიაგნოსტირდება

საშვილოსნოს სხეულის სხვადასხვა ადგილას განსხვავებული ზომის, ფორმის, გარდამავალი მდებარეობის (სუბმუკოზურ-ინტერამურალული, სუბსეროსულ-ინტერამურალული) და მრავლობითი ლეიომიომური კვანძების სახით [23].

საშვილოსნოს ფიბრომიომის კლინიკური სიმპტომატიკა:

საშვილოსნოს ფიბრომიომით დაავადებული პაციენტების 50-60% -ში პროცესი მიმდინარეობს კლინიკურად უსიმპტომოდ, ხოლო ორსულობის 4% მიმდინარეობს საშვილოსნოს მიომის ფონზე.

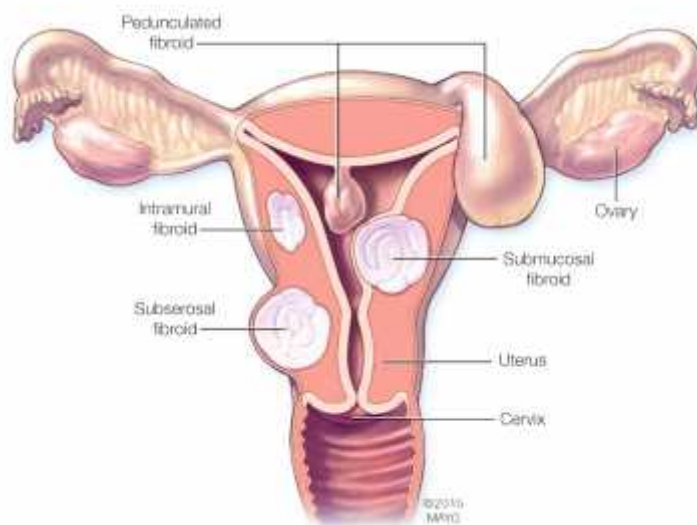
ფიბრომების ტიპებია:

ინტერამურალური - ყველაზე გავრცელებული ტიპია, ვითარდება საშვილოსნოს კედელზე.

სუბსეროსული - ფიბრომები ვითარდება საშვილოსნოს გარეთ, რადგან ისინი არიან დიდი ზომის, შეუძლიათ გამოიწვიონ ტკივილი ან ზეწოლა მიმდებარე ორგანოებზე.

სუბმუკოზური - შეიძლება განვითარდეს საშვილოსნოს ღრუში და გამოიწვიოს სისხლდენა და ასევე სხვა გართულებები.

ყვავილოვანი - იზრდება საშვილოსნოს გარეთ ან შიგნით.



სურათი 4 :საშვილოსნოს ფიბრომიომის ტიპები.

საშვილოსნოს ფიბრომიომისაკენ უფრო მიდრეკილნი არიან მსუქანი ქალები. ფიბრომიომის განვითარება დამოკიდებულია ესტროგენის და პროგესტერონის მაღალ დოზაზე. ამიტომ მათი განვითარება მოსალოდნელია რეპროდუქციულ ასაკში.

გენეტიკური ფაქტორი - ეს დაავადება გენეტიკურად მიდრეკილია. თუ დედას ჰქონდა ფიბრომა, ქალიშვილის შემთხვევაში დაავადების რისკი 3-ჯერ არის გაზრდილი. მკვლევარებმა აღმოაჩინეს რამოდენიმე გენი და ციტოგენეტიკური გადახრები ადამიანის ორგანიზმში, რომლებიც განაპირობებს ფიბრომიომების განვითარებას [23].

ქალების დაახლოებით 20-80%-ს ემართება საშვილოსნოს ფიბრომიომა 50 წლის ასაკში. მსოფლიოს მასშტაბით 2013 წლის მონაცემებით საშვილოსნოს ფიბრომა დაუდგინდა 171 მილიონ ქალს. როგორც წესი რეპროდუქციული ასაკის შუა, ან გვიან პერიოდში. მენოპაუზის შემდეგ არსებული ფიბრომიომის ზომა საგრძნობლად მცირდება.

სტატისტიკის მიხედვით აფრიკელ და ამერიკელ ქალთა 80 % -ს საშვილოსნოს ფიბრომიომა უვითარდება 40 წლის ზემოთ (national institute of enviromental health sciences (NIEHS)). ამერიკელი და აფრიკელი ქალები 2-3 -ჯერ უფრო მეტად არიან მიდრეკილები ფიბრომიომების განვითარებისადმი, ვიდრე კავკასიელი ქალები. ასეთი განსხვავება შეიძლება გამოწვეული იყოს იმის გამო, რომ აფრიკელი და ამერიკელი ქალები ასევე უფრო მიდრეკილები არიან სიმსუქნისადმი. ჭარბი წონა კი სიმსივნის განვითარების ერთ-ერთი მაპროვოცირებელი ფაქტორია [24].

## 1.2 ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინი

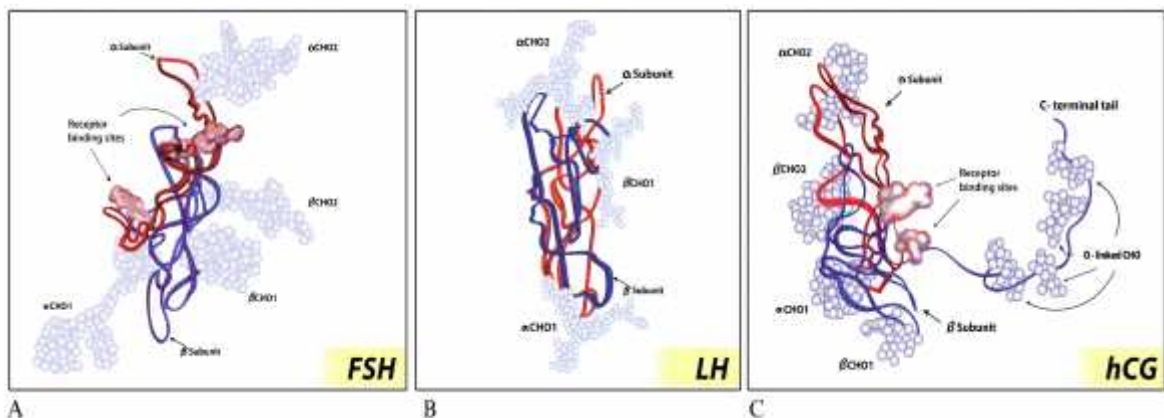
### 1.2.1 ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინის (აქგ) სტრუქტურა და ფუნქციები

ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინი (აქგ) გლიკოპროტეინული ჰორმონების ოჯახის პლაცენტარული წევრია. მასთან ერთად ამ ოჯახში გაერთიანებულია ფოლიკულ-მასტიმულირებელი ჰორმონი, მალუთეინიზირებელი ჰორმონი და თიროიდ-მასტიმულირებელი ჰორმონი (სურათი 5). თითოეული მათგანი ორი სუბერთეულისაგან შედგენილი  $\alpha/\beta$  ჰეტეროდიმერია.  $\alpha$  ჯაჭვი ოჯახის ყველა წევრისათვის საერთოა, ხოლო  $\beta$  ჯაჭვი ჰორმონის სპეციფიურობას განაპირობებს. აქგ სინთეზირდება პლაცენტის სინციტიოტროფობლასტის უჯრედების მიერ იმპლანტაციის შემდგომ, ხოლო ჰიპოფიზის მიერ მენოპაუზის მქონე ქალებში [25].

აქგ ჰეტეროდიმერია, რომელიც შედგება  $\alpha$ -ჯაჭვისგან და მასთან არაკოვალენტურად დაკავშირებული ჰორმონ-სპეციფიური  $\beta$ -ჯაჭვისაგან. საინტერესოა ის ფაქტი, რომ  $\beta$  ჯაჭვს და ტრანსფორმაციის  $\beta$  ფაქტორს (TGF $\beta$ ) აქვთ მსგავსი უბნები ერთნაირი ამინომჟავური თანმიმდევრობებით [25]. აქგ ცისტეინის კვანძის მქონე ზრდის ფაქტორების სუპეროჯახის წევრია. მისი ამინომჟავური თანმიმდევრობის 85% მლკ ა $\beta$ -ს პირველი 110 ამინომჟავური ნაშთის მსგავსია. და ანტი-აქგ ანტისხეულების უმეტესობა მლკ-სთან ჯვარედინად მორეაგირეა. აქგ-ს  $\alpha$  ჯაჭვი შედგება 92 ამინომჟავური ნაშთისაგან, ხოლო მისი  $\beta$  ჯაჭვი 145 ამინომჟავური ნაშთისაგან (თითოეული სუბერთეულის წარმოება ხდება ენდოპლაზმურ რეტიკულუმში ცალ-ცალკე) [26].

$\alpha$  ჯაჭვის მკოდირებელი გენი მოთავსებულია მეექვსე ქრომოსომაში.  $\beta$  HCG-ის

მაკოდირებელი გენი კი მოთავსებულია მე-19-ე ქრომოსომაში. აქგ არის საკმაოდ ხანგრძლივად მოცირკულირე მოლეკულა. იმისათვის რომ, აქგ -მ შეასრულოს თავისი ბიოლოგიური ფუნქცია მან სრულად უნდა გაიაროს პოსტ-ტრანსლაციური გარდაქმნები. აქგ-ს განსხვავებულ და მრავალფეროვან ფუნქციას ორსულობის და სიმსივნის მიმდინარეობის დროს განაპირობებს მათი გლიკოზილირების განსხვავებული სახეები. აქგ შეიცავს ოთხ N-დაკავშირებულ და ოთხ O- დაკავშირებულ ოლიგოსაქარიდს. გლიკოზილირებული პატერნები განაპირობებენ აქგ-ს წონის სხვადასხვაობას, რომელიც მერყეობს 36-დან 40-კ/დ-მდე[26-27].



სურ:5 ფმ3, მლ3 და აქგ ჰორმონების სტრუქტურა

### 1.2.2 აქგ და ორსულობა

ორსულობის ადრეულ პერიოდში აქგ განაპირობებს ყვითელი სხეულის შენარჩუნებას და შესაბამისად პროგესტერონის პროდუქციის შენარჩუნებას მანამ, სანამ არ მოხდება პლაცენტური სტეროიდოგენეზი. ყვითელი სხეული ასინთეზირებს პროგესტერონს და მცირე რაოდენობით ესტროგენს. ეს ჰორმონები, განსაკუთრებით კი პროგესტერონი, ააქტივებს ენდომეტრიუმის ჯირკვლებს და საშვილოსნოს კედელს ამზადებს ემბრიონის იმპლანტაციისთვის. პროგესტერონი ხელს უწყობს საშვილოსნოს გამდიდრებას სისხლძარღვებითა და კაპილარებით. აქგ-ს მნიშვნელოვანი როლი აქვს ორსულობის შენარჩუნებაში და მის მდგრადობაში. მნიშვნელოვანია, რომ სწორედ აქგ-ის დონის შეფასებით ხდება ორსულობის დადგენა. ფეხმძიმობის ეს ჰორმონი ახორციელებს ტროფობლასტის დიფერენციაციის კონტროლს, ჩართულია ანგიოგენეზის სტიმულაციაში და მონაწილეობს დედა-ნაყოფის იმუნური ურთიერთკავშირის უზრუნველყოფაში. როგორც აღვნიშნეთ, აქგ სინთეზირდება ემბრიონის სინციტიოტროფობლასტის უჯრედების მიერ იმპლანტაციამდე და მისი პროდუქცია პიკს აღწევს ორსულობის მე-10-ე -მე-11-ე კვირაზე. 12 კვირის შემდეგ კი მისი დონე იკლებს.

არასათანადო რაოდენობით hCG-ის სინთეზი იწვევს ორსულობისას სხვადასხვა სახის

გართულებებს. მაგალითად: პრეეკლამფსია, გესტაციური ჰიპერტენზია. მისმა შემცირებულმა დონემ ორსულობის დროს შეიძლება გამოიწვიოს ექტოპიური ორსულობა, საშვილოსნოსგარეთა ორსულობა, სპონტანური აბორტი და ა.შ. შესაძლოა მოხდეს პირიქით და ორსულობისას აქგ-ს დონე ნორმალურთან შედარებით ორჯერ გაიზარდოს. ამ შემთხვევაში საქმე გვაქვს დაუნის სინდრომის რისკთან [28-29].

### *1.2.3 აქგ და სიმსივნე*

აქგ წარმოადგენს პლაცენტური, ტროფობლასტური და ჩანასახური წარმოშობის სიმსივნეების ბიომარკერს. ჰორმონ-სპეციფიური აქგბ ასოცირებულია ისეთ ეპითელიურ სიმსივნეებთან როგორებიცაა: ნაღვლის ბუშტის, საშვილოსნოს ყელის, სწორი ნაწლავის, მკერდის, საკვერცხის, ვაგინალური, პროსტატის, თირკმლის და პანკრეასის სიმსივნეები. სიმსივნური უჯრედები არა მხოლოდ ასინთეზირებენ აქგ-ს, არამედ იგი ექსპრესირებულიცაა მათ ზედაპირზე როგორც ორჯაჭვიანი ფორმით, აგრეთვე ცალკეული აქგბ ჯაჭვების სახითაც[30]. მიჩნეულია რომ სიმსივნურ უჯრედზე აქგ მოქმედებს, როგორც აუტოკრინული ზრდის ფაქტორი და განაპირობებს სიმსივნის პროგრესირებას რამოდენიმე დონეზე - ის შეიძლება იყოს მეტასტაზური ზრდის გამომწვევი, ასევე ანგიოგენეზის ხელისშემწყობი. ცნობილია, რომ თავისუფალი აქგბ წარმოიქმნება ლორწოვანი ეპითელიუმისაგან განვითარებული მრავალი სიმსივნისა და სხვადასხვა გინეკოლოგიური ნეოპლაზიების დროს საკვერცხის კარცინომის ჩათვლით. თავისუფალი აქგბ-ს დეტექცია შრატში, განსაკუთრებით მამაკაცებში კორელირებს ავთვისებიან ფენოტიპთან და შეიძლება გამოდგეს როგორც სიმსივნე ასოცირებული მარკერი. აღსანიშნავია, რომ თავისუფალი აქგბ-ს ძალიან მცირე რაოდენობა ( $< 100 \text{ pg/ml}$ ) წარმოადგენილია ჯანმრთელი ადამიანების შრატსა და შარდში ჯერ კიდევ ბოლომდე გაურკვეველი ენდოკრინული ფუნქციით [30]. ჰიპერგლიკოზილირებული სიმსივნური hCG და მისი თავისუფალი  $\beta$  ჯაჭვი ჩართულია და მართავს ადამიანის სიმსივნეების უმრავლესობის განვითარების პროცესებს - სიმსივნური უჯრედების ზრდას, მათ ინვაზიას მიმდებარე ქსოვილებში და ავთვისებიანობას [30-31].

ტროფობლასტური სიმსივნეების შემთხვევაში, მაგ: ქორიოკარცინომა, სათესლე ჯირკვლის ჩანასახოვანი სიმსივნური უჯრედები, საკვერცხის ჩანასახოვანი სიმსივნური უჯრედები- აწარმოებენ გლიკოზილირებულ სიმსივნურ აქგ-ს, ხოლო ყველა სხვა დანარჩენი კიბოს შემთხვევაში ხდება ჰიპერგლიკოზილირებული თავისუფალი აქგბ -ის წარმოება. როგორც აქგ, ასევე აქგბ წარმოადგენს პროგნოსტიკულ მარკერს სიმსივნეებში. იგი ხელს უწყობს სიმსივნური უჯრედების და მათი ავთვისებიანობის ზრდას. ფაქტიურად, ეს არის ნიშანი აგრესიულად მიმდინარე დაავადებისა და შრატში მისი აღმოჩენა ასოცირდება საკმაოდ ცუდ

პროგნოზთან. სიმსივნეებში აქგ-ის ეს ორივე ფორმა, სეკრეტირდება აუტოკრინულად და მოქმედებენ როგორც TGF- $\beta$ 2-ის ანტაგონისტები. უკავშირდებიან რა ამ რეცეპტორს ბლოკავენ სიმსივნურ უჯრედების აპოპტოზს, ხელს უწყობენ, სიმსივნის ზრდას და ასევე კოლაგენაზას სინთეზს [32].

მრავალჯერადმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ჰიპერგლიკოზილირებული თავისუფალი აქგ და შარდში აქგ- $\beta$ -core ფრაგმენტი არის სიმსივნური ბიომარკერი კოლორექტალური, ფილტვის, საკვერცხეების და სხვა მრავალი სიმსივნის დროს [32].

ჰიპერგლიკოზილირებული აქგ არის ყველაზე გავრცელებული ფორმა, რომელიც გვხვდება ტროფობლასტური ავთვისებიანი სიმსივნეების დროს, ქორიოკარცინომის დროს აქგ-ის ჰიპერგლიკოზილირებული ფორმა იწვევს სიმსივნური უჯრედების ინვაზიურობის გაძლიერებას. ამ მხრივ მნიშვნელოვანია მისი გამოყენება სიმსივნური უჯრედების პრეინვაზიური და ინვაზიური ფორმების დიფერენცირების პროცესში [33]. აქგ-ს აღნიშნული ფორმის წარმოება ხდება სათესლის, ასევე ქალისა და მამაკაცის სხვადასხვა ავთვისებიანი ჩანასახოვანუჯრედული სიმსივნეების დროს [34]. გარდა ამისა ის გვხვდება შარდსა და შრატში შემდეგი სიმსივნეების დროს: საშვილოსნოს ყელის, მსხვილი ნაწლავის, შარდის ბუშტისა და ფილტვის სიმსივნეები.

სხვადასხვა სიმსივნის დროს შრატში გვხვდება აქგ-ს ფრაგმენტი- აქგcf (აქგ ბირთვული ფრაგმენტი). მაგ: საშვილოსნოს ყელის და ვულვის კიბოს დროს. მისი აღმოჩენა ასოცირდება ცუდ პროგნოზთან [33-34].

### *1.3 სიმსივნესპეციფიკური აუტოანტისხეულები*

სიმსივნე არანორმალური ქსოვილოვანი მასაა, რომლის ზრდის სიჩქარე, ნორმალური ქსოვილოვანი ზრდისაგან განსხვავებით, გადაჭარბებული და არაკოორდინირებულია. გასული საუკუნის მეორე ნახევარში აღმოაჩინეს რომ, იმუნურ სისტემას შეუძლია გარკვეული იმუნური პასუხების განვითარება სიმსივნის წინააღმდეგ, როგორც ჰუმორული, ასევე უჯრედული მექანიზმებით [7].

ჰუმორული მექანიზმი გულისხმობს სპეციფიკური ანტისხეულების მოქმედებას სიმსივნურ უჯრედებზე. ბუნებრივი აუტოანტისხეულების სხვადასხვა იზოტიპები და იდიოტიპები აქტიურად შეისწავლება ბოლო 40 წლის განმავლობაში [35-36].

აუტოანტისხეულების წარმოქმნის ფაქტი გამოხატავს იმუნური რეაქტიულობის არსებობას



სიმსივნით დაავადებულ პაციენტებში. ბოლო ათწლეულების მანძილზე აუტოანტისხეულები განსაკუთრებული ინტერესის საგანი გახდა, სიმსივნის ბიომარკერებად გამოყენების კუთხით. მათი გაზრდილი დონე ნაჩვენავს სხვადასხვა სიმსივნის (მკერდის, ფილტვის, პროსტატის, საკვერცხის, კუჭ-ნაწლავის) სხვადასხვა სტადიაზე. ბუნებრივი ანტისიმსივნური ანტისხეული პირველად აღმოაჩინეს დაახლოებით 40 წლის წინ სიმსივნის მქონე პაციენტში, და ის იყო P53-ის საწინააღმდეგო (აღწერილია ფილტვის კიბოთი დაავადებულებში)[37]. ჩვეულებრივ, აუტოანტისხეულები მიეკუთვნებიან IgG ანტისხეულების კლასს, შედარებით ხანგრძლივი სიცოცხლის პერიოდით რაც მათ საშუალებას აძლევთ შეაღწიონ ქსოვილში.

აუტოანტისხეულები, როგორც აღვნიშნეთ მოიაზრებიან სიმსივნის ბიომარკერებად. მათი აღმოჩენა შრატში ხდება იმ დროსაც კი, როდესაც ჯერ არ არის შესაძლებელი სიმსივნესთან ასოცირებული ანტიგენების დეტექცია. მათი სეკრეცია შრატში ხდება სიმსივნის პირველი კლინიკური ნიშნების გამოვლინებამდე. აუტოანტისხეულები გამოირჩევიან მაღალი სტაბილურობით შრატში და სხვა პოლიპეპტიდების მსგავსად არ განიცდიან პროტეოლიზისს. ხასიათდებიან სიცოცხლის მაღალი ხანგრძლივობით. არიან საკმაოდ ცნობილი ბიოქიმიური მოლეკულები და დღესდღეისობით მათი აღმოჩენა შრატში ადვილად ხორციელდება სხვადასხვა ტექნოლოგიების საშუალებით[38].

ადრეული სიმსივნის პათოგენეზში აუტოანტისხეულების როლი კარგად არის გამოკვლეული. აღმოაჩინეს, რომ ანტი P-53 აუტოანტისხეულები შრატში შეიძლება გამოჩნდეს სიმსივნის პირველი კლინიკური ნიშნების გაჩენამდე რამოდენიმე თვით ადრე.

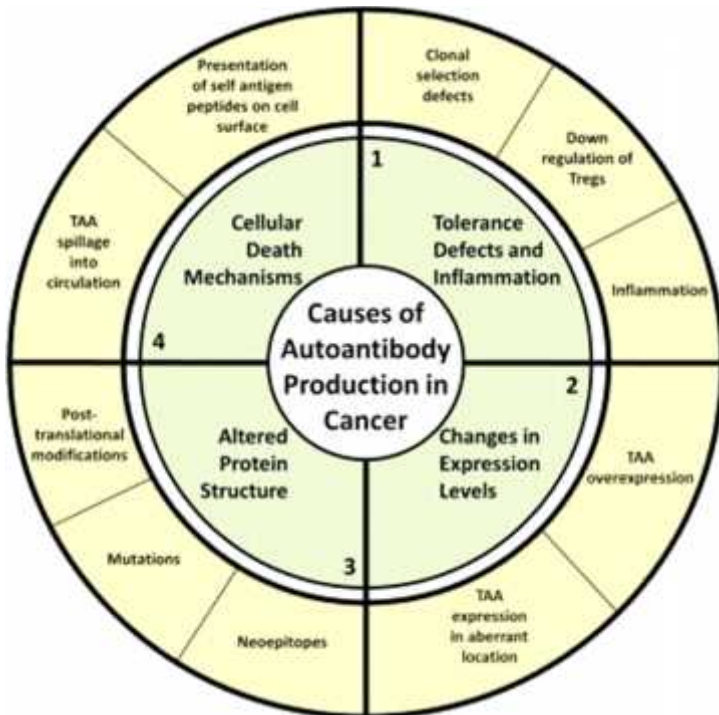
სხვადასხვა ანტიგენის წინააღმდეგ მიმართული აუტოანტისხეული ნაპოვნია სხვადასხვა სიმსივნის დროს. ეს კვლევები გვათავაზობენ აუტოანტისხეულების გამოყენებას სიმსივნის დიაგნოსტიკაში, ისევე როგორც იყენებენ ანტი-IgG ანტისხეულებს რევმატოიდული ართრიტის შემთხვევაში. თუმცა, პრობლემა მდგომარეობს იმაში, რომ აუცილებელია რამოდენიმე სახის სიმსივნური მარკერი, ანუ სასურველია შეიქმნას სადიაგნოსტიკო პანელი რათა გამოვლენილი აუტოანტისხეულებით მოხდეს კიბოს სკრინინგი [36].

სხვადასხვა სიმსივნის დროს აუტოანტისხეულებისთვის სამიზნეს წარმოადგენენ შემდეგი სიმსივნური ბიომარკერები: HER2/neu, CA27-29, და CA15-3 (Mucin-1 [MUC1]) -მკერდის სიმსივნის დროს, CA125 (MUC16) - საკვერცხის სიმსივნის დროს, კარცინომბრიონული ანტიგენი (CEA) -მსხვილი ნაწლავის სიმსივნე, CA19-9-პანკრეასის სიმსივნე და PSA-პროსტატის სიმსივნის დროს [39-40]. CA125-ს მნიშვნელოვანი პერსპექტივა აქვს, საკვერცხის კიბოს პირველადი სკრინინგის პროცესში გამოყენებისა. აუტოანტისხეულების აღმოჩენა ხორციელდება რამოდენიმე თანამედროვე მეთოდის გამოყენებით, აუტოანტისხეულები აღმოჩენილია შემდეგი სამიზნეების მიმართაც: carbonic anhydrase XII, მუტირებული p53,

თიროზინაზა, SOX2, ZIC2, SSX2, MAGE, და NY-ESO [41-42-43].

აუტოანტისხეულები( IgG), აღმოაჩინეს ასევე აბერაციული, გლიკოზილირებული MUC1-ის წინააღმდეგ. მკერდის, საკვრცხის, პროსტატის, კოლორექტალური სიმსივნეების მქონე პაციენტების შრატში, ასევე მცირე რაოდენობით აღმოაჩინეს IgA კლასის აუტოანტისხეულებიც [40].

სიმსივნის სხვადასხვა ანტიგენის საწინააღმდეგო ბუნებრივი ანტისხეულების გაჩენის მექანიზმი დღეისათვის დაზუსტებული არ არის, თუმცა არსებობს რამოდენიმე ჰიპოთეზა (სურათი7)



სურ:7 აუტოანტისხეულების წარმოქმნის მიზეზები სიმსივნის დროს.

[J. Royahem, K. Conrad, M. Frey, J. Melhom, K.H. Frank **Autoantibodies Predictive Parameters of Tumor Development** Pabst, Berlin (1988)]

## **თავი 2. კვლევის მასალა და მეთოდები**

კვლევა ჩატარდა ივ.ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის იმუნოლოგია/მიკრობიოლოგიის ლაბორატორიაში.

### **2.1 კვლევის მასალა**

საკვლევ მასალას წარმოადგენდა რეპროდუქციული ასაკის ქალების სისხლის შრატები. გამოკვლიეთ შემდეგი ავთვისებიანი სიმსივნის მქონე პაციენტები - საკვერცხის კიბო  $n=10$ , საშვილოსნოს კიბო-  $n=10$ , კვერცხის ადენიკარცინომა,  $n=15$ . საშვილოსნოს ყელის სიმსივნის მქონე 10 პაციენტი. ასევე, შემდეგი კეთილთვისებიანი სიმსივნის მქონე პაციენტები - საკვერცხის კისტა  $n=15$ , საშვილოსნოს ფიბრომიომა  $n=16$ . კონტროლად ვიყენებდით ჯანმრთელი დონორების, (რეპროდუქციული ასაკის ქალების) სისხლის შრატს ( $n=28$ ).

პაციენტების შრატები მოგვქონდა ა. ღვამიჩავას სახელობის ონკოლოგიის ნაციონალური ცენტრიდან და შ.პ.ს "IQ" კლინიკიდან.

შრატებს გამოყოფდნენ კლინიკის ლაბორატორიაში, სპეციალური წესების დაცვით. პერიფერიული სისხლის აღება ხდებოდა იდაყვის ვენიდან. შრატები ინახებოდა  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ზე და ტრანსპორტირების წესების დაცვით მოგვქონდა თსუ იმუნოლოგიისა და მიკრობიოლოგიის ლაბორატორიაში შემდგომი კვლევისათვის.

### **2.2 კვლევის მეთოდები:**

#### **2.2.1 ანტი-აქგ და ანტი-აქგბ აუტოანტისხეულების განსაზღვრა შრატში არაპირდაპირი იმუნოფერმენტული ანალიზით (ELISA)**

96 ფოსოიან, ბრტყელძირიან მიკროპლეიტის ფოსოებში ვახდენდით 50 მკლ მოცულობის, 1მკვ/მლ კონცენტრაციის აქგ-ს ან აქგბ-ს ადსორბციას, ვაინკუბირებდით ერთი დღე-ღამის განმავლობაში მაცივარში,  $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ზე.

მეორე დღეს პლეიტს ვრეცხავდით სამჯერ ფოსფატური ბუფერით, რომელიც შეიცავდა 0,05 %-იან tween 20-ის ხსნარს. გარეცხვის პროცედურის შემდეგ თითოეულ ფოსოს ვუმატებდით

200 მკლ მოცულობით კარბონატ-ბიკარბონატულ ბუფერს, რომელიც შეიცავდა 10%-იან ხბოს შრატის ალბუმინს, რითაც ვახდენდით ფოსოების ბლოკირებას არასპეციფიური დაკავშირების თავიდან ასაცილებლად. პლეიტს ვაინკუბირებდით ერთი დამის განმავლობაში + 4 C-ზე. ინკუბირების შემდგომ კვლავ ვრეცხავდით სამჯერ.

შემდეგ ფოსოებს ვუმატებდით 50 მკლ საკვლევი შრატის სხვადასხვა განზავებებს და ვაინკუბირებდით 2 სთ-ის განმავლობაში +37 C-ზე. განზავებასათვის ვიყენებდით ფოსფატურ ბუფერს, რომელიც შეიცავდა 0.05%-იან tween 20-ს და 5%-იან ხარის შრატის ალბუმინს, კონტროლად ვიყენებდით დაკავშირებას ხბოს შრატის ალბუმინთან.

ინკუბაციის დასრულებისას შრატიდან არასპეციფიკურად დაკავშირებული კომპონენტების მოსაშორებლად მიკროპლეიტს ვრეცხავდით 5-ჯერ გამრეცხი ხსნარით.

შემდეგ ყველა ფოსოში ვამატებდით 1:1000 განზავებულ პირშუშხა პეროქსიდაზათი მონიშნულ ანტი-ადამიანის ბოცვრის IgG ანტისხეულებს. პლეიტს ვაინკუბირებდით 2 საათის განმავლობაში +37 C და ინკუბაციის შემდგომ კვლავ ვრეცხავდით 6-ჯერ გამრეცხი ხსნარით. ბოცვრის ანტისხეულები უკავშირდებიან ადამიანის, ანტი-აქგ ანტისხეულებს, რომლებიც დაკავშირებულნი არიან პლეიტის ფოსოებზე ადსორბირებულ ანტიგენტან.

ბოლო ეტაპზე თითოეულ ფოსოში (კონტროლის ჩათვლით) ფერმენტული რეაქციისათვის ვასხამდით 100 მკლ სუბსტრატს TMB-ის (3,3',5,5'-ტეტრამეთიდილბენზიდინს).

საკვლევი ანტისხეულების შემცველობა განისაზღვრებოდა პირშუშხა პეროქსიდაზას ფერმენტული აქტივობით რაც სუბსტრატთან ურთიერთქმედებისას ლურჯ შეფერილობას იძლევა. ოპტიკურ სიმკვრივეს ვზომავდით გოგირდმჟავას 0.5 მოლარობის ხსნარით რეაქციის გაჩერების შემდეგ. შედეგების აღრიცხვა ხდებოდა სპექტროფოტომეტრზე „Selecta“, 450 ნმ ტალღის სიგრძეზე.

### **3.2.2 ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინის(აქგ αβ)**

#### **კონცენტრაციის განსაზღვრა გინეკოლოგიური სიმსივნეების მქონე**

#### **პაციენტების სისხლის შრატში.**

ცდისთვის ვიყენებდით abcam-ის ფირმის რეაქტივებს.

ყველა რეაქტივი და მასალა მეთოდის დაწყებამდე მიგვეყვავდა ოთახის ტემპერატურაზე.

1. პლეიტის თითოეულ ფოსოში (რომლებშიც უკვე დატანილია ანტიგენი) შეგვეკონდა 100-100 მკლ სტანდარტები და ნიმუშები, ვაფარებთ თავზე და ვაინკუბირებდით მთელი დამით 4 გრადუსზე.

2. მეორე დღეს პლეიტს გავრეცხავდით 4-ჯერ და ვუმატებდით 100 მკლ აღმომჩენ ანტისხეულებს. ინკუბაცია 1 საათი ოთახის ტემპერატურაზე.

3. ინკუბაციის გასვლის შემდეგ ვიმეორებდით გარეცხის პროცედურას
4. შემდეგ კი ვუმატებდით 100 მკლ პირშუშხა პეროქსიდაზას შემცველ სტრეპტავიდინის ხსნარს. ინკუბაცია ოთახის ტემპერატურაზე 45 წთ.
5. ინკუბაციის გასვლის შემდეგ ვიმეორებდით გარეცხის პროცედურას
6. ვუმატებდით 100 მკლ TMB-ის (ტეტრამეთილილბენზიდინს) ,ინკუბაცია 30 წთ სიბნელეში
7. საბოლოოდ, ფერმენტულ რეაქციას ვაცერებდით სტოპ-რეაქტივით და შედეგებს ვითვლიდით სპექტროფოტომეტრით "Selecta" 450 ნმ ტალღის სიგრეზე,

### **3.2.3 მონაცემების სტატისტიკური დამუშავება**

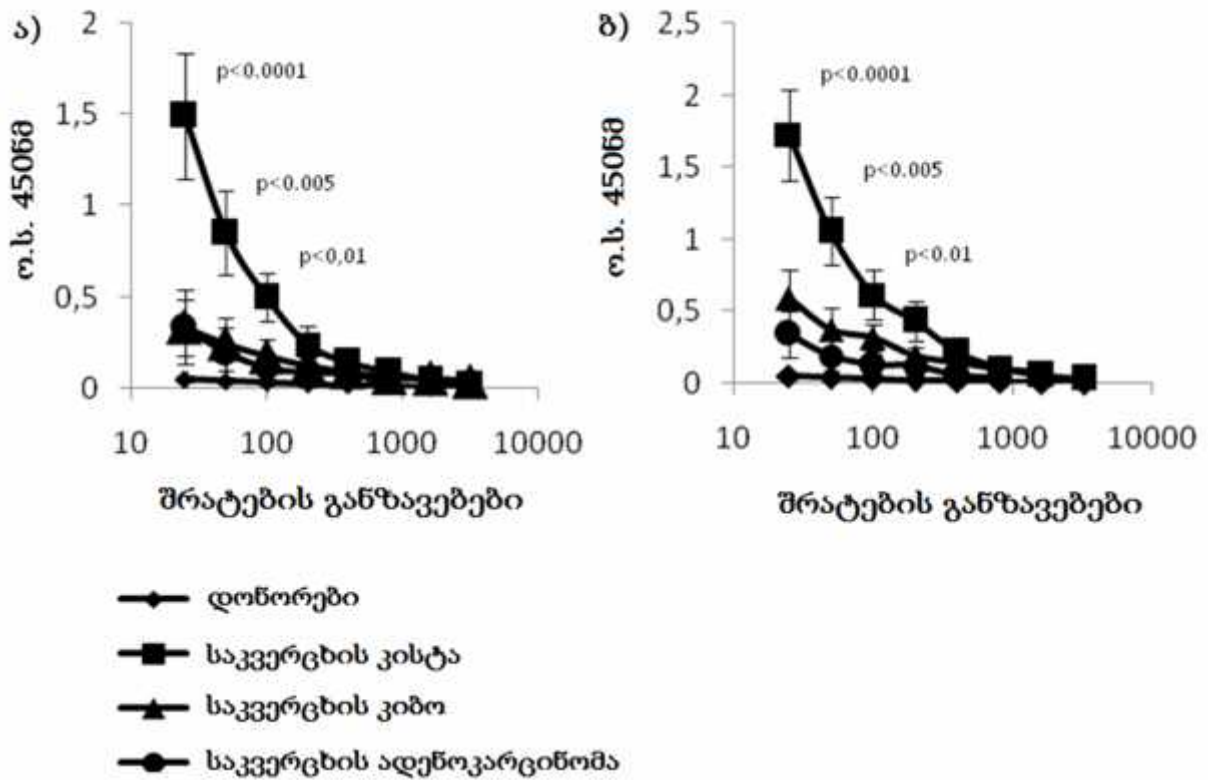
გრაფიკებში მოცემული სიდიდეები წარმოადგენენ საშუალო არითმეტიკულის /M/ და სტანდარტულ გადახრას /SD/:  $M \pm SD$ . მონაცემების სხვადასხვა ჯგუფს შორის სხვაობის სარწმუნოებას ვსაზღვრავდით Student-ის t კრიტერიუმის მიხედვით.

### **თავი 3: კვლევის შედეგები და მათი განხილვა**

#### **3.1 აქვ სრული ჰორმონის და აქვ β ჯაჭვის საწინააღმდეგო ბუნებრივი ანტისხეულების ტიტრის განსაზღვრა დონორების, კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი გინეკოლოგიური სიმსივნის მქონე პაციენტების სისხლის შრატში.**

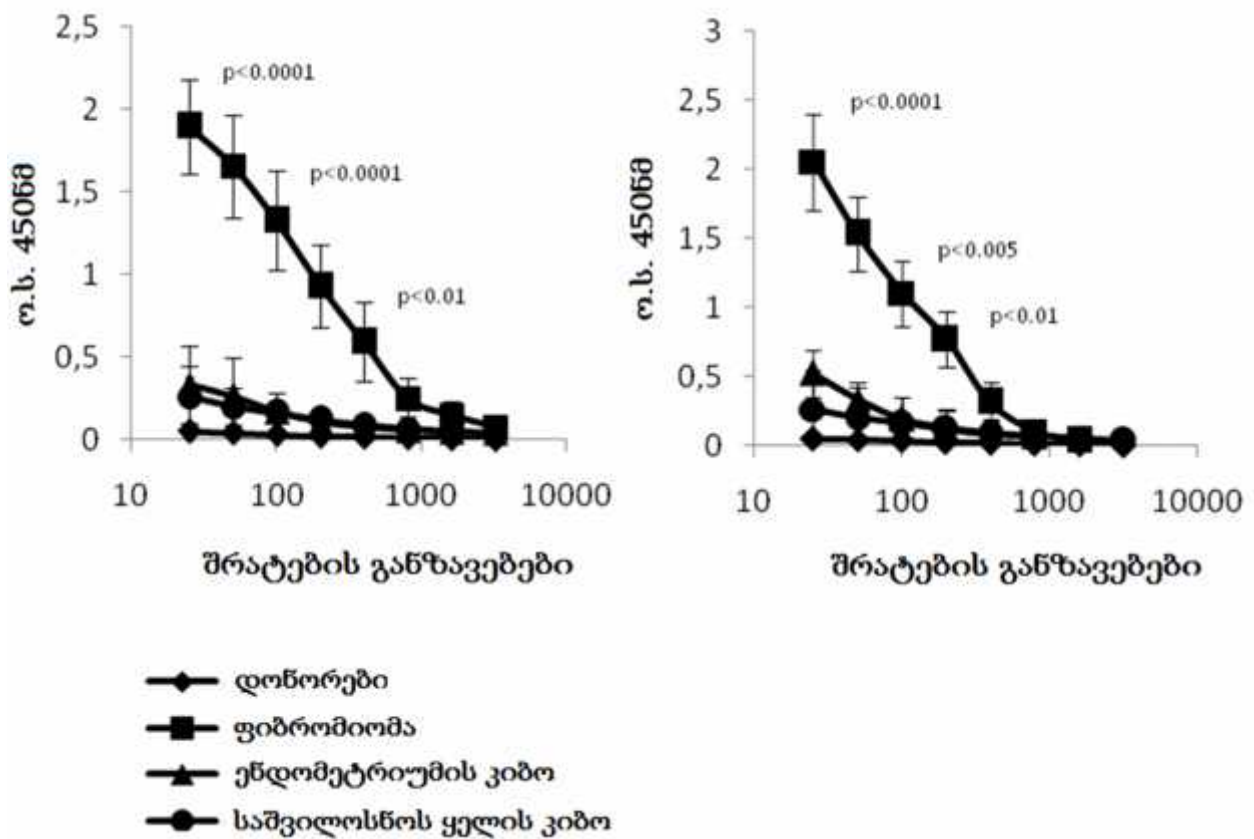
საკვლევ შრატებში აქვ სრული ჰორმონის და აქვ β ჯაჭვის საწინააღმდეგო IgG კლასის ბუნებრივი ანტისხეულების ტიტრის განსაზღვრისათვის გამოვიყენეთ იმუნოფერმენტული ანალიზი ELISA. შრატების საწყისი განზავება იყო 1:25. საკვლევ შრატში ანტისხეულების კონცენტრაციას ვაფასებდით ტიტრის საბოლოო მაჩვენებლის მიხედვით, ხოლო 50%-იანი ტიტრის მიხედვით კი ვმსჯელობდით ამ ანტისხეულების აფინობაზე.

საკონტროლო ჯგუფის სისხლის შრატების შესწავლისას, არც ანტი-აქვ და არც ანტი-აქვ ანტისხეულების სარწმუნო ტიტრი არ გამოვლენილა (გრაფიკები 1 და 2). ასევე, უმნიშვნელო იყო ამ ანტისხეულების შემცველობა საკვერცხის კიბოს და საკვერცხის ადენოკარცინომით დაავადებული ქალების სისხლის შრატებში (გრაფიკი 1). ამავდროულად, გრაფიკიდან თვალნათლივ ჩანს, რომ როგორც ანტი-აქვ, ასევე ანტი-აქვ ბუნებრივი ანტისხეულების შემცველობა საკმაოდ მაღალია საკვერცხის კისტით დაავადებულ პაციენტებში. ორივე ანტიგენტან დაკავშირების შესწავლისას 50%-იანი ტიტრი განისაზღვრა 1:50 განზავებაზე, ხოლო ტიტრის საბოლოო მაჩვენებელი გვაქვს 1:400-თან განზავებაზე (გრაფიკი 1ა) და გრაფიკი 1 ბ)).



გრაფიკი 1: საკვერცხის ავთვისებიანი და კეთილთვისებიანი სიმსივნეების მქონე პაციენტების შრატების ტიტრირება ა) ანტი-აქგ აფ და ბ) ანტი-აქგ ბ ანტისხეულების შესასწავლად. შედეგები წარმოადგენს ოპტიკური სიმკვრივეების საშუალოს  $\pm$  სტანდარტული გადახრა. *p* გამოხატავს განსხვავებას საკონტროლო ჯგუფის ტიტრთან. თითოეულ ჯგუფში გამოკვლეული ნიმუშის რაოდენობები იხ. კვლევის მასალა და მეთოდებში.

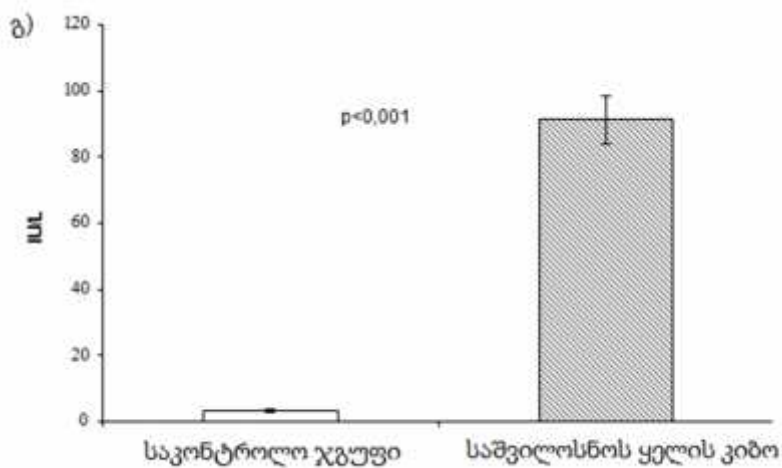
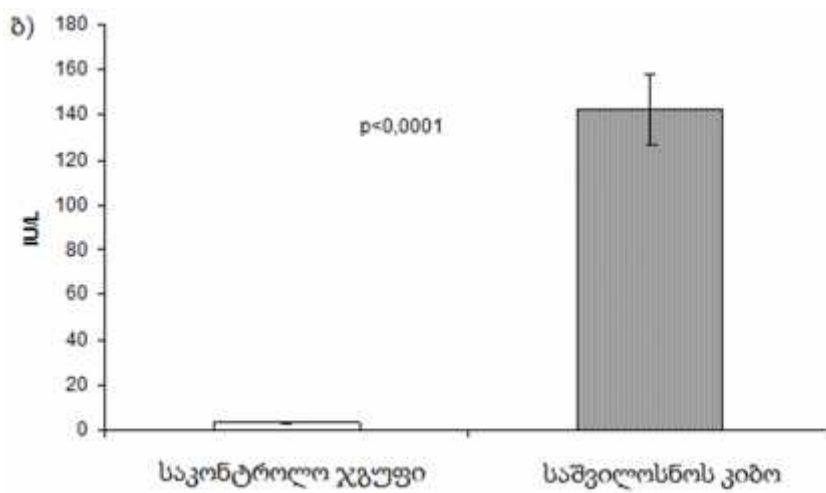
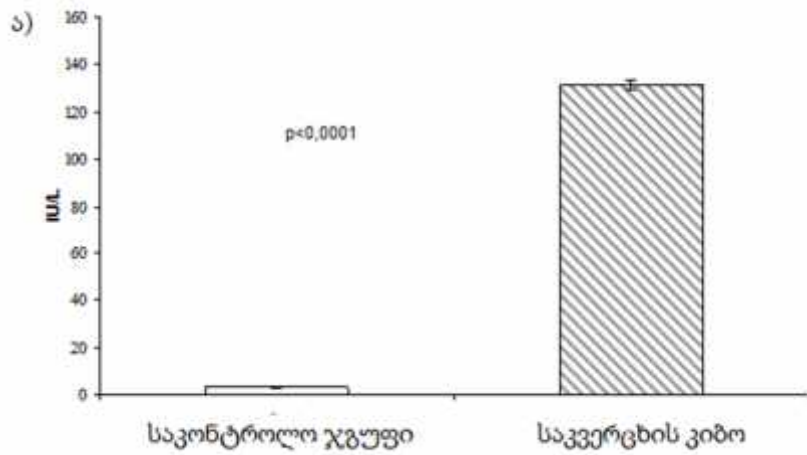
მსგავსი სურათი მივიღეთ საშვილოსნოს კეთილთვისებიანი(ფიბრომიომა) და ავთვისებიანი(ენდომეტრიუმის კიბო, საშვილოსნოს ყელის კიბო) სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის შრატების შესწავლისას (გრაფიკი 2). აღმოჩნდა რომ როგორც ანტი-აქგ (გრაფიკი2ა) ასევე ანტი-აქგ (გრაფიკი 2ბ) აუტოანტისხეულების დონე საკმაოდ მაღალია საშვილოსნოს ფიბრომიომით დაავადებული ქალების სისხლის შრატებში. ოროვე ანტიგენტან დაკავშირებისას ტიტრის საბოლოო მაჩვენებელი 1:800 განზავებაა, ხოლო 50%-იანი ტიტრი 1:100 გაანზავებაა. იგივე ანტისხეულების უმნიშვნელო შემცველობაა საშვილოსნოს ყელის კიბოს და ენდომეტრიუმის კიბოს მქონე პაციენტების სისხლის შრატებში (გრაფიკი 2). ეს მაჩვენებლები თითქმის არ განსხვავდება საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებლებისაგან.



გრაფიკი 2: საშვილოსნოს ავთვისებიანი და კეთილთვისებიანი სიმსივნეების მქონე პაციენტების შრატების ტიტრირება ა) ანტი-აქგ აფ და ბ) ანტი-აქგ ბ ანტისხეულების შესასწავლად. შედეგები წარმოადგენს ოპტიკური სიმკვრივების საშუალოს ± სტანდარტული გადახრა. p გამოხატავს განსხვავებას საკონტროლო ჯგუფის ტიტრთან. თითოეულ ჯგუფში გამოკვლეული ნიმუშების რაოდენობები იხ. კვლევის მასალა და მეთოდებში

### 3.2 აქგ-ს კონცენტრაცია კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი გინეკოლოგიური სიმსივნის მქონე პაციენტებისა და დონორების სისხლის შრატში

ანტი-აქგ ბუნებრივი ანტისხეულების ტიტრების განსაზღვრის პარალელურად, ჩვენ დავინტერესდით ამ შრატებში თვითონ ჰორმონის - ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინის დონით. ამისათვის გამოვიყენეთ abcam-ის რეაქტივების ნაკრები და მწარმოებლის მიერ მოწოდებული პროტოკოლი. საკონტროლო ჯგუფში ანუ ჯანმრთელი დონორების სისხლის შრატებში აქგ ფაქტიურად არ აღმოჩნდა, ისევე, როგორც წინა კვლევამ აჩვენა, რომ მათში არ არის არც ანტი-აქგ ანტისხეულების გრაფიკები ( 3 და 4). საკონტროლო ჯგუფში აქგ-ს საშუალო მაჩვენებელი იყო  $3,21 \pm 0,48$  IU/L.



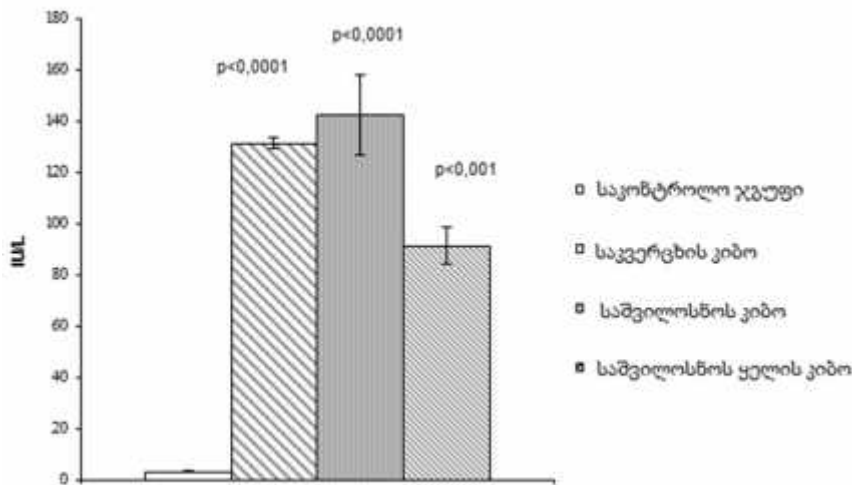
გრაფიკი 3: აქგ-ს კონცენტრაცია ა)საკვერცხის კიბოს, ბ) საშვილოსნოს კიბოს და გ) საშვილოსნოს ყელის კიბოს მქონე პაციენტებში. შედეგები წარმოადგენს ოპტიკური სიმკვრივეების საშუალოს  $\pm$  სტანდარტული გადახრა.  $p$  გამოხატავს განსხვავებას საკონტროლო ჯგუფთან. თითოეულ ჯგუფში გამოკვლეული ნიმუშების რაოდენობები იხ. კვლევის მასალა და მეთოდებში



შენიშვნა: აქგ კონცენტრაცია ნორმაში ნაკლები უნდა იყოს 5IU/mL-ზე.ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მიერ 1975 წელს გამოცემული პირველი საერთაშორისო რეკომენდაციით ინტაქტური აქგ  $1 \mu\text{g} = 9.3 \text{ IU}$  (Stenman et al., 1994).

საკონტროლო ჯგუფისაგან მკვეთრად განსხვავებული, აქგ-ს მაღალი კონცენტრაციები გამოვლინდა ავთვისებიანი სიმსივნის მქონე პაციენტთა ყველა ჯგუფში. კერძოდ მისი საშუალო კონცენტრაცია საკვერცხის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულებში  $131,40 \pm 2,14 \text{ IU/L}$ , საშვილოსნოს კიბოთი დაავადებულებში  $142,519 \pm 15,5 \text{ IU/L}$ , ხოლო საშვილოსნოს ყელის კიბოთი დაავადებულებში  $91,33 \pm 7,30 \text{ IU/L}$  (გრაფიკი 3)

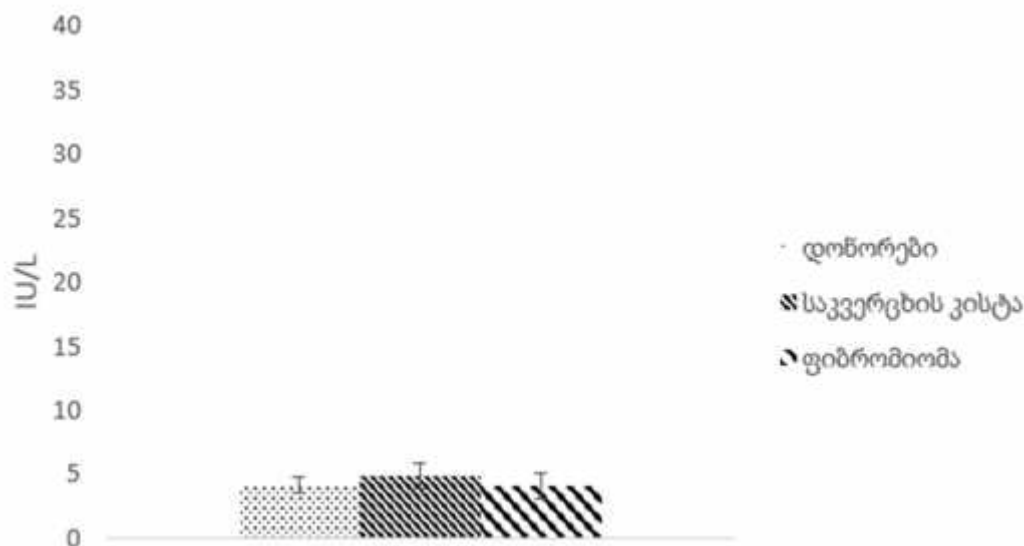
თუ შევადარებთ ამ სამი ჯგუფის შედეგებს, ვნახავთ, რომ აქგ-ს ყველაზე მაღალი კონცენტრაცია საშვილოსნოს კიბოთი დაავადებულების სისხლშია. მასთან შედარებით აქგ-ს კონცენტრაცია ნაკლებია საშვილოსნოს ყელის კიბოთი დაავადებულთა სისხლში, თუმცა კონტროლთან შედარებით ეს მაჩვენებელიც საკმაოდ მაღალია ( $p < 0,001$ ) (გრაფიკი 4)



გრაფიკი 4: აქგ-ს კონცენტრაციების შედარება საკვერცხის კიბოს, საშვილოსნოს კიბოს და საშვილოსნოს ყელის კიბოს მქონე პაციენტებში. შედეგები წარმოადგენს ოპტიკური სიმკვრივეების საშუალოს  $\pm$  სტანდარტული გადახრა. p გამოხატავს განსხვავებას საკონტროლო ჯგუფთან. თითოეულ ჯგუფში გამოკვლეული ნიმუშების რაოდენობები იხ. კვლევის მასალა და მეთოდებში

ჩვენ ასევე განვსაზღვრეთ აქგ-ს კონცენტრაცია კეთილთვისებიანი სიმსივნეებით (საკვერცხის

კისტა,საშვილოსნოს ფიბრომიომა)დაავადებულთა სისხლის შრატში (გამოკვლეულ ნიმუშთა რაოდენობა იხილეთ მასალა და მეთოდებში) და უნდა აღინიშნოს რომ ამ შრატებში,აქგ-ს კონცენტრაცია იყო ძალიან დაბალი ავთვისებიან პაციენტებთან შედარებით და თითქმის უტოლდებოდა ჯანმრთელი დონორების სისხლის შრატში აქგ-კონცენტრაციის დონეს.



გრაფიკი :5 აქგ-ს კონცენტრაცია კეთილთვისებიანი(საკვერცხის კისტა და საშვილოსნოს ფიბრომიომა)გინეკოლოგიური სიმსივნეების მქონე პაციენტებში.

### ***3.3 ბუნებრივი ანტი-აქგ ანტისხეულების არსებობასა და სიმსივნის პროგრესირებას შორის შესაძლო ურთიერთკავშირის დადგენა.***

ზოგადად ადამიანის სისხლში უამრავი სხვადასხვა სპეციფიურობის ანტისხეული ცირკულირებს. ისინი წარმოიქმნებიან ბუნებრივად, ანტიგენტან ბუნებრივი კონტაქტის გზით ან ხელოვნურად, იმუნიზაციის საპასუხოდ. იმუნიზაციის გარეშე ბუნებრივად წარმოქმნილ ანტისხეულებს ბუნებრივ ანტისხეულებს ვუწოდებთ. ბუნებრივი ანტისხეულები წარმოიქმნებიან როგორც ეგზოგენური ანტიგენების (მაგალითად, ვირუსები, ბაქტერიები, სოკოები) ასევე ორგანიზმის საკუთარი ანტიგენების წინააღმდეგაც. საკუთარი ანტიგენების საწინააღმდეგოდ მიმართულ ანტისხეულებს სხვაგვარად აუტოანტისხეულებიც ეწოდება. თუ

ეგზოგენური ანტიგენის საპასუხოდ წარმოქმნილი ბუნებრივი ანტისხეულების ფუნქცია ინფექციებისაგან დაცვაა, საკუთარი ანტიგენების სპეციფიურობის ანტისხეულები მონაწილეობენ B უჯრედული რეპერტუარის ჩამოყალიბებაში და იმუნური ჰომეოსტაზის შენარჩუნებაში [43].

1960 წელს რობერტ ბალდვინმა პირველმა მოახდინა იმის დემონსტრირება, რომ სიმსივნით დაავადებულ ადამიანების სისხლში ცირკულირებს სიმსივნის საწინააღმდეგო აუტოანტისხეულები. ეს ანტისხეულები ძირითადად სიმსივნე-ასოცირებული ანტიგენების სპეციფიურობისანი არიან. ისინი წარმოიქმნებიან სიმსივნის განვითარების საწყის ეტაპზევე, მაშინ, როდესაც სიმსივნე კლინიკურად ჯერ შეუმჩნეველია [44]. დღეისათვის, სხვადასხვა სპეციფიურობის მრავალი აუტოანტისხეულია ნაწიხი სიმსივნით დაავადებული პაციენტების სისხლში. ისინი წარმოიქმნებიან, ამა თუ იმ ანტიგენის აბერანტული ექსპრესიის, ჭარბი ექსპრესიის, განსხვავებული გლიკოზილირებისა თუ ფოსფორირებაში არსებული სხვაობის გამო [45]. თუმცა, ჩვენს ხელთ არსებული ინფორმაციით აქგ-ს საწინააღმდეგო აუტოანტისხეულები სიმსივნით დაავადებულებში ჯერ-ჯერობით შესწავლილი არ არის.

წინამდებარე ნაშრომში წარმოდგენილი კვლევით გამოვლინდა, რომ საკვერცხის კისტის და საშვილოსნოს ფიბრომიომის მქონე პაციენტების სისხლის შრატში ანტი-აქგ აფ და ანტი-აქგ ბ აუტოანტისხეულების მნიშვნელოვანი ტიტრებია და ამავდროულად ამ პაციენტების სისხლში თვითონ ჰორმონის, აქგ-ს, უმნიშვნელო დონეა. საპირისპირო სურათია საკვერცხისა და საშვილოსნოს ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადების შემთხვევაში. საკვერცხის კიბოს, საშვილოსნოს კიბოს და საშვილოსნოს ყელის კიბოს მქონე პაციენტების სისხლში მაღალია თვითონ აქგ-ს დონე, ხოლო მისი სპეციფიურობის აუტოანტისხეულები უმნიშვნელო ტიტრით არის წარმოდგენილი.

აღნიშნულიდან გამომდინარე, შესაძლოა ვივარაუდოთ რომ კეთილთვისებიანი სიმსივნეების დროს წარმოქმნილი ანტი-აქგ აუტოანტისხეულების მაღალი ტიტრი განაპირობებს კეთილთვისებიანი სიმსივნის ავთვისებიანად ტრანსფორმირებისაგან დაცვას აქგ-ს ბიონეიტრალიზაციას.

## დასკვნები

1. კეთილთვისებიანი (საკვერცხის კისტა, საშვილოსნოს ფიბრომიომა) გინეკოლოგიური სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის შრატში დადგინდა ანტი-აქგ და ანტი-აქგ β ბუნებრივი აუტოანტისხეულების არსებობა.
2. ავთვისებიანი (საშვილოსნოს, საშვილოსნოს ყელის, საკვერცხის სიმსივნეები) და კეთილთვისებიანი გინეკოლოგიური სიმსივნეების (საკვერცხის კისტა, საშვილოსნოს ფიბრომიომა) მქონე პაციენტების შრატში აღნიშნული აუტოანტისხეულების განსხვავებული შემცველობა კორელირებს სიმსივნის ზრდის ფაქტორის აქგ-ს რაოდენობრივ ცვლილებებთან.

## გამოყენებული ლიტერატურა

- [1] [www.foundationforwomenscancer.org/](http://www.foundationforwomenscancer.org/)
- [2] Talwar GP, Gupta JC, Shankar NV. Immunological approaches against human chorionic gonadotropin for control of fertility and therapy of advanced-stage cancers expressing hCG/subunits. *American journal of reproductive immunology*. 2011;66:26-39
- [3] Iles RK, Delves PJ, Butler SA. Does hCG or hCG beta play a role in cancer cell biology? *Molecular and cellular endocrinology*. 2010;329:62-70.
- [4] Chikadze N., Akhvlediani L., Gachechiladze N, Mitskevichi N, Delves P. J., Porakishvili N. Antibodies against hCG in patients with gynaecological tumors. Proc. 13th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI) held jointly with the German Society of Obstetrics & Gynecology, Nov., 2010, 325-328.
- [5] [www.saylor.org/.../The-Female-Reproductive-System.pdf](http://www.saylor.org/.../The-Female-Reproductive-System.pdf)
- [6] Mahadevan, Harold Ellis, Vishy (2013). Clinical anatomy applied anatomy for students and junior doctors (13th ed.). Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell. ISBN 9781118373767.
- [7] ზიქოვანი თინათინ; იმუნოლოგია. 2007
- [8] [www.japsonline.com/admin/php/uploads/773\\_pdf.pdf](http://www.japsonline.com/admin/php/uploads/773_pdf.pdf)
- [9] Ferlay J, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. International journal of cancer. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893–917. doi: 10.1002/ijc.25516. [PubMed] [Cross Ref]
- [10] Epidemiology and risk factors in pancreatic cancer.  
Ahlgren JD  
*Semin Oncol*. 1996 Apr; 23(2):241-50.  
[PubMed] [Ref list]
- [11] American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2007. Atlanta, American Cancer Society 2007
- [12] Cancer Research UK. Types of ovarian cancer. Last accessed March 2011 at <http://www.cancerhelp.org.uk/type/ovarian-cancer/about/types-of-ovarian-cancer>
- [13] [apps.who.int/entity/selection\\_medicines/committees/expert/.../EpithelialOvarian.pdf](http://apps.who.int/entity/selection_medicines/committees/expert/.../EpithelialOvarian.pdf)
- [14] Aletti GD, Gallenberg MM, Cliby WA, Jatoi A, Hartmann LC. Current management strategies for ovarian cancer. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 751-770.

- [15] Herzog TJ. Recurrent ovarian cancer: how important is it to treat to disease progression? *Clin Cancer Res* 2004; 10: 7439-7449.
- [16] Madison T, Schottenfeld D, James SA, Schwartz AG, Gruber SB. *Endometrial Cancer (PDF Download Available)*. Available from: Endometrial cancer: socioeconomic status and racial/ethnic differences in stage at diagnosis, treatment, and survival. *Am J Public Health* 2004; 94: 2104–11
- [17] Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Anthropometry, physical activity, and endometrial cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1635–38
- [18] [www.medscape.com/viewarticle/722721](http://www.medscape.com/viewarticle/722721)
- [19] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Management of adnexal masses. *Obstet Gynecol* 2007;110(1):201–214. CrossRef, Medline
- [20] "Ovarian cysts". Office on Women's Health. November 19, 2014. Retrieved 27 June 2015.
- [21] Helm, William. "Ovarian Cysts". Retrieved 30 August 2013.
- [22] [obgyn.ucla.edu](http://obgyn.ucla.edu) > Home > Conditions Treated
- [23] W. H. Parker, "Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas," *Fertility and Sterility*, vol. 87, no. 4, pp. 725–736, 2007.
- [24] K. H. Kjerulff, P. Langenberg, J. D. Seidman, P. D. Stolley, and G. M. Guzinski, "Uterine leiomyomas: racial differences in severity, symptoms and age at diagnosis," *Journal of Reproductive Medicine for the Obstetrician and Gynecologist*, vol. 41, no. 7, pp. 483–490, 1996.
- [25] Laphorn AJ, Harris DC, Littlejohn A, Lustbader JW, Canfield RE, Machin KJ: Crystal structure of hCG. *Nature*. 1994, 369: 455-461. 10.1038/369455a0.
- [26] Talwar GP, Singh OM, Gupta SK, et al. The HSD-hCG vaccine prevents pregnancy in women: feasibility study of a reversible safe contraceptive vaccine. *American journal of reproductive immunology*. 1997;37:153-60.
- [27] [link.springer.com/article/10.1186/1477-7827-10-24](http://link.springer.com/article/10.1186/1477-7827-10-24)
- [28] Cole LA. *The Mechanisms of Human Pregnancy Implantation*, Endocrine in press. 2016.
- [29] O. Shi QJ, Lei ZM, Rao CV, Lin J. Novel role of human chorionic gonadotropin in differentiation of human cytotrophoblasts. *Endocrinol*. 1993; 132: 387-395.
- [30] Talwar GP, Gupta JC, Shankar NV. Immunological approaches against human chorionic gonadotropin for control of fertility and therapy of advanced-stage cancers expressing hCG/subunits. *American journal of*

*reproductive immunology*. 2011;66:26-39.

Akhvlediani L., Chikadze N., Janikashvili N., Kartvelishvili M., Baloiani D., Porakishvili N. Lymphocyte subpopulations in the blood of women with malignant and benign tumors of reproductive system. Proc. Georgian Acad. Sci., Biol.Ser. B 2005; 3(3): 43-48.

[31] Iles RK, Delves PJ, Butler SA. Does hCG or hCG beta play a role in cancer cell biology? *Molecular and cellular endocrinology*. 2010;329:62-70.

[32] Cole LA, Butler SA. Hyperglycosylated hCG, hCG $\beta$  and Hyperglycosylated hCG $\beta$ : Interchangeable Cancer Promoters. *Molec Cellul Endocrinol*. 2012; 349: 232-238.

[33] Elliott MM, Kardana A, Lustbader JW, Cole LA: Carbohydrate and Peptide structure of the  $\alpha$ - and  $\beta$ -subunits of human chorionic gonadotropin from normal and aberrant pregnancy and choriocarcinoma. *Endocrine*. 1997, 7: 15-32. 10.1007/BF02778058.

[34] G. Kovalevskaya, S. Birken, T. Kakuma, N. Ozaki, M. Sauer, S. Lindheim, et al. Differential expression of human chorionic gonadotropin (hCG) glycosylation isoforms in failing and continuing pregnancies: preliminary characterization of the hyperglycosylated hCG epitope *J. Endocrinol.*, 172 (2002), pp. 497–506

[35] Cole LA, Butler SA: Hyperglycosylated hCG, hCG $\beta$  and Hyperglycosylated hCG $\beta$ : Interchangeable Cancer Promoters. *Mol Cell Endocrinol*. 2011

[36] Rieben R, Roos A, Muizert Y, Tinguely C, Gerritsen AF, Daha MR. Immunoglobulin M-enriched human intravenous immunoglobulin prevents complement activation in vitro and in vivo in a rat model of acute inflammation. *Blood* (1999) 93(3):942–51.

[37] J. Royahem, K. Conrad, M. Frey, J. Melhom, K.H. Frank  
Autoantibodies Predictive Parameters of Tumor Development  
Pabst, Berlin (1988)

[38] journal of cellular and molecular biology

[39] Wolf AM Wender RC Etzioni RB et al American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: Update 2010. *CA Cancer J Clin* . 2010;60:70–98.

[40] Angelopoulou K Stratis M Diamandis EP. Humoral immune response against p53 protein in patients with colorectal carcinoma. *Int J Cancer* . 1997;70:46–51.

[41] Scanlan MJ Gout I Gordon C Met et al Humoral immunity to human breast cancer: Antigen definition and quantitative analysis of mRNA expression. *Cancer Immun* . 2001;1:4.

[42] Türeci O Sahin U Vollmar E et al Human carbonic anhydrase XII: cDNA cloning, expression, and chromosomal localization of a carbonic anhydrase gene that is overexpressed in some renal cell cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* . 1998;95:7608–7613.

[43] Stockert E Jäger E Chen Y Tet al A survey of the humoral immune response of cancer patients to a panel of human tumor antigens. *J Exp Med* . 1998;187:1349–1354.

[43] Yurasov S, Nussenzweig MC. Regulation of autoreactive antibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:421–426.

[44] Hanash S. Harnessing immunity for cancer marker discovery. *Nat Biotechnol*. 2003; 21: 37–8.

[45] Stockert E, Jager E, Chen YT, Scanlan MJ, Gout I, Karbach J, Arand M, Knuth A, Old LJ. A survey of the humoral immune response of cancer patients to a panel of human tumor antigens. *Exp Med*. 1998; 187:1349–1354.



1. საკვერცხის კისტით და საშვილოსნოს ფიბრომიომით დაავადებულთა სისხლის შრატში დადგინდა ანტი-აქგ და ანტი-აქგβ ბუნებრივი აუტოანტისხეულების არსებობა,
2. ავთისებიანი და კეთილთვისებიანი სიმკვნეების მქონე პაციენტების სისხლში აღნიშნული აუტოანტისხეულების განსხვავებული შემცველობა კორელირებს სიმსივნის ზრდის ფაქტორის, აქგ-ს რაოდენობრივ ცვლილებებთან.