

საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის მაცნე  
Известия Национальной Академии Наук Грузии  
Proceedings of the Georgian National Academy of Sciences

ბიომედიცინის სერია  
БИОМЕДИЦИНСКАЯ СЕРИЯ  
BIOMEDICAL SERIES

2022 № 4-6

ტომ  
VOL.  
48

გურიაშვილი დაარსებულია 1975 წელს  
Журнал основан в 1975 году  
Founded in 1975

თბილისი თბილისი Tbilisi  
2022

## სარედაქციო პოლიგია

ნოდარ მითაგვარია	(მთავარი რედაქტორი)
თემურ ნანებიშვილი	(მთ. რედაქტორის მოადგილე)
გურამ ბეგაია	(მთ. რედაქტორის მოადგილე)
თამარ დომიანიძე	(სწ. მდივანი)

ჯეიმს ბიჩერი (აშშ)	დავით მიქელაძე
ებორ გასეცეპი (საფრანგეთი)	დავით ნადარეიშვილი
მერაბ კოკაია (შვედეთი)	სერგეი რაზინი (რუსეთი)
პატრიკ კურმი (საფრანგეთი)	რომან შაქარიშვილი
ოლდა ლავრიკი (რუსეთი)	

## სარედაქციო საბჭო

ნაირა აიგაზიანი (სომხეთი)	დავით მეტრეგელი
ივან დემჩენკო (აშშ)	ზურაბ ქვემიაშვილი
ზურაბ გადაჭიმურია	ნინო ცისკარიშვილი
დმიტრი გასილენკო (უკრაინა)	ალექსანდრე ცისკარიძე
ოთარ თოიძე	დიმიტრი წვერავა
არჩილ კეზელი	ბერენ წინამძღვრიშვილი
ირინე კვაჭაძე	არჩილ ხომასურიძე
დიმიტრი კორძაია	ულდუზ ჰაშმოვა (აზერბაიჯანი)
გელიქ მაკაროვი (რუსეთი)	

კორექტორი: დ. სოხაძე

კომპიუტერული დიზაინი და დაკაბალიზაცია: ა. სურმავა

ეს ნომერი გამოცემულია

ი. ბერიტაშვილის საქართველოს ფიზიოლოგთა საზოგადოების დაფინანსებით  
თბილისი, 0160, ლ. გოთუას 14

## **РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

*Н. Митагвария* (гл. редактор)  
*Т. Нанеишвили* (зам. гл. редактора)  
*Г. Бекая* (зам. гл. редактора)  
*Т. Домианидзе* (уч. секретарь)

*Джеймз Бичер (США)*  
*Егор Васецки (Франция)*  
*Мераб Кокая (Швеция)*  
*Патрик Курми (Франция)*  
*Ольга Лаврик (Россия)*

*Давид Микеладзе*  
*Давид Надареишвили*  
*Сергей Разин (Россия)*  
*Роман Шакариишвили*

## **РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

*Наира Айвазян (Армения)*  
*Зураб Вадачкория*  
*Дмитрий Василенко (Украина)*  
*Иван Демченко (США)*  
*Ирина Квачадзе*  
*Зураб Кеванишвили*  
*Арчил Кезели*  
*Дмитрий Кордзая*  
*Феликс Макаров (Россия)*

*Давид Метревели*  
*Отар Тойдзе*  
*Улдуз Хашимова (Азербайджан)*  
*Арчил Хомасуридзе*  
*Дмитрий Цверава*  
*Бежсан Цинамдзгвришвили*  
*Александр Цискаридзе*  
*Нино Цискаришвили*

Корректор: *Д. Сохадзе*

Компьютерный дизайн и верстка: *А. Сурмава*

Издано Обществом физиологов Грузии им. И.С. Бериташвили  
Тбилиси, 0160, ул. Л. Готуа, 14

## **EDITORIAL BOARD**

*N. Mitagvaria* (Editor-in-Chief)  
*T. Naneishvili* (Vice-Editor)  
*G. Bekaya* (Vice-Editor)  
*T. Domianidze* (Scientific Secretary)

*James Bicher (USA)*  
*Patrick Curni (France)*  
*Merab Kokaia (Sweden)*  
*Olga Lavrik (Russia)*  
*David Mikeladze*

*David Nadareishvili*  
*Sergey Razin (Russia)*  
*Roman Shakarishvili*  
*Egor Vassetzky (France)*

## **ADVISORY BOARD**

*Naira Aivazian (Armenia)*  
*Ivan Demchenko (USA)*  
*Zurab Kevanishvili*  
*Ulduz Khashimova (Azerbaijan)*  
*Archil Khomasuridze*  
*Dmitri Kordzaia*  
*Felix Makarov (Russia)*  
*David Metreveli*  
*Archil Kezeli*

*Irina Kvachadze*  
*Otar Toidze*  
*Alexander Tsiskaridze*  
*Nino Tsiskarishvili*  
*Bezhan Tsinamdzgvirishvili*  
*Dmitry Tsverava*  
*Zurab Vadachkoria*  
*Dmitry Vasilenko (Ukraine)*

Proof-reader: *D. Sokhadze*

Computer design and make-up: *A. Surmava*

Published by I. Beritashvili Georgian Physiologists Society  
14, L. Gotua Str., Tbilisi, 0160

ეძღვნება გამოჩენილი მუცნიერის, მკვლევარისა და  
პედაგოგის, სახელოვანი სახელმწიფო და საზოგადო  
მოღვაწის, საქართველოს მუცნიერებათა ეროვნული  
აკადემიის წევრ-კორესპონდენტის, მედიცინის  
მუცნიერებათა დოქტორის, პროფესიონალ  
თამარ დეკანოსიძის  
დაბადებიდან 100 წლისთავს

*посвящается выдающемуся ученому, исследователю и  
педагогу, известному государственному и общественному  
деятелью, члену-корреспонденту Национальной Академии  
наук Грузии, доктору медицинских наук, профессору*

*Тамар Деканосидзе*

*к 100-летию со дня ее рождения*

*dedicated to the outstanding scientist, researcher and teacher, well-known statesman and public figure, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Georgia,  
Doctor of Medical Sciences, Professor*

*Tamar Dekanosidze*

*on the occasion of the 100th anniversary of her birth*



თამარ ღეგანოსიძე

**შესაძლებელი****СОДЕРЖАНИЕ****CONTENTS****თამარ დეკანოსიძის 100 წლისთავთან დაკავშირები**

100-ЛЕТИЕ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА ТАМАР ДЕКАНОСИДЗЕ

100TH ANNIVERSARY OF PROFESSOR TAMAR DEKANOSIDZE ..... 93

**გენომური გენიცინის სფავლების იმპლემენტაცია სამედიცინო**

განათლებაზე სამართებელოში: პროგრესი 25 წლის

განვითარებაზე (მიმოხილვითი სტატია)

ელენ აბზიანიძე, ეკა კვარაცხელია, თინათინ ტკემალაძე

ИМПЛЕМЕНТАЦИЯ ГЕНОМНОЙ МЕДИЦИНЫ В МЕДИЦИНСКОЕ  
ОБРАЗОВАНИЕ В ГРУЗИИ: ПРОГРЕСС ЗА ПОСЛЕДНИЕ 25 ЛЕТ  
(ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ)

Елена Абзианидзе, Ека Кварацхелия, Тинатин Ткемаладзе

IMPLEMENTATION OF GENOMIC MEDICINE INTO MEDICAL EDUCATION  
IN GEORGIA: PROGRESS OVER THE PAST 25 YEARS (REVIEW ARTICLE)

Elene Abzianidze, Eka Kvaratskhelia, Tinatin Tkemaladze ..... 101

**პანის ბაზალურუჯრედოგანი და ბრტყელუჯრედოგანი პარცინომების**

პროგრესისა და რეციდივის რისკის მოლეკულური მახასიათებლები

(პრიტიპული მიმოხილვა)

გიორგი არველაძე, რიმა ბერიაშვილი, შოთა ქეპულაძე, გიორგი ბურკაძე

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, РИСК ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И  
РЕЦИДИВА БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО И ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ  
(КРИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

Георгий Арвеладзе, Рима Берияшвили, Шота Кепуладзе, Георгий Бургадзе

MOLECULAR CHARACTERIZATION, RISK OF PROGRESSION AND  
RECURRENCE OF BASAL CELL AND SQUAMOUS CELL CARCINOMAS  
OF THE SKIN (CRITICAL REVIEW)

George Arveladze, Rima Beriashvili, Shota Kepuladze, George Burkadze ..... 117

## II

### ავთვისებიანობის დაბალი ხარისხის ენდომეტრიული სტრომული სარკომის აღიზვანებული თერაპია არომატაზას ინჰიბიტორით - პლინიკური შემთხვევის აღწერა

მარიამ გაბლიუშვილი, მაია მჭედლიშვილი, გია ნემსაძე, ნინო კიკვაძე,  
გიგი გორგაძე, თამარ რუხაძე

### ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОМЕТРИАЛЬНОЙ СТРОМАЛЬНОЙ САРКОМЫ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИЕЙ – ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Mariam Gablishvili, Maia Mchedlishvili, Gia Nemsadze, Nino Kikvadze, Gigi Gorgadze,  
Tamar Rukhadze

### ADJUVANT THERAPY OF LOW GRADE ENDOMETRIAL STROMAL SARCOMA WITH AROMATASE INHIBITORS: A CASE REPORT

Mariam Gablishvili, Maia Mchedlishvili, Gia Nemsadze, Nino Kikvadze, Gigi Gorgadze,  
Tamar Rukhadze ..... 129

### გარემოს ზოგიერთი ვარგორის უარყოფითი ზეგავლენა ადამიანის ორგანიზმაში

მარინე გაგოშიძე, კარამან პაგავა

### НЕГАТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Марине Гагошидзе, Караман Пагава

### THE NEGATIVE IMPACT OF SOME ENVIRONMENTAL FACTORS ON THE HUMAN BODY

Marine Gagoshidze, Karaman Pagava ..... 139

### გალექტინ-3 აქტივობა აორტის ანევრიზმის თანახმები ანერიალი რეაციების და კალციფიკაციის (მუნიკალური იდენტიფიკაცია) პრაგმა

ლიანა გოგიაშვილი, თამუნა გვიანიშვილი, მანანა დგებუაძე,  
თამარ მაჭავარიანი, თინათინი კვაჭაძე, ელენე ნიკობაძე,  
ელენე ნიკობაძე, ზურაბ ცაგარელი

### АКТИВНОСТЬ GALECTIN-3 В ФОКУСАХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ И ОЧАГАХ КАЛЬЦИФИКАЦИИ В СТЕНКЕ АНЕВРИЗМАТИЧЕСКОЙ АОРТЫ (ИММУННОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Лиана Гогиашвили, Тамуна Гванишвили, Манана Дгебуадзе, Тамар Мачаварии,  
Тинатин Kvachadze, Елена Никобадзе, Екатерине Меликадзе, Zurab Tsagareli

### PROFILING OF GALECTIN-3 ACTIVITY IN ANEURYSMATIC AORTA RELATED INFLAMMATORY AND CALCIFICATION FOI (IMMUNOHISTOCHEMICAL IDENTIFICATION)

Liana Gogiašvili, Tamuna Gvanišvili, Manana Dgebuadze, Tamar Machavariiani,  
Tinatin Kvachadze, Elene Nikobadze, Ekaterine Melikadze, Zurab Tsagareli ..... 147

### III

ჰელიკობაქტერიების როლი ბილიარი პათოლოგიების განვითარებაში  
(კვლევების არეალის მონიტორინგის შემოწმებისთვის)

ლაშა გულბანი, სოფიო კანდელაკი, გიორგი ხეროდინაშვილი,  
ვახტანგ გორგაძე, დიმიტრი კორძაია

РОЛЬ ХЕЛИКОБАКТЕРИЙ В РАЗВИТИИ БИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИИ  
(РАЗМЕТКА ОБЛАСТИ ИССЛЕДОВАНИЙ ДЛЯ ПРОВЕРКИ ГИПОТЕЗЫ)

Лаша Гулбани, София Канделаки, Георгий Херодинашвили, Вахтанг Годердзишвили,  
Дмитрий Кордзаидзе

THE ROLE OF HELICOBACTERIA IN THE DEVELOPMENT OF BILIARY  
PATHOLOGY (MARKING THE AREA OF RESEARCH TO TEST THE HYPOTHESIS)

Lasha Gulbani, Sophio Kandelaki, Giorgi Kherodinashvili, Vakhtang Goderdzishvili,  
Dimitri Kordzaia ..... 157

სენსორიულაური ჭიათურის სენსორიული განვითარების კონცენტრაცია

ზუნავის: ეფიორენოგიური ჟამფორის მნიშვნელობა, კონდიციულ

მაგლაცია მოხარების მცენა

თეონა დევდარიანი, მარიამ გეცაძე, მარიამ ქევანიშვილი, ოთარ  
დავითაშვილი, შოთა ჯაფარიძე, ზურაბ ქევანიშვილი

КОГНИТИВНАЯ ФУНКЦИЯ У ДЕТЕЙ СО СЕНСОРНЕВРАЛЬНОЙ  
ТУГОУХОСТЬЮ: ЗНАЧЕНИЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКОГО ФАКТОРА, ЭФФЕКТЫ  
АППЛИКАЦИИ КОХЛЕАРНЫХ ИМПЛАНТОВ

Теона Девдариани, Мариам Гецадзе, Мариам Кеванишвили, Отар Давиташвили,  
Шота Джапаридзе, Zurab Kevanishvili

COGNITION PROPERTIES OF SENSORINEURAL HEARING-LOSS CHILDREN:  
SIGNIFICANCE OF ETIOLOGY FACTOR, EFFECTS OF APPLICATION OF  
COCHLEAR IMPLANTS

Teona Devdariani, Mariam Getsadze, Mariam Kevanishvili, Otar Davitashvili,  
Shota Japaridze, Zurab Kevanishvili ..... 169

საკვერცხის ბერძინების ფარმაცოგის სიმსივნეების უმცირესობი

პროგნოზული მახასიათებლების განსაზღვრა

(პრიტიტული მიმოწერა)

ნინო თავდგირიძე, გიორგი თევდორაშვილი, გიორგი ბურკაძე

ОЦЕНКА ФЕНОТИПНЫХ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРСТИК  
ГЕРМИНАТИВНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКА  
(КРИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

Нино Тавдгиридзе, Георгий Тевдорашвили, Георгий Буркадзе

THE EVALUATION OF PHENOTYPIC PROGNOSTIC MARKERS  
IN OVARIAN GERM-CELL TUMORS  
(CRITICAL REVIEW)

Nino Tavdgiridze, George Tevdorashvili, George Burkadze ..... 181

## IV

ეპითელიალ-მეზენქიმალური ტრანსფორმაციის თავისებურებების  
დაპარაგირებული პროცესები საკითხები სხვადასხვა მოლეკულური  
შესტაბის მქონე საღინროვანი ინვაზიური პარცინომის პირველად  
პერასა და მეტასტაზურ ლიმფურ პარანებში (პრიტიპული მიმოწილვა)

შოთა კეპულაძე, ირაკლი კოხრეიძე, ნინო ჭიკობავა, გიორგი ბურკაძე

ОСОБЕННОСТИ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ  
В РАЗНЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПОДТИПАХ ПРОТОКОВОЙ  
ИНВАЗИВНОЙ КАРЦИНОМЫ В ПЕРВИЧНОМ ОЧАГЕ И  
В МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ  
(КРИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

Шота Кепуладзе, Иракли Кохрейдзе, Нино Чикобава, Георгий Буркадзе  
THE CHARACTERISTICS OF EPITHELIAL MESENCHYMAL TRANSITION  
IN DIFFERENT MOLECULAR SUBTYPES OF PRIMARY AND METASTATIC  
INVASIVE DUCTAL CARCINOMA OF THE BREAST  
(CRITICAL REVIEW)

Shota Kepuladze, Irakli Kokhreidze, Nino Chikobava, George Burkadze ..... 189

STUDY OF SOME RBC PROPERTIES AS FORMATTERS  
OF RHEOLOGICAL FEATURES IN THROMBOSIS

Maya Mantskava, Nana Momtselidze, Giorgi Kuchava, Tamar Sanikidze

ერითროციტების,  
რობორც რეოლოგიური ურომატორების  
ზოგიერთი თვისების გასწავლა თრომბოზის დროს

მაია მანცკავა, ნანა მომცელიძე, გიორგი კუჩავა, თამარ სანიკიძე  
ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ СВОЙСТВ ЭРИТРОЦИТОВ  
КАК ФОРМАТОРОВ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ  
ПРИ ТРОМБОЗАХ

Майя Манцкава, Нана Момцелидзе, Георгий Кучава, Тамар Саникидзе ..... 199

საშვილოსნოს ადენომიოზის ეფიოლოგია და პათოგენეზი  
(პრიტიპული მიმოწილვა)

ბექა მეტრეველი, დავით გაგუა, ნინო ჩიკობავა, გიორგი ბურკაძე

ПРОБЛЕМЫ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА АДЕНОМИОЗА  
(КРИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

Бека Метревели, Давид Гагуа, Нино Чикобава, Георгий Буркадзе

PROBLEMATIC ISSUES IN THE ETIOLOGY AND  
PATHOGENESIS OF ADENOMYOSIS  
(CRITICAL REVIEW)

Beka Metreveli, David Gagua, Nino Chikobava, George Burkadze ..... 205

**ბრეივის ავადმყოფის  
რადიოაქტიური იოდით მკურნალობის შედეგები  
დავით მეტრეველი, ნატალია შენგელია-ლე ლანგე, შორება ესიაშვილი,  
ფლორა ბაგათურია, თამარ კობიაშვილი**

**РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА  
РАДИОАКТИВНЫМ ЙОДОМ**

Давид Метревели, Наталья Шенгелия-Де Ланге, Шорена Эсиашвили,  
Флора Багатурия, Тамар Кобиашвили

**THE RESULTS OF RADIOIODINE THERAPY  
OF GRAVES' DISEASE**

David Metreveli, Natalia Shengelia-De Langue, Shorena Esiashvili, Flora Bagaturia,  
Tamar Kobiashvili..... 215

**ბარეტის საჭლაპავის მეტაპლაზია-დისკლაზია-მალიგნიზაციის  
ეფავების ფენოტიპიური მახასიათებლები და არობრესიის მარგერები  
(პრიტიპული მიმოწერა)**

პაარა მეშველიანი, გიორგი დიდავა, გია თომაძე, გიორგი ბურკაძე

**КРИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР: ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ  
И МАРКЕРЫ ПРОГРЕССИИ ЭТАПОВ МЕТАПЛАЗИИ-ДИСПЛАЗИИ-  
МАЛИГНИЗАЦИИ ПИЩЕВОДА БАРРЕТТА  
(КРИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)**

Паата Мешвениани, Георгий Дидауа, Гия Томадзе, Георгий Буркадзе

**BARRET'S OESOPHAGUS – METAPLASIA-DYSPLASIA-MALIGNANT  
TRANSFORMATION PHENOTYPICAL CHARACTERISTICS  
AND PROGRESSION MARKERS  
(CRITICAL REVIEW)**

Paata Meshveliani, Giorgi Didava, Gia Tomadze, George Burkadze ..... 225

**საშვილოსნო ყელის მეტაპლაზიური პროცესების მოქმედულები  
მახასიათებლები და ავთივისებიან პროცესებად არობრესიის  
კონტენტის განსაზღვრა**

თამარ სვანაძე, მარიამ გაჩეჩილაძე, ნინო ჩიკობავა, გიორგი ბურკაძე

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК И ПОТЕНЦИАЛА  
ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ПРОГРЕССИИ МЕТАПЛАСТИЧЕСКИХ  
ПРОЦЕССОВ ШЕЙКИ МАТКИ**

Тамар Сванадзе, Мариам Гачечиладзе, Нино Чикобава, Георгий Буркадзе

**THE EVALUATION OF MOLECULAR CHARACTERISTICS AND POTENTIAL  
NEOPLASTIC TRANSFORMATION OF CERVICAL METAPLASIA**

Tamar Svanadze, Mariam Gachechiladze, Nino Chikobava, George Burkadze ..... 237

## VI

გბილის პულპის გიბო. რომორ დაგადასტუროთ მისი არსებობა?!

მაგდა სიგუა, ქეთი ცომაია, დიმიტრი კორძაია

РАК ПУЛЬПЫ ЗУБА. КАК ДОКАЗАТЬ ЕГО СУЩЕСТВОВАНИЕ?!

Магда Сигуа, Кети Цомая, Дмитрий Кордзаиа

TOOTH PULP CANCER. HOW TO PROVE ITS EXISTENCE?!

Magda Sigua, Keti Tsomaia, Dimitri Kordzaia ..... 247

ვიზიონი დაფინანსირებისადმი ორგანიზაციის შეგუების ხანგრძლივობა

სხვადასხვა სიმაღლეებზე გარეოშის პირობებში

დურმიშხან ჩიტაშვილი, გურამ ბექაია, ელენე კორინთელი

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА К ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ  
В УСЛОВИЯХ ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ НА РАЗЛИЧНЫХ ВЫСОТАХ

Дурмишхан Читашвили, Гурам Бекая, Елена Коринтели

DURATION OF ADAPTATION OF THE ORGANISM TO PHYSICAL LOADS  
UNDER CONDITIONS OF TRAINING AT DIFFERENT ATTITUDES

Durmishkhan Chitashvili, Guram Bekaya, Elene Korinteli ..... 253

ვერიტინი და ვარისებრი ჯირაბვის აუტოიმუნური დაავადებები

შორენა ძველაია, ლალი ნიკოლეშვილი, ელენე შეროზია,  
თამარ ქახნიაშვილი, ლიზა ფეირიშვილი, ანა ყავლაშვილი

ФЕРРИТИН И АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Шорена Дзвелаия, Лали Николейшвили, Елена Шерозия, Тамар Кахниашвили,  
Лиза Пеикришвили, Ана Кавлашвили

FERRITIN AND AUTOIMMUNE THYROID DISEASES

Shorena Dzvelaia, Lali Nikoleishvili, Elene Sherozia, Tamar Kakhniashvili,  
Liza Peikrishvili, Ana Kavlashvili ..... 261

საჭლაავის ატრეზის თავრაციისშემდგრეო სტრიქტურა

და მისი მდგრადიზება

ზურაბ ძიძვა, მანანა გიორგობიანი, ერეკლე მოსიძე

РАЗВИТИЕ СТРИКТУРЫ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ПО ПОВОДУ АТРЕЗИИ  
ПИЩЕВОДА И ЕЕ ЛЕЧЕНИЕ

Зураб Дзидзава, Манана Гиоргобиани, Эрекле Мосидзе

DEVELOPMENT OF STRICTURE AFTER ESOPHAGEAL ATRESIA SURGERY  
AND ITS TREATMENT

Zurab Dzidzava, Manana Giorgobiani, Erekle Mosidze ..... 265

**VII**

**რეპროდუქტოლოგია საქართველოში**  
არჩილ ხომასურიძე, ლალი ფხალაძე

**РЕПРОДУКТОЛОГИЯ В ГРУЗИИ**  
Арчил Хомасуридзе, Лали Пхаладзе

**REPRODUCTOLOGY IN GEORGIA**  
Archil Khomasuridze, Lali Pkhaladze..... 277

**ინსტრუქცია ავტორთათვის**

**ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ**  
**INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**



## თამარ დეკანოსიძის 100 წლისთავთან დაკავშირებით

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პათოლოგიური  
 ანატომიის დეპარტამენტი, საქართველო

წელს საქართველო ქალბატონ თამარ დეკანოსიძის 100 წლის იუბილეს  
 აღნიშნავს. თამარ დეკანოსიძე იყო სამედიცინო-ბიოლოგიურ დისციპლინათა  
 უდიდესი მკვლევარი და მეცნიერი, დიდი ექიმი და საზოგადო მოღვაწე.

აკადემიკოს თამარ დეკანოსიძის კალამს ეპუთვნის 250-ზე მეტი სამეცნიერო ნაშრომი, რომლებიც ეხება ნერვულ-ქსოვილოვან ურთიერთობებს ნორმალური და პათოლოგიური ზრდის პირობებში, გეროგენული ცვლილებების მორფოლოგიურ საფუძვლებს, სამედიცინო-ბიოლოგიური პროცესების შეფასების აუცილებლობას სინერგეტიკის პოზიციებიდან. განუსაზღვრელია მისი დამსახურება ახალგაზრდა თაობების აღზრდის საქმეში. ქალბატონი თამარის ხელმძღვანელობით დაცულია 187 საკანდიდატო და 72 სადოქტორო დისერტაცია.

თამარ დეკანოსიძე იყო საქართველოს 1990 წლის მოწვევის პარლამენტის წევრი, საპატიო თბილისელი, ლიტსების ორდენის ორგზის კავალერი. მისმა ქლინიკურ-ანატომიურმა დასკვნებმა ნათელი მოჰვინა 9 აპრილის ტრაგედიას – მშვიდობიანი პატრიოტების დაღუპვის ჭეშმარიტ მიზეზებს, რაც იმ დროისთვის გმირობის ტოლფასი იყო.

ქალბატონი თამარ დეკანოსიძე პათოლოგიური ანატომიის, მედიცინის და საზოგადოდ, მთელი ქართული საზოგადოების გამორჩეული ფიგურა და აღიარებული ავტორიტეტი გახლდათ.

\*\*\*

ქალბატონი თამარ დეკანოსიძე, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი, მეცნიერების დამსახურებული მოღვაწე, საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის წევრ-კორესპონდენტი, საქართველოს სამედიცინო მეცნიერებათა აკადემიის და სამედიცინო-ბიოლოგიურ მეცნიერებათა აკადემიის დამფუძნებელი და ნამდვილი წევრი, მსოფლიოს მრავალი აკადემიისა და სამეცნიერო საზოგადოებების წევრი, შრომის წითელი დროშის ორდენისა

და საქართველოს დირსების ორგზის კავალერი არა მარტო ქართულ სამედიცინო სამეცნიერო სამეცნიერო არამედ, საზოგადოდ, ქართულ სინამდვილეში წარმოადგენდა ისეთ მოღვაწეს, რომლის ბიოგრაფიის გარეშეც თანამედროვე საქართველოს ისტორია სრულყოფილი ვერ იქნებოდა. უკვე 50-იანი წლებიდან საქართველოში პათოლოგიური ანატომიის სამსახურის განვითარება განუხრელადაა დაკავშირებული თამარ დეკანოსიძის სახელთან, ხოლო 70-იანი წლებიდან მისი უშუალო ხელმძღვანელობით წარიმართებოდა.

ქალბატონი თამარ დეკანოსიძე აღიარებული იყო ქართული სამედიცინო აზროვნების ჭეშმარიტ ლიდერად.

ამასთანავე, თუ გავითვალისწინებთ მის ფრიად განსწავლულობას და ერუდიციას ისტორიის, ლიტერატურის, სახვითი ხელოვნების, პოლიტოლოგიის სფეროებში, რაც მისი უდავოდ დიდი ნიჭიერების წყალობაა, აგრეთვე, ცხოვრებით გამომუშავებულ გასაოცარ ნებისყოფასა და შრომის-მოყვარეობას, გასაგებია, თუ როგორ ასწრებდა იგი ყოველივე იმას, რასაც სხვისთვის 2-3 სიცოცხლეს არ ეყოფოდა, და ისიც, თუ რატომ იქცა ქალბატონი თამარი არა მხოლოდ სამედიცინო სფეროსთვის, არამედ სრულიად საქართველოსთვის ავტორიტეტად. მისი პოპულარობა ხალხში, შესაძლებელია, ცნობილ ხელოვანთა ან სპორტსმენთა პოპულარობას შევადაროთ.

თავისი მრავალმხრივი შემოქმედებითი ცხოვრების მანძილზე მას დამსახურებულად აქვს მოპოვებული საუკეთესო მასწავლებლის, საუკეთესო მეცნიერის, საუკეთესო ორგანიზატორის, საუკეთესო ექიმის, საუკეთესო დარგობრივი სკოლის შემქმნელის, საუკეთესო პუბლიცისტისა თუ ორატორის ოფიციალური და არაოფიციალური ნომინაციები. თამარ დეკანოსიძეს აქვს საკუთარი, გამომუშავებული ცხოვრების კანონები:

**მედიცინაში:** მკაფიო პოზიცია, დაფუძნებული მიზეზ-შედეგობრივი და უპუავშირებითი რეგულაციის პრინციპების უპირობო გათვალისწინებაზე;

**პედაგოგიკაში:** ახალგაზრდობის აღზრდა, დაოსტატება, მათში შემოქმედებითი ინიციატივის უნარის გამომუშავება – წახალისების, შექმნების, უკეთეს გამოსავალზე ერთობლივად მსჯელობის (და არა საყვედურის, გაკიცხვის) საშუალებით;

**აზრის გადმოცემისას:** განხორციელება პრინციპისა: „რა უნდა ვთქვა, როგორ უნდა ვთქვა, რა თანმიმდევრობით უნდა ვთქვა?“

მაგრამ ყველაზე მთავარი კანონი, რითაც ცხოვრობდა ქალბატონი თამარი, ეს არის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ცნობიერების უპირველესი აღიარება.

ასეთი ცნობიერებით ცხოვრების დადასტურებაა ბრძოლები: საქართველოს რეგიონებში პათოლოგიური ანატომიის ცენტრების ჩამოყალიბებისთვის, საქართველოში სამედიცინო განათლების სისტემის რეორგანიზაციისა და ოპტიმიზაციისთვის, აწ გარდაცვლილ ღირსეულ მამულიშვილთა სახელებისა და დვაწლის ღირსეულად წარმოჩნდებისა და დაფასებისთვის, საერთაშორისო ასპარეზზე საქართველოს სახელმწიფოებრივი და პოლიტიკური ინტერესების დაცვისთვის (მარტო 1989 წლის 9 აპრილის ტრაგიკული მოვლენების გამოძიების ისტორიაც კმარა, სადაც სწორედ ქალბატონი თამარის აგტორიტეტმა, შეუპოვრობამ, დაფუძნებულმა უმაღლეს პროფესიონალიზმზე, აიძულა საბჭოთა იმპერია ედიარებინა პუმანური და ცივილიზებული სამყაროსთვის მიუღებელი ქმედებები საქართველოში).

სახელმწიფო და ეროვნული ცნობიერებით ცხოვრების გამოა, რომ კლინიკური, სასწავლო და სამეცნიერო ყოველდღიური საქმეებით ისედაც გადატვირთული თამარ დეკანოსიდე ახერხებდა ყოფილიყო ქვეყნაში დემოკრატიული გარდაქმნების აქტიური მხარდამჭერი, ბიოეთიკის ეროვნული საბჭოს თავმჯდომარე, ქართული მედიცინის ენციკლოპედიის მთავარი რედაქტორი, საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის სამინისტროს საბჭოს, სამედიცინო გაზეთებისა და ჟურნალების სარედაქციო კოლეგიების, საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიისა და დარგობრივი სამეცნიერო აკადემიების ერთ-ერთი ყველაზე ინიციატივიანი წევრი, მასმედიის სასურველი, თუმცა ხშირად მოუხელთებელი რესპონდენტი (მით უფრო მაშინ, თუ მასალა მის შესახებ უნდა მომზადებულიყო); ამასთანავე, დასვენების დღეს ახერხებდა თავის მოწაფებობან ერთად რომელიმე ისტორიული და კულტურული ძეგლის მონახულებას და იმავე დამეს, გათენებამდე, საწერ მაგიდასთან ან მიკროსკოპთან მჯდარიყო, რადგანაც ეს საქმეს, საქართველოს, ავადმყოფს, კოლეგას ან მოწაფეს სჭირდებოდა.

პროფესორი თამარ დეკანოსიდე ღირსეული მაგალითია იმისა, თუ როგორ უნდა ემსახურო დარგს, მეცნიერებას, თაობების აღზრდას, სამშობლოს; როგორ უნდა იცხოვო, რათა საფუძველი ჩაუყარო ქვეყნის უკეთეს მომავალს.

პროფესორ თამარ დეკანოსიდის სამეცნიერო მოდგაწეობა მოიცავს მნიშვნელოვან პედაგებს ნერვულ-ქსოვილოვანი ურთიერთობების ემბრიოგენეზის, გულ-სისხლძარღვთა, საჭმლის მომნელებელი სისტემის ავადმყოფობათა პათოგენეზისა და მათი რეგიონული თავისებურებების, სისტემებისა და ცალქეული ორგანოების ასაკობრივი თავისებურებების, „კომპენსაციისა“ და „შეგუების“ პროცესების მექანიზმების ახსნისა და გაშიფრვის თაობაზე.

ჯანდაცვის სისტემის ოპტიმიზაციისა და რეფორმირების კუთხით პროფესორ თამარ დეკანოსიდის აქტივშია საქართველოში პათოლოგიური ანატო-

მის სამსახურის ქსელის შექმნა რეგიონული ცენტრების ჩამოყალიბებით, საზოგადოებრივი ჯანდაცვის განვითარების ხელშეწყობა საგანმანათლებლო საზოგადოების „ცოდნის“ ეგიდით (ლექციათა მრავალი ციკლის მომზადება და წაკითხვა საქართველოს სხვადასხვა რეგიონებში 100.000-ზე მეტი მსმენელისთვის). ექიმთა გამსვლელი სამკურნალო-სადიაგნოსტიკო-საპროფილაქტიკო ბრიგადების შექმნა და საქართველოს რეგიონებში პროფილაქტიკური გასინჯვების ორგანიზება; გაზეთებით, ტელევიზიით, ფართოდ გავრცელებულ და-ავადებათა თავიდან აცილებისთვის აუცილებელი ცოდნისა და უნარ-ჩვევების სწავლების სისტემის შემუშავება და ხელმძღვანელობა;

როგორც პროფესიონალი პათოლოგანატომის (ჰისტოპათოლოგი) მიერ უშეალოდ არის დასმული 180 000-ზე მეტი დიაგნოზი და კლინიკურ-პათონატომიურ კონფერენციაზე გარჩეულია 200-ზე მეტი შემთხვევა.



#### პროფესორ დეკანოსიძის მიერ:

- 1) დამტკიცდა, რომ ნერვულ-ქსოვილოვანი ურთიერთობები ყალიბდება ემბრიოგენეზის ადრეულ სტადიაში – სამივე ჩანასახოვანი ფურცლის ჩამოყალიბებისთანავე, რამაც შეცვალა მანამდე არსებული წარმოდგენა ემბრიოგენეზის პროცესზე საერთოდ და ნერვულ-ქსოვილოვან ანატომიურ-ფუნქციურ ურთიერთობებზე (მიღებულია ონტოგენეზის საერთაშორისო სიმპოზიუმზე პლზენში 1960 წელს);
- 2) შეიცვალა მიოკარდიუმის ინფარქტის მკურნალობის სტრატეგია ყოფილ საბჭოთა კავშირში – მიოკარდიოციტების აღდგენის ნაცვლად, პრიორი-

ტეტული გახდა ნაწილურის ჩამოყალიბების ხელშეწყობა (ოფიციალურ სტრატეგიად დამტკიცებულ იქნა სსრ კავშირში 1970 წელს);

- 3) შეიქმნა მიმართულება დაბერების პროცესის მორფოლოგიური საფუძვლების კვლევისთვის და შემუშავდა ამ კვლევის სტანდარტი, რომელიც დამტკიცებულია გერონტოლოგთა კონგრესზე 1971 წელს კიევში, რომელ გეროგენული ცვლილებების შესწავლის პროგრამა;
- 4) ჩამოყალიბდა „კომპენსაციისა“ და „შეგუების“ პროცესების ნერვულ-ქსოვილოვანი საფუძვლები (აღინიშნა საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ივ. თარხნიშვილის სახელობის პრემიით 1962 წელს);
- 5) ჩამოყალიბდა ინფორმაციული კავშირისა და უკუკავშირის პრინციპებით რეგულაციისა და თვითრეგულაციის სინერგეტიკული თეორია.

ქალბატონმა თამარ დეკანოსიძემ:

- ა) შექმნა პათოლოგიური ანატომიის სამსახურის მოდელი და მოახდინა მისი პრაქტიკული რეალიზაცია და გენერალიზაცია კავკასიის ქვეყნებში, რითაც თბილისი კავკასიაში იქცა პათანატომიის პრაქტიკულ, სამეცნიერო და საგანმანათლებლო ცენტრად.
- ბ) 1989 წლის 9 აპრილს საბჭოთა იმპერიის საჯარისო ნაწილების მიერ დემოკრატიული მოთხოვნებით გამოსულ მშვიდობიან მომიტინგეთა დარბევისას გარდაცვლილ პირთა გამოკვლევით, საკავშირო ექსპერტთა ზეწოლის მიუხედავად, დაამტკიცა, რომ გარდაცვალების მიზეზი იყო მომწამვლელი გაზების გამოყენება. ამ დასკვნამ მსოფლიო რეზონანსი შექმნა და ასახვა პპოვა აღმოსავლეთ ევროპაში განვითარებულ პოლიტიკურ პროცესებში.
- გ) ჩამოყალიბდა მოძრაობა „კვალი ნათელი“, რომელიც იძიებს ყველა იმ პირის მოდგაწეობას საქართველოში და მის გარეთ, ვინც უშუალო წვლილი შეიტანა ქართული მედიცინის განვითარებაში.

ქალბატონმა თამარმა ამ და ბევრი სხვა მიზეზის გამო ქართველი ხალხის პატივისცემა და სიუკარული დაიმსახურა. იგი იყო საქართველოს ლირ-სეული შევილი და მუდამ დარჩება, როგორც ადამიანის, ჟედაგოგის, ექიმის, მეცნიერის, გულისხმიერი მეგობრისა და სამმობლოზე უზომოდ შეყვარებული ადამიანის ეტალონი.

ქალბატონი თამარ დეკანოსიძე გარდაიცვალა 2008 წლის 23 ივნისს 85 წლის ასაკში. ამ ყოველმხრივ გამორჩეულმა და განათლებულმა, ფართო გაქანების ენციკლოპედიური ცოდნის მედიკოსმა შთამბეჭდავი პგალი და-ტოვა მეცნიერების რამდენიმე დარგში, განსაკუთრებით მედიცინაში,

მედიცინის სწავლებასა და პედაგოგიკაში, ორგანიზაციაში, სახელმწიფოებრივ, საზოგადოებრივ და სამოქალაქო ცხოვრებაში.

ნათელში იყო მისი ლამაზი სული.

წელს საქართველო ქალბატონი თამარ დეკანოსიძის 100 წლის იუბილეს აღნიშნავს. თამარ დეკანოსიძე იყო სამედიცინო-ბიოლოგიურ დისციპლინათა უდიდესი მკვლევარი და მეცნიერი, დიდი ექიმი და საზოგადო მოღვაწე.

აკადემიკოს თამარ დეკანოსიძის კალამს ეპუთვნის 250-ზე მეტი სამეცნიერო ნაშრომი, რომლებიც ეხება ნერვულ-ქსოვილოვან ურთიერთობებს ნორმალური და პათოლოგიური ზრდის პირობებში, გეროგენული ცვლილებების მორფოლოგიურ საფუძვლებს, სამედიცინო-ბიოლოგიური პროცესების შეფასების აუცილებლობას სინერგეტიკის პოზიციებიდან. განუსაზღვრელია მისი დამსახურება ახალგაზრდა თაობების აღზრდის საქმეში. ქალბატონი თამარის ხელმძღვანელობით დაცულია 187 საკანდიდატო და 72 სადოქტორო დისერტაცია.

თამარ დეკანოსიძე იყო საქართველოს 1990 წლის მოწვევის პარლამენტის წევრი, საპატიო თბილისელი, ლირსების ორდენის ორგზის კავალერი. მისმა კლინიკურ-ანატომიურმა დასკვნებმა ნათელი მოპფინა 9 აპრილის ტრაგედიას – მშვიდობიანი პატრიოტების დაღუპვის ჰეშმარიტ მიზეზებს, რაც იმ დროისთვის გმირობის ტოლფასი იყო.

ქალბატონი თამარ დეკანოსიძე პათოლოგიური ანატომიის, მედიცინის და საზოგადოდ, მთელი ქართული საზოგადოების გამორჩეული ფიგურა და აღიარებული ავტორიტეტი გახდათ.

## **100-ЛЕТИЕ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА ТАМАР ДЕКАНОСИДЗЕ**

Кафедра патологической анатомии Тбилисского государственного медицинского университета

### **РЕЗЮМЕ**

В связи со 100-летием Тамар Деканосидзе в этом году вся Грузия отмечает ее 100-летие. Тамар Деканосидзе была крупным исследователем и ученым в области медицины и биологии, крупным врачом и общественным деятелем. Профессором Тамар Деканосидзе написано более чем 250 научных работ, посвященных нервно-тканевым отношениям в норме и при патологии роста, морфологическим основам герогенных изменений, необходимости оценки медико-биологических процессов с позиций синергизма. Ее заслуги в воспитании подрастающего поколения неоценимы. Под руководством профессора Тамар Деканосидзе защищены 187 кандидатских и 72 докторских диссертаций. Тамар Деканосидзе была депутатом парламента Грузии 1990 года созыва, почетным гражданином Тбилиси, двукратным кавалером ордена «За заслуги». Ее клинико-анатомические находки проливают свет на трагедию 9 апреля и истинные причины гибели мирных патриотов, что в то время приравнивалось к героизму. Тамар Деканосидзе была выдающимся деятелем и признанным авторитетом в патологической анатомии, медицине и только в Грузии, но и за ее пределами.

## **100<sup>TH</sup> ANNIVERSARY OF PROFESSOR TAMAR DEKANOSIDZE**

Department of Pathological Anatomy, Tbilisi State Medical University, Georgia

### **SUMMARY**

This year Georgia celebrates the 100th anniversary of Professor Tamar Dekanosidze. She was a great researcher and scientist of medical and biological disciplines, a great doctor and public figure. Professor Tamar Dekanosidze has written more than 250 scientific works that deal with nerve-tissue relations in normal and pathological growth conditions, the morphological basis of gerogenic changes, the need to evaluate medical-biological processes from the standpoint of synergy. Her merits in educating young generations are invaluable. 187 candidate's and 72 doctoral works have been defended under Tamar Dekanosidze's guidance. Tamar Dekanosidze was a member of the Georgian Parliament of the 1990 convocation, and Honorary Resident of Tbilisi, a two-time Knight of the Order of Merit. Her clinical-anatomical findings shed light on the April 9 tragedy – the true reasons for the death of peaceful patriots, which at that time was equivalent to heroism. Professor Tamar Dekanosidze was an outstanding figure and a recognized authority in pathological anatomy, medicine and in general, the entire Georgian society.



**გენომური გელიცინის სწავლების იმპლემენტაცია  
სამედიცინო განათლებაში საქართველოში: პროგრესი  
ბოლო 25 წლის განვალობაში (მიმოსილვითი სტატია)**

**ელენე აბზანიძე<sup>1,2</sup>, ქარა გვარაცხელია<sup>1</sup>, თინათინ ტეგებალაძე<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; <sup>2</sup> ტექნიკური და ანალიზური ლაბორატორია, ივ. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი; <sup>3</sup> თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის გივი ჟვანიას სახელობის პედიატრიის . აკადემიური კლინიკა

გენეტიკური ტესტირების როლი სულ უფრო და უფრო დიდ მასშტაბებს იძენს დაავადებების დიაგნოსტიკური მიზანისას, პროგნოზირებასა და პერსონალიზებულ თურაპიაში. გენომური ინფორმაციის გამოყენების ხელმისაწვდომობა გავლენას ახდენს არა მხოლოდ მონოგენური დაავადების მქონე, არამედ ფართოდ გავრცელებული დაავადებით დიაგნოზირებული პაციენტების მართვასა და მკურნალობაში. აქედან გამომდინარე, კომპუტერული სამედიცინო პერსონალის მომზადება საკმაოდ რთული გამოწვევაა არა მხოლოდ საქართველოს, არამედ მსოფლიოს მრავალი ქვეყნისთვის. წარმოდგენილ პუბლიკაციაში განხილულია გენეტიკის, გენომიკის და ეპიგენომიკის სწავლების ინიციატივები საქართველოში ბოლო 25 წლის განმავლობაში, რომელიც განხორციელდა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტის მიერ. პუბლიკაციის ძირითადი აქცენტები მოიცავს გენეტიკის და გენომური მედიცინის პროგრამების სწავლების გზებს და ინტერდისციპლინური ინიციატივების და მიღებობების მიმოხილვას.

**საკვანძო სიტყვები:** გენეტიკა, გენომური მედიცინა, ეპიგენეტიკა, სამედიცინო განათლება

ბოლო ათწლეულების განმავლობაში გენომური ტექნოლოგიების განვითარებამ დიდი გავლენა მოახდინა კლინიკურ პრაქტიკაში მიმდინარე პროცესებზე. გენეტიკური ტესტირების როლი სულ უფრო და უფრო დიდ მასშტაბებს იძენს დაავადებების დიაგნოზირებაში, პროგნოზირებასა და პერსონალიზებულ თერაპიაში. დღეისთვის გენომის გაფართოებულ ასოციაციურ კვლევებს (Genome Wide Associated Study, GWAS) და შემდგომი თაობის სექვენირებას (Next Generation Sequencing, NGS) უკვე აქვს კლინი-

კური გამოყენება სიმსივნის მოლექულური დახასიათებისა და მკურნალობისთვის [13].

გენომური ინფორმაციის გამოყენების ხელმისაწვდომობა სულ უფრო მეტად ახდენს გავლენას არა მხოლოდ მონოგენური დაავადების მქონე, არამედ ფართოდ გავრცელებული დაავადებით დიაგნოზირებული პაციენტების მკურნალობის საკითხში გადაწყვეტილების მიღებაში. აქედან გამომდინარე, კომპეტენტური სამედიცინო პერსონალის, რომელსაც არა აქვს სპეციფიკური გენეტიკური კვალიფიკაცია, მომზადება საქმაოდ როგორი გამოწვევა, განსაკუთრებით პოსტსაბჭოთა ქვეყნებში, სადაც გენეტიკა წლების განმავლობაში ითვლებოდა ტაბუდადებულ მეცნიერებად [10].

იმისთვის რომ გენომური სწავლება ეფექტური იყოს, სამედიცინო პროფესიონალებმა და მომავალმა უქმდა გააცნობიერონ გენომური ინფორმაციის გამოყენების საჭიროება, როგორც მათი კლინიკური პრაქტიკის განუყოფელი ნაწილი.

გენომური მედიცინის ინტეგრირებამ სამედიცინო განათლებაში მნიშვნელოვანი წვლილი შეიტანა სამედიცინო განათლების მოდერნიზებაში როგორც ევროპის, ასევე აშშ-ს დიპლომამდელ განათლებაში. 2011 წელს აშშ-ს გენეტიკის და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის მრჩეველთა საბჭომ გამოაქვეყნა მონაცემები, სადაც ხაზგასმული იყო, რომ აშშ-ში ჯანდაცვის პროფესიონალებს არ ჰქონდათ ადეკვატური განათლება გენეტიკაში და რომ საჭირო იყო სამედიცინო სპეციალობების გადამზადების კურსებში ცვლილებების შეტანა მედიცინის პროფესიონალებისთვის გენეტიკური განათლების მიწოდების უზრუნველსაყოფად [6, 18].

საქართველოში, ისევე როგორც პოსტსაბჭოთა ქვეყნების უმეტესობაში, პოლიტიკური და სოციალ-ეკონომიკური გარემოებების გამო გენეტიკის სწავლების იმპლემენტაცია სამედიცინო უნივერსიტეტებში საქმაოდ გვიან განხორციელდა. გენეტიკის გამოყენება კლინიკაში ძირითადად შემოიფარგლებოდა ქრომოსომული და მენდელისეული იშვიათი დაავადებების გამომწვევი მიზეზების გარკვევით და მართვით. ბოლო ათწლეულებამდე საქართველოს სამედიცინო უნივერსიტეტების კურიკულუმები არ მოიცავდა მოლებულური და სამედიცინო გენეტიკის სწავლებას როგორც ცალკე საგად, ასევე ინტეგრირებულად [10].

წარმოდგენილი პუბლიკაციის მიზანია მიმოიხილოს გენეტიკის, გენომიკის და ეპიგენომიკის სწავლების ინიციატივები საქართველოში ბოლო 25 წლის განმავლობაში, რომლებიც თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის (თსსუ) მოლებულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტის მიერ განხორციელდა. სტატიის ძირითადი აქცენტები მოიცავს გენეტიკის და გენომური მედიცინის პროგრამების სწავლების გზებს და ინტერდისციპლინური ინიციატივების მიმოხილვას.

## გენომური მედიცინის სფაზლებისეპან მიმართული ქალისხმევა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

მომავალი ექიმებისთვის სამედიცინო საქმიანობის განსახორციელებლად ომიკების ეპოქაში მნიშვნელოვანია გენეტიკის და გენომიკის ძირითადი პრინციპების სწავლება. რამდენიმე კვლევაში აღწერილია აშშ-ში გენეტიკის სწავლების ადრეული ტენდენციები, სადაც აღნიშნულია, რომ 1981 და 1988 წლებში სამედიცინო სკოლების სასწავლო პროგრამების 28% და 18%, შესაბამისად, არ მოიცავდა არათუ სამედიცინო გენეტიკის, არამედ ადამიანის გენეტიკის კურსსაც კი [7, 15]. თუმცა 2005 წლის მონაცემებით, სადაც გამოკითხული იყო კანადის და აშშ-ს წამყვანი 112 სამედიცინო სკოლის პროგრამების ხელმძღვანელები, დადასტურდა, რომ ამ ინსტიტუციების დიდ უმეტესობაში სამედიცინო გენეტიკის სწავლება კურიკულუმებში ინტეგრირებული იყო როგორც ცალკე საგნად, ასევე სხვა დისციპლინებთან კოორდინირებულად [17].

საქართველოში სამედიცინო პროფესიონალებს შორის ცოდნის დეფიციტი გენეტიკაში დიდი ხნის განმავლობაში არსებობდა, ვინაიდან სამედიცინო უნივერსიტეტების კურიკულუმებში გენეტიკის ცალკე საგნად სწავლება არ იყო გათვალისწინებული. თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტში ისტორიულად არსებობდა ბიოლოგის კათედრა, 1993 წელს კი ბიოლოგიის კათედრის რეორგანიზაციის შედეგად დაარსდა სამედიცინო ბიოლოგიის, გენეტიკის და კოოლოგიის კათედრა, პირველად მოხდა ტერმინი „გენეტიკის“ ინტეგრირება დასახელებაში, რის შემდეგ მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის ფუნდამენტური საკითხები შეტანილ იქნა სასწავლო პროგრამაში. კათედრის მიერ ადაპტირებულ და დანერგილ იქნა ამერიკის ადამიანისა და სამედიცინო გენეტიკის პროფესორთა ასოციაციის (APHMG) და ამერიკის ადამიანის გენეტიკის საზოგადოების (ASHG) მიერ შემუშავებული კურიკულუმები (1995 და 2001 წლების გამოცემები). ამ დროისთვის ძირითადი გამოწვევა შეეხებოდა გენეტიკის, კერძოდ, სამედიცინო გენეტიკის დარგში კვალიფიციური კადრების მომზადებას, რომელთაც შეეძლოთ მონაწილეობა მიეღოთ გენეტიკის სასწავლო პროგრამების შემუშავებასა და სასწავლო პროცესების განხორციელებაში. გარდა ამისა, 90-იან წლებში, ქვეყანაში შექმნილი კრიზისიდან გამომდინარე, შესაბამისი ინფრასტრუქტურის (როგორიცაა სასწავლო ლაბორატორიები) და ქართულ ენაზე სასწავლო მასალის დეფიციტი აფერხებდა გენომზე დაფუძნებული ცოდნის მიწოდებას. თუმცა, ზემოთ აღნიშნული პრობლემების მიუხედავად, გენომური სწავლების ინიციატივები თსსშ-ში აქტიურად პროგრესირებდა [1].

2006 წელს თსსშ-ში საქართველოში პირველად პროფესორ ელენე აბზიანიძის ინიციატივით, ბიოლოგიის, გენეტიკის და კოოლოგიის კათედრის ბაზაზე დაარსდა მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტი [1, 2]. დეპარტამენტის პრიორიტეტები მოიცავდა ისეთ საკითხებს, როგორებიცაა სასწავლო პროგრამის დასავლურ სტანდარტებთან შესაბამისობის და

პროფესიული ლიტერატურის ქართულ ენაზე ხელმისაწვდომობის უზრუნველყოფა. ამ მიზნების მისაღწევად დეპარტამენტმა, სხვადასხვა ქვეყნების გამოცდილების გათვალისწინებით, შეიმუშავა სტრატეგია, რომელიც ეფუძნებოდა სტუდენტისთვის გენეტიკის ცოდნის მიწოდების საუკეთესო პრინციპებს. დეპარტამენტის მიერ შემუშავებულ სასწავლო პროგრამაში განსაკუთრებული ადგილი ეთმობოდა მოლეკულური გენეტიკის პრინციპებს კლინიკური კორელაციებით. დეპარტამენტის მიერ გენეტიკის სწავლებაში გარდამეტები წვლილი შეიტანა დეპარტამენტის მიერ სახელმძღვანელოს „ტომპსონი და ტომპსონი გენეტიკა მედიცინაში“ (მეშვიდე გამოცემა, ავტორები: რ.ლ. ნუსბაუმი, რ.რ. მაკლაინსი, პ.ფ. ვილარდი) თარგმაზ და დანერგვაშ 2008 წელს (IBSN 978-9941-0-0275-5), რომლის მერვე გამოცემა ითარგმნა და გამოიცა 2016 წელს (IBSN 978-9941-0-9128-5) საავტორო უფლებების დაცვით. მსოფლიოში დაახლოებით 60 წამყვანი საერთაშორისო სამედიცინო უნივერსიტეტი იყენებს აღნიშნულ სახელმძღვანელოს სწავლების სხვადასხვა საფეხურებზე. ავტორებმა 2015 წელს სახელმძღვანელოს შემუშავებისთვის მიიღეს ადამიანის გენეტიკის ამერიკის საზოგადოების ჯილდო გენეტიკის განათლებაში შეტანილი წვლილისთვის [19].

#### ცხრილი 1

#### **APHMG სამედიცინო განათლების კომპეტენციები გენეტიკაში**

<b>ა. გენომის ორგანიზაცია და რეგულაცია</b>
ადამიანის გენომის სტრუქტურისა და ფუნქციის შესახებ, გენეტიკური და ეპიგენეტიკური მექანიზმების ჩათვლით, ცოდნის გამოყენება, რათა სტუდენტმა ახსნას, თუ როგორ მოქმედებს გენის ექსპრესიის ცვლილებები დაავადების დაწყებასა და სიმძიმეზე
<b>ბ. გენეტიკური ვარიაციები</b>
გენეტიკური/გენომური ვარიაციების შესახებ ცოდნის გამოყენება, რათა სტუდენტმა ახსნას ვარიაციის უნიკალური ფენოტიპური გამოხატულება, დაავადების ფენოტიპები და მკურნალობის ვარიანტები
<b>გ. პოპულაციის გენეტიკა</b>
პოპულაციის გენეტიკის ძირითადი ცნებების გამოყენება იმის ასახსნელად, თუ რატომ განსხვავდება ალელური სიხშირე ადამიანის პოპულაციებს შორის და დაავადების რისკის გამოთვლა
<b>დ. მემკვიდრეობა</b>
მონოგენური და მულტიფაქტორული მემკვიდრეობის ძირითადი პრინციპების ცოდნის გამოყენება საგვარტომო ნუსხის ასაგებად, ოჯახური ისტორიის ინტერპრეტაციისთვის, დაავადების რისკის შესაფასებლად და ფენოტიპური ვარიაციის ასახსნელად

## ცხრილი 1 (გაგრძელება)

<b>ქ. ციტოგენეტიკა და მოლეკულური გენეტიკა</b>
ციტოგენეტიკისა და მოლეკულური გენეტიკის ცოდნის გამოყენება გენეტიკური ტესტირების ტექნოლოგიების პრინციპების გამოყენებისა და შეზღუდვების აღსაწერად
<b>გ. ბიოსამედიცინო გენეტიკა</b>
ბიოქიმიური გზებისა და გენეტიკური პრინციპების ცოდნის გამოყენება მეტაბოლური დარღვევების აღწერის, დიაგნოსტიკისა და შკურნალობისთვის
<b>ზ. სიმსივნის გენეტიკა</b>
გენეტიკის/გენომიკის ცოდნის გამოყენება კიბოს განვითარების, დიაგნოსტიკისა და მკურნალობისთვის

დეპარტამენტი შემუშავებული კურიკულუმი ამ დროისთვის ფუნდამენტურ საკითხებში შეესაბამებოდა სამედიცინო განათლების აკრედიტაციის საბჭოს (ACGME) და ამერიკის ადამიანისა და სამედიცინო გენეტიკის პროფესორთა ასოციაციის (APHMG) მიერ გენეტიკაში დადგენილ კომპეტენციებს (ცხრილი 1) [5, 8, 16].

უნდა აღინიშნოს, რომ დეპარტამენტი ჯერ კიდევ 2008 წლიდან კლინიკურ შემთხვევებზე დაფუძნებული სწავლების პრინციპებზე შემუშავებული პროგრამები იძლევა იმის საშუალებას, რომ სტუდენტები გააცნობიეროს მიღებული ცოდნის საექიმო პრაქტიკაში გამოყენების შესაძლებლობა. დღეისთვის მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტის მიერ შემუშავებული სასწავლო პროგრამა ინტეგრირებულია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სასწავლო გეგმის შესაბამისად.

**ექსტრაპულაცულ აქტივები**

დეპარტამენტი ყოველთვის დიდი ყურადღება ეთმობოდა ექსტრაკურიკულურ აქტიობებს სტუდენტების მონაწილეობით. სტუდენტების მოტივაციის ამაღლების მიზნით ჯერ კიდევ 1994 წელს ინიცირდა სტუდენტთა სამეცნიერო საზოგადოების „გენეტიკა მედიცინაში“ (1994-2000) და 2001 წელს სტუდენტთა სამეცნიერო დებატ-კლუბის „მომავალი გაუთვნის გენეტიკას“ (მებ, FBG – Future Belongs to Genetic) ჩამოყალიბება და მას შემდეგ არაერთი აქტიობა განხორციელდა, რომელიც ეძღვნებოდა გენეტიკის დარგის აქტუალურ საკითხებს. ჩატარდა 30-მდე კონფერენცია, საქაელმოქმედო შესვები და დებატი, რომელთა მიზანი იყო გენეტიკური ცოდნის გაღრმავება და სტუდენტებს შორის პროფესიული კომუნიკაციის ჩამოყალიბება [1, 2, 5].

დეპარტამენტის ორგანიზებით და გენეტიკით დაინტერესებული სტუდენტების მიერ ჩატარებული ღონისძიებები ყოველთვის გამოირჩეოდა განსაკუთრებული მაღალი აკადემიური ხარისხით.

**ორგანიზაციები და აქტიობები სტუდენტების მონაწილეობით**

<b>სამეცნიერო საზოგადოებები და ორგანიზაციები</b>	<b>წლები</b>	<b>აქტიობები</b>
სტუდენტური საზოგა- დოება „გენეტიკა მედიცინაში“	1994-2000	5 კონფერენცია, ყოველწლიური შეხვედრები, ღებატები
სტუდენტური დებატ- კლუბი „მომავალი მკუთვნის გენეტიკას“	2001- დღემდე	20-ზე მეტი კონფერენცია, დებატი და საქველმოქმედო ღონისძიება, ჩართულობა სამეცნიერო საქმიანობაში
სამედიცინო გენეტიკის და ეპიგენეტიკის საქართველოს საზოგადოება	2014- დღემდე	დღის დღე – ესების ყოველწლიური კონკურსი (2015-2022) სტუდენტების წახალისება და დაფინანსება ადამიანის გენეტიკის ევროპის კონფერენციაში (ESHG) მონაწილეობის მისაღებად (2015-2022) ესების კონკურსის – „ბიომარკერები იშ- ვიათი დავადებების დიაგნოსტიკაში“ – გამარჯვებულის დაფინანსება იშვიათი დავადებების კონფერენციაზე დასასწრებად (2019, ბოგოტა, კოლუმბია) ჯილდოები სტუდენტებისთვის გენეტიკაში სამეცნიერო საქმიანობისთვის სტუდენტების მონაწილეობა საერთაშორისო პროექტში Unique კორპორაცი „საჩუქრად საკუთარი დნბ“ კორპორაცი „ხელოვნური ინტელექტის (Face2Gene) გამოყენება იშვიათი დავადებების დიაგნოზირებაში“ 5 ადგილობრივი, აკრედიტებული კონფერენციის, მათ შორის, „გენომიკა და გაიგენომიკა პერსონალიზებულ/ზესტ მედიცინაში“ (2017, 2018) ორგანიზება საერთაშორისო კონფერენციების „ადამიანის გენომი და ჯანმრთელობა“ (2018, 2019) ორგანიზება იშვიათი დავადებების საერთაშორისო დღისადმი მიძღვნილი შეხვედრები
შერნალის კლუბი	2019- დღემდე	გენეტიკის მიმართულებით სამეცნიერო პუბლიკაციებზე მსჯელობის 4 სეზონი

დეპარტამენტში დღვემდე აქტიურად გრძელდება ახალი სტუდენტური ორგანიზაციების ჩამოყალიბება და მათი მონაწილეობით განხორციელებული აქტიობები (ცხრილი 2), მათ შორის, დღმის დღე – ესეების კონკურსში ყოველწლიურად მონაწილეობები სტუდენტები საქართველოს უნივერსიტეტებიდან და გამარჯვებულები ჯილდოვდებიან წამახალისებელი პრიზებით; მსსშ-ს სტუდენტები მონაწილეობენ საერთაშორისო პროექტში Unipue, რომლის ფარგლებში ითარგმნება გზამკვლევები იშვიათი დაავადებების ცნობადობის ამაღლების მიზნით [12].

მეცნიერებით დაინტერესებული სტუდენტებისთვის დეპარტამენტის მიერ ინიცირებულ იქნა ჟურნალის კლუბი, სადაც სტუდენტები წარადგენენ გენეტიკისა და ეპიგენეტიკის სფეროში გამოქვეყნებულ უახლეს სამეცნიერო სტატიებს, მათ კრიტიკულ ანალიზს და განხილვას მცირე ჯგუფში; 2014 წელს მსსშ-ის დეპარტამენტის ისტორიაში მნიშვნელოვანი მოვლენაა სამედიცინო გენეტიკისა და ეპიგენეტიკის საქართველოს საზოგადოების დაარსება, რომელშიც გაერთიანდა დეპარტამენტან არსებული სტუდენტთა სამეცნიერო კლუბი „მებ-FBG“. საზოგადოების ფილიალებია ასევე ბათუმის შოთა რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტი და ქუთაისის აკაკი წერეთლის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; იგი ერთ-ერთი აქტიური საზოგადოებაა საქართველოში. აღნიშნული საზოგადოება 2015 წლიდან ადამიანის გენეტიკის საზოგადოების საერთაშორისო ფედერაციის წევრია [4]. საზოგადოება ზრუნავს სტუდენტების და ახალგაზრდა მეცნიერების პროფესიული განვითარებისთვის და ადამიანის გენეტიკის ევროპის საზოგადოების მხარდაჭერით ყოველწლიურად საუკეთესო სტუდენტებს და ახალგაზრდა მეცნიერებს აფინანსებს ადამიანის გენეტიკის ევროპის კონფერენციებში მონაწილეობის მისაღებად. დეპარტამენტის და სამედიცინო გენეტიკის და ეპიგენეტიკის საქართველოს საზოგადოების ორგანიზებით გენეტიკის მეცნიერებების პოპულარიზაციისთვის ხორციელდება საჯარო ლექციები და ვორკშოფები.

დეპარტამენტის და სამედიცინო გენეტიკის და ეპიგენეტიკის საქართველოს საზოგადოების ორგანიზებით ყოველწლიურად ტარდება საერთაშორისო და ადგილობრივი კონფერენციები (ცხრილი 2), მათ შორის, საერთაშორისო კონფერენციები „ადამიანის გენომი და ჯანმრთელობა“ (2018, 2019), სადაც სტუდენტებმა აქტიური მონაწილეობა მიიღეს როგორც კონფერენციის ორგანიზებაში, ასევე სამეცნიერო მუშაობაში. განსაკუთრებით უნდა აღინიშნოს, რომ კონფერენციებზე შედგა კომუნიკაცია სტუდენტებსა და კონფერენციაში მონაწილე უცხოელ ექსპერტებს და მეცნიერებს შორის, რის შედეგად რამდენიმე სტუდენტი საქართველოდან (კერძოდ, მსსშ-დან) მათი რეკომენდაციით იმყოფება მსოფლიოს წამყვან კლინიკებში და სამეცნიერო ინსტიტუტებში პრაქტიკის მისაღებად. ორივე ღონისძიება დაფინანსდა შოთა რუსთაველის ეროვნული სამეცნიერო ფონდის მიერ (MG\_CG\_10; MG-ISE-18-574). კონფერენციაში მონაწილეობა მიიღეს გენეტიკის დარგის უცხოელმა და ქართველმა, საერთაშორისო,

მაღალი რანგის ექსპერტებმა და ახალგაზრდა მეცნიერებმა წამყვანი სამეცნიერო და კლინიკური ცენტრებიდან [3].

დეპარტამენტის აკადემიური პერსონალი და მოწვეული პედაგოგები არიან არაერთი საერთაშორისო საზოგადოების წევრები, მათ შორის, ადამიანის გენეტიკის გვროპის საზოგადოება (ESHG), ნეირომეცნიერების საზოგადოების გლობალური ფედერაცია (IBRO), ევროპის ნეირომეცნიერების საზოგადოების ფედერაცია (FENS), ტკივილის კვლევის საერთაშორისო ასოციაცია (IASP), საქართველოს ივანე ბერიტაშვილის ფიზიოლოგთა საზოგადოება, საქართველოს ნეირომეცნიერებათა ასოციაცია, მეტაბოლიზმის თანდაყოლილი დარღვევების სამეცნიერო საზოგადოება (SSIEM), CMTC-OVM პაციენტთა ორგანიზაცია, არადიაგნოზირებული დაავადებების საერთაშორისო ქსელი (UDNI), გენეტიკური და იშვიათი დაავადებების საქართველოს ფონდი (GeRaD) და სხვ. ისინი მჭიდროდ თანამშრომლობენ კლინიკურ და სამეცნიერო ინსტიტუციებთან, მათ შორისაა ივანე ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თესუს-ს ვლადიმერ ბახუტაშვილის სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი და სხვ. გენეტიკის მიმართულებების პოპულარიზაციის მიზნით დეპარტამენტის თანამშრომლების აქტიობები მოიცავს საჯარო ლექციების, ვორკშოფების და კონკურსების ჩატარებას სამედიცინო გენეტიკის, გენომიკის და ეპიგენეტიკის აქტუალურ საკითხებზე, სატელევიზიო და რადიო გადაცემებში მონაწილეობას, აქტიობებს სოციალურ მედიაში, მათ შორის ქართულ სამედიცინო პლატფორმაზე მედსითო.

სიცოცხლის შემსწავლელი მეცნიერებების პოპულარიზაციისთვის დეპარტამენტში ფუნქციონს სიცოცხლის მეცნიერებათა მუზეუმი, სადაც მრავალფეროვან ექსპონატებს შორის დაცულია კავკასიის მუზეუმის (1856) უნიკალური ეგზემპლარები. მუზეუმი ისტორიულად არსებობდა მაშინდედ ბიოლოგიის კათედრაზე, რომელიც ხანძრის შედეგად დაზიანდა (1983 წ.). და რომლის აღდგენაც მოხდა სამედიცინო ბიოლოგიის, გენეტიკის და ეკოლოგიის კათედრის მიერ 1997 წელს. მუზეუმი ხშირად მასპინძლობს სკოლის მოსწავლეებს, დელეგაციებს სხვადასხვა ქვეყნებიდან, ტარდება ღია კარის დღეები და წარმოადგენს საქართველოს კულტურული ცხოვრების ნაწილს. ამჟამად, მუზეუმში ხორციელდება რეორგანიზაცია, რომლის ფარგლებშიც იგეგმება მუზეუმის მოდერნიზება, რაც მოიცავს ექსპონატების გაციფრულებას და წარმოდგენას საერთაშორისო და საქართველოს ეროვნული მუზეუმების სტანდარტების შესაბამისად. ასევე, ინტერაქტიული კუთხეების შემუშავებას, სადაც შესაძლებელი იქნება შემეცნებითი და სამეცნიერო აქტიობების განხორციელება.

## პრესტიჟული დაზუძნებული სტატუსები

მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტში შემუშავდა (2019 წ.) და ხორციელდება არჩევითი საგანი: „ლაბორატორიული გენეტიკის და

გენომიკის პრინციპები“ კურსის მიზანია შესაძლებლობა მისცეს სტუდენტებს, ჩატარონ კვლევები მოლექულური გენეტიკის მეთოდების გამოყენებით, რათა გაიაზრონ გენეტიკური ტესტირების როლი ადამიანის დაავადებების დიაგნოზირებაში. ასევე, სტუდენტებს განუვითარდეთ გუნდურად მუშაობის და მიღებული შედეგების ანალიზის უნარ-ჩვევები. პროგრამისთვის შემუშავებული სილაბუსი მოიცავს სამეცნიერო პროექტის მიზნებს და ამოცანებს, რომლის ფარგლებშიც სტუდენტები შეისწავლიან დაავადებებთან ასოცირებული ერთეული ნუკლეოტიდების პოლიმორფიზმების ანალიზს. სტუდენტები პრაქტიკულად ახორციელებენ ამოცანის ყველა ეტაპს – დნმ-ის ექსტრაქციის, დნმ-ის რაოდენობრივი ანალიზის, რესტრიქციული ფერმენტებით დახლების, გალ-ელექტროფორეზის და პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის (Real Time PCR) ჩათვლით. კურსი უკვე მეოთხედ განხორციელდა და მასში მონაწილეობა მიიღო 80-ზე მეტმა სტუდენტმა. ყოველი კურსის ბოლოს სტუდენტები ავსებენ კურსის შეფასების კითხვარს, რისი ანალიზის შედეგად გაირკვა, რომ სტუდენტთა უმეტესობა (82.4%) დადგებითად აფასებდა კურსს [9]. უნდა აღინიშნოს, რომ კურსის დასრულების შემდეგ არაერთი სტუდენტი დაინტერესდა სამეცნიერო კვლევებით და ისინი დღეისთვის ახორციელებენ პროექტებს, რომელთა ფარგლებშიც შეისწავლიან დაავადებების გამომწვევა გენეტიკურ და ეპიგენეტიკურ დარღვევებს.

## **დიალოგის შემდგრადი საგანგაო თლებლორ პროგრამები. უფლები**

სამედიცინო სპეციალობების მქონე პროფესიონალად ჩამოსაყალიბებლად მნიშვნელოვანია განათლების უწყვეტობა, რაც უზრუნველყოფილია უწყვეტი სამედიცინო განათლების (უსგ) კურსებზე მიღებული ცოდნით. უსგ კურსები პრაქტიკოს ექიმს და ექთანს საშუალებას აძლევს ისწავლოს და ადმოაზინოს ეფექტური გზები პაციენტზე ზრუნვის გასაუმჯობესებლად. დეპარტამენტი სამედიცინო პროფესიონალებს სთავაზობს უწყვეტი სამედიცინო განათლების მრავალფეროვან კურსებს გენეტიკაში, რომელიც მოიცავს როგორც თეორიული საფუძვლების გამყარებას, ასევე ლაბორატორიულ და პრაქტიკულ კურსებს, რაც მსმენელს პროფესიული გაზრდის, უნარების გაუმჯობესების და პაციენტიკაციის ამაღლების საშუალებას აძლევს.

2010 წლიდან დღემდე დეპარტამენტში ხორციელდება „უწყვეტი სამედიცინო განათლების პროგრამები, მათ შორის დიპლომირებული ექიმებისთვის „სამედიცინო გენეტიკა“ მპ.2016-28; რს-361 (2010 წ.), „გენომური მედიცინა და მოლეკულური გენეტიკის კვლევის მეთოდები“ მპ.2017-23; რს-465 (2017 წ.), ექთნებისთვის -„სამედიცინო გენეტიკა“, მპ.2018-10 რს-570 (2018 წ.).

2022 წლიდან თსს-ს მოლექულური და სამედიცინო გენეტიკის ადამიანის გენომის და ეპიგენომის ლაბორატორიაში ხორციელდება უსგ-ს კურსი

„მოლეკულური გენეტიკური ტესტირება კლინიკურ პრაქტიკაში“, რომელიც აკრედიტებულია საქართველოს ოკუპირებული ტერიტორიებიდან დევნილთა, შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის სამინისტროს პროფესიული განვითარების საბჭოს მიერ (15 შებ ქულა).

პროგრამის მიზანია გენეტიკური ტესტირების მნიშვნელობის გაცნობიერება კლინიკურ პრაქტიკაში, მოლეკულურ-გენეტიკური სადიაგნოსტიკო მეთოდების გამოყენების უნარ-ჩვევების განვითარება [11].

### **რეზილიანტურის პროგრამა**

საქართველოში 01სსუ-ს ბაზაზე ხორციელდება დიპლომისშემდგომი განათლების რეზიდენტურის პროგრამა სამედიცინო გენეტიკაში. პროგრამის სწავლების მიზანია ექიმ-სპეციალისტმა მიიღოს სრულფასოვანი ცოდნა და შეიძინოს სათანადო კვალიფიკაცია სამედიცინო გენეტიკის სფეროში, სადაც პრაქტიკული საქმიანობა ეფუძნება ზოგადი გენეტიკის პრინციპებს და მოიცავს გენეტიკური დაავადებების დიაგნოსტირებას, დაავადების განვითარების რისკის განსაზღვრას, გენეტიკური დაავადების მქონე პაციენტების და ოჯახის წევრების კონსულტირებას, გენეტიკური დაავადებების დიაგნოსტირებისთვის ციტოგენეტიკური, ბიოქიმიური და მოლეკულური გენეტიკის კვლევის მეთოდების გამოყენებას, გენეტიკური დაავადებების ეტიოლოგიის და პათოგენეზის ცოდნას, ადამიანის ზოგად გენეტიკას, ციტოგენეტიკას, მოლეკულურ გენეტიკას, დისმორფოლოგიას, კლინიკურ გენეტიკას, რომელიც მოიცავს სინდრომოლოგიას, პოპულაციურ გენეტიკას და გენეტიკურ ეპიდემიოლოგიას. პროგრამა ეფუძნება საერთაშორისო პროგრამებს სამედიცინო და კლინიკურ გენეტიკაში [10].

### **სამეცნიერო პროექტები, ეპიგენეტიკის მიმართულების სამეცნიერო კვლევების განვითარება საქართველოში**

2014 წელს დეპარტამენტში დაარსდა ადამიანის გენომის და ეპიგენომის სამეცნიერო ლაბორატორია, რომლის ძირითადი მიმართულებებია ანთებითი პროცესების, ქრონიკული და მწვავე ანთებითი ტკივილის, გენეტიკური და ეპიგენეტიკური ასპექტები, იშვიათი გენეტიკური დაავადებების მოდიფიკაციები. დეპარტამენტში შესრულდა შვიდი სადოქტორო პროგრამა, ხორციელდება ადგილობრივი და საერთაშორისო გრანტებით დაფინანსებული სამეცნიერო პროექტები.

დღეს ლაბორატორიაში მიმდინარე კვლევები მიზნად ისახავს სამეცნიერო პრობლემების გადაჭრას და გენომიკის თანამედროვე მიღწევების და ტენიოლოგიების ინტეგრირებას სამეცნიერო და სამედიცინო პრაქტიკაში. გასული წლების განმავლობაში განხორციელდა მრავალი კვლევა, რომლებიც მიეძღვნა გენეტიკური და ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციების გაფლენას გენების ექსპრესიაზე. ლაბორატორიაში 2014 წლიდან დღემდე

განხორციელდა ხუთი სადოქტორო პროგრამა, რომლებიც შეეხებოდა ეპი-გენეტიკური ცვლილებების, მუტაციების და პოლიმორფიზმების გავლენას სიმსივნის, ფარისებრი ჯირკვლის ანთებითი დაავადებების, ნევრო-ლოგიური დარღვევების, ქრონიკული ტკიფილის და ოშვითი გენეტიკური დაავადებების დროს. 2014-22 წლებში ლაბორატორიამ ადგილობრივ და საერთაშორისო კონფერენციებზე წარადგინა და სტატიების სახით გა-მოაქვეყნა 80-ზე მეტი ნაშრომი. აღსანიშნავია, რომ კვლევებში ჩართულები არიან გენომის კვლევებით დაინტერესებული როგორც ქართველი, ასევე უცხოელი სტუდენტები. მიღებულ შედეგებს სტუდენტები ყოველ წელს წარადგენენ ადამიანის გენეტიკის ევროპის კონფერენციებზე პოსტერული მოსესებების სახით. ლაბორატორიას ჰყავს მაღალი დონის კვლევითი გუნდი და ადჭურვილია თანამედროვე ხელსაწყო-დანადგარებით.

თსს-ს მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტის, გივი ქვანიას სახელობის პედიატრიული აკადემიური კლინიკისა და ბიოსა-მედიცინო კომპანია Centogene-ის (როსტოკი, გერმანია) მხარდაჭერით გან-ხორციელდა საერთაშორისო მულტიცენტრული ეპიდემიოლოგიური კლინი-კური კვლევა, რომლის მიზანი იყო იშვიათი დაავადებების მქონე პაციენტებში ბიომარკერების აღმოჩენა. კვლევის ფარგლებში 2000-ზე მეტ ქართველ პაციენტს ჩაუტარდა შესაბამისი დაავადების გენეტიკური ტესტი-რება და დიაგნოზის დაზუსტება, რაც განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია იშვიათი დაავადების მქონე პაციენტებისთვის.

## **მთარგმელობითი და საგამოცემლო სამუშაოები**

სხვა ქვეყნებთან შედარებით, საქართველოში ჯერ კიდევ მწირია პრო-ფესიული ლიტერატურა ქართულ ენაზე გენეტიკის მიმართულებით. თსს-ს მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტი ჯერ კიდევ 90-იანი წლებიდან ცდილობს შეავსოს ეს დანაკლისი და არაერთი სახელ-მძღვანელო და სამეცნიერო-პოპულარული ლიტერატურა გამოიცა ბოლო 25 წლის განმავლობაში, მათ შორის, მსოფლიოში პოპულარული სა-ხელმძღვანელოების და წიგნების ქართული თარგმანები საავტორო უფლე-ბების დაცვით.

სულ ახლახან, 2022 წლის ნოემბერში, თსს-ს მოლეკულური და სამე-დიცინო გენეტიკის დეპარტამენტმა მოიპოვა შოთა რუსთაველის ეროვნული სამეცნიერო ფონდის საგამომცემლო სახელმწიფო სამეცნიერო გრანტი (SP-22-227), რომლის ფარგლებშიც გამოიცემა მონოგრაფია „იშვიათი და-ავადებები საქართველოში და მის ფარგლებს გარეთ: ინტეგრირებული მიღება“. იშვიათი დაავადებების ეროვნული სტრატეგიის და ევროპული გეგმის მნიშვნელოვანი ასპექტია იშვიათი დაავადებების მქონე პაციენ-ტების და მათი მხარდამჭერების ცოდნის გაღრმავება, შესაძლებლობების განვითარება და ინფორმაციის ხელმისაწვდომობა. გარდა ამისა, მე-დიცინის პროფესიონალთა ცოდნის და კვალიფიკაციის ამაღლება იშვიათი

დაავადების მქონე პირთა ადრეული დიაგნოზირების და გართულებების თავიდან აცილების მიზნით, რისთვისაც სპეციალური ლიტერატურის არსებობა შესაბამისი ქვეყნის მშობლიურ ენაზე კრიტიკულად მნიშვნელოვანია.

2021 წლიდან იშვიათი ქრომოსომული და გენური დაავადებების ორგანიზაციასთან Unique-თან თანამშრომლობით, სტუდენტების და დეპარტამენტის აკადემიური და მოწვეული პერსონალის მონაწილეობით ითარგმნება სხვადასხვა იშვიათი დაავადებების საინფორმაციო გზამკვლევები და ეს მასალა განთავსებულია კებ-გენერაციაზე [5]. 2021 წელს ნიდერლანდებში არსებული იშვიათი დაავადებების ორგანიზაციასთან CMTC OVM თანამშრომლობით ითარგმნა და გამოიცა საინფორმაციო გზამკვლევი „მშობლების გზამკვლევი დააგნოზის შემდეგ“.

2019 წელს გამოიცა ამერიკის ნევროლოგიის აკადემიის მიერ მოწოდებული კლარა ვან კარნებიკის პრაქტიკული სახელმძღვანელო „განვითარების შეფერხების მქონე ბავშვის შეფასება“, ქართული თარგმანი, 248 გვ., თბილისი, ISBN:978-9941-8-1495-2, რედაქტორი თ. ტყემალაძე, სარედაქციო-მთარგმნელობითი ჯგუფი: თ. ტყემალაძე, ე. აბზიანიძე, ე. კვარაცხელია, პ. ბრეგვაძე.

2018 წელს დაფუძნდა საერთაშორისო ჟურნალი „ადამიანის გენომი და ჯანმრთელობა, Human Genome and Health“ ISSN2587-4802. თბილისი, რედაქტორები: ე. აბზიანიძე, ე. კვარაცხელია, თ. ტყემალაძე.

2014 წელს ითარგმნა და გამოიცა კარენ ვიპონდის სახელმძღვანელო „გენეტიკა სამედიცინო სპეციალობების სტუდენტებისა და პრაქტიკოსი ექიმებისთვის“, 214 გვ., თბილისი, ISBN 978-9941-0-6698-6, რედაქტორები: ე. აბზიანიძე, ე. კვარაცხელია, სარედაქციო-მთარგმნელობითი ჯგუფი: ე. აბზიანიძე, ე. კვარაცხელია, თ. ტყემალაძე, ც. გიგინეიშვილი, ქ. კანკავა.

2014 წელს გამოიცა ნესა ქერის „ეპიგენეტიკური რევოლუცია“, ქართული თარგმანი, 340 გვ., თბილისი, ISBN 978-9941-0-6974-1, რედაქტორები: ე. აბზიანიძე, ე. კვარაცხელია, სარედაქციო-მთარგმნელობითი ჯგუფი: ე. აბზიანიძე, ე. კვარაცხელია, თ. ტყემალაძე, ც. გიგინეიშვილი, ქ. კანკავა.

1997 და 1998 წლებში გამოიცა კემპი & არმსი-ის სახელმძღვანელოს ადაპტირებული თარგმანი „ბიოლოგია“ სამედიცინო უნივერსიტეტის კოლეჯის სტუდენტებისთვის I ტ., 223 გვ., II ტ., 208 გვ., თარგმანის რედაქტორი – ე. აბზიანიძე.

## **სახელმძღვანელოება**

2016 წელი – „ტომასონი და ტომასონი გენეტიკა მედიცინაში“ (მერვე გამოცემა, 568 გვ.). ავტორები: რ.ლ. ნუსბაუმი, რ.რ. მაკინესი, პ.ფ. ვილარდი),

ქართული თარგმანი, თბილისი, IBSN 978-9941-0-9128-5, თარგმანის მთავარი რედაქტორი ე. აბზიანიძე, ადმ. რედაქტორი ე. კვარაცხელია, მთარგმნელობითი კოლეგიის ხელმძღვანელი თ. ტყემალაძე. სარედაქციო-მთარგმნელობითი ჯგუფი: ე. აბზიანიძე, ე. კვარაცხელია, თ. ტყემალაძე, ც. გიგონეიშვილი, ქ. კანკავა.

2008 წელი – „ტომპსონი და ტომპსონი გენეტიკა მედიცინაში“ (მეშვიდე გამოცემა, 584 გვ.). ავტორები: რ.ლ. ნუსბაუმი, რ.რ. მაკინესი, ჰ.ფ. ვილარდი, ქართული თარგმანი, თბილისი, IBSN 978-9941-0-0275-5, თბილისი, რედაქტორი ე. აბზიანიძე, სარედაქციო-მთარგმნელობითი ჯგუფი: ე. აბზიანიძე, ნ. დვალიშვილი, ვ. ბერიშვილი, ნ. სიგუა, თ. ტყემალაძე.

2010 – "სამედიცინო გენეტიკა". დამატებითი სახელმძღვანელო ექთნების, უმაღლესი სკოლისა და სამედიცინო უნივერსიტეტის სტუდენტებისთვის, 200 გვ., თბილისი მ. ჭიპაშვილი, ნ. მოროშვინა, ვ. ბერიშვილი, ც. გიგინეიშვილი, ე. იმნაძე, ე. აბზიანიძე.

1998, 2000 – ბიოლოგია ტ. II, 137 გვ., თბილისი, ე. აბზიანიძე, ვ. ბერიშვილი, ფ. ფახურიძე.

1999 – ბიოლოგია ტ. III, 148 გვ., თბილისი, ე. აბზიანიძე, მ. ჭიპაშვილი, ე. იმნაძე.

1997 – ბიოლოგია ტ. I, 101 გვ., თბილისი, ე. აბზიანიძე, ე. იმნაძე.

## ღასპვები

წარმოდგენილ სტატიაში მიმოვინარეთ გენომური მედიცინის სწავლების მიღების და ინიციატივები საქართველოში ბოლო 25 წლის განმავლობაში, რომლებიც თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტის მიერ განხორციელდა. გენეტიკის და გენომიკის შესახებ ინფორმაციის პირველად წერტილის მომავალი ექიმებისთვის წარმოადგენს უმაღლესი სამედიცინო დაწესებულებები. მას შემდეგ, რაც მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკა დამოუკიდებელ დეპარტამენტად და დისციპლინად ჩამოყალიბდა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტში და სხვა უმაღლეს სამედიცინო სასწავლებლებში, ექიმებს შორის გენეტიკის განათლების დონე, სავარაუდოდ, მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდა. გენომური ტექნოლოგიების განვითარების ფონზე მომავალი ექიმების მიერ გენეტიკური ინფორმაციის გამოყენების საჭიროება სულ უფრო მეტად იზრდება დაავადებების დიაგნოზირებასა და მართვაში. დეპარტამენტში უწევებად მიმდინარეობს გენომური მედიცინის სწავლების ახალი ინიციატივების და მიღების დანერგვა, ექიმების მომავალი თაობების მომზადება, რომელთაც ექნებათ შესაფერისი კომპეტენცია გენეტიკაში და გენომიკაში,

რათა შეძლონ გენომური მედიცინის ახალი მიღწევების გამოყენება კლინიკურ პრაქტიკაში.

### ლიტერატურა

1. *Abzianidze E.* International Journal of Human Genome and Health, 2019, 2(1), 3-6.
2. *Abzianidze E., Kvaratskhelia E., Chipashvili M., Ts. Gigineishvili, El. Imnadze, Tkemaladze T.* European Journal of Human Genetics, 2020, 28, suppl.1, 775-776, Springer Nature Group. www.nature.com/ejhg/ 1040, ISSN 1476-543, 8 https://doi.org/10.1038/s41431-020-00739-z
3. Available at <http://www.ifhgs.org/cgi-bin/ifhgsdir.pl>; <http://geneticsgeorgia.org/en/>.
4. Available at <https://tsmu.edu/hgh2019/index.php#lang=en>;
5. <https://tsmu.edu/hgh2018/index.php#lang=en>.
6. *Bregyadze K.* International Journal of Human Genome and Health, 2019, 2(1), 3-6.
7. *Campion M., Goldgar C., Hopkin R.J., Prows C.A.. Dasgupta S.* Genet. Med., 2019 Nov;21(11):2422-2430. doi: 10.1038/s41436-019-0548-4. Epub 2019 May 21. PMID: 31110330.
8. *Childs B., Huether C.A., Murphy E.A.* Am. J. Hum. Genet., 1981, 33(1), 1-10. PMID: 7468587; PMCID: PMC1684870.
9. *Hyland K.M., Dasgupta S., Garber K., Gold J., Toriello H., Weissbecker K., Waggoner D.* Association of Professors of Human and Medical Genetics Medical school core curriculum in genetics 2013. Available at [https://www.aphmg.org/resources/Documents/Papers%20and%20Collaborations/APHMG\\_GeneticsCoreCurriculum\\_2013.pdf](https://www.aphmg.org/resources/Documents/Papers%20and%20Collaborations/APHMG_GeneticsCoreCurriculum_2013.pdf).
10. *Kvaratskhelia E., Zarandia M., Tkemaladze T., Ekaladze E., Tevzadze N., Abzianidze E.* European Journal of Human Genetics, 2020, 28, supp. 1, 778 ISSN 1476-5438https://doi.org/10.1038/s41431-020-00739-z
11. *Kvaratskhelia E., Zarandia M., Tkemaladze T., Abzianidze E.* European Human Genetics Conference, 2022, June 11-14, 2022 in Vienna, Austria and online. P23.036.B.
12. News from Georgia. Students from the Tbilisi State Medical University involved in the Translation Project. Available at <https://rarechromo.org/news-from-georgia/>.
13. *Plunkett-Rondeau J., Hyland K., Dasgupta S.* Genet. Med., 2015, 17(11), 927-34. doi: 10.1038/gim.2014.208. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25674779.
14. Residency program in Medical Genetics, Available at <https://tsmu.edu/ts/images/dxp/22.samedicino-genetika-1524041875.pdf>.
15. *Riccardi V.M., Schmickel R.D.* Am. J. Hum. Genet., 1988, 42(4), 639-43. PMID: 17948585; PMCID: PMC1715232.
16. *Robinson D.M., Fong C.T.* J. Zhejiang Univ. Sci. B, 2008, 9(1), 10-5. doi: 10.1631/jzus.B073004. PMID: 18196607; PMCID: PMC2170463.
17. *Thurston V.C., Wales P.S., Bell M.A., Torbeck L., Brokaw J.J.* Acad. Med., 2007, 82(5), 441-5. doi: 10.1097/ACM.0b013e31803e86c5. PMID: 17457062.
18. U.S. System of Oversight of Genetic Testing: A Response to the Charge of the Secretary of Health and Human Services. Report of the Secretary's Advisory Committee on Genetics, Health, and Society. Available at [https://osp.od.nih.gov/wp-content/uploads/2013/11/SACGHS\\_oversight\\_report.pdf](https://osp.od.nih.gov/wp-content/uploads/2013/11/SACGHS_oversight_report.pdf).
19. 2015 Award for Excellence in Human Genetics Education; Available at <https://www.ashg.org/publications-news/press-releases/201506-education-award/>.

## **ИМПЛЕМЕНТАЦИЯ ГЕНОМНОЙ МЕДИЦИНЫ В МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ В ГРУЗИИ: ПРОГРЕСС ЗА ПОСЛЕДНИЕ 25 ЛЕТ (ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ)**

*Елена Абзианидзе<sup>1, 2</sup>, Ека Кварацхелия<sup>1</sup>, Тинатин Ткемаладзе<sup>1, 3</sup>*

<sup>1</sup> Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия; <sup>2</sup> Центр экспериментальной биомедицины им. И. С. Бериташвили, Тбилиси, Грузия; <sup>3</sup> Детская академическая клиника Гиви Жвания, Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

### **РЕЗЮМЕ**

Роль генетического тестирования становится все более важной в диагностике заболеваний, прогнозировании и персонализированной терапии. Доступность геномной информации имеет значение для ведения и лечения пациентов с диагнозом не только моногенной болезни, но и широко распространенных заболеваний. Поэтому, подготовка компетентных медицинских кадров является очень сложной задачей не только для Грузии, но и для многих стран мира. В представленной публикации обсуждаются инициативы учения генетики, геномики и эпигеномики в Грузии за последние 25 лет, проведенные кафедрой молекулярной и медицинской генетики Тбилисского государственного медицинского университета. Основные направления публикации включают способы преподавания программ генетики и геномной медицины, а также обзоры междисциплинарных инициатив и подходов.

## **IMPLEMENTATION OF GENOMIC MEDICINE INTO MEDICAL EDUCATION IN GEORGIA: PROGRESS OVER THE PAST 25 YEARS (REVIEW ARTICLE)**

*Elene Abzianidze<sup>1, 2</sup>, Eka Kvaratskhelia<sup>1</sup>, Tinatin Tkemaladze<sup>1, 3</sup>*

<sup>1</sup> Department of Molecular and Medical Genetics, Tbilisi State Medical University;

<sup>2</sup> Laboratory of Pain and Analgesia, Iv. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine;

<sup>3</sup> Givi Zhvania Pediatric Academic Clinic, Tbilisi State Medical University, Georgia

### **SUMMARY**

The role of genetic testing is becoming increasingly important in the diagnosis, prognosis and personalized therapy of the diseases. Access to the use of genomic information has implications for the management and treatment of patients not only with rare monogenic disease, but also patients with common diseases. Based on this, the training of qualified medical personnel is a big challenge not only for Georgia, but also for many countries worldwide. The presented publication discusses the initiatives of teaching genetics, genomics and epigenomics in Georgia during the last 25 years, which have implemented at the Department of Molecular and Medical Genetics, Tbilisi State Medical University. The main points of the publication include approaches to teach genetics and genomic medicine programs and reviews of interdisciplinary initiatives and approaches.



**პანის გაცალურუჯრედოვანი და ბრტყელუჯრედოვანი  
 პარცინომების პროცესისა და რეცილიზის რისკის  
 მოღვაწეული მახასიათებლები (პრიტიპული  
 მიმოხილვა)**

**გიორგი არგელაძე, რიმა ბერიაშვილი, შოთა კეჭულაძე,  
 გიორგი ბურჯაძე**

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

კანის არამედანომური სიმსივნეები წარმოადგენს საქმაოდ ხშირ სიმსივნურ პათოლოგიას. განსაკუთრებით მაღალი ავთვისებიანობით ხასიათდება კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა, ორმედსაც ახასიათებს მაღალი მეტასტაზი-რების უნარი. თუმცა ასევე ნაჩენებია, რომ კანის ბაზალური კარცინომის მქონე პაციენტებში გაზრდილია კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის განვითარების რისკი. აღნიშნული სიმსივნეების მოლექულური ფენოტიპი, ისევე როგორც პროგრესის მარკერები კარგად შესწავლილი არაა. ასევე არ არსებობს ერთ-გვაროვანი მოსაზრება ამ სიმსივნეების წარმოშობის შესახებ. თუმცა გარაუდობენ, რომ ორივე აღნიშნულ სიმსივნეს გააჩნია საერთო წინამორბედი ბაზალური უჯრედი, კერძოდ, ბაზალურუჯრედოვან კარცინომას კანის დანამატების ბაზალური ურჯედები, ხოლო ბრტყელუჯრედოვან კარცინომას – ეპიდერმისის ბაზალური უჯრედები. სადღეისოდ ლიტერატურაში არსებობს მხოლოდ მწირი და ურთიერთსაწინააღმდეგო მონაცემები კანის არამედანომური სიმსივნეების მოლექულური მარკერებისა და მათი პროგრესის რისკის შესახებ. გარდა ამისა, არ არის შესწავლილი კორელაციური კავშირი კანის არამედანომური სიმსივნეების დერმოსკოპიულ მონაცემებსა და ჰისტოპათოლოგიურ მახასიათებლებს შორის. ჩენ მიერ წარმოდგენილ სადოქტორო კვლევის პროგრამაში დეტალურად იქნება შესწავლილი კანის არამედანომური სიმსივნეების, კანის ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის და ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის მოლექულური მახასიათებლები, კერძოდ, აღნიშნული სიმსივნეების პროგრესის და რეცილიზის რისკის მარკერები. ასევე შესწავლილი იქნება დერმოსკოპიულ და ჰისტოპათოლოგიურ მონაცემებს შორის კორელაციური კავშირები. ამიტომ მნიშვნელოვანია ბაზალური უჯრედების ფენოტიპური თავისებურებების შესწავლა და მათი მოლექულური მახასიათებლების გამოყენება აღნიშნულ დაავადებათა რეცილიზისა და პროგრესის რისკის შესაფასებლად.

**საკვანძო სიტყვები:** ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომა, ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა, მოლექულური მარკერები

კანის არამელანომური სიმსივნეები წარმოადგენს საქმაოდ ხშირ ავთვისებიან პათოლოგიას. საქართველოში ყოველ 100.000 მოსახლეზე ვითარდება 4.8 კანის არამელანომური სიმსივნე [14]. კანის არამელანომური სიმსივნეების 70-80% წარმოდგენილია ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომით, ხოლო დაახლოებით 20-30% კი – ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომით. კანის არამელანომური სიმსივნეები ხასიათდება განსხვავებული ქცევით, ზრდისა და მეტასტაზირების უნარით. მეტასტაზური ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომა საქმაოდ იშვიათია და სიკვდილიანობის მაჩვენებელი შეადგენს დაახლოებით 0.02-ს 100.000 შემთხვევიდან. მეორე მხრივ, ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა ხასიათდება უფრო მაღალი მეტასტაზირების უნარით, რომელიც ცვალებადობს 0.1-9.9%-მდე და იგი წარმოადგენს კანის არამელანომური კარცინომებით სიკვდილიანობის დაახლოებით 75%-ს [4].

კანის ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომა წარმოადგენს კანის ეპითელური წარმოშობის პირველადი სიმსივნეების 75%-ს [13], ახასიათებს ნელი ზრდა და იშვიათად იძლევა მეტასტაზებს დაბალი ანგიოგენური პოტენციალის გამო. ოუმცა, გააჩნია ლოკალური ინვაზიის, ქსოვილის დესტრუქციისა და რეციდივის განვითარების უნარი [13]. ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის ინდიგიდუალური რისკ-ფაქტორებია – სქესი, ასაკი, იმუნოსუპრესია, კანის ნათელი ფოტოგრაფია (I and II, Fitzpatrick Classification), კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის ოჯახური ანამნეზი, ჭორფლები, კანისა და თმის დია შეფერილობა. გარემოს რისკ-ფაქტორებიდან კარგად არის შესწავლილი კანზე მზის ულტრაიისფერი სხივების ზემოქმედება. ულტრაიისფერი B გამოსხივება (UBV) ღნმ-ში წარმოქმნის მუტაგენურ ფოტოპროდუქტს, როგორიცაა ციკლოპირიმიდინის დიმერი და იწვევს სიმსივნის სუპრესორი P53 გენის მუტაციას. ულტრაიისფერი A გამოსხივება (UAV) კი ახდენს არაპირდაპირ ზემოქმედებას ციტოტოქსიკური და მუტაგენური თავისუფალი რადიკალების დაგროვებით [4, 8].

ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის პათოგენეზი, ძირითადად, დაკავშირებულია Hedghog სასიგნალო გზის აქტივაციასთან. უჯრედშიდა Hedgehog (Hh) ცილების ოჯახი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ემბრიოგენული განვითარების მრავალ ფუნდამენტურ პროცესში. კანზი Hh სასიგნალო გზა პასუხისმგებელია დეროვანი უჯრედების პოპულაციის შენარჩუნებაზე, თმის ფოლიკულებისა და ცხიმოვანი ჯირკვლების განვითარებაზე. Hh სასიგნალო გზის ცენტრალური კომპონენტები წარმოდგენილია სამი სეკრეტირებული ლიგანდით (Sonic HH, Indiana HH and Desert HH), ტრანს-მემბრანული რეცეპტორის ცილებით (PTCH1 and PTCH2), SMO ცილით და ბოლოს, GLI ტრანსკრიფციის ფაქტორებით (Gli1, Gli2, Gli3). Hh სასიგნალო გზის გააქტიურება დამოკიდებულია სპეციალიზებულ სტრუქტურაზე, რომელიც გვხვდება თითქმის ყველა ტიპის უჯრედის პლაზმურ მემბრანაზე და მოქმედებს, როგორც სენსორი უჯრედგარე სიგნალებისთვის. Hh სასიგნალო გზა აქტიურდება, როდესაც HH ლიგანდები უკავშირდება PTCH1-ს,

რაც განაპირობებს SMO-ს ინპიბიციას და ტრანსკრიფციის ფაქტორების გამოთავისუფლებას. ისინი გადაინაცვლებენ ბირთვში და იწვევენ საეციფიკური გენების ტრანსკრიფციას, რომლებიც პასუხისმგებლები არიან უჯრედების თვითგანახლებაზე [2].

ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა ხასიათდება ინვაზიური ბრტყელუჯრედოვანი უჯრედების ატიპური პროლიფერაციით, რომელთაც გააჩნიათ მეტასტაზირების უნარი. გარდა ამისა, ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა ხასიათდება რეციდივის განვითარების მაღალი რისკით, რომელიც ასევე დამოკიდებულია სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხზე, დაზიანების სიღრმეზე, პერინევრულ ინვაზიაზე, პაციენტის იმუნური სისტემის მდგომარეობასა და ანატომიურ ლოკალიზაციაზე. იდენტიფიცირებულია კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომების განვითარების რამდენიმე რისკ-ფაქტორი, მათ შორის, დიდი დროის გატარება მზისქვეშ, ადამიანის პაპოლომავირუსის მე-16, 18 და 31-ე ტიპები და კანის გენეტიკური პათოლოგიები, როგორებიცაა ალბინიზმი, პიგმენტური ქსეროდერმა და ვერუციფორმული ეპიდერმოდისპლაზია. თუმცა, ყველაზე მნიშვნელოვანი რისკ-ფაქტორია მზის სხივებისა და ულტრაიისფერი გამოსხივების ზემოქმედება. წვეულებრივ, ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა ვითარდება მზის მიერ ადგილად მიღომად კანის ნაწილებში, კერძოდ, ამ სიმსივნეების 55% ვითარდება თავისა და კისრის რეგიონში. გარდა ამისა, ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა ხშირად ვითარდება ხელის მტევნებსა და წინამსრებზე. თუმცა, ასევე შესაძლებელია შემთხვევათა 13%-ში კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის განვითარება ქვედა კიდურებზე. იგი წარმოადგენს საქმაოდ ხშირ დაზიანებას და გვხვდება მოზრდილთა პოპულაციის დაახლოებით 40%-ში [4, 13].

აქტინური კერატოზი ითვლება კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის უველაზე აღრეულ მანიფესტაციად. აქტინური კერატოზის ბრტყელუჯრედოვან კარცინომად ტრანსფორმაციისთვის მნიშვნელოვანია დისპლაზიის ხარისხი და P53-ის ექსპრესია. კვლევებმა აჩვენა, რომ 53 გენი მუტაციას განიცდის აქტინური კერატოზის შემთხვევების ნახევარში და კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის ნახევარზე მეტში, თუმცა, კავშირი აქტინური კერატოზის სისქესა და დიპლაზიის ხარისხს ან P53 გენის ექსპრესიასთან არ არის კარგად გამოვლენილი.

გარდა ამისა, შესწავლილია T-კადჰერინების როლი აქტინური კერატოზის კანის ბრტყელუჯრედოვან კარცინომად ტრანსფორმაციის პროცესში. აღმოჩნდა, რომ აქტინური კერატოზი, რომელიც ხასიათდება ეპიდერმისის ბაზალურ შრეში T-კადჰერინის ნაწილობრივი ან ვრცელი რეგიონალური კარგით, გარდაიქმენა კანის T-კადჰერინების ტრენინგის გარცინოდა. სავარაუდოა, რომ ცალკეულ ნიმუშებში T-კადჰერინის დანაკარგი მიუთითებს აქტინური კერატოზის აგრესიულ ბრტყელუჯრედოვან ტრანსფორმაციაზე [2, 7].

კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის პათოგენეზისა და მოლეკულური მექანიზმების შესწავლისას ჩატარებული კვლევით აღმოჩნდა, რომ მხოლოდ სამი გენი (KRT16, PI3 and EGR3) ექსრესირების დიფერენცირებულად და მათგან EGR3 ხასიათდება ერთნაირი ექსპრესიით გამოსაკვლევი მასალის უმრავლესობაში. აღსანიშნავია, რომ EGR3 აღმოჩნდა კველაზე დიფერენცირებულად ექსპრესირებული გენი კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის შემთხვევაში, შესაბამისად, აქვს პოტენციალი შეასრულოს დადგებითი როლი დიაგნოსტირებისა და მკურნალობის პროცესში [1].

კლინიკური კვლევებით ნაჩვენებია, რომ იმ ინდივიდებში, რომლებშიც ვითარდება კანის ბაზალური კარცინომა, ასევე აღინიშნება ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის ახალი უძნის განვითარების მაღალი რისკი. გარდა ამისა, იმატებს კანის სხვა სიმსივნეების განვითარების რისკიც, მათ შორის მელანომისა და ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის. ბოლო 20 წლის განმავლობაში ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის და ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის განვითარების რისკი გაიზარდა 35% და 133%-ით, შესაბამისად [16, 17].

ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომები სშირად კლასიფიცირდება, როგორც აგრესიული და არააგრესიული. ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის მიკრონოდულური, ინფილტრაციული და სკლეროდერმიფორმული ჰისტოლოგიური ქვეტიპები ითვლება შედარებით უფრო აგრესიულად, ზედაპირულ და ნოდულურ ქვეტიპებთან შედარებით. რაც შეეხება ბრტყელუჯრედოვან კარცინომებს, არჩევენ მრავალ ჰისტოლოგიურ ტიპს, თუმცა შესაძლებელია მათი ორ ძირითად ქვეტიპად დაყოფა, როგორიცაა კერატინიზებული და არაკერატინიზებული ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომები. სხვადასხვა კვლევებით ნაჩვენებია, რომ არაკერატინიზებული ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომები ხასიათდება ადამიანის პაპილომა ვირუსთან მკვეთრი ასოციაციით. გარდა ამისა, არსებობს მოსაზრება, რომ ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომების დროს კერატინიზაცია ასოცირდება გაზრდილ სიკვდილიანობასთან [1, 16].

კანის ბიოფსიების გამოკვლევისას ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა ხასიათდება მნიშვნელოვანი ბრტყელუჯრედოვანი ატიპით, არანორმალური კერატინიზაციისა და ინგვაზიური მახასიათებლებით. კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის დიფერენციალური დიაგნოსტიკისას შესაძლოა დაშვებულ იქნას შეცდომა, რადგან იგი მიკროსკოპულად ემსგავსება ისეთ კეთილთვისებიან პათოლოგიებს, როგორიცაა ფსევდოეპითელური ჰიპერ-პლაზია, ინვერსიული ფოლიკულური კერატოზი, კერატოაკანტომა და ავთვისებიან პათოლოგიებს, როგორიცაა კანის ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომა, მელანომა, მეტასტაზური კარცინომა. დიაგნოსტიკური კორელაციების დროული შერჩევა, მჭიდრო კლინიკურ-პათოლოგიური კორელაცია და შემდგომი დრმა ბიოფსიის მოთხოვნა კველაზე სასარგებლო სტრატეგიად რჩებასწორი დიაგნოზის დასამელად.

ვარაუდობენ, რომ კანის არამელანომური სიმსივნეების პროგრესიასა და მეტასტაზირებაში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია. მეზენქიმური უჯრედების წარმოშობა, რომლებიც მონაწილეობს ქსოვილის რეპარაციასა და პათოლოგიურ პროცესებში, განსაკუთრებით ქსოვილის ფიბროზში, სიმსივნის ინვაზიურობასა და მეტასტაზირების პროცესში, კარგად არ არის შესწავლილი. თუმცა, ახალი მტკიცებულებების მიხედვით, ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია წარმოადგენს ამ უჯრედების ძირითად წყაროს. ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია წარმოადგენს რთულ ბიოლოგიურ პროცესს, რომლის დროს ეპითელური უჯრედები იძენს მეზენქიმური უჯრედებისთვის სპეციფიკურ მახასიათებლებს, რაც გულისხმობს გაძლიერებულ მიგრაციულ შესაძლებლებებს, ინვაზიურობას, აპოპტოზის მიმართ გაზრდილ წინააღმდეგობას და უჯრედგარე მატრიქსის კომპონენტების გაზრდილ პროდუქციას. შესაბამისად, ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის დროს უჯრედები ხდება უფრო მეტად აგრესიული და გააჩნიათ მიმდებარე ქსოვილებში მიგრაციის უნარი. ეს პროცესი მოიცავს მრავალ საფეხურს, როგორებიცაა ტრანსკრიფციის ფაქტორების გააქტიურება, უჯრედის ზედაპირზე სპეციფიური ცილების ექსპრესია, ციტოზონების ცილების რეორგანიზაცია და ექსარესია, უჯრედგარე მატრიქსის დამშლელი ფერმენტების წარმოება და სპეციფიკური მიკრო-რნბ-ების ექსპრესიის ცვლილებები. ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის ნიშნები როგორც *in vitro*, ისე *in vivo* არის თითოსტარისებრი ფორმის უჯრედების წარმოქმნა, რომლებიც ემსგავსება ფიბრობლასტებს, მეზენქიმური მარკერების და ექსტრაცელულური მატრიქსის კომპონენტების ჭარბი ექსპრესია და სპეციფიკური ეპითელური ზედაპირული მარკერების და ციტოზონების კომპონენტების ექსპრესიის შემცირება. გარდა ამისა, ამ დროს ხდება სპეციფიკური ბირთვული ტრანსკრიფციის ფაქტორების ჭარბი ექსპრესიაც [5, 15].

ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია გვხვდება სამ ძირითად ბიოლოგიურ პარამეტრში, რომლებიც იწვევს განსხვავებულ ფუნქციურ შედეგებს. მიუხედავად იმისა, რომ კონკრეტული სიგნალები, რომლებიც განასხვავებს ეპითელურ-მეზენქიმურ ტრანსფორმაციას სამ პარამეტრში, ჯერ კიდევ არ არის შესწავლილი, უუნქციური განსხვავება აშკარად. ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია, რომელიც დაკავშირებულია იმპლანტაციასთან, ემბრიონის ფორმირებასა და ორგანოთა განვითარებასთან ორგანიზებულია სხვადასხვა ტიპის უჯრედების ფორმირებისთვის, რომელთაც აქვთ საერთო მეზენქიმური ფენოტიპი. ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია იყოფა სამ ძირითად კლასად. პირველი ტიპი არ იწვევს ფიბროზსა და ინვაზიურ ფენოტიპს ცირკულაციის მეშვეობით სისტემური გავრცელებით. ამ ტიპის შემთხვევაში წარმოიქმნება მეზენქიმური უჯრედები, რომელთაც აქვთ პოტენციალი შემდგომი ტრანსფორმაციით წარმოქმნან მეორეული ეპითელი. ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია, რომელიც დაკავშირებულია ჭრილობის შეხორცებასთან, ქსოვილების რეგენერაციასა და ფიბროზთან, მიეკუთვნება მეორე ტიპს. ამ ტიპის

ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია იწყება, როგორც ქსოვილის რეპარაციასთან დაკავშირებული მოვლენა და ჩვეულებრივ წარმოქმნის ფიბრობლასტებსა და სხვა მონათესავე უჯრედებს ტრავმისა და ანთებითი დაზიანების შემდგომი ქსოვილის რეკონსტრუქციის მიზნით. ქსოვილის ფიბროზის უონზე მეორე ტიპის ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია რეგისტრებს მიმდინარე ანთებით პროცესზე, რასაც შესაძლოა მოჰყვეს ორგანოს დასტრუქცია. მესამე ტიპის ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია ხდება ნეოპლაზიურ უჯრედებში, რომელთაც განიცადეს გენეტიკური და ეპიგენეტიკური ცვლილებები კონკრეტულად იმ გენებში, რომლებიც ხელს უწყობს კლონურ ზრდასა და ლოკალიზებული სიმსივნეების განვითარებას. კარცინომის უჯრედები, რომლებიც განიცდის მესამე ტიპის ეპითელურ-მეზენქიმურ ტრანსფორმაციას, არიან მეტად ინგაზიურები და აქვთ მეტასტაზირების უნარი, რამაც შესაძლოა გამოიწვიოს სიმსივნის პროგრესირების სიცოცხლისთვის საშიში გამოვლინებები. მნიშვნელოვანია, რომ სიმსივნის უჯრედები განიცდის ეპითელურ-მეზენქიმურ ტრანსფორმაციას სხვადასხვა ზომით, მაგალითად, უჯრედების ნაწილი ინარჩუნებს ეპითელურ მასასიათებლებს და იქნება მეზენქიმურს, ნაწილი კი სრულად ტრანსფორმირდება მეზენქიმურ უჯრედად. ჯერ კიდევ უცნობია, რა სპეციფიკური სიგნალები იწვევს მესამე ტიპის ეპითელურ-მეზენქიმურ ტრანსფორმაციას [5, 12].

ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის დროს ხდება უჯრედების პოლარობის და უჯრედ-უჯრედული ურთიერთქმედებების დაკარგვა. ამ პროცესის დროს აღინიშნება როგორც არხისებური, ისე მკვრივი უჯრედ-უჯრედშორისი კავშირების შემცირება. კადპერინებით გაშუალებული ადჟეზია წარმოადგენს დინამიკურ პროცესს, რომელიც რეგულირდება რამდენიმე სასიგნალო გზით. გარდა ამისა, არსებობს გარკვეული მტკიცებულებები, რომ კადპერინები წარმოადგენს არა მარტო სამიზნებს იმ სასიგნალო გზებისთვის, რომლებიც არეგულირდებს უჯრედშორის ადჟეზიას, არამედ ისინი ასევე წარმოადგენენ სასიგნალო მოლეკულებს, რომლებიც არეგულირებენ ძირითად უჯრედულ ფუნქციებს, როგორებიცაა მიგრაცია, პროლიფერაცია, აპოპტოზი და უჯრედების დიფერენციაცია. ნაჩვენებია, რომ ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის დროს აღინიშნება კადპერინების დაკარგვა, რაც ასევე ხელს უწყობს ბაზალური მემბრანის მთლიანობის დარღვევას. უფრო მეტიც, ასევე ვარაუდობენ, რომ ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანზიციის დროს ხდება ციტოსინების ფილამენტების განაწილების შეცვლა, კერძოდ, ეპითელური უჯრედებისთვის დამასასიათებელი ციტოკერატინის ფილამენტები ჩანაცვლდება მეზენქიმური უჯრედებისთვის დამასასიათებელი ფილამენტებით [5, 6].

ასეთ დროს გამოცალკევებული უჯრედები შესაძლებელია მოხვდეს ლიმფურ და სისხლძარღვებში და გამოიწვიოს შორეული მეტასტაზების განვითარება. ვარაუდობენ, რომ ამ ფენომენს განსაკუთრებულად უწყობს ხელს E-კადპერინის ექსპრესიის შემცირება. შესაბამისად, ეს ცილა ით-

ვლება ძირითად ეპითელურ მარკერად, რომელსაც გააჩნია სიმსივნის სუპრესორული ფუნქცია და ინგაზიის და მეტასტაზირების ინჰიბირების უნარი. ამ მოსახრებას ადასტურებს ის ფაქტი, რომ სხვადასხვა სიმსივნეებში შესაძლებელია აღინიშნებოდეს E-კადპერინის გენის ტრანსკრიფციის შემცირება. სხვა ეპითელური მარკერები, როგორებიცაა ციტოკერატინები, ასევე იკარგება ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის პროცესში, მაშინ როდესაც რიგი კვლევებით ნაჩვენებია, რომ იმატებს ვიმენტინის ექსპრესია, რომელიც წარმოადგენს მეზენქიმურ მარკერს [6, 10].

ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის პროცესი კანის სიმსივნეებში კონტროლდება სხვადასხვა ტრანსკრიფციის ფაქტორებით, რომლებიც ექსპრესიონებს არა მარტო სიმსივნურ უჯრედებზე, არამედ სიმსივნის მიკროგარემოშიც. სიმსივნის მიკროგარემო, რომელიც შედგება სიმსივნესთან ასოცირებული მაკროფაგების, ფიბრობლასტების, ლიმფოციტებისა და სხვა მრავალი იმუნური უჯრედისგან, ასევე ნაჩვენებია, რომ მონაწილეობს სიმსივნეების პროგრესიასა და დისემინაციაში [3, 6, 15].

კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის პროგრესიის პროცესში, ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის როლი ბოლომდე ნათელი არაა. რამდენიმე კვლევით ნაჩვენებია, რომ კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის უჯრედებში აღინიშნება E-კადპერინის ექსპრესიის შემცირება, შედარებით მის წინამორბედ დაზიანებობან და კანის ნორმალურ ქსოვილთან. მემბრანული E-კადპერინი დაკავშირებულია β-კატენინთან, რომლის გამოთავისუფლებაც ხდება E-კადპერინის ექსპრესიის შემცირებისას. შემდეგ ბეტა-კატენინის ბირთვში ხდება რელოკალიზაცია და მის მიერ ისეთი გენების გააქტიურება, რომლებიც ხელს უწყობს უჯრედების პროლიფერაციასა და ინგაზიურ ზრდას. გარდა ამისა, ზოგიერთი კვლევები ასევე უჩვენებს, რომ E-კადპერინის მემბრანული ექსპრესია კორელაციაშია სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხთან. კერძოდ, მაღალ-დიფერენცირებულ სიმსივნეებში აღინიშნება მისი ექსპრესია, ხოლო კანის დაბალდიფერენცირებულ ბრტყელუჯრედოვან კარცინომებში კი E-კადპერინის ექსპრესია შემცირებულია. სამაგიეროდ, დაბალდიფერენცირებულ სიმსივნეებში შესაძლებელია აღინიშნებოდეს E-კადპერინის ციტოპლაზმური ექსპრესია. სავარაუდოდ, ამ მოლექულის ასეთი ტრანსლოკაცია მიუთითებს მისი ფუნქციის დაკარგვაზე [11, 18].

ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია ასევე წარმოადგენს ბაზალურ-უჯრედოვანი კარცინომის პროგრესიისა და მეტასტაზირების სავარაუდო გამომწვევ მიზეზს. რამდენიმე კვლევით ნაჩვენებია E-კადპერინის დაკარგვა მეტასტაზურუჯრედოვან კარცინომაში.

კანის არამელანომური სიმსივნეების პროგრესიისა და მკურნალობისადმი დაქვემდებარების განმსაზღვრელ ერთ-ერთ ფაქტორს ასევე შესაძლებელია წარმოადგენდეს ამ სიმსივნეების შიდა პეტეროგენულობა. არჩევები სიმ-

სივნის ჰეტეროგენულობის რამდენიმე დონეს, რომელიც მოიცავს ჰეტეროგენულობას ქსოვილის, უჯრედის და მოლეკულურ დონეებზე. კანის სიმსივნეების მოლეკულური ჰეტეროგენულობა ვლინდება მათი ფენოტიპური მახასიათებლების ცვლილებაში. თუმცა, ეს საკითხი კანის არა-მელანომურ სიმსივნეებში ჯერჯერობით კარგად შესწავლილი არაა.

კანში კერატინოპოეზი ემყარება ღეროვან უჯრედებს, რომლებიც პასუხისმგებელია ქსოვილის ხანგრძლივ შენარჩუნებაზე მათი თვითგანახლების პოტენციალის მეშვეობით. კანი არის რადიოაქტიური ქსოვილი, სადაც ვითარდება ყველა სახის რადიაციული დაზიანება და პათოლოგია, მათ შორის ადრეული რეაქციები, როგორიცაა დისპლაზია და ეპიდერმისის გაშიშვლება და მოგვიანებითი რეაქციები, როგორიცაა ფიბროზი დერმაში და აკანტოზი ეპიდერმისში. ასევე არსებობს ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის განვითარების რისკი, რომელიც წარმოიქმნება ეპიდერმული კერატინოციტებიდან, განსაკუთრებით PTCH1 ან TP53 გენებში ონკოგენური მუტაციის შემდეგ.

არსებობს კვლევები კანის ბრტყელუჯრედოვან კარცინომაში სიმსივნის დეროვანი უჯრედების რამდენიმე განსხვავებული პოპულაციის თანაარსებობის შესახებ. ამ პოპულაციების მიერ სიმსივნის ინიცირებისა და მეტასტაზირების პოტენციალი, შესაძლოა, განსხვავდებოდეს ერთმანეთისგან. ამიტომაც, დეროვანი უჯრედების ბიოლოგიის გაგება მნიშვნელოვანია მიზნობრივი თერაპიის შერჩევისთვის ცუდი პროგნოზის მქონე პაციენტებში. როგორც ცნობილია, ნორმალური ღეროვანი უჯრედები პასუხისმგებელია ქსოვილის რეგენერაციასა და შენარჩუნებაზე და აქვთ უნიკალური განმსაზღვრელი მახასიათებლები, როგორიცაა თვითგანახლების უნარი, ნელი უჯრედული ციკლი, დაბალი პროლიფერაციული აქტიობა, შვილეულ უჯრედებთან შედარებით სიცოცხლის მეტი ხანგრძლივობა. ნორმალური ღეროვანი უჯრედები არადიფერენცირებულია, თუმცა, შეუძლიათ წარმოქმნან უჯრედების ერთი ან რამდენიმე თაობა (მულტიპლიცია, პლურიპოტენცია). ეპიდერმული დეროვანი უჯრედები განლაგებულია თმის ფოლიკულების ბოლქვში, ინტერფოლიკულური ეპიდერმისის ბაზალურ შრესა და ცხიმოვანი ჯირკვლის ფუქეში და, ჩვეულებრივ, წარმოქმნიან თმის ფოლიკულებს, თუმცა, ასევე შეუძლიათ ეპიდერმისისა და ცხიმოვანი ჯირკვლების რეგენერაცია კანის დაზიანების საპასუხოდ. რაც შეეხება სიმსივნის დეროვან უჯრედებს, ისინი განისაზღვრება ერთი ძირითადი კრიტერიუმით – სიმსივნის ინიცირების უნარით. სიმსივნის დეროვანი უჯრედები წარმოიქმნება ნორმალური ღეროვანი უჯრედებისგან ან არადეროვანი უჯრედებისგან, რომელთაც გააჩნიათ რეგენერაციის უნარი. ჩვეულებრივი ღეროვანი უჯრედებისგან განსხვავებით, სიმსივნის ინიციატორი უჯრედები, შესაძლოა, არ იყოს მულტიპოტენტური და ისინი წარმოქმნიან ერთგვაროვან სიმსივნეებს, როგორიცაა კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა, ფოლიკულური სიმსივნის სხვადასხვა ტიპები ან ცხიმოვანი ჯირკვლის სიმსივნეები.

სიმსივნის დეროვანი უჯრედები შეიძლება დაიყოს უჯრედის ზედაპირული მარკერების მიხედვით. CD133 მარკერი, რომელიც სპეციფიკურია ჰემატოპოეზური დეროვანი უჯრედებისთვის, იყო პირველი, რომელიც გამოყენებულ იქნა სიმსივნის ინიციატორი უჯრედების განსაზღვრისთვის კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის შემთხვევაში. გარდა ამისა, გამოიყენება CD200, CD44 მარკერები. უჯრედის ზედაპირული მარკერების გარდა, კანის ბრტყელუჯრედოვან კარცინომებში სიმსივნის დეროვანი უჯრედები შესაძლოა დაიყოს ალდეპიდდეპიდროგენაზისა და ABC ტრანსპორტერის აქტიობის საფუძველზე [6, 9].

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, დადასტურებულია, რომ ბაზალუჯრედოვანი კარცინომის განვითარებას საფუძლად უდევს Hedgehog სასიგნალო გზის აქტივაცია. ამრიგად, სიმსივნის განვითარების ხელშემწყობი ამ სასიგნალო გზის აღმოჩენამ ხელი შეუწყო არა მხოლოდ კანის ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის პათოგენზის გაგებას, არამედ სრულიად ახალი თერაპიული მიდგომის შემუშავებასაც. რამდენიმე პოტენციურ მუტაციაზე ზემოქმედებით, HH ინპიბიტორმა, როგორიცაა GDC-0449, უკვე მიაღწია პირველ პერსპექტიულ შედეგს კანის მეტასტაზური ან ადგილობრივად განვითარებული ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის მკურნალობაში.

კანის ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის ქირურგიული გზით მკურნალობის შემდეგ პისტოათოლოგიურად სიმსივნეზე პოზიტიური რეზექციის კიდევები საკამათო საკითხია შემდგომი თერაპიის შერჩევის თვალსაზრისით. ზოგიერთი ავტორის აზრით, მკურნალობის ოპტიმალური ვარიანტია დაუყოვნებელი ხელახალი ქირურგიული ჩარევა, სხვა ავტორები კი უპირატესობას ანიჭებენ პერიოდულ დაკვირვებას. სხვადასხვა ლიტერატურის წყაროების მიხედვით, რეციდივის რისკები მერყეობს 10%-დან 67%-მდე. რეციდივის რისკის შესაფასებლად ჩატარდა რეტროსპექტული კვლევა (Hospital de Clínicas da Universidade Federaldo Paraná). გამოკვლეული იყო კანის ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის 402 ნიმუში. შეფასებულ იქნა ყველა შემთხვევის კლინიკური მახასიათებლები, როგორებიცაა სქესი, ასაკი, სიმსივნის ზომა, ლოკალიზაცია, დაწყლულება, პისტოლოგიური ტიპი, რეციდივის სიხშირესთან მათთა კავშირის გამოსავლენად. ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ რეზექციის კიდევების სიმსივნეპოზიტიურობა აღმოჩენილ იქნა გამოსაკვლევი შემთხვევების 12.18%-ში, საიდანაც დაფიქსირდა რეციდივის ხუთი შემთხვევა. სიმსივნის ხელახალი ამოკვეთის შემთხვევაში კი რეციდივი გამოვლინდა სამ გამოსაკვლევ ნიმუშში. სიმსივნის ზომა, ადგილი, პისტოლოგიური ტიპი სტატისტიკურად არ განსხვავდებოდა.

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, კანის ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის განვითარება გარემოს, ფენოტიპური და გენეტიკური ფაქტორების ურთიერთქმედების შედეგია. თუმცა, მისი ბიოლოგია და სისტემურ მკურნალობაზე რეზისტენტობის მექანიზმი არ არის საკმარისად შესწავლილი. ამ დრომდე, კანის ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის მკურნალობა ეყრდნო-

ბოდა დაზიანებული უბნის ქირურგიულ ამოკვეთას, თუმცა, მისი პროგრესირების პათოგენეზის გაგებამ საფუძველი ჩაუყარა მოლექულურ სისტემაზე მოქმედი მკურნალობის მეთოდის შემუშავებას. აღმოჩნდა, რომ იმუნური სისტემის გააქტიურება ან მოდულაცია აჩვენებს კარგ და სტაბილურ კლინიკურ გამოსავალს. დღესდღეობით, FDA-ის მიერ დამტკიცებულია სამი ძირითადი იმუნომოდულატორი კანის ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის მკურნალობისთვის. ესენია: იმიქვიმოდი, სონიდეგიბი და ვისმოდეგიბი. რამდენიმე სხვა მედიკამენტის მოქმედების ეფექტურობა ამჟამად შესწავლის საგანია. მოსალოდნელია, რომ მომავალში იმუნოთერაპია მკვეთრად შეცვლის კანის ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის მკურნალობის სტანდარტს.

## ლიტერატურა

- Chren M.-M., Linos E., Torres J.S., Stuart S.E., Parvataneni R., Boscardin W.J. Journal of Investigative Dermatology, 2013, 133, 5, 1188-1196.
- Combalia A., Carrera C. The Preventive Value of Sun Protection, 2021, 316-328.
- Council M.L. Clin.Geriatr.Med., 2013, 29, N2,361-372.
- Didona D., Paolino G., Bottone U., Cantisani C. Biomedicines, 2018, 6, 1, doi: 10.3390/biomedicines6010006.
- Dongre A. et al. CancerDiscov., 2021, 11, 5,1286-1305.
- Georgescu S.R. et al. Tumour Microenvironment in Skin Carcinogenesis, 2020, 123-142.
- Goolamali S.I. Non-melanoma Skin Cancer in HIV Infection: the Role of Human Papillomavirus (HPV), Individual Immunogenotype (HLA 'tissuetype') and Merkel Cell Polyomavirus (MCV)," 2020.
- Griffin L.L., Faisal A., Ali R., Lear J.T. CMJ, 2016, 16, 1.
- Labiano S., Palazon A., Melero I. Semin. Oncol., 2015, 42, 3, 378-386.
- Melanoma and nonmelanoma skin cancer. Curr. Opin.Oncol., 3, 2, 420-32, Apr. 1991, doi: 10.1097/00001622-199104000-00024.
- Mittal V. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease, 2018, 13,395-412.
- Ramóny Cajal S. et al. Journal of Molecular Medicine, 2020, 98, 2, 161-177.
- Rönsch H., Bauer A. The Preventive Value of Sun Protection, 2021, 316-328. doi: 10.1159/000517641.
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer J. Clin., 2020, 70, 7-30.
- Wang B., Li X., Liu L., Wang M. Biol. Res., 2020, 53, 1, 1,33.
- Wen M., Ren H., Zhang S., Li T., Zhang J., Ren P. Cell Death Dis., 2021, 12, 7,650.
- Wu Q.-J. Cancer Discov., 2021, 11, 5, 1286-1305.
- Yeung K.T., Yang J. Mol. Oncol., 2017, 11, 1, 28-39.

## **МОЛЕКУЛЯРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, РИСК ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И РЕЦИДИВА БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО И ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ (КРИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)**

*Георгий Арвеладзе, Рима Берияшвили, Шота Кепуладзе, Георгий Бургадзе*

Тбилисский государственный медицинский университет

### **РЕЗЮМЕ**

Немеланомные опухоли кожи встречаются довольно часто. Плоскоклеточный рак кожи отличается особенно высокой злокачественностью, что обусловлено высокой способностью к метастазированию. Однако было также показано, что пациенты с базальноклеточным раком кожи имеют повышенный риск развития плоскоклеточного рака. Молекулярный фенотип этих опухолей, а также маркеры прогрессирования изучены недостаточно. Также нет однозначного мнения о происхождении этих опухолей, хотя предполагается, что обе они имеют общую клетку-предшественницу, а именно, базальные клетки придатков кожи базальноклеточного рака, и базальные клетки эпидермиса плоскоклеточного рака. В современной литературе имеются противоречивые данные о молекулярных маркерах немеланомных опухолей кожи и риске их прогрессирования. Кроме того, корреляция между дерматоскопическими и гистопатологическими характеристиками немеланоцитарных опухолей кожи не изучалась. Молекулярные характеристики немеланомных опухолей кожи, базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы кожи нуждаются в детальном изучении, в частности, маркеры риска прогрессирования и рецидива этих опухолей. Корреляция между дерматоскопическими и гистопатологическими данными также может дать ценную информацию. Поэтому, важно изучать фенотипические характеристики базальных клеток и использовать их молекулярные характеристики для оценки риска рецидива и прогрессирования указанных заболеваний.

## **MOLECULAR CHARACTERIZATION, RISK OF PROGRESSION AND RECURRENCE OF BASAL CELL AND SQUAMOUS CELL CARCINOMAS OF THE SKIN (CRITICAL REVIEW)**

*George Arveladze, Rima Beriashvili, Shota Kepuladze, George Burkadze*

Tbilisi State Medical University, Georgia

### **SUMMARY**

Non-melanoma skin tumors are fairly common. Squamous cell carcinoma of the skin is characterized by particularly high malignancy, which is due to a high ability to metastasize. However, it has also been shown that patients with basal cell carcinoma of the skin have an increased risk of developing squamous cell carcinoma. The molecular phenotype of these tumors, as well as markers of progression, are not well studied. There is also no clear opinion about the origin of these tumors, although it is assumed that both of them have a common progenitor cell, namely, basal cells of the skin appendages of basal cell carcinoma, and basal cells of the epidermis of squamous cell carcinoma. In the current literature, there are only sparse and conflicting data on

## **128**

molecular markers of non-melanoma skin tumors and the risk of their progression. In addition, the correlation between dermoscopic data and histopathological characteristics of non-melanocytic skin tumors has not been studied. The molecular characteristics of non-melanoma skin tumors, basal cellcar cinoma and squamous cell carcinoma of the skin need to be studied in detail, in particular the risk markers of progression and recurrence of these tumors. Correlation between dermoscopic and histopathological data can also reveal valuable information. Therefore, it is important to study the phenotypic characteristics of basal cells and use their molecular characteristics to assess the risk of recurrence and progression of the mentioned diseases.

## ავთვისებიანობის დაბალი ხარისხის ენდომეტრიული სტრომული სარძოვის აღიაზანტური თერაპია არომა- ტაზას ინიციატორით - პლინიური შემთხვევის აღწერა

**მარიამ გაბლიუშვილი, მათა მჭედლიუშვილი, გია ნემაძე,  
 ნინო კიკელაძე, გიგი გორგაძე, თამარ რუხაძე**

ქლინიკური ონკოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

ავთვისებიანობის დაბალი ხარისხის ენდომეტრიული სტრომული სარკომა (ადებს) საშვილოსნოს სარკომებს შორის გამოირჩევა განსაკუთრებული იშვიათობით. ადხეს-ის მკურნალობის ოქროს სტანდარტია მიჩნეულია ქირურგიული ჩარევა. ამავდროულად, ადხეს პორტონ-დამოკიდებული დაავადებაა და ხსიათდება არომატაზების და სტეროიდული რეცეპტორების ექსპრესიით. ეს ფაქტი გვა-ფიქრებინებს, რომ აღხმე-ის მკურნალობაში წარმატებული იქნება ადიუგანტური თერაპია გესტაგენებით და არომატაზას ინიციატორებით, მაგრამ არსებული მონაცემების სიმწირე ხელს უშლის აღხმე-ის ადიუგანტური თერაპიის ავგარ-გიანობის საკონტროლო გადაწყვეტას. ამ მიმართულებით ცოდნის გაფართოების მიზნით, ჩვენ აღვწერეთ 57 წლის პაციენტის კლინიკური შემთხვევა აღხმე-ის დიაგნოზით, დაბალი ხარისხის მეტასტაზით პერიტონეუმის იმპლანტი და ბადექონში. პაციენტს ჩაუტარდა ლაპაროტომია, ჰისტოლოგიური სალ-პინგო-ოფორტულომია, მცირე მენჯის პერიტონეუმექტომია და ომენტექტომია. ოპერაციის შემდეგ ყოველდღიურად დაინიშნა 1 მგ ანასტროზოლი 24 თვის განმავლობაში. დაკვირვება მიმდინარეობდა მედიკამენტური თერაპიის პროცესში და თერაპიის დამთავრებიდან პილე 2 წლის მანძილზე. ყოველ 6 თვეში კეთდებოდა საკონტროლო კლინიკები - მუცლის დრუს და გულმკერდის კომ-პიუტერული ტომოგრაფია, მცირე მენჯის მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია, საშოს ქსოვილის ციტოლოგიური ანალიზი, სისხლის საერთო ანალიზი, სისხლში კალციუმის დონის განსაზღვრა. დაკვირვების განმავლობაში დაავადების პრო-გრესიონების ნიშნები არ გამოვლენილა. ამგვარად, კვლევის მონაცემები გვაფიქ-რებინებს, რომ ადიუგანტური თერაპია ანასტროზოლით შესაძლებელია წარ-მატებით იქნას გამოყენებული აღხმე-ის მკურნალობაში.

**საკვანძო სიტყვები:** ენდომეტრიული სარკომა, ადიუგანტური თერაპია

საშვილოსნოს სარკომა აერთიანებს არაეპითელური გენეზის არაერთგვა-როვან, მაღალი ავთვისებიანობის სიმსივნეთა ჯგუფს, რომელთა შორის გამოყოფენ ენდომეტრიულ სტრომულ სარკომას, დეიომიოსარკომას,

არადიფერენცირებულ სარკომას, ადენტოსარკომას, რაბდომიოსარკომას და პერივასკულარული ეპითელური უჯრედების სიმსივნეს [2, 12]. აღწერილია მიოფიბრო- და ნეიროფიბროსარკომების ერთეული შემთხვევებიც.

ჰისტოლოგიური მრავალფეროვნების, კლინიკური მიმდინარეობისა და პროგნოზის არაერთგვაროვნების პარალელურად, საშვილოსნოს სარკომა საქმაოდ იშვიათი დაავადებაა და ქალის რეპროდუქციული სისტემის ავთვისებიან დაავადებათა სტრუქტურაში მათი სისტირე 1-3% არ აღმატება. შესაბამისად, ლიტერატურის მონაცემები არ არის მდიდარი და შემოფარგლება ცალკეული ან რამდენიმე კლინიკური შემთხვევის აღწერით. სარკომათა ჰეტეროტოპიურ ჯგუფში განსაკუთრებული იშვიათობით გამოირჩევა ავთვისებიანობის დაბალი ხარისხის ენდომეტრიული სტრომული სარკომა და მისი მკურნალობის ოქროს სტანდარტად, ისევე როგორც ზოგადად საშვილოსნოს სარკომისა, მიჩნეულია ტოტალური ჰისტერექტომია სალპინგო-ორფორექტომიასთან ერთად [1, 3, 17].

დეტალურმა მორფოლოგიურმა და იმუნომოლექულურმა კვლევებმა ცხადყო, რომ აღნიშნული სიმსივნეები ხასიათდება სტეროიდული ჰორმონების რეცეპტორთა ექსპრესიით [5, 13]. შესაბამისად, საფიქრებელია, რომ გესტაციებისა და არომატაზას ინკიბიტორების გამოყენება ადიუვანტურ რეჟიმში გააუმჯობესებს აღნიშნული დაავადების მკურნალობის შედეგებს.

აღნიშნული მიმართულებით, მსოფლიო ლიტერატურაში მოძიებულ იქნა რამდენიმე ნაშრომი, კერძოდ, Spano J.P. და თანაავტორები აღწერენ ამინოგლურეთემიდით ადიუვანტური მკურნალობის 7- და 14-წლიანი ურეციდივო სიცოცხლის ხანგრძლივობის 2 შემთხვევას რადიკალური ჰისტერექტომიის შემდეგ [16].

Leiser A.L. და თანაავტორებს [8] ადიუვანტურ რეჟიმში ანასტროზოლით და მეგესტროლის აცეტატის გამოყენებისას საშუალება მიეცათ მიეღწიათ 2-წლიანი ურეციდივო გამოჯანმრთელებისთვის. Deshmakh et al.-ის მონაცემებით, არომატაზას ინკიბიტორებით და პროგესტინით ადიუვანტური თერაპიის დროს დაავადების რეციდივი განვითარდა შემთხვევათა 14%-ში [4], მაშინ როდესაც მხელოდ ჰისტერექტომიის შემდეგ დაავადების რეციდივი დაუდგინდა ავადმყოფთა 70%-ს. ამავდროულად, არომატაზას ინკიბიტორების გამოყენებამ პროგესტინებთან შედარებით გაახანგრძლივა ურეციდივო პერიოდი, ამას ანალოგიურად ადასტურებენ თავის შრომებში Ishibashi M. et al. [7, 9, 11].

Maluf F.C., Shoji K. და თანაავტორები, აღწერენ შემთხვევას, როდესაც პროგესტინით უეფექტო მკურნალობის შემდეგ გამოყენებულმა ანასტროზოლმა მოახდინა დაავადების ელიმინაცია [15].

ლიტერატურის მონაცემთა ანალიზმა ცხადყო, რომ არომატაზას ინკიბიტორებით ადიუვანტური მკურნალობა შედარებით აუმჯობესებს აღხს-ს

ქირურგიული მკურნალობის შედეგებს. თუმცა, დაკვირვებათა სიმცირე ჯერ არ იძლევა აღნიშნულის კატეგორიული მტკიცების საშუალებას, რის გამოც ყოველი კონკრეტული კლინიკური შემთხვევის აღწერა უდავო ინტერესს და პრაქტიკულ მნიშვნელობას იძენს.

კლინიკური ონკოლოგიის ინსტიტუტში მკურნალობას იტარებდა 57 წლის პაციენტი დიაგნოზით: ავთვისებიანობის დაბალი ხარისხის ენდომეტრული სტრომული სარკომა.

კლინიკაში შემოსვლისას უჩიოდა: არარეგულარულ სისხლიან გამონადენს ვაგინიდან ბოლო 2 თვის განმავლობაში, პერიოდულად ჭარბი რაოდგნობით. პაციენტი მენოპაუზაში იმყოფება 52 წლის ასაკიდან. ულტრაბეგრითი კვლევით ენდომეტრიუმის სისქე 17 მმ-ია. საშვილოსნოს დრუს ასპირაციულ ბიოფსიურ მასალაში ციტოლოგიურად ატიპური უჯრედები ნანახი არ იქნა, რის საფუძველზეც გაუცეოდა ჰისტეროსკოპია, ენდომეტრიუმის დაზიანებული უბნის დრმა რეზექცია, ჰისტომორფოლოგიური დასკვნით – ავთვისებიანობის დაბალი ხარისხის ენდომეტრიული სტრომული სარკომა – LEES, მცირე მენჯის მაგნიტურ-რეზონანსული კვლევით: საშვილოსნოს ტანის ზომა 56x62x55 მმ, გარეთა კონტურები რამდენამდე არასწორი, მარჯვენა კედლის არეში – მპაფიო. მიომეტრიუმის სტრუქტურა არაპომოგენურია. ენდომეტრიუმი სისქით 3 მმ-მდეა. ფუძის არეში ისახება ნორმასთან შედარებით დაქვეითებული სიგნალების წარმონაქმნი არამკაფიო მასის სახით, სისქით 6-7 მმ-მდე. აღნიშნულ არეში J-ზონა არამკაფიოდ დაკბილული სიგნალებით ვლინდება, რაც მიომეტრიუმში ინგაზიის ნიშანია. საშვილოსნოს ყელი სიგრძით 29 მმ-ია, სტრუქტურა ნორმის ფარგლებშია. ჰიპონიტენსიური სტრომული რგოლი შენახულია მთელს პერიმეტრზე. საშოს კედლების პათოლოგიური გასქელება არ ვლინდება.

მარცხენა საკვერცხე გადიდებულია. ისახება შეცვლილი ქსოვილოვან-კისტური სტრუქტურით, ზომით 42x27 მმ, ავლენს ავთვისებიანი სიმსივნური პროცესისთვის დამახასიათებელ დიფუზიის შეზღუდვას, მჭიდროდ ეკვრის საშვილოსნოს ტანს, ერთეულ ჭრილებზე თემოს გარეთა სისხლძარღვებს. მარჯვენა საკვერცხის სტრუქტურა გამკვრივებულია, ზომა – 19x10 მმ.

შარდის ბუმბი სავსეა, კედლები თანაბარი სისქის. შარდსაწვეთების ვიზუალიზებული ნაწილი დილატირებული არ არის.

სწორი ნაწლავის და სიგმური კოლინჯის დისტალური სეგმენტის კედლების პათოლოგიური კეროვანი გასქელება გამოხატული არ არის. მენჯის ლიმფური კვანძები ზომით 10 მმ-მდეა. დუგლასის ფოსოში მინიმალური რაოდენობით ვლინდება გამონაჟონი. დიდი ბადექონის საპროექციო მიდამო იოლად არაპომოგენურია, ვიზუალიზებულ დონეზე გაზომვადი წარმონაქმნები არ ისახება.

რეტრორექტალურად ისახება დაახლოებით  $21 \times 13$  მმ ზომის, T2 რეჟიმში არაპომოგენურად ჰიპოინტენსიური ცილოვანი შიგთავასის მქონე წარმონაქმნი სწორი მკაფიო კონტურებით, სავარაუდოდ, შეესაბამება რეტრორექტალურ კისტას, CA125 42 პაციენტს გაუკეთდა ოპერაცია – ლაპაროტომია, ჰისტოგრამის მიზნით სალპინგო-ოოფორექტომია, მცირე მენჯის პერიტონეუმექტომია, ომენტექტომია.

ჰისტოგრამის კვლევის დასკვნა: დაბალი ხარისხის ენდომეტრიოდელი სტრომული სარკომა, მეტასტაზით მარჯვენა საკვერცხეში, პერიტონეუმის იმპლანტში და ბადექონში. IIIB StpT3BN0MO ადიუვანტური თერაპიის დანიშვნისთვის ჩატარდა იმუნოპისტოქიმიური კვლევა.

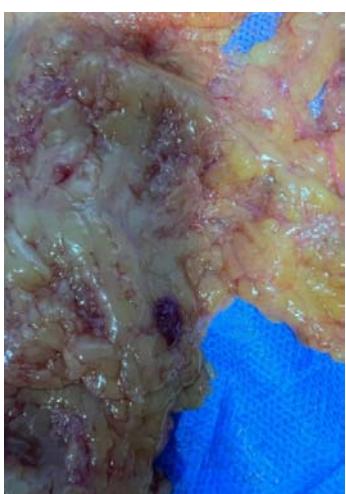
### მაპროსპორალური კვლევა



A

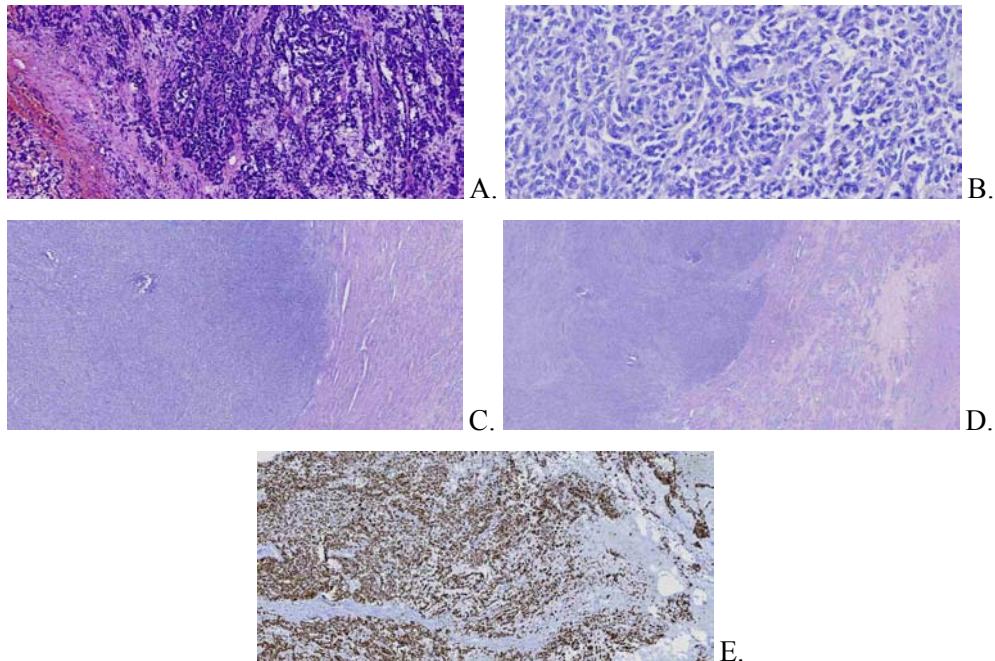


B



C

სურ. 1. საკვლევი მასალის მაკროსკოპული აღწერილობა. A. საშვილოსნოს ტანი დანამატებთან ერთად. ტანი ზომით  $8.0 \times 7.0$  სმ. ყელი – მნიშვნელოვანი დაზიანების გარეშე; საშვილოსნოს ღრუში მაკროსკოპული დაზიანება არ მოჩანს. ნანახია ინტრამურული კვანძი. დანამატი I – საკვერცხე ზომით  $2.5 \times 1.0$  სმ; განაკვეთზე მნიშვნელოვანი დაზიანების გარეშე; ფალოპის მილი სიგრძით 7.0 სმ; B. დანამატი II – საკვერცხე ზომით  $1.5 \times 1.0$  სმ, მიმდებარედ განივ იოგთან ნანახია სიმსივნური კვანძი ზომით 4.3 სმ; ფალოპის მილი სიგრძით 7.0 სმ; განაკვეთზე ნანახია სიმსივნური კვანძი დიამეტრით 12 სმ; C. ბადექონის ქსოვილი ზომით  $7.0 \times 4.0$  სმ განაკვეთზე იმპლანტით. ცალკე ნანახია პერიტონეუმის იმპლანტი.



სურ. 2. საკვლევი მასალის მიკროსკოპული აღწერილობა. მიკროსკოპულად H&E-თ შედებილ პისტოლოგიურ პრეპარატებში ენდომეტრიუმი უპირატესად არ ვიზუალიზდება და მოცილებულია. ერთ უბანში მოჩანს ენდომეტრიუმის ფოკუსები ნეკრობიოზით, ენდომეტრიული უჯრედების პროლიფერაცით. აღნიშნული უბანი მოიცავს მიომეტრიუმის ზედა ფენებს. ქსოვილის სხვა მრავლობით ნიმუშებში ატიპური ზრდა მიომეტრიუმში არ მოჩანს. ცერვიქსი არის მნიშვნელოვანი დაზიანების გარეშე. ცალკე მარცხენა საკვერცხის მიმდებარე ქსოვილი აგებულია მცირე ზომის, ატიპური უჯრედების პროლიფერაცით. ატიპური უჯრედები რუტინული გამოკვლევით არის ენდომეტროიდული ტიპის. სისხლის მილები – სქელი, მიტოზები იშვიათია. წარმოდგენილი სურათით დიფერენციალური დიაგნოზის არეალი მოიცავს ენდომეტროიდულ სტრომულ სარკომას, მაღალ დიფერენცირებულ ფორმას, მოზრდილთა გრანულოზა უჯრედულ სიმსიგნეს და შედარებით იშვიათ სხვა სიმსივნეებს. მსგავსი სურათი ნანახია ფალოპის მილის სანათურში და ასევე პერიტონეუმში (იმპლანტის სახით). ბადექონში ნანახია სიმსივნის იმპლანტი, მეორე საკვერცხე და დანამატი დაზიანების გარეშეა.

პპერაციის შემდეგ ჩატარდა დისტანციური სხივური თერაპია და იმუნო-პისტოქიმიური კვლევის შედეგების გათვალისწინებით ადიუგანტური თერაპიისთვის შეირჩა ანასტროზოლი – არომატაზას ინჰიბიტორი, 1 მგ ყოველდღიურად 24 თვის განმავლობაში.

დაკვირვება მიმდინარეობდა მედიკამენტური თერაპიის პროცესში (24 თვე) და თერაპიის დამთავრებიდან 2 წლის მანძილზე, სულ 48 თვე.

უოველ 6 თვეში ტარდებოდა საკონტროლო კვლევები – მუცლის დრუს და გულმკერდის კომპიუტერული ტომოგრაფია, მცირე მენჯის მაგნიტურ-

რეზონანსული ტომოგრაფია, საშოს ტაკვის ციტოლოგიური კვლევა, სისხლის საერთო ანალიზი, სისხლში კალციუმის დონის განსაზღვრა. პაციენტმა მოაწერა ხელი კვლევაში მონაწილეობაზე და კვლევის შედეგების პუბლიკაციაზე თანხმობის წერილზე.

ცხრილი 1

#### პაციენტის იმუნოპისტოქიმიური ანალიზის მონაცემები

ნიგთიერება	რეაქცია
ვიმენტინი	+
CD56	-
CD34	-
α-ინჰიბინი	-
S100	-
Carletinin	-
αSMA	-
დესმინი	- (რიგ უბნებში მოზაიკური პოზიტიურობით)
CD10	+ (მკვეთრად გამოხატული დადგებითობა)
ER	+
PR	+
WT1	+

მედიკამენტური მკურნალობის მექანიზმების თვეს, საკონტროლო კომპიუტერულ-ტომოგრაფიული და მაგნიტურ-რეზონანსული კვლევით დაავადების პროგრესირების ნიშნები გულმკერდის, მუცლისა და მენჯის ღრუში არ დადგინდა. ასევე პათოლოგია არ გამოვლინდა საშოს ტაკვის ციტოლოგიურ კვლევასა და ლაბორატორიული კვლევების (სისხლის საერთო ანალიზი, ბიოქიმია და კოაგულოგრამა) დროს.

ანალოგიური შედეგი მივიღეთ საკონტროლო კვლევისას, დაკვირვების მე-12 და მე-18 თვეს მეოთხე საკონტროლო კვლევა არ ჩატარდა პაციენტის ქვეყანაში არყოფნის გამო, მაგრამ განახლდა შემდგომ პერიოდში. ადიუგანტური თერაპიის დამთავრებისთვის. მკურნალობის დაწყებიდან წელიწადსა და ორ თვეში კლინიკურ-ლაბორატორიული მონაცემები ნორმაში იყო შემდგომ ორწლიან პერიოდში საკონტროლო კვლევების ჩატარება დაკვირვების პირველი და მეორე წლის ბოლოს. პაციენტი გაფრთხილებულ იქნა, რომ რაიმე უსიამოვნო შეგრძნებების ან ტკივილის, სისხლდენის განვითარების შემთხვევაში დაუყოვნებლივ მიემართა მკურნალი

ექიმისთვის. ჩატარებული საკონტროლო კვლევით კვლავ ვერ გამოვლინდა დაავადების პროგრესირების ნიშნები.

ასევე, ანასტროზოლით მკურნალობის შემდეგ 2 წლის მანძილზე არ დადგინდა დაავადების პროგრესირება. მიღებული მონაცემების საფუძველზე შესაძლებელია ვიფიქროთ, რომ ადხენის პოსტოპერაციული მკურნალობა არომატაზას ინიტიტორი ანასტროზოლით ხელს უშლის დაავადების პროგრესირებას და დადებითად მოქმედებს პაციენტის გადარჩენადობაზე.

## ლიტერატურა

1. Amant F., Coosemans A., Debiec-Rychter M., Timmerman D., Vergote I. Lancet Oncol., 2009, 10 [12], 1188-1198.
2. Conklin C.M., Longacre T.A. Adv. Anat. Pathol., 2014, 21, 383-393.
3. Denschlag D., Thiel F.C., Ackermann S. Guideline of the DGGG, S2k-level, AWMF registry no. 015/074, GeburtshilfeFrauenheilkd. 2015.75.1028-1042.
4. Deshmukh U., Black J., Perez-Irizarry J., Passarelli R., Levy K., Rostkowski A., Hui P., Rutherford T.J., Santin A.D., Azodi M., Silasi D.A., Ratner E., Litkouhi B., Schwartz P.E. Reprod. Sci., 2019, 26 [5], 600-608.
5. Einstein M.H., Barakat R.R., Chi D.S. Int. J. Gynecol. Cancer, 2008, 18, 1065-1070.
6. Ferrero A., Attianese D., Vila M. Gynecol. Pelvic Med., 2021, 4, 37.
7. Ishibashi M., Nakayama K., Shamima Y., Katagiri A., Iida K., Nakayama N., Miyazaki K. Gan. To Kagaku Ryoho, 2008, 35, 857-861.
8. Leiser A.L., Hamid A.M., Blanchard R. Gynecol. Oncol., 2004, 94 [2], 567-71.
9. Leunen M., Breugelmans M., De Sutter P., Bourgoin C., Amy J.J. Gynecol. Oncol., 2004. 95, 769-771.
10. Maluf F.C., Sabbatini P., Schwartz L., Xia J., Aghajanian C. Gynecol. Oncol., 2001, 82, 384-388.
11. Nakamura K., Nakayama K., Ishikawa M., Ishikawa N., Katagiri H., Katagiri A., Kyo S. Oncology Letters, 2016, 12, 3856-3860.
12. Oliva E., Carcangioli M.L., Carinelli S.G. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Lyon, IARC Press. 2014, 135-147.
13. Park J.Y., Baek M.H., Park Y., Kim Y.T., Nam J.H. Virchows Arch., 2018, 473 [1], 61-69.
14. Rizzo A., Pantaleo M.A., Saponara M., Nannini M. World J.Clin. Cases, 2019, 26, 7 [14], 1753-1763.
15. Shoji K., Oda K., Nakagawa S., Kawana K., Yasugi T., Ikeda Y., Takazawa Y., Kozuma S., Taketani Y. Med.Oncol., 2011, 28, 771-774.
16. Spano J.P., Soria J.C., Kambouchner M., Piperno-Neuman S., Morin F., Morel J.F., Martin A., Breau J.L. Med.Oncol., 2003, 20, 87-93.
17. Thiel F.C., Halmen S. Oncol. Res. Treat., 2018, 41, 687-692.

## **ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОМЕТРИАЛЬНОЙ СТРОМАЛЬНОЙ САРКОМЫ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИЕЙ – ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ**

***Мариам Габлишвили, Майя Мchedлишвили, Гия Немсадзе, Нино Киквадзе,  
Гиги Горгадзе, Тамар Рухадзе***

Институт клинической онкологии, Тбилиси, Грузия

### **РЕЗЮМЕ**

Среди сарком матки эндометриальная стромальная саркома низкой степени злокачественности (ЭСС-НЗ) выделяется особенной редкостью встречаемости. «Золотым стандартом» лечения ЭСС-НЗ является хирургическое вмешательство. Вместе с тем, ЭСС-НЗ представляет собой гормон-зависимое заболевание, характеризующееся экспрессией рецепторов ароматаз и стероидов. Этот факт позволяет думать, что адьювантная терапия гестагенами и ингибиторами ароматаз может быть успешной в лечении ЭСС-НЗ. Однако, малочисленность данных мешает решению вопроса в пользу или против адьювантной терапии ЭСС-НЗ. С целью расширения знаний по данному вопросу, мы описали клинический случай пациента 57 лет, с диагнозом ЭСС-НЗ, с наличием метастазов низкой степени в перitoneальном импланте и жировом слое. Пациент подвергся лапаротомии, гистерэктомии, двусторонней салпинго-оофорэктомии, перитонеумэктомии малого таза и оменэктомии. После оперативного вмешательства было назначено лечение анастрозолом, 1 мг ежедневно на протяжении 24 месяцев. Наблюдение велось в процессе медикаментозной терапии и добавочно 2 года после окончания терапии. Через каждые 6 месяцев проводились контрольные обследования – компьютерная томография брюшной полости и грудной клетки, магнитно-резонансная томография малого таза, гистологический анализ маточных тканей, общий анализ крови и определение уровня кальция в крови. За весь период наблюдения не были выявлены признаки прогрессирования заболевания. Таким образом, полученные данные позволяют думать, что адьювантная терапия анастрозолом может быть успешно применена в лечении ЭСС-НЗ.

## **ADJUVANT THERAPY OF LOW GRADE ENDOMETRIAL STROMAL SARCOMA WITH AROMATASE INHIBITORS: A CASE REPORT**

***Mariam Gablishvili, Maia Mchedlishvili, Gia Nemsadze, Nino Kikvadze,  
Gigi Gorgadze, Tamar Rukhadze***

Institute of Clinical Oncology, Tbilisi, Georgia

### **SUMMARY**

Low grade endometrial stromal sarcoma (LG-ESS) is distinguished among uterine sarcomas by its rarity. The “Golden standard” in treatment for LG-ESS is a surgical intervention. At the same time, LG-ESS is hormone dependent, steroid receptors are expressed in LG-ESS, the fact suggests adjuvant therapy with aromatase inhibitors and gestagens may be successful in the treatment of

LG-ESS. However, limited number of clinical reports prevents from conclusions for or against the adjuvant therapy. To extend knowledge in this direction, we report on clinical case of 57 years old patient, diagnosed as having LG-ESS with low grade metastasis in peritoneal implant and omentum. Patient underwent laparotomy, hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, small pelvic peritoneumectomy and omenectomy. Patient was treated with anastrozole, daily dosage – 1 mg, for 24 months after surgery and external beam RT (EBRT). Follow-up observation covered the period of medicamentous therapy and additional 2 years after therapy. Control studies such as computed tomography of chest and abdominal cavity, magnetic-resonance examination of small pelvic, as well as cytological analysis of vaginal tissue, determination of the level of calcium in the blood and blood analysis were performed in every 6-th month of observation. No signs of the disease progression have been revealed. The data obtained suggest that adjuvant therapy with anastrozole might be successful in the treatment of LG-ESS.



## გარემოს ზოგიერთი ფაქტორის უარყოფითი ზეგავლენა აღაშიანის ორგანიზაცია

**მარინე გაგოშიძე, ყარამან ფადაგა**

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბავშვთა და  
 მოზარდთა დეპარტამენტი

**შრომის მიზანი:** ბავშვის ორგანიზმზე მძიმე მეტალების შესაძლო უარყოფითი  
 ზემოქმედების დადგენა.

**მასალა და შეთოვდები:** ბოლო პერიოდში, ლუხუნის ხეობაში მიკრობირთვების კვლევა ჩატარდა 50 მოსწავლეზე – 6 წლის ჩათვლით (22 გოგონა და 28 გაუი). შევისწავლეთ ურთიერთკავშირი სხვადასხვა მიკროელემენტებსა და მუტაგენურ ზემოქმედებას შორის და დაგადასტურეთ მათი ურთიერთკავშირი ორგანიზმზე მოქმედების დროს. ზემოქმედების ინდიკაციონი ჩვენ მიერ გამოყენებულ იქნა თმის დერი, სისხლი, გათვალისწინებული იყო პაციენტის ზოგადი მდგომარეობა. გამოკვლეულ იქნა ბავშვების ანამზეზი, ავადობის სიხშირე და სხვ. თმაში ქიმიურ ელემენტთა შემცველობის თვისობრივი და რაოდენობრივი კვლევისთვის გიყენებდით რენტგენულ-ფლუორესცენტულ საექტროსკოპიას. ანალიზი კეთდებოდა ElvaX-ის ახალი თაობის ანალიზატორით, ენერგო-დისპერსიული რენტგენულ-ფლუორესცენტული საექტრომეტრით. ნიმუშს ვიღებდით კეფის მიღამოდან და საკვლევი თმის მომზადების შემდეგ ბიოსუბსტრატებში განვსაზღვრავდით მძიმე მეტალების შემცველობას. ციტოგენეტიკური ააარატის ცვლილებებს ვიკვლევდით მიკრობირთვების მეთოდით. სტატისტიკური კვლევის შეთოვდები: რაოდენობრივი მაჩვენებლებისთვის ვითვლიდით საშუალოს, საშუალო კვადრატულ გადახრას, ნორმასთან შედარებას ვახდენდით t-სტიუდენტის კრიტერიუმით ერთი ამონარჩევისთვის. მათემატიკური უზრუნველყოფა განხორციელდა პროგრამების პაკეტის SPSS22-ის გამოყენებით.

**შედეგები:** დადგინდა მძიმე მეტალებისა და მეტალოიდების, პირგელ რიგში, დარიშხანის უარყოფითი ზეგავლენა ბავშვთა ჯანმრთელობაზე. დადგინდა, რომ ეს ფაქტორები იწვევს გენეტიკურ დარღვევებსაც. რეგრესიულმა ანალიზმა გვიჩვენა, რომ ბირთვების რაოდენობა დამოკიდებულია დარიშხანის კონცენტრაციაზე, კერძოდ, დარიშხანის კონცენტრაციის ზრდა იწვევს მიკრობირთვების რაოდენობის მატებას.

**დასკვნა:** მძიმე მეტალების ზემოქმედება ბავშვის ორგანიზმზე იწვევს ან პროვოცირებას უკეთებს სხვადასხვა დააგადებებს, ასევე განაპირობებს გენეტიკურ დარღვევებს.

**საკვანძო სიტყვები:** მძიმე მეტალები, ბავშვის ჯანმრთელობა, გენეტიკური დარღვევები

გარემოს ზოგიერთი ფაქტორი შეიძლება განხილული იყოს, როგორც „რისკის ფაქტორი”, რომელსაც გარკვეულ პირობებში შეუძლია ჯანმრთელობის მდგომარეობის გაუარესების პროცესირება ან დაავადების განვითარების ალბათობის გაზრდა [1, 3].

ეკოლოგიური პათოლოგია შეიძლება მოიცავდეს ნებისმიერ სისტემას თუ ორგანოს და სიმპტომები წააგავდეს ნებისმიერ დაავადებას. ამ კავშირის დადგენა შეიძლება აღმოჩნდეს მნიშვნელოვანი დაავადების დადგენის დროს [1, 2, 9]. გარემოს მაგნე ზემოქმედების მიზეზებში მძიმე მეტალებს მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია [8]. არსებობს თუ არა ურთიერთკავშირი სხვადასხვა მიკროელემენტებსა და მუტაციებს შორის, მოქმედებს თუ არა მძიმე მეტალები გენომზე – ამ საკითხებზე ინფორმაცია ძალიან მწირია.

სამწუხაროდ, გარემოს დაბინძურების საკითხი საქართველოშიც აქტუალურია. არასახარბიერო მდგომარეობაა ქიმიური პოლუტანტებით გარემოს დაბინძურების მხრივ. უამრავი საწარმო დაიხურა, ხოლო ტოქსიკური ნარჩენები კი მიტოვებულია.

რაჭაში, ლუხუნის ხეობის ტერიტორიაზე იყო დარიშხანის მომპოვებელი საბადო და წლების მანძილზე მუშაობდა დარიშხანის გადამამუშავებელი ქარხანა. წარმოების პროცესი გარემოსთვის მიუდებელი იყო. 1991 წლის მიწისძვრის დროს (9 ბალი რიხტერის შკალით) ქარხანა დაინგრა, წარმოების ნარჩენები კი მიტოვებული დარჩა და მიუხედავად დასუფთავების მცდელობისა, კონსტატირებულია გარემოს დაბინძურება დარიშხანის ნარჩენებით.

აღნიშნულ რეგიონში წლების განმავლობაში ჩვენი ჯგუფი – ეკოლოგიური, სამედიცინო, კულტურული განვითარების კავშირი „კარიბჭე“, სამედიცინო უნივერსიტეტი, პედიატრები, ციტოგენეტიკოსები, ეკოლოგები და სხვა სპეციალისტები აწარმოებდა კომპლექსური ხასიათის კვლევებს დარიშხანით დაბინძურებულ ტერიტორიაზე მაცხოვრებელ ბაგშეთა მოსახლეობის ჯანმრთელობისა და ავადობის შესწავლის მიზნით. ჩვენი შრომის მიზანი იყო: ეკოლოგიურ და სხვადასხვა გარემო ფაქტორების უარყოფითი ზემოქმედების აღრეული ამოცნობა და სწრაფი დიაგნოსტიკა პრევენციისა და დახმარების დროულად აღმოჩენისთვის.

## მასალა და მათოდება

მძიმე მეტალების უარყოფით ზემოქმედებას ორგანიზმზე 23 წლის განმავლობაში ვიკვლევდით [1, 2, 9]. დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა ლუხუნის ხეობაში დარიშხანის სამთო-ქიმიური წარმოების მიმდებარე ტერიტორიაზე მცხოვრები სასკოლო ასაკის (6-დან 18 წლამდე) 143 ბავშვი (I ჯგუფი) და ხეობიდან 50 კმ-ით დაშორებულ ტერიტორიაზე (ამბროლაური და მიმ-

დებარე სოფლები) დარიშხანის შესუსტებული მოქმედების პირობებში, იგივე სოციალურ-ეკონომიურ პირობებში მცხოვრები იმავე ასაკის, ანალოგიური მახასიათებლების მქონე 735 ბავშვი (II ჯგუფი). სულ შესწავლილი იყო 878 ბავშვი და მოზარდი. საკვლევ ჯგუფში გამოვლინდა ჯანმრთელობის თვალსაჩინო პრობლემები.

ბოლო პერიოდში ლუხუნის ხეობაში მიკრობირთვების პელევა ჩატარდა 50 მოსწავლეზე – 6 წლიდან 16 წლის ჩათვლით (22 გოგონა და 28 ვაჟი). მიმოვისილეთ და შევისწავლეთ მრავალრიცხოვანი ლიტერატურა და ჩავატარეთ საკუთარი კალევები გარემოს სხვადასხვა ფაქტორების უარყოფითი ზეგავლენის შესახებ [8]. შევისწავლეთ ურთიერთკავშირი სხვადასხვა მიკროელემენტებსა და მუტაგენურ ზემოქმედებას შორის.

ზემოქმედების ინდიკატორად ჩვენ მიერ გამოყენებულ იქნა თმის ღერი, სისხლი, პაციენტის ზოგადი მდგომარეობა. გამოკვლეულ იქნა ბავშვების ანამნეზი, ავადობის სიხშირე და სხვ.

თმაში ქიმიურ ელემენტთა შემცველობის თვისობრივი და რაოდენობრივი კალევისთვის გოყენებდით რენტგენულ-ფლუორესცენტულ სპექტროსკოპიას. ანალიზი კეთდებოდა ElvaX-ის ახალი თაობის ანალიზატორით, ენერგოდისპერსიული რენტგენულ-ფლუორესცენტული სპექტრომეტრით. ნიმუშს ვიღებდით კეფის მიღამოდან და საკვლევი თმის მომზადების შემდეგ ბიოსუბსტრატებში გსაზღვრავდით მძიმე მეტალების შემცველობას [1, 3].

ეგზოგენური ფაქტორების ზემოქმედების შედეგად ადამიანის ორგანიზმი ვითარდება ციტოგენეტიკური აპარატის გარკვეული ცვლილებები, რომლის მონიტორინგის განსახორციელებლად გამოვიყენეთ მიკრობირთვების მეთოდი. მიკრობირთვები ჩნდება უჯრედული გაყოფის დროს ცალკეული ქრომოსომების გაყოფის პროცესისგან ჩამორჩენით ან აცენტრიული ფრაგმენტებით. მიკრობირთვები შეიძლება შესწავლილ იქნას ლიმფოციტებში და პირის ღრუს ექსფოლაციურ უჯრედებში [7].

სტატისტიკური კვლევის მეთოდები: რაოდენობრივი მაჩვენებლებისთვის ვითვლიდით საშუალოს, საშუალო კვადრატულ გადახრას, ნორმასთან შედარებას ვახდენდით t-სტიუდენტის კრიტერიუმით ერთი ამონარჩევისთვის. მათემატიკური უზრუნველყოფა განხორციელდა პროგრამების პაკეტის SPSS22-ის გამოყენებით.

## შედეგები და მათი განხილვა

რაჭაში ლუხუნის ხეობაში და ამბოლაურსა და მის მიმდებარე ტერიტორიაზე მცხოვრებ ბავშვებში, იქ, სადაც გარემოს მუტაგენი დარიშხანია, ჩატარდა ციტოგენეტიკური კვლევები. გამოვლენილი ქრომოსომული აბერაციები და მიკრობირთვების დონის მატება როგორც ლიმფოციტებში,

ასევე ბუკალურ უჯრედებში მიუთითებდა მუტაგენის ზემოქმედების ფაქტები. დადგინდა ციტოგენეტიკური ცვლილებების (ბუკალური მიკრობირთვების რაოდენობის) სარწმუნო კორელაცია ხშირ ავაღობასთან ( $R = 0.789$ ;  $p < 0.000001$ ). განხორციელდა მიკრობირთვების შესწავლა პირის დრუს ბუკალურ ექსფოლაციურ უჯრედებში მონიტორინგის მიზნით (ცხრილი 1).

#### ცხრილი 1

##### მიკრობირთვების საშუალო მაჩვენებლების შედარება წლების მიხედვით

წლები	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	t	p
2015	15	10.00	46.00	24.53	10.629	0.71	0.4844
2011	50	2.00	35.00	22.38	8.967		

პაციენტთა საშუალო რაოდენობა, რომელთაც აღმოაჩნდათ მიკრობირთვები, ძველ მონაცემებთან შედარებით, სარწმუნოდ არ განსხვავდება, თუმცა არსებობს მომატების ტენდენცია.

აღსანიშნავია, რომ მოიმატა ერთჯერადად აღმოჩენილი მიკრობირთვების რაოდენობამ. თუ ძველ მასალაში მათი მინიმალური რაოდენობა 2-ის ტოლი იყო, ბოლო მონაცემებით 10-ია, ხოლო მაქსიმალური რაოდენობა თუ ძველი მონაცემებით 35-ს არ აღემატებოდა, ახალი მონაცემებით 46-ს შეადგენს. გარდა ამისა, 10 შემთხვევაში დაფიქსირდა 2-2 მიკრობირთვის არსებობა, ხოლო 4 შემთხვევაში – 3-3.

მიკროელემენტებისა და მიკრობირთვების საშუალო მაჩვენებლების კორელაციური მატრიცის შესწავლით აღმოჩნდა, რომ მიკრობირთვების რაოდენობა სარწმუნო დადებით კორელაციას ამჟღავნებს დარიშხანის კონცენტრაციასთან.

რკინის კონცენტრაცია დადებით კორელაციაშია სპილენძთან და გოგირდთან, სპილენძი გოგირდთან. დარიშხანის კონცენტრაცია დადებით კორელაციაშია ბრომის კონცენტრაციასთან, კალციუმის კონცენტრაცია უარყოფით კორელაციაშია თუთიის კონცენტრაციასთან (ცხრილი 2).

რეგრესიულმა ანალიზმა გვიჩვენა, რომ ბირთვების რაოდენობა დამოკიდებულია დარიშხანის კონცენტრაციაზე. კერძოდ, დარიშხანის კონცენტრაციის ზრდა იწვევს მიკრობირთვების რაოდენობის მატებას.

**მიკროელემენტებისა და მიკრობირთვების საშუალო მაჩვენებლების  
კორელაციური მატრიცა**

		ბირთვი	Ca	Zn	K	Fe	Cu	Se	Mn	Cr	S	Br	Sr
ბირთვები	r												
	p												
Ca	r	-0.569											
	p	0.239											
Zn	r	0.629	-.958**										
	p	0.181	0.003										
K	r	-0.102	-0.500	0.323									
	p	0.847	0.313	0.533									
Fe	r	-0.094	-0.095	0.069	0.018								
	p	0.860	0.857	0.896	0.973								
Cu	r	-0.052	0.196	-0.222	-0.234	.912*							
	p	0.921	0.710	0.672	0.656	0.011							
Se	r	-0.434	-0.327	0.137	0.487	-0.070	-0.269						
	p	0.390	0.526	0.796	0.327	0.894	0.606						
Mn	r	0.707	-0.592	0.756	-0.321	0.274	0.154	-0.329					
	p	0.116	0.215	0.082	0.535	0.599	0.771	0.525					
Cr	r	-0.098	0.094	0.025	0.264	0.256	0.132	-0.523	0.027				
	p	0.853	0.859	0.962	0.613	0.625	0.803	0.287	0.960				
S	r	-0.120	0.195	-0.169	-0.218	.939**	.963**	-0.338	0.213	0.345			
	p	0.820	0.711	0.749	0.678	0.005	0.002	0.513	0.685	0.503			
Br	r	0.742	-0.087	0.156	-0.084	-0.546	-0.373	-0.603	0.189	0.093	-0.421		
	p	0.091	0.870	0.768	0.874	0.262	0.467	0.205	0.719	0.861	0.406		
Sr	r	-0.128	0.091	-0.291	-0.012	0.544	0.675	0.321	-0.213	-0.513	0.475	-0.404	
	p	0.809	0.865	0.575	0.983	0.265	0.141	0.535	0.686	0.298	0.341	0.427	
As	r	.890*	-0.188	0.303	-0.310	-0.345	-0.179	-0.679	0.505	0.005	-0.227	.927**	-0.320
	p	0.017	0.722	0.559	0.550	0.503	0.735	0.138	0.307	0.992	0.666	0.008	0.537

## ცხრილი 3

**ბირთვების ოაოდენობის დამოკიდებულება დარიშხანის კონცენტრაციასთან. წრფივი რეგრესიის კოეფიციენტები**

	წრფივი რეგრესიის კოეფიციენტები		t	p
	B	Std. Error		
(Constant)	11.800	3.278	3.599	0.023
As	6.278	1.604	3.914	0.017

**დასკვნები**

დაბინძურებული გარემოს ზემოქმედება იწვევს მძიმე მეტალების დაგროვებას ორგანიზმში, რაც აისახება პაციენტის ზოგადი მდგომარეობის გაუარესებაში, სხვადასხვა ფორმით წარმოდგენილ პრობლემებში, რომლის მიზეზს სხვა დაავადგებებში ეძებენ, მაგრამ არ უკავშირებენ მძიმე მეტალებს, რაც აისახება თმასა და სისხლში მათი კონცენტრაციის მომატებაში, მათ ერთობლივ მოქმედებაში ორგანიზმზე.

ჩატარებული კვლევების საფუძველზე დადგინდა მძიმე მეტალებისა და მეტალოიდების, პირველ რიგში, დარიშხანის უარყოფითი ზეგავლენა ბავშვთა ჯანმრთელობაზე. დადგინდა, რომ ეს ფაქტორები იწვევს გენეტიკურ დარღვევებსაც.

ვიმედოვნებო, ჩვენი კვლევები საკუთარ წვლილს შეიტანს გარემოს დაცვითი ძირითადი საკითხების დროულად გამოვლენის, ექოლოგიური პათოლოგიის სწრაფი დიაგნოსტიკის საკითხებში, რაც პრევენციისა და დახმარების ოპტიმიზაციის საშუალებას მოგვცემს.

**ლიტერატურა**

1. გ. გაგოშიძე მ., ზედგინიძე ა., მანჯავიძე ნ., ანთელავა გ., გვიმრაძე ხ. ექოლოგია და ბავშვები (დარიშხანით დაბინძურებულ გარემოში მცხოვრებ ბავშვთა და მოზარდთა ჯანმრთელობის მონიტორინგი და შეფასება), თბილისი, 2011.
2. Гагошиძэ М., Манжавиძэ Н., Зедгидзе А., Гвишрадзе А., Антелава Г. Georgian Med. News, 2009, 4 (169), 56-60.
3. Bailer J., Witthöft M., Rist F. J.Psychosom. Res., 2008, 65, 425.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Phthalates Factsheet. [https://www.cdc.gov/biomonitoring/Phthalates\\_FactSheet.html](https://www.cdc.gov/biomonitoring/Phthalates_FactSheet.html).
5. Centers for Disease Control and PreventicNational health and nutrition examination survey. <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm>.
6. Eis D., Helm D., Mühlings T. et al. Int. J.Hyg. Environ. Health, 2008, 211, 658.

7. *Gagoshidze M., Antelava M., Manjavidze N., Aladashvili L., Taboridze I.* Annals of Biomed. Research, 2005, 4, 202-206.
8. *Pagava K., Urushadze T., Bakradze E.* Impact of Heavy Metals in Soil on Health of Children and Adolescents: Example of Georgia. LAP LAMBERT Academic Publishing 2020
9. *Zedginize A., Gagoshidze M., Antelava M., Taboridze I., Aladashvili L.* Chromosome Research, 2005, 13, 112-113.

## **НЕГАТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА**

***Марине Гагошидзе, Караман Пагава***

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра детской и подростковой медицины

### **РЕЗЮМЕ**

Цель: определить возможное негативное влияние тяжелых металлов на детский организм.

*Материал и методы.* Под наблюдением находилось 50 детей в возрасте от 6 до 16 лет. Изучена взаимосвязь различных микроэлементов с мутагенными эффектами и подтверждена их взаимосвязь при воздействии на организм. В качестве материала для исследования мы использовали прядь волос и кровь. Для качественного и количественного исследования содержания химических элементов в волосах использовали рентгенофлуоресцентную спектроскопию. Пробу брали с затылка и после анализа волос определяли содержание тяжелых металлов в биосубстратах. Микроядерным методом изучали изменения цитогенетического аппарата. Статистические методы исследования: по количественным показателям рассчитывали среднее, среднеквадратичное отклонение по сравнению с нормой – t критерия Стьюдента для одной выборки. Статистический анализ проводили с помощью пакета программ SPSS-22.

*Результаты.* Определено негативное влияние тяжелых металлов и металлоидов, в первую очередь, мышьяка на здоровье детей. Также установлено, что эти факторы вызывают и генетические нарушения. Регрессионный анализ показал, что увеличение количества ядер зависит от концентрации мышьяка, в частности, увеличение концентрации мышьяка приводит к увеличению количества микроядер.

*Выход.* Воздействие тяжелых металлов на детский организм вызывает или способствует возникновению различных заболеваний, в том числе генетических нарушений.

## **THE NEGATIVE IMPACT OF SOME ENVIRONMENTAL FACTORS ON THE HUMAN BODY**

*Marine Gagoshidze, Karaman Pagava*

Tbilisi State Medical University, Department of Child and Adolescent Medicine, Georgia

### **SUMMARY**

Aim: To determine the possible negative effects of heavy metals on the child's body.

Material and methods: There were 50 children under observation, ranging in age from 6 year to 16. We studied the relationship between various microelements and mutagenic effects and confirmed their relationship during the action on the body. We used a strand of hair and blood, as a material for the investigation. For the qualitative and quantitative research of the content of chemical elements in hair, we used X-ray fluorescence spectroscopy. We took a sample from the nape of the neck and after analysis of the hair, we determined the content of heavy metals in the biosubstrates. We studied the changes of the cytogenetic apparatus using the micronucleus method.

Statistical research methods: For quantitative indicators, we calculated the mean, the mean square deviation, compared with the norm – t Student's criterion for one sample. Statistical analysis was carried out using the SPSS 22 software package.

Results: The negative impact of heavy metals and metalloids, primarily arsenic, on children's health was determined. Also it was determined that these factors cause the genetic disorders, as well. Regression analysis showed that the increase of the number of nuclei depends on the concentration of arsenic, in particular, an increase in the concentration of arsenic leads to an increase in the number of micronuclei.

Conclusion: The impact of heavy metals on the child's body causes or contributes to various diseases, and the genetic disorders, as well.

## გალექტინ-3 აქტიონის აორტის ანევრიზმის თანახმადი ანთებითი რეაქციების და კალციფიკაციის (იმუნოპოსტრეჟიმიური იდენტიფიკაცია) კორაში

**ლიანა გოგიაშვილი, თამუნა გგიანიშვილი, მანანა ლევაბუაძე,  
 თამარ მაჭავარიანი, თინათინ კვაჭაძე, ელენე ნიკობაძე,  
 ქართული მედიცინის უნივერსიტეტი, თბილისი**

სსიპ ივანე ჯავახიშვილის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი,  
 ალექსანდრე ნათიშვილის მორფოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

**შესწავლით აღმავალი აორტის ანევრიზმულად შეცვლილი მიკროსტრუქტურა (H&E) და Galectin-3 იმუნოპისტოქიმიური პროფილი 120 რეტროსპექტულ ქსოვილოვან ოპერაციულ ნიმუშზე, პაციენტების ასაკი – 45-70 წელი, 21 შემთხვევა – კედლის დისრუპტული ცვლილებებით.**

გამოყოფილი იყო დაკვირვების 3 ჯგუფი: საკონტროლო ( $n = 7$ ), სტაბილური ( $n = 12$ ) და არასტაბილური ათეროსკლეროზული ფოლაქით ( $n = 10$ ) შესაბამისი ჰისტოპათოლოგიური ცვლილებების სურათით.

გამოიკვეთა Galectin-3 ფოკალური დიფერენციული ექსპრესია აორტის კედლის დაზიანებულ და ნაკლებად დაზიანებულ უბნებში სიგნალის მაქსიმალური ეფექტურობით, t. media-ს ექსტრაცელულურ მატრიქსსა და გლუკოზნორვან უჯრედებში საშუალო ინტენსივობით – შერჩენილი v. vasorum-ის კედლებში. სიგნალის მინიმალური უარყოფითამდე აქტიონია გამოვლინდა დისრუპტული უბნების ირგვლივ ელასტიკურ ქსოვილში, ფოლაქის და ლიპიდური ლაქების ირგვლივ. Galectin-3-ის ექსპრესია იყო შერჩევითად მაღალი პროაზონებითი უჯრედებისა და ნეოგასტულარიზაციის უბნებში, რაც ანევრიზმული აორტის კედლებში გლიკან-გალექტინის რეცეპტორთა სარეგულაციო მულტიგალენტურ აქტიონაზე მიუთითებს.

**საკვანძო სიტყვები:** აორტის ანევრიზმა, იმუნოპისტოქიმია, გალექტინ-3

გალექტინდაკაგშირებული პროტეინები (Galectin Related Proteins (GRP)) ევოლუციიურად ჩამოყალიბდა, როგორც ბიომოლეკულების კლასი, რომლის დანიშნულებაა გააადგილოს ინფორმაციის გაცვლა უჯრედის ირგვლივ სივრცეებში [6, 10].

გლიკანები მონაწილეობს დაავადებათა განვითარებასა და პროგრესიაში და აქვთ კავშირი მრავალ პათოფიზიოლოგიურ პროცესთან: ინფექცია, კიბო თუ აუტოიმუნური დარღვევები [1, 3].

შესწავლით ე.წ. "Sugar Code" ბიოქიმია, სტრუქტურა, ლოკალიზაცია ადამიანის სხვადასხვა ქსოვილების უჯრედთა მემბრანებში [7, 4]. კონცეფციის თანახმად, გლიკოფენოტიპი არის უხვი საინფორმაციო რესურსი *in situ* გლიკან-ლექტინური კავშირებისა და ტოპოგრაფიის ამოსაცნობად [2, 11]. აღსანიშნავია, რომ ფილოგენეტურ ჭრილში გალექტინის სტრუქტურის კვლევამ გამოავლინა გალექტინის მოლეკულების სხვადასხვა პროფილით არსებობა, რაც აღინიშნა როგორც ტერმინოლოგიურად, ასევე გალექტინის (ლექტინის) რეცეპტორების ამომცნობი ფუნქციის ოვალსაზრისითაც [6, 12].

ექსპერიმენტულად შესწავლით დექტინის ოჯახის პროტეინდამაკავშირებელი უნარის მქონე ცალკეული წევრი [4]. როგორც ზემოთ აღინიშნა, გამოვლინდა უჯრედის სახეობაზე დამოკიდებული განსხვავებები, რაც შეესაბამება კონცეფციას, რომ უჯრედული გლიკოკონიუგაციები იკითხება ქსოვილის ლექტინების ფუნქციური წყვილების მიერ [3].

არსებობს მოსაზრება ადჰეზიურ ცილოვან მოლეკულებსა და ზედაპირულ სასიგნალო ცილებს შორის მრავალსაფეხურიან კავშირებზე, გალექტინების ჩართვაზე უჯრედების პოპულაციურ კონტაქტებში (არაკოვალენტურ ასოციაციურ პომოდიმერში), ცილოვან-ლიგანდში [7, 8].

Galectin-3 (Gal-3) არის  $\beta$ -გალაქტოზიდების შემაკავშირებელი პროტეინი ლექტინების ოჯახიდან, რომელიც ურთიერთქმედებს უჯრედული ზედაპირის რეცეპტორებთან და ექსტრაცელულური მატრიქსის (ECM) პროტეინებთან [4]. კონკრეტულ პათოლოგიურ პროცესში გალექტინის და ლექტინის მონაწილეობა დადასტურებულია მრავალი კვლევით, სახელდობრ, Papaspyridonos M., Mc Neill et al. (2007) დაადგინეს, რომ Gal-3 ჩართულია უჯრედთა ადჰეზიის, აპოპტოზის და ქემოტაქსისის პროცესში [14]. Gal-3 მონაწილეობს ჭრილობის შეხორცებისა და კანის კოლაგენის ორგანიზაციის პროცესში, მათ შორის, რაოდენობის მკვეთრი მატების გზით [5].

Gal-3 დონე ათეროსკლეროზის დროს იზრდება აგრეთვე მიოკარდიუმის ბიოპტატებსა და აორტის ქსოვილში. Gal-3 ასრულებს უმნიშვნელოვანეს როლს სისხლძარღვთა (აორტის) კედლის გლუკოუნოვან უჯრედებში CM კომპონენტების რაოდენობრივ მატებაში [10, 13].

მაღალი Gal-3 დონე ასოცირებულია აორტის სარქვლის ტრანსკაოტ-ტერული იმპლანტაციის გამოსავალთან, ადასტურებს რა Gal-3 ცვლილებათა მნიშვნელოვან როლს ათეროსკლეროზის პროგრესიაში [9].

ბოლო ათწლეულში გაიზარდა ინტერესი არითმოგენული კარდიომიო-პათოსა და მწვავე კორონარული სინდრომის Gal-3, როგორც სიმძიმის და პროგნოზული მარკერის გამოკვლევის მიმართ [15].

საკუთარი გამოცდილება და ლიტერატურის მონაცემები საშუალებას გვაძლევს დავასკვნათ, რომ Gal-3-ის ინციპიცია და სისხლძარღვთა ათეროსკლეროზის თანმხლები ანთებითი რეაქციები, ფიბროზი და კალციფიკაცია მიზანმიმართულად შესწავლილი არ არის, ხოლო მონაცემების სტრუქტურული შეფასება სადღეისოდ არადამატმაყოფილებელია.

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, შეიძლება დავასკვნათ, რომ გულმკერდის აორტის ანევრიზმის (AAA) განვითარების პროგნოზი პრაქტიკულად შეუძლებელია. უფრო მეტიც, არ არსებობს AAA სპეციფიკური მკურნალობის ვარიანტები, გარდა ქირურგიულისა.

### **ნაშრომის მიზანი და ამოცანები**

კვლევის ჰიპოთეზა ჩამოყალიბდა შემდეგი სახით: უჯრედის ზედაპირთან ურთიერთქმედების პროცესში მონაწილე ლექტინების აქტიურობის გამოკვლევა, გლიკან-ლექტინის ჯაჭვის იმუნოპისტოქიმიური და მოლექულურ-ბიოლოგიური იდენტიფიკაცია, როგორც საკვანძო საბაზისო გზა ანევრიზმის პროგრესიის შეფასებისთვის.

დასახული იყო შემდეგი კონკრეტული ამოცანები:

- 1) განსხვავებული სიმძიმის, ანევრიზმული დაზიანების დროს აორტის კედლის ამომფენი „ნორმული“ და პათოლოგიურად შეცვლილი ენდოთელიუმის კვლევა დაზიანების ფორმისა და სტადიის გათვალისწინებით
- 2) ენდოთელიუმის, სუბენდოთელური და კუნთოვანი შრეების ექსტრაცელულურ მატრიქსში ენდოგენური ლექტინების (Gal-3) ცვლილებათა პროფილის შეფასება
- 3) Gal-3 იმუნოპისტოქიმიური პროფილის დადგენა მსხვილი არტერიის – აორტის კედელში ანევრიზმის დროს ასაკის – ასაკი/სქესის შეფასების კონტროლით.

### **გასაღა და გეთოდება**

პაციენტების საერთო რაოდენობა იყო: რეტროსპექტული მასალა – 120 მამაკაცი 45-70 წლამდე ასაკის. დიაგნოზი – გულმკერდის აორტის ანევრიზმა, აქედან 21 – კედლის დისსექცია. პაციენტთა 20% იყო 65 წლის ასაკამდე. ყველა შემთხვევა შეფასებულია კარდიოქირურგიული კონსენსუსის მიერ. გათვალისწინებული იყო ანევრიზმის ზომა: მცირე ანევრიზ-

მები (დიამეტრი – 3.5-4.8 სმ), დიდი ზომის ანევრიზმები (დიამეტრი >5 სმ). მასალა მოპოვებულია ზ. ცხაკაიას დასავლეთ საქართველოს ინტერვენციული მედიცინის ცენტრის (ქ. ქუთაისი) და გ. ჩაფიძის „გულის ცენტრის“ კარდიოქირურგიული განყოფილებებიდან (2015-2020 წწ.).

მასალის დამუშავება მოიცავდა შემდეგ ეტაპებს: აღმავალი აორტის ანევრიზმული (AAA) კედლის ნიმუშების შეგროვება და კლასიფიკაცია: 1) სტაბილური სეგმენტები და 2) არასტაბილური წყლულოვანი ზედაპირი თრომბოზითა და პერიორაგით. ნიმუშების საერთო რაოდენობა ( $n = 120$ ) არის პაციენტის ან პასუხისმგებელი პირის (ლეტალური გამოსავლის შემთხვევაში) ინფორმირებული თანხმობა. მაკრო- და მიკროსკოპული (H&E) სურათის მიხედვით, აორტის კედლის დაზიანება კლასიფიცირებული იყო, როგორც რუპტურირებული ან არარუპტურირებული.

ქირურგიული გზით ამოკვეთილ აორტის ანევრიზმულ კედელში, მათ შორის, ენდოთელიუმის მემბრანებზე, ანტიGal-3 ანტისეეულები განისაზღვრა იმუნოპეროქსიდაზული რეაქციების შესაბამისი პროტოკოლით (R&D systems; 25 mg/ml; 200 ml galactose). ასევე H&E სერიულ ანათლებზე შესწავლილი იყო დეტალური მიკროსტრუქტურა მწვავე დაზიანებისა და შედარებით შეუცვლელ უბნებს შორის ნიმუშებში.

რადგან ადამიანის აორტის ანევრიზმის ძირითადი მიზეზი არის ათეროსკლეროზული დაზიანება (ლიპიდური ლაქები, ფიბროზული ქუდი), იმუნოპისტოქიმიური კვლევა ჩატარდა 2 ჯგუფის პაციენტებზე – სტაბილური და არასტაბილური (Stable and Unstable Plaque) ფოლაქის ენდოთელიუმზე Gal-3 აქტივიტების დაზუსტებით: საკონტროლო ჯგუფში წარმოდგენილი იყო იმავე პაციენტის აორტის ქსოვილის ნიმუში დისტანციური შედარებით შეუცვლელი მონაკვეთებიდან. ამრიგად, იმუნოპისტოქიმიური კვლევა განხორციელდა: 1) სტაბილური ფოლაქის შემთხვევაში ანევრიზმული აორტის ენდოთელიუმის 12 ნიმუშზე; 2) არასტაბილური ფოლაქის – 10 ნიმუშზე; 3) საკონტროლო ჯგუფი – 7 ნიმუშზე, სულ – 29 ნიმუშზე.

რაოდენობრივი შეფასების მიზნით იმუნოპისტოქიმიური კვლევის შედეგები დაჯგუფდა 5 კატეგორიად: – (უარყოფითი), –+ (ძალიან სუსტი, მაგრამ მნიშვნელოვანი შეღწევადობა), + (სუსტი შეღებვა), ++ (საშუალო დონის შეღებვა), +++ (ძლიერი).

## პგლეზის შედეგები

### H&E მიკროსკოპია

შესწავლილ ნიმუშებში აღინიშნა: а) სტაბილური ლიპიდური ლაქები (Fatty streaks) და ათეროსკლეროზული ფოლაქები (Atherosclerotic plaques) – ყველა

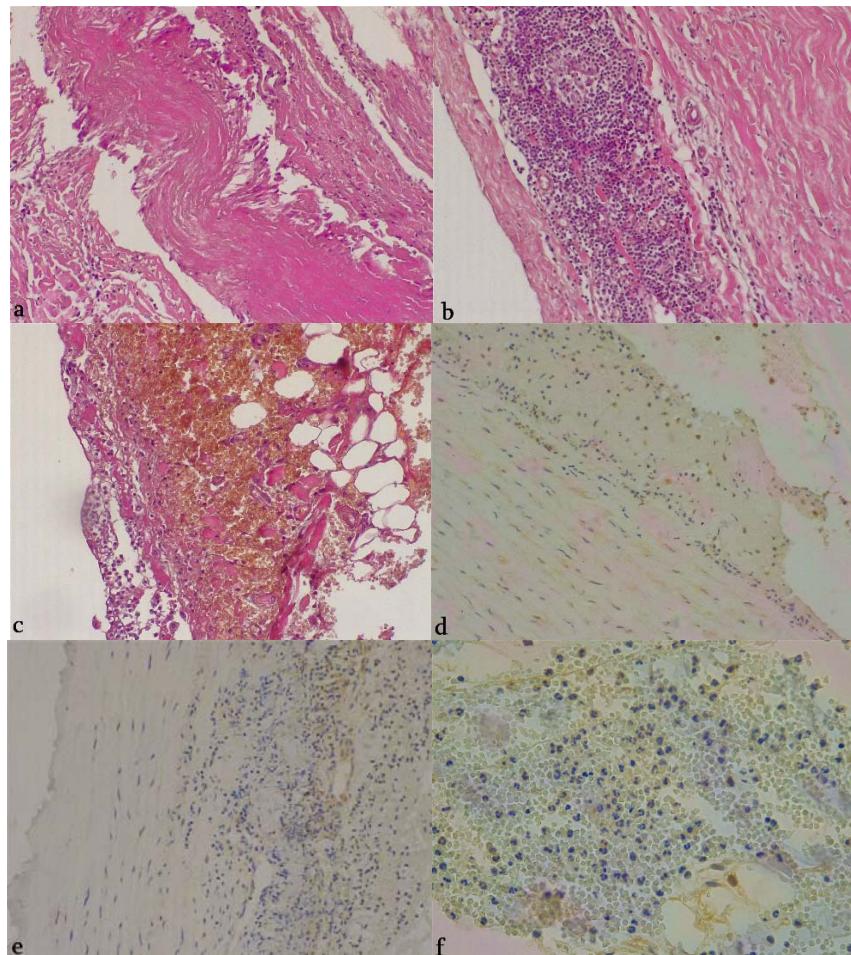
შესწავლით ნიმუშში მეტ-ნაკლები ინტენსივობით აღინიშნებოდა მაკრო-ფაგებისდა „ქაფიანი“ უჯრედების გროვები, უპირატესად v.vasorum-ის სანათურების ირგვლივ. წარმოდგენილია ფოლაქების მთავარი კომპონენტები: გლუკოზუნთოვანი უჯრედები, მაკროფაგები და ლიმფოციტები. ECM შეიცავდა ელასტიკურ და კოლაგენის ბოჭკოებს სხვადასხვა პროპორციებით. არაიშვიათად, ფიბროზულ „ქუდში“ გვხვდებოდა ნეკროზული გულგული (სურ. 1 a). ბ) არასტაბილური – მძიმე ფორმების შემთხვევებში და დისრუპტული გართულებების მქონე პაციენტთა მასალაში აღინიშნა ენდოთელიუმის დეფექტები (სურ. 1 b,c). მიკროსკოპის დიდ გადიდებაზე დაფიქსირდაფიბროზული „ქუდის“ და ანთებითი ინფილტრატის უჯრედთა შეწყმა, ნეოვასკულარიზაცია.

### **იმუნოჰისტოქიმიური (IHC) კვლევის შედეგები**

საკონტროლო ჯგუფში Gal-3 აქტიობის კვლევის პირველ ეტაპზე შესწავლითა მორფოლოგიური სურათის შენარჩუნების ხარისხი და სიგნალის საპასუხო დონე სამივე რეპრეზენტატულ ჯგუფში, რის შედეგად დადგინდა მორფოლოგიური კრიტერიუმის შესაბამისი შენარჩუნებული სტრუქტურები. Gal-3-ის IHC კვლევის შედეგებში აღინიშნა გლიკანის შეკავშირება ლექტინის შემცველ ხსნართან ნახშირწყლოვანი მიმაგრების ადგილების დაბლოკისას.

- ა) სტაბილური ფოლაქის შემთხვევებში ანტიგენ-ანტისხეულების კომპლექსი დაფიქსირდა tunica media-ს ექსტრაცელულურ მატრიქსში (ECM) და ასევე გლუკოზუნთოვანი უჯრედების სუპრანეალეურ ზონაში. ელასტიკური მემბრანების ფრაგმენტებში რეაქცია არასტაბილური იყო (სურ. 1 d). მკვეთრად გამოხატული აფინურობით Gal-3 მიმართ გამოიკვეთა ელასტიკის და შენარჩუნებული ენდოთელიუმის უჯრედები.
- ბ) არასტაბილური ფოლაქის შემთხვევაში Gal-3 მაღალი აფინურობა ქსოვილოვან ლექტინებთან შენარჩუნებული იყო მხოლოდ tunica intima-ს ღრმა უბნებში, ენდოთელიუმის უწყვეტი ზედაპირის მცირე ფორმებსა და ECM ფიბრობლასტებში, რაც წარმოდგენილი იყო ზომიერად დაღებითი რეაქციოთ (სურ. 1 f).

ენდოთელიუმის საფარში Gal-3 სიგნალი არტერიულ და ვენურ v. vasorum-ის კედელში იყო სუსტი, გამოირჩეოდა ზონალობით და შეესაბამებოდა აორტის კედლის დისრუპტული ცვლილებების სიმბიმეს (სურ. 1 e). კველაზე ინტენსიური რეაქცია გამოვლინდა გლუკი კუნთების კლასტერულ ჯგუფებში, კველაზე სუსტი – სუბენდოთელური შრის დაშლილი (ნეკროზული) უბნების მოსაზღვრელ. ელასტიკურ მემბრანებში რეაქცია Gal-3 იყო ზომიერი სუსტამდე, ალაგ – უარყოფითი, ასეთი რეაქცია შეესაბამებოდა ელასტიკური მემბრანების დელამინაციის და აშრევების სურათს.

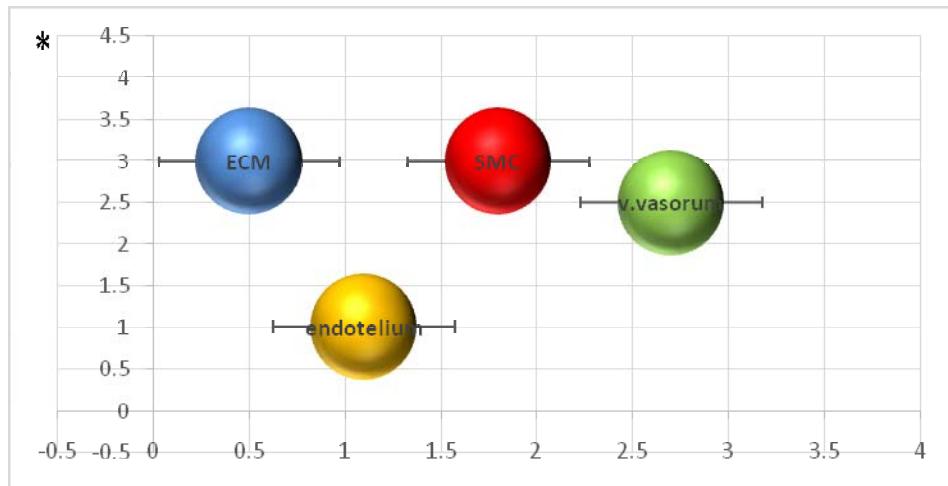


სურ. 1. გულმკერდის აორტის ანევრიზმული კედელი. a. სტაბილური ფოლაქი; H&E. x200. b, c. არასტაბილური ფოლაქი კედლის რეპტურით; H&E. x200. d. Galectin-3-ის აქტიობა, სტაბილური ფოლაქი. e. Galectin 3-ის აქტიობა, არასტაბილური ფოლაქი; d, e. x200. f. Galectin-3-ის აქტიობა, არასტაბილური ფოლაქი; x400. d-f იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია (by Joachim C Manning et al., 2018)

### დასტვა

მიღებული შედეგების მიხედვით, Galectin-3 ქმნის საკუთარ მულტიმერებს ექსტრაცელულურ მატრიქსში, როგორც ეს აღწერილი იყო დაკვირვებებში გლიკანების ბიოსინთეზზე, ააქტივებს რა გალექტინ-გლიკანების ენდოგენურ კომპლექსებს [11, 12]. შედეგები ასევე მიუთითებს Galectin-3 ფოკალური, დიფერენციული რეგულაციის არსებობაზე სისხლძარღვის (აორტის) კედლის დაზიანებულ და ნაკლებად დაზიანებულ უბნებში (სურ. 2). მიღებული შედეგების საბაზისო კონცეფციად შეიძლება იყოს მოსაზრება, რომ გალექტინის ჯგუფის გლიკანების, სახელდობრ, Gal-3 ექსპრესია არა

მარტო ხელს უწყობს, არამედმიუთითებს პროანთებითი გარემოს ჩამოყალიბებაზე ფოლაქის და ლიპიდური ლაქების ირგვლივ [15].



სურ. 2. Galectin-3-ის აქტიობა ანევრიზმულად შეცვლილი აორტის კედლის სხვადასხვა შრეებში. \*IHC აქტიობის მაჩვენებელი ქულებში

ამდენად, Galectin-3-ის, როგორც სარეგულაციო პროტეინის დონე იმატებს მწვავე და ქრონიკული დაზიანებების დროს. დადგინდა, რომ ანევრიზმული აორტის კედლის ენდოთელიუმის ზედაპირზე არსებობს გლიკან-გალექტინის რეცეპტორთა მულტივალენტური აქტიობა, რაც პირდაპირ კავშირშია არა მარტო ენდოთელიუმის, არამედ tunica media-ს უჯრედებისა და ექსტრაცელულური მატრიქსის დაზიანების ხარისხთან.

## ლიტერატურა

1. Dawson H., André S., Karamitopoulou E., Zlobec I., Gabius H.J. Anticancer Res., 2013, 33(8), 3053-9.
2. Fernandez-García C.E., Tarin C., Roldan-Montero R., Martinez-Lopez D., Torres-Fonseca M., Lindhot J.S., Vega de Ceniga M., Egido J., Lopez-Andres N., Blanco-Colio L.M., Martín-Ventura J.L. ClinSci (Lond). 2017;131(22):2707-2719. DOI: 10.1042/CS20171142
3. Gabius H.J., Manning J.C., Kopitz J., André S., Kaltner H. Cell. Mol. Life Sci., 2016, 73, 1989-2016.
4. Gabius H.J., Roth J. Histochemistry and Cell Biology, 2017, 147, 111-117.
5. Gál P., Vasilenko T., Kováč I., Čoma M., Jakubčo J., Jakubčová M., Perželová V., Urban L., Kolář M., Sabol F., Luczy J., Novotný M., Majerník J., Gabius H.J. Molecular Medicine Reports, 2020. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11738>.
6. Godula K. Proc. Natl. Acad. Sci USA. 2018, 115 (11), 2548-2550. <https://doi.org/10.1073/pnas.1801039111>.
7. Ibarrola J., Martínez-Martínez E., Sádaba J.R., Arrieta V., García-Peña A., Álvarez V., Fernández-Celis A., Gainza A., Rossignol P., Ramos V.C., López-Andrés N. Int. J. Mol. Sci., 2017, 18(8), 1664; doi:10.3390/ijms18081664.

8. Kaltner H., Caballero G.G., Sinowatz F., Schmidt S., Manning J.C., André S., Gabius H.J. Biochim. Biophys. Acta, 2016, 1860, 2298-2312.
9. Kaltner H., Kübler D., López-Merino L., Lohr M., Manning J.C., Lensch M., Seidler J., Lehmann W.D., André S., Solís D., Gabius H.J. Anat. Rec., 2011, 294, 427-444.
10. Manning J.C., Caballero G. G., Knospe C., Kaltner H., Gabius H.J. 2018, 217, 66-81. doi: 10.1016/j.anat.2018.02.002.
11. Manning J. C., Caballero G. G., Ludwig A., Kaltner H., Sinowatz F., Gabius H.J. Anat Rec., 2021, 304, 1597-1628.
12. Manning J.C., Caballero G.G., Ruiz F.M., Romero A., Kaltner H., Gabius H.J. Trends in Glycoscience and Glycotechnology, 2018, 30(172), SE11-SE20. doi: 10.4052/tigg.1727.1SE.
13. Menini S., Iacobini C., Ricci C., Fantauzzi C.B., Salvi L., Pesce C.M., Relucenti M., Familiari G., Taurino M., Pugliese G. Cardiovasc. Res., 2013, 100, 472-480.
14. Papaspyridonos M., McNeill E., de Bono J.P., Smith A., Burnand K.G., Channon K.M., Greaves D.R. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2008, 28(3), 433-40.
15. Sygitowicz G., Maciejak-Jastrzebska A., Sitkiewicz D. Biomolecules, 2022, 12, 46. <https://doi.org/10.3390/biom12010046>.

**АКТИВНОСТЬ GALECTIN-3 В ФОКУСАХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ  
ИЗМЕНЕНИЙ И ОЧАГАХ КАЛЬЦИФИКАЦИИ В СТЕНКЕ  
АНЕВРИЗМАТИЧЕСКОЙ АОРТЫ (ИММУННОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ  
ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

*Лиана Гогиашвили, Тамуна Гвианишвили, Манана Дгебуадзе,  
Тамар Мачавариани, Тинатин Квачадзе, Елена Никобадзе,  
Екатерине Меликадзе, Зураб Цагарели*

Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили; Институт морфологии им. А.Н. Натишивили, Тбилиси, Грузия

**РЕЗЮМЕ**

Изучена микроструктура (H@E) и иммуногистохимический профиль активности Galectin-3 в аневризматически измененной стенке восходящей аорты в 120 тканевых образцах из ретроспективного материала, возраст пациентов 45-70 лет (мужч.). По данным H@E микроскопии, в 21 случае имелись очаги расслабивания стенки аорты. Выделены следующие 3 группы сравнения: контроль ( $n = 7$ ), «стабильная» ( $n = 12$ ) и «нестабильная» фаза (изъязвление) фиброзной бляшки ( $n = 10$ ).

Результаты показали наличие очагов дифференцированной экспрессии Galectin-3 в поврежденных и относительно сохранных структурах стенки аорты с максимальной эффективностью сигнала в экстрацеллюлярном матриксе и гладкомышечных клетках t. media, со средней интенсивностью – в стенке v. vasorum и – с наименьшей до отрицательной, в очагах расслаивания эластической мембранны.

Вокруг воспалительных инфильтратов и очагов неоваскуляризации отмечалась относительно высокая активность сигнала Galectin-3, что, соответственно, указывает на наличие мультивалентной регуляторной активности рецепторов glycan-galectin в стенке аорты.

**PROFILING OF GALECTIN-3 ACTIVITY IN ANEURYSMATIC AORTA  
RELATED INFLAMMATORY AND CALCIFICATION FOCI  
(IMMUNOHISTOCHEMICAL IDENTIFICATION)**

*Liana Gogiashvili, Tamuna Gvianishvili, Manana Dgebuadze, Tamar Machavariani, Tinatin Kvachadze, Elene Nikobadze, Ekaterine Melikadze, Zurab Tsagareli*

Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Al. Natishvili Institute of Morphology, Tbilisi, Georgia

**SUMMARY**

Microstructure (H&E) and Galectin-3 immunohistochemical profile have been studying in ascending aorta aneurysm retrospective materials of 120 patients in 45-70 aged years old; 3 groups of patients were tested: control ( $n = 7$ ), specimens, classified as stable segment ( $n = 12$ ) and unstable ulcerated plaque ( $n = 10$ ). Total number of Galectin-3 reacted specimens – 29.

In 21 cases ruptured aneurysm wall according microscopic (H&E) appearances were noted. Results show the presence of Galectin-3 focal, differentiated expression in aorta wall with high signal int. media extracellular matrix and smooth muscle cells, middle – in *v. vasorum* wall till minimal activity, noted around of elastic tissue ruptured areas, lipidosis and plaques. Galectin-3 marked expression was demonstrated in neovascularization and inflammatory areas, which indicated the presence of galectin-glycans receptors modified regulatory level in aneurysmatic aorta wall.



## ჰელიკობაქტერიულის როლი ბილიური პათოლოგიას განვითარებაში (ჰელიკობაქტერიულის არეალის მონიშვნეა პიართეზის შემოწმებისთვის)

**ლაშა გულიძენი<sup>1,2</sup>, სოფიო კანდელაკი<sup>2</sup>, გიორგი ხეროდინაშვილი<sup>1</sup>,  
 გაბრიელ გოდერძიშვილი<sup>1</sup>, ღიმიტრი კორძაძე<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ივანე ჯავახიშვილის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; <sup>2</sup> თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; <sup>3</sup> კავკასიის საერთაშორისო უნივერსიტეტი, თბილისი

ავტორთა მიერ გაანალიზებულია ჰელიკობაქტერიულის შესაძლო როლი ჰეპატობილიური პათოლოგიების განვითარებაში როგორც ქლინიკაში, ასევე ექსპერიმენტულ მოდელებში. ნაშრომში, როგორიც მიმოხილვითი ხასიათისაა, ლიტერატურის მონაცემების ანალიზთან ერთად მოწოდებულია სამომავლო კვლევების კონცეფცია, რომლითაც შეიძლება დადასტურდეს ჰელიკობაქტერიულის მონაწილეობა დაგიძლისა და ნაღვლის გზების დაგადაქმნა. გამოთქმულია მოსაზრება, რომ ისევე, როგორც კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ორგანოების დაზიანების შემთხვევაში, ჰეპატობილიური პათოლოგიების განვითარებაშიც ჰელიკობაქტერიულის მონაწილეობა უნდა ეფუძნებოდეს ამ ბაქტერიულის 2D პროტეინის პროფილების და ციტოტოქსინ-ასოცირებული გენის – CagA-ის ზემოქმედებას. ეს გენი აქოდირებს CagA პროტეინს და, შესაბამისად, „სახიფათო“ CagA იზოფორმებს, რომლებიც ახდენს ციკლოოქსიგენაზა-2-ის (COX-2) ინდუქციას, რომელიც პროსტაგლანდინ-E2-თან (PGE2) ერთად გვევლინება იმ ანთებითი პროცესების მთავარ მიზეზად, რომლებიც, თავის მხრივ, დაკავშირებულია კიბოსთან ასოცირებული ქემოკინების – CXCL 5-ის და CXCL 2-ის ექსპრესიასთან.

ნაშრომში ასევე განხილულია დაგიძლისა და ნაღვლის გზებში ჰელიკობაქტერიულის შედწევის ორი შესაძლებლობა – „ტრანსლოკაცია“ და „ადმავალი გზა“. ჰეპატობილიურ პათოლოგიებში ჰელიკობაქტერიულის როლის დასადგენად დაგეგმილ კლინიკურ კვლევებში ნაჩვენებია საკონტროლო ჯგუფის შექმნის სირთულე. გამოტანილია დასკვნა, რომ ჰეპატობილიური სისტემის დაგადაქმნათა პათოგენებში ჰელიკობაქტერიულის სხვადასხვა სახეობების მონაწილეობის დასადასტურებლად მნიშვნელოვანია ისეთი ექსპრიმენტული მოდელების შემუშავება, სადაც მხოლოდ ჰელიკობაქტერიული შეიძლება იყოს დაგიძლის და/ან ნაღვლის გზების პათოლოგიის გამომწვევი მიზეზი.

**საკვანძო სიტყვები:** ჰელიკობაქტერია, ქოლეცისტიტი, ქოლანგიტი, ნაღვლის ბუჭის კიბო, ტრანსლოკაცია

*Helicobacter*-ის გვარის ბაქტერიები აინფიცირებს არა მარტო ძუძუმწოვრებს, არამედ ხერხემლიანთა თითქმის ყველა სახეობას. პელიკობაპტერიებით კოლონიზაცია ძირითადად ხდება საჭმლის მომნელებელი სისტემის სხვადასხვა უბნებში, უმეტესწილად კუჭ-ნაწლავში, ბილიურ ტრაქტში, ზოგჯერ ღვიძლის ქსოვილშიც [31, 32]. დადასტურებულია პელიკობაპტერიების მიზეზობრივი კავშირი კუჭ-ნაწლავის ისეთ დაავადებებთან, როგორიცაა გასტრიტი, პეპტიკური წყლულოვანი დაავადება, კუჭის კიბო, ტიფლიტი, კოლიტი და სხვ. [25, 32].

1992 წელს ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციის (ჯანმო) კიბოს კვლევის საერთაშორისო სააგენტოს (IARC) მიერ *Helicobacter pylori* აღიარებულ იქნა პეპტიკური წყლულოვანი დაავადების ერთ-ერთ ძირითად მიზეზად და კუჭის კიბოს I კლასის კარცინოგენად.

*Helicobacter pylori* არის გრამ-უარყოფითი, სპირალური ფორმის მიკროაეროფილური მიკროორგანიზმი [32]. ბოლო ათწლეულის კვლევები საფუძველს უქმნის ვარაუდს, რომ პელიკობაპტერიების პათოგენური მოქმედება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ორგანოებზე განპირობებულია ამ ბაქტერიების 2D პროტეინის პროფილებით და ციტოტოქსინ-ასოცირებული გენით (CagA), რომელიც აკოდირებს CagA პროტეინს და, შესაბამისად, CagA იზოფორმებს. დადასტურებულია, რომ CagA პროტეინი, განსაკუთრებით კი მისი აღმოსავლური (აზიური) ფორმა, ზრდის ავთვისებიანი პროცესის განვითარების ალბათობას [29]. ამასთანავე, მიჩნეულია, რომ „სახიფათო“ CagA იზოფორმების შემცველი *Helicobacter pylori* წარმოადგენს cyclooxygenase-2 (COX-2) ინდუქციის უმთავრეს მიზეზს, რომელიც გვხვდება კუჭის კიბოს 90%-ზე მეტ შემთხვევაში [5]. *Helicobacter Pylori* განიხილება COX-2-ის და პროსტაგლანდინ E2-ის (PGE2) მონაწილეობით მიმდინარე იმ ანთებითი პროცესების მთავარ მიზეზად [9], რომლებიც, თავის მხრივ, დაგაგმირებულია კუჭის უჯრედებში განსაზღვრული ქემოკინების (მაგ., CXCL5 და CXCL2) ექსპრესიასთან (რაც გვხვდება კუჭის კიბოს დროს).

ზემოაღნიშნულის საფუძველზე, გაურთულებულ შემთხვევებში დაავადების მკურნალობის ქირურგიული მეთოდები აქტიურად და, რაც მთავარია, წარმატებით იქნა ჩანაცვლებული პელიკობაპტერიის ერადიკაციული თერაპიით. ამასთანავე, დადასტურდა ეთომოგროპული ანტიცელიკობაპტერიული მკურნალობის ხარჯთევფაქტურობაც.

საქართველოს სტატისტიკის დეპარტამენტის (დპც) მონაცემებით, 1999-დან 2008 წლამდე კუჭისა და თორმეტგოჯა ნაწლავის პერფორაციების რიცხვი 15%-ით შემცირდა, ხოლო გასტროდუღენური ქირურგიული ოპერაციების რიცხვი – 33%-ით, მაშინ, როდესაც იმავე წლებში, ახალი მეთოდებისა და ტექნიკულოგიების გამოყენების შედეგად, ზემოაღნიშნული პათოლოგიების დიაგნოზის შემთხვევები გაიზარდა 27%-ით [26, 27].

კვლევები ასევე მიუთითებს *Helicobacter pylori*-ს და სხვა პელიკობაქტერიების როლზე დაიძლისა და ნაღვლის გზების პათოლოგიების განვითარებაშიც. ასე, მაგალითად, დადასტურდა, რომ *Helicobacter pylori* *in vitro* დაზიანებას, და, შესაძლოა, მნიშვნელოვანი როლი ჰქონდეს კალკულოზური ქოლეცისტიტის ჩამოყალიბებაში [31].

ბილიარული ტრაქტის ავთვისებიანი სიმსივნეები რთულად სამართავი დაავადებებია და ხშირად ხასიათდება არასახარბიელო პროგნოზით. ამასთანავე, მათი ინციდენტობა და მათგან გამოწვეული ლეტალობა შზარდია. აღრეული დიაგნოსტიკა ხერხდება შემთხვევათა არაუმეტეს 35%-ში, ხოლო გვიანი დიაგნოსტიკურების შემთხვევაში სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა არ აღმატება თორმეტ თვეს [8]. ჰეპატობილიური სისტემის კიბო, ისევე როგორც კუჭის კიბო, უმეტეს შემთხვევებში ვითარდება ქრონიკული ანთების ფონზე, რომელიც ახდენს ავთვისებიანი ცვლილებების პროცესირებას [23]. ამასთანავე, არსებობს მონაცემები, რომ ნაღვლკენჭოვანი დაავადება, თავის მხრივ, ზრდის არა მარტო კიბოს, არამედ კარდიოგასტრულური დაავადებების განვითარების რისკსაც და, შესაბამისად, ლეტალობის ზოგად მაჩვენებელს [33].

1996 წლიდან მოყოლებული, ნაღვლის ბუშტის ლორწოვანში, კენჭებსა და ნაღველში აღმოჩენილ იქნა პელიკობაქტერიების სხვადასხვა სახეობები – *H. pylori*, *H. bilis*, *H. hepaticus*, *H. pullorum*, *H. ganman* და სხვ. [2], მათ შორის, *Helicobacter pylori*-ს არსებობა ყველაზე ხშირად იქნა დადასტურებული.

ნაღვლკენჭოვანი დაავადების ჩამოყალიბებაში ბევრი ეტიოლოგიური ფაქტორი მონაწილეობს, თუმცა, მათ შორის ძირითადი როლი აქვს ინფექციას, ანთებას და იმუნური სისტემის მდგომარეობას [17]. ნაჩვენებია, რომ ნაწლავური მიკრობიომი (მათ შორის, *Helicobacter pylori*) მონაწილეობს ნაღვლის გზების კენჭის ჩამოყალიბებაში ნაღვლის მეავების მეტაბოლიზმის შემცირებით და დინამიკურ წონასწორებაზე მოქმედებით [22].

ექსპერიმენტულად დადასტურდა პელიკობაქტერიების სხვა სახეობების (*H. bilis*, *H. hepaticus*, *H. rodentium*, *H. cholecystus*, *H. pullorum* და “*H. Rappini*”) მონაწილეობა ლაბორატორიულ ცხოველებში ჰეპატობილიური პათოლოგიების, მათ შორის კიბოს განვითარებაში [24]. ნაჩვენებ იქნა, რომ A/JCr თაგვებში *H. hepaticus*-ით სპონტანური დაინფიცირება (ორალურად შევვანა) იწვევდა აქტიური ქრონიკული ჰეპატიტის მოვლენებს, ხოლო, თუ დაინფიცირება ხდებოდა პელიკობაქტერიის კულტურისა და დვიძლის სუსპენზიის ინიციით, ქრონიკული ჰეპატიტის ფონზე ვითარდებოდა დვიძლის ჰეპატოცელულური კიბო [24]. სხვა კვლევებით ვერ დადასტურდა *H. hepaticus*-ით ინფიცირებისას დვიძლის სიმსივნის განვითარება, თუმცა ნაჩვენებ იქნა, რომ *H. hepaticus* კოლონიზაციას განიცდის ჯერ ნაწლავებში, შემდეგ კი

გადადის ნაღვლის სადინარებსა და დვიძლში და იწვევს პორტული ველის ანთებად ცვლილებებს [31].

აღსანიშნავია, რომ პაციენტებიდან ჯერჯერობით ვერ მოხერხდა *H. hepaticus*-ის, *H. bilis*-ის და სხვა შტამების კულტურის მიღება. თუმცა, პკრ (PCR) მეთოდით კვლევით ჰელიკობაქტერიების სახეობების არსებობა რიგი ბილიური პათოლოგიის დროს არაერთგზის იყო დადასტურებული დვიძლისა და ნაღვლის გზების პათოლოგიის ისეთ ენდემურ ქვეყნებში, როგორიცაა იაპონია, ჩინეთი, ტაივანი, ჩილე და სხვ. [19].

ქრონიკული ქოლეცისტიტით დაავადებული ჩილელი პაციენტების ნაღვლის და ნაღვლის ბუშტის ქსოვილების გაყინულ ნიმუშებში პჯრ-ის გამოყენებით გამოვლენილ იქნა ნაწლავური ჰელიკობაქტერიების დნმ (*H. billis*, *H. rappini*, *H. pullorum*), მაგრამ თვით ბაქტერიის კულტივირება ვერ მოხერხდა [12]. მსგავსი კვლევა ჩატარდა უკრაინაშიც ქრონიკული ქოლეცისტიტის მქონე 22 პაციენტის ნაღვლის ბუშტის ყელის მიღამოდან აღებულ მასალაში, 22-დან 16 შემთხვევაში (73%) აღმოჩენილ იქნა ჰელიკობაქტერიების დნმ [3].

პირველადი ბილიური ციროზით და პირველადი მასკლეროზებელი ქოლანგიტით დაავადებული პაციენტების ფორმალინში დაფიქსირებული და პარაფინში ჩაყალიბებული დვიძლის ნიმუშებიდან 83%-ში მოხერხდა *Helicobacter* spp., ხოლო 33%-ში, კონკრეტულად *H. pylori*-ს – დნმ-ის გამოყოფა [21]. სხვა კვლევაში ჰელიკობაქტერიების დნმ-ის აღმოჩენა მოხერხდა 31-დან 9 შემთხვევაში (29%) [6].

იშვიათ გამონაკლისს წარმოადგენს კვლევები, როდესაც *H. pylori*-ის მსგავსი ბაქტერია გამოვლენილ იქნა ამოკვეთილი ნაღვლის ბუშტის ქსოვილში არა მხოლოდ პჯრ-ის, არამედ ჰისტოლოგიური და იმუნოჰიმოლოგიური მეთოდითაც [34].

ჰელიკობაქტერიების კულტივირება ასევე გამნელებულია ცხოველებიდან ამოღებული მასალიდან. თაგვის დვიძლიდან *H. hepaticus*-ის კულტივირება მოხერხდა შემთხვევათა 11,5%-ში მაშინ, როცა პჯრ-ით მისი არსებობა 66,6%-ში დადასტურდა [11].

ცხოველებზე ჩატარებული კვლევები წარმოშობს ვარაუდს, რომ ჰელიკობაქტერიები ხელს უწყობს სიმსივნის განვითარებას. *H. hepaticus*-ით ინფიცირებულ A/JCr თაგვებში აღმოჩენილ იქნა ორი ონკომარკერი (H19 fetal liver mRNA, intestinal trefoil factor 3), რომლებიც ინტენსიურად აქტიურდებოდა იმ თაგვებში, რომელთაც აღენიშნებოდათ ჰეპატოცელულური დისპლაზია [7]. ასევე დადგენილია, რომ *H. hepaticus* გამოყოფს Cdt ტოქსინს [31], რომელიც გავლენას ახდენს უჯრედის ციკლზე და იწვევს სიმსივნის განვითარებას.

კორელაცია დვიძლში ჰელიკობაქტერიების დნმ-ის არსებობასა და ჰეპატოცელულურ კარცინომას შორის დასტურდება კლინიკურ მასალაზე [31], თუმცა, აღსანიშნავია, რომ პაციენტთა ნაწილი ამავე დროს ჰეპატიტის B და/ან C ვირუსით იყო ინფიცირებული [31]. ამასთანავე, დაავადების სხვადასხვა სტადიებზე მყოფი C ჰეპატიტით დაავადებული პაციენტებიდან მიღებული მასალის შედარებამ გამოავლინა, რომ ჰელიკობატქერიების დნმ-ის რაოდენობა მატულობს დვიძლის დაავადების სიმძიმის პარალელურად [31].

იმის გამო, რომ ვერ ხერხდება ბაქტერიის კულტივირება, ძნელია მტკიცება, თუ პპ-ით დვიძლის სხვადასხვა პათოლოგიების დროს რომელი სახეობის ჰელიკობაქტერიების აღმოჩენა ხდება. კუჭიდან კულტივირებული *H. pylori*-სთვის დამახასიათებელი აღმოჩნდა 16S rRNA თანმიმდევრობა [32]. მაგრამ ცხადია, არ არის გამორიცხული, რომ იმავე 16S rRNA თანმიმდევრობით ხასიათდებოდეს სხვა ჰელიკობაქტერიებიც.

აღნიშნულის გათვალისწინებით, მკვლევართა წინაშე დგას შემდეგი ამოცანა: ადამიანებში ჰეპატობილიური პათოლოგიების დროს დადასტურდეს არა მარტო ზოგადად ჰელიკობაქტერიების არსებობა, არამედ მოხდეს ცალკეული სახეობების შტამების იდენტიფიკაცია, რაც საფუძველს შეუქმნის მათი როლის განსაზღვრას დაავადებების პათოგენეზში. ამასთანავე, იმის დასადასტურებლად, რომ ჰელიკობაქტერიები ჩართულია ჰეპატობილიური დაავადებების პათოგენეზში, არ კმარა მხოლოდ ის მტკიცებულება, რომ დაავადებული პირების დვიძლისა და ნადვლის გზების ქსოვილებში და ნადველში აღმოჩნდილია *Helicobacter*-ის დნმ. ეს პოსტულატი ეფუძნება რამდენიმე მიზეზს:

უცნობია, რამდენად ხშირად გვხვდება იგივე დნმ აღნიშნულ ქსოვილებსა და ლიქვორში ნორმის პირობებში (ჯანმრთელებში). ჯანმრთელი სუბიექტებიდან დვიძლის, ნადვლის გზების და ნადვლის ნიმუშების მიღება პრაქტიკულად შეუძლებელია. ასევე როლულია აღნიშნული ნიმუშების მოპოვება იმ ადამიანთა გვამებიდან, რომელთაც სიცოცხლეში არ ადგიშებოდათ ჰეპატობილიარული სისტემის პათოლოგია [14]. ვითარებას კიდევ უფრო ართულებს ის გარემოება, რომ ასეთი გვამებიდან მასალის აღება უნდა მოხდეს გარდაცვალებისთანავე სტერილურ პირობებში, რადგან ა) სიკვდილის შემდეგ საკმაოდ სწრაფად ხდება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში ლოკალიზებული ბაქტერიული ფლორის, მათ შორის, სავარაუდოდ, ჰელიკობაქტერიების მიგრაცია (ტრანსფლოკაცია) [13] ანდა ბ) მასალის გარემოდან დაინფიცირება ბაქტერიებით, მათ შორის, სავარაუდოდ, ჰელიკობაქტერიებით.

ამასთანავე, ძნელია დასკვნის გამოტანა იმის თაობაზე, რომ ჰელიკობატრიების დნმ-ის დვიძლში აღმოჩენა ადასტურებს მიკრობის ჭეშმარიტ კოლონიზაციას, თუ მხოლოდ ჰელიკობაქტერიის და/ან მისი დნმ-ის

ენტერო-ჰეპატური ცირკულაციის მაჩვენებელია [27]. ვინაიდან ნაღვლის გზებიდან ჰელიკობაქტერის კულტურის გამოყოფა უმეტესწილად ვერ ხერხდება, საფუძველი აქვს იმის ვარაუდსაც, რომ პორტული ცირკულაციიდან ნაღველში მოხვედრილი ჰელიკობაქტერია „არაცოცხალ მდგრადებაშია“ და სწორედ ამის გამო ვერ ხერხდება მიკრობის კულტივირება და მსოლოდ მისი დნმ-ის აღმოჩენა ხდება PCR პრეპარატთ.

ჰელიკობაქტერიები, რომელიც არსებობენ ნაღვლის ბუშტსა და სადინარებში, რამდენად წარმოადგენს ბილიურ ტრაქტში ანთების განვითარების მიზეზს? რამდენად მონაწილეობს ამ ანთების პათოგენეზში? ამისთვის, *H. pylori*-ით ნაღვლის ბუშტის დაინფიცირების სისტემის გარკვევის გარდა, მიზანშეწონილი იქნებოდა *H. pylori*-ით ინფიცირებული ნაღვლის ბუშტის ქსოვილში COX-2-ის და PGE2-ის მონაწილეობით გააქტივებული ქემოკინების (CXCL5 და CXCL2) გენის ექსპრესიის გამოვლენა ნაღვლის ბუშტის ეპითელიუმის უჯრედებში შესაბამისი რნმ-ის რაოდენობრივი rt-PCR მეთოდით. კვლევის მოსალოდნელი შედეგი შესაძლოა იყოს იმ ჰიპოთეზის დადასტურება, რომ *Helicobacter Pylori* ბილიურ ტრაქტშიც, კუჭნაწლავის მსგავსად, იწვევს სპეციფიკურ რეაქციებს, რომელიც მონაწილეობს ნაღვლის გზების ანთების და, შესაძლოა, კიბოს განვითარებაშიც.

როგორც ცნობილია, დაბადებისას ბავშვს ჰელიკობაქტერიები არ აღმნიშნება. დაინფიცირება ხდება ნეონატალურ ჰერიოდში სხვადასხვა ვადებზე [16]. ეს პოსტულატი, როგორც წესი, ეხება კუჭნაწლავის დაინფიცირებას, ნაღვლის გზები კი გაცილებით მაღალი ხარისხის იზოლაციით და, შესაბამისად, სტერილურობით უნდა ხასიათდებოდეს შემდგომ ჰერიოდშიც.

დვიძლი და ნაღვლის გზები აღჭურვილია ბაქტერიების წინააღმდეგ დაცვის მქანიზმებით, როგორებიცაა ანატომიური ბარიერი (ოდის სფინქტერი, ჰეპატოციტებს შორის მჭიდრო კავშირები), მქანიკური/ფიზიკური გაწმენდის უნარი (ნაღვლით და სადინარების ლორწოვანი ჯირკვლების სეკრეტით ჩამორცხვა), ქიმიური ფაქტორები (ტუტე გარემო, ნაღვლის მქავები), იმუნური დაცვა (კუფერის უჯრედები, იმუნოგლობულინები) [18]. ოდის სფინქტერი, რომელიც მოთავსებულია ნაღვლის გზების და საჭმლის მონედებელი ტრაქტის შესაყრზე, ეწინააღმდეგება თორმეტგოჯა ნაწლავის შიგთავსის რეფლუქსს და ბაქტერიების გავრცელებას ნაღვლის გზებში. კუფერის უჯრედების და ჰეპატოციტებს შორის მჭიდრო კავშირები ეწინააღმდეგება მოცირკულაციების ბაქტერიებისა და ტოქსიკური მეტაბოლიტების შეღწევას დვიძლის უჯრედებში, ნაღვლის კალაპოტში და ნაღვლის სადინარების ქსოვილში; ნაღველი და ნაღვლის სადინარების ლორწოვანი ჯირკვლების სეკრეტი, მათში არსებულ იმუნოგლობულინ A-სთან ერთად, ეწინააღმდეგება ბაქტერიების კოლონიზაციას [28].

მიუხედავად ზემოთქმულისა, ცხადია, რომ პელიკობაქტერიები, ისევე როგორც ნაწლავური ფლორის სხვა წარმომადგენლები, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან დვიძლისა და ნაღვლის გზებში მაინც შეიძლება მოხვდეს ორი გზით: 1. ფატერის დვრილის გავლით (აღმავალი გზით), და 2. ენტეროპეპატური ტრანსლოკაციის შედეგად (პორტული სისხლით ან ლიმფით).

აღმავალი გზა (ფატერის დვრილიდან). თორმეტგოჯას დიდი დვრილი (ფატერის დვრილი), რომლითაც მთავრდება ნაღვლის საერთო სადინარი, მოთავსებულია თორმეტგოჯა ნაწლავის დასწვრივი ნაწილის უგანამედიალურ კედელში. დვრილის სიგრძე 3 მმ აღწევს, სიგანე – 4 მმ. ნაღვლის საერთო სადინარის კედელი (მისი სფინქტერული ნაწილის გარდა) შედგება ფიბროზული და ელასტიკური ბოჭკოებისგან და ერთეული კუნთოვანი ბოჭკოებისგან, ხოლო მისი შიგნითა ზედაპირი დაფარულია ერთშრიანი ცილინდრული ეპითელიუმით. ფატერის დვრილი და ნაღვლის სადინარის სფინქტერული ნაწილი ჰისტოლოგიურად განსხვავდება ნაღვლის საერთო სადინარის სხვა ნაწილებისგან ლორწოვანი გარსის ძლიერი დანაოჭებით და კუნთოვანი ბოჭკოების სიუხვით. ეს კუნთოვანი ბოჭკოები წარმოქმნის დამოუკიდებელ სფინქტერებს ნაღვლის და პანკრეასის სადინარებისთვის და მათი შეერთების შემდეგ – ტერმინალურ – ოდის სფინქტერს. ამ სპიუქტერების შეთანხმებული „შეკუმშითა“ და „გახსნით“ რეგულირდება ნაღვლის და პანკრეასის წვენის გადასვლა თორმეტგოჯანა წლავში, ნაღვლის ბუშტი ნაღვლის დაგროვება, თორმეტგოჯა ნაწლავის შიგთავსის რეფლუქსის, ასევე ნაღვლის პანკრეასში და, პირიქით, პანკრეასის წვენის ნაღვლის სადინარებში გადასვლის პრევენცია.

ნაღვლის ბუშტის შეკუმშვასა და ოდის სფინქტერის მოდუნებას იწვევს ენტეროპორმონი – ქოლეცისტოკინინი [28]. ნაღვლის ბუშტი და სადინარები უხვად არის მომარაგებული ნერვული დაბოლოებებით, რომელთა ნაწილიც წარმოადგენს დაჭიმულობის ბარორეცეპტორებს, მეორე ნაწილი კი – ტკივილის რეცეპტორებს. ნაღვლის ბუშტისა და ნაღვლის გზების კუნთოვან გარსში არსებული რეცეპტორები არეგულირებს მიოტონუსს [1]. ნაღვლის ბუშტის ინერვაციაში მონაწილეობს მარჯვენა ვაგუსის (პარასიმპათიკური) და შიგნეულობის დიდი და მცირე ნერვების (სიმპათიკური) მონაწილეობით შექმნილი ფაშვის წნულის ტოტები, ასევე მარცხენა ვაგუსისა და დიაფრაგმის მარჯვენა ნერვის ბოჭკოები. ფაშვის წნულიდან ნერვული ბოჭკოები მიყვება სისხლძარღვებს ნაღვლის ბუშტისა და სადინარებისკენ და მათ კედელში წარმოქმნის ადგენტიციურ, კუნთოვან და ლორწევება წნულებს.

პარასიმპათიკური ინერვაციის გააქტივება იწვევს ნაღვლის ბუშტის კედლის კუნთების შეკუმშვას და სფინქტერების გახსნას, რითაც სელს უწყობს თორმეტგოჯა ნაწლავში ნაღვლის გადასვლას. სიმპათიკური ინერვაცია კი იწვევს შებრუნებულ ეფექტს [4].

აღნიშნულის გათვალისწინებით, ძნელად წარმოსადეგნია ჰელიკობაქტერიების აღმავალი გზით შედწევა ისეთი ადამიანის ნაღვლის გზებში, რომელსაც არ აღნიშნება ნაღვლის საერთო სადინარის ტერმინალური ნაწილის სფინქტერული აპარატის დისფუნქცია. ამასთანავე, გასათვალისწინებელია, რომ ასეთი დისფუნქციის პირობებში დვიძლისა და ნაღვლის გზებში შეაღწევს არამარტო ჰელიკობაქტერიები, არამედ კუჭ-ნაწლავის სხვა მიკრობებიც, რაც ართულებს ჰელიკობაქტერიების როლის გამოკვლევას ჰეპატობილიური პათოლოგიების განვითარებაში.

ბაქტერიული ტრანსლოკაცია. სხვადასხვა პათოლოგიების პირობებში ნაწლავის გრამ-უარყოფითი ბაქტერიების მოხვედრას პორტული სისხლის მიმოქცევაში ან ნაწლავის ლიმფურ ქსელში, ხოლო შემდგომ კი სისტემურ ჰემოცირკულაციაში და შინაგან ორგანოებში ბაქტერიული ტრანსლოკაცია ეწოდება [15]. მიჩნეულია, რომ მის განვითარებაში მონაწილეობს შემდეგი აუცილებელი პათოგენეზური ფაქტორები: ნაწლავის მიკროფლორის ჭარბი ზრდა, ნაწლავის ლორწოვანის დაზიანება, იმუნური სისტემის დაზიანება და ენდოტოქსემია [27].

ავტორთა უმრავლესობის აზრით, ნაწლავის სანათურში ნაღვლის არმოხვედრა იწვევს ნაწლავის მიკროფლორის ჭარბ ზრდას, რაზეც მიუთითებს კლინიკურ და ექსპერიმენტულ პირობებში გამოვლენილი ნაღვლის მუვების უნარი – მოახდინოს ნაწლავური ბაქტერიების ზრდის ინპიბიცია [15]. არსებობს *in vitro* კვლევებით დადასტურებული მონაცემები, რომ ნაღვლის მუვები და მათი მარილები უფრო მეტად თოვუნავს ანაერობული გრამ-უარყოფითი მიკროორგანიზმების ზრდას [28].

ბაქტერიული ტრანსლოკაცია აღწერილია როგორც მექანიკური სიყვითლის, ისე ნაწლავთა სხვადასხვა პათოლოგიების დროს, როდესაც ზიანდება ეპითელიუმი და, შესაბამისად, ბარიერული ფუნქცია, შაგალითად, ნაწლავთა ობსტურაციული გაუვალობისას, ასევე დამწვრობისას, ჰემორაგიული შოკის დროს და სხვ. [10]. სხვადასხვა ეტიოლოგიების წვრილი ნაწლავის ეპითელიუმის ბარიერული ფუნქციის მოშლა (აქოლიოთ – მექანიკური სიყვითლის დროს, იშემიოთ – გაუვალობისა და პორტული პიპერტენზიის შემთხვევაშიდა მისთ.) განაპირობებს გრამ-უარყოფითი *E. coli*-ის და მათი ენდოტოქსინის (LPS – Lipopolisacharide) კონცენტრაციის მატებას სისტემურ ცირკულაციაში. ამასთანავე, ბოლო წლების ლიტერატურის მონაცემები მიუთითებს, რომ ნაწლავის დაზიანებული ეპითელიუმიდან ბაქტერიები და ენდოტოქსინები დვიძლის გვერდის ავლითაც შეიძლება მოხვდეს სისტემურ ცირკულაციაში. დვიძლიგარეთა ქოლესტაზის პირობებში დადასტურებულია ნაწლავის ეპითელიუმის დესტრუქცია / ჩამოფცევნა და, შედეგად, ლიმფური ინიციალების გაშიშვლება, რაც გრამ-უარყოფითი ფლორისა და მათი ტოქსინის (ენდოტოქსინის) სისტემურ ჰემოცირკულაციაში გადასვლის პირობებს ქმნის პორტული ტრაქტისა და დვიძლის გვერდის ავლით [15]. თაგვებზე 7 დღის ექსპერიმენტული ქოლე-

სტაზის პირობებში ნაწლავის სანათურში გრამ-უარყოფითი ნაწლავური ბაქტერიების რაოდენობის ასჯერ მატების პირობებში, აგრეთვე თეძოს ნაწლავის ტერმინალური ნაწილის სუბეპიოთელური შეშუპების ფონზე ნაჩვენებია ბაქტერიათა ტრანსლოკაცია მეზენტერულ ლიმფურ კვანძებში, მაშინ როდესაც ამავე პირობებში სისხლი, ელენთა და ღვიძლი სტერილური აღმოჩნდა [20]. ქოლესტაზის ვადის 3 კვირამდე გაზრდისას კი თეთრ ვირთაგვებში ნანას იქნა ნაწლავის ჩხირის ტრანსლოკაცია არა მარტო მეზენტერულ ლიმფურ კვანძებში, არამედ შინაგან ორგანოებშიც – ღვიძლში, ფილტრებში, ელენთაში [30].

მსგავსი კვლევები არ ჩატარებულა ჰელიკობაქტერიების მიმართ. არადა, საფარაუდოა, რომ ისინიც, *E. coli*-ის მსგავსად, განიცდიდეს ტრანსლოკაციას და პორტული ან ლიმფური გზით აღწევდეს ღვიძლსა და ნაღვლის გზებს.

მაგრამ, ზემოთ განხილულ შემთხვევებში ბაქტერიების ტრანსლოკაციას იწვევს უკვე არსებული ბილიური პათოლოგია და არა პირიქით. ამდენად, ეს შემთხვევები არ გამოდგება ჰეპატობილიური პათოლოგიის განვითარებაში ტრანსლოცირებული მიკრობების როლის გასარკვევად. აქედან გამომდინარე, ჰეპატობილიური სისტემის პათოლოგიის ინიციაციასა და პათოგენეზში ტრანსლოცირებული მიკრობების, მათ შორის, ჰელიკობაქტერიების სხვადასხვა სახეობების მონაწილეობა შემდგომ კლინიკურ და ექსპერიმენტულ კვლევებს საჭიროებს.

მნიშვნელოვნად გვესახება ნაწლავის ლორწოვანის დაზიანების ისეთი მოდელის შემუშავება, რომლის დროს მოხდება კარის ვენაში (პორტულ სისხლში), ქვემო ღრუ ვენაში (სისტემურ სისხლში) და მეზენტერიულ ლიმფურ სადინარში (ნაწლავურ ლიმფაში) ჰელიკობაქტერიების არა მხოლოდ აღმოჩნდა, არამედ, რაოდენობრივი ანალიზიც.

უველა კვლევაში, რომელიც ეძღვნება ადამიანებში ჰელიკობაქტერიების მნიშვნელობის განსაზღვრას ჰეპატობილიური პათოლოგიების განვითარებაში, იქმნება საკონტროლო ჯგუფის შერჩევის პრობლემა. კერძოდ, თუ საკონტროლო ჯგუფს შექმნიან ადამიანები, რომელთაც არ აღენიშნებათ ღვიძლისა და ნაღვლის გზების გამოვლენილი პათოლოგიები, მაგრამ აქვთ, ვთქვათ, კლინიკურად არამანიფესტირებული ნაწლავის ეპითელიუმის დაზიანება ან ოდის სფინქტერის დისფუნქცია, ასეთი საკონტროლო ჯგუფის გამოკვლევით მიღებული მონაცემები სარწმუნოდ ვერ ჩაითვლება.

ექსპერიმენტულ კვლევებში კი, სადაც შესაძლებელია „ადეკვატური საკონტროლო ჯგუფის“ შექმნა (ჰეპატობილიური სისტემის ორგანოები სტერილურია), მნიშვნელოვანია ისეთი მოდელის შემუშავება, სადაც ნაღვლის გზების პათოლოგიის გამომწვევად სარწმუნოდ განისაზღვრება მხოლოდ ჰელიკობაქტერიები.

ამასთანავე, როგორც პლინიურ, ასევე ექსპერიმენტულ კვლევებში მნიშვნელოვანია ბიოქიმიური და მოლეკულურ-ბიოლოგიური მეთოდებით იმის დადასტურება, რომ ჰელიკობაქტერიები, ბილიურ ტრაქტშიც, კუჭ-ნაწლავის მსგავსად, იწვევს სპეციფიკურ რეაქციებს, რომელიც მონაწილეობს ნაღვლის გზების ანოების და შესაძლოა, კიბოს განვითარებაშიც.

### ლიტერატურა

1. Ahmed M. Acute cholangitis-an update. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, 2018, 15, 9(1), 1.
2. Al-Soud D.-F., L. Hu L., Yi P. *World Journal of Gastroenterology*, 13, 10, 1608-1611, 2007.
3. Apostolov E., Al-Soud W.A., Nilsson I. et al. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2005, 40, 1-7.
4. Balemba O.B., Matthew J., Salter G.M. *The Hepatic Nervous System*, 2004, 280A, 1, 836-847.
5. Berg R.D. *Microecol.Ther.*, 1989, 18, 43-49.
6. Boomkens S.Y., de Rave S., Pot R.G. et al. *FEMS*, 2005, 44, 221-25.
7. Boutin S.R., Rogers A.B., Shen Z. et al. *Toxicol.Pathol.*, 2004, 32, 678-93.
8. Charitos I.A., D'Agostino D., Topi S., Bottalico L. *Gastroenterology Insights*, 2021, 24, 12(2), 111-35.
9. Echizen K., Hirose O., Maeda Y., Oshima M. *Cancer science*, 2016, 107(4), 391-7.
10. Fox J.G., Li X., Yan L. et al. *Infect. Immun.*, 1996, 64, 1548-58.
11. Ghidini M., Pizzo C., Botticelli A., Hahne J.C., Passalacqua R., Tomasello G., Petrelli F. *Cancer management and research*, 2019, 11, 379.
12. Qi I.N., Romanova T.I. *Microorganisms*, 2020, 8, 6.
13. Ito K., Nakamura M., Toda G., Negishi M., Torri A., Ohno T. *Int. J. Mol. Med.*, 2004, 13, 221-27.
14. Maurer K.J., Carey M.C., Fox J.G. *Gastroenterology*, 2009, 136, 2, 425-440. .
15. Kordzaya D.J., Goderdzishvili V.T. *European Journal of Surgery*, 2000, 166, 5, 367-374.
16. Lupu A., Miron I.C., Cianga A.L., Cernomaz A.T., Lupu V.V., Munteanu D., Ghica D.C., Fotea S. The relationship between anemia and helicobacter pylori infection in Children(Basel). 2022, 30, 9(9), 1324. doi: 10.3390/children9091324. PMID: 36138631; PMCID: PMC9497312.
17. Heimesaat M.M., Boelke S., Fischer A., Haag L.-M., Loddenkemper Ch., Kuhl A.A., Gobel U.B., Bererswill S. *PLoS one*, 7(7), e40758. Doi:10.1371/journal.pone.0040758.
18. Miron I.C., Cianga A.L., Cernomaz A.T., Lupu V.V., Munteanu D., Ghica D.C., Fotea S. The Relationship between Anemia and Helicobacter
19. Mishra R.R., Tewari M., Shukla H.S. *Hepatobiliary Pancreat Dis. Int.*, 2010, 15, 9(2), 129-34.
20. Nilsson H.O., Taneera J., Castedal M., Glatz E., Olsson R., Wadstrom T. *J. Clin.Microbiol.*, 2000, 38, 1072-76.
21. Najarro K.M., Boe D.M., Walrath T.M., Mullen J.E., Paul M.T., Frankel J.H., Hulsebus H.J., Idrovo J.P., McMahan R.H., Kovacs E.J. *Exp. Gerontol.*, 2022, 158, 111654. doi: 10.1016/j.exger.2021.111654. Epub 2021 Dec 13. PMID: 34915110; PMCID: PMC9188353.
22. Farrell P.C., Barr M., Mullin M., Lande J.L., Zitin M. *Journal of Epithelial Biology and Pharmacology*, 2012, 16, 5(1).
23. Rugge M., Sugano K., Sacchi D., Sbaraglia M., Malfertheiner P. *Current Treatment Options in Gastroenterology*. 2020, 26, 1-6.
24. Segura-López F.K., Güitrón-Cantú A., Torres J. *World Journal of Gastroenterology*, 2015, 7, 21(5), 1414.

25. Sitarz R., Skierucha M., Mielko J., Offerhaus G.J., Maciejewski R., Polkowski W.P. Cancer management and research, 2018, 10, 239.
26. Tarkhashvili N., Chakvetadze N., Mebonia N., Chubinidze M., Bakanidze L., Shengelidze V., Mirtskhulava M., Chachava T., Katsitadze G., Gabunia U., Kordzaia D. International Journal of Infectious Diseases, 2012, 1, 16(9), e697-702.
27. Tarkhashvili N., Beriashvili R., Chakvetadze N., Moistsrapishvili M., Chokheli M., Sikharulidze M., Malania L., Abazashvili N., Zhorzhiani E., Chubinidze M., Ninashvili N., Zardiashvili T., Gabunia U., Kordzaia D., Imnadze P., Sobel J., Guarner J. Emerging Infectious Diseases, 2009, 15(3), 504-505.
28. Tian Y., Gui W., Koo I., Smith P.B., Allman E.L., Nichols R.G., Rimal B., Cai J., Liu Q., Patterson A.D. Gut microbes, 2020, 3, 11(4), 979-96.
29. Varon C., Azzi-Martin L., Khalid S., Seenevassen L., Ménard A., Spuul P. Cell metabolism, 2016, 12, 24(1), 41-50.
30. Wahlstrom A., Sayin S.I., Marschall H.U., Bäckhed F. Cell metabolism, 2016, 12, 24(1), 41-50.
31. Waluga M., Kukla M., Żorniak M., Bacik A., Kotulski R. World J. Hepatol., 2015, 28, 7(18), 2136-46. doi: 10.4254/wjh.v7.i18.2136. PMID: 26328025; PMCID: PMC4550868.
32. Wang L., Chen J., Jiang W., Cen L., Pan J., Yu C., Li Y., Chen W., Chen C., Shen Z. Can. J. Gastroenterol. Hepatol., 2021, 6, 2021, 8886085. doi: 10.1155/2021/8886085. PMID: 33505946; PMCID: PMC7806380.
33. Zheng Y., Xu M., Heianza Y. et al. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2018, 33, 11, 1925-1931.
34. Zhou D., Guan W.B., Wang J.D., Zhang Y., Gong W., Quan Z.W. PLoS One, 2013, 30, 8(7), e70265.

## **РОЛЬ ХЕЛИКОБАКТЕРИЙ В РАЗВИТИИ БИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИИ (РАЗМЕТКА ОБЛАСТИ ИССЛЕДОВАНИЙ ДЛЯ ПРОВЕРКИ ГИПОТЕЗЫ)**

**Лаша Гулбани<sup>1,3</sup>, София Канделаки<sup>2</sup>, Георгий Херодинаишвили<sup>1</sup>,  
Вахтанг Годердзишвили<sup>1</sup>, Дмитрий Кордзаидзе<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Тбилисский государственный университет им. Ивана Джавахишвили, Грузия; <sup>2</sup> Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия; <sup>3</sup> Кавказский Международный университет, Тбилиси, Грузия

### **РЕЗЮМЕ**

Авторы проанализировали возможную роль хеликобактерий в развитии гепатобилиарной патологии как в клинике, так и на экспериментальных моделях. В настоящем обзоре, помимо анализа данных литературы, представлена концепция будущих исследований, которые должны подтвердить участие хеликобактерий в патогенезе заболеваний печени и желчевыводящих путей. Предполагается, что участие хеликобактерий в развитии патологий гепатобилиарной системы должно основываться на эффектах 2D белковых профилей этих бактерий и ассоциированного с цитотоксином гена CagA (аналогично тому, как это описано для заболеваний желудочно-кишечного тракта). Этот ген кодирует белок CagA и, следовательно, «опасные изоформы CagA», индуцирующие циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), которая вместе с простагландином Е2 (ПГЕ2) является основной причиной воспалительных

процессов, которые, в свою очередь, связаны с экспрессией раковых хемокинов – CXCL 5 и CXCL 2.

В статье также рассмотрены два варианта проникновения хеликобактерий в печень и желчные протоки – «транслокация» и «восходящий путь». Обсуждается сложность создания контрольной группы в плановых клинических исследованиях по определению роли хеликобактерий в гепатобилиарной патологии. Сделан вывод, что для подтверждения участия разных видов хеликобактерий в патогенезе патологий гепатобилиарной системы, важно разработать полноценные экспериментальные модели, в которых только хеликобактерии могли бы вызывать заболевания печени и/или желчевыводящих путей.

## **THE ROLE OF HELICOBACTERIA IN THE DEVELOPMENT OF BILIARY PATHOLOGY (MARKING THE AREA OF RESEARCH TO TEST THE HYPOTHESIS)**

*Lasha Gulbani<sup>1,3</sup>, Sophio Kandelaki<sup>2</sup>, Giorgi Kherodinashvili<sup>1</sup>, Vakhtang Goderdzishvili<sup>1</sup>, Dimitri Kordzaia<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia; <sup>2</sup> Tbilisi State Medical University, Georgia; <sup>3</sup> Caucasus International University, Tbilisi, Georgia

### **SUMMARY**

The authors analyzed the possible role of Helicobacteria in the development of hepatobiliary pathology both in the clinic and in experimental models. The current review besides the analysis of literature data provides a concept for future studies that should confirm the involvement of Helicobacteria in the pathogenesis of diseases of the liver and biliary tract. It is assumed that the participation of Helicobacteria in the development of hepatobiliary pathologies should be based on the effects of 2D protein profiles of these bacteria and the cytotoxin-associated gene CagA (similarly as it is described for gastrointestinal tract diseases). This gene encodes the CagA protein and, consequently, the “dangerous CagA isoforms” that induce cyclooxygenase-2 (COX-2), which, together with prostaglandin E2 (PGE2), is the main cause of inflammatory processes, which, in turn, is associated with the expression of cancer chemokines – CXCL 5 and CXCL 2.

The article also reviews two options for the penetration of Helicobacteria into the liver and bile ducts – “translocation” and “ascending way”. The complexity of creating a control group in planned clinical trials to determine the role of Helicobacteria in hepatobiliary disease is discussed. It is concluded that to confirm the involvement of different types of Helicobacteria in the pathogenesis of hepatobiliary pathologies, it is important to develop precious experimental models, in which only Helicobacteria might cause the diseases of the liver and/or biliary pathways.

## სენსორებრივი ტიპის სმენადაქეითებული ბაზუმების პოგნოსტიკური ფუნქცია: ეფილოგიური ფაქტორის მნიშვნელობა, კოსლეარულ იმაღანტოა მოსმარების ეფექტი

თეონა დევდარიანი<sup>1</sup>, მარიამ გეწაძე<sup>2</sup>, მარიამ ქეგანიშვილი<sup>3</sup>,  
 თთარ დავითაშვილი<sup>2</sup>, მოთა ჯაფარიძე<sup>4</sup>, ზურაბ ქეგანიშვილი<sup>2</sup>

<sup>1</sup> თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; <sup>2</sup> აუდიოლო-  
 გის ეროვნული ცენტრი, თბილისი;

<sup>3</sup> სმენის სახლი, თბილისი;

<sup>4</sup> ოტორინოლარინგოლოგის ეროვნული ცენტრი, თბილისი

სენსორებრივი ტიპის სმენადაქეითებული ბაზუმების კოგნიტობის დონე მნიშვნელოვნად ჩამორჩება ნორმალურსმენიანებისას. სხევადასხვა ეტიოლოგიური ფაქტორებით გამოწვეული სმენის დაჭვითებისას კოგნიტობის მაჩვენებლები თანაზომიერად არიან რეგრესირებულები. სმენადაქეითებულთა კოგნიტობის ხარისხი, ამგვარად, არსებითად არ არის სმენაჩლუნგობის მიზეზზე დამოკიდებული. სმენის პაბილიტაციის თუ რეპაბილიტაციის მიზნით დროულად მოხმობილი კოხლეარული იმპლანტები სმენადაქეითებულ ბაზუმთა კოგნიტობის მახასიათებლებს ნორმალურსმენიანთა მაჩვენებლებთან აახლოებს. სმენის ჰიპოფუნქციის დროული გერიფიკაცია, სმენის პაბილიტაციის თუ რეპაბილიტაციის მიზნით აპარატურული სერვისის, მაგალითად, კოხლეარულ იმპლანტთა დროული მოხმარება, ადეკვატური ლოგოპედიური პროცედურების დაუსახებელივე გატარება სმენადაქეითებულ ბაზუმთა კოგნიტობის ოპტიმალური დონის მიღწევის რეალურ შანსებს იძლევა.

**საკვანძო სიტყვები:** სმენადაქეითებული ბაზუმები, კოგნიტობის ფუნქცია, პაბილიტაციის/რეპაბილიტაციის პრინციპები, კოხლეარული იმპლანტაციის ეფექტი

კოგნიტობა ინდივიდის უნარია აღიქვას გარემო, გააკონტროლოს სიტუაცია, მიიღოს გადაწყვეტილება, გადაჭრას პრობლემა, შეაფასოს ცხოვრებისეული პროცესები, დაიმასხოვროს და მომავალში გაითვალისწინოს ისინი. ბაზუმის კოგნიტობის დონეს მრავალი ფაქტორი განაპირობებს – მათ შორის სმენა და მხედველობა ორი გამორჩეული სისტემა, რომელთა მეშვეობით ბაზუმი დაბადებისთანავე ამყარებს კონტაქტს გარემოსთან და გარშემომყოფებთან. აუდიოვიზუალურ ფუნქციათა დარღვევების ფონზე ბაზუმის განვითარების დინამიკა მნიშვნელოვნად მუხრუჭდება [5].

ევროპის ქვეყნებში, ახალშობილთა საყოველთაო აუდიოსკრინინგის გამოისხმით, სმენაჩლუნგობის დეტექციის საშუალო ასაკი ბავშვებში ამჟამად 18 თვეა [6]. წინა საუკუნის 70-იან წლებში დეტექციის ასაკი საშუალოდ 43 თვეს შეადგენდა, ანუ მნიშვნელოვნად უფრო მაღალი იყო. ბავშვის მეტყველების და, ზოგადად, კოგნიტობის პროცესთა დინამიკისთვის სმენა დომინანტ როლს თამაშობს. სმენის დაქვეითებისას მნიშვნელოვანია ინდივიდის ასაკი, სმენაჩლუნგობის ხარისხი, ვერიფიცირების დრო, საპატილიტაციო-სარგაბილიტაციო-საპრევენციო დონისძიებათა დაწყების დროულობა, ადეკვატურობა, სისტემატურობა. ექსი თვის ასაკამდე ბავშვებში თავის ტვინის რეგულარული სიტყვიერი აქტივაციისას მეტყველების ევოლუციის პროცესი გაცილებით უკეთესი შედეგით მთავრდება, ვიდრე იმათში, რომელთაც 7-18 თვის ასაკამდე სმენაჩლუნგობა დადგენილი არ ჰქონდათ და, შედეგად, ტვინის შესაბამის სტრუქტურათა ვერბალური აქტივაცია, თუნდაც კოხლეარულ იმპლანტთა ჩართულობით, არ წარმოებულა. ბავშვის შემეცნების ნორმალურ სტატუსს და მის ადეკვატურ განვითარებას მნიშვნელოვანწილად სწორედ მეტყველება განაპირობებს [9].

ბავშვის კოგნიტობის ხარისხი სხვადასხვა მიღებით ფასდება. მათგან უმეტესობა მკვლევარის სპეციალურ განათლებას და პროფესიული უნარებების ცოდნას მოითხოვს. 5-11 წლის ასაკის ბავშვთა კოგნიტობის განსაზღვრის ოპტიმალურ მეთოდად ამჟამად რავენის პროგრესული მატრიცის პროცედურა მიიჩნევა. რავენის პარადიგმა, სხვა პროცედურებთან შედარებით, იოლად გამოსაყენაბადია და მკვლევარის სპეციალურ განათლებას არ მოითხოვს. კვლევის შედეგები, ამასთან, სტაბილურობით და უტყუარობით ხასიათდება და, შესაბამისად, გადაკონტროლებას არ საჭიროებს.

რავენის მატრიცები არავერბალურ ტესტთა კრებულია, რომლებიც შზარდი სირთულეების მიხედვით დიფერენცირდება და გამოსაკვლევი პირის ინტელექტს, აზროვნებას, დასკვნათა გაკეთების უნარს ადეკვატურად წარმოაჩენს. თითოეული ტესტის დასრულებიდან ოცი წუთის პერიოდში ინდივიდის მიერ დანაკლისი ელემენტის თუ ელემენტების იდენტიფიკაციის და ჩანაცვლების უნარით განისაზღვრება. თითოეული პასუხი პროცენტულად ფასდება. პროცედურის დასრულებისას ცალკეულ ტესტთა მაჩვენებლები იკრიბება და გამოითვლება ფუნქციის საერთო ნიშნული. ჯამური მაჩვენებლის მიხედვით, კოგნიტობა ხუთ ხარისხად დიფერენცირდება: >95% – მაღალი; 94-75% – საშუალოზე მაღალი; 74-25% – საშუალო; 24-5% – საშუალოზე დაბალი; <5% – დეფიციტური [6].

სენსორეგრალური სმენაჩლუნგობა დასაწყისში სმენის რეცეპტორული აპარატის დაზიანებით ინიცირდება. მომდევნო ეტაპზე დეგენერაციის პროცესი სმენის ნერვის ბოჭკოებზეც ვრცელდება, ანუ სელექტიური სენსორული პათოლოგია კომპლექსურ სენსორეგრალურად ტრანსფორმირდება.

სმენაჩლუნგობა ზოგჯერ თავის ტვინის სმენის ქერქის ცვლილებებს ახლავს თან – კორტიკალური სიყრუე.

სმენაჩლუნგობის ხარისხი, როგორც წესი, სუფთა ტონების საშუალოს, სტს-ს მაჩვენებლის მიხედვით ფასდება. სტს-ში სმენის ზღურბლები ოთხ ძირითად სამეტყველო სისშირეზე გაითვალისწინება: 0,5, 1, 2, 4 პტ. როცა სტს ნორმალური სმენის დონის, ნსლ-ის (Normal Hearing Level, nHL) მიმართ 26 დბ-ს არ აღმატება, სმენის დაჭვეითება უმნიშვნელოდ ითვლება და სასმენი აპარატის გამოყენება აუცილებლად არ მიიჩნევა. სმენა-დაჭვეითებულები, რომელთა სტს 26-40 დბ ნსლ-ის ფარგლებშია, სმენის მსუბუქი დაზიანების კატეგორიას განეკუთვნებიან. სასმენ აპარატებს ისინი განსაკუთრებით მაშინ საჭიროებენ, როცა ბევრის წყარო სუსტია ან მოშორებით მდებარეობს. როცა სტს 41-55 დბ ნსლ-ს შეადგენს, სმენის დაჭვეითება საშუალო ხარისხად კლასიფიცირდება. ამ დროს სიტყვათა აღქმის უნარი შერჩევითად დარღვეულია, რაც სასმენ აპარატთა გამოყენების აუცილებლობაზე მიუთითებს. სმენაჩლუნგობის მძიმე ფორმისას, როცა სტს 56-80 დბ ნსლ-ის ფარგლებშია, სმენადაჭვეითებულებს მხოლოდ ხმამაღალი ლაპარაკი ან ყვირილი ესმით. სასმენ აპარატთა მოხმობა ამ ჯგუფში პრაქტიკულად ნებისმიერ აკუსტიკურ გარემოში არის აუცილებელი, ამასთან აპარატურული სერვისი გამოხატულად სარგებლიანია. სმენის დაჭვეითების უმძიმესი ფორმა, როცა სტს 80 დბ ნსლ-ს აჭარბებს, სასმენ აპარატთა მუდმივ მოხმარებას მოითხოვს, თუმცა სერვისის შედეგი ყოველთვის დამაკმაყოფილებელი არ არის და იმაზეც არის დამოკიდებული, რამდენად ძალუმს სმენადაჭვეითებულს სიტყვათა დოფერენციაციის სირთულეები პარტნიორის ტუჩების მოძრაობით, მიმიკით, ჟესტიკულაციებით შეაგსოს. სმენაჩლუნგობის ზემძიმე ფორმისას, როცა სტს 90 დბ ნსლ-ს აღმატება, სმენის პაბილიტაციის-რეპაბილიტაციის ერთადერთ საშუალებად კონტაქტული იმპლანტაცია რჩება. იმპლანტირების საკითხი სმენის დაჭვეითების უფრო დაბალი ხარისხის ყველა იმ შემთხვევაშიც განიხილება, და აქტიურადაც, როცა სასმენ აპარატთა თუნდაც ექვსთვიანი მოხმარების შემდეგ აპარატურული სერვისის ინდივიდუალური ეფექტურობა სათუო ან უმნიშვნელოა.

სენსორევრალური სმენის დაჭვეითება ასაკით, ანუ პრესბიაკუზისით, გენტიკური ფაქტორით, ჰიონინალური დარღვევებით, მაგალითად, შაქრიანი დიაბეტით თუ თირეოტოქსიკოზით, შინაგანი პათოლოგიებით, მაგალითად, სისხლის მიმოქცევის მოშლით, გარე ფაქტორთა მავნე ზემოქმედებით, მაგალითად, ხმაურით, ოტოტოქსიკური მოქმედების მედიკამენტების, სიგარეტის მოხმარებით, მექანიკური ტრავმით, საყურისეული მუსიკის რეგულარული მოხმენებით შეიძლება იყოს განპირობებული. სმენაჩლუნგობა თანდაყოლილიც არის ხოლმე და შეძენილიც. სხვადასხვა დაავადებებსაც, კერძოდ, ზოგჯერ ინფექციებს, უპირატესად ვირუსულებს, ახლავს თან. ასეთებია, მაგალითად, გრიპი, წითელა, წითურა, ყივანახველა, პერპესი, მენინგიოპატია, ციტომეგალოვირუსული, ანუ ცმბ-ული ინფექცია, კორონა ვი-

რუსი. ცალკეულ შემთხვევებში სმენაჩლუნგობა სისხლის სისტემურ პა-თოლოგიათა, მაგალითად, ლეიკოზის და ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემიის თანმდევიცაა. სმენის პათოლოგია ზოგჯერ სისტემურ წითელ მგლურას-თანაც და სისტემურ ვასკულიტოანაც ასოცირდება [7]. სმენის დაქვეი-თების კონკრეტული მიზეზი არცთუ იშვიათად გაურკვეველი რჩება – იდიოპათიური სმენაჩლუნგობა.

ყველ ათას ახალშობილთა შორის სმენადაქვეითებულთა რაოდენობა 1.10-197-ის ფარგლებშია [2]. ასაკთან ერთად სმენის პათოლოგიათა რიცხვი მა-ტულობს. მსუბუქი ხარისხის სმენაჩლუნგობა მოსახლეობის 1.9-3.1%-ს აღე-ნიშნება. სმენადაქვეითებულ ბავშვთა შემთხვევები დაბალი, ვიდრე მაღალი სოციალური ფენის ოჯახებში რამდენადმე უფრო ხშირია [8]. საქართვე-ლოს მასშტაბით სმენაჩლუნგობის გავრცელების შესახებ ზუსტი ინფორმა-ცია, სამწუხაროდ, დღემდე არ ყოფილა მოწოდებული.

წინამდებარე ნაშრომში სმენადაქვეითებული ბავშვების კოგნიტობის დონე რავენის პროგრესულ მატრიცთა ფერადი მეთოდის გამოყენებით ხა-რისხობრივად ფასდებოდა. სმენაჩლუნგობის ჰაბილიტაციის მიზნით ჩატა-რებულ კოხლეარულ იმპლანტაციათა შემდეგ იმპლანტირებულების კოგნი-ტობის მაჩვენებლები განისაზღვრებოდა და არაიმპლანტირებულ სმენა-დაქვეითებულთა და ნორმალურსმენიანთა შესაბამის მაჩვენებლებს უპი-რისპირდებოდა.

ჩატარდა კოპორტული კონტროლირებადი კვლევა. ტესტური კონტინგენტი სამ ჯგუფად იყო წარმოდგენილი. პირველი და მეორე ჯგუფები სენსო-ნევრალური ტიპის მსუბუქი და საშუალო ხარისხის სმენადაქვეითებულმა კოხლეარულ იმპლანტთა ოუ სასმენ აპარატთა არამომხმარებელმა ბავ-შვებმა შეაღგინეს. ამასთან, პირველი ჯგუფის 14-ვე გამოკვლეული ცმპ-ით იყო დაავადებული, მეორე ჯგუფის 11 გამოკვლეულიდან კი არც ერთში ცმპ-ის არსებობა არც კლინიკურად და არც ლაბორატორიულად არ დას-ტურდებოდა.

სმენადაქვეითებულ ბავშვებში ცმპ-ის, როგორც სმენაჩლუნგობის შესაძლო ფაქტორის მატარებლობის დადგენის მიზნით ELISA-ს, ანუ nzyme-Linked Immunosorbent Assay-ს მეთოდით ცმპ ინფექციის მიმართ სპეციფიკურ Ig და Ig ანტისხეულთა ტიტრი განისაზღვრებოდა სისხლში. ცმპ-ის მატარებელ, ანუ ტესტური კონტინგენტის პირველ ჯგუფში სმენაჩლუნგობის მიზეზად სწორედ ცმპ ინფექცია სახელდებოდა. ცმპ-ის არამატარებელ, ანუ ტეს-ტური კონტინგენტის მეორე ჯგუფის უმეტესობაში სმენაჩლუნგობის ფაქტორი გაურკვეველი რჩებოდა. მშობლების მიერ მოწოდებული ინფორ-მაციის გათვალისწინებით, მათგან რამდენიმეში შუა უზრის რემისიული ანთება, კიდევ რამდენიმეში ვირუსული ან ბაქტერიული ინფექცია და/ან მისი ბლოკირების მიზნით მოხმობილ ოტოქსიკური მოქმედების მედი-კამენტა აპლიკაცია სმენის დაქვეითების გამომწვევად ჩაითვალა.

ტესტური კონტინგენტის მესამე ჯგუფში მძიმე და უმძიმესი ხარისხის სენსორებით ტიპის სმენის დაქვეითების მქონე 3-7 წლის ასაკისვე ერთ ყურში იმპლანტირებული 10 ბაგშვი იყო ჩართული.

ტესტური კონტინგენტის სამივე ჯგუფის ბაგშვთა ჩართვას გამოკვლევებში შემდეგი კრიტერიუმები უნდა დაეცვალოს დაქვეითებინა: სმენადაქვეითებულობა, 3-7 წლის ასაკი, ნორმალური სმენის მშობლები, დაბადებისას ნევროლოგიური სიმპტომატიკის ან რაიმე თანდაყოლილი სინდრომის არარსებობა, დაბადებიდან პირველი თვეების განმავლობაში სმენაჩლუნგობის დაუფიქ-სირებლობა, გამოკვლევის მომენტში ჯანმრთელობის ნორმალური ზოგადი სტატუსი. გამორიცხვის კრიტერიუმები, თავის მხრივ, შემდეგ პუნქტებს მოიცავდა: 3 წლამდე და 7 წელზე მეტი ხნის ასაკი, გენეტიკურად გან-პირობებული სმენაჩლუნგობა, კვლევის მომენტში მწვავე ინფექციური დაავადება, დაბადებისას ნევროლოგიური სიმპტომატიკის არსებობა.

საკონტროლო ჯგუფი ნორმალური სმენის და სხვა სენსორულ სისტემათა მხრიდანაც ნორმალური ფუნქციის მატარებელმა 62 ბაგშვმა შეადგინა. ჯგუფში ჩართვა შემდეგ კრიტერიუმებს აქმაყოფილებდა: 3-7 წლის ასაკი, სმენის დაქვეითებაზე პრე- და ანტენატალურ რისკთა არარსებობა, გამოკვლევის მომენტში ჯანმრთელობის ნორმალური ზოგადი სტატუსი, კვლე-ვაში ბაგშვის ჩართვაზე მშობლების თანხმობა. გამორიცხვის კრიტერიუმები იყო: 3 წლამდე და 7 წელზე მეტი ხნის ასაკი, ნევროლოგიური პათო-ლოგიის არსებობა, ნეიროფსიქიკურ განვითარებაში ჩამორჩენა, კვლევაში ბაგშვის ჩართვაზე მშობლების უარი.

გარეთა და შეა ყურის სტატუსის დადგენის მიზნით კვლევის დასაწყისში ყველა ბაგშვი ოტოსკოპიურად ინსპექტირდებოდა და თითოეულს უტარ-დებოდა ტიმპანომეტრიული გამოკვლევა. ყველა შემთხვევაში ვიზუალურა-დაც და ტიმპანომეტრიულადაც ყურის ორივე მითითებული რეგიონის ნორმალურობა აღინიშნა. შემდგომში, გამოწვეული ოტოაკუსტიკური ემი-სიის რეგისტრაციაზე დაფუძნებული პროცედურით აუდიოსკრინიგის ტესტი მოიხმოდა [3]. ტესტური ჯგუფის ყველა ბაგშვში უარყოფითი, fail-ი, საკონტროლო ჯგუფის ყველაში – დადებითი, pass-ი, შედეგი დაფიქსირდა. ტესტის ნებატიური შეფასების შემთხვევაში სმენის დაქვეი-თების შეუფრისეული ალბათობა განმეორებით კონტროლდებოდა. შეა ყურის ინტაქტობის დადასტურებისას სმენაჩლუნგობის ხარისხი და სიხ-შირული სპექტრი სპეციალიზებული კომპიუტერული სისტემით გაშუალე-დებული სმენის გამოწვეული პოტენციალების, კერძოდ, ტვინის ლეროს სმენის პასუხის და/ან ავტომატური სტაბილური სტატუსის პასუხის ჩან-აწერებით დეტალიზდებოდა.

ტესტური და საკონტროლო ჯგუფის ბაგშვთა კოგნიტობის ფუნქცია, რო-გორც აღინიშნა, რავენის ფერადი პროგრესული მატრიცის პროცედურით ფასდებოდა [9]. გამოკვლეულთა კონტინგენტი, როგორც ასევე აღინიშნა,

შემდეგი შემადგენლობისა იყო: პირველ ტესტურ ჯგუფში ცმპ-ის მატარებლობა-დადასტურებული სმენადაქვეითებულები იყვნენ ჩართულნი; მეორე ტესტურში – ცმპ-ის არამატარებლობა-დადასტურებული სმენადაქვეითებულები; მესამე ტესტურში – ლოკოკინაში იმპლანტირებული სმენადაქვეითებულები. საკონტროლო ჯგუფი ნორმალური სმენის ინდივიდებით იყო წარმოდგენილი. მესამე ტესტური ჯგუფის, ანუ იმპლანტირებული ბავშვების კოგნიტობის ხარისხი იმპლანტაციიდან 6-12 თვის პერიოდში განისაზღვრებოდა. გამოკვლეულთა ოთხივე ჯგუფში ინტელექტის მაჩვენებლები SPSS-16.0 კომპიუტერული პროგრამის გამოყენებით ანალიზდებოდა. გამოითვლებოდა საშუალო არითმეტიკულები და სტანდარტული გადახრები, ჯგუფთაშორისი შედარება კი Mann-Whitney-ის არაპარამეტრული სტატისტიკური ტესტით რეალიზდებოდა. გამოვლენილ განსხვავებათა სარწმუნობის დადგენისას გამოიყენებოდა ტრადიციული კრიტერიუმი –  $p \leq 0.05$ .

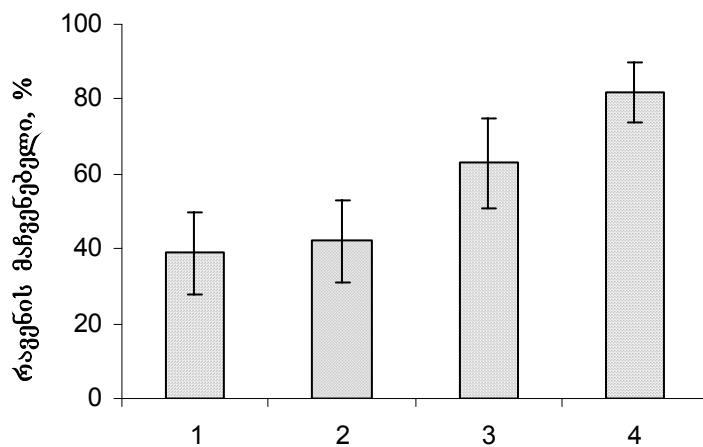
რაგენის პროცედურით განხორციელებულ ტესტთა შედეგები ბავშვთა ოთხივე ჯგუფში დამუშავდა და ოთოვეულში კოგნიტობის ხარისხის საშუალო არითმეტიკულის და სტანდარტულ გადახრათა მნიშვნელობები განისაზღვრა. მოპოვებულ მონაცემებზე დაყრდნობით, ცალკეული ჯგუფების ბავშვთა კოგნიტობის ხარისხი სტატისტიკურად შეუპირისპირდა ერთმანეთს.

ნორმალური სმენის ბავშვებში (საკონტროლო ჯგუფი) კოგნიტობის დონემ საშუალოდ 83% შეადგინა (სტანდარტული გადახრა  $\pm 9\%$ ). ინდივიდუალური მაჩვენებლები ძირითადად 74-92%-ის ფარგლებში თავსდებოდა, ანუ საშუალოზე მაღალ კოგნიტობას ადასტურებდა (იხ. ზემოთ). სენსორურით ტიპის მსუბუქი და საშუალო ხარისხის სმენის დაქვეითების მქონე ცმპ-ის მატარებელ ბავშვებში (პირველი ტესტური ჯგუფი) კოგნიტობის მაჩვენებელი საშუალოდ 41%-ს უტოლდებოდა (სტანდარტული გადახრა  $\pm 22\%$ ), ინდივიდუალური მაჩვენებლები კი ძირითადად 19-63%-ის ფარგლებში თავსდებოდა, ანუ, რაგენის მიხედვით, საშუალო ხარისხის კოგნიტობას შეესაბამებოდა. ცმპ-ის არამატარებელ და სხვა მხრივაც დაუდგენელი მიზეზით გამოწვეული იმავე, ანუ მსუბუქი და საშუალო ხარისხის სმენის დაქვეითების მქონე ბავშვებში (მეორე ტესტური ჯგუფი) კოგნიტობამ საშუალოდ 42% შეადგინა (სტანდარტული გადახრა  $\pm 20\%$ ), რაც საშუალო ხარისხისვე კოგნიტობის შესატყვისა.

ცმპ-ის მატარებელ და არამატარებელ სმენადაქვეითებულ ბავშვებში (შესაბამისად, პირველი და მეორე ტესტური ჯგუფები) დაფიქსირებული კოგნიტობის მაჩვენებლები არც რაოდენობრივად (სურ. 1) და არც სტატისტიკურად არ განსხვავდებოდა ერთმანეთისგან. ამგვარად, გაირკვა, რომ კოგნიტობის ხარისხისთვის პრინციპული მნიშვნელობა არ აქვს ცმპ თუ სხვა რომელიმე ფაქტორი არის სმენის დაქვეითების გამომწვევი კონკრეტულ შემთხვევაში. სენსორურალური ტიპის მსუბუქი და საშუალო ხარისხის სმენადაქვეითებულ როგორც ცმპ-ის მატარებელ, ისე არამატა-

რებელ ბავშვთა (შესაბამისად, პირველი და მეორე ტესტური ჯგუფები) კოგნიტობის საშუალო მაჩვენებლები ორჯერ, ანუ რადიკალურად, ამასთან მაღალი დონის სტატისტიკური სარწმუნობის კრიტერიუმით ( $p < 0.001$ ) ჩამორჩებოდა ნორმალური სმენის ბავშვების (საკონტროლო ჯგუფი) შესაბამის მაჩვენებელს: 41% და 42% ვს. 83% (სურ. 1). მიმდე და უმძიმესი სარისხის სმენადაქვეითებულთა კოგნიტობის მაჩვენებლების ჩამორჩენა ნორმალურსმენიანებთან მიმართებით, მაღალი ალბათობით, კიდევ უფრო მკვეთრი და კიდევ უფრო შთამბეჭდავი იქნება.

რავენისვე მიდგომით, კოგნიტობის ფუნქცია სენსორურალური ტიპის იმ სმენადაქვეითებულ ბავშვებშიც იქნა განსაზღვრული, რომელთაც სმენის ჰაბილიტაციის მიზნით კონდენსაციული იმპლანტი ჰქონდათ შიგნითა ყურში ჩანერგილი (მესამე ტესტური ჯგუფი). კოგნიტობის საშუალო მაჩვენებელმა ამ ჯგუფში კონდენსაციული იმპლანტაციიდან 6-12 ოვის პერიოდში 62% შეადგინა (სტანდარტული გადახრა  $\pm 24\%$ ), ანუ არაიმპლანტირებულ სმენადაქვეითებულ ბავშვთა მსგავსად (პირველი და მეორე ტესტური ჯგუფები) საშუალო ხარისხის შესაბამისი იყო. მიუხედავად იდენტური ხარისხისა, სენსორურალური ტიპის სმენის დაქვეითების მქონე იმპლანტირებულ (მესამე ტესტური ჯგუფი) და ცმბ-ისმატარებელ და არამატარებელ არაიმპლანტირებულ (შესაბამისად, პირველი და მეორე ტესტური ჯგუფები) სმენადაქვეითებულ ბავშვთა კოგნიტობის საშუალო არითმეტიკულის მაჩვენებლებს შორის განსხვავდა, შესაბამისად,  $62\% - 41\% = 21\%$  და  $62\% - 42\% = 20\%-ს$  უტოლდებოდა, ანუ მკაფიოდ გამოხატული (სურ. 1), ამასთან ორივე ჯგუფის მიმართ სტატისტიკურად სარწმუნო იყო ( $p < 0.05$ ).



სურ. 1. რავენის ფერადი პროგრესული მატრიცის მაჩვენებელი (%-ებში) ცმბ-ით ინფიცირებულ სმენადაქვეითებულ, ცმბ-ით არაინფიცირებულ სმენადაქვეითებულ, ლოკოპინაში იმპლანტირებულ სმენადაქვეითებულ (შესაბამისად, პირველი, მეორე და მესამე სვეტი), და ნორმალური სმენის (მეოთხე სვეტი) ბავშვებში

იმპლანტირებული ბავშვების (მესამე ტესტური ჯგუფი) კოგნიტობის მაჩვენებლები საშუალო ხარისხს, ნორმალური სმენის საკონტროლო ჯგუფის ბავშვებისა, როგორც აღინიშნა, საშუალოზე მაღალ ხარისხს შეესაბამებოდა. ჯგუფთაშორისო განსხვავება საშუალო მაჩვენებლებში სტატისტიკურად არასარწმუნო, მაგრამ რაოდენობრივად შთამბეჭდავი იყო: 83% – 62% = 21%. შესაბამისად, გაირკვა, რომ ლოკოკინაში იმპლანტირებული ბავშვების (მესამე ტესტური ჯგუფი) კოგნიტობა ოპერაციის შემდგომ აჩქარებულად ვითარდება, იმპლანტაციიდან 6-12 თვის პერიოდში I და II ხარისხის არაიმპლანტირებულ სმენადაქვეითებულთა (პირველი და მეორე ტესტური ჯგუფები) შესაბამის მაჩვენებლებს მნიშვნელოვნად აღემატება და ნორმალური სმენის ბავშვთა (საკონტროლო ჯგუფი) მაჩვენებელს მნიშვნელოვნადვე უახლოვდება (სურ. 1).

როგორც ზემოთ აღინიშნა, სმენა და მხედველობა ორი გამორჩეული სენსორული სისტემაა, რომელთა მეშვეობით ბავშვი ახალშობილობის ასაკიდანვე ამყარებს კონტაქტს გარემოსთან. სმენადაქვეითებულთა კოგნიტური, სრციალური, ემოციური სტატუსი დეტალებში არის შესწავლილი. გამოკვლეულია სმენის მახასიათებლები, გაანალიზებულია სმენაჩლუნგობის ჰაბილიტაციის-რეპაბილიტაციის გზები, განსაზღვრულია ცალკეული პროცედურების, მათ შორის, აპარატურული მიღგომების ეფექტურობა [1]. ჩვენ მიერ ჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ მსუბუქი და საშუალო ხარისხის სმენის დაქვეითების შემთხვევებშიც კი სმენის ჰაბილიტაციის აპარატურულ საშუალებათა არამომხმარებელი ბავშვების კოგნიტობის დონე მნიშვნელოვნად ჩამორჩება ნორმალურსმენიანებისაცას და სმენადაქვეითებულ, მაგრამ იმპლანტირებულისაცას. სტატისტიკურად სარწმუნო კოგნიტობის დეფიციტი აღინიშნება როგორც ცმპ-ის მატარებელ, ისე არამატარებელ სმენადაქვეითებულ ბავშვთა პოპულაციებში, სმენადაქვეითებულთა ამ ორ ჯგუფს შორის, ამასთან, განსხვავება შემეცნების მაჩვენებლებში რაოდენობრივად უმნიშვნელო და სტატისტიკურადაც არასარწმუნოა. ამგვარად, კვლევამ დაადასტურა, რომ სმენადაქვეითებული ბავშვების კოგნიტური-ინტელექტუალური განვითარების პროცესისთვის სმენის დაქვეითების უშუალო მიზეზს არსებითი მნიშვნელობა არ აქვს: გამომწვევ ფაქტორზე დამოუკიდებელ სმენადაქვეითებულ ბავშვთა კოგნიტობა თანაბრად კნინდება, რაც ინტელექტის განვითარებას თანაბრადვე აფერხებს.

სმენადაქვეითებული და ნორმალური სმენის ბავშვების გონებრივი სტატუსი სპეციალური სქემით იქნა აღრე შეფასებული [9]. სმენაჩლუნგობა კოგნიტობის ფუნქცია, ქცევა, ოჯახური სიტუაციები, კომუნიკაციის უნარ-ჩვევები კონტაქტულ იმპლანტაციამდეც და იმპლანტაციის შემდეგაც განისაზღვრა. მიღებული მონაცემებით, იმპლანტაციის ეფექტი იმპლანტის ჩანერგვისას ბავშვის ასაკზე და განვითარების დონეზე არის მნიშვნელოვანწილად დამოკიდებული: რაც უფრო ადრე ხორციელდება იმპლანტაცია და რაც უფრო მაღალია ამ დროს ბავშვის ზოგადი განვითარების დონე, მით მეტია კოგნიტობის მიმართ პოზიტიური შედეგის ალბათობა. სმენა-

დაქვეითებული ბავშვის მეტყველების პროგრესისთვის სწორედ იმპლანტაციის დროულობა წარმოადგენს ერთ-ერთ უმნიშვნელოვანეს ფაქტორს [10]. ოპტიმალური შედეგი მიიღწევა, როცა სმენის დაქვეითების იდენტიფიკაცია და შესაბამისი აპარატურული სერვისი, მაგალითად, კოხლეარული იმპლანტით, ორი წლის ასაკამდე ბავშვში ხორციელდება. ჩვენ მიერ ჩატარებულმა კვლევამაც დაადასტურა, რომ სმენაზღუნვობის კორექციის მიზნით მოხმობილი ადრეული იმპლანტაცია ბავშვის კოგნიტობის ნორმალურ განვითარებას უზრუნველყოფს. დადასტურდა აგრეთვე, რომ იმპლანტირებულების კოგნიტობის დონე სტატისტიკურად სარწმუნოდ აღემატება არა-იმპლანტირებულებისას. განსაკუთრებით მნიშვნელოვნად ის გარემოება უნდა მივიჩნიოთ, რომ იმპლანტაციიდან 6-12 თვის პერიოდში იმპლანტირებულ ბავშვთა კოგნიტობის მაჩვენებლები ნორმალურსმენიანებისას უახლოვდება. ამასთან მათ შორის შენარჩუნებული განსხვავებები გამოხატულად იკვეცება და სტატისტიკურად არასარწმუნო ხდება.

რავენის პროგრესული მატრიცის პროცედურით შეფასებული სმენადაქვეითებულ ბავშვთა კოგნიტობის მაჩვენებლები, ამგვარად, მნიშვნელოვნად ჩამორჩება ნორმალურსმენიანებისას. ამასთან, გაირკვა, რომ სმენაზღუნვი ბავშვის კოგნიტობის დონისთვის და მისი დინამიკისთვის სმენის დაქვეითების უშუალო მიზეზს პრინციპული მნიშვნელობა არ აქვს. კოხლეარული იმპლანტაციით სმენაზღუნვობის კორექცია ბავშვის კოგნიტური განვითარების პროცესს ააქტივებს და ნორმალურსმენიანების დონესთან აახლოებს. სმენაზღუნვობის ადრეული დიაგნოსტიკა, აპარატურული სერვისის, კერძოდ, კოხლეარული იმპლანტის დროული მოხმობა, საპატილიტაციო დონისძიებათა ასევე დაუხანებელი ჩატარება სმენადაქვეითებული ბავშვის კოგნიტობის განვითარებაში დომინანტურ როლს თამაშობს.

სმენის და, შედეგად, კოგნიტურ მახასიათებლებზე ორმხრივი იმპლანტაციის ეფექტი, ბუნებრივია, ერთმხრივისას აღემატება. დასავლეთის ქვეყნებში კოხლეარულ იმპლანტთა როგორც სასმენ აპარატთა ორმხრივობა სათვალეებისას უტოლდება, ანუ როგორც იმპლანტთა, ისე სასმენ აპარატთა ბილატერალიზაცია, სათვალეების მსგავსად, უალტერნატივ მიდგომას წარმოადგენს. სმენის და კოგნიტობის მიმართ პროცედურის ორმხრივობის დადებითი ფაქტორის გათვალისწინებით, დასავლეთის ქვეყნებში, გერმანიაში, მაგალითად, დიდი დირექტულების კოხლეარული იმპლანტი თითოეული მომხმარებლის ორივე უურისთვის ფინანსდება სახელმწიფოს მიერ. გერმანიაში, როგორც ევროპის სხვა მოწინავე ქვეყნებში, ბილატერალურად სმენადაქვეითებულ ში სასმენი აპარატის მხოლოდ ერთ უურზე მორგება ასევე კაზუისტურად აღიქმება. აღმოსავლეთის რეგიონში, საქართველოში, კერძოდ, კოხლეარულ იმპლანტთა ორმხრივობა, სამწუხაროდ, იშვიათობა. სმენის ბილატერალური დაქვეითებისას უნილატერალური სასმენი აპარატებიც საკმაოდ ხშირია ჩვენში. საქართველოში შესრულებული ექვსიოდე ბილატერალური კოხლეარული იმპლანტაცია პროცედურის ორმხრივობის უპირატესობის დამადასტურებელ მკაფიო მაგალითებად

წარმოჩინდება. მამრობითი სქესის პაციენტს ჩ.რ.-ს, კერძოდ, დედის ინიციატივით იმპლანტაცია ერთ ყურზე ორი წლის, მეორე ყურზე – ხუთი წლის ასაკში ჩაუტარდა. 11 წლის ბილატერალურად იმპლანტირებულს ამჟამად ნორმალურად ესმის, ნორმალურად მეტყველებს, ქართულის გარდა, ინგლისურ ენასაც ფლობს, შესანიშნავად მდერის, შესანიშავად ცეკვას, კარგად სწავლობს, ჩაბმულია სპორტში, მონაწილეობას ღებულობს კონცერტებში, არანაირ პიროვნულ კომპლექსებს არ ატარებს. ბავშვის მაღალ გონებრივ სტატუსთან და იმპლანტაციის დროულობასთან ერთად წარმატებები, დიდი ალბათობით, იმპლანტაციის ორმხრივობასაც უკავშირდება. დიდი ალბათობითვე უნდა ვივარაუდოთ, რომ ორმხრივ იმპლანტირებულებში კოგნიტობის ფუნქცია საშუალოზე მაღალი ხარისხის იქნება და, შესაბამისად, როგორც რაოდენობრივად, ისე სტატისტიკურად აღარნაირად აღარ იქნება ნორმალურს მენიანებისგან განგანს ხვავებული.

## ლიტერატურა

1. Boons T., Brooks J.P., Dhooge I., Frijns J.H., Peeraer L., Vermeulen A., Wouters J., Vanwierengen A. Ear Hear., 2012, 33(5), 617-639.
2. Boppana S.B., Fowler K.B., Pass R.F., Rivera L.B., Bradford R.D., Lakeman F.D. J. Pediatr., 2005, 146, 817-823.
3. Devdariani T., Kevanishvili Z., Japaridze Sh., Manjavidze N.J. Matern. Fetal Neonat. Med., 2016, 29(51), 244-245.
4. Devdariani T., Manjavidze N., Gogberashvili K., Kamkamidze G. Georg. Med. News, 2011, 195(6), 61-65.
5. Fellinger J., Holzinger G., Polland R. Lancet, 2012, 379(9820), 1037-1044.
6. Harris D.D., Kronebenrger W.G., Gao S., Hoen H.M., Miyamoto R.T., Pisoni D.B. Ear Hear., 2013, 34, 179-183.
7. Kimani J.W., Buchman C.A., Booker B., Huang B.Y., Castillo M., Powell C.M., Weck K.E. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., 2010, 136(19), 999-1004.
8. Mehra S., Eavy R.G., Keamy D.G. J. Otolaryngol. Head Neck Surg., 2009, 140(4), 461-472.
9. Oghalai J.S., Caudle S.E., Bentley B., Abaya H., Lin J., Baker D., Emery C., Borfeld H., Winzelberg J. Otol. Neurotol., 2012, 33(6), 947-956.
10. Van Gent T., Goedhart A.W., Treffers P.D. Res. Dev. Disabil., 2012, 33(5), 1333-1342.

## **КОГНИТИВНАЯ ФУНКЦИЯ У ДЕТЕЙ СО СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТЬЮ: ЗНАЧЕНИЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКОГО ФАКТОРА, ЭФФЕКТЫ АППЛИКАЦИИ КОХЛЕАРНЫХ ИМПЛАНТОВ**

*Теона Девдариани<sup>1</sup>, Мариам Гецадзе<sup>2</sup>, Мариам Кеванишвили<sup>3</sup>,  
Оtar Davitashvili<sup>2</sup>, Shota Japaridze<sup>4</sup>, Zurab Kevanishvili<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Тбилисский государственный медицинский университет, <sup>2</sup> Национальный центр аудиологии, Тбилиси; <sup>3</sup> Дом Слуха, Тбилиси; <sup>4</sup> Национальный центр оториноларингологии, Тбилиси

### **РЕЗЮМЕ**

Уровень когнитивности у детей со сенсоневральной тугоухостью значительно отстает от уровня у нормальнослышащих. Этиологический фактор патологии слуха не имеет особого значения в когнитивных показателях слабослышащих. Значения когнитивности у детей со сниженным слухом, носящих кохлеарные имплантанты, значительно превосходят таковых у слабослышащих, неносящих аудиореабилитационные аппараты. С другой стороны, доказано, что когнитивность у детей с кохлеарными имплантами незначительно отстает от когнитивности у нормальнослышащих. Ранняя диагностика слуховой патологии, адекватное определение порогов слышимости, незамедлительное привлечение реабилитационных технических средств, кохлеарных имплантантов, в частности, незамедлительное начало специфических логопедических процедур являются средствами, обеспечивающими достижение рациональных когнитивных характеристик у слабослышащих.

## **COGNITION PROPERTIES OF SENSORINEURAL HEARING-LOSS CHILDREN: SIGNIFICANCE OF ETIOLOGY FACTOR, EFFECTS OF APPLICATION OF COCHLEAR IMPLANTS**

*Teona Devdariani<sup>1</sup>, Mariam Getsadze<sup>2</sup>, Mariam Kevanishvili<sup>2</sup>, Otar Davitashvili<sup>2</sup>,  
Shota Japaridze<sup>4</sup>, Zurab Kevanishvili<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Tbilisi State Medical University; <sup>2</sup> National Centre for Audiology, Tbilisi; <sup>3</sup> Hearing House, Tbilisi; <sup>4</sup> National Centre for Otorhinolaryngology, Tbilisi

### **SUMMARY**

The cognition function in children with sensorineural hearing losses not utilizing auditory implant devices, cochlear implants, particularly, significantly lags behind that in normally hearing mates. The cognition levels in children with sensorineural hearing losses resulted in by different reasons are diminished similarly. The hearing-loss inducing factor seems thus to have no essential significance for the degree of cognition abilities in inner-ear impaired individuals. The cognition capacities in sensorineural hearing-loss children with cochlear implantation significantly exceed those in non-implanted hearing-loss mates, while approximate the heights in normally-hearings. Early revealing of hearing impairment, proper estimation of auditory function, in-time application of hearing service devices, cochlear implants, in particular, and also in-time and active initiation

**180**

then of the specific speech habilitation/rehabilitation means ensure the lucky chance of attaining the rational cognition properties in children with hearing losses approximating those in normally hearing individuals.

## საპგერცხის გერმინაციული ფარმაცობის სიმსივნეების ფენოტიპური პროგნოზული მახასიათებლების განსაზღვრა (პრიტიპული მიმოხილვა)

**ნინო თავდევირიძე, გომრგი თევზდორაშვილი, გომრგი ბურგაძე**  
 თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

საკვერცხის გერმინაციული წარმოშობის სიმსივნეები გვხვდება საკვერცხის სიმსივნეების შემთხვევათა 15-20%-ში. საკვერცხის გერმინაციული წარმოშობის სიმსივნეები ხასიათდება მაღალი ჰისტოლოგიური და კლინიკური მრავალფეროვნებით. ისინი მოიცავს როგორც კეთილთვისებიან, ისე ავთვისებიან სიმსივნეებს, რომელთა მოლეკულური ფენოტიპი და პროგნოზული მახასიათებლები დღესდღეობით კარგად შესწავლილი არაა. ერთი მხრივ, უცნობია კეთილთვისებიანი სიმსივნეების ავთვისებიანი პროგრესის უნარის, ხოლო, მეორე მხრივ, კი ავთვისებიანი სიმსივნეების რეციდივის განმსაზღვრელი მოლეკულური მარკერები. წინამდებარე მიმოხილვაში წარმოდგენილია საკვერცხის გერმინაციული სიმსივნეების დეტალური დახასიათება და პრობლემური საკითხები მათი პროგნოზის განსაზღვრაში.

**საკვანძო სიტყვები:** მარკერები, საკვერცხის გერმინაციული სიმსივნეები, პროგნოზი

საკვერცხის გერმინაციული წარმოშობის სიმსივნეები შეადგენს საკვერცხის სიმსივნეების 15-20%-ს, რომლებიც წარმოიქმნება პრიმორდიული გერმინაციული უჯრედებისგან. ამ სიმსივნეების დაახლოებით 95%-ს შეადგენს კეთილთვისებიანი ცისტური (მწიფე) ტერატომები, დანარჩენი 5% კი წარმოდგენილია ავთვისებიანი გერმინაციული სიმსივნეებით, რომლებიც ასევე წარმოადგენს მნიშვნელოვან დიაგნოსტიკურ სირთულეს [19]. ავთვისებიანი გერმინაციული სიმსივნეების დაახლოებით 35.6%-ს შეადგენს უმწიფარი ტერატომები. საერთო ჯამში უმწიფარი ტერატომები შეადგენს საკვერცხის ავთვისებიანი სიმსივნეების 1%-ს [5]. გერმინაციული წარმოშობის სიმსივნეები ძირითადად ვითარდება ახალგაზრდა ქალებში 10-დან 30 წლამდე ასაკში და წარმოადგენს ამ ასაკობრივ ჯგუფში განვითარებული სიმსივნური პათოლოგიების 70%-ს, თუმცა, შესაძლებელია მათი მოგვიანებით ასაკში გამოვლენაც [4]. საკვერცხის გერმინაციული წარმოშობის სიმსივნეები შესაძლებელია დაიყოს ორ დიდ ჯგუფად: (1) სიმსივნეები, რომლებიც დიფერენცირდება ემბრიონულის მსგავს სიმსივ-

ნეებად (ტერატომები და დისგერმინომები) და (2) სიმსივნეები, რომლებიც დიფერენცირდება ექსტრაემბრიონულ ფეტალური წარმოშობის (პლაცენტისმგავსი) უჯრედების პოპულაციად. ასევე შესაძლებელია შერეული ვარიანტების არსებობაც [1].

ამერიკის კიბოს კვლევის ეროვნული ინსტიტუტის მიერ ჩატარებული კვლევის შედეგად, 29-წლიან პერიოდში სულ გამოვლინდა 1262 ავთვისებიანი გერმინაციული წარმოშობის სიმსივნე. პისტოლოგია კი ნაწილდებოდა შემდეგნაირად: ჭეშმარიტი დისგერმინომები (33%) – როგორც მწიფე, ისე უმწიფარი, ტერატომები ავთვისებიანი ტრანსფორმაციით (39%), არადისგერმინომა ან შერეული ტიპები (29%) [10]. აღნიშნული კვლევის მონაცემები მიუთითებს იმაზე, რომ მწიფე და უმწიფარი ტერატომების ავთვისებიანი ტრანსფორმაცია საკმაოდ ხშირია. თუმცა, სადღეისოდ მონაცემები ტერატომების ავთვისებიანი პროგრესიის პროგნოზული მარკერების შესახებ მეტად მწირია და მოითხოვს დამატებითი კვლევების წარმოებას. დისგერმინომების შემთხვევათა უმეტესობაში გენეტიკური კვლევისას აღინიშნება 123 იზოქრომოსომის არსებობა. C-KIT მუტაციები ვლინდება სიმსივნეების 25-50%-ში, რომელთაგან ყველაზე ხშირია მე-17 ეგზონის მუტაციები და არა მე-11 ეგზონის, რომელიც მიუთითებს იმატინიბით მკურნალობისადმი დაქვემდებარებაზე. დისგერმინომები ყველაზე ხშირი ავთვისებიანი გონადური სიმსივნეებია, რომელიც ვითარდება გონადური დისგენტის და ნაწილობრივი ან სრული Y ქრომოსომის არსებობის შემთხვევაში. ასეთ შემთხვევებში იგი ვითარდება გონადობლასტომისგან. ოპტიმალურად ნამკურნალები პაციენტების საერთო გადარჩენადობა 90%-ზე მეტია. სტადია და ზომა (< 10 სმ) წარმოადგენს ყველაზე კარგად შესწავლილ პროგნოზულ მახასიათებლებს. თუმცა, აღნიშნული ფაქტორები იძლევა პაციენტთა პროგნოზის მხოლოდ ნაწილობრივი განსაზღვრის საშუალებას. აღნიშნული სიმსივნეების ნაწილში ადგილი აქვს რეციდივების განვითარებას, რომელიც ჩვეულებრივ ვითარდება მკურნალობიდან პირველი რამდენიმე წლის განმავლობაში [20]. შესაბამისად, მნიშვნელოვანია დისგერმინომების დამატებითი პროგნოზული ფაქტორების კვლევა.

ყვითრის პარკის სიმსივნე წარმოადგენს პრიმიტიული გერმინაციული წარმოშობის სიმსივნეს, რომელიც ხასიათდება ზრდის სხვადასხვა ტიპებით და რომელშიც ასევე შესაძლებელია გამოვლინდეს ენდოდერმულ სტრუქტურებად დიფერენციაცია [3]. ენდოდერმული დიფერენციაცია ჩვეულებრივ ცვალებადობს პრიმიტიული ნაწლავიდან და მეზენქიმიდან ექსტრა-ემბრიონულ დერივატივებამდე და ემბრიონულ სომატურ ქსოვილებამდე (ნაწლავი, დვიძლი და მეზენქიმა) [7]. ყვითრის პარკის სიმსივნეს ასევე უწოდებენ ენდოდერმული სინუსის სიმსივნეს და პრიმიტიულ ენდოდერმულ სიმსივნეს. ეს სიმსივნეები ჩვეულებრივ ვითარდება გერმინაციული უჯრედებისგან, თუმცა შესაძლებელია მათი წარმოშობა ასევე სომატური, ჩვეულებრივ ენდომეტროიდული ეპითელური ტიპის სიმსივ-

ნებისგან. ყვითრის პარკის სიმსივნეები ჩვეულებრივ ექვემდებარება ქიმიოთერაპიას. თუმცა, სომატურ ნეოპლაზიურ პროცესთან ასოციაციის შემთხვევაში მათი ქიმიოთერაპიისადმი დაქვემდებარების ხარისხი შედარებით დაბალია [7]. ყვითრის პარკის სიმსივნეების პროგნოზული მახასიათებლები ნაკლებადაა შესწავლილი. ერთ-ერთი კვლევის მიხედვით, ახალგაზრდა ასაკი და დაავადების ადრეული სტადია წარმოადგენს დადებითი პროგნოზის მაჩვენებელს [15]. თუმცა, ამ მიმართულებით კვლევები რამდენადმე შეზღუდულია. ასევე, თითქმის არ არსებობს მონაცემები ყვითრის პარკის სიმსივნეების მოლეკულური პროგნოზული მარკერების შესახებ.

ემბრიონული კარცინომა წარმოადგენს იშვიათ, პრიმიტიული გერმინაციული წარმოშობის ნეოპლაზიურ პროცესს, რომელშიც აღინიშნება ოუდიმებზული ეპითელური დიფერენციაცია. ეს სიმსივნე მორფოლოგიურად იდენტურია სათესლისმიერი წარმოშობის იგივე სიმსივნის. ემბრიონული კარცინომა ვითარდება საკვერცხის გერმინაციული უჯრედებისგან. გენტრიკურად ემბრიონული კარცინომები ხასიათდება 12p იზოქრომოსომების შემცველობით. ემბრიონული კარცინომები აგრესიული სიმსივნეებია, თუმცა ისინი ექვემდებარება ქიმიოთერაპიას. მეორე მხრივ, მკურნალობიდან 2 წლის განმავლობაში არსებობს აღნიშნული სიმსივნეების რეციდივის განვითარების ალბათობა. ემბრიონული კარცინომის რეციდივის განვითარების განმსაზღვრელი ფაქტორები შესწავლილი არაა [12].

შერეული გერმინაციული წარმოშობის სიმსივნეები წარმოდგენილია ორი ან მეტი ტიპის პრიმიტიული, გერმინაციულ უჯრედოვანი კომპონენტით. ყველაზე ხშირი ვარიანტია შერეული დისგერმინომის და ყვითრის პარკის სიმსივნის არსებობა. ეს სიმსივნეები გვხვდება ავთვისებიანი გერმინაციული სიმსივნეების დაახლოებით 8%-ში. შერეული გერმინაციული წარმოშობის სიმსივნეები ვლინდება საშუალოდ 16 წლის ასაკში. უფრო დაბალ ასაკში ასევე აღინიშნება ადრეული მომწიფება, ფსევდოპუბერტულობა. შრაბრში ჩვეულებრივ მომატებულია AFP და ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინის დონე [6]. შერეული გერმინაციული სიმსივნეების პროგნოზი დამოკიდებულია მის შემადგენლობაში არსებულ კომპონენტებზე. სიმსივნეები, რომლებიც შედგება ყვითრის პარკის სიმსივნის, ქორიოკარცინომის და მე-3 ხარისხის უმწიფერი ტერატომისგან, ჩვეულებრივ ასოცირდება ცუდ პროგნოზთან. თუმცა, მკურნალობის მეთოდების დახვეწასთან ერთად, პროგნოზული მახასიათებლები შეიცვალა და დღესდღეობით დაზიანების სტადია წარმოადგენს ყველაზე მნიშვნელოვანს, თუმცა არასაკმარის პროგნოზულ ფაქტორს [17].

ტერატომები წარმოადგენს საკვერცხის გერმინაციული წარმოშობის სიმსივნეების ყველაზე ხშირ ტიპს. ტერატომების შემთხვევათა უმეტესობა, თუმცა არა ყველა მათგანი, კეთილთვისებიანია. ტერატომა აღნიშნავს ნეოპლაზიურ პროცესს, რომელსაც გააჩნია სომატური ტიპის იმ უჯრე-

დულ პოპულაციებად დიფერენციაციის უნარი (ჩვეულებრივ შეიცავენ უჯრედულ პოპულაციებს, რომლებიც ნორმაში წარმოიქმნება ექტოდერმიდან, ენდოდერმიდან და მეზოდერმიდან), რომელიც ჩვეულებრივ გვხვდება ემბრიონული განვითარების ან უკვე ზრდასრულ ასაკში. ტერატომის ქსოვილოვანი კომპონენტები ცვალებადობს მოუმწიფებელიდან კარგად დიფერენცირებულ ვარიანტებამდე და ნორმაში არ მდებარეობს იმ ანატომიურ უბანში, სადაც ამ დროს ვლინდება. ტერატომები იყოფა ოთხ კატეგორიად: მწიფე (ცისტური, სოლიდური, კეთილთვისებიანი), უმწიფარი (ავთვისებიანი), ავთვისებიანი სხვა სომატური ავთვისებიანი პათოლოგიის უბნის შემცველობის გამო და მონოდერმული ან მაღალსპეციალიზებული [21].

მწიფე ტერატომების (დერმოიდული) უმეტესობა ცისტურია და შედგება მწიფე დიფერენცირებული ელემენტებისგან (აქედან ტერმინი „მწიფე“). ისინი უფრო მეტად ცნობილია, როგორც დერმოიდული ცისტები. მწიფე ცისტური ტერატომა შეადგენს საკვერცხის ტერატომების 95%-ს და იგი თითქმის ყოველთვის კეთილთვისებიანია. დერმოიდული ცისტები ყველაზე ხშირია სიცოცხლის მეორე და მესამე დეკადაში. იშვიათ შემთხვევებში ტერატომა არის სოლიდური, მაგრამ იგი შედგება სრულიად კეთილთვისებიანი შესახედაობის პეტეროგენული ქსოვილების ჯგუფებისგან, რომლებიც წარმოშობილია სამივე ემბრიონული შრიდან. მწიფე ტერატომების შემთხვევათა უმეტესობა უნილატერალური და კეთილთვისებიანია, თუმცა, ასევე აღწერილია პერიტონეული იმპლანტების არსებობაც. მაკროსკოპულად ძალიან რთული ან თითქმის შეუძლებელია ამ დაზიანებების ავთვისებიანი სოლიდური უმწიფარი ტერატომებისგან გარჩევა, რომლებიც თითქმის ყოველთვის სოლიდური შენებისაა და, ამგვარად, საჭიროებს მასალის რამდენიმე უბნიდან აღებას [18]. მწიფე ტერატომები ავთვისებიანი ტრანსფორმაციით შეადგენს საკვერცხის გერმინაციული წარმოშობის სიმსივნეების 2.9%-ს. მიუხედავად იმისა, რომ მწიფე ტერატომაში არსებულმა ნებისმიერმა კომპონენტმა შესაძლოა განიცადოს მალიგნიზაცია, ყველაზე ხშირია ექტოდერმიდან განვითარებული ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა. ავთვისებიანი ნეოპლაზიის განვითარების რისკ-ფაქტორებია  $>45$  ასაკი (საშუალო ასაკი 50, შედარებით 33 წელთან კეთილთვისებიანი ტერატომების შემთხვევაში), სიმსივნის დიამეტრი  $>10$  სმ, სწრაფი ზრდა და გამოსახულებითი მეთოდებით მიღებული მონაცემები (მაგ., დინების დაბალი ინტრასიმსივნური რეზისტენტობა დოპლერით გამოკვლევისას). სხვა შესაძლო ავთვისებიანი პათოლოგიებია ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომა, მელანომა, ადენოკარცინომა, სარკომა და ფარისებრის კარცინომა. ტერატომის ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის შემთხვევაში მჯურნალობა ტარდება ჩამოყალიბებული ავთვისებიანი სიმსივნის ჰისტოლოგიის შესაბამისად [11]. მწიფე ტერატომების ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის განმსაზღვრელი რისკ-ფაქტორები ნაკლებადაა შესწავლილი. დღესდღეობით გამოყოფენ ასაქს, სიმსივნის ზომას და მასში სოლიდური კომპონენტების არსებობას, როგორც ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის განმსაზღვრელ ნიშნებს. თუმცა, აღნიშნული საკითხი საჭიროებს დამატებით შესწავლას.

ასევე მნიშვნელოვანია მწიფე ტერატომების მოლეკულური და იმუნო-ჰისტოქიმიური მარკერების შესწავლა.

უმწიფარ ტერატომებს ასევე ეწოდება ავთვისებიანი ტერატომები, ტერატობლასტომა ან ემბრიონული ტერატომა. ისინი შეადგენენ  $< 1\%$  საკვერცხის ტერატომებისას და ყველაზე ხშირია სიცოცხლის პირველ ორ დეკადაში. ისინი ასევე შეადგენენ საკვერცხის ავთვისებიანი გერმინაციული სიმ-სივნეების 35.6%-ს. ჰისტოლოგიურად ეს დაზიანებები ჩვეულებრივ შედგება სამივე გერმინაციული ხაზის უჯრედებისან (ექტოდერმა, მეზოდერმა, ენდოდერმა) და ხასიათდება ქაოსური განაწილებით. სხვადასხვა რაოდგ-ნობით ვლინდება მოუმწიფებელი ქსოვილები, ყველაზე ხშირად ნერვული დიფერენციაციით, თუმცა, ასევე შესაძლებელია მოუმწიფებელი სტრო-მული ელემენტების არსებობაც. მოუმწიფებელი ტერატომები წარმოადგენს საკვერცხის გერმინაციული წარმომობის სიმსივნეების ერთადერთ ტიპს, რომელიც საჭიროებს ჰისტოლოგიური ხარისხის განსაზღვრას. დიფერენ-ციაციის ხარისხი (I-III) დამოკიდებულია ჰისტოლოგიურ მასალაში მოუმწიფებელი ნერვული ელემენტების პროპორციულ რაოდენობაზე [13]. ჰისტოლოგიური ავთვისებიანობის ხარისხი წარმოადგენს დაზიანების საკვერცხისგარეთ გავრცელების მნიშვნელოვან ინდიკატორს. ყვითრის პარკის ელემენტების არსებობა უმწიფარ ტერატომებში ჩვეულებრივ მიუთითებს უფრო მეტად აგრესიულ ქცევაზე და, შესაბამისად, უარეს გამოსავალზე [8].

უმწიფარი ნეიროექტოდერმული ქსოვილის სწორად იდენტიფიცირებას განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება უმწიფარი ტერატომების დიაგნოს-ტიკაში, რადგან იგი არა მარტო ქმნის ჰისტოლოგიური ავთვისებიანობის ხარისხის განსაზღვრის საფუძველს, არამედ მასზეა დამოკიდებული უმწიფარი ტერატომის მქონე პაციენტების მკურნალობაც [2]. განსაკუთ-რებით რთულია იმ შემთხვევების დიაგნოსტირება, რომლებიც შეიცავს მხოლოდ უჯრედულ ნეიროგლიურ ქსოვილს. უმწიფარი ტერატომის უმწი-ფარი ნეიროეპითელური ტუბულები ემსგავსება ადრეულ ნერვულ მილს, რომელიც აღინიშნება ცენტრალური ნერვული სისტემის ნორმალური ემბრიოგნეზის პროცესში [2]. ერთ-ერთი კვლევის მონაცემებით ნაჩვენებია, რომ უმწიფარ ტერატომებში აღინიშნება იმუნორეაქტიულობა ნესტინზე, რომელიც წარმოადგენს ნეიროექტოდერმული და მეზენქიმური ხაზის უჯრედების მარკერს. უფრო მეტიც, უჯრედული ნერვული ქსოვილი შედგება პოლიმორფული უჯრედული კომპონენტებისგან, რომლებიც ემსგავსება გლიობლასტებს და ნეირობლასტებს, რაც მიუთითებს იმ ფაქტზე, რომ ეს უჯრედული ნერვული ქსოვილი შესაძლებელია წარ-მოადგენდეს უმწიფარ ნეიროექტოდერმულ ქსოვილს, რომელიც ემსგავსება ნაყოფის თავის ტვინის გერმინაციულ მატრიქსს. იგივე კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ უჯრედულობით ხათხემის გრანულური შრე თითქმის არ განსხვავდება მწიფე და უმწიფარ ტერატომებში. თუმცა გაზრდილი მიტო-ზური აქტიობა ( $\geq 5$  მიტოზური ფიგურა დიდ გადიდებაზე) აღინიშნება

მხოლოდ უმწიფარ ტერატომებში, მაშინ როდესაც ჩვეულებრივ ნათხემის გრანულურ შრეში მიტოზური ფიგურები არ აღინიშნება. უფრო მეტიც, ნეკროზების არსებობაც ასევე აღინიშნება მხოლოდ უმწიფარი ტერატომების დროს. ნათხემის ქერქის რუხი ნივთიერება წარმოდგენილია სამი შრით: მოლეკულური, პურკინიეს უჯრედების შრით და გრანულური შრით [2].

საკვერცხის გერმინაციული სიმსივნეების მოლეკულური ფენოტიპი დღეს-დღეობით კარგად შესწავლილი არაა, რაც რამდენადმე ართულებს მათ დიფერენციულ დიაგნოსტიკას და ასევე აგოვისებიანი პროგრესიის რისკის განსაზღვრას. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია აღნიშნული სიმსივნეების პროლიფერაციული და აპოპტოზური მახასიათებლების გამოკვლევა, რაც, გარდა აღნიშნული სიმსივნეების პროგნოზის განსაზღვრისა, ასევე შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას შესაბამისი სამკურნალო მიდგომების შემუშავების მიზნით. მაგალითად, ერთ-ერთ კვლევაში ნაჩვენებია, რომ საკვერცხის გერმინაციული სიმსივნეები, რომლებიც ხასიათდება მაღალი პროლიფერაციული და დაბალი აპოპტოზური ინდექსით (მაღალი Ki67, დაბალი p53) უფრო მეტად ექვემდებარება ქიმიოთერაპიით მკურნალობას და, შესაბამისად, მაღალია მსგავსი სიმსივნეების მქონე პაციენტთა გადარჩენადობის მაჩვენებელი [14]. მეორე მხრივ, გენომის ახალიზის მონაცემების მიხედვით ნაჩვენებია, რომ შორსწასული გერმინაციული წარმოშობის სიმსივნეების მქონე პაციენტებში p53-ის ინაქტივაციის შემთხვევაში აღინიშნება სტანდარტული დნმ-ის დამაზიანებელი აგენტების მიმართ რეზისტენტობა [16].

ერთ-ერთ კვლევაში ნაჩვენებია, რომ საკვერცხის უმწიფარი ტერატომების შემადგენელი ნეიროგაიოთელიუმი ხასიათდება უფრო მაღალი პროლიფერაციული მაჩვენებლით, კერძოდ, Ki67-ის უფრო მაღალი ექსპრესიით, ვიდრე მწიფე ტერატომები [2]. რაც შეეხება დისგერმინომებს, ერთ-ერთი შემთხვევის აღწერაში ნაჩვენებია, რომ მათი პროლიფერაციული ინდექსი მეტია 75%-ზე [9].

როგორც მიმოხილვიდან ჩანს, საკვერცხის გერმინაციული სიმსივნეების იმუნოფენოტიპი და პროგნოზული მახასიათებლები არ არის კარგად შესწავლილი. სხვადასხვა კვლევების მიხედვით, არ არის ნაჩვენები მჭიდრო კავშირი აღნიშნული სიმსივნეების სტადიას, სისხლში მარკერების შეფასებასა და კლინიკურ გამოსავალს შორის. მხოლოდ მწირი მონაცემები არსებობს იმის შესახებ, რომ  $<30$  წლის ქალები ხასიათდებიან შედარებით უკვეთესი პროგნოზით. შესაბამისად, დიდი მნიშვნელობა ენიჭება საკვერცხის გერმინაციული სიმსივნეების პროგნოზული მარკერების შესწავლას.

## ლიტერატურა

- Berney D.M., Stoneham S., Arora R., Shamash J., Lockley. Histopathology, 2020, 76, 1, 25-36.
- Chai Y. et al. J. Pathol. Transl. Med., 2017, 51, 1, 49-55.

3. Chen L.H., Yip K.-C., Wu H.-J., Yong S.-B. Frontiers in Pediatrics, 2019, 7, 169.
4. Fonseca A., Frazier A.L., Shaikh F. J. Oncol. Pract., 2019, 15, 8, 433-441.
5. Funt S.A. et al. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol., 2019, 37, 26, 2329- 2337.
6. Goyal L.D., Kaur B., Badyal R.K. J. Reprod. Infertil., 2019, 20, 4, 231-236.
7. Iscar T., Arean C., Chiva L., J. Sanz J. Int. J. Gynecol. Cancer, 2021, 31, 5, 797-798.
8. Kaur B. Diagnostic Histopathol., 2020, 26, 6, 289-297.
9. Kurdiani D. M.D.T. Cancer, T. Georgia. Survival and Reproductive Function After Treatment of dysgerminoma of Ovarian Tumor. Case report, 2015, p. 80.
10. Lakshmanan M. et al. Indian J. Surg. Oncol., 2018, 9, 2, 215-219.
11. Mandal S., Badhe B.A. Case Rep. Pathol., 2012, 2012, 568062.
12. Mangili G. et al. Int. J. Gynecol. cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc., 2011, 21, 8, 1414-1421.
13. Mangili G. et al. EGFR Mutat. Adv. non-small-cell lung cancer overall Surviv. data from LUX-Lung 7 trial, 2017, 28, 2, 333-338.
14. Mazumdar M. et al. J. Clin. Oncol., 2003, 21, 14, 2679-2688.
15. Nasioudis D., Chapman-Davis R., Frey M.K., Caputo T.A., Holcomb K. Gynecol. Oncol., 2017, 147, 2, 296-301.
16. Oosterhuis J.W., Looijenga L.H.J. Nat. Rev. Cancer, 2019, 19, 522-537.
17. Safdar N.S., Stall J.N., Young R.H. Am. J. Surg. Pathol., 2021, 45, 6.
18. Sahin H., Abdullazade S., Sanci M. Insights Imaging, 2017, 8, 2, 227-241.
19. Siegel R.L., Miller K.D. Cancer Statistics, 2020, 70, 1, 7-30.
20. Sato Y. et al. Case Rep. Pathol., 2020, 2020, p. 4737606.
21. Ye L.-Y., Wang J.-J., Liu D.-R., Ding G.-P., Cao L.-P. Oncol. Lett., 2012, 4, 4, 672-676.

## **ОЦЕНКА ФЕНОТИПНЫХ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРСТИК ГЕРМИНАТИВНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКА (КРИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)**

**Нино Тавдигриძе, Георгий Тевдорашивили, Георгий Буркадзе**

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

### **РЕЗЮМЕ**

Герминативные опухоли яичника встречаются в 15-20% опухолей яичника. Герминативные опухоли яичника характеризуются гистологическим и клиническим многообразием. Они включают в себя как доброкачественные, так и злокачественные опухоли, молекулярный фенотип и прогностические характеристики которых на сегодняшний день недостаточно изучены. С одной стороны, нет данных о способности прогрессии доброкачественных опухолей в злокачественные, а с другой стороны, неизвестны молекулярные маркеры рецидива злокачественных опухолей. В данном обзоре представлены детальные характеристики герминативных опухолей яичника и проблемные вопросы определения их прогноза.

**THE EVALUATION OF PHENOTYPIC PROGNOSTIC MARKERS IN  
OVARIAN GERM-CELL TUMORS (CRITICAL REVIEW)**

*Nino Tavdgiridze, George Tevdorashvili, George Burkadze*

Tbilisi State Medical University, Georgia

**SUMMARY**

Ovarian germ-cell tumors represent about 15-20% of all ovarian tumors. They are characterized by high histological and clinical heterogeneity. Ovarian germ-cell tumors can be both benign and malignant. Nowadays, the prognostic markers of ovarian germ-cell tumors are less studied. In particular, there is only limited information about the phenotypic determinants of the malignant transformation of benign germ-cell tumors, as well as a lack of information about the relapse development after treatment of malignant germ-cell tumors. In presented review article, the detailed characteristics of ovarian germ-cell tumors and the problematic issues in the determination of their prognostic features are discussed.

**ეპითელურ-მეზენქიომური ტრანსფორმაციის  
 თავისებურებებთან დაკავშირებული პროგლომური  
 საპითხები სხვადასხვა მოღეპულური ეპეტიას მქონე  
 საღიცროვანი ინვაზიური პარციცომის პირველად კერასა  
 და მეტასტაზურ ლიმფურ კვანძებში  
 (პრიტიპული მიმოწილება)**

**შოთა ქებულაძე<sup>1</sup>, ირაკლი ქოხრეიძე<sup>1</sup>, ნინო ჩიქობავა<sup>2</sup>,**  
**გიორგი ბურჯაძე<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; <sup>2</sup> საქართველო-ისრაელის ერთობლივი კლინიკა „გიორგი“; თბილისი

ძუძუს კიბო ქალებში საქართველოში რეგისტრირებულ კიბოს შემთხვევებს შორის ყველაზე ხშირი სიმსივნეა. ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტთა სიკვდილობა ხშირ შემთხვევაში (90%) გამოწვეულია აღნიშნული სიმსივნის ინგაზისა და დისტანციური მეტასტაზების განვითარების უნარით. არსებობს მოსაზრება, რომ ორივე პროცესს საფუძვლად უდევს ეპითელურ-მეზენქიომური ტრანსფორმაციის (Epithelial-Mesenchymal Transformation – EMT) პროცესი, რომელიც წარმოადგენს ეპითელური უჯრედების მიერ უჯრედული პოლარობის, უჯრედული კავშირების დაკარგვისა და, ამავდროულად, მიგრაციის, ინვაზიურობისა და მეზენქიომური მახასიათებლების შემცირების ქომპლექსურ მრავალსაფეხუროვან პროცესს. გარდა ამისა, ვარაუდობენ, რომ ძუძუს კიბოს პათოგენეზში დიდი მნიშვნელობა ენიჭება სიმსივნის „ბადინგს“ – დაკვირტვას (Tumor Budding) და სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების არსებობას. წინამდებარე პრიტიპულ მიმოხილვაში განხილულია ეპითელურ-მეზენქიომური ტრანსფორმაციის თავისებურებები სხვადასხვა მოლებულური ქმეტიას მქონე საღიცროვანი ინვაზიური კარცინომების პირველად კერასა და მეტასტაზურ ლიმფურ კვანძებში.

**საკვანძო სიტყვები:** ძუძუს კიბო, მეტასტაზები, ეპითელურ-მეზენქიომური ტრანსფორმაცია

მსოფლიოს მასშტაბით საქართველოს ქალთა პოპულაციაში ძუძუს კიბო ყველაზე მეტად გავრცელებულ ავთვისებიან სიმსივნეს და, ამავდროულად, სიმსივნით გამოწვეული სიკვდილიანობის რიგით მეხუთე მიზეზს წარმოადგენს. NCDC-ის მონაცემების მიხედვით, ძუძუს კიბო ქალებში რე-

გისტრიოებული კიბოს შემთხვევებს შორის ყველაზე ხშირი სიმსივნეა (29.3% – 1603 შემთხვევა [2018 წელი]) [1].

ძუძუს ინგაზიური სადინოვანი კარცინომების მოლეკულური კლასიფიკაციის თანახმად, ძუძუს ავთვისებიანი სიმსივნე იყოფა ოთხ ძირითად ქვეტიპად [15]. ეს ქვეტიპები მოიცავს: ლუმინალურ ქვეტიპის ძუძუს კიბოს, რომელიც არის ჰორმონულ-რეცეპტორ პოზიტიური (ესტროგენის რეცეპტორი და/ან პროგესტერონ-რეცეპტორი), HER2 ნეგატიური და ხასიათდება პროლიფერაციული მარკერის Ki-67-ის დაბალი ექსპრესიით; ლუმინალურ B ქვეტიპს, რომელიც არის ჰორმონულ-რეცეპტორ პოზიტიური (ესტროგენის-რეცეპტორი და/ან პროგესტერონ-რეცეპტორი), HER2 პოზიტიური ან ნეგატიური, Ki67-ის მაღალი ხარისხის ექსპრესიით. ლუმინალურ A ქვეტიპთან შედარებით უფრო ცუდი პროგნოზით ხასიათდება; HER2 პოზიტიური (ErbB2-ის ამფილიფიკაცია) ძუძუს კიბოს შემთხვევაში ჰორმონული რეცეპტორების ექსპრესია არ ვლინდება. ამ ჯგუფის სიმსივნეები, ლუმინალური ტიპის სიმსივნეებთან შედარებით, ხასიათდება მეტად სწრაფი ზრდითა და დამიზნებითი (ტარგეტული) თერაპიისადმი მაღალი მგრძნობელობით [12]; ტრიპლ-ნეგატიური ძუძუს კიბო (Triple Negative Breast Cancer) ხასიათდება პროგესტერონის, ესტროგენის რეცეპტორისა და HER2-ის ექსპრესიის დაკარგვით და გამოირჩევა შორეული, ვისცერული მეტასტაზირების მაღალი უნარით [10].

ტრიპლ-ნეგატიური ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტთა ჯგუფების მეტა-ანალიზის შედეგად შესაძლებელი გახდა ძუძუს კიბოს ამ ქვეტიპის ქვეპლასიფიცირება სულ მცირე ოთხ ქვეჯგუფად: ლუმინალური ანდროგენრეცეპტორული (Luminal Androgen Receptor), მეზენქიმური (Mesenchymal), ბაზალურის-მსგავსი იმუნოსუპრესირებული (Basal-Like Imuno Suppressed) და ბაზალურის-მსგავსი იმუნოაქტივიზირებული (Basal-Like Imuno Activated) [9]. აღნიშნული კლასიფიკაცია ასევე დასტურდება სიმსივნის გენომის ატლასის (TCGA) მიერ დამატებითი mRNA, miRNA, DNA და ეპიგენეტიკური ანალიზის შედეგების მიხედვით [6].

ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტთა სიკვდილობა ხშირ შემთხვევაში (90%) გამოწვეულია აღნიშნული სიმსივნის ინგაზიისა და დისტანციური მეტასტაზების განვითარების უნარით. არსებობს მოსაზრება, რომ ორივე პროცესს საფუძლად უდევს ეპითელურ-მეზენქიმური (Epithelial-Mesenchymal Transformation – EMT) პროცესი, რომელიც წარმოადგენს ეპითელური უჯრედების მიერ უჯრედული პოლარობის, უჯრედულ-უჯრედული ადჰეზიურობის დაკარგვისა და, ამავდროულად, მიგრაციის, ინგაზიურობისა და მეზენქიმური მახასიათებლების შექმნის კომპლექსურ მრავალსაფეხუროვან პროცესს [6].

თუმცა, ეს მოსაზრება ბოლომდე დადასტურებული არაა და საჭიროებს დამატებითი კვლევების ჩატარებას.

ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის საშუალებით ეპითელური უჯ-რედები იძენს როგორც მეზენქიმურ ფენოტიპურ მახასიათებლებს, ასევე გარკვეულწილად მოძრაობის უნარს. განარჩევენ სამი სახის EMT პროცესს: ტიპი 1 დაკაგშირებულია ემბრიოგენეზის, გასტრულაციისა და ნერვული ღეროს ფორმირების პროცესებთან; ტიპი 2 აღინიშნება ქსოვილთა რე-გენერაციისა და ჭრილობის შეხორცების პროცესში; ხოლო ტიპი 3 ასო-ცირებულია ავთვისებიან პროცესებთან, მათ ინგაზიურობასა და მეტასტა-ზირებასთან [17].

კანცეროგენეზის პროცესში EMT-ის მარეგულირებელ გზებში მომხდარი ცვლილებები განაპირობებს უჯრედული ადჰეზიის უნარის დაკარგვას, ცვლილებებს უჯრედის ციტოსტონების არქიტექტურაში, უჯრედების ერთ-მანეთისგან დაშორებას, მიგრაციას, სისხლმილთა სანათურში მოხვედრისა და სისხლმილთა სანათურში მათ შემდგომ გადარჩენადობას; ექსტრავაზა-ციას და, საბოლოოდ, მეტასტაზირებას [13]. კლასიკური EMT ხასიათდება ეპითელური ქსოვილის დედიფერენცირებით, რაც გამოიხატება E-კადჰე-რინის ექსპრესიის შემცირებითა და N-კადჰერინის ექსპრესიის გაზრდით, ისევე როგორც ვიმენტინისა და სხვადასხვა უჯრედული პროტეაზების ექს-პრესიით. EMT წარმოადგენს გარდამავალ მდგომარეობას, რასაც მოსდევს შექცევადი პროცესი, კერძოდ, მეზენქიმურიდან კვლავ ეპითელური ტრანს-ფორმაცია (MET). EMT მოიცავს ბევრ სასიგნალო გზას, თუმცა უმნიშვნელო-ვანებს წარმოადგენს TGF- $\beta$ , Notch და Wnt სასიგნალო გზები, რომელზეც, თავის მხრივ, გავლენას ახდენს სიმსივნის მიკროგარემოს თავისებურებები, ჰიპოქსია და ასევე სხვადასხვა მიკრო-რნმ-ების (miRNAs) ექსპრესია [6, 17].

სამმაგად ნეგატიური, ბაზალურის მსგავსი ძუძუს კიბოს კლინიკურ-პისტო-ლოგიურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ეს არის ყველაზე აგრესიული და ლეტალური ძუძუს კიბოს ქვეტიპი. იგი ხასიათდება მაღალი მეტასტაზური უნარით. რიგი კვლევებით ნაჩვენებია, რომ ძუძუს კიბოს აღნიშნულ ქვეტიპში აღინიშნება ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის მაჩვენებლები [6, 9, 17]. მოლეკულური მექანიზმები, თუ რა უდეგს საფუძვლად მეზენქიმური მახასიათებელების გამოვლენას ბაზალურის მსგავს ძუძუს კიბოს შემთხვევებში, ჯერ კიდევ გაურკვეველი რჩება.

ბოლო წლებში აქტიურად განიხილება ჰიპოთეზა ესტროგენის რეცეპტო-რის ფუნქციის დაკარგვის შესახებ, რომელიც განაპირობებს ეპითელური უჯრედების მეზენქიმურ ფენოტიპად ტრანს-დიფერენციაციას და, ამგარად, აგრესიულობისა და მეტასტაზირების პოტენციალის გაზრდას [3]. მაგალითად, ERα knockdown model of MCF-7, რომელიც მოწოდებული იყო Bouris et al.-ის მიერ, გამოავლინა, რომ ესტროგენის ექსპრესიის დაკარგვა ასოცირებული იყო EMT ფენოტიპთან, მათ შორის გაზრდილ პროლიფა-რაციულ აქტიობასა და მიგრაციასთან და უჯრედგარე მატრიქსის კომპონენტებისა და მატრიქსის მეტალოპროტეინაზების ცვლილებებთან [5].

არსებობს კვლევები, რომლებიც ეწინააღმდეგება EMT-ის როლს ძუძუს კიბოს ინგაზიისა და მეტასტაზიზმის პროცესში. მაგალითად, Fischer et al. თავიანთ კვლევაში აჩვენეს, რომ ძუძუს კიბოს პროგრესია საკვლევ თაგვებში EMT-ის არარსებობის პირობებში განხორციელდა [7].

E-კადჰერინი წარმოადგენს უჯრედული ადჰეზიის მოლეკულას, რომელიც CDH1 გენიდან სინთეზირდება. სხვადასხვა კვლევებით ნაჩვენებია, რომ EMT-ის დროს ადინიშნება CDH1 გენის ექსპრესიის და, შესაბამისად, აღნიშნული გენის პროდუქტის, E-კადჰერინის ექსპრესიის შემცირება. CDH1-ის ექსპრესიის დათრგუნვა შესაძლოა მოხდეს სხვადასხვა სომატური მუტაციებით, ქრომოსომული დელეციითა და CDH1-ის პრომოტორის ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციით, რაც განაპირობებს დესმოსომებში არსებული მყარი კავშირების დარღვევას [11]. სხვადასხვა კვლევებით ნაჩვენებია, რომ გაზრდილი მიგრაციული პოტენციალის გარდა, E-კადჰერინის ექსპრესიის შემცირება ასევე ზრდის აპოპტოზის მიმართ რეზისტენტობას [11], თუმცა, ეს საკითხი დამატებით შესწავლას საჭიროებს. E-კადჰერინის ინაქტივაციის ძირითადი მექანიზმია CDH1 გენის მუტაცია ან მისი პრომოტორის ჰიპერმეტილაცია. Lombartaes et al. კვლევის თანახმად, CDH1 პრომოტორის ჰიპერმეტილაცია და არა CDH1 მუტაციური ინაქტივაცია EMT-კონტრექსტში ასოცირებული იყო სიმსივნური უჯრედების უფრო მეტ აგრესიულ ფენოტიპთან და გაზრდილ ინგაზიურობასთან [11]. თუმცა, კვლევის შეზღუდულობა იმაში მდგომარეობდა, რომ გამოსაკვლევად გამოყენებული იყო უჯრედული ხაზები და არა ქსოვილოვანი ნიმუშები. საკამათოა ის საკითხი, თუ რამდენად ყველაზე ხშირი მექანიზმია ჰიპერმეტილაცია და რამდენად განაპირობებს ის აგრესიულ ქცევას.

N-კადჰერინის ექსპრესიის მომატება E-კადჰერინის სინთეზის შემცირების თანმდევია, რაც საბოლოოდ გამოვლინდება სიმსივნურ უჯრედებს შორის ადჰეზიური კავშირების დაკარგვით; აღნიშნული კარგად ჩანს ბაზალურის მსგავსი ძუძუს კიბოსა და ასევე HER2+ პოზიტიურ კიბოგებში. კლინიკურად აგრესიული ბაზალურის მსგავსი ძუძუს კიბო ყველაზე მაღალი ინტენსივობით ავლენს N-კადჰერინის ექსპრესიას, განსაკუთრებით კი სისხლმილებით მდიდარ არეაბში. E-კადჰერინის ნაცვლად N-კადჰერინის ექსპრესია ასოცირებულია გაზრდილ სიკვდილობასა და ცუდ კლინიკურ გამოსავალთან [2, 14].

EMT-ის სხვადასხვა ეტაპებზე ეპითელიუმის პლასტიურობის შენარჩუნებაში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს WNT/β-კატენინის სასიგნალო გზის აქტივაცია. WNT/β-კატენინის აქტივაცია იწვევს E-კადჰერინის სინთეზის შემცირებასა და ვიმენტინის სინთეზის გაძლიერებას [19]. β-კატენინის ექსპრესიის შეცვლა წარმოადგენს WNT სასიგნალო გზის აქტივაციის მანიშნებელს და იგი გამოვლენილია ძუძუს სიმსივნეების სხვადასხვა ტიპებში. თუმცა, β-კატენინი/WNT სასიგნალო გზის აქტივაცია და

მისი კავშირი კლინიკურ გამოსავალთან, ასევე ის მექანიზმები, თუ რა განაპირობებს მის აქტივაციას ძუძუს კიბოს შემთხვევებში, კვლავ განსილვის საგანი რჩება.

სხვადასხვა კვლევებით ნაჩვენებია სიმსივნის დეროვანი უჯრედების როლი ძუძუს კიბოს ინვაზიის, მიგრაციის და მეტასტაზირების პროცესში. სიმსივნის დეროვან უჯრედებად განიხილება სიმსივნის შემადგენლობაში მყოფი უჯრედები, რომელთაც აქვთ თვითგანახლებისა და კანცეროგენური მის წარმართვის უნარი.

ისინი ძირითადად წარმოადგენენ CD44+/CD24- უჯრედებს. სიმსივნის დეროვანი უჯრედების კონცენტრაცია ძალზე მნიშვნელოვანია სიმსივნის ახალი თერაპიული საშუალებების შექმნისთვის.

ძუძუს სიმსივნეებში განიხილება „სიმსივნის დეროვანობის“ რაოდენობრივი ცნება, რომელიც საკვლევ თაგვებში სიმსივნური უჯრედების შეყვანის შემდგომ იზომება მათ მიერ მამოსფეროების ფორმირებისა და მეტასტაზირების უნარების გამოვლენით [18]. სიმსივნის დეროვანი უჯრედების შესაძლებლობები ძუძუს სიმსივნეების შემთხვევებში განსაკუთრებულ ფენოტიპურ პლასტიკურობას ავლენს EMT ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის სარჯზე [21].

CD44+/CD24- უჯრედულ ხაზებში EMT-ასოცირებული გენების ექსპრესიამ აჩვენა, რომ EMT ტრანსფორმაციასთან ასოცირებული ფაქტორები უფრო მეტად ექსპრესირებულია მაშინ, როცა სიმსივნეს აქვს დეროვან-უჯრედული მახასიათებლები [21].

სიმსივნის პროგრესიისა და მეტასტაზირების გარდა, EMT ასევე ასოცირებულია სიმსივნის თერაპიული რეზისტენტობის ჩამოყალიბებასთან, თუმცა, ეს პროცესები კარგად ცნობილი არ არის. სიმსივნის უფრო მეტი დეროვან-უჯრედულობა ხასიათდება აპოპტოზის მიმართ მათი მეტი რეზისტენტულობით [18].

ძუძუს კიბოს მეტასტაზირების პროცესში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს სიმსივნის გავრცელების „ბადინგის – დაკირტვის“ (Tumor Budding) სისტემა, რომელიც წარმოადგენს სიმსივნის მთავარი კერიდან განცალკევებით არსებული მცირე რაოდენობის სიმსივნური უჯრედების ჯგუფს. სიმსივნის ბადინგის არსებობა მიუთითებს დისტანციური მეტასტაზირების გაზრდილ რისკზე [20]. მოლეკულურმა კვლევებმა გამოავლინა, რომ სიმსივნის ბადინგის „შვილეული“ უჯრედები სწორედ ეპითელურ-მეზენქიმური პროცესის ნაწილობრივი გამოვლინებაა, რადგან მათ ვიმეტინის ექსპრესიის უნარის მიუხედავად, შესაძლოა ჯერ კიდევ ჰქონდეთ შენარჩუნებული ეპითელური მახასიათებლები და კვლავ აექსპრესირებდნენ ეპითელურ მარკერებს [4, 20].

პლევების სიმწირის გამო, დღესდღეობით არ არსებობს შეთანხმებული რეკომენდაცია ბადინგის როლისა და მნიშვნელობის შესახებ ძუძუს ინგაზიურ კარცინომებში, რაც ამ კუთხით დამატებით კვლევებს საჭიროებს, რასაც ვერ ვიტყვით კოლორექტული კარცინომების შესახებ.

ამ უკანასკნელში კვლევათა სიუხვეშ გამოვლინა მეტად დახვეწილი და სტანდარტიზებული გახადა რუტინული ჰისტოპათოლოგიური გამოკვლევისას როგორც მისი შეფასების კრიტერიუმები, ასევე შედეგების მიხედვით მოსალოდნელი პრედიქტული ფაქტორები.

სიმსივნის ბადინგის სისტემის დახვეწა და სტანდარტიზება უმნიშვნელოვანებია ასევე მისი, როგორც ციფრული პათოლოგიის ნაწილად ქცევის-თვის. ამ მიმართულებით კვლევები ძალიან მწირია. საჭიროა კლინიკური პათოლოგებისა და ბიონფორმატიკოსების კოლაბორაცია, რაც ციფრულად მათი აღმოჩენისა და შეფასების ავტომატიზების საშუალებას მოგვცემს და ეს, თავის მხრივ, სამომავლოდ დაზოგავს დიდ დროს. თავიდან ავირიდოთ ასევე დიაგნოსტიკის დროს არსებული სუბიექტურობა და მეტად ზუსტს გავხდით დიაგნოსტიკას.

სიმსივნის მაინფილტრირებული ლიმფოციტები (TILs) წარმოადგენს სიმსივნესა და მის მიმდებარე სტრომაში არსებულ მონონუკლეურ უჯრედებს სიმსივნის იმუნოგენურობის განსაზღვრისთვის (Tumor immunogenicity).

მისი ლოკაციიდან გამომდინარე, TILs შესაძლოა კლასიფიცირდეს, როგორც ინტრაეპითელური და სტრომული. ინტრაეპითელური (iTILs) ლიმფოციტები მათი სიმსივნურ უჯრედებთან პირდაპირი გავშირის გამო, იქცევს მეტ ურადღებას, თუმცა, როგორც ჰემატოქსილინითა და ერზინით შეღებილ ანათლებზე (H&E) კვლევების უმრავლესობაში აჩვენა, სტრომული sTIL-ის ხარისხობრივი ანალიზი ასევე ინფორმატიულია [8].

ზოგიერთი კვლევის თანახმად, sTIL-ის კონცენტრაცია პოზიტიური პროგნოზული მარკერია თერაპიაზე სრული პასუხისა, სამმაგად ნეგატიური ძუძუს სიმსივნეების (TNBC) შემთხვევაში და ასევე HER2-პოზიტიური (ადამიანის ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორ 2) ძუძუს სიმსივნეების შემთხვევაში.

ინტრასიმსივნური iTILs ჩვეულებრივ რაოდენობრივად დაბალია და მეტად ჰეტეროგენური სხვადასხვა ნიმუშებში და ასევე ნაკლებად ხილული H&E ტექნიკით შეღებილ ანათლებში. აქედან გამომდინარე, საერთაშორისო იმუნონკოლოგიური ბიომარკერების სამუშაო ჯგუფის რეკომენდაციის მიხედვით, sTIL კონცენტრაცია (სტრომული ლიმფოციტები) წარმოადგენს რეკომენდებულ კარამეტრს მასპინძლის ორგანიზმის იმუნური პასუხის შეფასებისთვის [21].

მასპინძლის იმუნური, ანტისიმსივნური პასუხის დომინანტ მექანიზმად განისაზღვრება ადაპტაციური ციტოტოქსიკური T-უჯრედებით გაშუალებული პასუხი.

T-უჯრედული პასუხი ეფექტორულ უჯრედებზე მთავარ პისტოშეთავსების ცილების კომპლექსთან (MHC) ასოციაციაში არსებული სიმსივნის-სპეციფიკური ანტიგენების ამოცნობის შედეგია.

CD103 (aEb7 ინტეგრინი) ექსპრესირებულია CD8+ T-უჯრედების ქვეტიპზე და მისი ექსპრესია იმატებს უჯრედულ მიკროგარემოში ანტიგენის ამოცნობისას ტრანსფორმაციული ზრდის ფაქტორის B (TGF-B) სიჭარბის შემთხვევაში.

CD103 უკავშირდება მის ლიგანდს E-კადჰერინს ეპითელურ სიმსივნურ უჯრედებზე, რაც ხელს უწყობს ანტიგენ-სპეციფიკური ლიმფოციტების მიმაგრებას ეპითელურ სიმსივნეებში. CD103 უმნიშვნელოვანებია ანტისიმსივნური ციტოტოქსიკურ T-უჯრედულ აქტიონაში, რადგან ის საკონტაქტო არებში ლიგიკური გრანულების პოლარიზაციის (Lytic granule polarisation) ინიციაციას ახდენს. აქედან გამომდინარე, CD103 განისაზღვრება, როგორც მარკერი ანტიგენ-გააქტიურებული ეფექტორული T-უჯრედებისა, რომლებიც შემდგომ ყალიბდებიან ქსოვილის რეზიდენტი მებესიერების T-უჯრედებად (Trm). ამის გათვალისწინებით, CD103 არის უფრო ხშირად ექსპრესირებული ინტრასიმსივნურ iTILs-ში სტრომულ sTIL-თან შედარებით [21].

აღსანიშნავია ის, რომ CD103+ iTILs რაოდენობა ასოცირებულია უპეტეს გადარჩენადობასთან სხვადასხვა სოლიდური სიმსივნეების მქონე პაციენტების შემთხვევაში და ასევე მას უფრო მაღალი პროგნოზული ლირგბულება აქვს საერთო CD8+ TILs-ის მაჩვენებელთან შედარებით [21].

თუმცა, კვლევები ძალიან მწირია და მეტ დაზუსტებას საჭიროებს, თუ რა პროგნოზული ლირგბულების შესაძლოა იყოს CD103+ TILs ძუძუს სიმსივნეების შემთხვევაში.

საჭიროა განისაზღვროს CD103+ T-ლიმფოციტების პროგნოზული ლირგბულება სხვადასხვა მოლეკულური ქვეტიპის მქონე ძუძუს სიმსივნეებში და შედარდეს მისი მაჩვენებელი CD8+ ინტრასიმსივნურ iTILs-ის მაჩვენებელთან, ასევე საჭიროა შესწავლილ იქნას TGF-B იზოფორმების ექსპრესია სიმსივნურ უჯრედებზე, რათა განისაზღვროს მისი ეფექტი CD103+ ინტრასიმსივნური ლიმფოციტების ჯგუფებზე.

ბოლო რამდენიმე წლის მანძილზე EMT-ის როლი ძუძუს კიბოს შემთხვევებში უფრო და უფრო მეტ ინტერესს იწვევს. ჯერ კიდევ ბევრი დეტალი

რჩება გაურკვეველი არა მარტო E-კადჰერინის როლის შესახებ, არამედ საკუთრივ EMT-ის კომპლექსური მრავალსაფეხუროვანი პროცესების დეტალების და ამ პროცესში მიკროგარემოში არსებული სხვადასხვა ელემენტების გავლენის, თუ მათი პროგნოზული დირექტულების შესახებ. EMT-გენური მახასიათებლები და ბიომარკერები შესაძლოა გამოყენებულ იქნას, როგორც პროგნოზული (რეზიდული რისკი) და ასევე პრედიქტული საშუალებები. ძუძუს ინვაზიური კარცინომიდან მეტასტაზირებულ სიმსივნემდე პროგრესიის პოტენციალი შესაძლოა უკეთ იქნას გაგებული EMT ტრანსფორმაციის მექანიზმების უფრო დეტალური შესწავლით, რაც ასევე საშუალებას მოგვცემს ახალი ოერაპიული გადაწვეტილებების მიღებაში. დღესდღეობით არის სხვადასხვა სამკურნალო საშუალებები, რომელიც ტესტირებას გადის სხვადასხვა ტიპის სიმსივნეებში და მოიხსენიება, როგორც ანტი-EMT საშუალებები.

ამგვარად, იმის შესწავლა, თუ რა მექანიზმით მიმდინარეობს ეპითელიური უჯრედების ფენოტიპური და ქცევითი მახასიათებლების ცვლილებები და რა როლი აქვს ამ პროცესში სიმსივნის Tumor budding-ის სისტემას და ადგილობრივ მიკროგარემოს, კრიტიკულია ძუძუს კიბოს პათოგენეზის სიდროების უფრო ზუსტი პროგნოზული ბიომარკერები ახალი ოერაპიული ინტერვენციების კუთხით.

## ლიტერატურა

- დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი – ჯანმრთელობის დაცვა სტატისტიკური ცნობარი 2018; ქალებში რეგისტრირებული ავთვისებიანი ახალწარმონაქმნების ყველაზე მაღალი ავადობის მქონე ლოკალიზაცია, საქართველო 2018, გვ. 72.
- Abdulla T., Luna-Zurita L., de la Pompa J.L., Schleich J.M., Summers R.* Comput. Methods Progr. Biomed., 2015, doi: 10.1016/j.cmpb.2013.05.018.
- AlSaleh S., AlMulla F., Luqmani Y.A.* PLoS One, 2011, 6, 65. doi: 10.1371/journal.pone.0020610.
- Bostwick D.G., de la Roza G., Dundore P., Corica F.A., Iczkowski K.A.* Prostate, 2013, 55(3), 187-93. doi: 10.1002/pros.10224. PMID: 12692784.
- Bouris P., Skandalis S.S., Piperigkou Z., Afratis N., Karamanou K., Aletras A.J., Moustakas A., Theocharis A.D., Karamanos N.K.* Matrix Biol., 2015, 43, 42-60. doi: 10.1016/j.matbio.2015.02.008.
- Cancer Genome Atlas Network Comprehensive Molecular Portraits of Human breasttumors. Nature, 2016, 490, 61-70. doi: 10.1038/nature11412.
- Fischer K., Durrans A., Lee S., Sheng J., Li F., Wong S.T., Choi H., Rayes E.T., Ryu S., Troeger J. et al.* Nature, 2015, 527, 472-476. doi: 10.1038/nature15748.
- Gao G., Wang Z., Qu X., Zhang Z.* BMC Cancer, 2020, 20(1), 179. Published 2020 Mar 4. doi:10.1186/s12885-020-6668-z.
- Jézéquel P., Kerdraon O., Hondermarck H. et al.* Breast Cancer Res., 2019, 21,65, <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1148-6>

10. Lehmann B.D., Bauer J.A., Chen X., Sanders M.E., Chakravarthy A.B., Shyr Y., Pietenpol J.A. J. Clin. Investig., 2011, 121, 2750-2767. doi: 10.1172/JCI45014.
11. Lombaerts M., van Wezel T., Philippo K., Dierssen J.W., Zimmerman R.M., Oosting J., van Eijk R., Eilers P.H., van de Water B., Cornelisse C.J., et al. Br. J. Cancer, 2016, 94, 661-671. doi: 10.1038/sj.bjc.6602996.
12. López-Miranda E., Pérez-García J.M., DiCosimo S., Brain E., Ravnik M., Escrivá-de-Romani S., Vidal M., Gligorov J., Borštnar S., Calabuig L., Sampayo-Cordero M., Malfettone A., Llombart-Cussac A., Suter Th.M., Cortés J. Trastuzumab Emtansine Plus Non-Regylated Liposomal Doxorubicin in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (Thelma): A Single-Arm, Multicenter, PhaseIb Trial, Cancers, 10.3390/cancers12123509, 12, 12, (3509), (2020).
13. MicalizziD., Ford H. Future Oncol., 2009, 8, 1129-1143. doi: 10.2217/fon.09.94.
14. Onder T.T., Gupta P.B., Mani S.A., Yang J., Lander E.S., Weinberg R.A. Cancer Res., 2008, 68, 3645-3654. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2938.
15. Pandit P., Patil R., Palwe V., Gandhe S., Patil R., Nagarkar R. Eur. J. Breast Health, 2019, 16(1), 39-43. doi: 10.5152/ejbh.2019.4997. PMID: 31912012; PMCID: PMC6939714.
16. Park M.H., Kwon S.Y., Choi J.E., Gong G., Bae Y.K. Histopathology, 2020, 77(4), 560-569. doi: 10.1111/his.14126. Epub2020, Sep 10. PMID: 32333690.
17. Ribatti D., Tammaro R., Annese T. Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancer: A Historical Overview. Department of Basic Medical Sciences, Neurosciences and Sensory Organs, University of Bari Medical School, Bari, Italy, April 1, 2022.
18. Sigurdsson V., Gudjonsson T. PLoS ONE, 2011, 6, 65. doi: 10.1371/journal.pone.0023833.
19. Srishti K., Susinjam B. Biochem. Biophys. Res. Commun., 2014, 453, 112-116.
20. Voutsadakis I.A. World J. Exp. Med., 2018, 8(2), 12-17. Published 2018 Sept. 7. doi:10.5493/wjem.v8.i2.12
21. Wang C., Mu Z., Chervoneva I., Austin L., Ye Z., Rossi G., Palazzo J.P., Sun C., Abu-Khalaf M., Myers R.E. et al. Breast Cancer Res Treat., 2017, 161, 83-94.

## **ОСОБЕННОСТИ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ В РАЗНЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПОДТИПАХ ПРОТОКОВОЙ ИНВАЗИВНОЙ КАРЦИНОМЫ В ПЕРВИЧНОМ ОЧАГЕ И В МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ (КРИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)**

**Шота Кепуладзе<sup>1</sup>, Ираклий Кохрейдзе<sup>1</sup>, Нино Чикобава<sup>2</sup>, Георгий Буркадзе<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия; <sup>2</sup> Грузино-Израильская совместная клиника «Гидмеди», Тбилиси

### **РЕЗЮМЕ**

Опухоль молочной железы самая часто регистрируемая опухоль среди женщин в Грузии. Смертность среди пациентов с опухолью молочной железы часто (90%) вызвана способностью данной опухоли к инвазивному росту и дальнему метастазированию. Бытует мнение, что в основе обоих процессов лежит процесс эпителиально-мезенхимальной трансформации (Epithelial-Mesenchymal Transformation – EMT), который представляет комплексный многоступенчатый процесс потери эпителиальными клетками полярности и

клеточной адгезии с одновременным приобретением ими способностей к миграции, инвазивности и мезенхимальных характеристик. Кроме этого, предполагают, что в патогенезе карциномы молочной железы большое значение имеет “степень почкования опухоли” (Tumor Budding) и наличие инфильтрирующих опухоль лимфоцитов. В данном критическом обзоре рассмотрены особенности эпителиально-мезенхимальной трансформации протоковой инвазивной карциномы разных молекулярных подтипов в первичном очаге и в метастатических лимфатических узлах.

## THE CHARACTERISTICS OF EPITHELIAL MESENCHYMAL TRANSITION IN DIFFERENT MOLECULAR SUBTYPES OF PRIMARY AND METASTATIC INVASIVE DUCTAL CARCINOMA OF THE BREAST (CRITICAL REVIEW)

*Shota Kepuladze<sup>1</sup>, Irakli Kokhreidze<sup>1</sup>, Nino Chikobava<sup>2</sup>, George Burkadze<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Tbilisi State Medical University, Georgia; <sup>2</sup> Georgian-Israeli Joint Clinic “Gidmedi”, Tbilisi

### SUMMARY

Breast cancer represents the most frequently registered cancer type in females in Georgia. The mortality from breast cancer (90%) is frequently caused by invasion and the development of distant metastasis. It is suggested that both processes are caused by epithelial mesenchymal transition (EMT), which represents the complex process of loss result of cell polarity, loss of cell-cell adhesion, invasion and metastasis. In addition, it is suggested that tumor budding and tumor infiltrating lymphocytes (TILs) play an important role in the progression of breast cancer. In the presented critical review, we discuss the characteristics of epithelial-mesenchymal transition in different molecular subtypes of primary and metastatic invasive ducal carcinoma.

## **STUDY OF SOME RBC PROPERTIES AS FORMATTERS OF RHEOLOGICAL FEATURES IN THROMBOSIS**

***Maya Mantskava<sup>1</sup>, Nana Momtselidze<sup>1</sup>, Giorgi Kuchava<sup>1</sup>, Tamar Sanikidze<sup>2</sup>***

<sup>1</sup> Laboratory of Rheology and Diagnostic-Analytical Services, Ivane Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia; <sup>2</sup> Laboratory of Radiation Safety Problems, Ivane Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia

**Objectives.** To investigate rheological parameters, which are formed by RBCs, and their morphological features in blood flow in thrombosis in male and female groups.

**Material and Methods.** The morphometric features of peripheral blood RBC, RBC aggregation index, RBC deformation index, hematocrit were studied in patients with thrombosis of large arteries of the lower extremities. 24 patients with femoropopliteal vein thrombosis of the lower extremities (6 women, average age  $63.4 \pm 2.2$  years and 18 men, average age  $52.8 \pm 4.2$ ) were investigated. For control, we selected two different control groups (healthy volunteers, 6 women and healthy volunteers, 6 men of the same ages as the target groups).

**Results.** In the group of female patients, as well as male patients, the aggregability of RBCs increased to different degrees. Moreover, in male patients, aggregation was 13% more enhanced than in female patients. Deformability was impaired by both group of female and male patients. Hematocrit is increased, but based on clinical norms, the male group deserves special attention, while in the group of female patients, the hematocrit is increased, but not by much. Anisocytosis was more pronounced in male patients than in female ones.

**Key words:** normocytes, macrocytes, microcytes, hematocrit, aggregation, deformation

The movement of blood along the arterial vessels of the organism obeys Bernoulli's law: the energy given to the blood by the contraction of the heart is lost as it approaches the microcirculatory channel. One of the main factors in the progression of ischemic syndrome is the reduction of the volume velocity of blood flow [7, 8]. A decrease in parameters in perfusion pressure helps to overcome peripheral resistance and changes the pressure gradient between the arterial and venous channels. Violation of the microcirculation is accompanied by acidosis and irritation of nerve endings, which causes pain syndrome and trophic disorders.

Violations of microcirculation are caused by minimizations of the hydrodynamics in cows; and the supply of RBCs will change shape. In a healthy person the majority of RBCs in the peripheral blood are represented by dissociation of a double-curved shape, which has a high plasticity, allowing them to effectively supply oxygen to tissues even in small capillaries with a diameter of 3-5 microns. Changing the plasticity of RBCs and transforming dissociates into other morphological forms can lead to their dynamic aggregation, increases peripheral resistance, and reduce tissue oxygen supply [3]. Hypoxia and metabolic acidosis cause a further decrease in the elasticity of the membrane of RBCs and aggravate the hydrodynamic properties of blood.

Now, talking about microcirculation, no one doubts the truth of the processes related to the flow characteristics and the laws describing adequate blood circulation and microcirculation. But in the distant 40-50s of the last century, George Mchedlishvili and Tamar Dekanosidze spent many years of research on the discovery of new patterns of changes in the circulatory system in pathological conditions.

Tamar Dekanosidze, as an anatomist-pathologist, made a significant contribution to the substantiation of Georgi Mchedlishvili's concept of blood flow structuring. According to this concept, violations of the normal structuring of the blood flow cause violations of its flow in microvessels, in which Tamar Dekanosidze considered adaptive-compensatory processes, adaptation and the process of compensation of morphofunctional foundations. This article is dedicated to the memory of Tamar Dekanosidze.

The ability of RBCs to deform is determined by cytoplasmic viscosity, viscoelastic properties of the membrane and the ratio of the cell area to its volume. At a higher concentration of hemoglobin (more than 350 g/l), the cytoplasmic viscosity of the RBC increases, worsening its deformability. In a healthy organism, the process of aggregation/disaggregation of RBCs continuously takes place, which supports the normal blood viscosity, which can change during pathological conditions. About the accelerated aggregation of RBCs can be evidenced by the acceleration of COE. The aggregation of RBCs and their ability to deform are of great importance in thrombosis of large arteries of the lower extremities, as their changes aggravate stasis and microcirculation disorders.

The researchers pay attention to the aggregation and plasticity of red blood cells, their movement at the level of microcirculation [10]. Violations of the rheological properties of blood, in particular, the aggregation ability of RBCs and their deformability, in the origin of ischemic heart disease (IBS) are called new risk factors [4,5].

#### ***Hemorheological and morphological properties of RBCs***

The results about the deformation and density of RBCs in patients with autoimmune hemolytic anemia are presented in this article [1]. There are investigations of blood flow and RBC aggregation in brain infarcts [11].

Scientific literature has not a lot of data results about rheology in thrombosis. In the frame of our work, we try to investigate rheological parameters, which are formed by RBCs, and their morphological features in blood flow.

## MATERIAL AND METHODS

The purpose of our study was to study the morphometric features of peripheral blood RBCs in patients with thrombosis of large arteries of the lower extremities. The investigation was performed on 24 patients with femoropopliteal vein thrombosis of the lower extremities (6 women, average age  $63.4 \pm 2.2$  years and 18 men, average age  $52.8 \pm 4.2$ ). For control, we selected two different control groups (6 healthy women volunteers, and 6 healthy men volunteers of the same ages of the target groups). The diagnosis was confirmed by ultrasonic examination using the ESAOTE myLab X5 ultrasonography apparatus (Esaote SpA, Italy).

We investigated RBC aggregation index [RBCAI] by textural analysis system (Tas-Plus, Germany), the RBC deformation index [RBCDI] by the filtration method, hematocrit, % distribution of RBC (normocytes, microcytes, macrocytes) by blood test analyzer (Humacount, Germany).

Statistical analysis was carried out with the help of the statistiheskix subprogram Origin 4.1 (Microsoft, US). Informed consent was obtained from all the patients and volunteers participating in the study.

## RESULTS

In the group of female patients, as well as male patients, the aggregability of RBCs increased significantly in different degrees.

Table 1

### **The mean of rheological parameters, which are formed by RBCs, and their morphological types in the blood samples of patients with femoropopliteal vein thrombosis**

<b>Parameters</b>	<b>Control</b>		<b>Patients</b>	
	<b>Men</b>	<b>Women</b>	<b>Men</b>	<b>Women</b>
RBCAI, %	$23 \pm 2.1$	$26 \pm 3.1$	$45 \pm 4.1$	$35 \pm 5.1$
RBCDI, %	$2.2 \pm 0.05$	$2.2 \pm 0.5$	$2.5 \pm 0.5$	$2.4 \pm 0.5$
Hct, %	$46 \pm 2$	$41 \pm 4$	$52 \pm 4$	$46 \pm 5$
NormoRBC, $10^6$	75%	80%	45%	60%
MicroRBC, $10^6$	13%	10%	23%	20%
MacroRBC, $10^6$	12%	10%	32 %	20%

Moreover, in male patients, aggregation was 13% more enhanced than in female patients. Deformability is impaired in both groups of female and male patients. Hematocrit is increased, but based on clinical norms, the male group deserves special attention, while in the group of female patients, hematocrit was increased, but not by much. Anisocytosis was more pronounced in male patients than in female patients.

## DISCUSSION

Venous thrombosis is an acute pathological condition in which a blood clot (thrombus) forms in the lumen of the vessel, leading to impaired blood circulation and trophism in this area. The disease most often affects the lower extremities. The clinical picture of deep vein thrombosis of the lower extremities may include symptoms such as pain, swelling, discoloration, and a local increase in temperature of the affected limb.

The incidence of deep vein thrombosis of the thigh and lower leg is about 1 in 1,000 adults. The disease in half of the cases is asymptomatic, resulting in complications, in individualization and mortality. Thrombosis is a complex problem. On the one hand, this is a difficult-to-treat disease that requires complex specialized treatment against the background of strengthening the general condition, and, on the other hand, the manifestation, a comprehensive study of the condition is often delayed. Is the fact that traditional anticoagulant therapy in patients with veins is generally accepted in the treatment and is an effective tool to prevent progression and recurrence of thrombosis, however, does not lead to clot lysis, which in turn increases the risk of developing post-thrombotic disease [2,6,9]. While agreeing that thrombosis is a multicomponent problem, the assessment of the still insufficiently studied rheological properties of blood, which plays a special role in blood structuring and microcirculatory circulation, is timely and very relevant. Based on our research, we can conclude that the more frequent development of lower extremity vein thrombosis in men is associated precisely with a small number of normocytes in the circulating blood. A large number of macro- and microcytes increases the likelihood of collision and disruption of normal blood flow, which unbalances the adequacy of microcirculation.

## REFERENCES

1. *Connes P., Renoux C., Romana M., Abkarian M., Joly P., Martin C., Hardy-Dessources M.D., Ballas S.K.* Clin. Hemorheol. Microcirc., 2018, 68(2-3), 165-172. doi: 10.3233/CH-189005. PMID: 29614630.
2. *Fomin A., Lobakov A., Titova G., Zakharov Y.* Almanac .of Clinical Medicine, 2015. No. 40. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-plazmosorbtii-liver-support-pri-pechenochnoy-nedostatochnosti-u-bolnyh-s-mehanicheskoy-zheltuhoy>.
3. *Golub M.S., Hogrefe C.E., Malka R., Higgins J.M.* Am. J. Hematol., 2014, 89(5), 459-66. doi: 10.1002/ajh.23666. Epub 2014 Mar 3. PMID: 24415575; PMCID: PMC4086753.
4. *Guedes A.F., Moreira C., Nogueira J.B., Santos N.C., Carvalho F.A.* Nanoscale, 2019, 11(6), 2757-2766. doi: 10.1039/c8nr04398a. PMID:
5. *Higgins J.M.* Clin. Lab. Med., 2015, 35(1), 43-57. doi: 10.1016/j.cll.2014.10.002. Epub 2014 Dec 18. PMID: 25676371; PMCID: PMC4717490.

6. Kuisman Ch.S.K., Morris T.A., Sood N., Scott M. Stevens S.M., Vintch J.R.E., Wells Ph., Woller S.C., Moores L. Chest, 2016, 149, 2, 315-352, ISSN 0012-3692, <https://doi.org/10.1016/j.chest>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369215003359>)
7. Lominadze D., Mchedlishvili G. Microvascular Research, 1999, 58, 2, Pages 187-189, ISSN 0026-2862, <https://doi.org/10.1006/mvre.1999.2160>.
8. Mchedlishvili G., Varazashvili M., Mamaladze A., Momtselidze N. Microvascular Research, 1997, 53, 3, 201-210, ISSN 0026-2862, <https://doi.org/10.1006/mvre.1997.2012>.
9. Meissner M. et al. Journal of vascular surgery, 2012, 55, 5, 1449-1462.
10. Painter K.J. Journal of R. Soc. Interface, 2021, 18(183), 2021-0582. doi: 10.1098/rsif.2021.0582. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34665978; PMCID: PMC8526165.
11. Pchelintseva T., Lopyreva O., Shishina R. Kazan Medical Journal, 2011, 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfometricheskaya-harakteristika-eritrotsitov-perifericheskoy-krovi-u-patsientov-s-trombozom-krup>

## **ერითროციტების, როგორც რეოლოგიური ფორმატორების ზოგიერთი თვისების უსაფალა თრომბოზის დროს**

**მაია მანწუავა<sup>1</sup>, ნანა მომცელიძე<sup>1</sup>, გომიგი კუჭავა<sup>1</sup>,  
თამარ სანიკიძე<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> რეოლოგიის და დიაგნოსტიკურ-ანალიტიკური სერვისების ლაბორატორია, ივანე ბერიტაშვილის ბიომედიცინის ექსპერიმენტული ცენტრი, თბილისი, საქართველო; <sup>2</sup> რადიაციული უსაფრთხოების პრობლემათა ლაბორატორია, ივანე ბერიტაშვილის ბიომედიცინის ექსპერიმენტული ცენტრი, თბილისი, საქართველო

### **რეზიუმე**

მოზანი. თრომბოზის დროს სისხლში ერითროციტების მორფოლოგიური მახასიათებლების და ერითროციტებისმიერი რეოლოგიური პარამეტრების შესწავლა.

მასალა და მეთოდები. შესწავლილია პერიფერიული სისხლის ერითროციტების მორფომეტრიული თავისებურებანი, ერითროციტების აგრეგაციის ინდექსი, ერითროციტების დეფორმაციის ინდექსი, ჰემატოკრიტი. კვლევა ჩატარდა 24 პაციენტზე ქვედა კიდურების თრომბოზით (6 ქალი, საშუალო ასაკი  $63.4 \pm 2.2$  წელი და 18 მამაკაცი, საშუალო ასაკი  $52.8 \pm 4.2$  წელი). საკონტროლო ჯგუფს შეადგენდნენ პრაქტიკულად ჯანმრთელი შესაბამისი ასაკის ორივე სქესის მოხალისეები.

შედეგები. პაციენტებში ერითროციტების აგრეგაცია საგრძნობლად იზრდებოდა კონტროლთან შედარებით. თუმცა მამაკაცებში აგრეგაციის მატება 13%-ით უფრო იყო გამოხატული, ვიდრე ქალებში. ერითროციტების დეფორმირება სარწმუნოდ იკლებდა ორივე ჯგუფში. ქალებში ჰემატოკრიტი მომატებული იყო, თუმცა კლინიკური ნორმებიდან გამომდინარე, განსაკუთრებულ უურადღებას იმსახურებდა ჰემატოკრიტის მატებასთან დაკავშირებით მხოლოდ პაციენტთა ის ჯგუფი, რომელიც მამაკაცებისგან შედგებოდა. ანიოციტოზი უფრო გამოხატული იყო მამაკაცებში, ვიდრე ქალებში.

## ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ СВОЙСТВ ЭРИТРОЦИТОВ КАК ФОРМАТОРОВ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПРИ ТРОМБОЗАХ

*Майя Манцава<sup>1</sup>, Нана Момцелидзе<sup>1</sup>, Георгий Кучава<sup>1</sup>, Тамар Саникидзе<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Лаборатория реологии и диагностическо-аналитических сервисов, Центр экспериментальный биомедицины им. Иване Бериташвили, Тбилиси, Грузия; <sup>2</sup> Лаборатория проблем радиационной безопасности, Центр экспериментальный биомедицины им. Иване Бериташвили Тбилиси, Грузия

### РЕЗЮМЕ

*Цель.* Исследование реологических параметров, формируемых эритроцитами и их морфологические особенности в кровотоке при тромбозах вен нижних конечностей.

*Материал и методы.* Нами были изучены морфометрические особенности эритроцитов периферической крови, индекс агрегации эритроцитов, индекс деформации эритроцитов, гематокрит у больных с тромбозом крупных вен нижних конечностей. Обследовано 24 больных с тромбозом бедренно-подколенных вен нижних конечностей (6 женщин, средний возраст  $63,4 \pm 2,2$  года и 18 мужчин, средний возраст  $52,8 \pm 4,2$  года). Для контроля были подобраны добровольцы соответствующего целевой группе возраста.

*Результаты.* В группе женщин и в группе мужчин с тромбозом крупных вен нижних конечностей агрегация эритроцитов достоверно повышалась по сравнению с контролем, однако градиент изменения агрегации был разным: у пациентов мужского пола агрегация на 13% более выражена, чем у больных женского пола. Деформируемость нарушена как у пациентов женского пола, так и у пациентов мужского пола. Гематокрит повышен, но, исходя из клинических норм, особого внимания заслуживает мужская группа, в то время как в группе больных женского пола гематокрит повышен, но ненамного. Аницитоз был более выражен у мужчин, чем у женщин.

## საშგილოსნოს აღმომატების ეტილოგია და პათოგენეზი (პრიტიპული მიმოხილვა)

**ბექა მეტრეგელი<sup>1</sup>, დავით გაგუა<sup>1</sup>, ნინო ჩიქობაძე<sup>2</sup>,**  
**გიორგი ბურგაძე<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; <sup>2</sup> საქართველო-ისრაელის ერთობლივი კლინიკა „გიდმედი“, თბილისი

ადენომიოზი წარმოადგენს საქმაოდ გავრცელებულ პათოლოგიას სხვადასხვა ასაკის როგორც არანამშობიარებ და უნაყოფო, ისე მრავალნამშობიარებ ქალებში. სადღეისოდ ადენომიოზის ეტიოლოგია ჯერ კიდევ შესწავლის საგანს წარმოადგენს. მიუხედავად იმისა, რომ ადენომიოზის წარმოშობის ასახსენელად მოწოდებულია მრავალი სხვადასხვა თეორია, ვერც კრთი მათგანი სრულყოფილად ვერ ხსნის აღნიშნული დაზიანების განვითარების შესაძლო მიზეზებს. ასევე კარგად არ არის შესწავლილი ადენომიოზის პათოგენეზი. სხვადასხვა კვლევები მიუთითებს ადენომიოზის განვითარების პროცესში ქალის სასქესო ჰორმონული რეცეპტორების, უჯრედის პროლიფერაციული და აპოპტოზური სისტემის და სხვადასხვა ანთებითი ფაქტორების ჩართულობაზე. ლიტერატურაში ასევე აღწერილია ადენომიოზის ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის შემთხვევებიც, რაც კიდევ უფრო დიდ მნიშვნელობას ანიჭებს აღნიშნული დაზიანების ეტიოპათოგენეზის შესწავლას. წარმოდგენილ კრიტიკულ მიმოხილვაში განხილულია ადენომიოზის წარმოშობის შესაძლო თეორიები, სხვადასხვა სავარაუდო პათოგენეზური მექანიზმები და ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის რისკი.

**საკვანძო სიტყვები:** ადენომიოზი, ავთვისებიანი ტრანსფორმაცია, ქალის სასქესო სისტემა

პისტოლოგიურად ადენომიოზი განისაზღვრება, როგორც ენდომეტრიული ჯირკვლების და სტრომის არსებობა მიომეტრიუმის ღრმა ქსოვილებში, რომელიც ასოცირდება გლუკუნთოვან პიპერპლაზიასთან [33]. ამ ღროს აღინიშნება ბაზალური ენდომეტრიული ჯირკვლების და სტრომის მიომეტრიუმში ინგაზია და მიომეტრიუმის ნორმალური არქიტექტურის დარღვევა [6]. იგი წარმოადგენს კეთილთვისებიან დაზიანებას, თუმცა შესაძლებელია ადენომიოზის დროს აღინიშნებოდეს პათოლოგიური სისხლდენა საშვილოსნოდან, დისმენორეა, დისპარეუნია და უნაყოფობაც კი [4]. დიაგნოსტიკური მეთოდების გაუმჯობესებასთან ერთად გაიზარდა ადენო-

მიოზის ადრეულ ასაკში გამოვლენის სიხშირე, თუმცა, აღნიშნული დაზიანების საერთო განმარტება და კლასიფიკაცია ჯერჯერობით არ არსებობს, ისევე როგორც ნაკლებადაა ცნობილი მისი განვითარების მექანიზმები [1]. მოწოდებულია რამდენიმე თეორია, რომელიც ხსნის ადენომიოზის წარმოშობისა და განვითარების შესაძლო მექანიზმს. ყველაზე გავრცელებული თეორიის მიხედვით, ადენომიოზი ვითარდება ენდომეტრიუმის ბაზალური შრის ინგანინაციის შედეგად მიომეტრიუმში შეცვლილი ან დარღვეული შემაერთებელი ზონის გამო [29]. ეს უკანასკნელი წარმოადგენს ძლიერ ჰორმონდამოკიდებულ სტრუქტურას, რომელიც მდებარეობს მიომეტრიუმის შიდა მესამედში [25]. როგორც კვლევებიდან ჩანს, ექტოპიურ ენდომეტრიუმში (საშვილოსნოში არსებული ნორმალური ენდომეტრიუმის ქსოვილი) მიმდინარე მოლეკულური ცვლილებები ხელს უწყობს ექტოპიური ენდომეტრიული (ადენომიოზის დროს განვითარებული ენდომეტრიული ქსოვილი) იმპლანტების მიგრაციას და განსახლებას მიომეტრიუმში [14]. მიუხედავად იმისა, რომ აპოპოზის, სტეროიდული ჰორმონების რეცეპტორებზე პასუხის და ექსტრაცელულური მატრიქსის ცვლილებები აღმოჩენილია როგორც ადენომიოზურ დაზიანებებში, ისე ექტოპიურ ენდომეტრიუმში, საჭიროა ამ მექანიზმების და ფაქტორების დამატებითი შესწავლა. ექტოპიური ენდომეტრიუმის მიგრაციას და იმპლანტაციას შესაძლოა ხელი შეუწყოს ექტოპიურ ენდომეტრიუმში სხვადასხვა გენების და სასიგნალო გზების ფუნქციონის დარღვევამ [14].

უტოპიური ენდომეტრიული ქსოვილის გლობალური ტრანსკრიპტომული ანალიზით ნაჩვენებია 140 გენის გააჩიურება და 884 გენის რეგულაციის მოშლა ადენომიოზის მქონე ქალებში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით [10]. ეს გენებია აპოპოზში მონაწილე, სტეროიდულ ჰორმონებზე მოპასუხე, ექსტრაცელულური მატრიქსის რემოდელირებაში მონაწილე და ასევე უცნობი მნიშვნელობის მიკრო-რნმ-ები [10]. შეცვლილი კანონიკური სასიგნალო გზები მოიცავს უკარიოტული ინიციაციის ფაქტორ 2-ის (EIF2) სასიგნალო გზას, უანგვით ფოსფორილირებაში მონაწილე გენებს, მიტოქონდრიების დისფუნქციას, ესტროგენის რეცეპტორების სასიგნალო გზებს და MTOR სასიგნალო გზას [10]. ამ შეცვლილმა სასიგნალო გზებმა შესაძლებელია განაპირობოს ენდომეტრიუმის იმპლანტების განვითარება, მიგრაცია და გადარჩენა მიომეტრიუმში. თუმცა ამ შეცვლილი სასიგნალო გზების ბიოლოგიური მნიშვნელობის გამოსავლენად აუცილებელია შემდგომი კვლევების ჩატარება.

ჰიპოთეზის დონეზე ასევე მოწოდებულია მოსაზრება, რომ ქსოვილის დაზიანებისა და რეპარაციის მექანიზმები წარმოადგენს მიომეტრიული ინვაზიის ძირითად მექანიზმს [16]. მიომეტრიუმის ქრონიკულმა პერისტალტიკურმა შეკუმშვებმა შესაძლებელია ხელი შეუწყოს მიკროტრაგმების განვითარებას შემაერთებელ ზონაში, რაც იწვევს ანთების განვითარებას და ესტროგენის გაზრდილ ლოკალურ პროდუქციას. ასე ყალიბდება მან-

კიერი წრე, ვითარდება პოზიტიური უგუავშირის მექანიზმი და შემა-ერთებელი ზონის ქრონიკული ჰიპერპერისტალტიკა ხელს უწყობს და-მატებით აუტოტრავმატიზაციას [30]. ამგვარად, ქსოვილის დაზიანებისა და რეპარაციის თეორია ხაზს უსვამს ქსოვილის დაზიანების მნიშვნელობას ენდომეტრიულ-მიომეტრიულ საზღვარზე. ამ მოსაზრებას მხარს უჭერს ის ფაქტი, რომ ხშირ შემთხვევაში ადენომიოზი ასოცირდება მრავალჯერად მშობიარობასთან, საკეისრო კვეთასთან და საშვილოსნოზე ქირურგიულ ჩარევასთან [27].

მიომეტრიუმში მცირე დიამეტრის ნერვული ფიბრილების პროლიფერაციის საფუძველზე ასევე ნავარაუდევია, რომ საშვილოსნოს და/ან უტეროსაკრა-ლური მუქების ნერვების დაზიანება (დენერვაცია) იწვევს ენდომეტრიოზის და ასევე ადენომიოზის განვითარებას. ნერვების დაზიანება შესაძლებელია გამოწვეული იყოს გართულებული მშობიარობის ეპიზოდებით ან გართუ-ლებული დეფეკაციით. შედეგად, განვითარებული საშვილოსნოს პირის რე-ინერვაცია შესაძლებელია წარმოადგენდეს ტკივილის ძირითად მიზეზს ადენომიოზის დროს [3].

არსებობს ადენომიოზის ალტერნატიული პათოგნიზმიური თეორია, რომ-ლის მიხედვით დაზიანება ვითარდება de novo მიომეტრიუმის ემბრიონული ან მოზრდილთა დეროვანი უჯრედების მეტაპლაზიის შედეგად. ინტრამიომეტ-რიული ემბრიონული პლურიპოტენტული მიულერის ნარჩენები შესაძლოა დაექვემდებაროს მეტაპლაზიურ ცვლილებებს მოზრდილთა მიომეტრიუმში, რაც საბოლოოდ განაპირობებს de novo ექტოპიური ენდომეტრიული ქსო-ვილის, იგივე ადენომიოზური უბნების ჩამოყალიბებას მიომეტრიუმის კედელში [7]. თუმცა, ასევე მსედველობაში უნდა იქნას მიღებული მოზ-რდილთა ენდომეტრიული და სტრომული დეროვანი უჯრედების დიფერენ-ციაცია, როდესაც ხდება მათი დეპოზიცია მიომეტრიუმში რეტროგრადული მენსტრუაციის დროს [5]. Chapron და კოლეგების მიერ აღწერილია „გა-რედან შიგნით ინგზის თეორია“, რომლის მიხედვით ხდება ექტოპიური ენდომეტრიული უჯრედების მიგრაცია მიომეტრიუმში პოსტერიორული ენდომეტრიოზიდან. ამ თეორიას მხარს უჭერს ის ფაქტი, რომ პოსტე-რიორული ფოკალური ადენომიოზი ხშირად აღინიშნება იმ ქალებში, რომელთაც ასევე აქვთ დრმა მაინცილტრიებელი ენდომეტრიოზი [4]. რეტროგრადული მენსტრუაციის შემდეგ ენდომეტრიულ უჯრედებს შე-საძლებელია გააჩნდეთ უნარი მოახდინონ არა მარტო მენჯის ღრუს თრ-განოების, არამედ ასევე საშვილონოს კედლის ინფილტრიებაც.

არსებობს ასევე ადენომიოზის ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანზიციის თეორია. ადენომიოზი წარმოადგენს ესტროგენდამოკიდებულ დაზიანებას. ექტოპიურ ენდომეტრიუმში ესტროგენის ჭარბი შემცველობა შესაძლებელია ხელს უწყობდეს ადენომიოზის შენარჩუნებას. ესტროგენდამოკიდებულებას ხშირ შემთხვევაში თან ახლავს ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანზიციის მახასია-თებლების გამოჩენა, რომელიც წარმოადგენს კრიტიკულ ეტაპს ენდომეტ-

რიული უჯრედების მიერ ინვაზიური მახასიათებლების შეძენისთვის ადენომიოზის პროგრესიის დროს [5]. ესტროგენიც აძლიერებს ენდომეტრიული ქსოვილის ზრდას, მეტასტაზირებას და ანგიოგენეზს ადენომიოზის მოდელს ანექსინ 2-ით ინდუცირებული ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანზიციის საშუალებით. ეს მონაცემები მიუთითებს ესტროგენით ინდუცირებული ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანზიციის მნიშვნელოვან როლზე ადენომიოზის პათოგენეზში [5].

მულტიპოტენტური პერივასკულური თეორიის მიხედვით, ადენომიოზის განვითარებისთვის მნიშვნელოვან ფაქტორს წარმოადგენს ანგიოგენეზი [15]. ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი (VEGF), ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორი (FGF), თრომბოსპონდინი და თრომბოციტებიდან წარმოქმნილი ზრდის ფაქტორი (PDGF) წარმოადგენებს ძლიერ ანგიოგენურ ფაქტორებს. მიჩნეულია, რომ FGF2 754C/G პოლიმორფიზმი ჩინელ ქალებში ასოცირდება ადენომიოზის განვითარების რისკთან [31]. პათოფიზიოლოგიური ვასკულური რემოდელირება განაპირობებს ვასკულური გლუკო კუნთების პიპერტონიას, პროლიფერაციას ან მიგრაციას [31]. ანგიოტენზინ II წარმოადგენს კარგად ცნობილ ვასკულური რემოდელირების ფაქტორს, რომელიც ააქტიურებს PAK1-ს [17]. ნაჩვენებია PAK1-ის მომატებული ექსპრესია ადენომიოზში, რაც მიუთითებს PAK1-ის მონაწილეობაზე ადენომიოზთან ასოცირებულ ვასკულურ რემოდელირებაში [35]. Meenakshi და კოლეგების მიხედვით, არსებობს მოსაზრება, რომ მეზენქიმური დეროვანის მსგავსი უჯრედები გადაადგილდება პერივასკულურ ნიშაში და ადენომიოზი შესაძლოა განვითარდეს მიომეტრიული სისხლძარღვებისგან, ასევე შესაძლოა ადენომიოზის განვითარება მულტიპოტენტური პერივასკულური უჯრედებისგან [21]. ასევე ნაჩვენებია, რომ ადენომიოზის სტრომის პროლიფერაცია ხდება პერივასკულური სტრომის პროლიფერაციის შედეგად, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ მულტიპოტენტური დეროვანი უჯრედები ადენომიოზში ასოცირდება სისხლძარღვების გარშემო არსებულ პერივასკულური უჯრედების პოპულაციასთან [29]. ეს აკლევები მიუთითებს, რომ მულტიპოტენტური პერივასკულური სტრომული უჯრედები და მიომეტრიული უჯრედები წარმოადგენენ მნიშვნელოვან ფაქტორს ადენომიოზის განვითარებაში.

მიუხედავად სხვადასხვა არსებული თეორიებისა, ადენომიოზის პათოგენეზი ჯერ კიდევ არაა ცნობილი და შეუძლებელია მისი ახსნა ერთი უნიკალური თეორიით, რადგან ამ დაზიანების ფენოტიპი არის ძალიან ჰეტეროგენული და ასევე იგი არ არის ბოლომდე შესწავლილი.

ადენომიოზი ითვლება ტიპურ დაზიანებად მრავალნამშობიარებ ქალებში. თუმცა, ბოლოდროინდელი ლიტერატურის მონაცემები უჩვეულებელია მის ასოციაციას ასევე უნაყოფობასთან. ერთ-ერთი კვლევის მონაცემების მიხედვით, რომელიც ჩატარებული იყო უნაყოფო ქალებში, ადენომიოზის პრევალენტობა შეადგენდა 24.4%-ს სულ მცირე 40 წლის ქალებში და 22%-ს

40 წელზე ნაკლები ასაკის ქალებში [26]. სადღეისოდ უნაყოფობა ითვლება ადენომიოზის ერთ-ერთ შესაძლო კლინიკურ გამოვლინებად. მოწოდებულია რამდენიმე თეორია ამ მოვლენის ასახსნელად. პათოლოგიური უტერო-ტუბალური ტრანსპორტი წარმოადგენს ერთ-ერთ შესაძლო მექანიზმს, რის საფუძველზე ვითარდება უნაყოფობა, კერძოდ, ეს უკანასკნელი განპირობებულია საშვილოსნოს ფორმის შეცვლით და სპერმის ტრანსპორტის დარღვევით [12]. მიომეტრიუმის შიდა შრე და შემაერთებელი ზონა ხასიათდება დისფუნქციური ჰიპერპენიას და გამოც იმატებს საშვილოსნოს შიდა წნევა. ამის გარდა, ადენომიოზის დროს ულტრასტრუქტურული მიომეტრიული ცვლილებები იწვევს მიოციტების ნორმალური კონტრაქტილობის დარღვევას და, შესაბამისად, საშვილოსნოს ნორმალური რითმული შეცემშვების დარღვევას [8]. ადენომიოზის მქონე უნაყოფო ქალებში ეუზოპიურ ენდომეტრიუმში აღინიშნება მთელი რიგი მოლეკულური ცვლილებები, რომელიც მოიცავს შეცვლილი სასქესო სტეროიდული ჰიორმონების სასიგნალო გზის დარღვევას, ანთებითი მარკერების მომატებულ ექსპრესიას და ოქსიდაციურ სტრესს, იმპლანტაციური მარკერების შემცირებულ ექსპრესიას, ადჰეზიური მოლეკულების არარსებობას, ემბრიონულ განვითარებაში მონაწილე გენების შეცვლილ ექსპრესიას, რაც, საბოლოო ჯამში, ადენომიოზის მქონე ქალებში ართულებს იმპლანტაციის პროცესს [28].

ადენომიოზი ითვლება რეპროდუქციულ პათოლოგიად და ლიტერატურის მზარდი მონაცემები აჩვენებს, რომ ადენომიოზის დროს იცვლება არა მარტო ფერტილობა, არამედ ორსულობის გამოსავალიც. ადენომიოზის მქონე ჰაციენტებში ნაჩვენებია ნაადრევი მშობიარობა და მემბრანების ნაადრევი გახლება [13]. რაც შეეხება მშობიარობის გართულების მექანიზმებს ადენომიოზის დროს, ნაჩვენებია, რომ ამ პროცესში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ანთება, მიომეტრიუმში პროსტაგლანდინების მომატებული სეკრეცია, საშვილოსნოს შეცვლილი კუმულაცია და შეცვლილი საშვილოსნოს შიდა წნევა. ადენომიოზის დროს ნაჩვენებია ლოკალური და სისტემური ანთებითი გზების აქტივაცია, რაც გავლენას ახდენს დეციდუატროფობლასტის ურთიერთქმედებაზე, ისევე როგორც ადრეულ გესტაციაზე ქორიონის და დეციდუის ურთიერთქმედებაზე [13].

ადენომიოზის განვითარებაში მონაწილე ძირითადი მექანიზმები მოიცავს სასქესო სტეროიდული ჰიორმონების ცვლილებებს, პროლიფერაციას და ფიბროზს, ანთებას და ნეიროანგიოგენეზს, რომელიც ნაწილობრივ ხსნის ტკივილის, საშვილოსნოდან ძლიერი სისხლდების და უნაყოფობის კლინიკურ სიმპტომატიკას [6]. სასქესო სტეროიდული ჰიორმონების აბერაციები მონაწილეობს ადენომიოზის პათოგენეზში. საშვილოსნოს დისფუნქცია შესაძლებელია განპირობებული იყოს ლოკალური ჰიპერესტროგენიზმით და ნორმალური ესტრადიოლის დონით. ეს ჰიორმონული სტატუსი წარმოადგენს ძირითად რგოლს ადენომიოზის დროს მიმდინარე ჯაჭვურ მოვლენებში [16]. ნაჩვენებია, რომ ER-α გენის პოლიმორფიზმი, რომელიც

იწვევს მომატებულ რეცეპტორულ აქტიობას, ასოცირდება ადენომიოზის რისკთან [9]. ადენომიოზის ინგაგინაციის და, ზოგადად, გავრცელების პროცესი მიომეტრიუმში სავარაუდოდ განპირობებულია ბაზალური შრის არაციკლური და ანტიაპოპტოზური აქტიობით, რომელიც ასოცირდება ესტროგენის რეცეპტორების და *Bcl2* გენის გაზრდილ ექსპრესიასთან ადენომიოზურ უბნებში მთელი მენსტრუალური ციკლის განმავლობაში [20]. ლოკალური ჰიპერესტროგენიზმი განაპირობებს სუბენდომეტრიული მიომეტრიუმის მომატებულ პერისტალტიკას, რაც იწვევს უჯრედების მექანიკურ დაბატულობას. ეს ააქტიურებს ქსოვილის დაზიანებისა და რეპარაციის სისტემას და ესტრადიოლის ლოკალურ პროდუქციას. უწყვეტი ჰიპერპერისტალტიკური აქტიობა და ქრონიკული დაზიანება, პროლიფერაცია და ანთება აყოვნებს რეპარაციის პროცესს, რაც იწვევს ადენომიოზური უბნების რაოდენობის მატებას. ამგვარად, ბაზალური ენდომეტრიუმის ლოკალური უბნები იწვებს ფუნქციონას, როგორც ენდოკრინული ჯირკალი, რომელიც გამოყოფს ესტრადიოლს [2]. ჰიპერესტროგენიზმი, სავარაუდოდ, განპირობებულია არომატაზას და სულფატაზას აქტივაციით. ამ დროს სისხლში აღინიშნება ესტრადიოლის გაზრდილი რაოდენობა, მაგრამ არა პერიფერიულ სისხლში აღინობითი მქონე ქალებში [2]. მანკიური წრე ყალიბდება ფოკალური ესტროგენის პროდუქციით, რომელიც, სავარაუდოდ, გაშუალებულია ენდომეტრიული ოქსიტონით და მისი რეცეპტორებით, რომელიც დამატებით ზრდის საშვილოსნოს პერისტალტიკას. ამას გარდა, ადენომიოზის მქონე ქალებში აღინიშნება მე-2 ტიპის 17 ჰიდროქსისტეროიდ დეჟიდროგენაზას რეგულაციის შეცვლა, რაც განაპირობებს ესტროგენის მეტაბოლიზმის ლოკალურ შემცირებას. ის, რომ ადენომიოზის განვითარება წარმოადგენს ესტროგენ-დამოკიდებულ პროცესს ასევე დასტურდება იმ ფაქტით, რომ იგი ხშირად ვითარდება ძუძუს კიბოს მქონე პოსტმენოპაუზურ ქალებში, რომლებიც იმყოფებიან ტამოქსიფენით მკურნალობის ქვეშ [19].

არსებობს შემთხვევები როდესაც ხდება ადენომიოზის ავთვისებიანი ტრანსფორმაცია. პათოლოგიური კრიტერიუმები, რომლებიც გამოიყენება კარცინომამდე არსებული ადენომიოზის შესაფასებლად, შემდეგია: ადენომიოზის არსებობა ავთვისებიანი დაზიანების უბანში, ჯირკალოვანი და/ან ენდომეტრიული სტრომული უჯრედების არსებობა, რომლებიც მიუთითებს ადენომიოზის დიაგნოზზე, მტკიცებულება კეთილთვისებიან და ავთვისებიან ჯირკალოვანი სტრუქტურების არსებობის შესახებ, კარცინომის არარსებობა ეუტოპიურ ენდომეტრიუმში [32]. ლიტერატურაში აღწერილია ადენომიოზის ხშირი ასოციაცია საშვილოსნოს სხვა ჰორმონდამოკიდებულ პათოლოგიებთან, როგორებიცაა ლეიომიომა, ენდომეტრიული ჰიპერპლაზია და ენდომეტრიული ადენოკარცინომა [17]. ავთვისებიანი ცვლილებები ადენომიოზში გამოვლენილია ენდომეტრიული კარცინომის მქონე პაციენტების 6.8%-ში. ადენომიოზიდან განვითარებული ადენოკარცინომების უმეტესობა ასოცირდება ენდომეტრიული ადენოკარცინომების არსებობასთან. ხშირ შემთხვევაში ადენომიოზში არსებული ადენოკარცინომის განვითარება ხდება

ეუტოპიური ენდომეტრიუმიდან ჩაზრდის შედეგად იმისა, რომ საკუთრივ ადენომიოზის ავთვისებიანი ტრანსფორმაცია იშვიათია, ლიტერატურაში აღწერილია რამდენიმე შემთხვევა. Rolly და კოლეგების მიერ პირველად იქნა გამოქვეყნებული ადენომიოზისგან განვითარებული ავთვისებიანი სიმსიგნის 44 შემთხვევის აღწერა. პაციენტთა უმეტესობა იყო პოსტმენოპაუზურ ასაკში [11]. ადენომიოზის ავთვისებიანი ტრანსფორმაცია პრემენოპაუზურ ქალებში ძალიან იშვიათია [23]. ადენომიოზის ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის შემთხვევები პოზიტიური იყო ER, PR, COX-2, CA125 და ფოკალურად არომატაზაზე. პორმონული რეცეპტორების ექსპრესია ასოცირდებოდა დაბალი ავთვისებიანობის ხარისხთან და ადრეულ სტადიასთან [23]. ამის საპირისპიროდ აღწერილია ადენომიოზისგან განვითარებული შორსჭასული კარცინომების შემთხვევები, რომლებიც ნეგატიური იყო ER და PR-ზე. Ohta და კოლეგებმა აღწერეს ნათელუჯრედოვანი ადენოკარცინომის შემთხვევა, რომელიც განვითარდა ადენომიოზისგან. დაბალდიფერენცირებული ადენოკარცინომის უჯრედები p53-ზე ხასიათდებოდა პოზიტიურობით, მაგრამარაექსპრესიონებდნენ ER და PR-ს, რაც იმაზე მეტყველებს, რომ იგი წარმოადგენდა II ტიპის ადენოკარცინომას აგრესიული ქცევით [24]. მსგავსი შემთხვევები მიუთითებს იმაზე, რომ შესაძლებელია ადენომიოზის de novo ავთვისებიანი ტრანსფორმაცია.

## ლიტერატურა

1. Antero M.F., Ayhan A. Segars J., Shih I.-M. Semin. Reprod. Med., 2020, 38, 2, 2-03,108-118.
2. Artymuk N., Zotova O., Gulyaeva L. Horm.Mol. Biol. Clin. Investig., 2019, 37, 2.
3. Bayramova A. Crit. CareObstet. Gynecol., 2017, 3-5.
4. Chapron C. et al. Hum. Reprod. Update, 2020, 26, 3, 392-411.
5. ChenY.-J. et al. J.Pathol., 2010, 222, 3, 261-270.
6. Chen Q. et al. Pain Res., 2019, 12, 3127-3133.
7. deMiguel-Gómez C.L., López-Martínez S., Francés-Herrero E., Rodríguez-Eguren A. Stem Cells and the Endometrium: From the Discovery of Adult, 2021, 1-16.
8. Dueholm M. Acta Obstet. Gynecol. Scand.,2017, 96, 6, 715-726.
9. Eldafira E., Prasasty V.D., Abinawanto A., Syahfirdi L., Pujiyanto D.A. TurkishJ. Pharm. Sci., 2021, 18, 1, 91-95.
10. Guo S.-W. Journal of Clinical Medicine, 2020, 9, 2.
11. Habiba M., Pluchino N., Petignat P., Bianchi P., Brosens I.A., Benagiano G. Gynecol. Obstet. Invest., 2018, 313-328.
12. Harada T., Khine Y.M., Kaponis A., Nikellis T., Decavalas G., Taniguchi F. Obstet.Gynecol. Surv., 2016, 71, 9, 557-568.
13. Hashimoto A. et al. Hypertens. Res. Pregnancy, 2019, 7, 2, 50-55.
14. Herndon C.N. et al. Reprod. Sci., 2016, 23, 10, 1289-1303.
15. HuangT.-S. et al. J. Cell. Mol. Med., 2014, 18, 7, 1358-1371.
16. Ibrahim M.G., Sillem M., Plendl J., Chiantera V., Sehouli J., Mechsner S. Reprod. Sci., 2017, 24, 10, 1410-1418.
17. Johnatty S.E. et al. Co-existence of leiomyomas, adenomyosis and endometriosis in women with endometrial cancer, 2020, 1-10.

18. Kucera E., Hejda V., Dankovcik R., Valha P., Dudas M., Feyereisl J. Eur. J. Gynaecol. Oncol., 2011, 32, 2, 182-184.
19. Lee S. et al. Obstet. Gynecol. Sci., 2018, 61, 5, 615-620.
20. Li J., Yanyan M., Mu L., Chen X., Zheng W. Pathol. Res. Pract., 2019, 215, 8, 152477.
21. Meenakshi M., Mc Cluggage W.G. Int. J. Gynecol. Pathol. Off. J. Int. Soc. Gynecol. Pathol., 2010, 29, 2, 117-121.
22. Morris K.C., Sanghavi D. Angiotensin II. Stat Pearls Publishing, 2021.
23. Nishida N., Murakami F., Higaki K. J. Med. Cases, 2015, 6, 12.
24. Ohta Y. et al. Pathol. Res. Pract., 2008, 204, 9, 677-682.
25. Prašnikar E., Knež J., Kovacič B., Kunje T. J. Assist. Reprod. Genet., 2020, 37, 7, 1593-1611.
26. Puente J.M. et al. Reprod. Biol. Endocrinol., 2016, 14, 1, 60.
27. Quinn M. Obstet. Gynaecol. J. Inst. Obstet. Gynaecol., 2007, 27, 3, 287-291.
28. Szubert M., Koziróg E., Olszak O., Krygier-Kurz K., Kazmierczak J., Wilczynski J. Int. J. Environ. Res. Public Health, 2021, 18, 3, 1235.
29. Tanos V., Lingwood L., Balami S. Gynecol. Obstet. Invest., 2020, 85, 2, 107-117.
30. Taran F.A., Stewart E.A. and Brucker S. Geburtshilfe Frauenheilkd., 2013, 73, 9, 924-931.
31. Yen C.-F., Huang S.J., Lee C.-L., Wang H.-S., Liao S.-K. Reprod. Sci., 2017, 24, 10, 1346-1361.
32. Yuan H., Zhang S. Arch. Gynecol. Obstet., 2019, 299, 1, 47-53.
33. Vannuccini A., Petraglia F. Reprod. Biomed. Online, 2017, 35, 5, 592-601.
34. Zouzoulas O.D., Tsolakidis D., Efstratiou I., Pervana S., Pazarli E., Grimbizis G. Facts, views Vis. Ob. Gyn., 2018, 10, 3, 147-152.
35. Zuo W., Wu X., Liu H., Xu C. Reprod. Sci., 2019, 26, 9, 1235-1242.

## ПРОБЛЕМЫ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА АДЕНОМИОЗА (КРИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

**Бека Метревели<sup>1</sup>, Давид Гагуа<sup>1</sup>, Нино Чикобава<sup>2</sup>, Георгий Буркадзе<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия; <sup>2</sup> Грузино-Израильская совместная клиника «Гидмеди», Тбилиси

### РЕЗЮМЕ

Аденомиоз является распространенной патологией женщин разного возраста – как нерожавших и бесплодных, так и многократно рожавших. Этиология аденомиоза изучается по сей день. Несмотря на то, что представлено множество разных теорий возникновения аденомиоза, ни одна из них не может полностью объяснить причины возникновения данной патологии. Также, недостаточно хорошо изучен и патогенез аденомиоза. Разные исследования указывают на роль рецепторов женских половых гормонов, пролиферативных и апоптотических систем и разных факторов воспаления в процессе развития аденомиоза. В литературе также описаны случаи злокачественной трансформации аденомиоза, что делает еще более важным изучение этиопатогенеза данного заболевания. В данном критическом обзоре обсуждаются разные теории возникновения аденомиоза, возможные патогенетические механизмы и риск его злокачественной трансформации.

**PROBLEMATIC ISSUES IN THE ETIOLOGY AND  
PATHOGENESIS OF ADENOMYOSIS (CRITICAL REVIEW)**

***Beka Metreveli<sup>1</sup>, David Gagua<sup>1</sup>, Nino Chikobava<sup>2</sup>, George Burkadze<sup>1</sup>***

<sup>1</sup> Tbilisi State Medical University, Georgia; <sup>2</sup> Georgian-Israeli Joint Clinic “Gidmedi”, Tbilisi

**SUMMARY**

Nowadays, adenomyosis represents one of the most common pathologies of female genital system. It occurs at different ages, including nulliparous, infertile and multiparous women. The etiology of adenomyosis is still under investigation. Despite the fact that there are many different theories, none of them fully explain the mechanisms of adenomyosis development. The pathogenesis of adenomyosis is also less studied. Many studies indicate the involvement of female sex hormone receptors, cell proliferation and apoptosis, as well as the involvement of inflammation. Some investigators describe the malignant transformation of adenomyosis, which makes the study of the disease etiology and pathogenesis more important. In current review, we discuss the different theories of adenomyosis development, as well as the risk of malignant transformation.



## გრეიგსის ავადმყოფობის რადიოაქტიური იოდით მპურნალობის შედეგები

**დავით ზეტრუჯელი<sup>1</sup>, ნატალია შენგელია-დე ლანგუ<sup>2</sup>,**  
**შორება ესიაშვილი<sup>3</sup>, ფლორა ბაღათურია<sup>1</sup>, თამარ კობიაშვილი<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> შპს “დავით მეტრეველის სამედიცინო ცენტრი”; <sup>2</sup> სხივური მედიცინის ცენტრის ბირთვული მედიცინის განყოფილება; <sup>3</sup> ქირურგიის ეროვნული ცენტრის რადიოთერაპიის დეპარტამენტი

გრეიგსის ავადმყოფობის  $^{131}\text{I}$ -ით (რა0) მკურნალობა პრაქტიკაში ფართოდაა დანერგილი, მაგრამ არსებობს აზრთა სხვადასხვაობა  $^{131}\text{I}$ -ის ოპტიმალური დოზირებისა და მკურნალობის შედეგების საკითხებზე. გამოკვლევის მიზანია გაანალიზდეს გრეიგსის ავადმყოფობის  $^{131}\text{I}$ -ით მკურნალობის შედეგები ერთი სამედიცინო ცენტრის მონაცემების მიხედვით. მედიკმენტურად კომპენსირებული გრეიგსის ავადმყოფობის ფონზე 64 პაციენტს ჩაუტარდა  $^{131}\text{I}$ -ის საშუალოდ  $15.17 \pm 4.67$  მილიკიური (მგ) დოზით მკურნალობა. დადგინდა, რომ  $10.81 \pm 1.33$  მგ დოზით მკურნალობა არანაკლებ ეფექტურია  $19.53 \pm 1.83$  მგ დოზით მკურნალობასთან შედარებით.  $^{131}\text{I}$ -ით მკურნალობის შემდგომი შედეგები ასეთი იყო: სტაბილური პიპორიტეზის არსებობა დადასტურდა პაციენტების 89.06% შემთხვევაში, ძირითადად ეს მოხდა  $^{131}\text{I}$ -ის მიღებიდან პირველი 6 თვის განმავლობაში. შენაცვლებითი თერაპიის გარეშე სტაბილური ეუთორეოიდული მდგომარეობა დადგინდა შემთხვევათა 6,25%. პერმანენტული თირეოტოქსიკოზი გამოვლინდა 4.69% შემთხვევაში, ძირითადად დიდი მოცულობის ჩიყვის ( $47.33 \pm 22.30$  მლ) მქონე პაციენტებში. ავადმყოფების სწორად შერჩევისა და მომზადების პირობებში ძალზე იშვიათი იყო რა0 თერაპიით პროგრამის კარდიოგასტულური და ოფთალმოლოგიური გართულებები.

**საკვანძო სიტყვები:** გრეიგსის ავადმყოფობა, თირეოტოქსიკოზი, პიპორიტეზი, რადიოაქტიური იოდი, რადიოიოდთერაპია

რადიოაქტიური იოდის (რა0) გამოყენებით თირეოტოქსიკოზის მკურნალობა მსოფლიოში პირველად 80 წლის წინ იყო ნაცადი და მას შემდეგ დღემდე მიღიონობით ადამიანს წარმატებით აქვს ჩატარებული. გრეიგსის ავადმყოფობის დროს თირეოტოქსიკოზის რა0 თერაპიის შედეგების მხრივ მონაცემები არაერთგვაროვანია. განსხვავება ეხება  $^{131}\text{I}$ -ის ზემოქმედებით განვითარებული პიპორიტეზის სიხშირესა და მისი ჩამოყალიბების

გადებს [3]. აზრთა სხვადასხვაობაა რაი თერაპიის შედეგად ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის შემცირების ხარისხისა და ვადების მხრივ [9]. განსხვავებული მონაცემები არსებობს რაი თერაპიის შემდგომ თიროიდასოცირებული ორბიტოპათოის გამწვავების სიხშირისა და სიმძიმის ხარისხის თვალსაზრისით [5, 7, 11].

გამოკვლევის მიზანია ერთი ენდოკრინოლოგიური ცენტრის კლინიკური მასალის მიხედვით გრეივსის ავადმყოფობის  $^{131}\text{I}$ -ით მკურნალობის შედეგების ანალიზი.

## გასაღა და გეთოდება

ობსერვაციული, კოპორტული, ლონგიტუდინალური დიზაინით გამოკვლეულია გრეივსის ავადმყოფობის (E05.0) მქონე 64 პაციენტი. მათ შორის ქალი – 44 და კაცი – 20, რომლებსაც 2005-2022 წლებში ბირთვული მედიცინის სხვადასხვა ცენტრებში ჩატარებული ჰქონდათ მკურნალობა  $^{131}\text{I}$ -ით.

წინამდებარე ანალიზისთვის გამოვიყენეთ  $^{131}\text{I}$ -ის ორალურად მიღების შემდგომ, სხვადასხვადროს ჩატარებული კლინიკური, ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული სერიული კვლევების შედეგები. ხესებული ტესტი-რებების ვადების (დღეების რაოდენობა  $^{131}\text{I}$ -ის მიღებიდან) ვარიაციული მწერივის მედიანაა 387 დღე, ხოლო ამ მწერივის 25%-75% ინტერვალია 150-დან 970 დღემდე. გამოკვლეულ პაციენტთა საშუალო ასაკია ( $M \pm SD$ )  $48.83 \pm 12.90$  წელიწადი. რაი თერაპიამდე 62 (96,87%) პაციენტს  $33.45 \pm 86.16$  თვის განმავლობაში უტარდებოდა თირეოტოქსიკოზის საწინააღმდეგო კონსერვატული მკურნალობა თიამაზოლის ტიპის პრეპარატებით. აღნიშნული მედიკამენტური მკურნალობის, ისევე როგორც რაი თერაპიის სამედიცინო ჩვენებებს და პრინციპებს ვსაზღვრავდით არსებული საერთაშორისო შეთანხმებების შესაბამისად [6]. გრეივსის ავადმყოფობის  $^{131}\text{I}$ -ით მკურნალობის საკითხს განვიხილავდით ხანგრძლივი მედიკამენტური მკურნალობის შემდგომ თირეოტოქსიკოზის რეციდივული მიმდინარეობის შემთხვევებში.  $^{131}\text{I}$ -ით მკურნალობის მიზანად მივიჩნევდით თირეოტოქსიკოზის რეციდივის რისკის შეუძლებელ დიაგნოსტიკის, თუნდაც სტაბილური ჰიპოთირეოზის დამყარების გზით [10]. რაი თერაპიამდე, გრეივსის ავადმყოფობის გამო, 6 (9.37%) პაციენტს უკვე ჰქონდა ჩატარებული არაეფექტური ქირურგიული მკურნალობა, მათ შორის 4 პაციენტს – ერთჯერ და 2 პაციენტს – 2-ჯერ.

რაი თერაპიის ჩვენებების არსებობისას პაციენტები იგზავნებოდნენ იმ პერიოდში მათვის ხელმისაწვდომ სპეციალიზებულ ცენტრებში. კერძოდ, რაციონაქტიური იოდით მკურნალობა 32 პაციენტს ჩაუტარდა სხივური მედიცინის ცენტრის ბირთვული მედიცინის განყოფილებაში (ექიმი ნ. შენ-

გელია-დე ლანგე), 29 პაციენტს – ქ. თბილისის მადალი სამედიცინო ტექნოლოგიების ცენტრის ბირთვული მედიცინის დეპარტამენტში (ექიმი შ. ესიაშვილი), 2 პაციენტს – ქ. სტამბოლის ბირთვული მედიცინის დეპარტამენტში და 1 პაციენტს – ქ. ხარკოვის სამედიცინო რადიოლოგიისა და ონკოლოგიის ინსტიტუტის ბირთვული მედიცინის დეპარტამენტში.

ფარისებრი ჯირკვლის ულტრასონოგრაფიული გამოკვლევა სხვადასხვა წლებში ხდებოდა განსხვავებული, მაგრამ ყველა შემთხვევაში მაღალი ხარისხის აპარატურით მაღალკვალიფიციური სპეციალისტის მიერ, საამისოდ რეკომენდებული მეთოდიკის გამოყენებით [4].

თირეოიდული პროფილის პორმონების განსაზღვრა ტარდებოდა Abbott-ის ფირმის ავტომატურ ანალიზატორზე “ARCHITECT i1000SR”, მისი შესაბამისი რეაგენტების ნაკრებებით.

წინამდებარე კვლევისთვის საჭირო სამედიცინო ინფორმაცია მოვიძიეთ ჩვენი კლინიკის „ამბულატორიული პაციენტის სამედიცინო ბარათის“ ჩანაწერებიდან. ინფორმაცია შეიკრიბა სპეციალურად ამ კვლევისთვის ჩვენ მიერ შედგენილი ანკეტის კითხვების შესაბამისად. მონაცემების დასამუშავებლად ვისარგებლეთ კომპიუტერული პროგრამით: Epi Info™ for Windows, Version 3.5.1. (<https://www.cdc.gov/epiinfo/pc.html>). მასში ჩავტკირთვო ზემოხსენებული ანკეტის ჰუნძტები და შემდგომ შეგიყვანეთ მათი შესატყვისი, ჩვენი კვლევით მოპოვებული ინდიგიდუალური შინაარსობრივი და რიცხვითი ინფორმაცია.

წინამდებარე სტატიის ტექსტში რაოდენობრივი პარამეტრები წარმოდგენილია საშუალო არითმეტიკულის (M) და მისი შესაბამისი სტანდარტული გადახრის (SD) სახით. რაოდენობრივ მახასიათებელთა ვარიაციულ რიგებს შორის განსხვავების სარწმუნობის შესაფასებლად ვიყენებდით სტიუდენტის t-ტესტს და არაპარამეტრულ U კრიტერიუმს ვილკოკსონ-მანნ-უიტნის მიხედვით [1]. ცალკეულ ნიშანთა სიხშირის მხრივ განსხვავებათა სარწმუნობის შეფასებისთვის ვიყენებდით თანხმობის კრიტერიუმს –  $\sigma^2$ . სარწმუნო განსხვავებად მივიჩნევდით მნიშვნელობას –  $p < 0.05$ .

რაოდენობრივ მახასიათებელთა შორის კავშირს გამოვხატავდით წრფივი რეგრესიული განტოლების სახით, რომლის კოვარიაციებებს ვიღებდით ზემოხსენებული კომპიუტერული პროგრამის (Epi Info™) დახმარებით.

## შედეგები და მათი განხილვა

<sup>13</sup>I-ით მკურნალობა ტარდებოდა ეუთირეოიდულ კლინიკურ მდგომარეობაში, თირეოსტატიკური პრეპარატებით მომზადების შემდეგ, სისხლის შრატში თავისუფალი თიროქსინის (FT4) ნორმალური შემცველობის ( $14.72 \pm 5.07$  პმოლ/ლ; ნორმა 9-23 პ.მოლ/ლ) ფონზე, თირეოტროპული პორმონის (TSH)

შემცველობის მკვეთრი დათრგუნვის მიუხედავად. რაი თერაპიის წინა პერიოდში ჩვენი პაციენტების ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა იყო  $27.70 \pm 13.18$  მლ. სხვადასხვა წლებში და ბირთვული მედიცინის სხვადასხვა ცენტრებში გრეივსის ავადმყოფობის რაი თერაპიისთვის ჩვენს პაციენტებს მიღებული ჰქონდათ  $^{131}\text{I}$ -ის განსხვავებული დოზები, როგორც ეს ნაჩვენებია ცხრილში 1. საშუალოდ, გრეივსის ავადმყოფობის სამკურნალოდ ჩვენს 64 პაციენტს მიღებული ჰქონდა  $^{131}\text{I}$ -ის  $15.17 \pm 4.67$  მილიკიური (მგ) დოზა.

$^{131}\text{I}$ -ის მიღების მომდევნო გარდამავალ პერიოდში ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციური მდგომარეობის სტაბილიზაციამდე, მკურნალობის ეფექტურობის შეფასებას და მედიკამენტური მკურნალობის შერჩევისთვის გურადღბას ვაჭცევდით არა მხოლოდ კლინიკურ სურათსა და თირეოიდული პროფილის პორმონების შემცველობას სისხლში, არამედ აგრეთვე ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის შემცირების დინამიკას. ჯირკვლის მოცულობის კლებას მივიჩნევდით რაი თერაპიის ეფექტურობის ერთ-ერთ გამოვლინებად.

$^{131}\text{I}$ -ის დოზის შერჩევის დიდი მნიშვნელობის [8] გათვალისწინებით, მკურნალობის ეფექტურობის შესაფასებლად გავანალიზეთ პაციენტთა ორი ჯგუფის მონაცემები:

ჯგუფი 1 – 32 პაციენტი, რომელთაც მკურნალობა ჩაუტარდა რაი-ს 15 მპ-ზე ნაკლები დოზით (საშუალოდ,  $10.81 \pm 1.33$  მგ);

ჯგუფი 2 – 32 პაციენტი, რომელთაც მკურნალობა ჩაუტარდა რაი-ს 15 მპ-ით ან მეტი დოზით (საშუალოდ,  $19.53 \pm 1.83$  მგ).

### ცხრილი 1

#### გრეივსის ავადმყოფობის მქონე პაციენტთა რაოდენობა სამკურნალოდ მიღებული $^{131}\text{I}$ -ის დოზების მიხედვით

რაი-ს დოზა, მილიკიური (მეგაბეკერელი)	6 (222)	10 (370)	12 (444)	15 (555)	16 (592)	18 (666)	20 (740)	25 (925)
პაციენტთა რაოდენობა, n (%)	1 (1.57)	16 (25.00)	15 (23.43)	2 (3.12)	2 (3.12)	1 (1.57)	26 (40.62)	1 (1.57)

ვცადეთ გაგვეანგარიშებინა ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის განახვრებისთვის საჭირო დრო ( $T_{1/2}$ ) რაი-ს დოზის მიხედვით. ჩავატარეთ რაი თერაპიის შემდგომ განვლილი დღეების (T) შესაბამისად ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის შემცირების ხარისხის (%)V) წრფივი რეგრესიული ანალიზი რაი თერაპიის პირველი ორი წლის განმავლობაში კვლევების მონაცემების გამოყენებით. მიღებულ რეგრესიულ განტოლებაში ჩავსვით

%V-ის მნიშვნელობა 50% და გამოვითვალეთ ჯირკვლის მოცულობის განახევრების პერიოდი ( $T_{1/2}$ ), დღეების რაოდენობის სახით. ცხრილი 2-ის მონაცემებიდან მკაფიოდ ჩანს, რომ 15 მპ და მეტი დოზით  $^{131}\text{I}$ -ის ზემოქმედებით ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის განახევრება თითქმის სამჯერ უფრო სწრაფად ხდება, ვიდრე 15 მპ-ზე ნაკლები დოზის გამოყენებისას.

## ცხრილი 2

**გრეივსის ავადმყოფობის სამკურნალოდ გამოყენებული  $^{131}\text{I}$ -ის დოზის მიხედვით ავადმყოფთა ჯგუფების შედარებითი დახასიათება ( $M \pm SD$ )**

N	გრეივსის ავადმყოფობის სამკურნალოდ გამოყენებული $^{131}\text{I}$ -ის დოზის (მპ) მიხედვით ჯგუფები	პაციენტთა რაობა, n (ქალი/გაცი)	პაციენტთა ასაკი, წელიწადი	გრეივსის ავადმყოფობის ანამნეზის ხანდაზმულობა, წელიწადი	ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა $^{131}\text{I}$ -ის მიღებამდე, მლ
1	< 15 ( $18.1 \pm 1.33$ )	32 (21/11)	$48.62 \pm 13.12$	$4.53 \pm 4.47$	$26.78 \pm 12.51$
2	$\geq 15$ ( $19.3 \pm 1.83$ )	32 (23/9)	$49.03 \pm 12.87$	$7.19 \pm 9.31$	$28.64 \pm 1.98$
			t = 0.12 p = 0.90	t = 1.46 p = 0.15	t = 0.56 p = 0.58

ამ თვალსაზრისით მდგომარეობის შეფასებისას იბადება შეკითხვა: აქვს თუ არა გავლენა პიპორიერზე განვითარების გადებსა და სიხშირეზე გრეივსის ავადმყოფობის სამკურნალოდ გამოყენებულ  $^{131}\text{I}$ -ის დოზას? დავადგინეთ, რომ 15 მპ-ზე ნაკლები დოზით  $^{131}\text{I}$ -ის გამოყენებისას, პიპორიერზის არსებობა ლაბორატორიულად დასტურდებოდა 32-დან 27 (84.37%) შემთხვევაში,  $150.00 \pm 201.56$  დღის განმავლობაში, ხოლო 15 მპ და მეტი დოზის გამოყენების დროს ეს მოხდა 32-დან 30 (93.75%) შემთხვევაში,  $101.80 \pm 85.69$  დღის განმავლობაში, ანუ დაახლოებით 50 დღით უფრო ადრე ამავე დროს საყურადღებოა, რომ 15 მპ-ზე მეტი დოზით მკურნალობის უპირატესობა დამაჯერებლად არ დასტურდება არც პიპორიერზის განვითარების სიხშირის და არც ამ შედეგის მიღწევის ვადების მხრივ.

გრეივსის ავადმყოფობის გამო  $^{131}\text{I}$ -ის მიღებამდე პერმანენტული ფორმის წინაგულოვანი ფიბრილაცია აღენიშნებოდა 2 ავადმყოფს, რაც გაგრძელდა წარმატებული რაი თერაპიის შემდგომ ხანგრძლივი დაკვირვების პირობებშიც. კიდევ ერთ პაციენტს,  $^{131}\text{I}$ -ის 18 მპ დოზის მიღებიდან ერთ კვირაში, სიცოცხლეში პირველად განუვითარდა წინაგულების ფიბრილაციის ხანმოკლე ეპიზოდი. რაი თერაპიასთან ასოცირებული რაიმე სხვა სახის კარდიოლოგიური გართულებანი ჩვენი მეთვალყურეობის ქვეშ მყოფ პაციენტებს არ ჰქონიათ.

გრეიგსის ავადმყოფობის გამო  $^{131}\text{I}$ -ის მიღების შემდგომ პირველი ორი წლის განმავლობაში საექიმო დაკვირვების დროსა (T) და ფარისებრი ჯირგვლის მოცულობის შემცირების ხარისხს (%V) შორის კავშირის რეგრესიული ანალიზი და ჯირგვლის მოცულობის განახევრების პერიოდი ( $T_{1/2}$ )  $^{131}\text{I}$ -ის დოზის მიხედვით ჯგუფებში

N	გრეიგსის ავადმყოფობის სამკურნალოდ გამოყენებული $^{131}\text{I}$ -ის დოზა, მკური (M ± SD)	რეგრესიული განტოლება	$r^2$	$T_{1/2}$
1	< 15 ( $10.81 \pm 1.33$ )	%V = $39.047 + 0.054 \times T$	0.23	202.80
2	$\geq 15$ ( $19.53 \pm 1.83$ )	%V = $45.084 + 0.062 \times T$	0.40	79.29

$^{131}\text{I}$ -ით მკურნალობის ჩატარებამდე მსუბუქი ან საშუალო ხარისხის თაო დაუდგინდა 64-დან 13 (20.31%) პაციენტს. თაო-ს აქტიური სტადია ჰქონდა 5 პაციენტს, რომლებსაც რაი თერაპიამდე ჩაუტარდა მკურნალობა გლუკოკორტიკოიდული პრეპარატებით.

თაო-ს გამწვავების მომატებული რისკის მქონე პაციენტებს რაი თერაპია ჩაუტარდა გლუკოკორტიკოიდული (მეთილპრედნიზოლონის აბები 16-24 მგ დღიური დოზით) მკურნალობის ფონზე.  $^{131}\text{I}$ -ის მიღების მომდევნო პერიოდში თაო-ს ზომიერად გააქტიურების ნიშნები გამოუვლინდა 3 პაციენტს, რომლებსაც უპვე ჰქონდა მსუბუქი ხარისხის და არააქტიური სტადიის თაო და  $^{131}\text{I}$  მიეცათ გლუკოკორტიკოიდული პრეპარატით მკურნალობის ფონზე.

$^{131}\text{I}$ -ის მიღების შემდგომ დღეებში თირეოტოქსიკოზის გამწვავება გამოვლინდა 9 (14.06%) შემთხვევაში სისხლში FT4-ის დონის მსუბუქი ხარისხით მომატების სახით. ეს ცვლილება ერთნაირი სიხშირით გამოვლინდა 15 მპ-ზე ნაკლები და 15 მპ და მეტი დოზით ნამკურნალებ პაციენტებს შორის.

ჩვენი 64 პაციენტის შემთხვევაში,  $^{131}\text{I}$ -ის მიღებიდან დაახლოებით 15-20 დღის შემდეგ, სისხლში FT4-ის დონე იყო ნორმალური –  $18.30 \pm 7.72$  პმოლ/ლ (ნორმა 9-23 პმოლ/ლ), მაგრამ დამაჯერებლად უფრო მეტი, ვიდრე რაი თერაპიის წინ ( $t = 3.10$ ;  $p = 0.002$ ).

გრეიგსის ავადმყოფობის მიმდინარეობის ისტორიისა და რაი თერაპიამდე კლინიკურ-ლაბორატორიული მონაცემების გათვალისწინებით, 64-დან 36 პაციენტს (56.25%)  $^{131}\text{I}$ -ის მიღებიდან  $19.75 \pm 29.87$  დღეში განუახლდა და  $80.16 \pm 55.78$  დღეში შეუწყდა თირეოსტატიკური პრეპარატებით მკურნალობა. ამ მხრივ უფრო დეტალური ინფორმაცია  $^{131}\text{I}$ -ის დოზის მიხედვით ჯგუფებში მოცემულია ცხრილში 4.

**რაი თერაპიის შემდგომ თირეოსტატიკური პრეპარატებით  
მკურნალობის მახასიათებლები**

N	გრეივსის ავადმყოფობის სამკურნალოდ გამოყენებული $^{131}\text{I}$ -ის დოზის (მგ) მიხედვით ჯგუფები	მონაცემები რაი-ს შემდგომ თირეოსტატიკებით მკურნალობის შესახებ		
		რამდენ შემთხვევაში განახლდა მკურნალობა	რაი-ს შემდეგ რამდენ დღეში (M $\pm$ SD) მოხდა ცვლილება	
			მკურნალობა განახლდა	მკურნალობა დასრულდა
1	< 15 ( $10.81 \pm 1.33$ ) n = 32	19 (59.37)	$23.16 \pm 34.04$	$127.47 \pm 173.54$
2	$\geq 15$ ( $19.53 \pm 1.83$ ) n = 32	17 (53.12%)	$15.94 \pm 24.87$	$71.20 \pm 38.63$
		$\chi^2 = 0.063$ ; $p = 0.80$	$t = 0.72$ $p = 0.48$	$t = 1.31$ $p = 0.20$

ცხრილი 4-დან ჩანს, რომ  $^{131}\text{I}$ -ის 15 მგ და მეტი დოზის მიღების შემდეგ განახლებული თირეოსტატიკური მკურნალობის შეწყვეტა საშუალოდ 50 დღით უფრო ადრე ხდებოდა შესაძლებელი, ვიდრე 15 მგ-ზე ნაკლები დოზით მკურნალობისას. ამის მიუხედავად, ჯგუფებს შორის განსხვავება ამ მახასიათებლის მხრივ არ იყო დამაჯერებელი ( $t = 1.31$ ;  $p = 0.20$ ).

რაი თერაპიის შემდგომ, საშუალოდ  $124.63 \pm 152.50$  დღეში 57 (89.06%) პაციენტს დაუდასტურდა ჰიპოთორეოზის არსებობა. უმრავლეს შემთხვევაში (45.31%) ეს მოხდა პირველი 3 თვის განმავლობაში (საშუალოდ  $54.55 \pm 20.17$  დღეში). მომდევო სამ თვეში (რაი თერაპიიდან საშუალოდ  $131.90 \pm 24.59$  დღეში) ჰიპოთორეოზის არსებობა დადასტურდა კიდევ 32.81%-ში. რაი თერაპიიდან 6 თვეზე მეტი დროის შემდგომ (საშუალოდ  $393.14 \pm 324.19$  დღეში) ჰიპოთორეოზის არსებობა დადასტურდა დანარჩენ 10.94% შემთხვევაში. რაი თერაპიის შემდგომ, საშუალოდ  $19.75 \pm 12.74$  თვის განმავლობაში დაკვირვების მონაცემებით, მედიკამენტური ჩარევის გარეშე ეუთირეოდული მდგომარეობა პქონდა 4 (6.25%) პაციენტს. რაი თერაპიის შემდგომ მრავალთვიანი დაკვირვების პირობებში, 64-დან 3 (4.69%) შემთხვევაში კლინიკური და ლაბორატორიული მონაცემების მიხედვით ადინიშნებოდა თირეოტოქსიკოზი, რაც კერძანენტულად საჭიროებდა თირეოსტატიკური მედიკამენტებით მართვას. რაი თერაპიის კურსის გამეორებაზე ამ პაციენტებმა კატეგორიული უარი განაცხადეს და მათგან ორს ჩაუტარდა ფარისებრი ჯირკვლის ტოტალური ამოკეეთა. მესამე პაციენტმა, 74 წლის ქალმა, გრეივსის ავადმყოფობის რამდენიმეწლიანი მიმდინარეობითა და რეციდივების ისტორიით, ამჯობინა თირეოტოქსიკოზის საწინააღმდეგოდ მედიკამენტური მკურნალობის გაგრძელება. ლიკვიდირებული თირეოტოქსიკოზით პაციენტთა ჯგუფის ზოგიერთი მახასია-

თებელი შევადარეთ პერმანენტული თირეოტოქსიკოზის მქონე პაციენტების შესაბამის პარამეტრებს. დავადგინეთ, რომ პერმანენტული თირეოტოქსიკოზით მიძღინარე შემთხვევები გამოირჩეოდა დაახლოებით ორჯერ უფრო დიდი მოცულობის ჩიყვის არსებობით. სხვა მახასიათებლებით, მათ შორის სამკურნალოდ გამოყენებული  $^{131}\text{I}$ -ის დოზის მიხედვით, ამ ჯგუფებს შორის დამაჯერებელი განსხვავება არ აღინიშნებოდა. ამგვარად, ცხადია, რომ დიდი ზომის ჩიყვის მქონე ამ ჩვენი პაციენტებისთვის  $^{131}\text{I}$ -ის ერთ-ჯერადად გამოყენებული დოზა (საშუალოდ  $16.67 \pm 5.78$  მგ) არ იყო საკმარისი.

### დასტვები

1. გრეივსის ავადმყოფობის მკურნალობა  $^{131}\text{I}$ -ის შედარებით დაბალი, საშუალოდ  $10.81 \pm 1.33$  მგ დოზით, არანაკლებ ეფექტურია საშუალოდ  $19.53 \pm 1.83$  მგ დოზით მკურნალობასთან შედარებით.
2. სათანადო მომზადების მიუხედავად,  $^{131}\text{I}$ -ის მიღების შემდგომ, 56.25% შემთხვევაში არ ხდება თირეოტოქსიკოზის სწრაფი ლიკვიდაცია და ამიტომ, დროებით, საშუალოდ  $80.16 \pm 55.78$  დღის განმავლობაში საჭიროა თირეოსტატიკური მედიკამენტებით მკურნალობის განახლება.
3. სტაბილური ჰიპოთირეოზის გამო ლევოთიროქსინით შენაცვლებითი თერაპია საჭირო ხდება დაახლოებით 90% შემთხვევაში, რაც უხშორესად დასტურდება პირველი 6 თვის განმავლობაში.
4.  $^{131}\text{I}$ -ით მკურნალობის შემდგომ შენაცვლებითი თერაპიის გარეშე ეუთო-რეოიდული მდგომარეობა ვლინდება 6.25% შემთხვევაში, ხოლო პერმანენტული თირეოტოქსიკოზი – 4.69% შემთხვევაში. ეს უკანასკნელი უფრო ხშირია დიდი მოცულობის ჩიყვის (საშუალოდ  $47.33 \pm 22.30$  მლ) მქონე პაციენტებში.
5. პაციენტების სწორად შერჩევისა და სათანადო მომზადების პირობებში გრეივსის ავადმყოფობის  $^{131}\text{I}$ -ით მკურნალობისშემდგომ კარდიოვასკულური და ოფთალმოლოგიური გართულებები ხშირი არ არის.

### ლიტერატურა

1. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Ленинград. “Медицина”, 292.
2. Bonnema S.J., Hegedus L. Endocr. Rev., 2012, 33(6), 920-80.
3. Fanning E., Inder W.J., Mackenzie E. BMC Endocr. Disord., 2018, 12, 18(1), 94.
4. Hegedus L., Perrild H., Poulsen L. et al. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1983, 56, 2, 260-263.
5. Isah A.R., Kotze T. West Afr. J. Med., 2020, 37(4), 349-354.
6. Kahaly G.J., Bartalena L., Hegedüs L. et al. Eur. Thyroid J., 2018, 7(4), 167-186.

7. Kautbally S., Alexopoulou O., Daumerie C. et al. Eur. Thyroid J., 2012, 1(2), 122-8.
8. Madu N.M., Skinner C., Oyibo S.O. Cureus., 2022, 23, 14(8):e28316.
9. Perros P., Basu A., Boelaert K., Dayan et al. Clin. Endocrinol. (Oxf.), 2022, 97(5), 664-675.
10. Ross D.S., Burch H.B., Cooper D.S. et al. Thyroid, 2016, 26, 1343-421.
11. Xing Y.Z., Zhang K., Jin G. Biosci. Rep., 2020, 31, 40(1), <https://doi.org/10.1042/BSR20191609>.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА РАДИОАКТИВНЫМ ЙОДОМ

*Давид Метревели<sup>1</sup>, Наталья Шенгелия-Де Ланге<sup>2</sup>, Шорена Эсиашвили<sup>3</sup>,  
Флора Багатурия<sup>1</sup>, Тамар Кобиашвили<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ООО «Медицинский центр Давида Метревели»; <sup>2</sup> Отделение ядерной медицины Центра лучевой медицины; <sup>3</sup> Департамент радиотерапии Национального центра хирургии, Тбилиси, Грузия

### РЕЗЮМЕ

Радиоийодтерапия при болезни Грейвса широко внедрена в клиническую практику. Тем не менее, имеются противоречивые соображения по вопросам оптимизации дозировки  $^{131}\text{I}$  и особенностей потенциальных осложнений этого метода лечения. Целью данного исследования является анализ результатов радиоийодтерапии при болезни Грейвса по данным отдельной эндокринологической клиники. В исследовании были включены данные 64 больных, у которых на фоне медикаментозной компенсации болезни Грейвса, лечение проведено  $^{131}\text{I}$ -ом дозой в среднем  $15.17 \pm 4.67$  милликури. Установлено, что доза  $1.81 \pm 1.33$  милликури не менее эффективна, по сравнению с дозой в среднем  $19.53 \pm 1.83$  милликури. После приема  $^{131}\text{I}$ , в 89.06% случаях развился хронический гипотиреоз, в основном, в течение первых 6 месяцев. У 6.25% больных функция щитовидной железы оставалась в пределах нормы. Перманентный тиреотоксикоз выявлен в 4.69% случаях, в основном, у лиц зобом большого размера ( $47.33 \pm 22.30$  мл). В условиях правильного подбора и эффективной предварительной подготовки пациентов, кардиологические и офтальмологические осложнения после приема  $^{131}\text{I}$  встречались крайне редко.

**THE RESULTS OF RADIOIODINE THERAPY OF GRAVES' DISEASE**

*David Metreveli<sup>1</sup>, Natalia Shengelia-De Langue<sup>2</sup>, Shorena Esiashvili<sup>3</sup>, Flora Bagaturia<sup>1</sup>, Tamar Kobiashvili<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Ltd "David Metreveli Medical Centre", <sup>2</sup>Department of Nuclear Medicine of the Radiation Medicine Centre, <sup>3</sup>The radiotherapy department of the National Center for Surgery, Tbilisi, Georgia

**SUMMARY**

Radioiodine therapy for Graves' disease has been widely introduced into clinical practice. However, there are conflicting considerations regarding the optimization of  $^{131}\text{I}$  dosage and the specifics of the potential complications of this treatment modality. The purpose of this study is to analyze the results of radioiodine therapy in Graves' disease according to the data of a separate endocrinological center. A total of 64 patients with Grave's disease from Endocrinology Center were included in the present study. Administered therapeutic  $^{131}\text{I}$  doses were in average  $15.17 \pm 4.67$  millicurie (mCi). It was found that a dose of  $10.81 \pm 1.33$  mCi is no less effective than an average dose of  $19.53 \pm 1.83$  mCi. After  $^{131}\text{I}$  administration, the rate of hypothyroidism was 89.06%, developing mainly in the first 6 month; euthyroidism was established in 6.25% cases. 4.69% of patients, mainly with large size goitre ( $47.33 \pm 22.30$  ml), remained hyperthyroid. In cases of proper selection and effective preliminary preparation of patients with Grave's disease, cardiological and ophthalmological complications after  $^{131}\text{I}$  administration are quite rare.

## **ბარეტის საყლაპავის მეტაკლაზია-დისკლაზია- მალიგნიზაციის ეტაპების ფინოტიპური მახასიათებლები და პროგრესის მარპერები (პრიტიპული მიმოხილვა)**

**პაატა ძეშველიანი, გომიგი ლიდავა, გია თომაძე,  
 გომიგი ბურჯაძე**

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

საყლაპავის ადენოკარცინომები ავთვისებიან სიმსივნეებთან ასოცირებული სიკვდილიანობის სიხშირით მე-6 მიზეზს წარმოადგენს. საყლაპავის ადენოკარცინომები ეშირ შემთხვევაში ვითარდება ბარეტის ეზოფაგუსიდან, რომელიც, თავის მხრივ, წარმოადგენს საყლაპავის ქვედა მესამედის მეტაპლაზიურ დაზიანებას, როცა ბრტყელუჯრედოვანი ეპითელიუმის ჩანაცვლება ხდება ჯირკვლოვანი ეპითელიუმით. ცნობილია, რომ ბარეტის ეზოფაგუსის დროს არსებულ მეტაპლაზიურ დაზიანებას გააჩნია დისპლაზიად და შემდგომში ავთვისებიან სიმსივნედ პროგრესიის რისკი. თუმცა, აღნიშნული რისკი სხვადასხვა პაციენტებში განსხვავებულია. სადღეისოდ მიმდინარეობს კვლევები ბარეტის ეზოფაგუსის პროგრესიის განმსაზღვრელი მოლეკულური მარკერების გამოვლენისაქნ, რაც, თავის მხრივ, მნიშვნელოვანია ცალკეულ პაციენტთა მიმართ ინდივიდუალური კლინიკური მიღების შემუშავებისთვის. წარმოდგენილ სტატიაში განხილულია ბარეტის ეზოფაგუსის პროგრესიის პოტენციური ფენოტიპური მარკერები და პრობლემური საკითხები აღნიშნული მიმართულებით მიმდინარე კვლევებში.

**საკვანძო სიტყვები:** ბარეტის საყლაპავი, მეტაპლაზია, დისპლაზია, ავთვისებიანი ტრანსფორმაცია

საყლაპავის კარცინომა წარმოადგენს სიხშირით მერვე ავთვისებიან დაავადებას და სიმსივნესთან ასოცირებული სიკვდილიანობის სიხშირით მეექვსე მიზეზს მსოფლიო მასშტაბით [23]. აშშ-ში ჩატარებული კვლევების მონაცემებით, საყლაპავის კარცინომების უმეტესობას შეადგენს ადენოკარცინომები. საყლაპავის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომების ინციდენტობა ყოველწლიურად მცირდება, ხოლო ადენოკარცინომების რაოდენობა კი ბოლო სამი-ოთხი დეკადის განმავლობაში არ შეცვლილა [23]. ამას გარდა, მსოფლიოს კიბოს რეგისტრის ოფიციალური მონაცემებით, საყლაპავის ადენოკარცინომების ინციდენტობა აშშ-ში შეადგენს 2.8-ს ყოველ 100.000 მოსახლეზე, ხოლო საქართველოს მონაცემებით – 0.93-ს

[25]. თუმცა, შესაძლებელია ოფიციალური სტატისტიკა ზუსტად არ ასახავდეს აღნიშნული დაზიანებების გავრცელებას, რადგან საყლაპავის აღნოკარცინომების უმეტესობა პისტოპათოლოგიურად არ განირჩევა პუჭის ადენოკარცინომებისგან და მათი ზუსტი დიაგნოსტიკა გაროულებულია. ოფიციალურ სტატისტიკურ მონაცემებზე დაყრდნობით, ასევე შესაძლებელია ვივარაულოთ, რომ განვითარებულ ქვეყნებთან შედარებით, აღნიშნული პრობლემა უფრო მეტადაა გამოხატული განვითარებად ქვეყნებში, მათ შორის საქართველოშიც,

საყლაპავის ადენოკარცინომის ყველაზე მნიშვნელოვანი პრეკურსორია ბარეტის საყლაპავი (ეზოფაგუსი) [19]. ბარეტის ეზოფაგუსი წარმოადგენს მეტაპლაზიურ პროცესს, როდესაც დისტალური საყლაპავის მიღწი ბრტყელუჯრედოვანი ლორწოვანის ჩანაცვლება ხდება ნაწლავის ტიპის ლორწოვანით [19]. ბარეტის ეზოფაგუსის და ადრეული ეტაპის ადენოკარცინომის ბიომარკერებია MUC2, CDX-2, Das-1, SOX-9, ვილინი და ჰეპარ-1 [4]. MUC2 მოწოდებულია, როგორც ფიალისებურუჯრედოვანი მეტაპლაზიის მაღალსპეციფიკური მარკერი ბარეტის ეზოფაგიტში [27]. CDX-2, რომელიც ნაწლავისებური დიფერენციაციის მარკერია, ასევე წარმოადგენს ბარეტის ეზოფაგუსის პოტენციურ რეგულატორულ ცილას. მისი ექსპრესია იზრდება ნაწლავისებური მეტაპლაზიის განვითარების პროცესში და შემდეგ მცირდება დისპლაზიის და კარცინომის განვითარების პროცესში [27]. UC2, CDX-2, Das-1, ვილინი და ჰეპარ-1 ითვლება ნაწლავისებური მეტაპლაზიის ბიომარკერებად. თუმცა, სადღეისოდ დიაგნოსტიკის ოქროს სტანდარტს წარმოადგენს პისტოპათოლოგიური გამოკვლევა და ამ მარკერების გამოყენება რეკომენდებული არ არის [35]. მრავალი კვლევაა ჩატარებული ბარეტის ეზოფაგიტთან ასოცირებული დისპლაზიის პოტენციური დამატებითი ბიომარკერების შესასწავლად და ყველაზე სარწმუნო მარკერად ითვლება p53 [13]. სადღეისოდ ისევ მიმდინარეობს კვლევები ბარეტის ეზოფაგუსის მოლეკულური ფენოტიპის და ბიომარკერების შესასწავლად. ბარეტის ეზოფაგუსის პოტენციური ბიომარკერები შესაძლებელია დაიყოს 4 ჯგუფად: (1) დიაგნოსტიკური ბიომარკერები, (2) დაზიანების პროგრესიის ბიომარკერები, (3) პრედიქტული ბიომარკერები და (4) პროგნოზული ბიომარკერები. ბიომარკერების ყველა კატეგორიაში განიხილება როგორც ფენოტიპური, ისე მოლეკულური და გენეტიკური ცვლილებები [11]. თუმცა, ინდივიდუალური პაციენტის პროფილის განსაზღვრის მიზნით კლინიკურ პრაქტიკაში ყოველთვის მოსახერხებელი არ არის ფართო მასშტაბიანი მოლეკულური და გენეტიკური ანალიზის წარმოება. შესაბამისად, სადღეისოდ დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ბარეტის ეზოფაგიტის ფენოტიპური ბიომარკერების იმუნოპისტოქიმიურ გამოკვლევასთან ერთად წარმოადგენს დაზიანების პროფილის განსაზღვრის ე.წ. „ოქროს სტანდარტს“.

ბარეტის ეზოფაგუსის ფართოდ გავრცელებული პათოგენზური თეორიაა საყლაპავის ეპითელიუმის დაზიანება ქრონიკული გასტროეზოფაგური რე-

ფლუქსით, თუმცა ის, თუ როგორ ხდება ბრტყელუჯრედოვანი ეპითელიუმის ცილინდრული ეპითელიუმით ჩანაცვლება, ბოლომდე ცნობილი არა [20]. არსებობს ბარეტის ეზოფაგუსის განვითარების პოტენციური მექანიზმები, როგორებიცაა ტრანსდიფერენციაცია [28] და ტრანსკომიტენტი [30].

ტრანსდიფერენციაცია წარმოადგენს ბარეტის ეზოფაგუსის პოტენციურ პათოგენეზურ მექანიზმს, რომლის მიხედვით საყლაპავის სრულად დიფერენცირებული ეპითელური უჯრედები იცვლება ასევე სრულად დიფერენცირებული ცილინდრული უჯრედებით ან პირდაპირ (უჯრედული გაყოფის გარეშე) ან არაპირდაპირ (უჯრედული გაყოფით) [28]. მიუხედავად იმისა, რომ დიფერენცირებული უჯრედები ადრე უცვლელად ითვლებოდა, სხვადასხვა კვლევებით ნაჩვენებია, რომ შესაძლებელია მათი რეპროგრამირება იმგვარად, რომ დიფერენცირებული უჯრედებიც იძენდნენ პროგენიტორი უჯრედების მახასიათებლებს [12]. მრავალი ტიპის დიფერენცირებულ უჯრედს გააჩნია დედიფერენცირების და პროგენიტორი უჯრედების მახასიათებლების შეძენის პოტენციალი. საყლაპავში ტრანსდიფერენციაცია ხდება ორ ეტაპად, რომელიც ინდუცირებულია გასტროეზოფაგური რეფლუქსის მიერ. პერძოდ, ფიქრობენ, რომ დიფერენცირებული ბრტყელი ეპითელიუმის უჯრედების მიერ ხდება პროგენიტორის მსგავსი ფენოტიპის შეძენა ცილინდრული ფენოტიპით მათ შეცვლამდე [34]. თაგვის კუჭის ფუნდუქსში, რომელიც დაზიანებულია ჰელიკბაქტერ პილორით ან წამლებით, რომლებიც ტოქსიკურია პარიეტული უჯრედების მიმართ, ნაჩვენებია, რომ პარიეტული უჯრედების სიკვდილი ასოცირდება მთავარი უჯრედების ტრანსდიფერენციასთან პროლიფერაციულ უჯრედებად, რომლებიც აქსპრესიორებენ ტრეფოლინის ფაქტორ 2-ს (TFF2) [3]. თაგვებში მწვავე დაზიანებით ვლინდება სპაზმოლიტიკური პოლიპეპტიდის მაექს-პრესირებელი მეტაპლაზია. ამ დროს დიფერენცირებული მთავარი უჯრედები განიცდის დედიფერენციას და თავიდან შედის უჯრედულ ციკლში. ეს არის სამეტაპიანი პროცესი, რომლის დროს უჯრედებში ხდება MTORC1 სასიგნალო გზის გათიშვა და აუტოფაგიის პროცესის ჩართვა [14], რაც ხელს უწყობს უჯრედული მასალის რეციკლირებას, ახალი სტრუქტურების სინთეზს და მეტაპლაზიასთან ასოცირებული გენების ექსპრესიის ჩართვას, როგორებიცაა SOX9 და TFF2. ამის შემდეგ ისევ თავიდან ხდება MTORC1 სასიგნალო გზის აქტივაცია და უჯრედული ციკლის თავიდან დაწყება [31]. Mills და კოლეგების მიერ შემოღებულ იქნა ტერმინი პალიგენეზი (ბერძნულად ნიშნავს რეგენერაციულ მდგომარეობაში დაბრუნებას), რომელიც დამახასიათებელია მრავალი უჯრედის ტიპისთვის [31]. სავარაუდოა, რომ პალიგენეზი ასევე საფუძვლად უდევს საყლაპავის ბრტყელი ეპითელიუმის უჯრედების ტრანსდიფერენციას ბარეტის ეზოფაგუსის მეტაპლაზიურ უჯრედებად. გასტროეზოფაგური რეფლუქსით გამოწვეული დაზიანების პირობებში, დაზიანებისა და ანთების ქრონიკულ პირობებში უჯრედები განიცდის პალიგენოზური დედიფერენციაციისა და რედიფერენციაციის მრავალ ციკლს და პროგრესულად

იძენს მუტაციებს რეპლიკაციური სტრესის გამო [32]. ეს მუტაციები შესაძლებელია შენარჩუნდეს რედიფერენცირებულ უჯრედებშიც. როდესაც მუტაციის შემცველი უჯრედები შედის უჯრედულ ციკლში. დაზიანების პირობებში შესაძლებელია მათში შემდგომი მუტაციების დაგროვება, რაც საბოლოოდ ბლოკავს რედიფერენციაციის პროცესს და განაპირობებს უჯრედების კლონურ ექსპანსიას და კარცინოგენუზის პროცესის დაწყებას, რასაც ეწოდება კანცეროგენუზის ციკლური დარტყმის მოდელი [18]. თუ ტრანსდიფერენციაციის შედეგად ადგილი აქვს მეტაპლაზიური ქსოვილის განვითარებას, მაშინ შესაძლებელია მრავლობითი ციკლური დარტყმის პროცესის განვითარება, რაც ზრდის ამ უჯრედების პოტენციური ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის ალბათობას [18].

ტრანსკომიტენტი წარმოადგენს პროცესს, რომლის დროს ხდება მოუმწიფებელი პროგენიტორი უჯრედების პროლიფერაცია და დიფერენციაცია სხვადასხვა უჯრედების ტიპებად [12]. ამ დროს ხდება პროგენიტორი უჯრედების რეპროგრამირება და მათი ნორმალური დიფერენციაციის პროცესი შეცვლილია. ტრანსკომიტენტი ემსგავსება ტრანსდიფერენციაციის მოგვიანებით ეტაპებს პალიგენუზის პროცესით. თუმცა, ტრანსდიფერენციაციისგან განსხვავებით, ტრანსკომიტენტი იწყება მოუმწიფებელი პროგენიტორი უჯრედებისგან, რომლებიც განიცდის პათოლოგიურ დიფერენციაციას, სავარაუდოდ, პათოლოგიურად შეცვლილი გარემოს გამო, როგორიცაა, მაგალითად, გასტროეზოფაგური რეფლუქსი [12]. ცნობილი არ არის, თუ რომელი პროგენიტორი უჯრედებიდან ხდება ბარეტის ეზოფაგუსის განვითარება, მაგრამ არსებობს ოთხი კატეგორიის უჯრედი, როგორც შესაძლო კანდიდატები. ესენია საყლაბავში მდებარე პროგენიტორი უჯრედები, კერძოდ, ბრტყელუჯრედოვანი ეპითელიუმის ბაზალური უჯრედები ან საყლაბავის სუბმუკოზური ჯირკვლების და მათი სადინრების უჯრედები; კუჭის პროქსიმალური ნაწილის (კარდიის) უჯრედები, რომლებიც მიგრირებს საყლაბავში რეფლუქსით დაზიანებული ბრტყელუჯრედოვანი ეპითელიუმის რეპარაციის მოსახდენად [12]; უჯრედების სპეციალიზებული პოპულაცია ეზოფაგო-გასტრულ შეერთებაში, რომლებიც ასევე მიგრირებენ საყლაბავში, რათა მოახდინონ რეფლუქსით დაზიანებული ბრტყელუჯრედოვანი ეპითელიუმის ჩანაცვლება და ძვლის ტვინის პროგენიტორი უჯრედები, რომელთა ტრანსპორტიც ხდება სისხლის საშუალებით საყლაბავში, რათა მათ მიერ რეფლუქსით დაზიანებული ბრტყელი ეპითელიუმის უჯრედების ჩანაცვლება მოხდეს [12]. რადგან ნაწლავის ტიპის უჯრედები, რომლებიც დამახასიათებელია ბარეტის მეტაპლაზიისთვის, ჩვეულებრივ არ ვლინდება საყლაბავში, კუჭში ან ძვლის ტვინში, ამიტომ საჭიროა რეპროგრამირება ნებისმიერი ამ კანდიდატი უჯრედიდან ბარეტის მეტაპლაზიის განვითარებისთვის [12]. ფიქრობენ, რომ გასტროეზოფაგური რეფლუქსი წარმოადგენს ძირითად ფაქტორს, რომელიც საჭიროა ამ პროგენიტორი უჯრედების ტრანსკომიტენტისთვის. მნიშვნელოვანია აღვნიშნოთ, რომ შესაძლებელია ტრანსკომიტენტის პროცესში მონაწილეობდეს აღნიშნული უჯრედების ერთ ტიპზე

მეტი, როგორც ბარეტის ეზოფაგუსის პროგენიტორი უჯრედი. უფრო მეტიც, ნებისმიერმა ამ პროგენიტორმა უჯრედმა შესაძლოა დასაბამი მისცეს ბარეტის ეზოფაგუსის რეციდივის განვითარებას დაზიანების ენდოსკოპიური ერადიკაციიდან თვეების და წლების შემდეგაც კი [12].

ფიქრობენ, რომ საყლაპავის ადენოკარცინომების უმეტესობა ვითარდება ბარეტის ეზოფაგიტთან ასოცირებული დისპლაზიისგან [19]. ლიტერატურაში არსებული მონაცემების მიხედვით, ბარეტის ეზოფაგიტთან ასოცირებული ადენოკარცინომის ინციდენტობა ცვალებადია და დამოკიდებულია კვლევის მახასიათებლებზე. მაგალითად, ფართომასშტაბიან კვლევებში აღწერილია სიმსივნის განვითარების უფრო დაბალი რისკი, შედარებით მცირებაშტაბიან კვლევებით. კვლევები, რომლებიც ჩატარებულია უფრო მეტად მამაკაცებზე, აჩვენებს სიმსივნური დაავადების მნიშვნელოვნად მაღალ ინციდენტობას, რადგან ბარეტის ეზოფაგუსის დისპლაზიად და შემდგომ ავთვისებიან სიმსივნედ პროგრესიის მაჩვენებელი ორჯერ უფრო მაღალია მამაკაცებში, ვიდრე ქალებში [20]. Yousef და კოლეგების მიერ გამოქვეყნებულ იქნა სისტემური მიმოხილვა და 47 კვლევის მეტანალიზი, რომლის მიხედვით სიმსივნის საშუალო ინციდენტობა ბარეტის ეზოფაგუსის დროს შეადგენდა 6.1-ს ყოველ 1000 კაცზე წელიწადში (0.6% წელიწადში). თუმცა ამ კვლევამ ასევე აჩვენა მნიშვნელოვანი სხვაობა სხვადასხვა კვლევებს შორის. იგივე ავტორების მიერ გამოკლენილ იქნა შედარებითი დაბალი ინციდენტობა იმ კვლევებში, რომლებშიც გამორიცხული იყო ადრეული კიბოს შემთხვევები (29 კვლევა 47-დან) და საბოლოო ინციდენტობამ შეადგინა 5.31000 კაცზე წელიწადში (0.5% წელიწადში), მაგრამ ასევე აქაც ადინიშნებოდა მნიშვნელოვანი ჰეტეროგენულობა კვლევებს შორის [21]. მსგავსი შედეგები იქნა ნანახი Sikkema და კოლეგების კვლევაში, რომელთაც ჩატარეს სისტემური მიმოხილვა და მეტი ანალიზი 50 კვლევაზე, რომელიც საერთო ჯამში მოიცავდა 14.109 პაციენტს. მათ მიერ აღწერილი იყო კარცინომის ინციდენტობა 6.3 1000 კაცზე წელიწადში, ასევე მნიშვნელოვანი ჰეტეროგენულობით კვლევებს შორის. როდესაც კვლევაში მოხდა მხოლოდ იმ შემთხვევების გათვალისწინება, სადაც ბარეტის ეზოფაგუსის მხოლოდ კარგად განსაზღვრული კრიტერიუმები იყო დასახელებული, ინციდენტობა შემცირდა 5.0-ზე 1000 კაცზე წელიწადში [22]. Alcedo და კოლეგების მიერ ასევე აღწერილ იქნა მსგავსი ინციდენტა, 4.8 1000 კაცზე წელიწადში (0.5% წელიწადში). მათი კვლევა მოიცავდა 386 პაციენტს. ამ ავტორების მიერ ასევე აღწერილ იქნა ადენოკარცინომის განვითარების უფრო მაღალი რისკი ბარეტის ეზოფაგუსის გრძელი სეგმენტის ( $>3$  სმ-ზე) შემთხვევებში, შედარებით ბარეტის ეზოფაგუსის მოკლე სეგმენტის ( $<3$  სმ-ზე) პაციენტებთან, რომელიც შეადგენდა 0.57%-ს და 0.26%-ს წელიწადში, შესაბამისად [23]. ზემოთ აღნიშნული კვლევებიდან გამომდინარე, როგორც ჩანს, 0.5% წელიწადში წარმოადგენს ბარეტის ეზოფაგუსიდან განვითარებული კარცინომის სარწმუნო მაჩვენებელს დისპლაზიის არმქონე პაციენტებში [23].

მაღალი ხარისხის დისპლაზიის მქონე პაციენტები იმყოფებიან კარცინომის განვითარების უფრო მაღალი რისკის ქვეშ. ზოგიერთ კლევებში ეს რისკი შეფასებულია, როგორც 60%-დან 90%-მდე. ერთ-ერთი მეტანალიზის შედეგებით, საყლაპავის ადენოკარცინომის განვითარების მაჩვენებელი მაღალი დისპლაზიის მქონე პაციენტებში ცვალებადობდა 55.7-დან 1000 კაცზე წელიწადში (5.6% წელიწადში) 65.8-მდე 1000 კაცზე წელიწადში (6.6% წელიწადში) [24].

დაბალი ხარისხის დისპლაზიის შემთხვევაში ადენოკარცინომის განვითარების რისკი შედარებით დაბალია, თუმცა ამ დროს აღინიშნება სტატისტიკურად სარწმუნო პროგრესიის რისკი მაღალი ხარისხის დისპლაზიად ან კარცინომად, რომელიც შეაღგენს 20%-დან 28%-მდე 5 წლიწადში [24].

ზემოაღნიშნული ლიტერატურის მონაცემები მიუთითებს, რომ ცალკეული პაციენტები ხასიათდებიან ბარეტის ეზოფაგიტის დისპლაზიად და შემდგომში კარცინომად პროგრესიის განხსნავებული რისკით. შესაბამისად, კლინიკურ პრაქტიკაში მაღალი მნიშვნელობა ენიჭება ინდივიდუალურ პაციენტში არსებული დაზიანების პროგრესიის რისკის სწორ შეფასებას, რაც, თავის მხრივ, გააადვილებს მკურნალობისა და კლინიკური მეჯმენტის სწორი მეთოდების შემუშავებას.

სოლიდურ სიმსივნეებსა და სიმსივნისწინარე დაზიანებებში ხშირად აღინიშნება უჯრედის ძირითადი სასიგნალო გზების ცვლილებები, რაც ხშირ შემთხვევაში გამოწვეულია სასიგნალო გზაში მონაწილე სხვადასხვა კომპონენტების გენეტიკური მუტაციებით, ეპიგენეტიკური რეგულაციის მოშლით და/ან სხვადასხვა პათოლოგიური უჯრედული ცვლილებებით, რაც საბოლოოდ იმუნოპისტოქიმიურ დონეზე ვლინდება, როგორც შესაბამისი ცილის ექსპრესიის დონის სრული ან ნაწილობრივი დაკარგვა, ჭარბი და/ან აბერანტული ექსპრესია [25]. კარცინოგენების პროცესში უჯრედის სასიგნალო გზების ცვლილებებიდან ყველაზე ხშირია და განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება პროლიფერაციული და აპოპტოზური სასიგნალო გზების რეგულაციის მოშლას [26]. ამ ორ სასიგნალო გზას შორის ხშირია უჯრედული ბალანსის დარღვევაც, რაც შესაძლებელია გამოიხატებოდეს უჯრედების პროლიფერაციული უნარის გაძლიერებით და აპოპტოზის უნარის დაკარგვით. უჯრედის როგორც პროლიფერაციული, ისე აპოპტოზური გზების სწორ რეგულაციაში ცენტრალური როლი ენიჭება p53 ცილას, რომლის მუტაციებიც ხშირად ვლინდება სხვადასხვა სახის სიმსივნეებსა და სიმსივნისწინარე დაზიანებებში [27].

Janmaat და კოლეგების მიერ ჩატარებულ იქნა მეტა ანალიზი, რომელიც მოიცავდა 1905 პაციენტს და რომელშიც შესწავლილი იყო p53-ის ექსპრესია ბარეტის ეზოფაგიტში. საერთო ჯამში p53-ის აბერანტული ექსპრესია ასოცირდებოდა ნეოპლაზიური პროგრესიის 7.04%-იან რისკთან.

აბერანტული p53-I გამოვლინდა როგორც არადისპლაზიურ ბარეტის ეზოფაგიტში, ისე დაბალი ხარისხის დისპლაზიაში და იგი სარწმუნოდ ასოცირდებოდა მაღალი ხარისხის დისპლაზიის და საყლაპავის ადენოკარცინომის განვითარების რისკთან [28].

Bcl2 წარმოადგენს აპოპტოზის მარეგულირებელი ცილების ოჯახს, რომელთა ექსპრესიის ცვლილებები სხვა სიმსივნურ და სიმსივნისწინარე დაზიანებებთან ერთად ასევე გამოვლენილია ბარეტის მეტაპლაზია-დისპლაზია-კარცინომის შემთხვევებშიც [29]. სხვადასხვა კვლევებით ნაჩვენებია, რომ ბარეტის ეზოფაგიტიდან განვითარებულ დისპლაზიურ დაზიანებებში Bcl2-ის ექსპრესია მეტაპლაზიასთან შედარებით რამდენადმე შემცირებულია, ხოლო ადენოკარცინომებში კი აღინიშნება მისი ექსპრესიის მკვეთრი შემცირება. თუმცა, აღნიშნული მონაცემები დამატებით კვლევას საჭიროებს [30].

ამჟამად, Ki67 წარმოადგენს უჯრედის პროლიფერაციის ყველაზე კარგად შესწავლილ მარკერს. Ki67-ის მომატებული ექსპრესია აღინიშნება სხვადასხვა ტიპის კარცინომებში, საყლაპავის კარცინომის ჩათვლით. სხვადასხვა კვლევებით ნაჩვენებია განსხვავება Ki67-ის განაწილებაში დაბალი ხარისხის დისპლაზიასა და მაღალი ხარისხის დისპლაზიას შორის [31]. კოლეგების მიერ გამოკვლეულ იქნა Ki67-ის მონიშვნის ინდექსი 25 ეზოფაგექტომიურ მასალაში ბარეტის ეზოფაგუსის სხვადასხვა უბნებში [32]. ბარეტის ეზოფაგუსის უბნებში დისპლაზიის გარეშე Ki67-ზე საშუალო პოზიტიურობა შეადგენდა 45%-ს, დაბალი ხარისხის დისპლაზიის უბნებში Ki67-ის საშუალო პოზიტიურობა შეადგენდა 46%-ს, ხოლო მაღალი ხარისხის დისპლაზიის უბნებში Ki67-ზე საშუალო პოზიტიურობა აღწევდა 55%-ს [32]. მიუხედავად მცირე განსხვავებებისა, აღინიშნებოდა სტატისტიკურად სარწმუნო ხაზობრივი კორელაცია დაზიანების პროგრესიასა და Ki67-ის მონიშვნის ინდექსს შორის. მოპროლიფერაციების უბნის ზომა ასევე მნიშვნელოვნად იყო გაზრდილი დაზიანების პროგრესიის კვალდაკვალ. Lauwers და კოლეგების კვლევაში, რომელ შიც შესწავლილი იყო Ki67-ის ექსპრესია 20 ეზოფაგექტომიურ მასალაში, აღწერილ იქნა Ki67-ზე საშუალო პოზიტიურობა 10%, დისპლაზიის არმქონე ბარეტის ეზოფაგუსის უბნებში – 20%, დაბალი ხარისხის დისპლაზიის უბნებში და 50% – მაღალი ხარისხის დისპლაზიის უბნებში. Hong და კოლეგების მიერ ასევე შესწავლილი იყო Ki67-ის მონიშვნის ინდექსი ბარეტის ეზოფაგუსის მქონე პაციენტებში და კუჭის ლორწოვანში (როგორც საკონტროლო ქსოვილი). კუჭის ლორწოვანში Ki67 მონიშვნის საშუალო ინდექსი აღწევდა 13%-ს, ბარეტის ეზოფაგუსის უბნებში დისპლაზიის გარეშე – 33%-ს, 40%-ს – დაბალი ხარისხის დისპლაზიაში და 33%-ს – მაღალი ხარისხის დისპლაზიაში. ეს კვლევა მოიცავდა საყლაპავის ადენოკარცინომის მხოლოდ ხუთ შემთხვევას, რომლებშიც Ki67-ის მონიშვნის საშუალო ინდექსი აღწევდა 38%-ს [32].

უჯრედის მიტოზური აქტიობის შესწავლისთვის გამოიყენება ფოსფორილირებული პისტონ-H3-ის გამოვლენა [33]. Ki67 ავლენს უჯრედებს უჯრედის ციკლის 1,S,G2 და M ფაზებში, მაშინ როდესაც ფოსფორილირებული პისტონ-H3 ვლინდება მხოლოდ ფაზაში და, შესაბამისად, წარმოადგენს უჯრედის გაყოფის უფრო სპეციფიკურ მარკერს [33]. ერთ-ერთი კვლევის მონაცემებით ნაჩვენებია, რომ ფოსფორილირებული პისტონ-H3 უფრო მაღალი სიხშირით ვლინდება დაბალი ხარისხის დისპლაზიაში, ვიდრე არადისპლაზიური ბარეტის ეზოფაგიტოან, ისევე როგორც იგი კიდევ უფრო მაღალი სიხშირით ვლინდება მაღალი ხარისხის დისპლაზიასა და კარცინომაში. ეს მიუთითებს იმაზე, რომ ფოსფორილირებული პისტონ-H3-ის გამოვლენა შესაძლებელია წარმოადგენდეს დამატებით მნიშვნელოვან მარკერს ბარეტის ეზოფაგუსის ავთვესებიანი პროგრესიის რისკის შესწავლისთვის [34]. CDX2 მონაწილეობს საყლაპავის ნორმალური ბრტყელ-უჯრედოვანი ეპითელიუმის ტრანსდიფერენციაციის პროცესში ცილინდრულ ეპითელიუმად. ნაჩვენებია, რომ მისი ექსპრესია მნიშვნელოვნად კლებულობს საყლაპავის დისპლაზიურ დაზიანებებსა და საყლაპავის ადენკარცინომაში [35]. Karamchadani და კოლეგების მიერ ჩატარებული კვლევის შედეგების მიხედვით, CDX2-ის ექსპრესია მნიშვნელოვნად მცირდება არადისპლაზიური ბარეტის ეზოფაგუსიდან საყლაპავის ადენკარცინომადე პროგრესიის პროცესში. CDX2-ზე ბირთვული შედებვა გამოვლინდა ჯირკვლოვანი უჯრედების უმეტესობაში, არადისპლაზიურ ბარეტის ეზოფაგიტსა და დაბალი ხარისხის დისპლაზიაში. იმ უჯრედების პროცენტული რაოდენობა, რომლებიც პოზიტიური იყო CDX2-ზე, მნიშვნელოვნად შემცირდა მაღალი ხარისხის დისპლაზიასა და საყლაპავის ადენკარცინომის შემთხვევებში [36].

Her2 აკოდირებს ადამიანის ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორ 2-ს, რომელიც წარმოადგენს საყლაპავის ადენკარცინომის ერთ-ერთ ვალიდურ თერაპიულ ბიომარკერს [37]. სადღეისოდ, ტრასტრუზუმაბი ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში გამოიყენება სტანდარტულ პირველი რიგის მკურნალობად Her2 პოზიტიურ საყლაპავის ადენკარცინომაში. თუმცა, საყლაპავის ადრეული სტადიის ადენკარცინომაში Her2-ის მნიშვნელობა შესწავლილი არ არის. მაღალი ხარისხის დისპლაზიასა და საყლაპავის ადენკარცინომაში ასევე ნანახია Her2-ის ექსპრესია (2+ და 3+) შემთხვევათა 28% და 24%-ში, შესაბამისად [37].

ზემომოყვანილი ლიტერატურის მონაცემები მიუთითებს, რომ ბარეტის ეზოფაგიტიდან დისპლაზიის და შემდგომ კარცინომის განვითარების პროცესში ჩართულია უჯრედის სხვადასხვა მრავალი სასიგნალო გზა. თუმცა, კვლევათა უმეტესობაში ძირითადად შესწავლილია ცალკეული სასიგნალო გზების თითოეული მარკერი, რაც მნიშვნელოვნად ართულებს მონაცემთა სისტემურ ანალიზს. შესაბამისად, მნიშვნელოვანია, რომ ბარეტის ეზოფაგიტი-მეტაპლაზია-დისპლაზია-მალიგნიზაციის ეტაპებში ჩა-

ტარდეს პროლიფერაციული, აპოპტოზური, ზრდის ფაქტორების რეცეპტორების და სხვა პოტენციური მოლეკულური მარკერების კომპლექსური ანალიზი, რაც ხელს შეუწყობს აღნიშნულ დაზიანებათა პროგრესიისთვის დამახასიათებელი მოლეკულური ფენოტიპის განსაზღვრას და პაციენტთა სწორი კლინიკური მენეჯმენტის შემუშავებას.

### ლიტერატურა

1. *Alcedo J. et al.* Dis. Esophagus, 2009, 22, 3, 239-248.
2. *Creemers A. et al.* Oncotarget, 2018, 9, 42, 26787-26799.
3. *Farrell J.J. et al.* Clin. J. Invest., 2002, 109, 2, 193-204.
4. *Fouad Y.M., Mostafa I., Yehia R., El-Khayat H.* World J. Gastrointest. Pathophysiol., 2014, 5, 4, 450-456.
5. *Frenze A., Grespi F., Chmelewskij W., Villunger A.* Apoptosis, 2009, 14, 4, pp. 584-596.
6. *Janmaat V.T., van Olphen S.H., Biermann K.E., Looijenga L.H.J., Bruno M.B., Spaander M.C.W.* PLoSOne, 2017, 12, 10, e0186305.
7. *Jiang L.T., LiG., Chen Q., Zheng J.N.* Mol. Med. Rep., 2015, 11, 3, 1566-1572.
8. *Juliano R.L.* NAR Cancer, 2020, 2, 3.
9. *Karamchandani D.M. et al.* Diagn. Pathol., 2016, 1-13.
10. *Kim J.-Y. et al.* Oncotarget, 2017, 8, 39, 65064-65076.
11. *Konda V.J.A., Souza R.F.* Dig. Dis. Sci., 2018, 63, 8, 2070-2080.
12. *Kranc W. et al.* Biol. J. Regul. Homeost. Agents, 2017, 31, 2, 365-369.
13. *Krothapalli M. et al.* Indian Pathol J. Microbiol., 2018, 61, 2, 170-175.
14. *Li K. et al.* “mTOR signaling regulates gastric epithelial progenitor homeostasis and gastric tumorigenesis via MEK1-ERKs and BMP-Smad1 pathways”, 2021.
15. *Nakashima S., Shiozaki A., Ichikawa D., Komatsu S.* Anticancer Research International J. of Cancer Research and Treatment, 2013, 468, 461-467.
16. *Pereira D., Chaves P.* “Low risk of adenocarcinoma and high-grade dysplasia in patients with non-dysplastic Barrett’s esophagus: Results from a cohort from a country with low esophageal adenocarcinoma incidence,” 2016.
17. *Phillips R.W., Frierson H.F.J., Moskaluk C.A.* Am. J. Surg. Pathol., 2003, 27, 11, 1442-1447.
18. *Perez-Fidalgo J.A.* EJC Suppl., 2020, 15, 73-76.
19. *Peters Y. et al.* Nat. Rev. Dis. Prim., 2019, 5, 1, 35.
20. *Que J., Garman K.S., Souza R.F., Spechler S.J.* Gastroenterology, 2019, 157, 2, 349-364.
21. *Raouf A.A., Evoy D.A., Carton E., Mulligan E., Griffin M.M., Reynolds J.V.* Dis. esophagus Off. J. Int. Soc. Dis. Esophagus, 2003, 16, 1, 17-23.
22. *Schoofs N., Bisschops R., Prenen H.* Ann. Gastroenterol., 2017, 30, 1, 1-6.
23. *Siegel R.L., Miller K.D.* Cancer Clin. J., 2019, 69, 1, 7-34.
24. *Sikkema M., de Jonge P.J.F., Steyerberg E.W., Kuipers E.J.* Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc., 2010, 8, 3, 235-44.
25. *Sung H. et al.* Cancer Clin. J., Feb. 2021.
26. *Thrift A.P.* Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol., 2021, 18, 6, 432-443.
27. *Türkmen I.C., Başstülli N., Uraz S., Yerdel M.A., Memişoğlu R., Bülbül G.* Doğusoy. Turk Patoloji Derg., 2012, 28, 3, 251-258.
28. *Vega M.E. et al.* Cell Cycle, 2014, 13, 24, 3857-3866.
29. *Volkweis B.S., Gurski R.R., Meurer L., Pretto G.G., da Mazzini S., Edelweiss M.I.* Gastroenterol. Res. Pract., 2012, 2012, 639-648.
30. *Wang D.H., Souza R.F.* Adv. Exp. Med. Biol., 2016, 908, 183-212.

31. Willet S. G. et al. EMBO J., 2018, 37, 7, e98311.
32. Yamamoto Y. et al. Nat. Commun., 2016, 7, 0380.
33. Yousef F., Cardwell C., Cantwell M.M, Galway K., Johnston B.T., Murray L. Am. Epidemiol J., 2008, 168, 3, 237-249.
34. Zhang L. et al. Frontiers in Oncology, 2021, 11.2325.
35. Zhang W., Wang D.H. Dig. Dis. Sci., 2018, 63, 8, 2005-2012.
36. Zhu G. et al. Frontiers in Oncology, 2020, 10. 2418.

## **КРИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР: ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И МАРКЕРЫ ПРОГРЕССИИ ЭТАПОВ МЕТАПЛАЗИИ-ДИСПЛАЗИИ-МАЛИГНИЗАЦИИ ПИЩЕВОДА БАРРЕТТА (КРИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)**

***Паата Мешвелиани, Георгий Дидаева, Гия Томадзе, Георгий Бургадзе***

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

### **РЕЗЮМЕ**

Аденокарциномы пищевода по частоте смертности, ассоциированной со злокачественными опухолями, занимают 6-ое место. Аденокарциномы пищевода часто развиваются из пищевода Барретта, который, в свою очередь, представляет повреждение нижней трети пищевода, во время которого происходит замещение плоского многослойного эпителия железистым эпителием. Известен факт, что метапластическое повреждение пищевода Барретта имеет риск прогрессии в дисплазию с последующей малигнизацией в злокачественную опухоль. Но этот риск различается у разных пациентов. На сегодняшний день ведутся исследования для выявления молекулярных маркеров прогрессии пищевода Барретта, что, в свою очередь, очень важно для разработки индивидуальных клинических подходов для пациентов. В данной статье обсуждаются потенциальные фенотипические маркеры прогрессии пищевода Барретта и проблемные вопросы исследований, ведущихся в данной области.

## **BARRET'S OESOPHAGUS – METAPLASIA-DYSPLASIA-MALIGNANT TRANSFORMATION PHENOTYPICAL CHARACTERISTICS AND PROGRESSION MARKERS (CRITICAL REVIEW)**

***Paata Meshveliani, Giorgi Didava, Gia Tomadze, George Burkadze***

Tbilisi State Medical University, Georgia

### **SUMMARY**

Oesophageal adenocarcinoma represents the 6<sup>th</sup> common cause of cancer related deaths. Frequently oesophageal adenocarcinomas are developed from Barret's oesophagus, which represents the metaplastic lesion of the lower third of the oesophagus, when squamous epithelium

is replaced by glandular epithelium. It has been shown that Barret's metaplasia bears the risk of progression into dysplasia and later into malignant disease. However, this risk is different in different patients. Nowadays, there are many ongoing studies investigating the molecular markers of the progression of Barret's oesophagus, which, on the other hand, represents an important information for the proper clinical management of this lesion. We discuss the potential markers of Barret's oesophagus progression and related problematic issues in presented critical review.



## სამცილოსნოს ყელის მეტაპლაზიური პროცესების მოძრავი განვითარები და ავთვისებიან პროცესებად პროგრესის პოტენციალის განსაზღვრა

თამარ სვანაძე<sup>1</sup>, მარიამ გაჩეჩილაძე<sup>1</sup>, ნინო ჩიქობაგვაძე<sup>2</sup>,  
გთავა ბურგაძე<sup>1</sup>

<sup>1</sup> თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო;

<sup>2</sup> საქართველო-ისრაელის ერთობლივი კლინიკა „გილმედი“, თბილისი

მეტაპლაზიური პროცესები წარმოადგენს უჯრედთა ერთი ტიპის გადაკეთებას მეორე ტიპად ერთი ქსოვილის ფარგლებში. საშვილოსნოს ყელში გამოვლენილია რამდენიმე სხვადასხვა ტიპის მეტაპლაზიური პროცესი. არსებობს მოსაზრება, რომ მეტაპლაზია, თავისთავად, წარმოადგენს ნეოპლაზიური პროცესის განვითარების ერთ-ერთ ხელშემწყობ ფაქტორს. თუმცა, რა შემთხვევებში ხდება მეტაპლაზიური პროცესის ნეოპლაზიურში გარდაქმნა, რომელი ტიპის მეტაპლაზიური პროცესი უფრო მეტადაა შეჭიდული ნეოპლაზიის განვითარებასთან ან არსებობს თუ არა მოლექულური მარკერები, რომელთა საშუალებით შესაძლებელია მეტაპლაზიის ნეოპლაზიად გარდაქმნის რისკის შეფასება სადღეოსნო ნაკლებადად ცნობილი. წინამდებარე მიმოხილვა წარმოადგენს სადღეოსნო არსებული ლიტერატურული მონაცემების კრიტიკულ შეფასებას საშვილოსნოს ყელის მეტაპლაზიური პროცესების მოლექულური მარკერებისა და ავთვისებიანი პროგრესის პოტენციალის განსაზღვრის შესახებ.

**საკანძო სიტყვები:** მეტაპლაზია, სიმსივნური ტრანსფორმაცია, ენდოცერვიქსი

მეტაპლაზიური პროცესები წარმოადგენს უჯრედთა ერთი ტიპის გადაკეთებას მეორე ტიპად ერთი ქსოვილის ფარგლებში. ოფიციალური განმარტებით, იგი მიეკუთვნება შეგუებით-კომპენსაციური პროცესების ჯგუფს, რომელიც ვითარდება შეცვლილი გარემოს პირობების, ჰორმონული სტიმულაციის და ანთებითი პროცესების განვითარების საბასუხოდ. იმის გამო, რომ მის განვითარებას ან პირდაპირ ან გაშუალებულად თან ხდევს სიმსივნური პროცესების განვითარება, ისინი განიხილება, როგორც პრეკანცერული მდგრმარეობა, მალიგნიზაციის სხვადასხვა პოტენციალებით [7]. მეტაპლაზიის ტიპი დამოკიდებულია თვითონ სამიზნე ქსოვილის ტიპზე. საშვილოსნოს ყელის მეტაპლაზია წარმოადგენს ენდოცერვიქური ეპითელიუმის ჩანაცვლებას ბრტყელუჯრედოვანი, ფალოპის მი-

ლების, ნაწლავისებური, ენდომეტრიული, გარდამავალუჯრედოვანი ან ოქსიფილური ეპითელიუმით.

ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზია ეწოდება ცილინდრული ენდოცერვიკალური ეპითელიუმის ჩანაცვლებას მრავალშრიანი ბრტყელუჯრედოვანი ეპითელიუმით, რომელიც, სავარაუდოდ, ვითარდება ცილინდრული უჯრედების ქვეშ მდებარე რეზერვული უჯრედებისგან. დიდი ხნის განმაპლობაში მეტაპლაზიური ბრტყელუჯრედოვანი ეპითელიუმის წარმოშობა წარმოადგენდა საკამაო საკითხს, მაგრამ ციტოკერატინების პროფილის განსაზღვრის პალევებით და იმუნოპისტოქიმიური მეთოდით გამოვლინდა, რომ მეტაპლაზიური ბრტყელი ეპითელიუმი წარმოიქმნება რეზერვული უჯრედებისგან. გარდა ამისა, მეტაპლაზიური ბრტყელუჯრედოვანი ეპითელიუმის ნეგატიურობა ვიმენტინზე გამორიცხავს მათ სტრომულ წარმოშობას [11]. ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზიის განვითარების პროცესი რამდენიმე სტადიას გადის. პირველ სტადიაზე აღინიშნება რეზერვული უჯრედების პიპერპლაზია და მათი ციტოპლაზმის მზარდი ერზინოფილია. შემდეგ ვითარდება კწ. უმწიფარი ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზია, რომელიც ხასიათდება შედარებით უნიფორმული მეტაპლაზიური ბრტყელი უჯრედების არსებობით, რომლებიც ემსგავსება პარაბაზალურ უჯრედებს დაცული პოლარობით, ერთგვაროვანი ბირთვით და შემცირებული ციტოპლაზმით. ეპითელიუმის ზედაპირულ შრეებში შესაძლებელია გამოვლინდეს მიტოზური ფიგურების არსებობა. უჯრედების მომწიფება მიმდინარეობს ზედაპირის მიმართულებით. საბოლოოდ ვითარდება მწიფე ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზია, რომლის დიფერენცირებაც ნამდვილი ბრტყელუჯრედოვანი ეპითელიუმისგან განხელებულია. თუმცა, მეტაპლაზიური ბრტყელი უჯრედები არ შეიცავს ციტოპლაზმურ გლიკოგენს, რაც წარმოადგენს ძირითადი ბრტყელუჯრედოვანი ეპითელიუმისგან მათი დიფერენციალური დიაგნოსტიკურების საშუალებას. გარდა ამისა, მეტაპლაზიური ეპითელიუმი შესაძლებელია გავრცელდეს ენდოცერვიკსის არხში. ასეთ შემთხვევაში მეტაპლაზიური ბრტყელი ეპითელიუმი დაფარულია ენდოცერვიკალური ჯირკვლოვანი უჯრედებით [11].

ატიპური უმწიფარი ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზია პირველად აღწერეს Crum და კოლეგებმა 1983 წელს, ხოლო მისი შემდგომი დახასიათება, როგორც დაზიანების, მოხდა 1999 წელს, რომელიც სცდება ტიპური მეტაპლაზიის საზღვრებს. ატიპური უმწიფარი მეტაპლაზიისთვის დამახასიათებელი ტიპური ნიშნებია უმწიფარი ბრტყელი უჯრედები, რომლებიც შეიცავს მაღალი ხარისხის ბირთვულ ატიპიას ან ბირთვული შეჯგუფებების არსებობას, მომატებულ მიტოზურ აქტიობას და ნორმალური დიფერენციაციის არარსებობას, მაშინ როდესაც უმწიფარი მეტაპლაზიური ეპითელიუმის ზრდის ტიპი შენარჩუნებულია [11]. ატიპური უმწიფარი მეტაპლაზია აერთიანებს დაზიანებათა სპექტრს, რომელიც შესაძლებელია კატეგორიზდეს შემდეგნაირად: (1) სავარაუდო რეაქტიული ცვლილება, (2)

არასპეციფიკური ცვლილება და (3) სავარაუდო მაღალი ხარისხის ინტრაეპითელური დაზიანება [10].

საშვილოსნოს ყელის პაპილური უმწიფარი მეტაპლაზია, რომელსაც ასევე ეწოდება უმწიფარი კონდილომა, პირველად აღწერილ იქნა 1992 წელს Ward და კოლეგების მიერ, როგორც დაბალი ხარისხის ინტრაეპითელური დაზიანების განსხვავებული, ეგზოფიტური ტიპი, რომელიც ასოცირდება HPV ინფიცირებასთან [10]. პაპილური უმწიფარი მეტაპლაზია შედარებით იშვიათია, თუმცა, მისი დიაგნოსტირება ხდება კიდევ უფრო იშვიათ შემთხვევებში, რადგან მრავალი პათოლოგი ვერ ამოიცნობს ამ დაზიანებას. ჰისტოლოგიურად იგი შედგება თხელი ფოთლისებრი პაპილებისგან, რომლებიც ამოფენილია ბრტყელი ეპითელიოციტებით. ეს უჯრედები ავლენს სხვადასხვა ხარისხის ატიპიას და დარღვეულ პოლარობას. ამიტომ ხშირად, ამ დაზიანების დიაგნოზირება ხდება როგორც პაპილური ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა, პაპილური მაღალი ხარისხის ინტრაეპითელური დაზიანება, ატიპური უმწიფარი მეტაპლაზია ან წვეტიანი კონდილომა [10]. როგორც დაზიანების სახელი მიუთითებს, სინამდვილეში იგი კეთილთვისებიანი პათოლოგია, რომლის ეპითელიუმიც ემსგავსება მეტაპლაზიურ ბრტყელუჯრედოვან ეპითელიუმს, მაგრამ გაურკვეველი უჯრედული წარმოშობით. ჰისტოპათოლოგიური კავშირი პაპილურ უმწიფარ მეტაპლაზიასა და დაბალი ხარისხის ინტრაეპითელურ დაზიანებას შორის დადგენილი არა. პაპილური უმწიფარი მეტაპლაზია ასოცირდება დაბალი რისკის HPV-ით ინფიცირებასთან, ვირუსის მე-6 და მე-11 ტიპების ჩათვლით [10]. იმუნოპისტოქიმიურად უმწიფარ ბრტყელუჯრედოვან ეპითელიუმში ვლინდება ციტოკერატინ-17, მაშინ როდესაც ეს მარკერი არ ვლინდება ენდოცერვიქსის ცილინდრულ უჯრედებსა და ბრტყელუჯრედოვან ეპითელიუმში. ამგვარად, სავარაუდო ამ დაზიანების წარმოშობა საშვილოსნოს ყელის რეზერვული უჯრედებისგან, რადგან ციტოკერატინ-17 წარმოადგენს ამ უკანასკნელის მარკერს [15].

ცილიარული მეტაპლაზია წარმოადგენს ენდოცერვიკალური ეპითელიუმის ჩანაცვლებას ცილიარული უჯრედებით, რომელიც, ჩვეულებრივ, გვხვდება ფალოპის მილებში. ამ მეტაპლაზიის განსაკუთრებული ასპექტია ატიპური ცილიარული მეტაპლაზია და მისი ასოციაცია *in situ* ცილიარულ კარცინომასთან, როდესაც მეტაპლაზიური ეპითელიუმი შეიცავს ფალოპის მილების ეპითელიუმს [23]. მიკროსკოპულად ენდოცერვიქსის ამომფენ ეპითელიუმში ვლინდება ცილიარული და ნათელი უჯრედები, რომლებიც ემსგავსება ფალოპის მილის ნორმალურ ეპითელიუმს. მსგავსი სურათი აღინიშნება ჯირკვლოვან ეპითელიუმში ბრტყელუჯრედოვან-ცილინდრულ შეერთებასთან ახლოს. ცილიარული ატიპური მეტაპლაზია წარმოდგენილია ცილიებით ამოფენილი უჯრედებით ან ფალოპის მილის უჯრედების მსგავსი უჯრედებით ცილიების გარეშე, რომლებიც შეიცავს დიდ ბირთვს. იმუნოპისტოქიმიურად ვლინდება ნეგატიურობა HMFG1 და CEA-ზე [14].

ცილიარულ-ენდომეტრიული მეტაპლაზიის დროს ენდოცერვიქსში აღინიშნება ფალოპის მილის და ენდომეტრიუმის მსგავსი ეპითელური ქსოვილი. ეს დაზიანება ხშირად აღინიშნება კონიზაცია-ჩატარებულ პაციენტებში და ინტერპრეტირდება, როგორც პათოლოგიური დიფერენციაცია საშვილოსნოს ყელის ტრავმის შემდეგ [5]. მიკროსკოპულად დაზიანება ემსგავსება ენდომეტრიუმში განვითარებულ ცილიარულ მეტაპლაზიას ესტროგენით ჭარბი სტიმულაციის შემთხვევაში. ენდოცერვიკალური ჯირკვლები არა-რეგულარული ფორმისაა ან აღინიშნება სანათურისმხრივი უჯრედული სტრატიფიკაცია. გარდა ამისა, აღინიშნება მიტოზების არსებობა. ამ დროს დამხმარე დიაგნოსტიკური მარკერია Ki67, რომელიც წარმოადგენს უჯრედის პროლიფერაციის მარკერს [20]. ცილიარულ-ენდომეტრიული მეტაპლაზიის დროს წარმოდგენილი სტრომა ფიბროზული ან ლეიომიოფიბრო-მატოზულია [5].

ნაწლავისებური მეტაპლაზიის დროს ენდოცერვიქსის ეპითელიუმში აღინიშნება ნაწლავის ტიპის ეპითელური უჯრედები. ასეთი ცვლილება შესაძლებელია განვითარდეს ატიპური ჰიპერპლაზიების ან ინვაზიური კარცინომის შემთხვევაში. მიკროსკოპულად, ცილინდრულ ენდოცერვიკალურ უჯრედებს შორის გაბრეულია ფიალისებური და პანეტის უჯრედები. შორსწასულ შემთხვევებში აღინიშნება ლორწოს ექსტრავაზაცია სტრომაში და სტრომის რეაქტიული ცვლილებები, რაც ართულებს დიაგნოსტიკის პროცესს [22].

გარდამავალუჯრედოვანი მეტაპლაზია ვითარდება ექტოცერვიქსში ასაკოვან ქალებში. დაზიანების განვითარების საშუალო ასაკია 60 წელი [6]. ტერმინი გარდამავალუჯრედოვანი მეტაპლაზია რამდენადმე არასწორია, რადგან ცვლილება თავისთვალ წარმოადგენს ბაზალურ-უჯრედოვან ჰიპერპლაზიას. ზოგიერთი ავტორი ვარაუდობს, რომ ეს დაზიანება წარმოადგენს ექტოცერვიქსის ბრტყელუჯრედოვანი ატროფიის ვარიაციას. მიკროსკოპულად, გარდამავალი ეპითელიუმის მსგავსი ეპითელიუმი შედგება პარაბაზალური და ბაზალურის მსგავსი უჯრედებისგან, რომლებიც ოკავებს ექტოცერვიქსის მთელ სისქეს [6]. მეტაპლაზიური ეპითელიუმი ხშირად წარმოდგენილია 10 შრით, რომელშიც უჯრედების ვერტიკალური დერმი მიმართულია ბაზალური მემბრანის მართობულად. ბირთვები ოვალური ან თითისტარისებური ფორმისაა უჯრედული ატიპიის გარეშე. გამონაკლისია ზედაპირული უჯრედები, რომლებშიც ბირთვები განლაგებულია ეპითელიუმის გასწვრივ უროთელიუმის მსგავსად. იმუნოჰიმიური ეს უჯრედები შეიცავს CK20-ს, რომელსაც აექსპრესირებს მხოლოდ ბრტყელუჯრედოვანი ეპითელიუმის ბაზალური უჯრედები [22].

არადიფერენცირებული, მეტაპლაზიური უჯრედები წარმოადგენს ონკოგენური ტრანსფორმაციის წყაროს [7]. პირველ რიგში, ეს უჯრედები ხასიათდება მაღალი პროლიფერაციული აქტივობით, რაც, თავის მხრივ, ონკოგენური ტრანსფორმაციის პირველი ეტაპია. მაღალი პროლიფერაციული

პოტენციალი მოითხოვს დნმ-ის უფრო ხშირ რეპლიკაციას. დნმ-ის რეპლიკაციის გაძლიერებაც წარმოადგენს პოტენციურ ონკოგენურ საფრთხეს ამ დროს განვითარებული რეპლიკაციის შეცდომების დიდი რაოდენობის გამო. რეპლიკაციის შეცდომებს მიეკუთვნება სპონტანური მუტაციები. გარდა ამისა, ამ დროს გახსნილი დნმ-ის ჯაჭვი ააღვიდებს ინტეგრაციას ადამიანის პაპილომავირუსის გენომში [16].

ცნობილია, რომ საშვილოსნოს ყელის (პრე)კანცერული დაზიანებების 87% ვითარდება ტრანსფორმაციის ზონაში [4]. ასეთ შემთხვევებში მეტაპლაზია შესაძლებელია ჩაითვალოს მრავალსაფეხურიანი კანცეროგენუზის პირველ ეტაპად. ეპითელური მეტაპლაზია, დნმ-ის დაზიანება და თავისუფალი რადიკალები ცვლიან (პრე)ეოპლაზიური უჯრედების ფუნქციონას აფ-თვისებიანი ტრანსფორმაციის დროს. ამ დროს ძირითადი ცვლილება ეხება უჯრედის პროლიფერაციისა და აპოპტოზის საკონტროლო სისტემას [7]. არსებობს მოსაზრება, რომ მეტაპლაზიური ეპითელიუმი წარმოადგენს ადამიანის პაპილომავირუსის ეპითელურ უჯრედებში შეჭრისა და შემდგომ გენომში ინტეგრაციისთვის უფრო მოსახერხებელ გარემოს [16].

Ki67 წარმოადგენს უჯრედის პროლიფერაციის ძირითად მარკერს, რომელიც ფართოდ გამოიყენება ჰისტოპათოლოგიურ დიაგნოსტიკაში [20]. Ki67 ცილა ფართოდ ექსპრესირებს უჯრედის ციკლის ყველა აქტიურ ფაზაში და მისი ექსპრესია არ აღინიშნება მოსეგნებულ მდგომარეობაში მყოფ (G0) უჯრედებში, რის გამოც ეს მარკერი წარმატებით გამოიყენება აქტიურად მოპროლიფერაციების უჯრედების პოპულაციის გამოსავლენად და ნეოპლაზიის ხარისხის განსაზღვრის მიზნით [20]. ნაჩვენებია, რომ Ki67-ით მაღალი ხარისხის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის გამოვლენის სენსიტიურობა და სპეციფიკურობაა 95.12% და 73.68%, შესაბამისად, ხოლო პოზიტიური პრედიქტული ლირებულება კი – 79.59% [9]. Hong და კოლეგების მიერ ჩატარებულ კვლევაში გამოვლინდა, რომ Ki67-ზე პოზიტიურობა აღინიშნებოდა ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზიების შემთხვევათა 27.3%-ში, მაშინ როდესაც საშვილოსნოს ყელის ბრტყელუჯრედოვან მეტაპლაზიასთან ასოცირებულ CIN1-ში Ki67-ის ექსპრესია აღინიშნებოდა 12.5%-ში, ხოლო მხოლოდ CIN1-ის შემთხვევები ნეგატიური იყო. რაც შეეხება CIN2 და CIN3-ს, ამ ჯგუფებში აღინიშნებოდა Ki67-ზე 50%-იანი პოზიტიურობა. პაპილურ უმწიფარ მეტაპლაზიაში Ki67-ის მონიშვნის ინდექსი ცვალებადობს 10%-დან 56%-მდე (საშუალოდ 24%), რაც აჭარბებს Ki67-ის ექსპრესიას ნორმალურ ბრტყელუჯრედოვან ეპითელიუმში, მაგრამ გაცილებით უფრო დაბალია, ვიდრე მაღალი ხარისხის ინტრაეპითელურ დაზიანებაში (ცვალებადობს 64%-დან 92%-მდე, საშუალოდ – 79%). Ki67-ზე იმუნორეაქტიულობა ძირითადად კლინდება ბაზალურ-პარაბაზალურ უჯრედებში და ვრცელდება მათ ზემოთ. პაპილურ დაზიანებებში გამოხატული კოილოციტოზით ვლინდება მნიშვნელოვნად გამოხატული პოზი-

ტიურობა Ki67-ზე ეპითელიუმის ზედა ნაწილში ბაზალურ-პარაბაზალურ პოზიტიურობასთან ერთად [10]. სადღეისოდ, Ki67-ის ექსპრესია, საშვილოსნოს ყელის სხვადასხვა ტიპის მეტაპლაზიურ დაზიანებებში დეტალურად შესწავლილი არაა. ასევე უცნობია, შესაძლებელია თუ არა აღნიშნული მარკერის გამოყენება საშვილოსნოს ყელის მეტაპლაზიური პროცესების ავთვისებიანი პროგრესიის პოტენციალის განსაზღვრის მიზნით.

ციტოკერატინ-17 ჩვეულებრივ ექსპრესიონის სუბცილინდრულ რეზერვულ უჯრედებში უმწიფარ ბრტყელუჯრედოვან მეტაპლაზიაში. რაც შეეხება უმწიფარ პაპილურ მეტაპლაზიას, ერთ-ერთი კვლევის მიხედვით, ციტოკერატინ-17 ექსპრესიონი 26-დან 10 შემთხვევაში (38%) მხოლოდ ბაზალურ შრეში, მაშინ როდესაც 14 (54%) შემთხვევაში აღნიშნული მარკერი ექსპრესიონი როგორც ბაზალურ, ისე პარაბაზალურ შრეში. რაც შეეხება დანარჩენ 2 შემთხვევას (8%), რომელიც ძირითადად წარმოდგენილი იყო ბაზალოიდური უჯრედებით, ციტოკერატინ-17 ექსპრესიონი დაზიანების ყველა შრეში. უმწიფარი პაპილური მეტაპლაზიისგან განსხვავებით, დაბალი ხარისხის ინტრაეპითელურ დაზიანებებში 14 შემთხვევაში (82%), ჩვეულებრივ, არ აღინიშნებოდა ციტოკერატინ-17-ის ექსპრესია. დიფუზური ექსპრესია აღინიშნებოდა 1 (6%) შემთხვევაში და ბაზალური ექსპრესია აღინიშნებოდა დანარჩენ 2 (12%) შემთხვევაში. მაღალი ხარისხის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიისას 6 (43%) შემთხვევაში გამოვლინდა ციტოკერატინ-17-ის ბაზალური ექსპრესია, 5 (36%) შემთხვევაში – დიფუზური ექსპრესია და სრული ნეგატიურობა – 3 (21%) შემთხვევაში [18]. ნორმალური საშვილოსნოს ყელში ციტოკერატინ-7 ჩვეულებრივ ექსპრესიონის ენდოცერვიკალური ჯირკვლების ზედაპირულ ნაწილში, ბრტყელუჯრედოვან ცილინდრულ შეერთებაში. რაც შეეხება უმწიფარ პაპილურ მეტაპლაზიას, ციტოკერატინ-7-ის ექსპრესია გამოვლენილია ან პაპილური დაზიანების ზემოთ მდებარე ზედაპირულ ცილინდრულ უჯრედებში (18 შემთხვევა, 69%) ან ცილინდრულ და ზედაპირულ ბრტყელუჯრედოვან ეპითელიუმში (6 შემთხვევა, 23%). თანაბარი ინტენსივობის ციტოპლაზმური იმუნორეაქტიულობა მთელს ეპითელიუმში გამოვლენილი არ არის. რაც შეეხება დაბალი ხარისხის ინტრაეპითელურ დაზიანებას, აქ მხოლოდ ერთ (6%) შემთხვევაში გამოვლინდა ციტოკერატინ-7-ზე პოზიტიურობა, ხოლო მაღალი ხარისხის ინტრაეპითელურ დაზიანებაში კი – 10/14 შემთხვევაში (29%) [18]. სადღეისოდ, სხვადასხვა სახის ციტოკერატინების ექსპრესია, საშვილოსნოს ყელის მეტაპლაზიურ დაზიანებებში კარგად შესწავლილი არაა. მეორე მხრივ, ციტოკერატინების ექსპრესიის დეტალური დახასიათება მნიშვნელოვანია აღნიშნული დაზიანებების პათოგენეზის, პეტეროგენულობის, დიფერენციაციის ხარისხის და, შესაბამისად, ავთვისებიანი პროგრესიის პოტენციალის განსაზღვრის მიზნით.

როგორც მეტაპლაზიური, ისე ნეოპლაზიური პროცესების განვითარების პროცესში მნიშვნელოვანი აღგილი უჭირავს აპოპტოზის პროცესის რეგუ-

ლაციის მოშლას. აპოპტოზის ინიცირება ხდება ორი განსხვავებული გზით: (1) გარეგანი გზით, რომელსაც საფუძვლად უდევს Fas-Fas ლიგანდის ურთიერთქმედება და (2) შინაგანი – მიტოქონდრიული გზით. აპოპტოზის ორივე გზა ააქტიურებს კასპაზა 3-ს [3]. HPV ინფიცირებულ უჯრედებში აპოპტოზის ინიცირება შესაძლებელია წარმოადგენდეს ვირუსის პერსისტენციის ერთ-ერთ მექანიზმს [19]. HPV-ით ინდუცირებული კანცეროგენების დროს ვირუსული E6-ის დაკავშირება p53-თან იწვევს ამ უკანასკნელის დეგრადაციას და, შესაბამისად, უჯრედებში არ ხდება p53 დამოკიდებული აპოპტოზის განხორციელება. მეორე მხრივ კი ვირუსის მიერ ხდება FasL-ით გაშუალებული აპოპტოზის სუპრესია. Fas (APO-1/CD95) სისტემა არეგულირებს აპოპტოზის სხვადასხვა ფიზიოლოგიურ და პათოლოგიურ ასაექტებს. იმუნოპისტოქიმიური მეთოდისა და პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციით გამოვლენილია Fas გაშუალებული აპოპტოზის შემცირება საშვილოსნოს ყელის კანცეროგენებში [19]. აღსანიშნავია, რომ FasL-ის პარაკრინულმა ექსპრესიამ შესაძლებელია გააადვილოს სიმსივნის პროგრესია იმუნური უჯრედების, კერძოდ კი CD8+T და NK უჯრედების აპოპტოზის გზით, რომლებიც, ჩვეულებრივ, აექსპრესირებენ Fas რეცეპტორს. ადამიანის პაპილომავირუსით ინდუცირებული კანცეროგენების დროს აღსანიშნავია ორი Fas დამოკიდებული მექანიზმის არსებობა: (1) აპოპტოზის სუპრესია ინფიცირებულ კერატინოციტებში FasR რგბულაციის მოშლის გზით და (2) აქტიური იმუნოსუპრესია სიმსივნური უჯრედების მიერ FasL-ის ჭარბი პროდუქციით [19]. გრანულური ციტოპლაზმური და მემბრანული იმუნოპისტოქიმიური შეღებვა FasR-ზე ვლინდება ნორმალური საშვილოსნოს ყელში და მისი დაკარგვა აღინიშნება ბრტყელუჯრედოვანი ინტრაეპითელური ნეოპლაზიებისა და კარცინომების დაახლოებით 50%-ში [1]. Lerma და კოლეგების მიხედვით, FasR-ის ექსპრესია, როგორც ჩანს, არ არის დამოკიდებული დაზიანების სტადიასა და ლიმფოციტური ინფილტრაციის სტატუსზე და წარმოადგენს სიმსივნის პროგრესიისგან დამოუკიდებელ მოვლენას [13]. რაც შეეხება FasL-ს, მასზე იმუნორეაქტიულობა პირდაპირ არის დაკავშირებული სიმსივნის სტადიასთან, კერძოდ, I სტადიის სიმსივნეებში აღინიშნება 36.4% პოზიტიურობა, II სტადიის სიმსივნეებში – 50% პოზიტიურობა და III სტადიის სიმსივნეებში – 75%-იანი პოზიტიურობა. გარდა ამისა, იგი ნებატიურ კორელაციაშია ლიმფოიდური ინფილტრაციის არსებობასთან [13]. ეს კი მიუთითებს იმაზე, რომ შესაძლებელია FasL-ის პროდუქცია განაპირობებს ლიმფოიდური რეაქციის შესუსტებას. თუმცა, რამდენად აღინიშნება მსგავსი მოვლენა საშვილოსნოს ყელის მეტაპლაზიურ პროცესებში, ჯერჯერობით შესწავლილი არ არის.

Bcl2 ცილა ლოკალიზებულია მიტოქონდრიების მემბრანაში, ენდოპლაზმურ რეტიკულუმსა და ბირთვში [21]. Guimaraes და კოლეგების მიერ ნაჩვენებია, რომ Bcl2 ცილის იმუნოპისტოქიმიური ექსპრესია HPV ინფიცირებულ საშვილოსნოს ყელში არ წარმოადგენს მნიშვნელოვან მარკერს, რომ-

ლითაც შესაძლებელია დაბალი ხარისხის ინტრაეპითელური დაზიანების შემდგომი პროგრესის განსაზღვრა [8]. მეორე მხრივ, Singh და კოლეგების მიერ გამოვლენილია Bcl2-ის ციტოპლაზმური ექსპრესია საშვილოსნოს ყელის დისპლაზიაში, სადაც აღინიშნებოდა სხვადასხვა დონის ექსპრესიები უჯრედულ ატიპიაზე დამოკიდებულებით და ასოციაცია HPV16/HPV18-ით ინფიცირებასთან. საშვილოსნოს ყელის კარცინომებში კი ნაჩვენებია, რომ Bcl2-ის ექსპრესია ასოცირდება უპეტეს პროგნოზთან [12]. რაც შეეხება საშვილოსნოს ყელის მეტაპლაზიურ პროცესებს, Bcl2-ის ექსპრესია შესწავლილ იქნა Cameron და კოლიარულ-ენდომეტრიულ მეტაპლაზიაში. მათმა კვლევამ აჩვენა, რომ მიკროგლანდულური ჰიპერპლაზიის ყველა შემთხვევა Bcl2-ზე ნეგატიური იყო, თუმცა, მისი ექსპრესია აღინიშნებოდა რეზერვულ უჯრედებში შემთხვევათა 43%-ში. ცილიარულ-ენდომეტრიულ მეტაპლაზიაში კი შემთხვევათა 99%-ში Bcl2-ზე აღინიშნებოდა დიფუზური პოზიტიურობა [2].

ნაჩვენებია, რომ ესტროგენის და პროგესტერონის რეცეპტორების ექსპრესია ექტოცერვიქსთან შედარებით მნიშვნელოვნად მაღალია საშვილოსნოს ყელის ტრანსფორმაციულ ზონაში. იმუნოპისტოქიმიური კვლევით ნაჩვენებია, რომ ჰორმონების რეცეპტორ-პოზიტიური უჯრედები ძირითადად ლოკალიზებულია პარაბაზალურ, ბაზალურ და შუალედურ უჯრედულ შრეებში როგორც ტრანსფორმაციულ ზონაში, ისე ექტოცერვიქსის ეპითელიუმში [17]. საშვილოსნოს ყელის მწიფე და უმწიფარ მეტაპლაზიაში ჩატარებული გამოკვლევით ნაჩვენებია, რომ ექტოცერვიქსთან შედარებით, ჰორმონული რეცეპტორების მნიშვნელოვნად მაღალი პოზიტიურობა აღინიშნება მხოლოდ უმწიფარ ბრტყელუჯრედოვან მეტაპლაზიაში. სიმსივნის მოდელებზე ჩატარებული მრავალი კვლევით ნაჩვენებია, რომ ესტროგენ ალფა (ER $\alpha$ ) აუცილებელია ატიპური ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზიის განვითარებისთვის, რომელიც ითვლება საშვილოსნოს ყელის მრავალსაფეხურიანი კანცეროგენების პირველ ეტაპად. რაც შეეხება კლინიკურ კვლევებს, ლიტერატურაში არსებობს ურთიერთსაწინააღმდეგო მონაცემები ER $\alpha$ -ს ექსპრესიასა და საშვილოსნოს ყელის კარცინომას შორის კავშირზე. ერთ-ერთი კვლევის მონაცემებით ნაჩვენებია, რომ ER $\alpha$  და PR ჭარბი რაოდენობით ექსპრესირებს საშვილოსნოს ყელის ადენოკარცინომაში. თუმცა, მათი ექსპრესია არ ასოცირდება ამ დაზიანების პროგნოზთან. ამ მონაცემების საწინააღმდეგოდ Nikolaoou და კოლეგების მიერ ნაჩვენებია, რომ ER $\alpha$ -ს ექსპრესია წარმოადგენს აუცილებელ ფაქტორს საშვილოსნოს ყელის დისპლაზიის კარცინომად პროგრესიის პროცესში. ასევე ნაჩვენებია, რომ ნორმალური საშვილოსნოს ყელის ქსოვილის ბაზალურ უჯრედებთან შედარებით, ER $\alpha$ -ს ექსპრესიის დონე შემცირებულია 31%-მდე CIN1-ში და 11%-მდე – საშვილოსნოს ყელის კარცინომაში, მაშინ როდესაც PR-ის ექსპრესია მომატებულია და შეადგენს 29%-ს CIN1-ში და 49%-ს საშვილოსნოს ყელის ბრტყელუჯრედოვან

კარცინომაში [17]. სტეროიდული პორმონების რეცეპტორების ექსპრესია საშვილოსნოს ყელის მეტაპლაზიურ პროცესებში ჯერ კიდევ წარმოადგენს პლევის საგანს.

საბოლოო ჯამში, არსებული ლიტერატურის მიმოხილვით ვლინდება, რომ საშვილოსნოს ყელის მეტაპლაზიური პროცესების მოლექულური მახასიათებლები ჯერჯერობით კარგად შესწავლილი არაა. ასევე არსებობს მხოლოდ ბუნდოვანი მონაცემები აღნიშნული დაზიანებების ავთვისებიანი პროგრესიის უნარზე. ოუმცა, ძალიან მწირია მონაცემები საშვილოსნოს ყელის მეტაპლაზიური დაზიანებების მოლექულურ მახასიათებლებზე, რომლებიც, შესაძლებელია, გამოყენებულ იქნას მათი ავთვისებიანი პროგრესიის პოტენციალის განსაზღვრის მიზნით.

## ლიტერატურა

1. *Aparecida V., De Brito É.* www.ssoar.info Factors associated to uterine-cervix changes in women assisted in a pole town in western Santa Catarina, 2017, 167-173.
2. *Cameron R.I., P. Maxwell P., Jenkins D., Mc Cluggage W.G.* Histopathology, 2002, 41, 4, 313-321.
3. *D'Arcy M.S.* Cell Biol. Int., 2019, 43, 6, 582-592.
4. *Doorbar J., Griffin H.* Papillomavirus Res., 2019, 7, 176-179.
5. *El-Saka A.M., Zamzam Y.A., El-Dorf A.* J. Obes., 2020, 2020, 2825905.
6. *Ferreira F.I., Ferreira M.I., Fialho C., Amaro T.* Transitional Metaplasia in Cervical Smears: A Case Report, Citotech. Online, 2016, 19-23.
7. *Giroux V., Rustgi A.K.* Physiol. Behav., 2018, 176, 1, 139-148.
8. *Guimarães M.C.M., Gonçalves M.A.G., Soares C.P., Bettini J.S.R., Duarte R.A., Soares E.G.* Journal of Histochemistry and Cytochemistry, 2005, 53, 4, 509-516.
9. *Hebbar A., Murthy V.S.* J. Lab. Physicians, 2017, 9, 2, 104-110.
10. *Hong S.A., Yoo S.H., Choi J., Robboy S.J., K. R. Kim K.R.* Arch. Pathol. Lab. Med., 2018, 142, 8, 973-981.
11. *Hwang L.Y., Ma Y., Shiboski S.C., Farhat S. Jonte J., A.-B. Moscicki A.-B.* J. Infect. Dis., 2012, 206, 4, 504-511.
12. *Kim B.O.W. et al.* Bcl-2-like Protein 11 (BIM) Expression Is Associated with Favorable Prognosis for Patients with Cervical Cancer,” 2017, 37, 9, 4873-4879.
13. *Lerma E. et al.* Virchows Arch., 2008, 452, 1, 65-74.
14. *Loureiro J., E. Oliva E.* Arch. Pathol. Lab. Med., 2014, 138, 4, pp. 453-483.
15. *Mockler D., Escobar-hoyos L.F., Akalin A., Romeiser J., Shroyer A.L., Shroyer K.R.* Am. J. Clin. Pathol., 2017, 148(3), 264-273. Doi:10.1093/ajap/aqx077, PMID:28821199.
16. *Nkili-Meyong A.A. et al.* Sci. Rep., 2019, 9, 1, 1504.
17. *Ramachandran B.* Endocr. Relat. Cancer, 2017, 24, 4, R99-R108.
18. *Regauer S., Reich O.* Histopathology, 2007, 50, 5, 629-635.
19. *Shimada M., Yamashita A., Saito M., Ichino M., Kinjo T.* Sci. Rep., 2020, 10, 1-14.
20. *Sun X., Kaufman P.D.* Chromosoma, 2018, 127, 2, 175-186.
21. *Suvarna V., Singh V., Murahari M.* Eur. J. Pharmacol., 2019, 862, 172-655.
22. *Talia K.L., Mc Cluggage W.G.* Pathology, 2018, 50, 2, 122-133.
23. *Wilbur D.C.* Mod. Pathol., 2016, 29, 1, S1-S11.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК И ПОТЕНЦИАЛА ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ПРОГРЕССИИ МЕТАПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ШЕЙКИ МАТКИ

*Тамар Сванадзе<sup>1</sup>, Мариам Гачечиладзе<sup>1</sup>, Нино Чикобава<sup>2</sup>, Георгий Бургадзе<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия; <sup>2</sup> Грузино-Израильская совместная клиника «Гидмед», Тбилиси

### РЕЗЮМЕ

Метапластические процессы – это переделка одного типа клеток в другой тип в пределах одной ткани. В шейке матки выявлены несколько различных типов метапластических процессов. Есть мнение, что метаплазия само по себе представляет один из способствующих факторов развития неопластического процесса. Но в каких случаях происходит неопластическая прогрессия метапластического процесса, какой тип метапластического процесса более сопряжен с неопластическим развитием или существуют ли молекулярные маркеры, с помощью которых возможно оценить риск злокачественной прогрессии метапластических процессов по сей день мало известны. Данный обзор представляет критическую оценку данных литературы, известных на сегодняшний день, про молекулярные маркеры и определение потенциала злокачественной прогрессии метапластических процессов шейки матки.

## THE EVALUATION OF MOLECULAR CHARACTERISTICS AND POTENTIAL NEOPLASTIC TRANSFORMATION OF CERVICAL METAPLASIA

*Tamar Svanadze<sup>1</sup>, Mariam Gachechiladze<sup>1</sup>, Nino Chikobava<sup>2</sup>, George Burkadze<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Tbilisi State Medical University, Georgia; <sup>2</sup> Georgian-Israeli Joint Clinic “Gidmedi”, Tbilisi, Georgia

### SUMMARY

Metaplasia represents the replacement of one differentiated cell type with another differentiated cell type, which is frequently seen in uterine cervix, particularly, in endocervical epithelium. There are many different types of metaplasia in endocervix. It is suggested that metaplasia represents the fertile soil for the development of neoplasia. However, which cases of metaplasia transform into neoplasia, which types of metaplasia are more related to neoplastic transformation or if there are some molecular markers, which can predict the potential of neoplastic transformation, are nowadays less known. Current review represents the critical discussion of the available literature with regards to the evaluation of molecular markers and the potential of neoplastic transformation in cervical metaplasia.

## პგილის პულაის პიპო. როგორ დაგადასტურო შესი არსებობა?

**მავდა სიუა<sup>1</sup>, ქეთი ცომაია<sup>1,2</sup>, დიმიტრი კორძაია<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; <sup>2</sup> თეჯ ალექსანდრე ნათიშვილის მორფოლოგიის ინსტიტუტი

ნაშრომში გაანალიზებულია ავთვისებიანი სიმსივნეების გაჩენის ზოგადი პრიციპები და გამოთქმულია გარაუდი, რომ ზოგიერთ შემთხვევაში კბილის პულპიტის ქლინიკური სურათის ქვეშ შესაძლებელია „იმალებოდეს“ კბილის პულპის კიბო. ასეთი ვარაუდი ეფუძნება, ერთი მხრივ, კბილის პულპაში ლეროვანი უჯრედების არსებობას, მეორე მხრივ კი, კიბოსწინარე პროცესების – ანთების (მწვავე და ქრონიკული პულპიტი, პერიოდონტიტი, ფესვის ირგვლივ არსებული ქსოვილების ანთება), კეთილთვისებიანი სიმსივნეების (პულპის პოლია, იგივე პიპერტროფიული პულპიტი), კბილის ტრაგმული დაზიანების, მუდმივი გარე გამდიზიანებლის, მათ შორის, ინფექციური ფაქტორების (კარიესი, გაბზარული კბილი, პაროდონტოზი) სიხშირეს.

ნაჩენებია, რომ კბილის პულპაში ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარების დასადასტურებლად აუცილებელია პულპიტების დროს პერმანენტული მიკრომორფოლოგიური კვლევების (მიმოხილვითი და იმუნოჰისტოქიმიური) ჩატარება. ასევე მნიშვნელოვანია გენეტიკური კვლევები მოლებულურ-ბიოლოგიური მეთოდებით (PCR, CISH, FISH), რომლითაც შეიძლება დადგინდეს ის მუტაციები, რომლებიც იწვევს მეზენქიმური ქსოვილის ავთვისებიანი სიმსივნის განვითრებას.

**საკვანძო სიტყვები:** კბილის პულპა, ლეროვანი უჯრედები, კბილის პულპის კიბო, პულპიტი

ავთვისებიანი სიმსივნეები წარმოადგენს როგორც სამედიცინო ბიოლოგიური მეცნიერების, ისე ჯანდაცვის სისტემის მთავარ პრობლემას. დადასტურებულია, რომ სიმსივნე ვითარდება მოუმწიფებელი უჯრედებისგან, რომლებშიც მუტაციის გამო ხდება ონკოგენების გააქტიურება, აპოპტოზის ინპიბიცია და უკონტროლო პროლიფერაციის ინიციაცია. უკანასკნელი ორი ათწლეულის მანძილზე განსაკუთრებით განვითარდა კონცენტრაცია, რომლის თანახმად სიმსივნის პროგრესირება (მათ შორის რეციდივიც და მეტასტაზირებაც) და ჰეტეროგენულობა განპირობებულია ე.წ. „კიბოს დე-

როვანი „უჯრედებით“, რომლებსაც აქვთ ჩვეულებრივი დეროვანი უჯრედების მსგავსი მახასიათებლები [2].

უკონტროლო ზრდის გამო წარმოქმნილი ავთვისებიანი სიმსივნის მასა ახდენს ზეწოლას ირგვლივ მდებარე ქსოვილებზე და მათ დაზიანებას კვების მოშლის გამო. სიმსივნეს ასევე ასასიათებს ირგვლივ მდებარე ქსოვილებში ჩაზრდა (პენეტრაცია) მათი მთლიანობის დარღვევით, სისხლდენის განვითარების რისკით და ნერვული რეგულაციის მოშლით. ავთვისებიანი სიმსივნური ქსოვილი ასევე ხასიათდება შორეული ქსოვილების დაზიანების შესაძლებლობით – მეტასტაზირების უნარის გამო. სიმსივნეს შეუძლია მთელი ორგანიზმის ინტენსივაცია იმის გამო, რომ სიმსივნური უჯრედები წარმოადგენს ატიპურ უჯრედებს, რომელთა მეტაბოლიზმის პროდუქტებიც განსხვავდება ნორმული მეტაბოლიზმის პროდუქტებისგან. ისინი ხშირად ტოქსიკურია და იწვევს ნივთიერებათა ცვლის მოშლას და ზოგადი ინტოქსიკაციის განვითარებას [5].

იმის გამო, რომ ამა თუ იმ პოტენციალის დეროვანი უჯრედები არსებობს ყველა ქსოვილში და ორგანოში [6], მიზნეულია, რომ ავთვისებიანი სიმსივნეც, შესაძლოა, ასევე ყველა ქსოვილში და ორგანოშიც განვითარდეს.

ამ მოსაზრებას ადასტურებს სამედიცინო სამეცნიერო ინფორმაციული ბანკების გაანალიზებაც. თუმცა, არსებობს იშვიათი გამონაკლისებიც, როდესაც რომელიმე ანატომიურ სტრუქტურაში კიბოს განვითარება აღწერილი არ არის (სარწმუნოდ დადასტურებული არ არის). ასეთ წარმონაქმნებს განეკუთვნება კბილის პულპა. Google scholar-ის და PubMed-ის სამეცნიერო ბაზებში საძიებო სიტყვებად „dental pulp“-ის და „cancer“-ის (ან „malignancy“-ის ან „neoplasm“-ის) შეტანისას, მართალია, მოგვეწოდება რამდენიმე ათეული სტატია, მაგრამ მათი გარჩევისას ირკვევა, რომ მათში კბილის პულპის კიბოზე არ არის საუბარი [8].

კბილის პულპა წარმოადგენს არამინერალიზებულ ქსოვილს, რომელიც შედგება რბილი შემაერთებული ქსოვილისგან, სისხლძარღვთა, ლიმფური და ნერვული ელემენტებისგან და რომელიც იკავებს თითოეული კბილის ცენტრალურ ღრუს [4]. პულპის ძირითადი უჯრედებია ოდონტობლასტები, ფიბრობლასტები, არადიფირენცირებული ექტო-მეზენქიმული უჯრედები, მაკროფაგები და სხვა იმუნოკომპეტენტური უჯრედები. კბილის პულპა ასევე განიხილება მულტიპოტენტური დეროვანი უჯრედების ნიშად [7].

პულპაში დეროვანი უჯრედების არსებობიდან გამომდინარე, ცხადია გარკეული პირობების შემთხვევაში, მასშიც უნდა ვითარდებოდეს ავთისებიანი სიმსივნური პროცესი. ამ მოსაზრების სასარგებლოდ მეტყველებს ის ფაქტი, რომ პულპაში ადგილი აქვს კიბოსტინარე პროცესებს, კერძოდ, ანთებას (მწვავე და ქრონიკული პულპიტი, პერიოდონტიტი, ფესვის ირგვლივ არსებული ქსოვილების ანთება), პულპის პოლიას – იმავე პიპერტროფიულ

პულპიტს (კეთილთვისებიანი სიმსიგნის განვითარება), კბილის ტრავმულ დაზიანებას მუდმივი გარე გამდიზიანებლით, მათ შორის, ინფექციური ფაქტორით (მაგალითად, კარიესი, გაბზარული კბილი, პაროდონტი) პერმანენტულ დაზიანებას [1].

ყოველივე ზემოაღნიშნულის გათვალისწინებით, უნდა ვივარაუდოთ, რომ კბილის პულპაშიც ვითარდება ავთვისებიანი სიმსიგნეები, მაგრამ მათი იდენტიფიკაცია ვერ ხერხდება. ამას თავისი მიზეზები აქვს: პულპის სიმსიგნის განვითარება, რაც თანხვდებილი უნდა იყოს უჯრედების ინტენსიური პროლიფერაციით, გამოიწვევს მის ზომაში მატებას. იმის გამო, რომ პულპა მოთავსებულია კბილის ღრუში, რომლის სივრცეც ლიმიტირებულია, პულპის ზომაში მატება გამოიწვევს მისი ქსოვილების კომპრესიას და ტკივილს, რაც კლინიკურად შეფასდება, როგორც პულპიტი (რასაც მოჰყვება შესაბამისი სამკურნალო მანიპულაცია – პულპის ექსტირპაცია მექანიკური და როტაციული იარაღების გამოყენებით, კბილის ღრუს ირიგაცია სხვადასხვა ქიმიური ხსნარებით, არხთა სისტემის დილატაცია და ობტურაცია შესაბამისი საბუქნი მასალით) [8]. მეტიც, პულპაში განვითარებულმა სიმსიგნემ შეიძლება სწრაფად გამოიწვიოს პულპის ქსოვილის ტროფიკის მოშლა და ნეკროზი, რაც განაპირობებს სიმსიგნის შემდგომი განვითარების შეწყვეტას და რაც კლინიკურად შეიძლება ასევე მანიფესტირდებოდეს პულპიტის სახით [8]. პულპის სიმსიგნის დიაგნოზის არარსებობას ხელს უწყობს ისიც, რომ ტრადიციულად არ ხდება ექსტირპაციებული პულპის მიკრომორფოლოგიური შესწავლა და პულპიტის დიაგნოზი ეფუძნება კლინიკურ სიმპტომებს, მით უფრო კარიესის, კბილის პათოლოგიური ცვეთის, კბილის ტრავმის თანაარსებობისას. აღსანიშნავია, რომ ამ დროს გამოყენებული რადიოლოგიური კვლევები პულპის ქსოვილში მიმდინარე პროცესების დიფერენცირების თვალსაზრისით არაინფორმაციულია. არსებობს კვლევები, რომლებიც მიუთითებს, რომ პულპის ტკივილების დიფერენცირება შესაძლებელია მოხდეს ელექტროფიზიოლოგიური გამოკვლევის მეთოდებით (მაგალითად, პულპიტის დროს ელექტროაგზებადობის მაჩვენებელი 25-დან 40 მიკრო-ამპერამდეა, ხოლო პერიოდონტიტის დროს – 40 მიკროამპერიდან ზევით) [9] თუმცა, არ არის გამორიცხული, რომ პულპის ტკივილის, და მეტიც, ამ დროს დადასტურებული შეცვლილი ელექტროფიზიოლოგიური მაჩვენებლების ქვეშ „იმაღლებოდეს“ პულპის კიბოთი განპირობებული ტკივილი და მისი შესაბამისი ელექტროფიზიოლოგიური მაჩვენებელი.

ყოველივე ზემოთქმულის გათვალისწინებით, იმ პიპოთეზის დასადასტურებლად, რომ კბილის პულპაში ვითარდება ავთვისებიანი სიმსიგნები, აუცილებელია მიკრომორფოლოგიური კვლევის მეთოდები.

ამოკვეთილი პულპის მიმოხილვითი (ჰემატოქსილ-ინეოზინი), პისტოქიმიური (მასონის ტრიქრომი) და იმუნოპისტოქიმიური (ნერვული უჯრედების, ენდოთელიუმის, შემაერთებულქსოვილოვანი უჯრედების, ოდონტობლასტების

და დეროვანი უჯრედების მარკერები) კვლევის მეთოდებით გამოკვლევის შედეგად, შესაძლებელია, მოხერხდეს პულპის ავთვისებიანი სიმსივნის აღმოჩენა მის განვითარებაში მონაწილე უჯრედების იდენტიფიკაციით. ამასთანავე, ჩვენ მიერ ამ თვალსაზრისით ჩატარებული ორ აოეულამდე პილოტური გამოკვლევა უჩვენებს, რომ კბილის პულპის ამოკვეთის დროს პულპის სტრუქტურა მექანიკურად იმდენად ზიანდება, რომ მისი პისტოლოგიური შეფასება სირთულეებთან არის დაკავშირებული. აღნიშნულის გამო, მნიშვნელოვნად გვესახება ამოკვეთილი პულპის პარალელური ციტოლოგიური, ციტოქიმიური და იმუნოციტოქიმიური გამოკვლევა, რაც, თავის მხრივ, შესაბამისი მარკერების შერჩევას და მეთოდიკის დახვეწას მოითხოვს.

ასევე მნიშვნელოვანია გენეტიკური კვლევები მოლეგულურ-ბიოლოგიური მეთოდებით (PCR, CISH, FISH), რომლითაც შეიძლება დადგინდეს ის ჟეტაციები, რომლებიც იწვევს მეზენქიმური ქსოვილის ავთვისებიანი სიმსივნის განვითრებას (მაგ., PTPRB, KRAS, HRAS, NRAS, BRAF, MAPK1, NF1, DLC1 და სხვ.) [3].

## ლიტერატურა

- Ali S.G., Mulay S. J. Dent. Med. Sci., 2015, 14(8), 92-7.
- Ayob A.Z., Ramasamy T.S. Journal of biomedical science, 2018, 25(1), 1-8.
- Beca F., Krings G., Chen Y.Y., Hosfield E.M., Vohra P., Sibley R.K., Troxell M.L., West R.B., Allison K.H., Bean G.R. Cancer Medicine, 2020, 9(14), 4881-96.
- Bhat S.S., Sheshaprasad R., Srinivasan G., Pai A. Acta Scientific Dental Sciences (ISSN: 2581-4893), 2018, 2(9).
- Cancer. World Health Organization. 12 September 2018, retrieved 19 December, 2018.
- Can A. Turk. J.Hematol., 2008, 5, 25(2), 57-9.
- Gaje P.N., Ceausu R.A. Research and Clinical Medicine, 2020, 4, Issue II.
- Neuhau K.W. The Lancet Oncology. 2007, 1, 8(1), 75-8.
- Villa-Chávez C.E., Patiño-Marín N., Loyola-Rodríguez J.P., Zavala-Alonso N.V., Martínez-Castañón G.A., Medina-Solís C.E. Journal of endodontics, 2013, 1, 39(8), 965-9.

## РАК ПУЛЬПЫ ЗУБА. КАК ДОКАЗАТЬ ЕГО СУЩЕСТВОВАНИЕ?!

**Магда Сигуа<sup>1</sup>, Кети Цомая<sup>1,2</sup>, Дмитрий Кордзасиа<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Тбилисский государственный университет им. Иване Джавахишвили, Грузия; <sup>2</sup> ТГУ  
Институт морфологии им. Александра Натишивили

## РЕЗЮМЕ

В статье проанализированы общие принципы развития злокачественных новообразований и сделано предположение, что под клинической картиной пульпита зубов, в ряде случаев,

может скрываться рак пульпы зуба. Такое предположение основано, с одной стороны, на наличии стволовых клеток в пульпе зуба, а с другой стороны, на частоте предраковых процессов – воспалении (острый и хронический пульпит, периодонтит, воспаление тканей вокруг корня), доброкачественных опухолей (полип пульпы, тот же гипертрофический пульпит), травматические повреждения зуба, постоянные внешние раздражители, в том числе инфекционные факторы (кариес, трещины зубов, пародонтоз).

Показано, что для подтверждения развития злокачественных новообразований в пульпе зуба необходимо проведение постоянных микроморфологических исследований (обзорных и иммуногистохимических) при пульпите. Важное значение имеют также генетические исследования пульпы молекулярно-биологическими методами (ПЦР, CISH, FISH), которые позволяют определить мутации, вызывающие развитие злокачественной опухоли мезенхимальной ткани.

## **TOOTH PULP CANCER. HOW TO PROVE ITS EXISTENCE?!**

***Magda Sigua<sup>1</sup>, Keti Tsomaia<sup>1,2</sup>, Dimitri Kordzaia<sup>1,2</sup>***

<sup>1</sup> Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia; <sup>2</sup> TSU Alexander Natishvili Institute of Morphology, Georgia

### **SUMMARY**

The article analyzes the general principles of the development of malignant neoplasms and suggests that under the clinical picture of dental pulpitis, in some cases, dental pulp cancer may be hidden. This assumption is based, on the one hand, on the presence of stem cells in the dental pulp, and, on the other hand, on the frequency of precancerous processes – inflammation (acute and chronic pulpitis, periodontitis, inflammation of the tissues around the root), benign tumors (pulp polyp, the same hypertrophic pulpitis), traumatic damage to the tooth, constant external stimuli, including infectious factors (caries, cracked teeth, periodontal disease).

It has been shown that in order to confirm the development of malignant neoplasms in the dental pulp, it is necessary to conduct permanent micromorphological studies (general and immunohistochemical) in pulpitis. Of great importance are also genetic studies of the pulp by molecular biological methods (PCR, CISH, FISH), which make it possible to identify mutations that cause the development of a malignant tumor of the mesenchymal tissue.



## ზოგიერთი დატვირთვებისადმი ორგანიზაციის უეგზების ხანგრძლივობა სეგადასეგა სიმაღლეებზე გარჯოშის პირობებში

**დურმიშხან ჩიტაშვილი<sup>1</sup>, გურამ ბეჭაია<sup>2</sup>, ელენე კორინთელი<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი, თბილისი; <sup>2</sup> სსიპ ივ. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი; <sup>3</sup> საქართველოს სახელმწიფო ფიზიკური ადზრდისა და სპორტის სახსაკუთრებით კი თანამედროვე სპორტული ფიზიოლოგიის ერთ-ერთ უკელაზე აქტუალურ პრობლემათა რიცხვს,

ადამიანის ორგანიზმის კუნთური მუშაობისადმი ადაპტაციის, ფიზიკური დატვირთვების პირობებში დაფლილობისა და ადგენის მექანიზმების დადგენის საკითხები განეკუთვნება სპორტული ფიზიოლოგიის, განსაკუთრებით კი თანამედროვე სპორტული ფიზიოლოგიის ერთ-ერთ უკელაზე აქტუალურ პრობლემათა რიცხვს,

როგორც ცნობილია, ფიზიკური დატვირთვა წარმოადგენს სტრესულ გამდიზიანებელს, ფიზიკური გარჯიშის პროცესში ორგანიზმი სტრესის მდგრმარეობაში იმყოფება, რომლის მოქმედება დამოკიდებულია ფიზიკური დატვირთვის ინტენსივობაზე, ხანგრძლივობაზე, გარემო პირობებსა და გაწვრთნილობის დონეზე. თუ ფიზიკური დატვირთვა შეუჩევეველ პირობებში სრულდება, როგორიც არის ბაკურიანი, ცხრაწყარო და სხვ., სტრესის ფიზიკურ მსარეს ემოციური კომპონენტიც ემატება.

ევროპის, მსოფლიო და ოლიმპიური თამაშების დონეზე ჩატარებულმა სპორტული პაექრობების ანალიზმა გვიჩვენა, რომ ჯერ კიდევ ბევრი რამ აუცილებლად შესასწავლი და გასათვალისწინებელია ნაკრები გუნდების წევრთა სრულყოფილად მომზადების საკვანძო საკითხები.

დაკვირვებები ტარდებოდა საქართველოს ძიუდოისტორიან ნაკრები გუნდის წევრებზე ყველა საწვრთნო ეტაპის დროს ოთხი წლის განმავლობაში – ეს იყო თბილის, შავი ზღვა თუ ბაკურიანი.

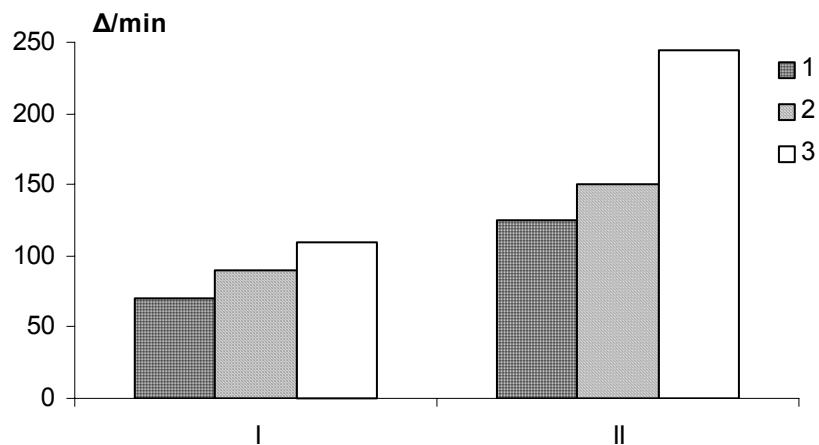
**საკვანძო სიტყვები:** ფუნქციური ძვრები, ფიზიკური მონაცემები, ზოგადი და სპეციალური გამძლეობა, ოლიმპიური ციკლი

ჩვენი კვლევის მიზანი იყო შეგვესწავლა ოთხწლიან საწვრთნელ პერიოდში ძიუდოისტორიან გაწვრთნილობის დინამიკა ფიზიკური მაჩვენებლების (ხელის

ძალა, წელის კუნთების ძალა, სტატიკური გამძლეობა, ზოგადი და სპეციალური გამძლეობა) და ფუნქციური ცვლილებების (ჰულსი, სუნთქვის სიხშირე, არტერიული სისხლის წნევის მაქსიმალური და მინიმალური დონე, ჰემოგლობინის პროცენტული შემცველობა სისხლში, სუნთქვისა და ამოსუნთქვის მაქსიმალური სიჩქარე). თბილისის და ბაკურიანის ვარჯიშისა და დასვენების პირობების გათვალისწინებით [7, 8].

### მასალა, კვლევის მეთოდები და უკლებები

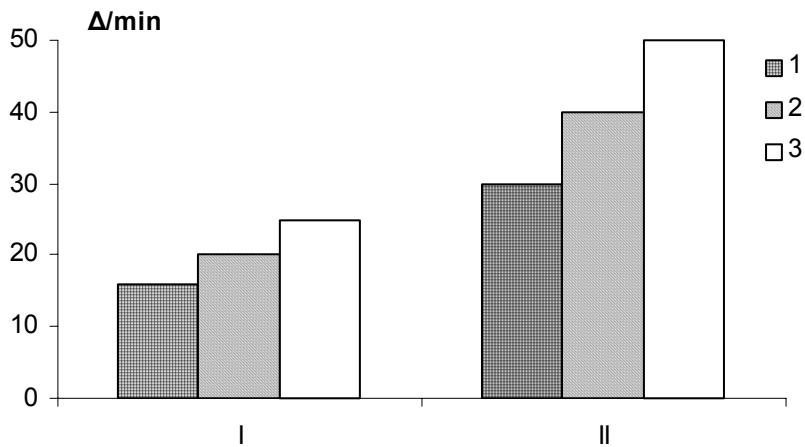
დაკვირვებები ტარდებოდა თბილისისა და ბაკურიანში მოსამზადებელი პერიოდის დასაწყისში. მონაცემების აღება ხდებოდა ვარჯიშების დაწყებამდე და მათი დასრულების შემდეგ. მიღებული შედეგების საფუძველზე დადგინდა ფონური მაჩვენებლები, რომლებიც მოყვანილია 1 და 2 დიაგრამებზე [2, 6].



დიაგრამა 1. მიუდოისტების გულის ცემის სიხშირე მოსვენებულ მდგომარეობაში (I) და კუნთური მუშაობის შემდეგ (II), მინიმალური (1), საშუალო (2) და მაქსიმალური (3) მაჩვენებელი

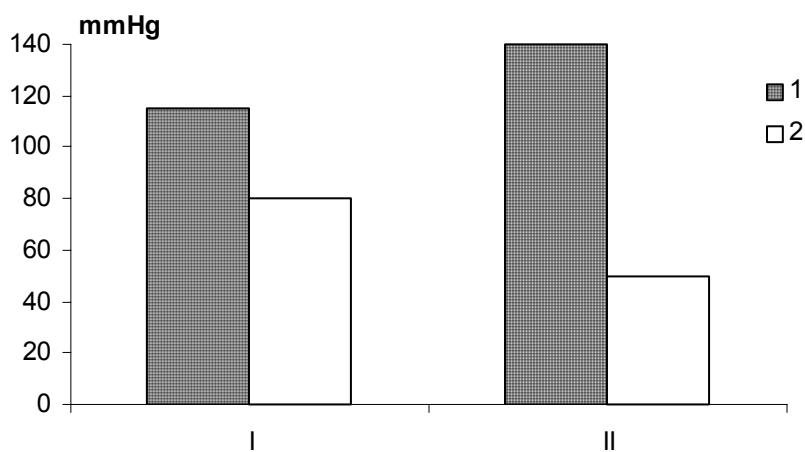
რაც შეეხება თბილისის პირობებში ვარჯიშისას ჰემოგლობინის პროცენტული შემცველობა საშუალოდ უდრიდა 14%-ს, საკონტროლო ვარჯიშების პირობებში ეს მაჩვენებელი გაიზარდა 16%-მდე, რაც მეტყველებს სპორტსმენთა ორგანიზმში სისხლმბადი თრგანოების ფუნქციის გაზრდასა და დეპონირებული სისხლის გადმოსვლაზე ცირკულაციის სისტემაში.

არტერიული სისხლის წნევის მაჩვენებლები სპორტსმენთა მოსვენებულ მდგომარეობასა და საკონტროლო ვარჯიშის შემდეგ მოცემულია მე-2 დიაგრამაზე (2). ამ შემთხვევაში გამოვლინდა დაჭვეითების ტენდენცია პნევმოტაქომეტრული მონაცემების მიხედვით, რაც მეტყველებს სუნთქვის თრგანოების და სუნთქვაში მონაწილე კუნთების ფუნქციის დაჭვეითებაზე [3].



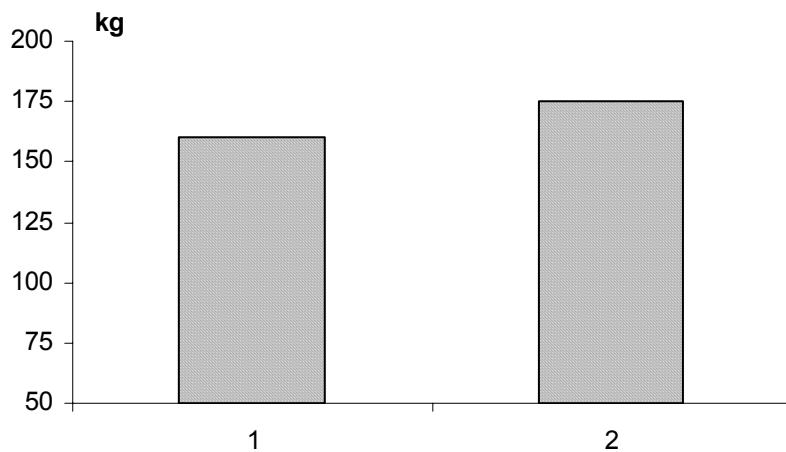
დიაგრამა 2. ძიუდოისტების სუნთქვის სიხშირე მოსვენებულ მდგომარეობაში ((I) და კუნთური მუშაობის შემდეგ (II). მინიმალური (1), საშუალო (2) და მაქსიმალური (3) მაჩვენებლები

რაც შეეხება სისხლის წნევის საშუალო მაჩვენებლებს სპორტსმენთა მოსვენებულ მდგომარეობაში და საკონტროლო ვარჯიშის შემდეგ, მოცემულია დიაგრამაზე 3. მოსვენებულ მდგომარეობასთან შედარებით საკონტროლო ჭიდაობის შემდეგ დაქვეითების ტენდენცია გამოვლინდა პეფორმაციურული მონაცემების სახით, რაც უნდა მიუთითებდეს სუნთქვის ორგანოების და სუნთქვაში მონაწილე კუნთქვის ფუნქციის შესუსტებაზე.



დიაგრამა 3. ძიუდოისტოა არტერიული წნევის მაქსიმალური (1) და მინიმალური (2) მნიშვნელობები მოსვენებულ მდგომარეობაში (I) და კუნთური მუშაობის შემდეგ (II)

მარჯვენა და მარცხენა ხელის მაქსიმალური ძალის საშუალო მაჩვენებლები მოსვენებულ მდგომარეობაში და საკონტროლო ჭიდაობის დასრულების შემდეგ ერთნაირია (დიაგრამა 4). განსხვავებულად გამოიყერება ხელის კუნთების ძალის მონაცემები: საკონტროლო ვარჯიშის შემდეგ საშუალო მონაცემებით. წელის კუნთების ძალა მოსვენებული მდგომარეობის მაჩვენებლებთან შედარებით 30 კგ-ით გაიზარდა (დიაგრამა 4).



დიაგრამა 4. ძიუდოისტების წელის კუნთების ძალა მოსვენებულ მდგომარეობაში (1) და ფიზიკური დატვირთვის შემდეგ (2)

უნდა აღინიშნოს, რომ მარჯვენა და მარცხენა ხელის მაქსიმალური ძალის საშუალო მაჩვენებლები მოსვენებულ მდგომარეობაში და საკონტროლო ჭიდაობის დასრულების შემდეგ პრაქტიკულად ერთნაირია, რაც მკვეთრად განსხვავდება წელის კუნთების მონაცემებისგან. ანალოგიური სურათი აქვთ მიღებული სხვა ავტორებს, რომლებიც დაკვირვებას ატარებდნენ სხვადასხვა გარემო პირობებში [4].

**შენიშვნა.** დაკვირვების პროცესში 25 სპორტსმენიდან 3 სპორტსმენს ახალი მოხდილი ჰქონდათ კოვიდ-19, რის გამოც მკვეთრად განსხვავდებოდნენ სხვა სპორტსმენების მონაცემებისგან. გადავწყვიტეთ მათი მონაცემები შესადარებლად არ შეგვეტანა ექსპერიმენტებში მონაწილე მირითადი ჯგუფის სპორტსმენებზე მიღებულ მონაცემებთან.

## დასპასია

საწვრთნო პერიოდში რეგისტრირებული ფიზიკური მაჩვენებლების შედარებისას გამოირკვა, რომ ხელისა და წელის კუნთების ძალა სპორტსმენის გაწვრთნილობის ხარისხთან დაკავშირებით პროგრესულად იზრდება. გაწვრთნილობასთან ერთად სპორტულ ფორმაში ყოფნის განსაზღვრა შესაძლებელია სტატიკური და სპეციალური მონაცემებით, რამაც საშუალება

მოგვცა გაგვეკეთებინა დასკვნა, რომ საკონტროლო ჭიდაობებს შორის რეაბილიტაციის გაუმჯობესების თვალსაზრისით უკეთეს საშუალებას წარმოადგენს სპორტული მასაჟი და ჩვენ მიერ მცენარეული კომპონენტებისგან სპეციალურად დამზადებული ხსნარი, რომელიც ეფექტურად აღადაგენს და ზრდის ძალას.

სპორტსმენებზე სისტემატური დაკვირვების შედეგად დეტალურად იქნა შესწავლილი მათი ინდივიდუალური თავისებურებანი, რომელიც საშუალებას იძლევა შეგადგინოთ სპორტსმენებისთვის ზოგადი და ინდივიდუალური დატვირთვის სასწავლო-საწვრთნელი გეგმა და ამასთან ერთად მოვახდინოთ მწვრთნელთა საბჭოზე დამტკიცებული გეგმის კორექცია [1].

სპორტსმენებზე მიღებული მონაცემების საშუალებით კორექტირდებოდა საწვრთნელი ციკლიც. ჩვენს შემთხვევაში საწვრთნელი ციკლის დროს ბოლო ორი წლის განმავლობაში ჩვენი რეკომენდაციის შედეგად სამჯერ იქნა გაგრძელებული (ერთიან თრ კვირამდე) საწვრთნელი ვარჯიშების ძირითადი პერიოდის ხანგრძლივობა. ჩვენი რეკომენდაციით სპორტსმენთა ინდივიდუალური მონაცემების გათვალისწინებით ცვლილებები იქნა შეტანილი კვების რეკომენდაციების და სხვ. [5].

ცნობილია, სპორტსმენის თუ რა მნიშვნელობა ენიჭება საწვრთნელი პროცესის დროულ კორექციას ფიზიკურ-ფუნქციური მდგომარეობის ოპტიმალური რეგულირებისთვის. აქედან გამომდინარე, მაღალი სპორტული მაჩვენებლების მისაღწევად. ამ თვალსაზრისით პრინციპული მნიშვნელობა აქვს იმ ფიზიოლოგიური პარამეტრების შერჩევას, რომელთა დინამიკა ადეკვატურად ასახავს სპორტსმენის ფიზიკურ და ფუნქციურ მდგომარეობას და, ამავე დროს, მათი აღრიცხვა დიდ სირთულეს არ წარმოადგენს.

ჩვენი კვლევის შემთხვევაში განვიხილავთ გულის ცემის სისშირეს. ჭიდაობის პროცესში აღრიცხული გულის ცემის სიხშირის მაქსიმალური მაჩვენებლისა და ხანგრძლივობის მიხედვით ფასდებოდა სპორტსმენის სპეციალური გამძლეობა.

## ლიტერატურა

1. რაზმაძე პ. ფიზიკური თვისებების და ფუნქციური მაჩვენებლების კორელაცია – პედაგოგიური კონტროლის ძირითადი საშუალება. საკანდიდატო დისერტაციის ავტორეფერატი, თბილისი, 2006.
2. ჩიგაშვილი დ. სპორტსმენთა კარდიო-რესპირატორული და საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემის ანალიზი ფიზიკური დატვირთვის პირობებში. სადოქტორო დისერტაციის ავტორეფერატი, თბილისი, 1991.
3. ჩიგაშვილი დ., კორინთელი გ. პასიური დასკვენების და სპორტული მასაჟის გამოყენება, როგორც მუშაობისუნარისობის აღდგენის საშუალება. წიგნში „არამედიკამენტოზური პრევენციის, თერაპიისა და რეაბილიტაციის აქტუალური საკითხები“, საქართველო, წენეთი, 2004, 91-93.

4. ჩიგაშვილი დ., ბექაია გ., კორინთელი გ., ბერიანიძე ნ. ექსპერიმენტული და კლინიკური მდგრადი მოწოდებისა, 2017, 3, 78-81.
  5. ჩიგაშვილი დ. სხვადასხვა გარემო პირობებში სპორტსმენთა ფიზიკური თვისებები და ფუნქციური მონაცემები. საერთაშორისო პრაქტიკული კონფერენციის – ბიომედიცინის თანამდერღვევა პრობლემები – მასალები, თბილისი, 2018, 15-18.
  6. მაჩარაშვილი დ., ჯახნაშვილი შ., ჩითაშვილი დ., შანიშაშვილი გ. Изменение мышечной силы и статической выносливости спортсменов в условиях среднегорья. Тбилиси, 1967, 48-52.
  7. Филин В.П. Теория и методика юношеского спорта. Москва, изд-во «Физкультура и спорт», 1967.
  8. ჩითაშვილი დ., მაჩარაშვილი დ., ჯახნაშვილი შ., შანიშაშვილი გ. Некоторые особенности динамики сердечных сокращений у спортсменов в условиях среднегорья В кн.: Особенности предстартовой подготовки спортсменов и соревнований в условиях среднегорья. Тбилиси, 1967, 82-86.

## **ДЛИТЕЛЬНОСТЬ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА К ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ В УСЛОВИЯХ ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ НА РАЗЛИЧНЫХ ВЫСОТАХ**

*Дурмишхан Читашвили<sup>1</sup>, Гурам Бекая<sup>2</sup>, Елене Коринтели<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Государственный университет Ильи, Тбилиси; <sup>2</sup> Центр экспериментальной биомедицины им. Ив. Бериташвили, Тбилиси, Грузия; <sup>3</sup> Грузинский государственный учебный университет физического воспитания и спорта, Тбилиси

## РЕЗЮМЕ

Вопросы установления адаптации к мышечной работе организма человека, усталости и механизма восстановления в условиях физических нагрузок, принадлежат к числу одной из самых актуальных проблем спортивной физиологии, особенно современной спортивной физиологии.

Как известно, физическая нагрузка является раздражителем стресса. При физических упражнениях организм человека находится в состоянии стресса, воздействие которого зависит от интенсивности физической нагрузки, ее продолжительности, условий внешней среды и уровня тренированности спортсмена. Если физические нагрузки выполняются в непривычных условиях, таких как Бакуриани, Цхрацкар и др., к стрессу также добавляется эмоциональный компонент.

Анализ спортивных соревнований, проведенных на уровне Европейских, Всемирных и Олимпийских игр, показал, что еще многое предстоит исследовать и учесть, принимая во внимание ключевые вопросы совершенной подготовки членов Национальных сборных.

Наблюдения велись на членах сборной дзюдоистов Грузии в течение четырех лет на всех этапах подготовки – в Тбилиси, Черное море или Бакуриани.

## DURATION OF ADAPTATION OF THE ORGANISM TO PHYSICAL LOADS UNDER CONDITIONS OF TRAINING AT DIFFERENT ATTITUDES

***Durmishkhan Chitashvili<sup>1</sup>, Guram Bekaya<sup>2</sup>, Elene Korinteli<sup>3</sup>***

<sup>1</sup> Ilia State University, Tbilisi, Georgia; <sup>2</sup> LEPL Ivane Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Tbilisi; <sup>3</sup> Georgian State Educational University of Physical Training and Sports, Tbilisi, Georgia

### SUMMARY

The problem of adaptation of human organism to muscular work, determination of fatigue and recovery mechanisms under the conditions of physical loads belongs to one of the most urgent problems of sports physiology especially modern sports physiology.

As is known, physical load is a stress stimulus. During physical training human organism is in a state of stress, the action of which depends on the intensity of physical load, its duration, conditions of the environment and a level of training. If physical load is performed in unusual conditions, such as Bakuriani, Tskhratskaro, etc., then an emotional component is also added to the stress.

The analysis of sports competition conducted at the level of European, World and Olympic Games has shown that there is still much to be studied and the key aspects of perfect training of the National team members should be taken into account.

The observations were performed on the members of the National Judo Team during four years at all training stages – in Tbilisi, the Black Sea or Bakuriani.



## ზერიტინი და ფარისებრი ჯირკვლის აუტომაზნირი დაგვადებები

**შორეული ძეგლიათ<sup>1,2</sup>, ლაბო ნიკოლეიშვილი<sup>2</sup>, ელიუნი შეროზია<sup>2</sup>,**  
**თამარ ჯახნიაშვილი<sup>2</sup>, ლიზა ფერერიშვილი<sup>1,2</sup>, ანა ყავლაშვილი<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> “დიაკორი” – დიაბეტის, ენდოკრინული და გულ-ფილტვის დაავადებების ცენტრი, თბილისი; <sup>2</sup> კავკასიის საერთაშორისო უნივერსიტეტი (ქსუ), თბილისი

კვლევის მიზანს შეადგენდა შრატში ფერიტინის დონესა და ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციას შორის კავშირის დადგენა ფარისებრი ჯირკვლის აუტომუნური დაავადებების მქონე ქალებში (ასაკი 18-65 წ.). ჩვენმა კვლევებმა აჩვენა, რომ მოზრდილებში რეკინის დეფიციტი გავლენას ახდენს ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციობაზე. შემცირებული ფერიტინის დონე დაბალი იყო იმ პაციენტებში, რომელთაც ჰქონდათ ანტისეულები დადებითი თირეოპეროქსიდაზას მიმართ (ანტი-TPO) და ანტისეულები თირეოგლობულინის მიმართ (ანტი-TG). ჩვენი საპილოტო კვლევა გვაძლევს საშუალებას ვიმსჯელოთ, რომ რენალეფიციტური ანემია არის პოტენციური რისკი ფარისებრი ჯირკვლის აუტომუნური დაავადებების განვითარებისთვის. უფრო მეტი დამაჯერებლობისთვის მიზანშეწონილია ანალოგიური კვლევის გაგრძელება.

**საკვანძო სიტყვები:** ფერიტინი, ფარისებრი ჯირკვლის აუტომუნური დაავადებები, რეკინის დეფიციტი, ანტისეულები თირეოპეროქსიდაზას მიმართ – TPOAb

კვლევის მიზანი იყო შრატში ფერიტინის დონესა და ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციას შორის კავშირის დადგენა ფარისებრი ჯირკვლის აუტომუნური დაავადებების მქონე პაციენტებში. ჩვენმა კვლევებმა აჩვენა, რომ მოზრდილებში რეკინის დეფიციტი გავლენას ახდენს ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციობაზე. შემცირებული ფერიტინის დონე დაბალი იყო იმ პაციენტებში, რომელთაც ჰქონდათ ანტისეულები დადებითი თირეოპეროქსიდაზას მიმართ (ანტი-TPO) და ანტისეულები თირეოგლობულინის მიმართ (ანტი-TG).

ფარისებრი ჯირკვლის პორმონები არეგულირებს მეტაბოლურ პროცესებს, რომლებიც აუცილებელია ნორმალური ზრდისა და განვითარებისთვის [1, 3, 8]. ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქციები ხშირია ზოგად პოპულაციაში

და ის მეორე ადგილზეა დიაბეტის შემდგებ, როგორც ყველაზე გავრცელებული მდგომარეობა, რომელიც გავლენას ახდენს ენდოკრინულ სისტემაზე [4]. ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადებები იწვევს ფარისებრი ჯირკვლის სპეციფიკური აუტოანტისხეულების წარმოქმნას: ანტისხეულები თირეოპეროქსიდაზას მიმართ (ანტი-TPO) და ანტისხეულები თირეოგლობულინის მიმართ (ანტი-TG). თირეოპეროქსიდაზა (TPO) არის უნიკალური ჰემ-ზე დამოკიდებული ფერმენტი, რომელიც საჭიროა ფარისებრი ჯირკვლის პორმონების სინთეზისთვის [2]. რკინის დეფიციტს აქვს მრავალი უარყოფითი გავლენა ფარისებრი ჯირკვლის მეტაბოლიზმზე. ანემია არის ხშირი, თუმცა ხშირად შეუფასებელი კლინიკური მდგომარეობა, რომელიც თან ახლავს ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებებს. ასევე, რკინადეფიციტურ ანემიას შეუძლია შეამციროს თირეოპეროქსიდაზას აქტივობა და ამით ხელი შეუშალოს ფარისებრი ჯირკვლის პორმონების სინთეზს. რკინის დეფიციტი იწვევს არაეფექტურ ერითროპოეზს და ამცირებს უანგბადის ტრანსპორტირებას სხვადასხვა ქსოვილებში, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს პიპოქსია და ფერმენტული აქტიობის დაქვეთება, მათ შორის ფერმენტებში, რომლებიც ხელს უწყობენ ფარისებრი ჯირკვლის მეტაბოლიზმს [7]. ფერიტინი არის უნივერსალური უჯრედშიდა ცილა, რომელიც მოქმედებს, როგორც რკინის გადამტანი. კვლევებმა აჩვენა, რომ ზრდასრულ მოსახლეობაში რკინის დეფიციტი გავლენას ახდენს ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციაზე [5,7].

შრომის მიზანი იყო შრატის ფერიტინის დონესა და ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციას შორის კავშირის შეფასება ქალებში.

## მასალა და მეთოდები

კვლევა ჩატარდა დიაბეტის, ენდოკრინული და გულ-ფილტვის დაავადებათა ცენტრში „დიაკორში“ 2022 წელს. გამოკვლეულია 18-65 წლის ასაკის 15 ქალი.

კვლევაში ჩატარული იყვნენ პაციენტები დადებითი ფარისებრი ჯირკვლის აუტოანტისხეულებით: ანტი-TPO და/ან ანტი-TG. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის კრიტერიუმების მიხედვით, ანემია განისაზღვრება, როგორც ჰემოგლობინის  $< 120$  გ/ლ, MCV  $< 76$  ფლ. ასევე თავისუფალი თიროქსინის (FT4) დონეები (ნორმალური დიაპოზონი 12-22 pmol/L), TSH (ნორმალური დიაპოზონი 0.27-4.0 mIU/L), შედეგები ზღვარზე ზემოთ (ანტი-TPO  $< 34$  IU/mL, ანტი-TG  $< 115$  IU/mL) ანტი-TPO და ანტი-TG ჩაითვალა დადებითად. TSH, FT4, ანტი-TPO, ანტი-TG და ფერიტინი განისაზღვრა ელექტროქემილუმინესცენციის იმუნოანალიზის კომერციული ნაკრების გამოყენებით (Roche Diagnostics, Cobas E411 ანალიზატორი, Hitachi, Japan). სისხლის ბიოქიმიური პარამეტრი – რკინა განისაზღვრა კოლორიმეტრული მეთოდით Cobas c111 ანალიზატორის გამოყენებით (Roche Diagnostics, შვეიცარია). შრატის ფე-

რიტინის დაბალი მნიშვნელობა ჩაითვალა  $< 13$  ნგ/მლ-ზე და შრატის რკინის ღონე –  $< 5.83$  მგმოლ/ლ. პემოგრამის პარამეტრები, მათ შორის პემოგლობინი (Hb), პემატოკრიტი (Hct) და საშუალო კორპუსკულური მოცულობა (MCV) გაზომილი იყო HumaCount-ით (Human Diagnostics Worldwide, გერმანია). სისხლის ყველა ნიმუში აღებულ იქნა თითოეული პაციენტისგან დილით და გამოკვლეულ იქნა სინჯის აღებიდან ერთ საათზე ნაკლებ დროში.

### სტატისტიკური ანალიზი

მონაცემები წარმოდგენილი იყო, როგორც საშუალო  $\pm$  სტანდარტული გადახრა ან მედიანა (მინიმალური-მაქსიმუმი) და სიხშირე (პროცენტი).

### შედეგები

კვლევაში ჩართული იყო 15 ქალი პაციენტი დადებითი ანტი-TPO და/ან ანტი-TG, საშუალო ასაკი იყო  $36.4 \pm 11.38$  წელი. პემოგლობინის საშუალო მაჩვენებელი იყო  $123.33 \pm 11.13$  გ/ლ; MCV  $< 85 \pm 4.10$  ფლ. ფერიტინის საშუალო მაჩვენებელი იყო  $17.09 \pm 12.73$  ნგ/მლ, შრატის რკინის საშუალო მაჩვენებელი –  $10.62 \pm 2.81$ . ანტი-TPO და ანტი-TG დადებით პაციენტებს აღნიშნებოდათ ფერიტინის დაბალი დონეები შემთხვევათა  $66.6\%-ში$  და პემოგლობინის დაბალი მაჩვენებელი –  $33.3\%-ში$ . ანტი-TPO და ანტი-TG დადებით პაციენტებს ჰქონდათ პემოგლობინის, რკინის, ფერიტინის, MCV პათოლოგიური მონაცემების მნიშვნელოვნად მაღალი სიხშირე ნორმალურ კონტროლთან შედარებით.

აღმოჩენილ იქნა ფერიტინის შემცირებული დონე ანტი-TPO და ანტი-TG დადებით პაციენტებში. შედეგებმა აჩვენა ფერიტინის დაბალი მაჩვენებლების უფრო მაღალი სიხშირე ფარისებრი ჯირკვლის აუტოანტისხეულების მქონე პაციენტებში საკონტროლო სუბიექტებთან შედარებით. დადგინდა მნიშვნელოვანი კორელაცია ანტისხეულები თიროიდპეროქსიდაზას მიმართ (ანტი-TPO) დონესა და შრატის ფერიტინის მნიშვნელობებს შორის. ჩვენი საპილოტო კვლევა გვაძლევს საშუალებას ვიმსჯელოთ, რომ რკინადეფიციტური ანემია არის პოტენციური რისკი ფარისებრი ჯირკვლის აუტომუნური დაავადების განვითარებისთვის. უფრო მეტი დამაჯერებლობისთვის მიზანშეწონილია ანალოგიური კვლევის გაგრძელება.

### ლიტერატურა

1. Brent G.A. J. Clin. Invest., 2012, 122, 3035-3043.
2. Carvalho D.P., Dupuy C. Molecular and cellular endocrinology, 2017, 458, 6-15.
3. Cheng S.Y., Leonard J.L., Davis P.J. Endocr. Rev., 2010, 31, 139-170.
4. ChutiaH., Bhattacharyya H., Ruram A.A. et al. Journal of Family Medicine and Primary Care, 2018, 7, 4.
5. Leqi HeChunmeiShen, ZhangY. et al. The Japan Endocrine Society, 2018, 65(1), 75-82.

6. KociŞ, KağanGungor K. et al. Journal of Experimental and Clinical Medicine, 2022, 39(1), 194-198.
7. Maldonado-Araque C., Valdés S., Lago-Sampedro A., LilloMuñoz J.A., Garcia-Fuentes E., Perez-Valero V. et al. Scientific reports, 2018, 8(1), 1-7.
8. Oetting A., Yen P.M. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab., 2007, 21, 193-208.

## **ФЕРРИТИН И АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**Шорена Дзвелаия<sup>1,2</sup>, Лали Николайшвили<sup>2</sup>, Елена Шерозия<sup>2</sup>,  
Тамар Кахниашвили<sup>1,2</sup>, Лиза Пеикришвили<sup>1,2</sup>, Ана Кавлашвили<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> “DiaCor” – Центр диабета, эндокринных и сердечно-легочных заболеваний, Тбилиси, Грузия; <sup>2</sup> Кавказский Международный университет, Тбилиси, Грузия

### **РЕЗЮМЕ**

Целю исследования было определение взаимосвязи между уровнями ферритина в сыворотке крови и функцией щитовидной железы у пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, а также оценить взаимосвязь между уровнями ферритина в сыворотке крови и функцией щитовидной железы у женщин в возрасте 18-65 лет. Наши исследования показали, что дефицит железа влияет на функцию щитовидной железы у взрослых. Было обнаружено снижение уровня ферритина у пациентов с положительной реакцией на антитела к тиреопероксидазе (Анти-ТГО) и антитела к тиреоглобулину (Анти-ТГ). Пилотное исследование позволяет сделать вывод, что железодефицитная анемия является потенциальным фактором риска развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Для более убедительных результатов целесообразно продолжить аналогичные исследования.

## **FERRITIN AND AUTOIMMUNE THYROID DISEASES**

**Shorena Dzvelaia<sup>1,2</sup>, Lali Nikoleishvili<sup>2</sup>, Elene Sherozia<sup>2</sup>, Tamar Kakhniashvili<sup>1,2</sup>,  
Liza Peikrishvili<sup>1,2</sup>, Ana Kavlashvili<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> “DiaCor” – The Center for Diabetes, Endocrine and Cardiopulmonary diseases, Tbilisi, Georgia; <sup>2</sup> Caucasus International University (CIU), Tbilisi, Georgia

### **SUMMARY**

This study aimed to determine the relationship between serum ferritin levels and thyroid function in patients with autoimmune thyroid diseases. Our objective was to assess the relationship between serum ferritin levels and thyroid function in women aged 18-65. Our studies have indicated that iron deficiency affects thyroid function in adults. We found reduced ferritin levels in TPOAb and TGAb positive patients. The pilot study allows us to conclude that iron deficiency anemia is a potential risk factor for the development of autoimmune thyroid disease. A more convincing results is advisable to continue similar research.

## საყლაპავის ატრეზიის ოპერაციის შემდგომი სტრიქტურა და მისი მძღოლებები

**ზურაბ ძაბაგა, მანანა გომირგობიანა, ერეკლე მოხაძე**  
 დავით აღმაშენებლის სახელობის უნივერსიტეტი, თბილისი

პალლაპავის მიზანს წარმოადგენს საყლაპავის ატრეზიის ოპერაციის შემდეგ განვითარებული საყლაპავის სტრიქტურის მართვა. კვლევა ჩატარებულია საყლაპავის ატრეზიის ოპერაციის შემდგომ განვითარებული საყლაპავის სტრიქტურის მქონე 24 პაციენტზე 2017 წლის იანვრიდან 2021 წლის აგვისტომდე.

პაციენტების ოპერაციის შემდგომ განვითარებული საყლაპავის სტრიქტურის მართვა მიმდინარეობდა საყლაპავის ბუჟირებით, მისი გაფართოებით, საყლაპავის ბალონდილატირებით და ოპერაციული ჩარევით. ჩვენ მიერ მიღებულ იქნა საყლაპავის სტრიქტურის მართვის საუკეთესო გარიანტი – საყლაპავის ბალონდილატირება, საყლაპავის სტენტირება.

ჩარევის მთავარ უპირატესობას წარმოადგენს ხანმოკლე პროცედურები, ზოგადი ანესტეზიის დროის მკვეთრი შემცირება და კლინიკურად პოზიტიური შედეგი.

დასკვნა. საყლაპავის ატრეზიის ოპერაციის შემდგომი სტრიქტურის შემთხვევაში რეკომენდებულია ბალონდილატირება და სტენტირება.

**საკვანძო სიტყვები:** საყლაპავის ატრეზია, ბუჟირება, ბალონდილატირება და სტენტირება

საყლაპავის ატრეზია არის ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი პათოლოგია თანდაყოლილ ანომალიებს შორის. საქართველოში ყოველწლიური შემთხვევების რიცხვი არის 1:2500-5000 ცოცხლადშებილი ბავშვი.

განვითარებულ ქვეყნებში საყლაპავის ატრეზიის დროს გადარჩენის სიხშირე 90%-ს აღწევს. განვითარებად ქვეყნებში მათი გადარჩენის სიხშირე შეადგენს 50%-დან 80%-მდე. გართულებების ძირითადი მიზეზებია: ინფექცია, ქირურგიული ტაქტიკის ხარვეზი, არასაკმარისი პოსტოპერაციული მენეჯმენტი [8, 9].

განსაკუთრებით აღმოფხვდებოს გართულებები პოსტოპერაციულ პერიოდში, რაც განაპირობებს მათი აღმოფხვრისთვის გზების მიების აუცილებლობას.

ჩვენს მიზანს წარმოადგენს პოსტოპერაციული გართულებების მინიმუმამდე დაყვანა პაციენტებში.

საყლაპავის ატრეზიის ოპერაციისშემდგომი პერიოდის გართულებების სიხშირე დამოკიდებულია პათოლოგიის სხვადასხვა ფორმებთან.

მნიშვნელოვანია სწორი ქირურგიულ ტექნიკა, საყლაპავის პროქსიმალური და დისტალური ნაწილების მობილიზაცია, საყლაპავის სისხლმომარაგების დარღვევის მინიმიზაცია, ქირურგის შესაბამისი გამოცდილება. ყველა ზემოჩამოთვლილი ფაქტორი ხელს შეუწყობს პოსტოპერაციული გართულებების შემცირებას.

ტრაქეო-ეზოფაგალური რეციდიული ფისტულის ალბათობის შემცირება შესაძლებელია ვენა აზიგოსის შენარჩუნებით და საყლაპავის სრული მობილიზაციით.

საყლაპავის ატრეზიის დროს მნიშვნელოვანია მისი ეზოფაგო-ეზოფაგოანასტომოზის დადების დროს საყლაპავის სტრიქტურის განვითარების უმთავრესი მიზეზის – დაჭიმულობის მაქსიმალური კონტროლი [2, 7].

საყლაპავის ატრეზიის ოპერაციისშემდგომი სტრიქტურის მკურნალობაში გამოიყენება საყლაპავის სტრიქტურის მართვა საყლაპავის ბალონირების და საყლაპავის ბუჟირების საშუალებით; საყლაპავის ატრეზიის სტრიქტურის მართვა საყლაპავის ბალონირებით და საყლაპავის სტენტირებით; ოპერაციული ჩარევა საყლაპავის სტრიქტურის რეზექციით.

## მასალა და მთოლება

რეტროსპექტული კვლევა ჩატარდა პაციენტებთან დიაგნოზით – საყლაპავის ატრეზიის ფისტულოვანი ან უფისტულო ფორმა.

საყლაპავის ატრეზიის ოპერაციისშემდგომ პერიოდში შესწავლილია 24 პაციენტი, რომელთაც მყარი საკვების მიღება არ შეეძლოთ – 15 ვაჟი და 9 გოგონა, მათგან 16 პაციენტს ჰქონდა გასტროსტომა, დანარჩენი 8 პაციენტი საკვებს იღებდა ნაზოგასტრალური ზონდის საშუალებით. გესტიციური ასაკი იყო 31 კვირიდან 39 კვირის ჩათვლით, წონა დაბადებისას – 1100-დან 3400 გრამამდე.

საყლაპავის ატრეზიის ფორმების მიხედვით, საკვლევი პაციენტებიდან 20 იყო ტიპი C საყლაპავის ატრეზია დისტალური ტრაქეო-ეზოფაგალური ფისტულით, 3 პაციენტი – ტიპი A – საყლაპავის ატრეზია ფისტულის გარეშე, 1 პაციენტი ტიპი D – საყლაპავის ატრეზია პროქსიმალური და დისტალური.

## შედეგები და მათი განხილვა

პაციენტთა განაწილება სქესის მიხედვით მოცემულია ცხრილში 1.

ცხრილი 1

### პაციენტთა განაწილება სქესის მიხედვით

ქირურგიული ჩარევა	სქესი	
	გაუ	გოგონა
საყლაპავის ატრეზიის ბალონირება და ბუჟირების შერწყმა	4 (16.7%)	2 (8.3%)
სტრიქტურის სრული ამოკვეთა	4 (16.7%)	2 (8.3%)
საყლაპავის ენდოსკოპიური ან/და ფლუოროსკოპიული კონტროლის ქვეშ ჩატარებული საყლაპავის ბალონდილატირება	7 (29.2)	5 (20.8)
p	>0.05	

სქესის მიხედვით ჯგუფებს შორის განსხვავება არ აღინიშნა.

არსებობს რამდენიმე გზა საყლაპავის ატრეზიის ოპერაციის შემდგომი სტრიქტურის მკურნალობისთვის. პაციენტს აქვს საშუალება მაქსიმალურად შეძლოს თავისუფალი კვება, სრულიად უზრუნველყოს სტრიქტურით განპირობებული დისფაგიის აღმოფხვრა.

ერთმანეთს ვადარებოთ საყლაპავის სტრიქტურის მკურნალობის სამ მეთოდს – საყლაპავის ატრეზიის ბალონირება და ბუჟირების შერწყმა ( $n = 6$ ), სტრიქტურის სრული ამოკვეთა ( $n = 6$ ), საყლაპავის ენდოსკოპიური ან/და ფლუოროსკოპიული კონტროლის ქვეშ ჩატარებული საყლაპავის ბალონდილატირება ( $n = 12$ ) (ცხრილი 2).

განვიხილოთ თითოეულის ტექნიკური და შედეგობრივი მხარე, ჩარევის სახეობა და სისშირე სტრიქტურის შემდეგ მოცემულია ცხრილში 2.

### საყლაპავის ატრეზიის ბალონირება და ბუჟირების შერწყმა

ატრეზიის შემდგომი სტრიქტურის დროს მაქსიმალური სიზუსტით შეგვიძლია ვისარგებლოთ საყლაპავის ენდოსკოპიური ან ფლუოროსკოპიული კონტროლის ქვეშ შესრულებული საყლაპავის ბალონირებით, რომლის საშუალებით ჩვენ შეგვიძლია საყლაპავის ბალონი მოვათავსოთ საყლაპავის სტრიქტურის საპროექციო არეში და წნევის კონტროლის ქვეშ ჩავატაროთ საყლაპავის ბალონდილატირება [1, 4]. საყლაპავის ბალონდილატირების დადებით მხარეებს წარმოადგენს ვიზუალური კონტროლი საყლაპავის დაზიანების თავიდან ასაცილებლად, რომელიც შუასაყარის ინფექციის მაღალ რისკს წარმოადგენს, ასევე სისხლდენას სტრიქტურის

არედან, ბალონის მაღალი წნევის შექმნის შემთხვევაში ხდება საყლაპავის სტრიქტურის მექანიკური დაზიანება და გაგლეჭა.

ცხრილი 2

### ჩარევის სახეობა და სიხშირე სტრიქტურის შემდეგ

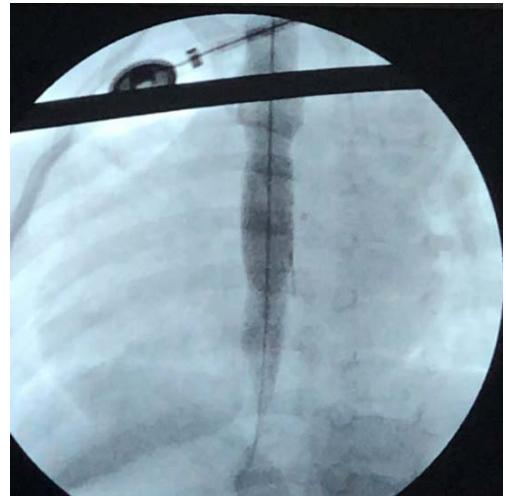
		საყლაპავის ატრეზის ბალონირება და ბუჟირების შერწყმა	სტრიქტურის სრული ამოკვეთა	საყლაპავის ენდო-სკოპიური ან/და ფლუოროსკოპიული კონტროლის ქვეშ ჩატარებული საყლაპავის ბალონდილატირება და სტენტირება
n		6	6	12
ჩარევის სიხშირე	ბალონირება	0 (0%)	0 (0%)	3 (25%)
	ბუჟირების რაოდენობა	58	58	0(0%)
გართულება	პერფორაცია	4 (66.7%)	0 (0%)	2 (16.7%)
	საყლაპავის ჯიბე	0 (0%)	1 (16.7%)	0 (0%)
ოპერაციული ჩარევა	პერფორაციის გამო	4 (66.7%)	0 (0%)	0 (0%)
	ოპერაცია ჯიბის გამო	0 (0%)	1 (1.7%)	0 (0%)
	სტენტი	0 (0%)	0 (0%)	4 (33.3%)
სტრიქტურა 1 წლის შემდეგ		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

საყლაპავის ატრეზის შედეგად განვითარებული საყლაპავის სტრიქტურის ბალონირება წარმოადგენს პირველ ეტაპს საყლაპავის გაფართოებაში. ჩატარებული ბალონირების შემდეგ დგება ბუჟირების ჩატარების საკითხი. ბუჟირებით საყლაპავის ბალონდილატირებას გააჩნია დადებითი და უარყოფითი მხარეები. მისი დადებითი მხარეა საყლაპავის გაფართოება, რომელიც პაციენტს აძლევს საშუალებას ყოველდღიურად მიიღოს მეტი საპერსი, ასევე საყლაპავის ბუჟირება შეიძლება გაპეთდეს ზოგადი ანესოფენის გარეშე, ყოველდღიურ რეჟიმში.

რაც შეეხება მის უარყოფით მხარეს – ეს არის საყლაპავის ბუჟირების ყოველდღიური გამოყენება, მისი ხშირი გამოყენება პაციენტისთვის და მისი მშობლებლისთვის უდიდეს ფსიქოლოგიურ სტრესს ქმნის.



სურ. 1. პაციენტი საყლაპავის სტრიქტურით



სურ. 2. ბალონირების შემდეგ.

საყლაპავის ბუჟირების უკონტროლო კეთება (მისი კონტროლი ფაქტიურად შეუძლებელია) საბოლოოდ ზრდის საყლაპავის ჯიბის განვითარების სიხშირეს, მისი პერფორაციის და ინფიცირების რისკს და ასევე საყლაპავის მექანიკური გადიზიანების და დაზიანების რისკს.

საყლაპავის ბალონდილატირება და საყლაპავის ბუჟირება ჩაუტარდა 6 პაციენტს (4 – მამრობითი, 2 – მდედრობითი სქესის). საყლაპავის ბუჟირების მაღალი რისკის გამო, ყველა პაციენტთან საყლაპავის ბუჟის მრავლობითი გამოყენების პროცესში ერთხელ მაინც ხდებოდა ბუჟით საყლაპავის მთლიანობის დარღვევა. პერფორაციის გამო 4 პაციენტს ჩაუტარდა ოპერაციული ჩარევა, ამოიკვეთა საყლაპავის სტრიქტურა, დაედო ეზოფაგო-ეზოფაგო-ანასტომოზი, ხოლო ორი პაციენტი გადაყვანილ იქნა გასტროსტომით კვებაზე. მეება გრძელდებოდა 7 დღის მანძილზე, პაციენტი საკვებს იღებდა მხოლოდ გასტროსტომის საშუალებით, მეშვიდე დღეს ფლუოროსკოპის კონტროლის ქვეშ, კონტრასტული კვლევის შემდეგ პაციენტი კვლავ გადავიდა სანგრძლივ ბუჟირებაზე 1 წლის ასაკამდე.

არსებული დაკვირვება გვაძლევს ინფორმაციას, რომ საყლაპავის ბალონირება წარმოადგენს შედარებით უსაფრთხო მეთოდს, ვიდრე საყლაპავის ბუჟირება, გასათვალისწინებელია ბუჟირების გამოყენების მკვეთრად მაღალი სიხშირე, რაც ბუჟს მაღალი დაზიანების გამომწვევ რისკის ჯგუფში აყენებს.

საყლაპავის ატრეზიისშემდგომი სტრიქტურის მკურნალობის ერთ-ერთ უსაფრთხო მეთოდს წარმოადენს საყლაპავის ენდოსკოპიური ან/და ფლუო-

როსკოპიული კონტროლის ქვეშ ჩატარებული საყლაპავის ბალონდილატირება [3, 5].

საყლაპავის ბალონდილატირების გამოყენების სიხშირის გამო მის მიერ საყლაპავის ბალონირებით მიყენებული ზიანი მკვეთრად შემცირებულია ვიზუალური კონტროლის გათვალისწინებით. საყლაპავის ბალონდილატირება ტარდება ენდოსკოპის ან/და ფლუოროსკოპის კონტროლის ქვეშ. საყლაპავის ბალონდილატირება ვიდეოკონტროლის საშუალებით გაივლის საყლაპავის სტრიქტურის ანატომიურ მდებარეობას, რომლის დროს წნევის კონტროლით ხდება მისი გაბერვა 1 სმ დიამეტრის ზომამდე. აუცილებელია გათვალისწინებულ იქნას საყლაპავის ასაკობრივი დიამეტრი პაციენტის ზომის და წონის გათვალისწინებით.

არსებული ჩარევები ჩატარებულია 12 პაციენტზე (7 – მამრობითი, 5 – მდედრობითი სქესის), რომელთაგან 2 პაციენტს საყლაპავის ბალონირების შემდეგ განუვითარდა საყლაპავის მთლიანობის დარღვევა. ეს გართულება დიაგნოსტირდება პროცედურის დამთავრების შემდეგ საყლაპავის რენტგენოკონტრასტული კვლევით. იმ შემთხვევაში, თუ კონტრასტი ტოვებს საყლაპავის საზღვრებს, ისმება საყლაპავის პერფორაციის დიაგნოზი. მნიშვნელოვანია ვიზუალურად შეფასდეს, თუ რა რაოდენობის კონტრასტი ტოვებს საყლაპავის საზღვრებს. არსებული გართულების შემთხვევაში პაციენტს საკვები პირიდან არ ეძლევა და ხდება დაკვირვება დინამიკაში ანტიბიოტიკოთერაპიის ფონზე, ასევე წარმოებს ანალიზების კონტროლი. პაციენტთან საჭირო გახდა ჩატარებულიყო რენტგენოკონტრასტული კვლევა დაზიანებიდან მე-7-ე დღეს საყლაპავის მთლიანობის აღდგენის შემდეგ. პაციენტებს მიეცათ პირიდან კვების საშუალება, მათ შორის ორ პაციენტს დასჭირდა ხანგრძლივი ბალონირება, ბალონირების მაქსიმალური რიცხვი ერთ-ერთ პაციენტთან შეადგენდა 22-ს.

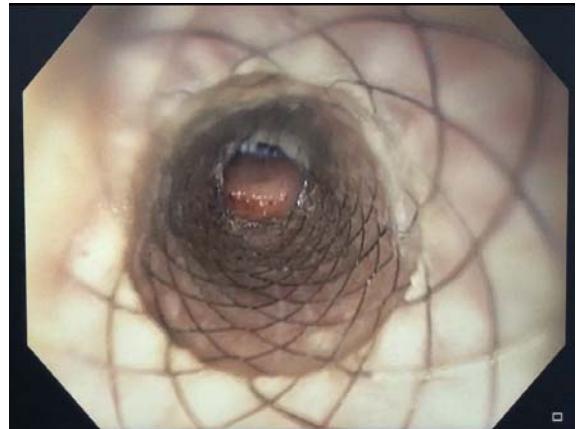
პაციენტებს ჩავუუნეთ საყლაპავის პედიატრიული სტენტი. იგი წარმოადგენს სილიკონით დაფარულ გაუწოვად სტენტს, რომლის ჩავენების გადა განისაზღვრა საყლაპავში მისი შეგუების გათვალისწინებით. 1 პაციენტის შემთხვევაში ენდოსკოპიური კონტროლით 1 წლის ასაკში ამოღებულ იქნა სტენტი. ადნიშნულ პაციენტთან ერთი წლის თავზე სტრიქტურა სრულად გამქრალი იყო, საყლაპავის სტენტის ზედაპირს აღენიშნებოდა სტენტის ანალოგიური ნაჭდევები, საყლაპავი იყო მკვეთრად პიპერებიული, ანთებადი. ამ პაციენტთან ჩატარდა ეზოფაგიტის საწინააღმდეგო მკურნალობა. მკურნალობიდან სამი კვირის თავზე ჩატარებული ენდოსკოპიური კვლევის შედეგად პაციენტთან სტრიქტურა პრაქტიკულად ლიკვიდირებულია, საყლაპავი ფუნქციონირდა (სურ. 3, 4, 5).

საყლაპავში სტენტის არსებობის დროის განსაზღვრაში განსაკუთრებული როლი შეასრულა ერთ-ერთმა გაუთვალისწინებულმა შემთხვევამ, როცა პაციენტის ძლიერი დისკომფორტის გამო – დაუსრულებელი გულისრევა,

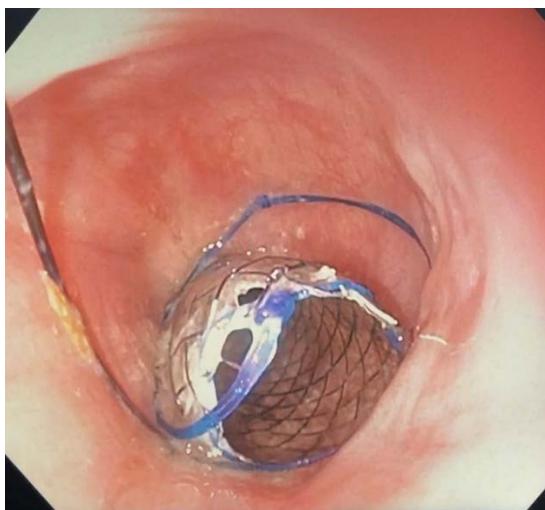
დებინება, დისფაგია მიუხედავად მისი მკურნალობისა, ამოვილეთ საყლა-პავში ჩადგმული სტენტი.



სურ. 3. პაციენტი სტრიქტურით



სურ. 4. სტენტირების შემდეგ



სურ. 5. სტენტირების შემდეგ

სტენტი ამოღებულ იქნა ჩადგმიდან მეხუთე დღეს, რომლის შემდეგ პაციენტთან საყლაპავის ბალონირება არ დაგჭირებულია 8 თვის მანძილზე. გათვალისწინებულ იქნა რა, რომ მცირე დროით სტენტის გამოყენებით მიღწეულია 8-თვიანი შედეგი, მოგვეცა საშუალება სტენტის დგომა მცირევადიანი გაგვეხადა. ორ პაციენტთან სტენტირება მოხდა ენდოსკოპის კონტროლის ქვეშ, პაციენტების პოსტსტენტური მდგომარეობა დამაკმაყოფილებელი იყო. პაციენტებს არ აღენიშნებოდათ არავითარი ჩივილები. საკონტროლი კვლევაზე სამი კვირის შემდეგ ვიზუალურად სტენტის

მდებარეობა დამაქმაყოფილებელია, სტრიქტურა – ლიკვიდირებული, საყლაპავის სტენტის ზედაპირზე აღინიშნებოდა სტენტის ანალოგიური ნაჭდევები. ამოღებულ იქნა სტენტი, დაკვირვება გრძელდება და პაციენტები სტენტის ამოღებიდან 1 წლის და 5 თვის თავზე არ საჭიროებენ არც ბალონირებას და არც სტენტირებას. სტენტირება ჩაუტარდა 4 პაციენტს, დარჩენილ 8 პაციენტს დასჭირდა 3 და ნაკლები რაოდენობის საყლაპავის ბალონირება.

### **სტრიქტურის სრული ამოღეთა**

კვლევა ჩატარდა 6 პაციენტზე (4 – მამრობითი, 2 – მდედრობითი სქესის), სტრიქტურის გამო ოპერაციული ჩარევები ჩატარებულ იქნა სხვადასხვა პერიოდების მანძილზე. კვლევის შედეგად მივიღეთ შემდეგი: 5 პაციენტს დასჭირდა მხოლოდ ერთი ოპერაციული ჩარევა, არსებული სტრიქტურის სრული ამოკვეთა და საყლაპავის მობილიზების გარეშე დაედო ეზოფაგო-ეზოფაგო-ანასტომოზი. საყურადღებო ფაქტია, რომ ამ პაციენტებთან საყლაპავის დაჭიმვის არც ერთი შემთხვევა არ აღინიშნა, რაც გვაძლევს საშუალებას ვიგარაუდოთ განმეორებითი ოპერაციის შესაძლებლობა ამ 5 პაციენტთან. ერთ პაციენტს დასჭირდა მესამე თანამდებობის განმეორებითი სტრიქტურის გამო, არამედ საყლაპავის ჯიბის წარმოქმნის გამო.

ზემოაღნიშნული ტექნიკის დადებითი და უარყოფითი მხარეები საკმაოდ მრავალფეროვანია. დადებით მხარეს წარმოადგენს სტრიქტურის გაქრობის მაღალი მაჩვენებელი, რაც იძლევა საშუალებას ყველა ჩატარებული ოპერაციის შედეგი დადებითად შეფასდეს. უარყოფითი მხარეებია: ოპერაციული ჩარევის სირთულე, როგორიც არის რეთორაკოტომია, უფრო დიდი განაკვეთი, ქსოვილების და კუნთების უფრო მეტი დაზიანება, პლევრული სივრცის გახსნის დროს ფილტვის დაზიანების მაღალი რისკი, სისხლდენის, ინფექციის მაღალი რისკი, შეხორცებების განვითარების გამო ვაგუსის დაზიანების მაღალი რისკი, საყლაპავის მობილიზების სირთულე, საყლაპავის ანასტომოზის შეხორცებითი პროცესი. მიუხედავად ჩამოთვლილი რისკებისა, ამ კვლევით დასტურდება რეოპერაციის უდიდესი როლი საყლაპავის ატრეზიის შემდგომი სტრიქტურის ლიკვიდირების პროცესში [10].

კვიქრობთ, ჩვენ მიერ ჩატარებული კვლევის შედეგების გათვალისწინებით შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ საყლაპავის სტრიქტურის პოსტოპერაციულ მართვაში განსაკუთრებული როლი შეიძლება მივანიჭოთ საყლაპავის ბალონდილატირებას მისი ვიზუალური, ენდოსკოპიური და ფლუოროსკოპიული კონტროლის გათვალისწინებით, მკვეთრად მცირდება საყლაპავის მთლიანობის დარღვევის რისკი, რაც განსაკუთრებულად მნიშვნელოვანია ბუჟირებასთან შედარებით.

ოპერაციული ჩარევა წარმოადგენს საყლაპავის სტრიქტურის მკურნალობის ერთ-ერთ საუკეთესო მეთოდს შედეგის ოპტიმიზაციის თვალსაზ-

რისით. განსაკუთრებულ ყურადღებას იქცევს ოპერაციის შემდგომი რისკების მაღალი სიხშირე, რაც ამ კვლევით იმ გადაწყვეტილების მიღების საშუალებას გვაძლევს, რომ არსებული მეთოდი ოქროს სტანდარტად არ მივიჩნიოთ.

მიღებულია საყლაპავის ბალონდილატირების შედეგი, რომელიც უკეთდება საყლაპავის სტრიქტურის მქონე პაციენტებს. პაციენტებს, რომელსაც საყლაპავის სტრიქტურა სამჯერ განუვითარდა, შედეგის არდადგომის შემთხვევაში უკეთდება საყლაპავის სტენტირება, რომელიც გავაძლევს საშუალებას სტენტის სამკვირიანი დგომის შემდეგ გვქონდეს მინიმუმ 8-თვიანი და მეტი ჯანმრთელი ფანჯარა. ეს კი მკვეთრად აუმჯობესებს როგორც პაციენტის, ასევე მისი მშობლების ცხოვრების ხარისხს.

უოველივე ზემოთქმულის გათვალისწინებით, საყლაპავის სტრიქტურის დროს საყლაპავის ბალონდილატირება გამოყენებულ უნდა იქნას 3-ჯერ. მნიშვნელოვანია დაკვირვება საყლაპავის ბალონდილატირების შემდგომ პერიოდზე. იმ შემთხვევაში, თუ საყლაპავის ბალონდილატირება უშედგებოა, რეკომენდებულია ენდოსკოპით ჩაიდგას საყლაპავის სტენტი ზომით 10 მმ, სიმპტომების არარსებობის შემთხვევაში 3-4 კვირაში უნდა ჩატარდეს სტენტის ამოდების პროცედურა. პოსტპროცედურული კონტროლი დამოკიდებულია პაციენტის და მშობლის ჩივილებსა და უოველდღიური დაკვირვების შედეგად გამომჟღავნებულ სიმპტომებზე, კვლევა პროცედურის შემდეგ საჭიროების მიხედვით საყლაპავის კონტრასტული კვლევით ფლუოროსკოპიულ რეჟიმში.

## დასტვა

საყლაპავის ატრეზიის ოპერაციის შემდგომი სტრიქტურის შემთხვევაში რეკომენდებულია ბალონდილატირება და სტენტირება.

## ლიტერატურა

1. Baird R., Lal D.R., Ricca R.L., Diefenbach K.A., Downard C.D., Shelton J., Sømme S., Grabowski J., Oyetunji T.A., Williams R.F., Jancelewicz T., Dasgupta R., Arthur L.G., Kawaguchi A.L., Guner Y.S., Gosain A., Gates R.L., Sola J.E., Kelley-Quon L.I., St Peter S.D., Goldin A. J. Pediatr. Surg., 2019, 54 (4), 675-687.
2. Bogusz B., Patkowski D., Gerus S., Rasiewicz M., Górecki W. J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech., 2018, 28 (12), 1510-1512.
3. Dall'Oglio L., Caldaro T., Foschia F., Faraci S., di Abriola G., Rea F., Romeo E., Torroni F., Angelino G., De Angelis P. World J. Gastrointest. Endosc., 2016, 25, 8 (4), 212-9.
4. Harne S., Pathak M., Rattan K.N. J. Neonatal. Surg., 2017, 1, 6 (1), 9.
5. Marinschek S., Pahsini K., Aguiriano-Moser V., Russell M., Plecko B., Reininghaus E.Z., Till H., Dunitz-Scheer M. Eur. J. Pediatr., 2020, 179 (11), 1729-1737.
6. Parolini F., Boroni G., Stefani S., Agapiti C., Bazzana T., Alberti D. World J. Gastrointest. Endosc., 2014, 16, 6 (10), 482-7.

7. Sakamoto N., Mitsuzuka K., Kanno Y., Hayashi M., Goto Y., Ueno S., Ishimoto H. Tokai J. Exp. Clin. Med., 2019, 20, 44 (2), 31-33.
8. Svetanoff W.J., Zendejas B., Smithers C.J., Prabhu S.P., Baird C.W., Jennings R.W., Hamilton T.E. J. Pediatr. Surg., 2020, 55 (7), 1302-1308.
9. van der Zee D.C., Bagolan P., Faure C., Gottrand F., Jennings R., Laberge J.M., Martinez Ferro M.H., Parmentier B., Sfeir R., Teague W. Frontiers in pediatrics, 2017, 31, 5, 63.
10. Yang C.F., Soong W.J., Jeng M.J., Chen S.J., Lee Y.S., Tsao P.C., Hwang B., Wei C.F., Chin T.W., Liu C. J. Chin. Med. Assoc., 2006, 69 (7), 317-21.

## **РАЗВИТИЕ СТРИКТУРЫ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ПО ПОВОДУ АТРЕЗИИ ПИЩЕВОДА И ЕЕ ЛЕЧЕНИЕ**

*Зураб Дзидзава, Манана Гиоргобiani, Эрекле Мосидзе*

Университет им. Давида Агмашенебели, Тбилиси Грузия

### **РЕЗЮМЕ**

Цель исследования – лечение структур пищевода, развившихся после операции по поводу атрезии пищевода. Исследование проводилось на 24 пациентах со структурой пищевода, развившейся после операции по поводу атрезии пищевода с января 2017 года по август 2021 года.

Структуры пищевода, развившиеся после операции у больных, купировали бужированием пищевода, баллонированием пищевода, его расширением, баллонной дилатацией пищевода и оперативным вмешательством. Нами был выбран оптимальный вариант лечения структур пищевода, баллонная дилатация пищевода, стентирование пищевода.

Основными преимуществами вмешательства являются короткие процедуры, резкое сокращение времени общей анестезии и высокий клинический результат.

**Заключение.** в случае послеоперационной структуры атрезии пищевода рекомендованы баллонная дилатация и стентирование.

## **DEVELOPMENT OF STRICTURE AFTER ESOPHAGEAL ATRESIA SURGERY AND ITS TREATMENT**

*Zurab Dzidzava, Manana Giorgobiani, Erekle Mosidze*

University of David Aghmashenebeli, Tbilisi, Georgia

### **SUMMARY**

The aim of the study was the treatment of esophageal strictures that developed after surgery for esophageal atresia. The study was conducted in 24 patients with esophageal stricture that developed after surgery for esophageal atresia from January 2017 to August 2021.

Esophageal strictures that developed after surgery were stopped in patients by ballooning the esophagus, esophageal bougienage, balloon dilatation of the esophagus and surgical intervention. We have chosen the best option for the treatment of esophageal strictures – balloon dilatation of the esophagus, stenting of the esophagus.

The main advantages of the intervention are short procedures, a drastic reduction in the time of general anesthesia and a high clinical result.

*Conclusion.* In case of postoperative stricture of esophageal atresia, balloon dilatation and stenting are recommended.



## რეპროდუქტოლოგია საქართველოში

### არჩილ ხომასურიძე, ლალი ფხალაძე

პროფ. ქორდანიას და პროფ. ხომასურიძის რეპროდუქტოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

რეპროდუქტოლოგია არის მედიცინის დარგი ქალისა და მამაკაცის სქესობრივი და რეპროდუქციული ფუნქციის ფიზიოლოგიისა და პათოლოგიის შესახებ. რეპროდუქტოლოგიის განვითარებას საქართველოში საფუძველი ჩაეყარა 1958 წელს, როდესაც ქ. თბილისში ცნობილმა გინეკოლოგმა, პროფესორმა იოსებ უორდანიამ დაარსა უშვილობის სააგადმყოფო, რითაც დაახლოებით 30 წლით გაუსწრო თავის ეპოქას.

პროფესორმა არჩილ ხომასურიძემ თავის თანამებრძოლებთან ერთად ბოლომდე მიიყვანა იოსებ უორდანიას დაწყებული საქმე. საქართველო არის პირველი ქვეყანა მსოფლიოში, სადაც რეპროდუქტოლოგია ჩამოყალიბდა, როგორც დამოუკიდებელი სამედიცინო დისციპლინა.

მარტო უორდანიას ინსტიტუტში მანამდე უშვილო ოჯახებში უოველწლიურად იბადებოდა 1000 ბავშვი. 2000 წ. უორდანიას ინსტიტუტში ჩატარდა პირველი *in vitro* განაყოფიერება. ამ მეთოდით უკვე დაბადებულია 10 000-ზე მეტი ბავშვი. უორდანიას ინსტიტუტის დამსახურებათა შორის განსაკუთრებული აღნიშვნის ღირსია ხელოვნური, მათ შორის, კრიმინალური აბორტის დამარცხება. 1987 წლიდან 2009 წლამდე მათი რიცხვი 15-ჯერ შემცირდა, ხოლო კონტრაცეპტუციის გამოყენებამ 0%-დან 70%-ს მიაღწია. ამჟამად, იოსებ უორდანიას დაწყებული საქმე გრძელდება პროფ. უორდანიას და პროფ. ხომასურიძის რეპროდუქტოლოგიის ინსტიტუტში.

დღეს საქართველოში უმძიმესი დემოგრაფიული მდგომარეობა შეიქმნა. ამიტომ, აუცილებელია შემდეგი ღონისძიებების განხორციელება: ჩატარდეს ქალთა და მამაკაცთა რეპროდუქციული ჯანმრთელობის ეპიდემიოლოგიური პელეგა, მომზადდეს კანონი რეპროდუქციული ჯანმრთელობის შესახებ, მოინახოს რესურსები სახელმწიფოს მიერ *in vitro* განაყოფიერების თუნდაც ერთი მცდელობის დასაფინანსებლად.

**საკვანძო სიტყვები:** რეპროდუქტოლოგია, უნაყოფობა, დემოგრაფია, *in vitro* განაყოფიერება, აბორტი, კონტრაცეპტუცია

რეპროდუქტოლოგია არის მედიცინის დარგი ქალისა და მამაკაცის სქესობრივი და რეპროდუქციული ფუნქციის ფიზიოლოგიისა და პათოლოგიის

შესახებ. ის სიცოცხლის ყველა ეტაპზე შეისწავლის ქალისა და მამაკაცის რეპროდუქციული სისტემის ფიზიოლოგიურ ცვლილებებს, რეპროდუქციული პათოლოგიების ეტიოლოგიას, პათოგენეზს, კლინიკას, დიაგნოსტიკას, მკურნალობას, პროფილაქტიკას და პროგნოზს, წყვილის გამრავლებისა და შთამომავლობის კვლავწარმოების ფიზიოლოგიას, პათოლოგიას, მისი რეგულირების მეთოდებს [2].

რეპროდუქტოლოგია მედიცინის კომპლექსური დარგია, რომელიც მოიცავს რეპროდუქციულ ენდოკრინოლოგიას, გინეკოლოგიას, ანდროლოგიას, გენეტიკას, იმუნოლოგიას და ქირურგიას.

საქართველო მსოფლიოში პირველი ქვეყანაა, სადაც რეპროდუქტოლოგია ჩამოყალიბდა, როგორც დამოუკიდებელი სამედიცინო დისციპლინა. ეს ლოგიკურიც იყო, რადგან რეპროდუქტოლოგიის განვითარებას საფუძველი ჩაეყარა სწორედ საქართველოში. 1958 წელს, თბილისში ცნობილმა გინეკოლოგმა, პროფესორმა იოსებ უორდანიამ დააარსა უშვილობის საავადმყოფო, რითაც დაახლოებით 30 წლით გაუსწრო თავის ეპოქას. ეს იყო მსოფლიოში პირველი ამ ტიპის სამედიცინო დაწესებულება. მხოლოდ 21 წლის შემდეგ დაარსდა მსგავსი ტიპის კლინიკა ამერიკის ქალაქ ნორველკში. ამგვარად, რეპროდუქტოლოგიის განვითარების თვალსაზრისით საქართველო პიონერია მსოფლიოში [2].

სამწუხაროდ, პროფესორი იოსებ უორდანია 1962 წელს ავიაკატასტროფაში დაიღუპა, როდესაც რიოდეჟანეიროდან მოფრინავდა. ყველასთვის კარგად ცნობილია მისი გმირობის ამბავი, თუ როგორ დაუთმო თავისი მაშველი ჟილეტი უბილეთო ბრაზილიელ პატარა გოგონას, თვითონ კი ცურვა არ იცოდა. სიმბოლურია, რომ პროფესორმა იოსებ უორდანიამ სიცოცხლეც და სიკვდილიც ქალისა და ბავშვის კეთილდღეობას მიუძღვნა.

უორდანიას გარდაცვალების შემდეგ ინსტიტუტს მისი სახელი მიენიჭა და ხელმძღვანელობა გადაიბარა მისმა მოადგილემ პროფესორმა ჯემალ ციციშვილმა, რომელსაც ასევე დიდი წვლილი მიუძღვის ინსტიტუტის დაარსებასა და ორგანიზებაში. შემდეგი დირექტორი იყო თენგიზ მესხი. 1985 წლიდან ინსტიტუტის დირექტორად დაინიშნა პროფესორი არჩილ ხომასურიძე და დაიწყო ახალი ეტაპი რეპროდუქტოლოგიის განვითარებაში. მან თავის თანამებრძოლებთან ერთად (პროფ. ნუნუ მაისურაძე, პროფ. ზურაბ საბახტარაშვილი, პროფ. ჯენარო ქრისტესაშვილი) ბოლომდე მიიყვანა იოსებ უორდანიას დაწყებული საქმე.

უორდანიას ინსტიტუტში მიმდინარეობდა არა მხოლოდ პრაქტიკული სამედიცინო საქმიანობა, არამედ სამეცნიერო მოღვაწეობა. 1959 წელს იოსებ უორდანიამ ჩაატარა პირველი საერთაშორისო კონფერენცია, სადაც მოწვევლი იყვნენ უცხოელი და საბჭოთა მეცნიერები. შეიქმნა ახალი ლაბორატორიები და განყოფილებები. უორდანიას ინსტიტუტი იყო დაწე-

სებულება, სადაც პირველად ჩამოყალიბდა ანდროლოგიის, პორმონული დიაგნოსტიკის, ექსპერიმენტული ენდოკრინოლოგიის, სამედიცინო გენეტიკის, ემბრიოლოგიის ლაბორატორიები, გინეკოლოგიური ენდოკრინოლოგიის, ანდროლოგიის (სტაციონარი და ამბულატორია), უშვილობის თერაპიის, ბავშვთა და მოზარდთა გინეკოლოგიური ენდოკრინოლოგიის და კლინიკური სექსოლოგიის განყოფილებები.

პოსტსაბჭოთა სივრცეში პირველად ჟორდანიას ინსტიტუტში ჩატარდა ლაპაროსკოპიული ოპერაცია (1986), დაარსდა კონტრაცეფციის განყოფილება (1986), დაიწყო ქალებში საშვილოსნოს ყელისა და სარძევე ჯირკვლების სკრინინგის განხორციელება (1993) და, რაც ყველაზე მნიშვნელოვანია, 1997 წელს რეპროდუქტოლოგია, როგორც დამოუკიდებელი სამედიცინო სპეციალობა გამოეყო გინეკოლოგიას, დადგინდა მისი ნომერიკლატურა და გრიფი – 14.00.50 [3].

1998 წელს საქართველოს დიპლომისშემდგომ სამედიცინო აკადემიაში დაარსდა რეპროდუქტოლოგიის პირველი კათედრა. იმავე წელს დაიწყო ქართული სამედიცინო ჟურნალის „რეპროდუქტოლოგია“ გამოცემა. 2000 წელს დაიბადა პირველი *in vitro* ბავშვი. 1997 წელს ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტში მედიცინის ფაკულტეტზე ჩამოყალიბდა რეპროდუქტოლოგიისა და მეანობა-გინეკოლოგიის დეპარტამენტი (ხელმძღვანელი – პროფ. არჩილ ხომასურიძე).

ჟორდანიას ინსტიტუტს წლების განმავლობაში მინიჭებული პქონდა საბჭოთა კავშირში მოთავე დაწესებულების სტატუსი, რომელიც განსაზღვრავდა პოლიტიკას და გასცემდა რეპროდუქტოლოგიებს რეპროდუქციული ჯანმრთელობის სფეროში [2].

1985 წლიდან ჟორდანიას ინსტიტუტმა საქართველოს რეგიონებში შექმნა რეპროდუქციული ჯანმრთელობის კაბინეტების ქსელი. ჟორდანიას ინსტიტუტის მიერ მთელი საქართველოს მასშტაბით წლების განმავლობაში ხდებოდა კონტრაცეპტივებისა და ერთჯერადი ჰიგიენური საფენების უფასოდ დარიგება.

1988 წლიდან ჟორდანიას ინსტიტუტი საბჭოთა კავშირში წარმოადგენდა მსოფლიოს ჯანდაცვის ორგანიზაციის ერთადერთ სათანაბმრომლო ცენტრს, სადაც ჩატარდა 10 მულტიცენტრული კვლევა. 1996 წლიდან დაიწყო რეპროდუქციული ჯანმრთელობის სფეროში გაეროს მოსახლეობის ფონდის და სხვა საერთაშორისო პროექტების განხორციელება: UNFPA/WHO – “GEO 1996 მხარდაჭერა რეპროდუქციული სამსახურების გაუმჯობესებისათვის“ [3].

2001 წელს დაფუძნდა საქართველოს რეპროდუქციული ჯანმრთელობის ასოციაცია (პრეზიდენტი – პროფ. არჩილ ხომასურიძე), რომელიც 2007 წლიდან გაერთიანდა ნაყოფიერებისა და უნაყოფობის მსოფლიო ფედე-

რაციაში (IFFS). მისი ეგიდით დღემდე ჩატარებულია 40-ზე მეტი სამეცნიერო კონფერენცია, მათ შორის საერთაშორისო. უორდანიას ინსტიტუტის თანამშრომლებს მონაწილეობა აქვთ მიღებული 400-ზე მეტ საერთაშორისო კონგრესსა თუ კონფერენციაში.

რეპროდუქტოლოგია ტურბულენტულად განვითარებადი დარგია. მისი ძალისხმევით უშვილო ოჯახებში ყოველდღიურად ახალი სიცოცხლე იძადება. 2020 წელს რეპროდუქტოლოგია იურიდიულად საბოლოოდ გახდა სრულიად დამოუკიდებელი სამედიცინო დისციპლინა. ყოველივე ამას, რა თქმა უნდა, ხელი შეუწყო უორდანიას ინსტიტუტის დაარსებამ და მოღვაწეობამ ბოლო 35 წლის მანძილზე.

უორდანიას ინსტიტუტის დამსახურებათა შორის განსაკუთრებული აღნიშვნის ღირსია ხელოვნური, მათ შორის კრიმინალური აბორტის დამარცხება. მხოლოდ 1987 წელს საქართველოში გაკეთდა 300 000-ზე მეტი ხელოვნური აბორტი. ჩვენს ქვეყანას მყარად ეკავა პირველი ადგილი მსოფლიოში აღნიშნული „ანტიმაჩვენებლის“ მიხედვით. თანამედროვე კონტრაცეფციის გამოყენებით ეს რიცხვი საგრძნობლად შემცირდა, 2009 წლისთვის 20 000-მდე დაეცა, ანუ 15-ჯერ შემცირდა, ხოლო კონტრაცეფციის გამოყენებამ 0%-დან 70%-ს მიაღწია. ეს გახლდათ ყველაზე სწრაფი ნახტომი აბორტიდან კონტრაცეფციამდე მსოფლიო ისტორიაში. თუ გავითვალისწინებთ კრიმინალური აბორტების შემდგომ დედათა მაღალ მოკვდავობის მაჩვენებელს, გასაგები ხდება თუ რამდენი სიცოცხლე გადარჩა [4].

დღეს იოსებ ქორდანიას დაწყებული საქმე გრძელდება პროფ. ქორდანიას და პროფ. ხომასურიძის რეპროდუქტოლოგიის ინსტიტუტში, სადაც მიმდინარეობს არა მხოლოდ კლინიკური და სამეცნიერო საქმიანობა, არამედ სასწავლო პროცესი – მომავალი თაობების აღზრდა. აქ ხორციელდება სარეზიდენტო პროგრამა რეპროდუქტოლოგიაში – სახელმწიფო და კერძო პროგრამები. ინსტიტუტი წარმოადგენს ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის მედიცინის ფაკულტეტის რეპროდუქტოლოგიისა და მეანობა-გინეკოლოგიის სასწავლო ბაზას.

დემოგრაფიული პრობლემები მსოფლიოს წინაშე მდგარ გლობალურ პრობლემათა შორის ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესია. უკანასკნელ პერიოდში საქართველოში უმძიმესი დემოგრაფიული მდგომარეობა შეიქმნა. 1992 წლიდან დაიწყო შობადობის მნიშვნელოვანი შემცირება, ხოლო 2002 წლიდან – მოსახლეობის შემცირება. აღსანიშნავია 1992 წლიდან მიგრაციის დონის მნიშვნელოვანი მასშტაბებიც, რაც დღესაც მაღალი რჩება.

საქსტატის მონაცემებით, საქართველოში 2020 წელს ცოცხლად დაბადებულთა რიცხვნობა იყო 46520, შობადობის კოეფიციენტი 1000 კაცზე იყო 12.5, რაც ყველაზე დაბალია აქამდე არსებულ მაჩვენებლებს შორის.

გარდაცვლილთა რიცხოვნობამ კი მიაღწია 50 537, გარდაცვალების კოფიციენტი 1000 კაცზე იყო 13,6, რაც აღემატებოდა ცოცხლადშობილთა რიცხოვნობას და შობადობის კოეფიციენტს. 2020 წელს პირველად დაფიქსირდა ბუნებრივი მატების უარყოფითი მაჩვენებლი – -4 017. ბუნებრივი მატების კოეფიციენტმა შეადგინა -1,1. აღსანიშავია ის ფაქტიც, რომ ბუნებრივი მატება წლების განმავლობაში ხდებოდა არაქართველი მოსახლეობის ხარჯზე. 2021-2022 წლებში გრძელდება იგივე ტენდენცია – ყოველთვიურად გარდაცვლილთა რიცხოვნობა აღემატება ცოცხლადშობილთა რიცხოვნობას [1]. არსებული ვითარება კიდევ უფრო დაამბიმა კოვიდ 19 პანდემიით განპირობებულმა მოკვდაობის არნახულად მაღალმა ციფრებმა. არსებული ტენდენციების შენარჩუნების პირობებში ქვეყანას მოკლე ხანში დეპოპულაცია ელის.

ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე, სასიცოცხლო მნიშვენელობას იძენს ისეთი ღონისძიებების გატარება, რაც დადებით გავლენას მოახდენს დემოგრაფიაზე.

ჟორდანიას ინსტიტუტი და რეპროდუქციული ჯანმრთელობის ასოციაცია ბოლო 35 წლის განმავლობაში გულმოდგინედ აკვირდება საქართველოს დემოგრაფიულ მდგომარეობას, რის შედეგად იქმნება შთაბეჭდილება, რომ ქვეყანაში არ მოქმედებს არცერთი სოციალური პროგრამა, რომელსაც შეიძლება პქონდეს დადებითი ზეგავლენა მის დემოგრაფიაზე.

მედიცინის როლის ხვედრითი წონა ქვეყნის დემოგრაფიულ სიტუაციაში, ჩვენი გამოთვლით, არ აღემატება 15%-ს და შემოიფარგლება ქალისა და მამაკაცის უშვილობის პროფილაქტიკითა და მკურნალობით. თუ ვიმსჯელებთ ცალკეული კლინიკების მონაცემებიდან, მაგალითად, მარტო ჟორდანიას ინსტიტუტში მანამდე უშვილო ოჯახებში ყოველწლიურად 1000 ბავშვი იბადებოდა. მარტო *in vitro* მეთოდის გამოყენებით უკვე დაბადებულია 10 000-მდე ბავშვი. მაჩვენებლები შთაბეჭდავია, თუმცა ფაქტია, რომ ხსენებული აბსოლუტური ციფრები დემოგრაფიული სიტუაციის საერთო სტატისტიკაზე ვერ მოქმედებს. მსგავსი სიტუაციაა ევროპის განვითარებულ ქვეყნებში, რომელთა დემოგრაფიისთვის დამახასიათებელია შობადობის შემცირება და მოსახლეობის გადაბერება. ამ პროცესებზე ზემოქმედება არის ძალიან როული. მიუხედავად ამისა, განვითარებულ ქვეყნებში მუშაობს მრავალი სოციალური და სამედიცინო პროგრამა, რომელთა მიზანია უკვე არსებული დემოგრაფიული სიტუაციის შენარჩუნება.

ევროპის პრაქტიკულად ყველა ქვეყნის მთავრობის უურადღების ცენტრშია უშვილობის მედიცინა, რაც ნაწილობრივ გამოიხატება იმაში, რომ სახელმწიფო აფინანსებს ამ დაავადების მკურნალობის ელიტარული მეთოდის – *in vitro* განაყოფიერების – ერთ მცდელობას მაინც. უშვილობა გათანაბრებულია ჩვეულებრივ დაავადებებთან და სადაზღვევო კომპანიების

უმრავლესობა აფინანსებს მის მკურნალობას. ჩვენს ქვეყანაში კი ერთიც და მეორეც აბსოლუტურად გამორიცხულია.

გაერთიანებული ერების და მსოფლო ჯანმრთელობის ორგანიზაცია ყველა სახელმწიფოსგან მოითხოვს უშვილობის მართვის სახელმწიფო პოლიტიკას და მხარდაჭერას – დედათა და ბავშვთა სქესობრივი და რეპროდუქციული ჯანმრთელობის პროგრამები, სერვისებისა და მედიკამენტების ხელმისაწვდომობა, რეპროდუქციული უფლებები [5, 6].

უშვილობის მონიტორინგში სახელმწიფოს მონაწილეობის ოდენობის განსაზღვრისთვის აუცილებელია გვქონდეს ამ დაავადების ეპიდემიოლოგიური მონაცემები. სამწუხაროდ, ჩვენი ქვეყნის რეპროდუქციული ჯანმრთელობის ბოლო ეპიდემიოლოგიური კვლევა ჩატარებულია 2010 წელს და წარიმართა სერიოზული ხარვეზებით. ჩვენს ხელთ არსებული მონაცემები კი გახდავთ შემდეგი: ოფიციალური მონაცემებით, ამჟამად საქართველოს მოსახლეობა შეადგენს დაახლოებით 3 688 647 ადამიანს, რომელთაგან 1 769 995 ქალია. აქედან ერთი მესამედი, ანუ 589 998 არის რეპროდუქციული ასაკის (15-49 წლის). მათ შორის ნახევარი, ანუ 294 999 ეწევა რეგულარულ სქესობრივ ცხოვრებას [1]. მსოფლიო და საქართველოს მოსახლეობის 10-15% უშვილოა მათი სურვილის მიუხედავად [6]. თუ გავითვალისწინებთ, რომ უშვილო ქორწინებაში ქალისმიერი სამედიცინო მიზანების ხვედრითი წონა საშუალოდ შეადგენს 50%, საქართველოს უშვილო ქალთა აბსოლუტური რიცხვი სავარაუდოდ უნდა განისაზღვროს 48 165-ით. დაახლოებით იგივე რიცხვია უშვილო მამაკაცების, ანუ სულ საქართველოში დაახლოებით 100 000 უშვილო ადამიანია.

ყოველივე ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, აუცილებლად მიგვაჩნია შემდეგი პირველადი დონისძიებების განხორციელება:

1. ჩატარდეს ქალთა დამამაკაცთა რეპროდუქციული ჯანმრთელობის ეპიდემიოლოგიური კვლევა
2. მომზადდეს კანონი რეპროდუქციული ჯანმრთელობის შესახებ საქართველოს პარლამენტში წარსადგენად,
3. სახელმწიფოს მიერ მოინახოს რესურსები *in vitro* განაყოფიერების თუნდაც ერთი მცდელობის დასაფინანსებლად.

## ლიტერატურა

1. საქართველოს სტატისტიკის ეროვნული სამსახური
2. <https://www.geostat.ge/ka/modules/categories/316/mosakhleoba-da-demogra>
3. ხომასურიძე ა. რეპროდუქტოლოგია აღორძინების გზაზე, სამეცნიერო-საინფორმაციო ჟურნალი „რეპროდუქტოლოგია“, თბილისი, 1998, 1, 3-4.

4. ხომასურიძე ა. რეპროდუქტოლოგია ძალაში შედის, სამეცნიერო-საინფორმაციო ჟურნალი „რეპროდუქტოლოგია“, თბილისი, 1998, 2, 5-6.
5. Khomasuridze A. Artificial Abortion – the Georgian Story, Medical Times, Tbilisi, 2022, 1, 7-10.
6. United Nations  
<https://www.unwomen.org/en/news-stories/statement/2022/06/statement-reproductive-rights-are-womens-rights-and-human-rights#>  
<https://www.un.org/development/desa/pd/data/world-fertility-data>
7. World Health Organization  
[https://www.who.int/health-topics/infertility#tab = tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/infertility#tab=tab_1)

## РЕПРОДУКТОЛОГИЯ В ГРУЗИИ

*Арчил Хомасуридзе, Лали Пхаладзе*

Институт репродуктологии проф. Жордания и проф. Хомасуридзе, Тбилиси, Грузия

### РЕЗЮМЕ

Репродуктология – область медицины, изучающая физиологию и патологию половой и репродуктивной систем мужчин и женщин. Учение репродуктологии в Грузии было основано в 1958 году, когда в Тбилиси известный гинеколог проф. Иосиф Жордания открыл больницу бесплодия, тем самым опередив свою эпоху приблизительно на 30 лет.

Профессор Арчил Хомасуридзе со своими соратниками довел до конца дело, начатое Иосифом Жордания. Грузия – первая страна в мире, где репродуктология стала независимой медицинской дисциплиной.

Только в Института Жордания ежегодно рождались более 1000 детей до того в бездетных семьях. С 2000 г. в Институте Жордания было проведено первое в Закавказье *in vitro* оплодотворение. Этим методом уже рождены более 10000 детей. Среди заслуг Института Жордания заслуживает особого упоминания победа над искусственным (в том числе криминальным) абортом. С 1987 года по 2009 год это число уменьшилось в 15 раз, а применение современной контрацепции увеличилось с нуля до 70%.

В настоящее время дело, начатое Иосифом Жордания, продолжается в Институте репродуктологии проф. Жордания и проф. Хомасуридзе.

Сегодня Грузия переживает сложнейшее демографическое положение. Поэтому считаем необходимым проведение следующих мероприятий: провести эпидемиологическое исследование репродуктивного здоровья мужчин и женщин, подготовить закон о репродуктивном здоровье, найти государственные ресурсы для оплаты хотя бы одной попытки *in vitro* оплодотворения.

## **REPRODUCTOLOGY IN GEORGIA**

***Archil Khomasuridze, Lali Pkhadze***

Prof. Zhordania and Prof. Khomasuridze Institute of Reproductology, Tbilisi, Georgia

### **SUMMARY**

Reproductology is a medical discipline of the physiology and pathology of male and female reproductive function. In Georgia the development of reproductology started in 1958, when the famous gynecologist Prof. Joseb Zhordania founded the Infertility clinic in Tbilisi, by which he has got ahead of his time for, at least, 30 years.

Prof. Archil Khomasuridze and his colleagues completed the practice, started by Prof. Joseb Zhordania. Georgia is the first country in the world, where reproductology has become an independent medical discipline.

Only in Zhordania Institute 1000 babies were born every year in previously infertile families. The first successful in vitro fertilization (IVF) procedure was held at Zhordania Institute in 2000. More than 10 000 have already been born with this reproductive technology. Among the contributions of the Zhordania Institute, it must be particularly noted the elimination of artificial, especially criminal abortions. From 1987 till 2009 the abortion rate has reduced 15 times and the prevalence of modern contraception exceeded 70%.

Currently, the work started by Ioseb Zhordania continues at Prof. Zhordania and Prof. Khomasuridze Institute of Reproductology.

Today, Georgia stands before a serious demographic problem. Therefore, the accomplishment of the next stages is obligatory: the conduction of an epidemiological study on male and female reproductive health, the creation of the Normative Act on Reproductive Health, finding out state resources for funding one IVF procedure, at least.

საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის მაცნე, ბიომედიცინის სერია, ტ. 48

## პგტოლომეონი

აბზიანიძე ელენე	101
ანდრონიკაშვილი გიორგი	1
არველაძე გიორგი	117
ახობაძე ნინო	1
ბაგაშვილი თამილა	1
ბარბაქაძე მაია	45
ბალათურია ფლორა	215
ბერიანიძე ნანა	75
ბერიაშვილი რიმა	117
ბექაია გურამ	253
ბილანიშვილი ირინე	45, 55
ბურჯაძე გიორგი	117, 181, 189, 205, 225, 237
გაბლიშვილი მარიამ	129
გაგოშიძე მარინე	139
გაგუა დავით	205
გაჩეჩილაძე მარიამ	237
გეწაძე მარიამ	169
გვიანიძე მარინა	15
გვიანიშვილი თამუნა	147
გიორგობიანი მანანა	265
გობირახაშვილი ალექსანდრე	75
გობირახაშვილი მარიამ	75
გოგეშვილი ქეთევან	1
გოგიაშვილი ლიანა	147
გოგიტიძე თეონა	39
გოდერძიშვილი ვახტანგ	157
გორგაძე გიგი	129
გორგილაძე თინათინ	15
გულბანი ლაშა	157
გუმბერიძე ლალი	23
გურაშვილი თეა	1
დავითაშვილი ოთარ	169
დავითაძე ია	15
დავლიანიძე ლენა	23
დგებუაძე მანანა	147
დევდარიანი თეონა	169
დევდარიანი მარინა	23
დიდაგა გიორგი	225
ესიაშვილი შორქნა	215

გაშაგიძე ირინე	45
თავდგირიძე ნინო	181
თევდორაშვილი გიორგი	181
თომაძე გია	225
კანდელაძე სოფიო	157
კახნიაშვილი თამარ	261
კეპულაძე შოთა	117, 189
კვარაცხელია ეკა	101
კვაჭაძე თინათინ	147
კვერნაძე გიორგი	1
კიკვაძე ნინო	129
კობიაშვილი თამარ	215
კორინთელი ელენე	75, 253
კორძაია დიმიტრი	157, 247
კოხერეიძე ირაკლი	189
კუჭავა გიორგი	199
ლომთათიძე ნინო	15, 39
მანქავა მაია	199
მაყაშვილი მალხაზ	1
მაჭავარიანი თამარ	147
მელიქაძე ეკატერინე	147
მეტრეველი ბექა	205
მეტრეველი დავით	215
მეშველიანი პააგა	225
მითაგვარია ნოდარ	23, 55
მიქელაძე ლევან	23
მომცელიძე ნანა	199
მოსიძე ერეკლე	265
მურვანიძე ია	39
მჭედლიშვილი მაია	129
ნაკაშიძე ირინა	15, 39
ნანობაშვილი ზაქარია	45, 55
ნებიურიძე მარინა	23
ნემსაძე გია	129
ნიკობაძე ელენე	147
ნიკოლაიშვილი მარინა	55
ნიკოლეიშვილი ლალი	261
ნოზაძე ეკატერინე	55
ოკუჯავა მიხეილ	1
ორენი ბაბრი	23
რუხაძე თამარ	129
სანიკიძე თამარ	199
სვანაძე თამარ	237
სიგუა მაგდა	247

სიხარულიძე ნინო	23
ტექმალაძე თინათინ	101
ფალავა ყარამან	139
ფეიქრიშვილი ლიზა	261
ფხალაძე ლალი	277
ქედელიძე ნინო	39
ქევანიშვილი ზურაბ	169
ქევანიშვილი მარიამ	169
ქვაჩაკიძე ია	23
ყავლაშვილი ანა	261
შენგალია-დე ლანგე ნატალია	215
შეროზია ელენე	261
ჩიტაშვილი დურმიშხან	75, 253
ჩიქობავა ნინო	23, 75, 189, 205, 237
ცაგარელი ზურაბ	147
ცისკარიშვილი ნინო ჭ.	87
ცისკარიშვილი ნინო ი.	87
ცისკარიშვილი ცისკარი	87
ცომაია ქეთი	247
ძველაია შორენა	261
ძიძავა ზურაბ	265
ჭიპაშვილი სენერა	1
ჭპალუა გვანცა	55
ხეროდინაშვილი გიორგი	157
ხიზანიშვილი ნადეჯდა	45
ხომასურიძე არჩილ	277
ჯაფარიძე შოთა	169



## АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

Абзианидзе Елене .....	101
Андроникашвили Георгий .....	1
Арвеладзе Георгий .....	117
Ахобадзе Нино .....	1
Багатурия Флора .....	215
Багашвили Тамила .....	1
Барбакадзе Майа .....	45
Бекая Гурам .....	253
Берианидзе Нана .....	75
Бериашвили Рима .....	117
Биланишвили Ирине .....	45, 55
Бургадзе Георгий .....	117, 181, 189, 205, 225, 237
Вашакидзе Ирине .....	45
Габлишвили Мариам .....	129
Гагошидзе Марине .....	139
Гагуа Давид .....	205
Гачечиладзе Мариам .....	237
Гвианидзе Марина .....	15
Гвианишвили Тамуна .....	147
Гецадзе Мариам .....	169
Гиоргбиани Манана .....	265
Гобиражашвили Александр .....	75
Гобиражашвили Мариам .....	75
Гогешвили Кетеван .....	1
Гогиашвили Лиана .....	147
Гогитидзе Теона .....	39
Годердзишвили Вахтанг .....	157
Горгадзе Гиги .....	129
Горгиладзе Тинатин .....	15
Гулбани Лаша .....	157
Гумберидзе Лали .....	23
Гурашвили Тea .....	1
Давитадзе Ия .....	15
Давиташвили Отар .....	169
Давлианидзе Лена .....	23
Дгебуадзе Манана .....	147
Девдариани Марина .....	23

Девдариани Теона .....	169
Джапаридзе Шота .....	169
Дзвелаия Шорена .....	261
Дзидзава Зураб .....	265
Дидава Георгий .....	225
Кавлашвили Ана .....	261
Канделаки София .....	157
Кахниашвили Тамар .....	261
Кварацхелия Ека .....	101
Квачадзе Тинатин .....	147
Квачакидзе Ия .....	23
Квернадзе Георгий .....	1
Кеванишвили Зураб .....	169
Кеванишвили Мариам .....	169
Кеделидзе Нино .....	39
Кепуладзе Шота .....	117, 189
Киквадзе Нино .....	129
Кобиашвили Тамар .....	215
Кордзаиа Дмитрий .....	157, 247
Коринтели Елена .....	75, 253
Кохрейдзе Ираклий .....	189
Кучава Георгий .....	199
Ломтатидзе Нино .....	15, 39
Макашвили Малхаз .....	1
Манцкава Майя .....	199
Мачавариани Тамар .....	147
Меликадзе Екатерине .....	147
Метревели Бека .....	205
Метревели Давид .....	215
Мешвелиани Паата .....	225
Микеладзе Леван .....	23
Митагвария Нодар .....	23, 55
Момцелидзе Нана .....	199
Мосидзе Эрекле .....	265
Мурванидзе Ия .....	39
Мчедлишвили Майя .....	129
Накашидзе Ирина .....	15, 39
Нанобашвили Захарий .....	45, 55
Небиеридзе Марина .....	23
Немсадзе Гия .....	129
Никобадзе Елена .....	147
Николаишвили Марина .....	55
Николейшвили Лали .....	261

Нозадзе Екатерине .....	55
Окуджава Михаил .....	1
Орен Бабри .....	23
Пагава Караман .....	139
Пеикришвили Лиза .....	261
Пхаладзе Лали .....	277
Рухадзе Тамар .....	129
Саникидзе Тамар .....	199
Сванадзе Тамар .....	237
Сигуа Магда .....	247
Сихарулидзе Нино .....	23
Тавдигиридзе Нино .....	181
Тевдорашвили Георгий .....	181
Ткемаладзе Тинатин .....	101
Томадзе Гия .....	225
Херодинашвили Георгий .....	157
Хизанишвили Надежда .....	45
Хомасуридзе Арчил .....	277
Цагарели Зараб .....	147
Цискаришвили Нино В. ....	87
Цискаришвили Нино И. ....	87
Цискаришвили Цискари .....	87
Цомая Кети .....	247
Чикобава Нино .....	23, 75, 189, 205, 237
Чипашвили Сенера .....	1
Читашвили Дурмишхан .....	75, 253
Чкадуа Гванца .....	55
Шенгелия-Де Ланге Наталья .....	215
Шерозия Елене .....	261
Эсиашвили Шорена .....	215



**AUTHOR INDEX**

Abzianidze Elene .....	101
Akhobadze Nino .....	1
Andronikashvili Giorgi .....	1
Arveladze George .....	117
Bagashvili Tamila .....	1
Bagaturia Flora .....	215
Barbakadze Maia .....	45
Bekaya Guram .....	253
Berianidze Nana .....	75
Beriashvili Rima .....	117
Bilanishvili Irine .....	45, 55
Burkadze George .....	117, 181, 189, 205, 225, 237
Chikobava Nino .....	23, 75, 189, 205, 237
Chipashvili Senera .....	1
Chitashvili Durmishkhan .....	75, 253
Chkadua Gvantsa .....	55
Davitadze Ia .....	15
Davitashvili Otar .....	169
Davlianidze Lena .....	23
Devdariani Marina .....	23
Devdariani Teona .....	169
Dgebuadze Manana .....	147
Didava Giorgi .....	225
Dzidzava Zurab .....	265
Dzvelaia Shorena .....	261
Esiashvili Shorena .....	215
Gablichvili Mariam .....	129
Gachechiladze Mariam .....	237
Gagoshidze Marine .....	139
Gagua David .....	205
Getsadze Mariam .....	169
Giorgobiani Manana .....	265
Gobirakhshvili Alexander .....	75
Gobirakhshvili Mariam .....	75
Goderdzishvili Vakhtang .....	157
Gogeshvili Ketevan .....	1
Gogiashvili Liana .....	147

**x**

Gogitidze Teona .....	39
Gorgadze Gigi .....	129
Gorgiladze Tinatin .....	15
Gulbani Lasha .....	157
Gumberidze Lali .....	23
Gurashvili Tea .....	1
Gvianidze Marina .....	15
Gvianishvili Tamuna .....	147
Japaridze Shota .....	169
Kakhniashvili Tamar .....	261
Kandelaki Sophio .....	157
Kavlashvili Ana .....	261
Kedelidze Nino .....	39
Kepuladze Shota .....	117, 189
Kevanishvili Mariam .....	169
Kevanishvili Zurab .....	169
Kherodinashvili Giorgi .....	157
Khizanishvili Nadezhda .....	45
Khomasuridze Archil .....	277
Kikvadze Nino .....	129
Kobiashvili Tamar .....	215
Kokhreidze Irakli .....	189
Kordzaia Dimitri .....	157, 247
Korinteli Elene .....	75, 253
Kuchava Giorgi .....	199
Kvachadze Tinatin .....	147
Kvachakidze Ia .....	23
Kvaratskhelia Eka .....	101
Kvernadze Giorgi .....	1
Lomtadidze Nino .....	15, 39
Machavariani Tamar .....	147
Makashvili Malkhaz .....	1
Mantskava Maya .....	199
Mchedlishvili Maia .....	129
Melikadze Ekaterine .....	147
Meshveliani Paata .....	225
Metreveli Beka .....	205
Metreveli David .....	215
Mikeladze Levan .....	23
Mitagvaria Nodar .....	23, 55
Momtselidze Nana .....	199
Mosidze Erekle .....	265
Murvanidze Ia .....	39

Nakashidze Irina .....	15, 39
Nanobashvili Zakaria .....	45, 55
Nebieridze Marina .....	23
Nemsadze Gia .....	129
Nikobadze Elene .....	147
Nikolaishvili Marina .....	55
Nikoleishvili Lali .....	261
Nozadze Ekaterine .....	55
Okujava Mikheil .....	1
Oren Babry .....	23
Pagava Karaman .....	139
Peikrishvili Liza .....	261
Pkhaladze Lali .....	277
Rukhadze Tamar .....	129
Sanikidze Tamar .....	199
Shengelia-De Langue Natalia .....	215
Sherozia Elene .....	261
Sigua Magda .....	247
Sikharulidze Nino .....	23
Svanadze Tamar .....	237
Tavdgiridze Nino .....	181
Tevdorashvili George .....	181
Tkemaladze Tinatin .....	101
Tomadze Gia .....	225
Tsagareli Zurab .....	147
Tsiskarishvili Nino I. ....	87
Tsiskarishvili Nino V. ....	87
Tsiskarishvili Tsiskari .....	87
Tsomaia Keti .....	247
Vashakidze Irine .....	45

## 06სტრუქტია აგრძელთათვის

ქურნალი “საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის მაცნე, ბიომედიცინის სერია” ბეჭდავს ექსპერიმენტული ბიოლოგიის, ადამიანისა და ცხოველთა ფიზიოლოგიისა და მედიცინის პროფილის ორიგინალურ სამეცნიერო წერილებს. მიმოხილვითი ხასიათის წერილები იბეჭდება მხოლოდ სარგებლივო კოდეგის დაკვეთით.

წერილები მიიღება ქართულ, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე. ნებისმიერ ენაზე წარმოდგენილ წერილს უნდა დაერთოს სამ ენაზე (ქართულ, რუსულ და ინგლისურზე) დაწერილი რეზიუმე (არა უმეტეს 250 სიტყვისა). სამივე რეზიუმე მაცრად ერთი შინაარსის უნდა იყოს. რეზიუმე უნდა შეიცავდეს სათაურს, ავტორებს და დაწესებულებას, რომელშიც შესრულებულია ნაშრომი, რეზიუმეში ლაკონურად უნდა იყოს ასახული შრომის მიზანი, მეორდიკა, მიღებული შედეგები და დასკვნა. თოთოვეულ წერილს ძირითადი ტექსტის ენაზე უნდა დაერთოს 4-6 ე.წ. საკვანძო სიტყვა.

წერილის მოცულობა, რეზიუმების და ილუსტრაციების ჩათვლით არ უნდა იყოს A4 ფორმატის 5 გვერდზე ნაკლები და 12 გვერდზე მეტი. უფრო დიდი მოცულობის წერილის ბეჭდვა საჭიროებს რედკოლეგიის სპეციალური თანხმობის მიღებას. წერილის გაფორმება ხდება სტანდარტული რებრიკაციით: შესავალი, კვლევის მიზანი, მასალა და მეთოდები, შედეგები და მათი განხილვა, გამოყენებული ლიტერატურის სია. ეს უკანასკნელი პირველი ავტორების გარების მიხედვით ანბანით უნდა იყოს დალაგებული და შესაბამისად დანომრილი (ჯერ ქართული, შემდეგ რუსული და ბოლოს ლათინურენოვანი). ტექსტში ციტირებული ლიტერატურა მითითებული უნდა იყოს შესაბამისი ნომრებით, კადრიატულ ფრჩხილებში. ლიტერატურის საში უნდა იყოს მითითებული: ავტორები (გვარები, ინიციალები), ჟურნალის (წიგნის) სახელწოდება, წელი, ტომი, ნომერი და პირველი და ბოლო გვერდები. წიგნის ციტირების შემთხვევაში აუცილებელია ქალაქისა და გამომცემლობის მითითება (მაგ.: თბილისი, მეცნიერება). შრომათა ქრებულის შემთხვევაში საჭიროა რედაქტორის (რედაქტორების) ინიციალების და გვარების მითითება.

გამოსაქვეყნებული წერილი რედაქციაში წარმოდგენილი უნდა იყოს როგორც ამობეჭდილი (2 გგზ.), ისე ელექტრონული ვერსიით – კომპაქტ-დისკზე (აკრეფილი MS Word-ში). ტექსტის ასაკრეფად გამოიყენება 12 ზომის ფონტები. ქართული ტექსტისთვის გამოიყენება **Sylfaen**, რუსული და ინგლისური ტექსტებისთვის – **Times New Roman**. სტრიქონთაშორისი ინტერვალი – 1,5; ველები: მარცხნივ 3 სმ, ზევით და ქვევით 2,5 სმ, მარჯვნივ – 1,5 სმ). შავ-თეთრი გრაფიკები წარმოდგენილი უნდა იყოს **MS Excel**-ის ფაილით, სხვა შავ-თეთრი სურათები – յეგ-ფაილის სახით, დასაშვებია აგრეთვე მკაფიო შავ-თეთრი ორიგინალების (ნახაზების ან ნახატების) სახითაც (არაელექტრონული). ფერადი სურათები უკრნალში არ იბეჭდება.

წერილის ელექტრონული ვერსია ცალკე ფაილების სახით უნდა შეიცავდეს ტექსტს, ცხრილებს და სურათებს. ფაილების და/ან ფოლდერის სახელწოდება უნდა იწყებოდეს წერილის პირველი ავტორის გვარით. ილუსტრაციების და ცხრილების ადგილი უნდა მიეთითოს ისრით ამობეჭდილი ვერსიის შესაბამისი გვერდის ველზე, მათი ჩაკაბადონება ტექსტში დაუშვებელია. სურათების წარწერები ცალკე გვერდზე უნდა იყოს აკრეფილი.

წერილი ხელმოწერილი უნდა იყოს ყველა ავტორის მიერ. ბოლო გვერდზე მითითებული უნდა იყოს საკორესპონდენტო ავტორის ტელეფონი და ელექტრონული

ფოსტის მისამართი. აუცილებელია წამყვან ავტორთა დაწესებულების ადმინისტრაციის წარდგინება.

**ურნალში წერილის ბეჭდვა აუტორთა ხარჯით ხორციელდება.**

რედკოლეგიაში წარმოდგენილი წერილი სარეცენზიოდ იგზავნება ორ ანონიმურ რეცენზენტთან. რეცენზენტთა აზრში პრინციპული სხვაობის შემთხვევაში წერილი დამატებით რეცენზირებაზე გადაეცემა სარედაქციო საბჭოს ერთ-ერთ შესაბამის წევრს, რომლის აზრი გადამწყვებია.

გამოქვეყნებული წერილის რესული რეზიუმე იბეჭდება რესეთის რევიურატული ურნალის სათანადო სერიაში.

რედაქციაში წერილების ჩაბარება შეიძლება ყოველდღიურად ელექტრონული ფოსტის მეშვეობით [sokhadzedodo@yahoo.com](mailto:sokhadzedodo@yahoo.com), დოდო სოხაძე (599-298-348, 555-912-929) ან ივ. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრში, ლ. გოთუას ქ., 14, პროე. ბ. ბექაია (599-587-027), ან პროე. ნ. მითაგვარია (599-304-104).

## **ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ**

Журнал “**Известия Национальной Академии наук Грузии, биомедицинская серия**” печатает оригинальные статьи в области экспериментальной биологии, физиологии человека и животных и медицины. Статьи обзора характера печатаются только по заказу редакции.

Статьи принимаются на грузинском, русском или английском языках. В любом случае, независимо от языка статьи, к ней должны быть приложены резюме (объемом не более 250 слов) на всех трех языках. Содержание всех резюме должно быть строго одинаковым и состоять из заголовка, авторов, учреждения, где выполнена работа и лаконично изложенных – введения, цели работы, методики, основных результатов и заключения. В конце резюме, изложенного на языке текста статьи, приводятся 4-6 ключевых слов.

Объем статьи, с учетом всех резюме и иллюстративного материала, должен быть не менее 5 и не более 12 страниц (формат А4). Для печатания статьи большего объема требуется специальное согласие редакции. Статья оформляется согласно стандартной рубрикации: введение, цель исследования, материал и методы, результаты, обсуждение и список литературы, который составляется по алфавиту (по фамилиям первых авторов) и нумеруется. Последовательность должна быть такой – сперва грузинские источники, а затем русские и латыноязычные. Ссылки на использованную литературу в тексте указываются соответствующими номерами в квадратных скобках. В списке литературы должны быть указаны: авторы (фамилии и инициалы), наименование журнала (книги), год издания, том, номер и номера первой и последней страниц. В случае книги, необходимо указать город и название издательства. а сборника трудов – следует также указать фамилии и инициалы редакторов.

Статья в редакцию представляется как в распечатанном (2 экз.) виде, так и в виде электронной версии на компакт-диске (должна быть набрана в формате MS Word). Для грузинского текста необходимо использовать шрифт **Sylfaen**, а для русских и латыноязычных текстов – **Times New Roman** (размер 12 pt). Межстрочный интервал – 1,5, поля: слева 3,0 см, сверху и снизу 2,5 см, справа – 1,5 см. Черно-белые графики должны быть представлены в виде файлов формата **MS Excel**, другие черно-белые рисунки можно представлять и в виде оригиналов (неэлектронная версия). Цветные иллюстрации в журнале не печатаются. Текст, таблицы и графики в электронной версии статьи должны быть записаны на компакт-диске (CD) в виде отдельных файлов. Наименования файлов и/или папок должны начинаться с фамилии первого автора. На CD диске не должно быть данных, не относящихся к материалам статьи. Диски авторам не возвращаются. Места размещения иллюстраций и таблиц должны быть указаны в тексте статьи. Подписи к рисункам набираются на отдельной странице.

Статья должна быть подписана всеми авторами. На последней странице указывается номер телефона и адрес эл.почты одного из ведущих авторов. К статье должно быть приложено направление от администрации учреждения, в котором выполнена работа.

### **Печатание статьи в журнале осуществляется за счет ее авторов.**

Редакция направляет рукопись статьи на рецензирование обычно двум анонимным рецензентам. В случае разногласия во мнениях рецензентов, мнение одного из членов Редакционного Совета, специалиста соответствующей области, будет решающим.

Русское резюме опубликованной статьи печатается в соответствующей серии реферативного журнала России.

Сдавать статьи в редакционный совет можно ежедневно по электронной почте [sokhadzedodo@yahoo.com](mailto:sokhadzedodo@yahoo.com), Додо Сохадзе (599-298-348, 555-912-929) или в Экспериментальном центре биомедицины им. И. Бериташвили, ул. Готуа, 14, проф. Г. Бекая (599-587-027) или проф. Н. Митагвария (599-304-104).

## **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**

The Journal “**Proceedings of the National Academy of Sciences of Georgia, Biomedical Series**” is committed to the publishing of original findings in the fields of experimental biology, human and animal physiology and medicine. Review articles are printed only on request of the editorial board.

Manuscripts should be submitted in Georgian, Russian or English languages. In any case, regardless of the language of the manuscript, it must be accompanied by the Abstracts (not more than 250 words) written in all the three languages. The content of the Abstracts should be strictly identical and consist of a title, authors, institution where the study has been done and briefly – the introduction, objectives, methods, results, conclusion and 4-6 key words.

The total volume of manuscript including abstract, introduction, materials and methods, results, discussion, references and figure legends, should be not less than 5 and not more than 12 pages (A4 format). For the printing of articles more than 12 pages, special consent of the Editorial Board is required. In the list of references, papers should be numbered and given in alphabetical order according to the surname of the first author. Sequence of references should be the next – first Georgian sources, and then Russian and in Latin characters.

References should be cited in the text by the corresponding numbers given in square brackets. The reference list must include: authors (surname and initials), name of the journal (the book), year of publication, volume, number and first and last pages. In the case of books, you must specify the name of the city and publisher, proceedings – should also provide the names and initials of editors.

A manuscript must be submitted as a hard copy (2 copies.) and in the form of an electronic version on CD-ROM (typed in MS Word format). For Georgian text please use the **Sylfaen** font, and for Russian and English texts – **Times New Roman** (font size – 12). Line spacing – 1.5, margins: left – 3 cm, top and bottom – 2.5 cm, right – 1.5 cm. Black and white graphics should be submitted in **MS Excel** format, the other black and white drawings can be submitted in the form of jpg-files. Color illustrations in the journal are not printed. The names of files and /or folders should begin with the first author's surname. Placements of illustrations and tables in the text should be indicated by arrows in the margins of hard copy. Figure legends must be typed on a separate page.

Manuscript must be signed by all authors. The phone number and e-mail of the corresponding author should be indicated on the last page of manuscript.

**Printing of article in the journal is provided at the expense of its authors.**

The Editorial Board will select anonymous reviewers for the manuscript. Typically, two independent reviewers will evaluate each paper. If a consensus is not reached, a third opinion (one of the member of Editorial Council) may be sought.

Russian Abstract of the published article will be printed in the appropriate series of the Abstract Bulletin of Russia.

The manuscripts must be submitted via e-mail [sokhadzedodo@yahoo.com](mailto:sokhadzedodo@yahoo.com), Dodo Sokhadze. Tel.: 599-298-348, 555-912-929 or LEPL Iv. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine (L. Gotua St., 14), Prof. Guram Bekaya (599-587-027) or Prof. Nodar Mitagvaria (599-304-104).