

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო
უნივერსიტეტი

ლეილა ახელედანი

ქორიონული გონადოტროპინის და იმუნოკომპეტენტური უჯრედების
მონაწილეობა საშვილოსნოსა და საკვერცხეების ავთვისებიანი
სიმსივნეების პათოგენეზში

ბიოლოგიის მეცნიერებათა კანდიდატის
სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

14.00.36 იმუნოლოგია

სამეცნიერო ხელმძღვანელი – ბიოლოგიის მეცნიერებათა
დოქტორი, პროფესორი ნ. ფორაქიშვილი

თბილისი

2006

შინაარსი

შემოკლებათა სია	4
შესავალი	5
თავი I – ლიტერატურის მიმოხილვა	10
1.1. საშიველოსნოს ტანის, ყელისა და საკვერცხეების კეთილთვისებიანი და აუთვისებიანი სიმსივნეების სოგადი – მიმოხილვა	10
1.1.1 საშიველოსნოს ტანის სიმსივნეები	10
1.1.2 საშიველოსნოს ყელის სიმსივნეები	12
1.1.3 საკვერცხის სიმსივნეები	14
1.1.3.1. საკვერცხის სიმსივნის პათოგენეზი	14
1.1.3.2 საკვერცხის სიმსივნის კლასიფიკაცია	16
1.1.3.3. საკვერცხის სიმსივნის სტადიები და ხარისხი	18
1.2 იმუნოკომპეტენტური უჯრედები საშიველოსნოსა და საკვერცხის პათოლოგიების დროს	24
1.3 ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინის (აქგ) სტრუქტურა	31
1.4. აქგ-ს ბიოლოგიური ფუნქცია	36
1.5. აქგ-ს მონაწილეობა სიმსივნეთა წამოყალიბებაში	40
თავი II – მასალა და მეთოდები	46
2.1. საკვლევი მასალა	46
2.2 პერიფერიული სისხლის მონონუკლეური უჯრედების (პსმუ) გამოყოფა	47
2.3 ლიმფოციტების იმუნოფენოტიპირება	47
2.4 ფენოტიპირების შედეგების ანალიზი	48
2.5 მცირე, საშუალო და დიდი მოლეკულური მასის მოციტოკლინე იმუნური კომპლექსების (მიკ) დონის განსაზღვრა პოლიეთილენგლიკოლში (პეგ) პრეციპიტაციის მეთოდით	49
2.6. ანტი-აქგ აუტოანტისხეულების განსაზღვრა შრატში არაპირდაპირი იმუნოფერმენტული მეთოდით (ELISA)	50
2.7. აქგ-ს დონის განსაზღვრა შრატში იმუნოფლუორიმეტრიის მეთოდით	51
2.8. მონაცემების სტატისტიკური დამუშავება	52
თავი III – შედეგები	53
3.1. აქგ-ს დონე საკვერცხეების, საშიველოსნოს ტანისა და ყელის აუთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის შრატში	53

3.2 აქტ-ს წინააღმდეგ მიმართული აუტოანტისხეულები რეპროდუქციული სისტემის ავთვისებიანი და კეთილთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის შრატში	58
3.2.1 აქტ-ს წინააღმდეგ მიმართული აუტოანტისხეულები საკვერცხის კეთილთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის შრატში	58
3.2.2. აქტ-ს წინააღმდეგ მიმართული აუტოანტისხეულები საშვილოსნოს კეთილთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის შრატში	60
3.2.3. აქტ-ს წინააღმდეგ მიმართული აუტოანტისხეულები საშვილოსნოს ყელის ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის შრატში	62
3.2.4 აქტ-ს წინააღმდეგ მიმართული აუტოანტისხეულები საშვილოსნოს ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის შრატში	65
3.2.5. აქტ-ს წინააღმდეგ მიმართული აუტოანტისხეულები საკვერცხის ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის შრატში	69
3.3. მოციროკულირე იმუნური კომპლექსების დონე საკვერცხეების, საშვილოსნოს ტანისა და ყელის ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის შრატში	72
3.4. ლიმფოციტთა სუბპოპულაციების დონე (იმუნოფენოტიპირება) საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში	80
3.5. ლიმფოციტთა სუბპოპულაციების დონე საშვილოსნოს ყელისა და საკვერცხეების ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში	87
თავი IV – შედეგების განხილვა	91
დასკვნები	98
გამოყენებული ლიტერატურის სია	100

- აქტ - ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინი;
- აქტ - ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინის β-ჯაჭვი;
- კტპ - კარბოქსი-ტერმინალური პეპტიდი;
- ფმპ - ფოლიკულმასტიმულირებელი პორმონი;
- მლპ - მალუთეინიზირებელი პორმონი;
- სტას - საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნე;
- კკ - ენდომეტრიუმის კიბო;
- სყკ - საშვილოსნოს ყელის კიბო;
- სყას - საშვილოსნოს ყელის ავთვისებიანი სიმსივნე;
- სას - საკვერცხის ავთვისებიანი სიმსივნე;
- სმლ - სიმსივნემაინფილტრირებელი ღიმფოციტები;
- პსმუ - პერიფერიული სისხლის მონონუკლეარული უჯრედები;
- მიკ - მოცირკულირე იმუნური კომპლექსები;
- პუტ - პოლიეთილენგლიკოლი;
- პსლ - პერიფერიული სისხლის ღიმფოციტები;
- კბბ - კარბონატ-ბიკარბონატული ბუფერი
- ო.ს. - ოპტიკური სიმკვრივე;
- ფითც - ფლუორესცინ იზოთიოციანატი;
- ხშა - ხარის შრატის ალბუმინი;
- CD - დიფერენცირების კლასტერი
- IL-2R - IL2-ის რეცეპტორი
- FcR - Fc-რეცეპტორი
- PBS - ფოსფატური ბუფერი
- აივ - ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი

შესავალი

თემის აქტუალობა. ქალის რეპროდუქციული სისტემა წარმოადგენს სტრუქტურულ-ფუნქციური ელემენტების – ჰიპოთალამუსის, ჰიპოფიზის, გონადების, ხამისნე ორგანოების (საშვილოსნოს მილები, საშვილოსნო) ერთობლიობას, რომლებიც უზრუნველყოფენ შობადობის ფუნქციის რეალიზაციას. რეპროდუქციული ორგანოების ნორმალური ფუნქციონირება შეუძლებელია მათზე საქველმოქმედო ზემოქმედების გარეშე. ისინი საშვილოსნოში უამრავ ფიზიოლოგიურ ცვლილებებს იწვევენ, მათ შორის ყველაზე მნიშვნელოვანია უჯრედების ზრდისა და დაყოფის რეგულაცია. ორგანიზმში უჯრედთა დაყოფის აქტივობა მკაცრად კონტროლდება, მაგრამ ზოგჯერ ხდება ამ კონტროლის მოშლა და ადგილი აქვს ქსოვილთა არაკონტროლირებად ზრდას, შედეგად ვითარდება რეპროდუქციული სისტემის სიმსივნეები.

როგორც ქალში, ასევე მამაკაცში რეპროდუქციული ორგანოების ფუნქციებს აკონტროლებენ ფოლიკულმასტიმულირებელი (ფმ) და მალუთინიზირებელი (მლ) ჰორმონები. ისინი ასტიმულირებენ გონადებში ხასქესო ჰორმონების სინთეზას და სეკრეციას, კერძოდ ფმ ქალში ასტიმულირებს ფოლიკულის ზრდასა და ესტროგენების სინთეზას, ხოლო მლ – საკვერცხეების მიერ პროგესტერონის სეკრეციას. ეს უკანასკნელი ყვითელი სხეულის მნიშვნელოვანი ჰორმონია, რომელსაც იგი გამოიმუშავებს და გამოყოფს მენსტრუალური ციკლის მეორე ნახევარში ამ ჰორმონს გაცილებით მეტი რაოდენობით ასეკრეტირებს პლაცენტა ორსულობის დროს (Шмидт и др., 1996).

ორსულობის შესანარჩუნებლად აუცილებელია ყვითელმა სხეულმა შეინარჩუნოს აქტივობა. ამას ახორციელებს განაყოფიერებელი კვერცხუჯრედის სინციტიოტროფობლასტის უჯრედების მიერ, ხოლო მოგვიანებით, პლაცენტის ტროფობლასტური უჯრედების მიერ (Fishel et al., 1984; Staun-Ram et al., 2005) სინთეზირებული და სეკრეტირებული ქორიონულ გონადოტროპინი იგი მნიშვნელოვან როლს თამაშობს იმპლანტაციაში, რადგან პასუხისმგებელია ყვითელი სხეულის წარმოქმნასა და მის მიერ პროგესტერონის სეკრეციასზე (Iles et al., 1993; Licht et al., 2001). ამრიგად, აქ ორსულობის ადრეული მარკერია (Bottger et al., 1993; Iles et al., 2002).

ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინი α/β პეტეროდიმერი და მიეკუთვნება გლიკოპროტეინური ჰორმონების იმავე ოჯახს, რასაც მლა და ფს. აქვ და მლა უჯრედების ზედაპირთან ურთიერთქმედებისას იყენებენ ერთსა და იგივე (აქვ/მლა) რეკეპტორს (Matzuk et al., 2003). გარდა ამისა, მათ გააჩნიათ ერთი და იგივე α ჯაჭვი და ახასიათებთ β ჯაჭვის 85% პომოლოგია (Iles et al., 1993).

ბიოლოგიურ სითხეებში ის შეიძლება შეგვხვდეს ინტაქტური აქვ-ს, თავისუფალი β - და თავისუფალი α სუბერთეულის, ასევე დახლენილი აქვ-ს, თავისუფალი დახლენილი (nicked) β ფრაგმენტის და "core" (ძირითადი) ფრაგმენტის სახით (Kardana et al., 1994; Cole et al., 1997).

გარდა კლასიკური ენდოკრინული ფუნქციისა, აქვ-პეტეროდიმერი და მისი სუბერთეულები შეიძლება წართული იყოს ავთვისებიანი ზრდის რეგულაციაში (სიმსივნეების განვითარებასა და ან პროგრესიაში) (Marcillac et al., 1992). ავთვისებიანი სიმსივნეების დროს მამაკაცის ან არაფუნქციონირებელი ქალის სისხლში მისი მაღალი დონით აღმოჩენა ამ ორგანიზმში სიმსივნური ზრდის არსებობაზე მიუთითებს. სავარაუდოა, რომ აქვ ასრულებს აუტოკრინული ზრდის ფაქტორის როლს სიმსივნური უჯრედებისთვის (Butler et al., 1999).

ძირითადი ონკოლოგიური დაავადება, რომლის დროსაც აქვ დიდი რაოდენობით სინთეზდება არის ქორიოკარცინომა ამ დროს იგი განისაზღვრება შემთხვევათა 100%-ში ანუ, აქვ კლასიკური ტროფობლასტური მარკერია (Aoki et al., 2005). მისი რაოდენობის მატება ხდება აგრეთვე სათესლის ემბრიონულ-უჯრედული სიმსივნეების დროსაც და ითვლება ამ სიმსივნის სეროლოგიურ მარკერად (Saller et al., 1990; Blumsohn et al., 1990; Duffy, 2001)

აქვ-ს და ან მისი სუბერთეულების ექტოპური სინთეზი ნაპოვნი იქნა არაგონადური წარმოშობის ავთვისებიანი სიმსივნური უჯრედების მიერაც. მაგალითად შარდის ბუშტის, რეტრო-პერიტონული ტერატომის, კუჭკვეშა ჯირკვლის კიბოს (Iles et al., 1989; Okamoto et al., 200; Louhimo et al., 2004), ნერვული სისტემის (Acevedo et al., 1997), სწორი ნაწლავის (Kido et al., 1996), საშვილოსნოს (Cole et al., 1996) და საშვილოსნოს ყელის (Marcillac et al., 1992; Hameed et al., 1999) სიმსივნეების დროს.

ამასთან აქვს მონაწილეობა, რომ თავისუფალი აქვ-სა და აქვ-ს ასოციაცია შრატში ზრდადი დონით მიუთითებდა სიმსივნის აგრესიულ ქვეჯახზე (Iles et al., 1990; Hoerman et al., 1992; Lazar et al., 1995; Nishimura et al., 1995; Carpelan-Holmstrom et al., 1996). მაღალი

მეტასტაზური პოტენციალით და სწრაფი ზრდით (Iles et al., 1991; Regelson et al., 1995; Moutzoauris et al., 1993; Acevedo and Hartssock, 1996; Butler et al., 2000)

უნდა აღინიშნოს იხივ, რომ სხვადასხვა ტიპისა და წარმოშობის ადამიანის სიმსივნური უჯრედები არა მხოლოდ ასეკრეტირებენ აქტ-ს (Iles et al., 1989; Sheaff et al., 1996; Cole et al., 1996), არამედ იგი ექსპრესირებულიცაა მათ ზედაპირზე დიშერული ან მხოლოდ აქტ-ჯ-ჯ-ის ფორმით (Ozturk et al., 1987; Acevedo et al., 1992, 1995; 1996; 1997). რაც მათ წინააღმდეგ სპეციფიკური იმუნური პასუხის გამოწვევის საშუალებას იძლევა

ამრიგად, აქტ, როგორც სიმსივნეასოცირებული მარკერი, იდეალური სამიზნე ცილაა ამ სიმსივნეთა აქტიური იმუნოთერაპიისათვის (Geissler et al., 1997) ასეთ იმუნოთერაპიას განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს ქალის რეპროდუქციული სისტემის სიმსივნეების შემთხვევაში, რადგან ეს სიმსივნეები გამოირჩევიან სიკვდილიანობის მაღალი მანევრებლობით. საკერძოთი სიმსივნეები ლეიტალობის მიხედვით გინეკოლოგიურ სიმსივნეთა შორის პირველ ადგილზეა (Васи́левская, 1985; Ferlay et al., 2001) სტატისტიკურად საშვილოსნოს ყელის კიბოთი ყოველწლიურად მსოფლიოში ნახევარი მილიონი ქალი ავადდება, ხოლო 274 000 კი იღუპება განსაკუთრებით მაღალია ეს მანევრებელი განვითარებად ქვეყნებში. რაც შეეხება საშვილოსნოს ტანის კიბოს, იგი უფრო განვითარებული ქვეყნების დააგდება. ამ დიაგნოზით მსოფლიოში ყოველწლიურად 199 000 ახალი შემთხვევა ფიქსირდება და ქალში განვითარებულ სიმსივნეთა შორის სტკ მეხუთე ადგილზეა (Ferlay et al., 2004).

რადგან გინეკოლოგიურ სიმსივნეთა წარმოშობის ერთ-ერთი მიზეზი სხვადასხვა პორმონთა გაზრდილი პროდუქციაა, საინტერესოა, რა როლი მიუძღვის აქტ-ს ამ ტიპის სიმსივნეთა პათოგენეზში

უნდა აღინიშნოს, რომ ლიტერატურაში გვხვდება განსხვავებული მონაცემები აქტ-ს და მისი სუბერთეულების სინთეზის შეახებ ავთვისებიანი გინეკოლოგიური სიმსივნეების დროს სისხლსა თუ შარდში. ზოგი თვლის, რომ ამ შემთხვევაში ხდება აქტ-ს სინთეზი, მაგრამ დაბალი მგრძობელობითა და სპეციფიკურობით (Neven et al., 1993), რომ აქტ არ არის საშვილოსნოს ყელის კიბოს ფასეული მარკერი (Cher et al., 1994). თუმცა, სხვათა კვლევაში ნაჩვენებია, რომ აქტ-ს β "core" ფრაგმენტის აღმოჩენა შარდში (Kinugasa et al., 1992), ან აქტ β-ს - სისხლში

(Grossmann et al., 1995) მნიშვნელოვანი დიაგნოსტიკური და მკურნალობის შემდეგში მონიტორინგის მარკერია.

კვლევის მიზანი და ამოცანები როგორც ხანს, აქვს აქტიურად მონაწილეობს ორგანიზმის მნიშვნელოვან ბიოლოგიურ პროცესებში, თუმცა, ორსულობის ამ პორმონის შესახებ ჯერ კიდევ უამრავი ფასეული ინფორმაციის მოპოვებაა საჭირო, როგორცაა

- ა) პორმონის სტრუქტურული და ფუნქციური ანალიზი,
- ბ) მის მიერ რეპროდუქციულ ორგანოთა სისხლის მოძუქვევის რეგულაცია,
- გ) პორმონის კარბოქსი ტერმინალური ბოლოს სტრუქტურული ანალიზი,
- დ) აქგ-ს გავლენა NO-ს სინთეზზე;
- ე) კავშირი აქგ-სა და დაუნის სინდრომს შორის;
- ვ) კავშირი აქგ-ს სინთეზსა და სიმსივნის განვითარებას შორის

ეს უკანასკნელი წარმოადგენს სწორედ ჩვენი კვლევის მიზანს. ამ პორმონის სტრუქტურის და ფუნქციის გამოკვლევა წვლილს შეიტანს მრავალი სამედიცინო პრობლემის, მათ შორის რეპროდუქციული სისტემის სიმსივნეების განვითარების გადაწყვეტაში.

ასევე კვლევის მიზანს წარმოადგენს იმის დადგენა, არის თუ არა ამ პორმონის მიმართ ცილოვანი აბსორბირებული ავთვისებიანი და კეთილთვისებიანი სიმსივნეების დროს;

ხდება თუ არა აქგ-შემცველი მიკ-ის დაგროვება სისხლში;

რა ცვლილებები ხდება ლიმფოციტების სუბპოპულაციებში, როგორც კეთილთვისებიანი ასევე ავთვისებიანი გინეკოლოგიური სიმსივნეების დროს

ამ მიზნის მისაღწევად დავისახეთ შემდეგი ამოცანები:

- 1 მთლიანი აქგ-ს კონცენტრაციის დადგენა საშიფლოსნოს ტანის ექლისა და საკვერცხეების ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის შრატში;
2. აქგ-ს წინააღმდეგ მიმართული ანტიბიოტიკების ტიტრის დადგენა საშიფლოსნოს ტანის, ექლისა და საკვერცხეების კეთილთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის შრატში;
- 3 აქგ-ს წინააღმდეგ მიმართული ანტიბიოტიკების ტიტრის დადგენა საშიფლოსნოს ტანის, ექლისა და საკვერცხეების ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის შრატში;

4. აქგ-ს შემცველი მოციროკულირე იმუნური კომპლექსების (მიკ) ზომების განსაზღვრა;
5. CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD25⁺, CD19⁺ უჯრედების პროცენტული მანუენბლების დადგენა პერიფერიული სისხლის მონონუკლეურ უჯრედებში (პსმუ) საშეილოსნოს ტანის, ყელისა და საკვერცხების კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში;

რადგან აქგ-ს იმუნონეიტრალიზაცია იწვევს ორსულობის შეწყვეტას, იგი შემოთავაზებულია იმუნოკონტრაცეპტივის სახით (Talwar et al., 1994; Delves et al., 2002, 2003). თუმცა, ვაქცინებმა, რომლებიც ამჟამად ამ პორმონზე დაკრდნობით მუშაივდება (Porakishvili et al., 2002; Porakishvili et al., 2000; Delves et al., 2003) ფერტილობის კონტროლთან ერთად უნდა შეასრულონ სიმსივნისაგან დაცვის ფუნქციაც.

1.1. საშიდლოსნოს ტანის, ყელისა და საკეერცხეების კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეების ზოგადი მიმოხილვა

1.1.1. საშიდლოსნოს ტანის (ენდომეტრიუმის) სიმსივნეები

ენდომეტრიუმის კარცინომა მენჯის დრუს მალიგნოზაციებს შორის ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი პათოლოგიაა. იგი ლუთალობით მყოფება მკერდის, ნაწლავისა და ფილტვის კიბოს შემდეგ (Wingo et al., 1995). შედარებით მცირე სიკვდილიანობის მანქენებელი შესაძლებელია იმით იყოს გამოწვეული, რომ შემთხვევათა 80%-ში დაეადების დიაგნოზირება ხდება მაშინ, როცა კიბო შემოსისასღერება მხოლოდ საშიდლოსნოთი ენდომეტრიუმის კარცინომის შემთხვევათა 75% პოსტმენოპაუსური ასაკის ქალებზე და მხოლოდ 4% მოდის 40 წლამდე ასაკის ქალებზე (Wingo et al., 1995, Park et al., 1992).

საშიდლოსნოს ტანის კიბო მოიცავს ადენოკარცინომას თავისი ვარიანტებითურთ, სარკომას და საშიდლოსნოს გლუვკუთხოთოვან კიბოს – ლეიომიოსარკომას.

გამოყოფენ ენდომეტრიუმის კარცინომის ესტროგენდამოკიდებულ და ესტროგენდამოუკიდებულ ტიპებს პირველ შემთხვევაში კარცინომა კარგად დიფერენცირებულია და ხშირად წარმოდგენილია I ხარისხითა და I სტადიით, ხოლო მეორე შემთხვევაში – სუსტად დიფერენცირებული, უფრო აგრესიულია და გვხვდება უფრო პოსტმენოპაუსურ ასაკში. ამ უკანასკნელს მიეკუთვნება სეროზული, ადენოქერცლოვანი და ნათელუჯრდოვანი კარცინომა (Bokhman et al., 1983, Kurman et al., 1987).

გარდა ამისა, ენდომეტრიუმის სიმსივნის ტიპებია: მუცინოზური, ქერცლოვან-უჯრდოვლი, შერეული ტიპის და არადიფერენცირებული კარცინომა (Kurman et al., 1987)

ერთავე შემთხვევაში ადგილი აქვს ესტროგენების ხანგრძლივ, კარბ ხემოქმედებას და პროგესტერონის ნაკლებობას, ეს კი ხშირად პიპერლაზისის მიხეზია (Salehi et al., 2004)

საშიფლოზნოს ხიმშიენის შემთხვევაში, ისევე როგორც საკვერცხის კიბოში, მენთა და გინეკოლოგთა საერთაშორისო ფედერაციის (FIGO) კლასიფიკაციით გამოყოფილია ხიმშიენის ოთხი სტადია:

I სტადია – ხიმშიენე განლაგებულია საშიფლოზნოს სხეულში,

II სტადია – ხდება საშიფლოზნოს სხეულისა და ყელის დაზიანება;

III სტადია – ვრცელდება პარამეტრალურ უჯრედისზე, ან მეტასტაზები გადადის საშინო,

IV – ვრცელდება მენჯის სახლვრებს გარეთ, ზიანდება საშარდე ბუშტის და სწორი ნაწლავი,

ხიმშიენის არქიტექტურული შენების მიხედვით გამოიყოფენ სამ ხარისხს

I ხარისხი – უჯრედები კარგად დიფერენცირებულია.

II ხარისხი – უჯრედები ზომიერად დიფერენცირებულია

III ხარისხი – უჯრედები სუსტად დიფერენცირებულია (Kurman et al., 1987)

ხიმშიენის სტადიისა და ხარისხის განსაზღვრა არსებითი პროგნოზური ფაქტორია. ასევე მნიშვნელოვანია (ესტროგენისა და პროგესტერონის) რეცეპტორული სტატუსი, მათი დონე ხიმშიენის ხარისხის, სტადიის და ინვაზიურობის სიღრმის უკუპროპორციულია ხიმშიენის ხარისხი/სტადია და ინვაზიურობა კორელირებს ზრდის ფაქტორების (მატრანსფორმირებული ზრდის ფაქტორი α და β) გაზრდილ პროდუქციასა (Bercuck et al., 1992) და ზოგიერთი ონკოგენის (ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორები) ექსპრესიასთან (Rodriguez et al., 1991).

საშიფლოზნოს სარკომა არ არის ესტროგენდამოკიდებული და საშუალოდ 60 წლის ასაკის ქალებში გვხვდება მასში გამოიყოფენ კარცინოსარკომა, ლეიომიოსარკომა და ენდომეტრიუმის სტრომული სარკომა. მიმდინარე კლასიფიკაციით ისინი განიხილება, როგორც აგრესიული, შერეული მალიგნიზირებადი ხიმშიენეები (Ncijt et al., 1993; Kavanagh et al., 1993)

FIGO-ს კლასიფიკაციით სარკომის შემთხვევაშიც გამოიყოფილია IV სტადია (Sutton et al., 1987; Greven et al., 1987; Kudelka et al., 1993):

საშიფლოზნოს კეთილთვისებიან ხიმშიენეებს მიეკუთვნება ლეიომიომა ანუ მიომა ან ფიბროიდი, ენდომეტრიოზი და ენდომეტრიუმის კიპერპლაზია.

მიომა ესტროგენების გაზრდილი პროდუქციის შედეგია, იგი არ გადადის ავთვისებიან ფორმაში (Torashima et al., 1998; Kim et al., 2001).

საშვილოსნოში ხიმსივნე შეიძლება განვითარდეს ორსულობის შემთხვევაშიც ახეთი ხიმსივნის ტიპია ქორიონეპითელიომა – ტროფობლასტის ავთვისებიანი დაავადება, რომელსაც ახასიათებს აქგ-ს დონის მატება (Aoki et al., 2005) თუკაც აქგ-ს დონის მატება ხდება არამარტო ტროფობლასტური ხიმსივნეებისას, არამედ საშვილოსნოს ხიმსივნის დროსაც (Cole et al., 1996), რაც საკუთარმა გამოკვლევებამაც დაადასტურა (Akhvlediani et al., 2006).

ამრიგად, საშვილოსნოს ხიმსივნეების განვითარებაში მნიშვნელოვან როლი მიუძღვის ქორიონების ხანგრძლივ და გადაჭარბებულ შემოქმედებას. ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინი, ამ შემთხვევაში შეიძლება თამაშობდეს აუტოკრინული ზრდის ფაქტორის როლს და ამ გზით ხელს უწყობდეს ხიმსივნეების განვითარებას ამიტომ გინეკოლოგიური ხიმსივნეების შემთხვევაში ამ ქორიონის აღმონენა გარკვეულწილად დაგვეხმარება მალიგნიზაციაში მისი როლის დადგენაში

1.1.2. საშვილოსნოს ყელის ხიმსივნეები

საშვილოსნოს ყელის კბოთი მსოფლიოში ყოველწლიურად იღუპება 274 000 ადამიანი, ამასთანავე სიკვდილიანობის მანევენტლის 80% მიედის განვითარებად ქვეუნებზე (Schoell et al., 1999). ამ ტიპის ხიმსივნით უმეტესად ავადდებიან 54 წლის ასაკის ქალები (Barber et al., 1982) სტატისტიკურად გარდაკვლილთა უმეტესობა მიეკუთვნება იმ ქალებს, რომელთაც არასოდეს ნატარებიან ეწ "პაპ ტესტი", ან ნატარებიან გამოკვლევებს შორის დიდი ინტერვალით იგი იძლევა საშუალებას საშვილოსნოს ყელის ეპითელიუმის წინამორბედი დაზიანება აღმონენილი იქნას ინვასური ხიმსივნის წამოყვანილებამდე თუ შეცვლილი უჯრედები არ არის ავთვისებიანი, ამ შემთხვევაში მას ინტრაეპითელურ დაზიანებას, ან ყელის ინტრაეპითელურ ნეოპლაზიას (CIN) უწოდებენ (Cramer et al., 1974). საშვილოსნოს ყელის ეპითელურ ქსოვილში უჯრედების გადაგვარების ხარისხის მიხედვით (Richard et al., 1982) გამოიყოფენ ინტრაეპითელური დაზიანების ორ კატეგორიას

დაბალი ხარისხის დაზიანება (SIL) – წარმოდგენილია მცირე რაოდენობით დეგრადირებული უჯრედებით და ზომიერი დისპლაზიით. იგი გვხვდება უფრო ახალგაზრდა ასაკის ქალებში (25-30 წელი). ამ დაზიანებას სხვაგვარად ყელის ინტრაეპითელური ნეოპლაზია ეწოდება (CIN1) (Crum et al., 1984, 1985; Lorincz et al., 1987, Koutsky et al., 1992)

მადალი ხარისხის დაზიანება (SIL) – წარმოდგენილია დიდი რაოდენობით დეგრადირებული უჯრედებით და მწვავე დისპლაზიით, რომელიც დროთა განმავლობაში აუცილებლად გადაიზრდება ინვაზიურ კიბოში ასაკობრივი დიაპაზონი აქ 35-40 წელია. ამ დაზიანებას სხვაგვარად ეწოდება ინტრაეპითელური ნეოპლაზია ეწოდება, რომელიც შეიძლება იყოს მეორე, მესამე (CIN 2 ან CIN 3) ან *in situ* ტიპის კარცინომა (Willett et al., 1989; Howley, 1991; Schefner et al., 1991; Park et al., 1994).

საშვილოსნოს ეელის კიბოს კლასიფიკაცია ხდება უჯრედების ტიპის მიხედვითაც. ეელის კიბოს 80% მიეკუთვნება ბრტყელუჯრედოვან, ქერცლუჯრედოვან ხიმსივნეს.

საშვილოსნოს ეელის ხიმსივნის ხარისხი FIGO - ს კასიფიკაციით გვიხვენებს, ხიმსივნის ხიდდეს ზომის და გაერცვლებას (Creasman, 1995; Narayan, 2005)

სტადია I – ხიმსივნე ვრცელდება მხოლოდ ეელზე.

სტადია II – ხიმსივნე ვრცელდება გარემომცველ სტრუქტურებზე (საშოს ზემო ნაწილში და ეელის ზემო ქსოვილზე);

სტადია III – ხიმსივნე ვრცელდება გარემომცველ სტრუქტურებზე, როგორცაა, საშოს ქვემო ნაწილი, ღიმფური კვანძები, მენჯის ღრუ.

სტადია IV – ხიმსივნე ვრცელდება შარდის ბუშტზე, ნაწლავებზე, ღვიძლზე, ფილტვებზე, ძელებზე.

აქაც, როგორც საშვილოსნოს ხიმსივნეების შემთხვევაში განარჩევენ ხიმსივნის სამ ხარისხს: I (დაბალი), II (ზომიერი) და III ხარისხი (მაღალი)

საშვილოსნოს ეელის განვითარების რისკ ფაქტორებს მიეკუთვნება ადრეული სქესობრივი კავშირი, მრავალი სქესობრივი პარტნიორი, მოწვეა (Schiffman et al., 1987; Winkelstein et al., 1990). ასევე ამ ხიმსივნის განვითარების რისკი საკმაოდ მაღალია იმუნოსუპრესირებულ პირებში (Schneider et al., 1983; Halpert et al., 1986; Katz et al., 1987; Maiman et al., 1993, 1990, Klein et al., 1994). ამ თვალსაზრისით, წვენ შედეცადეო ღიმფოციტების სუბპოპულაციების გამოკვლევის გზით შეგვესწავლა, რამდენად დათრგუნული იყო იმუნოტეტი არამარტო სყას, არამედ სხვა გინეკოლოგიური ხიმსივნეების დროსაც.

1.13. საკვერცხეების სიმსივნეები

1.13.1. საკვერცხის სიმსივნის პათოგენეზი

ახალწარმონაკმნებს შორის საკვერცხეების ავთვისებიან სიმსივნეებს უკირავს ქალებში მეხუთე ადგილი, ფილტვის, მკერდის, სწორი ნაწლავისა და პანკრეასის კბობს შემდეგ. მედიცინის მრავალი დარგის სპეციალისტების მკვლელობის, ქირურგიული ტექნიკის გაუმჯობესების და უამრავი კლინიკური და საკვლევო მახადის დაგროვების მოუხედავად, ეს სიმსივნე გინეკოლოგიურ მადიგნიზაციებს შორის დედალობით პირველ ადგილზეა (Paula et al., 2004). ამ დაავადებისგან სიკვდილიანობის მაღალი მანქნებული დამოკიდებულია ადრეულ სტადიაზე მის უხიმპტომოდ მიმდინარეობაზე, ფართო ასაკობრივი დიაპაზონზე ამასთანავე, უმეტესად დაავადების აღმონენა ხდება მაშინ, როცა იგი ძალზე შორს არის წახული. მწირია ინფორმაცია დაავადების ეთიოლოგიასა და პათოგენეზზე სხვა სიმსივნეებთან შედარებით საკვერცხის კბო გამოირჩევა პისტოგენეზისა და მორფოლოგიური შენების დიდი მრავალგვარობით, რაც თვით საკვერცხის შენების უნიკალურობითა და მისი ფუნქციით არის გამოწვეული (Daly, 1992).

საკვერცხის კბო ფართოდაა გავრცელებული სხვადასხვა გეოგრაფიულ რეგიონებსა და ეთნიკურ ჯგუფებში. დაავადების მეტი შემთხვევები, ძირითადად, 61 წლის ასაკის ზევით გვხვდება სიმსივნის პათოგენეზი მრავალფაქტორულია, თუმცა, ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ფაქტორია დაავადების გენეტიკური განპირობებულობა, რაზეც მოდის შემთხვევათა 5-10% (Holschneider et al., 2000). ასეთი შემთხვევები უფრო მეტად გვხვდება ახალგაზრდა პრემენოპაუსურ პაციენტებში (Berchuck et al., 1999) ამ ასაკის ქალებში, გინეკოლოგიური სიმსივნეებიდან საკვერცხის და საშვილოსნოს ევლის კბო დგას პირველ ადგილზე, თუმცა მათში სიმსივნე უფრო ნაკლები აგრესიულობით გამოირჩევა, ვიდრე ასაკოვნებში (You et al., 2005). ამავე დროს, ზოგიერთი ავტორის მტკიცებით ასაკი არ წარმოადგენს ნეგატიურ პროგნოზურ ფაქტორს და მოუხედავად იმისა, რომ ეს დაავადება უფრო გავრცელებულია ასაკოვნებში, მათში დაავადების მიმდინარეობა ნაკლები აგრესიულობით ხასიათდება, ვიდრე ახალგაზრდებში (Lamborn et al., 2003).

საკვერცხის კბობს 90% სპორადულია. ამ სიმსივნის განვითარების ერთ-ერთი მიზეზი უსწვეტი ოვულაციაა. კერძოდ, ოვულაციის შედეგად გამოწვეული ზედაპირული ეპითელიუმის მინორული ტრავმების აღდგენითი პროცესები ქსოვილს განაწყობს ნეოპლაზიისადმი (Fathalla et al., 1971; Godard et al., 1998). ამ თეორიას

ადასტურებს ეპიდემიოლოგიური მონაცემები: რომელთა მიხედვით უშესაძლებელია, ადრეული მენარხე, გვიანი მენოპაუზა საკვერცხის კიბოს განვითარების რისკ-ფაქტორს წარმოადგენს ხოლო, მრავალჯერადი მშობიარობა, გვიანი მენარხე, ადრეული მენოპაუზა, ორალური კონტრაცეპტივების გამოყენება, პირიქით, ამცირებს ამ რისკს. აღნიშნულ მოსაზრებას ხსნის კიბოს განსხვავებული გეოგრაფიული გავრცელება (Hankinson et al., 1992, Weiss et al., 1996; Daly et al., 1998)

დღეისათვის ასევე დაგროვდა საკვერცხის სიმსივნის პორმონული დამოკიდებულების მრავალი ექსპერიმენტური, ეპიდემიოლოგიური და კლინიკური ფაქტები. ამ შემთხვევაში ადგილი აქვს საკვერცხის გონადოტროპინების ღონის მატებას. უცქარი მტკიცებულება მიღებულია იმ სიმსივნეების მიმართ, რომელიც ვითარდება უპირატესად ქსოვილის პორმონოდეფიციენტობაში ულემენტებისაგან ეპითელიური სიმსივნის პორმონდამოკიდებულების საკითხი, რომელიც შეადგენს მოელი საკვერცხეების სიმსივნის 85%-ს, ჯერ საკმაოდ არ არის შესწავლილი თუმცა, არაპირდაპირი მონაცემები მოწმობენ, რომ ამ სიმსივნის განვითარება ხდება შეცვლილ პორმონულ ფონზე. ზოგიერთი ავტორის აზრით საკვერცხის ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარების ერთ-ერთი განმაპირობებელი ფაქტორი მისი გონადოტროპული და ანდროგენული გადაჭარბებული სტიმულაციაა (Holschneider et al., 2000) საკვერცხის სიმსივნის პორმონულ დამოკიდებულებას ასევე ადასტურებს სიმსივნეში ესტროგენისა და პროგესტერონის რეცეპტორების აღმოჩენა, რომელთა შემცველობა დამოკიდებულია სიმსივნის პისტოტიკზე. დიფერენცირებასა და დაავადებულთა ასაკზე.

ამრიგად, საკვერცხის სიმსივნის პათოგენეზის ძირითადი ფაქტორებია:

- პორმონული ცვლილებები, მათ შორის გონადოტროპინების (ფჰმ, მ) ჰიპერპროდუქცია;
- პორმონული დარღვევები – მენსტრუალური ციკლის მორღვევა, პორმონული უნაყოფობა, ადრეული ან გვიანი მენარხე, გვიანი მენოპაუზა;
- დამძიმებული მემკვიდრეობა, განსაკუთრებით ქალის ხაზით;
- მკურდის კიბოთი დაავადება, რაც ზრდის საკვერცხის კიბოს განვითარების რისკს,
- ეთნიკური უკუკავშირება (ადამიანის პაპილომის II ტიპის ვირუსი ოვქუკს საკვერცხის სეროზული სიმსივნეების განვითარებას);

- კასინაყოფიერებელი წამლების ხანგრძლივი გამოყენება, (განსაკუთრებით თუ ადგილი არ ჰქონდა ორსულობას, იზრდება საკვერცხის კიბოს განვითარების რისკი).
- არახელსაყრელი ეკოლოგიური პირობები;
- სტრესი, როგორც პორმონული დარღვევის მაინიცირებელი ფაქტორი (რის გამოც საკვერცხის სიმსივნე ეკუთვნის განვითარებული ინდუსტრიული ქვეყნების დაავადებას).

ამრიგად, არსებობს საკვერცხის ავთვისებიანი სიმსივნის წარმოშობის ინფექციური, ტრავმული, პორმონული და მექანიკური თეორიები, თუმცა, არც ერთი მათგანი არ არის ფართოდ აღიარებული, რადგან შეუძლებელია აეხსნათ საკვერცხის სიმსივნის განვითარება ერთი უნივერსალური ეთიოლოგიური ფაქტორით

1.1.3.2 საკვერცხის სიმსივნის კლასიფიკაცია

საკვერცხის სიმსივნის კლასიფიკაცია ხდება მისი პისტოლოგიური შენების მიხედვით და გამოყოფენ საკვერცხის სიმსივნის შემდეგი ტიპებს: ეპითელური (მოიცავს საკვერცხის ზედაპირულ უჯრედებს), სტრომული ან პორმონპროლეუციობადი (საყრდენი ქსოვილი), ნანახახოვანუჯრედული და მეტასტაზირებადი სიმსივნეები (Koonings et al., 1989; Jung et al., 2002).

საკვერცხის ეპითელურ სიმსივნეში კლინიკური გამოვლინებისა და პისტოლოგიური ტიპის მიხედვით განარჩევენ ეთიოლოგიებიან (60%), მალაგნიზირებად (35%) და საზღვროვან ფორმებს (5%) (Kawamoto et al., 1999) ავთვისებიანი სიმსივნის 85% ეპითელურ კიბოზე მოდის (Richardson et al., 1985. Russell, 1994). მათ შორის განახევებენ სეროზულ, მუცინოზურ, ენდომეტრიოიდულ, ნათელ უჯრედულ, არადიფერენცირებულ და ბრენერის სიმსივნეებს (Daly et al., 1998)

საკვერცხის ეპითელური კიბოს 20% ახასიათებს დაბალი მალაგნიზაციის ზოტენციალი და ასოცირდება უფრო უკეთეს პროგნოზთან, ვიდრე ინვაზიური სიმსივნე (Ouellet et al., 2005) ასეთი დაბალი მალაგნიზაციის პოტენციალის მქონე

სიმსივნეს საზღვროფანსაც უწოდებენ იგი ვითარდება უფრო ახალგაზრდა ახაკში და ნაკლებ საშიში ფორმია, ვიდრე ხაკეურცხის კიბო (Wagner et al., 1994, Friedlander et al., 1998).

სეროზული სიმსივნეები ძირითადად ვირუსებითაა გამოწვეული და გვხვდება 48-50 წლის ახაკის ქალებში. ხშირ შემთხვევაში მუცლისოსური სიმსივნე კეთილთვისებიანია, ხოლო ენდომეტრიული – ავთვისებიანი.

ნათელ უჯრედული სიმსივნე ემბრიონული ნაშთებისაგან ვითარდება და ასოცირდება ენდომეტრიოზთან (Tanaka et al., 2000; Woodward et al., 2001; Kaku et al., 2003)

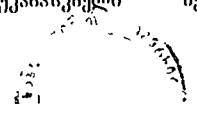
უჯრედების ტიპის მიხედვით კლასიფიცირების გარდა, ესთუელ ერ სიმსივნეებში გამოიყოფენ სტადიას და ხარისხს (Hoskins, 1986; Dauplat et al., 1987)

ზანაზახოვანუჯრედული სიმსივნეები ვითარდებიან არადიფერენცირებული სახანახახო უჯრედებიდან მათ შორის გამოიყოფენ. მომწიფებულ და მოქმწიფებულ ტერატომას, დისგერმინომას, ენდოლერმულ სინუსურ ანუ ევითრის პარკის სიმსივნეს, ემბრიონულ კარცინომას ან ქორიოკარცინომას და შერეულ სიმსივნეებს (Jung et al., 2002).

დისგერმინომას იშვიათად ახლავს აქგ-ს დონის მომატება ან ლაქტადეპიდროგენაზის აქტიუობის გაზრდა, ხოლო ტერატომას, ენდოლერმულ და შერეულ სიმსივნეებს თან ახლავს ა-ფეტოპროტეინის დონის მომატება ემბრიონული კარცინომის დროს ა-ფეტოპროტეინის დონის მომატებასთან ერთად, იზრდება აქგ-ს დონეც. ქორიოკარცინომის დროს კი აქგ-ს თვითონ სიმსივნე ასეკრეტირებს (Marcillac et al., 1992; Duffy, 2001).

სტრომული, პორმონ-აქტიური სიმსივნე ვითარდება იმ საერდენი ქსოვილისაგან, რომელიც იჭერს ხაკეურცხეს, ან იმ უჯრედებიდან, რომლებიც ახინთესებენ ესტროგენსა და პროგესტერონს ამ სიმსივნის შემთხვევათა 3-25% ხშირად ასოცირდება ენდომეტრიუმის კიბოსთან (Morikawa et al., 1997, Outwater et al., 1998, Ko et al., 1999; Fink et al., 2001). ვითარდება უმეტესად 50 წლის შემდგომ და მასზე მოდის შემთხვევათა 6-10%

ხსკეხო ჰიმის-სტრომულ სიმსივნეთა შორის გამოიყოფენ: ფიდროტეკომას, მარცელიანუჯრედულ (გრანულოზაუჯრედული), სედუროიდულ-სტრომულ, სერტოლ-ლეიდიგის (იგივე ანდრობლასტომა) უჯრედულ სიმსივნეებს (Seung Eun Jung et al., 2002; Jung et al., 2002). ეს უკანასკნელი შეიძლება იყოს



კეთილთვისებიანი, ან ავთვისებიანი. ამ დროს ანდროგენების სინთეზის გარდა, ადგილი აქვს ესტროგენების სინთეზსაც (Jung et al., 2002)

სიმსივნის მსგავსი წარმონაქმნია ორსულობის დროს. ის დიუთონიზირებადი ტუკა უჯრედების ჰიპერპლაზიისა და ჰიპერტროფიის შედეგია მისი წარმოქმნის მიზეზად ითვლება ევითელი სხეულის უჯრედების სტიმულაცია ქორიონული გონადოტროპინით

ამრიგად, საკვერცხის სხედასხვა ტიპის სიმსივნის დროს ადგილი აქვს სხედასხვა პორმონთა გაზრდილ პროდუქციას, ან თავად სიმსივნე აპროდუცირებს ზოგიერთ პორმონს. ზოგიერთი მათგანი სიმსივნეასოცირებული ანტიგენის როლს ასრულებს. უკანასკნელ წლებში აღმოჩენილი იქნა მთელი რიგი ახეთი ანტიგენები, რომელთაგან მრავალი მნიშვნელოვანია სიმსივნის ზრდის რეგულაციაში. ამ თვალსაზრისით ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინი შესაძლებელია, იმუნიტეტზე დამყარებული სტრატეგიის განვითარებისათვის იდეალური სამსხე გახდეს

1.1.3.3. საკვერცხის სიმსივნის სტადიები და ხარისხი

ქალის რეპროდუქციული სისტემის არც ერთი სიმსივნე არ ხასიათდება მეტასტაზირების ისეთი ფართო უნარით, როგორც საკვერცხის კიბოს ახასიათებს საკვერცხის ავთვისებიანი სიმსივნე შეიძლება გავრცელდეს პირდაპირი გავრცელების გზით მცირე მენჯის ღრუს ქსოვილში, დისემინაციის გზით – მცირე მენჯის ორგანოებში. ის ასევე შეიძლება გავრცელდეს მეცხლის ღრუს ორგანოებში – სწორ ნაწლავში, საშარდე ბუშტსა და მენჯის ღრუს კედლებში (Hoskins et al., 1992).

მენჯის საზღვრებს გარეთ სიმსივნე ვრცელდება სამი გზით ინტრაპერიტონული დისემინაციით, ლიმფური ინფაზიითა და კემატოგენური დისემინაციით

საკვერცხის ევითელური სიმსივნის დროს ხდება სწრაფი დისემინაცია მცირე მენჯის ეისცერალურ და პარიეტულ ფურცლებს შორის და მეცხლის ღრუში (Meyers et al., 1987; Buy et al., 1988; Coakley et al., 1999).

სიმსივნის ღვიძური გზით გავრცელებისას პირველ რიგში ზიანდება რეგიონური პარააორტული ღვიძური კვანძები, ასევე მენჯის, თუბოსა და ხაზარდელის ღვიძური კვანძები (Rose et al . 1989, Kawamoto et al . 1999)

ჰემატოგენური გზით დისემინაციისას წიათრევა ღვიძლი, ფილტვები, ტვინი, ძვლები, თირკმელსედა ჯირკვლები, თირკმელი და ელენთა (Dauplat et al . 1987; Dvoretzky et al . 1988; Rose et al., 1989; Funt et al . 2003).

საკვერცხის კიბოს გავრცელების შესაფასებლად შეანთა და გინეკოლოგთა საერთაშორისო ფედერაციის მიერ (FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics) (Mayr et al . 1989, Fleming et al., 1998) შემოღებული იქნა კლასიფიკაცია სტადიების მიხედვით ასევე არსებობს კლასიფიკაცია TNM-ის (tumor, node, metastasis) (Spiessl et al . 1989, Gajewski et al , 1998; Luce et al., 2003) მიხედვით.

FIGO-ს კლასიფიკაცია მიღებული იქნა 1973 წელს და განახლებულია - 1988 წელს ამ კლასიფიკაციით გამოყოფენ ოთხ სტადიას

I სტადია – სიმსივნე შემოსასღვრულია მხოლოდ საკვერცხეებით და მოიცავს ქვესტადიებს

IA – სიმსივნე შემოსასღვრულია ერთი საკვერცხით, კავსულა ინტაქტურია და სიმსივნე არ ვრცელდება საკვერცხის ზედაპირზე (სურ 1);



სურათი 1 IA სტადია (Spiessl et al . 1989)

IB – სიმსივნე შემოსასღვრულია ორივე საკვერცხით, კავსულა ინტაქტურია (სურ 2).

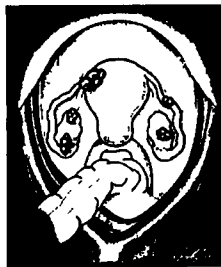


სურათი 2. IB სტადია (Spiessl et al., 1989)

IC - ხიმსიენე შემოსახლდერულია ერთი ან ორივე საკეერცხით, კაფსულა ხაზრდილია და (ან) გახეთქილია, განისახლდერება ახციტი;

II სტადია - ხიმსიენე აზიანებს ერთ ან ორთავე საკეერცხეს და გაერცვლებულია მენჯის არეში აქაც გამოყოფილია ქვესტადიები;

IIA - მეტასტაზები გაერცვლებულია საშვილოსნოზე და (ან) ფადლის მიღებზე (სურ. 3);



სურათი 3. IIA სტადია (Spiessl et al., 1989)

IIIB - გაერცვლებულია სხვა ორგანოებზეც, როგორცაა სწორი ნაწლავი, საშარდე ბუშტი და პერიტონიუმი (სურ. 4);



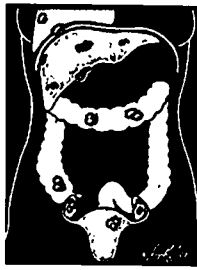
ხურათი 4. IIB სტადია (Spiessl et al., 1989)

III სტადია – სიმსივნე გავრცელებულია ერთ ან ორთავე საკვერცხესზე. მეტასტაზებით მუცლის ღრუში და/ან მის გარეთ, ჩათრეულია სახარდელის ღრუს კვანძები, პერიტონეუმი, ბადექონი და ჯორჯალი (სურ. 5);



ხურათი 5. III სტადია (Spiessl et al., 1989).

IV სტადია – სიმსივნე გავრცელებულია ერთ ან ორთავე საკვერცხესზე შორეული მეტასტაზებით ღვიძლის პარენქიმაში პლევრალურ ღრუში გამონაკონით, რომელშიც ციტოლოგიური გამოკვლევისას განისაზღვრება კიბოს უჯრედები (Paula et al., 2004) (სურ. 6)



ხურათი 6 IV სტადია (Spiessl et al., 1989).

TNM-ის საერთაშორისო კლასიფიკაცია შემოღებული იქნა ამერიკის კიბოს გაერთიანებული კომიტეტის მიერ (American Joint Committee on Cancer -AJCC).

T – აღნიშნავს ხიმშიენის ზომას, N – ლიმფური კვანძების ჩათრევის, M – მეტასტაზირების სტატუსს

I - პირველადი ხიმშიენე (T0, T1,T2,T3);

N - რეგიონული ლიმფური კვანძები (No, N1, Nx);

M - დაშორებული მეტასტაზები (Mo, M1, Mx);

ხიმშიენის ხარისხი განისაზღვრება საკვერცხის ფარგლებში წარმოქმნილი ხიმშიენური უჯრედების დიფერენცირებისა და მომწიფების ხარისხით. მსოფლიოში საკვერცხის კიბოს ხარისხის განმსაზღვრელი უამრავი სხვადასხვა სისტემა არსებობს. ზოგი მკვლევარი ეყრდნობა უჯრედთა არქიტექტურულ შენებას და ბირთვულ შემადგენლობას (მაგ. ქრომოსომათა რაოდენობა), ზოგიც ხიმშიენის საზღვრებს. სიხლდარღვევებში ჩაზრდას და საკვერცხის კაფსულაში შეჭრას (Shimizu et al , 1998; Mayr et al., 2000, Silverberget et al , 2000)

პისტოლოგიური თვალსაზრისით განარჩევენ კიბოს სხვადასხვა ხარისხს
0 – არაინვაზიური ხიმშიენე მალიგნიზაციის დაბალი პოტენციალით, მას ასევე საზღვროვანი ხიმშიენე ეწოდება;

I – მცირედ მალიგნიზირებული, კარგად დიფერენცირებული უჯრედებით,

II – საშუალო, ზომიერად დიფერენცირებული უჯრედებით,

III – ძლიერ მალიგნიზირებული, სუსტად დიფერენცირებული უჯრედებით

გარდა ამისა, განარჩევენ საკვერცხის პირველად, მეორეულ და მეტასტაზურ ხიმშიენეს (Hubner et al., 1993).

ამრიგად, საკუერცხის კიბოს გაურცელების შესაფასებლად შემოღებულია სხვადასხვა კლასიფიკაციები ხიმშიენის სტადიის და ხარისხის განსაზღვრას დიდი მნიშვნელობა აქვს. განსაკუთრებით კლინიციტებისათვის, უფექტური თერაპიის დაგეგმვის თვალსაზრისით სტადიის განსაზღვრა ასევე იძლევა საშუალებას დაახლოებით მაინც განისაზღვროს ხიმშიენის ბიოლოგიური ქცევა და გაკეთდეს "შემდგომი პროგნოზი"

12. იმუნოკომპეტენტური უჯრედები საშიფლოსნოსა და საკვერცხეების

პათოლოგიების დროს

სიმხივნის მიმართ იმუნური პასუხის შესწავლის თანამედროვე ეტაპი დაიწყო 40-იანი წლების შემდეგ, როცა გროსსმა (აშშ) სინგურ თაგვებში ინდექსირებადი კანცეროგენული სარკომის მიმართ გამოიწვია იმუნიტეტი შემდგომში ზილბერმა (რუსეთი) და პორერმა (ინგლისი) აღმოაჩინეს სიმხივნებში ანტიგენები. რომლებიც არ გეხელება პათოლოგიურ ნორმალურ უჯრედებში 1961 წელს ჯ. კლეინის ჯგუფმა (შვეიცია) პირველად აჩვენა ეუქარული იმუნური პასუხი პაპილომის ვირუსით გამოწვეული სიმხივნის მიმართ ამ ვირუსით წინასწარ იმუნიზირებულ ცხოველებში

დღეისათვის ხახვებით ნათელია, რომ იმუნურ სისტემას აქვს უნარი გამოიწვიოს და უპასუხოს სიმხივნურ ანტიგენებს, რაც პირველად ნახეხები იქნა ცხოველურ მოდელებზე (Prenn et al., 1957; Klein et al., 1960; Lynch et al., 1972) ის რომ, ლიმფოციტები გამოიწვიბენ სიმხივნის ეპიტოპებს, შემდგომში დამკვიდრდა მელანომით დაავადებულ პაციენტებში ტერამერული ტექნოლოგიის გამოყენებით (Cassian et al., 1999) ასევე ნაპოენი იქნა ანტიისიმხივნური IgG ანტისხეულები (Old et al., 1998) და ციტოტოქსური T-ლიმფოციტების გენერაცია მთელი რიგი სიმხივნური ეპიტოპების მიმართ (Rosenberg et al., 1992, Boon et al., 1997).

მართალია, სიმხივნების წინააღმდეგ ხორციულებება ეუმორული იმუნური პასუხიც, მაგრამ მნიშვნელოვანი როლი მაინც უჯრედულ სისტემას უკორავს მრავალი კვლევის შედეგად ნახეხები იქნა, რომ სიმხივნის განადგურებაში კრიტიკული მნიშვნელობა აქვს, როგორც CD8+ ასევე CD4+ T- ლიმფოციტებს (Golumbek et al., 1991; Dranoff et al., 1993), ამიტომ ანტიისიმხივნური ვაქცინების ექვეცხობის მიზანს წარმოადგენს სწორედ უჯრედული პასუხის ინდექსირება

როგორც წესი, T-უჯრედული რეკეპტორი (ტურ) გამოიწვიბს ანტიგენს მხოლოდ მაშინ, როცა იგი წარდგენილია სამისხე უჯრედზე როგორც პეპტიდური ფრაგმენტი პოსტმთავსებულობის მთავარი კომპლექსის (მკ) I და/ან II კლასის მოლეკულებთან ერთად (Germain et al., 1986). მკ I კლასის მოლეკულები განლაგებულია ყველა ბირთვიან უჯრედზე სიმხივნური უჯრედის ანტიგენები წარმოადგენენ პეპტიდებს, რომლებიც მკ I კლასის მოლეკულებთან ერთად უნდა ექსპრეხირდეს უჯრედის ზედაპირზე და წარდგინოს CD8+ უჯრედებს რაც შეეხება მკ II კლასის მოლეკულებს, ისინი ექსპრეხირდებიან მხოლოდ სპეციალიზებულ ანტიგენწარმდგენ უჯრედებზე (აწუ) (Armstrong et al., 2001)

ცილები, რომლებიც სეკრეციის ან ღიზის გზით გამოთავისუფლებიან სიმსივნედან უნდა წარედგინოს CD4+ უჯრედებს აწეუების მიერ. ამკ II კლასის მოლეკულაებთან კომპლექსში. თავის მხრივ, CD4+ ხართავს მექანიზმებს, რის შედეგადაც მოხდება ციტოკინების სეკრეცია და ციტოტოქსიკური ღიმიფოციტების აქტივაცია (Boon et al., 1994) მაგრამ სიმსივნეთა უმეტესობა იშვიათად აქსპრესირებს ამკ II კლასის მოლეკულებს და ხშირად ხდება ამკ I კლასის მოლეკულების სრული ან ნაწილობრივი დაკარგვა (Garrido et al., 1997)

მიუხედავად ზემოთხსენებული მექანიზმებისა, სიმსივნის ზრდა და განვითარება მაინც ხდება. შესაძლებელია სიმსივნისაგან უშუალოდ იმუნური თავდაცვა სწორედ იმ მექანიზმთა შედეგია, რომელიც ნორმალურ პირობებში იცავს ორგანიზმს აუტოიმუნიტეტისაგან. არის მოსაზრება, რომ T ღიმიფოციტების მექანიზმით სიმსივნის გამოიწვობა მხოლოდ ექსპერიმენტურ პირობებში

ხაერთოდ, ევკაქტური იმუნური პასუხი დამოკიდებულია კომასტიმულირებელ სიგნალებზე აღმონდა, რომ ნორმალური უჯრედებისაგან განსხვავებით, ავთოიებიან უჯრედებზე არ ხდება კომასტიმულირებელი მოლეკულების ექსპრესია, და ასეთ უჯრედებს უნარი აქვთ "გაუსხლტანენ" იმუნურ კონტროლს მანამ, სანამ მათ არ იპოვიან და გადაამუშავენ პროფეხიონალი აწე (Chen et al., 1992; Huang et al., 1994; Yang et al., 1997). გარდა ამისა, სიმსივნეები ახინთეხებენ იმუნოსუპრესორულ ფაქტორებს (Kieślting et al., 1999), მათ შორისაა β1 ტიპის მატრანსფორმირებელი ზრდის ფაქტორის (მზფ) ოჯახის წევრები (Kehrl et al., 1986; Ranges et al., 1987; Torre-Amione et al., 1990; Bright et al., 1997; D'Orazio et al., 1998; Ibert et al., 1999; Kieślting et al., 1999). იმუნოსუპრესიის შედეგად ხდება სწორედ იმ მოლეკულების რეგულაციის დათრეუნვა (down-regulation), რომლებიც მონაწილეობენ T-უჯრედული სიგნალის გადაცემაში (Mizoguchi et al., 1992; Nakagomi et al., 1993; Kono et al., 1996; Levine et al., 1997) Hellström და თანაავტორების მიერ ექსპერიმენტულად დამტკიცებული იქნა, რომ თუ მოვახდენთ T ღიმიფოციტების სტიმულაციას ანტი-CD3/CD28/CD40 ანტისხეულებით, მოხდება სიმსივნის ნეკროსის ფაქტორისა და γ-ინტერფერონის გამოიმუშავება, რაც თავის მხრივ იწვევს მზფ-ის ინჰიბირებას და შესაბამისად სიმსივნის განადგურებას (Hellström et al., 2001)

სოციერთი მალდიგნიზირებული ქსოვილის ზედაპირზე ექსპრესირდებიან ისეთი ანტიგენები, რომლებიც არ გვხვდებიან ნორმალურ ქსოვილზე. მაგრამ სამწუხაროდ, სიმსივნურ ანტიგენთა უმრავლესობა არ არის საკმარისად

იმუნოგენური. ბევრი სიმსივნური ანტიგენი ექსპრესირებულია ნორმალურ ქსოვილებზეც, მაგალითად როგორცაა აქბ, რომელიც წარმოადგენს სწორედ ხევი კელევის ხაგანს იგი გეხვდება როგორც ჯანსაღ ქსოვილებზე, ასევე საკვერცხეების, ხათუსლეების, ფილტვის ზოგიერთი სიმსივნის, ნერვული უჯრედების, მკერდის ზოგიერთ სიმსივნური ხაზის უჯრედებზე ტროფობლასტიკური და ტესტოკულარული სიმსივნეების დროს იმდენად მზარდი რაოდენობით ხინთეხირდება აქბ, რომ იგი მინეულია ამ სიმსივნეების კლასიკურ ონკომარკერად (Duff, 2001).

ზოგი ავტორი (Azuma et al., 2003) თვლის, რომ სიმსივნური პროცესების დროს იმუნოსუპრესიას იწვევს არა პუმორული ფაქტორები, არამედ უჯრედ-უჯრედული კონტაქტები მაგალითად, ნანეენები იქნა, რომ CD4+ CD25+ T უჯრედები თრუნეავენ NK უჯრედების ციტოტოქსიკურ აქტივობას მსგავსად ამისა, CD4+ CD25+ T უჯრედებს აღმოაჩნდათ იმუნოსუპრესორული მოქმედება გეიანი სტადიის საკვერცხისა და ადრეული სტადიის ფილტვის მცირეუჯრედული სიმსივნეების დროს ამ შემთხვევაში ზემოთ ხხენებული ფუნოტიის მქონე უჯრედთა რაოდენობა მომატებულია იხინი ასინთეზებდნენ სიმსივნის ზრდის ბეტა ფაქტორს. ხილო რაც შეეხება CD8+ T უჯრედებს, მათი მხოლოდ მინიმალური რაოდენობა აექსპრესირებდა CD25 მონოკლეონას, ეს კი თავის მხრივ ხელს უწეობდა სიმსივნის პროგრესიას (Woo et al., 2001) ნეენი კელევის შედეგადაც აღმოჩნდა, რომ CD25 მონოკლეონების ექსპრესია ძლიერ იყო დათრგუნული განსაკუთრებით ხას და სტას დროს და შედარებით ნაკლებად ხეას-ას (Akhvlediani et al., 2005)

საკვერცხის კიბოს იმუნოსუპრესორული მოქმედება შესწავლილი იქნა სხვა მკვლევართა მიერაც (Wang et al., 2004) და აღმოჩნდა, რომ კიბოს უჯრედებს შეუძლიათ დათრგუნონ T უჯრედული პროლიფერაცია IL-2R დამოკიდებული სახიგნალო გზის ბლოკირებით ამავე ავტორების მიერ დადგენილი იქნა NO-სა და ინტრაუჯრედული კალციუმის წამყვანი როლი T უჯრედების აპოპტოზში საკვერცხის კიბოს დროს, ასევე აღმოჩენილი იქნა, რომ ამავე სიმსივნის უჯრედები გამოუმეებით გამოყოფენ FasL ინტრაუჯრედულ ფორმას, რომლის მეშვეობითაც იგი ახორციელებს კონტრათედასხმას Fas მტარებულ იმუნურ უჯრედებზე, ეს კი უხრეხეულიყოფს სიმსივნის გადარწენას იმუნიტეტის ზედამხედველობისაგან (Abrahams et al., 2003)

საშვილოსნოს ყელის კიბოს დროს იმუნური სტატუსის შესწავლისას აღმოჩნდა, რომ იმ პაციენტებში, რომელთაც კლინიკურად უფრო მაღალი ხარისხის სიმსივნე აღვილი კლინიკა CD4⁺CD4⁺ ლიმფოციტების შემცირებას CD8⁺ და CD25⁺ უჯრედების რაოდენობის ზრდის ფონზე, რასაც მოყვა CD4/CD8 მნიშვნელოვანი შემცირება შრატისმიერი IL-2-ის და სეკრეტორული IL-2R-ის დონე მნიშვნელოვნად მაღალი აღმოჩნდა, ვიდრე კონტროლში (Gupta et al., 1993; Hildesheim et al., 1997). ასევე სიმსივნის შემთხვევაში ლიმფოკინ აქტივირებულ ქილურულ უჯრედთა ფენოტიპური ანალიზისას აღმოჩნდა, რომ მსდ პოპულაციაში მნიშვნელოვნად იზრდებოდა CD25 (IL-2R) მარკერის ექსპრესია, IL-2 კელტურაში ყოფნის შემდგომ ამასთანავე, ამ სიმსივნის მქონე პაციენტების მსდ ლიმფოციტების ფიტოკამპლექსისით დამუშავებისას IL-2 პროდუქცია ისეთივე იყო, როგორც ნორმალურ ინდივიდებში (De et al., 1991)

არის მონაცემები იმის შესახებაც, რომ საშვილოსნოს ყელის კიბოს შემთხვევაში სიმსივნური უჯრედები ზედაპირზე აექსპრესირებენ CD95 (Fas/Apo-1) ლიგანდს ეს იწვევს ციტოტოქსიური T ლიმფოციტების აპოპტოზს როცა ამ ლიმფოციტებს კელტურაში დაემატეს IL-2, IL-7. მათი ანტი-სიმსივნური აქტიუობა სრულად აღსდგა, ე.ი. სიმსივნე თრგუნავს ამ უჯრედებს (Contreras et al., 2000)

Fattorossi და ავტორთა მიერ შესწავლილი იქნა ლიმფოციტების სუბპოპულაციები საშვილოსნოს ყელის და ენდომეტრიუმის სიმსივნის დროს ყელის კიბოს დროს სიმსივნედრენირებულ ლიმფურ კვანძებში CD4⁺ და CD8⁺ უჯრედების პროცენტი უფრო მაღალი იყო, ვიდრე ენდომეტრიუმის კარცინომის დროს მაგრამ არ იყო განსხვავება IFN γ და IL-4 პროდუქციაში ასევე მაღალი პროცენტით იყო წარმოდგენილი რეგულატორული უჯრედები, რომლებიც ექსპრესირებდნენ CD25 და CD152-ს, ხოლო დაბალი პოპოლაციით პრე-ეფექტორული CD4⁺ უჯრედები. ამასთან, T-რეგულატორული უჯრედები ანერგოული აღმოჩნდნენ და აინიბირებდნენ სხვა T უჯრედების პროლიფერაციას. ეკ და სეკ პაციენტებში პროქსიმალურ სიმსივნედრენირებულ ლიმფურ კვანძებში CD4/CD8 უფრო მაღალი იყო, ვიდრე დისტალურში. ასევე ეკ მქონე პაციენტებში T-რეგულატორული უჯრედები პროქსიმალურ სიმსივნედრენირებულ ლიმფურ კვანძებში პროპორციულად უფრო მაღალი აღმოჩნდა (Fattorossi et al., 2004).

სხვა ანტიროთა კვლევები გვიჩვენებენ, რომ ღიმფურ კვანძებსა და პერიფერიულ სისხლში CD4+ ღიმფოციტების რაოდენობა ერთნაირია, მაგრამ CD8+ ღიმფოციტები პირიქით, უფრო მცირედ არის წარმოდგენილი პერიფერიულ სისხლში, ვიდრე კვანძებში შედგება CD4/CD8 შეფარდება თხრდება ამ შრომაშიც ნახევრები იქნა, რომ პერიფერიულ სისხლში და ღიმფურ კვანძებშიც CD4+ უჯრედებზე დიდი რაოდენობით წარმოდგენილი იყო CD25 მთავიკვლეობი, რომლებიც კოექსპრესირებდნენ CD152-ს და ისინი იდენტიფიცირებული იყვნენ, როგორც T-რეგულატორული (Treg) უჯრედები. როგორც ღიმფურ კვანძში, ასევე პერიფერიულ სისხლში ისინი აინჰიბირებდნენ სხვა CD4+ და CD8+ ღიმფოციტების პროლიფერაციას (Battaglia et al., 2003). როგორც ცნობილია, T- რეგულატორული უჯრედები, რომლებიც ხასიათდებიან CD4 და CD25 მარკერების კოექსპრესიით, ფუნქციურად უნიკალური პოპულაციაა, რომელიც ინარჩუნებს იმუნურ მომოსტაზს (Sakaguchi et al., 1995; Dieckmann et al., 2001)

T-რეგულატორულ უჯრედებს შეუძლიათ დათრგუნონ CD4+/CD25- და CD8+ T-უჯრედული იმუნური პასუხი. სიმსივნის მქონე პაციენტებსა და ექსპერიმენტულ მოდელებში ნახევრები იქნა, რომ რეგულატორული უჯრედები ახდენენ სიმსივნის ხაწინააღმდეგო ვეჯექტორული ფუნქციის აქტივობის დაქვეითებას, რაც სიმსივნის მქონე პირებში იწვევს T-უჯრედულ დისფუნქციას (Somasundaram et al., 2002; Awwad et al., 1989) არსებობს პირობები, რომ მეტასტაზირებად სიმსივნეთა მქონე პირებში რეგულატორული უჯრედები მომატებულია, რაც იწვევს სიმსივნესპეციფიკური უჯრედული პასუხის დათრგუნვას. ასეთი უჯრედების მატება აღმოსენილი იქნა ხაკერტის (Woo et al., 2001), ფილტვისა (Woo et al., 2002) და მკერდის სიმსივნის დროს (Liyanage et al., 2002).

სიმსივნური იმუნოსუპრესია მოიცავს არამარტო პროლიფერირებად T უჯრედთა პასუხის, არამედ, ციტოკინების პროდუქციის დაქვეითებასაც (Alexander et al., 1993; Horiguchi et al., 1999). ასევე ხდება სიგნალის ტრანსდუქციის დეფექტი T უჯრედებსა და NK უჯრედებში (Kiessling et al., 1999; Kono et al., 1996)

არსებობს ასევე მტკიცებულება, რომ ხდება აპოპტოზის მატება ექსპერიმენტული სიმსივნის მქონე თაგვებისა და სიმსივნის მქონე პაციენტების პერიფერიული სისხლიდან მიღებულ CD8+ T-უჯრედებში (Saito et al., 1999, 2000. Iakahashi et al., 2001).

T - უჯრედული დისფუნქცია, რომელიც შეიძლება დოკად ვრად ხიმხივებშივე, ან ხისხლის ცირკულაციაში, შეიძლება აიხსნას რანდენიმე მექანიზმით იგი მდგომარეობს Fas-FasL, ლიგანდის ურთიერთმოქმედებაში, რასაც მიეყვართ T - უჯრედის აპოპტოზამდე. კასპაზა-3-ით გამოწვეული T- უჯრედული რეცეპტორის დახლეჩის გზით (Gastman et al., 1999).

უკანასკნელ კვლევებში გამოიხატა მონაცემები იმის შესახებ, რომ მიელომინოციტების მიერ წარმოქმნილი რეაქტიული ენგაბადის ნორსახეობა ხიმხივის მტარებელ პაციენტთა T-უჯრედებისათვის წარმოადგენს პოტენციურად მნიშვნელოვან იმუნოსუპრესორულ მექანიზმს (Kono et al., 1996; Malmberg et al., 2001)

ამრიგად, ნათელია, რომ მეტასტაზირებადი ხიმხივის მქონე პაციენტებში ხიმხივემინიფილტრირებული ლიმფოციტები გამოირჩევიან სუბტი იმუნური პასუხით, პერიფერიული ხისხლის ლიმფოციტები კი - კიდევ უფრო ნაკლებით (Miescher et al., 1986).

იგივე დამტკიცდა ხაშვილოხნოს ექლის ხიმხივის დროს ხიმხივემინიფილტრირებული ლიმფოციტებისა (სმლ) და პერიფერიული ხისხლის ლიმფოციტების (პსლ) აქტივაციის სტატუსის შესწავლისას აღმოჩნდა, რომ B და T უჯრედების რაოდენობა საკმაოდ მაღალი იყო სმლ შორის CD4+ ლიმფოციტების დანე გაცილებით დაბალი აღმოჩნდა ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზების მქონე პაციენტებში, მეტასტაზების არ მქონეებთან შედარებით ასევე პერიფერიული ხისხლისაგან განსხვავებით, სმლ-ში შემცირებული იყო NK რაოდენობა ავტორები (Sheu et al., 1994) აღნიშნავენ, რომ ხიმხივემინიფილტრირებული ლიმფოციტები ხიმხიურ მიკროგარემოებაში ფუნქციურად დათრგუნული არიან და CD25-ის შემცირებული ექსპრესიის გამო კარგავენ კლონური პროლიფერაციის უნარს ამ მოსაზრებას ეთანხმებიან სხვა ავტორებიც, რომლებიც მიუთითებენ, რომ CD4+ უჯრედები მეტი რაოდენობით წარმოადგენილი იყო პს-ში, ვიდრე სმლ-ში, ხოლო CD8+ ღმინირებდა ხიმხივემინიფილტრირებულ ლიმფოციტებს შორის, უჯრედთა შეფარდება კი ასეთი იყო CD4/CD8=2.4, 4.0, 0.7 სმლ-ზე ექსპრესირებული აღმოჩნდა გვიანი აქტივაციის მარკერი HLA-DR, ხოლო პს-ის ლიმფოციტებზე და ლიმფურ კვანძებში - ადრეული აქტივაციის მარკერი - CD25. CD19+ უჯრედები პსლ-თან შედარებით სმლ-ში მომატებულია, მაშინ, როცა CD56+ უჯრედები მნიშვნელოვნად მეტია პსლ-ში. ეს განსხვავება ავთვისებიანი დაავადების პირობებში მიუთითებს იმუნური უჯრედების სხვადასხვა პოპულაციების

მიმოქცევისა და გადინაწილებაზე. ამ პროცესის ქმედითუნარიანობა ჯერჯერობით ნათელი არ არის, თუმცა ნახევრებია, რომ ღიმფოციტების მალალი კონცენტრაცია ექლის კიბოს ქსოვილში მნიშვნელოვანი ბარიერია ნეოპლაზის გაგრძელებისათვის (Santin et al., 2003).

ამრიგად, ნათელია, რომ დიდი მნიშვნელობა აქვს იმუნური უჯრედების სხვადასხვა პოპულაციების წარმომადგენლობის შესწავლას პერიფერიულ სისხლში, რომლის საშუალებითაც ეს უჯრედები გადაადგილდებიან ღიმფური ქსოვილიდან აეთვისებიანი სიმსივნის საიტში. ასეთი კვლევის ძირითად თანამედროვე საშუალებას იმუნოფენოტიპირება წარმოადგენს.

1.3. ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინის სტრუქტურა

ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინი (აქგ) გლიკოპროტეინული ჰორმონია, იგი შედგება ორი არაკოვალენტურად ბმული α და β სუბერთეულისაგან მისი მოლეკულური მასა 36-40 კილოდალტონია.

იმუნური თვისებებით აქგ-ს α სუბერთეული არ განსხვავდება ჰიპოფიზის გლიკოპროტეინული - მალუთეინიზირებული (მღპ), ფოლიკულმასტიმულირებელი (ფმმ) და თიროიდმასტიმულირებელი (თმმ) ჰორმონებისაგან. ის შედგება 92 ამინომჟავისაგან, 14,5 კილოდალტონი მოლეკულური მასით, მას აქვსპრეხირებს როგორც ჰიპოფიზი, ასევე პლაკენტის ქსოვილი

აქგ-ს β სუბერთეული შედგება 145 ამინომჟავისაგან, მოლეკულური მასა 22,2 კილოდალტონია. მისი პირველი 115 ამინომჟავა 82%-ით მღპ-ის β ჯაჭვის პომოლოგიურია (Iles et al., 1993).

აქგ-ს β ჯაჭვს გააჩნია გოვირდით მდიდარი C ტერმინალური ბოლო, რომელიც ჰორმონსპეციფიურია და განაპირობებს აქგ-ის ინტაქტური მოლეკულის ბიოლოგიურ და იმუნურ უნიკალიობას (Cole et al., 1992) იგი შედგება 30 ამინომჟავისაგან. C ტერმინალური ბოლო ევოლუციის მანძილზე წარმოიშვა მღპ-ის β ჯაჭვის გაზრდის შედეგად. ის მოიცავს მუცინის ტიპის შაქრების 4 ხაიჯს სერინის 121, 127, 132, 138 ნაშთებთან ეს რეგიონი ხედაპირული სტრუქტურაა, რომლის მეშვეობითაც აქგ უკავშირდება მღპ/აქგ რეცეპტორს და ამ დაკავშირების შემდგომაც მოხსნანს. მოუხედავად ამისა, ამ რეგიონის წვლილი მოლეკულის მესამეული სტრუქტურის ჩამოყალიბებასა და რეცეპტორ-დამაკავშირებელ ფუნქციაში მცირეა (De Beer et al., 1996; Bidart et al., 1997). კარბოქსი ტერმინალური (კტ) რეგიონი არ არის კავშირში β აქგ-ს გენების ექსპრესიასთან და არც α და β სუბერთეულების შეერთებაში დებულობს მონაწილეობას (El-Deiry et al., 1989, Matzuk et al., 1990). Iles თანააგტორებთან ერთად თვლიან, რომ კტ რეგიონის ბიოლოგიური ფუნქციაა კაახანგრძლივოს ინტაქტური აქგ-ს ნახევრად დაშლის პერიოდი (Iles et al., 1993)

აქგ-ს მოლეკულის სამგანზომილებიან სტრუქტურას განაპირობებს დისულფიდური ბმები, რომლებიც წარმოქმნილია ცისტეინის ნაშთებს შორის α სუბერთეულში ხეთი დისულფიდური ბმა და ისინი განლაგებული არიან 7-31, 10-60, 28-82, 32-84, 59-87 ამინომჟავურ ნაშთებს შორის. რაც შეეხება β სუბერთეულს მასში არსებული ექვსი დისულფიდური ბმა მოთავსებულია 9-57, 23-72, 26-110, 34-88.

38-90, 93-100 ამინომჟეპურ ნაშთებს შორის (Lustbader, 1994; William, 1998). ეს ბმები წარმოქმნიან თმის სარკის ფორმის მარეგულაციას α და β ჯაჭვებში ასეთი სამ-სამი მარეგულირებელი - $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ და $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$ β სუბერთეულში თმის სარკი სტაბილიზირდება 23-72 დისულფიდური ხიდაკით (სურ. 7) ამასთან თითოეულ ჯაჭვში ერთი მარეგულირებელი განლაგებულია ექვსკონტრალური (ვისტეინის კვანძის ერთ მხარეს, დანარჩენი ორი კი - მეორე მხარეს. ვისტეინის კვანძი მოთავსებულია მოლეკულის ცენტრალურ ნაწილში (Laphorin et al., 1994; William et al., 1998; Porakishvili et al., 1998). ის შედგება სამი დისულფიდური ხიდაკისაგან, რომელთაგან ორი განლაგებულია ერთმანეთის პარალელურად და წარმოქმნის ერთგვარ ბუკვებს, მესამე კი - შეიცრება მათ შორის (Ben-Menaheem et al., 1997) (სურ. 8).

ამ სტრუქტურის მიხედვით აქვს მიეკუთვნება ზრდის ფაქტორთა ოჯახს, რომელშიც გაერთიანებული არიან: თრომბოციტული ზრდის, ნერვული ზრდისა და მატრანსფორმირებული ზრდის ფაქტორები (Laphorin et al., 1994, Wu et al., 1994)

α და β ჯაჭვები ისეა განლაგებული, რომ α -ს ორი ($\alpha 1$, $\alpha 3$) და β -ს ერთი მარეგულირებელი ($\beta 2$) მიმარული არიან ერთ მხარეს და ერთმანეთის მახლობლად ლოკალიზდებიან, ხოლო $\beta 1$, $\beta 3$ და $\alpha 2$ ცილის მოლეკულის მეორე მხარეს (Laphorin et al., 1994)

აქვს-ს პეტროლიმერი სტაბილიზირდება ექვსკონტრალური (scatbelt), რომელიც წარმოქმნება β ჯაჭვის C ტერმინალური დაბოლოების α -ს ირგვლივ შექმნილი შედგება ეს სტაბილიზაცია β ცის26 - ცის110 დისულფიდური ბმით ხდება (William et al., 1995; Porakishvili et al., 1998). α და β ჯაჭვებს შორის არ გვხვდება დისულფიდური, ან სხვა კოვალენტური ბმები. ჯაჭვების შიგნით გოგირდის და პროლინის მდგალი შემცველობის გამო მოლეკულა წარმოქმნის სპირალურ სტრუქტურებს

პირამიდული აქტივობის გამოვლენისათვის აუცილებელია α და β ჯაჭვების შეერთება (Saccuzzo Beebe et al., 1990) მხოლოდ პეტროლიმერი უკავშირდება რეკომბორებს, თავისუფალი სუბერთეულები კი სუსტად ან საერთოდ არ უკავშირდებიან მას (Catt et al., 1973; Williams et al., 1980). β სუბერთეულის α -თან შეერთება უხრუხრედად ორ ძირითად ფუნქციას. რეკომბორის გამოცნობასა და β სუბერთეულის აქტიურ კონფორმაციას (Garnier et al., 1978). ერთი დისულფიდური ბმის დარღვევა კი β სუბერთეულში ამუხრუხრებს α -თან დომერის აქტივობას და სუბერთეულის (Narayan et al., 1995; Sugahara et al., 1995).

ჯატკების ბიოლოგიურ აქტიუობას განაპირობებენ ნახშირწყლები, რომლებიც მოლეკულის 30%-ზე მეტს შეადგენენ აქვ-ს ორთავე ჯატკის N ბოლოზე განლაგებულია გლიკოხიდირებული უბანები (Weisshaar et al. 1991) კერძოდ, α-ჯატკეზე ასპ52 და ასპ78 უბნები, ამასთან ასპ52 უბნის გლიკოხიდირება მნიშვნელოვანია სიგნალის ტრანსდუქციისათვის, ხოლო ასპ78-თან ბმული გლიკანი ასტაბილიზირებს ცილის სტრუქტურას. β ჯატკის N-ბმული ოლიგოსახაქარიდები განლაგებულია ასპ13 და ასპ30-თან

Shao-სა და თანაავტორთა აზრით, ინდივიდუალური გლიკოხიდირებული ჯატკი არ ეხება პორმონის ფუნქციას, მაგრამ გაკლენას ახდენს მის კონფორმაციაზე (Shao et al., 1998; Faylor, 1990) გარდა ამისა, ჯატკის სერ121, სერ127, სერ132 და სერ138 უბნებში არის დამატებითი O-ბმული მეციტინის ტიპის შაქრები (Porakishvili et al., 1998)

ზოგ ავტორთა აზრით, ნახშირწყლოვანი ჯგუფები მოქმედებენ გლიკოპროცედიული პორმონების უნარზე - დაუკავშირდნენ თავიანთ რეცეპტორებს საკვერცხეებსა და სათესლეებში და გაააქტიურონ იხინი (Sairam et al., 1980) თუმცა, ოლიგოსახაქარიდების სრული მოშორება პორმონის რეცეპტორთან დაკავშირებაზე მნიშვნელოვნად არ მოქმედებს, მაგრამ ადენილატციკლაზისა და სტეროიდოგენული სტიმულაციის უნარი საკმაოდ მცირდება (Goverman et al., 1982).

ტროფობლასტური დაავადების დროს აქვ-ზე ოლიგოსახაქარიდების რაოდენობა მატკლავს. Kobata-სა და თანაავტორთა მიერ შესწავლილი იქნა აქვ-თან ბმული შაქრის ჯატკეები სხვადასხვა ტროფობლასტური დაავადებისას და აღმოჩნდა, რომ ქორიოკარცინომისას აქვ შეიცავს ცხრა ნეიტრალური ოლიგოსახაქარიდის როგორც ხიაღურ, ასევე არახიაღურ ფორმას, ხოლო დაავადების ინვაზიურ ფორმებში ნახახია ხეთი ნეიტრალური ოლიგოსახაქარიდის ხიაღური წარმოებული ამ ავტორთა ვარაუდით, ასეთი სიმბიენესპეციფიკური შაქრის ჯატკეები შეიძლება გამოყენებული იქნას მალიგნიზირებადი ტროფობლასტური დაავადების დიაგნოსტიკისათვის (Kobata et al., 1999).

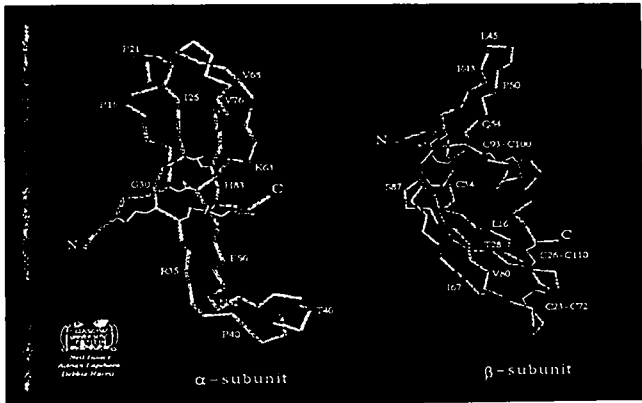
გარდა აღნიშნულისა, ტროფობლასტური უჯრედები ასინთეზებენ მაღალი მოლეკულური მასის α სუბერთეულს O-ბმული ნახშირწყლებით, თირ39 პოსიციაში (Cole et al., 1997)

აქვ-ს ბეტა ჯატკი გამოირჩევა მაღალი იმუნოგენურობით, აქედან გამომდინარე იგი სასურველი კანდიდატია აქტიური იმუნოტერაპიის თვალსაზრისით იმ

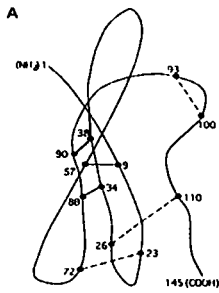
სიმსივნეების მიმართ, რომლებიც ასინთეზირებენ ან აექსპრესირებენ ზედაპირსე ამ მოლეკულას (Regelson W., 1995).

როგორც ცნობილია, ციტოტოქსიკური T-ლიმფოციტები წარმოადგენენ ეველასზე მნიშვნელოვან ეფექტარულ სისტემას სიმსივნის *in vivo* ინჰიბირების თვალსაზრისით აღმოჩნდა, რომ β -აქტ-ით თავგების იმუნოზაციისას (დნმ იმუნოზაცია) თავგების 100%-ში მიიღება მაღალი დონის T ციტოტოქსიკური და Th1 პასუხი, ასევე მატულობდა მანეიტრალიზებულ ანტიხეულთა აქტივობა აქედან გამომდინარე, ასეთი იმუნური პასუხი თრგუნავს იმ სიმსივნის ზრდას, რომელიც ასინთეზებს β -აქტ-ს (Geissler et al., 1997).

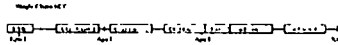
ამრიგად, აქტ-ს სტრუქტურის დაწვრილებით შესწავლას დიდი მნიშვნელობა აქვს, რადგანაც მას საკმაოდ დიდი პერსპექტივა გააჩნია, ანტიიმსივნურ ვაკცინად გამოყენების თვალსაზრისით



ხერათი 7. აქტ-ს α და β სუბერთეულების კრისტალური სტრუქტურა კვითიელი უერთი აღნიშნულია დისულფიდური ბმები (Lustbader at all, 1994).



B



სერათო & β სუბერთიუელის სტრუქტურის სქემა ცისტეინის კონსერვაციის დეკოდირება ადინინუკლეოტიდების სახეობით (Ben-Menahem et al., 1997)

14. ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინის ბიოლოგიური ფუნქცია

ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინის (აქგ) ძირითადი ბიოლოგიური ფუნქცია ევითელი სხეულის შენარჩუნებაში მდგომარეობს, რაც აღრეკლი ორსულობის სტადიაზე პროგესტერონის ძირითადი წყაროა. ეს უკანასკნელი თავის მხრივ ხელს უწყობს ენდომეტრიუმის ზრდას (Iles et al., 1993) ნორმალური მენსტრუალური ციკლისას პროგესტერონის დონე ოვეულაციის შემდეგ პირველი 6-7 დღის განმავლობაში სწრაფად იზრდება. შემდეგ ჩერდება პლატოზე 3-4 დღე და თანდათან მცირდება მენსტრუაციამდე ორსულობისას ევითელი სხეული აგრძელებს ამ პორმონის სეკრეციას ოვეულაციიდან ხუთ მცირე 4-6 კვირა მე-8 კვირას პროგესტერონის ხინთეზი ხანმოკლე მცირდება, რახაც მოსვენება მისი დონის მეორეული ზრდა პლაცენტის მიერ დამოუკიდებელი სეკრეციის ხარჯზე (Batzler et al., 1980). ორსულობისას ევითელი სხეულის მიერ პროგესტერონის სეკრეციაზე პასუხისმგებელია სწორედ აქგ (Iles et al., 1993).

პროგესტერონის დონის შემნარჩუნებელი აქგ სეკრეტირდება განაყოფიერებული კვერცხუჯრედის სინციტიოტროფობლასტის უჯრედების მიერ. (Staub-Ram et al., 2005) ნორმალური ორსულობის დროს იგი ხინთეზირდება ძალიან ადრე, მალეუთინირებელი პორმონის (მლპ) პიკის ცხრა დღის შემდეგ და იმპლანტაციიდან ერთი დღის შემდეგ (Fishel et al., 1984;) აქგ-ს კონცენტრაცია პიკს აღწევს მე-60-90-ე დღეს, შემდგომ ეცემა პლატომდე და ასე რჩება მშობიარობამდე.

მლპ და ფოლიკულმასტიმულირებელი პორმონი (ფმპ) დუდის სისხლში პრაქტიკულად არ ელინდება ორსულობის მანიძილზე (Reyes et al., 1976). აქგ ინიზირებად გაეღუნას ახდენს ფმპ-ზე, კერძოდ, შრატში აქგ-ს საწეისი მომატებთან ფმპ-ს დონე ეცემა და ასე რჩება ორსულობის ბოლომდე აქგ ამით ხელს ეშლის მენსტრუალური ცვლილებების განეითარებას და ენდომეტრიუმს ემხადება იმპლანტაციისათვის (Iles et al., 1993)

უახლოესი კვლევები (Licht et al., 2001; Aplin et al., 2004) გეინვენებს, რომ ევითელ სხეულზე ხემომქმედი კალსიკური ენდოკრინული ეფექტის გარდა, ორსულობის მანიძილზე აქგ შეიძლება მოქმედებდეს, როგორც ზრდისა და დიფერენცირების ფაქტორი ეს მოქმედება შეიძლება დაიყოს სამ ფაზად. პირველი ფაზა იწყება ბლახტოციტის სტადიიდან და გრძელდება სისხლში აქგ-ს გამოსენამდე, როცა აქგ მართავს ენდომეტრიუმის ვასკულარიზაციასა და პლაცენტაციას.

ამ პორმონის ენდოკრინული მოქმედების შემდგომი ფაზა მისი გამოსენა დუდის სისხლში ევითელი სხეულის არსებობის შესანარჩუნებლად აქგ-ს

თირეოტროპული აქტივობაც მისი ენდოკრინული ფუნქციაა, რაც მდგომარეობს ნაწილობრივ ხათხლულების, საკვერცხეების და თირემულ'სეა ჯირკვლების ფუნქციის მოდულაციაში.

მესამე ფაზა ხასიათდება ტროფობლასტზე აქვ/მლმ სრული (full-length hCG/LH receptors) (80 კდ) რეცეპტორების ექსპრესიით, რომელიც აქვ-ს აძლევს ავტოკრინული რეგულაციის საშუალებას და იწვევს ტროფობლასტში უჯრედების დიფერენცირებას. ორსულობის მეცხრე კვირამდე ადამიანის ტროფობლასტი აექსპრესირებს ამ რეცეპტორების არასრულ იზოფორმას (50 კდ), რომელიც შესაძლებელია არ პასუხობდეს აქვ-ს (Licht et al., 2001).

რადგანაც აქვ-სა და მლმ-ს აქვთ გამოხატული სტრუქტურული მსოილოვანობა, აქვ წარმოადგენს უკავშირდება ევითელი სხეულის უჯრედებზე ექსპრესირებული მლმ-ის რეცეპტორების ექსტრაუჯრედულ დომენს. რეცეპტორის აქტივაცია იწვევს აღნიშნულ ცილა'ს აქტივობის გაზრდას, რაც თავის მხრივ იწვევს ინტრაუჯრედული მემბრანათარღვრული G ცილების გააქტიურებას, სიგნალის ტრანსდუქციას და ცილურ წარმოქმნას პროგესტერონის შემდგომი სინთეზით (Ryu et al., 1996, Russo et al., 2000). ამ უკანასკნელის მოქმედებით არ ხდება ხორაულური არტერიების შევიწროება, რაც გამოიწვევდა ენდომეტრიუმის ნეკროსს, ანუ მენსტრუაციას. ამრიგად, ხდება ორსულობის შენარჩუნება (Miyata et al., 1996).

Rao-სა და მისი ჯგუფის მიერ აღმოჩენილი იქნა, რომ მლმ/აქვ რეცეპტორები განლაგებულია არა მარტო გონადურ ქსოვილებზე, პლაცენტაზე და სანასახოვან უჯრედთა მემბრანაზე (Lei, Rao et al., 1992), არამედ მიომეტრიუმზე (Reshef et al., 1990), უფლავის მიღზე (Lei, Toth et al., 1993), მკერდის უჯრედებზე (Rao et al., 2000), ლიმფოციტებზე (Lin et al., 1995) და თავის ტვინზე (Lei et al., 1993)

Toth-სა და თანაავტორების მიერ მლმ/აქვ რეცეპტორები აღმოჩენილი იქნა საშვილოსნოს ენდოთელიუმზე, საშვილოსნოს კედლის სისხლძარღვებსა და მიომეტრიუმზე ამ ავტორთა მიერ გამოთქვა ვარაუდი, რომ აქვ სისხლძარღვის კედელში მოქმედებს ეიკოსანოიდების მეტაბოლიზმზე და ამ გზით არეგულირებს გლუვი მუსკულატურის ტონს. ეს რეცეპტორები თამაშობენ მნიშვნელოვან როლს პერი-იმპლანტაციის პერიოდში და ზრდიან საშვილოსნოს სისხლძარღვებში სისხლის მოძრაობის სინქრეს ვასოდიატაციის გზით (Toth et al., 1994)

შედარებით ადრე დადგენილი იქნა, რომ აქვ არეგულირებს ეიკოსანოიდების ავგილობრივ პროდუქციას საკვერცხეში (Huslig et al., 1987), ხოლო უფრო

მოგვიანებით აღმოჩნდა, რომ ფალაოსის მიღწი (Lei, Toth et al., 1993), ჩანახახოვან მემბრანაზე (Toth et al., 1993; 1996) და ტვინზე (Toth et al., 1994).

კვლევებმა აჩვენა, რომ აქვ-ს ახინაოქსინებს როგორც ემბრიონი (ჩანახახო 0 8 კვირამდე) (Fishel et al., 1984), ასევე ნაყოფის (8 კვირიდან - დაბადებამდე) თირკმელი და მკირედ ლეიდიც (MacGregor et al., 1983).

ასევე აღმოჩნდა, რომ ნაყოფში აქვ მონაწილეობს სტეროიდების პროდუქციის რეგულაციაში. Huhtaniemi-ისა და თანაავტორების მიერ აღმოჩენილი იქნა აქვ-ს მაღალი კონცენტრაცია ნაყოფის სათესლეებში (რომელიც მასტომულირებულ გაკლენას ახდენდა პროგესტერონის ხეკრეციაზე), თირკმელსა და ზოგი ნაყოფის საკვრცხეებში (Huhtaniemi et al., 1977)

აქვ-ს, განსაკუთრებით კი აქვ-ს კარბოქსი ტერმინალურ რეციონის ფუნქციონირების კიდევ ერთი ხაინტერესო დეტალია აიუ-1 საწინააღმდეგო აქტიუობა (Bourinbaier et al., 1997) ამ გზით იგი ხელს უშლის აიუ-1 ინფექციის გადაცემას ლიმფოციტებიდან ტროფობლასტზე (Bourinbaier et al., 1992, 1995)

Naughton-ის და თანაავტორების მიერ ჩანვენები იქნა, რომ აქვ ახდენს ლიმფოციტების ბლასტრანსფორმაციის ინჰიბირებას მათი ასრით, იმუნოსუპრესია არატოქსიკური და სპეციფიკურია. იმის გათვალისწინებით, რომ აქვ მაღალი სისწრაფით პროდუცირდება იმპლანტირებადი ტროფობლასტის ზედაპირზე, ისინი ვარაუდობენ, რომ იმუნოკონფლიქტის თავიდან აცილების მიხით იგი ახდენს იმუნოდეპრესულ ზემოქმედებას დედასა და ჩანერგიდ ნაყოფს შორის (Icaldale et al., 1973). მართლაც, ორსულობისათვის დამახახიათებელია არა გენერალიზებული, არამედ სპეციფიკური იმუნოსუპრესია (Hogarth, 1982, Chard et al., 1992)

თუმცა ლიტერატურაში გვხვდება ურთიერთგამომრიცხავი ცნობები აქვ-ს სუპრესორული, თუ გამააქტივებელი მოქმედების შესახებ. მაგალითად, დიფტერიის ტოქსინთან კონიუგირებული აქვ-ს სინთეტიკური პეპტიდით (შეიცავს აქვ-ს კარბოქსიტერმინალურ დაბოლოებას) იმუნიზაციისას ვითარდება უჯრედული პასუხი. ამ დროს პერიფერული სისხლის მონონუკლეური უჯრედების მიერ სინთეზდება ინტერფერონი γ და ინტრლეიკინ - 2, 5 და 10. რადგანაც ასეთი სინთეტიკური პეპტიდი იწვევს უჯრედულ და პემორულ იმუნურ პასუხს, ეს იძლევა გარკვეულ იმედებს ეფექტური ვაქცინის შექმნის თვალსაზრისით (Trozzi et al., 1997)

თუმცა, სხვა ავტორები ამტკიცებენ, რომ აქვ ოვქვეს პერიფერიული ხისხლის მინონკლექური უჯრედების (პსმუ) მიერ იღ-8-ის ხინთუხს (Kosaka et al., 2002) იხიხი თვლიან, რომ აქვ უროთოქმედებს იმუნურ უჯრედებთან არა რეცეპტორული ხისტემით, არამედ C-ტივის ღვექტინების საშუალებით თავის მხრივ ცნობილია, რომ პსმუები, მათ მიერ ხინთუხირებული ციოტოკინების საშუალებით, სხვა ფაქტორებთან ერთად, არეკვლირებენ საშვილოხნოს კედელში ნაყოფის იხვახიას Nakayama და თანაავტირთები მიხინვეენ, რომ აუცილებელია პსმუ-ის აქვ-თო აქტივაცია, რათა მათ მონაწილეობა მიიღონ იმპლანტაციაში (Nakayama et al., 2002).

აქვ-ს ფუნქციონირების კიდევ ერთი საინტერესო შემთხვევაა მისი გავლენით ახოტის ოქხიდის ხინთუხი, რომელიც წარმოადგენს უჯრედშორისი კომუნიკაციის ბუნებრივ საშუალებას. ვარაუდობენ, რომ იგი მონაწილეობს უჯრედული ზრდის რეგულაციაში და მახსინიელი უჯრედის დაცვაში. შესაძლებელია, აგრეთვე, აქვ ცენტრალურ როლს თამაშობდეს ალფა-ტრიფსინ მინაზიბირებელი პროტეინის ინტრაფოლიკულურ მიწოდებაში და ოველაციაში თუმცა აქვ-ს გავლენით ხინთუხირებელი ახოტის ოქხიდის ფიზიოლოგიური როლი უცნობია. ამ კვლევის ავტორებმა შეისწავლეს პერიტონეული მაკროფაგების მიერ აქვ-ს გავლენით ახოტის ოქხიდის ხინთუხი *in vitro* და აღმოხნდა, რომ დამოუკიდებლად აქვ-ს არ შეუძლია გამოიწვიოს მისი ხინთუხი, მაგრამ რეკომბინანტულ ინტერფერონთან ერთად აქვ მნიშვნელოვნად აიღიერებდა მაკროფაგების მიერ ახოტის ოქხიდის ხინთუხს (Hyung-Nin et al., 1996).

აქვ-ს ახასიათებს აგრეთვე თირეოიდმასტიმულირებელი ეფექტი და ამასთან არის დაკავშირებული ფარისებრი ჯირკელის აქტიუობის გაზრდა ორსულობის დროს იგი უკავშირდება თმ-ის რეცეპტორებს და ოვქვეს მიპერითრეოხს (Pekonen et al., 1988).

აქვ-ს ერთ-ერთი იხოფორმის ("Niked") აღმოხენა ახოცორდება დაენის ხინდრომთან და იგი აფკ-ის განხაზღვრასთან ერთად გამოიყენება ამ დაავადების დიაგნოხირებისათვის (Casals et al., 1996; Hyung-Nin et al., 1996; Birken et al., 2003)

აქვ ნაპოენი იქნა ზოგიერთი ნორმალური ქხოვილის ექსტრაქტებში, მათ შორის მიპოფიხში, სათესლეებში საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის ზემო ნაწილში (Seron-Ferr et al., 1977, Amir et al., 1980), თუმცა აქ მისი ფუნქცია უცნობია

ამრიგად, აქვ მთავარ ფუნქციას წარმოადგენს ორსულობის შენარსუნება ამავ დროს მისი მცირედ მომატებული დონე ნანახია ჯანმრთულ არაფეხმომე ქალებსა და მამაკაცებშიც აქვ მიმართ რეცეპტორებს ექსპრეხირებენ მოული რიგი

ნორმალური უჯრედები და ქსოვილები. ეს იმას ნიშნავს, რომ აქვს არასტეროიდოგენუზური ფუნქცია ჯერჯერობით უცნობია. როგორც ამას მომდევნო თავში დაეინახავთ, აქვს აქტიურად მონაწილეობს მადლიგნიაციასა და სიმსივნეთა სრდის რეგულაციაში.

1.5 ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინის მონაწილეობა სიმსივნეთა ჩამოყალიბებაში

მაღალმგრძობიარე მეთოდებით ძალიან მცირე რაოდენობით (< 100პკ/მლ) თავისუფალი აქტ-ს აღმოჩენა შეიძლება ჯანსაღი მამაკაცისა და არაორსული ქალის შრატში (Odell et al., 1987; Geissler et al., 1997). მისი ძალიან მცირე რაოდენობა აღმოჩენილი იქნა ნორმალური არაორსული პირების როგორც შრატში, ასევე შარდში (Armstrong et al., 1984; Huang et al., 1984) ეს ხაზებით შესაძლებელია, რადგანაც აქვს ღორწოვანი ეპითელიუმის ნორმალური პროდუქცია, ჯერ კიდევ უცნობი ფუნქციით (Iles et al., 1993).

გარდა კლასიკური ენდოკრინული ფუნქციისა, რომელიც წინა თავშია აღწერილი, თავისუფალი აქტ შეიძლება ჩართული იყოს ეპითელიური ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარებასა და/ან პროგრესიაში (Marcillac et al., 1992) ძირითადი ონკოლოგიური დაავადება, რომლის დროსაც აქვს დიდი რაოდენობით მატულობს სისხლში არის ქორიოკარცინომა. ამ დროს იგი განისაზღვრება შემთხვევათა 100%-ში ანუ, აქვს კლასიკური ტროფობლასტური მარკერია იგი ასევე მისხველია სათესლის ემბრიონულ-უჯრედული სიმსივნეების სეროლოგიურ მარკერად (Duffy, 2001)

აღმოჩნდა, რომ აქტ და მისი სუბერთეულები სინთეზდებიან სწორი ნაწლავის (Campo et al., 1985), საშარდე სისტემის (Iles et al., 1989), წინამდებარე ჯირკვლის (Sheaff et al., 1996), საშვილოსნოს (Cole et al., 1996) და ვულვო-ვაგინალური (Carter et al., 1995) ავთვისებიანი სიმსივნეების დროს

ამასთან აღმოჩნდა, რომ თავისუფალი აქტ-სა და აქტ-ს სიმსივნეებთან ზრდადი ღონით ასოციაცია შრატში მიუთითებს სიმსივნის აგრესიულ ქცევაზე (Iles et al., 1990; Hoerman et al., 1992; Lazar et al., 1995; Nishimura et al., 1995; Carpelan-Holmstrom et al., 1996), მაღალი მეტასტაზური პოტენციალით და სწრაფი ზრდით (Van Beek et al., 1973; Iles et al., 1991; Regelson et al., 1995; Moutzoauriset al., 1993). ასეთი სიმსივნეებიდან ყველაზე ხშირად მომატებული რაოდენობით აქვს სეკრეტირდება

საკერძოებო და კულის ადენოკარცინომის, ფილტვის, კუჭკვეშა ჯირკვლის (Okamoto et al., 2001), შარდის ბუშტის (Buttler et al., 2000), ლეიქემის, მსხვილი ნაწლავის (Kido et al., 1996) და ასევე საშიფლოსნოს ექლის ავთვისებიანი სიმსივნეების დროს (Marcillac et al., 1992, Hameed et al., 1999).

ნორმალური პლაკენტის ქსოვილის ექსტრაქტი შეიცავს უპირატესად მთლიან აქტ-ს და თავისუფალ α სუბერთეულს, პრაქტიკულად არ შეიცავს თავისუფალ β სუბერთეულს (Vaitukaitis et al., 1974). ამისგან განსხვავებით ორსულობის დროს განვითარებული იმ ახალწარმონაქმნების ექსტრაქტში, რომლებიც ქრებიან სპონტანურად ან განიკურნებიან ქიმიოთერაპიით, არის ძირითადად ინტაქტური აქტ და არ არის თავისუფალი სუბერთეულები. მეორეს მხრივ, ის ტროფობლასტური სიმსივნეები, რომლებიც არ ექვემდებარებიან ქიმიოთერაპიას, შეიცავენ არა მარტო აქტ-ს, არამედ თავისუფალ სუბერთეულებსაც (Cole et al., 2002)

სხვადასხვა მკვლევარების მიერ დადგენილი იქნა, რომ სიმსივნეები, რომლებიც ექტოპიურად ასეკრეტირებენ აქტ-ს, გამოყოფენ ძირითადად მის სუბერთეულთა არაბალანსირებულ რაოდენობას (Cole et al., 1997) სოკ შემთხვევაში სიმსივნე ასეკრეტირებს მხოლოდ აქტ-ს (Weintraub et al., 1973; Rosen et al., 1974, Heitz et al., 1983).

განსხვავებული შედეგები გვხვდება ლიტერატურაში პანკრეასის ავთვისებიანი სიმსივნეების დროს. ერთნი თვლიან, რომ ამ დროს უფრო ხშირად ასეკრეტირდება α სუბერთეული, ვიდრე აქტ და ინტაქტური პორმონი (Heitz et al., 1983), სოლო მეორენი თვლიან, რომ აქტ ექსპრესირდება პანკრეასის კარცინომის ყველა უჯრედულ ხაზზე და სისხლშიც (Bilchik et al., 2000).

Dirnhofier და სხვები იკვლევდნენ რა ტროფობლასტური პორმონის ექტოპიურ პროდუქციას ფილტვის პირველადი სიმსივნის (ნეიროენდოკრინული სიმსივნე, ადენოკარცინომა, ქერცლოვან-უჯრედული კარცინომა და ადენოქერცლოვანი კარცინომა) დროს, დაადგინეს, რომ არცერთ შემთხვევაში არ სინთეზირდება აქტ-ს ინტაქტური პეტეროდიმერი, ყველაზე მეტი რაოდენობით სინთეზირდება აქტა, მკირე რაოდენობით აქტ და აქტ-core ფრაგმენტი. ჰისტოლოგიური დიფერენცირების მიხედვით, ნეიროენდოკრინული კარცინომა აქტა-პოზიტიურია და მით უფრო მეტად, რაც უფრო მაღალდიფერენცირებულია სიმსივნე, მაშინ რაც არა მარტო ტროფობლასტური და სათესლეების ნანასახოვან-უჯრედული სიმსივნეების, არამედ არატროფობლასტური გინეკოლოგიური და უროთელური

მალიგნიზაციის შემთხვევათა 60%-ში პროდუქცირდება აქტ სუბერთოქული (Dirnhofer et al., 2000).

როგორც უმთოთ აღნიშნეთ, თავისუფალი აქტ გეხედება არა მარტო შრატში, არამედ ექსპრესირებულია მრავალი ტიპის სიმსივნურ ქსოვილებზეც, ხოლო *in vivo* სიმსივნის ზრდა და ლოკალური ინვაზია კორელირებს აქტ-ხოლ-ს ანუ აქტ-ს მთლიანი მოლეკულის ექსპრესიასთან (Acevedo et al., 1992, 1995, 1996, 1997, Ozturk et al., 1987; Regelson et al., 1995). ამასთან, აქტ-ს ექსპრესია ქსოვილებზე ეოველთის არ კორელირებს მის დონესთან შრატში (Lundin et al., 2001)

ფილტვის არამცირე უჯრედული კიბოს კვლევისას Szturmowicz და თანაავტორთა მიერ დადგენილი იქნა, რომ აქტ მზარდი დონე უფრო ხშირად შეინიშნებოდა სიმსივნური პროცესის IV სტადიაზე შრატში და ასევე ქსოვილშიც (Szturmowicz et al., 1999) სხვა ავტორების მიერ სწორი ნაწლავის სიმსივნეზე ნატარებული კვლევისას აღმონდა, რომ აქტ პროდუქციის მატება ასოცირდება სიმსივნის აგრესიულ ქცევასთან, ამასთანავე შრატში მისი დონე უფრო მტკიცე პროგნოზული ფაქტორია, ვიდრე ქსოვილებში (Lundin et al., 2000).

McManus და Naughton-ის მიერ მალიგნიზირებად სიმსივნეებზე აღმოსენილი აქტ, ლოკალიზებული იყო როგორც ციტოპლაზმაში, ასევე მალიგნიზირებადი უჯრედების ზედაპირზე მათი ვარაუდით, შეიძლებულია აქტ პასუხისმგებელია ხანახახის ქსოვილის მიერ დედისეული არნეითი იმუნოსუპრესიისა და სიმსივნის მიერ პატრინის იმუნოსუპრესიისაც (McManus et al., 1976; Naughton et al., 1975) ასევე მემბრანასთან ასოცირებული და ციტოპლაზმური აქტ და მისი სუბერთოქული აღმოსენილი იქნა ნერვული სისტემის სიმსივნეების (ნეირობლასტომა, მედულობლასტომა, რეტინობლასტომა) დროს ავტორები თვლიან, რომ ეს აღმოსენა გვამდევს თეორიულ საფუძველს რათა ამ ტიპის სიმსივნეების დროს მოეხსინოთ აქტიური და პასიური იმუნიზაცია აქტ-ს წინააღმდეგ ან ნავატაროთ ადოეუანტური თერაპია (Dirnhofer et al., 2000)

OVCAR 3 სიმსივნური ხაზის უჯრედების შესწავლისას დაადგინეს, რომ გსინალოტროპინები ასტიმულირებენ ესტრადიოლის სეკრეციას საკვერცხის სიმსივნეების დროს და იქვეენ სტეროიდდამოკიდებული ზრდის სტიმულაციას (Kramer et al., 2001).

სტეროიდოგენის რეგულატორის როლის გარდა, აქტ-ს ახასიათებს ლოკალური აუტო/პარაკრინული ზრდის/დიფერენცირების ფაქტორის ფუნქცია.

როგორც ნორმალურ ასევე მალდიგნიზირებულ ქსოვილებში (Dimhofer et al., 2000). ეს ლოგიკურია, რადგან აქვს ზრდის პორმონების ოჯახის წევრია. მაგრამ აღმოჩნდა, რომ მკერდის კბობს ზოგიერთი ხაზის შემთხვევაში აქვს პირიქით ახდენს ზრდის სტიმულაციის შენერებას მაგალითად T47D, MCF7, ZR75 მკერდის კბობს ხაზებზე აღმოჩნდა აქვს/მღო-ის რეცეპტორი, რომლის კონცენტრაცია მატულობს ოვულაციის შემდგომ ორსულობის მანძილზე აქვს ნართულია მკერდის ჯირკვლოვანი ეპითელუმის დოფერენცირებაში და ამიტომ მისი მომატება იცავს სარძევე ჯირკვალს სიმსივნის განვითარებისაგან (Meduri et al., 1997) მკერდის კბობს MCF7 და MDA-MB-MB-231 ხაზი შესწავლილი იქნა სხვა ავტორთა მიერაც და ისინი ეთანხმებიან იმ მოსაზრებას, რომ კბობს უჯრედებზე ექსპრესირებულია მღა/აქვს რეცეპტორები, რომლებიც მონაწილეობენ მკერდის კბობს ინჰიბიციონში (Lojunt et al., 1997). მსგავსი შედეგები მიღებული იქნა სხვა ავტორების მიერ მათი აზრით ორსულობისას სინთეზირებული აქვს იცავს სარძევე ჯირკვლის ქსოვილს სიმსივნის განვითარებისაგან უჯრედული პროლიფერაციის ინჰიბირების გზით (Russo et al., 2000) აქვს-ს პარაკრინული მოქმედება ხორციელდება ინჰიბინის სინთეზის აქტივაციით სარძევე ჯირკვლის ქსოვილის მიერ. ინჰიბინი მოქმედებს უჯრედულ პროლიფერაციაზე იმ გენის აქტივაციის გზით, რომელიც აკონტროლებს უჯრედულ ციკლს ან აპოპტოზს (Alvarado et al., 1993; Srivastava et al., 1997)

ამასთანავე ზოგი მკვლევარი მიუთითებს, რომ აქვს ექსპრესირებულია ქველა ხაზის მკერდის კბობს უჯრედულ ხაზზე და 80% მკერდის პირველადი კბობს უჯრედებზე (Hoon et al., 1996). უკანასკნელი წლების ლიტერატურაში გამოჩნდა, რომ აქვს ციტოკერატინ 19-თან (CK19) ერთად კომბინაციაში შეიძლება იქნეს გამოყენებული მკერდის კბობს მოცირკულირე უჯრედების დეტექციისათვის (Hu et al., 2001)

განსხვავებული კონცეფცია აქვს გადმოცემული კუროდა და თანაავტორებს ისინი სწავლობდნენ გონადოტროპინის ბიოლოგიურ ფუნქციას საკვერცხის კბობს უჯრედებზე და დაადგინეს, რომ აქვს ახდენს ინჰიბირებად გაველნას საკვერცხის ეპითელური კბობს უჯრედების აპოპტოზზე, მათზე ექსპრესირებული აქვს/მღო-ის რეცეპტორების გზით (Kuroda et al., 1996).

რაც შეეხება მღა/აქვს-ს რეცეპტორების ექსპრესიას სამედიცინოსა და საკვერცხეების სიმსივნეების დროს, აქვს საკმაო მასალა მოიპოვება ლიტერატურაში. ეს რეცეპტორები ექსპრესირდება ნორმალურ ენდომეტრიუმსა და

საკვერცხუხეც, მაგრამ ენდომეტრიუმის კარცინომის დროს იმუნორეაქტიული რეცეპტორების რაოდენობა გაცილებით მეტია (Lin et al., 1994, Lei et al., 1994) აქვ/აქვბ-ს გაზრდილი რაოდენობა გვხვდება ენდომეტრიუმის, საშვილოსნოს ყელის, საკვერცხის სიმსივნეების დროს და შეიძლება გამოყენებული იქნას როგორც სიმსივნური მარკერი უპირატესად იმ პაციენტებში, რომლებშიც სხვა მარკერები ნეგატიურია თუმცა უფრო მაღალი დიაგნოსტიკური ფასეულობა აქვს ამ მარკერის გამოვლენას სიმსივნურ ასციტსა და კისტოზურ სითხეში (Grossman et al., 1995) ასე, მაგალითად, Hameed, Miller და სხვათა კვლევაში ნაპოვნი იქნა აქვბ საშვილოსნოს ყელის ქერცლისებური უჯრედული კარცინომის დროს, როგორც ქსოვილურ კომოგენატში, ასევე შრატში (Hameed et al., 1999)

თავისუფალი აქვბ პროდუცირდება საკვერცხის კარცინომის მიერ (Cole et al., 1988; Cole & Nam et al., 1989; Iles et al., 1990) და ეს ექსპრესია აქვბ-ს ხაზან დამოუკიდებლად ხდება (Iles & Chard et al., 1989; Iles et al., 1990).

უმეტესი გინეკოლოგიური მალიგნიზაციების დროს გვხვდება აქვ-ს როგორც ინტრაქტური მოლეკულა, ასევე თავისუფალი β სუბერთეული, თუმცა ზოგი ავტორი თვლის, რომ ენდომეტრიუმის ადენოკარცინომა აპროდუცირებს მხოლოდ აქვბ-ს (Grenache et al., 2004).

ამასვე ადასტურებენ Nishimura და თანაავტორები, რომ აქვბ ბეტას ექტოპური პროდუქცია არატროფობლასტური სიმსივნეების (საშვილოსნოს ყელის, საკვერცხის, ენდომეტრიუმის, ფილტვის, საშარდე ბუშტის) დროს არ არის იმდენად ფენომენი და ის შეიძლება გამოყენებული იქნას, როგორც სიმსივნური მარკერი ამ სიმსივნეთა დროს (Nishimura et al., 1998).

სენს მიერ ჩატარებულმა გამოკვლევებმაც დაადასტურა, რომ საკვერცხის, საშვილოსნოს ტანის და საშვილოსნოს ყელის სიმსივნეებით დაავადებულების სიხლის შრატში საკმაოდ მომატებულია აქვ-ს დონე (Akhvlediani et al., 2006)

თუმცა Chen და თანაავტორები იკვლევდნენ რა აქვბ-ს კარბოქსიტერმინალური პეპტიდის დონეს ნორმალურ საკონტროლო ჯგუფში, პრეინფაზიური კარცინომით და ინფაზიური კარცინომით დაავადებულ პირებში, აღმოჩნდა, რომ აქვ-ს კარბოქსიტერმინალური პეპტიდის დონე არც ერთ ჯგუფში სტატისტიკურად არ იყო განსხვავებული (Chen et al., 1994).

ამრიგად, მრავალი საერთო სიმსივნეების მიერ აქვბ-ს ექსპრესირება მიუთითებს იმაზე, რომ იგი თამაშობს გარკვეულ როლს უჯრედების ტრანსფორმაციაში.

სიმსივნეთა მეტასტაზირებასა და იმუნურ გადარჩენაში. მასხადამე შეხადლებულია თუ არა, რომ აქტ შებოჭვით შეიზღუდოს სიმსივნეთა განვითარება ან თვით მალიგნიზაცია? კლინიკურმა გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ აქტ-ს კარბოქსი-ტერმინალური პეპტიდის წინააღმდეგ მიმართულ ვაქცინას შეუძლია დაარღვიოს ამ ონკოგენური ანტიგენის ტოლერანტობა და გამოიწვიოს, როგორც უჯრედული, ასევე უძებრივი იმუნური პასუხი (Friozi et al., 1999). ამ ანტი-აქტ სინთეტიკური ვაქცინის (აქტ-კტ) მოქმედების მექანიზმის ასახსნელად მეცნიერთა ჯგუფმა შეისწავლა კარბოქსი-ტერმინალური პეპტიდის (კტ) მიმართ გამომუშავებული მონოკლონური ანტისხეულების (ციტოტოქსიური აქტივობა. აღმოჩნდა, რომ ასეთი აქტივობა ახასიათებთ, ვაქცინის სამი ანტი-კტ ანტისხეულიდან ერთს, ანტი-აქტ-ს მიმართ მიმართულიდან ერთსა და ბუნებრივი აქტ-ს წინააღმდეგ მიმართულ ანტისხეულებს. ასევე გაირკვა, რომ ანტი-კტ ანტისხეულებს შეუძლია ხელი შეუწყონ ანტისხეულდამოკიდებულ ციტოტოქსიურობას იმ სიმსივნეების მიმართ, რომლებიც აექსპრესირებენ ამ გონადოტროპინს (Kalantarov et al., 1998)

ამრიგად, ანტი-აქტ იმუნოთერაპია წარმოადგენს ანტი-სიმსივნური თერაპიის ერთ-ერთ ყველაზე პერსპექტიულ განხრას ამავე დროს, მხედველობაში უნდა ექონიოს, რომ ზოგ შემთხვევაში, როგორც ეს მოცემულ თავშია აღწერილი, აქტ თრგუნავს კიდევაც სიმსივნურ ზრდას და ხელს უწყობს იმუნურ პასუხებს. ამიტომ, თითოეული ინდივიდუალური სიმსივნისათვის აუცილებელია პათოგენეზში აქტ მონაწილეობის დაზუსტება დომინანტურ იმუნურ პასუხებთან შეუდლებად. მოცემული ნაშრომი წარმოადგენს ასეთი მიდგომის მცდელობას

თავი II კვლევის მასალა და მეთოდები

2.1. საკვლევი მასალა

კვლევა ნატარდა იუ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის იმუნოლოგიის კათედრაზე.

აეადმყოფები. გამოკვლეული იქნა იუ ღვამინავას სახელობის ონკოლოგიური ნაციონალური ცენტრიდან და ბათუმის ონკოლოგიური დისპანსერიდან 86 აეადმყოფი, რომელთა ასაკი შეადგენდა 42-65 წელს. საკონტროლო ჯგუფად გამოყენებული იქნა 28 ჯანმრთელი დონორი, საშუალო ასაკი 40-63 წელი.

თითოეული ექსპერიმენტის შემთხვევაში გამოკვლეული იქნა აეადმყოფთა განსხვავებული რიცხვი, კერძოდ, საშვილოსნოს კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული – 14 პაციენტი, საკვერცხის კეთილთვისებიანი სიმსივნით – 9, საკვერცხის აეთვისებიანი სიმსივნით – 24, საშვილოსნოს ტანის აეთვისებიანი სიმსივნით – 17 და საშვილოსნოს ყელის აეთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული – 22 პაციენტი. გამოკვლეულთაგან არც ერთი არ იყო ნამკურნალევი, არ აქონდათ ნატარებული ქიმიოთერაპია. სოკოერ მათგანს გააჩნდა თანამდევნი დაავადებები - რემატოიდი ართრიტი და ბრონქიალური ასთმა.

საკვლევი მასალა. საკვლევი მასალას წარმოადგენდა იდაყვის ეენიდან აღებული 10 მლ პერიფერიული სისხლი. უჯრედების გამოყოფის მიზნით ვიქენებდით ანტიკოაგულანტ პეპარინთან შერეულ პერიფერიულ სისხლს იმუნოფერმენტული ანალიზისათვის პეროფერიულ სისხლს ვიდებდით სინჯარაში ანტიკოაგულანტის გარეშე, გამოვეყოფდით სისხლის პლაზმას და ეეინავდით -20°C -ზე არაუმეტეს ორი თვის ვადით გამოყენებამდე

2.2. პერიფერიული სისხლის მონონუკლეური უჯრედების (პსმუ)

გამოყოფა

ილაექსის ეენიდან აღებული 10 მლ სისხლი გადაგვქონდა 100 მკლ კეპარინის ხსნართან სინჯარაში, სისხლს ვასავებდით პენქსისი ხსნარით 11 'მეფარდებით შემდეგ ვაშრევებდით Lymphprep-ზე (3მლ 1,077გ/სმ³ სიმეკრეიის ფიკოლაისიპაკის ხსნარზე (Histopaque-1077; Sigma) 10 მლ განსავებული სისხლის ოდენობით) და ვაცენტრიფუკირებდით 25 წუთი 200გ-ზე წრიული მოძრაობით პასტერის პიპეტით ფრთხილად ვიღებდით მონონუკლეური უჯრედების რგოლს ინტერფა ხიდან უჯრედებს 2-ჯერ ერეცხავდით 5 მლ პენქსის ხსნარით 10 წუთის განმავობაში 150 გ-ზე

სუპერნატანტს ვღვრიდით და ნალექს ვავესებდით 1 მლ-მდე არე RPMI-1640 -ით, რომელსაც დამატებული ქონდა 1% ხარის ემბრიონალური შრატის (Sigma) და პენიცილინ-სტრეპტომიცინის ნარევი (Gibco) და ვასუსპენდირებდით ლიმფოციტების დათვლას ვაწარმოებდით პემოციტომეტრში კამერის 16 დიდ კვადრატში დათვლილი ლიმფოციტების რაოდენობას ვამრავლებდით 10000-ზე. ამგვარად ვღებულობდით ლიმფოციტების რაოდენობას 1 მლ სისხლში

გამოყენებული რეაქტივეები

- 1 Lymphoprep $\rho=1,077$ (Gibco)
- 2 RPMI-1640 R-8758 Lot 98 H 2353 (Sigma)
- 3 ხარის ემბრიონული შრატის (Gibco)
- 4 პენიცილინ-სტრეპტომიცინის ნარევი (Sigma)

2.3. ლიმფოციტების იმუნოფენოტიპირება

პსმუ-ს გამოყოფილი Lymphprep-ის გრადიენტზე 22 1-ში აღწერილი მეთოდით ავადმყოფთა კეპარინისებული სისხლიდან გამოყოფილი ლიმფოციტები მიგვეყვდა 2.5-5X10⁶/მლ რაოდენობამდე და 200 მკლ გადაგვქონდა წინასწარმინიშნულ ეპენდორფის სინჯარებში. სინჯარებს ვაცენტრიფუგირებდით 150გ-ზე 10 წუთის განმავლობაში. სუპერნატანტს ვღვრიდით და ნალექს კარგად ვასუსპენდირებდით

თითოეულ სინჯარას ვამატებდით CD3, CD4, CD8, CD19 და CD25 ზედაპირული მარკერების წინააღმდეგ მიმართულ, სხვადასხვა ფლუოროქრომით (FITC, Cy5 ან PE). მონიშნულს 10 მკლ შესაბამის თავეის მონოკლონურ ანტისხეულებს (მკა)

კონტროლის სახით ვიყენებდით მკა-ს შესაბამის იმუნოგლუბულის იზოტიპს მინიმუმს იგივე ფლუოროქრომით.

სინჯარებს ვაინკუბირებდით +4 C-ზე 45 წუთის განმავლობაში შემდგომ უჯრედებს ვრეცხავდით. ამისათვის სინჯარებს ვემატებდით 1% ხარის შრაცის ალბუმინის შემცველ 200 მკლ ფოსფატურ ბუფერს. ვაცენტრიფუგირებდით 10 წუთი 150g-ზე გარეცხვის პროცედურას ვასრულებდით 2-ჯერ.

უჯრედებს ვაფიქსირებდით 1%-იანი პარაფორმალდეჰიდით PBS-ში, რისთვისაც თითოეულ სინჯარას ვამატებდით ამ ხსნარს 200 მკლ-ის მოცულობით

შემდეგ უჯრედებს ვამატებდით 200 მკლ ფოსფატურ ბუფერს და შედეგების აღვრიცხავდით Becton&Dickinson-ის ფირმის გამდინარე ციტომეტრში FACSscan შედეგებს გამოუსახავდით პისტოგრამის ან წერტილოვანი გრაფიკის სახით

გამოყენებული რეაქტივები

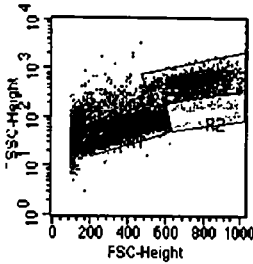
- 1 Lymphoprep $\rho=1.077$ (Gibco)
- 2 Mouse Monoclonal Anti-human CD3, Clone UC11-1, FITC Conjugate (Pharmingen)
- 3 Mouse Monoclonal Anti-human CD8, Clone UCHT-4, FITC Conjugate (Pharmingen)
- 4 Mouse Monoclonal Anti-human CD4, Clone Q 4120, FITC Conjugate (Pharmingen)
- 5 Mouse Monoclonal Anti-human CD20, Clone B 9, FITC Conjugate (Pharmingen)
- 6 PBS, Phosphate Buffered Saline Tablets (Sigma)
- 7 BSA Bovine Scrum Albumin (Sigma)
- 8 პარაფორმალდეჰიდი (Sigma)

2.4. ფენოტიპირების შედეგების ანალიზი

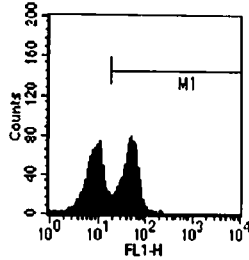
ლიმფოციტების ფენოტიპირების შედეგების ანალიზს ვაწარმოებდით WinMIDI 2.0 პროგრამის საშუალებით. ანალიზისას, უპირველეს ყოვლისა, სიმის და გრანკლარობის ხარისხის მიხედვით უჯრედების ყველა პოპულაციიდან ვარჩევდით ლიმფოციტების სიცოცხლისუნარიან პოპულაციას (სურ.9ა) და ამ პოპულაციისათვის ვნახულობდით სათანადო სედაირული მარკერის ექსპრესიის დონეს შედეგები გამოისახებოდა პისტოგრამების სახით, სადაც ფლუორესცენციის ინტენსიუობა (x ღერძი) შეფარდებული იყო უჯრედების რიცხვთან (y ღერძი) (სურ. 9 ბ).

შუველი ნიმუშისათვის ვხაზდრავდით.

- მარკერის მავქსპრეხირებული უჯრედების პროცენტს ლიმფოციტების საერთო პოპულაციაში;
- სპეციფიური მკა უჯრედების ზედაპირთან დაკავშირების სამკალო ფლუორესცენციის ინტენსიობას (Mean Fluorescence Intensity: MFI),
- ფლუორესცენციის შეფარდებით ინტენსიობას (Relative Fluorescence Intensity · RFI), რომელიც უდრის სპეციფიური მკა საშუალო ფლუორესცენციის ინტენსიობის (MFI) შეფარდებას IgG იზოტიპური კონტროლის MFI-თან.



(ა)



(ბ)

სურათი 9. (ა) - უჯრედების გადანაწილება ზომისა და გრანულების მიხედვით, (ბ) - იმუნოფენოტიპირების შედეგების აღრიცხვა პისტოგრამის სახით.

R₁ - ლიმფოციტები, R₂ - მონოციტები; R₃ - ნეიტროფილები, M₁ - დადებითი უჯრედების აღმრიცხველი მარკერი.

2.5. მცირე, საშუალო და დიდი მოლეკულური მასის მოციოკულირე იმუნური კომპლექსების (მიკ) დონის განსაზღვრა პოლიეთილენგლიკოლში (პეგ) პრეციპიტაციის მეთოდით

სისხლის შრატს ვანზავებდით 0.89% NaCl-ით 1:2 შეფარდებით სამ ექვდორფის ტიპის სინჯ არაში ვასხამდით 200 მკლ განზავებულ შრატს და ვუმატებდით 2 მლ სხვადასხვა კონცენტრაციის პოლიეთილენგლიკოლს. დიდი, საშუალო და მცირე მოლეკულური მასის მქონე იმუნური კომპლექსების დონის განსაზღვრა ვევენებდით შესაბამისად 3, 4 და 10% პეგ-ს (Sigma). კონტროლის სახით ვევენებდით

NaCl-ის 0,89%-იან ხსნარს, რომელსაც ასევე ეუმბატებოდა 3, 4 და 10%-იან პეკს ნარეუებს ვაინკუბირებდით 2 საათის განმავლობაში თითხის ტემპერატურაზე პრეციპიტაციის დასრულებამდე

შემდგომ ვაესებდით 96-ფოსოიან ბრტეკლდირიან მიკროპლექტს (Nunc), რომელშიც გადაგვექონდა გამოსაკვლევი მასხლის 200 მკლ თითოეული კენდორფიდან

პრეციპიტატის მიერ ხინათლის ექსტინქციას კონტროლის მიმართ ვითვლიდით სპექტროფოტომეტრ "Multiscan MCC"-ში 450 ნმ ტაღლის სიგრძეზე მოცირკულირე იმუნური კომპლექსების დონეს გამოვსახავდით პირდაპირ ექსტინქციის ერთეულებში

2.6. ანტი-აქტ აუტონანტისხეულების განსაზღვრა შრატში არაპირდაპირი იმუნოფერმენტული ანალიზით (ELISA)

96-ფოსოიან ბრტეკლდირიან მიკროპლექტზე ვახდენდით 1 მკლ/მკლ კონცენტრაციის მქონე 50 მკლ მოცულობით აქტ აღსორბციას კარბონატ-ბიკარბონატულ ბუფერში ვაინკუბირებდით ერთი ღამის განმავლობაში +4 C-ზე

მეორე დღეს პლექტს ვრეცხავდით ხამჯერ ფოსფატური ბუფერით, რომელიც შეიცავდა 0,05% Tween-20 ხსნარს. თითოეულ ფოსოში ვამატებდით 200 მკლ მოცულობის გამრეცხ ხსნარს.

გარეცხვის პროცედურის შემდეგ თითოეულ ფოსოს ეუმბატებდით 200 მკლ მოცულობით კარბონატ-ბიკარბონატულ ბუფერს, რომელიც შეიცავდა 2%-იან კახეინს ამით ვახდენდით ფოსოების ბლოკირებას არასპეციფიური დაკავშირების ახაცილებლად. პლექტს ვაინკუბირებდით ერთი ღამის განმავლობაში +4 C-ზე ინკუბირების შემდგომ კვლავ ვრეცხავდით გამრეცხი ხსნარით ხამჯერ

შემდეგ ფოსოებს ეუმბატებდით 50 მკლ საკვლევი შრატის სხვადასხვა განსავეებებს და ვაინკუბირებდით 2 საათი 37 C-ზე. შრატის განსავეებას ვიცუებდით 1/25-დან 1/25600-მდე გეომეტრიული პროგრესიით განსავეებას ვახდენდით ფოსფატური ბუფერით, რომელიც შეიცავდა 0,05% Tween-20-ს და 2% ხარის შრატის ალბუმინს. კონტროლად ვიყენებდით ფოსფატურ ბუფერს იგივე კონცენტრაციით

ინკუბაციის დასრულებისას შრატიდან არასპეციფიკურად დაკავშირებული კომპონენტების მისაშორებლად მიკროპლექტს ვრეცხავდით 3-ჯერ გამრეცხი ხსნარით

შემდეგ ეველა ფოსოში ვამატებდით 1.1000 განზაყებულ 50 მკლ (1.00) ფოსფატაზათი მონიშნულ, ადამიანის IgG-ის მიმართ მიმართულ თსის ანტისხეულებს. პლეიტს ვაინკებრებდით 2 საათის განმავლობაში 37 C-ზე კვლავ ვრეცხავდით 0.05% Tween-20-ს შემცველი ფოსფატური ბუფერით 3-ჯერ და კარბონატ-ბიკარბონატული ბუფერით 2-ჯერ. ტუტე-ფოსფატაზათი მონიშნული თსის ანტისხეულები უკავშირდებიან ანტი-აქტ ანტისხეულებს, რომლებიც დაკავშირებ კლნი არიან პლეიტის ფოსოებზე აღსორბირებულ ანტიგენთან

ბოლო ეტაპზე თითოეულ ფოსოში (კონტროლის ნათვლით) ფერმენტული რეაქციისათვის ვახამდით 100 მკლ სუბსტრატს სუბსტრატი შეიცავდა 0.1M MgCl₂ და 5 მგ p-ნიტროფენილფოსფატიდს კარბონატ-ბიკარბონატულ ბუფერში

საკვლევი ანტისხეულების რაოდენობა დაკავშირებული კონიუგატის რაოდენობის პროპორციული იყო, ის განისაზღვრებოდა ფოსფატაზის ფერმენტული აქტივობით, რაც სუბსტრატთან ურთიერთქმედებისას მას ევითლად ღებავს ეს რეგისტრირდება სპექტროფოტომეტრულად. ოპტიკური სიმკვრივე იზომება და სპექტროფოტომეტრ "Multiscan MCC"-ზე 405 ნმ ტალღის ხივრბეზე

კამოყენებული რეაქტივები

1. PBS-Phosphate Buffered Saline (Sigma), 0,01 M pH 7.4
2. Tween 20 Polyoxyethylenesorbiton Monolourate (Sigma)
3. Albumine Bovine (Sigma)
4. PNP p-Nitrofenil Phosphatide (Sigma)
5. MgCl₂ Magnesium Chloride (Sigma)
6. CBB Carbonate-Bicarbonate Buffer Capsules, 0,05 M pH 9,6 (Sigma)
7. Anti-human IgG (whole moleculc) Alkaline Phosphatase Conjugate Antibody developed in Goat (Sigma)
8. β human chorionic gonadotropin, hCG (Sigma)

2.7. ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინის დონის განსაზღვრა

შრატში იმუნოფლუორიმეტრიის მეთოდით

აღნიშნული ანალიზისათვის ვიყენებდით DELFIA-ს კომპანიის პლეიტებსა და რეაქტივებს 96-ფოსიიან ბრტყელძირიან მიკროპლეიტს, რომელზეც იმობილიზირებულია ადამიანის აქტ სუბტეუელის მიმართ მიმართული თავისი მონოკლონური ანტისხეულები. წინასწარ ვრეცხავდით 0,05% Tween-20-ის შემცველი

ტრის-HCl (pH 7.8) მარილოვანი ბუფერით. თითოეულ ფოსოში ვამატებდით 25 მკლ მოცულობით აქვ სტანდარტებს, დადებით კონტროლსა და პაციენტების შრატებს დუბლიკატებად სტანდარტები შეიცავდა 0 IU/L, 2 IU/L, 10 IU/L, 100 IU/L, 1000 IU/L, 5000 IU/L, 10 000 IU/L კონცენტრაციებით აქვ-ს

შენიშვნა. "DELFLIA"-ს ფირმის რეაქტივის მიხედვით აქვ კონცენტრაცია ნორმაში ნაკლები უნდა ყოფილიყო 5 IU/L-ზე ჯანდაცვის მხოვლი ორგანიზაციის მიერ 1975 წელს გამოცემული სრული ხეობათმობის რეკომენდაციით - 3rd International Standard of human chorionic gonadotropin for immunoassay (coded 75/537) ინტერნეტო აქვ 1 μ g 93 IU (Stenman et al., 1994)

უარყოფით სტანდარტს წარმოადგენდა ნორმალური მამაკაცის შრატი 0,05% NaN_3 -ით, ხილო დადებითს - 25 IU/L აქვ-ს შემცველი ორხული ქალის შრატი 0,05% NaN_3 -ით

თითოეულ ფოსოს ვამატებდით 200 მკლ მზა "DELFLIA" ბუფერს, რომელიც შედგებოდა ტრის-HCl (pH 7.8) მარილოვანი ხხნარის, ხარის შრატის აღბუმიხის, ხარის გლობულინის, თავის Ig-G-ს, Tween - 40, ინერტული წითელი ხაღებავისა და 0,05% NaN_3 -განი.

პლეიტს ვათავებდით სპეციალურ ხანჯღრეველასუ და ძალიან სწრაფად ვანჯღრეუდით 2 წუთს, შემდეგ ვავრთებდით პროცედურას ერთ ხაათს ხელი ნჯღრეუთ ოთახის ტემპერატურასუ

ინკუბაციის შემდგომ ვრეცხავდით ორჯერ, ვამატებდით რა თითოეულ ფოსოში 300 მკლ გამრეცხ ხხნარს, შემდგომ თითოეულ მათგანს ვამატებდით 200 მკლ აქვ სუბერთუელის მიმართ მიმართულ თავის ანტისუეულების ეკროსოქით მონიშნულ ხხნარს, ვაინკუბირებდით ხელი ნჯღრეუთ 30 წუთს ოთახის ტემპერატურასუ, კვლავ ვრეცხავთ გამრეცხი ხხნარით ოთხჯერ და ვამატებდით 200 მკლ Iriton X-100 და ძმარმეავს შემცველ მზა გამაძლიერებულ ხხნარს.

პლეიტს ვანჯღრეუდით 5 წუთი, ვაყოვნებდით 10-15 წუთს და შემდგომ ვხაღვრავდით ფლუორესცენციის ინტენსივობას "დელფიას" ფირმის ფლუორიმეტროში.

2.8. მონაცემების სტატისტიკური დამუშავება

გრაფიკებში მოცემული ხიდიდეები Student-ის მიხედვით წარმოადგენენ ხაშუვლო არითმეტიკულს /M/ და ხაშუვლო არითმეტიკულის სტანდარტულ გადახრას /SD/ $M \pm SD$ მონაცემების სხვადასხვა ჯგუფს შორის სხვაობის ხარწმუნობას ვხაღვრავდით Student-ის და t კრიტერიუმის მიხედვით.

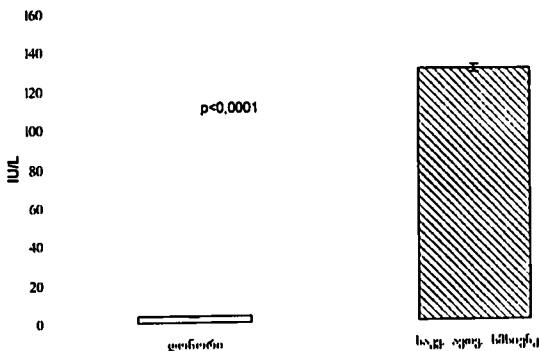
თავი III

შედგებები

3.1. აქგ-ს დონე საკვერცხეების, საშვილოსნოს ტანისა და ყელის აუთისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის შრატში (იმუნოფლუორესცენტული მეთოდი)

საკვერცხეების აუთისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულთაში ქორიონული გონადოტროპინის კონცენტრაციის დასადგენად, იმუნოფლუორესცენციის მეთოდით გამოვიკვლიეთ 10 პაციენტის სისხლის შრატი. გამოკვლევა ჩატარდა "DELIA"-ს ფირმის რეაქტივებით. რომლის მიხედვითაც აქგ კონცენტრაცია ნორმაში ნაკლები უნდა იყოს 5 IU/L-ზე. გარდა დაავადებულებისა, გამოვიკვლეული იქნა იგივე რაოდენობის ჯანსაღი დონორები.

გამოკვლევის შედეგად დადგინდა, რომ ყველა პაციენტს აქგ-ს დონე ხარჭმუნოდ მომატებული ჰქონდა ჯანსაღ დონორებთან შედარებით ($p < 0.0001$) (ხურ 10)



ხურათი 10. აქგ-ს კონცენტრაცია სისხლის შრატში საკვერცხის აუთისებიანი სიმსივნით დაავადებულებსა და დონორებში (IU/L).

როგორც პირველი ცხრილიდან ჩანს, ჯანსაღ დონორებში აქგ-ს კონცენტრაცია არ აღემატება 3.21 ± 0.48 IU/L. მაშინ როცა დაავადებულებში კონცენტრაცია 131.40 ± 2.14 IU/L ტოლი იყო ($P < 0.0001$) (ცხრილი №1)

ცხრილი №1. აქვ-ს კონცენტრაცია საკვერცხის აუთისებიანი ხიმსივით დააჟადებულებისა და დონორების სისხლის შრატში (IU/L)

№	ჯანსაღი დონორი	დააჟადებული
1	3,5	180,5
2	3	90,14
3	4	130,2
4	3,3	100,4
5	2,8	100,5
6	3	150,5
7	2,6	110,57
8	2,9	90,51
9	3	180,4
10	4	180,3
M±SD	3,21 ± 0,48	131,402 ± 2,14
P	<0,0001	

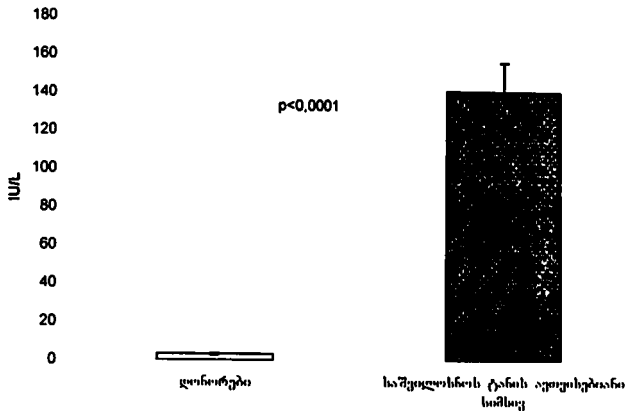
საკვერცხის აუთისებიანი ხიმსივით დააჟადებულთა მსგავსად, აქვ-ს კონცენტრაცია გამოიქველიეთ საშვილოსნოს აუთისებიანი ხიმსივით დააჟადებული 10 პაციენტის სისხლის შრატში. გამოკვლევის შედეგად დადგინდა, რომ დააჟადებულებში აქვ-ს კონცენტრაცია საკმაოდ მაღალი იყო – 142,519±15,5 IU/L. (ცხრილი №2).

ცხრილი №2. აქვ-ს კონცენტრაცია საშვილოსნოს ტანის აუთისებიანი ხიმსივით დააჟადებულებისა და დონორების სისხლის შრატში (IU/L)

№	ჯანსაღი დონორი	დააჟადებული
1	3,5	110,55
2	3	140,34
3	4	130,7
4	3,3	150,3
5	2,8	150,6
6	3	130,4
7	2,6	140
8	2,9	160,7
9	3	150,8
10	4	160,8
M±SD	3,21 ± 0,48	142,519 ± 15,5
P	0,0001	

როგორც მეუბრთმეტე სურათიდან ჩანს, ამ ტიპის ხიმსივის დროსაც აქვ-ს კონცენტრაცია ჯანსაღ დონორებთან შედარებით სარწმუნოდ არის მომატებული (p<0.0001) თუმცა, აღნიშნული მანვენებლები საკვერცხის აუთისებიანი ხიმსივის

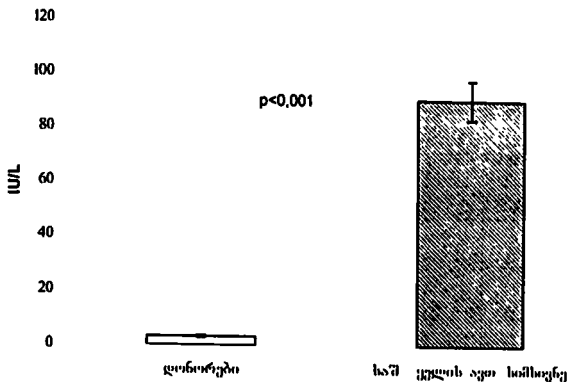
მქონე პაციენტების შესაბამისი მანუვრებლებისაგან დიდად არ განსხვავდება (სურ. 11).



სურათი 11. აქბ-ს კონცენტრაცია სისხლის შრატში საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულებსა და დონორებში (IU/L)

საშვილოსნოსა და საკვერცხეების ავთვისებიანი სიმსივნეების მსგავსად, გამოიკვლიეთ აქბ-ს დონე საშვილოსნოს ყელის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული 10 პაციენტის სისხლის შრატში.

გამოკვლევებით დადგინდა, რომ საკვერცხისა და საშვილოსნოს სიმსივნეებთან შედარებით ამ სახის სიმსივნით დაავადებულთა სისხლში აქბ ნაკლები კონცენტრაციით ვლინდება. თუმცა, დონორებთან შედარებით, მისი დონე მაინც მაღალია ($p < 0.001$) (სურ. 12). ამ შემთხვევაში პაციენტთა სისხლში აქბ-ს კონცენტრაცია აღწევს $91,33 \pm 7,30$ IU/L (ცხრილი №3).

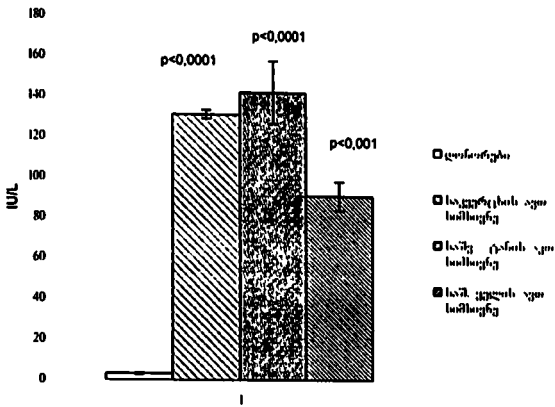


სურათი 12. აქგ-ს კონცენტრაცია სისხლის შრატში საშვილოსნოს ევლის აუთისებრიანი სიმსივნით დაავადებულებსა და დონორებში (IU/L)

ცხრილი №3. აქგ-ს კონცენტრაცია საშვილოსნოს ევლის აუთისებრიანი სიმსივნით დაავადებულებისა და დონორების სისხლის შრატში (IU/L)

№	დონორი	დაავადებული
1	3,5	80,5
2	3	90
3	4	80,9
4	3,3	100,8
5	2,8	90,6
6	3	89
7	2,6	100,2
8	2,9	90,5
9	3	100,1
10	4	90,7
M±SD	3,21 ± 0,48	91,33 ± 7,30
P	<math>< 0,001</math>	

როგორც ჩვენი გამოკვლევებიდან გამოჩნდა, ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინის კონცენტრაცია მომატებულია საშვილოსნოს და საკვერცხის აუთისებრიანი სიმსივნეებით დაავადებულებში, ხოლო შედარებით ნაკლები კონცენტრაციით გვხვდება საშვილოსნოს ევლის სიმსივნით დაავადებულებში (სურ.13).



სურათი 13. აქგ-ს კონცენტრაცია სისხლის შრატში

ჩვენი ვარაუდით აქგ-ს მოგარბებული რაოდენობა საშვილოსნოს ტანისა და კელის აეთუისებობანი სიმსივნეების დროს, ისევე როგორც საკვერცხის კიბოს შემთხვევაში, იძლევა საშუალებას, რომ ის გამოყენებული იქნას, როგორც ონკომარკერი.

32. აქგ-ს წინააღმდეგ მიმართული აუტოანტისხეულები რეპროდუქციული სისტემის ავთვისებიანი და კეთილთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის შრატში

32.1. აქგ-ს წინააღმდეგ მიმართული აუტოანტისხეულები საკვერცხის კეთილთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის შრატში

ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინის (აქგ) მიმართ მიმართკლი აუტოანტისხეულების აღმოჩენის მიზნით გამოვიკვლიეთ საკვერცხის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული შვიდი პაციენტი (ოთხი – საკვერცხის კისტის, ხაში – საკვერცხის საზღვროვანი პისტომის დიაგნოზით).

გამოკვლევებით დადგინდა, რომ აქგ-ს წინააღმდეგ მიმართული აუტოანტისხეულების ტიტრი საკმაოდ მაღალია საკვერცხეების კისტით დაავადებულებში. მათში ანტისხეულების ტიტრი 1,800, 1:1600 და 1:3200 აღწევდა, ხოლო საკვერცხის საზღვროვანი პისტომის დროს აუტოანტისხეულების ტიტრი არ აღემატებოდა 1:200 (ცხრილი №4).

ცხრილი №4. აქგ-ს წინააღმდეგ მიმართული აუტოანტისხეულების ტიტრი საკვერცხის კეთილთვისებიანი და საზღვროვანი სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის შრატში

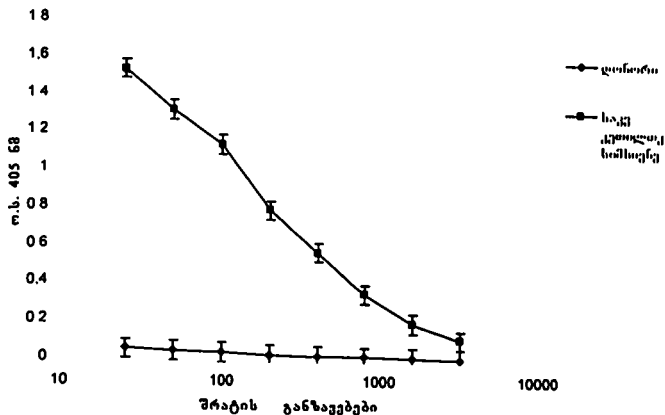
დიაგნოზი	საკვლევი შრატის განზავება								ფიზ ბ
	25	50	100	200	400	800	1600	3200	
საკ კისტა	1,854	1,281	1,056	0,995	0,701	0,321	0,102	0,065	0,02
საკ კისტა	2	2	1,945	1,202	0,785	0,502	0,304	0,175	0,04
საკ კისტა	1,974	1,951	1,794	1,008	0,701	0,425	0,267	0,111	0,03
საკ კისტა	1,786	1,685	1,527	1,205	0,983	0,658	0,323	0,184	0,04
მარჯ საკ. საზ. პისტ	1,126	0,665	0,249	0,157	0,089	0,073	0,063	0,043	0,02
საკ-ების საზ. პისტ	0,433	0,297	0,213	0,137	0,103	0,07	0,066	0,038	0,02
საკ-ების საზ. პისტ	0,430	0,291	0,211	0,140	0,105	0,089	0,060	0,035	0,02
საშუალო	1,529	1,313	1,1307	0,784	0,560	0,342	0,187	0,103	0,028
სტ. გადახრა	0,626	0,703	0,759	0,502	0,374	0,236	0,123	0,065	0,009

გარდა დაავადებულებისა, აქვს საწინააღმდეგო აუტოანტიხეულებსე გამოეკლებო 13 ჯანსალი დონორი (ცხრილი N5).

ცხრილი N5. აქვს წინააღმდეგ მიმართული აუტოანტიხეულების ტიტრი ჯანსალ დონორებში

დონორი	საკვლევი შრატის განზავება								ფი.ხ.
	25	50	100	200	400	800	1600	3200	
1	0,073	0,071	0,0645	0,0575	0,046	0,034	0,022	0,001	0,001
2	0,058	0,047	0,041	0,036	0,024	0,013	0,009	0,001	0,001
3	0,079	0,068	0,053	0,041	0,036	0,025	0,013	0,001	0
4	0,042	0,033	0,024	0,016	0,009	0,007	0,004	0,001	0,001
5	0,053	0,046	0,037	0,015	0,008	0,009	0,003	0,001	0,001
6	0,049	0,036	0,027	0,013	0,007	0,006	0,003	0,001	0,001
7	0,057	0,046	0,039	0,021	0,011	0,009	0,005	0,001	0,001
8	0,0205	0,016	0,0145	0,0086	0,006	0,004	0,002	0,001	0,001
9	0,0485	0,034	0,023	0,02	0,016	0,0135	0,008	0,001	0
10	0,03	0,029	0,022	0,017	0,009	0,005	0,002	0,001	0,001
11	0,047	0,025	0,013	0,011	0,008	0,004	0,001	0,001	0,001
12	0,043	0,038	0,029	0,019	0,015	0,007	0,002	0	0
13	0,041	0,034	0,026	0,016	0,013	0,011	0,008	0,001	0,001
საშ.	0,0493	0,0402	0,0318	0,022	0,016	0,0113	0,0058	0,0009	0,0008
სტ გად	0,0157	0,0156	0,0148	0,01401	0,0123	0,0088	0,0058	0,00028	0,00044

საკვერცხეების კეთილთვისებიანი ხიშივნეებით დაავადებულებსა და ჯანსალ დონორებს შორის აუტოანტიხეულების დონის შედარებისას თვალნათლიე ჩანს, რომ დაავადებულებში აუტოანტიხეულების ტიტრი საკმაოდ მაღალია (სურ. 14)



სურათი 14. აქვ-ს საწინააღმდეგო აუტოანტისხეულების დონე სისხლის შრატში.

3.2.2. აქვ-ს წინააღმდეგ მიმართული აუტოანტისხეულები საშვილოსნოს კეთილთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის შრატში

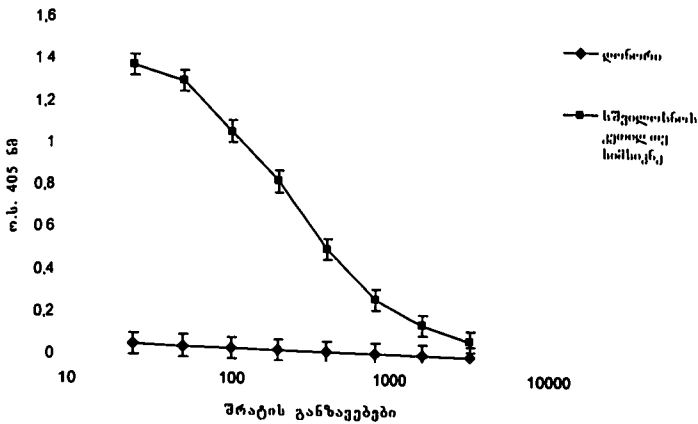
საშვილოსნოს კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ცხრა პაციენტის სისხლის შრატი გამოვიკვლიეთ აქვ-ს საწინააღმდეგო ანტისხეულების არსებობაზე.

კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ ფიბრომიომის, ფიბრომისა და კისტის დიაგნოზის შემთხვევაში ანტისხეულების ტიტრი საკმაოდ მაღალი იყო და აღწევდა 1:1600, მაშინ როცა ენდომეტრიუმის პრენინვაზიური კარცინოზითა და ენდომეტრიუმის პოლიპით დაავადებულთა ტიტრი არ აღემატებოდა პირველ შემთხვევაში 1:800, ხოლო მეორე შემთხვევაში 1:400 (ცხრილი №6).

*ცხრილი №6. აქვ-ს წინააღმდეგ მიმართული აუტოანტიხსეულების ტიპური
საშეიღოსნოს კეთილთვისებიანი და საზღვროვანი ხიმსიენეებით დააუადეუელთა
ხისხლის შრატში*

დიაგნოზი	საკელევი შრატის განზაება								ფიზ.ხ.
	25	50	100	200	400	800	1600	3200	
ენდ. პრეინ კარცინომა	0,744	0,718	0,606	0,491	0,325	0,248	0,12	0,109	0,003
ენდ. პრეინ კარცინომა	0,745	0,716	0,603	0,451	0,321	0,250	0,15	0,10	0,003
ფიბრომიომი	1,714	1,654	1,012	0,992	0,552	0,29	0,122	0,1	0,002
ენდომ. პოლიპი	0,422	0,294	0,183	0,098	0,063	0,055	0,051	0,005	0,001
ენდომ. პოლიპი	0,421	0,292	0,189	0,099	0,059	0,050	0,049	0,006	0,001
ფიბრომა	1,613	1,473	1,29	0,986	0,497	0,301	0,189	0,101	0,02
ფიბრომა	1,779	1,683	1,341	1,05	0,675	0,357	0,163	0,068	0,002
კისტა	1,951	1,945	1,91	1,32	0,898	0,346	0,243	0,058	0,001
კისტა	1,953	1,948	1,89	1,312	0,921	0,344	0,245	0,052	0,001
საშუალო	1,3705	1,2945	1,057	0,8228	0,5017	0,2662	0,148	0,0735	0,004
სტ. გადახრა	0,6281	0,6432	0,6053	0,4448	0,2875	0,1107	0,066	0,03919	0,007

თუ შევადარებთ, საშეიღოსნოს კეთილთვისებიანი ხიმსიენეების დროს ანტიხსეულთა დონეს ჯანსაღ დონორებს, თვალნათლივ ჩანს, რომ პირველ შემთხვევაში ანტიხსეულების დონე საკმაოდ მაღალია (სურ.15).



სურათი 15. აქგ-ს საწინააღმდეგო აუტოანტიხეულების დონე სისხლის შრატში.

3.2.3. აქგ-ს წინააღმდეგ მიმართული აუტოანტიხეულები საშეილოსნოს ყელის ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის შრატში

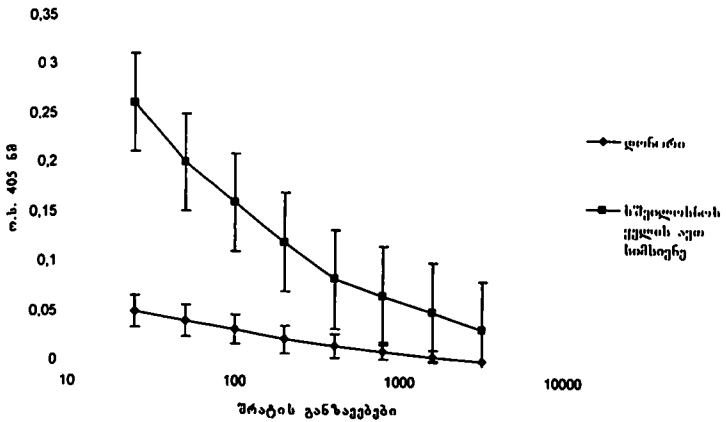
აუტოანტიხეულების არსებობაზე გამოვიკვლიეთ ასევე საშეილოსნოს ყელის ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის შრატი. 12 პაციენტიდან - ექვსს ჰქონდა საშეილოსნოს ყელის კიბოს, სამს - ყელის მიკროინვაზიური კარცინომის და სამს - ადენოკარცინომის დიაგნოზი.

დადგინდა, რომ საშეილოსნოს ყელის კიბოს დიაგნოზის მქონე პირებში, რომელთაც აღენიშნებოდათ სიმსივნის II სტადია, აუტოანტიხეულების ტიტრი უფრო მაღალი იყო და ღწევდა 1.800, ხოლო უფრო მაღალი სტადიის შემთხვევაში (III სტადია) ტიტრი არ აღემატებოდა 1.100 და 1.200. ასევე, დაბალი იყო ტიტრი მიკროინვაზიური კარცინომისა და დენოკარცინომის შემთხვევაშიც ((ცხრილი N7)

*ცხრილი №7 აქვ-ს წინააღმდეგ მიმართული აუტორიტისხეულების ტიტრი
საშვილოსნოს ყელის ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულთა ხისხლის
შრატში*

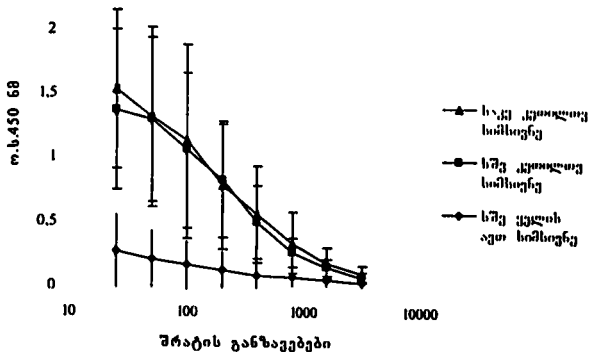
დიაგნოზი	საკვლევი შრატის განზაფებები								ფიზ. ხ.
	25	50	100	200	400	800	1600	3200	
აღენოკარცინომ. (საშ. მანვ.)	0,184	0,1335	0,083	0,069	0,04	0,037	0,029	0,012	0,001
ყელის მიკროინ. კარცინომა (საშ. მანვ.)	0,103	0,078	0,042	0,04	0,033	0,03	0,031	0,029	0,001
ყელის კიბო	0,119	0,104	0,098	0,082	0,075	0,075	0,073	0,072	0,002
ყელის კიბო	0,682	0,641	0,532	0,459	0,326	0,226	0,17	0,099	0,003
ყელის კიბო	0,756	0,467	0,376	0,181	0,105	0,084	0,047	0,03	0,002
ყელის კიბო	0,091	0,08	0,06	0,048	0,030	0,03	0,028	0,011	0,001
ყელის კიბო	0,058	0,053	0,052	0,047	0,042	0,037	0,025	0,008	0,002
ყელის კიბო	0,096	0,045	0,04	0,037	0,024	0,016	0,012	0,005	0,001
საშუალო	0,2610	0,200	0,160	0,120	0,084	0,067	0,051	0,033	0,001
სტ. გადახრა	0,285	0,224	0,187	0,144	0,101	0,068	0,051	0,034	0,001

მიუხედავად ამისა, თუ შევადარებთ საშვილოსნოს ყელის კიბოთი დაავადებულთა აუტორიტისხეულების დონეს ჯანსაღი დონორების იმავე მანუენებელთან, დავინახავთ, რომ კიბოს შემთხვევაში ეს მანუენებელი მნიშვნელოვნად აღემატება დონორებისას (ხურ. 16)



სურათი 16. აქვ-ს საწინააღმდეგო აუტორატისხეულების დონე სისხლის შრატში.

საშვილოსნოსა და საკვერცხის კეთილთვისებიანი სიმსივნეების შემთხვევაში აუტორატისხეულთა ტიტრი გაცილებით მაღალი აღმოჩნდა საშვილოსნოს ყელის კიბოსთან შედარებით. საკვერცხის კეთილთვისებიანი სიმსივნეების შემთხვევაში ტიტრი აღწევდა 1:1600, 1:3200, საშვილოსნოს კეთილთვისებიანი სიმსივნეებისას - 1:1600, მაგრამ საშვილოსნოს ყელის კიბოს შემთხვევაში ტიტრი არ აღემატებოდა 1:200, ზოგ შემთხვევაში 1:400 (სურ. 17).

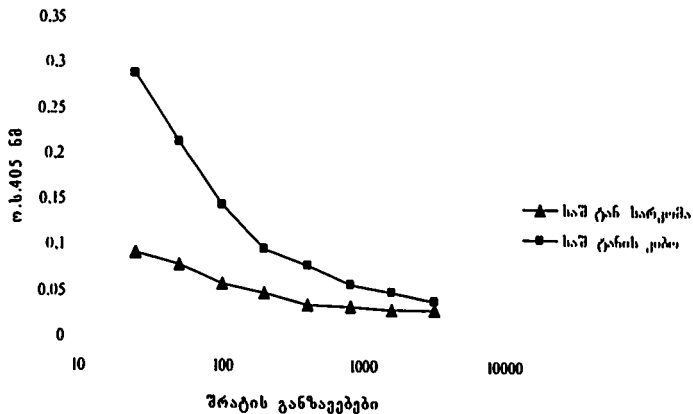


სურათი 17. აქე-ს საწინააღმდეგო აუტოანტიბიოტიკების დონე სისხლის შრატში.

3.2.4. აქე-ს წინააღმდეგ მიმართული აუტოანტიბიოტიკები საშვილოსნოს აუთისებრიანი სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის შრატში

რაც შეეხება საშვილოსნოს აუთისებრიანი სიმსივნეებს, აქე-ს წინააღმდეგ მიმართული ანტიბიოტიკების ტიტრი განვსაზღვრეთ 12 პაციენტში. ამათგან, ერთი გარდა, რომელიც საშვილოსნოს ტანის სარკმით იყო დაავადებული, ყველას დასმული ჰქონდა საშვილოსნოს ტანის კიბოს დიაგნოზი.

გამოკვლევებით საშვილოსნოს აუთისებრიანი სიმსივნით დაავადებულებში არ დაფიქსირდა აუტოანტიბიოტიკების ძალიან მაღალი ტიტრი. აღსანიშნავია, რომ ანტიბიოტიკების ყველაზე დაბალი ტიტრი გამოვლინდა სწორედ საშვილოსნოს ტანის სარკმით დაავადებულ აღნიშნულ ერთ პაციენტში (1:25) (სურ. 18).



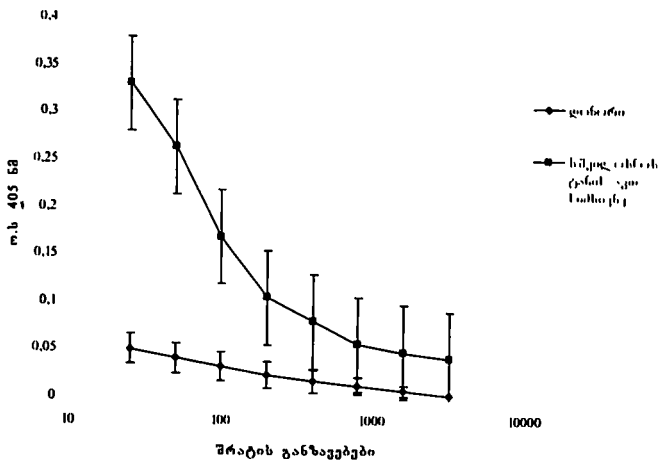
სურათი 18. აქტ-ს საწინააღმდეგო აუტოანტიხეულების დონე ხისხლის შრატში

დანარსენ შემთხვევებში ანტიხეულების ტიტრი არ აღემატებოდა 1:200. როგორც მეოთხე ცხრილიდან ჩანს, საშვილოსნოს ტანის კიბოთი დაავადებულებს შორის ანტიხეულების დონე თითქმის ერთნაირია. შედეგი განსხვავებულია მხოლოდ ერთ შემთხვევაში, სადაც ანტიხეულთა ტიტრი ამ ტიპის სიმსივნით დაავადებულებს შორის უჩვეულოდ მაღალია. აღმოჩნდა, რომ ამ პაციენტს აქონდა თანამდევი დაავადება რეკმატიული ართრიტის სახით (ცხრილი №8).

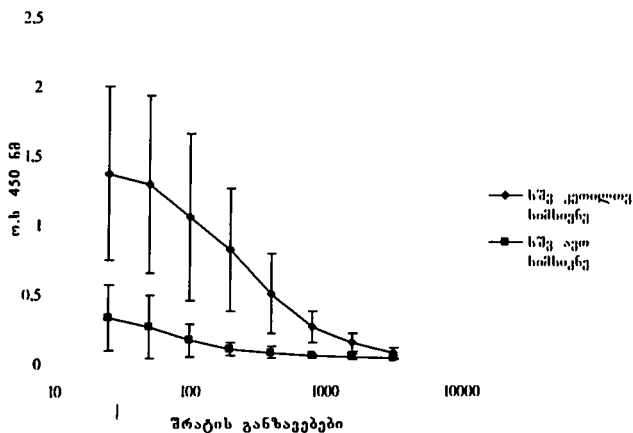
ცხრილი №8. აქვ-ს წინააღმდეგ მიმართული აუტონარტისხეულების ტიტრი
 ხაშიელსნოს აუთისებანი სიმხენეებით დააუადებულთა სისხლის შრატში

დიაგნოზი	საკელევი შრატის განზავებები								ფიზ ხ.
	25	50	100	200	400	800	1600	3200	
ხაშ ტ.კ.	0,337	0,284	0,168	0,099	0,061	0,059	0,053	0,044	0,002
ხაშ. ტ.კ.	0,315	0,254	0,183	0,12	0,084	0,064	0,06	0,051	0,003
ხაშ ტ. კ	0,306	0,201	0,108	0,076	0,062	0,048	0,045	0,042	0,003
ხაშ. ტ. კ.	0,191	0,177	0,103	0,08	0,072	0,061	0,059	0,042	0,002
ხაშ ტ.კ.	1,029	0,959	0,515	0,235	0,192	0,06	0,042	0,039	0,001
ხაშ. ტ.კ.	0,235	0,193	0,156	0,121	0,077	0,076	0,077	0,041	0,003
ხაშ ტ.კ.	0,463	0,307	0,22	0,136	0,097	0,077	0,057	0,037	0,001
ხაშ. ტ.კ.	0,268	0,178	0,136	0,087	0,069	0,052	0,05	0,046	0,002
ხაშ ტ.კ.	0,196	0,115	0,075	0,032	0,043	0,042	0,038	0,036	0,003
ხაშ ტ.კ.	0,286	0,21	0,156	0,11	0,088	0,05	0,032	0,023	0,001
ხაშ ტ.კ.	0,276	0,203	0,138	0,107	0,75	0,046	0,026	0,016	0,001
ხაშ. ტ ხარკ	0,091	0,078	0,058	0,048	0,035	0,033	0,031	0,03	0,001
საშუალო	0,33275	0,2633	0,168	0,1043	0,079	0,0557	0,0475	0,04	0,0019
სტ გადახრა	0,23725	0,2282	0,1184	0,0511	0,039	0,0131	0,0147	0,014	0,0009

ზოგადად, ხაშიელსნოს აუთისებანი სიმხენეების დროს
 აუტონარტისხეულთა ტიტრი დონორებთან შედარებით მაინც მაღალია, ხოლო
 კუთილთვისებთან სიმხენეებთან შედარებით კი - დაბალი (ხურ 19, 20).



სურათი 19. აქვ-ს ხაწინააღმდეგვლ აუტონიტისხეულების დონე ხისხლის შრატში



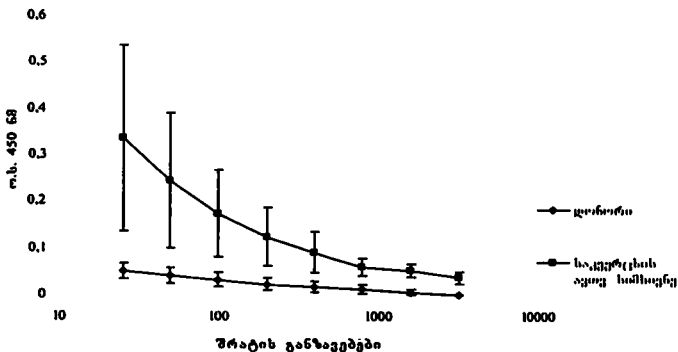
სურათი 20. აქვ-ს ხაწინააღმდეგვლ აუტონიტისხეულების დონე ხისხლის შრატში

3.2.5. აქვ-ს წინააღმდეგ მიმართული აუტოანტისხეულები საკვერცხის ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის შრატში

საკვერცხის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული 10 პაციენტის სისხლის შრატში შევისწავლეთ აქვ-ს საწინააღმდეგო ანტისხეულთა დონე. საშვილოსნოს ავთვისებიანი სიმსივნეების მსგავსად, აუტოანტისხეულების დონე ამ შემთხვევაშიც არ იყო მაღალი. უმეტესად ტიტრი არ აღემატებოდა 1:200, ზოგჯერ კი - 1:400. თუმცა, ანტისხეულების ეს დონე დონორებთან შედარებით გაცილებით მაღალი იყო (ცხრილი №9, სურ. 21).

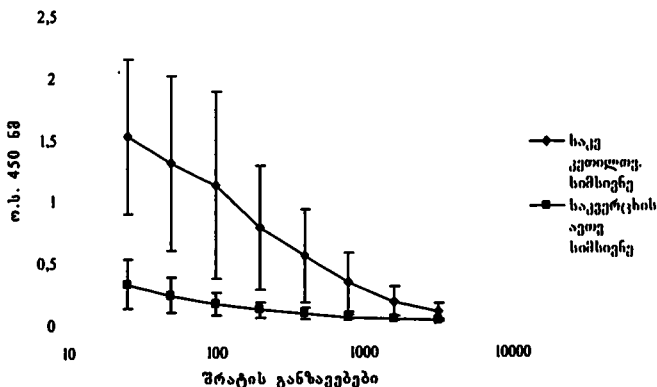
ცხრილი №9. აქვ-ს წინააღმდეგ მიმართული აუტოანტისხეულების ტიტრი საკვერცხის ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის შრატში

დიაგნოზი	საკვლევი შრატის განზავებები								ფიზ. ხ.
	25	50	100	200	400	800	1600	3200	
საკვ. კიბო	0,117	0,085	0,074	0,059	0,058	0,056	0,05	0,043	0,002
საკვ. კიბო	0,079	0,076	0,058	0,056	0,039	0,031	0,026	0,014	0,001
საკვ. კიბო	0,189	0,167	0,116	0,086	0,07	0,061	0,058	0,045	0,003
საკვ. კიბო	0,114	0,101	0,087	0,084	0,069	0,064	0,061	0,045	0,002
საკვ. კიბო	0,371	0,221	0,142	0,114	0,09	0,081	0,057	0,046	0,001
საკვ. კიბო	0,484	0,427	0,285	0,195	0,088	0,075	0,068	0,061	0,003
საკვ. კიბო	0,638	0,3	0,245	0,124	0,101	0,055	0,048	0,032	0,001
საკვ. კიბო	0,338	0,225	0,155	0,102	0,057	0,037	0,036	0,03	0,001
საკვ. კიბო	0,54	0,49	0,315	0,255	0,181	0,085	0,071	0,032	0,001
საკვ. კიბო	0,482	0,351	0,259	0,163	0,15	0,047	0,038	0,021	0,001
საშუალო	0,3352	0,2443	0,1736	0,1238	0,0903	0,0592	0,0513	0,037	0,0016
სტ. გად.	0,2006	0,1451	0,0944	0,0634	0,0442	0,0179	0,0145	0,014	0,0008



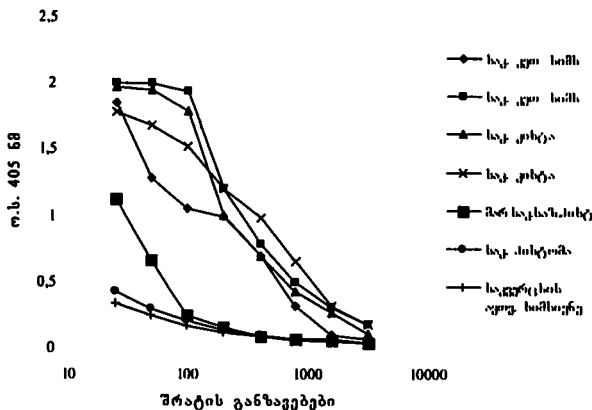
სურათი 21. აქვ-ს საწინააღმდეგო აუტოანტიხეულების დონე სისხლის შრატში.

საკვერცხის კეთილთვისებიანი სიმსივნეების შემთხვევაში ანტიხეულთა დონე ბევრად აღემატებოდა ავთვისებიანი სიმსივნეების იგივე მანუკებულს (სურ. 22).



სურათი 22. აქვ-ს საწინააღმდეგო აუტოანტიხეულების დონე სისხლის შრატში

ამასთანავე, თუ შევადარებთ საკვერცხის სიმსივნის სხვადასხვა ტიპებს (სურ. 23) ერთმანეთთან დავინახავთ, რომ ანტისხეულების ყველაზე მაღალი დონით გამოირჩევა საკვერცხის კეთილთვისებიანი სიმსივნე, შემდეგ საკვერცხის კისტა, შემდგომ საკვერცხის სასლეროვანი სიმსივნე და ყველაზე ბოლოს დაგას საკვერცხის კიბო.



სურათი 23. აქტ-ის საწინააღმდეგო ანტისხეულების დონე სისხლის შრატში.

როგორც გამოკვლევიდან ჩანს, აუტოანტიხეულების დონე ყველა შემთხვევაში მომატებული იყო კეთილთვისებიანი სიმსივნეების დროს, ხოლო ავთვისებიანი სიმსივნეებისას შემცირებული იყო. ამასთანავე, სასლეროვანი სიმსივნეების შემთხვევაშიც ანტიხეულთა ტიტრი ეცემა კეთილთვისებიან შემთხვევებთან შედარებით.

ავთვისებიან სიმსივნეთა შორის ანტიხეულები ყველაზე უფრო დაბალი ტიტრით გამოვლინდა საშვილოსნოს ყელის ავთვისებიანი სიმსივნეების დროს, თუმცა, ეს მანუენებული დონორებთან შედარებით მაინც მაღალია.

3.2.2 მოცირკულირე იმუნური კომპლექსების დონე საკვერცხეების, საშვილოსნოს ტანისა და ყელის აეთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის შრატში

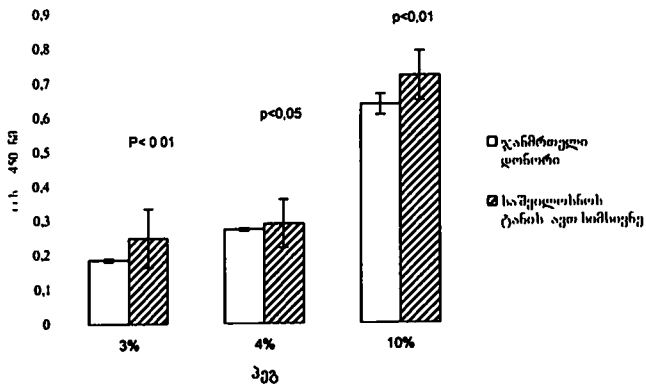
მოცირკულირე იმუნური კომპლექსების დონე გამოიკვლიეთ საკვერცხის აეთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულ ექვს პაციენტსა და ამავე რაოდენობის ჯანსაღ დონორში. მონაცემები მოცემულია მეათე და მეთერთმეტე ცხრილში. დიდი, საშუალო და მცირე ზომის კომპლექსების განსასაზღვრავად შრატს ვასავევდით 3%, 4% და 10% პოლიეთილენგლიკოლით. დიაგრამიდან ნათლად სჩანს, რომ საშვილოსნოს ტანის კიბოთი დაავადებულებში მცირე და დიდი ზომის მოცირკულირე იმუნური კომპლექსების დონე სარწმუნოადაა მომატებული ჯანსაღ დონორებთან შედარებით ($p < 0,01$) (ხურ. 24).

ცხრილი №10. დიდი, საშუალო და მცირე ზომის მოცირკულირე იმუნური კომპლექსების დონე საშვილოსნოს ტანის აეთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლის შრატში

დიაგნოზი	განზავება		
	3% (დიდი)	4% (საშუალო)	10% (მცირე)
საშვილოსნოს ტანის კიბო	0,312	0,323	0,764
საშვილოსნოს ტანის კიბო	0,265	0,349	0,709
საშვილოსნოს ტანის კიბო	0,38	0,231	0,717
საშვილოსნოს ტანის კიბო	0,152	0,283	0,596
საშვილოსნოს ტანის კიბო	0,187	0,272	0,758
საშვილოსნოს ტანის კიბო	0,205	0,297	0,804
საშუალო ± SD	0,25±0,08	0,292±0,041	0,724±0,07

ცხრილი №11. დიდი, საშუალო და მცირე ზომის მოცირკულირე იმუნური კომპლექსების დონე ჯანსაღ დონორთა სისხლის შრატში

დიაგნოზი	განზავება		
	3% (დიდი)	4% (საშუალო)	10% (მცირე)
ჯანსაღი დონორი	0,179	0,274	0,651
ჯანსაღი დონორი	0,189	0,28	0,643
ქჯანსაღი დონორი	0,188	0,268	0,658
ჯანსაღი დონორი	0,195	0,272	0,622
ჯანსაღი დონორი	0,185	0,28	0,5864
ჯანსაღი დონორი	0,186	0,278	0,701
საშუალო ± SD	0,187±0,005	0,275±0,004	0,64±0,03

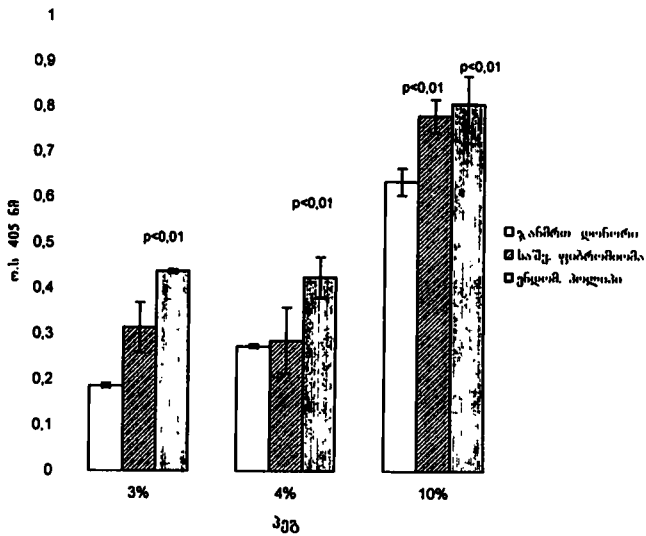


სურათი 24. დიდი, საშუალო და მცირე ზომის მოცირკულირე იმუნური კომპლექსების დონე ჯანსაღ დონორთა და საშეიღოსნოს ტანის ავთისიეზიანი სიმსიენით დაავადებულთა სისხლის შრატში

საშვილოსნოს კეთილთვისებიანი სიმსივნეებიდან ოთხ პაციენტს აქონდა ფიბრომიომის დიაგნოზი, ხოლო სამს - ენდომეტრიუმის პოლიპის. ამ ორ ნოსოლოგიას შორის მიკ დონის მიხედვით გამოვლინდა განსხვავება ფიბრომიომით დაავადებულ პაციენტებში (ცხრილი №12) დიდი და მცირე მოლეკულური მასის მიკ დონე მაღალი იყო, ხოლო საშუალო მასის კომპლექსების დონე დონორებისაგან არ განსხვავდებოდა. რაც შეეხება ენდომეტრიუმის პოლიპით დაავადებულებს, ამ შემთხვევაში მომატებული აღმოჩნდა, როგორც დიდი, ასევე საშუალო და მცირე მოლეკულური მასის იკ-ები ($p < 0.01$) (სურ. 25).

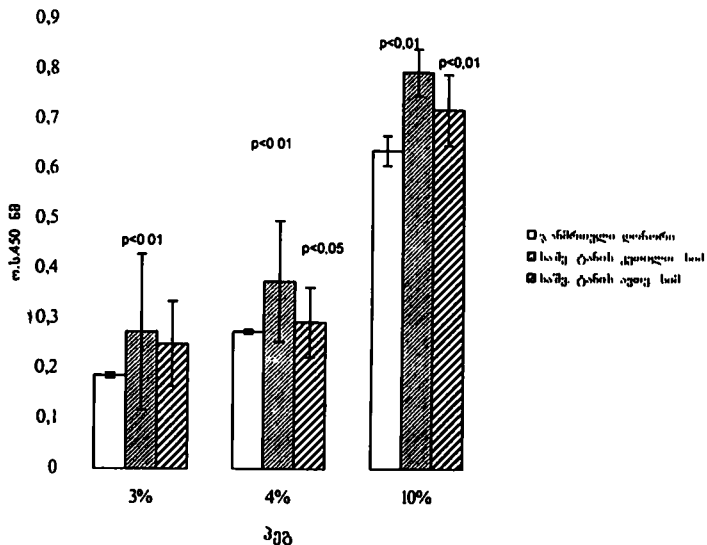
ცხრილი №12. დიდი, საშუალო და მცირე ზომის მოცირკულირე იმუნური კომპლექსების დონე საშვილოსნოს კეთილთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის შრატში

დიაგნოზი	განზაეება		
	3% (დიდი)	4% (საშუალო)	10% (მცირე)
ენდომეტრიუმის პოლიპი	0,435	0,402	0,771
ენდომეტრიუმის პოლიპი	0,443	0,479	0,788
ენდომეტრიუმის პოლიპი	0,441	0,401	0,806
საშვ. ფიბრომიომა	0,233	0,225	0,746
საშვ. ფიბრომიომა	0,345	0,341	0,811
საშვ. ფიბრომიომა	0,345	0,228	0,768
საშვ. ფიბრომიომა	0,338	0,361	0,826



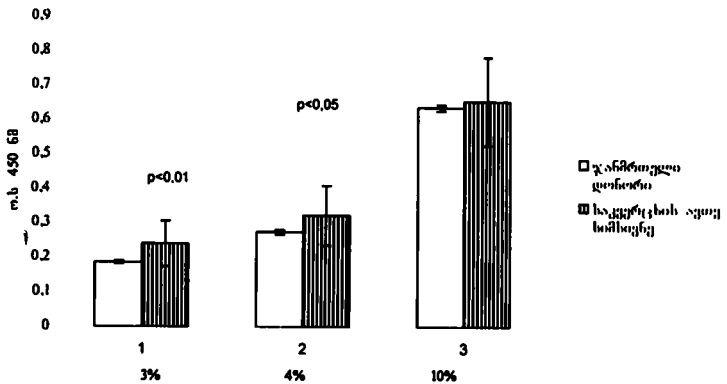
სურათი 25. დიდი, საშუალო და მცირე ზომის მოციტოკულირე იმუნური კომპლექსების დონე ჯანსაღ დონორთა და საშვილოსნოს კეთილთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის შრატში

თუ შევადარებთ საშვილოსნოს ავთვისებიანი და კეთილთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულთა კვლევის მონაცემებს ერთმანეთთან დავინახავთ, რომ კეთილთვისებიანი სიმსივნეების შემთხვევაში სამთავე მანუენებული მომატებულია ჯანსაღ დონორებთან შედარებით ($p < 0,01$). ავთვისებიანი სიმსივნეების შემთხვევაში სარწმუნოდ მომატებულია მხოლოდ დიდი და მცირე ზომის მიკ დონე (სურ. 26).



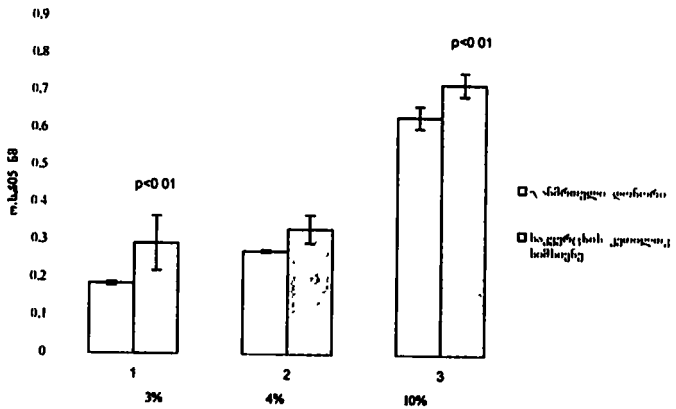
სურათი 26. დიდი, საშუალო და მცირე ზომის მოცირკულირე იმუნური კომპლექსების დონე ჯანსაღ დონორთა, საშიდლოსნოს კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლის შრატში.

ასევე შევისწავლეთ საკვერცხის კიბოთი დადავადებული 7 პაციენტი. აქ მხოლოდ დიდი მისის იმუნური კომპლექსების დონე არის სარწმუნოდ მომატებული ($p < 0.01$), ხოლო საშუალო მოლეკულური მასის იკების მხრივ სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ აღირიცხებოდა ($p < 0.05$) (სურ 27).

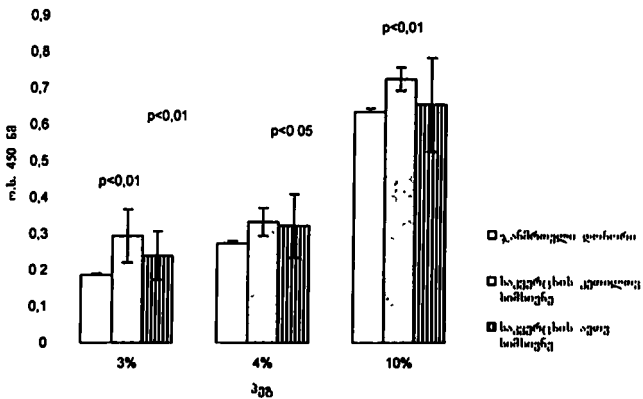


სურათი 27. დიდი, საშუალო და მცირე ზომის მოცირკულირე იმუნური კომპლექსების დონე ჯანსაღ დონორთა და საკვერცხის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლის შრატში.

ამისაგან განსხვავებით, საკვერცხის კეთილთვისებიანი სიმსივნის მქონე პაციენტთა სისხლის შესწავლისას აღმოჩნდა, რომ როგორც დიდი, ასევე საშუალო და მცირე მოლეკულური მასის იმუნური კომპლექსების დონე მომატებული იყო ჯანსაღ დონორებთან შედარებით (სურ. 28), მაშინ როცა, ავთვისებიანი სიმსივნის დროს მხოლოდ დიდი ზომის კომპლექსების მატება შეინიშნებოდა (სურ. 29).

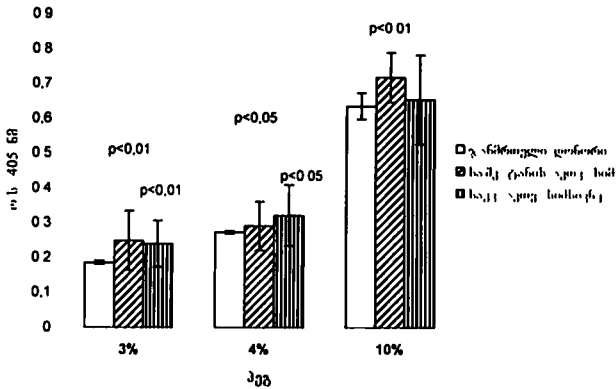


სურათი 28. დიდი, საშუალო და მცირე ზომის მოციტრკულირე იმუნური კომპლექსების დონე ჯანსაღ დონორთა და საკვებრცხის კეთილმოკებისანი სიმსიენით დააგადებულთა სისხლის შრატში.



სურათი 29. დიდი, საშუალო და მცირე ზომის მოციტრკულირე იმუნური კომპლექსების დონე ჯანსაღ დონორების, საკვებრცხის კეთილმოკებისანი და აიუეებისანი სიმსიენით დააგადებულთა სისხლის შრატში.

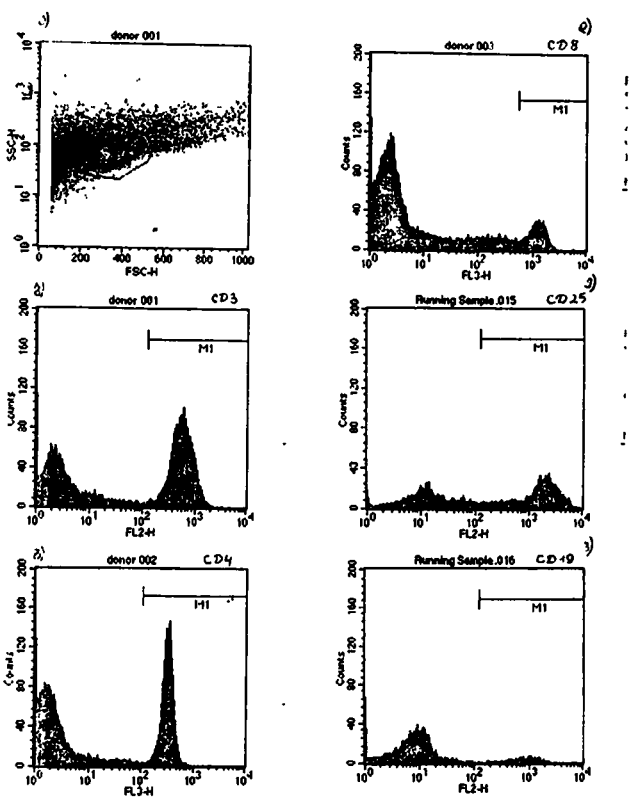
თუ საკეერცხისა და საშეიღოსნოს აუთეისებიაი სიმსივნეებით დააუადებულთა სისხლში მიკ-ის მონაცემებს ერთმანეთთან შევადარებთ, დაინახავთ, რომ საშეიღოსნოს კიბოთი დააუადებულებში დიდი და მცირე მიკ დონე ხარწმუნოდ იყო მომატებული, მაშინ როცა საკეერცხის კიბოთი დააუადებულების შემთხვევაში დონორებთან შედარებით ხარწმუნო განსხვავება აღინიშნებოდა მხოლოდ 3% პეე-ში განზავებისას, ანუ მომატებული იყო მხოლოდ დიდი ზომის იკები (სურ 30).



სურათი 30. დიდი, საშუალო და მცირე ზომის მოცირკულირე იმუნური კომპლექსების დონე ჯანსაღი დონორების, საშეიღოსნოს ტანისა და საკეერცხის აუთეისებიაი სიმსივნით დააუადებულთა სისხლის შრატში

ამრიგად, როგორც სატარებელი კვლევიდან ჩანს, მოცირკულირე იმუნური კომპლექსების დონე სისხლის შრატში მომატებულია, უფრო კეთილთვისებიაი გინეკოლოგიური სიმსივნეების დროს, ვიდრე აუთეისებიაი სიმსივნეებისას ამასთან, კეთილთვისებიაი სიმსივნეების შემთხვევაში პრეციპიტაციის სიტარბე აღინიშნება პეე-ის 3% ($p<0.01$), 4% ($p<0.01$) და 10% ($p<0.01$) ხსნარების შემცველ ნიმუშებში, რაც იმას ნიშნავს, რომ მომატებულია როგორც დიდი, ასევე საშუალო და მცირე მოლეკულიური მასის იმუნური კომპლექსები აუთეისებიაი სიმსივნეების შემთხვევაში მატულაობს მხოლოდ დიდი ან დიდი და მცირე მოლეკულიური მასის იკებ ($p<0.01$)

სურათი 31. ლიმფოციტთა სუბპოპულაციები ჯანსაღ დონორთა პერიფერიულ სისხლში (%)

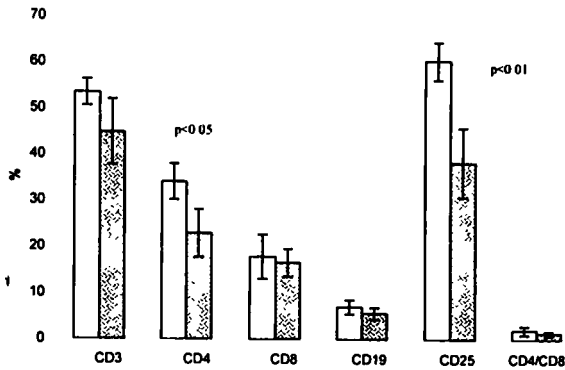


ა) R1 ლიმფოციტები, ბ) CD3+ T ლიმფოციტები, გ) CD4+ T ლიმფოციტები, დ) CD8+ T ლიმფოციტები, ე) CD25+ T ლიმფოციტები, ე) CD19+ B ლიმფოციტები

ცხრილი №14 ლიმფოციტთა სუბპოპულაციები ჯანსაღ დონორთა პერიფერიულ ხისხლში (%)

№	CD3	CD4	CD8	CD19	CD25	CD4/CD8
1	55,65	30,3	23,03	8,82	62,28	1,3
2	55,33	40,55	10,8	8,34	57,13	3,7
3	54,54	34,06	21,66	6,03	48,1	1,5
4	48,46	31,8	16,36	5,07	39,84	1,9
5	53,49	34,17	17,96	7,06	67,4	1,9
M±SD	53,4±2,9	34,2±3,9	17,9±4,8	7,06±1,5	54,9±11,05	2,06±0,9

გამოკვლევის შედეგად დადგინდა, რომ საშვილოსნოს კუთილთუთისებთან სიმსივნით (სკს) დაავადებულ ავადმყოფთა პსმუ-ში CD19⁺ და CD3⁺ უჯრედების პროცენტული შემცველობა არ განსხვავდება დონორებისაგან. რაც იმას გამოხატავს, რომ B და T-ლიმფოციტების საერთო რაოდენობაში არსებითი ცვლილებები არ შეინიშნებოდა. ასევე არ განსხვავდებოდა დონორების მანევენებისაგან CD8⁺ უჯრედების შემცველობა, ხოლო CD4⁺ უჯრედების რაოდენობა შემცირებული იყო ჯანმრთელი დონორების მანევენებელთან შედარებით (23,04±5,2% დაავადებულები; 34,17±3,9% - დონორები; P<0,05), რაც თავის მხრივ იწვევდა CD4/CD8 - იმუნორეგულატორული ინდექსის შემცირებას (CD4/CD8=1,4±0,5% - სკს; 2,06 ± 0,9% - დონორი, P<0,001). CD25⁺ უჯრედების პროცენტული მანევენებელი დონორებთან შედარებით მსუბუქად იყო შემცირებული (38,7±7,5% და შესაბამისად 54,9±11,05%; P<0,01) (სურ. 32).



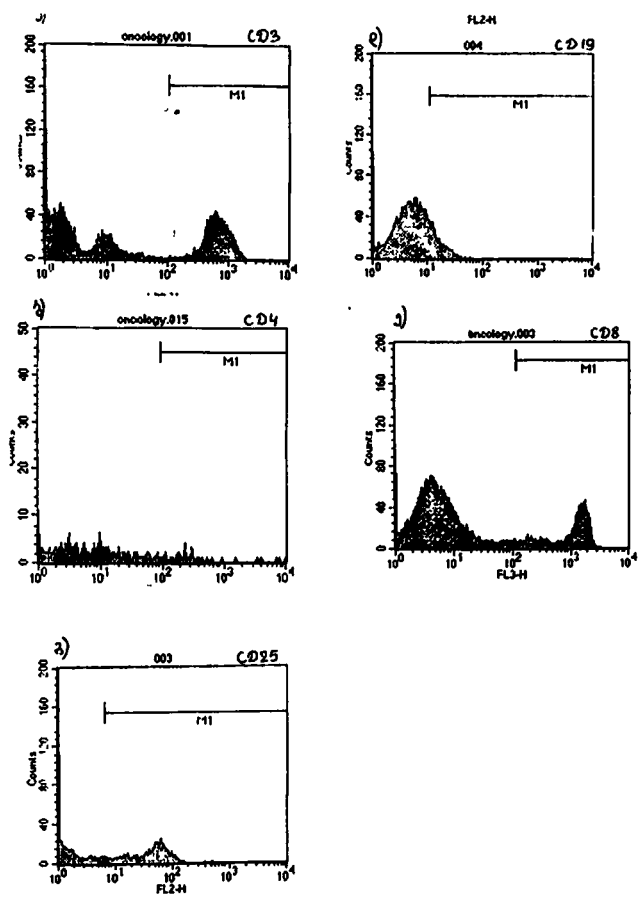
□ დონორები □ საშუალო ტან კეთ. სიმსივნე

სურათი 32. ლიმფოციტთა სუბპოპულაციები საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულთა და ჯანსაღ დონორთა პერიფერიულ სისხლში (%)

განსხვავებული სურათი მივიღეთ საშვილოსნოს ტანის კიბოთი დაავადებულთა სისხლის გამოკვლევისას. კერძოდ, CD8⁺ და CD19⁺ უჯრედების მანუნიტული ორჯერ მეტი იყო დონორებთან შედარებით. CD8⁺ უჯრედები საშვილოსნოს ტანის კიბოთი დაავადებულთაში შეადგენდა 35,5±10,7%, ხოლო დონორებში – 17,9±4,8% (p<0.001). CD19⁺ უჯრედების პროცენტული მანუნიტული დაავადებულთაში იყო 15,8±1,7%, ხოლო დონორებში – 7,06±1,5% (p<0.01).

რაც შეეხება CD4⁺ უჯრედებს, მათი რაოდენობა საგრძნობლად შემცირებული იყო (22,3±7,2% – დაავადებულთა, 34,2±3,9% – დონორები; p<0.001). CD8⁺ უჯრედების რაოდენობის ზრდა და CD4⁺ შემცირება შესაბამისად იწვევდა იმუნორეგულატორული ინდექსის საგრძნობლად დაკვიპას. დაავადებულთაში ეს ინდექსი ტოლი იყო CD4/CD8=0,6±0,35, ხოლო დონორებში – CD4/CD8= 2,06±0,9, P<0.01. სხვა უჯრედებისაგან განსხვავებით, T-ლიმფოციტების საერთო პოპულაციის თვალსაზრისით დონორებსა და დაავადებულთაში სარწმუნო განსხვავება არ აღინიშნებოდა (53,4±2,9% – დონორები, 53,9±5,3% – დაავადებულთა, P<0,05.) (ცხრილი №15, სურ. 33).

სურათი 33. ლიმფოციტთა სუბპოპულაციები საშვილოსნოს ტანის ავთვისებასა
 სიმსივნეებით დაავადებულთა პერიფერიულ სისხლში (%)

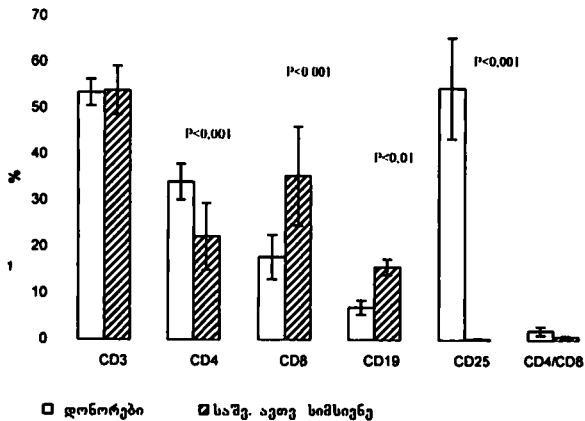


ა) CD3+ T ლიმფოციტები, ბ) CD4+ T ლიმფოციტები, გ) CD25+ T ლიმფოციტები,
 დ) CD19+ B ლიმფოციტები, ე) CD8+ T ლიმფოციტები

ცხრილი №15. ლიმფოციტთა სუბპოპულაციები საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულთა პერიფერიულ სისხლში (%)

№	CD3	CD4	CD8	CD19	CD25	CD4/CD8
1	50,6	20,9	34,4	16,8	0,35	0,6
2	52,7	25,7	32,6	14,9	0,21	0,78
3	61,83	13,12	54,04	14,87	0,23	0,24
4	48,33	19,6	29,57	18,5	0,3	0,6
5	56,52	32,46	27	14,25	0,29	1,2
M±SD	53,9±5,3	22,3±7,2	35,5±10,7	15,8±1,7	0,27±0,05	0,6±0,35

ხაზგასმით უნდა აღინიშნოს ის, რომ საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნის (კიბო) შემთხვევაში CD3⁺ უჯრედების მხოლოდ ძალიან მცირე რაოდენობა აექსპრესირებდა CD25-ს. საკონტროლო დონორებში ეს მაჩვენებელი შედგენდა 54,9±11,05%, ხოლო დაავადებულთაში ამ მოლეკულის ექსპრესია დათრგუნული იყო 0,27±0,05%-მდე, P<0,001 (სურ. 34).



სურათი 34. ლიმფოციტთა სუბპოპულაციები საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულთა და ჯანსაღ დონორთა პერიფერიულ სისხლში (%)

3.5. ლიმფოციტთა სუბპოპულაციების დონე საშიფლოსნოს ყელისა და საკვერცხეების ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში

საშიფლოსნოს ყელის ავთვისებიანი სიმსივნით – კიბოთი (სეკ) დაავადებულთა სისხლის მონონუკლეარული უჯრედების შესწავლისას მიღებული შედეგები საშიფლოსნოს ტანის კიბოთი დაავადებულთა შედეგების მსგავსი აღმოჩნდა, ანუ არ აღინიშნებოდა სარწმუნო განსხვავება CD3⁺ უჯრედების რაოდენობაში დონორებსა (53,4±2,9%) და დაავადებულებს (55,6±8,5%) შორის.

დონორებთან შედარებით თითქმის სამჯერ იყო მომატებული CD8⁺ (51,3±10,7% – სეკ; 17,9±4,8% – დონორებში; p<0,001) უჯრედების, ხოლო გაცილებით მეტად – CD19⁺ უჯრედების (51,2±8,4% – სეკ; 7,06±1,5% - დონორები; p<0,001) პროცენტული მნიშვნელები (ცხრილი №16)

ცხრილი №16. ლიმფოციტთა სუბპოპულაციები საშიფლოსნოს ყელის კიბოთი დაავადებულთა პერიფერიულ სისხლში

№	CD3	CD4	CD8	CD19	CD25	CD4/CD8
1	54,97	28,98	50,21	60,1	4,43	0,57
2	44,38	25,13	91,9	89,94	3,4	0,27
3	75,43	19,8	60,79	59,34	3,2	0,48
4	73,95	14,28	31,65	28,15	1,2	0,45
5	29,1	14,21	22,25	18,58	1,42	0,63
M±SD	55,6±8,5	20,48±6,5	51,3±10,7	51,2±8,4	7,7±1,37	0,48±0,13

დაავადებულებში CD4⁺ უჯრედების პროცენტული მნიშვნელები (20,48±6,5%) სარწმუნოდ შემცირებული იყო დონორებთან (34,2±3,9%; p<0,01) შედარებით, რაც

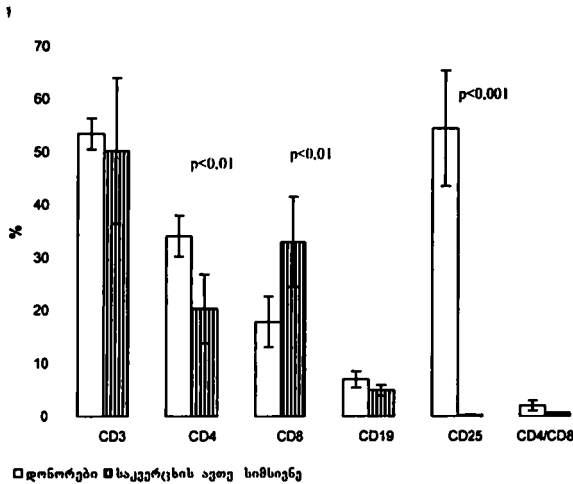
ლიმფოციტთა სუბპოპულაციების პროცენტული მანუენებლების მხრივ მსგავსი ცვლილებები აღინიშნა საკვერცხის ავთვისებიანი სიმსივნეებით (სას) დაავადებულთა პერიფერიულ სისხლშიც. CD3⁺ უჯრედების რაოდენობა დონორებისაგან სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა ($p < 0,05$). CD4⁺ უჯრედები შემცირებული იყო დონორებთან შედარებით ($20,3 \pm 6,5\%$ – სას; $34,2 \pm 3,9\%$ – დონორები; $p < 0,01$), ხოლო CD8⁺ უჯრედები მომატებული ($33,0 \pm 8,5\%$; $17,9 \pm 4,8\%$; $p < 0,01$). შედეგები მოცემულია ცხრილში (ცხრილი №17).

ცხრილი №17. ლიმფოციტთა სუბპოპულაციები საკვერცხის კიბოთი დაავადებულთა პერიფერიულ სისხლში (%)

№	CD3	CD4	CD8	CD19	CD25	CD4/CD8
1	37,42	13,06	23,39	4,1	0,32	0,55
2	64,9	26,62	41,4	4,22	0,34	0,64
3	59,8	25,2	38,9	5,1	0,29	0,64
4	39,9	16,7	28,4	6,3	0,43	0,58
M±SD	$50,5 \pm 13,8$	$20,3 \pm 6,5$	$33,0 \pm 8,5$	$4,9 \pm 1,0$	$0,34 \pm 0,06$	$0,6 \pm 0,04$

ჩვენს მიერ შესწავლილი, ქალის რეპროდუქციული სისტემის სხვა სიმსივნეებისაგან განსხვავებით, საკვერცხის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლში CD19⁺ უჯრედების პროცენტული მანუენებული არ

განსხვავდებოდა დონორებისაგან ($4,9 \pm 1,0$ - სას; $7,06 \pm 1,5\%$ - დონორები). მაშინ როცა, ზემოთაღნიშნულ შემთხვევებში ეს მანუებელი ყოველთვის მომატებული იყო. ამ სიმსივნის შემთხვევაში CD3 უჯრედებზე CD25-ის ექსპრესია დონორებთან შედარებით საგანგაშოდ შემცირებული იყო. დააჯადებულერში ეს მანუებელი დაცემული იყო $0,34 \pm 0,06\%$ -მდე, ხოლო დონორებში - $54,9 \pm 11,05\%$ შეადგენდა ($p < 0,001$), რაც თვალნათლივ ნანს სურათზე (სურ. 36).



სურათი 36. ღიმფოციტოა სუბპოკულაციები საკერცხის აეთეისებთან სიმსივნეებით დააჯადებულთა და განსაღ დონორთა პერიფერიულ სისხლში (%)

ამრიგად, გამოკვლევებმა ანუენა, რომ T და B უჯრედულ პოკულაციებში არსებით ცვლილებებს ადგილი აქვს განსაკუთრებით აეთეისებთან გინეკოლოგიური სიმსივნეების შემთხვევაში, ეიდრე კეთილთვისებიანი სიმსივნეებისას. |

შედგენების განხილვა

როგორც გამოკვლევებმა აჩვენა, ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინის (აქგ) მოდიანი (ინტაქტური) მოლეკულის დონე მატულობს არა მარცო ტროფობლასტური ხიმშივნების, არამედ ქალის რეპროდუქციული სისტემის არატროფობლასტური ავთვისებიანი ხიმშივნების დროსაც.

ლიტერატურაში მრავლადაა მონაცემები სისხლსა თუ შარდში თავისუფალი აქგ β სუბერთეულის კორელაციის შესახებ სხვადასხვა ხიმშივნებთან ამასთან, ხართო აქგ-სა და განსაკუთრებით აქგ β -ს მაღალი კონცენტრაცია დაკავშირებულია ხიმშივნის სესტად დოფერენცირებულ ბუნებასთან ნაპოვნი იქნა აქგ β -ს 4 IU/L-ზე მეტი ან ტოლი კონცენტრაციის კორელაცია კუჭის კიბოს ცუდ პროგნოზთან და ავტორთა აზრით (Lundin et al., 2001) იგი შეიძლება განხილული იქნას, როგორც დამოუკიდებელი პროგნოზული მარკერი, რომელიც ასახავს არა მარტო ხიმშივნის მასას, არამედ აგრესიულობის ბიოლოგიას გარდა ამისა, თავისუფალი აქგ β -ს ზრდადი დონე მიღებული იქნა, როგორც პროგნოზული ფაქტორი მაღალი ხარისხის კოლრექტალური ხიმშივნების დროს (Moulton et al., 2002) აქგ ასევე მაღალი კონცენტრაციით ნაპოვნი იქნა საკვერცხის ეპითელური კიბოს მქონე პაციენტებში და აქაც მისი ზრდადი დონე კორელირებდა ცუდ პროგნოზთან (Vartiainen et al., 2001)

ნიშიმურასა და თანაავტორთა კვლევის მიხედვით საკვერცხის, ენდომეტრიუმის, საშვილოსნოს ყელის, ფილტვის და საშარდე ბუშტის კიბოს დროს საკმაოდ მაღალი ხიშირით ხდება აქგ-ს ექტოპური სინთეზი, ყველაზე ხშირად კი აქგ-ს დონე მატულობს საკვერცხის ავთვისებიანი ხიმშივნის დროს (Nishimura et al., 1998), რაც ემთხვევა ჩვენს გამოკვლევებს.

Huang და თანაავტორების მიხედვით სყას, სტას, საკვერცხის ას და ვულვის ას დროს პროცენტულად გაცილებით მეტად ზრდადი დონით სინთეზირდება აქგ-ვიდრე აქგ-ს ალფა სუბერთეული (Huang et al., 1989) გროსმანის აზრით კი, აქგ/აქგ β მაღალი დონე საშვილოსნოს ენდომეტრიუმის, ყელის და საკვერცხის კიბოს დროს შეიძლება გამოყენებული იქნას, როგორც ხიმშივნური მარკერი განსაკუთრებით მაშინ, თუ სხვა მარკერები ნეგარტიურია (Grossmann et al., 1995)

სეენი კვლევებიდან გამომდინარე, აქტ-ს დონე განსაკუთრებით მომატებულია საშვილოსნოს (142,519±15,5 IU/L; p<0,0001) და საკვერცხეების (131,40±2,14 IU/L; p<0,0001) ავთვისებიანი ხიმსივნეების დროს, ხოლო შედარებით ნაკლებად საშვილოსნოს ყელის ავთვისებიანი ხიმსივნეების დროს (91,33±7,30 IU/L; p<0,001; დონორები - 3,21±0,48 IU/L.).

თუმცა, სეენი შედეგები ნაწილობრივ განსხვავდება გროსმანის კვლევისაგან (Grossmann et al., 1995), რომლის მიხედვითაც აქტ/აქტ β მატების სიხშირე თითქმის თანაბარია ენდომეტრიუმის, საშვილოსნოს ყელისა და სკვერცხის ხიმსივნეების დროს

როგორც ცნობილია, აქტ ეკეთენის ზრდის ფაქტორთა ოჯახს (Lapthorn et al., 1994; Wu et al., 1994) და შესაძლებელია ხიმსივნური უჯრედებისთვის იგი ასრულებდეს აუტოკრინული ზრდის ფაქტორის როლს (Butler et al., 1999) ამ პორმონის საკვერცხეზე შესაბამის რეცეპტორებთან დაკავშირებისას (Berchuck et al., 1993) პორმონ-რეცეპტორის კომპლექსის წარმოქმნა იწვევს G ცილის α სუბერთეულის დისოციაციას და ფერმენტულად არარეგულირებადი უჯრედშიდა სიგნალის გადაცემას (რაც RAS ონკოგენის მუტაციის შედეგია) პროლიფერაციისათვის, რაც იწვევს ხიმსივნეს.

კუროდა და თანააგტორების მოსახრებით კი, აქტ ახდენს არა პროლიფერირებად, არამედ ინჰიბირებად გაელენას საკვერცხის ეპითელიური კიბოს უჯრედების აპოპტოზზე, მათზე ექსპრესირებული აქტ/მ3-ის რეცეპტორების გზით (Kuroda et al., 1996). ყოველივე აქედან გამომდინარე ნათელი იქნება, რომ აქტს გაზრდილი რაოდენობა საკვერცხის კიბოს შემთხვევაში ხელს შეუწყობს ხიმსივნის ავთვისებიანობასა და ზრდას

ასევე დადგენილია, რომ ენდომეტრიუმის კარცინომის დროს იმუნორეაქტიული აქტ/მ3-ის რეცეპტორების რაოდენობა გაცილებით მეტია, ვიდრე ნორმალურ საკვერცხესა და ენდომეტრიუმზე (Lin et al., 1994). როგორც ჩვენმა კვლევამ აჩვენა, საშვილოსნოს ტანის კიბოს შემთხვევაშიც, შესაძლებელია, აქტ-ს კარგი რაოდენობა ურთიერთმოქმედებს რა ამ რეცეპტორებთან, ხელს უწყობს ხიმსივნის ზრდას ამ შემთხვევაში იგი დაუბრკოლებლად ითამაშებს მნიშვნელოვან როლს უჯრედების ტრანსფორმაციაში, როგორც ანგიოგენური, მეტასტაზური და იმუნური დათრგუნვის ფენომენი.

ველევამ გვიჩვენა, რომ აქვს შედარებით ნაკლები კონცენტრაციით იყო მომატებული საშვილოსნოს ყელის აეთვისებრიანი სიმსივნეების დროს, თუმცა დონორებთან შედარებით განსხვავება ხარაშენო იყო რადგან საკვერცხის და საშვილოსნოს ტანის სიმსივნის კორმონული დამოკიდებულების ფაქტები უფრო მრავლადაა ღიტერატურაში, ვიდრე საშვილოსნოს ყელის სიმსივნეებისა. შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ საშვილოსნოს ყას-ის განვითარებაში წამყვანი როლი ნაკლებად მიუძღვის შეცვლილ კორმონულ ფონს. თუმცა, ზოგიერთი ავტორი მიეთითებს აქვ-ბ კორელაციას საშვილოსნოს ყელის აეთვისებრიანი სიმსივნეებისა (Marcillac et al., 1992) და საშვილოსნოს ყელის ღიმფოეპითელიომის მსგავსი კარცინომის (Coleman et al., 2000) დროს

მართალია, აქვ -ს ექსპრესია სიმსივნურ ქსოვილზე სიმსივნის აგრესიულობისა და აეთვისებრიანობის მყარი პროგნოზური მარკერი, მაგრამ მისი ქსოვილოვანი ექსპრესიის დეტექცია ტექნიკურად რთულია და ეს მეთოდი სიმსივნის სკრინინგის თვალსაზრისით შესუდულია ამიტომ, შრატის აღტერნატორი გამოკვლევა მთლიან აქვ-ზე, შეიძლება გამოყენებული იქნას საშვილოსნოს ტანის, ყელის და საკვერცხის აეთვისებრიანი სიმსივნის ადრეული დიაგნოსტიკისას, როგორც დამატებითი მეთოდი

ყოველივე შემოთქმულიდან გამომდინარე, აქვ-ს როდენობის შეფასება შეიძლება გამოყენებული იქნას საშვილოსნოს ტანის, ყელის და საკვერცხის ას მონიტორინგისათვის და დიაგნოსტიკისას, როგორც დამატებითი მეთოდი

ორსულობისას დედის ორგანიზმის ტოლერანტობა ნაყოფის მიმართ ზოგი ავტორის (Hogarth, 1982; Chard et al., 1992) აზრით აქვ-თია გამოწვეული თუმცა, არსებობს ინფორმაცია (Sokol et al., 1981; Claustrat et al., 1983; Pala et al., 1988) ამ კორმონის მიმართ მოცირკულირე აუტოანტისხეულების არსებობის შესახებ იმ პაციენტებში, რომელთაც არენიშნებოდათ სპონტანური აბორტი. ეს ტოლერანტობა რომ აბსოლუტური არ არის ისიც მოწმობს, რომ აქვ-ის შეყვანას ორგანიზმში ცილოვან მატარებელსა და ადოქვანტთან ერთად შეუძლია დაარღვიოს ტოლერანტობა და აღმრას იმუნური პასუხი (Tulppala et al., 1992; Voorhis et al., 1997) ძალიან დაბალი აფინობის ბუნებრივი ანტისხეულები აქვ/მღამ მიმართ ნაპოვნი იქნა ახალგაზრდა ქალებშიც (Wass et al., 1978).

სავარაუდოა, რომ ტოლერენტობის იგივე მექანიზმით მოქმედებს აქვ სიმსივნეების შემთხვევაში. იმის დასადგენად, იმუნური უპასუხობა აქვ-ს მიმართ

იყო თუ არა აბსოლუტური გინეკოლოგიური სიმსივნეებისას, გამოვიკვლიეთ ამ სიმსივნეებით დაავადებულთა შრატის ანტი-აქტ აუტოანტიხეულების დენცენტრაცია

აუტოანტიხეულების ტიტრის გამოკვლევისას გინეკოლოგიური სიმსივნეების დროს, აღმოჩნდა, რომ ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინის მიმართ აუტოანტიხეულები გაცილებით მაღალი ტიტრით შეინიშნებოდა საკვერცხის კეთილთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულებში. ტიტრი შედარებით დაკლებული იყო სახვროვანი სიმსივნეებისას და კიდევ უფრო ნაკლები იყო საკვერცხის ავთვისებიანი სიმსივნეების შემთხვევაში.

რაც შეეხება საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებს, ფიბრომების შემთხვევაში აუტოანტიხეულების ტიტრი მაღალი იყო (1:800; 1:1600) საშვილოსნოს ავთვისებიან სიმსივნეებთან შედარებით (1:25)

კეთილთვისებიან სიმსივნეებთან შედარებით საშვილოსნოს ყელის ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულებში ანტიხეულთა ტიტრი შედარებით დაბალი იყო. ამ შემთხვევაში სიმსივნის ხარისხის მატეზასთან ერთად შეინიშნებოდა ანტიხეულების ტიტრის დაკლება.

საბოლოოდ სამივე ტიპის სიმსივნეების აუტოანტიხეულებზე გამოკვლევის შედეგების შედარებამ გვიჩვენა, რომ აუტოანტიხეულების დონე ყველა შემთხვევაში მომარტებული იყო კეთილთვისებიანი სიმსივნეების დროს, ხოლო ავთვისებიანი სიმსივნეებისას შემცირებული იყო. ამასთანავე, სახვროვანი სიმსივნეების შემთხვევაშიც ანტიხეულთა ტიტრი ეცემოდა კეთილთვისებიან შემთხვევებთან შედარებით

გინეკოლოგიურ ავთვისებიან სიმსივნეთა შორის ანტიხეულები აქტ-ს მიმართ ყველაზე უფრო დაბალი ტიტრით გამოვლინდა საშვილოსნოს ყელის და ტანის ავთვისებიანი სიმსივნეების დროს, თუმცა, ეს მანქნებული დონორებისას შედარებით მაინც მაღალი იყო (Lomishvili, Akhvlediani et al., 2001).

ამრიგად, აუტოანტიხეულების დონე აქტ-ს მიმართ გაცილებით ნაკლები იყო საშვილოსნოს ტანის, საკვერცხის და საშვილოსნოს ყელის ავთვისებიანი სიმსივნეების დროს, ამავე ტიპის კეთილთვისებიან სიმსივნეებთან შედარებით. აქედან შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ კეთილთვისებიანი სიმსივნეების შემთხვევაში აუტოანტიხეულების მოჭარბებული რაოდენობა უთიერთმოქმედებს რა აქტ-სთან ხელს უშლის მის დაჯდომას შესაბამის რეცეპტორებზე, რაც თრგუნავს კიბოს განვითარებას, ხოლო ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში პირიქით ხდება რაც

აქტონანტიის ხეულები ცოტაა, ხოლო აქტ-ის რაოდენობა ჰარბადაა. ეს ხელს უწყობს ხიმშიენის ავთვისებიანობასა და ზრდას

როგორც ცნობილია, მიკეები მნიშვნელოვან გავლენას ახდენენ იმუნოკომპეტენტური უჯრედების ფუნქციურ აქტიუობაზე. მათი კონცენტრაცია ლიმფური კვანძების ქერქოვან სინუსებში პირველადი ფოლიკულების ზედაპირზე წარმოადგენს მეორადი იმუნური პასუხის სტიმულირების მნიშვნელოვან მექანიზმს. მაგრამ ხშირად იკ გავლენა ლიმფოციტებზე სუპრესორულ ხახიათს ატარებს იმუნოგლობულინის აგრეგატი მიფრთებს რა Fc რეცეპტორებს, ხშირად სიერცობრივად ობლიკავენ ანტიგენგამომცნობ რეცეპტორებს მიკებს შექცლიათ ახალი ხიმშიენსპეციფიკური ლიმფოციტების რეკრუტირების დათრგუნვა.

საკვერცხისა და საშვილოსნოს ხიმშიენებით დაავადებულთა ხისხლში მიკის მონაცემების ერთმანეთთან შედარებისას ჩანს, რომ მოცირკულირე იმუნური კომპლექსების დონე ხისხლის შრატში მომატებულია, უფრო კეთილთვისებიანი გინეკოლოგიური ხიმშიენების დროს, ვიდრე ავთვისებიანი ხიმშიენებისას. საშვილოსნოს ტანის და საკვერცხის კეთილთვისებიანი ხიმშიენების შემთხვევაში პრეკიბიტაციის ხიჭარბე აღინიშნება პეკის 3% ($p<0.01$), 4% ($p<0.01$) და 10% ($p<0.01$) ხსნარების შემცველ ნიმუშებში, რაც იმას ნიშნავს, რომ მომატებულია როგორც დიდი, ასევე საშუალო და მცირე მოლეკულური მასის იმუნური კომპლექსები საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი ხიმშიენების შემთხვევაში მატეულობს დიდი (თ.ხ 0.250) და მცირე (თ.ხ 0.724) მოლეკულური მასის იკ-ები ($p<0.01$). ხოლო საშუალო ზომის იკ-ის წილი არასარწმუნოდაა მომატებული ($p<0.05$). საკვერცხის კიბოთი დაავადებულებში მომატებული აღმონნდა მხოლოდ დიდი მოლეკულური მასის იკ-ები (თ.ხ. 0.241; $p<0.01$)

თსუ-ს იმუნოტექნოლოგიისა და იმუნორეგულაციის ლაბორატორიაში (სადაც ნატარდა ჩეენი კვლევა(3) ჯანიკაშვილისა და თანაავტორების მიერ (Janikashvili et al., 2004) ნახეუნები იქნა, რომ აქტ-ის ნატიური მოლეკულა ანტი-აქტ (R68E) მკერბიურ შრატთან ძირითადად ქმნის მცირე ზომის პორმონ-ანტიისხეულის კომპლექსებს, რომელთა აგრეგაციას იწვევს დიდი მოლეკულური მასის კონგლომერატების წარმოქმნას. შესაძლებელია რომ წვეს შემთხვევაშიც ამით აიხსნება ხიმშიენებით დაავადებულებში *in vivo* პირობებში დიდი მიკ მატება მცირესთან ერთად.

რაც შეეხება ლიმფოციტთა იმუნოფენოტიპირების შედეგებს აღმონნდა, რომ საკვერცხის, საშვილოსნოს ტანის და კვლის ავთვისებიანი ხიმშიენით

დაავადებულების პერიფერიული სისხლის ღიმფოციტებში (პსლ) აღინიშნებოდა CD4+ უჯრედების რაოდენობის შემცირება და CD8+ უჯრედების მაცეცხა. შესაბამისად იმუნორეგულატორული ინდექსის დაქვეითება, რაც ასევე ემთხვევა ლიტერატურულ მონაცემებს (Gupta et al., 1993). CD8+ უჯრედების მომატებული რაოდენობის მოუხედავად, სიმსივნე გადაურჩა იმუნურ ზედამხედველობას როგორც ნანს, ციტოტოქსიკური I ღიმფოციტები ვერ ახორციელებდნენ თავიანთ ფუნქციას ეს შეიძლება აიხსნას იმითაც, რომ CD19+ უჯრედების პროცენტული მსხვერპელი ძლიერ იყო მომატებული განსაკუთრებით საშვილოსნოს ტას და ყას დროს (საკვერცხის ას შემთხვევაში არსებითად არ განსხვავებოდა ჯანსაღი დონორისაგან), რაც ხშირად თან ახლავს სიმსივნის ავთვისებიანობას (Frankowski et al., 1997). შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ საშვილოსნოს ტას და ყას შემთხვევაში B ღიმფოციტების პროცენტული მატების შედეგად სინთეზირებული სპეციფიკური ანტიბიოციტები სიმსივნეასოცირებული ანტიგენების გამოცნობაში თამაშობენ ნეგატიურ როლს, იფარავენ რა სიმსივნურ ანტიგენებს T უჯრედული რეცეპტორისაგან და შესაბამისად ხელს უშლიან მათ განადგურებას CD8+ ციტოტოქსიკური უჯრედების მიერ.

საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნეების შემთხვევაში არც ერთი შემთხვევაში ხსენებული უჯრედული მარეგულირებელი არ იყო არსებითად შეცვლილი. მხოლოდ CD4+ და CD25+ T უჯრედების პროცენტი მსუბუქად იყო შემცირებული.

დადგინდა, რომ დონორებისა და კეთილთვისებიანი სიმსივნეებისაგან განსხვავებით, მნიშვნელოვნად შემცირებულია CD25+ უჯრედების ექსპრესია CD8+ პოპულაციაში როგორც საშვილოსნოს ტას, ყას და საკვერცხის ას დაავადებულების პერიფერიულ სისხლში, ალბათ ამიტომ ციტოტოქსიკური I ღიმფოციტები ფუნქციურად დათრგუნულები არიან და დაკარგული აქვთ კლონური პროლიფერაციის უნარი, მსგავსი შედეგები აქვთ მიღებული მკვლევარებს სიმსივნე ინფილტრირებულ ღიმფოციტებზე ექვლის კობოს შემთხვევაში (Sheu et al., 1997) და პსლ-ზე საკვერცხის კობოს შემთხვევაში (Woo et al., 2001; Wang et al., 2004).

ლიტერატურაში არსებული მონაცემებით (De et al., 1991) IL-2-ის *in vitro* კულტურაში დამატების შემდეგ ერთნაირად იზრდებოდა IL-2-ის რეცეპტორის ექსპრესია პსლ-ზე როგორც ჯანსაღ დონორებში, ასევე სუკ დაავადებულებში ე. ი. სიმსივნური გარემოცვა *in vivo* თრგუნავს CD8+ უჯრედებზე CD25 მოლეკულების ექსპრესიას და იწვევს იუნოსუპრესიას, მსგავსი შედეგები მრავლად

ლიტერატურაში არა მარტო გინეკოლოგიური სიმსივნეების დროს (Ebert et al., 1990, Coventry et al., 1997; Sheu et al., 1997; Kolenko et al., 1997).

ამრიგად, ჩვენი შედეგები მიუთითებს, რომ გინეკოლოგიური სიმსივნეებისას I ლიმფოციტების პოპულაციაში გარკვეულ ცვლილებებს აქვს ადგილი და შესაძლებელია იმუნოთერაპიის გ'ხით როგორც CD19+ ლიმფოციტების გაზრდილი რაოდენობის შემცირება (Guzman et al., 1988), ასევე IL-2R ექსპრესიის გაზრდა უკრებლზე ამიტომ, თერაპიული სტრატეგიის თვალსაზრისით, იმუნოფენოტიპირებას დიდი მნიშვნელობა აქვს.

საინტერესოა ის ფაქტიც, რომ ორსულობისას ხდება I ლიმფოციტებზე IL-2R α ექსპრესიის დათრგუნვა, რითაც შეიძლება აიხსნას ორსულობისას დედისმიერი ტოლერანტობა ნაყოფის მიმართ (Chao et al., 2002) იმის გათვალისწინებით, რომ ორსულობისას აქვს მაღალი სისწრაფით პროდუცირდება იმპლანტირებადი ტროფობლასტის ზედაპირზე, ზოგი ავტორი (Teasdale et al., 1973; Hogarth, 1982; Chard, Grudinskas, 1992) ვარაუდობს, რომ აქვს ახდენს იმუნოდეპრესიულ ზემოქმედებას დედასა და ნაწერგილ ნაყოფს შორის, იმუნოკონფლიქტის თავიდან აცილების მიზნით მართლაც, ორსულობისათვის დამახასიათებელია არა გენერალიზირებული, არამედ სპეციფიური იმუნოსუპრესია. აქედან გამომდინარე, აქვს გაზრდილი კონცენტრაცია გინეკოლოგიური ავთვისებიანი სიმსივნეების დროს შეიძლება ახდენდეს იგივე იმუნოსუპრესირებად ზემოქმედებას

ამასთანავე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ აქვს კონცენტრაცია საკვერცხისა ($131,40 \pm 2,14$ IU/L) და საშვილოსნოს ტანის ათვისებიანი სიმსივნეებით ($142,519 \pm 15,5$ IU/L) დაავადებულთა პერიფერიულ სისხლში უფრო მაღალი იყო ვიდრე, საშვილოსნოს ევლის ას ($91,33 \pm 7,30$ IU/L) დაავადებულებში, ხოლო იმუნოფენოტიპირების მონაცემების მიხედვით CD25 მოლეკულების ექსპრესია გაცილებით მეტად იყო დათრგუნული საკვერცხის ას ($0,34 \pm 0,06\%$ -მდე) და საშვილოსნოს ას ($0,27 \pm 0,05\%$ -მდე) დაავადებულებში, ვიდრე სქას შემთხვევაში (სქას - $7,7 \pm 1,37\%$).

დასკვნები

1. აქვ-ს ძლიერ მომატებული კონცენტრაცია სისხლში საშვილოსნოს ტანის, ყელის და საკვერცხის კბობს შემთხვევაში, იძლევა საშუალებას, რომ მისი დეტექცია გამოყენებული იქნას აღნიშნული სიმსივნების ადრეული დიაგნოსტიკისათვის დამხმარე მეთოდის სახით;
2. ვინაიდან, აქვ -ს ქსოვილოვანი ექსპრესიის დეტექცია ტექნიკურად რთულია, შრატის ალტერნატიური გამოკვლევა ანტი- აქვ-სუ, შეიძლება გამოყენებული იქნას საშვილოსნოს ტანის, ყელის და საკვერცხის ავთვისებიანი სიმსივნის ადრეული დიაგნოსტიკისას;
3. კეთილთვისებიანი გინეკოლოგიური სიმსივნეების შემთხვევაში აქვ-ს საწინააღმდეგო აუტოანტიხეულების მაღალი ტიტრი და ავთვისებიანი გინეკოლოგიური სიმსივნეების შემთხვევაში აქვ-ს საწინააღმდეგო აუტოანტიხეულების დაბალი ტიტრი თვალნათლივ მიუთითებს აქვ-ს როდესუ სიმსივნის ავთვისებიანობაში;
4. ბუნებრივი ანტიხეულების არსებობა აქვ-ს მიმართ ადასტურებს იმ აზრს, რომ რომ აქვ შეიძლება გამოყენებული იქნას, როგორც სამისხე, ანტისიმსივნური ვაქცინის შემუშავებისას;
5. სტას დაავადებულების სისხლში წარმოიქმნება დიდი და მცირე მოლეკულური მასის იმუნურ კომპლექსები, ხოლო სას დაავადებულებში მხოლოდ დიდი მასის იმუნურ კომპლექსები. მათ შემადგენლობაში აქვ/ანტი-აქვ მოლეკულებიც შედიან;
6. საშვილოსნოს ტანისა და ყელის ავთვისებიანი სიმსივნეების შემთხვევაში, CD19+ უჯრედების გაზრდილი პოცენტული რაოდენობიდან გამომდინარე, იმუნური პასუხის დათრგუნვის მიხეზი შეიძლება სპეციფიკური ანტიხეულები იყოს, რომლებიც იფარავენ სიმსივნეასოცირებულ ანტიგენებს ციტოტოქსიური T ლიმფოციტებრს განადგურებისაგან;

7. გინეკოლოგიური სიმსივნეებისას აქვს მომატებული რაოდენობა და CD25 მოლეკულების ექსპრესიის დათრგუნვა CD8+ უჯრედებზე, იძლევა საშუალებას ვივარაუდოთ, რომ იმუნოსუპრესია გამოწვეულია სწორედ აქვითი იქ ხადაც; აქვს კონკენტრაცია მეტი იყო, იმუნოსუპრესია მეტად იყო გამოხატული.

- 1 Abrahams V.M., Straszewski S.L., Kamsteeg M., Hanczaruk B., Schwartz P I., Rutherford T.J., Mor G. Epithelial ovarian cancer cells secrete functional Fas ligand // *Cancer Res.* 2003.63(17). 5573-81
- 2 Acevedo HF., Hartsock RJ. Metastatic phenotype correlates with high expression of membrane-associated complete β -human chorionic gonadotropin in vivo // *Cancer* 1996. 78:2388-99.
3. Acevedo HF., Hartsock RJ., Maroon JC. Detection of membrane-associated human chorionic gonadotropin and its subunits on human cultured cancer cells of the nervous system // *Cancer Detect Prev* 1997 21(4) 295-303.
4. Acevedo HF, Krichevsky A, Campbell-Acevedo EA, Galyon JC, Buffo MJ, Hartsock RJ. Expression of membrane-associated human chorionic gonadotropin, its subunits and fragments by cultured human cancer cells. // *Cancer.* 1992. 69:1829-42.
- 5 Acevedo HF., Krichevsky A., Campbell-Acevedo EA, Galyon JC, Buffo MJ., Hartsock RJ Flow cytometry method for the analysis of membrane-associated human chorionic gonadotropin, its subunits and fragments on human cancer cells. // *Cancer.* 1992. 69:1818-28.
- 6 Acevedo HF., Tong JY, Hartsock RJ Human chorionic gonadotropin β -subunit gene expression in cultured human fetal and cancer cells. // *Cancer.* 1995. 76:1467-75.
7. Akhvlediani L., Chikadze N., Janikashvili N., Kartvelishvili M., Baloiani D., Porakishvili N. Lymphocyte subpopulations in the blood of women with malignant and benign tumors of reproductive system // *Macne.* 2005 3(3). 43-48.
8. Alexander J.P., Kudoh S., Melsop K A., Hamilton T.A., Edinger M.G.R., Fubbs R., Sica D., Tuason L., Klein I., Bukowski R M et al. T cells infiltrating renal cell carcinoma display a poor proliferative response even though they can produce interleukin 2 and express interleukin 2 receptors // *Cancer Res.* 1993. 53. 1380-1387.
9. Alvarado MV., Russo III., Russo JJ Immunolocalization of inhibin in the mammary gland of rats treated with hCG. // *Histochem and Cytochem.* 1993. 41. 29-34

- 10 Amir S M., Sullivan R.C , Ingbar S.H In vitro responses to crude and purified hCG in human thyroid membranes. // J Clin Endocrinol Metab 1980. 51 51-58.
11. Aoki D., Hirasawa A., Susumu N. Diagnostic significance of tumor markers for gynecologic malignancies. // Gan To Kagaku Ryoho. 2005 32(3). 411-6
- 12 Armstrong AC., MRCP, MBChB, BSc (Hons) and Hawkins RE., PhD, FRCP, MBBS. Vaccines in oncology: background and clinical potential. // British Journal of Radiology 2001. 74. 991-1002.
13. Awwad M., North R. J. Cyclophosphamide-induced immunologically mediated regression of a cyclophosphamide-resistant murine tumor: a consequence of eliminating precursor L3T4+ suppressor T-cells. // Cancer Res. 1989. 49 1649-1654.
14. Azuma T., Takahashi T., Kunisato A., Kitamura T., Hirai H. Human CD4+ CD25+ regulatory T cells suppress NK cell function. // Cncer Res. 2003. 63 4516-4520
15. Barber HRK Incidence, prevalence, and median survival rates of gynecologic cancer In: Van Nagell JR, Barber HRK, eds. // Modern concepts of gynecologic oncology Boston John Wright-PSG. 1982. 1-19.
16. Battaglia A., Ferrandina G., Buzzonetti A., Malinconico P., Legge F., Salutati V., Scambia G. Fattorossi A. Lymphocyte populations in human lymph nodes Alterations in CD4+ CD25+ T regulatory cell phenotype and T-cell receptor beta repertoire // Immunology. 2003. 110(3). 304-12.
- 17 Batzer FR. Hormonal evaluation of early pregnancy // Fertility and Sterility 1980 34 1-13
18. Ben-Menahem D., Kudo M., Pixley M.R., Sato A , Suganuma N., Perlas E., Aron J W. Hsueh., Boime I The biologic action of single chain choriogonadotropin is not depended on the individual disulfide bonds of the β -subunit. // The American Society for Biochemistry and Molecular Biology Inc. 1997. 272. 6827-6830.
19. Berchuck A., Schildkraut JM., Marks JR , Futreal PA. Managing hereditary ovarian cancer risk. // Cancer. 1999. 86. 2517-2524.
- 20 Bercuck A., Rodriguez G., Olt G., Whitaker R., Boente MP., Arrik BA , Clarke-Pearson DL , Bast RC. Regulation of growth of normal ovarian epithelial cells and ovarian cancer cell lines by transforming growth factor beta. // Am J Obstet Gynecol 1992. 166(2). 676-84

21. Bidart J. M., Troalen F., Salesse F., Bousfield G. R., Bohuon C. J., Bellet D. H. Topographic antigenic determinants recognized by monoclonal antibodies human choriongonadotropin β -subunit // *Journal of Biological Chemistry* 1997. 262. 8551-8556.
22. Bilchik A., Miyashiro M., Kelly M., Kuo C., Fujiwara Y., Nakamori S., Monden M., Dave S.B. Hoon. Molecular Detection of Metastatic Pancreatic Carcinoma Cells Using a Multimarker Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction Assay. *Cancer*. 2000. 5. 1037-1044.
23. Birken S., Yershova O., Rebecca V., Myers, Michael P., Moyle B., Moyle W. Analysis of human chorionic gonadotropin core 2 O-glycan isoforms. // *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2003. 204. 1-2, 21-30.
24. Boon T., Cerottini J.C., Van den Eynde, Van den Bruggen P., Van Pel A. Tumor antigens recognized by T lymphocytes. // *Annu Rev Immunol* 1994. 12. 337-65
25. Bokhman J.V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. // *Gynecol Oncol* 1983. 15. 10-12.
26. Bottger V., Michael B., Scharte G., Kaiser G., Wolf G., Schmechta H. Monoclonal antibodies to human chorionic gonadotropin (hCG) and their use in two-site binding enzyme immunoassays. // *Hybridoma* 1993. 12. 81-91.
27. Bourinbaier A.S., Lee-Huang S. Anti-HIV effect of beta subunit of human chorionic gonadotropin (β hCG) in vitro. // *Immunol Lett*. 1995. 44:13-18.
28. Bourinbaier A.S., Nagorny R. Inhibitory effect of human chorionic gonadotropin (hCG) on HIV-1 transmission from lymphocytes to trophoblasts. // *FEBS*. 1992. 309:82-84
29. Bourinbaier A.S., Powell J.E., Stevens V.C. The role of carboxy-terminal portion of beta subunit of human chorionic gonadotropin in human immunodeficiency virus infection. // *Life Sciences, Pharmacology Letters* 1997 61:149-57.
30. Blumsohn A., Morris B.W. Measurement of free choriongonadotropin b-subunit in patients with testicular tumors [letter, with response from Saller et al]. // *Clin Chem* 1990. 36(11):2009.
31. Bright J.J., Kerr L.D., Sriram S. TGF-beta inhibits IL-2-induced tyrosine phosphorylation and activation of Jak-1 and Stat 5 in T lymphocytes // *J Immunol* 1997. 159. 175-183

32. Butler S.A., Ikram M.S., Mathieu S., Iles R.K. The increase in bladder carcinoma cell population induced by the free beta subunit of human chorionic gonadotrophin is a result of an anti-apoptosis effect and not cell proliferation. // *Br. J. Cancer* 2000 82. 1553-1556
33. Butler S.A., Laidler P., Porter J.R., Kicman A.T., Chard T., Cowan D.A., Iles R.K. The β -subunit of human chorionic gonadotrophin exists as a homodimer. *J. molecular Endocrinology* 1999; 22, 185-192
34. Buy J.N., Moss A.A., Ghossein M.A., et al. Peritoneal implants from ovarian tumors: C-1 findings. // *Radiology* 1988. 169:691-694.
35. Carpelan-Holmstrom M., Haglund C., Lundin J., et al. Independent prognostic value of pre-operative serum markers CA 242, specific tissue polypeptide antigen and human chorionic gonadotrophin beta, but not of carcinoembryonic antigen or tissue polypeptide antigen in colorectal cancer // *Br J Cancer*. 1996. 74:925-9
36. Carter P.G., Iles R.K., Neven P., et al. Measurement of urinary beta core fragment of human chorionic gonadotrophin in women with vulvovaginal malignancy and its prognostic significance. // *Br J Cancer* 1995 71:350-3.
37. Casals E., Fortuny A., Grudzinskas J.G., Suzuki Y., Teisner B. First-trimester biochemical screening for syndrome with the use of PaPP-A, AFP and beta-hCG // *Prenatal Diagnosis* 1996 16:405-410
38. Cassian Y., Savage P.A., Lee P.P., Davis M.M., & Greenberg P.D. Isolation of High Avidity Melanoma-Reactive C-11 from Heterogeneous Populations Using Peptide-MHC Tetramers¹ // *J. Immunol.* 1999 162:2227-2234.
39. Catt K.J., Dufau M.L., Tsuruhara T. Absence of intrinsic biological activity in LH and hCG subunits. // *J Clin Endocrinol Metab* 1973. 36 (1):73-80.
40. Chard T., Grudzinskas J.G. Placental proteins and steroids and the immune relationship between mother and fetus // *In immunological obstetrics*. 1992. 282-289.
41. Chen L., Ashe S., Brady W.A., Hellström I., Hellström K.E., Ledbetter J.A., McGowan P., Linsley P.S. Costimulation of antitumor immunity by the B7 counterreceptor for the T lymphocyte molecules CD28 and CTLA-4. // *Cell* 1992 71:1093-1102.
42. Chen R.J., Huang S.C., Chen C.K., Chang D.Y., Yen M.L., Chow S.N., Hsieh C.Y. Measurement of human chorionic gonadotropin by carboxyl terminal peptide assay in patients with cervical neoplasm. // *J Formos Med Assoc.* 1994. 93(11-12):916-20.

43. Coakley FV., Hricak H. Imaging of peritoneal and mesenteric disease: key concepts for the clinical radiologist // *Clin Radiol* 1999. 54. 563-574.
44. Cole L. hCG, free beta subunit (free β), free alpha-subunit (free α) and β -core fragment (β -core) // *Diagn. Endocrinol. Metab.*, 1997. 15:199-220.
45. Cole L.A. Immunoassay of human chorionic gonadotropin, its free subunits and metabolites. // *Clin. Chem.* 1997. 43.(12). 2233-2243.
46. Cole L.A., Butler S.A. hCG, its Free Subunits and Metabolites in Trophoblastic Diseases. // *J. Reprod. Med* 2002 47:433-444.
47. Cole LA, Kardana A. Discordant results in human chorionic gonadotropin assays // *Clin Chem.* 1992. 38 (2). 263-70.
48. Cole L.A., Nam J.H. Urinary gonadotropin fragment (UGF) measurements in the diagnosis and management of ovarian cancer // *Yale Journal of Biology and Medicine* 1989. 62. 367-378.
49. Cole LA., Tanaca A., Kim GS., et al. β -Core fragment (β -Core/UGF/UGP), a tumor marker. a 7-year report. // *Gynecol Oncol* 1996. 60:264-70
50. Cole L.A., Wang y., Elliot M., Latiff M., Chambers J.T., Chambers S K., Schwartz P.I. Urinary human chorionic gonadotropin free β -subunit and β -core fragment a new marker of gynecological cancers. // *Cancer Research.* 1988. 48. 1356-1360.
51. Contreras DN, Krammer PH., Potkul RK., Bu P., Rossi JL, Kaufmann AM., Gissman L., Oiao L. Cervical cancer induce apoptosis of cytotoxic T lymphocytes // *Immunother.* 2000 23(1). 67-74
52. Cramer DW., Cutler SJ. Incidence and histopathology of malignancies of the female genital organs in the United States. // *Am J Obstet Gynecol.* 1974.118:443-460.
53. Creasman WT. New gynecologic cancer staging. // *Gynecol Oncol.* 1995. 58:157-158.
54. Crum CP., Ikenberg H., Richart RM, Gissmann L. Human papillomavirus type 16 and early cervical neoplasia. // *N Engl J Med.* 1984. 310:880-883.
55. Crum CP., Levine RU. Human papillomavirus infection and cervical neoplasia: new perspectives. // *Int J Gynecol Pathol.* 1984. 3:376-388.
56. Crum CP., Mitao M., Levine RU., Silverstein S. Cervical papillomaviruses segregate within morphologically distinct precancerous lesions. // *J Virol.* 1985 54:675-681

57. Duffy M.J. Clinical uses of tumor markers. a critical review // *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001. 38(3) 225-62.
58. Daly MB. The epidemiology of ovarian cancer. // *Hematol Oncol Clin North Am* 1992 6 729-738.
59. Daly M., Obrams G.I. Epidemiology and risk assessment for ovarian cancer. // *Seminars in Oncology*. 1998. 25: 255-64.
60. Dauplat J., Hacker NF., Nieberg RK., Berck JS., Rose TP., Sagae S. Distant metastases in epithelial ovarian carcinoma // *Cancer*. 1987. 60 1561-1566.
61. De AK., Jhaver KG., Kamat MR., Nadkarni JJ. Lymphokine activated killer cells and interleukin-2 production in patients with cervical carcinoma. // *Neoplasma*. 1991 38(5) 493-9.
62. De Beer T., Van Zuylen C W.F.M., Leeftang BR., Hård K., Boelens R., Kaptein R., Kamerling JP., Vliegthart JFG. NMR studies of the free α subunit of human chorionic gonadotropin. structural influences of N-glycosylation and the β subunit on the conformation of the α subunit. // *Eur J. Biochem*. 1996. 241 229-242
63. Delves PJ., Lund T., Roit IM. Antifertility vaccines. // *Trends Immunol*. 2002. 23(4). 213-9.
64. Delves PJ, McBride JD., Porakishvili N., Chikadze N., Kvirkvelia N., Janikashvili N., Charrel M., Martensen P., Justesen J., M Dalla Chiesa, Laylor R., Jackson A., Lund T Development of an antifertility vaccine based upon a mutated human chorionic gonadotropin β chain. // *Recent Res. Devel Immunology*. 2003. 5:283-293
65. Dieckmann D., Plottner H., Berchtold S., Berger T., Schuler G. Ex vivo isolation and characterization of CD4(+)CD25(+) T cells with regulatory properties from human blood. // *J Exp. Med* 2001. 193. 1303-1310.
66. Dirnhofer S., Freund M., Rogatsch H., Krabichler S., Berger P. Selective expression of trophoblastic Hormones by lung carcinoma neuroendocrine tumors exclusively produce human chorionic gonadotropin alpha-subunit (hCG alpha). // *Hum Patol* 2000 31 (8) 966-72.
67. D'Orazio T.J., Niederkorn J.Y.. A Novel Role for TGF- β and IL-10 in the Induction of Immune Privilege // *J. Immunol*. 1998; 160: 2089-2098.

68. Dranoff G., Jaffee E., Lazenby A., Golubek P., Levitsky H., Brose K et al
Vaccination with irradiated tumor cells engineered to secrete murine granulocyte-macrophage colony-stimulating factor stimulates potent, specific, and long-lasting anti-tumor immunity. // Proc Natl Acad Sci USA. 1993 90 3539-43.
69. Duffy M.J. Clinical uses of tumor markers. a critical review. // Crit Rev Clin Lab Sci 2001. 38(3), 225-62.
70. Dvoretzky PM., Richards KA., Angel C. et al. Distribution of disease at autopsy in 100 women with ovarian cancer // Hum Pathol 1988. 19 57-63
71. Ebert E.C. Inhibitory effects of transforming growth factor-beta (IGF-beta) on certain functions of intraepithelial lymphocytes. // Clin. Exp. Immunol 1999. 115. 415-420
72. El_Deiry S., Kactzel D., Kennedy G., Nilson J., Puett D. Site-directed mutagenesis of the human chorionic gonadotropin β -subunit: bioactivity of a heterologous hormone, bovine α -human des-(122-145)B // Molecular Endocrinology. 1989. 3. 1523-1528.
73. Fathalla MF. Incessant ovulation: a factor in ovarian neoplasia? // Lancet. 1971. 2. 163.
74. Fattorossi A., Battaglia A., Ferrandina G., Buzzonetti A., Legge F., Salutati V, Scambia G. Lymphocyte composition of tumor draining lymph nodes from cervical and endometrial cancer patients // Gynecol Oncol 2004. 92(1).106-15
75. Ferlay J., Bray F, Pisani P., Parkin DM. GLOBOCAN 2000. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase Lyon. No.5 Version 1 0 2001
76. Ferlay J. GLOBOCAN 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC CancerBase Lyon No.5. Version 2 0 2004.
77. FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics
Adapted from Beahrs OH et al Manual for Staging of Cancer. Philadelphia JB Lippincott, 1992 162.
78. Fink D., Kubik-Huch RA., Wildermuth S Juvenile granulosa cell tumor. // Abdom Imaging. 2001 26. 550-552
79. Fishiel SB, Edmonds RG, Evans CJ Human chorionic gonadotropin secreted by preimplantation embryos cultured in vitro.// Science 1984 223. (4638):816-8.
80. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE: Ovary. // eds AJCC cancer staging manual 5th ed Philadelphia, Pa: Lippincott, Williams & Wilkins, 1998. 188-190.

81. Friedlander MI.. Prognostic factors in ovarian cancer. // *Semin Oncol* 1998 25 305-314.
82. Funt SA.. Hricak H. Ovarian malignancies // *Top Magn Reson Imaging*. 2003. 14(4) 329-37.
- 83 Gajewski W., Legare RD. Ovarian cancer. // *Surg Oncol Clin N Am*. 1998 7(2). 317-33
84. Garnier J., Salesses R., Ernollet J.C. Reversible folding of human chorionic gonadotropin at acid pH or upon recombination of the a and b subunits. // *FEBS Lett*. 1974 45 166 171.
85. Garrido F., Ruiz Cabello F., Cabrera T., Perez Villar JJ., Lopez Botet M., Duggan Keen M. Implications for immunosurveillance of altered HLA class I phenotypes in human tumors. // *Immunol Today* 1997. 18. 89 95.
86. Gastman B.R., Johnson D.E., Whiteside T.L., Rabinowich H Caspase-mediated degradation of T-cell receptor ζ -chain. // *Cancer Res*. 1999. 59 1422-1427.
- 87 Geissler M., Wands G., Gesien A., De la Monte S., Beilet D., Wands JR Genetic Immunization with the Free Human Chorionic Gonadotropin β Subunit Elicits Cytotoxic T Lymphocyte Responses and Protects against Tumor Formation in Mice. // *Laboratory Investigation*. 1997. 6. 859-871
88. Germain RN. Immunology: The ins and outs of antigen processing and presentation // *Nature* 1986. 322. 687-9.
89. Godard B., Foulkes WD., Provencher D., Brunet JS., et al. Risk factors for familial and sporadic ovarian cancer among French Canadians: a case-control study. // *Am J Obstet Gynecol*. 1998. 179:403-10.
90. Golumbek PT., Lazenby AJ., Levitsky H., Jaffee LM., Karasuyama H., Baker M. et al Treatment of established renal cancer by tumor cells engineered to secrete interleukin-4. // *Science*. 1991. 254. 713-6.
91. Gorman JM., Parsons TF., Pierce JG., Enzymatic deglycosylation of the subunits of chorionic gonadotropin. effects on formation of tertiary structure and biological activity // *J. Biol Chem*. 1982. 257. 15059-15064.

92. Grenache DG., Moller KA., Groben PM Endometrial adenocarcinoma associated with elevated serum concentrations of the free beta subunit of human chorionic gonadotropin // *Am J Clin Pathol.* 2001. 21(5). 748-53
93. Greven K., Olds W. Isolated vaginal recurrences of endometrial adenocarcinoma and their management. // *Cancer.* 1987 60 419-421.
94. Grossmn M., Hoermann R., Gocz PM., Ott M., Berger P., Mann K., Measurement of human chorionic gonadotropin-related immunoreactivity in serum, ascites and tumor cysts of patients with gynecologic malignancies. // *Eur J Clin Invest.* 1995 25 11 867-73,
95. Gupta M.M., Jain R., Parashari A., Singh V., Sharma S. Circulating immune profile in patients with pre-cancer and cancer of the cervix: a cross sectional study among Indian women. // *Bull Cancer.* 1993. 80(10) 852-6.
96. Hacker NF: Uterine cancer, in Berek JS, Hacker NF (eds): *Practical Gynecologic Oncology*, 1st ed, pp 285-326 Baltimore, Williams & Wilkins, 1989
97. Halpert R., Fruchter RG., Sedlis A., Butt K., Boyce JG., Sillman FII Human papillomavirus and lower genital neoplasia in renal transplant patients. // *Obstet Gynecol.* 1986. 68:251-258.
98. Hameed A., Miller D.S., Muller C Y., Coleman R.L., Albores-Saavedra J Frequent expression of beta-human chorionic gonadotropin (beta-hCG) in squamous cell carcinoma of the cervix. // *Int. J. Gynecol. Pathol.* 1999. 18. 381-386. [\[ISI\]](#) [\[Medline\]](#)
99. Hankinson SE., Colditz GA., Hunter DJ., Spencer TL., Rosner B., Stampfer MJ A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer // *Obstet Gynecol.* 1992. 80:7088-114.
100. Heitz P.U., Kasper M., Girard J., Kloppel G., Polak J.M., Vaitukaitis J.I., Glikoprotein hormone alpha-chain production by pancreatic endocrine tumors - a specific marker for malignancy: Immunocytochemical analysis of tumors of 155 patients. // *Cancer.* 1983. 51 277-282.
- 101 Hellström I., Jeffrey A., Ledbetter Scholler N., Yang Y., Zhengmao Y., Goodman G., Pullman J., Hayden-Ledbetter M., Erik Hellström K. CD3-mediated activation of tumor-reactive lymphocytes from patients with advanced cancer. // *Proc Natl. Acad. Sci. USA.* 2001. 5 98(12). 6783-6788

102. Hildesheim A, Schiffman MH, Isukui T, Swanson CA, Lucci J 3rd, Scott DR, Glass AG, Rush BB, Lorincz AI, Corrigan A, Burk RD, Helgesen K, Houghten RA, Sherman ME, Kurman RJ, Berzofsky JA, Kramer FR. Immune activation in cervical neoplasia: cross-sectional association between plasma soluble interleukin 2 receptor levels and disease. // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997. 6 (10). 807-13
103. Hoermann R, Gerbes AL, Spoettl G, Jungst D, Mann K. Immunoreactive human chorionic gonadotrophin and free beta subunit in serum and ascites of patients with malignant tumors. // *Cancer Res.* 1992 52:1520-1524
104. Hogarth PJ. In *Immunological Aspects of Mammalian Reproduction*. Glasgow Blackie 1982. 93-105
105. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. // *Semin Surg Oncol* 2000. 19 (1) 3-10.
106. Hoon DS, Sarantou T, Doli F, Chi DD, Kuo C, Conrad AJ, Schmid J, Turner R, Guiliano A. Detection of metastatic breast cancer by beta-hCG polymerase chain reaction. // *Int J Cancer* 1996. 69(5) 369-74.
107. Horiguchi S, Petersson M, Nakazawa T, Kanda M, Zca A, Ochoa A, Kiessling R. Primary chemically induced tumors induce profound immunosuppressant concomitant with apoptosis and alterations in signal transduction in T cells and NK cells // *Cancer Res.* 1999. 59. 2950-2956.
108. Hoskins WJ. Surgical staging and cytoreductive surgery of epithelial ovarian cancer // *Cancer* 1993. 71 1534-1540.
109. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. // *Gynecol Oncol.* 1992 47 159-166.
110. Howley PM. Role of the human papillomaviruses in human cancer. // *Cancer Res.* 1991 51: 5019 -5022.
111. Hu XC, Chow LW. Detection of circulating breast cancer cells with multiple-marker RT-PCR assay. // *Anticancer Res.* 2001. 21(1A). 421-4.

123. Jensen E.V., Greene G.L., Closs I.F., DeSombre E.R., Nadji M. Receptors Reconsidered: A 20- Year Perspective. // *Recent progress in Hormone Research* 1982 38. 1-40.
124. Janikashvili N., Chikadze N., Gabunia Kh., Burjanadze L., Sereida I., Amaglobeli N., Gachechiladze N., Porakishvili N. The role of complement in the clearance of human chorionic gonadotropin (hCG) containing immune complexes. // *Proceedings of the Georgian Academy of Sciences, Biol.Ser.B.* 2004. 2 (3-4): 92-96.
125. Jung SE., Lee JM., Rha SE., Byun JY., Jung JI. Hahn STCI and MR imaging of ovarian tumors with emphasis on differential diagnosis. // *Radiographic.* 2002 22(6) 1305-25.
126. Kaku T., Ogawa S., Kawano Y., Ohishi Y., Kobayashi H., Hirakawa T., Nakano H. Histological classification of ovarian cancer. // *Med Electron Microsc* 2003. 36(1) 9-17
127. Kalantarov G., Acevado HF. Demonstration of dose dependent cytotoxic activity in cancer cells by specific human chorionic gonadotropin monoclonal antibodies // *Cancer* 1998. 83. 783-7.
128. Kardana A., Cole L. A. Human chorionic gonadotrophin B subunit nicking enzymes in pregnancy and cancer patient serum. // *J Clin. Endocrinol.* 1994. 79:761-767
129. Katz RL., Veantattakalathil S., Weiss KM. Human papillomavirus infection and neoplasia of the cervix and anogenital region in women with Hodgkin's disease. // *Acta Cytol* 1987. 31:845-854.
130. Kavanagh JJ., Kudelka AP. Systemic therapy of gynecologic cancer. // *Curr Opin Oncol.* 1993. 5. 891-899.
131. Kawamoto S., Urban BA., Fishman EK. CT of epithelial ovarian tumors // *RadioGraphics.* 1999 19. S85-S102.
132. Kehrl J., Wakefield L.M., Roberts A.B., Jakowlew S., Alvarez-Mon M., Derynck R., Sporn M.B., Fauci A.S. Production of transforming growth factor beta by human T lymphocytes and its potential role in the regulation of T cell growth. // *J Exp Med.* 1986. 163. 1037-1050.
133. Kido A., Mori M., Adachi Y., Yukaya H., Ishida T., Sugimachi K. Immunohistochemical expression of beta-human chorionic gonadotropin in colorectal carcinoma. // *Surg. Today.* 1996. 26 966-970

134. Kiessling R., Wasserman K., Horiguchi S., Kono K., Sjöberg J., Pisa P Petersson M. Tumor-induced immune dysfunction. // *Cancer Immunol. Immunother* 1999 48. 353-362
135. Kim Hyung-Nin, Moon Young-Hoe. Human chorionic gonadotropin induces nitric oxide synthase mRNA in mouse peritoneal macrophages. // *Biochemical and biophysical research communications* 1996. 13. 229 (2). 548-52.
136. Kim SH., Sim JS., Seong CK. Interface vessels on color/power Doppler US and MRI: a clue to differentiate subserosal uterine myomas from extra uterine tumors // *J Comput Assist Tomogr.* 2001 25 36-42.
137. Kinugasa M., Nishimura R., Hasegawa K., Okamura M., Kimura A., Ohtsu F., Takeuchi K. Assessment of urinary beta-core fragment of hCG as a tumor marker of cervical cancer. // *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1992. 44(2). 188-94.
138. Klein RS., Ho GYF., Vermund SH., Fleming I., Burk RD. Risk factors for squamous intraepithelial lesions on Pap smear in women at risk for human immunodeficiency virus infection. // *J Infect Dis* 1994 170 1404-1409.
139. Klein G., Sjogren H.O., Klein E., Hellstrom E. Demonstration of resistance against methylcholanthrene-induced sarcomas in the primary autochthonous host. // *Cancer Res.* 1960. 20. 1561-72.
140. Ko SF., Wan YL., Ng SH. et al. Adult ovarian granulosa cell tumors spectrum of sonographic and CT findings with pathologic correlation. // *AJR Am J Roentgenol* 1999. 172 1227-1233.
141. Kobata A., Takuchi M. Structure, pathology and function of the N-linked sugar chains of human chorionic gonadotropin. // *Biochimica and Biophysica Acta (BBA)/Molecular Basis of Disease* 1999. 1455. 2-3. 315-326.
142. Kono K., Reissing M.E., Brandt R.M., Melief C.J., Potkul R.K., Andersson B., Petersson M., Kast W.M., Kiessling R. Decreased expression of signal-transducing zeta chain in peripheral T cells and natural killer cells in patients with cervical cancer // *Clin. Cancer Res.* 1996 2 1825-1828
143. Koonings PP., Campbell K., Mishell DR., Jr, Grimes DA. Relative frequency of primary ovarian neoplasms: a 10-year review. // *Obstet Gynecol.* 1989. 74. 921-926
144. Kosaka K., Fujiwara H., Tatsumi K., Yoshioka S., Sato Y., Egawa H et al. Human chorionic gonadotropin (hCG) activates monocytes to produce interleukin-8 via a

- different pathway from luteinizing hormone hCG receptor system // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002 87(11) 5199-5208
- 145 Koutsky I.A., Holmes KK., Critchlow CW, et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection // *N Engl J Med*. 1992. 327:1272-1278
- 146 Kraemer S., Jaeger W.H., Lang N. Growth regulation effects of gonadotropin induced steroidogenic response in human ovarian cancer. // *Anticancer Res* 2001 21(3B). 2005 -10
147. Kudelka AP., Freedman RS., Kavanagh JJ. Metastatic adenocarcinoma of the endometrium treated with 13-cis-retinoic acid plus interferon-alpha // *Anticancer Drugs*.1993. 4:335 337
- 148 Kurman RJ., Norris HJ., Kurman RJ (ed). *Endometrial carcinoma* // *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract* New York.1987. 338-372.
149. Kuroda H., Konishi I. Maadai M, Komatsu T, Yamamoto S, Nanbu K, Matsushita K, Mori T. Inhibition of apoptosis by human chorionic gonadotropin (HCG) in ovarian carcinoma cells. // *Cancer Detection and Prevention*. 1996. 20(5).
- 150 Lambron NC., Bristow RE. Ovarian cancer in elderly women. // *Oncology (Williston Park)*. 2003 17(8) 1075-81
151. Laphorin AJ., Harris DC., Littlejohn A., Lustbader JW., Canfield RE, Machin KJ, Morgan FJ., Isaacs NWI. Cristal structure of human chorionic gonadotropin. // *Nature* 1994. 369. 455-461.
152. Lazar V., Diez SG., Laurent A., Goivangrandi Y., Radvanyi F., Chopin D., Bidart D., Vidaud M Expression of human chorionic gonadotrophin beta subunit genes in superficial and invasive bladder carcinomas // *Cancer Res*. 1995. 55:3735-3738.
- 153 Lei ZM, Rao CV. Gonadotropin receptors in human fetoplacental unit: implications for hCG as an intracrine, paracrine, and endocrine regulator of human fetoplacental function. // *Trophoblast Res*. 1992. 6. 213-224.
154. Lei ZM., Rao CV., Kornyci J, Licht P., Hiatt ES. Novel expression of human chorionic gonadotropin/luteinizing hormone receptor gene in brain. // *Endocrinology*. 1993. 132. 2262-2270.

155. Lei ZM., Toth P., Rao CV., Pridham D Novel coexpression of human chorionic gonadotropin (hCG)/luteinizing hormone receptors and their ligand hCG in human fallopian tubes. // *J Clin Endocrinol Metab* 1993 77. 863-872
156. Levine B.I., Bernstein W.B., Connors M., Craighead N., Lindsten T., Thompson C.B., June C.H. Effects of CD28 costimulation on long-term proliferation of CD4⁺ T cells in the absence of exogenous feeder cells. // *J. Immunol* 1997. 159. 5921-5930
157. Lin J., Lei ZM., Lojun S., Rao CV., Satyaswaroop PG., Day TG. Increased expression of luteinising hormone/human chorionic gonadotropin receptor gene in human endometrial carcinomas. // *J Clin Endocrinol Metab* 1994. 79. 5. 1483-91.
158. Lin J., Lojun S., Lei ZM., Wu WX., Peiner SC., Rao CV Lymphocytes from pregnant women express human chorionic gonadotropin/luteinizing hormone receptor gene.// *Mol Cell Endocrinol* 1995 111. R13-R17
159. Liyanage U.K., Moore T.T., Joo H.G., Tanaka Y., Herrmann V., Doherty G., Drebin J.A., Strasberg S.M., Eberlein T.J., Goedegebuure P.S., Linehan D.C. Prevalence of regulatory T cells is increased in peripheral blood and tumor microenvironment of patients with pancreas or breast adenocarcinoma // *J Immunol* 2002. 169. 2756-2761
160. Lojun S., Bao S., Lei ZM., Rao CV. Presence of Functional luteinising hormone/chorionic gonadotropin (hCG) receptors in human breast cell lines implications supporting the premise that hCG protects women against breast cancer // *Bio Reprod.* 1997. 57(5). 1202-10.
161. Lorincz AT., Temple GF., Kurman RJ., Jensen AB., Lancaster WD Oncogenic association of specific human papillomavirus types with cervical neoplasia. // *J Natl Cancer Inst.* 1987. 79:671-677
162. Louhimo J, Alfthan H, Stenman UH, Haglund C Serum hCG beta and CA 72-4 are stronger prognostic factors than CEA, CA 19-9 and CA 242 in pancreatic cancer *Oncology* 2004;66:126-31.
163. Luce TL., Dow KII., Holcomb I. Early diagnosis key to epithelial ovarian cancer detection // *Nurse Pract.* 2003. 28(12) 41-7 quiz 48-9.
164. Lundin M., Nordling S., Carpelan-Holmstrom M., Louhimo J., Alfthan H., Stenman UH., Haglund C. A comparison of serum and tissue hCG beta as prognostic markers in colorectal cancer // *Anticancer Res* 2000. 20(6D). 4949-51.

165. Lundin M., Nordling S., Lundin J., Alftan H., Stenman U H., Haglund C. Tissue expression of human chorionic gonadotropin beta predicts outcome in colorectal cancer a comparison with serum expression. // *Int J Cancer*. 2001. 95(1): 18-22
166. Lustbader Wu H., Liu Y., Canfield RE., Hendrickson WA. Structure of the human chorionic gonadotropin. A resolution from MHD analysis of the selenomethionyl protein. // *Structure*. 1994. 2. 545-558
167. Lynch RG., Graff RJ., Sirisinha S., Simms ES., Eisen HN. Myeloma proteins as tumor-specific transplantation antigens. // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1972. 69 1540-4.
168. Maiman M., Fruchter RG., Guy L., Cuthill S., Levine P., Serur I. Human immunodeficiency virus infection and invasive cervical carcinoma. // *Cancer* 1993. 71:402-406.
169. Maiman M., Fruchter RG., Serur I., Remy JC., Feuer G., Boyce J. Human immunodeficiency virus infection and cervical neoplasia. // *Gynecol Oncol* 1990. 38:377-382.
170. Malmberg K.J., Arulampalam V., Ichihara F., Petersson M., Seki K., Andersson I., Lenkei R., Masucci G., Pettersson S., Kiessling R. Inhibition of activated/memory (CD45RO(+)) T cells by oxidative stress associated with block of NF- κ B activation // *J Immunol*. 2001. 167. 2595-2561.
171. Marcillac I., Troalen F., Bidart JM., Ghillani P., Ribrag V., Escudier B., Matassagne B., Droz JP, Lhomme C., Rougier P., Bellet D. Free human chorionic gonadotropin beta subunit in gonadal and nongonadal neoplasms. // *Cancer Res* 1992. 52. 353-355
172. Matzuk M. M., Hsueh A. J. W., Lapolt P., Tsafriri A., Keene J. and Boime J I. The biological role of the carboxyl-terminal extension of human chorionic gonadotropin β -subunit. // *Endocrinology* 1990 126 376-383.
173. Matzuk MM, DeMayo FJ, Hadsell LA., Kumar TR. Overexpression of human chorionic gonadotropin causes multiple reproductive defects in transgenic mice // *Biol Reprod*. 2003. 69(1). 338-46
174. Mayr D., Diebold J. Grading of ovarian carcinomas. // *Ann Chir Gynaecol*. 1989 78 (1) 65-70.
175. Mayr D., Diebold J. Grading of ovarian carcinomas // *Int J Gynecol Pathol* 2000 19(4) 348-53.

176. McGregor WG, Kuhn RW, Jaffe RB Biologically active chorionic gonadotropin synthesis by the human fetus. // *Science* 1983. 220 (4594):306-8
177. McManus L.M., Naughton MA, and Martinez-Hernand A. Human chorionic gonadotropin in human neoplastic cells. // *Cancer Res* 1976. 36. 3476-81
178. Meduri G., Charmaux N., Loosfelt H., Jolivet A, Spiratos F, Brailly S., Milgrom I Luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptors in breast cancer // *Cancer Res.* 1997. 57(5). 857-64
- 179 Meyers MA., Oliphant M, Berne AS., Feldberg MA. The peritoneal ligaments and mesenteries: pathways of intraabdominal spread of disease. // *Radiology* 1987 163 593 604.
180. Miescher S., Whiteside T L., Carrel S., Von Fliender V. Functional properties of tumor-infiltrating and blood lymphocytes in patients with solid tumors effects of tumor cells and their supernatants on proliferative responses of lymphocytes. // *J Immunol* 1986. 136. 1899-1907.
181. Mizoguchi H., O'Shea J.J., Longo D.L., Loeffler C.M., McVicar D W, Ochoa A C Alterations in signal transduction molecules in T lymphocytes from tumor-bearing mice. // *Science.* 1992 258. 1795-1798.
182. Morikawa K., Hatabu H., Iogashi K., Kataoka ML., Mori T, Konishi J Granulosa cell tumor of the ovary: MR findings // *J Comput Assist Tomogr.* 1997. 21.1001-1004
183. Moutzoauris G., Yannopoulos D., Barbatis C., Is beta-human chorionic gonadotropin production by transitional cell carcinoma of the bladder a marker for aggressive disease and resistance to chemotherapy? // *Br J Urol.* 1993. 72. 807-309.
- 184 Nakagomi H., Petersson M., Magnusson I., Juhlin C., Matsuda M., Mellstedt H., Taupin J.-I., Vivier E., Anderson P, Kiessling R. Decreased expression of the signal-transducing zeta chains in tumor-infiltrating T-cells and NK cells of patients with colorectal carcinoma. // *Cancer Res* 1993. 53. 5610-5612.
185. Nakayama T, Fujiwara H., Maed M, Inoue T., Yoshioka S. et al Human peripheral blood mononuclear cells (PBMC) in early pregnancy promote embryo invasion *in vitro* HCG enhances the effects of PBMC // *Human Reproduction.* 2002 17 (1) 207-212
186. Narayan K. Arguments for a magnetic resonance imaging-assisted FIGO staging system for cervical cancer // *Int J Gynecol Cancer* 2005.15(4):573-82.

187. Narayan P, Wu C., Puett D. Functional expression of yoked human chorionic gonadotropin in baculovirus-infected insect cells // *Mol Endocrinol* 1995 9. 1720-1726.
188. Naughton M A., Merrill D.A., McManus L M., Fink L.M , Berman E. Localization of beta chain of human chorionic gonadotropin on human tumor cells and placental cells // *Cancer Res.* 1975. 35(7) 1887-90.
189. Neijt JP. Systemic treatment in disseminated endometrial cancer. // *Eur J Cancer.* 1993 29. 628-632.
190. Neven P., Iles RK , Lee CL., Hudson CN., Shepherd JH., Chard T Urinary chorionic gonadotropin subunits and beta-core in nonpregnant women. A study of benign and malignant gynecologic disorders // *Cancer.* 1993. 71 12. 4124-30
191. Nishimura R., Koizumi T , Monsue K., Yamanaka N., Lalwant R., Yoshimura m , Shii K., Baba S. Expression and secretion of the betasubunit of human chorionic gonadotrophin by bladder carcinoma in vivo and iv vitro. // *Cancer Res* 1995 55:1479-1484.
192. Nishimura R., Koizumi T., Yokotani I , Taniguchi R., Morisue K., Yoshimura M., Hiranmoy D., Yamaguchi S , Nakagawa T., Hasegawa K., Yasui H. Molecular heterogeneity of hCG beta-related glycoproteins and the clinical relevance in trophoblastic and non-trophoblastic tumors. // *Int J Gynecol Obstet.* 1998 60 S29-32
193. Odell WD., Griffin J. Pulsatile secretion of human chorionic gonadotropin in normal adults. // *N Engl J Med.* 1987. 317:1688-91.
194. Okamoto T., Niu R., Matsuo K , Furuhashi M., Ohsawa M., Mizutani S., Suzuki H Human chorionic gonadotropin beta-core fragment is directly produced by cancer cells // *Life Sci.* 2001. 68. 861- 872. [\[ISI\]\[Medline\]](#)
195. Old L.J , Chen Y T. New Paths in Human Cancer Serology. // *J. Exp Med* 1998 187. 1163-1167
196. Ouellet V , Provencher DM., Maugard CM , Le Page C., Ren F., Lussier C., Novak J., Ge B., Hudson TJ., Tonin PN , Mes-Masson AM. Discrimination between serous low malignant potential and invasive epithelial ovarian tumors using molecular profiling // *Oncogene.* 2005. 24(29). 4672-87.
197. Outwater EK., Wagner BJ , Mannion C., McLarney JK., Kim B. Sex cord stromal and steroid cell tumors of the ovary. // *RadioGraphics.* 1998. 18.1523-1546.

198. Ozturk M., Bellet D., Isselbacher J., Wands J. Ectopic beta-human chorionic gonadotropin production by a human hepatoma cell line(Focus). isolation and immunochemical characterization. // *Endocrinology*. 1987.120 559-566
199. Park R., Grigsby P., Muss H., et al., Hoskins WJ., Perez C., Young RC (eds) *Corpus: Epithelial tumors. // Principles and Practice of Gynecologic Oncology* Philadelphia, JB Lippincott. 1992. 663-693
200. Park DJ., Wilczynski SP., Paquette RL., Miller CW., Koeffler HP. p53 Mutations in HPV-negative cervical carcinoma. // *Oncogene*. 1994. 9:205-210.
201. Paula Woodward J., Hosseinzadeh K., Saenger Jeff S., MAJ(P), MC, USAR Radiologic Staging of Ovarian Carcinoma with Pathologic Correlation¹ // *Radiographics* 2004. 24. 225-246
202. Pekonen F., Alfthan H., Stenman UH., Ylikorkala O. Human chorionic gonadotropin (hCG) and thyroid function in early human pregnancy: circadian variation and evidence for intrinsic thyrotropic activity of hCG. // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.1988. 66. 853-856.
203. Porakishvili N., Chikadze N., M Dalla Chiesa, Martensen PM., Justesen J , Roitt IM , Delves PJ., Lund T. Antibodies to mutant protein of human chorionic gonadotropin β subunit (hCG β) do not cross-react with human luteinising hormone (hLH). // *Immunology*. 2000.101. suppl 1, 35
204. Porakishvili N., M Dalla Chiesa, Chikadze N., Martensen PM., Justesen J , Lund T , Delves PJ., Roitt IM Elimination of luteinising hormone cross-reactive epitopes from human chorionic gonadotropin // *Vaccines* 2002. 20: 2053-2059.
205. Porakishvili N., Jackson AM., de Souza JB., Dalla Chiesa M., Roitt IM , Delves PJ., Lund T Epitopes of human chorionic gonadotropin and their relationship to immunogenicity and cross-reactivity of β -chain mutants. // *AM. J Repro. Immunol*. 1998. 40. 210-214
206. Prat J. Ovarian carcinomas, including secondary tumors: diagnostically challenging areas. // *Mod Pathol* 2005. 2:S99-111.
207. Prehn R T., Main JM. Immunity to methylcholanthrene-induced sarcomas // *J Natl Cancer Inst*. 1957 18. 769 78.

208. Ranges G.E., Figari I.S., Espevik T., Palladino M.A., Jr. Inhibition of cytotoxic T cell development by transforming growth factor beta and reversal by recombinant tumor necrosis factor alpha. // *J. Exp Med* 1987. 166. 991-998.
209. Rao C.V. Does full-term pregnancy at young age protect women against breast cancer through hCG? // *Obstet Gynecol.* 2000. 96 783-786.
210. Regelson W.. Have we found the "definitive cancer" biomarker? // *Cancer* 1995 76:1299-301.
211. Reshef E., Lei Z.M., Rao C.V., Pridham DD., Chegini N., Luborsky JI. The presence of gonadotropin receptors in nonpregnant human uterus, human placenta, fetal membranes, and decidua. // *J Clin Endocrinol Metab.* 1990. 70 421-430.
212. Reyes F. L., Winter J.S.D., Faiman C Pituitary gonadotropin function during human pregnancy: Serum FSH and LH levels before and after LHRH administration // *J Clin Endocrinol Metab* 1976 42 590-92
213. Richardson GS, Scully RF, Nikrui N, Nelson JH., Jr. Common epithelial cancer of the ovary (2). // *N Engl J Med* 1985. 312 474-483
214. Richart RM. Cervical intraepithelial neoplasia. // *Pathol Annu.* 1982. 8:301-328.
215. Rodriguez GC., Berchuck A., Whitaker R.S., Schlossman D., Clarke-Pearson D.I., Bast R.C. Jr.: Epidermal growth factor receptor expression in normal ovarian epithelium and ovarian cancer. II. Relationship between receptor expression and response to epidermal growth factor. // *Am J Obstet Gynecol.* 1991. 164(3):745-50.
216. Rose PG., Piver MS., Tsukada Y., Lau TS. Metastatic patterns in histologic variants of ovarian cancer: an autopsy study. // *Cancer.* 1989 64. 1508-1513.
217. Rosen S.W., Weintraub B.D. Fictopic production of the isolated a subunit of the glycoprotein hormones: A quantitative marker in certain cases of cancer. // *N Engl J Med.* 1974. 290(26): 1441-1447
218. Rosenberg S.A. Karnofsky Memorial Lecture. The immunotherapy and gene therapy of cancer. // *J. Clin. Oncol* 1992 10 180-199.
219. Russell P., Kurman R.J. Surface epithelial-stromal tumors of the ovary // eds Blaustein's pathology of the female genital tract. 4th ed. New York. 1994. 705-782

220. Russo III., Russo J. Hormonal Approach to Breast Cancer Prevention // *Journal of Cellular Biochemistry Supplement* 2000. 341-6.
221. Russo IH., Russo JJ. Role of hCG and inhibin in breast cancer. // [Review] *Int J Oncol.* 1994. 4. 297-306.
222. Ryu K.S., Chang I.J., Ji T.H. Molecular mechanism of LH/CG receptor activation // *Mol. Cell. Endocrinol.* 1996. 125 93-100.
223. Saccuzzo Beebe J., Mountjoy K., Krzesicki RF., Perini F., Ruddon RW. Role of disulfide bond formation in the folding of human chorionic gonadotropin β subunit into an $\alpha\beta$ dimer assembly-competent form. *J Biol Chem* 1990; 265:312-17
224. Sairam MR. Deglycosylation of ovine pituitary lutropin subunits: Effects on subunit interaction and hormone activity.// *Arch Biochem Biophys.* 1980.204 (1).199-206
225. Saito T., Kuss I., Dworacki G., Gooding W., Johnson J. T., Whiteside T. I. Spontaneous *ex vivo* apoptosis of peripheral blood mononuclear cells in patients with head and neck cancer. // *Clin. Cancer Res.* 1999. 5. 1263-1273.
226. Sakaguchi S., Sakaguchi N., Asano M., Itoh M., Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. // *J. Immunol.* 1995. 155. 1151-1164.
227. Salehi M., Bravo-Vera R., Sheikh A., Gouller A., Poretsky L. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: what is the role of obesity? // *Metabolism.* 2004. 53(3). 358-76.
228. Saller B., Clara R., Spoettl G., Siddle K., Mann K. Testicular cancer secretes intact human choriogonadotropin (hCG) and its free beta-subunit: evidence that hCG (+hCG-beta) assays are the most reliable in diagnosis and follow-up. // *Clin Chem.* 1990 36(2):234-9.
229. Santin AD., Ravaggi A., Bellone S., Pecorelli S., Cannon M., Parham GP., Hermonat PL., Tumor-infiltrating lymphocytes contain higher numbers of type 1 cytokine expressors and DR+ T cells compared with lymphocytes from tumor draining lymph nodes and peripheral blood in patients with cancer of the uterine cervix // *J Reprod Immunol.* 2003. 49(1). 6-13.

230. Scheffner M., Münger K., Byrne JC, Howley PM. The state of p53 and retinoblastoma genes in human cervical carcinoma cell lines. // *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991 88:5523-5527.
231. Schiffman MH., Haley NJ, Felton JS, Andrews AW., Kaslow RA, Lancaster WD, Kurman RJ., Brinton LA., Iannom IB., Hoffmann D. Biochemical epidemiology of cervical neoplasia: measuring cigarette smoke constituents in the cervix // *Cancer Res* 1987. 47:3886-3888.
232. Schneider V., Kay S., Lee HM. Immunosuppression as a high-risk factor in the development of condyloma acuminatum and squamous neoplasia of the cervix // *Acta Cytol* 1983. 27:220-224
233. Schoell W. M. Epidemiology and biology of cervical cancer // *Semin. Surg Oncol*. 1999. 16. 3. 203-11
234. Scron-Ferr M., Jaffe R. B the fetal adrenal gland. // *J Annual Review of Physiology* 1981. 43:141-162.
235. Shao K., Sathyamangalam V. Balasubramanian, Carliin M.Pope, Om P. Bahl. Effect of individual N-glycosyl chains in the β -sbunit on the conformation of human choriogonadotropin // *Molecular and Cellular Endocrinology*. 1998. 146. 1-2 39-48
236. Sheaff MT., Martin JL., Badenoch DF., et al. β -hCG as a prognostic marker in adenocarcinoma of the prostate // *J Clin Pathol*. 1996. 49:329-32.
237. Sheu BC., Hsu SM., Ho HN., Lin RH, Torgn PI., Huang SC. Reversed CD4/CD8 ratios of tumor-infiltrating lymphocytes are correlated with the progression of human cervical carcinoma // *Gynecol Oncol* 1994. 52(1). 39-43.
- 238 Shimizu Y., Kamoi S., Amada S, Hasumi K Akiyama F., Silverberg SG. Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma. I Prognostic significance of histopathologic features--problems involved in the architectural grading system. // *Gynecol Oncol* 1998 70(1) 2-12.
- 239 Silverberg SG. Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal // *Int J Gynecol Pathol*. 2000. 19(1). 7-15.
240. Somasundaram R, Jacob L., Swoboda R, Caputo I., Song H, Basak S, Monos D, Peritt D., Marincola F., Cai D, Birebent B., Bloome E., Kim J, Bereneci K, Mastrangelo M., Herlyn D Inhibition of cytolytic T lymphocyte proliferation by

- autologous CD4⁺/CD25⁺ regulatory T cells in a colorectal carcinoma patient is mediated by transforming growth factor- β . // *Cancer Res.* 2002. 62. 5267-5272
241. Spiessl B., Beahrs OH, Hermanek P. Ovary. // *TNM atlas*. 3rd ed Berlin, Germany Springer-Verlag. 1989. 198-206
242. Srivastava P., Russo III., Russo JJ Chorionic gonadotropin inhibits rat mammary carcinogenesis through activation of programmed cell death. // *Carcinogenesis* 1997. 18 1799-808.
243. Stenman UH., Alfthan A hCG determinations: what does the clinician need and what can the laboratory provide? // *Proc UK NEQAS Meeting 1*: 94-103. 1994.
244. Sugahara T., Pixley M.R., Minami S., Perlas L., Ben-Menahem D., Hsueh A J W., Boime I. Biosynthesis of a Biologically Active single Peptide Chain Containing the Human Common α and chorionic Gonadotropin β Subunits in Tandem. // *Proc Natl. Acad Sci USA*. 1995. 92 2041-2045.
- 245 Sutton GP., Brill L. Malignant papillary lesions of the endometrium. // *Gynecol Oncol*. 1987. 27. 294-304
246. Szturmowicz M., Slodkovska J., Zych J., Rudzinski P., Sakowinska-/akrzeska I. Frequency and clinical significance of beta subunit human chorionic gonadotropin expression in non-small cell lung cancer patients. // *Tumor Biol*. 1999. 20(2). 99-104.
247. Takahashi A., Kono K., Amemiya H., Iizuka H., Fujii H., Matsumoto Y Elevated caspase-3 activity in peripheral blood T cells coexists with increased degree of T-cell apoptosis and down-regulation of TCR ζ molecules in patients with gastric cancer. // *Clin. Cancer Res.* 2001. 7 74-80.
248. Talwar GP., Singh O., Pal R., Chatterjee N., Sahai P., Dhall K., Kaur J., Das SK., Suri S., Buckshee K A vaccine that prevents pregnancy in women. // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1994. 91. 8532-8536.
249. Tanaka YO., Yoshizako I., Nishida M., Yamaguchi M., Sugimura K., Itai Y Ovarian carcinoma in patients with endometriosis MR imaging findings. // *AJR Am J Roentgenol* 2000. 175 1423-1430.
250. Taylor, C.W The role of glycoproteins in transmembrane signalling. // *Biochem J* 1990. 272. 1-13.

251. Feasdale F., Adcock E.W. III, August C.S., Cox S., Battaglia F.C., Naughton M A Human chorionic gonadotropin: Inhibitory effect on mixed lymphocyte cultures // *Ginecol Invest* 1973 4(5-6): 263-9.
252. Torashima M, Yamashita Y, Matsuno Y, et al The value of detection of flow voids between the uterus and the leiomyoma with MRI. // *J Magn Reson Imaging* 1998 8:427-431.
- 253 Torre-Amione G., Beauchamp R.D., Koeppen H., Park B.H., Schreiber H., Moses H.L., Rowley D.A A highly immunogenic tumor transfected with a murine transforming growth factor type beta 1 cDNA escapes immune surveillance // *Proc Natl. Acad Sci. USA*. 1990. 87. 1486-1490.
- 254 Toth P, Li X., Lei ZM, Rao CV. Expression of human chorionic gonadotropin (hCG)/luteinizing hormone receptors and regulation of the cyclooxygenase-1 gene by exogenous hCG in human fetal membranes // *J Clin Endocrinol Metab* 1996. 81. 1283-1288.
255. Toth P., Li X., Rao CV, et al. Expression of functional human chorionic gonadotropin/human luteinizing hormone receptor gene in human uterine arteries. // *J Clin Endocrinol Metab*. 1994. 79. 307-315.
256. Toth P., Lukacs H., Hiatt FS, Reid KH., Iyer V., Rao CV. Administration of human chorionic gonadotropin affects sleep-wake phases and other associated behaviors in cycling female rats. // *Brain Res* 1994 654. 181-190.
257. Toth P., Rao CV. Direct novel regulation of cyclooxygenase and prostacyclin synthesis by human chorionic gonadotropin in the human amnion // *Trophoblast Res* 1993. 8. 503-514.
- 258 Trozzi PL., Stavens VC, Aldrich W, Powell J., Todd CW., Newman MJ, Effects of a beta-human chorionic gonadotropin subunit immunogen in patients with aqueous solution with advanced cancer. // *Clin Cancer Res*. 1997 3 (12). 2355-62
259. Trozzi P.L., Stevens V. C. Human chorionic gonadotropin as a target for cancer vaccines. // *Oncol Rep*. 1999. 6(1) 7-17
- 260 Tulppala M, Alfthan H, Stenman UH, Ylikorkala O. Absence of autoantibodies to human chorionic gonadotropin in women with a history of habitual abortion // *Fertility and Sterility*. 1992. 58. 946-949

261. Vaitukaitis J.L. Changing placental concentrations of human chorionic gonadotropins and its subunits during gestation. // *J Clin Endocrinol Metab* 1974 38(5) 755-60.
262. Van Beek Wp., Smets I A., Immelot P Increased sialic acid density in surface glikoprotein of transformed and malignant cells: A general phenomenon? // *Cancer Res* 1973 33. 92 -100.
263. Voorhis VBJ., Stovall DW Autoantibodies and infertility: a review of literature // *J Reprod. Immunol* 1997 33. 239-256
264. Wass M., McCann K , Bagshawe KD Isolation of antibodies to HCG/LH from human sera // *Nature* 1978 274. 368-370
265. Wagner BJ., Buck JI .. Seidman JD , McCabe KM Ovarian epithelial neoplasms radiologic-pathologic correlation // *RadioGraphics*. 1994 14. 1351-1374
266. Wang H , Lix Xie X., Lu WG , Ye DF , Chhen HZ., Cheng Q. Experimental study of apoptosis in T cells induced by ovarian carcinoma cells // *Life Sci* 2004 20 74(14) 1739-49.
267. Weintraub B.D., Rosen S W Ectopic production of the isolated β subunit of human chorionic gonadotropin. // *J Clin Invest* 1973. 52. 3135-3142.
268. Weiss NS., Cook I.S., Farrow DC , Rosenblatt KA. Ovarian cancer In Schottenfield D. Fraumeni JF, eds. // *Cancer epidemiology and prevention* 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1996. 1040
269. Weisshaar G., Hiyama J , Renwick A.G C Site-specific N-glycosylation of human chorionic gonadotrophin structural analysis of glycopeptides by one- and two-dimensional ^1H NMR spectroscopy. // *Glycobiology* 1991. 1. 393-404.
270. Willett GD , Kurman RJ Reid R., Greenberg M., Jenson AB , Lorincz AI Correlation of the histologic appearance of intraepithelial neoplasia of the cervix with human papillomavirus types: emphasis on low grade lesions including so-called flat condyloma. // *Int J Gynecol Pathol* 1989 8.18-25.
271. William R Moyle, Rebecca V Myers, Yanhong Wang, Yi Han, Win Lin, Glen I Kelly, Paul H ehrlich, SN Venkateswara Rao, Michael P Bernard. Functional homodimeric glycoprotein hormones: implications for hormone action and evolution // *Chemistry and Biology* 1998. 5 241-245

272. Williams JF., Davies H., Catt KJ., Pierce JG. Receptor-binding activity of highly purified bovine luteinizing hormone and thyrotropin and their subunits // *Endocrinology*. 1980. 89 (106):1353-1359.
273. Wingo PA., Tong T. Cancer statistics. // *CA Cancer J Clin*. 1995. 45. 8 30
274. Winkelstein W Jr. Smoking and cervical cancer -- current status: a review // *Am J Epidemiol*. 1990. 131:945-957.
275. Woo E.Y., Chu SC., Coletz J.J., Schlienger K., Yeh H., Coukos G., Rubin S.C., Kaiser L.R., June C.H. Regulatory CD4⁺ CD25⁺ T cells in tumors from patient with early-stage non-small cell lung cancer and late-stage ovarian cancer. // *cancer Res* 2001 61(12). 4766-72
276. Woo E.Y., Yeh H., Chu C.S., Schlienger K., Carroll R.G., Riley J.L., Kaiser I R., June C.H. Cutting edge: regulatory T cells from lung cancer patients directly inhibit autologous T cell proliferation. // *J. Immunol* 2002. 168. 4272-4276.
277. Woodward PJ., Sohacy R., Mezzetti IP., Jr Endometriosis: radiologic-pathologic correlation. // *RadioGraphics* 2001. 21. 193-216.
278. Wu H. et al. Structure of the human chorionic gonadotropin. A resolution from MHD analysis of the selenomethionyl protein. // *Structure* 1994. 2. 545-558.
279. Yang G., Mizuno M., Hellström K.E., Chen L. B7-negative versus B7-positive P815 tumor: differential requirements for priming of an antitumor immune response in lymph nodes. // *J. Immunol* 1997. 158. 851-858.
280. You W., Dainty I.A., Rose GS., Krivak T., McHale MT., Olsen CH., Elkas JC. Gynecologic malignancies in women aged less than 25 years. // *Obstet Gynecol* 2005. 105(6). 1405-9
281. Физиология человека. Под ред. Шмидта Р., Тевса Г. Издательство Мир. 1996. Т3 834-835.
282. Опухоли яичников Печасва И.Д Л. 1987 - 208.
283. Репродуктивная эндокринология. Москва. Мед. Под Ред. С.С К.Йена. Р.В. Джаффе 1998. 2. 391-395

284. Доброкачественные опухоли яичников М. Селезнева Н.Д., Железнов Б.И.
1982 -288