ბათუმის შოთა რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტი
განათლებისა და მეცნიერებათა ფაკულტეტი
ბიოლოგიის დეპარტამენტი

ირინა ნაკაშიძე

საშვილოსნოს ტანისა და სარძევე ჯირკვლის სიმსივნით დაავადებული ქალების ერითროციტური ჯგუფური ანტიგენური სისტემები (ABO; Rh-Hr; Kell; MN) და ზოგიერთი კლინიკო-პათოლოგიური მახასიათებლების ცვლილება აჭარის მოსახლეობის პოპულაციაში

ბიოლოგიის დოქტორის აკადემიური ხარისხის
მოსაპოვებლად წარმოდგენილი

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

სპეციალობა: ადამიანის პოპულაციების გენეტიკა

სამეცნიერო ხელმძღვანელები: ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორი,
პროფესორ ემერიტუსი, ა. დიასამიძე

ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორი,
თსუ, ზუსტ და საბუნებისმეტყველო
მეცნიერებათა ფაკულტეტის,
ბიოლოგიის დეპარტამენტის,
უჯრედული და მოლეკულური
ბიოლოგიის კათედრის გამგე,
სრული პროფ. ნ. კოტრიკაძე

ბათუმი - 2013

შინაარსი

შესავალი ---------- 6

Tavi I. literaturis mimoxilva

1.1. ერითროციტები ნორმაში; ერითროციტური ჯგუფური ანტიგენები (ABO, Rh-Hr, Kell და MN)---------- 14

1.1.1. სისხლის ABO სისტემის ერითროციტური ჯგუფური ანტიგენების ბიოლოგიური და კლინიკური მნიშვნელობა---------- 14

1.1.2. სისხლის Rh-Hr სისტემის ანტიგენები ---------- 25

1.1.3. სისხლის Kell სისტემის ანტიგენები---------- 28

1.1.4. სისხლის MN სისტემის ანტიგენები---------- 32

1.1.5. ერითროციტური ჯგუფური ანტიგენების კავშირი სხვადასხვა დაავადებასთან---------- 33

1.1.6. ერითროციტური ჯგუფური ანტიგენების კავშირი ავთვისებიან სიმსივნეებთან---------- 36

1.2. ქალის რეპროდუქციული სისტემის ორგანოების სიმსივნეების ეტიოლოგია---------- 39

1.3. გენები, რომლებიც მონაწილეობენ ნორმალური უჯრედების სიმსივნურ ტრანსფორმაციაში ---------- 45

1.4. ჰორმონები ნორმასა და სიმსივნური ტრანსფორმაციის დროს---------- 54

Tavi II. Kkvlevis obieqti da meTodebi

2.1. კვლევის ობიექტი---------- 63

2.2.ა. კვლევის მეთოდიკა---------- 63

2.2. ბ. სტატისტიკური მეთოდები---------- 63

2.3. ჰორმონების განსაზღვრის მეთოდი---------- 65

2. 4. ექსპერიმენტული მონაცემების სტატისტიკური დამუშავება ---------- 66

Tavi III. Eeqsperimentuli nawili

3.1. საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით (კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი) დაავადებული ქალების ერითროციტური ჯგუფური სისტემების გავრცელება აჭარის პოპულაციაში---------- 67

3.2. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით (კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი) დაავადებული ქალების ერითროციტური ჯგუფური სისტემების გავრცელება აჭარის პოპულაციაში---------- 90

3.3. აჭარის პოპულაციაში, საშვილოსნოს ტანისა და სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა ერითროციტური ჯგუფური ანტიგენების გავრცელება რეპროდუქციულ, მენოპაუზისა და პოსტმენოპაუზისასაკის ქალებში---------- 114

3.4. სასქესო და არასასქესო ჰორმონების რაოდენობის ცვლილება საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში აჭარის პოპულაციაში---------- 131

3.5. სასქესო და არასასქესო ჰორმონების რაოდენობის ცვლილება სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში აჭარის პოპულაციაში---------- 154

Tavi IV. daskvnebi---------- 187

Tavi V. gamoyenebuli literatura---------- 195

შემოკლებები

1. A – ანდროსტენდიონი
2. ALH - ატიპიური წილაკოვანი ჰიპერპლაზია
3. DHA – დეჰიდროანდროსტენდიონი
4. DHEA-S-დიჰიდროეპიანდროსტენდიონის სულფატი
5. DHT – დეჰიდროსტენდიონი
6. E2 – ესტრადიოლი
7. ER – ესტროგენის რეცეპტორი
8. Er α – ესტროგენის რეცეპტორი ალფა
9. ER β – ესტროგენის რეცეპტორი ბეტა
10. ER - დადებითი - ესტროგენის რეცეპტორ დადებითი
11. ER - უარყოფითი - ესტროგენის რეცეპტორ უარყოფითი
12. FUT1 - გალაქტოზიდ -2 - α –L -ფუკოზილტრანსფერაზა 1
13. FUT2 - გალაქტოზიდ -2 - α –L -ფუკოზილტრანსფერაზა 2
14. fT4– თავისუფალი თიროქსინი
15. HER2/neu - ადამიანის ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი 2
16. IGF – ინსულინის ზრდის ფაქტორი
17. LFS - Li-Fraumeni-ის სინდრომი
18. LCIS - წილაკოვანი კარცინომა in situ
19. PRA – პროგესტერონის რეცეპტორი ალფა
20. PRB – პროგესტერონის რეცეპტორი ბეტა
21. P – პროგესტერონი
22. p53 - ცილა 53 (სიმსივნის სუპრესორული ცილა)
23. PRL – პროლაქტინი
24. SNP - ცალკეული ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმი
25. T - ტესტოსტერონი

26. TH - თირეოიდული ჰორმონი
27. TSH – თირეოტროპული ჰორმონი
28. T3 – ტრიიოდთირონინი
29. TRH – თირეოტროპინ – რილიზინგ ჰორმონი
30. TMB – ტეტრამეთილბენზამიდი

შესავალი

პრობლემის აქტუალობა

ცნობილია, რომ სისხლის ერითროციტური ABO და Rh სისტემები წარმოადგენენ ყველაზე მნიშვნელოვან სისტემებს და დაკავშირებული არიან ტრანსფუზიურ (Walter *et al.* 2000; Khattak *et al.* 2008) და ტრანსპლანტოლოგიურ მედიცინასთან. უფრო მეტიც, არსებობს კავშირი სისხლის ჯგუფებსა და ადამიანის ზოგიერთ პათოლოგიურ დაავადებებს (ონკოლოგიური დაავადებები) შორის (Akhigbe *et al.* 2009). შესაბამისი გამოკვლევებით ნაჩვენებია, რომ სისხლის ჯგუფური ანტიგენების შეცვლილი ექსპრესია დაკავშირებულია სიმსივნეებისადმი წინასწარ განწყობასა და სიმსივნის მეტასტაზირებასთან (Nakagoe *et al.* 2001). ამგვარად, სისხლის ჯგუფებთან დაკავშირებული კვლევები მნიშვნელოვანია მედიკო-ბიოლოგიური თვალსაზრისით (Guzman *et al.* 2009).

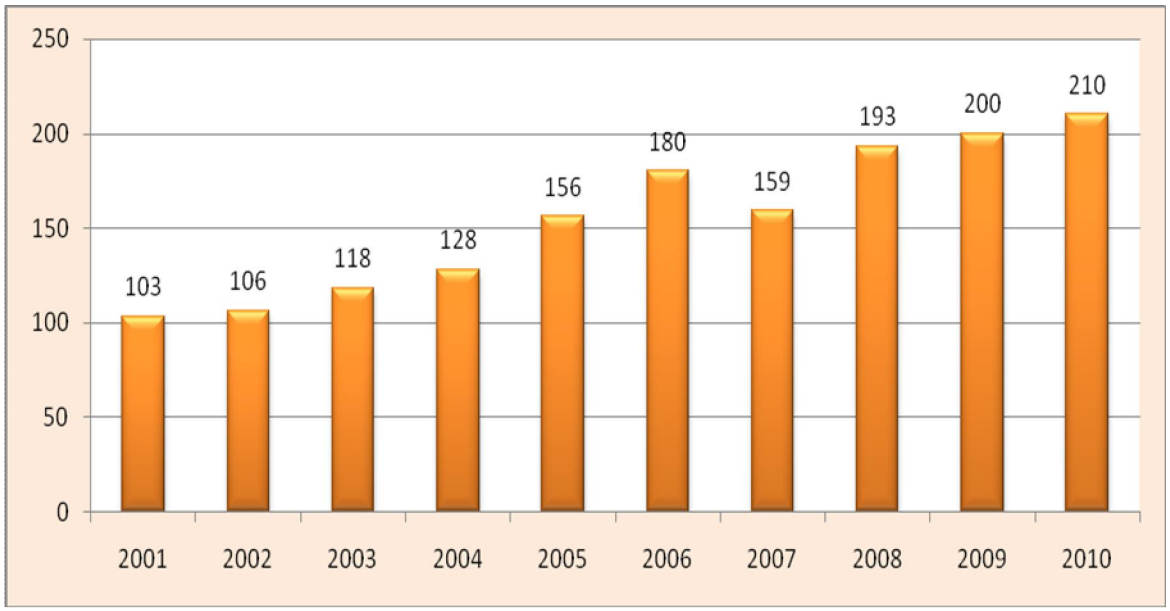
ქალების ონკოლოგიური დაავადებებიდან განსაკუთრებულ ყურადღებას იმსახურებს საშვილოსნოს ტანისა და სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეები. აღსანიშნავია, რომ ორივე ტიპის სიმსივნე ფართოდაა გავრცელებული მსოფლიოში და პირველი ადგილი უჭირავს ქალის რეპროდუქციული სისტემის ორგანოების ონკოლოგიურ დაავადებათა შორის. ცნობილია ისიც, რომ საქართველოში ქალის რეპროდუქციული სისტემის სიმსივნეებს შორის პირველ ადგილზეა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნე, ხოლო რაც შეეხება საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეს, ეს უკანასკნელი საშვილოსნოს ყელისა და საკვერცხეების კიბოს შემდეგ იკავებს მე-3 ადგილს. აღნიშნული სიმსივნეები, ასევე, ფართოდ არიან გავრცელებული აჭარის რეგიონშიც (სურ. 1.ა; სურ. 2.ა). კერძოდ, აჭარის ონკოლოგიური ცენტრის მონაცემების მიხედვით 2001 წელს დაფიქსირებული იქნა სულ 103 საშვილოსნოს ტანის სიმსივნვის შემთხვევა, 2010 წლისათვის აღნიშნული სიმსივნეებით დაავადებულთა რაოდენობა 2-ჯერ გაიზარდა (210 შემთხვევა). რაც შეეხება ავთვისებიანი სიმსივნეების ახალ შემთხვევებს, წელიწადში ახალი შემთხვევების რაოდენობა 2004 წელს გაიზარდა 28 პაციენტით, 2005 -ში 32 პაციენტით და 2007-ში 28 პაციენტით (სურ.1.ბ.).

რაც შეეხება სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებს, უნდა აღინიშნოს, რომ აღნიშნული პათოლოგიის გავრცელების სიხშირე იზრდება 2001 წლიდან 2010 წლამდე (სურ.2.ა). 2001 წელს აჭარის ონკოლოგიურ ცენტრში წელიწადში დაფიქსირებული შემთხვევების საერთო რაოდენობამ მიაღწია 567-ს, ხოლო 2010 წლისათვის კი წელიწადში დაფიქსირებული შემთხვევების რაოდენობა შეადგენდა 871-ს. რაც შეეხება ახალ შემთხვევებს, მათი რაოდენობა მაქსიმალურია წინა წლებთან შედარებით (სურ.2.ბ).

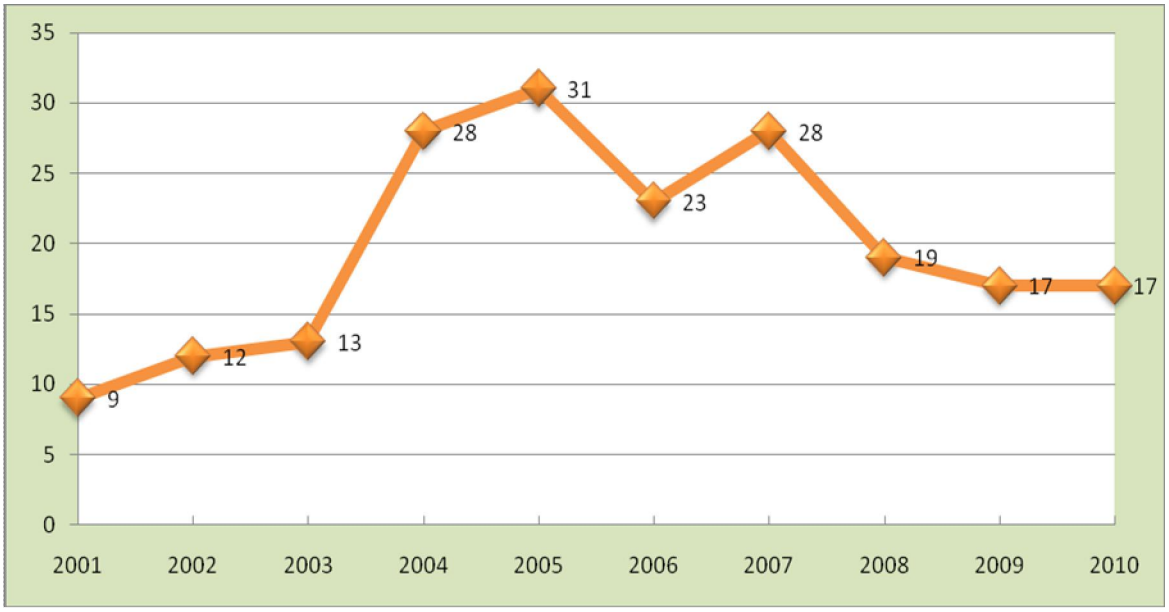
სარძევე ჯირკვლისა და საშვილოსნოს ტანის სიმსივნების ზრდის ტენდენცია მიუთითებს იმაზე, რომ აღნიშნული პათოლოგიების ადრეული დიაგნოსტიკა, პრევენცია კვლავაც აქტუალურია. აღნიშნული სიმსივნები მიეკუთვნებიან ჰორმონდამოკიდებულ სიმსივნეებს და შესაბამისად დაკავშირებული არიან ენდოკრინულ სისტემაში მიმდინარე ცვლილეებთან. აღნიშნული მიმართულებით საქართველოში არსებობს მრავალი კვლევა (თევდორაძე 2006; ტუფინაშვილი 2006; უჩანეიშვილი 2006), თუმცა მსგავსი მონაცემები არ მოიპოვება აჭარის რეგიონისათვის.

ამდენად, საშვილოსნოს ტანისა და სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების ერითროციტური ჯგუფური ანტიგენური სისტემების (ABO; Rh-Hr; Kell; MN) და ზოგიერთი კლინიკო-პათოლოგიური მახასიათებლების ცვლილების შესწავლა აჭარის პოპულაციაში ძალზე აქტუალურია.

გარდა ზემოთ აღნიშნულისა, თემის აქტუალობას განაპირობებს ისიც, რომ დღესდღეობით აღნიშნული ონკოლოგიური დაავადებები გაახალგაზრდავდა და ახალგაზრდა ქალების საკმაოდ დიდი რაოდენობა მოიცვა (ონკოლოგიური დაავადებები ასაკოვანი ადამიანების დაავადებად ითვლებოდა).



a.

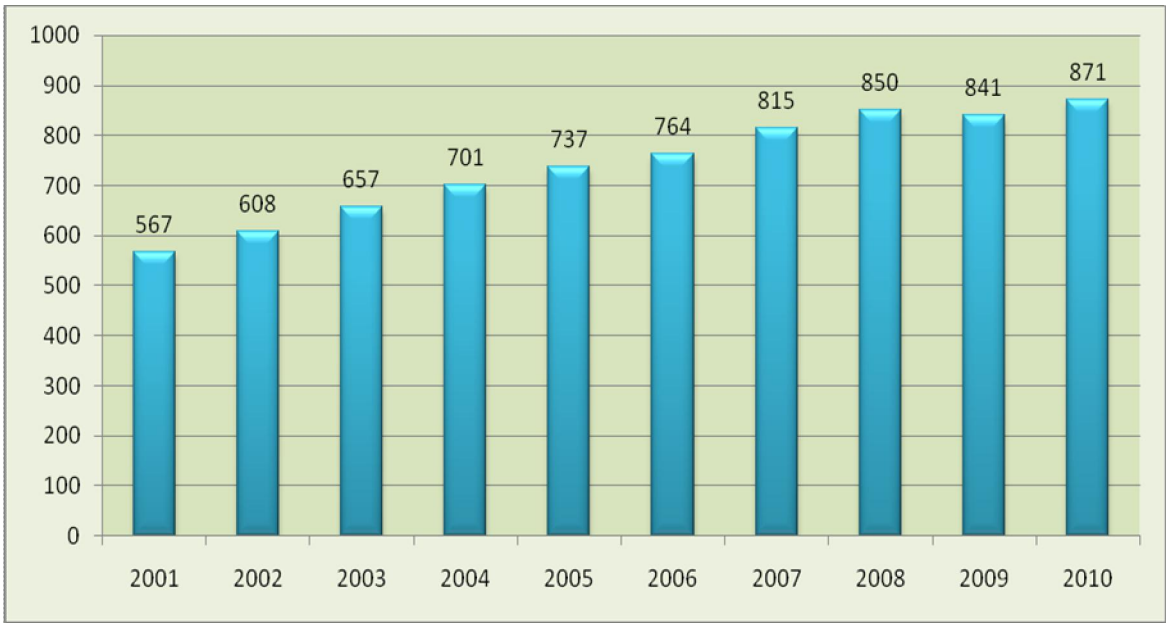


b.

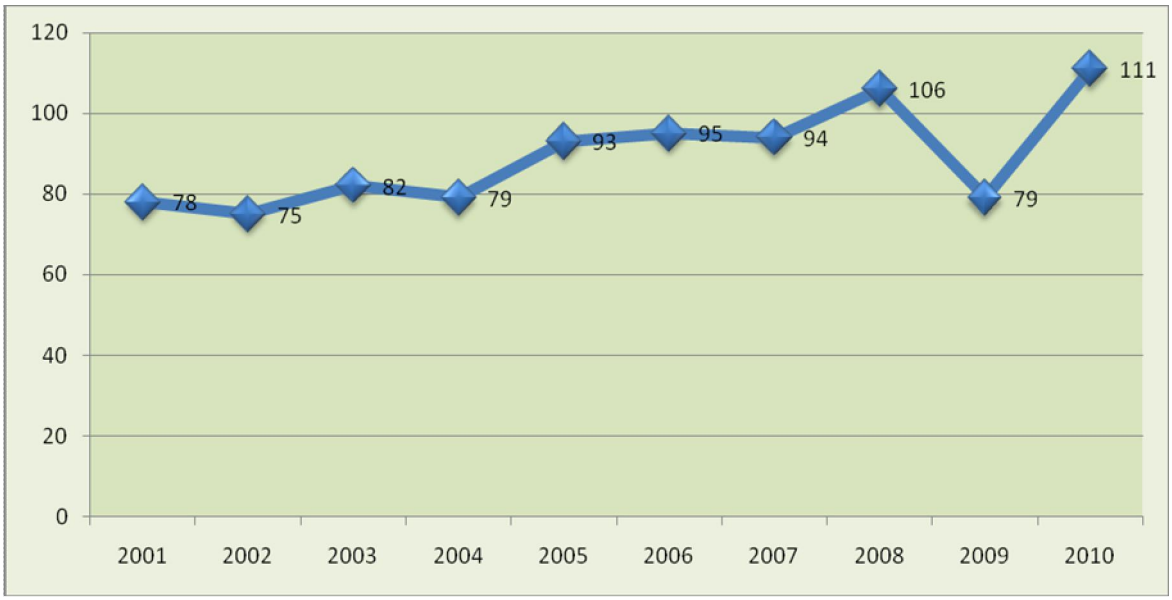
სურ.1. საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნის გავრცელება აჭარის პოპულაციაში (საარქივო მასალა)

ა. წელიწადში დაფიქსირებული შემთხვევების საერთო რაოდენობა

ბ. წელიწადში ახალი შემთხვევების რაოდენობა



ა.



სურ.2. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის გავრცელება აჭარის პოპულაციაში (საარქივო მასალა)

ა. წელიწადში დაფიქსირებული შემთხვევების საერთო რაოდენობა

ბ. წელიწადში ახალი შემთხვევების რაოდენობა

კვლევის მიზანი და ამოცანები:

ჩვენი სამუშაოს მიზანს წარმოადგენდა:

- შეგვესწავლა აჭარის პოპულაციაში ერითროციტური ჯგუფური სისტემების (ანტიგენების, ფენოტიპების, გენოტიპების, ჰაპლოტიპებისა და ალელების) გავრცელების სიხშირე რეპროდუქციული სისტემის (საშვილოსნოს ტანის და სარძევე ჯირკვლის) სიმსივნეებით დაავადებულ ქალებში.

- შეგვესწავლა აჭარის პოპულაციაში რეპროდუქციული, მენოპაუზისა და პოსტმენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანისა და სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულ ქალებში ჰორმონალური ჰომეოსტაზის ცვლილება.

- შეძლებისდაგვარად დაგვედგინა ურთიერთკავშირი ყველა ზემოთ ჩამოთვლილ პარამეტრსა და ჰორმონალური ჰომეოსტაზის ცვლილებას შორის რეპროდუქციულ, მენოპაუზისა და პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალებში.

აღნიშნული მიზნის მისაღწევად ჩვენს წინაშე დაისახა შემდეგი ამოცანები:

შეგვესწავლა:

- აჭარის პოპულაციაში სისხლის ABO სისტემის ფენოტიპებისა და ალელების გავრცელება საშვილოსნოს ტანისა და სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულ .ქალებში.
- აჭარის პოპულაციაში სისხლის Rh-Hr სისტემის ანტიგენების, ალელების, გენოტიპების, ფენოტიპებისა და ჰაპლოტიპების სიხშირე რეპროდუქციული სისტემის ორგანოების (საშვილოსნოს ტანი, სარძევე ჯირკვალი) სიმსივნეებით დაავადებულ ქალებში.
- სისხლის Kell სისტემის ფენოტიპებისა და ალელების ასოციაცია საშვილოსნოს ტანისა და სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებთან;
- აჭარის პოპულაციაში სისხლის MN სისტემის ფენოტიპებისა და ალელების გავრვცელება საშვილოსნოს ტანისა და სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულებში.

შეგვესწავლა:

- შეგვესწავლა აჭარის პოპულაციაში სასქესო სტეროიდული ჰორმონების (ესტრადიოლის, პროგესტერონის, ტესტოსტერონის) რაოდენობრივი ცვლილება საშვილოსნოს ტანის და სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულ ქალებში რეპროდუქციულ, მენოპაუზისა და პოსტმენოპაუზის პერიოდში, რამეთუ აღნიშნული პათოლოგიების განვითარებას ქალის ცხოვრების სხვადასხვა პერიოდში სხვადასხვა მექანიზმი უნდა ედოს საფუძვლად.
- არასასქესო გონადოტროპული – ფოლიკულომასტიმულირებელი (FSH) და მალუთეინიზებელი (LH) ჰორმონების რაოდენობის ცვლილება, როგორც რეპროდუქციული ასევე მენოპაუზის და პოსტმენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში.
- ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციონალური მდგომარეობის მახასითებლების _ თირეოტროპული ჰორმონისა და თირეოიდული ჰორმონის - თიროქსინის (fT4 და T4) რაოდენობის ცვლილება სარძევე კირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულ ქალებში რეპროდუქციული, მენოპაუზის და პოსტმენოპაუზის პერიოდში, რამეთუ ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციონალური აქტივობა მჭიდროდ არის დაკავშირებული რეპროდუქციულ სისტემასთან.
- პროლაქტინის რაოდენობრივი ცვლილება სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში რეპროდუქციულ, მენოპაუზისა და პოსტმენოპაუზის პერიოდებში, რამეთუ აღნიშნული ჰორმონი გავლენას ახდენს თვით სარძევე ჯირკვლის ფუნქციონალურ მდგომარეობაზე.

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე:

პირველად იქნა შესწავლილი:

- აჭარის პოპულაციაში სისხლის ერითროციტური ჯგუფური ანტიგენური სისტემები (ABO; Rh-Hr; Kell; MN) საშვილოსნოს ტანისა და სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით (კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი) დაავადებული ქალების სისხლში.

- აჭარის პოპულაციაში სისხლის ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფების გავრცელების თავისებურებანი რეპროდუქციული, მენოპაუზისა და პოსტმენო-პაუზის ასაკის ქალებში.

- აჭარის პოპულაციაში ჰორმონული ჰომეოსტაზის ცვლილება რეპროდუქ-ციული სისტემის ორგანოების (საშვილოსნოს ტანი, სარძევე ჯირკვალი) სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში.

- პირველად იქნა გავლებული პარალელი აჭარის პოპულაციაში სისხლის ერითროციტური სისტემებისა (ABO, Rh-Hr, Kell, MN) და ჰორმონალური ჰომეოსტაზის ცვლილებას შორის, რათა შეძლებისდაგვარად გამოგვეკვეთა ავთვისებიანი და კეთილთვისებიანი სიმსივნეების განვითარებისადმი მიდრეკილი ქალები.

- შევეცადეთ დაგვედგინა აჭარის პოპულაციაში რომელი პერიოდისათვის (რეპროდუქციული, მენოპაუზა, პოსტმენოპაუზა) არის უფრო გამოხატული აღნიშნული ონკოლოგიური დაავადებები.

ნაშრომის თეორიული და პრაქტიკული მნიშვნელობა

წინამდებარე ნაშრომი წარმოადგენს ფუნდამენტური და გამოყენებითი კვლევის ერთობლიობას, მოიცავს დასაბუთებულ ექსპერიმენტულ შედეგებს, რომლებსაც არსებითი მნიშვნელობა აქვთ როგორც მედიკო-ბიოლოგიური მეცნიერებისათვის, ასევე სამედიცინო პრაქტიკისათვის. ჩატარებულმა გამოკვლევებმა საშუალება მოგვცა გამოგვევლინა აჭარის პოპულაციაში რეპროდუქციული სისტემის ორგანოების სიმსივნეებით დაავადებულ ქალებში სიმსივნური დაავადებებისადმი მგრძნობიარე ანტიგენები, ფენოტიპები, ჰაპლო-ტიპები და ალელები. ჰორმონული ჰომეოსტაზის ცვლილების შესწავლამ საშუალება მოგვცა აღნიშნულ ონკოლოგიურ ავადმყოფებში გამოვლენილიყო შესაძლო კავშირები ერითროციტურ ჯგუფურ ანტიგენებთან მიმართებაშიც. აღნიშნული შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას, როგორც დამხმარე, ეფექტური სადიაგნოსტიკო საშუალება.

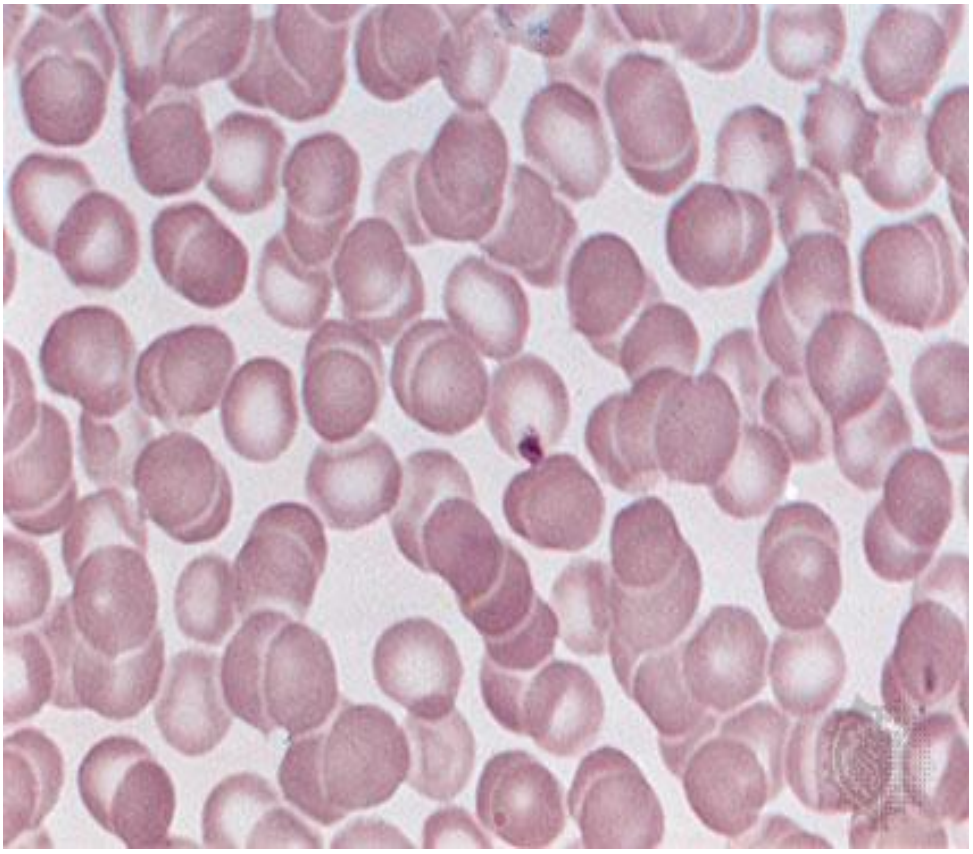
Tavi I. literaturis mimoxilva

1.1. ერითროციტები ნორმაში; ერითროციტური ჯგუფური ანტიგენები (ABO, Rh-Hr, Kell და MN)

1.1.1. სისხლის ABO სისტემის ერითროციტური ჯგუფური ანტიგენების ბიოლოგიური და კლინიკური მნიშვნელობა

ერითროციტები მაღალსპეციალიზირებული უჯრედებია, რომელთა ძირითად ფუნქციას წარმოადგენს ჟანგბადის გადატანა ქსოვილებში და ქსოვილების მეტაბოლიზმის შედეგად წარმოქმნილი ნახშირორჟანგისა და პროტონების მოშორება (Chang 1957; Chang *et al.* 2012). ერითროციტებს ადამიანის სისხლის უჯრედებს შორის ყველაზე მარტივი სტრუქტურა გააჩნიათ: ისინი წარმოადგენენ მემბრანით გარშემორტყმულ ჰემოგლობინის ხსნარს. ჰემოგლობინი ერითროციტების უჯრედშიდა ცილების 98%-ს შეადგენს. სისხლის წითელ უჯრედებს არ გააჩნიათ უჯრედშიდა ორგანელები: ბირთვი, მიტოქონდრიები, ლიზოსომები ან გოლჯის აპარატი (Cohen 1982; Blood Cell).

ერითროციტებს გააჩნიათ ორმხრივ ჩაზნექილი დისკოს ფორმა, მათი დიამეტრი 8 მკმ-ია. მათ ასევე გააჩნია დრეკადი მემბრანა და შესაბამისად შესწევთ დეფორმაციის უნარი, რაც თავის მხრივ განპირობებულია ერითროციტების მემბრანის ციტოჩონჩხის ცილების ურთიერთქმედებით (Duhm and Gerlach 1978) (სურ. 3). ერითროციტების პლაზმური მემბრანა შედგება ლიპიდური ბიშრისაგან, რომლის შემადგენლობაში შედის სხვადასხვა ინტეგრალური და პერიფერიული ცილები, გლიკოლიპიდები და გლიკოპ-ეპტიდები (Foder and Scharft 1981). ერითროციტების მემბრანა შედგება სპექტრინისა და აქტინის მსგავსი ცილებისაგან, რომლებიც ანიჭებენ მემბრანას გარკვეულ დრეკადობას. მიჩნეულია, რომ ეს ორი ცილა წარმოქმნის აქტინ-მიოზინის მსგავს სტრუქტურას, რის გამოც მემბრანის შიგნითა მხარეზე წარმოიქმნება ბადე, რომელიც უზრუნველყოფს მემბრანის ელასტიურობას (Freedman 1983).



სურ. 3. ერითროციტები (ნორმოციტები) (Шиффман 2000)

ერითროციტების რაოდენობა არათანაბარია სქესის მიხედვით: ჯანმრთელი მამაკაცის 1 მკლ სისხლში 4,6-6,2 მილიონი ერითროციტია, ხოლო ქალებში ეს მაჩვენებელი 4,2-5,4 მილიონს აღწევს. ცირკულაციაში მყოფი სისხლი ჯამში 2,5×1013 ერითროციტს შეიცავს. ერითროციტის სიცოცხლის ხანგრძლივობა 120 დღეს შეადგენს. დღის განმავლობაში მათი 1% იცვლება – 1 წმ-ის განმავლობაში 2 მილიონი წითელი უჯრედი ჩანაცვლდება. ახალ წითელ უჯრედებს ჯერ კიდევ გააჩნიათ რიბოსომები და ენდოპლაზმური ბადის ელემენტები – მათ რეტიკულოციტები ეწოდებათ. ისინი სისხლის წითელი უჯრედების 1%-ს შეადგენენ (Laksmipathi 2009). ერითროციტების წარმოქმნა (ერითროპოეზი) ერითროპოეტინით რეგულირდება. იგი 166 ამინომჟავური ნაშთის შემცველი გლიკოპროტეინია, მოლეკულური წონით 34 kD. ერითროპოეტინი უმთავრესად თირკმელებში სინთეზირდება. მისი ფუნქციაა, შეინარჩუნოს ერითროციტული

მასის ძირითადი ცვლა (იმისდა მიხედვით, როგორია ორგანიზმის მოთხოვნა O_2 – ის მიმართ).

გამოვლენილ იქნა ერითროციტების წინამორბედი უჯრედების ორი ტიპი: ერითროპოეტინთან მორეაგირე აალებადი ერთეული - ერითროიდი და ერითროციტის უფრო გვიანდელი წინამორბედი, რომელსაც კოლონიის წარმომქმნელი ერითროიდები ეწოდებათ. ეს უკანასკნელი დასაწყისს აძლევს პროერითრობლასტს – ერითროიდული უჯრედის ყველაზე ადრეულ წინამორბედს. 4-5 მიტოზური გაყოფისა და სათანადო მორფოლოგიური ცვლილებების შემდეგ პროერითრობლასტი გარდაიქმნება უბირთვო ერით–როციტად, რომელიც ცირკულირებს პერიფერიულ სისხლში 90-120 დღის განმავლობაში, შემდეგ კი ელიმინირდება ელენთაში ან რეტიკულოენდოთელური სისტემის სხვა სტრუქტურებში (Шиффман 2000).

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, მომწიფებულ ერითროციტებს არა აქვთ ბირთვი, რიბოსომული აპარატი, მიტოქონდრიები, არ შეუძლიათ განახორციელონ ნუკლეინის მჟავებისა და ლიპიდების სინთეზი. თუმცა რეტიკულოციტები ძალიან აქტიური ცილის სინთეზით ხასიათდებიან. რეტიკულოციტები სისხლის ცირკულაციაში მოხვედრისას 24 საათის განმავლობაში თანდათანობით კარგავენ უჯრედშიდა ორგანელებს (რიბოსომებს, მიტოქონდრიებს და ა.შ.) (Chasis *et al.* 1989), გარდაიქმნებიან ერითროციტებად და კარგავენ ცილის სინთეზის უნარს, თუმცა მეტაბოლურად მაინც აქტიურები რჩებიან: ნორმაში ერითროციტის ენერგიის ერთადერთ წყაროს გლუკოზა წარმოადგენს. გლუკოზის გარეშე ერითროცოტები კვდებიან (Шиффман 2000), რის გამოც ადგილი აქვს მეტჰემოგლობინისა და დაჟანგული გლუტათიონის დაგროვებას. ენერგიას მოკლებული ერითროციტი გადაიქცევა ექინოციტად, სფეროციტად, რის შემდგომაც განიცდის ოსმოსურ ლიზისს (Gardos 1959). ერითროციტები ფლობენ სხვადასხვა სუბსტრატების მეტაბოლიზმის უნარსაც. კერძოდ: ჰექსოზის, ფრუქტოზის, ლაქტოზის, გალაქტოზის (Gardos 1959) ერითროციტებს აქვთ უნარი, აგრეთვე, ენერგია აწარმოონ ნუკლეოზიდებისაგან. ერითროციტები შეიცავენ ფერმენტებს, რომლებიც აკატალიზებენ გარკვეული ნუკლეოტიდებისა და ნუკლეოზიდების გარდაქმნას (Giblett *et al.* 1982).

ერითროციტების ენერგეტიკული შესაძლებლობები დაკავშირებული არის ფერმენტ - გლუკოზო-6-ფოსფატდეჰიდროგენაზას აქტივობასთან. უჯრედების მომწიფებასთან ერთად გლუკოზო-6-ფოსფატდეჰიდროგენაზას აქტივობა მცირდება, ხოლო დაბერებულ ერითროციტებში საერთოდ არ ფიქსირდება (Piomelli *et al.* 1986).

არსებობს სხვადასხვა მონაცემი იმის შესახებ, რომ სისხლის წითელ უჯრედებს მრავალი ფუნქციური შესაძლებლობა გააჩნიათ. მათ ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ფუნქციას წარმოადგენს ის, რომ ისინი მონაწილეობენ სხვადასხვა ნივთიერებების ადსორბციის პროცესში (Siegel and Liu 1981). გარდა ამისა, ერითროციტები გარკვეულ როლს თამაშობენ ორგანიზმის იმუნურ სისტემაში. ცნობილია, რომ ერითროციტების მემბრანის საშუალებით გადაიტანება სხვადასხვა ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებები, აგრეთვე ინფექციის გამომწვევი აგენტები (Гурцкая 1999). არსებობს მონაცემები იმის შესახებაც, რომ ერითროციტებს აქვთ უნარი მოახდინონ სხვადასხვა ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების მეტაბოლიზმი (Гурцкая 1999). გარდა ამისა, ცნობილია, რომ ერითროციტულ უჯრედებს შორის არსებობს უჯრედშორისი კავშირები-~საკონტაქტო სისტემები~. უჯრედებს შორის კავშირი ხორციელდება მემბრანის საშუალებით (Конев 1977). ერითროციტები აქტიურად მონაწილეობენ ანტიგენების, ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების, გლუკოკორტიკოსტეროიდების, ინფექციური ანტიგენებისა და წამლების ადსორბციასა და მეტაბოლიზმის პროცესში (Baranowska-Bosiacka *et al.* 2004). ერითროციტები ახორციელებენ ნუკლეოტიდებისა და ნუკლეოზიდების ტრანსპორტს, ანეიტრალებენ ლიპიდების ზეჟანგურ ჟანგვას და ახდენენ ლიზოსომური მემბრანის სტაბილიზაციას (Prasanna and Lorand 2000).

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

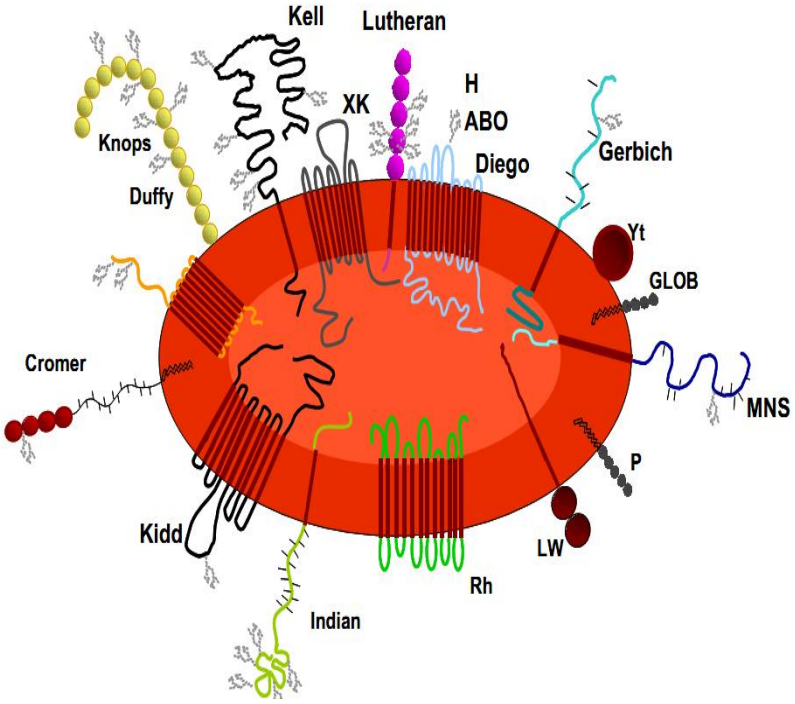
(Коротчев 1990). ერითროციტების ზედაპირზე პასიურად ადსორბირდებიან სისხლში არსებული ანტიგენების დიდი რაოდენობა. პრაქტიკულად ყველა აუტოიმუნური დაავადების დროს ერითროციტები წარმოადგენს ანტიგენის გადამტანს და იმუნური სისტემის სამიზნეს, რომლის წინააღმდეგ გამომუშავდება საკუთარი (აუტო) ანტისხეულები (Gray and Kleema 1983; Anderson *et al.* 1989).

ერითროციტების ზედაპირზე შეიძლება წარიმართოს სხვადასხვა ტიპის ანტიგენების ადსორბცია. მათ შორის აღსანიშნავია ე.წ. ინდივიდუალური სპეციფიკური ანტიგენები ალოანტიგენები. ისინი გენეტიკურად დეტერმინირებული სტრუქტურებია მათი დაჯგუფება განსაზღვრავს ორგანიზმის ბიოლოგიურ ინდივიდუალობას სახეობის შიგნით. ცნობილია, რომ ერითროციტების ზედაპირზე არსებობს ალოანტიგენების რამდენიმე მნიშვნელოვანი სისტემა: ერითროციტების ჯგუფური სისტემები (Daniels *et al.* 2004; Garratty *et al.* 2004; Bloodbook.Com 2005). ამჟამად მნიშვნელოვან პრობლემად რჩება ერითროციტებისა და პლაზმის ანტიგენების ერთობლიობა (Anderson *et al.* 1989).

ამრიგად, სისხლის სისტემა და იმუნური სისტემა წარმოადგენს ერთიან მთლიან სისტემას, როგორც სტრუქტურული, ასევე ფუნქციური თვალსაზრისით. აქედან გამომდინარე, სისხლის სისტემის გამოკვლევა მეტად საინტერესოა, როგორც ბიოლოგებისათვის, ასევე კლინიცისტებისათვის. ცნობილია, რომ სწორედ სისხლწარმომქმნელი სისტემა უზრუნველყოფს ორგანიზმს იმუნოკომპეტენტური უჯრედებით (Anderson *et al.* 1989).

ცნობილია ადამიანის ათეულობით სისხლის ჯგუფი, რომელთაგან ყველაზე კარგადაა შესწავლილი ერითროციტური ჯგუფური სისტემები: ABO, Rh, MN, Kell, Duffy (სურ. 4) (Hosseini-Maaf 2007; Sjoberg 2010). სისხლის ერითროციტური ჯგუფური ანტიგენები მონაწილეობენ მემბრანის სტრუქტურულ მთლიანობაში და ადჰეზიაში (Reid and Mohandas 2004; Storry and Olsson 2004; Daniels 2006). ცნობილია ისიც, რომ თითოეულ ჯგუფურ სისტემას გააჩნია სპეციფიკური ანტიგენები, კერძოდ ABO სისტემას A და B ანტიგენი (Hosoi 2008), Rh-Hr სისტემას - C, c, E, e და D ანტიგენები (Reid and Lomas-Francis 2004). რაც შეეხება MN სისტემას, ამ უკა-

ნასკნელს გააჩნია M და N ანტიგენი (Peter 2000-2009), ხოლო Kell სისტემას კი K და k ანტიგენი. რაც შეეხება Duffy სისტემას, ეს უკანასკნელი ხასიათდება Fy^a და Fy^b ანტიგენებით (Daniels 2002).



სურ. 4. სისხლის ერითროციტური ჯგუფური სისტემის (არასრული) ზოგადი სქემა (Sjöberg Wester 2010)

ცნობილია, რომ ABO სისტემის გენები მემკვიდრეობენ კოდომინანტური ფორმით. სისხლის ჯგუფური ალელები განსხვავდებიან ერთმანეთისგან ცალკეული ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმით ან გენის ცვლილებით, როგორიცაა გენის ნაწილობრივი დელეცია, მთლიანი დელეცია ან ჰიბრიდული წარმონაქმნები გენებს შორის (Blumenfeld *et al.* 2004; Storry and Olsson 2004). ABO სისხლის ჯგუფური სისტემა წარმოადგენს უმნიშვნელოვანეს სისტემას ტრანსფუზიურ (Pipatvanichkul *et al.* 2011) და ტრანსპლანტოლოგიურ პრაქტიკაში (Hosoi 2008). რაც შეეხება აღნიშნული სისტემის ქვეჯგუფებს, ისინი იძლევიან სუსტ რეაქციას ანტი-A და ანტი-B ანტისხეულებით მკურნალობის შემთხვევაში. ცნობილია ყველაზე დამახასიათებელი სუბჯგუფი - A3, რომელიც ნაპოვნია ტაილანდიელი მოსახლეობის დონორის სისხლში. ისინი ხასიათდებიან შერეული აგლუტინაციით. ვარაუდობენ, რომ

აღნიშნული გამოწვეული უნდა იყოს ABO გენის მე-7 ეგზონში მომხდარი მუტაციით. მუტაციები მე-7 ეგზონში აღმოჩენილია კიდევ სხვა 6 ალელის შემთხვევაშიც. რაც შეეხება მე-4 ეგზონს, ამ უკანასკნელის შემთხვევაში მუტაცია აღმოჩენილია 646T>A, 681G>A, 771C>T და 829G>A პოზიციაში. ერთ შემთხვევაში ნაჩვენებია ორმაგი მუტაციები 476C>T და 745C>T და ერთ შემთხვევაში ნაჩვენებია მუტაცია 476C>T პოზიციაში (Pipatvanichkul *et al.* 2011).

დადგენილია, რომ სისხლის ჯგუფების სიწმინდე დამოკიდებულია მიგრაციებზე, დაავადებებზე, რეპროდუქციულ შესაძლებლობებსა და გეოგრაფიაზე (Daniels *et al.* 2004; Reid and Lomas-Francis 2004; Garratty *et al.* 2005). მოლეკულები, რომლებიც განსაზღვრავენ ერითროციტური ჯგუფების სპეციფიკურობას, წარმოადგენენ გლიკოსფინგოლიპიდებს. რაც შეეხება ერითროციტურ ჯგუფურ ანტიგენებს, რომლებიც წარმოდგენილი არიან ეპითელურ უჯრედებში, წარმოადგენენ წყალში ხსნად გლიკოპროტეინებს (Watkins 1980). ორივე ფორმის მაკრომოლეკულები შეიცავენ საერთო ოლიგოსაქარიდულ ჯაჭვს. მათი ანტიგენური სპეციფიკურობა კი გამოწვეულია იმუნოდომინანტური შაქრების ნაშთებით: L-ფუკოზა (განსაზღვრავს H-სპეციპიურობას), N-აცეტილ-გალაქტოზამინი (განსაზღვრავს A სპეციფიურობას) და D-გალაქტოზა (განსაზღვრავს B სპეციფიურობას) (Clausen *et al.* 1985).

ABO სისტემაზე ჩატარებულმა გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ აღნიშნული სისტემის ანტიგენები ხასიათდებიან გავრცელების თავისებურებებით სხვადასხვა პოპულაციაში (Falusi *et al.* 2000; Akbas *et al.* 2003; Amin-ud-Din *et al.* 2004; Khan *et al.* 2004; Anees *et al.* 2005; Guleria *et al.* 2005; Kazunari *et al.* 2006; Khan *et al.* 2006; Khalid *et al.* 2006; Anees *et al.* 2007; Khan *et al.* 2009; Anees And Javad 2011).

ცნობილია, რომ სისხლის O(I) ჯგუფი ყველაზე მეტად გავრცელებულია აშშ-სა (Carraty *et al.* 2005) და დასავლეთ ევროპაში (Reid and Lomas-Francis 2004). სისხლის O ჯგუფის ყველაზე მაღალი სიხშირე დაფიქსირებულია ესპანურ პოპულაციაში. შემდეგ - ჩრდილოეთ ამერიკის ინდურ (55%) და შავ პოპულაციებში (50%) (egn. wikipedia.org). აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ცენტრალურ და სამხრეთ ამერიკის მკვიდრ მოსახლეობას შორის O გენის გავრცელების სიხშირე ძალიან მაღალია და

თითქმის 100 %-ს უახლოვდება. შემდეგ ადგილს იკავებს სისხლის A(II) ჯგუფი, ხოლო შედარებით ნაკლებადაა გავრცელებული B(III) ჯგუფი. რაც შეეხება AB(IV) ჯგუფს, მისი გავრცელების სიხშირე ყველაზე დაბალია (Nwauche and Ejele 2004). AB არის ყველაზე იშვიათი სისხლის ჯგუფებს შორის და ყველაზე მეტად გავრცელებულია იაპონიასა და ჩინეთში (egn. wikipedia.org) გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ A ჯგუფი დამახასიათებელია ცენტრალური აღმოსავლეთ ევროპისათვის. ისეთი ქვეყნებისათვის, როგორებიცაა ავსტრია, დანია, ნორვეგია და შვეიცარია პოპულაციის 45-50 % -ში იქნა დაფიქსირებული A ჯგუფის სისხლი. რაც შეეხება უკრაინელებსა და პოლონელებს, A ჯგუფის სისხლი დაფიქსირებული იქნა 40 %-ში. A გენის ყველაზე მაღალი სიხშირე ნაპოვნია მცირე პოპულაციებში (მონტანას ინდოელთა 80%-ში) (Dean 2005). რაც შეეხება B ჯგუფს, ეს უკანასკნელი არის შედარებით დამახასიათებელი ჩინელებისა და ინდიელებისათვის, ხოლო ნაკლებადაა დამახასიათებელი ევროპული ქვეყნებისათვის და ევროპული წარმოშობის ამერიკელებისათვის (დაახლოებით პოპულაციის 10 %-ია ნაპოვნი) (Encyclopedia Britannica 2002).

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ აფრიკული წარმოშობის ამერიკელებს შორის სისხლის ABO ჯგუფის მიხედვით O ჯგუფი გააჩნიათ 46%-ს, A ჯგუფი - 27%-ს, B ჯგუფი - 20%-ს და AB ჯგუფი - 4%-ს. დასავლეთ ევროპელებში O ჯგუფი გააჩნია - 46%-ს, A ჯგუფი 42%-ს, B ჯგუფი 9%-ს და AB ჯგუფი 3%-ს (Pramanik and Pramanik 2000; Adeyemo and Soboyejo 2006). რაც შეეხება ნიგერიის მაცხოვრებლებს, 50%-ს გააჩნია სისხლის O ჯგუფი, 22,9% - B ჯგუფი, 21,3 %-ს A ჯგუფი და 5,9%-ს - AB ჯგუფი (Bakare *et al.* 2006).

ABO სისტემის ანტიგენები პირველად აღმოჩენილი იქნა კ. ლანდშტაინერის მიერ 1900 წელს (Hossein-Maaf 2007; Hosoi 2008). ისინი წარმოადგენენ სისხლის წითელი უჯრედების მემებრანის ინტეგრალურ ნაწილს (Maxwell *et al.* 1981; Fauci *et al.* 2008; Koregol *et al.* 2010*)*. დადგენილია, რომ ABO სისტემის გენური ლოკუსი მოთავსებულია მე-9 ქრომოსომაზე და უკავია 9 q 34 პოზოცია (Daniels 2002; Daniels 2004; Hossein-Maaf 2007; Guzman *et al.* 2009; Carvalho *et al.* 2010). აღნიშნული სისტემა ხასიათდება ერითროციტების მემბრანაზე სამი ძირითადი ანტიგენის- A,B,H და პლაზმაში ბუნებრივი ჯგუფსპეციფიკური ანტი-A და ანტი-B ანტისხეულების

არსებობით (Yamamoto *et al.* 1995). ერითროციტების ზედაპირზე არსებული ჯგუფსპეციფიკური ნივთიერებები გლიკოპროტეინებია (Hossein-Maaf 2007). ABO-ის A და B ანტიგენი (Daniels *et al.* 2004) ქმნის 4 ფენოტიპს A, B, AB და O (Yip 2002). ცნობილია, რომ O ფენოტიპში არ სინთეზირდება A და არც B ანტიგენები (Daniels *et al.* 2004). აღნიშნული ანტიგენები, ერითროციტების გარდა, აღმოჩენილია პლაზმაში, ჯირკვლოვან უჯრედებსა და ადამიანის ქსოვილთა უმრავლესობაში, პლაცენტაში, კანის ეპითელიუმში, სხეულის სხვა ნაწილებში (Falusi 2000; Nakagoe *et al.* 2001; Jovanovic-Cupic *et al.* 2008); ექტოდერმული წარმოშობის ქსოვილებსა და ორგანოებში სისხლის ჯგუფური ანტიგენები აღმოჩენილია ეპიდერმულ შრეებში, თმის ფოლიკულებში, პირის ლორწოვანაში, მკერდის ჯირკვლის წილაკებში (Nakanuma *et al.* 1989; Sarafian *et al.* 1994). სისხლის ABO სისტემის სამი ალელიდან ორი კოდომინანტურია (A და B) და ერთი (O) რეცესიული ალელია (Nakanuma *et al.* 1989; Lalueza-Fox *et al.* 2008). A და B გენები განაპირობებენ კარბოჰიდრატულ სტრუქტურებს და დაკავშირებული არიან ერითროციტების მემბრანის გლიკოპროტეინებთან ან გლიკოლიპიდებთან. კარბოჰიდრატული ჯაჭვები ასინთეზირებენ გლიკოზილტრანსფერაზას აქტივობას (სურ. 5), ხოლო ფერმენტები კი აკატალიზებენ სპეციფიკური მონოსაქარიდული ნუკლეოტიდების გადატანას დონორული სუბსტრატიდან აქცეპტორულ სუბსტრატზე (Hosseini-Maaf 2007). ABO სისტემის ალელებიდან ყველაზე გავრცელებულია O ალელი. ყველაზე ხშირი O ჯგუფის ჰაპლოტიპებია O01 და O02, რომლებიც ერთმანეთისაგან განსხვავდებიან G ნუკლეოტიდის დელეციით 6 ეგზონის 261 პოზიციაში (Yamamoto 2004). ცნობილია, რომ O ალელი ასინთეზირებს არააქტიურ ფერმენტს, შედეგად მიიღება O ჯგუფი და H ანტიგენი (Schhenkel-Brunner 2000). დადგენილია, რომ O ჯგუფის მატარებელ ადამიანებში ადგილი აქვს სპეციფიკურ მუტაციას, რომლის პროდუქტს წარმოადგენს არაფუნქციური ფერმენტი. შედეგად H ანტიგენი რჩება შემდგომი ცვლილების გარეშე უჯრედის ზედაპირზე (Lalueza-Fox *et al.* 2008). H გენი, რომელიც აკონტროლებს H ნივთიერების სინთეზს მოთავსებულია მე-19 ქრომოსომაში (19 q 13.3) და წარმოადგენს ABO დამოუკიდებელ სისტემას (Schhenkel-Brunner 2000). H გენი შეიცავს 3 ეგზონს (5kb დნმ-ს) და აკოდირებს ფუკოზილტრანსფერაზას,

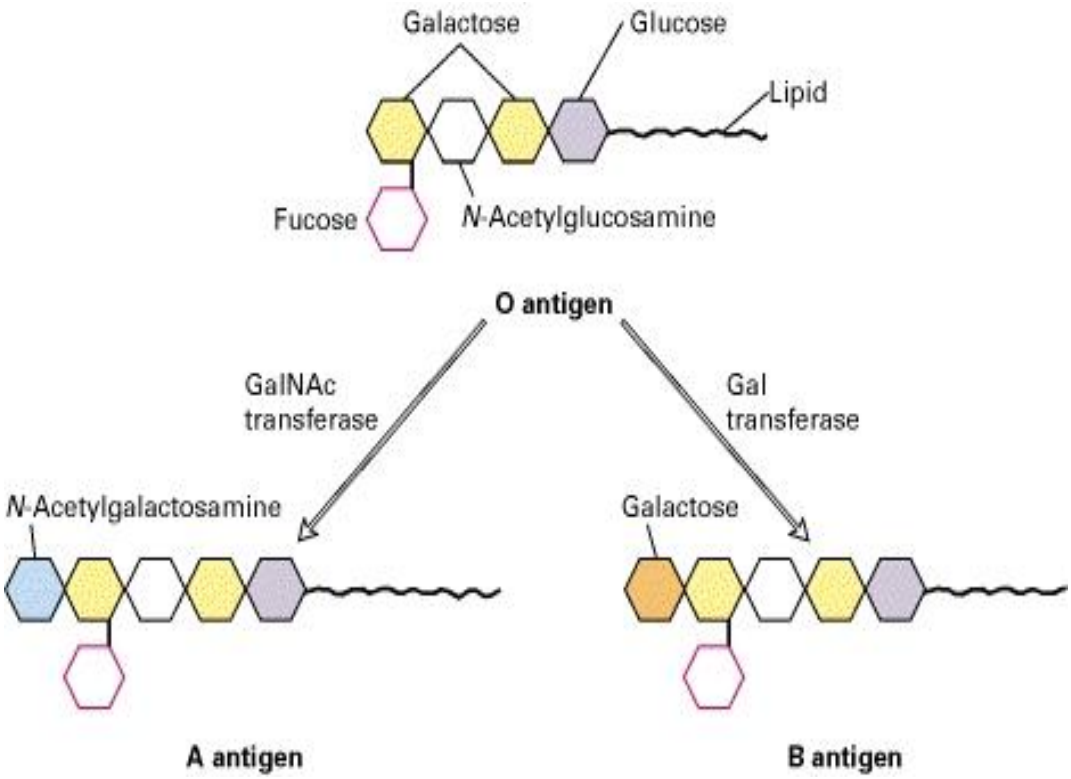
რომელიც განაპირობებს H ანტიგენის სინთეზს სისხლის წითელი უჯრედების ზედაპირზე (htt://en.wik-ipedia.org/wikiA-BO_blood_system).

ცნობილია, რომ სისხლის ABO სისტემის გენები პირდაპირ არ იწვევენ ანტიგენების სინთეზს. სისხლის ABO სისტემის ანტიგენების სინთეზს განაპირობებს გენის პროდუქტი – გლიკოზილტრანსფერაზა (სურ.5). სისხლის ABO სისტემის გენი შეიცავს 7 ეგზონს, რომელიც 28-688 ნუკლეოტიდის სიგრძისაა მე-6 და მე-7 გრძელი ეგზონებით (Lalueza-Fox *et al.* 2008). სისხლის ABO სიტემის გენების ანალიზმა უჩვენა, რომ ნუკლეოტიდების რაოდენობა ქმნის აღნიშნული სისტემის სხვადასხვა ჰაპლოტიპებს თანამედროვე ადამიანებში (Blumenfeld *et al.* 2004). A და B ალელები (A101 და B101) განსხვავდებიან 4 ამინომჟავით, რომლებიც ცვლილებებს განიცდიან 176, 235, 266 და 268 პოზიციებში, Arg176Gly, Gly 235 Ser, Leu 266Met და gly268 Ala (Chester and Olsson 2001; Watkins 2001). ცნობილია, რომ A გენი განაპირობებს a1,3N-აცეტილგალაქტოზამინტრანსფერაზას სინთეზს, ხოლო B გენი კი აკოდირებს a1,3-გალაქტოზილტრანსფერაზას სინთეზს (Sun *et al.* 2003; Hussein 2005). ცნობილია ასევე, რომ A ალელი აკოდირებს ფერმენტს, რომელიც აკავშირებს N-აცეტილგალაქ-ტოზამინს H ანტიგენთან. რაც შეეხება B ალელს, ეს უკანასკნელი განსხვავდება 4 ამინომჟავათი და აკოდირებს ფერმენტს, რომელიც იკავშირებს ასევე D-გალაქტოზას (Lalueza-Fox *et al.* 2008).

გამოკვლევების შედეგად დადგენილ იქნა წერტილოვანი მუტაციები A გენში, რომლებიც იწვევენ ცვლილებებს ამინომჟავეებში და შესაბამისად, ცვლიან გლიკოზილტრანსფერაზებს. ცნობილია, რომ გუანინის შეცვლა 261 პოზიციაში იწვევს ცილის ინაქტივაციას (Roubinet *et al.* 2004).

ABO სისტემის გენებს შორის ასევე გვხვდება ორი გენი: FUT1 და FUT2. ეს უკანასკნელნი აკოდირებენ a 1,2 ფუკოზილტრანსფერაზას, რათა წარიმართოს H ანტიგენის ბიოსინთეზი (Hossein-Maaf 2007). FUT1 აქტრიურია მეზოდერმული წარ-მოშობის ორგანოებში, მოიცავს ჰემოპოეტურ ქსოვილებს და პასუხისმგებელია H ან-ტიგენის სინთეზზე ერითროციტის უჯრედებში. FUT2 გენი კი აქტიურია ენტოდერ-მულ ორგანოებში და ასინთეზირებს H ანტიგენს (Oriol *et al.* 2000; Hossein-Maaf

2007). FUT1 და FUT2 გენები მჭიდროდ არიან დაკავშირებული მე-19 ქრომოსომასთან.



სურ. 5. სისხლის ABO ჯგუფური სისტემის ანტიგენების სინთეზი (1990, *Trends Biochem*)

1.1.2. სისხლის Rh-Hr სისტემის ანტიგენები

სისხლის ერითროციტური ABO და Rh სისტემები წარმოადგენენ ყველაზე კარგად შესწავლილ გენეტიკურ მარკერებს ადამიანებში (Enosolease and Bazuaye 2008). აღნიშნული ანტიგენები აქტიურად გამოიყენება პოპულაციების გენეტიკური კვლევისა და საკამათო სამედიცინო საკითხების გადაჭრის დროს (Enosolease and Bazuaye 2008). ცნობილია, რომ Rh სისტემა მონაწილეობს უჯრედში მიმდინარე სხვადასხვა პროცესში და აუცილებელია მემბრანის სტაბილურობისათვის. უჯრედში Rh სისტემის ანტიგენების შემცირებული რაოდენობა ცვლის უჯრედის მორფოლოგიას და, შესაბამისად, მცირდება უჯრედის სიცოცხლის ხანგრძლივობა (Denomme 2004).

RH სისტემა წარმოადენს ყველაზე პოლიმორფულ სისტემას ადამიანებში (Neil and Reid 2000). Rh სისტემის ლოკუსი მოთავსებულია პირველი ქრომოსომის მოკლე მხარზე (1 p36.1-p34-3) (Prager 2007). ცნობილია სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფებს შორის ჩატარებული გამოკვლევების შედეგები. აღმოჩნდა, რომ Rh დადებითი (RhD+) სისხლის ჯგუფი უფრო გავრცელებულია, ვიდრე Rh უარყოფითი (RhD-) (Falusi 2000; Nwauche and Ejele 2004).

თანამედროვე ნომენკლატურის მიხედვით Rh-Hr სისტემა აერთიანებს 49 ანტიგენს და ყველაზე ფართო სპექტრის მატარებელია სისხლის 29 ჯგუფურ სისტემას შორის (Flegel and Wagner 2003; Flegel 2007). Rh სისტემის ანტიგენებიდან კლინიკურად ყველაზე მნიშვნელოვანია - D, C, E, c და e (Daniels 2001). ცნობილია, რომ Rh სისტემის D გენი (RHD) აკოდირებს RhD ცილას, ხოლო საბოლოოდ კი D ანტიგენს. რაც შეეხება RHCE გენს - იგი აკოდირებს RhCE ცილას და, შესაბამისად, C, E, c და e ანტიგენებს. რაც შეეხება “d”, ეს უკანასკნელი მიუთითებს D ანტიგენის არარსებობაზე (Race *et al.* 1948).

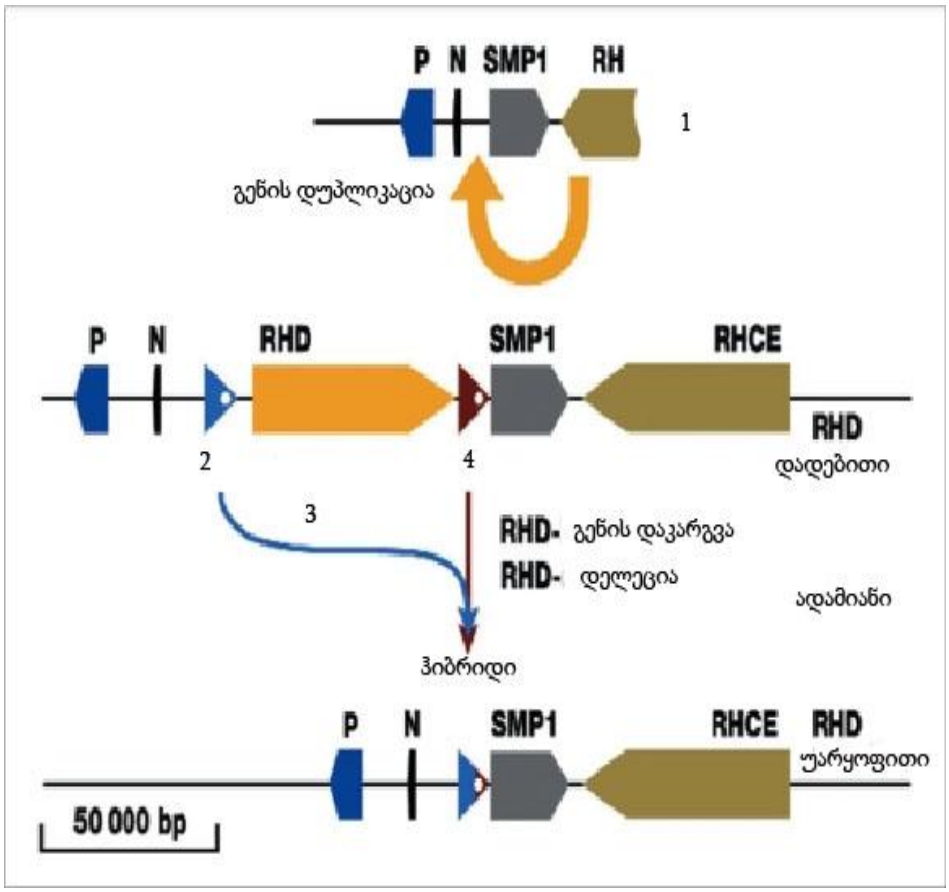
ცნობილია, რომ Rh ფაქტორს განაპირობებს ორი, ერთმანეთთან მჭიდროდ ჭდომილი RHD და RHCE გენები (Оловникова 2001; Willy *et al.* 2002; Guzman *et al.* 2009). ცნობილია ისიც, რომ RHD და RHCE გენები დაშორებული არიან დნმ-ის

30,000 kb სეგმენტით. RHD და RHCE გენების ცილები შეიცავენ 417 ამინომჟავას, ტრანსმემბრანულ ცილებს 6 უჯრედგარე მარყუჟით და ასრულებენ ამონიუმის სატრანსპორტო ფუნქციას (Marini *et al.* 2000; Avent 2001). RHD და RHCE გენები ერთმანეთისგან განსხვავდებიან 32-დან 35-მდე ამინომჟავით (Flegel 2002). გარდა ზემოთ აღნიშნულისა, RHD და RHCE გენები შეიცავენ 7 ეგზონს (Prager 2007).

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ ევროპელების 18% არ ატარებს D ანტიგენს, რაც უმეტესად გამოწვეული უნდა იყოს RHD გენის დელეციით. რაც შეეხება Rh უარყოფით ფენოტიპებს აფრიკელებში, ვარაუდობენ, რომ გამოწვეული უნდა იყოს RHD გენის დელეციით, RHD ფსევდოგენით ან Cde ალელით (Flegel 2002).

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ ევროპელებში ხშირად გვხვდება აბერაციული RHD ალელი (სურ. 6). შესაბამისად, აბერაციული RHD ალელი აკოდირებს ნაწილობრივ RH უარყოფით (D-) ფენოტიპს (Flegel 2002). ცნობილია, რომ უმეტეს D უარყოფით (D-) კავკასიელებში RHD გვხვდება წაშლილი ორივე ქრომოსომაზე (Prager 2007). D უარყოფით ინდივიდებში აფრიკელი და აზიელი ეთნიკური ჯგუფებიდან არააქტიური RHD გენი დაკავშირებულია Cde ჰაპლოტიპთან (Singleton *et al.* 2000; Wanger *et al.* 2001). RH ჯგუფის D ვარიანტის მოლეკულურ-გენეტიკურმა ანალიზმა უჩვენა, რომ D უარყოფითის სუსტი ფენოტიპები გამოწვეულია წერტილოვანი მუტაციებით (Prager 2007). გამოკვლევებმა უჩვენა ასევე, რომ ნაწილობრივ D უარ-ყოფითებში ერთი ან რამდენიმე ეგზონია შეცვლილი RHCE სეგმენტით, შესაბამისად, ყალიბდება ცილა RHD-CE-D (Prager 2007). ცნობილია, რომ გენური რეკომბინა-ციები RHDE და RHCE ალელებს შორის RHCD ლოკუსში განაპირობებს იშვიათი ალელების ჩამოყალიბებას (Wagner and Flegel 2000). ცნობილია ისიც, რომ ამინომჟავები, ჩანაცვლებული სუსტ D ფენოტიპში, ძირითადად წარმოდგენილია უჯრედის შიგნით ან RhD ცილის ტრანსმემბრანულ ნაწილში (Prager 2007).

ამრიგად, RH სისტემა წარმოადენს ყველაზე პოლიმორფულ სისტემას ადამი-ანებში. აღნიშნული სისტემის ანტიგენების გამოყენება მნიშვნელოვანია პოპუ-ლაციების გენეტიკური ასპექტების კვლევისას და სამედიცინო თვალსაზრისით.



სურ. 6. RHD გენის დუპლიკაციის და RHD გენის დელეციის სქემატური გამოსახულება (Wanger and Flegel 2002)

1.1.3. სისხლის Kell სისტემის ანტიგენები

Kell სისტემის ანტიგენებს დიდი მნიშვნელობა ენიჭებათ ბიოლოგიური თვალსაზრისით. აღნიშნული სისტემის ანტისხეული მნიშვნელოვანია ტრანსფუზიურ მედიცინაში, აუტოიმუნური ჰემოლიზური ანემიის და ახალშობილების ჰემოლიზური ანემიის დროს (Донсков 2008). იმ ადამიანებს, რომელთაც არ გააჩნიათ Kell ანტიგენი, პრევენციის თვალსაზრისით უტარდებათ სისხლის გადასხმა აღნიშნული ანტიგენის გარეშე (Lee *et al.* 2000; Daniels 2005; Denise 2005).

Kell სისტემა პირველად აღმოჩენილი იქნა Coombs-ის მიერ 1946 წელს (Coombs *et al.* 1946). აღნიშნული სისტემა ABO-სა და RH შემდეგ იკავებს მესამე ადგილს (Mohandas and Narla 2005; Lee 2007). ცნობილია, რომ K ანტიგენით გამოწვეულ იმუნოსენსიბილიზაციას ხშირად აქვს ადგილი (Chiaroni *et al.* 2006), რაზეც მოწმობს აღნიშნული ანტიგენით გამოწვეული პოსტტრანსფუზიური გართულებების შემთხვევები (Донсков 2008).

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ K ანტიგენი გავრცელებულია დაახლოებით კავკასიელების 9%-ში, ხოლო მისი სიხშირე შავ პოპულაციაში - 3,5 %-ია. Kell სისტემის ფენოტიპებიდან K+k+ გვრცელებულია კავკასიელების 8,8%-ში და შავკანიანების 2%-ში (Reid and Lomas-Francis 2004). K-k+ - გავრცელებულია კავკასიელების 91%-ში და შავკანიანების 98%-ში; Kell სისტემის K+k- ფენოტიპი კი გვხვდება კავკასიელების 0,2 %-ში. რაც შეეხება შავკანიანებს, აღნიშნული ფენოტიპი მათში იშვიათადაა წარმოდეგნილი.

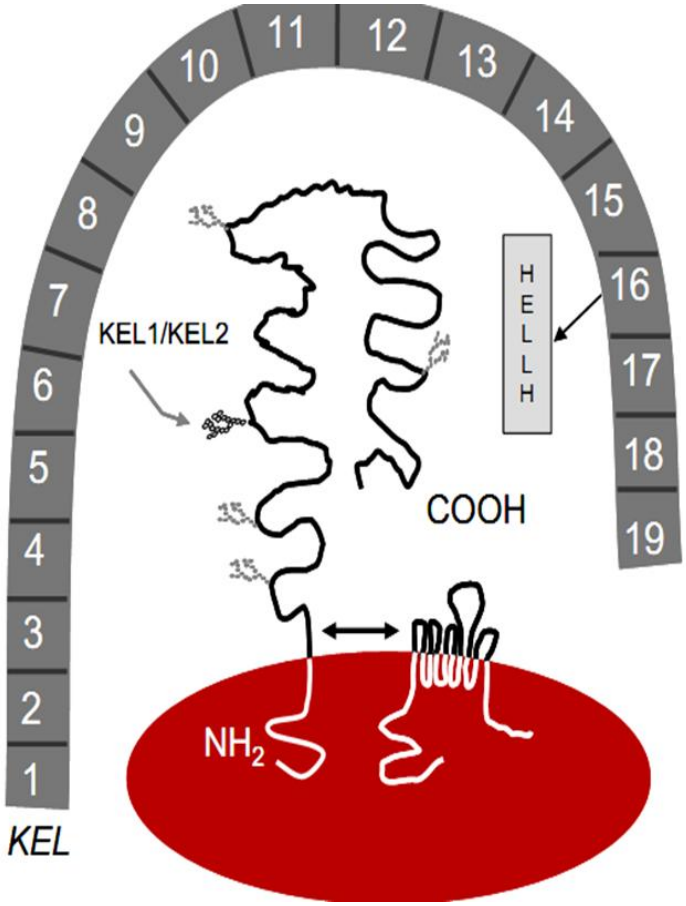
მიუხედავად იმისა, რომ Kell სისტემის ანტიგენების სიხშირე რაოდენობრივად დაბალია სისხლის წითელი უჯრედების ზედაპირზე (3500-6000), ისინი ხასიათდებიან მაღალი იმუნოგენურობით. აღნიშნული ანტიგენები აღმოჩენილი იქნა 10 კვირის ჩანასახში ერითროციტების ზედაპირზე (Донсков 2008). Kell სისტემის ანტიგენები გადაეცემიან შემდეგ თაობებს აუტოსომურ-კოდომინანტური წესით (Seto 2008).

ცნობილია, რომ Kell სისტემის ანტიგენები გლიკოპროტეიდებია, 93 kD მოლეკულური მასით (Донсков 2008). Kell სისტემას გააჩნია 46 ამინო მჟავასთვის ინტრა-

ცელურალური N-ტერმინალური დომენი, ერთი ტრანსმემბრანული დომენი და დიდი (665 ამინომჟავასგან შემდგარი) ექსტრაცელურალური C-ტერმინალური დომენი, რომელიც შეიცავს თუთიასთან დაკავშირებულ კატალიზურ პენტაპეპტიდებს. დადგენილია, რომ Kell სისტემის ანტიგენები (გლიკოპროტეინი) შეიცავენ 5 შესაძლო გლიკოსილაციის საიტს და 16 ცისტეინის ნარჩენს. ერთ-ერთი ცისტეინის ნარჩენი დაკავშირებულია Kx - ანტიგენთან, ზოგიერთი კი განლაგებულია ტრანსმემბრანული დომენის შიგნით. დანარჩენები წარმოადგენენ ექტოდომენებს და მონაწილეობენ ექსტრაცელურალური სტრუქტურის სტაბილურობასა და Kell ცილის ენდოპეპტიტაზას აქტივობის შენარჩუნებაში (Lee *et al.* 2003). რაც შეეხება Kx-ს, იგი დაკავშირებულია Kell სისტემის სხვა გლიკოპროტეინთან ერთი დისულ-ფიდური ბმით (Kxglys 347-KellCys72) (სურ. 7) (Lee *et al.* 2000; Seto 2008).

ცნობილია, Kell სისტემის ანტიგენების აქტიურობის ძირითადი განმაპირობებელი დისულფიდური კავშირები, ამიტომაც ისინი ადვილად ინაქტივირდებიან ერითროციტების სულფიჰიდრიდული რეაგენტებით (2-მერკაპტოეთანოლი და სხვა) დამუშავებისას (Marsh *et al.* 1987; Marsh 1992). Kell სისტემის ანტიგენები, ასევე, ადვილად იშლებიან ДТТ მოქმედებით (Донсков 2008). ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ წერტილოვანმა მუტაციებმა, შესაძლოა, გავლენა მოახდინოს სისხლის წითელი უჯრედების მემბრანაზე მოთავსებული Kell სისტემის გლიკოპროტეინების რაოდენობაზე. ერთ-ერთ ასეთ ფენოტიპს წარმოადგენს K0, სადაც აღნიშნული სისტემის Kell გლიკოპროტეინი და შესაბამისად Kell სისტემის ანტიგენი არ გვხვდება სისხლის წითელი უჯრედის მემბრანაზე (Lee *et al.* 2001).

Kell სისტემის ანტიგენებიდან ძლიერი იმუნოგენურობით გამოირჩევა Kell (K) ფაქტორი, რომელიც ადამიანთა პოპულაციის მხოლოდ 10%-ისთვის არის დამახასიათებელი მსოფლიო პოპულაციაში (Донсков 2008).



სურ. 7. Kell გლიკოპროტეინისა და Kx ცილის დაკავშირების სქემატური გამოსახულება (Sjöberg Wester 2010)

Kell სისტემა ხასიათდება მაღალი პოლიმორფულობით და შეიცავს 28 ალოანტიგენზე მეტს (Seto 2008). Kell სისტემის ცილა 732 ამინომჟავასაგან შედგება. ცნობილია Kell გენის რამდენიმე ალელი, რომლებიც ქმნიან Kell სისტემის ცილას (Mohandas and Narla 2005). ცნობილია ისიც, რომ სხვადასხვა ფენოტიპები განსხვავდებიან Kell გენის კოდირებად რეგიონებში ნუკლეოტიდებში მომხდარი მუტაციებით (Lee *et al.* 2000).

Kell გენის მონაკვეთი დაახლოებით 21,5 kb სიგრძისაა და მოთავსებულია 7q33 ქრომოსომაში, მისი კოდირებული თანმიმდევრობები მოიცავს 19 ეგზონს (63-283 pb) (Mohand and Narla 2005; Seto 2008). დადგენილია, რომ Kell გენი აკოდირებს ორი ტიპის ტრანსმემბრანულ გლიკოპროტეინს, რომლებიც წარმოადგენენ მაღალი პოლიმორფულობის Kell სისხლის ჯგუფის ანტიგენებს (Daniel *et al.* 2004). ცნობილია, რომ

Kell გლიკოპროტეინები დისულფიდური კავშირით უკავშირდებიან Kx ანტიგენს (სურ. 7). მათი დაკავშირება დამოკიდებულია Kx ცილის ექსპრესიაზე (Calenda *et al.* 2006). Kell სისტემის ანტიგენების ექსპრესია ყველაზე მაღალია ერითროციტების უჯრედებზე, თუმცა, აღნიშნული ანტიგენების ექსპრესიას ადგილი აქვს ტვინის, გულისა და ჩონჩხის კუნთების უჯრედებშიც (Lee *et al.* 2000; Wanger *et al.* 2002). რაც შეეხება KX გენს, იგი მოთავსებულია დიუშენის კუნთოვანი დისტროფიისა და ქრონიკული გრანულომატოზის გენებს შორის (Seto 2008). KX გენის 5' არატრანსლაციური რეგიონი შეიცავს 82 bp. რაც შეეხება ტრანსკრიპტს, ეს უკანასკნელი შეიცავს დიდ, 3713 bp და 3' არატრანლაციურ რეგიონს. აღნიშნული გენი შედგება 3 ეგზონისგან. ერთი ეგზონი განლაგებულია ტელომერაზასთან, ხოლო მესამე ეგზონი ყველაზე ახლოსაა ქრომოსომის ცენტრომერთან (Lee *et al.* 2000). KX გენის ექსპრესია ყველაზე მაღალია ერითროციტურ უჯრედებსა და ჩონჩხის კუნთებში, ხოლო შედარებით ნაკლებია გულში, ტვინსა და პანკრეასში (Lee *et al.* 2000).

ცნობილია, რომ Kell სისტემას გააჩნია ორი ალელი: Kell01 და Kell02. ეს უკანა–სკნელნი ერთმანეთისაგან განსხვავდებიან 578 ნუკლეოტიდით (მე-6 ეგზონში), სადაც Kell01 ატარებს 578T, ხოლო Kell02 ატარებს 578 C. K ანტიგენის არარსებობის შემთხვევაში Ko ფენოტიპი გამოწვეულია ორივე Kell გენის არარსებობით ან ცალკეულ ნუკლეოტიდში მომხდარი მუტაციით. რაც შეეხება სუსტი ანტიგენის არსებობას, ეს უკანასკნელი შესაძლებელია, გამოწვეული იყოს Kx გენის არარსებობით (Redman 2000; Sjoberg Wester 2010). Kell1 ალალისაგან განსხვავებით Kell2 ალელში შეცვლილია 698C-T, რის შედეგად Thr^{193} ჩანაცვლდება Met-ით. რაც შეეხება Kell სისტემის გლიკოპროტეინს შესაძლოა ჰქონდეს 5-ის ნაცვლად 4 დაკავშირებული N-კარბოჰიდრატული ნაწილი (Van Kamp *et al.* 2005). აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ჰემოლიზური დაავადებების დაახლოებით 10% გამოწვეულია K ანტიგენით (Van Kamp *et al.* 2005).

1.1.4. სისხლის MN სისტემის ანტიგენები

სისხლის MN სისტემა აღმოჩენილი იქნა 1927 წელს ლანდშტაინერისა და ვინერის მიერ (Reid 2009). აღნიშნული სისტემის ანტიგენები აქტიურად გამოიყენება პოპულაციების გენეტიკური კვლევისას (Guzman *et al.* 2010). ცნობილია, რომ MN სისტემის ანტიგენების ლოკუსი მოთავსებულია მეოთხე ქრომოსომაზე (4p28-4q31.1) (Guzman *et al.* 2010). აღნიშნული სისტემის ანტიგენები ქიმიური თვალსაზრისით მიეკუთვნებიან გლიკოფორინ -A-ს (GPA) და B-ს (GPB) (Guzman *et al.* 2010). ცნობილია ისიც, რომ GPA ექსპრესია M და N სისხლის ჯგუფის ანტიგენზეა დამოკიდებული (ალელურ გენებზე - GPAm გენი ან GPAn გენი), ხოლო GPB ექსპრესია კი მხოლოდ N ანტიგენზეა დამოკიდებული (Arcellana *et al.* 2011). M ან N სისხლის ჯგუფი განისაზღვრება პირველი და მეხუთე NH2 ტერმინალური ამინომჟავური ნარჩენით მომწიფებულ ცილებში, რომლებიც კოდირებული არიან აღნიშნული გენის მეორე ეგზონით. M და N ანტიგენები წარმოადგენენ კოდომინანტურს ერთმანეთის მიმართ (Reid 2004; Guzman *et al.* 2010).

არჩევენ სამი ფენოტიპური ფორმის სისხლის MN ჯგუფური სისტემის ანტიგენებს: M, N და MN. ცნობილია MNS ჯგუფური სისტემის 46 ანტიგენი. თუმცა მათგან 5 ანტიგენი არის უმნიშვნელოვანესი: M, N, S, s და U. ორივე ფენოტიპური ჯგუფი მჭიდროდ არის დაკავშირებული ერთმანეთთან და მემკვიდრეობენ, როგორც ჰაპლოტიპები (Mark 2005).

ცნობილია, რომ M+ და N+ გენები დამახასიათებელია მოსახლეობის 75 %-ისათვის (ხოლო M+N+ გენოტიპის გავრცელების სიხშირე აღწევს - 50%). S ანტიგენი დამახასიათებელია მოსახლეობის დაახლოებით 55%-ისთვის, ხოლო s ანტიგენი მოსახლეობის 89%-სთვის. რაც შეეხება U ანტიგენს, ეს უკანასკნელი გავრცელებულია შედარებით მეტად. U ანტიგენი იშვიათად გვხვდება აფრიკელებში (Mark 2005).

1.1.5. ერითროციტური ჯგუფური ანტიგენების კავშირი სახვადასხვა დაავადებებთან

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ არსებობს ურთიერთდამოკიდებულება სისხლის ჯგუფებსა და იმუნურ სისტემას შორის (Mattos *et al.* 2004; Dean 2005; Schonewille *et al.* 2006). სისხლის ჯგუფები იმუნური სისტემის ერთგვარ გასაღებსაც კი წარმოადგენენ. ადამიანის სისხლის ჯგუფურ ანტიგენებს ახახასიათებთ მაღალი პოლიმორფიზმი მხოლოდ ერითროციტების მემბრანის გარეთ ან რომელიმე სხვა ქსოვილში (Oriol 1995). სწორედ, იმუნოგენურობა განაპირობებს რეაქციების არსებობას სისხლის გადასხმისა და ორგანოების გადანერგვის შემთხვევაში. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ სისხლის ჯგუფური ანტიგენები წარმოადგენენ მყარ მემკვიდრულ გენეტიკურ ფაქტორებს და არ იცვლებიან მთელი სიცოცხლის მანძილზე. სისხლის ჯგუფური ანტიგენები წარმატებით გამოიყენება ეთნიკური პოპულაციის კვლევისას (Christine and Walter 2007; Guzman *et al.* 2010; Pipatvanichukul *et al.* 2011; Carg *et al.* 2012;).

ცნობილია, რომ არსებობს დამოკიდებულება სისხლის ABO სისტემის ჯგუფის ანტიგენებსა და სხვადასხვა დაავადებებს შორის (Airid *et al.* 1953; Clarke *et al.* 1959; Majufuria *et al.* 1988; Berges *et al.* 1989; Alkout *et al.* 2000; Akhtar *et al.* 2003; Qureshi and bhatti 2003; Ziegler *et al.* 2004; Debelsteen *et al.* 2005; Garrety 2005; Cserti and Dzik 2007; Canonico *et al.* 2008; Lethagen *et al.* 2008; Shyamal *et al.* 2008; Ben *et al.* 2010; Edgren *et al.* 2010; Khan *et al.* 2009; Anstee 2010; Risch *et al.* 2010; Christine *et al.* 2011; Gates *et al.* 2011). ცნობილია, რომ სისხლის ABO სისტემის გენები განსხვავებულად არიან განაწილებული სხვადასხვა სოცეკონომიკურ ჯგუფებს შორის. სოცეკონომიკური მდგომარეობა თავის მხრივ წარმოადგენს ერთ-ერთ რისკ ფაქტორს მთელი რიგი დაავადებების განვითარებისათვის (Tursen *et al.* 2005). არსებობს მონაცემები, რომლებიც მიუთითებენ, რომ ერითროციტური ჯგუფური ანტიგენების ცალკეული ფენოტიპები განსხვავებული რეზისტენტობით ხასიათდებიან ინფექციური და არაინფექციური დაავადებების მიმართ (Rasmi *et al.* 2009). არსებობს მოსაზრება, რომლის თანახმად სისხლის ABO სისტემის ანტიგენები არათანაბრადაა

გადანაწილებული დედამიწაზე. ვარაუდობენ, რომ ეს უკანასკნელი განპირობებული უნდა იყოს ისეთი ინფექციური დაავადებებით, როგორიცაა შავი ჭირი, ქოლერა, ყვავილი (Rasmi *et al.* 2009). გამოვლენილ იქნა სისხლის 0(I) ჯგუფის მატარებლები პირები, რომლებსაც აღენიშნებოდათ მგრძნობელობა ქოლერისა და შავი ჭირის მიმართ, ხოლო A(II) ჯგუფის მატარებლებს კი გაზრდილი ჰქონდათ მგრძნობელობა ყვავილის მიმართ (Garratty 2005).

გამოკლევებმა უჩვენა, რომ ABO გენის O ალელი ხასიათდება დამცველობითი თვისებით მალარიისადმი (Fry *et al.* 2008). O(I) ჯგუფის მატარებლებს გააჩნიათ მაღალი რისკი თორმეტგოჯა ნაწლავური წყლულის განვითარებაში (Bayan *et al.* 2009). თუმცა არსებობს სხვა მოსაზრებაც (Bayan *et al.* 2009; Rasmi *et al.* 2009). რაც შეეხება ABO სისტემის A (II) ჯგუფს, ეს უკანასკნელი დადებით კორელაციაში იმყოფება B ჰეპატიტთან. ცნობილია, რომ დაავადებული ადამიანების ერითროციტების ზედაპირზე დაახლოებით 1,5–ჯერ მეტ შემთხვევაში ექსპრესირდება A ანტიგენი (Nagervadze *et al.* 2006). ადამიანებს სისხლის A(II) ჯგუფით გაზრდილი აქვთ გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების გამოვლენის სიხშირე (Akhund *et al.* 2001; Demir *et al.* 2007; Biswas *et al.* 2008). ასევე ხშირად იქნა დაფიქსირებული A(II) ჯგუფი ათეროსკლეროზით დაავადებულებში. რაც შეეხება 0(I) ჯგუფს, ამ ჯგუფის მატარებლებში იშვიათია ათეროსკლეროზით დაავადებათა შემთხვევები. არსებობს კვლევები, რომლის თანახმადაც A და B ალელების მაღალი სიხშირე ნაპოვნია პაციენტებში გულის ინფაქტებით (Carpeggiani *et al.* 2010). დადგენილია იქნა, რომ ABO დაკავშირებულია შრატში ფიტოსტეროლის დონესთან და მისი მომატებული დონე მნიშვნელოვნად ზრდის კორონალური არტერიული დაავადებების განვითარების რისკს (Teusper *et al.* 2010). ლიტერატურაში, ასევე, არსებობს მონაცემები სისხლის ერითროციტურ ჯგუფებსა და პარადონტული დაავადებების განვითარებას შორის (Arowjolu *et al.* 2002; Demir *et al.* 2007). არსებობს მონაცემები სისხლის ჯგუფური ანტიგენების გავრცელებასა და საყლაპავი მილის სიმსივნეებით დაავადებას შორის (Su *et al.* 2001). პოლიომიელიტით იშვიათად ავადდებიან B ჯგუფის სისხლის მქონე ადამიანები, ვიდრე სხვა ჯგუფის მატარებლები (Garratty 2005). ცნობილია ისიც, რომ მოხუცებულობის ასაკს უფრო მეტად აღწევენ ადამიანები, რომელთაც აქვთ 0(I)

ჯგუფის სისხლი A(II) ჯგუფთან შედარებით, რამეთუ, ადამიანები პირველი ჯგუფ-ის სისხლით უფრო მდგრადები არიან სხვადასხვა დაავადებების მიმართ. აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ A(II) ჯგუფის მატარებელი ადამიანები უფრო ხშირად ავადდებიან შაქრიანი დიაბეტით (Garratty 2005).

Nagervadze (2006) თანაავტორებთან ერთად უჩვენა, რომ ფილტვის ტუბერკუ-ლიოზი კორელაციურ კავშირში იმყოფება O(I) და B(III) ჯგუფებთან, რაც შეეხება A(II) ჯგუფის მატარებელ პირებს, ისინი შედარებით ნაკლებად ექვემდებარებიან აღნიშნულ დაავადებას. ავტორები აღნიშნავენ, რომ D ალელის მატარებლებში მაღა-ლია ფილტვის ტუბერკულიოზის გამოვლენა. D ალელის მატარებლებში d ალელის მატარებელთან შედარებით 1,05-ჯერ მეტად ვლინდება აღნიშნული დაავადება. ფილტვის ტუბერკულიოზით დაავადებულებში ასევე შედარებით მაღალი სიხშირი-თაა წარმოდგენილი C გენის CC ვარიანტი. დადებითი კორელაციაა დაფიქსირე-ბული ფილტვის ტუბერკულიოზსა და E ანტიგენს შორის (Nagervadze *et al.* 2006).

Jesch-ს (2006) მიერ თანაავტორებთან ერთად დადგენილ იქნა, რომ სისხლის A(II) ჯგუფი გამოირჩევა ნაღვლის ბუშტის დაავადების რისკ-ფაქტორით (Jesch *et al.* 2007).

აღსანიშნავია, რომ *CDe/Cde* გენოტიპის ადამიანები ფლობენ მეტ მდგრადობას ტიფოიდური ციებ-ცხელების მიმართ. თუმცა, ადამიანები *cDe/cde* –გენოტიპით ადვილად ავადდებიან აღნიშნული დაავადებით (Garratty 2005).

აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ Kell სისტემის და MN სისტემის ანტიგენების კორელაციები ნაკლებადაა შესწავლილი სხვადასხვა დაავადებებთან. ცნობილია მხოლოდ ის, რომ Kell სისტემის ფაქტორები ფლობენ მაღალ იმუნოგენურ თვისებას (Diguid *et al.* 1990).

1.1.6 ერითრციტური ჯგუფური ანტიგენების კავშირი ავთვისებიან სიმსივნეებთან

ცნობილია, რომ სისხლის ABO სისტემა წარმოადგენს ყველაზე მეტად გამოკვლეულ სისტემას ერითროციტურ ჯგუფურ ანტიგენურ სისტემებს შორის და რაც ყველაზე მნიშვნელოვანია, ადვილად აღმოსაჩენია მათი ფენოტიპები. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ისინი გამოიყენებიან, როგორც გენეტიკური მარკერები სხვადასხვა დაავადებების შესასწავლად (Ymamoto 2001; Kanbay *et al.* 2005). ცნობილია, რომ ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაადებულთა ABO სისხლის ჯგუფის გენებისათვის დამახასიათებელია გენეტიკური ცვლილებები (Hu *et al.* 2000). შესაბამისი გამოკვლევებით ნაჩვენებია, რომ სისხლის ჯგუფის ანტიგენების ექსპრესია სიმსივნეებში დაკავშირებულია მეტასტაზირებასთან (Nakagoe *et al.* 2001).

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, სისხლის ABO სისტემის ანტიგენები წარმოადგენენ იმ მთავარ ანტიგენებს ადამიანებში, რომლებიც წარმოდგენილი არიან ერითროციტური უჯრედების ზედაპირსა და სხვადასხვა ეპითელურ უჯრედებში. იქიდან გამომდინარე, რომ სიმსივნების უმრავლესობა წარმოიქმნება ეპითელური უჯრედებიდან, ხოლო სისხლის ABO ჯგუფის ანტიგენები წარმოდგენილი არიან ეპითელურ უჯრედებში, აქტუალურია ABO სისტემის ანტიგენების კვლევა ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულ ადამიანებში (Tursen *et al.* 2005). ცვლილებები აღნიშნული მიმართულებით შესაძლოა მნიშვნელოვან გავლენას ახდენდნენ სიმსივნის პროგრესიაზე (Xie *et al.* 2010).

Le Pendu (2001) თანაავტორებთან ერთად დაადგინეს, რომ უმეტესი სიმსივნის დროს შეცვლილია გლიკოსილაციის პროცესები სისხლის ABO სისტემის ანტიგენებში (Le Pendu *et al.* 2001). შეცვლილი გლიკოსილაცია კი თამაშობს მნიშვნელოვან როლს სიმსივნურ უჯრედბში მიმდინარე სიგნალების ტრანსდუქციასა და აპოპტოზში (Hakomori 2002; Hakomori and Handa 2002). ცვლილებები გლიკოსილაციის პროცესებში გავლენას ახდენენ როგორც ლიპიდების (Le Pendu *et al.* 2001; Hakomori 2002; Fukuda 2002; Hakomori 2003), ასევე ცილების ფუნქციებზე, შესაბამისად, იცვლება უჯრედებს შორის ურთიერთქმედება (Ruckner *et al.* 2000).

შეცდომა ან ცვლილება ფერმენტებში ბლოკავს კარბოჰიდრატული სტრუქტურების სინთეზს, ხოლო ახალი ფერმენტის გამოჩენა კი აგრძელებს ელონგაციის პროცესს ტერმინაციამდე. შედეგად ადგილი აქვს შეცვლილი კარბოჰიდრატების ექსპრესიას (Yamamoto and Clausen 1990; Clausen *et al.* 1994; Yamamoto 2000; Hakomori 2002; Hakomori and Handa 2002).

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ კუჭის სიმსივნეები ასოცირდება სისხლის A ჯგუფთან, თუმცა მექანიზმი უცნობია (Bayan *et al.* 2009; Guleria *et al.* 2005). ვარაუდობენ, რომ შესაძლებელია არსებობდეს კავშირი გენეტიკურ ფაქტორებსა და საჭმლის მომნელებელი სისტემის წყლულოვან დაავადებებს შორის (Lethagen *et al.* 2008; Bayan *et al.* 2009; Peter and D'Aamo 2002-2009). სისხლის ABO სისტემის ფენოტიპების სიხშირე შედარებით ყველაზე კარგად იქნა შესწავლილი კუჭ-ნაწლავით დაავადებულებში. გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ პაციენტების უმეტესობა (56%) დაავადებული კუჭის წყლულით, სისხლის O ჯგუფის მატარებელია (Romshoo *et al.* 1997; Rasmi *et al.* 2009), ხოლო კუჭის ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარების რისკი გაზრდილი იყო სისხლის A(II) ჯგუფის მქონე პირებში (Rasmi *et al.* 2009; Bayan *et al.* 2009; Edgren *et al.* 2010). რაც შეეხება სისხლის O ფენოტიპური ჯგუფის მატარებელ ინდივიდებს, მათ აღმოაჩნდათ თორმეტგოჯა ნაწლავის სიმსივნის განვითარების მაღალი რისკი (Bayan *et al.* 2009; Rasmi *et al.* 2009), მაშინ როდესაც მნიშვნელოვნად დაბალი იყო O ფენოტიპური ჯგუფის სიხშირე პანკრეასის სიმსივნით დაავადებულ პაციენტებში (Iodice *et al.* 2010). აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ სისხლის A(II) ფენოტიპური ჯგუფი დაკავშირებული იყო პანკრეასისა და ღვიძლის სიმსივნეებთან, ხოლო სისხლის O(I) ჯგუფი კი ხასიათდებოდა მდგრადობით აღნიშნული დაავადების მიმართ (Iodice *et al.* 2010). ცნობილია, რომ სისხლის O(I) ჯგუფის მატარებელ პირებში შედარებით დაბალია კუჭის ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარების რისკი, შესაბამისად, აღნიშნული ჯგუფის მატარებელი ადამიანების სიცოცხლე გახანგრძლივებულია (Guleria *et al.* 2005). ვარაუდობენ, რომ არსებობს გარკვეული კავშირი კუჭის უჯრედებისა სისხლის A ჯგუფთან (Kurtenkov *et al.* 1995). მთელი რიგი გამოკვლევებით ნაჩვენები იქნა, რომ სიმსივნეებით დაავადებულების 63% Rh დადებითი (RhD) ფენოტიპის მატარებელია (Romshoo *et al.* 1997; Rasmi *et al.* 2009).

არსებობს კვლევები, რომლის თანახმად სისხლის A და B ჯგუფის მატარებელ ადამიანებს გააჩნიათ საჭმლის მომნელებელი სისტემის ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარების მიდრეკილება (You *et al.* 2000; Le Pendu *et al.* 2001; Su *et al.* 2001; Guleria *et al.* 2005). დადგენილია, რომ p53 გენის მუტაციის შემთხვევაში A(II) ჯგუფის მატარებელ პაციენტებს გაზრდილი აქვთ კუჭის სიმსივნეების განვითარების რისკი (Kurtenkov *et al.* 1995). ცნობილია ისიც, რომ ABO სისხლის ჯგუფი დაკავშირებულია კანის სიმსივნის განვითარების ბიოლოგიურ მექანიზმებთან (Le Pendu *et al.* 2001). არსებობს გარკვეული კავშირი სისხლის ჯგუფებსა და კანის სიმსივნის განვითარების რისკს შორის (Tursen *et al.* 2005); ვარაუდობენ, რომ სისხლის ჯგუფური ანტიგენები ექსპრესირდებიან რა ეპითელური უჯრედების ზედაპირზე, შესაბამისად, მოიცავენ კანის უჯრედებსაც (Le Pendu *et al.* 2001), რაც შესაძლებელია კანის სიმსივნის განვითარების მიზეზი გახდეს (Moldvay *et al.* 2000; Nakagoe *et al.* 2001; Nozoe *et al.* 2004). აღნიშნული ფაქტი მნიშვნელოვანია სისხლის A(II) ჯგუფის მატარებელი პირებისათვის (Tursen *et al.* 2005). აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ A(II) ჯგუფის მატარებელ პირებში მაღალია ფილტვის სიმსივნის განვითარების რისკი, ხოლო შედარებით დაბალია O(I) ჯგუფის არსებობისას. აღნიშნული დაავადების განვითარების რისკი უფრო მეტად გაზრდილია A(II) ჯგუფის მატარებელ ახალგაზრდებში (Roots *et al.* 1998). მნიშვნელოვანია მონაცემები, რომლებიც ეხება სისხლის A(II) ჯგუფის ანტიგენს. ცნობილია, რომ ამ უკანასკნელის ნაკლებობა წარმოადგენს ადამიანებში სიმსივნის პროგრესირების ერთ-ერთ ნიშანს (Graziano *et al.* 1997). ცნობილია, რომ შარდის ბუშტის სიმსივნურ უჯრედებში წაშლილია ABO გენის ლოკუსი (9ქ34-ზე) 9q34-ze) (Simoneau *et al.* 2000; Gao *et al.* 2004; Kimura *et al.* 2001). ცნობილია ისიც, რომ სისხლის O(I) ჯგუფის მატარებლებს ახასიათებთ შარდის ბუშტის სიმსივნის განვითარების ტენდენცია, თუმცა ამ ტიპის სიმსივნის განვითარება გამონაკლის შემთხვევაში გვხვდება A(II) ჯგუფშიც (Orlow *et al.* 1998).

1.2. ქალის რეპროდუქციული სისტემის ორგანოების სიმსივნეების ეტიოლოგია

ავთვისებიანი სიმსივნის ანუ „კიბოს“ კვლევა თანამედროვე მედიკო-ბიოლოგიური მეცნიერებისა და მედიცინის ერთ-ერთ აქტუალურ საკითხს და ამასთანავე, ურთულეს პრობლემას წარმოადგენს. უჯრედული და მოლეკულური ბიოლოგიის, მოლეკულური გენეტიკის, იმუნოლოგიისა და გენური ინჟინერიის ბოლოდროინდელმა მიღწევებმა ბევრი სიახლე შეიტანა დაავადების გენეზისის, გამომწვევი ფაქტორებისა და მკურნალობის მექანიზმების გარკვევაში. საყურადღებოა ისიც, რომ ავთვისებიანი სიმსივნეები განვითარებულ ქვეყნებში, ინფექციურ და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებთან ერთად, სიკვდილიანობის გამომწვევ უმთავრეს მიზეზს წარმოადგენს (დიასამიძე, დოლიძე 2003; Olivera *et al.* 2007). რაც შეეხება განვითარებად ქვეყნებს, ავთვისებიანი სიმსივნე არის სიკვდილიანობის მთავარი გამომწვევი მიზეზი (World Health Organization 2004).

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ სხვადასხვა პოპულაციები განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან სიმსივნის განვითარების მიხედვით (Parkin *et al.* 2005; Ferlay *et al.* 2010; Word organization 2011). სიმსივნის განვითარებაზე შესაძლებელია მრავალ სხვა ფაქტორთან ერთად გავლენას ახდენდენს კულტურული და გენეტიკური ფაქტორებიც, რომლებიც ზრდიან ან ამცირებენ სიმსივნის განვითარების რისკს (Piniewski-Bond *et al.* 2002; Caporaso 2006).

ცნობილია ეგზოგენური და ენდოგენური ფაქტორები, რომლებიც იწვევენ სიმსივნეს (Gutierrez and Salsamendi 2001). ესენია: კვება, სოციო-ეკონომიკური მდგომარეობა, ცხოვრების წესი, ფიზიკური (იონიზირებული და არაიონიზირებულ რადიაცია) და ბიოლოგიური აგენტები (ჰელიობაქტერია პილორი, ებშტეინ ბარის ვირუსი, ადამიანის პაპილომა ვირუსი, B ჰეპატიტის ვირუსი, პარაზიტები, ზრდის ფაქტორები) (Oliverra *et al.* 2007; Soerjomataram *et al.* 2007). სიმსივნის განვითარებაზე, ასევე, გავლენას ახდენს იმუნური სისტემის დაზიანება, ასაკი, ენდოკრინული სისტემის დისბალანსი (Minamoto *et al.* 2000; Gutierrez and Salsamendi 2001; Dewhirst *et al.* 2003; Ohshima *et al.* 2003; Ohshima *et al.* 2005; Tworoger *et al.* 2005; Eliassen *et al.* 2006; Yager and Davidson 2006; Santoro *et al.* 2009), რაც შეეხება

ეკოლოგიურ ფაქტორებს, ეს უკანასკნელნიც ასრულებენ მნიშვნელოვან როლს სიმსივნის პროგრესიაში (Eyre *et al.* 2004).

სიმსივნით დაავადებულთა სიკვდილიანობის ერთ-ერთ მიზეზს თამბაქოს მოწევაც წარმოადგენს (Hecht *et al.* 2003; Boyle 2004; Doll *et al.* 2005; Secretan *et al.* 2009; Ramadas *et al.* 2010), რომელიც რადიოიზოტოპებს (რადონის თანმიმდევრობიდან), ნიტროზამინებს და ბენზპირენს შეიცავს (Sopori 2002). ცნობილია, რომ მკერდის სიმსივნის განვითარების რისკი გაზრდილია იმ ქალებში, რომლებიც ეწევიან სიგარეტს ხანგრძლივი პერიოდის განმავლობაში (Gram *et al.* 2005; Ha *et al.* 2007).

ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარებას ხელს უწყობს, ასევე, ალკოჰოლი (Boyle *et al.* 2003; Boffetta and Hashibe 2006), ალიმენტური ფაქტორი (Holmes and Willet 2004; Chlebowski *et al.* 2012), სიმსუქნე (American Cancer Society 2005; Breast cancer Society 2007; Frank *et al.* 2010), ეკოლოგია (Samet and Cohen 2006), დაბინძურებული წყალი (Cantor *et al.* 2006), მაიონიზირებელი რადიაცია (American Cancer Society 2005; Boice 2006; Breast cancer Society 2007), რადიაცია (Boyle *et al.* 2003), ინფექციური აგენტები (Mueller *et al.* 2006; Parkin 2006). ადამიანებში სიმსივნეების 15% გამოწვეულია ბაქტერიების, ვირუსების ან პარაზიტების მიერ (Mork *et al.* 2001). ვირუსებს შეუძლიათ იმოქმედონ უჯრედის მასპინძელ დნმ-ზე ან იმოქმედონ, როგორც სიმსივნის პრომოტორებმა (Bruse 2002).

ამრიგად, ზემოთ აღნიშნული ყველა რისკ-ფაქტორი მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ყველა ტიპის სიმსივნეების განვითარებაზე. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია საშვილოსნოს ტანისა და მკერდის სიმსივნეების პათოგენები.

ქალის რეპროდუქციული სისტემის - საშვილოსნოს ტანის სიმსივნე განსაკუთრებით მაღალი სიხშირით გვხვდება განვითარებულ ქვეყნებში (Ferlay *et al.* 2010; 2008 Estimates). საშვილოსნოს ტანის სიმსივნის გავრცელება (სურ. 8) განსაკუთრებით მაღალია ჩრდილოეთ ამერიკაში (8-ჯერ უფრო მაღალია, ვიდრე აფრიკაში (Ferlay *et al.* 2010). საშვილოსნოს ტანის სიმსივნების 93%-ის დიაგნოსტირება ხდება 50 წლის ზემოთ ასაკში (ISD Online, 2010; Ofice for National Statistic 2010; Sasieni *et al.* 2011).

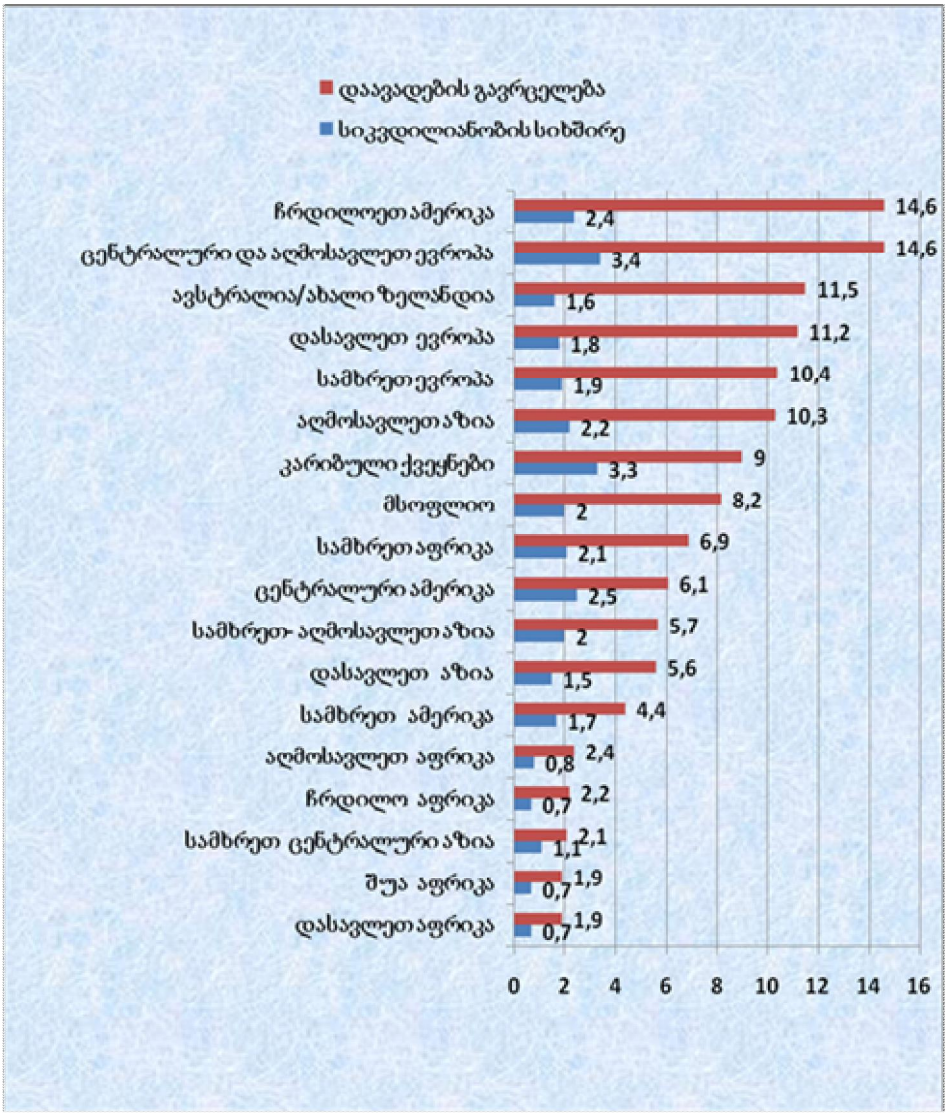
როგორც ცნობილია, საშვილოსნოს ტანის სიმსივნური ტრანსფორმაცია მოიცავს ორ მდგომარეობას: კეთილთვისებიანს (მიომა და ფიბროადენომა) და ავთვისებიანს

(ენდომეტრიუმის კიბო და სარკომა). მიომა გვხვდება ქალების 20%-ში ყველა ასაკობრივ ჯგუფში (40-50 წწ. – 65%; 30-40წწ. – 25-35%; 25წ-მდე ერთეული შემთხვევებია) (Фибромиома матки http:nedug. Ru). მიომის და ფიბრომიომის პათოგენეზში წამყვან როლს თიროიდული და სტეროიდული ჰორმონები ასრულებენ (Савицкий 2000). ასევე, მათ განვითარებას იწვევს ანთებითი და ინფექციური დაავადებები, მენსტრუალური ციკლის დარღვევები, მენსტრუალური ციკლის არასრულფასოვანი მეორე ფაზა (Cramer 1992).

მიომის და ფიბროადენომის დროს საკვერცხეებში ადგილი აქვს პოლი-კისტოზურ ცვლილებებს. საშვილოსნოს მიომის თანმხლები დაავადებებია: სიმსუქნე (64%), გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებები (60%), ჰიპერტონია (19%) (Кантемирова 2003). აღნიშნული პათილოგიის კლინიკურ სიმპტომებს წარმოადგენს სისხლდენა, ტკივილი მუცლის ქვედა ნაწილში, შარდის ბუშტის და ნაწლავების ფუნქციის დარღვევა (Краснова 2003).

რაც შეეხება საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიან სიმსივნეებს, არჩევენ ორი სახის სიმსივნეს: ენდომეტრიუმის კიბოს და სარკომას. ენდომეტრიუმის კიბო ძირითადად ასაკოვანთა დაავადებაა და 50-65 წლის ასაკში ვლინდება (Берштеин 2000). ამ უკა-ნასკნელს წინ უსწრებს ჰიპერპლაზიური პროცესი, ადენომატოზი ან ენდომეტრიუმის ატროფია, ფუნქციური დარღვევები - გამოხატული ანოვულაციით, ჰიპერესტრო-გენიით და აგრეთვე მორფოლოგიური ცვლილებებით (Аничков 2001; Захарцева 2001). აღნიშნული მორფოლოგიური ცვლილებების შემდგომ ეტაპს (მკურნალობის არარსებობის შემთხვევაში) წინასიმსივნური მორფოლოგიური ცვლილებები წარმოადგენს, რასაც ადენომატოზის ან ატიპიური ჰიპერპლაზიის სუსტად და ზომიერად გამოხატული ფორმები მიეკუთვნება. აღნიშნული ცვლილებების შემდგომ ეტაპზე ვითარდება ავთვისებიანი სიმსივნე (პრეინვაზიური სიმსივნე, სიმსივნე ლორწოვანი გარსის საზღვრებში, სიმსივნე მინიმალური ინვაზიით და ენდო-მეტრიუმის კიბოს გამოხატული ფორმები) (Максимов 2004). ენდომეტრიუმის კიბო, როგორც ცნობილია, ქალის გინეკოლოგიურ სიმსივნეებს შორის მეოთხე ადგილზეა (American Cancer Society 2009; Hua Tao and Freudenheim Jo 2010). American Cancer

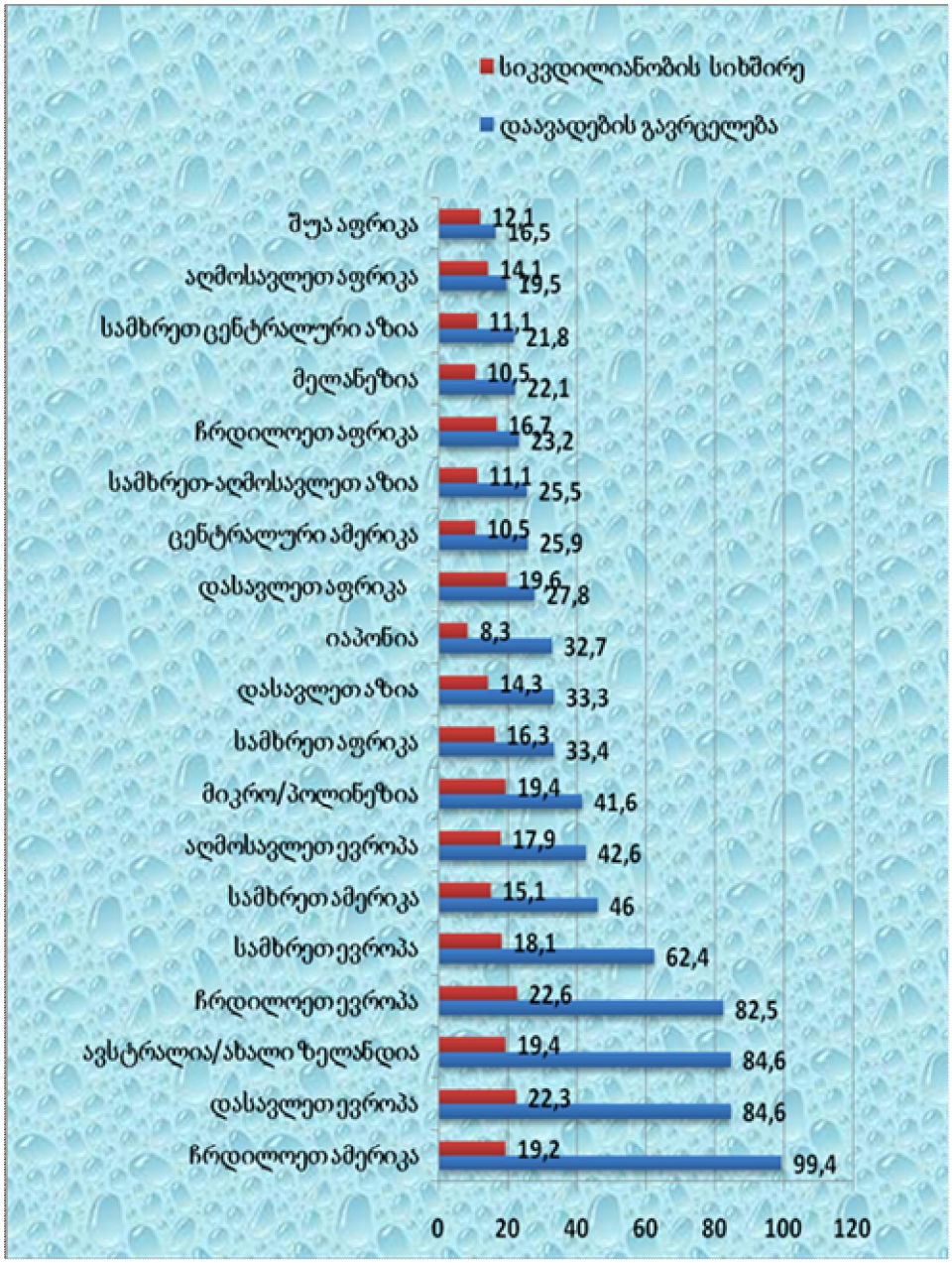
Society -ის მიხედვით 2009 წელს 42 160 ახალი შემთხვევა დაფიქსირდა, გარდაიცვალა 7 780 ქალი ამერიკის შეერთებულ შტატებში (American Cancer Society 2009).



სურ.8. საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნეების გავრცელება და სიკვდილიანობის სიხშირე მსოფლიო რეგიონებში (Estimates 2008)

ენდომეტრიუმის კიბოს პათოგენეზში წამყვან როლს ესტროგენები ასრულებენ (Эндокринологическая онкология 1983; Вихляева 2000). რეპროდუქციულ ასაკში ენდომეტრიუმის სიმსივნის შემთხვევაში ჭარბ ესტროგენულ სტიმულაციას განაპირობებს პროგესტერონის ნაკლებობა, ხოლო პოსტმენოპაუზის პერიოდში ანდროგენების ესტროგენებად ბიოტრანსფორმაციის გაძლიერება (Sherman 2000).

საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარების ორმაგი რისკია დიაბეტით დაადებულ ქალებში (Friberg *et al.* 2007). ასევე, არსებობს მონაცემები, რომლის თანახმადაც შრატში მოცირკულირე ინსულინი და ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი (IGF) თამაშობენ მნიშვნელოვან როლს საშვილოსნოს ტანის სიმსივნის პროგრესირებაში (Lukanova *et al.* 2004). პოსტმენოპაუზის პერიოდში ზედმეტი წონა ზრდის ესტროგენების რაოდენობას (Calle and Kaaks 2004). ენდომეტრიუმის კიბოს განვითარების რისკ-ფაქტორებს წარმოადგენს: ანოვულაცია, სისხლდენა პრემენოპაუზისა და პოსტმენოპაუზის პერიოდში (Харитонова 2000), საშვილოსნოს მიომა, გენიტალური ენდომეტრიოზი, სხვა ჰორმონდამოკიდებული სიმსივნეები ანამნეზში, ჰიპერპლაზიური პროცესები (ატიპიური ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზია), სიმსუქნე (Friberg *et al.* 2007), ფიზიკური აქტივობა (Schoten *et al.* 2004), ინსულინრეზისტენტობა, ჰიპერლიპიდემია, ჰიპერტონული დაავადება, უნაყოფობა, გვიანი მშობიარობა, დიდი ზომის ნაყოფი (4კგ) (Weiderprass and Persson 2001; Берштейн 2001). ცნობილია, რომ ადრეული მენარქე და გვიანი მენოპაუზა მნიშვნელოვნად ზრდის აღნიშნული დაავადების განვითარების რისკს (Pike *et al.* 2004). გამოკვლევები მიუთითებენ, რომ საშვილოსნოს ტანის სიმსივნე 2-3-ჯერ მაღალია მსუქან ქალებში (Bergstrom *et al.* 2001). ზემოთ აღნიშნული რისკ-ფაქტორებიდან სამი და მეტი ფაქტორის თანხვედრის პირობებში დაავადების ალბათობა დაახლოებით 9-ჯერ იზრდება (Харитонова 2001). ენდომეტრიუმის კიბოს განვითარების რისკი გაზრდილი აქვთ იმ ქალებს (დაახლოებით 2-ჯერ) რომელთა ოჯახში გენეტიკურად მონათესავე სხვა წევრებს უფიქსირდებოდათ დაავადება (Parslov *et al.* 2000). რაც შეეხება მკერდის ავთვისებიან სიმსივნეს, ამ უკანასკნელის გავრცელება და სიკვდილიანობის სიხშირე განსხვავებულია სხვადასხვა გეოგრაფიულ ადგილებში (სურ. 9) (Parkin *et al.* 2005; Kim *et al.* 2007).



სურ. 9. მკერდის სიმსივნის გავრცელება და სიკვდილიანობის სიხშირე (Parkin *et al.* 2005)

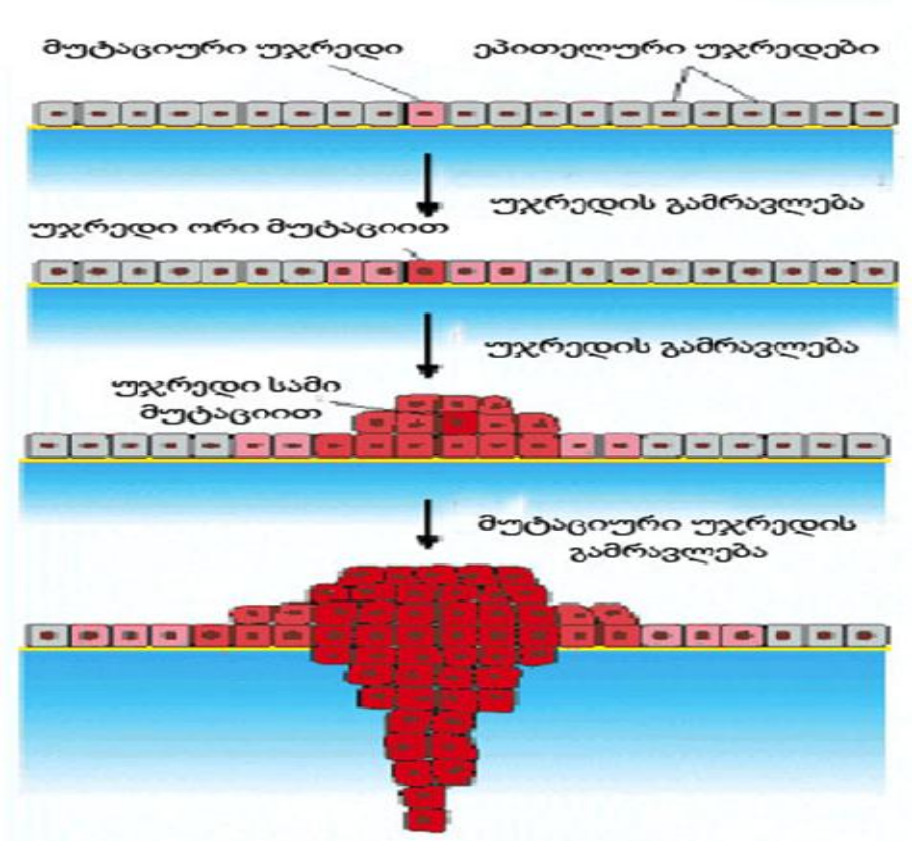
American Cancer Society-ის მიერ 2007 წელს აშშ-ში დაფიქსირებული იქნა 180 150 მკერდის სიმსივნის ახალი შემთხვევა, აქედან 40 460 პაციენტი გარდაიცვალა. იგივე მონაცემებით, 2300 მკერდის სიმსივნის ახალი შემთხვევა გამოვლინდა კაცებში, აქედან 450 მამაკაცი გარდაიცვალა (American Cancer Society 2007).

ცნობილია მკერდის სიმსივნეების გამომწვევი უამრავი რისკ ფაქტორი (სიგარეტის წევა, არაჯანსაღი დიეტა, რადიაცია, ქიმიური ნივთიერებები), თუმცა

ძნელია რომელიმე სპეციფიკური რისკ-ფაქტორის გამოყოფა (ARC, 2008; Lacey *et al.* 2009). ეპიდემიოლოგების აზრით, სიმსივნეების 3/4 –ზე მეტი გამოწვეულია გარემოს ფაქტორების გავლენით (Gutierrez and Salsamendi 2001). ეპიდემოლოგიური კვლევებით ნაჩვენებია, რომ მკერდის სიმსივნის განვითარება დაკავშირებულია, ასევე ქალის რეპროდუქციული სისტემის მდგომარეობაზე, როგორიცაა: ადრეული მენარქე, გვიანი მენოპაუზა, ბავშვის არყოლა ან გვიან ასაკში ბავშვის გაჩენა (Lee *et al.* 2011), დიეტა, ფიზიკური ვარჯიშები და ჰორმონული პრეპარატების გამოყენება (Fidaner *et al.* 2001; Ozmen 2009;).

1.3. გენები, რომლებიც მონაწილეობენ ნორმალური უჯრედების სიმსივნურ ტრანსფორმაციაში

სიმსივნის წარმოქმნა კომპლექსური და მრავალსაფეხურიანი პროცესია, რომელიც იწყებს განვითარებას საწყისი უჯრედების პოპულაციიდან (ცალკეული მუტაციური წინაპრის შთამომავლობა), რის შემდგომაც ადგილი აქვს თანმიმდევრული მუტაციების განვითარებასა და ბუნებრივ გადარჩევას (Polansky 2003). ცნობილია, რომ უჯრედი განიცდის დაახლოებით 5-6 ჯერად მუტაციას, რის შემდგომაც სიმსივნე ვითარდება, განაგრძობს დაყოფას, იზრდება და ხდება დომინანტური კლონი (სურ.10). სიმსივნის განვითარება პირდაპირ დაკავშირებულია გენეტიკურ და ეპიგენეტიკურ ცვლილებებთან (Polansky 2003). ყველაზე გავრცელებული შეხედულების თანახმად, სიმსივნე ვითარდება პრტოონკოგენებისა და სიმსივნის სუპრესორული გენების აქტივაციის ან ინაქტივაციის შედეგად ან გარკვეული გენების ამოვარდნის შედეგად. აღნიშნული გენები ასრულებენ მნიშვნელოვან როლს სხვადასხვა პროცესებში, მათ შორის უჯრედული ციკლის რეგულაციასა და აპოპტოზში (Bruce *et al.* 2002; Speicher *et al.* 2010).



სურ. 10. სიმსივნის მონოკლონური წარმოშობის სქემა
(Bruce *et al.* 2002)

დადგენილია, რომ უმეტეს შემთხვევაში სიმსივნური უჯრედები არიან დეფექტური დაზიანებული დნმ-ის შეკეთებაში ან ნორმალური უჯრედისათვის დამახასიათებელ რეპლიკაციაში მიმდინარეობს შეცდომები, რაც გავლენას ახდენს ცალკეულ ნუკლეოტიდზე (Bruce *et al.* 2002). ცნობილია, რომ უმეტესწილად დესტაბილიზირებული მუტაციები არ არიან მემკვიდრული, თუმცა, ადგილი აქვს de novo სიმსივნის განვითარებას. ცნობილია ისიც, რომ სიმსივნის განვითარებისათვის აუცილებელია გენეტიკური არასტაბილურობის ოპტიმალური დონის არსებობა (Bruce *et al.* 2002).

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ სხვადასხვა სიმსივნეების დროს ადგილი აქვს მუტაციებს P53 და K-ras გენებში. რაც შეეხება APC გენს, ამ უკანასკნელს შემცირებული აქვს ერთი ან რამდენიმე საიტი. დადგენილია, რომ APC გენის PU1-ტრანსკრიბციულ ფაქტორში ცვლილებები არის სპეციფიკური ჰემოპოეტურ უჯრედებში და ასოცირდება ALM-ის განვითარებასთან (Rosenbauer *et al.* 2004).

ცნობილია, რომ გენეტიკური ასევე ეპიგენეტიკური ცვლილებების ფონზე ადგილი აქვს გენის ფუნქციის ცვლილებას, შედეგად იცვლება გენების ექსპრესია. რაც შეეხება გენის ექსპრესიის რეგულაციას ეს უკანასკნელი მოიცავს სიგნალების ტრანსდუქციის გზას, დნმ-ის მეთილაციას და ქრომატინის დემოდერნიზაციას (Speicher *et al.* 2010). დადგენილია, რომ დნმ-ის მეთილირება არის მეთილის ჯგუფის დამატება 5' პოზიციაში ციტოზინის რგოლზე GC კომპლემენტურ თანმიმდევრობებში. ცნობილია ასევე, რომ დნმ-ის პატარა რეგიონი მეთილირებული ციტოზინით, მოიხსენიება, როგორც "Cp კუნძული" (Cp Iclands). ცნობილია სამი დნმ მეთილტრანსფერაზა: დნმტ1, დნმტ3ა და დნმტ3ბ, რომლებიც მონაწილეობენ დნმ-ს მეთილირებაში (Speicher *et al.* 2010). აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ დემეთილაცია ახდენს გენის ექსპრესიას ემბრიოგენეზის პირველ დღეებში. შემდგომ ეტაპზე de novo მეთილაცია ქმნის ახალგაზრდა გენის მეთილირებულ მოდელებს. დიფერენცირებულ უჯრედებში, მეთილირების პროცესი ჩერდება დნმტ1 ფერმენტის აქტივობის შედეგად. რაც შეეხება ნორმალურ ქსოვილებს, დნმ-ს მეთილაცია ასოცირდება გენის აქტივობის ინაქტივაციასთან, X-ქრომოსომის ინაქტივაციასთან და იმპრიტინგთან (Speicher *et al.* 2010). აღსანიშნავია ისიც, რომ სიმსივნური უჯრედები ხასიათდებიან ერთდროულად დნმ-ის ჰიპერმეთილირებით, რაშიც ჩართულია „Cp კუნძული" და გაზრდილია HDAC-ს აქტივობა (Bayan *et al.* 2001). ჰიპერმეთილირება დაკავშირებულია ქრომოსომულ არასტაბილურობასთან in vitro-ში. მნიშვნელოვანია, რომ აღნიშნული ეფექტი დამახასიათებელია კანცეროგენეზისათვის (Speicher *et al.* 2010).

დადგენილია, რომ „Cp კუნძულის" გუანინით (CpG) ჰიპერმეთილირება პრომოტორულ მონაკვეთში ხშირად ასოცირდება გენის ინაქტივაციასთან (Costello and Plass 2001; Bailin and Beston 2002; Costello 2003; Feinberg 2005; Jones *et al.* 2007) და გენომის სპეციფიკური ლოკუსების ჰიპომეთილირებასთან (Gauddet *et al.* 2003; Feinberg and Tycko 2004). ეს უკანასკნელნი კი მნიშვნელოვნად ცვლიან დნმ-ას მოდელს, რაც კარგადაა გამოხატული ადამიანებში განვითარებული სიმსივნეების დროს. დადგენილია, რომ CpG მონაკვეთის მეთილირება ასოცირდება ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარებასთან (Ferguson *et al.* 2000). აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ CpG-ს

მეთილირება შესაძლებელია გამოწვეული იყოს ლოკალური ერთი გენის მოქმედების შედეგად (Zardo *et al.* 2002).

უამრავი გამოკვლევით დადასტურებულია, რომ სიმსივნის განვითარებისას მეთილირების პროცესში სტრუქტურული ცვლილებები ასრულებენ მნიშვნელოვან როლს (Daniels and Singal 2004; S peicher *et al.* 2010). უჯრედში რამდენიმე მუტაციის შემთხვევაში შესაძლებელია ზოგიერთმა გენმა დაკარგოს აქტივობა პრომოტორის მეთილირებით. თუმცა მეთილირება არ შეიძლება გადაეცეს პირდაპირ ჩანასახს. აღნიშნული ფენომენი დღემდე უცნობია, თუმცა, არ გამორიცხავენ, რომ მუტაციებით გამოწვეულ აბერაციებს ადგილი უნდა ჰქონდეს სიცოცხლის დასაწყისშივე (Suter *et al.* 2004).

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ მკერდის სიმისვეების დროს ჰისტონების მოდიფიკაცია და დნმ-ას ჰიპერმეთილაცია ხშირად დაკავშირებულია სიმსივნის სუპრესორული გენების აქტივობის ინაქტივაციასთან და გენომურ არასტაბილურობასთან (Jones and Baylin 2007; Stearns et al. 2007). ცნობილია ისიც, რომ ჰისტონების (H3K4me, H3K36, და H3K79) მეთილაცია დაკავშირებულია აქტიურ ტრანსკრიპციასთან, ხოლო H3K9, H3K27 ან H4K20 ჰისტონების მეთილაცია კი ასოცირდება გენის ფუნქციის დაკარგვასთან (Jenuwein and Allis 2001).

დადგენილია, რომ სტაბილური მეთილირება, შესაძლებელია გადაეცეს ჩანასახს. MSH2-ის ეპიმუტაციების შემთხვევაში ჩანასახში წაშლილია TACSTD1 გენი, რომელიც აკონტროლებს MSH-ის მეთილირებას. თუმცა აქვე უნდა აღნიშნოს, რომ აღნიშნულის მექანიზმი უცნობია (Ligtenberg *et al.* 2009).

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ სიმსივნის მუტაციების ბუნება სხვადასხვა სიმსივნეების დროს განსხვავებულია. მაგ., rac ონკოგენის ოჯახი მუტაციების შედეგად აქტიურდება სხვადასხვა ტიპის სიმსივნეებში, რაც იწვევს Pi3-კინაზასა და MEk/Erk გენების აქტიურობას, ასევე სხვადასხვა სასიგნალო გზების აქტივაციას. ცნობილია, VHL გენის მუტაციები, რომელიც ნაპოვნია თირკმლისა და სხვა ტიპის სიმსივნეებში. რაც შეეხება E-Cadherin-ს, მისი მუტაცია ნაპოვნია ნაწლავებისა და კუჭის სიმსივნეებში. დადგენილია, რომ სხვადასხვა სიმსივნეებში შეძენილი მუტაციები მართავენ კონკრეტულ გენეტიკურ გზას. მაგ. მსხვილ ნაწლავში სიმსივნის

შემთხვევაში K-ras და P53 გენების მუტაციები ხშირად ერთდროულად წარიმართება, ხოლო BRAF და P53 გენების მუტაციები კი იშვიათად არის წარმოდგენილი მსხვილი ნაწლავის სიმსივნის შემთხვევაში (Speicher *et al.* 2010).

ცნობილია, რომ მემკვიდრული მკერდის სიმსივნე ასოცირდება ჩანასახოვან მუტაციებთან სხვადასხვა გენებში, რომელიც თავის მხრივ განაპირობებს გენომის მთლიანობის რღვევას. BRCAI და BRCA2 გენების მუტაციების შემთხვევაში მაღალია მკერდისა და საკვერცხეების სიმსივნის განვითარების რისკი. გამოკვლევებით ნაჩვენებია, რომ P53 და PTEN გენების მუტაციები ხელს უწყობენ მკერდის სიმსივნის განვითარებას, ხოლო მუტაციები: CHEK, AQTM, NBC, NBC, RAD, BRIP და PALB2 გენებში ასოცირდებიან მკერდის სიმსივნის განვითარების ორმაგ რისკთან. გამოკვლევებმა ასევე უჩვენა, რომ ორმაგი მუტაციები BRCAI, BRIP1 და PALB გენებში იწვევენ ფანკომის ანემიას (Walsh and King 2007).

Katherine (2002) თანაავტორებთან ერთად დაადგინეს HER1/neu ონკოგენების მაღალი ექსპრესია მკერდის სიმსივნეების 30 %-ის შემთხვევაში (Katherine S *et al.* 2002). რაც შეეხება მუტაციებს BRCA1 და BRCA2 გენებში, წარმოადგენს მკერდის სიმსივნის განვითარების წინაპირობას. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ BRCA1 გენში მიმდინარე ცვლილებები დამახასიათებელია ბევრი ქვეყნისათვის (Janavicius 2010).

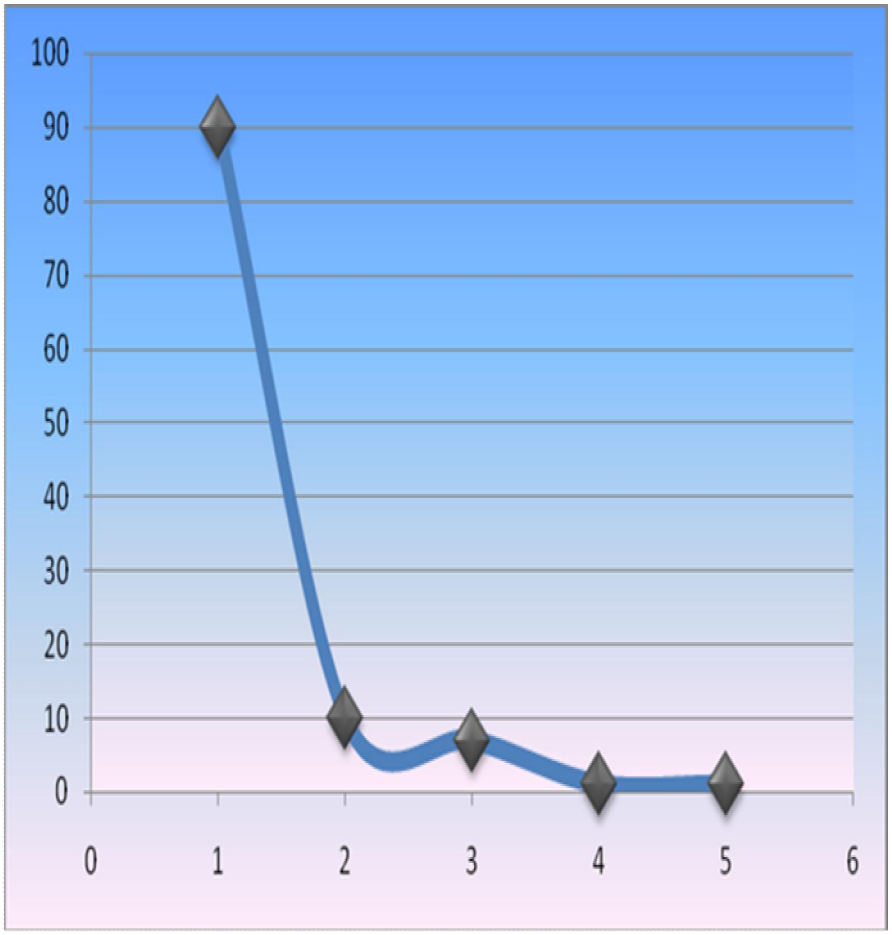
ცნობილია, რომ ATM გენი ასრულებს მნიშვნელოვან როლს გენომის სტაბილურობაში. არსებობს ჰიპოთეზა, რომ ATM გენში განლაგებული თანმიმდევრობები გავლენას ახდენენ ფილტვის სიმსივნის განვითარებაში (Yen-Li Lo *et al.* 2009). რაც შეეხება სომატურ მუტაციებს PIK3CA გენში, ეს უკანასკნელი ნაპოვნია სხვადასხვა სიმსივნეების დროს. კერძოდ PIK3CA გენი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს საშვილოსნოს ტანის კანცეროგენეზსა და ინვაზიაში (Konstantinova *et al.* 2008).

დადგენილია, რომ P53 გენი, წარმოადგენს რა სიმსივნის სუპრესორულ გენს, ორგანიზმს იცავს სიმსივნისაგან. ნორმაში P53 გენის ცილა მოქმედებს, როგორც ტრანსკრიბციული ფაქტორი, აქტიურდება და ასტიმულირებს მთელი რიგი ეფექტორების ექსპრესიას, ეხმარება დნმ-ის გაორმაგებაში და არეგულირებს უჯრედის სიკვდილს აპოპტოზის გზით (Hayat 2008). აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ადამიანის ორგანიზმში განვითარებული სიმსივნეების უმეტესობაში აღნიშნული

გენი შეცვლილია. სიმსივნის საერთაშორისო სააგენტოს მონაცემებით მთელი რიგი სიმსივნეების შემთხვევაში P53 გენი შეიცავს 23 000-ზე მეტ სომატურ და დაახლოებით 400 ჩანასახოვან მუტაციას (Oliver *et al.* 2002).

Toledo and Wahl-მა (2006) თანაავტორებთან ერთად უჩვენა, რომ P53 გენი, შესაძლოა, შეიცვალოს TAD-ში, PRD- და CTD დომენში. პოსტტრანსლაციურად სახეშეცვლილმა ცილებმა შეიძლება უზრუნველყონ P53-ის გამომრთველი ან ჩამრთველი ფუნქცია (Toledo and Wahl 2006). აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ ბირთვული დნმ-ის DBD დომენში P53 გენში მიმდინარე ცვლილებები მოქმედებს სიმსივნის ჩამოყალიბებაზე (Hayat 2008). უმეტესი მუტაციები აღნიშნულ დომენში ამცირებს P53-ის დაკავშირების უნარს დნმ-ასთან (ტრანსაქტივაციის შესაძლებლობას) (Joerger *et al.* 2006).

რაც შეეხება მკერდის სიმსივნეებს, ცნობილია რომ ამ უკანასკნელის 5-10% (სურ. 11) განპირობებულია მემკვიდრეებით (ოჯახური სიმსივნეები) (Panda *et al.* 2008; Lindor *et al.* 2008). მკერდის სიმსივნის განვითარების რისკი BRCA1 და BRCA2 გენების მუტაციის მატარებლებში შესწავლილია 45%-80%-ში (Antoniou *et al.* 2003; Miyakis *et al.* 2002). ცნობილია, ისიც, რომ ჩანასახოვანი მუტაციები BRCA2 გენში, ასევე, იწვევს პროსტატის, პანკრეასის, კუჭისა და ნაღვლის სიმსივნეების განვითარებას (Van Asperen *et al.* 2005). ჩანასახოვანი მუტაციები BRCA1 და BRCA2 გენებში წარმოადგენს მკერდის, საკვერცხეებისა და სხვა სიმსივნების განვითარების რისკ-ფაქტორსაც (Tompson *et al.* 2002). მემკვიდრული მკერდის სიმსივნეების შემთხვევების დაახლოებით 15-20% პირველი ხარისხის ნათესავებს შორის არის დაფიქსირებული (Tompson 2004; Mavaddat *et al.* 2010). BRCA1 და BRCA2 გენები მონაწილეობენ დნმ-ის აღდგენაში, ქრომოსომულ სტაბილურობაში, უჯრედული ციკლისა და ტრანსკრიპციის (დნმ-ს დაზიანების საპასუხოდ) რეგულაციაში (Kiyotsugu and Yoshio 2004). BRCA1 და BRCA2 გენების მუტაციების მატარებელ ქალებში მკერდის სიმსივნის განვითარების ალბათობა იწყება დაახლოებით 20 წლის ასაკიდან (Hayat 2007). ცნობილია ისიც, რომ ქალებს, რომელთაც გააჩნიათ მემკვიდრული



სურ. 11. მკერდის სიმსივნის ეპიდემიოლოგია (Charpentier and Aldaz 2000)

1. სპორადული მკერდის სიმსივნეები;
2. ოჯახური მკერდის სიმსივნეები;
3. BRCA/2-თან დაკავშირებული სიმსივნეები;
4. P53 -ის ცვლილებებთან დაკავშირებული;
5. სხვა ტიპის სიმსივნეები;

მკერდის სიმსივნის განვითარებისადმი წინასწარგანწყობა საწყის ეტაპზე უვითარ-დებათ მთელი რიგი დაზიანებები (ატიპიური წილაკოვანი ჰიპერპლაზია (ALH), წილაკოვანი კარცინომა in situ (LCIS), რომელიც შემდგომ განაპირობებს სიმსივნის განვითარებასა და ინვაზიას) (Hoogerbrugge *et al.* 2003; Kauff *et al.* 2005; Hoogerbrugge *et al.* 2006). GWA-კვლევების მიხედვით, მკერდის სიმსივნით დაავადებულებში აღმოჩენილი იქნა დამახასიათებელი ალელები, რომლებიც დაკავშირებული უნდა იყოს მკერდის სიმსივნის გაზრდილ რისკთან ზოგიერთ პოპულაციაში (Hunter *et al.* 2007; Thomas *et al.* 2009; Turnbull *et al.* 2010).

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ ბევრ შემთხვევაში ცალკეული ნუკლეოტიდის პოლი-მორფიზმი (SNPs) დაკავშირებულია ER - დადებითი მკერდის სიმსივნის რისკის გაზ–რდასთან (Broeks *et al.* 2011). ER - დადებითი და ER- უარყოფითი მკერდის სიმსივნეები ორივე გენის (BRCA1 და BRCA2) მუტაციების მატარებლებში არის მაღალი დონორ პოპულაციასთან შედარებით (Mavaddat *et al.* 2010). დადგენილია, რომ იმ ოჯახებში, სადაც დაფიქსირებულია BRCA1 და BRCA2 გენების მუტაციები, საკვერცხეების სიმსივნის განვითარების რისკი 10-60 %-მდეა გაზრდილი შემდეგ თაობაში. არსებობს ასევე ურთიერთკავშირი მკერდის სიმსივნესა და პროსტატის სიმსივნეს შორის (RR=1,2; P=0,001) (Eeles *et al.* 2004).

ცნობილია, რომ იმ ქალების პოპულაციას, რომელთაც მაღალი აქვთ BRCA1 და BRCA2 გენების მუტაციები, გაზრდილი აქვთ მკერდისა და საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარების რისკი (Peto and Lopez 2003). მკერდის სიმსივნის შემთხვევაში APC, BRCA-1, E-კადჰერინის გენებში მიმდინარე ცვლილებები შესაძლებელია გამომჟღავნდეს არაოჯახურ სიმსივნეებშიც. BRCA2 გენის ცვლილების დროს კი სიმსივნე ვითარდება არა მხოლოდ ქალებში, არამედ მამაკაცებშიც. მკერდის სიმსივნეებში BRCA-2 გენის მუტაციის დროს გენს დარღვეული აქვს ჰორმონსათვის სფეციფიკური რეცეპტორის ფუნქცია (Turner *et al.* 2004). ასევე დადგენილია, რომ BRCA2 მუტანტ ჰომოზიგოტებს რეცესიული გენო-ტიპის არსებობისას უვითარდებათ ფანკომის ანემია (Howlett *et al.* 2002), ხოლო ბავშვებში კი ვითარდება ლიმფური და ტვინის სიმსივნეები (De Vos *et al.* 2005). ცნობილია ისიც, რომ ჰიპერმეთილირებული გენები (რომელიც მოიცავს სიმსივნის სუპრესორულ გენებსაც), ადამიანებში იწვევენ სიმსივნეების მემკვიდრულ ფორ-მებს იმ შემთხვევაში, თუ მუტაციას ადგილი აქვს ჩანასახში. გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ პრომოტორის ჰიპერმეთილირება წარმოადგენს უმეტეს შემთხვევებში სიმსივ-ნის განვითარების მიზეზს (Speicher *et al.* 2010).

გარდა ზემოთ აღნიშნული BRCA1 და BRCA2 გენებისა, აღმოჩენილ იქნა სხვა გენებიც, რომლებიც ასოცირდება მკერდის სიმსივნის გაზრდილ რისკთან. მათ შორის ყველაზე მნიშვნელოვანია P53 გენი 17q ქრომოსომაზე. ცნობილია, რომ P53 გენის მუტაცია ყველაზე ხშირად ასოცირდება Li-Fraumeni-ს სინდრომთან (LFS) (Eeles *et al.*

2004). დადგენილია, რომ Le-Fraumeni-ს სინდრომით დაავადებული ოჯახების 50-75 %-ს აღენიშნებათ ჩანასახშივე P53 მუტაციები. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ის ინდივიდები, რომლებიც ჩანასახში ატარებენ P53 მუტაციებს, მათში გაზრდილია მკერდის სიმსივნეების განვითარების რისკი (Eeles *et al.* 2004).

ცნობილია, რომ ჩანასახოვან მუტაციებს ადგილი აქვს სხვა გენებშიც, როგორებიცაა ATM, PABL2, BRIP1 და CHEK2 გენები, რომლებიც უნდა წარმოადგენდნენ წინასწარგანმწყობ ფაქტორს მემკვიდრეული მკერდის სიმსივნის შემთხვევაში (Olsen *et al.* 2001; Meijers-Heijboer *et al.* 2002; Renwick *et al.* 2006; Seal *et al.* 2006; Rahman *et al.* 2007)

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ დნმ-ის დაზიანების შემთხვევაში CHEK2 გენის (აღ. გენი მოთავსებულია 22 q ქრომოსომაზე და ხასიათდება დაბალი მიდრეკილებით მკერდის სიმსივნის მიმართ) ცილა არეგულირებს ATM გენს, P53 -ის ფოსფორილირებას და BRCA გენებს (Falck *et al.* 2001). დადგენილია, რომ აღნიშნული ცილებისა აქტივაციას ადგილი აქვს დნმ დაზიანების საპასუხოდ უჯრედში მიტოზური გაყოფის დროს. შესაბამისად, აღნიშნული ცილების მოქმედების შედეგად ადგილი აქვს სიმსივნის სუპრესორული გენების აქტივობის რეგულაციას (Vahteristo *et al.* 2002). ცნობილია, რომ CHEK2 გენის 1100delC ვარიანტი ამცირებს კინაზას აქტივაციას და წარმოდგენილია მკერდის სიმსივნით დაავადებული ოჯახების დაახლოებით 5 %-ში, რომლებიც არ ატარებენ მუტაციებს BRCA1 ან BRCA2 გენებში (Meijers-Heijboer *et al.* 2002; Vahteristo *et al.* 2002). CHEK2 1100delC ვარიანტი დაახლოებით 2-ჯერ ზრდის მკერდის სიმსივნეების განვითარების რისკს ქალებში, ხოლო მამაკაცებში კი 10-ჯერ გაზრდილია აღნიშნული დაავადების განვითარების რისკი (Meijers-Heijboer *et al.* 2002; Vahteristo *et al.* 2002). აქვე უნდა აღინიშნოს მუტაციები შემდეგ გენებში: Arg 180H - ის, Arg117Gly და Arg137Gln, რომლებიც ნაპოვნია მკერდის სიმსივნით დაავადებულ ოჯახებში (Sodha *et al.* 2002; Schute *et al.* 2003; Desrichard *et al.* 2011).

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ მკერდის სიმსივნის განვითარების რისკი გაზრდილია 2-5 ჯერ ქალებში, რომლებიც ხათდებიან CHEK2 გენში Null ფენოტიპით (Desrichard *et al.* 2011). ცნობილია, რომ 6q ქრომოსომაზე HRAS1 გენის ლოკუსი

დაკარგულია სიმისვნეებში, რაც შესაძლებელია, დაკავშირებული იყოს პოსტმენოპაუზური მკერდის სიმსივნეების განვითარებასთან (Thompson *et al.* 2002). ამგვარად, ზემოთ ჩამოთვლილი ყველა გენი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ნორმალური უჯრედების ტრანსფორმაციაში.

1.4. ჰორმონები ნორმასა და სიმსივნური ტარნსფორმაციის დროს

ზოგადად სიმსივნეების გამომწვევ მიზეზებს შორის განიხილება სხვადასხვა ფაქტორი, მათ შორისაა ქიმიური კანცეროგენული ნივთიერებები, ფიზიკური ფაქტორები და ვიურუსები. რაც შეეხება სარძევე ჯირკვლისა და საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებს, მათ გამომწვევ ერთ-ერთ მიზეზად სახელდება ჰორმონული დისბალანსი (Henderson and Feigelson 2000; Берштейн 2002; Clevenger *et al.* 2003; Eliassen *et al.* 2007; Faupel-Badger *et al.* 2010). მხედველობაში მისაღებია, რომ ჰორმონები წარმოადგენენ ორგანიზმისათვის აუცილებელ და მნიშვნელოვან რეგულატორებს (Sakata and Sakai 2011).

ცნობილია, რომ ქალის ორგანიზმში ესტროგენების (ესტრადიოლი (E), პროგესტრონი (P), ტესტოსტერონი (T)) სპეციფიური მოქმედება მიმართულია რეპროდუქციული სისტემის ორგანოების (საკვერცხეების, საშვილოსნოს, სარძევე ჯირკვლის) განვითარებასა და სტრუქტურის შენარჩუნებისაკენ (Bender *et al.* 2011).

მნიშვნელოვანია ესტრადიოლის როლი სხვა ორგანოებზეც (ღვიძლი, ძვალი, გულსისხლძარღვთა სისტემა, ტვინი). არსებობს კვლევები, რომლის თანახმადაც ესტროგენები, ასევე დაკავშირებულია სხვადასხვა მეატაბოლური დაავადებების განვითარებასთან (Vettera *et al.* 1999; Spangenburg *et al.* 2010). ესტროგენების 70% სისხლში ცირკულირებს პლაზმის ცილასთან, ე.წ. სექს - ჰორმონდამაკავშირებელ გლობულინთან დაკავშირებული სახით. ესტროგენების 25% კი პლაზმის ალბუმინთან კომპლექსში გვხვდება (Laycock and Wise 1996).

ესტროგენების ბიოსინთეზის მექანიზმი განსხვავებულია რეპროდუქციულ, მენოპაუზისა და პოსტმენოპაუზის პერიოდებში (Lorincz and Sukumar 2006). კერძოდ, რეპროდუქციულ პერიოდში ესტროგენები ძირითადად სინთეზირდბა საკვერცხეებში, თუმცა მათი გარკვეული ნაწილის გამომუშავება ასევე ხდება თირკმელზედა ჯირკვალშიც. რაც შეეხება მენოპაუზისა და პოსტმენოპაუზის პერიოდებს, ძირითადად ესტროგენის გამომუშავება წარიმართება თირკმელზედა ჯირკვალში (საკვერცხეების ფუნქციის დაქვეითების გამო) ანდროგენების ესტროგენებად გარდაქმნის გზით (Laycock and Wise 1996). ანდროგების ესტროგენებად გარდაქმნის პროცესი მენოპაუზისა და პოსტმენოპაუზის პერიოდებში, ასევე, ხორციელდება სამიზნე ორგანოების ცხიმოვან ქსოვილში (საშვილოსნოს, სარძევე ჯირკვლის) ქსოვილებში (Берштейн 2000). მიუხედავად იმისა, რომ სისხლში ესტროგენების კონცენტრაცია სხვა სტეროიდულ ჰორმონებთან შედარებით დაბალია, აღმოჩნდა, რომ სწორედ ესტროგენები იწვევენ ქსოვილებში ჰიპერპლაზიურ პროცესებს (Берштейн 2000). ასევე, ცნობილია, რომ ესტროგენებიდან საშვილოსნოს კუნთოვან ქსოვილზე (მიომეტრიუმზე) ყველაზე აქტიურად მოქმედებს ესტრადიოლი, ესტრონი 10-ჯერ ნაკლებად აქტიურია, ესტრიოლი კი 50-ჯერ (ტუფინაშვილი 2006). აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ესტროგენები მნიშვნელოვან გავლენას ახდენენ ენდომეტრიუმზეც. ამ უკანასკნელთა ზეგავლენით აღნიშნულ ქსოვილში უჯრედების აქტიური მიტოზის შედეგად, ადგილი აქვს გაძლიერებულ პროლიფერაციას, რაც იწვევს ქსოვილების ზრდასა და გამსხვილებას (Osborne and Schiff 2005). ცნობილია, რომ ესტროგენები გავლენას ახდენენ ესტროგენის რეცეპტორის (ER) რეგულატორული გენის ექსპრესიაზე (Nemere *et al.* 2003). როგორც გამოკვლევები უჩვენებენ, ესტროგენის ლიგანდის დაკავშირებას ესტროგენის რეცეპტორთან (ER) მოჰყვება რეცეპტორის ფოსფორილაცია და დიმერიზაცია ბირთვში (Osborne *et al.* 2001; Schiff *et al.* 2005).

ქალის ორგანიზმში, გარდა ესტროგენებისა, რეპროდუქციული სისტემის ორგანოების განვითარებასა და ნორმალურ ფუნქციონირებაში მონაწილეობს ასევე პროგესტერონი (Bender *et al.* 2011). სწორედ ესტროგენი და პროგესტერონი არეგულირებს მენსტრუალურ ციკლს და უზრუნველყოფს საშვილოსნოს ტანისა და სარძევე ჯირკვლის ნორმალურ განვითარებას (Bender *et al.* 2011; Paul 2012).

ცნობილია, რომ ჰიპოფიზი გონადოტროპული ფოლიკულომასტიმულირებელი, მალუთეინიზებელი ჰორმონების მეშვეობით არეგულირებს საკვერცხეებში ესტროგენისა და პროგესტერონის სინთეზს. თავის მხრივ, გონადოტროპული ჰორმონების სეკრეციაც რეგულირდება ერთი მხრივ ესტროგენებითა და პროგესტერონით, მეორეს მხრივ კი, ჰიპოთალამუსის რილიზინგ-ფაქტორებით (Zeleniuch-Jacquotte 2001). ჰიპოთალამუსის მალუთეინიზებელი - რილიზინგ ფაქტორის ზემოქმედების შედეგად, ჰიპოფიზი ახდენს მალუთეინიზებელი ჰორმონის სეკრეციას. ეს უკანასკნელი მოქმედებს საკვერცხეებზე, ასტიმულირებს ტეკა - უჯრედებით ანდროგენების სინთეზს, კვერცხუჯრედის მომწიფებას, გრანულოვანი უჯრედებით პროგესტერონის სინთეზს, ოვულაციას. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ მალუთეინიზებელი ჰორმონის ეფექტი ძირითადად ფოლიკულომასტიმულირებელ ჰორმონთან ერთობლივი მოქმედების შედეგია. რაც შეეხება ამ უკანასკნელს ცნობილია, რომ ჰიპოთალამუსი ფოლიკულო-მასტიმულირებელ - რილიზინგ ფაქტორის მეშვეობით იწვევს ჰიპოფიზის მიერ ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის სეკრეციას. ცნობილია, ისიც რომ ეს უკანასკნელი ასტიმულირებს საკვერცხეებში ფოლიკულების განვითარებას და ამლიერებს ანდროგენების არომატიზაციას ესტროგენებად (Laycock and Wise 1996).

ცნობილია, რომ პროგესტერონს საკუთარი ენდოკრინული ეფექტი გააჩნია. გარდა აღნიშნულისა პროგესტერონი წარმოადგენს სხვა სტეროიდების წინამორბედსაც (Laycock and Wise 1996). პროგესტერონი უარყოფითი უკუკავშირის მექანიზმით მოქმედებს ჰიპოფიზზე, შესაძლოა, ჰიპოთალამუსზეც და ამგვარად მონაწილეობს მენსტრუალური ციკლის ჰორმონალურ რეგულაციაში.

დადგენილია, რომ პროგესტერონი და ესტროგენი წარმოადგენს ჰორმონ – ანტაგონისტებს. პროგესტერონის ზეგავლენით პროლიფერაციული ენდომეტრიუმი გარდაიქმნება სეკრეტორულად, რაც შესაბამისად, განაპირობებს ენდომეტრიუმის ზრდის შეჩერებას, მიტოზების რიცხვის შემცირებასა და უჯრედების დიფერენცირებას. გარდა აღნიშნულისა, პროგესტერონი თრგუნავს ოვულაციის პროცესს და აინჰიბირებს ესტროგენის გამოთავისუფლებას, ეწინააღმდეგება რა ესტრადიოლის ციტოზოლური რეცეპტორების სინთეზს, ამცირებს ბირთვის ქრომატინის ცილებთან ესტრადიოლ – რეცეპტორული კომპლექსის კავშირის ხანგრძლივობას და

აძლიერებს ჰიპოფიზის ფოლიკულომასტიმულირებელ ფუნქციას. როგორც ჩანს, პროგესტერონსა და ესტრადიოლს შორის არსებული ბალანსი უზრუნველყოფს სამიზნე ქსოვილების ზრდასა და დიფერენცირების რეგულაციას (Репродуктивная эндокринология 2000; ტუფინაშვილი 2006).

ცნობილია, რომ ესტრადიოლი და პროგესტერონი ხასიათდებიან ლიპოფილურობით. ცნობილია ისიც, რომ ეს უკანასკნელნი ბირთვში უკავშირდებიან რეცეპტორებს. ნაპოვნია ესტრადიოლისათვის 2 ტიპის რესეპტორი (ERα, ERβ). ორივე ესტრადიოლის რეცეპტორი წარმოადგენილია სტეროიდების ოჯახიდან ან თიროიდული ჰორმონების ბირთვული რეცეპტორების სუბოჯახიდან და ორივე მოიხსენიება, როგორც ლიგანდ-დამოკიდებული ბირთვული ტრანსკრიპციული ფაქტორი. გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ ERα წარმოადგენს მედიატორს ესტრადიოლის აქტივობისათვის სარძევე ჯირკვლის ნორმალურ უჯრედებში (Anderson 2002).

რაც შეეხება პროგესტერონს, ეს უკანასკნელიც წარმოდგენილია ორი რეცეპტორით (PRA, PRB). აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ PRB უფრო გრძელია, ვიდრე PRA (PRB დამატებით შეიცავს 164 ამინომჟავას) (Anderson 2002). პროგესტერონის რეცეპტორებიც მიეკუთვნებიან სტეროიდების ან თიროიდული ჰორმონების ოჯახს და წარმოადგენენ ლიგანდ-დამოკიდებულ ბირთვულ ტრანსკრიბციულ ფაქტორებს. დადგენილია, რომ PRB წარმოადგენს გენის ტრანსკრიპციის ძირითად რეგულატორს, ხოლო რაც შეეხება PRA-ს, ეს უკანასკნელი არეგულირებს PRB -ის რეპრესორის აქტივობას (Anderson 2002; Qiu *et al.* 2005).

ცნობილია, რომ ანდროგენები ქალის ნორმალური ფიზიოლოგიის ნაწილია. ერთ-ერთ ანდროგენს, რომლებიც სინთეზირდება ქალის ორგანიზმში წარმოადგენს ტესტოსტერონი (T) (ICMR Buleten 2003). გამოკვლევებით ნაჩვენებია, რომ სარძევე ჯირკვლის სიმსივნის განვითარება დაკავშირებულია ტესტოსტერონის გაზრდილ კონცენტარციასთან (Jane *et al.* 1999). ანდროგენების პროდუქციაში სხვადასხვა წვლილი შეაქვს საკვერცხეს, თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქს, პერიფერულ ქსოვილებს.

ცნობილია, რომ ტესტოსტერონის 80% სისხლში ცირკულირებს პლაზმის ცილასთან, ე.წ. სექს - ჰორმონდამაკავშირებელ გლობულინთან დაკავშირებული სახით, დაახლოებით 19% ალბუმინთან კომპლექსშია და მხოლოდ 1% გვხვდება თავისუფალი სახით (Laycock and Wise 1996). სწორედ, ალბუმინთან დაკავშირებული და თავისუფალი ტესტოსტერონი წარმოადგენს ბიოლოგიურად აქტიურს (ტუფინაშვილი 2006).

შრატში მოცირკულე ანდროგენებიდან მნიშვნელოვანია, ასევე, დიჰიდრო-ტესტოსტერონი (DHT), ანდროსტენდიონი (A), დეჰიდროეპიანდროსტენდიონი (DHEA) და დეჰიდროეპიანდროსტენდიონის სულფატი (DHEA-S). დადგენილია, რომ დიჰიდროტესტოსტერონი შედის რა ბირთვში, უკავშირდება უჯრედშიდა ანდრო-გენის რეცეპტორს და წარმოქმნის ანდროგენრეცეპტორის კომპლექსს, შემდგომ ეტაპზე ადგილი აქვს აღნიშნული კომპლექსის კონფორმაციულ ცვლილებას, რომე-ლიც, თავის მხრივ, განაპირობებს ანდროგენის აქტივაციას (Bender *et al.* 2011).

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ჰორმონებს დიდი როლი ენიჭებათ ავთვისებიანი სიმსივნეების წარმოქმნისა და განვითარების პროცესში (Henderson and Feigelson 2000; Берштейн 2002). ჰორმონები კანცეროგენეზის პროცესში ასრულებენ, როგორც პრომოტორის, ასევე მაინიცირებელ როლს (Moolgavkar 1986). აღნიშნული მექანიზ-მი საფუძვლად დაედო "გაძლიერებული ჰორმონალური სტიმულაციის კონცეფციას". სწორედ "გაძლიერებული ჰორმონალური სტიმულაცია" განაპირობებს რეპროდუქც-იული სისტემის (საშვილოსნოს ტანის, სარძევე ჯირკვლის პროსტატის) სიმსივ-ნეების განვითარებას (Henderson *et al.* 1988).

ცნობილია, სასქესო სტეროიდული ჰორმონების - ესტრადიოლის (E), პრო-გესტერონის (P), ტესტოსტერონის (T) როლი საშვილოსნოს, მკერდის, პროსტატის (Sharma and Ray 2000) მსხვილი ნაწლავის (English *et al.* 2001), თირკმლის (Yager 2000), ნაღვლის ბუშტის სიმსივნეების განვითარებაში (Ray and Gupta 2001; SubbaRao *et al.* 2010).

ცნობილია, რომ ესტროგენ-სტიმულაციური ზრდა მოითხოვს ესტროგენის რეცეპტორს (ER), რომელიც წარმოადგენს ლიგანდდამოკიდებულ ტრანსკრიპციულ

ფაქტორს. გამოკვლევებით ნაჩვენებია, რომ სარძევე ჯირკვლის სიმსივნით დაავადებული ადამიანების 2/3-ში მაღალია ესტროგენის რეცეპტორის (ER) ექსპრესია ვიდრე ნორმალური სარძევე ჯირკვლის ქსოვილში. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ესტრადიოლი და მისი უჯრედშიდა რეცეპტორი თამაშობს მნიშვნელოვან როლს სარძევე ჯირკვლის სიმსივნურ ტრანსფორმაციაში (Chen-Cheng 2006).

Khan (1994) თანაავტორებთან ერთად უჩვენა, რომ ესტროგენის α-რეცეპტორის მაღალი ექსპრესია შეინიშნებოდა ქალების იმ პოპულაციაში, სადაც მაღალი იყო სარძევე ჯირკვლის სიმსივნის გავრცელების სიხშირე. დადგენილ იქნა, რომ ესტროგენის α- რეცეპტორის ექსპრესიის ზრდა იწვევდა დისრეგულაციურ პროცესებს პროლიფერაციაში (Lawson *et al.* 1999).

ექსპერიმენტალური, კლინიკური და ეპიდემიოლოგიური მონაცემების თანახმად, სწორედ ესტროგენები განაპირობებენ სარძევე ჯირკვლის სიმსივნის განვითარებას. გარდა ამისა, ესტროგენები და მათი კატექოლური მეტაბოლიტები წარმოადგენენ კანცეროგენებს სხვადასხვა (თიკმლის, ღვიძლის) ქსოვილებისათვისაც (Zhang *et al.* 2002).

გამოკვლევებით ნაჩვენებია, რომ ესტროგენები ასტიმულირებენ სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებში, როგორც წინასიმსივნური, ასევე ინვაზიური სიმსივნეების ზრდას (Murphy *et al.* 1998). აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ პოსტმენოპაუზის პერიოდის ქალებში არსებობს მთელი რიგი სხვა ფაქტორებისა, რომელიც დაკავშირებულია ენდოკრინულ სისტემასთან. ცნობილია, რომ აღნიშნული პერიოდის ქალებში ზედმეტი წონა დაკავშირებულია ესტროგენის ჭარბ სეკრეციასთან სარძევე ჯირკვლის ცხიმოვან ქსოვილში, რაც შესაძლებელია გახდეს სარძვე ჯირკვლის სიმსივნის განვითარების მიზეზი (Key *et al.* 2002).

მნიშვნელოვანია ის ფაქტიც, რომ სარძევე ჯირკვლის ცხიმოვან ქსოვილს ესტროგენების სინთეზის უნარი გააჩნია თავიდანვე, მაშინ, როდესაც ენდომეტრიუმი ესტროგენების სინთეზის უნარს იძენს ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის პროცესში. ვარაუდობენ, რომ ესტროგენები, რომლებიც სინთეზირდებიან სამიზნე ქსოვილების სიახლოვეს ან უშუალოდ მათში, ხასიათდებიან გენოტოქსიური დაზიანებების

ინდუცირების დიდი უნარით, ვიდრე ესტროგენები, რომლებიც ცირკულირებენ სისხლში (ტუფინაშვილი 2006).

დადგენილია, რომ ენდომეტრიუმი წარმოადგენს ყველაზე მგრძნობიარე ქსოვილს ესტარდიოლის მიმართ. შესაბამისად ესტროგენების ჭარბი სეკრეცია (განპირობებულია პროგესტერონის შემცირებით) განაპირობებს ენდომეტრიუმის კიბოს. ცნობილია, რომ ესტრადიოლის გაზრდილი კონცენტრაცია ასევე განაპი-რობებს ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიას, უჯრედულ ატიპიას და ენდომეტრიუმის სიმსივნეს (Bender *et al.* 2011).

ვარაუდობენ, რომ ანდროგენებიც მონაწილეობენ რეპროდუქციული სისტემის კანცეროგენეზში, აღნიშნული კი განპირობებული უნდა იყოს ესტრადიოლის ჭარბი სეკრეციით (ICMR Buleten 2003). არსებობს მოსაზრება, რომლის თანახმადაც ანდროგენები ასტიმულირებენ ეპიდერმალური ზრდის ფაქტორის სინთეზსაც რომლებიც, თავის მხრივ, უნდა განაპირობებდეს უჯრედების პროლიფერაციას (Secrto 1991). ანდროგენების გაზრდილი კონცენტრაცია (რომლებიც არომატაზას მოქმედებით გარდაიქმნებიან ესტრონად და ესტრადიოლად) ასევე ზრდის სარძევე ჯირკვლის სიმსივნის განვითარებას (Hinshelwood and Mendelson 2001; Onland-Moret *et al.* 2003). თუმცა არსებობს საწინააღმდეგო მოსაზრებაც. კერძოდ არსებობს კვლევები, რომლის თანახმადაც სარძევე ჯირკვლის სიმსივნით დაავადებულებში დაბალია ტესტოსტერონის კონცენტრაცია (Dimitrakakis *et al.* 2003; Adly *et al.* 2006; Hofling *et al.* 2007; Dimitrakakis *et al.* 2010).

Onland-Moret (2003) თანაავტორებთან ერთად ვარაუდობენ, რომ ანდროგენების გაზრდილი რაოდენობა არაპირდაპირი გზით ასტიმულირებს სარძევე ჯირკვალს, კერძოდ კი, მთავარი სუბსტრატის - ესტროგენის გაძლიერებული სინთეზით პერიფერიულ ან სარძევე ჯირკვლის ცხიმოვან ქსოვილში (Somboonporn 2004).

Timothy (2002) თანაავტორებთან ერთად უჩვენა, რომ პოსტმენოპაუზის პერიოდის ქალებში სასქესო ჰორმონების მაღალი კონცენტრაცია 2-ჯერ ზრდის სიმსივნის განვითარების რისკს. ამავე ავტორების მიერ დადგენილი იქნა, რომ ანდროგენის (ანდროსტენდიონის) გაზრდილი სეკრეცია დაკავშირებული იყო

სარძევე ჯირკვლის სიმსივნის განვითარებასთან. უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ პოსტმენოპაუზის პერიოდის ქალებში შეინიშნებოდა შრატში მოცირკულირე ანდროგენების გაზრდილი კონცენტრაცია ესტრადიოლთან შედარებით. იქიდან გამომდინარე, რომ სარძევე ჯირკვლის ქსოვილში ადგილი აქვს ანდროგენების გარდაქმნას ესტროგენებად, არსებობს ვარაუდი, რომლის თანახმადაც ანდროგენები შესაძლოა პირდაპირ ასტიმულირებენ სარძევე ჯირკვლის უჯრედების დაყოფასა და ზრდას (Timothy *et al.* 2002).

ცნობილია, რომ სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეები ვითარდება არა მარტო რეპროდუქციული სისტემის (სასქესო სტეროიდული ჰორმონები), არამედ სხვა ენდოკრინული ჯირკვლების (ფარისებრი ჯირკვლის) ფუნქციის რღვევის შედეგადაც (Бубликов 2000; Тихомиров 2000; Turken *et al.* 2003). ფარისებრ ჯირკვალში გამომუშავებული თიროიდული ჰორმონები ასრულებენ მნიშვნელოვან როლს ქსოვილების დიფერენციარებასა და ზრდაში (Saraiva *et al.* 2005). ცნობილია, რომ თირეოიდული ჰორმონი (TH) აუცილებელია სარძევე ჯირკვლის ნორმალური განვითარებისათვის, ხოლო მისი ფუნქციის რღვევა - ჰიპოთირეოზი (თირეოიდული ჰორმონების - ტრიიოდთირონინისა (T3) და თიროქსინის (T4) - პროდუქციის შემცირება) მიჩნეულია როგორც მასტოპათიის, ასევე სარძევე ჯირკვლის კიბოს განვითარების რისკ ფაქტორად (Тихомиров Лубин 2000; Yen 2001; Harvey and Williams 2002).

ჰორმონალურ კანცეროგენეზში მონაწილეობენ გონადოტროპული ჰორმონებიც. კერძოდ, ჭარბი გონადოტროპული სტიმულაციის პირობებში სინთეზირებული ესტროგენები გარდაიქმნებიან კატექოლესტროგენებად, შემდგომ კი, ერთვებიან ესტროგენების მეტაბოლური აქტივაციის ციკლში (Гормональный канцерогенез 2000). აღნიშნული ჰორმონების ჭარბი სეკრეცია წარმოადგენს განვითარებული ჰორმონალური დისბალანსის გამოხატულებას, თუმცა, შესაძლოა ასაკობრივი ცვლილებების შედეგიც იყოს.

ამგვარად, ჰორმონებით ინდუცირებული კანცეროგენეზის პროცესში ესტრო-გენები ასრულებენ არა მხოლოდ პრომოტორის, არამედ ინიციატორის როლსაც.

აღნიშნული მოსაზრება საფუძვლად დაედო ჰორმონალური ჰომეოსტაზის ცვლილების ფონზე გამოწვეული კანცეროგენეზის ორ ძირითად ტიპს: პრომოტორულს, როდესაც ესტროგენები აძლიერებენ უჯრედების დაყოფას და მოქმედებენ, როგორც კოფაქტორები და გენოტოქსიურს, რომლის დროსაც ჰორმონები ან მათი ნაწარმები, უშუალოდ მოქმედებენ დნმ - ზე, იწვევენ მუტაციის ინდუქციას და სიმსივნური ზრდის ინიციაციას (Соснова 1989; ტუფინაშვილი 2006).

ჰორმონებით ინდუცირებული დნმ-ის დაზიანების სიხშირე იზრდება მხოლოდ ონტოგენეზის ადრეულ და გვიან ეტაპზე, როდესაც სამიზნე ქსოვილი არ საჭიროებს ხანგრძლივ ჰორმონალურ სტიმულაციას ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის ინდუქციისათვის ან თუ მას ერთვის ზოგიერთი ფაქტორი, როგორიცაა, არასაკმარისი ფიზიკური აქტივობა, თამბაქოს მოხმარება, ქრონიკული ალკოჰოლიზმი, რადიაციული ფონი, კლიმატო-გეოგრაფიული ზონა და ა.შ. ცნობილია, რომ თამბაქოს მოხმარება, იწვევს ესტროგენების მიმოცვლაში ცვლილებებს, ხელს უწყობს ჰორმონალური კანცეროგენეზის პრომოტორული ტიპის გადაყვანას გენოტოქსიურ ტიპში, რითაც იხსნება მწეველებში ავთვისებიანი სიმსივნის გაცილებით რთული კლინიკური მიმდინარეობა (Suzuki 2005; ტუფინაშვილი 2006).

ჰორმონალური ჰომეოსტაზის ცვლილების ფონზე გამოწვეული კანცეროგენეზისთვის დამახასიათებელია ქსოვილსპეციფიურობა, ხანგრძლივი ლატენტური პერიოდი, სამიზნე ქსოვილის ხანგრძლივ სტიმულაცია. გარდა ამისა, აღნიშნული კანცეროგენეზი დამოკიდებულია ასაკზე, გარემო ფაქტორებზე.

Tavi II. kvlevis obieqti da meTodebi

2.1. კვლევის ობიექტი

საკვლევ ობიექტად აღებული იქნა რეპროდუქციული (20-45 წელი), მენოპაუზისა (50-65 წელი) და პოსტმენოპაუზის (65-75 წელი) ასაკის საშვილოსნოს ტანისა და სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით (კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი) დაავადებული ქალების სისხლი. დაავადების კლინიკურ სტადიას ადგენენ ციტოლოგიური, მორფოლოგიური, ექოსკოპიური და კომპიუტერული გამოკვლევებით. საკონტროლო ჯგუფი წარმოდგენილი იყო იგივე ასაკის პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალებით.

2.2.ა. კვლევის მეთოდიკა

კვლევისას გამოყენებული იქნა საერთაშორისო დონეზე აღიარებული შემდეგი იმუნოსეროლოგიური მეთოდები (Инструкция по определению группы крови, резусфактора.., ГНЦ РАМН, 1994, Judd W.L. 1994).

ABO, Rh, MN და Kell სისტემის ანტიგენების გამოსავლენად გამოყენებული იქნა ექსპრეს-მეთოდი უნივერსალური მონოკლონური ანტისხეულების გამოყენებით (Voak 1989). კვლევებისას გამოყენებული იქნა შემდეგი სპეციფიურობის მქონე ტესტ-სისტემები: ანტი -B, -A, -D, -C, -c, -E, -e, -K, -M, -N (Watkins *et al.* 1988) (*ООО «Гемостандарт» Москва).*

2.2. ბ. სტატისტიკური მეთოდები

AB0 სისტემის გენების ალელების გავრცელების სიხშირე გამოთვლილი იქნა ფორმულით, რომელიც შემოთავაზებული იქნა F.Bernstein (Berstein F. 1925) მიერ, რომელიც გამოიყენება სამალელიანი გენეტიკური სისტემის კვლევისას. 0, A და B გენების სიხშირე მოცემულ შემთხვევაში აღნიშნული იქნა ***r, p*** და ***q*** ასოებით:

r= $\sqrt{O}$

p = 1- $\sqrt{A+O}$;

q = 1- $\sqrt{B+O}$

სადაც :

0, AდაB – 0(I), A(II) და B(III) ჯგუფის მტარებელ ადამიანთა თანაფარდობაა საკვლევ ობიექტთა საერთო რაოდენობასთან მიმართებაში.

Rh სისტემის გენებისა და ჰაპლოტიპების სიხშირე გამოთვლილი იქნა შემდეგი ფორმულების გამოყენებით:

1. *D* = 1 - $\sqrt{dd}$;
2. *C* = 1 - $\sqrt{cc}$;
3. *E* = 1 - $\sqrt{ee}$;
4. *c* = 1 - $\sqrt{CC}$;
5. *e* = 1 - $\sqrt{EE}$.

სადაც :

D, C, E, c, e – გენების მტარებელ პირთა რაოდენობაა საკვლევი მასალის რაოდენობასთან თანაფარდობაში, dd, cc, ee, CC და EE – შესაბამისი ფენოტიპების სიხშირე. Rh ჰაპლოტიპების სიხშირე გამოითვლება A. E. Mourant მიერ შემოთავაზებული ფორმულით:

1. *cde* = $\sqrt{ccddee}$;
2. *Cde* = $\frac{Ccddee}{2cde}$;
3. *cdE* = $\frac{ccddEe}{2cde}$
4. *cDe* = $\frac{ccDee}{2cde}$;
5. *cDE*= $\sqrt{ccDEE+cdE^2}$ - *cdE*;
6. *CDe* = $\sqrt{CCDee+Cde^2}$ - C*de*;
7. *CDE*= $\frac{CCDEe}{2(CDe+cde)}$

სადაც:

ccddee, Ccddee, ccddEe, ccDee, CCDee და ccDEE – შესაბამისი ფენოტიპების სიხშირეა.

RhD და Kell სისტემის ალელების სიხშირე გამოთვლილი იქნა შემდეგი ფორმულით:

$$q = \sqrt{\frac{n_{aa}}{N}}, \qquad p = 1 - q$$

სადაც:

n_{aa} აღნიშნული ლოკუსების მიხედვით რეცესიული ჰომოზიგოტებია (dd და kk), N - გამოკვლეულ პირთა საერთო რაოდენობა.

MN სისტემის ალელების სიხშირის დასადგენად გამოყენებული იქნა შემდეგი ფორმულები:

$$P = \frac{n_A + \frac{1}{2} n_{AB}}{N}, \qquad q = \frac{n_B + \frac{1}{2} n_{AB}}{N}$$

სადაც:

n_A – M ფენოტიპის მტარებელთა რაოდენობაა,

n_{AB} - MN ფენოტიპებისა,

n_B - N ფენოტიპის მტარებელთა რაოდენობაა.

ანტიგენებისა და გენების სიხშირის ცდომილებები გამოთვლილი იქნა ფორმულით:

$$M = \sqrt{P(100 - P)/n} \quad (\text{Урбах, 1975}),$$

სადაც :

P – ანტიგენების სიხშირეა %,

n – საკვლევი ობიექტების რაოდენობა.

2.3. ჰორმონების განსაზღვრის მეთოდი

(Jenner 1982; Siiteri *et. al.* 1982; Hahlin *et al.* 1990)

ჰორმონების განსაზღვრა ხდებოდა იმუნოფერმენტული ანალიზის მეთოდით (ELAIZA). ეს უკანასკნელი წარმოადგენს ე.წ. სენდვიჩ-მეთოდს, რომელიც შედგება ანტისხეული-ანტიგენი-ანტისხეულის კომპლექსისაგან.

სტანდარტული, საკონტროლო და საცდელი შრატის ინკუბაციას ვახდენდით პლანშეტზე (შესაბამისი დროით და შესაბამის ტემპერატურაზე), რომლის ფოსოებიც ამოფენილი იყო სპეციფიკური ანტისხეულით. ინკუბაციის პერიოდის გავლის შემდგომ ვახდენდით პლანშეტის რეცხვას შესაბამისი გამრეცხი ბუფერით (ფოსფატური ბუფერი ტვინით). შემდეგ ეტაპზე ვუმატებდით კონიუგატს, რომელიც წარმოადგენდა პეროქსიდაზით მონიშნულ სპეციფიკურ მონოკლონურ ანტისხეულს და კვლავ ვაინკუბირებდით (შესაბამისი დროით და შესაბამის ტემპერატურაზე). ინკუბაციისა და რეცხვის შემდგომ ფოსოებში ვუმატებდით სუბსტრატს - ტეტრამეთილბენზიდინს (TMB) და ვახდენდით ინკუბაციას სიბნელეში. რეაქციას ვაჩერებდით დაბალი კონცენტრაციის მჟავას ხსნარით (HClან H_2SO4). სუბრტატის ობტიკურ სიმსვრივეს ვზომავდით 450 ნმ ტალღის სიგრძეზე საცდელი ნინმუშის კონცენტრაციას ვსაზღვრავდით სტანდარტული მრუდის საშუალებით.

2. 4. ექსპერიმენტული მონაცემების სტატისტიკური დამუშავება

(Walter 1998)

ექსპერიმენტულ მონაცემებს ვამუშავებდით ვარიაციული სტატისტიკის მეთოდით, სპეციალური კომპიუტერული პროგრამის (Graphpad prisma 6) დახმარებით ($P<0.05$).

Tavi III. eqsperimentuli nawili

3.1. საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით (კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი) დაავადებული ქალების ერითროციტური ჯგუფური სისტემების გავრცელება აჭარის პოპულაციაში

თანამედროვე ონკოლოგიის ერთ-ერთი აქტუალური პრობლემაა მოძიება იმ მაჩვენებლებისა, რომლებიც ონკოლოგიურ ავადმყოფთა ორგანიზმის ძირითად მახასიათებლებს წარმოადგენენ. ლიტერატურაში არსებული მონაცემების მიხედვით აღნიშნული პრობლემის გადასაჭრელად ერთ-ერთ პერსპექტიულ მიმართულებას პერიფერიული სისხლის ერითროციტების შესწავლა წარმოადგენს (Гончарова 1988). ვინაიდან მარტივი, იოლად მისაღწევი და ადვილად შესასწავლი ერითროციტის მემბრანა ერთი მხრივ, შესანიშნავი მოდელია მემბრანული კვლევების განსახორციელებლად, ხოლო მეორეს მხრივ, რეალურად ასახავს სიმსივნური პათოლოგიების დროს ჰომეოსტაზის დარღვევის ფონზე მიმდინარე ცვლილებებს (Горбачева 1987).

ცნობილია, რომ არსებობს კავშირი სისხლის ჯგუფებსა და სხვადასხვა სიმსივნეების განვითარებას შორის (Garraty 2005; Jovanovic-Coupic *et al.* 2008; Amunadottir *et al.* 2009; Bayan *et al.* 2009; Anstee *et al.* 2010; Edgern *et al.* 2010; Greer *et al.* 2010; Qiu *et al.* 2010; Gates *et al.* 2011). სისხლის ჯგუფები გამოიყენებიან, როგორც პროგნოსტიკური მარკერები სიმსივნეების შესასწავლად (Constantini *et al.* 1990).

აღნიშნულიდან გამომდინარე, მიზნად დავისახეთ, შეგვესწავლა აჭარის პოპულაციაში საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით (კეთილთვისებიანი, ავთვისებიანი) დაავადებული ქალების სისხლის ერითროციტური ჯგუფური ანტიგენური სისტემების გავრცელება. აქვე უნდა აღვნიშნოთ, რომ მსგავს კვლევებს იშვიათად ვხვდებით ლიტერატურაში.

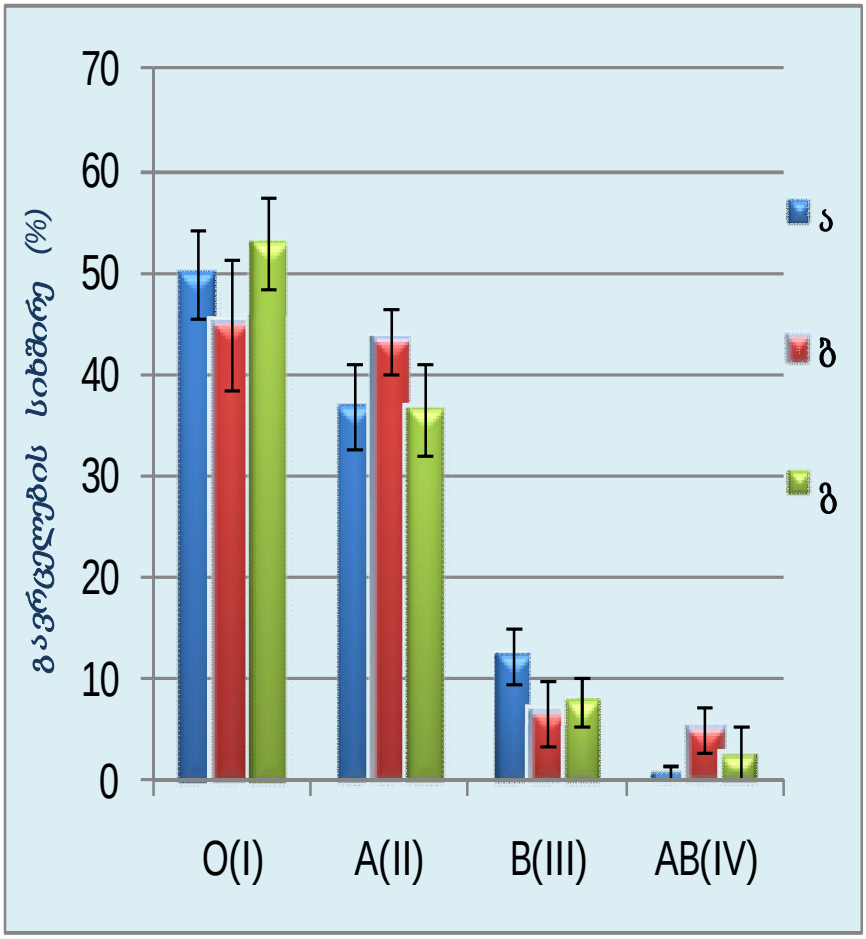
შესწავლილ იქნა ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფები. გამოკვლევების შედეგად გამოვლენილ იქნა აჭარის პოპულაციაში ოთხივე ფენოტიპური ჯგუფი O(I), A(II), B(III), AB(IV), როგორც საკონტროლო ჯგუფში ასევე საშვილოსნოს ტანის

კეთილთვისებიანი ასევე ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში (ცხრ.1; სურ.12). სისხლის ABO სისტემის მიხედვით ყველაზე მაღალი გავრცელების სიხშირით ხასიათდებოდა სისხლის ABO სისტემის O(I) და A(II) ფენოტიპური ჯგუფები, როგორც საკონტროლო ჯგუფში ასევე საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი დაავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულებში (ცხრ.1; სურ.12) თუმცა აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლში O(I) ფენოტიპური ჯგუფის გავრცელების სიხშირე ყველაზე მაღალი იყო ანუ საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნე შესაძლოა ასოცირდეს O(I) ჯგუფთან. რაც შეეხება საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიან სიმსივნეს, ეს უკანასკნელი შესაძლოა ასოცირდეს A(II) ფენოტიპურ ჯგუფთან. სისხლის AB(IV) ფენოტიპური ჯგუფის გავრცელების სიხშირე ~3.42-ჯერ გაზრდილი იყო საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში და ~6.5-ჯერ იყო გაზრდილი კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულ ქალებში. რაც შეეხება სისხლის B(III) ფენოტიპურ ჯგუფს, ამ ჯგუფის მატარებელ პირებში შემცირებული იყო საშვილოსნოს, როგორც კეთილთვისებიანი ასევე ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარების რისკი.

ცხრილი 1

აჭარის პოპულაციაში საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფების გავრცელების თავისებურებანი

ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფები	საკონტროლო ჯგუფი (n=130)	საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავდებული ქალების სისხლი (n=60)	საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=115)
O(I)	50±4.3%	45±6.4%	53±4.6%
A(II)	36.92±4.2%	43.33±3.2%	36.5±4.48%
B(III)	12.3±2.8%	6.66±3.21%	7.8±2.5%
AB(IV)	0.76±0.7%	5±2.2%	2.6±1.48



სურ.12. აჭარის პოპულაციაში საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფების გავრცელების თავისებურებანი
ა. საკონტროლო ჯგუფი
ბ. საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნე
გ. საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნე

შემდგომ ეტაპზე სტატისტიკური მეთოდების საშუალებით გამოთვლილი იქნა აჭარის პოპულაციაში საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით (კეთილთვისებიანი, ავთვისებიანი) დაავადებული ქალების სისხლის ABO სისტემის ალელთა გავრცელების სიხშირე. აღმოჩნდა, რომ r ალელის სიხშირე თითქმის არ იცვლებოდა არც ერთ საკვლევ ჯგუფში. p ალელის სიხშირე უმნიშვნელოდ იყო გაზრდილი საშვილოსნოს კეთილთვისებიანი სიმსივნის დროს და კლებულობდა ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში. რაც შეეხება q ალელის სიხშირეს, ყველა საკვლევ ჯგუფში

თითქმის არ იცვლებოდა (ცხრ. 2; სურ.13). ვარაუდობთ, რომ p ალელის მატარებელი პირები უფრო მეტად ექვემდებარებიან საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნის განვითარებას.

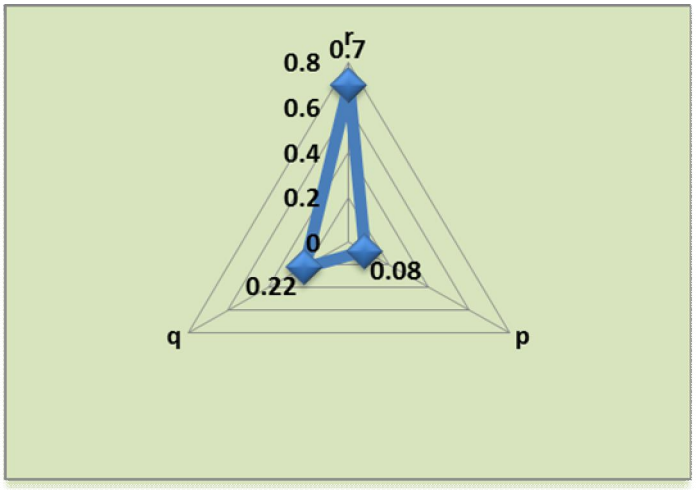
ცხრილი 2

აჭარის პოპულაციაში საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ABO სისტემის ალელების გავრცელების სიხშირე

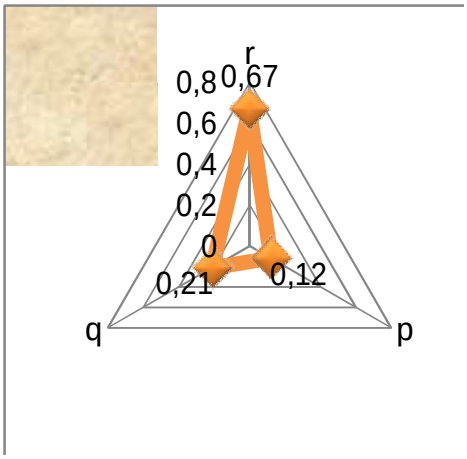
ABO სისტემის ალელები	საკონტროლო ჯგუფი (n=130)	საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=60)	საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=115)
r	0.7	0.67	0.73
p	0.08	0.12	0.05
q	0.22	0.21	0.23

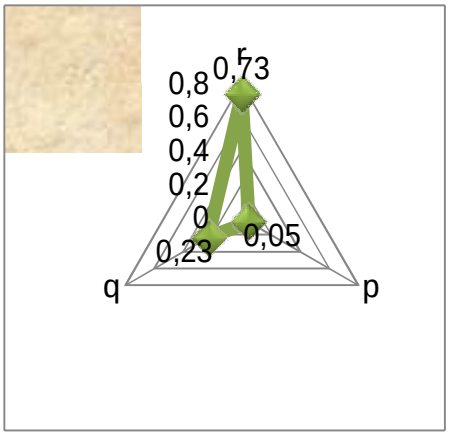
კვლევის შემდგომ ეტაპზე შესწავლილ იქნა Rh-Hr სისტემის ანტიგენების გავრ–ცელების სიხშირე, აჭარის პოპულაციაში, როგორც საკონტროლო ჯგუფის ასევე საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში.

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ Rh-Hr სისტემის ანტიგენების გავრცელების სიხშრე საკონტროლო ჯგუფში გადანაწილა შემდეგნაირად: e → c → D → C →E; რაც შეეხება საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლს, Rh-Hr სისტემის ანტიგენების გავრცელების სიხშრე გადანაწილდა შემდეგნაირად: e → D→ c→C→E; აჭარის პოპულაციაში საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებულ ქალებში გამოვლენილ იქნა D ანტიგენის



ა





ბ . გ.

სურ. 13. აჭარის პოპულაციაში საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ABO სისტემის ალელების გავრცელების სიხშირე
ა. საკონტროლო ჯგუფი
ბ. საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნე
გ. საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნე

გავრცელების გაზრდილი სიხშირე, როგორც კეთილთვისებიანი (~1.1-ჯერ), ასევე ავთვისებიანი სიმსივნის (~1.13-ჯერ) შემთხვევაში (ცხრ. 3; სურ. 14), C ანტიგენის გავრცელების სიხშირე თითქმის არ შეცვლილა (55% და 54.61%) კეთილთვისებინი სიმსივნის შემთხვევაში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. რაც შეეხება საშვილოს-ნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნეს, აღ. შემთხვევაში დაფიქსირდა C ანტიგენის

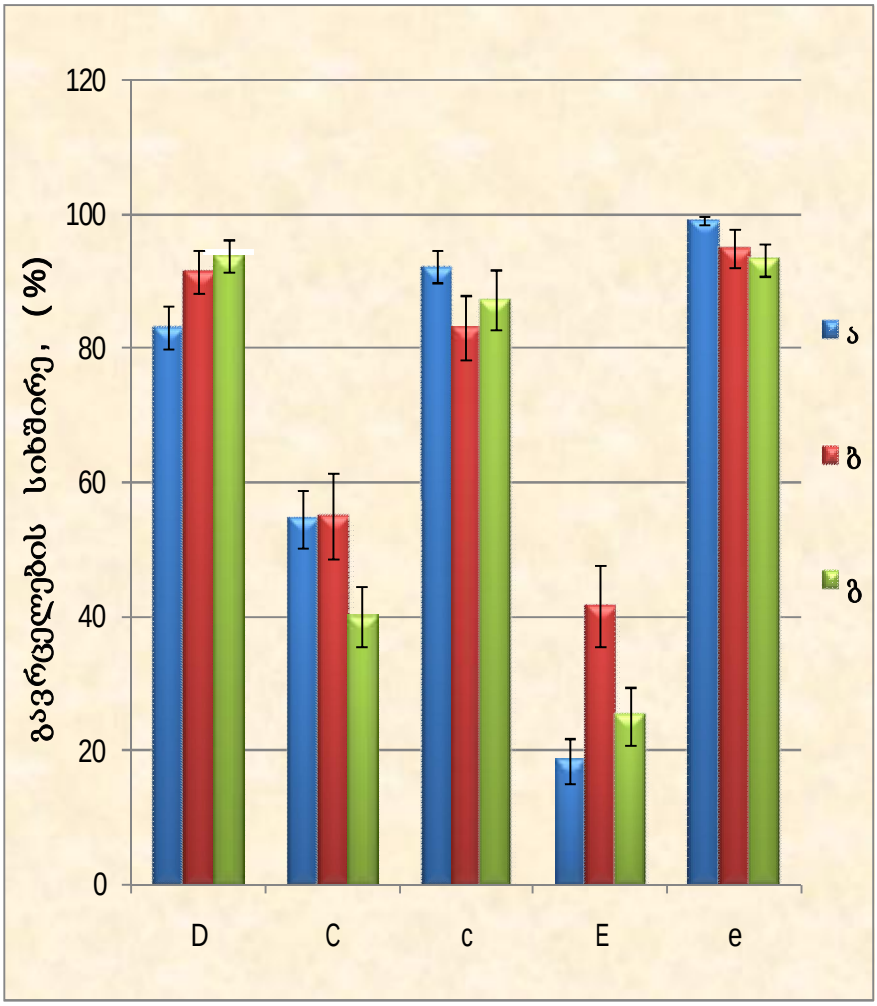
გავრცელების სიხშირის შემცირება ~1.36-ჯერ. Rh-Hr სისტემის c ანტიგენის გავრცელების სიხშირე მნიშვნელოვნად შემცირებული იყო საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეების შემთხვევაში, რაც უფრო მეტად აისახა კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში. რაც შეეხება Rh-Hr სისტემის E ანტიგენს, მისი გავრცელების სიხშირე მკვეთრად იყო გაზრდილი საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში (~2.25-ჯერ) და შედარებით ნაკლებად საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიბიანი სიმსისივნის შემთხვევაში. e ანტიგენის გავრცელების კლების დინამიკა იცვლებოდა შემდეგნაირად: საკონტროლო ჯგუფი → კეთილთვისებიანი სიმსივნე → ავთვისებიანი სიმსივნე (ცხრ. 3; სურ. 14).

ცხრილი 3

Rh-Hr სისტემის ანტიგენების გავრცელების სიხშირე საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში

Rh-Hr სისტემის ანტიგენები	საკონტროლო ჯგუფი (n=130)	საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=60)	საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=115)
D	83.07±3.2%	91.6±3.2%	93.9±2.29%
C	54.61±4.3%	55±6.4%	40± 4.56%
c	92.30±2.3%	83.33±4.8%	87.39±4.61%
E	18.46±3.4%	41.66±6%	25.2±4.04%
e	99.23±0.7%	95±2.8%	93.9±2.29%

ამგვარად, საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებულ პოპულაციაში მაღალია D და E ანტიგენების გავრცელების სიხშირე, რაც მიუთითებს აღნიშნული ანტიგენების მგრძნობელობაზე საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეების მიმართ. რაც შეეხება c და e ანტიგენებს ეს უკანასკნელნი შესაძლებელია ნაკლებად ექვემდებარებიან (გავრცელების სიხშირის შემცირება საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით) საშვილოსნოს ტანის სიმსინეების განვითარებას.



სურ. 14. აჭარის პოპულაციაში საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების Rh-Hr სისტემის ანტიგენების (D, C, c, E, e) გავრცელების სიხშირე
ა. საკონტროლო ჯგუფი
ბ. საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნე
გ. საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნე

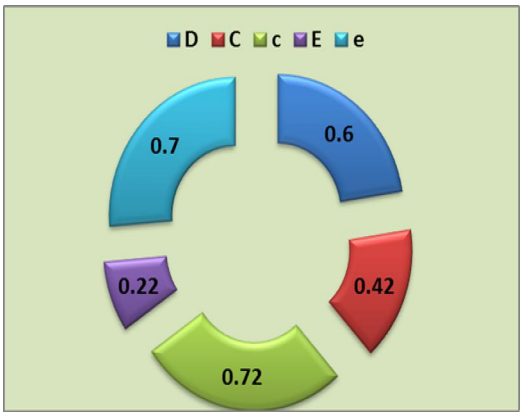
კვლევის შემდგომ ეტაპზე შესწავლილ იქნა Rh-Hr სისტემის ალელების გავრცელების სიხშირე აჭარის პოპულაციის, საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში (ცხრ. 4; სურ. 15). გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ D ალელის სიხშირე განსაკუთრებით მაღალი იყო საშვილოსნოს კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულ პოპულაციაში (~1.3-ჯერ) საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. რაც შეეხება c ალელს, მისი სიხშირე მაღალი იყო საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი

სიმსივნეებით დაავადებულებში (~1.13-ჯერ) საკონტროლო ჯგუფთან და კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულებთან შედარებით, ხოლო e-ს სიხშირე კი მკვეთრად მატულობდა საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულ პოპულაციაში. რაც შეეხება Rh-Hr სისტემის C და E ალელებს, ამ უკანასკნელთა სიხშირე შემცირებული იყო საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულ ქალთა პოპულაციაში (ცხრ. 4; სურ. 15).

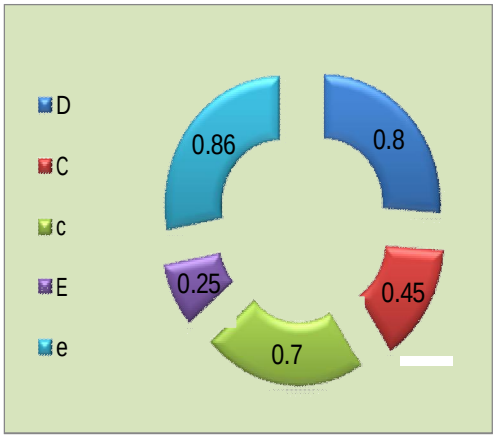
ცხრილი 4

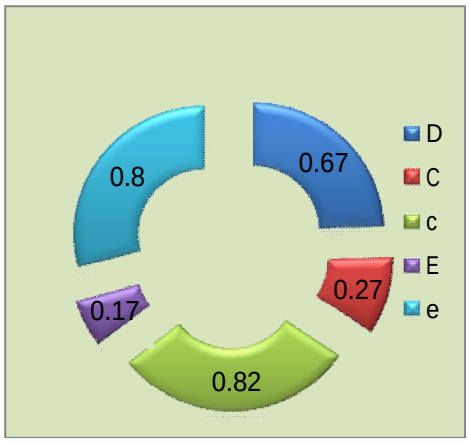
აჭარის პოპულაციაში საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის Rh-Hr სისტემის ალელების გავრცელების თავისებურებები

Rh-Hr სისტემის ალელები	საკონტროლო ჯგუფი (n=130)	საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=60)	საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=115)
D	0.6	0.8	0.67
C	0.42	0.45	0.27
c	0.72	0.7	0.82
E	0.22	0.25	0.17
e	0.7	0.86	0.8



ა





ბ

გ

სურ. 15. აჭარის პოპულაციაში საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის Rh-Hr სისტემის ალელების გავრცელების თავისებურებები
ა. საკონტროლო ჯგუფი
ბ. საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნე
გ. საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნე

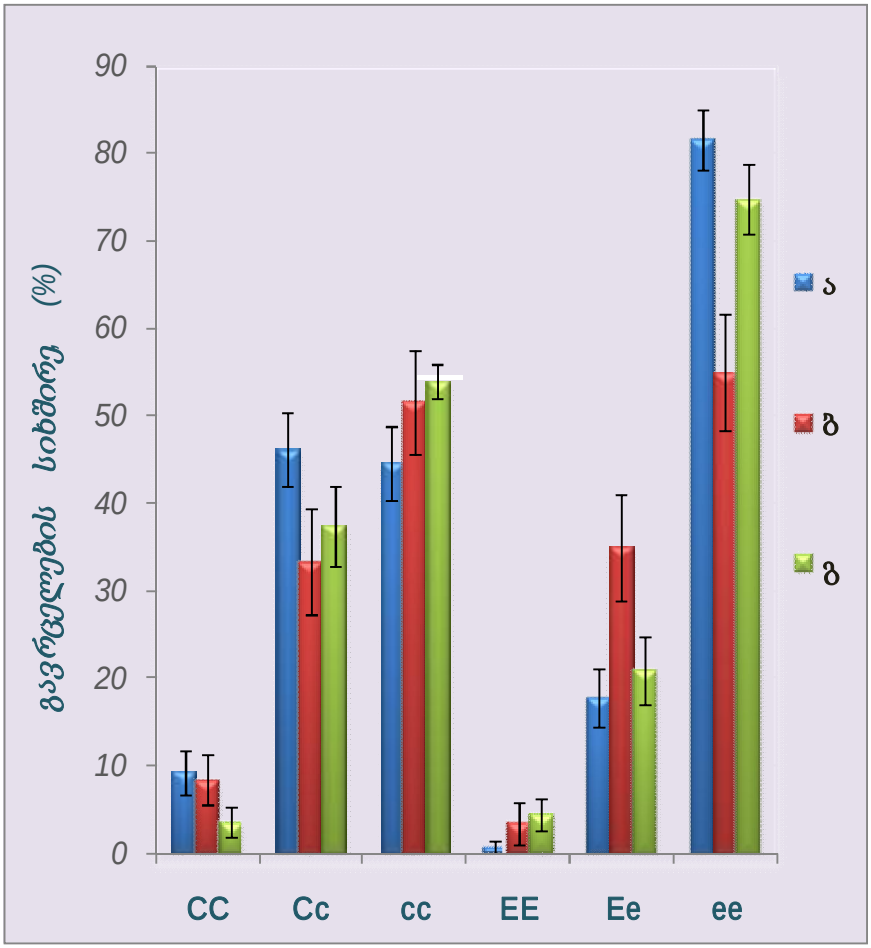
საინტერესო შედეგები გამოვლინდა საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებულ ქალთა პოპულაციაში Rh-Hr სისტემის გენეტიკური ვარიანტების კვლევისას (ცხრ.5; სურ.16). კერძოდ, კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმ-სივნეებით დავადებულებში მომატებული იყო cc, EE და Ee გენეტიკური ვარი-ანტების გავრცელების სიხშირე საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (~1.15-ჯერ, ~4.3-ჯერ და ~1.9-ჯერ). ვარაუდობთ, რომ cc, EE გენეტიკური ვარიანტების მატა-რებლებს გააჩნიათ მგრძნობელობა საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარების მიმართ.

ცხრილი 5

აჭარის პოპულაციაში საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების Rh-Hr სისტემის გენეტიკური ვარიანტების გავრცელების თავისებურებანი

Rh-Hr სისტემის გენეტიკური ვარიანტები	საკონტროლო ჯგუფი (n=130)	საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=60)	საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=115)
CC	9.23±2.5%	8.33±2.8%	3.47±1.7%
Cc	46.15±4.3%	33.3±6%	37.39±4.51%
cc	44.61±4.3%	51.66±6%	53.9±4.46%
EE	0.76±0.7%	3.33±2.3%	4.34±1.9%
Ee	17.69±3.3%	35±6.1%	20.86±3.78%
ee	81.54±3.4%	55±6.4%	74.78±4.04%

რაც შეეხება Ee გენეტიკური ვარიანტის მატარებლებს cc, EE გენეტიკური ვარიანტების მატარებლებთან შედარებით უნდა გააჩნდეთ საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნეების მიმართ უფრო ნაკლები ხარისხით მგრძნობელობა და მკვეთრად გამოხატული მგრძნობელობა საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნეების მიმართ. CC, Cc და ee გენეტიკური ვარიანტების მატარებელ პირებში შემცირებული იყო მათი გავრცელების სიხშირე, როგორც კეთილთვისებიანი, ასევე ავთვისებიანი სიმსივნეებით დავადებულებში, თუმცა აღნიშნული შემცირება უფრო მკვეთრად აისახა საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული CC გენეტიკური ვარიანტის მატარებელი პირების შემთხვევაში (ცხრ. 5; სურ.16).



სურ.16. აჭარის პოპულაციაში საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის Rh-Hr სისტემის გენეტიკური ვარიანტების გავრცელების თავისებურებანი
ა. საკონტროლო ჯგუფი
ბ. საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნე
გ. საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნე

აჭარის პოპულაციაში სისხლის Rh-Hr სისტემის ფენოტიპებიდან საკონტროლო ჯგუფში გამოვლენილ იქნა ცხრა ფენოტიპური ჯგუფი (CCDEe, CcDEe, CCDee, CeDee, ccDEE, ccDEe, ccDee, Ccddee, და ccddee) მაშინ როდესაც საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულ პოპულაციაში გამოვლენილ იქნა შვიდი ფენოტიპური ჯგუფი (CcDEe, CCDee, CeDee, ccDEE, ccDEe, ccDee და ccddee), ხოლო ათვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში კი რვა ფენოტიპური ჯგუფი (CcDEe, CCDee, CeDee, ccDEE, ccDEe, ccDee, Ccddee, და ccddee ფენოტიპები) (ცხრ. 6.სურ. 17).

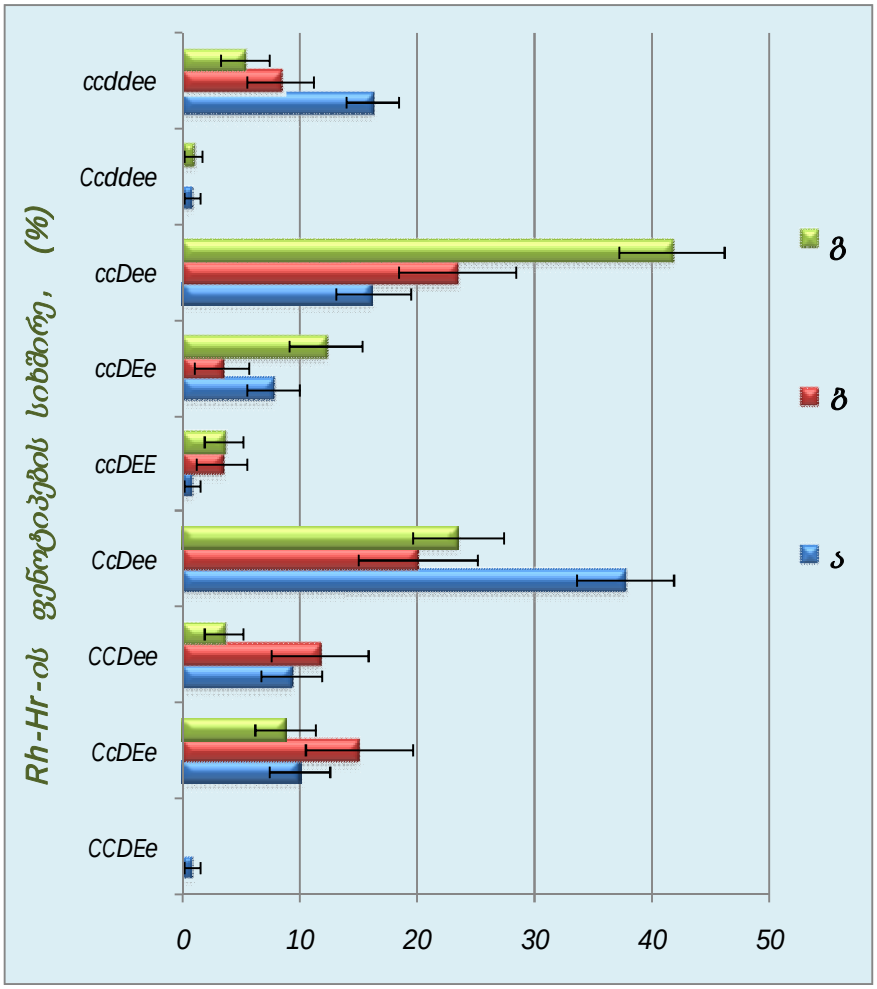
ცხრილი 6

აჭარის პოპულაციაში საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში Rh-Hr სისტემის ფენოტიპების გავრცელების სიხშირე

Rh-Hr სისტემის ფენოტიპები	საკონტროლო ჯგუფი (n=130)	საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=60)	საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=115)
CCDEe	0.76±0.7%	0±0%	0±0%
CcDEe	10±2.6%	15±4.6%	8.69±2.62%
CCDee	9.23±2.53%	11.66±4.1%	3.47±1.7%
CcDee	37.69±4.2%	20±5.1%	23.47±3.95%
ccDEE	0.76±0.7%	3.3±2.2%	3.47±1.7%
ccDEe	7.69±2.3%	3.33±2.3%	12.17±3.04%
ccDee	16.2±3.2%	23.33±5%	41.73±4.59%
Ccddee	0.76±0.7%	0±0%	0.89±0.89%
ccddee	16.15±2.3%	8.33±2.8%	5.2±2.07%

აღნიშნული ფენოტიპები გავრცელების სხვადასხვა სიხშირით ხასიათდებიან. კერძოდ, საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულებში შეინიშნება სამი ფენოტიპური ჯგუფის (CcDEe, ccDEE და ccDee) ზრდა (~1.5-ჯერ, ~4.3-ჯერ და ~1.4-ჯერ). ხოლო რაც შეეხება CcDee და ccddee ფენოტიპურ ჯგუფებს, ეს უკანასკნელნი ხასიათდებიან დაბალი გავრცელების სიშირით საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (ცხრ.6. სურ. 17). რაც შეება საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულებს, მათში მაღალი სიხშირით გვხვდება ccDEe და ccDee ფენოტიპური ჯგუფები (~1.5-ჯერ და ~2.5-ჯერ). CcDee, CCDee, CcDee და ccddee

ფენოტიპების მატარებელ პირებში კი შემცირებულია საშვილოსნოს ტანის ავთისებიანი სიმსივნის განვითარების რისკი.



სურ.17 აჭარის პოპულაციაში საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში Rh-Hr სისტემის ფენოტიპების გავრცელების სიხშირე
ა. საკონტროლო ჯგუფი
ბ. საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნე
გ. საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნე

შესწავლილი იქნა საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის Rh-Hr სისტემის ჰაპლოტიპების გავრცელების სიხშირე.

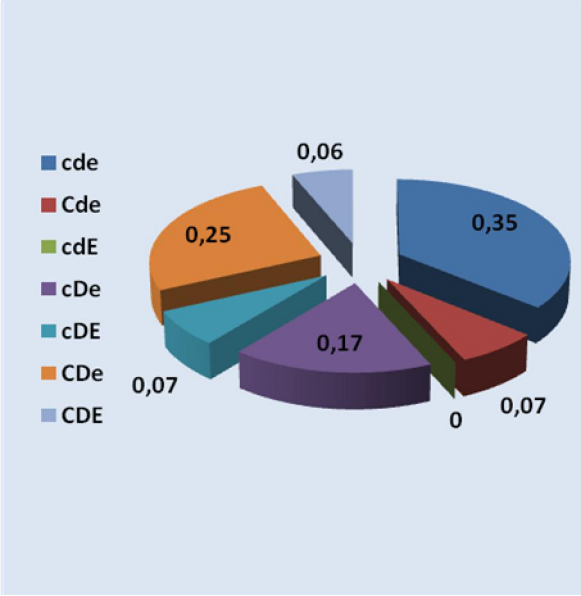
გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ cde ჰაპლოტიპის სიხშირე მკვეთრად მცირდებოდა საშვილოსნოს კეთილთვისებიანი სიმსივნის დროს და უფრო ნაკლებად ავთვისე-

ბიანი სიმსივნის დროს. Cde ჰაპლოტიპი არ გვხვდებოდა არც კეთილთვისებიანი და არც ავთვისებიანი სიმსივნეების შემთხვევაში. რაც შეეხება cdE ჰაპლოტიპს, ეს უკანასკნელი არ გვხვდება არცერთ საკვლევ ჯგუფში. cDe ჰაპლოტიპის სიხშირე მკვეთრად გაზრდილი იყო საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნის (~4.1-ჯერ) და ~2.05-ჯერ კეთილთვისებიანი სიმსივ-ნით დაავადებულების შემთხვევაში. cDE ჰაპლოტიპის სიხშირე მკვეთრად იყო გაზრდილი საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით საშვილოსნოს ტანის კეთილთვი-სებიანი სიმსივნის (~4.1-ჯერ) და ~2.05-ჯერ ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადე-ბულების შემთხვევაში. რაც შეეხება CDe ჰაპლოტიპის სიხშირეს იგი მკვეთრად იყო შემცირებული საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით საშვილოსნოს ტანის ავთვი-სებიანი სიმსივნით და შედარებით ნაკლებად კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავა-დებულების შემთხვევაში. CDE ჰაპლოტიპის სიხშირე მკვეთრად იყო გაზრდილი საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმ-სივნით დაავადებულების შემთხვევაში და საერთოდ არ გვხვდება ავთვისებიანი სიმსივნის დროს (ცხრ.7; სურ. 18).

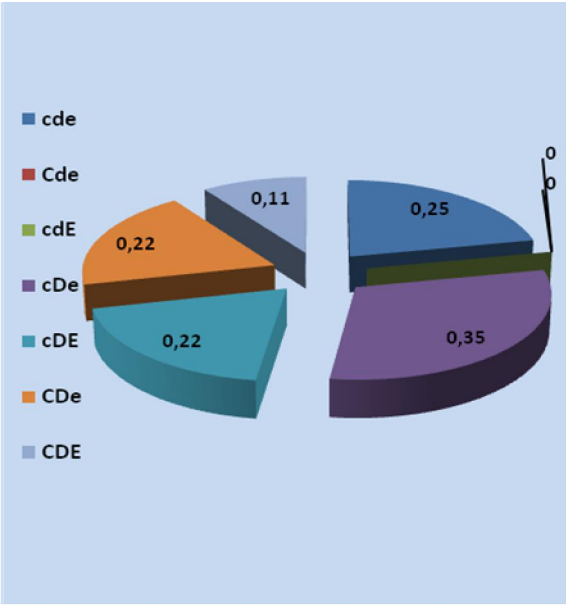
ცხრილი 7

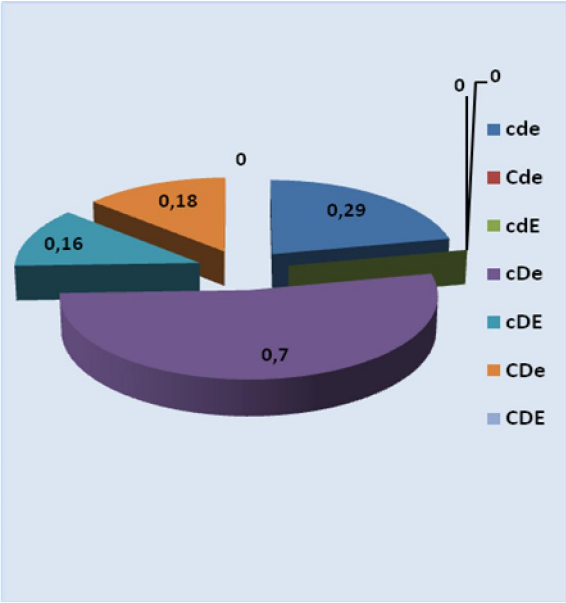
აჭარის პოპულაციაში საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში R h-Hr სისტემის ჰაპლოტიპების გავრცელების სიხშირე

Rh-Hr სისტემის ჰაპლოტიპები	საკონტროლო ჯგუფი (n=130)	საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=60)	საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=115)
cde	0.35	0.25	0.29
Cde	0.07	0	0
cdE	0	0	0
cDe	0.17	0.35	0.7
cDE	0.07	0.22	0.16
CDe	0.25	0.22	0.18
CDE	0.06	0.11	0



ა





ბ

გ

სურ. 18. აჭარის პოპულაციაში საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში Rh-Hr სისტემის ჰაპლოტიპების გავრცელების სიხშირე

ა. საკონტროლო ჯგუფი

ბ. საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნე

გ. საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნე

ამგვარად, გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ აჭარის პოპულაციაში საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში Rh-Hr სისტემის შვიდი ჰაპლოტიპიდან საკონტროლო ჯგუფისათვის დამახასიათებელი აღმოჩნდა 6 ჰაპლოტიპი, საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავდებული პოპულაციისათვის 5 ჰაპლოტიპი, ხოლო საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავდებული პოპულაციისათვის კი 4 ჰაპლოტიპი. მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებულ ქალებში, არ დაფიქსირდა Cde ჰაპლოტიპი. რაც შეეხება cdE ჰაპლოტიპს, ეს უკანასკნელი არ შეგვხდა არცერთ საკვლევ ჯგუფში.

ვარაუდობთ, აჭარის პოპულაციაში, რეპროდუქციული ასაკის, საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში რომ Rh-Hr სისტემის ჰაპლოტიპებიდან cDe და cDE ჰაპლოტიპების მატარებელ პირებში მაღალია საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითრების რისკი, ხოლო რაც შეეხება CDE-ს და cDE ჰაპლოტიპებს ეს უკანასკნელნი მაღალი სიხშირით გვხვდება საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულ ქალთა პოპულაციაში.

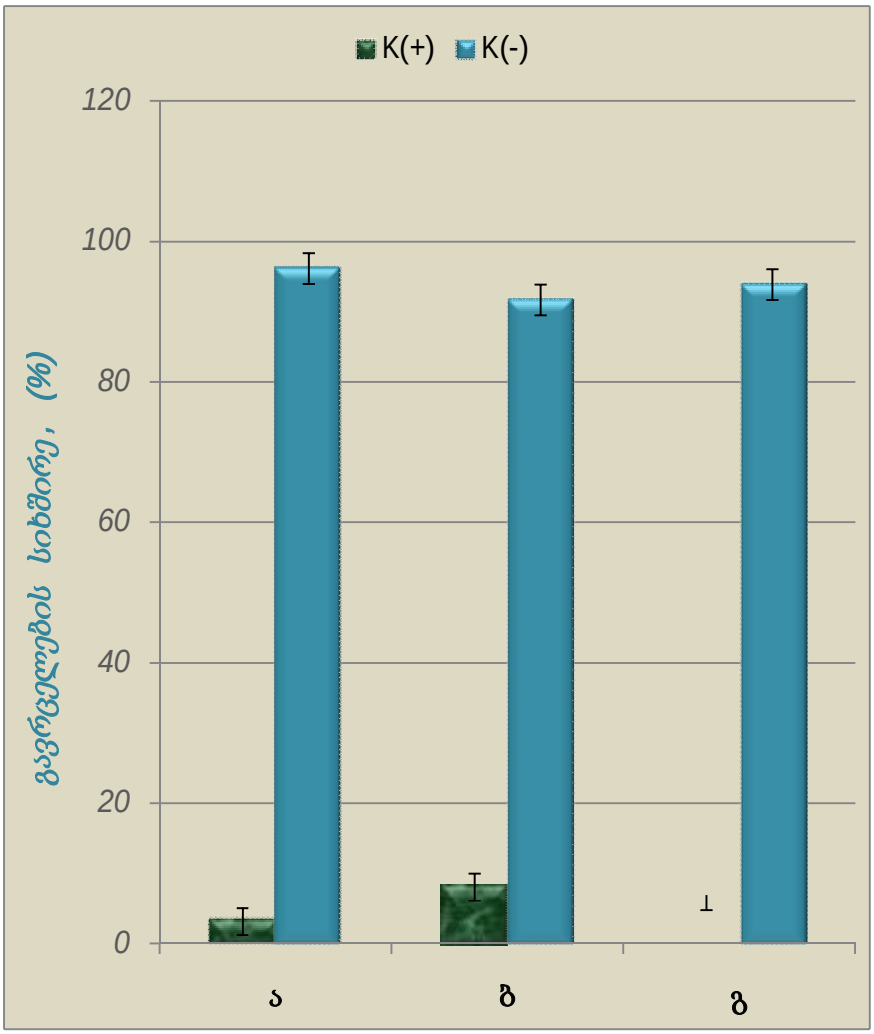
გამოკვლევების შემდგომ ეტაპზე შესწავლილ იქნა ასევე აჭარის პოპულაციაში საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში Kell სისტემის ფენოტიპების გავრცელების სიხშირე.

ცხრილი 8

აჭარის პოპულაციაში, საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში Kell სისტემის ფენოტიპების გავრცელების სიხშირე

Kell სისტემის ფენოტიპები	საკონტროლო ჯგუფი (n=130)	საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=60)	საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=115)
K(+)	3.84±1.68%	8.3±3.5%	6.95±2.8%
K(-)	96.15±1.68%	91.67±3.5%	93.84±2.2%

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული პაციენტების უმეტესობა K(-) ფენოტიპის მატარებელია, თუმცა უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებულ ორივე პოპულაციაში შეინიშნება K(+) ფენოტიპის გაზრდილი სიხშირე (~2.1-ჯერ; ~1.8-ჯერ) საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (ცხრ. 8; სურ.19). შესაძლებელია K(+) ფენოტიპის გავრცელებ-ის სიხშირის ზრდა საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეების შემთხვევაში მიუთითებდეს მის მაღალ მგრძნობელობაზე აღნიშნული პათოლოგიის მიმართ.



სურ. 19. აჭარის პოპულაციაში საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში Kell სისტემის ფენოტიპების გავრცელების სიხშირე

ა. საკონტროლო ჯგუფი

ბ. საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნე

გ. საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნე

Kell სისტემის ალელთა სიხშირის კვლევისას გამოვლენილ იქნა საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებულ ორივე პოპულაციაში p(K) ალელის შედარებით მომატებული სიხშირე საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, რომელიც უფრო მკვეთრად აისახა საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლში. რაც შეეხება q(k) ალელის სიხშირეს, ეს უკანასკნელი მაღალი სიხშირით იყო წარმოდგენილი ყველა საკვლევ ჯგუფში, თუმცა კლებულობდა საშვილოსნოს სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში (ცხრ.9; სურ.20). როგორც ჩანს, აღნიშნული პათოლოგიით დაავადებული ქალები უფრო ხშირად ატარებენ Kell სისტემის p(K) ალელს.

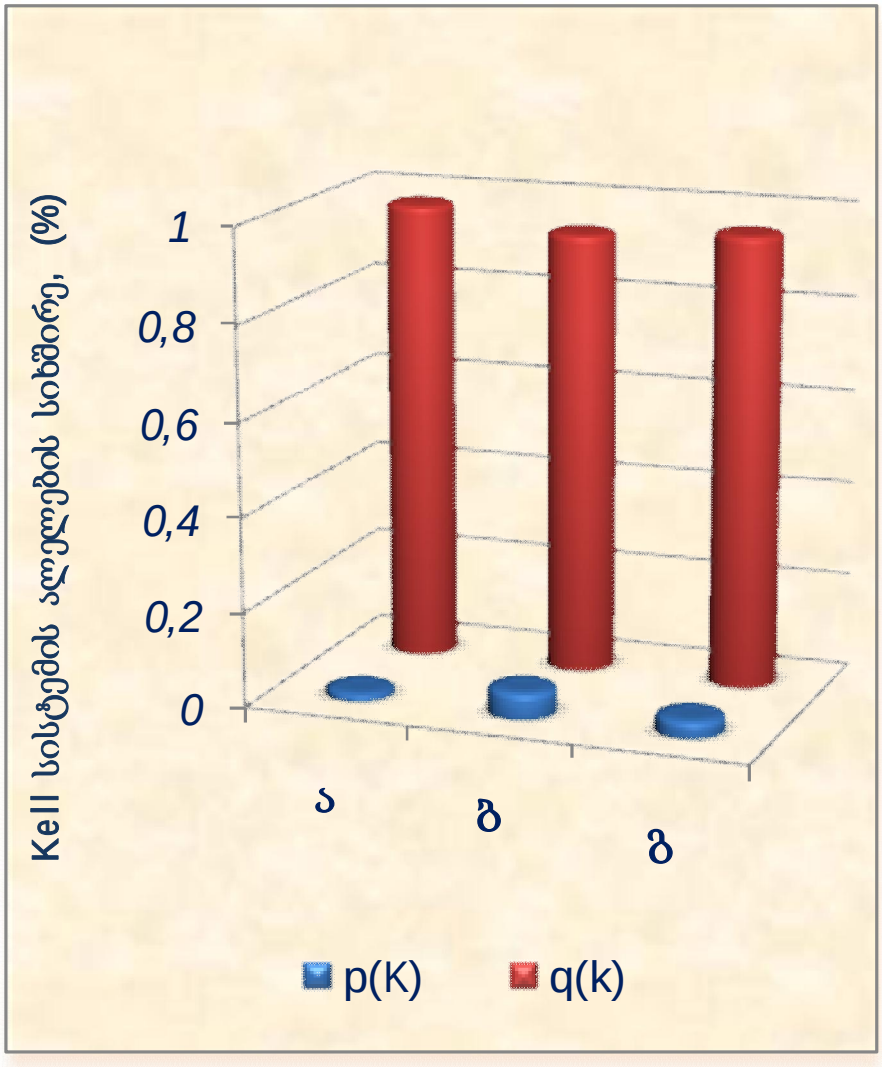
ცხრილი 9

აჭარის პოპულაციაში, საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში Kell სისტემის ალელთა გავრცელების სიხშირე

Kell სისტემის ალელები	საკონტროლო ჯგუფი (n=130)	საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=60)	საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=115)
p(K)	0.02	0.06	0.04
q(k)	0.98	0.94	0.96

შესწავლილ იქნა ასევე MN სისტემის ფენოტიპების გავრცელების სიხშირე (ცხრ.10; სურ. 21). საკვლევ პოპულაციებში გამოვლენილ იქნა სამი ფენოტიპური ჯგუფი:M($M^+ N^-$), N (M^-N^+) და MN (M^+N^+). როგორც მე-10 ცხრ. ჩანს, აღნიშნული ფენოტიპური ჯგუფები გადანაწილდა შემდეგნაირად: M($M^+ N^-$)→ MN(M^+N^+) → N(M^-N^+) ანუ M ფენოტიპური ჯგუფი, ყველა საკვლევ ჯგუფში დაფიქსირდა მაღალი სიხშირით, თუმცა საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში იგი შემცირდა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. აღნიშნული შემცირება მკვეთრად აისახა

ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლში. რაც შეეხება N ფენოტიპურ ჯგუფს, გამვლენილ იქნა ამ უკანასკნელის გავრცელების



სურ.20. აჭარის პოპულაციაში საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებიდაავადებული ქალების სისხლში Kell სისტემის ალელთა გავრცელების სიხშირე
ა. საკონტროლო ჯგუფი
ბ. საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნე
გ. საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნე

ცხრილი 10

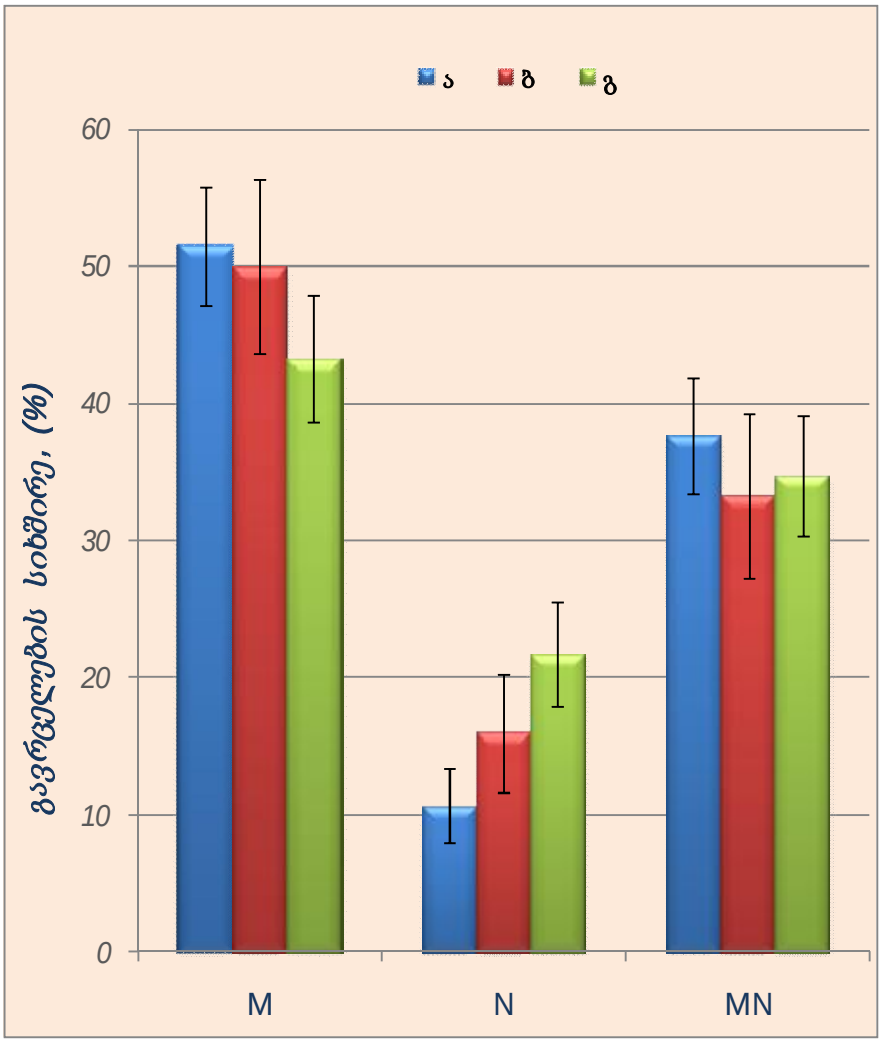
აჭარის პოპულაციაში საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში MN სისტემის ფენოტიპების გავრცელების სიხშირე

MN სისტემის ანტიგენები	საკონტროლო ჯგუფი (n=130)	საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=60)	საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=115)
M	51.53±4.3%	50±6.4%	43.47±4.6%
N	10.67 ±2.7%	16.6±4.3%	21.71±3.8%
MN	37.69± 4.2%	33.3±6%	34.78±4.4%

სიხშირის მატება (~1.5-ჯერ და ~2.03-ჯერ) საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით საშვილოსნოს ტანის, როგორც კეთილთვისებიანი, ასევე ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულებში. აღნიშნული მატება მკვეთრად აისახა საშვილოსნოს ტანის ავთვი-სებიანი სიმსივნით დაავადებულებში (ცხრ.10; სურ. 21).

MN სისტემის p(M) და q(N) ალელთა სიხშირის კვლევისას სამივე პოპულაციაში გამოვლენილ იქნა p(M) ალელის უფრო მაღალი მაჩვენებელი, ვიდრე q(N)-ისა. თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ ადგილი ჰქონდა p(M) ალელის სიხშირის შემცირებას საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, როგორც კეთილთვისებიანი ასევე ავთვისებიანი სიმსივნეების დროს. რაც შეეხება q(N) ალელის სიხშირეს, იგი მატულობდა, საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეების დროს. მატება მკვეთრად დაფიქსირდა ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლში (ცხრ. 11; სურ. 22).

ამგვარად, N ფენოტიპის მატარებელ პირებში უფრო მაღალია საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეების განვითარების რისკი, შესაბამისად, დაავადებულ პოპულაციაში მომატებულია p(K) ალელის სიხშირეც. რაც შეეხება M და MN ფენოტიპურ ჯგუფე-ბს, მათი გავრცელების სიხშირე იყო შემცირებული დაავდებულ პოპულაციაში.



სურ. 21. აჭარის პოპულაციაში საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში MN სისტემის ფენოტიპების გავრცელების სიხშირე

ა. საკონტროლო ჯგუფი

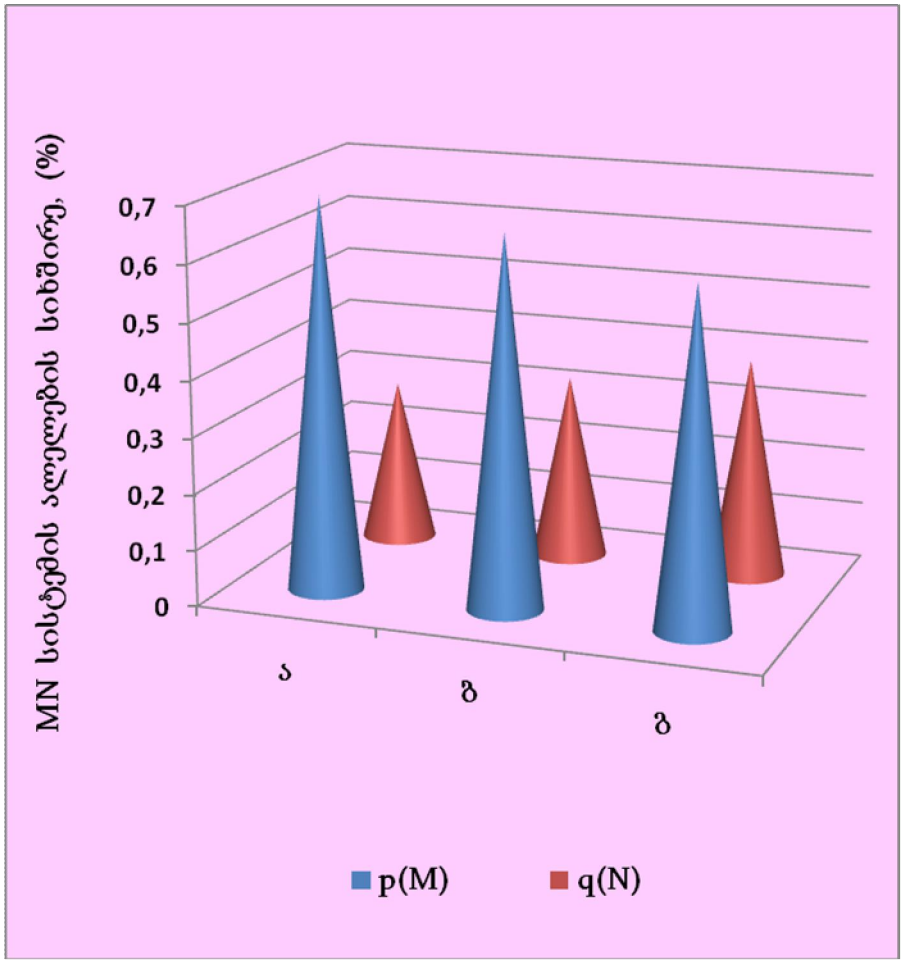
ბ. საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნე

გ. საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნე

ცხრილი 11

აჭარის პოპულაციაში საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში MN სისტემის ალელთა გავრცელების სიხშირე

MN სისტემის ალელები	საკონტროლო ჯგუფი (n=130)	საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=60)	საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=115)
p(M)	0.7	0.66	0.6
q(N)	0.29	0.33	0.39



სურ. 22. აჭარის პოპულაციაში, საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში MN სისტემის ალელთა გავრცელების სიხშირე
ა. საკონტროლო ჯგუფი
ბ. საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნე
გ. საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნე

3.2. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით (კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი) დაავადებული ქალების ერითროციტური ჯგუფური სისტემების გავრცელება აჭარის პოპულაციაში

ცნობილია, რომ სისხლის ABO სისტემის ანტიგენები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ იმუნურ სისტემაში. არსებობს კვლევები, რომლის თანახმადაც აღნიშნული სისტემები ასტიმულირებენ ზოგიერთი სიმსივნის განვითარებას (Anderson *et al.* 1984; Abobaker *et al.* 2009; Stamatakos *et al.* 2009; Dede *et al.* 2010). ჯერ კიდევ 1921 წელს არსებობდა მოსაზრება, რომლის თანახმადაც სისხლის B და AB ჯგუფის მატარებელ პირებში, სისხლის სხვა ჯგუფთან შედარებით, ნაკლები აგრესიულობით ვითარდებოდა სიმსივნეები (Alexander 1921; Stamatakos *et al.* 2009).

სარძევე ჯირკვლის სიმსივნე ქალებში ყველაზე გავრცელებული ონკოლოგიური დაავადებაა (Parkin *et al.* 2005; Kim *et al.* 2007). ცნობილია სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების გამომწვევი უამრავი რისკ ფაქტორი. მათ შორისაა ერითროციტური ABO სისტემის ჯგუფური ანტიგენები, კერძოდ სისხლის ABO სისტემის ჯგუფური ანტიგენები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ იმუნურ სისტემაში, გარდა ამისა ასტიმულირებენ ზოგიერთი ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარებასაც (Stamatakos *et al.* 2009). სისხლის ABO სისტემის ჯგუფური ანტიგენები წარმოადგენენ იმ მთავარ ანტიგენებს ადამიანებში, რომლებიც წარმოდგენილი არიან ერითროციტური უჯრედების ზედაპირსა და სხვადასხვა ეპითელურ უჯრედებში. რაც შეეხება სიმსივნეებს, მათი უმრავლესობის წარმოიქმნა და განვითარება იწყება ეპითელური უჯრედებიდან.

ყოველივე ზემოთ თქმულიდან გამომდინარე, მიზნად დავისახეთ შეგვესწავლა სისხლის ერითროციტური ჯგუფური სისტემების (ABO, Rh, Kell, MN) ანტიგენის გავრცელების სიხშირე კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში.

კვლევების შედეგად გამოვლენილ იქნა, როგორც საკონტროლო ჯგუფში, ასევე სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივეებით დაავადებული ქალების სისხლის ABO სისტემის მიხედვით ოთხივე ფენოტიპური ჯგუფი.

სისხლის ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფების გავრცელება გადანაწილდა შემდეგნაირად : O(I) → A(II) → B(III) → AB(IV) (ცხრ. 12).

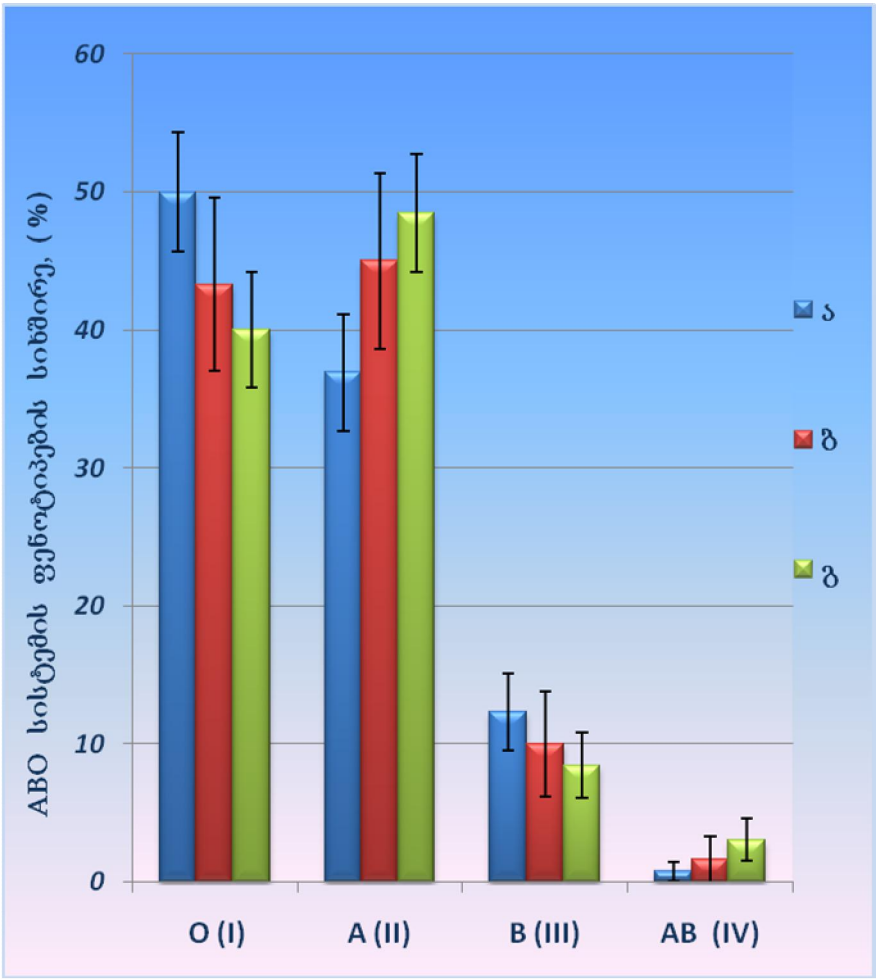
ცხრილი 12

აჭარის პოპულაციაში სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფების გავრცელების თავისებურებანი

ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფები	საკონტროლო ჯგუფი (n=130)	სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავდებული ქალების სისხლი (n=60)	სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანისიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=130)
O(I)	50±4.3%	43.3±6.3%	40±4.2%
A(II)	36.92±4.2%	45±6.4%	48.46±4.3%
B(III)	12.3±2.8%	10±3.8%	8.46±2.4%
AB(IV)	0.76±0.7%	1.66±1.6%	3.07±1.5%

სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულებში, სისხლის ABO სისტემის მიხედვით აღნიშნული დაავადების მაღალი მაჩვენებელი გამოვლინდა A(II) ფენოტიპური ჯგუფების მატარებლებში (ცხრ. 12; სურ.23). A(II) ჯგუფის გავრცელების სიხშირე სარძევე ჯირკვლის, როგორც კეთილთვისებინი, ასევე ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულ ქალებში იყო გაზრდილი (1.2-ჯერ; ~1.3-ჯერ), ხოლო O(I) ჯგუფის გავრცელების სიხშირე კი შემცირებული (~1.15-ჯერ; ~1-ჯერ) საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. რაც შეეხება B(III) და AB(IV) ჯგუფებს, მათი გავრცელების სიხშირე იყო უფრო დაბალი O(I) და A(II) ჯგუფებთან შედარებით. B(III) ჯგუფის გავრცელების სიხშირე სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულ ქალებში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით უმნიშვნელოდ იყო შემცირებული (~1.2-ჯერ; 1.4-ჯერ), ხოლო AB(IV) ჯგუფის გავრცელების სიხშირე იყო გაზრდილი (~2.1-ჯერ) სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში და მკვეთრად იყო გაზრდილი (~4-ჯერ) ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულ ქალებში. ამგვარად, სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი

და ავთვისებიანი სიმსივნეები ასოცირდება A(II) ფენოტიპურ ჯგუფთან, ხოლო B(III) და AB(IV) ჯგუფის მატარებელ პირებში ნაკლებია სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების განვითარების რისკი. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ადრეული სიკვდილიანობის შემთხვევები მაღალია განსაკუთრებით A(II) ჯგუფის მატარებელ ქალებში (ხოლო შედარებით უმნიშვნელოა B(III) ჯგუფის მატარებლებში (Stamatakos *et al.* 2009).



სურ.23. *აჭარის პოპულაციაში სარძევე ჯირკვლის სისტემის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ABO ფენოტიპური ჯგუფების გავრცელების თავისებურებანი*
ა. საკონტროლო ჯგუფი
ბ. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე
გ. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე

ვარაუდობთ, რომ სისხლის ჯგუფებს მართლაც აქვთ გავლენა ავთვისებიანობის შედეგზე. ერთ-ერთი მოსაზრების თანახმად, "სისხლის ჯგუფები პირდაპირ მიუთითებენ შესაბამისი ფაქტორების შემცველობაზე" (Stamatakos *et al.* 2009).

შემდგომ ეტაპზე სტატისტიკური მეთოდების დახმარებით გამოთვლილი იქნა აჭარის პოპულაციაში სარძევე ჯირკვლის, სიმსივნეებით (კეთილთვისებიანი, ავთვისებიანი) დაავადებული ქალების სისხლის ABO სისტემის ალელების გავრცელების სიხშირე.

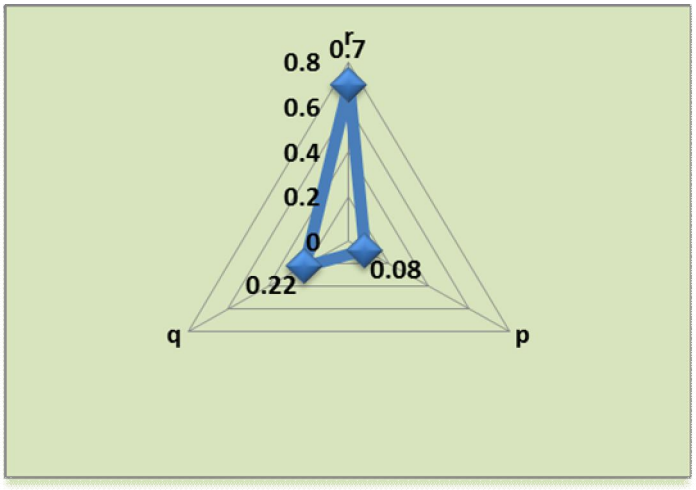
გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ r და p ალელების სიხშირე სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი და ავთვისებინი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლში უმნიშვნელოდ იყო შემცირებული საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (ცხრ. 13; სურ.24). განსხვავებული მონაცემები დაფიქსირდა q ალელის შემთხვევაში, კერძოდ, ამ უკანასკნელის სიხშირე გაზრდილი იყო, როგორც კეთილთვისებიანი (~1.27-ჯერ) ასევე ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულ პოპულაციაში (~1.4-ჯერ) საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.

ცხრილი 13

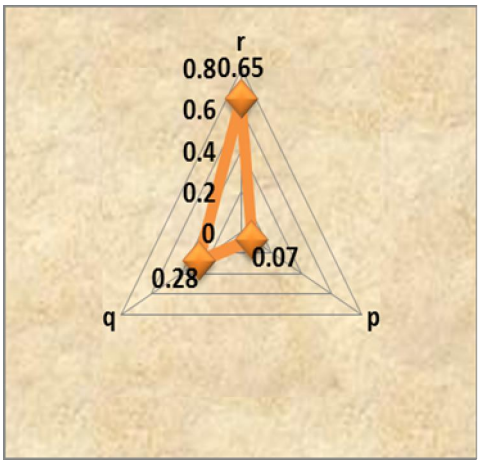
აჭარის პოპულაციაში სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ABO სისტემის ალელების გავრცელების სიხშირე

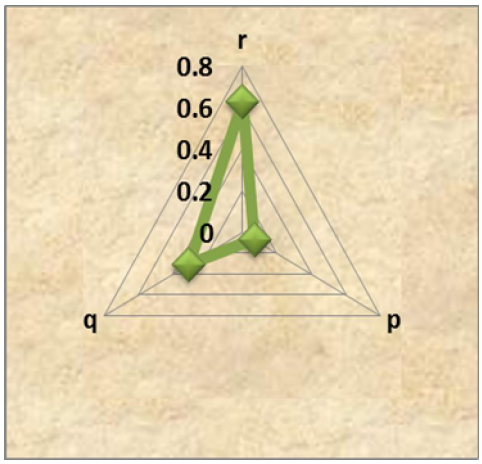
ABO სისტემის ალელები	საკონტროლო ჯგუფი (n=130)	სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=60)	სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=130)
r	0.7	0.65	0.63
p	0.08	0.07	0.07
q	0.22	0.28	0.31

ვარაუდობთ, რომ q ალელის მატარებელი პირები უფრო მეტად ექვემდებარებიან საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეების განვითარებას.



ა





ბ

გ

სურ.24. აჭარის პოპულაციაში, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ABO სისტემის ალელების გავრცელების სიხშირე
ა. საკონტროლო ჯგუფი
ბ. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე
გ. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე

კვლევის შემდგომ ეტაპზე შესწავლილ იქნა Rh-Hr სისტემის ანტიგენების გავრცელების სიხშირე, როგორც საკონტროლო ჯგუფში ასევე სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში.

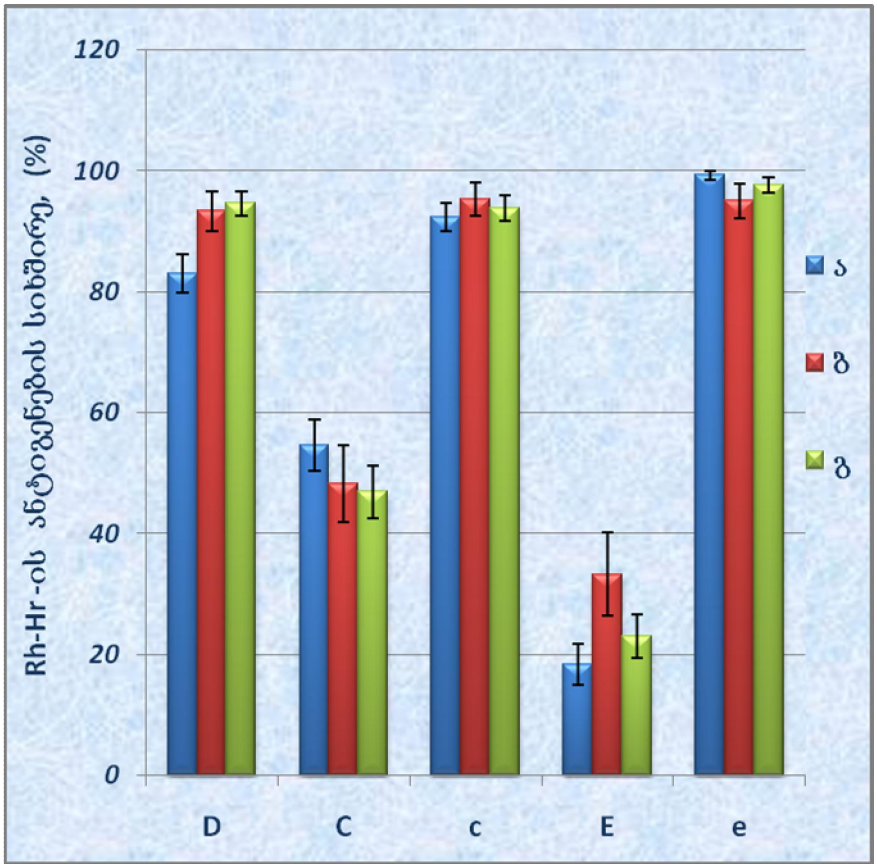
გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ Rh-Hr სისტემის ანტიგენების გავრცელების სიხშრე ყველა საკვლევ ჯგუფში გადანაწილდა ერთნაირად: e →c → D → C→ E (ცხრ. 14; სურ.25)

ცხრილი 14

აჭარის პოპულაციაში სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის Rh-Hr სისტემის ანტიგენების გავრცელების სიხშირე

Rh-Hr სისტემის ანტიგენები	საკონტროლო ჯგუფი (n=130)	სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=60)	სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=130)
D	83.07±3.2%	93.3±3.2%	94.6±1.98%
C	54.61±4.3%	48.3±6.4%	46.92± 4.3%
c	92.3±2.3%	95±2.8%	93.84±2.1%
E	18.46±3.4%	33.3±6.08%	23.07±3.6%
e	99.23±0.7%	95±2.8%	97.69±1.3%

გარდა ზემოთ აღნიშნულისა Rh-Hr სისტემის D, C, E, c და e ანტიგენებიდან სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით (კეთილთვისებიანი, ავთვისებიანი) დაავადებულებში მომატებული იყო D და E ანტიგენის გავრცელების სიხშირე. უნდა აღინიშნოს, რომ E ანტიგენის შემთხვევაში, გავრცელების სიხშირის მატების ტენდენცია უფრო მკვეთრად აისახა სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნის დროს (14.8%) და 4.61%-ით ავთვისებიანი სიმსივნის დროს. D ანტიგენის გავრცელების სიხშირის მატება თითქმის ერთნაირად დაფიქსირდა, როგორც სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი (10%) ასევე ავთვისებიანი სიმსივნით (11.53%) დაავადებულთა სისხლში (ცხრ. 14; სურ.25).



სურ. 25. აჭარის პოპულაციაში, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის Rh-Hr სისტემის ანტიგენების (D, C, c, E, e) გავრცელების სიხშირე
ა.საკონტროლო ჯგუფი
ბ.სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე
გ.სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე

ვარაუდობთ, რომ D და E ანტიგენების გავრცელების სიხშირის მატება, აღნიშნული ანტიგენების მგრძნობელობაზე მიუთითებს სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების მიმართ. გარდა ამისა D ანტიგენის გავრცელების სიხშირის მკვეთრი ზრდა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულებში უნდა მიუთითებდეს აღნიშნული ანტიგენის მაკოდირებელ ლოკუსში დელეციების არ არსებობაზე (Willy 2002).

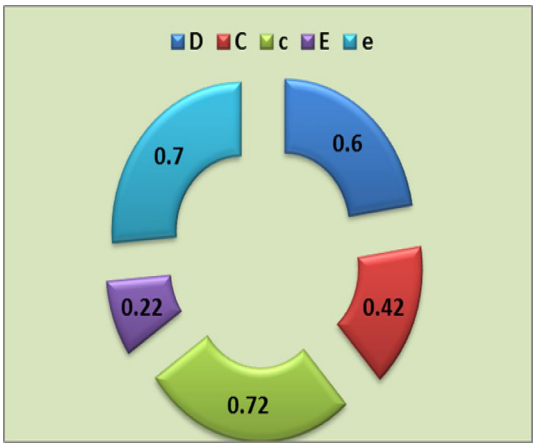
რაც შეეხება C ანტიგენს, ეს უკანასკნელი კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში იყო მკვეთრად შემცირებული (~1.12-ჯერ და ~1.16-ჯერ) საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (ცხრ. 14; სურ.25). შესაძლებელია, C ანტიგენის მატარებელი პირები ნაკლებად ექვემდებარებოდნენ აღნიშნული ტიპის სიმსივნეების განვითარებას.

აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ სისხლის Rh (+) და A ჯგუფი უმეტესად გვხვდება ქალებში, რომელთაც გააჩნიათ მკერდის მემკვიდრეობითი სიმსივნეები. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ მეტასტაზების განვითარების რისკი 1.9-ჯერ გაზრდილი აქვთ Rh(+) A ჯგუფის მატარებელ ქალებს, ხოლო სისხლის A ჯგუფის მქონე Rh (-) პირებში აღნიშნული დაავადება ვითარდება რთული ფორმით (Stamatakos *et al.* 2009). შემდგომ ეტაპზე შესწავლილ იქნა Rh-Hr სისტემის ალელების სიხშირე. კვლევებმა უჩვენა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით (კეთილთვისებიანი, ავთვისებიანი) დაავადებულ ქალებში Rh-Hr სისტემის D, c და e ალელების სიხშირის მატება. აღნიშნული ანტიგენების მატება უფრო გამოხატული იყო სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულ ქალების სისხლში. რაც შეეხება სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულებს, მათში შეინიშნება C და E ალელების შემცირებული სიხშირე (ცხრ. 15; სურ. 26).

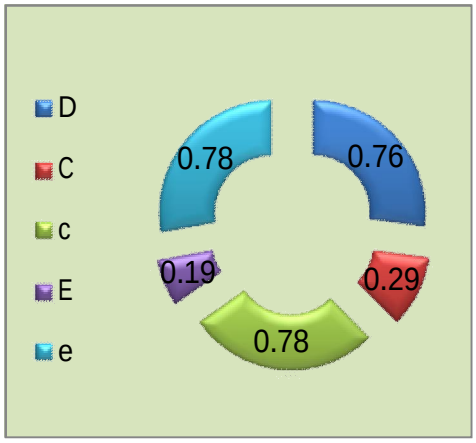
ცხრილი 15

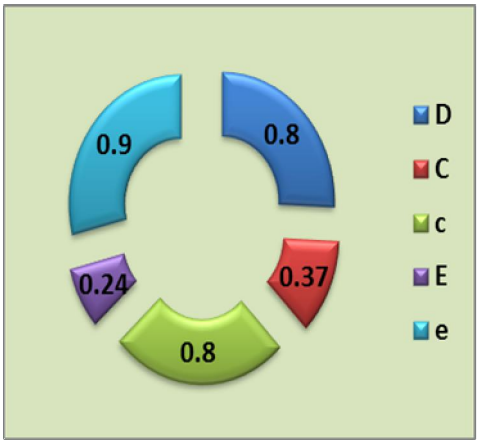
აჭარის პოპულაციაში სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის Rh-Hr სისტემის ალელების გავრცელების თავისებურებები

Rh-Hr სისტემის ალელები	საკონტროლო ჯგუფი (n=130)	სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=60)	სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=130)
D	0.6	0.76	0.8
C	0.42	0.29	0.37
c	0.72	0.78	0.8
E	0.22	0.19	0.24
e	0.7	0.78	0.9



ა.





ბ. გ.

სურ. 26. აჭარის პოპულაციაში, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის Rh-Hr სისტემის ალელების გავრცელების თავისებურებები
ა. საკონტროლო ჯგუფი
ბ. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე
გ. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე

საინტერესო შედეგები გამოვლინდა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულ პოპულაციაში Rh-Hr სისტემის გენეტიკური ვარიანტების კვლევისას (ცხრ. 16; სურ.27).

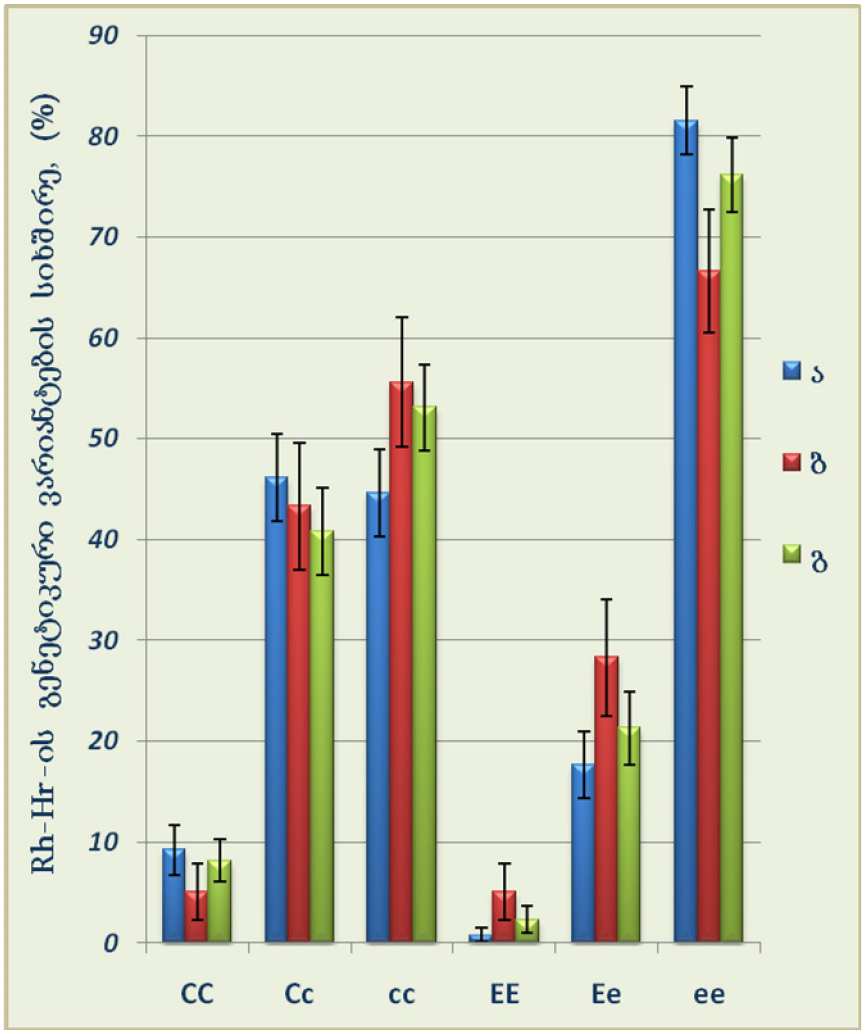
ცხრილი 16

აჭარის პოპულაციაში, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის Rh-Hr სისტემის გენეტიკური ვარიანტების გავრცელების თავისებურებანი

Rh-Hr სისტემის გენეტიკური ვარიანტები	საკონტროლო ჯგუფი (n=130)	სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=60)	სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=130)
CC	9.23±2.5%	5±2.8%	8.15±2.1%
Cc	46.15±4.3%	43.3±6.3%	40.76±4.3%
cc	44.61±4.3%	55.6±6.4%	53.07±4.3%
EE	0.76±0.7%	5±2.8%	2.3±1.3%
Ee	17.69±3.3%	28.3±5.8%	21.53±3.6%
ee	81.54±3.4%	66.6±6.08%	76.15±3.7%

კერძოდ, მკვეთრად იყო მომატებული სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების შემთხვევაში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით Rh-Hr სისტემის შემდეგი გენეტიკური ვარიანტები - cc, EE, Ee. თუმცა, აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ Rh-Hr სისტემის აღნიშნული გენეტიკური ვარიანტების გავრცელების სიხშირის მკვეთრი მატება უფრო მეტად გამოიკვეთა სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნის დროს. რაც შეეხება Rh-Hr სისტემის შემდეგ გენეტიკურ ვარიანტებს - CC, Cc, ee ამ უკანასკნელთა გავრცელების სიხშირე იყო შემცირებული საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით სარძევე ჯირკვლის, როგორც კეთილთვისებიანი ასევე ავთვისებიანი სიმსივნეების შემთხვევაში.

ვარაუდობთ, რომ სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნეების შემთხვევაში cc, EE და Ee გენოტიპების გავრცელების სიხშირის ზრდა უნდა მიუთითებდეს სარძევე ჯირკვლის მგრძნობელობაზე კეთილთვისებიანი სიმსივნის მიმართ.



სურ.27. აჭარის პოპულაციაში, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის Rh-Hr სისტემის გენეტიკური ვარიანტების გავრცელების თავისებურებანი
ა. საკონტროლო ჯგუფი
ბ. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე
გ. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე

აჭარის პოპულაციაში სისხლის Rh-Hr სისტემის ფენოტიპებიდან საკონტროლო ჯგუფში და ათვისებიანი სიმსივნით დაავადებულებში გამოვლენილ იქნა ცხრა ფენოტიპური ჯგუფი (CCDEe, CcDEe, CCDee, CcDee, ccDEE, ccDEe, ccDee, Ccddee, და ccddee), მაშინ როდესაც სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულ პოპულაციაში გამოვლენილ იქნა რვა ფენოტიპური ჯგუფი (CcDEe, CCDee, CcDee, ccDEE, ccDEe, ccDee და ccddee (ცხრ. 17; სურ. 28).

ცხრილი 17

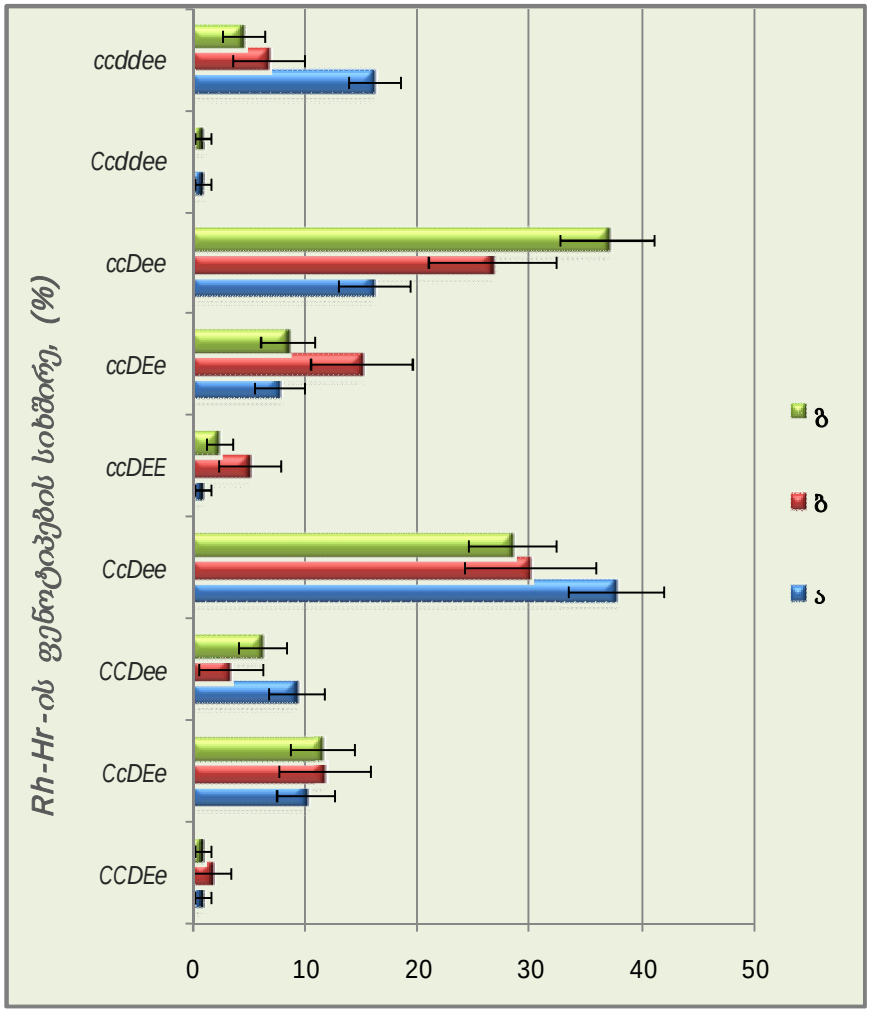
აჭარის პოპულაციაში, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის Rh-Hr სისტემის ფენოტიპების გავრცელების სიხშირე

Rh-Hr სისტემის ფენოტიპები	საკონტროლო ჯგუფი (n=130)	სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=60)	სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=130)
CCDEe	0.76±0.7%	1.66±1.64%	0.76±0.7%
CcDEe	10±2.6%	11.66±4.1%	11.53±2.8%
CCDee	9.23±2.53%	3.3±2.8%	6.15±2.1%
CcDee	37.69±4.2%	30±5.9%	28.46±3.9%
ccDEE	0.76±0.7%	5±2.8%	23±1.2%
ccDEe	7.69±2.3%	15±4.6%	8.46±2.4%
ccDee	16.2±3.2%	26.66±5.7%	36.92±4.2%
Ccddee	0.76±0.7%	0±0%	0.76±0.7%
ccddee	16.15±2.3%	6.66±3.2%	4.61±1.8%

აღნიშნული ფენოტიპები გავრცელების სხვადასხვა სიხშირით ხასიათდებოდნენ. კერძოდ Rh-Hr სისტემის CCDEe და Ccddee ფენოტიპების გავრცელების სიხშირე იყო ერთიდაიგივე, როგორც საკონტროლო ჯგუფში ასევე სარძევე ჯირკვლის

ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულებში, ხოლო სარძევე ჯირკვლის კეთილთვი-სებიანი სიმსივნეების შეთხვევაში Ccddee ფენოტიპი საერთოდ არ დაფიქსირდა. რაც შეეხება CcDEe ფენოტიპის გავრცელების სიხშირეს, ეს უკანასკნელი იყო მომატებუ-ლი საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეების შემთხვევაში და ორივე საკვლევ ჯგუფში ერთიდა-იგივე სიხშირით იყო გავრცელებული. აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნეებით დაავა-დებულ ქალებში მკვეთრად იყო გაზრდილია ccDEe ფენოტიპის გავრცელების სიხშირე და უმნიშვნელოდ ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში. რაც შეეხება Rh-Hr სისტემის ccDee ფენოტიპს, ამ უკანასკნელის გავრცელების სიხშირე მკვეთ-რად იყო გაზრდილი საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი და შედარებით ნაკლები ხარისხით კეთილთვისებიანი სიმისვნით დაავადებულ პოპულაციაში. Rh-Hr სისტემის ccDEE ფენოტიპის გავრცელების სიხშირე მკვეთრად იყო გაზრდილი საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმისვნით და შედარებით ნაკლები ხარისხით სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმისივნით დაავადებულ პოპულაციაში. საწი-ნააღმდეგო შედეგი გამოვლინდა ccddee და CcDee ფენოტიპების შემთხვევაში, მათი გავრცელების სიხშირე იყო მკვეთრად შემცირებული სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმისივნით დაავადებულ პოპულაციაში და შედარებით ნაკლები ხარისხით სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმისვნით დაავადებულებში.

ამგვარად, აჭარის პოპულაციაში სისხლის Rh-Hr სისტემის ფენოტიპებიდან CcDee, CCDee და ccddee ფენოტიპის მატარებელი პირები ნაკლებად უნდა ექვემდე-ბარებოდნენ ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარებას, ხოლო ccDEe და ccDEE ფენო-ტიპის მატარებელი პირები კი სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნეების განვითარებას.



სურ.28. აჭარის პოპულაციაში, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის Rh-Hr სისტემის ფენოტიპების გავრცელების სიხშირე
ა. საკონტროლო ჯგუფი
ბ. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე
გ. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე

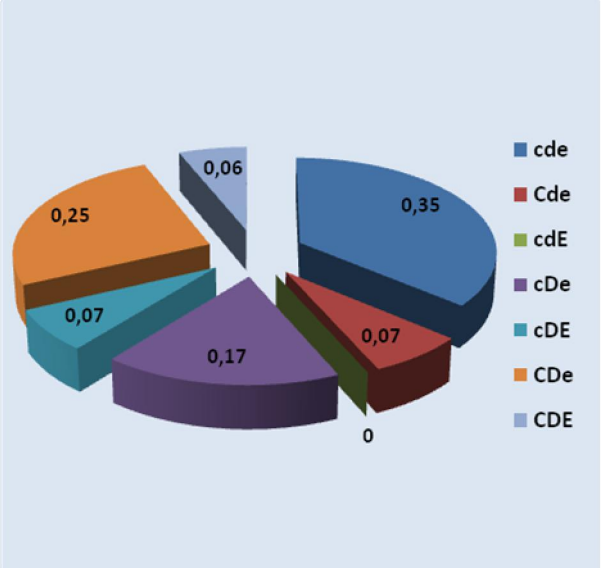
კვლევის შემდგომ ეტაპზე შესწავლილ იქნა აჭარის პოპულაციაში სისხლის Rh სისტემის ჰაპლოტიპების გავრცელების სიხშირე (ცხრ. 18; სურ. 29) აღმოჩნდა, რომ სისხლის Rh-Hr სისტემის შვიდი ჰაპლოტიპიდან საკონტროლო ჯგუფსა და სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლში გვხვდება ექვსი ჰაპ-ლოტიპი, ხოლო სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული

ქალების სისხლში გვხვდება ხუთი ჰაპლოტიპი. cdE ჰაპლოტიპი არ გვხვდება აჭარის პოპულაციის არც საკოტროლი და არც სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა საკვლევ ჯგუფში. რაც შეეხება Cde ჰაპლოტიპს, ეს უკანასკნელი არ გვხვდება მხოლოდ სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლში. რაც შეეხება სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულ პოპულაციას საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, ყველაზე მაღალი სიხშირით გვხვდება cDe და cDE ჰაპლოტიპები (ცხრ. 18; სურ. 29). cDe ჰაპლოტიპის სიხშირე განსაკუთრებით გაზრდილია სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში (~4,5-ჯერ), რაც შეეხება cDE ჰაპლოტიპს, ამ უკანასკნელის სიხშირე უფრო მაღალია კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში.

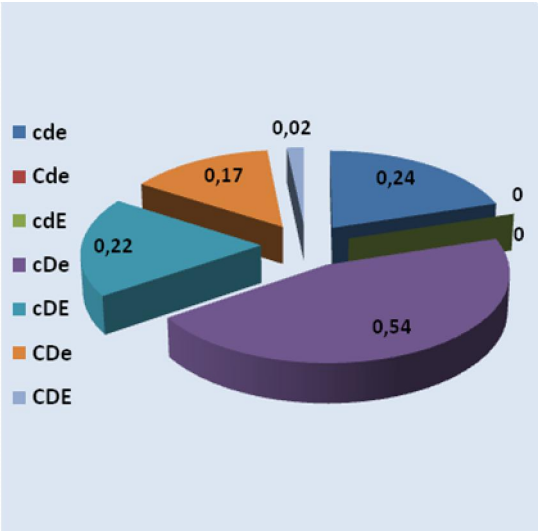
ცხრილი 18

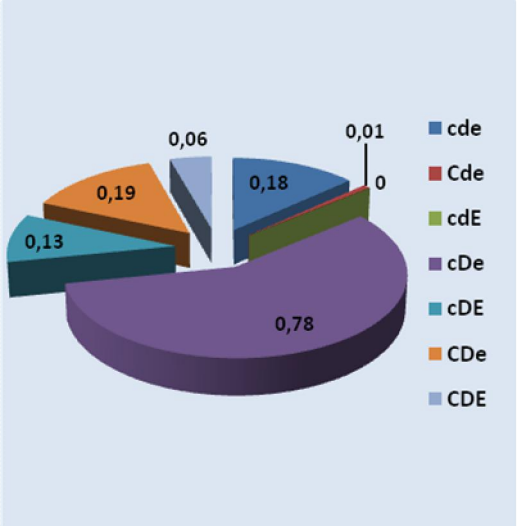
აჭარის პოპულაციაში, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის Rh-Hr სისტემის ჰაპლოტიპების გავრცელების სიხშირე

Rh-Hr სისტემის ჰაპლოტიპები	საკონტროლო ჯგუფი (n=130)	სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=60)	სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=130)
cde	0.35	0.24	0.18
Cde	0.07	0	0.01
cdE	0	0	0
cDe	0.17	0.54	0.78
cDE	0.07	0.22	0.13
CDe	0.25	0.17	0.19
CDE	0.06	0.02	0.06



ა.





ბ.

გ.

სურ. 29. *აჭარის პოპულაციაში, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის Rh-Hr სისტემის ჰაპლოტიპების გავრცელების სიხშირე*

ა. საკონტროლო ჯგუფი

ბ. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე

გ. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე

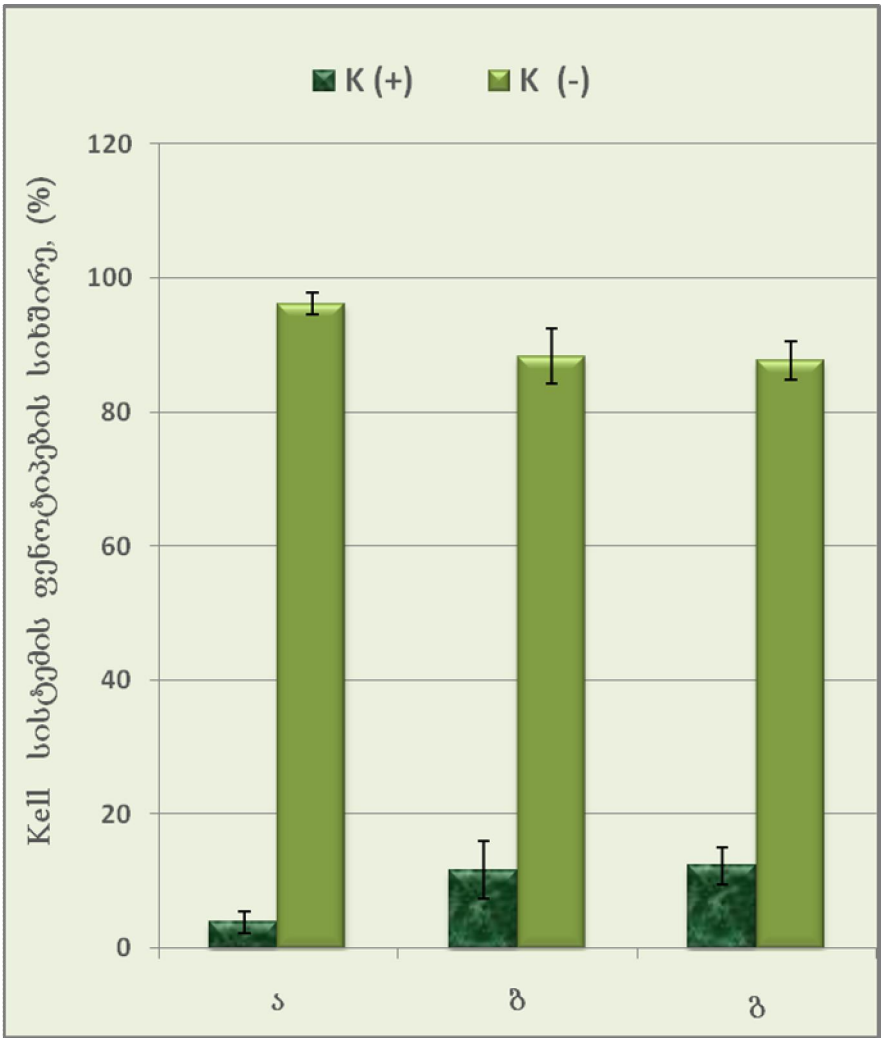
შესწავლილი იქნა, ასევე, Kell სისტემის ფენოტიპების გავრცელების სიხშირე და დადგენილ იქნა, რომ საკონტროლო ჯგუფში ქალების დიდი უმრავლესობა (96.15%) K(-) ფენოტიპის მატარებელია, ხოლო K(+) ფენოტიპის კი (3.84%) (ცხრ. 19; სურ.30). აქედან სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულებში K(-) ფენოტიპის მატარებელია 87.69 %, ხოლო კეთილთვისებიანის კი 88.33%. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ K(-) ფენოტიპის მატარებლები სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების შემთხვევაში კლებულობს საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, რაც უფრო მკვეთრად აისახა სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულ პოპულაციაში (8.46%-ით). რაც შეეხება K(+), ეს უკანასკნელი K(-) ფენოტიპისაგან განსხვავებით, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით მკვეთრად მატულობს (3.2-ჯერ) სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების შემთხვევაში.

ცხრილი 19

აჭარის პოპულაციაში, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის Kell სისტემის ფენოტიპების გავრცელების სიხშირე

Kell სისტემის ფენოტიპები	საკონტრო-ლოჯგუფი (n=130)	სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=60)	სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=130)
K(+)	3.84±1.68%	11.6±4.3%	12.3±2.8%
K(-)	96.15±1.68%	88.33±4.14%	87.69±2.8%

ვარაუდობთ, რომ აჭარის პოპულაციაში, სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის Kell სისტემის K(+) ფენოტიპის გავრცელების სიხშირის მკვეთრი ზრდა მიუთითებს მათ მგრძნობელობაზე სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების მიმართ.



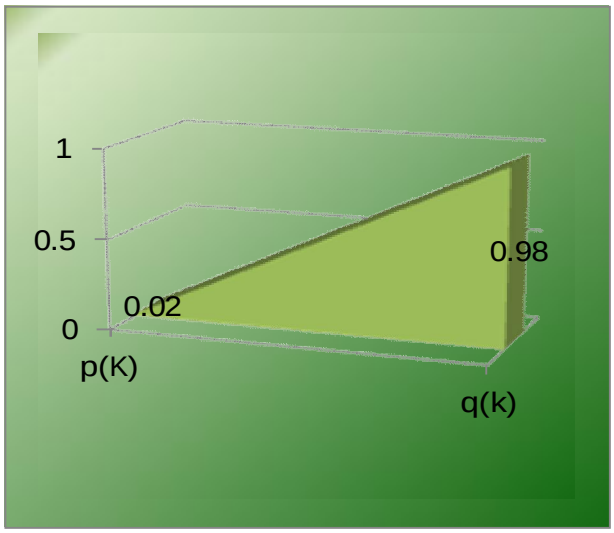
სურ. 30. აჭარის პოპულაციაში, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის Kell სისტემის ფენოტიპების გავრცელებები სიხშირე
ა. საკონტროლო ჯგუფი
ბ. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე
გ. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე

Kell სისტემის ალელთა გავრცელების სიხშირის კვლევისას (ცხრ. 20; სურ.31) სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულ ორივე პოპულაციაში გამოვლინდა p(K) ალელის შედარებით მაღალი სიხშირე საკონტროლო ჯგუფის პოპულაციასთან შედარებით. p(K) ალელის სიხშირე იყო გაზრდილი საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულებში ~3-ჯერ და ~3.5-ჯერ ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულებში. რაც შეეხება q(k) ალელის გავრცელების სიხშირეს, იგი არ იცვლებოდა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულ ორივე პოპულაციაში. როგორც ჩანს, აჭარის პოპულაციაში, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალები უფრო ხშირად ატარებენ p(K) ალელს.

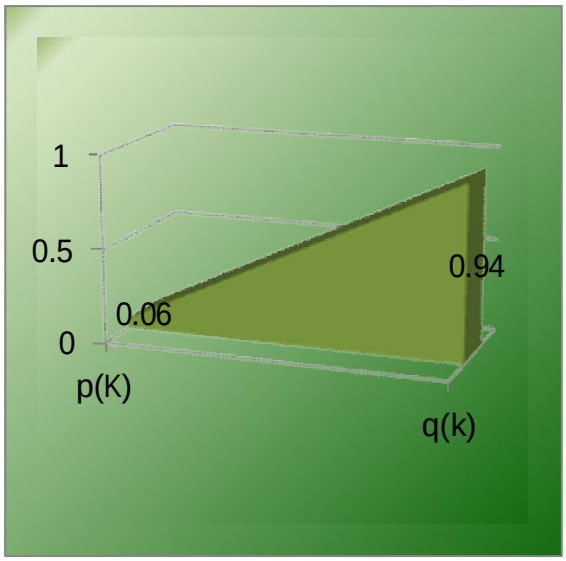
ცხრილი 20

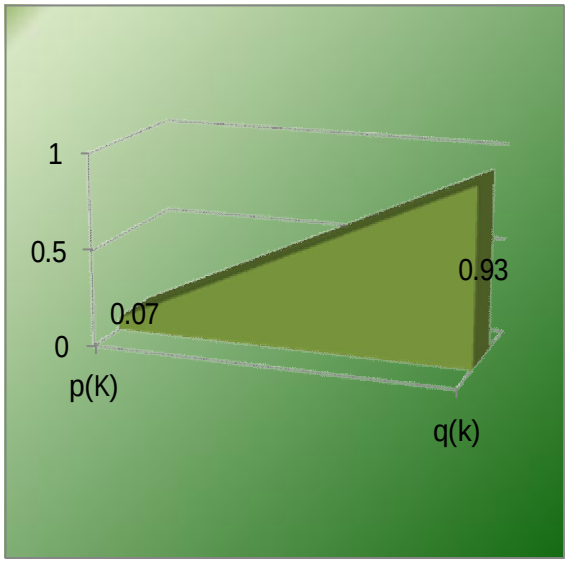
აჭარის პოპულაციაში, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის Kell სისტემის ალელთა გავრცელების სიხშირე

Kell სისტემის ალელები	საკონტროლო ჯგუფი (n=130)	სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=60)	სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=130)
p(K)	0.02	0.06	0.07
q(k)	0.98	0.94	0.93



ა





ბ ბ

სურ. 31. აჭარის პოპულაციაში, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის Kell სისტემის ალელთა გავრცელების სიხშირე

ა. საკონტროლო ჯგუფი

ბ. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე

გ. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე

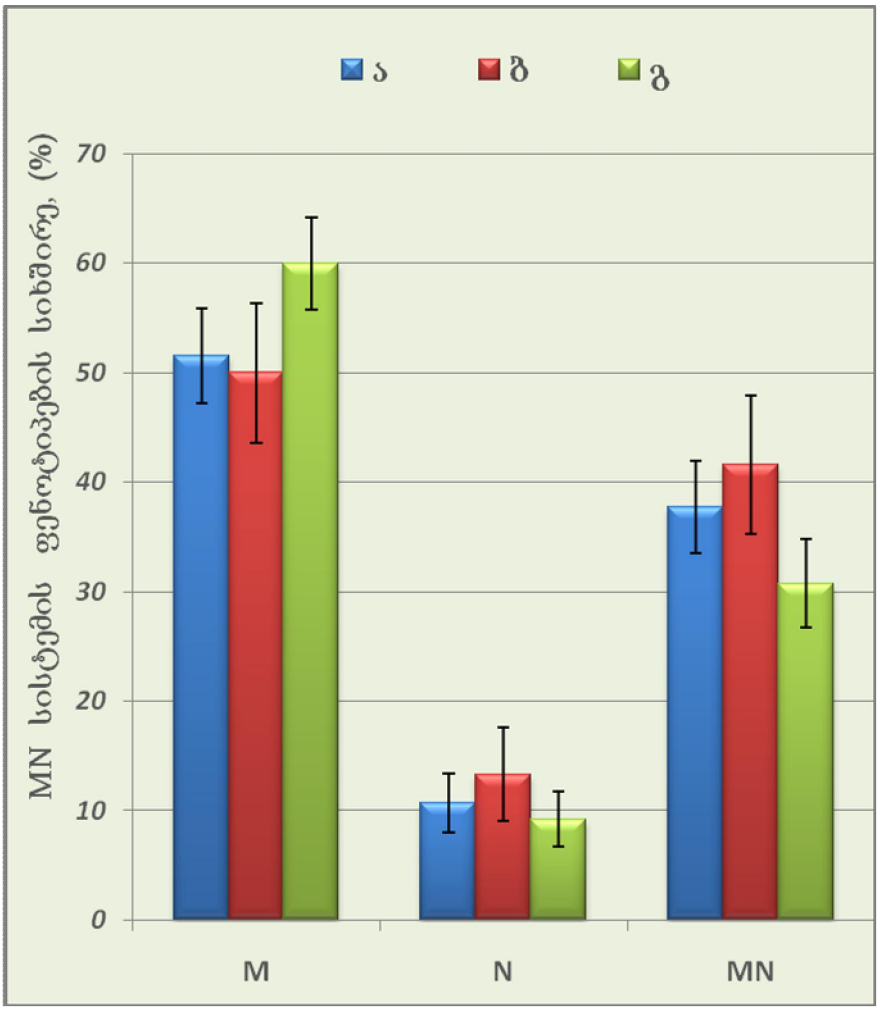
შესწავლილ იქნა, ასევე, MN სისტემის ფენოტიპების გავრცელების სიხშირე. დაფიქსირებულ იქნა სამი ფენოტიპური ჯგუფი: M($M^+ N^-$); N ($N^+ M^-$); MN (M^+N^+). როგორც მე-21-ე ცხრილიდან ჩანს, სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულებში M ფენოტიპის გავრცელების სიხშირე თითქმის ისეთივეა, როგორც საკონტროლო ჯგუფში. რაც შეეხება სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულებს, მათში მკვეთრად გაზრდილია (~1.16-ჯერ) საკონტროლო ჯგუფ-თან შედარებით M ფენოტიპის გავრცელების სიხშირე. N ფენოტიპის სიხშირე გაზრდილია კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში, ხოლო ავთვისებიანი სიმ-სივნით დაავადებულებსა და საკონტროლო ჯგუფში თითქმის ერთნაირია. რაც შეეხება MN ფენოტიპს, ამ უკანასკნელის სიხშირე გაზრდილია (~1.1-ჯერ) კეთ-ილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში და შემცირებულია (~1.22-ჯერ) სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულ პოპულაციაში (ცხრ.21; სურ.32).

ცხრილი 21

აჭარის პოპულაციაში, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის MN სისტემის ფენოტიპების გავრცელების სიხშირე

MN სისტემის ანტიგენები	საკონტროლო ჯგუფი (n=130)	სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=60)	სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=130)
M	51.53±4.3%	50±6.4%	60±4.2%
N	10.67 ±2.7%	13.3±4.3%	9.23±2.5%
MN	37.69± 4.2%	41.6±6.3%	30.76±4%

ამგვარად, ვარაუდობთ, რომ სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნის განვითარებას უფრო მეტად ექვემდებარებიან MN სისტემის N და MN ფენოტიპე-ბის მატარებლები, ხოლო ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარებას კი M ფენოტიპის მატარებლები.



სურ. 32. აჭარის პოპულაციაში, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის MN სისტემის ფენოტიპების გავრცელების სიხშირე
ა. საკონტროლო ჯგუფი
ბ. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე
გ. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე

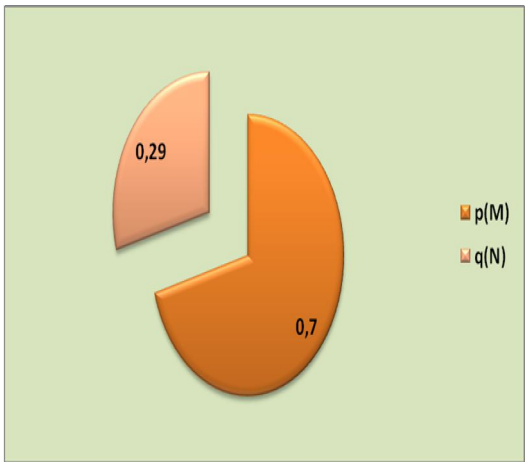
რაც შეეხება MN სისტემის p(M) და q(N) ალელთა სიხშირეს, აღმოჩნდა, რომ როგორც საკონტროლო ჯგუფში, ასევე სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეების შემთხვევაში p (M) სიხშირე უფრო მაღალია ვიდრე q(N) სიხშირე (ცხრ. 22; სურ.33).

ცხრილი 22

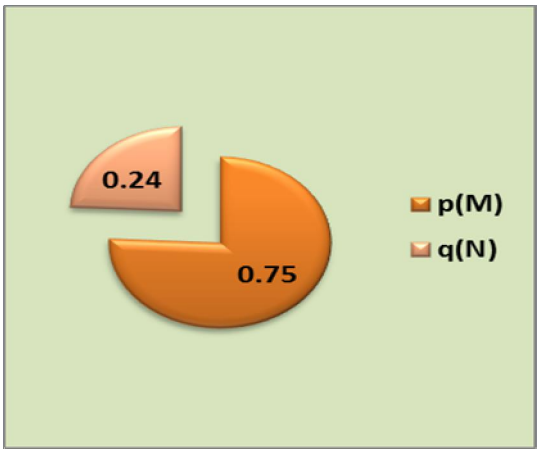
აჭარის პოპულაციაში, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის MN სისტემის ალელთა გავრცელების სიხშირე

MN სისტემის ალელები	საკონტროლო ჯგუფი (n=130)	სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=60)	სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=130)
p(M)	0.7	0.68	0.75
q(N)	0.29	0.31	0.24

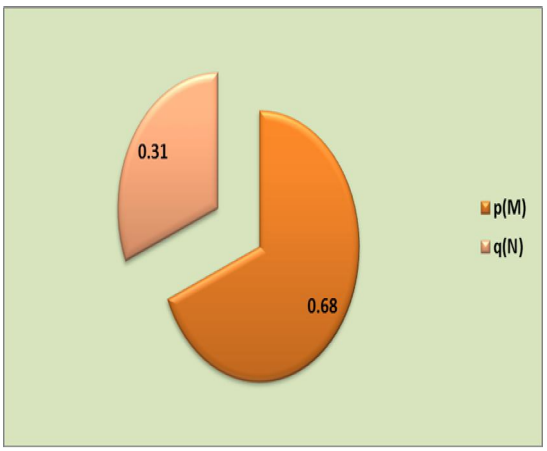
ჩვენს მიერ ჩატარებული გამოკვლევების საფუძველზე შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ სისხლის ჯგუფური ანტიგენები ასრულებენ მნიშვნელოვან როლს სიმსივნის განვითარებაში. აღნიშნული ანტიგენები მონაწილეობენ რა ადჰეზიის პროცესში, ხელს უწყობენ სიმსივნური უჯრედების დაკავშირებას ენდოთელურ უჯრედებთან (Hu *et al.* 2000; Zitelslberger *et al.* 2001). რაც შეეხება ანტიგენების ექსპრესიას, ეს უკანასკნელი ძირეულად იცვლება უჯრედების დიფერენცირების პროცესში (Nakagoe *et al.* 2001), თუმცა ბოლომდე აღნიშნული პროცესების მოლეკულური მექანიზმები უცნობია (Le Pendu *et al.* 2001).



ა



ბ



გ

სურ. 33. აჭარის პოპულაციაში, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის MN სისტემის ალელების გავრცელების სიხშირე
ა. საკონტროლო ჯგუფი
ბ. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე
გ. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე

3.3. აჭარის პოპულაციაში, საშვილოსნოს ტანისა და სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა ერითროციტური ჯგუფური ანტიგენების გავრცელება რეპროდუქციულ, მენოპაუზისა და პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალებში

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, სისხლის ABO სისტემის ჯგუფური ანტიგენები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ იმუნურ სისტემაში, გარდა ამისა ასტიმულირებენ ზოგიერთი ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარებას (Stamatakos *et al.* 2009), მათ შორის აღსანიშნავია ქალის რეპროდუქციული ორგანოების სიმსივნეები (Adamian 2005; Wolpin *et al.* 2009). სისხლის ABO სისტემის ჯგუფური ანტიგენები წარმოადგენენ იმ მთავარ ანტიგენებს ადამიანებში, რომლებიც წარმოდგენილი არიან ერითროციტური უჯრედების ზედაპირზე და სხვადასხვა ეპითელურ უჯრედებში. რაც შეეხება სიმსივნეებს, მათი უმრავლესობის წარმოიქმნა და განვითარება იწყება ეპითელური უჯრედებიდან (Royer and Lu 2011; Elbenbas *et al.* 2013).

ცნობილია, რომ ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლის ABO სისტემის გენებისათვის დამახასიათებელია გენეტიკური ცვლილებები (Hu and Roth 2000). ცნობილია ისიც, რომ გლიკოზილტრანსფერაზებში მიმდინარე ცვლილებები გავლენას ახდენენ სისხლის ჯგუფური ანტიგენების ექსპრესიაზე ეპითელურ უჯრედში, რაც შესაძლოა, დაკავშირებლი იყოს სიმსივნის განვითარებასთან (Wolpin *et al.* 2009) და მეტასტაზირებასთან (Nakagoe *et al.* 2001). საყურადღებოა ის ფაქტიც, რომ სისხლის ABO სისტემის ანტიგენებში (Le Pendu *et al.* 2001) უმეტესი სიმსივნეების დროს შეცვლილია გლიკოსილაციის პროცესები. შეცვლილი გლიკოსილაცია კი ასრულებს მნიშვნელოვან როლს სიმსივნურ უჯრედბში ვისებიანი მიმდინარე სიგნალების ტრანსდუქციასა და აპოპტოზში (Hakomori 2002; Hakomori and Handa 2002).

ყოველივე ზემოთ თქმულიდან გამომდინარე, ჩვენი სამუშაოს მიზანს წარმოადგენდა, შეგვესწავლა სისხლის ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფების გავრცელების

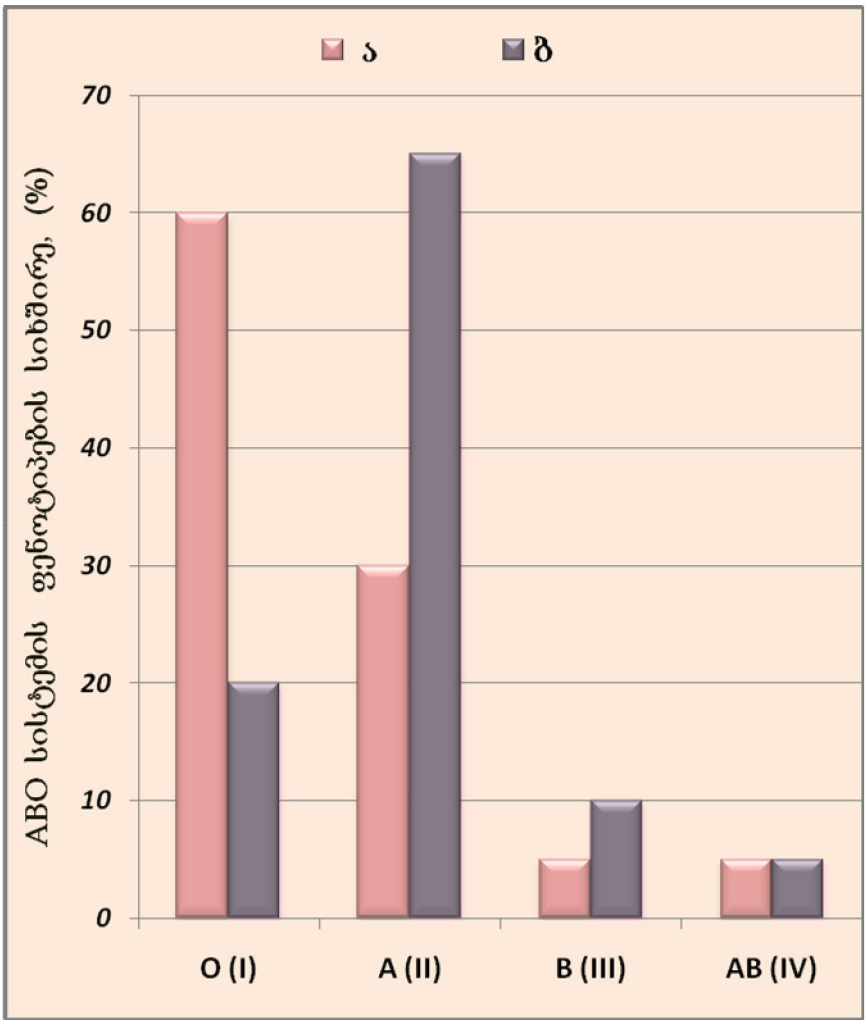
თავისებურებანი და მათი კავშირი ქალის რეპროდუქციული სისტემის ორგანოების (საშვილოსნოს ტანისა და სარძევე ჯირკვლის) სიმსივნეების განვითარებასთან.

გამოკვლევების შედეგად გამოვლენილ იქნა აჭარის პოპულაციაში ოთხივე ფენოტიპური ჯგუფი O(I), A(II), B(III), AB(IV), როგორც საკონტროლო ჯგუფში, ასევე საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში (ცხრ.23; სურ. 34). სისხლის ABO სისტემის მიხედვით ყველაზე მაღალი გავრცელების სიხშირით ხასიათდებოდა სისხლის ABO სისტემის O(I) და A(II) ფენოტიპური ჯგუფები, როგორც საკონტროლო ჯგუფში ასევე ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულებში, თუმცა აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლში A(II) ფენოტიპური ჯგუფის გავრცელების სიხშირე იყო ყველაზე მაღალი ანუ საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნე შესაძლოა ასოცირდეს A(II) ჯგუფთან. რაც შეეხება საკონტროლო ჯგუფში B(III) ფენოტიპურ ჯგუფს, ამ უკანასკნელის გავრცელების სიხშირე მკვეთრად იყო შემცირებული O(I) და A(II) ფენოტიპურ ჯგუფებთან შედარებით, თუმცა 2-ჯერ იყო გაზრდილი საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში.

ცხრილი 23

აჭარის პოპულაციაში, რეპროდუქციული ასაკის, საშვილოსნოს ტანის სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლის ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფების გავრცელების თავისებურებანი

სისხლის ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფები	საკონტროლო ჯგუფი (n =20; *P<0.05)*	საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=20; *P<0.05)*
O(I)	60± 10.6%	20±8.9%
A(II)	30±10.2%	65±10.6%
B(III)	5±4.8%	10±6.7%
AB(IV)	5±4.87%	5±4.8%



სურ. 34. აჭარის პოპულაციაში, რეპროდუქციული ასაკის , საშვილოსნოს ტანის სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლის ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფების გავრცელების თავისებურებანი
n=20; P<0.05;
ა. საკონტროლო ჯგუფი
ბ. საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნე

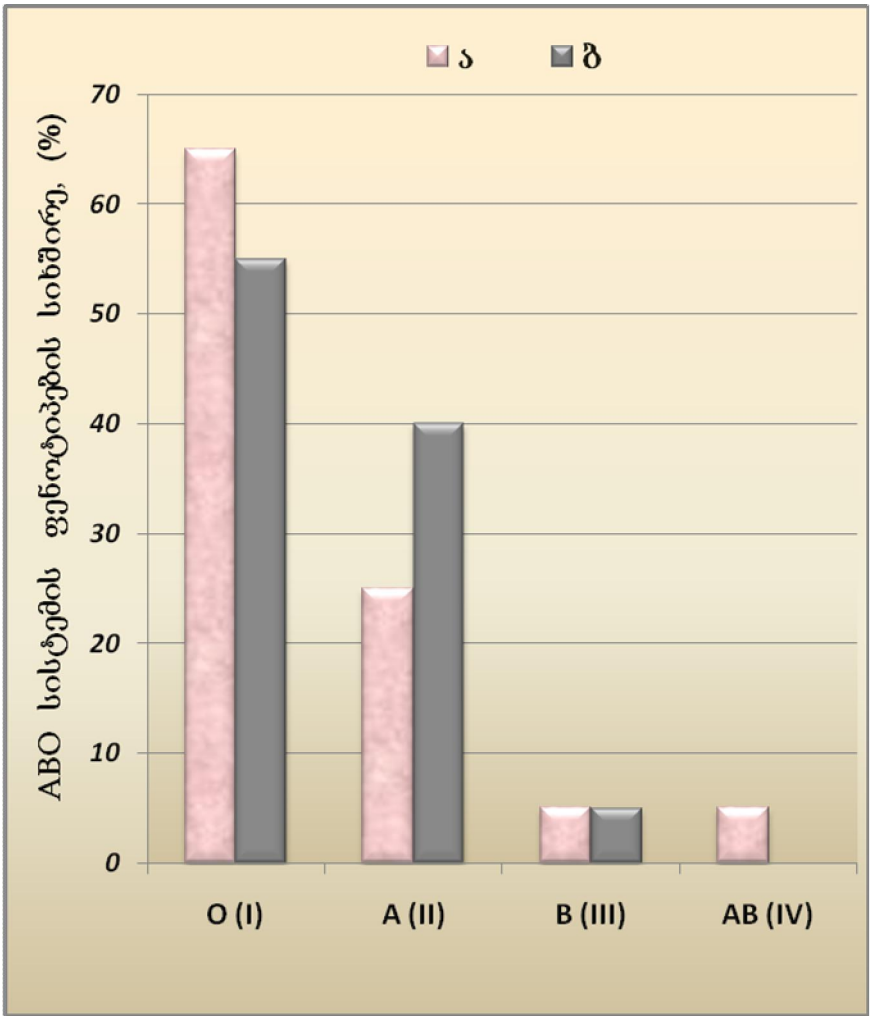
რაც შეეხება მენოპაუზის ასაკის, საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულ ქალებს, გამოვლენილ იქნა სისხლის ABO სისტემის ოთხივე ფენოტიპური ჯგუფი O(I), A(II), B(III), AB(IV); აქედამ ყველაზე მაღალი გავრცელების სიხშირით ხასიათდებოდა O(I) ფენოტიპური ჯგუფი (ცხრ.24; სურ. 35). რაც შეეხება A(II) ფენოტიპურ ჯგუფს, ამ უკანასკნელის გავრცელების სიხშირე ნაკლები იყო O(I) ფენოტიპურ ჯგუფთან შედარებით, თუმცა რჩებოდა მაინც მაღალი. საკმაოდ დაბალი სიხშირით გამოვლინდა B(III) ფენოტიპური ჯგუფი. რაც შეეხება AB(IV) ფენოტიპურ ჯგუფს მენოპაუზის ასაკის, საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულ ქალებში საერთოდ არ იქნა დაფიქსირებული (ცხრ.24; სურ.35).

საინტერესო იყო საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებიც. აღმოჩნდა, რომ აქაც ყველაზე მაღალი გავრცელების სიხშირით ხასიათდებოდა O(I) ფენოტიპური ჯგუფი, ხოლო შემდგომ კი A(II) ფენოტიპური ჯგუფი. სისხლის ABO სისტემის B(III) და AB(IV) ფენოტიპური ჯგუფების გავრცელების სიხშირე იყო ერთნაირად დაბალი (ცხრ. 24; სურ.35).

ცხრილი 24

აჭარის პოპულაციაში, მენოპაუზის ასაკის, საშვილოსნოს ტანის სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლის ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფების გავრცელების თავისებურებანი

სისხლის ABO სისტემის ფენოტიპები	საკონტროლო ჯგუფი (n =20; *P<0.05)*	საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=20; *P<0.05)*
O(I)	65±10.6%	55±11.1%
A(II)	25±10.2%	40±10.6%
B(III)	5±4.8%	5±4.8%
AB(IV)	5±4.8%	0±0%



სურ. 35. აჭარის პოპულაციაში, მენოპაუზის ასაკის , საშვილოსნოს ტანის სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლის ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფების გავრცელების თავისებურებანი

n=20; P<0.05

ა. საკონტროლო ჯგუფი

ბ. საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნე

სისხლის ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფების გავრცელების სიხშირე, ასევე, შესწავლილ იქნა პოსტმენოპაუზის ასაკის, საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულებში. როგორც გამოკვლევებმა უჩვენა პოსტმენოპაუზის

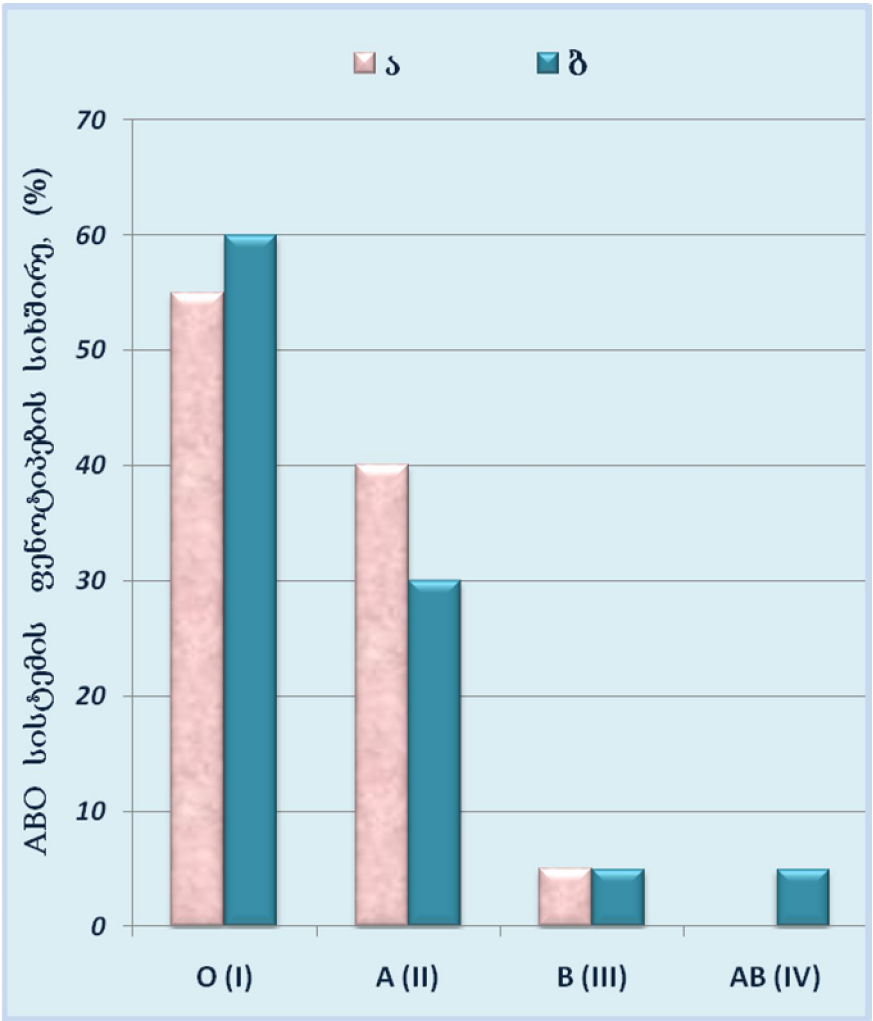
ასაკის, საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულებში დაფიქსირდა O(I) ფენოტიპური ჯგუფის ყველაზე მაღალი გავრცელების სიშხირე უფრო ნაკლები, მაგრამ საკმაოდ მაღალი გავრცელების სიხშირით გვხვდება A(II) ფენოტიპური ჯგუფი. რაც შეეხება B(III) და AB(IV) ფენოტიპურ ჯგუფებს, აღნიშნულ ჯგუფები მკვეთრად შემცირებულია პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალებში (ცხრ. 25; სურ. 36).

რაც შეეხება საკონტროლო ჯგუფის პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალებს სისხლის ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფების გავრცელების სიხშირე ისეთივე დინამიკით იცვლებოდა, როგორც საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავდებულებში, თუმცა უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ AB(IV) ფენოტიპური ჯგუფი საკონტროლო ჯგუფის ქალებში საერთოდ არ დაფიქსირებულა (ცხრ. 25; სურ. 36).

ცხრილი 25

აჭარის პოპულაციაში, პოსტმენოპაუზის ასაკის, საშვილოსნოს ტანის სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლის ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფების გავრცელების თავისებურებანი

სისხლის ABO სისტემის ფენოტიპები	საკონტროლო ჯგუფი n =20; *P<0.05*	საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალები n=20; *P<0.05*
O(I)	55±11.1%	60±10.9%
A(II)	40±10.2%	30±10.6%
B(III)	5±4.8%	5±4.8%
AB(IV)	0±0%	5±4.8%

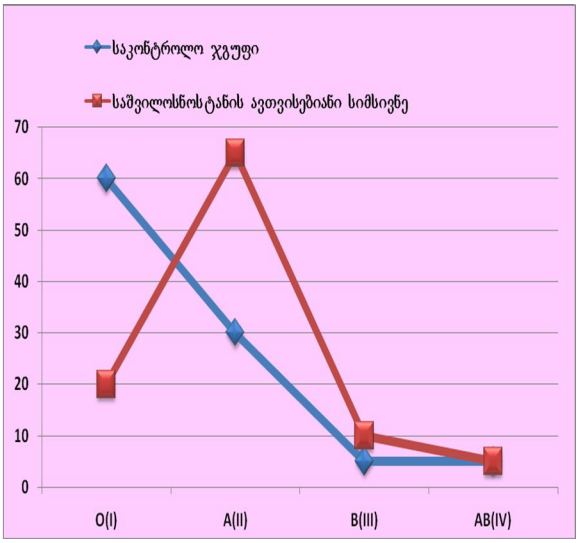


სურ. 36. აჭარის პოპულაციაში, პოსტმენოპაუზის ასაკის, საშვილოსნოს ტანის სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლის ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფების გავრცელების თავისებურებანი
n=20; P<0.05
ა. საკონტროლო ჯგუფი
ბ. საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნე

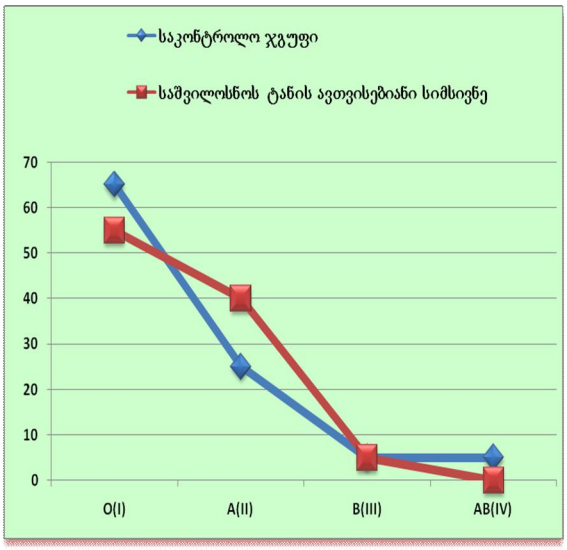
ამგვარად, აჭარის პოპულაციაში, რეპროდუქციული ასაკის საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლში, ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფებიდან მაღალი გავრცელების სიხშირით ხასიათდებოდა A(II) ჯგუფი, ხოლო მენოპაუზისა და პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალების სისხლში კი O(I) ფენოტიპური ჯგუფი.

ვარაუდობთ, რომ აღნიშნული ფენოტიპური ჯგუფების მატარებელი, რეპროდუქციული ასაკის ქალები საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადების მეტი რისკის მატარებლები არიან, თუმცა იგივე რისკის მატარებელ ჯგუფში შესაძლებელია მოიაზრებოდნენ პოსტმენოპაუზის ასაკის AB(IV) ფენოტიპური ჯგუფის მატარებელი ქალები (სურ.37).

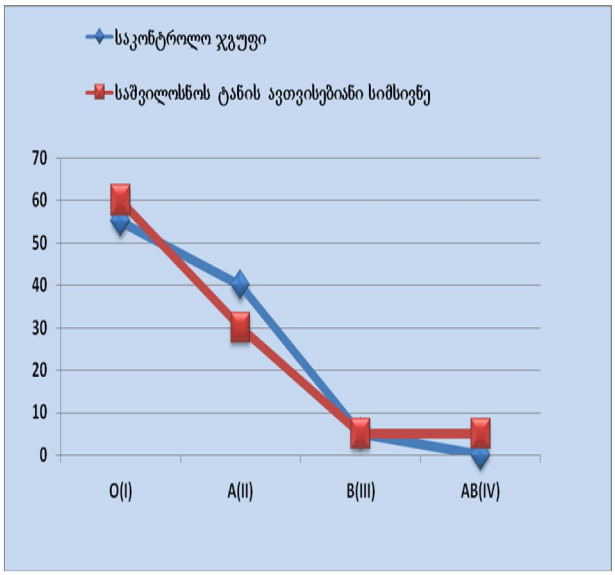
აჭარის პოპულაციაში, რეპროდუქციული და მენოპაუზის ასაკის AB(IV) და პოსტმენოპაუზის B(III) ფენოტიპური ჯგუფის მატარებელი ქალები საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადების ნაკლები რისკის მატარებლები აღმოჩნდნენ.



ა



ბ



გ

სურ. 37. აჭარის პოპულაციაში, საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლის ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფების გავრცელების თავისებურებანი (%)
ა. რეპროდუქციული ასაკი
ბ. მენოპაუზის ასაკი
გ. პოსტმენოპაუზის ასაკი

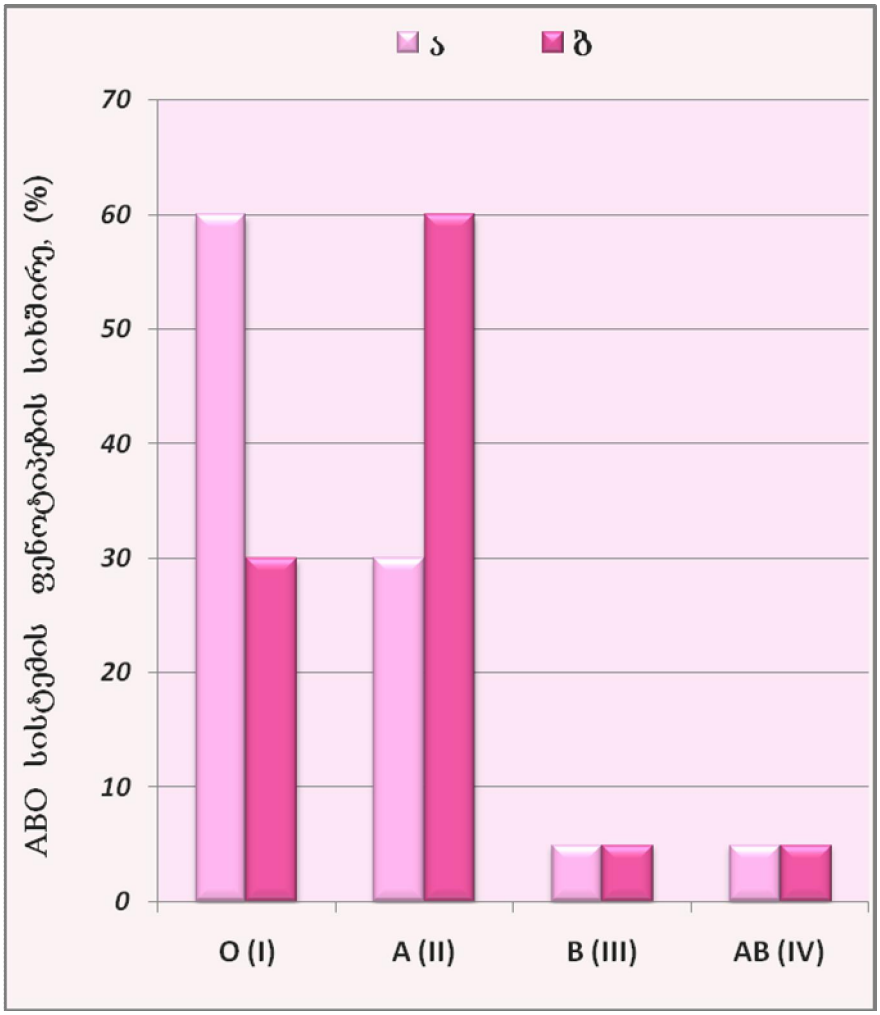
კვლევის შემდგომ ეტაპზე შესწავლილ იქნა რეპროდუქციული ასაკის ქალების სისხლის ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფების გავრცელების სიხშირე. საკონტროლო ჯგუფში, სისხლის ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფებიდან ყველაზე მაღალი სიშირით გამოვლინდა O(I) ჯგუფი, შემდგომ A(II), B(III) და AB(IV) ჯგუფები (ცხრ. 26; სურ.38).

რაც შეეხება რეპროდუქციული ასაკის სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულებს, მათ სისხლში შემდეგი დინამიკით განვითარდა ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფების გავრცელების სიხშირე. ყველაზე მაღალი სიხშირით გამოვლინდა A(II) ჯგუფის შემთხვევაში და შედარებით ნაკლები O(I) ჯგუფის შემთხვევაში. რაც შეეხება B(III) და AB(IV) ჯგუფებს, მათი გავრცელების სიშირე იყო დაბალი და ისეთივე რაც საკონტროლო ჯგუფისთვის იყო დამახასიათებელი.

ცხრილი 26

აჭარის პოპულაციაში, რეპროდუქციული ასაკის,სარძევე ჯირკვლის სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლის ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფების გავრცელების თავისებურებანი

სისხლის ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფები	საკონტროლო ჯგუფი (n =20; *P<0.05)*	სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=20; *P<0.05)*
O(I)	60± 10.6%	30±8.9%
A(II)	30±10.2%	60±10.6%
B(III)	5±4.8%	5±6.7%
AB(IV)	5±4.87%	5±4.8%



სურ. 38. აჭარის პოპულაციაში, რეპროდუქციული ასაკის,სარძევე ჯირკვლის სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლის ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფების გავრცელების თავისებურებანი

n=20; P<0.05

ა. საკონტროლო ჯგუფი

ბ. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე

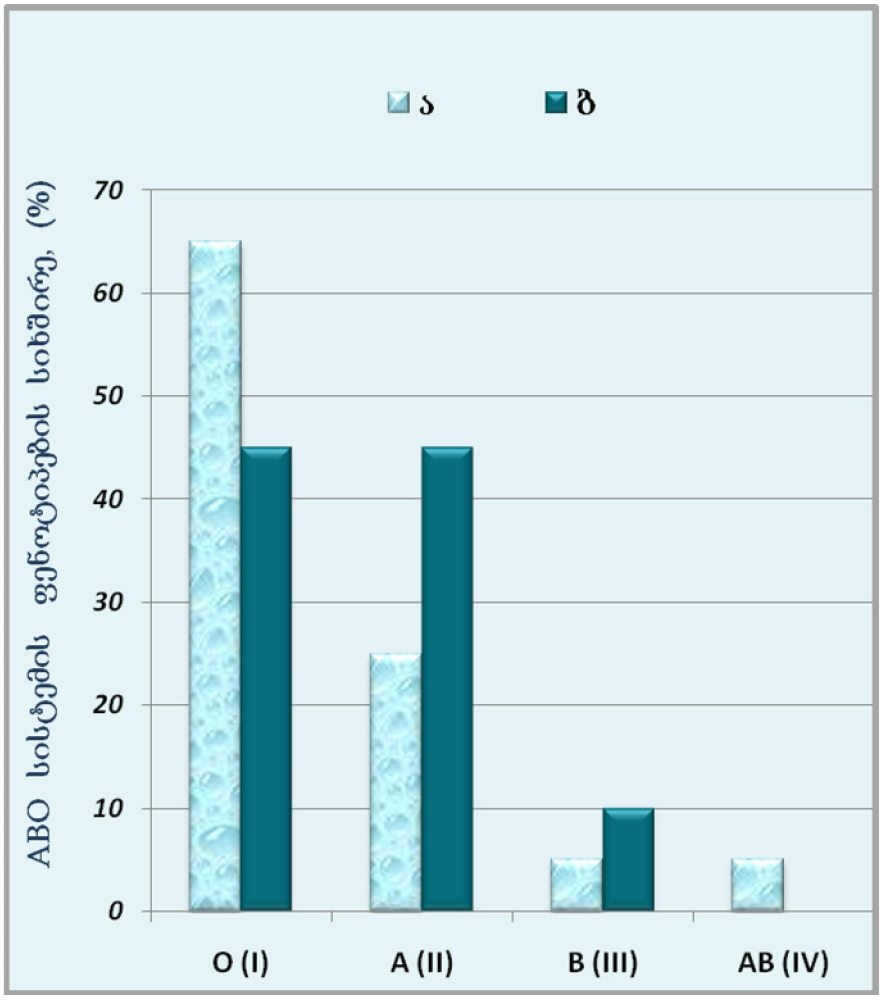
საინტერესო იყო აჭარის პოპულაციაში, მენოპაუზის ასაკის, საკონტროლო ჯგუფის ქალების მონაცემები. აღმოჩნდა, რომ ყველაზე მაღალი გავრცელების სიხ-შირით ხასიათდებოდა O(I) ფენოტიპური ჯგუფი. რაც შეეხება A(II) ფენოტიპურ ჯგუფს, ამ უკანასკნელის გავრცელების სიხშირე ~2.5- ჯერ იყო შემცირებული O(I) ფენოტიპური ჯგუფის მონაცემთან შედარებით. B(III) და AB(IV) ფენოტიპური ჯგუფების შემთხვევაში მათი გავრცელების სიხშირე ~13-ჯერ ნაკლები იყო, ვიდრე O(I) ფენოტიპური ჯგუფისა და ~5-ჯერ ნაკლები A(II) ფენოტიპურ ჯგუფთან შედა-რებით (ცხრ.27; სურ.39).

აჭარის პოპულაციაში, მენოპაუზის ასაკის სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულ ქალებში გამოვლენილ იქნა O(I) ფენოტიპური ჯგუფის გავრცელების სიხშირის შემცირება, თუმცა შემცირების მიუხედავად აღნიშნული ფენოტიპის მნიშვნელობა რჩებოდა მაინც მაღალი. რაც შეეხება A(II) ფენოტიპურ ჯგუფს, ეს უკანასკნელი გავრცელების სიხშირით, საკონტროლო ჯგუფთან შედა-რებით, იყო მკვეთრად გაზრდილი, ხოლო AB(IV) ფენოტიპური ჯგუფი, საკვლევ ქალებში საერთოდ არ იქნა დაფიქსირებული (ცხრ. 27; სურ.39).

ცხრილი 27

აჭარის პოპულაციაში, მენოპაუზის ასაკის, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლის ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფების გავრცელების თავისებურებანი

სისხლის ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფები	საკონტროლო ჯგუფი (n =20; *P<0.05)*	სარძევე ჯირკვლის ავთავისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლი (n=20; *P<0.05)*
O(I)	65±10.6%	45±11.1%
A(II)	25±10.2%	45±11.1%
B(III)	5±4.8%	10±6.7%
AB(IV)	5±4.8%	0±0%



სურ. 39. აჭარის პოპულაციაში, მენოპაუზის ასაკის,სარძევე ჯირკვლის სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლის ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფების გავრცელების თავისებურებანი n=20; P<0.05

ა. საკონტროლო ჯგუფი

ბ. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე

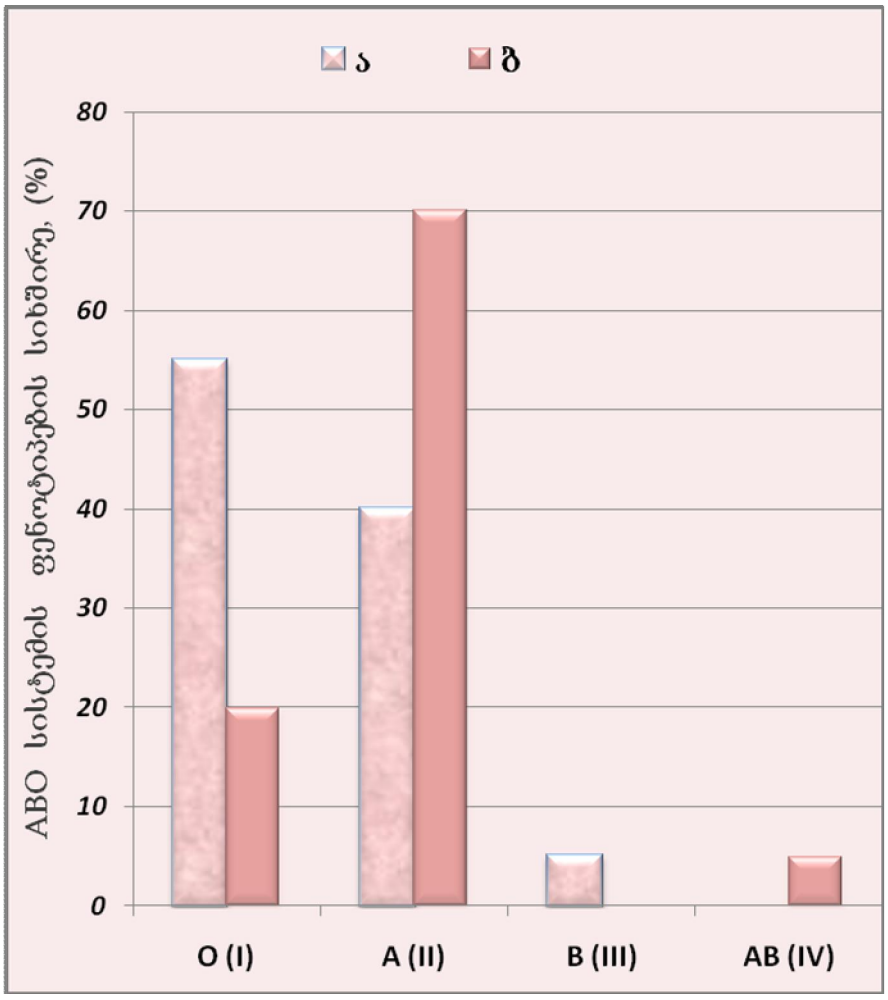
სისხლის ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფების გავრცელების სიხშირე, ასევე, შესწავლილ იქნა აჭარის პოპულაციაში, პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალებში. როგორც გამოკვლევებმა უჩვენა საკონტროლო ჯგუფში, პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალებში, სისხლის ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფების გავრცელების სიხშირე შემდეგ-ნაირად გადანაწილდა: O(I) →A(II) →B(III). აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ საკონტროლო ჯგუფის ქალებში AB(IV) ფენოტიპური ჯგუფი არ დაფიქსირებულა (ცხრ.28; სურ.40).

საინტერესო მონაცემები იქნა მიღებული პოსტმენოპაუზის ასაკის, სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა პოპულაციაში. აღმოჩნდა, რომ ყველაზე მაღალი გავრცელების სიხშირით იქნა წარმოდგენილი სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლში ABO სისტემის A(II) ფენოტიპური ჯგუფი, თუმცა, უფრო ნაკლები, მაგრამ საკმაოდ დიდი სიხშირით გვხვდებოდა O(I) ფენოტიპური ჯგუფიც. რაც შეეხება B(III) ფენოტიპურ ჯგუფს, აღნიშნული ჯგუფი არ დაფიქსირებულა პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალებში ავთვისებიანი სიმსივნეების დროს. რაც შეეხება AB(IV) ფენოტიპურ ჯგუფს ეს უკანასკნელი თავისი გავრცელების სიხშირით იყო საკმაოდ დაბალი (ცხრ. 28; სურ.40).

ცხრილი 28

აჭარის პოპულაციაში, პოსტმენოპაუზის ასაკის სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფების გავრცელების თავისებურებანი

სისხლის ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფები	საკონტროლო ჯგუფი (n=20 ; *P<0.05)*	სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნი დაავადებული ქალების სისხლი (n=20; *P<0.05)*
O(I)	55±11.1%	20±8.9%
A(II)	40±10.2%	70±10.6%
B(III)	5±4.8%	0±0%
AB(IV)	0±0%	5±4.8%

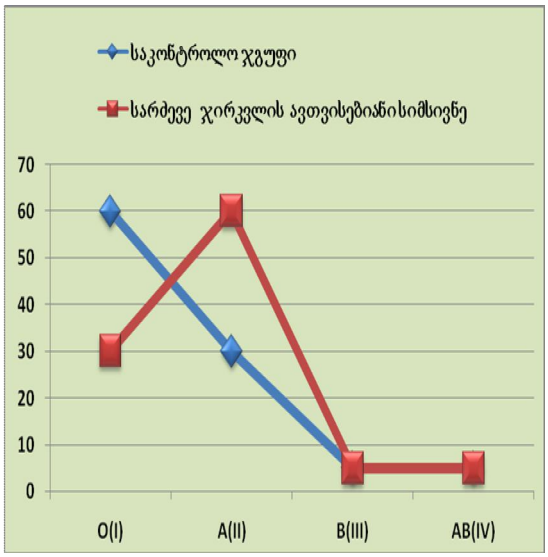


სურ. 40. აჭარის პოპულაციაში, პოსტმენოპაუზის ასაკის სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფების გავრცელების თავისებურებანი n=20; P<0.05

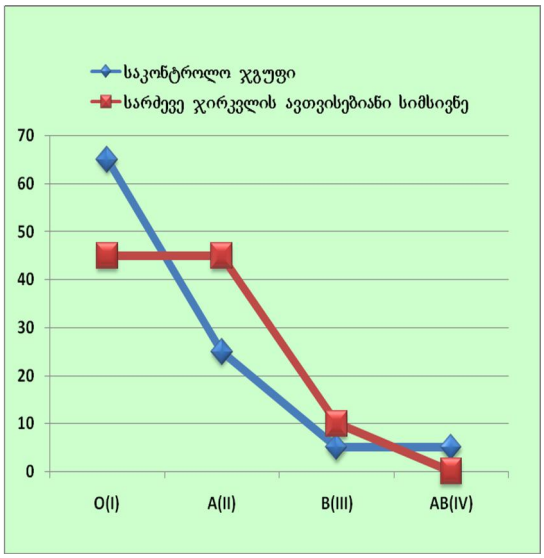
ა. საკონტროლო ჯგუფი
ბ. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე

ამგვარად, აჭარის პოპულაციაში, რეპროდუქციული და პოსტმენოპაუზის ასაკის, სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულ ქალებში გამოვლენილ იქნა, სისხლის ABO სისტემის A(II) ფენოტიპური ჯგუფის გავრცელების მაღალი სიხშირე, ხოლო მენოპაუზის ასაკის ქალებში კი O(I) და A(II) ფენოტიპური ჯგუფების შედარებით მაღალი სიხშირე. რაც შეეხება რეპროდუქციული, მენოპაუზისა და პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალების სისხლის ABO სისტემის ფენოტიპურ ჯუფებს: B(III) და AB(IV)-ს, ამ უკანასკნელთა გავრცელების სიხშირე ორივე საკვლევ ჯგუფში აღმოჩნდა დაბალი (სურ.41). აღნიშნული ფენოტიპური ჯგუფები ნაკლებ უნდა ექვემდებარებოდნენ სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარებას.

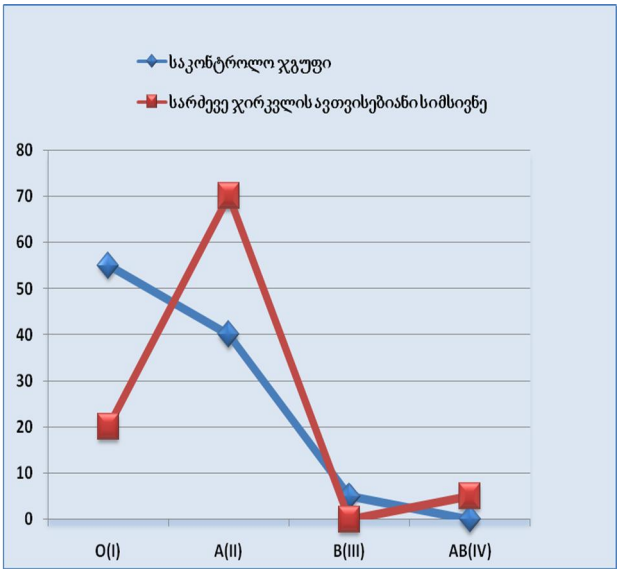
ვარაუდობთ, რომ აჭარის პოპულაციაში, A(II) ფენოტიპური ჯგუფის მატარებელი რეპროდუქციული და პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალები, ასევე O(I) და A(II) ფენოტიპური ჯგუფის მატარებელი, მენოპაუზის ასაკის ქალები სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადების მაღალი რისკის მატარებლები უნდა იყვნენ.



ა



ბ



გ

სურ. 41 . აჭარის პოპულაციაში, სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლის ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფების გავრცელების თავისებურებანი (%)
ა. რეპროდუქციული ასაკი
ბ. მენოპაუზის ასაკი
გ. პოსტმენოპაუზის ასაკი

3.4. სასქესო და არასასქესო ჰორმონების რაოდენობის ცვლილება საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში აჭარის პოპულაციაში

ცნობილია, რომ საშვილოსნო წარმოადგენს ჰორმონებისადმი ყველაზე მგრძნობიარე ორგანოს (Menaske *et al.* 1993; Bender *et al.* 2011). განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია სტეროიდული ჰორმონების მონაწილეობა ენდომეტრიუმის უჯრედებზე, რამეთუ აღნიშნული ჰორმონები არეგულირებენ ქალის რეპროდუქციული სისტემის ნორმალურ ფუნქციონირებას (Bender *et al.* 2011), ხოლო ესტროგენების (სტეროიდული ჰორმონის) ჭარბი რაოდენობა კი განაპირობებს საშვილოსნოს ქსოვილის უჯრედების ჰიპერპლაზიური პროცესების ინდუცირებას და საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეების (ძირითადად მიომეტრიუმისა და ენდომეტრიუმის) განვითარებას.

მნიშვნელოვანია, ასევე ანდროგენების როლი რადგანაც ეს უკანასკნელნი წარმოადგენენ ესტროგენების წინამორბედებს და მათი სეკრეციის გაზრდა იწვევს საშვილოსნოს მომატებულ ესტროგენულ სტიმულაციას (Овсяникова 2000). აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ სტეროიდული ჰორმონები თავის მხრივ გავლენას ახდენენ სხვა ჰორმონების (გონადოტროპინების) სინთეზსა და სეკრეციაზე (Laycock and Wise 1996). ამგვარად, საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეები (კეთილთვისებიანი, ავთვისებიანი) ჰორმონდამოკიდებულ სიმსივნეებს მიეკუთვნება.

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, სხვადასხვა ასაკობრივი ჯგუფის ქალების სისხლში ჰორმონები განსხვავებული რაოდენობით არის წარმოდგენილი. აღნიშნული მიუთითებს, რომ საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეების განვითარებას სხვადასხვა ასაკობრივი ჯგუფის ქალებში საფუძვლად განსხვავებული მექანიზმი უდევს (Hale *et al.* 2002). საყურადღებოა ისიც, რომ არსებობს საშვილოსნოს ტანისა და სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა გაახალგაზრდავების ტენდენცია (Bender *et al.* 2011), რაც მეტყველებს იმაზე, რომ არანაკლებ მნიშვნელოვანია ჰორმონალური სტატუსის

შესწავლა როგორც რეპროდუქციული, ასევე მენოპაუზისა და პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალებში.

აღნიშნულიდან გამომდინარე, ჩვენი სამუშაოს მიზანს წარმოადგენდა აჭარის პოპულაციაში, რეპროდუქციული, მენოპაუზისა და პოსტმენოპაუზის ასაკის, საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში ჰორმონალური სტატუსის შესწავლა. ჩვენ მიერ შესწავლილ იქნა სტეროიდული ჰორმონების პროგესტერინის (P), ესტრადიოლის (E), ტესტოსტერონისა (T) და გონადოტროპული-მალუთეინიზებელი (LH) და ფოლიკულმასტიმულირებელი (FSH) - ჰორმონების) რაოდენობრივი ცვლილება.

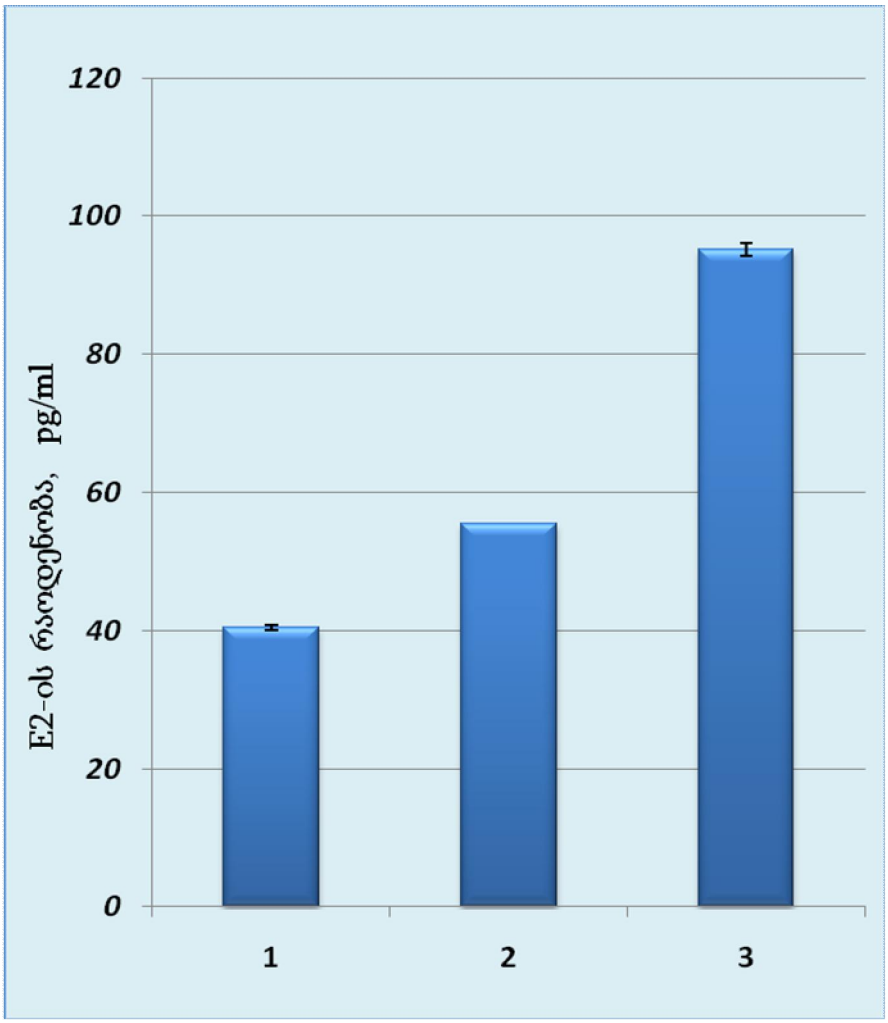
გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ რეპროდუქციული ასაკის საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლში ესტრადიოლის რაოდენობა გაზრდილი იყო ~1.3 ჯერ, ხოლო ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში კი ~2.3-ჯერ საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (ცხრ. 29; სურ. 42).

ცხრილი 29

აჭარის პოპულაციაში, რეპროდუქციული ასაკის, საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში სტეროიდული ჰორმონების რაოდენობის ცვლილება

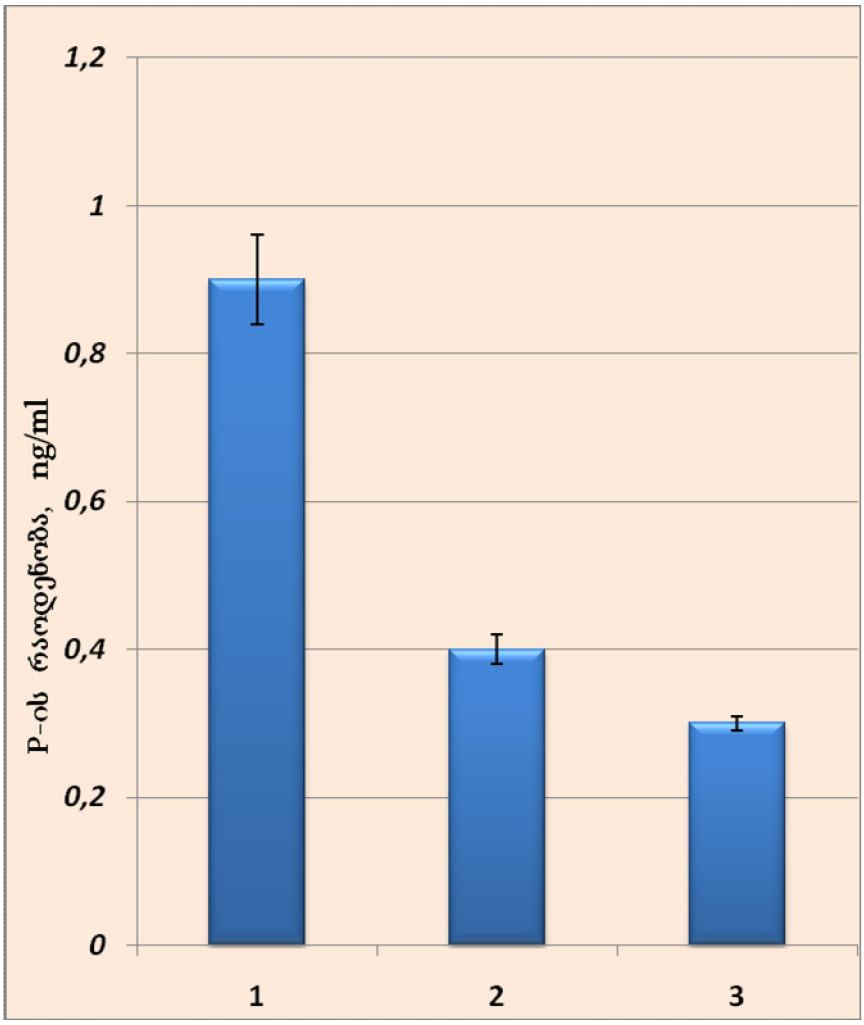
საკვლევი ობიექტი (სისხლი) პაციენტების საშუალო ასაკი 20-45 წელი	სასქესო სტეროიდული ჰორმონები		
	ესტრადიოლი (E2) pg/ml	პროგესტერონი (P) ng/ml	ტესტოსტერონი (T) ng/ml
საკონტროლო ჯგუფი	40.4±0.4	0.90±0.06	0.67±0.009
კეთილთვისებიანი სიმსივნე	55,5±0.03 *P=0.001*	0.4± 0.02 *P=0.001*	0.48±0.004 *P=0.007*
ავთვისებიანი სიმსივნე	95.2±0.8 *P+0.0001*	0.3±0.001 *P=0.0001*	0.35±0.008 *P<0.001*

n=10 (პაციენტების რაოდენობა თითოეულ ჯგუფში); P<0.05



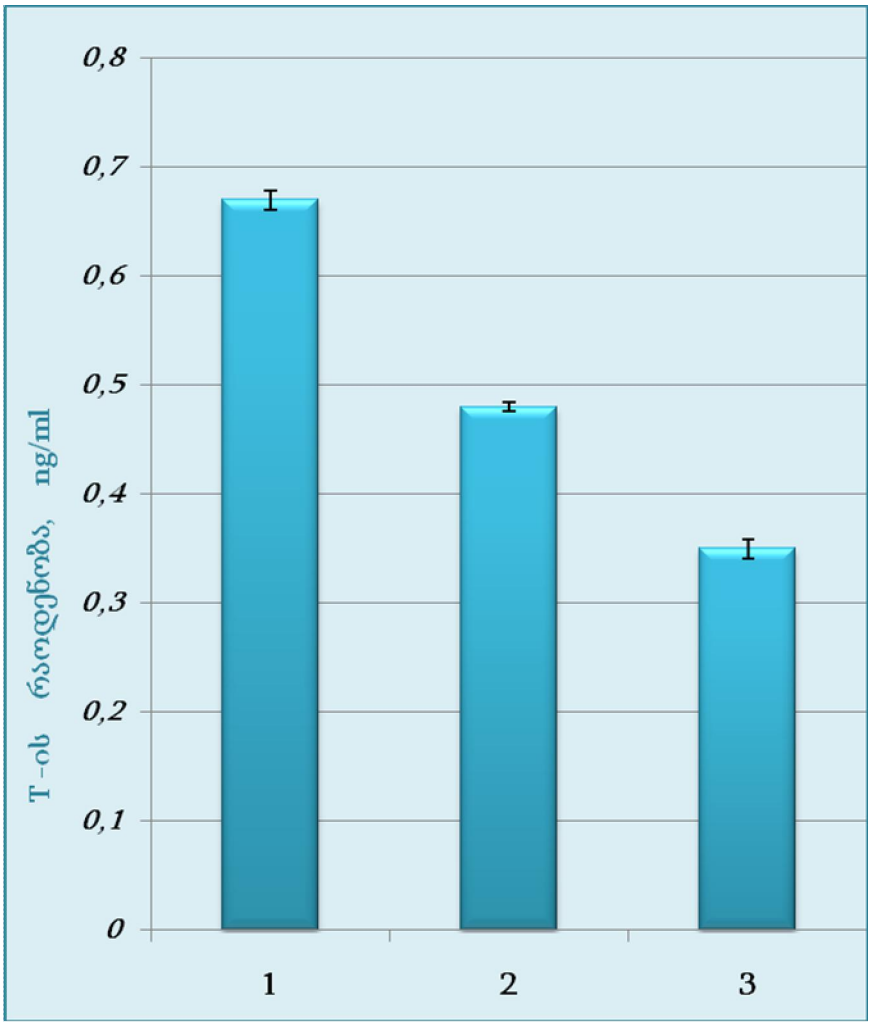
სურ. 42. აჭარის პოპულაციაში, რეპროდუქციული ასაკის, საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში სტეროიდული ჰორმონის (ესტრადიოლის) რაოდენობის ცვლილება
1. საკონტროლო ჯგუფი
2. საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნე
3. საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნე

რაც შეეხება პროგესტერონს, მისი რაოდენობა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით იყო ~2.25-ჯერ შემცირებული კეთილთვისებიანი სიმსივნის დროს და ~3-ჯერ ავთვისებიანი სიმსივნეების შემთხვევაში (ცხრ. 29; სურ.43).



სურ. 43. აჭარის პოპულაციაში, რეპროდუქციული ასაკის, საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში სტეროიდული ჰორმონის (პროგესტერონის) რაოდენობის ცვლილება
1. საკონტროლო ჯგუფი
2. საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებისნი სიმსივნე
3. საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნე

ტესტოსტერონის რაოდენობის ცვლილების შესწავლამ უჩვენა, რომ რეპროდუქ-ციული ასაკის საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში ტესტოსტერონის სეკრეცია ისევე იყო შემცირებული, როგორც კეთილთვისებიანი სიმსივნის (~1.3-ჯერ) ასევე ავთვისებიანი სიმსივნის (~1.9-ჯერ) შემთხვევაში (ცხრ. 29; სურ.44).



სურ. 44. აჭარის პოპულაციაში, რეპროდუქციული ასაკის, საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში სტეროიდული ჰორმონის (ტესტოსტერონის) რაოდენობის ცვლილება

1. საკონტროლო ჯგუფი

2. საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნე

3. საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნე

კვლევის შემდგომ ეტაპზე შესწავლილ იქნა აჭარის პოპულაციაში, მენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში სტეროიდული ჰორმონების რაოდენობის ცვლილება.

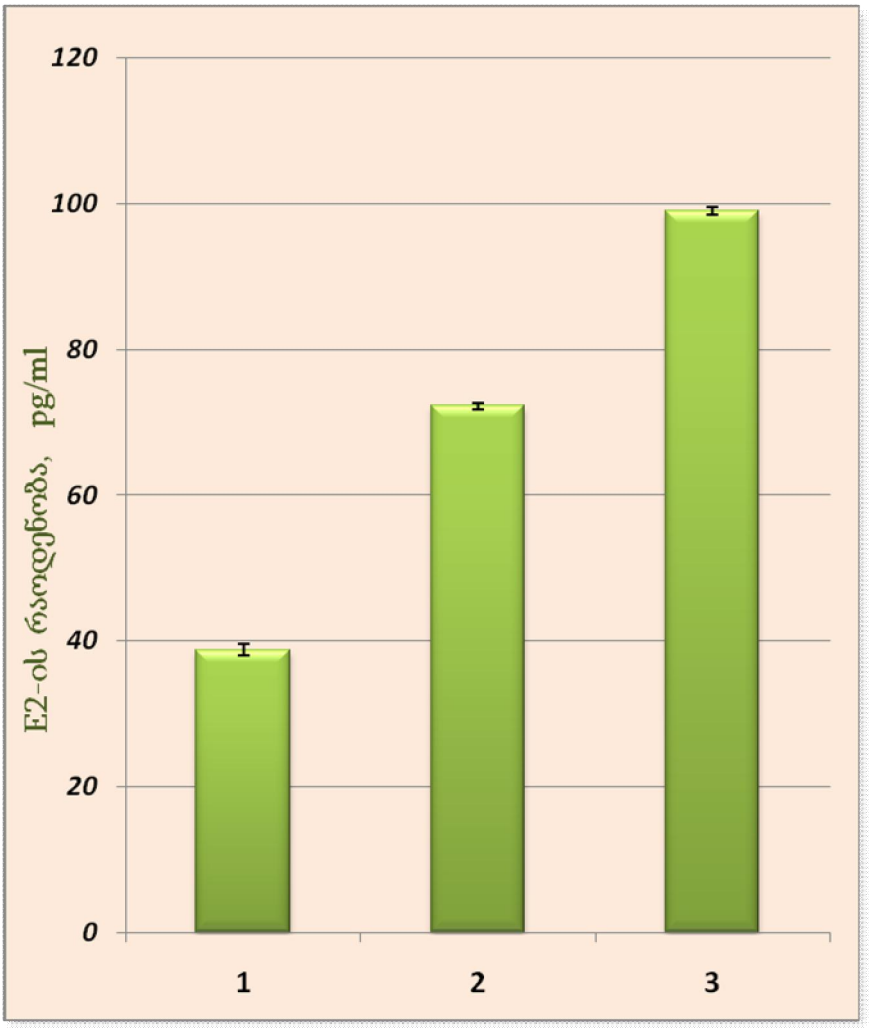
აღმოჩნდა, რომ ესტრადიოლის რაოდენობა, როგორც კეთილთვისებიანი, ასევე ავთვისებიანი სიმსივნეების შემთხვევაში (ცხრ.30; სურ.45) გაზრდილი იყო საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (~1.3-ჯერ; ~2.5-ჯერ). რაც შეეხება პროგესტერონის რაოდენობას, იგი მკვეთრად მცირდებოდა შემდეგი თანმიმდევრობით: საკონტროლო ჯგუფი → კეთილთვისებიანი სიმსივნე → ავთვისებიანი სიმსივნე (ცხრ. 30; სურ.46). აღსანიშნავია, რომ მკვეთრად გაზრდილი ესტროგენებისა და შემცირებული პროგესტერონის ფონზე მკვეთრად იყო გაზრდილი ტესტოსტერონის რაოდენობა, როგორც საშვილოსნოს კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული (~2.7-ჯერ), ასევე ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლში (~5.95-ჯერ) (ცხრ. 30; სურ.47).

ცხრილი 30

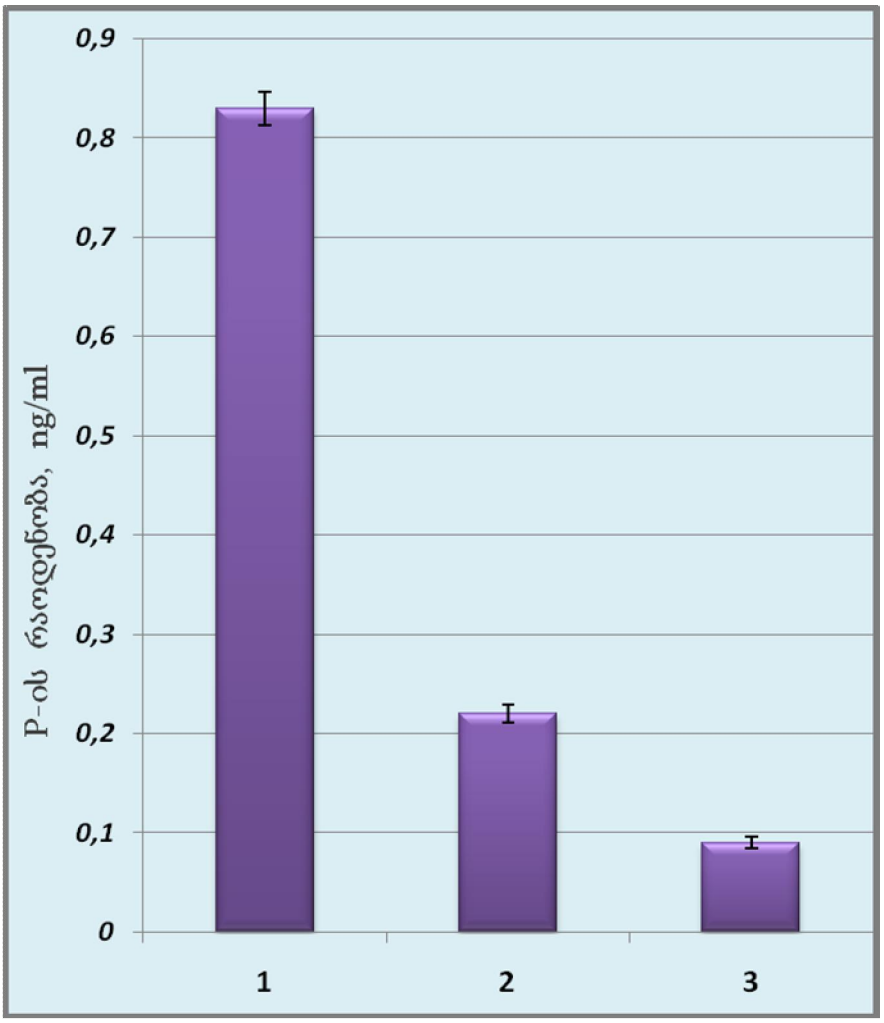
აჭარის პოპულაციაში, მენოპაუზის ასაკის, საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში სტეროიდული ჰორმონების რაოდენობის ცვლილება

საკვლევი ობიექტი (სისხლი) *პაციენტების საშუალო ასაკი 50-65 წელი*	სასქესო სტეროიდული ჰორმონები		
	ესტრადიოლი (E2) pg/ml	პროგესტერონი (P) ng/ml	ტესტოსტერონი (T) ng/ml
საკონტროლო ჯგუფი	38.73±0.8	0.83±0.017	0.40±0.01
კეთილთვისებიანი სიმსივნე	72.23±0.4 *P=0.0028*	0.22± 0.009 *P=0.0001*	1.08±0.09 *P=0.0115*
ავთვისებიანი სიმსივნე (კიბო)	99,07±0,5 *P<0.0029*	0.09±0.006 *P=0.056*	2.38±0.08 *P=0.0022*

n=10 (პაციენტების რაოდენობა თითოეულ ჯგუფში); P<0.05;



სურ. 45. აჭარის პოპულაციაში, მენოპაუზის ასაკის, საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში სტეროიდული ჰორმონის (ესტრადიოლის) რაოდენობის ცვლილება
1. საკონტროლო ჯგუფი
2. საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნე
3. საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნე

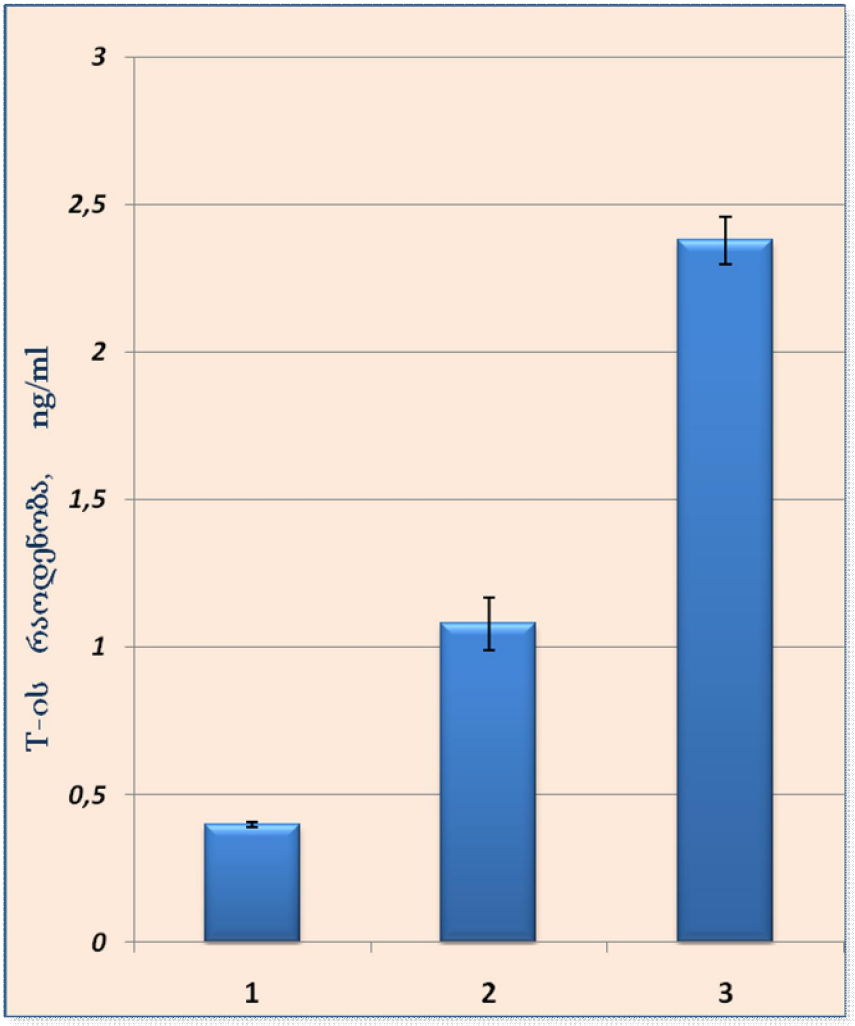


სურ. 46. აჭარის პოპულაციაში, მენოპაუზის ასაკის, საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში სტეროიდული ჰორმონის (პროგესტერონის) რაოდენობის ცვლილება

1. საკონტროლო ჯგუფი

2. საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნე

3. საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნე



სურ. 47. აჭარის პოპულაციაში, მენოპაუზის ასაკის, საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში სტეროიდული ჰორმონის (ტესტოსტერონის) რაოდენობის ცვლილება
1. საკონტროლო ჯგუფი
2. საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებისნი სიმსივნე
3. საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნე

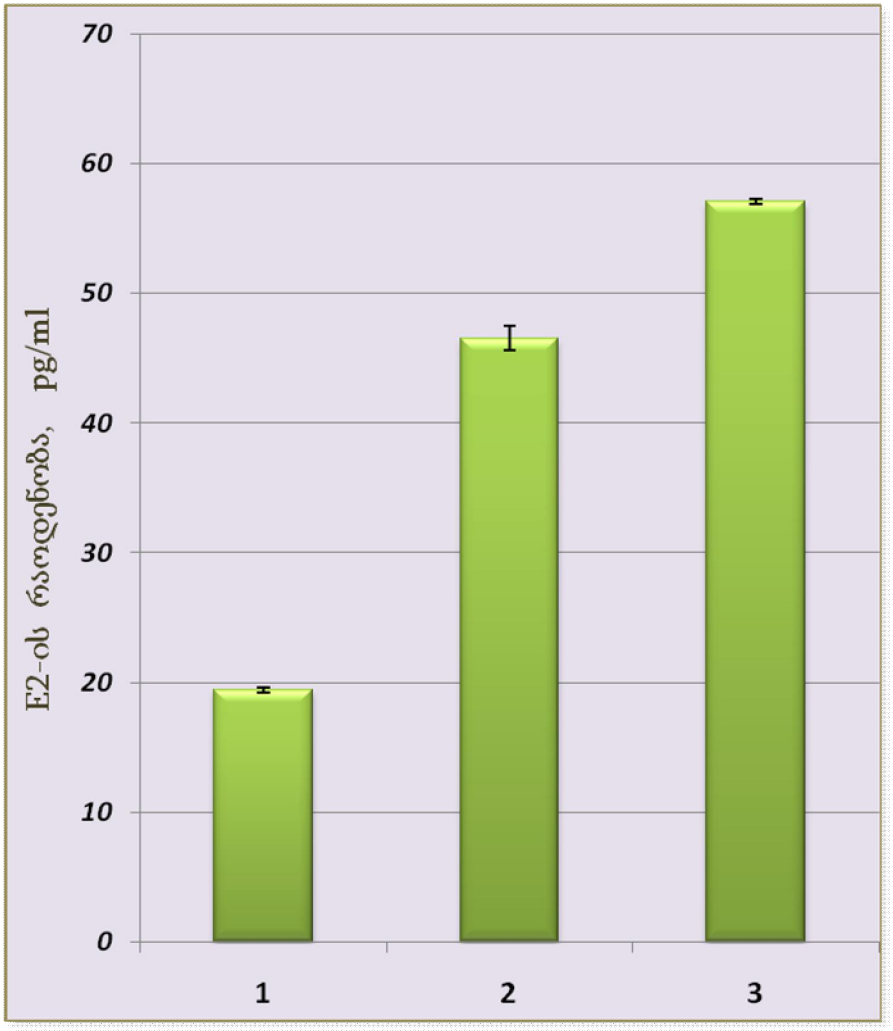
გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ აჭარის პოპულაციაში, პოსტმენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში დაავადების დამძიმების პარალელურად ესტრადიოლის რაოდენობა (ცხრ. 31; სურ.48) მკვეთრად იყო გაზრდილი პროგესტერონის მკვეთრი შემცირების ფონზე (ცხრ. 31; სურ.49). რაც შეეხება ტესტოსტერონს, ეს უკანასკნელი გაზრდილი იყო, როგორც კეთილთვი-სებიანი, ასევე ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულ ქალებში (ცხრ. 31; სურ.50).

ცხრილი 31

აჭარის პოპულაციაში, პოსტმენოპაუზის ასაკის, საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში სტეროიდული ჰორმონების რაოდენობის ცვლილება

საკვლევი ობიექტი (სისხლი) პაციენტების საშუალო ასაკი 65-75	სასქესო სტეროიდული ჰორმონები		
	ესტრადიოლი (E2) pg/ml	პროგესტერონი (P) ng/ml	ტესტოსტერონი (T) ng/ml
საკონტროლო ჯგუფი	19.46±0.2	0.42±0.017	0.28±0.005
კეთილთვისებიანი სიმსივნე	46.55±0.9 *P=0.016*	0.1± 0.001 *P<0.001*	0.83±0.006 *P<0.003*
ავთვისებიანი სიმსივნე	57.08±0.19 *P<0.0001*	0.01±0.004 *P<0.002*	1.23±0.011 *P<0.001*

n=10 (პაციენტების რაოდენობა თითოეულ ჯგუფში); P<0.05

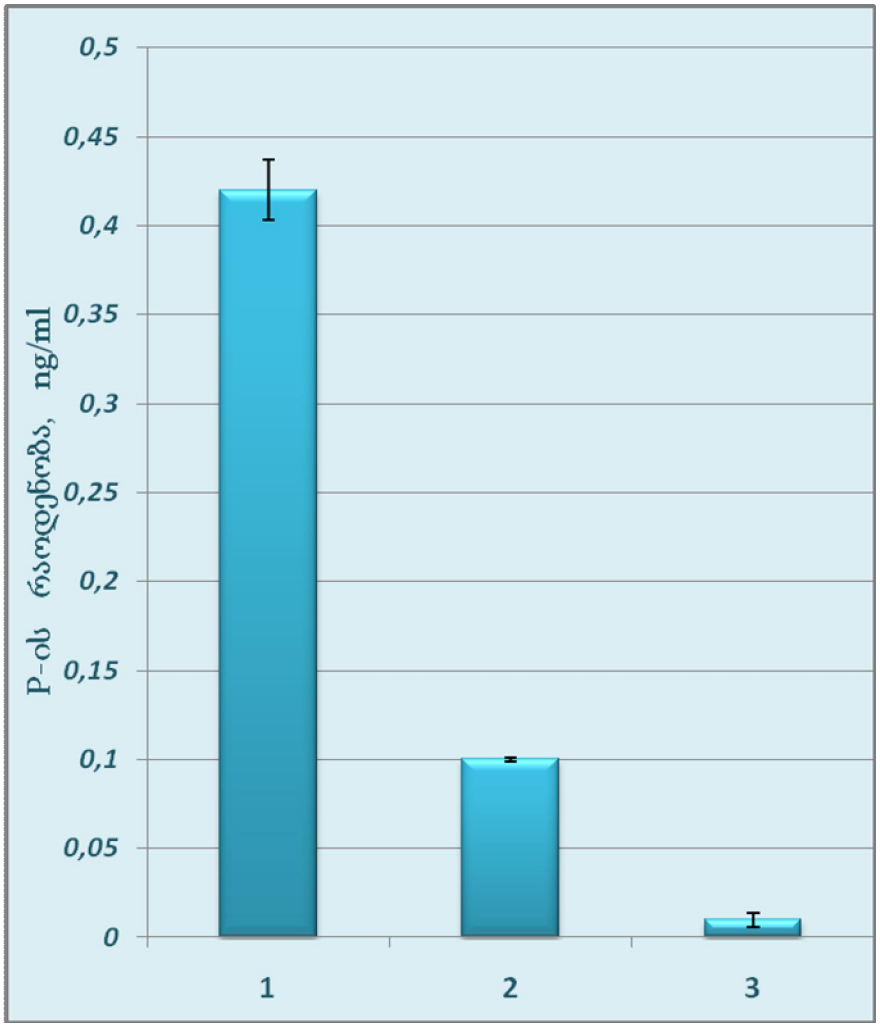


სურ. 48. აჭარის პოპულაციაში, პოსტმენოპაუზის ასაკის, საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში სტეროიდული ჰორმონის (ესტრადიოლის) რაოდენობის ცვლილება

1. საკონტროლო ჯგუფი

2. საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნე

3. საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნე

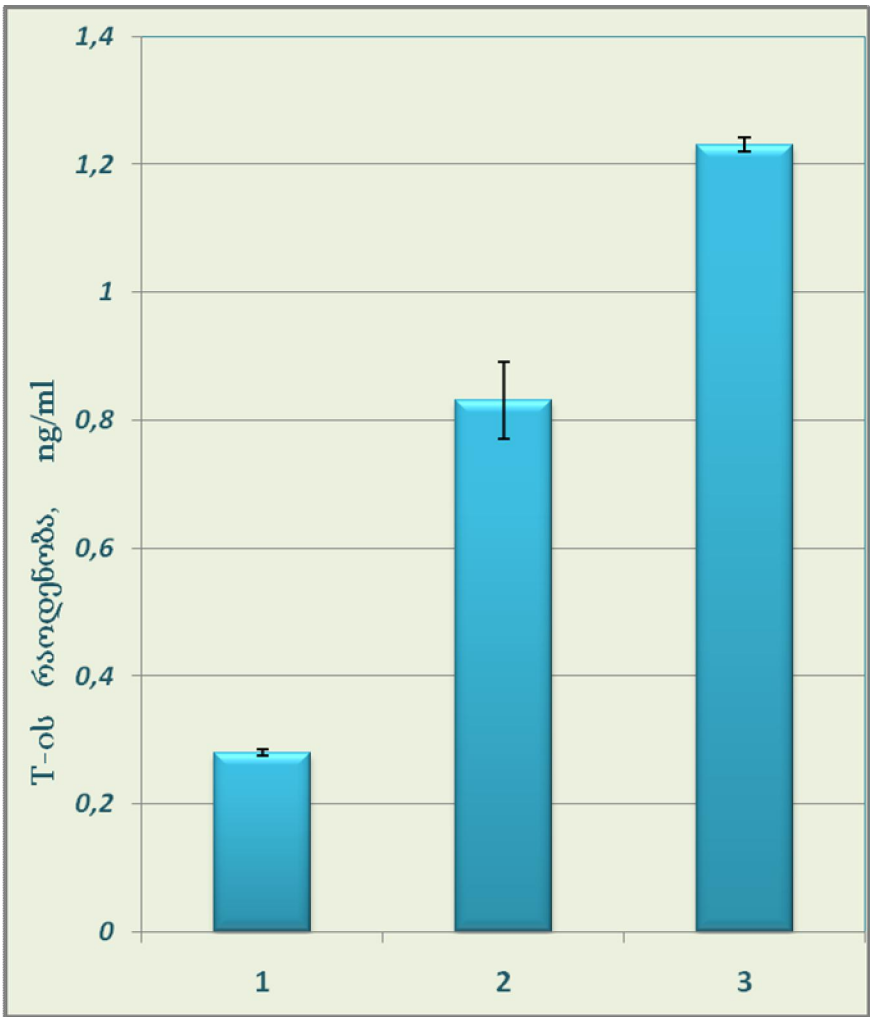


სურ. 49. აჭარის პოპულაციაში, პოსტმენოპაუზის ასაკის, საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში სტეროიდული ჰორმონის (პროგესტერონის) რაოდენობის ცვლილება

1. საკონტროლო ჯგუფი

2. საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნე

3. საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნე



სურ. 50. აჭარის პოპულაციაში, პოსტმენოპაუზის ასაკის, საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში სტეროიდული ჰორმონის (ტესტოსტერონის) რაოდენობის ცვლილება
1. საკონტროლო ჯგუფი
2. საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნე
3. საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნე

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ჰიპოფიზი გონადოტროპული ჰორმონების მეშვეობით არეგულირებს საკვერცხეებში ესტროგენების და პროგესტერონის სინთეზს (Laycock *et al.* 1996). გარდა ამისა, გონადოტროპული ჰორმონების სეკრეციაც რეგულირდება სტეროიდული (ესტროგენებით, პროგესტერონით) ჰორმონებით (ტუფინაშვილი 2006).

აქედან გამომდინარე, კვლევის შემდგომ ეტაპზე შესწავლილ იქნა აჭარის პოპულაციაში გონადოტროპული – ფოლიკულომასტიმულირებელი (FSH) და მალუ-თეინიზებელი ჰორმონის (LH) რაოდენობრივი ცვლილება რეპროდუქციულ, მენო-პაუზისა და პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალების სისხლში, რათა შეძლებისდაგვარად დაგვედგინა აღნიშნულ პერიოდებში, სისტემებში: ჰიპოფიზი – საკვერცხე; ჰიპოფიზი – თირკმელზედა ჯირკვალი მიმდინარე ცვლილებების მნიშვნელობა საშვილოსნოს ტანის, როგორც კეთილთვისებიანი, ასევე ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარებაში.

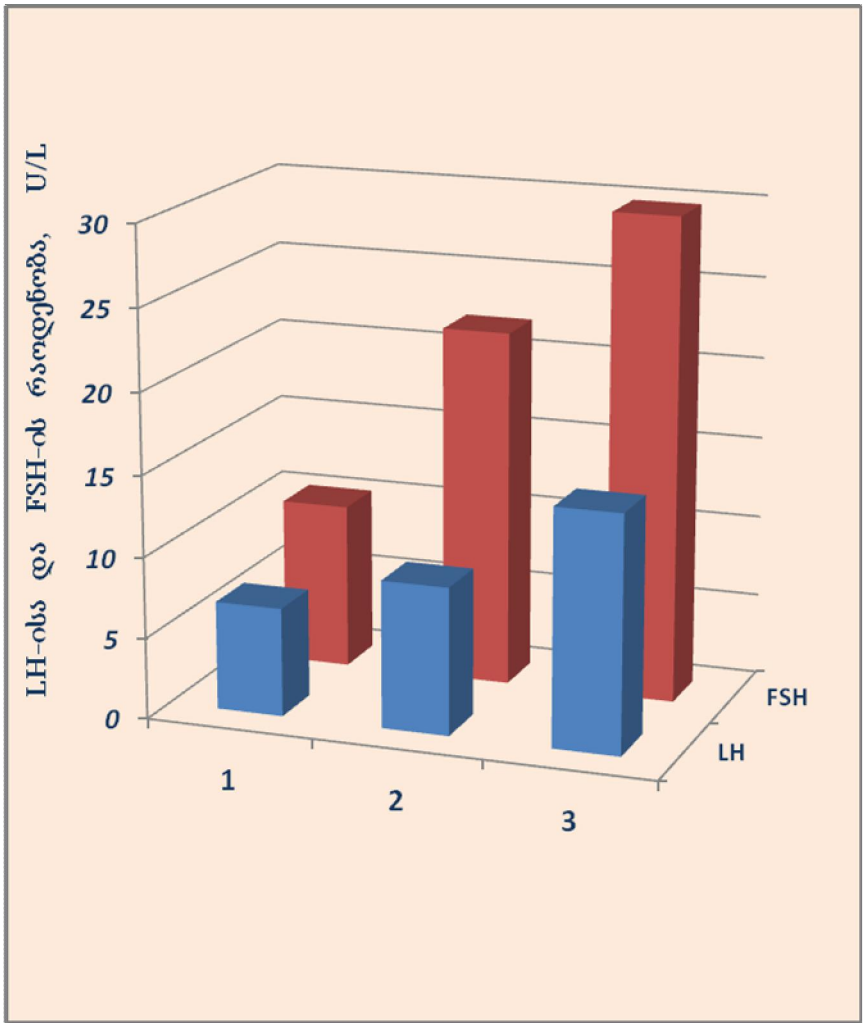
გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ რეპროდუქციული ასაკის საშვილოსნოს ტანის კე-თილთვისებიანი, ასევე ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში ადგილი ჰქონდა, როგორც ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის (2.2-ჯერ), ასევე მალუთეინიზებელი ჰორმონის ზრდას (ცხრ. 32; სურ.51).

ცხრილი 32

აჭარის პოპულაციაში, რეპროდუქციული ასაკის, საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში გონადოტროპულ ჰორმონების რაოდენობის ცვლილება

საკვლევი ობიექტი (სისხლი) პაციენტების საშუალო ასაკი 20-45	გონადოტროპული ჰორმონები	
	მალუთინეიზებელი ჰორმონი (LH) U/L	ფოლიკულმასტიმულ-ირებელიჰორმონი (FSH) U/L
საკონტროლო ჯგუფი	6.7±0.01	10.2±0.05
კეთილთვისებიანი სიმსივნე	9.1±0.05 *P=0.007*	22±0.6 *P=0.0008*
ავთვისებიანი სიმსივნე	14.6±0.5 *P=0.006*	29.8±0.5 *P<0.03*

n=10 (პაციენტების რაოდენობა თითოეულ ჯგუფში); P<0.05;



სურ. 51. აჭარის პოპულაციაში, რეპროდუქციული ასაკის, საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში გონადოტროპული ჰორმონების რაოდენობის ცვლილება
1. საკონტროლო ჯგუფი
2. საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნე
3. საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნე

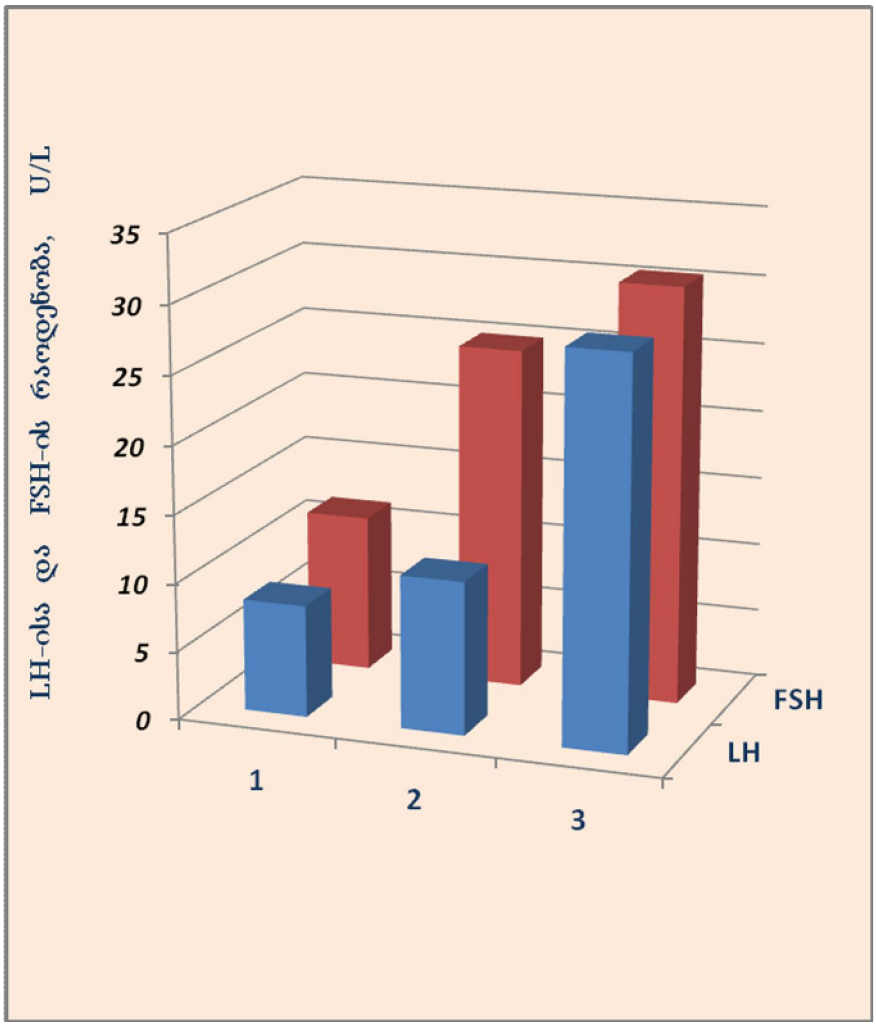
რაც შეეხება მენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი, ასევე ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლს, ადგილი ჰქონდა, როგორც ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის, ასევე მალუთეინიზებელი ჰორმონის ზრდას საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (ცხრ. 33; სურ.52).

ცხრილი 33

აჭარის პოპულაციაში, მენოპაუზის ასაკის, საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში გონადოტროპული ჰორმონების რაოდენობის ცვლილება

საკვლევი ობიექტი (სისხლი) პაციენტების საშუალო ასაკი 50-65	გონადოტროპული ჰორმონები	
	მალუთინეიზებელი ჰორმონი (LH) U/L	ფოლიკულმასტიმულირებელი ჰორმონი (FSH) U/L
საკონტროლო ჯგუფი	8.2±0.8	11.5±0.3
კეთილთვისებიანი სიმსივნე	11.2±0.5 *P=0.0008*	25±0.5 *P=0.001*
ავთვისებიანი სიმსივნე	28.4±0.7 *P<0.016*	30.5±0.8 *P=0.0033*

n=10 (პაციენტების რაოდენობა თითოეულ ჯგუფში); P<0.05



სურ. 52. აჭარის პოპულაციაში, მენოპაუზის ასაკის, საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში გონადოტროპული ჰორმონების რაოდენობის ცვლილება
1. საკონტროლო ჯგუფი
2. საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებისნი სიმსივნე
3. საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნე

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ პოსტმენოპაუზის ასაკის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში ადგილი ჰქონდა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის შემცირებას. რაც შეეხება მალუთეინიზებელ ჰორმონს, იგი თითქმის არ იცვლებოდა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული

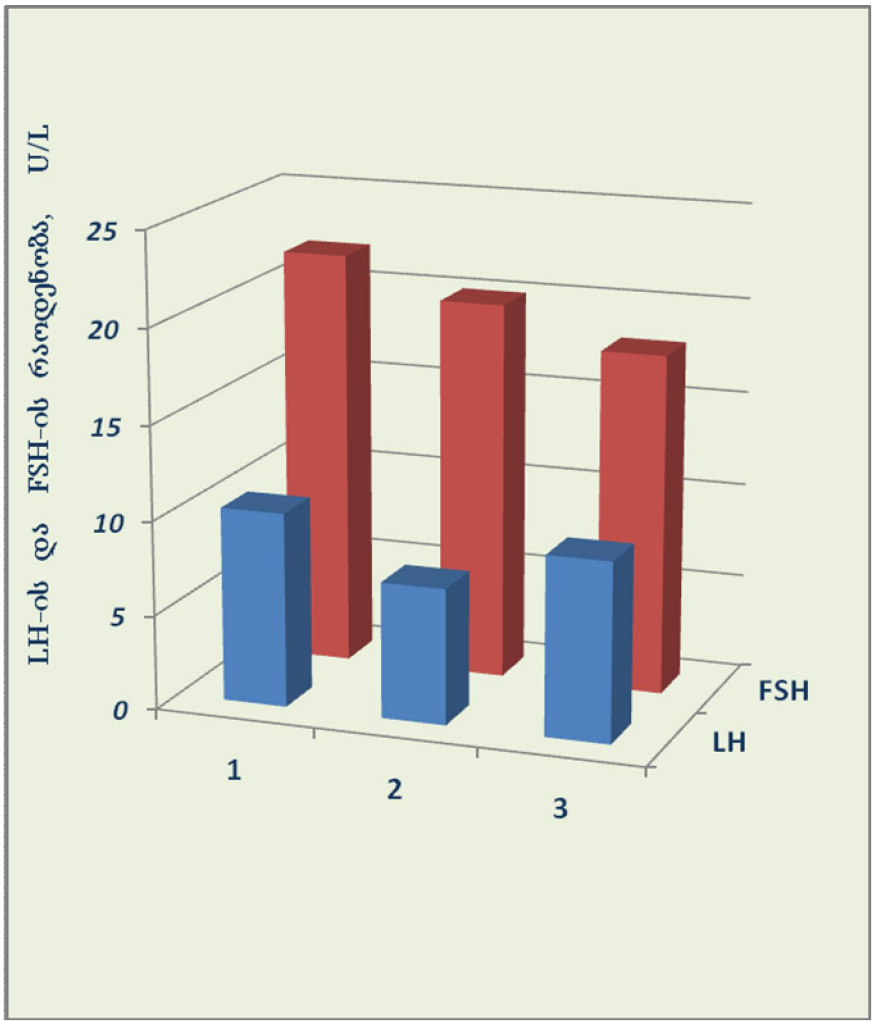
ქალების სისხლში, ხოლო კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლში მცირდებოდა (ცხრ. 34; სურ.53).

ცხრილი 34

აჭარის პოპულაციაში, პოსტმენოპაუზის ასაკის, საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში გონადოტროპული ჰორმონების რაოდენობის ცვლილება

საკვლევი ობიექტი (სისხლი) პაციენტების საშუალო ასაკი 65-75	გონადოტროპული ჰორმონები	
	მალუთინეიზებელი ჰორმონი (LH) U/L	ფოლიკულმასტიმულირებელი ჰორმონი (FSH) U/L
საკონტროლო ჯგუფი	10.3±0.8	22±0.4
კეთილთვისებიანი სიმსივნე	7.2±0.05 *P=0.0001*	20±0.6 *P<0.001*
ავთვისებიანი სიმსივნე	9.5±0.3 *P=0.0022*	18±0.7 *P<0.006*

n=10 (პაციენტების რაოდენობა თითოეულ ჯგუფში); P<0.05

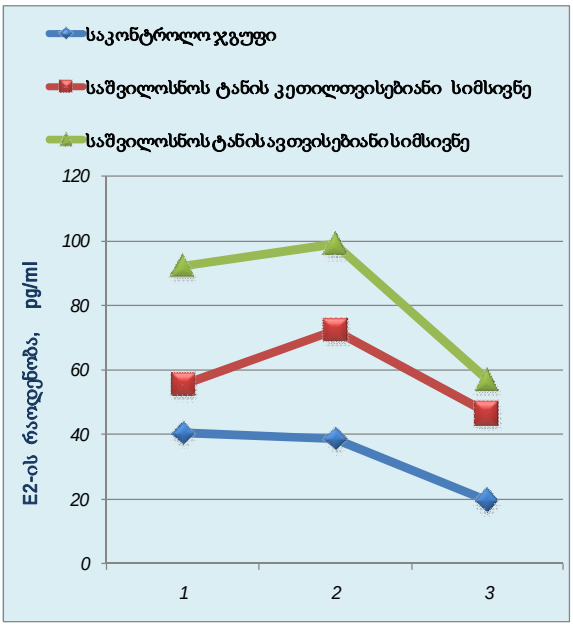


სურ. 53. აჭარის პოპულაციაში, პოსტმენოპაუზის ასაკის, საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში გონადოტროპული ჰორმონების რაოდენობის ცვლილება

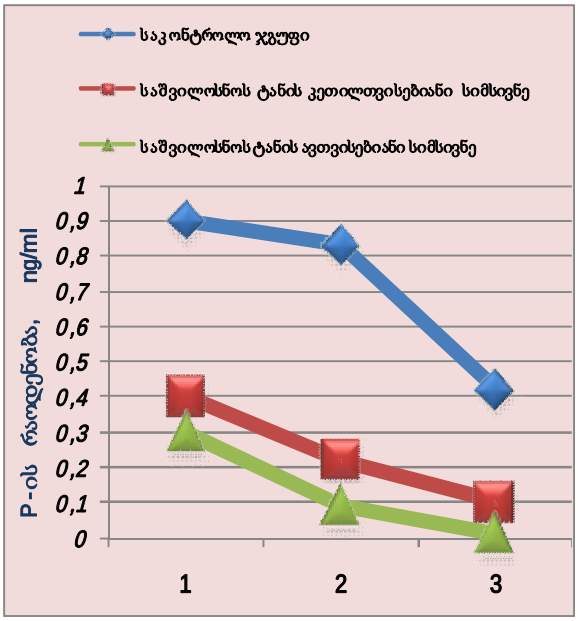
1. *საკონტროლო ჯგუფი*
2. *საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებისნი სიმსივნე*
3. *საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნე*

ამგვარად, რეპროდუქციული, მენოპაუზისა და პოსტმენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში სტეროიდული ჰორმონების (E2; P; T), გონადოტროპული - მალუთეინიზებელი (LH) და ფოლიკულმასტიმულირებელი (FSH) - ჰორმონების რაოდენობრივი ცვლილების შესწავლამ საშუალება მოგვცა გვევარაუდა, რომ რეპროდუქციული და მენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლში ესტრადიოლის მატება და უფრო მკვეთრი მატება ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლში (სურ.54) განპირობებული უნდა იყოს რეპროდუქციული სისტემის ფუნქციონალური მდგომარეობით (ანთებითი და ინფექციური პროცესები, მენსტრუალური ციკლის დარღვევები, მენსტრუალური ციკლის არასრულფასოვანი მეორე ფაზა და განუვითარებელი ყვითელი სხეული, პროგესტერონის საკმაოდ დაბალი დონე (ტუფინაშვილი 2006). ესტრადიოლის მკვეთრი მატება, პროგესტერონის მკვეთრი ნაკლებობის ფონზე უნდა განაპირობებდეს რეპროდუქციული და მენოპაუზის ასაკის ქალებში სამიზნე ორგანოს – საშვილოსნოს ქსოვილების სტიმულაციასა და კეთილთვისებიანი (ფიბრომიომის, მიომის) და ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარებას (სურ. 54).

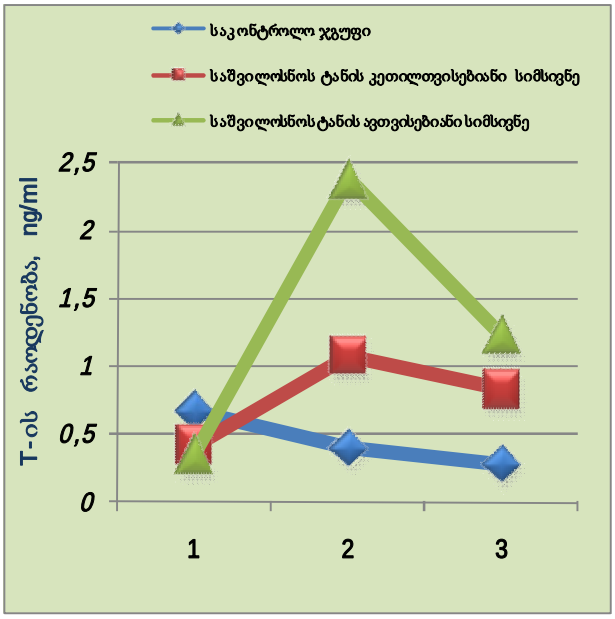
რაც შეეხება მენოპაუზის და პოსტმენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში ტესტოსტერონის რაოდენობის მატებას შესაძლებელია, განპირობებული იყოს რეპროდუქციული სისტემის ფუნქციონალური მდგომარეობით, კერძოდ კი, საკვერცხის ტეკა ქსოვილის ჰიპერპლაზიით, რომელსაც კლინიკური მონაცემებით ადგილი აქვს დაავადებულთა უმრავლესობაში (ტუფინაშვილი 2006). გარდა ზემოთ აღნიშნულისა, ტესტოსტერონის მკვეთრად გაზრდილი რაოდენობა მენოპაუზისა და პოსტმენოპაუზის ასაკის, როგორც კეთილთვისებიანი, ასევე ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულ ქალებში, შესაძლებელია გამოწვეული იყოს, ასევე, აღნიშნულ პერიოდში, ანდროსტენდიონის (ანდროგენის) გაზრდილი რაოდენობით (ტუფინაშვილი 2006) და მისი კონვერსიით (როგორც პრეჰორმონის) ტესტოსტერონად.



ა



ბ

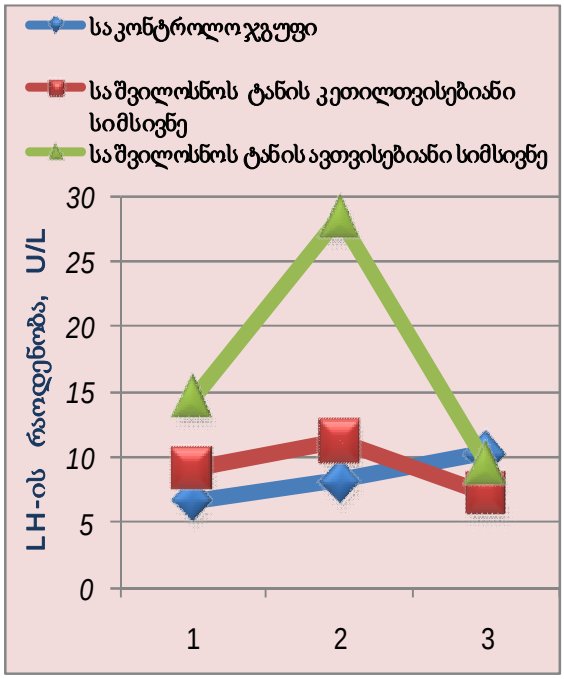


გ

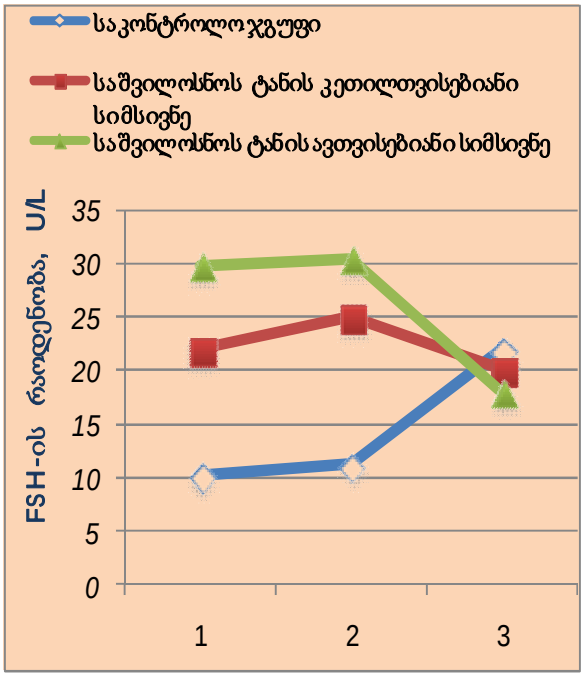
სურ. 54. ესტრადიოლის (ა), პროგესტერონის (ბ), ტესტოსტერონის (გ) რაოდენობრივი ცვლილება საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში
1. რეპროდუქციული ასაკი
2. მენოპაუზის ასაკი
3. პოსტმენოპაუზის ასაკი

რაც შეეხება გონადოტროპული მალუთეინიზებელი (LH) და ფოლიკულმასტიმულირებელი (FSH) ჰორმონების რაოდენობრივ ცვლილებას (სურ.55), ვარაუდობთ, რომ ესტრადიოლის რაოდენობის მკვეთრი მატება დადებითი უკუკავშირის მექანიზმით მოქმედებს ჰიპოთალამუს - ჰიპოფიზის სისტემაზე, რაც შესაბამისად განაპირობებს ფოლიკულმასტიმულირებელი და მალუთეინიზებელი ჰორმონების მატებას, როგორც რეპროდუქციული, ასევე მენოპაუზის ასაკის ქალებში. გარდა ამისა პროგესტერონი მცირე კონცენტრაციებში აძლიერებს ესტროგენების ზემოქმედებას და/ან თვითონ მოქმედებს უარყოფითი უკუკავშირის მექანიზმით და ხელს უწყობს გონადოტროპინების სეკრეციის ზრდას. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ფოლიკულმასტიმულირებელი (FSH) ჰორმონის რაოდენობის კლება პოსტმენოპაუზის ასაკის საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულ ქალებში, შესაძლებელია გამოწვეული იყოს დაავადებულთა რეპროდუქციული სისტემის ფუნქციონალური მდგომარეობით, სიმსივნის ჰისტოლოგიური ფორმების მრავალფეროვნებითა და სიმსივნის დიფერენცირების ხარისხით (Берштейн 2000; ტუფინაშვილი 2006).

ამგვარად, გამოკვლევებმა გვიჩვენა, რომ რეპროდუქციულ ასაკში საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნის პათოგენეზში პრიორიტეტული მნიშვნელობა უნდა ენიჭებოდეს ჰიპოფიზ – საკვერცხე სისტემაში განვითარებულ ცვლილებებს, ხოლო მენოპაუზისა და პოსტმენოპაუზის პერიოდში ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში კი ჰიპოფიზ – თირკმელზედა ჯირკვლის სისტემაში განვითარებულ ცვლილებებს. აღნიშნული ცვლილებები კი მნიშვნელოვან გავლენას უნდა ახდენდეს დაავადების მიმდინარეობასა და პროგრესირებაზე.



ა



ბ

სურ.55. მალუთეინიზებელი (ა) და ფოლიკულმასტიმულირებელ (ბ) რაოდენობრივი ცვლილება საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში

1. რეპროდუქციული ასაკი

2. მენოპაუზის ასაკი

3. პოსტმენოპაუზის ასაკი

3.5. სასქესო და არასასქესო ჰორმონების რაოდენობის ცვლილება სარძევე ჯირკვლის სიმსინეებით დაავადებული ქალების სისხლში აჭარის პოპულაციაში

ცნობილია, რომ სარძევე ჯირკვლის ფორმირებას, ფუნქციონალურ აქტივობასა და პათოგენეზზე გავლენას ახდენს, როგორც საკვერცხეების, ასევე ჰიპოფიზის, ფარისებრი ჯირკვლისა და თირკმელზედა ჯირკვლის ჰორმონები (Timothy *et al.* 2001; Grimm *et al.* 2002; Brisken and O'Malley 2010) ანუ სარძევე ჯირკვლის როგორც კეთილთვისებიანი, ასევე ავთვისებიანი სიმსივნეების უმრავლესობა ჰორმონ-დამოკიდებულია. აქედან გამომდინარე, არსებითი მნიშვნელობა ენიჭება იმ ჰორ-მონალური დარღვევების გამოვლენასა და შესწავლას, რომელიც ხელს შეუწყობს სარძევე ჯირკვლის სიმსივნური პათოლოგიების როგორც განვითარებას, ასევე მათ პროგრესირებას.

ცნობილია, რომ სარძევე ჯირკვლის კიბო უმეტესად სიცოცხლის მეორე ნახე-ვარში ვითარდება, რაც დაკავშირებული უნდა იყოს ენდოკრინულ სისტემაში მიმ-დინარე ასაკობრივ ცვლილებებთან (თევდორაძე 2006). თუმცა, აღინიშნება ადრე-ულ ასაკში სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სიხში-რის ზრდა (Сметник 2000).

ზემოთ თქმულიდან გამომდინარე, ჩვენი სამუშაოს მიზანს წარმოადგენდა შეგვესწავლა აჭარის პოპულაციის ქალებში სტეროიდული ჰორმონების: ესტრადიო-ლის, პროგესტერონისა და ტესტოსტერონის რაოდენობის ცვლილება, ასევე ფარი-სებრი ჯირკვლის ფუნქციონალური მდგომარეობის (კერძოდ, ჰიპოფუნქციის) მახასიათებლების: თიროიდული ჰორმონების – თიროქსინის (T4) და ადენოჰიპო-ფიზის თირეოტროპული ჰორმონის (TSH), ასევე ადენოჰიპოფიზის ჰორმონის - პრო-ლაქტინის რაოდენობის ცვლილება, რათა დაგვედგინა რეპროდუქციულ, მენოპა-უზისა და პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალებში, როგორც სასქესო, ასევე არასასქეს ჰორ-მონების როლი სარძევე ჯირკვლის სიმსივნური პათოლოგიების განვითარებაში.

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ რეპროდუქციული ასაკის ქალებში ესტრადიოლის რაოდენობა ~1.2 ჯერ იყო გაზრდილი სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმ-სივნით (ფიბროადენომა) დაავადებულთა სისხლში და მკვეთრად იზრდებოდა სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში (~2-ჯერ) საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (ცხრ.35; სურ.56).

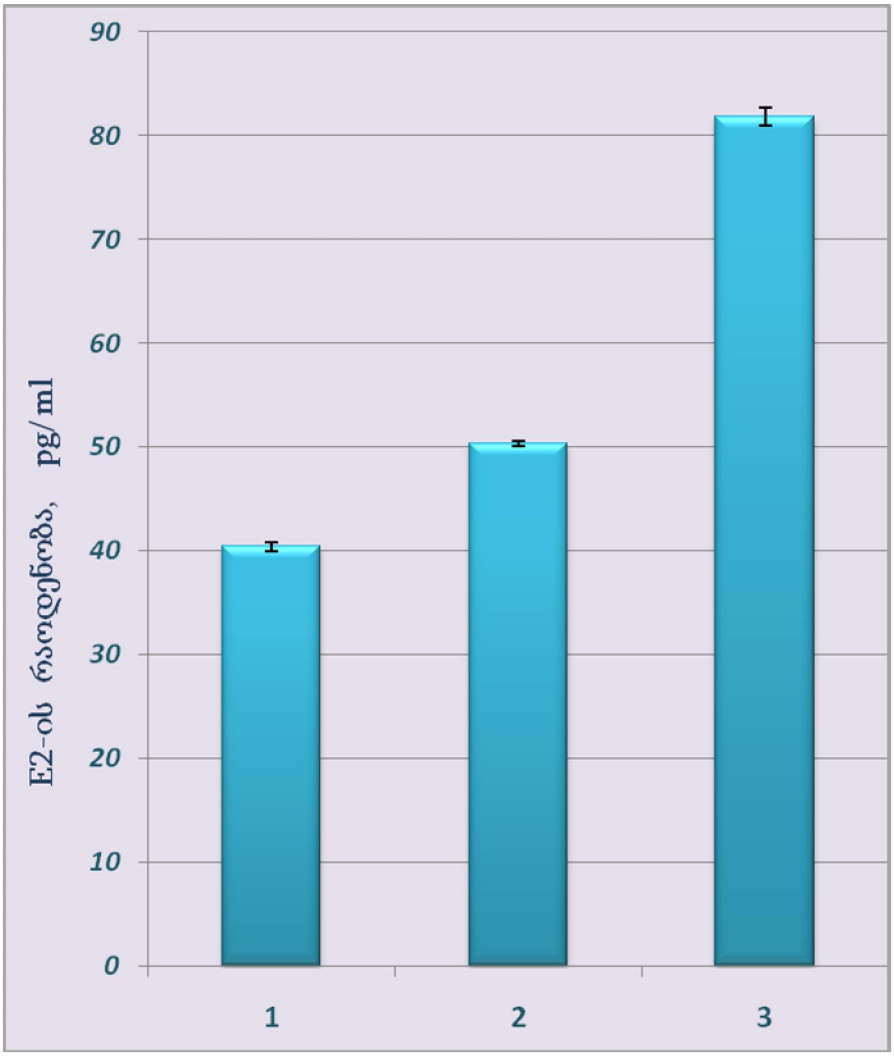
ცხრილი 35

აჭარის პოპულაციაში, რეპროდუქციული ასაკის, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში სტეროიდული ჰორმონების რაოდენობის ცვლილება

საკვლევი ობიექტი (სისხლი) *პაციენტების საშუალო ასაკი 20- 45*	სასქესო სტეროიდული ჰორმონები		
	ესტრადიოლი (E2) pg/ml	პროგესტერონი (P) ng/ml	ტესტოსტერონი (T) ng/ml
საკონტროლო ჯგუფი	40.4±0.4	0.90±0.06	0.67±0.009
კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბოადენომა)	50.33±0.2 *P<0.0001*	0.60± 0.01 *P<0.0001*	0.89±0.003 *P=0.0007*
ავთვისებიანი სიმსივნე	81.87±0.9 *P<0.0001*	0.57±0.0001 *P<0.001*	1.81±0.07 *P<0.0001*

n=15 (პაციენტების რაოდენობა თითოეულ ჯგუფში); P<0.05

რაც შეეხება ანტიესტროგენული თვისების მქონე ჰორმონს - პროგესტერონს, მისი რაოდენობა კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლში იყო შემცირ-ებული და კიდევ უფრო მეტად იყო შემცირებული სარძევე ჯირკვლის ავთვი-სებიანი სიმსივნით დაავადებულთა სისხლში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (ცხრ.35; სურ.57).

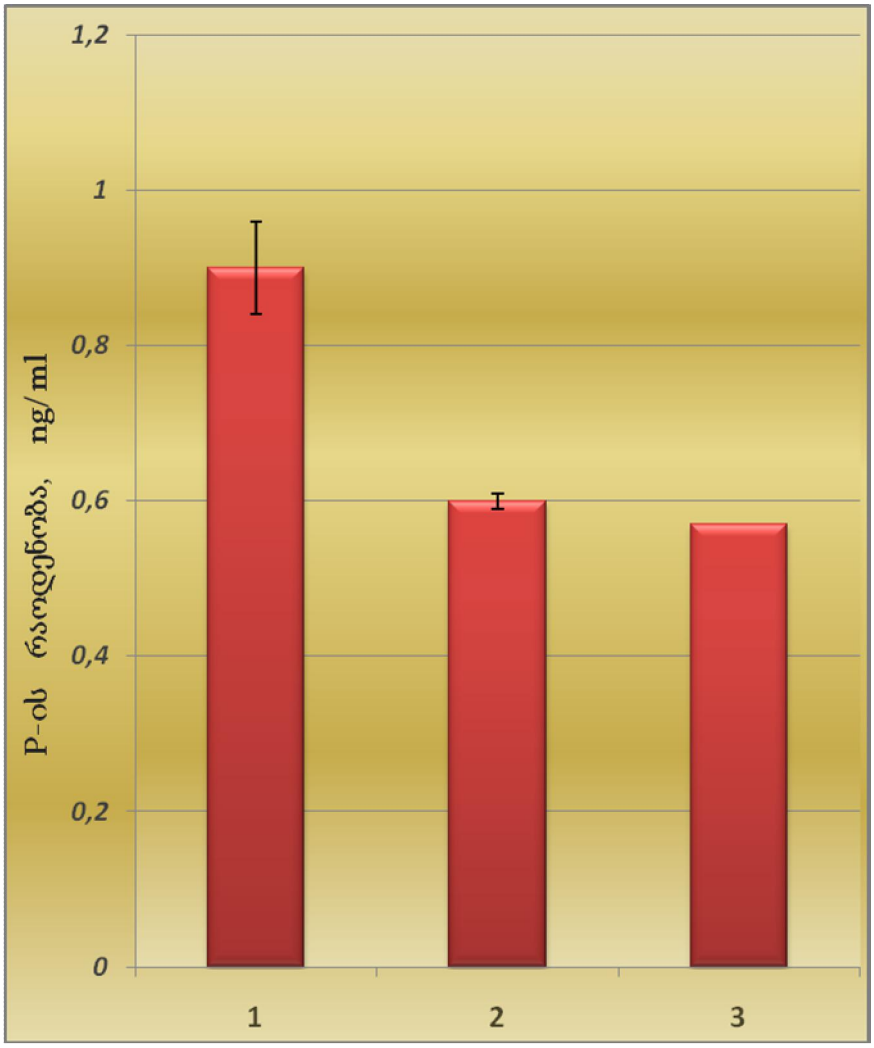


სურ. 56. აჭარის პოპულაციაში, რეპროდუქციული ასაკის,სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში სტეროიდული ჰორმონის (ესტრადიოლის) რაოდენობის ცვლილება

1. საკონტროლო ჯგუფი

2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)

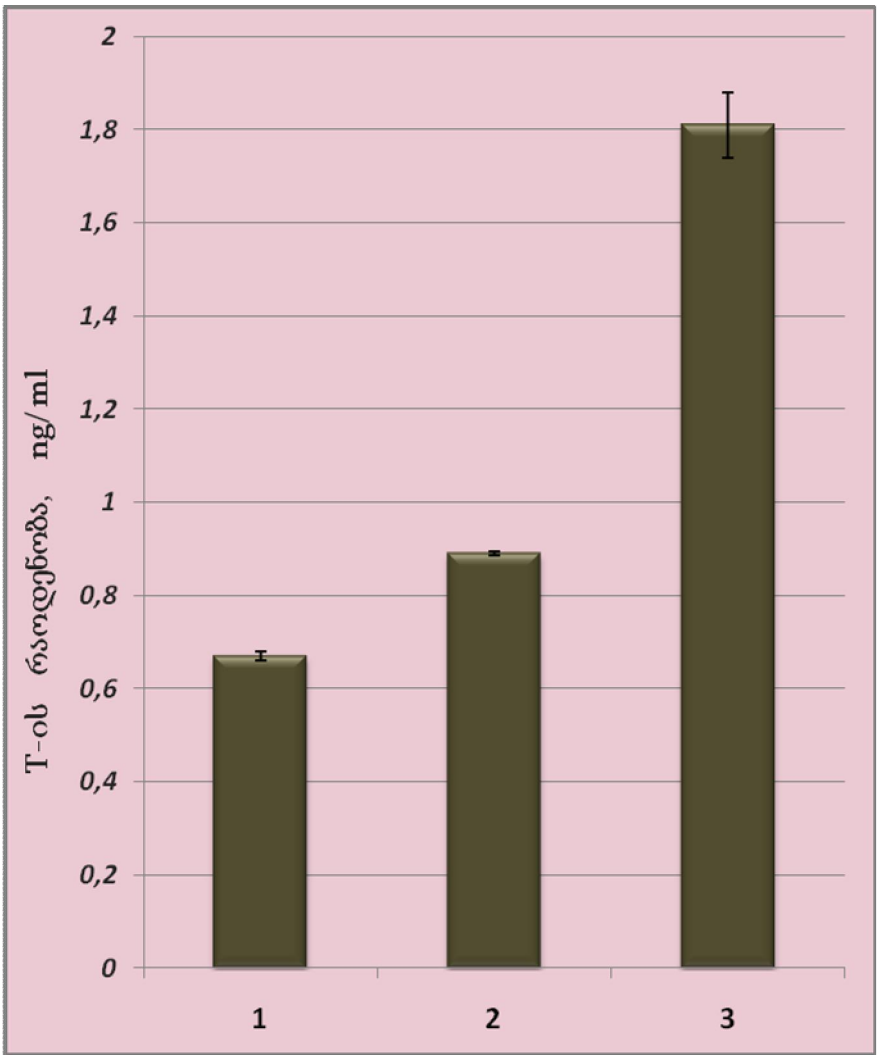
3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე



სურ. 57. აჭარის პოპულაციაში, რეპროდუქციული ასაკის, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში სტეროიდული ჰორმონის (პროგესტერონის) რაოდენობის ცვლილება

1. *საკონტროლო ჯგუფი*
2. *სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)*
3. *სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე*

ტესტოსტერონის რაოდენობის ცვლილების შესწავლამ უჩვენა, რომ საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულ ქალებში ტესტოსტერონის რაოდენობა იყო გაზრდილი ~1.3-ჯერ, და უფრო მკვეთრად იყო გაზრდილი (~2.7-ჯერ) ავთვისებიანი სიმსივნის დაავადებულთა შემთხვევაში (ცხრ. 35; სურ.58).



სურ. 58. აჭარის პოპულაციაში, რეპროდუქციული ასაკის, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში სტეროიდული ჰორმონის (ტესტოსტერონის) რაოდენობის ცვლილება
1. საკონტროლო ჯგუფი
2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)
3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე

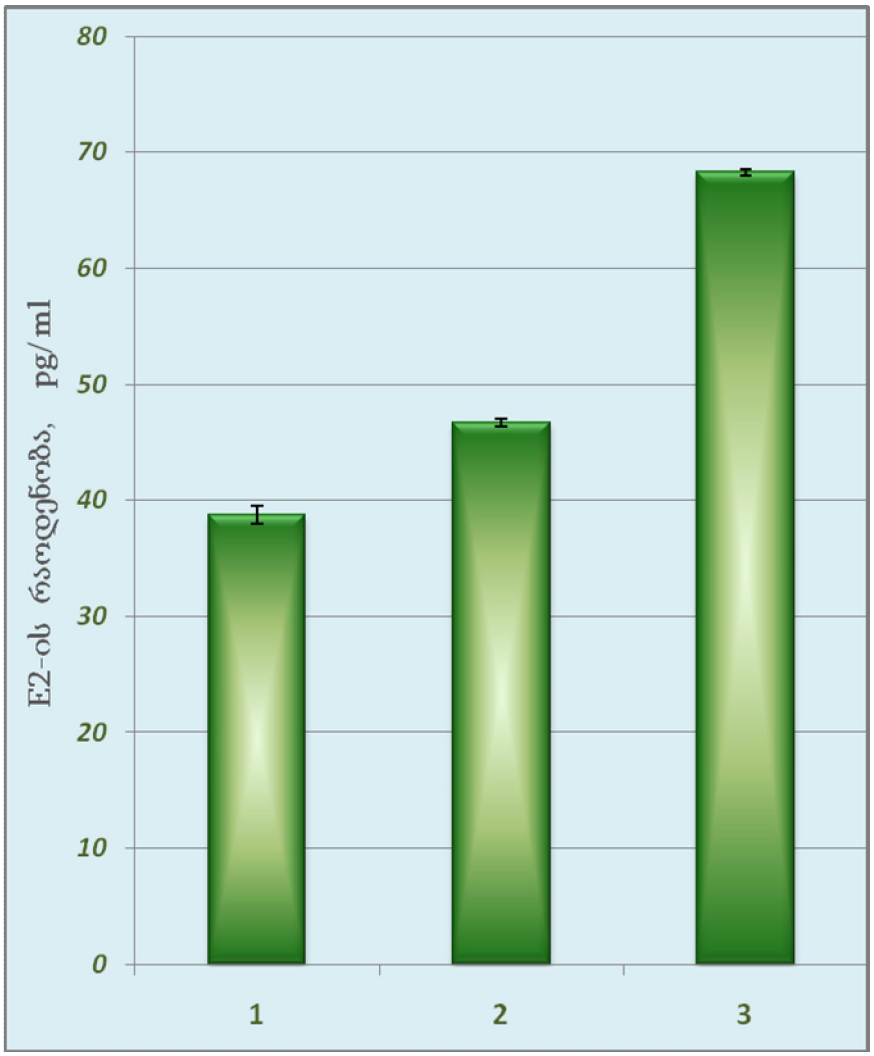
კვლევის შემდგომ ეტაპზე შესწავლილ იქნა აჭარის პოპულაციაში, მენოპაუზის ასაკის სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალები. გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ესტრადიოლის რაოდენობა იყო გაზრდილი ~1.2-ჯერ და ~1.7-ჯერ ავთვისებინი სიმსივნით დავადებულთა სისხლში (ცხრ.36; სურ.59).

ცხრილი 36

აჭარის პოპულაციაში, მენოპაუზის ასაკის, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში სტეროიდული ჰორმონების რაოდენობის ცვლილება

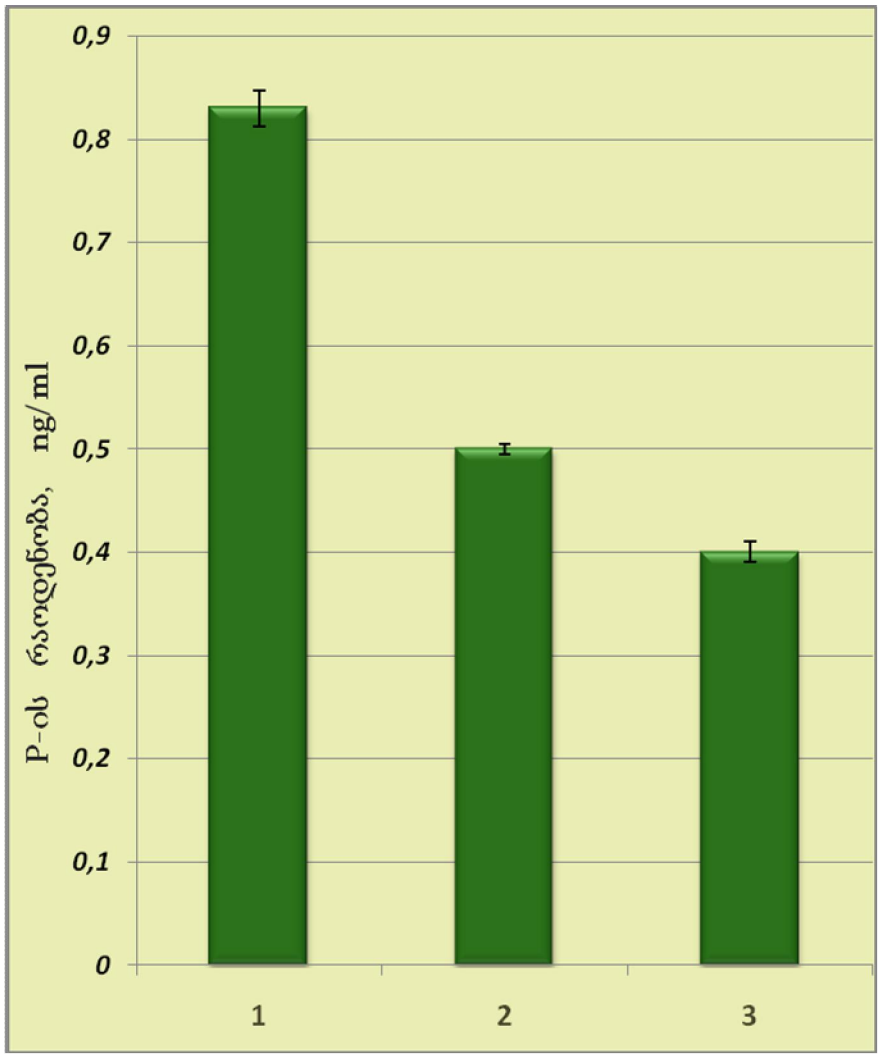
საკვლევი ობიექტი (სისხლი) *პაციენტების საშუალო ასაკი 45-65*	სასქესო სტეროიდული ჰორმონები		
	ესტრადიოლი (E2) pg/ml	პროგესტერონი (P) ng/ml	ტესტოსტერონი (T) ng/ml
საკონტროლო ჯგუფი	38.73±0.8	0.83±0.017	0.40±0.01
კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)	46.67±0.3 *P=0.0025*	0.50±0.005 *P=0.0001*	0.66±0.006 *P=0.0143*
ავთვისებიანი სიმსივნე	68,27±0.3 *P=0,0023*	0.40±0.01 *P=0.049*	1.79±0.07 *P=0.014*

n=15 (პაციენტების რაოდენობა თითოეულ ჯგუფში); P<0.05



სურ. 59. აჭარის პოპულაციაში, მენოპაუზის ასაკის, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში სტეროიდული ჰორმონის (ესტრადიოლის) რაოდენობის ცვლილება
1. საკონტროლო ჯგუფი
2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)
3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე

რაც შეეხება პროგესტერონის რაოდენობის ცვლილებას მენოპაუზის ასაკის სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში. აღმოჩნდა, რომ მისი რაოდენობა მცირდებოდა შემდეგი მიმართულებით: საკონტროლო ჯგუფი → კეთილთვისებიანი სიმსივნე (~1.6-ჯერ) → ავთვისებიანი სიმსივნე (~2-ჯერ) (ცხრ.36; სურ.60).



სურ. 60. აჭარის პოპულაციაში, მენოპაუზის ასაკის, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში სტეროიდული ჰორმონის (პროგესტერონის) რაოდენობის ცვლილება

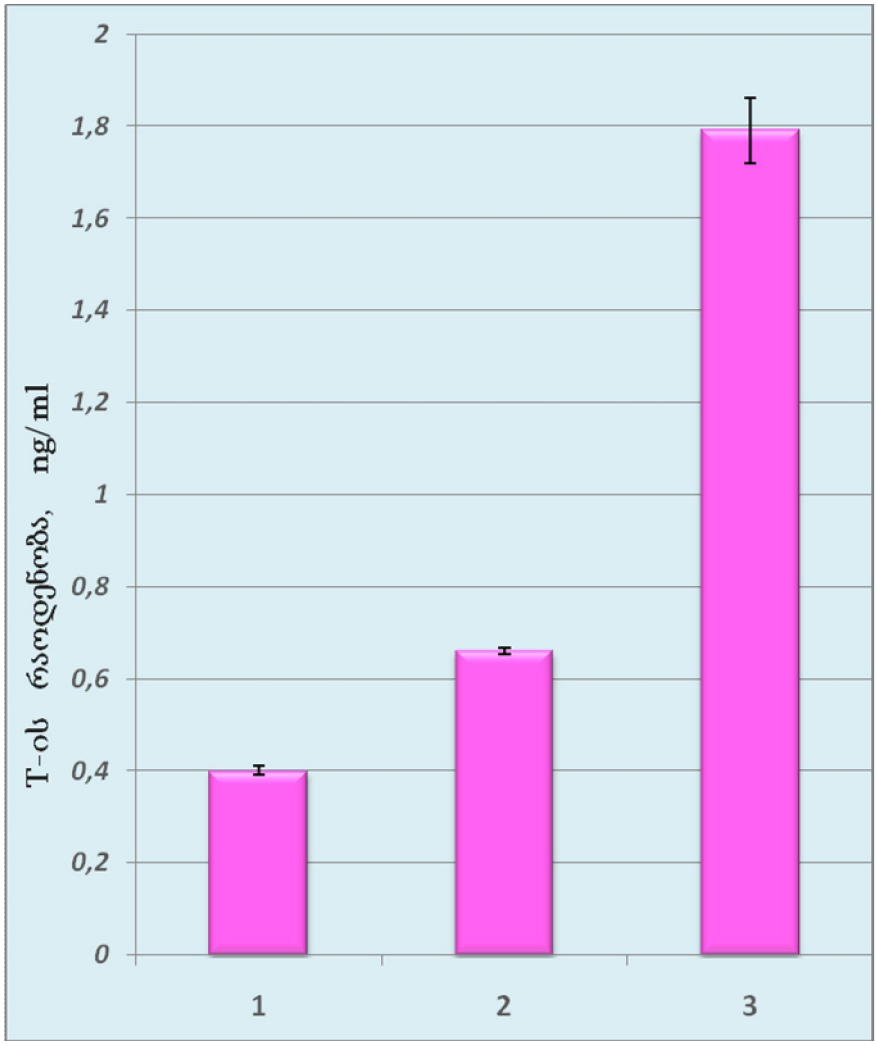
1. საკონტროლო ჯგუფი

2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)

3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე

ტესტოსტერონის რაოდენობის შესწავლამ მენოპაუზის ასაკის სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულ ქალებში უჩვენა, რომ საკონტროლო ჯგუფთან შეადრებით ტესტოსტერონის რაოდენობა იზრდებოდა (~1.5-ჯერ) კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში და მკვეთრად იზრდებოდა (~4.4-ჯერ)

სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა შემთხვევაში (ცხრ.36; სურ. 61).



სურ. 61. აჭარის პოპულაციაში, მენოპაუზის ასაკის, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში სტეროიდული ჰორმონის (ტესტოსტერონის) რაოდენობის ცვლილება
1. საკონტროლო ჯგუფი
2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)
3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე

კვლევის შემდგომ ეტაპზე შესწავლილ იქნა პოსტმენოპაუზის ასაკის სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალები. გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ

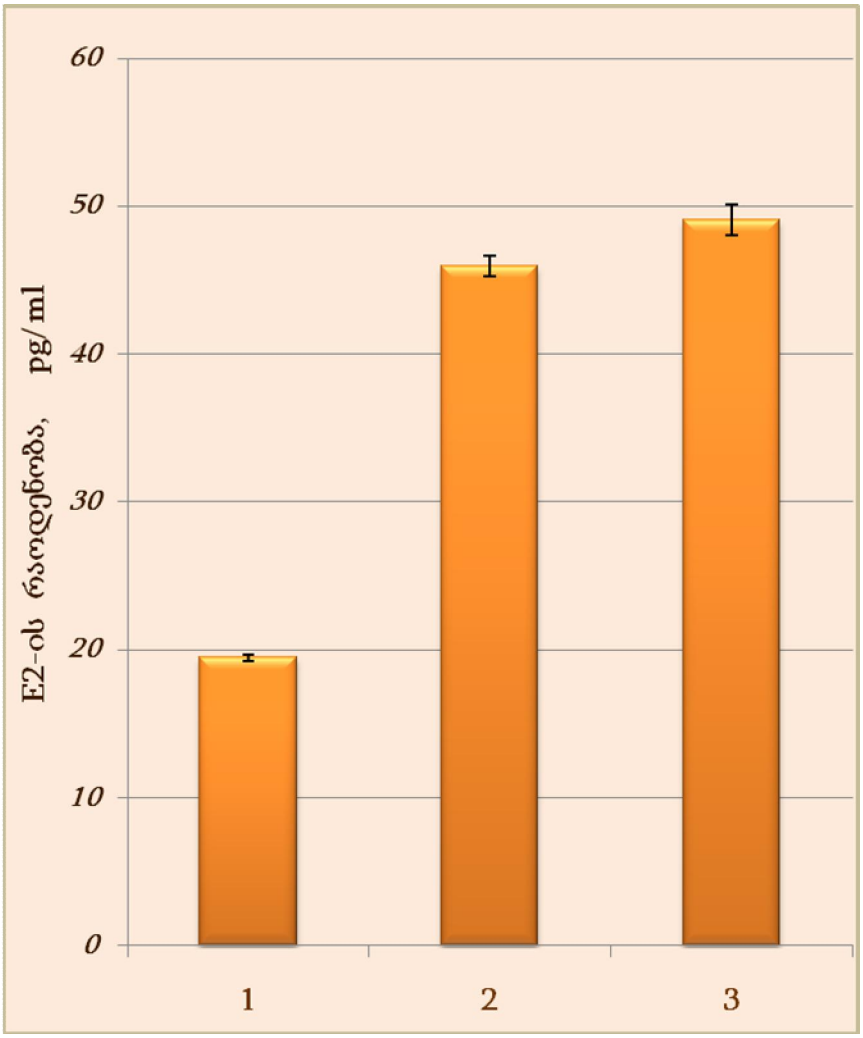
პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალების სისხლში ესტრადიოლის რაოდენობა მკვეთრად იზრდებოდა, როგორც კეთილთვისებიანი, ასევე ავთვისებიანი სიმსივნეების შემთხვევაში (~2.3-ჯერ; ~2.5-ჯერ) (ცხრ.37; სურ.62).

ცხრილი 37

აჭარის პოპულაციაში, პოსტმენოპაუზის ასაკის, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში სტეროიდული ჰორმონების რაოდენობის ცვლილება

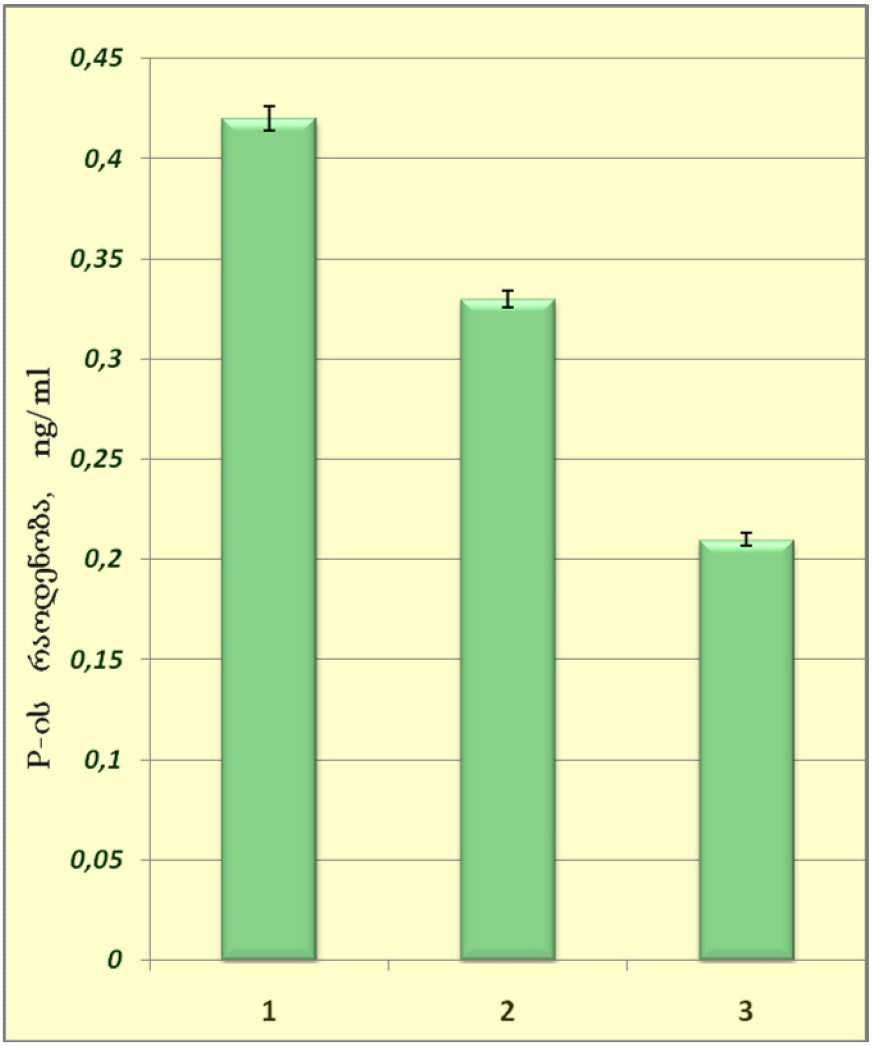
საკვლევი ობიექტი (სისხლი) *პაციენტების საშუალო ასაკი 65-75*	სასქესო სტეროიდული ჰორმონები		
	ესტრადიოლი (E2) pg/ml	პროგესტერონი (P) ng/ml	ტესტოსტერონი (T) ng/ml
საკონტროლო ჯგუფი	19.46±0.2	0.42±0.006	0.28±0.005
კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)	45.93±0.7 *P=0.014*	0.33±0.004 *P<0.001*	0.49±0.004 *P<0.001*
ავთვისებიანი სიმსივნე	49.07 ±1.04 *P<0.001*	0.21±0.003 *P<0.001*	1.79 ±0.07 *P<0.001*

n=15 (პაციენტების რაოდენობა თითოეულ ჯგუფში); P<0.05



სურ. 62. აჭარის პოპულაციაში, პოსტმენოპაუზის ასაკის, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში სტეროიდული ჰორმონის (ესტრადიოლის) რაოდენობის ცვლილება
1. საკონტროლო ჯგუფი
2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)
3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე

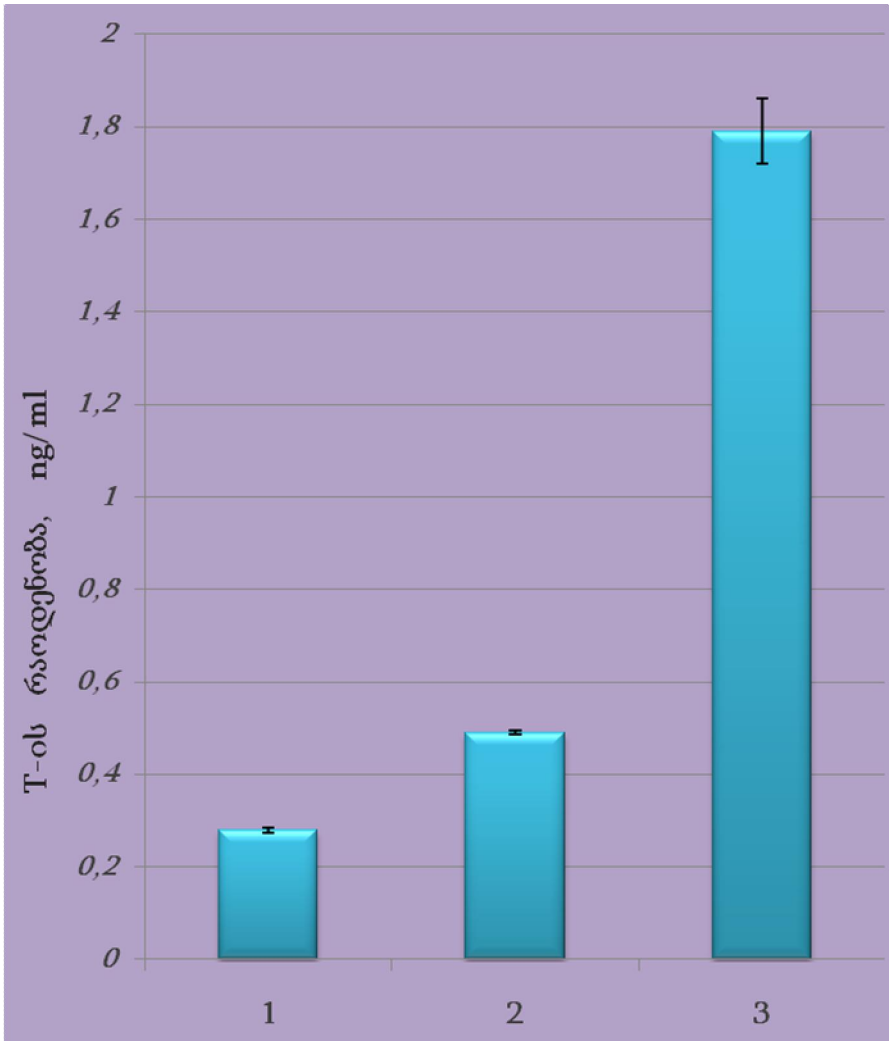
პროგესტერონის რაოდენობის შესწავლამ პოსტმენოპაუზის ასაკის სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულ ქალებში უჩვენა, რომ გაზრდილი ესტრადიოლის ფონზე მკვეთრად იყო შემცირებული პროგესტერონის რაოდენობა, როგორც კეთილთვისებიანი, ასევე ავთვისებიანი სიმსივნეების დროს (~1.2-ჯერ; ~2-ჯერ) საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (ცხრ. 37; სურ.63).



სურ. 63. აჭარის პოპულაციაში, პოსტმენოპაუზის ასაკის, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში სტეროიდული ჰორმონის (პროგესტერონის) რაოდენობის ცვლილება
1. საკონტროლო ჯგუფი
2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)
3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე

რაც შეეხება ტესტოსტერონს, აჭარის პოპულაციაში, პოსტმენოპაუზის ასაკის, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულ ქალებში ტესტოსტერონის რაოდენობა იყო გაზრდილი (~1.7-ჯერ) კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევა-

ში და მკვეთრად გამოხატულ სახეს ღებულობდა ავთვისებიანი სიმსივნის დროს (~6.3-ჯერ) (ცხრ. 37; სურ. 64).



სურ. 64. აჭარის პოპულაციაში, პოსტმენოპაუზის სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში სტეროიდული ჰორმონის (ტესტოსტერონის) რაოდენობის ცვლილება
1. საკონტროლო ჯგუფი
2 სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)
3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე

ამგვარად, გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ აჭარის პოპულაციაში, რეპროდუქციული და მენოპაუზის ასაკის ქალების საკონტროლო ჯგუფში ესტრადიოლის რაოდენობა თითქმის ერთნაირი იყო მაშინ, როდესაც პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალებში მკვეთრად იყო შემცირებული მისი რაოდენობა (ცხრ. 37; სურ.65).

რაც შეეხება სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულებს, ესტრადიოლის რაოდენობა მაქსიმალური იყო რეპროდუქციული ასაკის ქალებში, მცირდებოდა მენოპაუზის და მკვეთრად იყო შემცირებული პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალებში.

ცნობილია, რომ რეპროდუქციულ ასაკში ესტროგენების ბიოსინთეზი ძირითადად საკვერცხეების ფოლიკულურ უჯრედებში მიმდინარეობს (Bender *et al.* 2004). ამავდროულად ესტროგენების სინთეზს ადგილი აქვს თირკემელზედა ჯირკვალში გამომუშავებული ანდროგენებიდან (Thomas 2010). მიღებული შედეგებიდან გამომდინარე ვარაუდობთ, რომ რეპროდუქციულ ასაკში სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმისვნის დროს საკვერცხეების მიერ გამომუშავებული ესტრადიოლი (პროგესტერონის მკვეთრი შემცირების ფონზე) თირკმელზედა ჯირკვლის მიერ გამომუშავებულ ანდროგენთან ერთად (ანდროსტენდიონი როგორც ესტროგენების წინამორბედი) ქმნის ესტრადიოლის ჭარბი პროდუქციის პირობას.

ცნობილია, რომ მენოპაუზის ასაკში დაქვეითებულია საკვერცხეების ფუნქციონალური აქტივობა, ხოლო პოსტმენოპაუზის ასაკში საკვერცხეები საერთოდ წყვეტენ ესტროგენების გამომუშავების უნარს ფოლიკულების აღარ არსებობის გამო, შესაბამისად ჩვენი მონაცემებით, ესტროგენების რაოდენობა მენოპაუზის ასაკის საკონტროლო ჯგუფის ქალებში მცირდებოდა და მკვეთრად მცირდებოდა პოსტმენოპაუზის ასაკის საკონტროლო ჯგუფის ქალებში. თუმცა, აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ესტროგენების რაოდენობა რჩებოდა გარკვეულ დონეზე თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქისა და სარძევე ჯირკვლის ცხიმოვან ქსოვილში გამომუშავებული ესტროგენების ხარჯზე.

ვარაუდობთ, რომ ავთვისებიანი და კეთილთვისებიანი სიმსივნეების შემთხვევაში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ესტროგენის მაღალი დონე მენოპაუზისა

და პოსტმენოპაუზის ასაკში განპირობებული უნდა იყოს თირკმელზედა ჯირკვლ-ის ქერქის მიერ ანდროგენების (კერძოდ, ანდროსტენდიონის) სინთეზის გაძლიერებ-ით. მხედველობაში მისაღებია ის ფაქტიც, რომ აღნიშული პერიოდისათვის სისხლში მკვეთრად მომატებულია ქოლესტეროლი (თევდორაძე 2006). ცნობილია, რომ ქოლესტეროლი სტეროიდული ჰორმონების წინამორბედს წარმოადგენს ე.ი. მომა-ტებული ქოლესტეროლის ფონზე ადგილი უნდა ჰქონდეს ესტროგენის ბიოსინთეზ-ის გაძლიერებას. მხედველობაში მისაღებია ისიც, რომ სარძევე ჯირკვლის სიმსივ-ნეებით დაავადებულებში მომატებულია ფერმენტ არომატაზას აქტივობა (Lonning 2011), რაც უნდა განაპირობებდეს ესტრადიოლის სინთეზის გაძლიერებას, რასაც ჩვენი მონაცემებიც ადასტურებენ.

აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ პროგესტერონის რაოდენობა საკონტროლო ჯგუფში რეპროდუქციულ ასაკთან შედარებით მენოპაუზისა და პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალებში შემცირებულია, თუმცა ინარჩუნებს შედარებით მაღალ მნიშვნელობას სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულებული ქალების სისხლთან შედარებით. რეპროდუქციულ ასაკთან შედარებით, მენოპაუზისა და პოს-ტმენოპაუზის ასაკის სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულებული ქალების სისხლში პროგესტერონის რაოდენობის შედარებით დაბალი დონე, ესტრადიოლის რაოდენობის ზრდის პარალელურად მიმდინარეობს (ცხრ. 37; სურ.65).

ამგვარად, ჩვენი გამოკვლევების შედეგად გამოიკვეთა ესტრადიოლისა და პრო-გესტერონის დისბალანსი. ვარაუდობთ, რომ სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმ-სივნის შემთხვევაში რეპროდუქციული, მენოპაუზისა და პოსტმენოპაუზის ასაკის ქა-ლებში ესტროგენების ჭარბი რაოდენობა და მისი ანტაგონისტი პროგესტერონის მკვეთ-რი შემცირება, შესაძლებელია, გახდეს სამიზნე ქსოვილის ზრდისა და დიფერენცირების რეგულაციის რღვევის მიზეზი (Bender *et al.* 2011) და სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების განვითარების ერთ-ერთი მიზეზი.

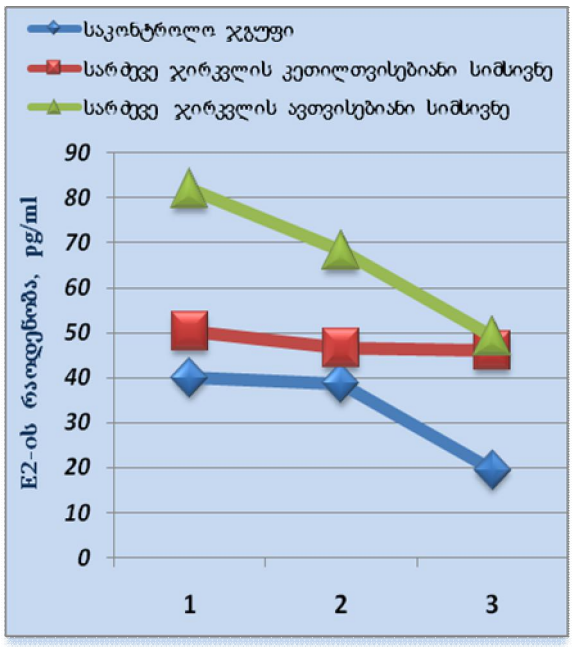
ცნობილია, რომ სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში გაზრდილია ანდროსტენდიონის ბიოსინთეზი (თევდორაძე 2006). ცნობილია ისიც, რომ პროგესტერონი წარმოადგენს ანდროსტენდიონის წინამორბედს. ანდროსტენდი-

ონის გაძლიერებული სინთეზის ფონზე ადგილი უნდა ჰქონდეს პროგესტერონის აქტიურ გარდაქმნას და შესაბამისად მის შემცირებას, რაც უფრო მკვეთრად აისახა, ჩვენს შემთხვევაში, სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის დროს.

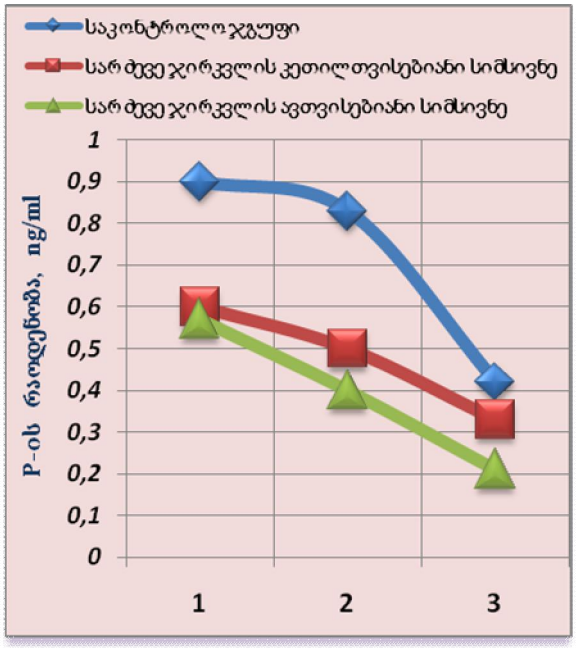
რაც შეეხება ტეტსოტერონს, მისი მაღალი დონე სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა შემთხვევაში, როგორც რეპროდუქციულ, ასევე მენოპაუზისა და პოსტმენოპაუზის ასაკში, ძირითადად დაკავშირებული უნდა იყოს ესტროგენის გაზრდილ სეკრეციასთან (Somboonporn and Davis 2004; Zeleniuch-Jacquotte *et al.* 2004).

ვარაუდობთ, რომ ტესტოსტერონის საკმაოდ მაღალი დონე სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულ ქალებში შესაძლოა პირდაპირ ასტიმულირებდეს სარძევე ჯირკვლის უჯრედების დაყოფას და ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარებას (Timothy *et al.* 2002).

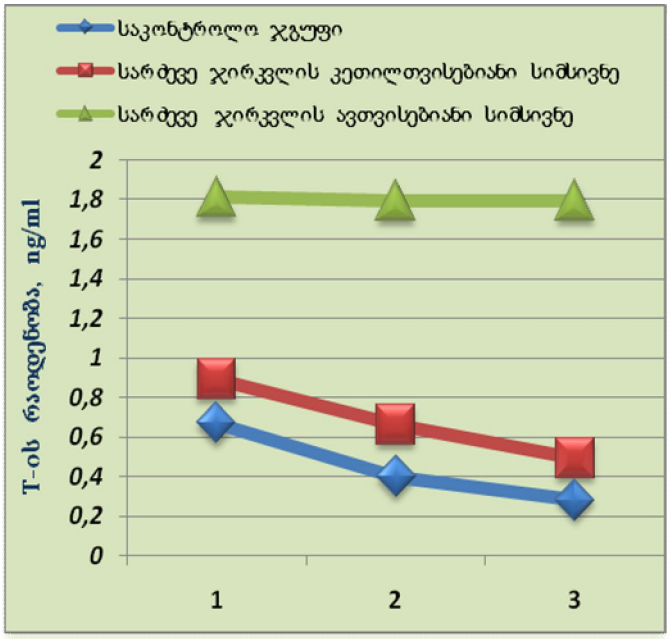
ამგვარად, გამოვლენილ იქნა აჭარის პოპულაციაში, რეპროდუქციული, მენოპაუზისა და პოსტმენოპაუზის ასაკის, სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულ ქალებში მკვეთრად გამოხატული სასქესო სტეროიდული ჰორმონის ესტრადიოლის რაოდენობის მატება, მკვეთრად შემცირებული პროგესტერონისა და ასევე მკეთრად გაზრდილი ტესტოსტერონის რაოდენობის ფონზე. აღნიშნული დისბალანსი კი განაპირობებს სარძევე ჯირკვლის უჯრედებზე ესტრადიოლის მიერ ჭარბ პროლიფერაციულ სტიმულაციას და აღნიშნული ასაკის ქალებში ქმნის სარძევე ჯირვლის ავთვისებიანი სიმსივნის გამოვლენის პირობას.



ა



ბ



გ

სურ. 65. აჭარის პოპულაციაში, სტეროიდული ჰორმონების: ესტრადიოლის (ა), პროგესტერონის (ბ), ტესტოსტერონის (გ) რაოდენობრივი ცვლილება სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში

1. რეპროდუქციული ასაკი

2. მენოპაუზის ასაკი

3. პოსტმენოპაუზის ასაკი

როგორც უკვე აღვნიშნეთ სარძევე ჯირკვლის ფორმირებასა, ფუნქციონალურ აქტივობასა და პათოგენეზზე გავლენას ახდენს არა მარტო სასქესო, არამედ არა-სასქესო ჰორმნებიც, როგორებიცაა ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონი-თავისუფალი თიროქსინი (fT4), ადენოჰიპოფიზის თირეოტროპული ჰორმონი (TSH) და ადენო-ჰიპოფიზის ჰორმონი - პროლაქტინი. თირეოიდული ჰორმონები მარეგულირებელ გავლენას ახდენენ სარძევე ჯირკვლის ეპითელური უჯრედების მორფოგენეზსა და ფუნქციონალურ დიფერენცირებაზე, მონაწილეობენ სტეროიდული ჰორმონების სინთეზისა და მეტაბოლიზმის პროცესებში, როგორც რეპროდუქციულ, ასევე მენოპაუზის პერიოდში (Соснова 1989). გარდა ზემოთ აღნიშნულისა, ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციონალური აქტივობის ცვლილება მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს რეპროდუქციული სისტემის მდგომარეობაზე.

აქედან გამომდინარე, კვლევის შემდგომ ეტაპზე შესწავლილ იქნა აჭარის პოპულაციაში რეპროდუქციული, მენოპაუზისა და პოსტმენოპაუზის ასაკის სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონის - თავისუფალი თიროქსინის (fT4), ადენოჰიპოფიზის თირეოტროპული ჰორმონის (TSH) და ადენოჰიპოფიზის ჰორმონის - პროლაქტინის (PRL) რაოდენობრივი ცვლილება.

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით შემცირებული იყო თავისუფალი თიროქსინის რაოდენობა თირეოტროპული ჰორმონის გაზრდის ფონზე (ცხრ.38; სურ.66; სურ. 67), რაც უფრო მკვეთრად აისახა ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში.

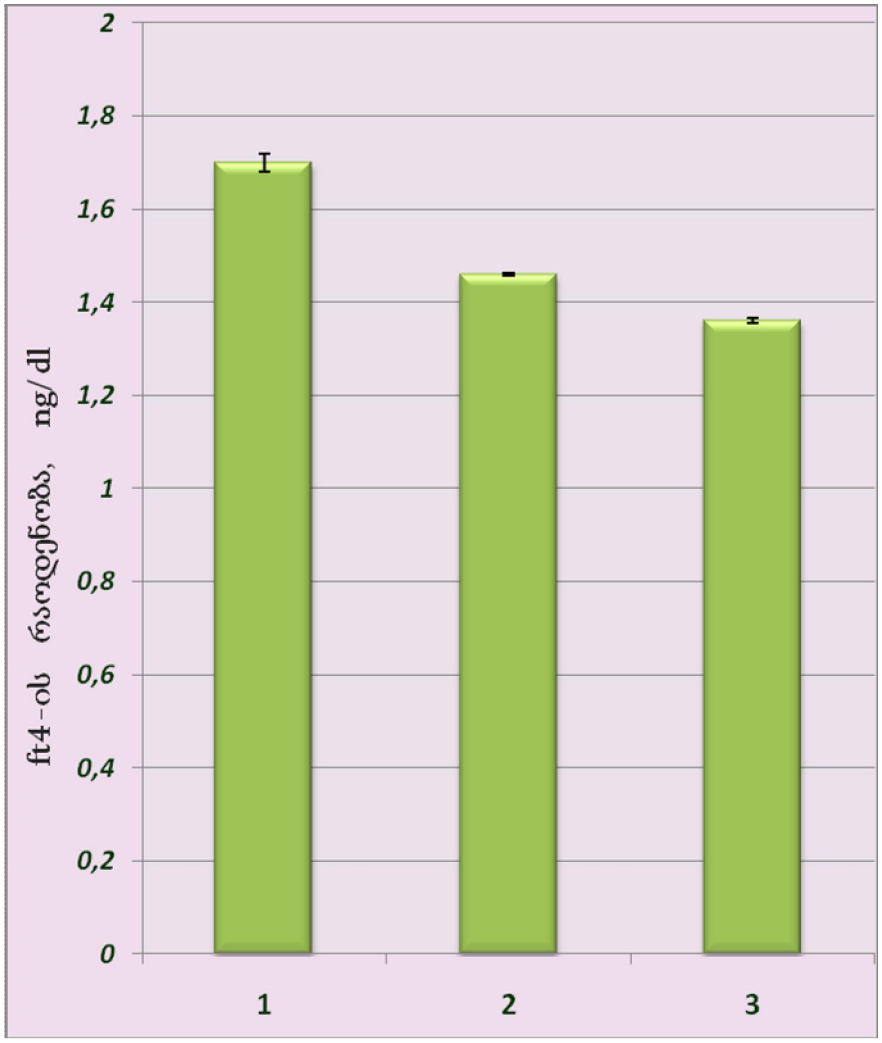
ცნობილია, რომ თირეოტროპული ჰორმონისა და პროლაქტინის სეკრეციის რეგულაცია ჰიპოთალამუსის მიერ რეგულირდება (Тихомиров 2000). აქედან გამომდინარე, კვლევის შემდგომ ეტაპზე შესწავლილ იქნა ადენოჰიპოფიზის ჰორმონის პროლაქტინის რაოდენობრივი ცვლილება სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში. გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ საკონტრო-ლო ჯგუფთან შედარებით, როგორც კეთილთვისებიანი (~1.2-ჯერ), ასევე ავთვისე-ბიანი სიმსივნის დროს (~3.3 -ჯერ), ადგილი ჰქონდა პროლაქტინის მნიშვნელოვან მატებას (ცხრ. 38; სურ. 68).

ცხრილი 38

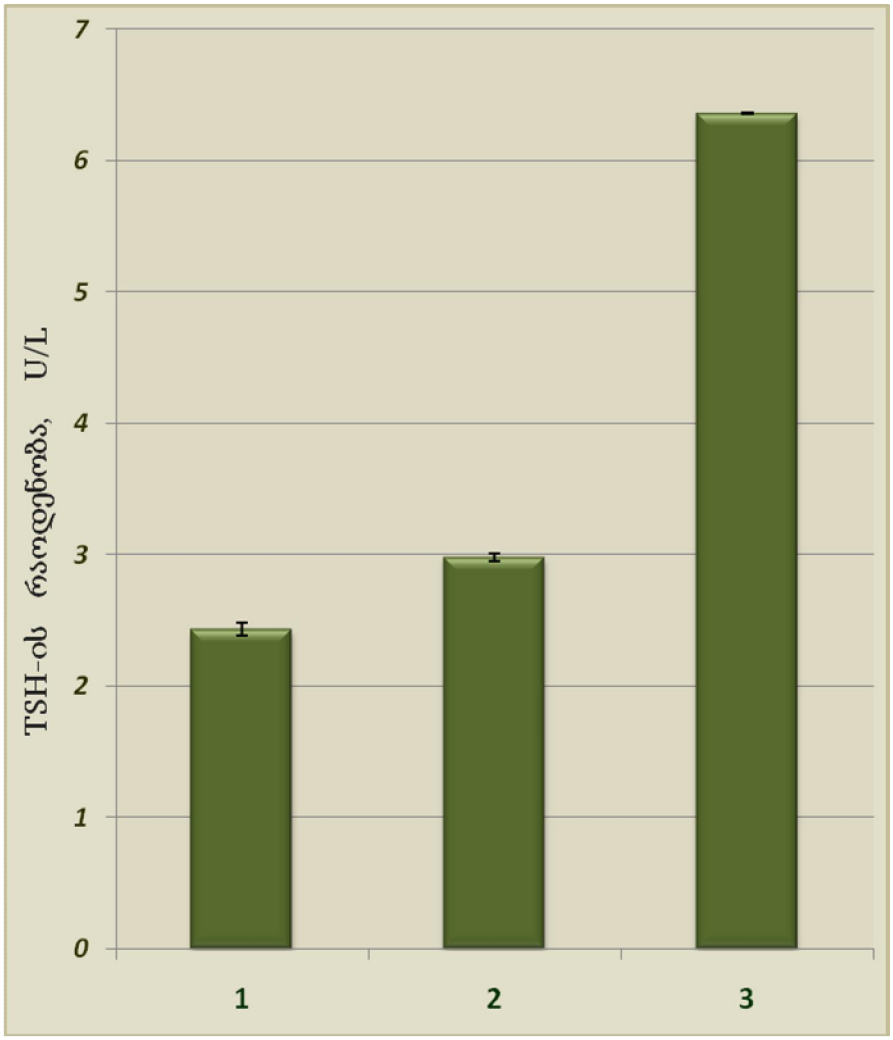
აჭარის პოპულაციაში, რეპროდუქციული ასაკის, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში არასასქესო ჰორმონების რაოდენობის ცვლილება

საკვლევი ობიექტი (სისხლი) *პაციენტების საშუალო ასაკი 20-45წ.*	არასასქესო ჰორმონები		
	თიროქსინი (ft4) ng/dl	თირეოტროპული ჰორმონი (TSH) U/L	პროლაქტინი (PRL) ng/ml
საკონტროლო ჯგუფი	1.7±0.02	2.43±0.05	11.54±0.4
კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)	1.46±0.04 *P<0.0001*	2.98± 0.0 *P<0.04*	14.98±0.02 *P=0.0001*
ავთვისებიანი სიმსივნე	1.36±0.006 *P<0.0001*	6.36±0.009 *P<0.024*	38.93±0.5 *P<0.0001*

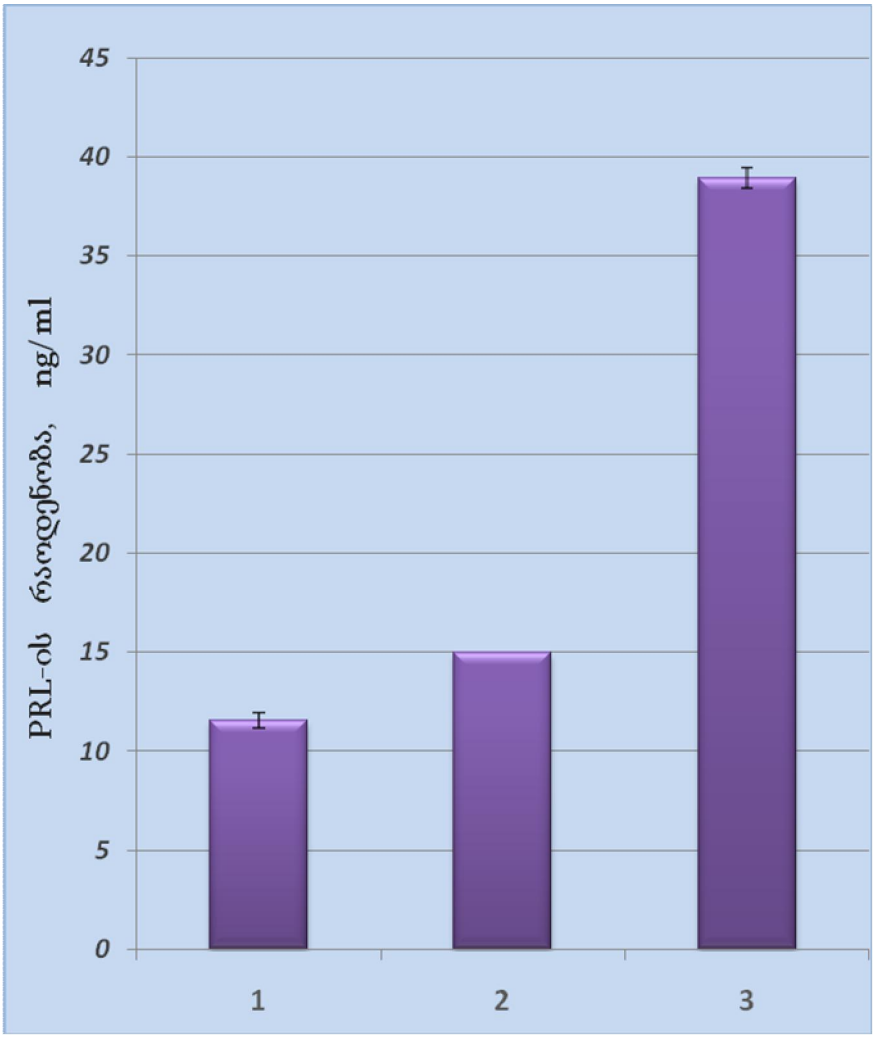
n= 15 (პაციენტების რაოდენობა თითოეულ ჯგუფში); P<0.05



სურ. 66. *აჭარის პოპულაციაში, რეპროდუქციული ასაკის, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში არასასქესო ჰორმონის თიროქსინის* (fT4) *რაოდენობის ცვლილება*
1. საკონტროლო ჯგუფი
2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)
3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე



სურ.67. აჭარის პოპულაციაში, რეპროდუქციული ასაკის, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში არასასქესო თირეოტროპული ჰორმონის (TSH) რაოდენობის ცვლილება
1. საკონტროლო ჯგუფი
2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)
3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე



სურ.68. აჭარის პოპულაციაში, რეპროდუქციული ასაკის, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში არასასქესო ჰორმონის პროლაქტინის (PRL) რაოდენობის ცვლილება

1. საკონტროლო ჯგუფი

2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)

3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე

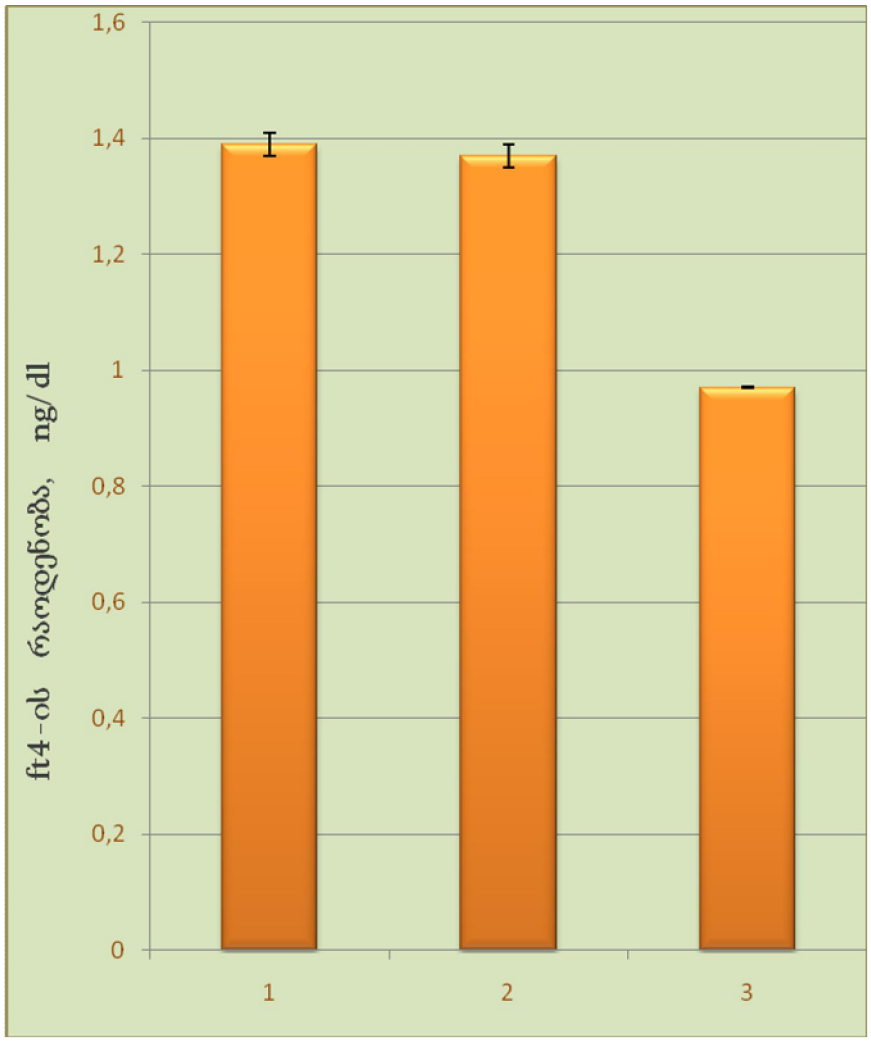
კვლევის შემდგომ ეტაპზე შესწავლილ იქნა აჭარის პოპულაციაში მენოპაუ-ზის ასაკის, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში თავისუფალი თიროქსინისა (fT4) და თირეოტროპულ ჰორმონის (TSH) რაოდენობა. აღმოჩნდა, რომ საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, მენოპაუზის ასაკის სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლში ადგილი ჰქონდა თიროქსინის რაოდენობის შემცირებას, ხოლო კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში თიროქსინის რაოდენობა თითქმის არ იცვლებოდა (ცხრ.39; სურ. 69). რაც შეეხება თირეოტროპული ჰორმონის რაოდენობას, ეს უკანასკნელი სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში მატულობდა, რაც უფრო მკვეთრად აისახა ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში (ცხრ.39; სურ. 70).

ცხრილი 39

აჭარის პოპულაციაში, მენოპაუზის ასაკის, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში არასასქესო ჰორმონების რაოდენობის ცვლილება

საკვლევი ობიექტი (სისხლი) *პაციენტების საშუალო ასაკი 45-65წ.*	არასასქესო ჰორმონები		
	თიროქსინი (ft4) ng/dl	თირეოტროპული ჰორმონი (TSH) U/L	პროლაქტინი (PRL) ng/ml
საკონტროლო ჯგუფი	1.39±0.02	2.80±0.04	10.07±0.2
კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)	1.37±0.02 *P<0.0001*	3.50± 0.04 *P<0.01*	11.0±0.2 *P=0.0008*
ავთვისებიანი სიმსივნე	0.97±0.001 *P<0.0001*	4,2±0.02 *P<0.01*	22.73±0.5 *P<0.0031*

n= 15 (პაციენტების რაოდენობა თითოეულ ჯგუფში); P<0.05

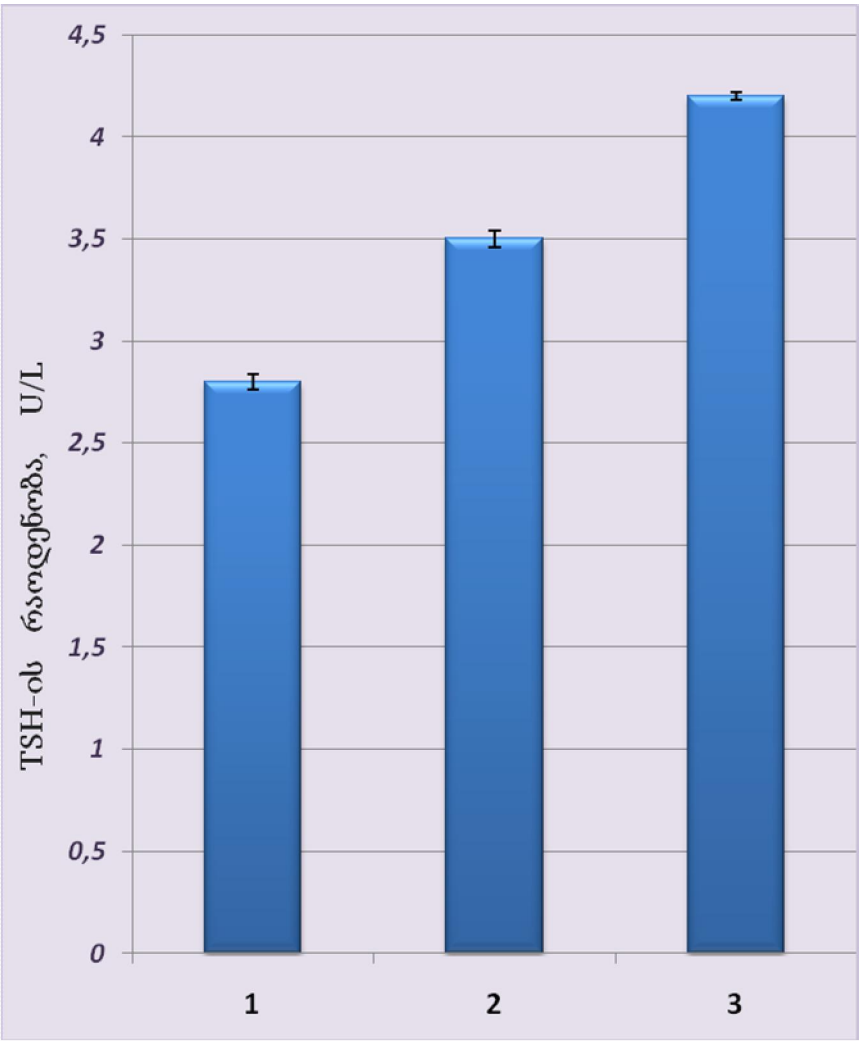


სურ.69. აჭარის პოპულაციაში, მენოპაუზის ასაკის, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში არასასქესო ჰორმონის თიროქსინის (ft4) რაოდენობის ცვლილება

1. საკონტროლო ჯგუფი

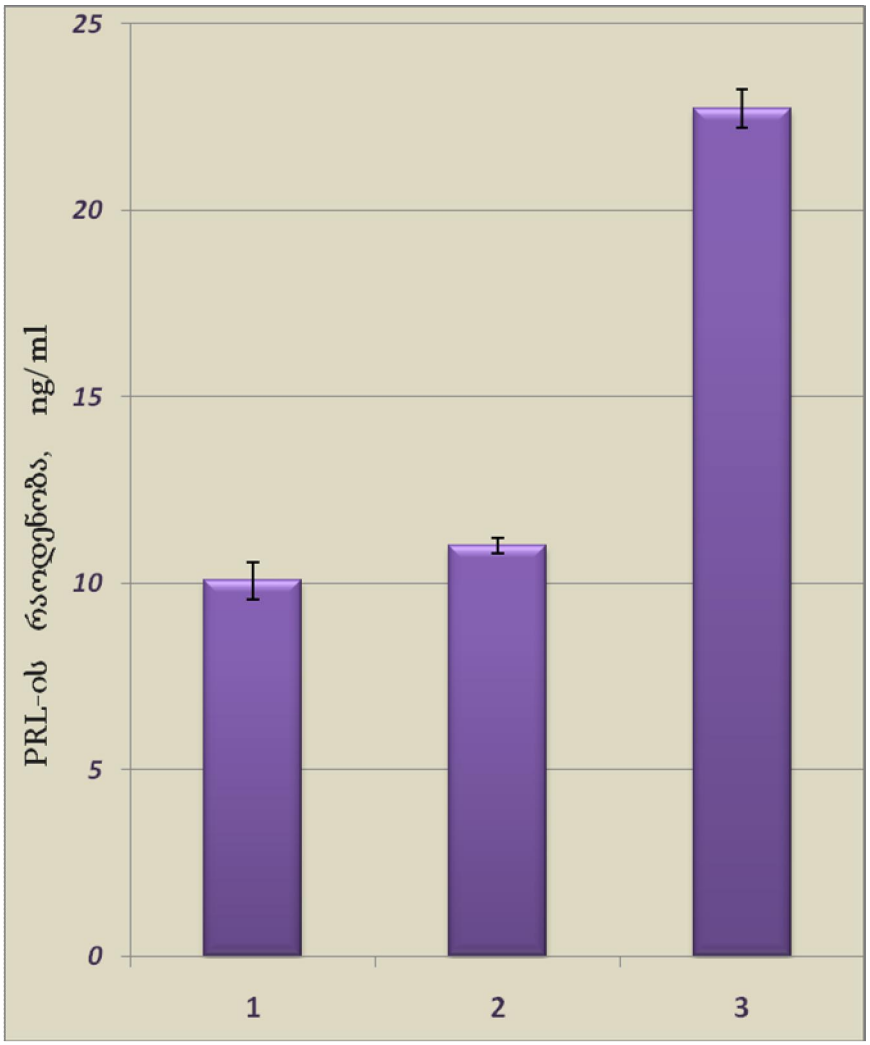
2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)

3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე



სურ.70. აჭარის პოპულაციაში, მენოპაუზის ასაკის, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში არასასქესო-თირეოტროპული ჰორმონის (TSH) რაოდენობის ცვლილება
1. საკონტროლო ჯგუფი
2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)
3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე

აჭარის პოპულაციაში, მენოპაუზის ასაკის საკონტროლო ჯგუფის ქალების სისხლში და სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლში პროლაქტინის რაოდენობა თითქმის არ იცვლებოდა, მაშინ როცა სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლში პროლაქტინის რაოდენობა ~2-ჯერ იყო გაზრდილი (ცხრ.39; სურ. 71).



სურ.71. აჭარის პოპულაციაში, მენოპაუზის ასაკის, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში არასასქესო-ჰორმონის პროლაქტინის (PRL) რაოდენობის ცვლილება
1. საკონტროლო ჯგუფი
2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)
3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე

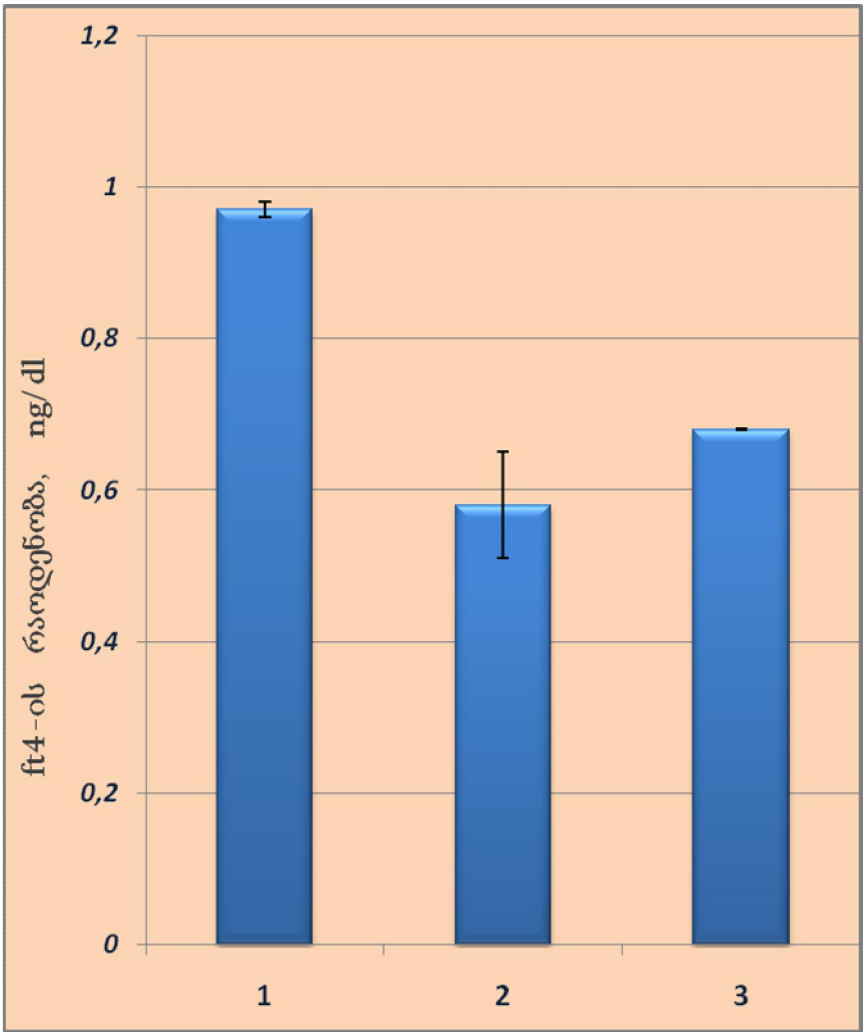
კვლევის შემდგომ ეტაპზე შესწავლილ იქნა აჭარის პოპულაციაში, პოსტმენოპაუზის ასაკის, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში თავისუფალი თიროქსინის (fT4) და თირეოტროპულ ჰორმონის (TSH) რაოდენობა. გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში ადგილი ჰქონდა თიროქსინის რაოდენობის შემცირებას. კლების ტენდენცია მკვეთრად აისახა სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში (ცხრ.40; სურ.72).

ცხრილი 40

აჭარის პოპულაციაში, პოსტმენოპაუზის ასაკის, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში არასასქესო ჰორმონების რაოდენობის ცვლილება

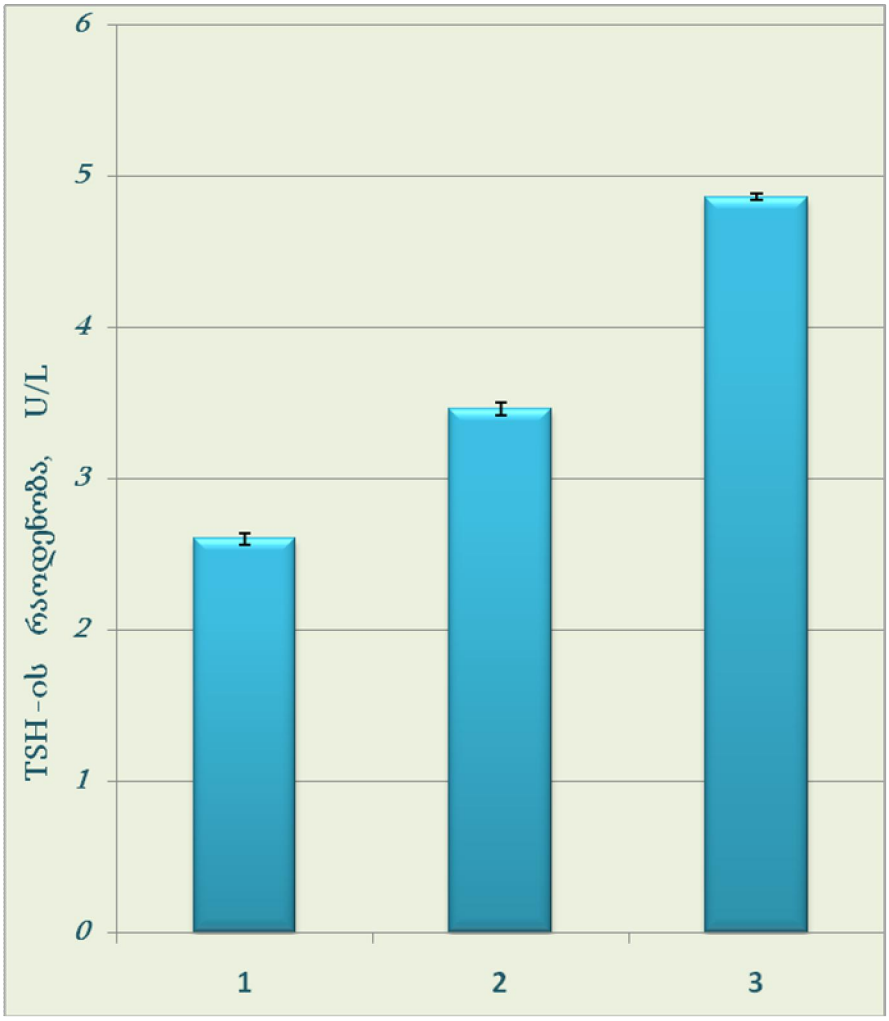
საკვლევი ობიექტი (სისხლი) *პაციენტების საშუალო ასაკი 65-75წ.*	არასასქესო ჰორმონები		
	თიროქსინი (ft4) ng/dl	თირეოტროპული ჰორმონი (TSH) U/L	პროლაქტინი (PRL) ng/ml
საკონტროლო ჯგუფი	0.97±0.01	2.60±0.04	7.12±0.07
კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)	0.58±0.07 *P<0.0001*	3.46± 0.04 *P<0.001*	11.09±0.2 *P=0.02*
ავთვისებიანი სიმსივნე	0.68±0.001 *P<0.0001*	4.86±0.02 *P<0.018*	12.71±0.3 *P<0.0001*

n= 15 (პაციენტების რაოდენობა თითოეულ ჯგუფში); P<0.05

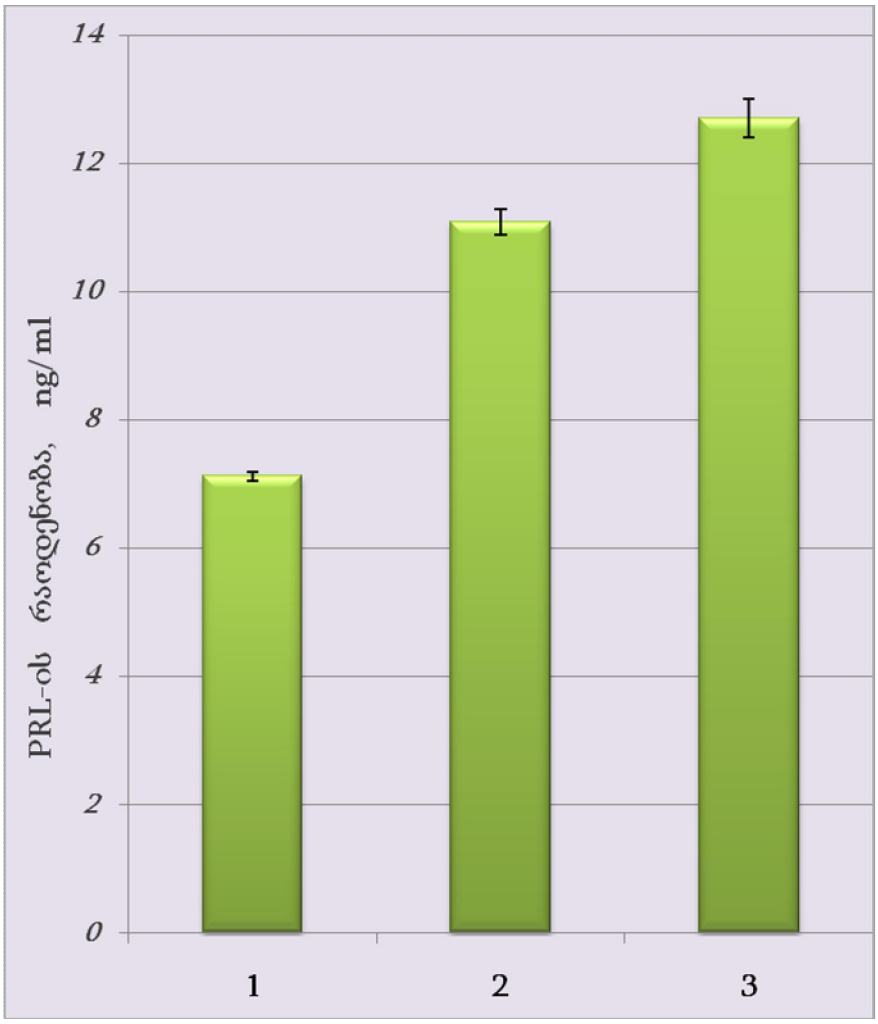


სურ.72. აჭარის პოპულაციაში, პოსტმენოპაუზის ასაკის, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში არასასქესო-ჰორმონის თიროქსინის (ft4) რაოდენობის ცვლილება
1. საკონტროლო ჯგუფი
2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)
3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე

რაც შეეხება თირეოტროპული ჰორმონის რაოდენობას, ეს უკანასკნელი სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში მატულობდა ორივე საკვლევ ჯგუფში. მატების ტენდენცია უფრო მკვეთრად აისახა ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში (ცხრ.39; სურ. 73). რაც შეეხება პროლაქტინის რაოდენობას, ეს უკანასკნელი სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში მატულობდა (ცხრ.39; სურ. 74).



სურ.73. აჭარის პოპულაციაში, პოსტმენოპაუზის ასაკის, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში არასასქესო-თირეოტროპული ჰორმონის (TSH) რაოდენობის ცვლილება
1. საკონტროლო ჯგუფი
2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)
3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე



სურ.74. აჭარის პოპულაციაში, პოსტმენოპაუზის ასაკის, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში არასასქესო-ჰორმონის პროლაქტინის (PRL) რაოდენობის ცვლილება
1. საკონტროლო ჯგუფი
2. სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფიბროადენომა)
3. სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნე

ამგვარად, თავისუფალი თიროქსინის რაოდენობა ყველაზე მაღალი დონით დაფიქსირდა საკონტროლო ჯგუფის რეპროდუქციული ასაკის, შემდგომ მენოპაუზის და ბოლოს პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალების სისხლში. თავისუფალი თიროქსინის რაოდენობის ცვლილების დინამიკა იყო შემდეგი: საკონტროლო ჯგუფი → კეთილ-თვისებიანი სიმსივნე → ავთვისებისნი სიმსივნე. მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ კეთილთვისებიანი სიმსივნითა და ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული

ქალების სისხლში თავისუფალი თიროქსინი ყველაზე დიდი რაოდენობით გამოვლინდა რეპროდუქციული ასაკის, შემდგომ მენოპაუზისა და ბოლოს პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალების სისხლში (სურ.75).

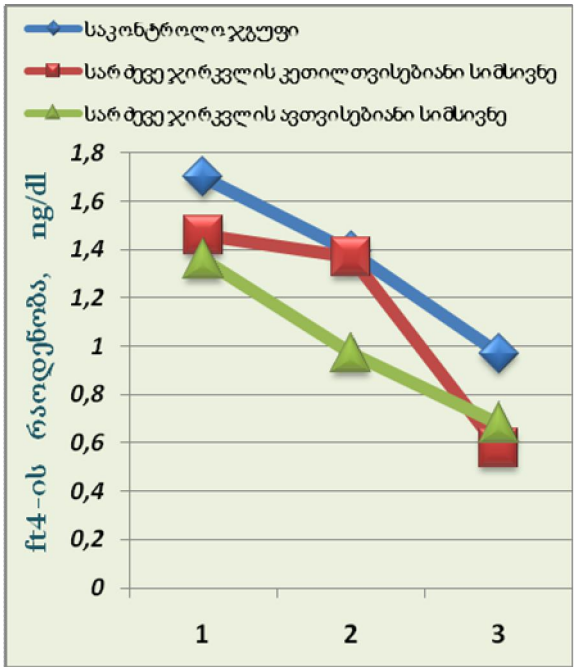
რაც შეეხება თირეოტროპულ ჰორმონს (TSH), ის ყველაზე მაღალი რაოდენობით დაფიქსირდა ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლში. თირეოტროპული ჰორმონის რაოდენობის ცვლილების დინამიკა ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების შემთხვევაში იყო შემდეგი: რეპროდუქციული ასაკის ქალები →პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალები→ მენოპაუზის ასაკის ქალები. რაც შეეხება კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულ ქალებს, თირეოტროპული ჰორმონის რაოდენობის ცვლილების დინამიკა იყო შემდეგი: მენოპაუზის ასაკის, პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალები, რეპროდუქციული ასაკის ქალები. პროლაქტინი ყველაზე დიდი რაოდენობით დაფიქსირდა რეპროდუქციული და მენოპაუზის ასაკის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლში, ხოლო ყველაზე მცირე რაოდენობა დაფიქსირდა პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალების სისხლში (სურ.75)

ამგვარად, თიროქსინის მკვეთრი შემცირება მენოპაუზისა და პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალებში განპირობებული უნდა იყოს აღნიშნული ჰორმონის მაპროდუცირებელი უჯრედების სხვადასხვა სახის დაზიანებით, კერძოდ: იოდის ნაკლებობით, ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადებებით და სხვა (Кандрор 2002). ხოლო თირეოიდული ჰორმონების ნაკლებობა (თიროქსინის პროდუქციის შემცირება) კი უარყოფითი უკუკავშირის მექანიზმით უნდა იწვევდეს თირეოტროპული ჰორმონის (TSH) პროდუქციის გაძლიერებასა და ამ უკანასკნელის რაოდენობის ზრდას სისხლში (Теппермме 1989), რასაც ჩვენი მონაცემებიც ადასტურებენ.

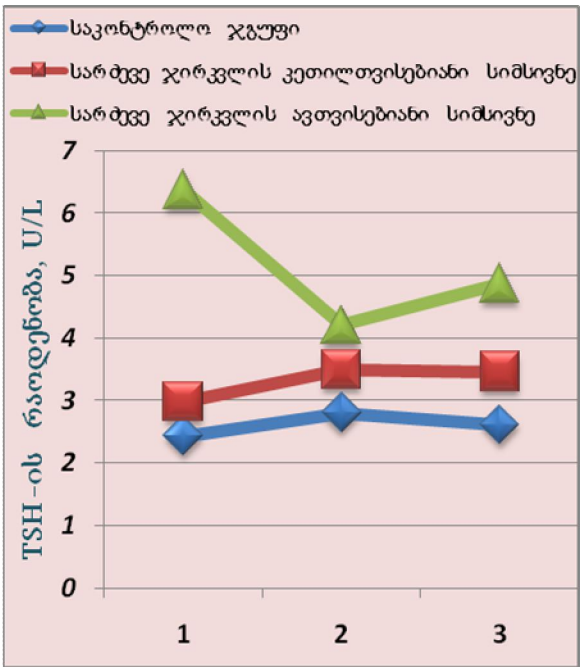
ამგვარად, გამოვლენილ იქნა რეპროდუქციული, მენოპაუზისა და პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალებში ფარისებრი ჯირკვლის გამოხატული ჰიპოფუნქცია. ვარაუდობთ, რომ თიროიდული ჰორმონების (არასასქესო ჰორმონების) აღნიშნული ცვლილება გარკვეულ როლს უნდა ასრულებდეს სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების განვითარებაში.

რაც შეეხება პროლაქტინის რაოდენობის მკვეთრ ზრდას სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებულებში რეპროდუქციულ და მენოპაუზის ასაკის ქალებში განპირობებული უნდა იყოს ფარისებრი ჯირკვლის გამოხატული ჰიპოფუნქციით, რამეთუ, ამ დროს, ერთი მხრივ, ჰიპოთალამუსის თირეოტროპინ - რილიზინგ ჰორმონის გაზრდილი პროდუქცია უარყოფითი უკუკავშირის მექანიზ-მით განაპირობებს, როგორც თირეოტროპული ჰორმონის, ასევე პროლაქტინის სეკ-რეციის ზრდას (Дедов 1985), ხოლო მეორეს მხრივ, თიროქსინის პროდუქციის დაქვეითება უნდა განაპირობებდეს დოფამინის პროდუქციის შემცირებასა და შესაბამისად, პროლაქტინის აქტიურ გამომუშავებას სისხლში (Sherhan 2012).

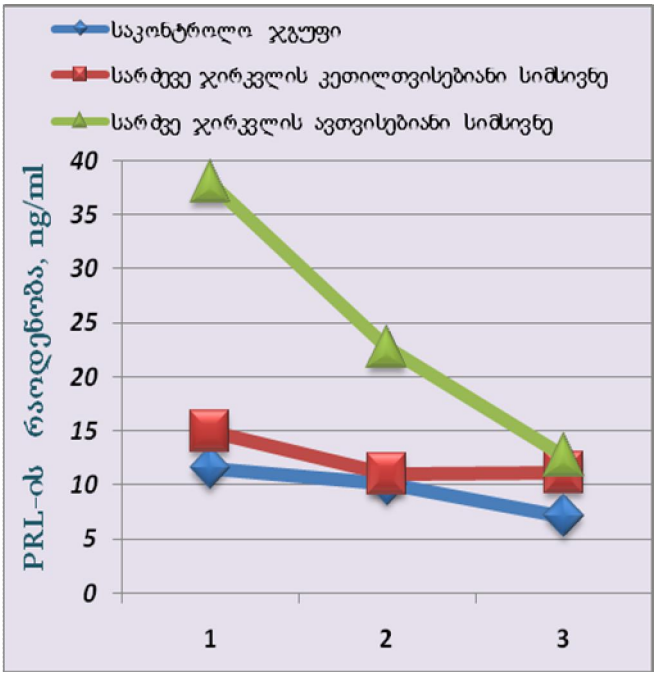
ამგვარად, აჭარის პოპულაციაში, როგორც რეპროდუქციულ, ასევე მენოპაუზის და პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალებში საშვილოსნოს ტანისა და სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულებში გამოვლენილ იქნა ჰორმონული დარღვევების ფართო სპექტრი, რაც უფრო მკვეთრად აისახა ავთვისებიანი სიმ-სივნეების შემთხვევაში. აღნიშნული დარღვევები მოიცავენ, როგორც სასქესო სტეროიდული ჰორმონების, ასევე არასასქესო ჰორმონების რაოდენობრივ ცვლი-ლებებს. ეს უკანასკნელნი კი, თავის მხრივ, დაკავშირებულნი არიან ორგანიზმის რეგულატორული მექანიზმებისა და უჯრედული იმუნიტეტის დათრგუნვასთან (თევდორაძე 2006), რაც ხელს უნდა უწყობდეს ორგანიზმში სიმსივნური პათო-ლოგიების წარმოქმნა-განვითარებას და მათ ფონზე მიმდინარე კომპლექსური ცვლილებების გაღრმავებას.



ა



ბ



გ

სურ.75. აჭარის პოპულაციაში, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში არასასქესო ჰორმონების: თიროქსინის(ა), თირეოტროპული ჰორმონის (ბ), პროლაქტინის (გ) რაოდენობის ცვლილება

1. რეპროდუქციული ასაკი

2. მენოპაუზის პერიოდი

3. პოსტმენოპაუზის პერიოდი

Tavi IV

დასკვნები

საშვილოსნოს ტანისა და სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების ერითროციტური ჯგუფური ანტიგენური სისტემებისა (ABO; Rh-Hr; Kell; MN) და ზოგიერთი კლინიკო-პათოლოგიური მახასიათებლების შესწავლის მიზნით აჭარის პოპულაციაში:

1. გამოვლენილ იქნა **სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავდებულთა ხშირი შემთხვევა საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულებთან შედარებით.** რაც შეეხება საშვილოსნოს ტანისა და სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიან სიმსივნეებს პრიორიტეტი მიენიჭა საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიან სიმსივნეებს.

თავი 3. 1. ნაწ. 1

2. გამოვლენილ იქნა, აჭარის პოპულაციაში **ერითროციტური ჯგუფური ანტიგენური სისტემებდან** ABO სისტემის ოთხივე ფენოტიპური ჯგუფი O(I), A(II), B(III), AB(IV), როგორც საკონტროლო ჯგუფში, ასევე საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებულებში. **საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით** დაავადებულთა სისხლში O(I) ფენოტიპური ჯგუფის გავრცელების სიხშირე იყო ყველაზე მაღალი, ანუ საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნე შესაძლოა ასოცირდეს O(I) ჯგუფთან. რაც შეეხება **საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიან სიმსივნეს,** ეს უკანასკნელი შესაძლოა ასოცირდეს A(II) ფენოტიპურ ჯგუფთან. რაც შეეხება სისხლის B(III) ფენოტიპურ ჯგუფს, ამ ჯგუფის მატარებელ პირებში შემცირებული იყო საშვილოსნოს, როგორც კეთილთვისებიანი, ასევე ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარების რისკი.

3. გამოვლენილ იქნა აჭარის პოპულაციაში **საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით დაავადებული** ქალების სისხლის ABO სისტემის ალელებიდან (r, p, q) p ალელის სიხშირის მატება საშვილოსნოს კეთილთვისებიანი სიმსივნის დროს და

კლება ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულთა შემთხვევაში, რაც იმაზე მიგვანიშნებს, რომ **p ალელის მატარებელი პირები უფრო მეტად უნდა ექვემდებარებოდნენ საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნის განვითარებას.**

4. გამოვლენილ იქნა აჭარის პოპულაციაში:

- **საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით** დაავადებულ ქალებში Rh-Hr სისტემის D და E ანტიგენის გავრცელების გაზრდილი სიხშირე, რაც აღნიშნული ანტიგენების მგრძნობელობაზე მიუთითებს საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეების მიმართ. რაც შეეხება c და e ანტიგენებს ეს უკანასკნელნი შესაძლებელია ნაკლებად ექვემდებარებოდნენ საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეების განვითარებას.
- **საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულ** პოპულაციაში გამოვლენილ იქნა Rh-Hr სისტემის D და e ალელების მაღალი სიხშირე, ხოლო **ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების** სისხლში კი C და E ალელების დაბალი სიხშირე.
- სისხლის Rh-Hr სისტემის გენეტიკური ვარიანტებიდან **საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით** დაავადებულთა შემთხვევაში გამოვლენილ იქნა cc, EE გენეტიკური ვარიანტების გავრცელების შედარებით მაღალი სიხშირე, რაც მათ მგრძნობელობაზე მიუთითებს **საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეების** მიმართ, ხოლო CC, Cc და ee გენეტიკური ვარიანტების გავრცელების შედარებით დაბალი სიხშირე კი, მათ ნაკლებ მგრძნობელობაზე მიუთითებს აღნიშნული სიმსივნეების განვითარების მიმართ.
- სისხლის Rh-Hr სისტემის ფენოტიპებიდან **საკონტროლო ჯგუფში** გამოვლენილ იქნა **9** ფენოტიპური ჯგუფი (CCDEe, CcDEe, CCDee, CeDee, ccDEE, ccDEe, ccDee, Ccddee, და ccddee) მაშინ, როდესაც **საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულ** პოპულაციაში გამოვლენილ იქნა **7** ფენოტიპური ჯგუფი (CcDEe, CCDee, CeDee, ccDEE, ccDEe, ccDee და ccddee), ხოლო **ათვისებიანი სიმსივნის** შემთხვევაში კი **8** ფენოტიპური ჯგუფი (CcDEe, CCDee, CeDee, ccDEE, ccDEe, ccDee, Ccddee და ccddee ფენოტიპები). აღნიშნული ფენოტიპები გავრცელების სხვადასხვა სიხშირით ხასიათდებოდნენ.

- სისხლის Rh-Hr სისტემის **7** ჰაპლოტიპიდან (cde, cdE, Cde, cDe, cDE, CDe, CDE) **საკონტროლო ჯგუფისათვის** დამახასიათებელი აღმოჩნდა **6** ჰაპლოტიპი (cde, Cde, cDe, cDE, CDe, CDE), **საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნით** დაავდებული პოპულაციისათვის **5** ჰაპლოტიპი (cde, cDe, cDE, CDe, CDE), ხოლო **საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით** დაავდებული პოპულაციისათვის კი **4** (cde, cDe, cDE, CDe) ჰაპლოტიპი. აჭარის პოპულაციაში, **საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნის** განვითრების მაღალი რისკით უნდა ხასიათდებოდეს cDe ჰაპლოტიპის მატარებელი პირები. რაც შეეხება CDE და cDE ჰაპლოტიპებს, ისინი მაღალი სიხშირით გვხვდება **საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი სიმსივნით** დაავადებულ ქალთა პოპულაციაში.

5. დადგენილ იქნა, რომ აჭარის პოპულაციაში:
   - **საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით** დაავადებული ქალების უმეტესობა Kell სისტემის K(-) ფენოტიპის მატარებელია, თუმცა შეინიშნებოდა K(+) ფენოტიპის სიხშირის ზრდაც. შესაძლებელია K(+) ფენოტიპის გავრცელების სიხშირის ზრდა საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეების შემთხვევაში მიუთითებდეს მის მაღალ მგრძნობელობაზე აღნიშნული პათოლოგიის მიმართ.
   - გამოვლენილ იქნა Kell სისტემის ალელთა სიხშირიდან q(k) ალელის მაღალი სიხშირე ყველა საკვლევ ჯგუფში p(K) ალელის სიხშირესთან შედარებით. **საშვილოსნოს სიმსივნეებით** დაავადებულთა სისხლში p(K) ალელის სიხშირე, უმნიშვნელოდ, მაგრამ მაინც მატულობდა. როგორც ჩანს, აღნიშნული პათოლოგიით დაავადებული ქალები უფრო ხშირად ატარებენ Kell სისტემის p(K) ალელს.

6. გამოვლენილ იქნა აჭარის პოპულაციაში, ყველა საკვლევ ჯგუფში:
   - სამი ფენოტიპური ჯგუფი: M ($M^+ N^-$); N ($M^- N^+$) და MN ($M^+ N^+$). აღნიშნული ფენოტიპური ჯგუფებიდან ყველაზე მაღალი სიხშირით გამოვლინდა M ფენოტიპური ჯგუფი, რომელიც მცირდებოდა **საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით** დაავადებული ქალების სისხლში. აღნიშნული შემცირება მკვეთრად აისახა **საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით** დაავადებული ქალების სისხლში. რაც შეეხება N ფენოტიპურ ჯგუფს, გამოვლენილ იქნა ამ უკანასკნელის გავრცელების სიხშირის

მატება **საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით** დაავადებული ქალების სისხლში ანუ N ფენოტიპის მატარებელ პირებში მაღალი უნდა იყოს საშვილოსნოს ტანის სიმ-სივნეების განვითარების რისკი. რაც შეეხება M და MN ფენოტიპურ ჯგუფებს, მათი გავრცელების სიხშირე მცირდებოდა დაავადებულ პოპულაციაში.

- გამოვლენილ იქნა **საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებით** დაავადებული ქალების სისხლში MN სისტემის p(M) ალელის სიხშირის მაღალი მაჩვენებელი, q(N) ალელთან შედარებით, თუმცა ადგილი ჰქონდა p(M) ალელის სიხშირის შემ-ცირებასა და q(N) ალელის სიხშირის მატებას საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეების დროს. q(N) ალელის სიხშირის მატება მკვეთრად დაფიქსირდა **ავთვისებიანი სიმსივნით** დაავადებულთა სისხლში.

თავი 3.2 ნაწ. 2

7. დადგენილ იქნა, რომ აჭარის პოპულაციაში:
   - **სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეები** ასო-ცირდება A(II) ფენოტიპურ ჯგუფთან, ხოლო B(III) და AB(IV) ჯგუფის მატარე-ბელ პირებში ნაკლებია სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების განვითარების რისკი.
   - გამოვლენილ იქნა აჭარის პოპულაციაში სარძევე ჯირკვლის, სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის ABO სისტემის ალელთა (r, p, q) სიხშირეები-დან, q ალელის გაზრდილი სიხშირე. შესაძლებელია q ალელის მატარებელი პი-რები უფრო მეტად ექვემდებარებოდნენ სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების განვი-თარებას.
8. გამოვლენილ იქნა აჭარის პოპულაციაში:
   - **სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულებში** სისხლის Rh-Hr სისტემის D, C, E, c და e ანტიგენებიდან D და E ანტიგენების გავრცელების სიხშირის მა-ტება, რაც აღნიშნული ანტიგენების მგრძნობელობაზე მიუთითებს სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების მიმართ.
   - გამოვლენილ იქნა Rh-Hr სისტემის C და E ალელების სიხშირის კლება და D, c და e ალელების სიხშირის მატება სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში, რაც უფრო გამო-ხატულ სახეს იღებდა სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში.

- **სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული** ქალების სისხლში Rh-Hr სისტემის გენეტიკური ვარიანტებიდან გამოვლენილ იქნა cc, EE და Ee გენოტიპების გავრცელების სიხშირის ზრდა, რაც უნდა მიუთითებდეს სარძევე ჯირკვლის მგრძნობელობაზე კეთილთვისებიანი სიმსივნის მიმართ.
- სისხლის Rh-Hr სისტემის ფენოტიპებიდან საკონტროლო ჯგუფში და **სარძევე ჯირკვლის ათვისებიანი სიმსივნით** დაავადებულებში გამოვლენილ იქნა **9** ფენოტიპური ჯგუფი (CCDEe, CcDEe, CCDee, CcDee, ccDEE, ccDEe, ccDee, Ccddee, და ccddee), მაშინ როდესაც **სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნით** დაავადებულ პოპულაციაში გამოვლენილ იქნა **8** ფენოტიპური ჯგუფი (CcDEe, CCDee, CcDee, ccDEE, ccDEe, ccDee და ccddee). სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნეების შეთხვევაში არ დაფიქსირდა Ccddee ფენოტიპი.
- სისხლის Rh-Hr სისტემის ფენოტიპებიდან CcDee, CCDee და ccddee ფენოტიპის მატარებელი პირები ნაკლებად უნდა ექვემდებარებოდნენ **სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის** განვითარებას, ხოლო ccDEe და ccDEE ფენოტიპის მატარებელი პირები კი **სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმისვნეების** განვითარებას.
- გამოვლენილ იქნა **სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით** დაავადებულთა სისხლში Rh-Hr სისტემის **7** ჰაპლოტიპიდან (cde; Cde; cdE; cDe; cDE; Cde; CDE) **6** ჰაპლოტიპი (cdE გარდა), ხოლო **სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივ-ნით** დაავადებული ქალების სისხლში **5** ჰაპლოტიპი (Cde; cdE გარდა). cdE ჰაპლო-ტიპი არ დაფიქსირდა აჭარის პოპულაციის არც საკონტროლო და არც სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა საკვლევ ჯგუფებში. გამოვლენილ იქნა cDe ჰაპლოტიპის გაზრდილი სიხშირე **სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივ-ნის** შემთხვევაში და cDE ჰაპლოტიპის მაღალი სიხშირე **კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში.**

9. გამოვლენილ იქნა აჭარის პოპულაციაში K(+) ფენოტიპის შედარებით მაღალი სიხშირე **სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული** ქალების სისხლში, რაც აღნიშნული ფენოტიპის მიდრეკილებაზე მიუთითებს სარძევე ჯირკვლის სიმსივ-

ნეების მიმართ. აღნიშნული პათოლოგიებით დაავადებულებში შესაბამისად მაღალია იყო p(K) ალელის სიხშირე.

10. დადგენილ იქნა, აჭარის პოპულაციაში, MN სისიტემის ანტიგენებიდან **სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით** დაავადებულებში M ფენოტიპის გავრცელების მაღალი სიხშირე, რაც შეეხება **სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნის** განვითარებას უფრო მეტად უნდა ექვემდებარებოდნენ MN სისტემის N და MN ფენოტიპების მატარებლები.

თავი 3.3. ნაწ. 2

11. გამოვლენილ იქნა აჭარის პოპულაციაში, როგორც საკონტროლო ჯგუფში, ასევე **საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით** დაავადებული ქალების სისხლის ABO სისტემის ოთხივე ფენოტიპური ჯგუფი O(I), A(II), B(III), AB(IV).

რეპროდუქციული ასაკის საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლში, ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფებიდან მაღალი გავრცელების სიხშირით ხასიათდებოდა A(II) ჯგუფი, ხოლო **მენოპაუზისა და პოსტმენოპაუზის ასაკის** ქალების სისხლში კი O(I) ფენოტიპური ჯგუფი. აჭარის პოპულაციაში, **რეპროდუქციული** და **მენოპაუზის** AB(IV) და **პოსტმენოპაუზის ასაკის** B(III) ფენოტიპური ჯგუფის მატარებელი ქალები საშვილოსნოს ტანის ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადების ნაკლები რისკის მატარებლები უნდა იყვნენ.

12. გამოვლენილ იქნა აჭარის პოპულაციაში, **რეპროდუქციული, მენოპაუზისა და პოსტმენოპაუზის** ასაკის, **სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით** დაავადებულ ქალებში სისხლის ABO სისტემის A(II) ფენოტიპური ჯგუფის გავრცელების მაღალი სიხშირე. A(II) ფენოტიპური ჯგუფის **მატარებელი რეპროდუქციული, მენოპაუზის და პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალები, სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნით** დაავადების მაღალი რისკის მატარებლები უნდა იყვნენ. **რეპროდუქციული, მენოპაუზისა და პოსტმენოპაუზის** ასაკის ქალების სისხლის ABO

სისტემის B(III) და AB(IV) ფენოტიპური ჯგუფები ნაკლებ უნდა ექვემდებარე-ბოდნენ სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარებას.

თავი 3.4. ნაწ. 3

13. გამოვლენილ იქნა აჭარის პოპულაციაში **რეპროდუქციული, მენოპაუზისა და პოსტმენოპაუზის ასაკის, საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეებით** დაავადებული ქალების სისხლში სასქესო სტეროიდული ჰორმონების ესტრადიოლის და ტესტოსტერონის რაოდენობის მატება პროგესტერონის შემცი-რების ფონზე. აღნიშნული დისბალანსი განაპირობებს საშვილოსნოს ქსოვილების პროლიფერაციულ სტიმულაციასა და საშვილოსნოს ტანის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარებას.
14. პოსტმენოპაუზის ასაკში, პროგესტერონის რაოდენობის მკვეთრი შემცირება, ტესტოსტერონისა და ესტრადიოლის მატება, გონადოტროპული - მალუთეინიზე-ბელი **(LH)** და ფოლიკულმასტიმულირებელი (FSH) - ჰორმონების რაოდენობის კლება **ასაკობრივი ცვლილებების ფონზე განვითარებული ავთვისებიანი სიმსივ-ნეების განვითარების გენოტოქსიურ მექანიზმზე მიუთითებს.**

თავი 3.5. ნაწ. 4

15. გამოვლენილ იქნა აჭარის პოპულაციაში, **რეპროდუქციული, მენოპაუზისა და პოსტმენოპაუზის ასაკის, სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნეებით** დაავადებულ ქალებში მკვეთრად გამოხატული სასქესო სტეროიდული ჰორმონის ესტრადიოლის რაოდენობის მატება, მკვეთრად შემცირებული პროგესტერონის და ასევე მკეთრად გაზრდილი ტესტოსტერონის რაოდენობის ფონზე. აღნიშნული დისბალანსი განაპირობებს სარძევე ჯირკვლის უჯრედებზე, ესტრადიოლის მიერ, ჭარბ პროლიფერაციულ სტიმულაციას და აღნიშნული ასაკის ქალებში ქმნის სარძევე ჯირვლის ავთვისებიანი სიმსივნის გამოვლენის პირობას.
16. გამოვლენილ იქნა აჭარის პოპულაციაში, როგორც **რეპროდუქციული** ასევე **მენოპაუზისა და პოსტმენოპაუზის ასაკის სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით**

დაავადებულ ქალებში ფარისებრი ჯირკვლის მკვეთრად გამოხატული ჰიპოფუნქცია, რაც დასტურდება სისხლში პროლაქტინის რაოდენობის მკვეთრი მატებით და თავისუფალი თიროქსინის შემცირებით. თიროიდული ჰორმონების (არასასქესო ჰორმონების) აღნიშნული ცვლილება გარკვეულ როლს უნდა ასრულებდეს სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების განვითარებაში.

Tavi V. gamoyenebuli literatura

1. **დიასამიძე... 2003:** დიასამიძე ანზორი, დოლიძე ქეთინო., „ზოგადი გენეტიკა“. ბათუმი.

2. **თევდორაძე 2006**:თევდორაძე თეა., „ჰორმონალური დისბალანსის ფონზე სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში განვითარე ბული პათოლოგიური პროცესების მოლეკულური მექანიზმების ზოგიერთი ასპექტი“. დისერტაცია, ივანე ჯავახიშვილის სახელო-ბის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი.

3. **ტუფინაშვილი 2006:** ტუფინაშვილი თამარ., ,,სისხლის ლიპიდური და ცილო-ვანი ცვლილების შესწავლა საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეების დროს განვითარებული ჰორმონალური დისბალანსის ფონზე”. სადოქტორო დისერტაცია, ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისისსახელმწიფო უნივერსიტეტი.

4. **უჩანეიშვილი 2006:** უჩანეიშვილი სოფიო., “სისხლის ერითროციტების სტრუქ - ტურისა და ფუნქციის ცვლილე ბის შესწავლა სარძევე ჯირკვლის სიმსივნური ზრდის დროს”. სადოქტორო დისერტაცია, ივანე ჯა-ვახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი.

5. **Abobaker ... 2009:**Abobaker SN.,Muhammad KS.,Baqir HS., ,,Incidence of Breast cancer in a Primary Hospital in Relation to ABO Blood Groups System”. *Biohealth Science, Bulletin.,* Vol.. 1, No 2, P. 82 - 85 .

6. **Adamian 2005:**Adamian R.T.,Blood type and rhesus distribution in Armenian women with endometrial carcinoma. *Vopr. Onkol*. Vol.51, No 5, P. 575-576.

7. **Adeyem 2006:**Adeyem A.,Soboyejo O.B.,“Frequency distribution of ABO, RH blood groups and blood genotypes among the cell biology and genetics students of Un-iversity of Lagos, Nigeria, *Afri J. of Biotechnol.*Vol. 5, No 22, P.2062- 65.

8. **Adly ...2006:** Adly L., Hill D., Sherman ME., Sturgeon SR., Fears T., Mies C., Ziegler RG., Hoover RN., Schairer C. „Serum concentrations of estrogens, sex hormone-

binding globulin, and androgens and risk of breast cancer in postmenopausal women". *Int Journal Cancer.* (November 15), Vol. 119, No 10, P. 2402-7.

9. **Ahmed…2009:** Ahmed S.,Thomas G.,Ghoussaini M., Healey CS., Humphreys MK., Platte R., Morrison J., Maranian M., Pooley KA., Luben R., Eccles D., Evans DG, *et al*. Newly discovered breast cancer susceptibility loci on 3p24 and 17q23.2. *Journal of Nat Genet.* Vol. 41, No 5, P.585-90 .

10. **Airid….953:**Aird I.,Bentall H.H., Roberts JA., ,, Arelationship between cancer of stomach and the ABO blood groups". *Br. Med. Journal* **,** Vol**.** 4814, P. 799-801.

11. **Akbas …. 2003:**Akbas F., Aidin M., Cenani A., ,,ABO Blood subgroup allele frequencies in the Turkish population". *Antropologischer Anzeiger*. Vol. 61, No 3, P. 257-60.

12. **Akhta…2003**: Akhta MN., Tayyib A.,Tasneem T., Butt AR.," ABO blood group in patients with peptic ulcer disease: Association with secretor status. *Ann King Edward Med Coll*, Vol. 9, P. 238-240.

13. **Akhund…2001**:Akhund I.A., Alvi I.A.,Ansari A.K., Mughal M.A., Akhund A.A. "A study of relationship of ABO bloop groups with myocardial infarction and angina pectoris". *Journal Ayub Med Coll. Abbottabad*; V ol. 13; P. 25-26.

14. **Akigbe…2009:** Akigbe R.E., Ige S.F., Afolabi A.O., Azeez O.M., Adegunlola GJ., Bamidele J.O., " Prevalence of haemoglobin variants, ABO and Rhesus blood groups in Ladoke Akintola University of Technology, Ogbomosho. Nigeria.*Journal of Trends in Med Res.*, Vol. 4, No 2, P. 24-29.

15. **Alexander 1921:**Alexander W., An inquiry into distribution of the blood groups in patients suffering from malignant disease**.** *Brit Journal Exp Path.* No 2, P**.** 66-70.

16. **Alkout …. 2000:** Alkout A.M., Blackwell C.C., Weir D.M. " Increased inflammatory responses of persons of blood group O to Helicobacter pylori". *Journal of Infect Dis*; Vol. 181, No 1. p. 364-369.

17. **Amin-ud-Din….2004**:Amin-ud-Din M, N. Fazeli, M., Rafiq and S., Malik. Serological study among the municipal employees of Tehran, Iran. "Distribution of ABO and Rh blood groups".*Journal of Haematology.*Vol.204, No 7,502-4.

18. **American Cancer Society 2009:** American Cancer Society . Cancer Facts and Figures. www.cancer.org.

19. **Amundadottir….2009:** Amundadottir L., Kraft P., Stolzenberg Solomon RZ., *et al.*

"Genome-wide association study identifies variants in the ABO locus associ-ated with susceptibility to pancreatic cancer. *Journal Nat Genet,* Vol.41,No 9, P. 986-990.

20. **Anderson ….1984**: Anderson DE, Haas C., "Blood type A and familial breast cancer". *Journal of Cancer,* Vol. 14, No 9, P. 1845-1849.

21. **Anderson …1989:** Anderson A.J., Duguesnoy R.J., Tamainlo P.A. "ABO comparibility and platelate transfusions of alloimmanized red trombocytopenic patients". *Blood.,* Vol. 54. No 4, P. 599.

22. **Anderson 2002:** Anderson E.,"The role of oestrogen and progesterone receptors in human mammary development and tumorigenesis. *Journal of Breast Cancer.* Vol. 4, No 5, P.197-201.

23. **Anees …. 2005:** Anees M and Shabir M., ,,Distribution of ABO and Rh blood groups in Gujrat region", Punjab, Pakistan. Proc. *Pakistan Acad. Sci.* Vol. 42, No 4, P. 233-238.

24. **Anees …. 2007:** Anees M., Aksa J., and Iftikhar H., ,,Distribution of ABO and Rh blood groups in Mandi Bauddin region, Punjab, Pakistan. Proc. Pakistan, *Acad. Sci;* V. 44, No 4, P. 289-294.

25. **Anees ….2011:**Anees M., Javad A., ,,Distribution of ABO and Rh Blood Group Alleles In Sahiwal district of the Punjab, Pakistan". Pakistan, Academy of Sciences.Vol 48, No 1, P. 39-43.

26. **Anstee 2010:** Anestee D.J., The relationship between blood groups and disease. *Journal of Blood;* Vol. 115, No 23. P.4635-4643.

27. **Antoniou …. 2001:** Antoniou A.C., Pharoah P.D., McMullan G., *et al.* ,,Evidence for further breast cancer susceptibility genes in addition to BRCA1 and BRCA2 in a population-based study". *Journal of Genet Epidemiol*; No 1, P. 1–18.

28. **Antoniou …. 2003:**Antoniou A.C., Pharoah P.D., Narod S.A., *et al.* "Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history:a combined analysis of 22 studies. *Am Journal of Hum Genet.* Vol. 72, No 5, P. 1117–1130.

29. **Arcellana…2011:** Arcelliana Anna Elvira S., Guzman Ruth Marian S., Fontanilla Ian Kendrich C., "Distribution of MN blood group types in local popu lations

in Philippines". *Indian Academy of Sciences". Journal of Genetics.* Vol. 90, (Online Resources); P. e90–e93.
[http://www.ias.ac.in/jgenet/OnlineResources/90/e90.pdf]

30. **Arowojolu…2002:** Arowojolu M.O.,Dosmu E.B.,Adingbola T.S., "The relationship between juvenile and non-juvenile periodontitis ABO blood groups and haemoglobin types". *Afr. Journal Med. Sci*. Vol. 31, P. 249–252.
31. **Avent …2000:** Avent N.D., and Reid M.E.,"The Rh blood group systema review". *Journal of Blood* . Vol. 95, P. 375-87.
32. **Bakare 2006:** Bakare M.A., Azeez and J. O., Agbolade., "Gene frequencies of ABO and rhesus blood groups and haemoglobin variants in Ogbomoso, South-West Nigeria". *African Journal of Biotechnology.* Vol. 5, No 3, P. 224-229.
33. **Baker…1989:** Baker S.J., Fearon E.R., Nigro J.M., Hamilton S.R., Preisinger A., C., Jessup J.M., VanTuinen P., Ledbetter D.H., Barker D.F., Nakamura Y., White R., and Vogelstein B., „Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinomas". *Journal of Science* Vol. 244, P. 217–221.
34. **Bayan…2009:** Bayan K., Tuzun Y.,Yilmaz S., Dursun M., and Canoruc F., "Clarifying the relationship between ABO/Rhesus blood group antigens upper and astrointestinal bleeding". *Journal of Dig. Dis. Sci*; Vol. 54, P. 1029-1034.
35. **Baylin… 2002:** Baylin S., Bestor TH., "Altered methylation patterns in cancer cell genomes: cause or consequence?" *Journal of Cancer Cell*. Vol. 1, P. 299-305.
36. **Baylin…2001:** Baylin S.B., Esteller M.R., Rountree, MR., Bachman K.E., Schuebel K., herman J.G., "Aberrant patterns of DNM methylation chromatin formation and gene expresssion in cancer. *Journal of Human Genetic*. Vol.8, P, 687-692.
37. **Baranowska-Bosiacka…2004:** Baranowska- Bosiacka I., Hlynczak AJ., Machalinski B., "The impact of lead ions on metabolism of erythrocytes". *Journal of Toxicol.* Vol. 128, P.181-189.
38. **Ben…. 2010:** Ben Q., Wang K., Yuan K., et al. "Pancreatic cancer incidence and outcome in relation to ABO blood groups among Han patients:chinese a case-control study. *Int J Cancer.*
39. **Bender …2011:** Bender David., Thomas Buekers., Kimberly K., Leslie., "Hormones and

Receptors in Endometrial Cancer". *Proceedings in Obstetrics and Gynecology*. Vol. 2, No 1 (July), P.1-25.

40. **Bernstein 1993:**Bernstein L., Ross R.K., "Endogenous hormones and breast cancer risk". *Epidemiologic Reviews.* Vol. 15, P.48-65.

41. **Berges …. 1989:** Berges SA., Young NA., Edberg SC., "Relationship Between infectious disease and Human blood Type". *Eur Journal Clin. Microbiol Infect Dis.* Vol. 8, P. 681-689.

42. **Bergstrom… 2001:** Bergström A., Pisani P., Tenet V., *et al*. "Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe". *Int Journal of Cancer*. Vol. 91, No 3, P. 421-30.

43. **Biswas ...2008:** Biswas J., Islam M.A., Rudra S., Haque M.A., Bhuiyan Z.R., Husain M., Mamun A.A., „Relationship between blood groups and coronary artery disease". *Journal of Mymensingh Med*. Vol. 17, No 2, P.S22-7.

44. **Blood cell**. [http://en.wikipedia.org/wiki/Blood_cell].

45. **Bloodbook 2005:**Com.Racial and Ethnic Distribution of ABO Blood Types Cited 15March.

46. **Blumenfeld…2004:**Blumenfeld O.O., Patnaik S.K., "Allelic genes of blood group antigens:a source of human mutations and cSNPs documented in the Blood Group Antigen Gene Mutation Database". *Journal of Hum Mutat*. Vol.23, P. 8–16.

47. **Boice 2006:** Boice J.D., Ionizing radiation. In: Schottenfeld D., Fraumeni J., editors. "Cancer epidemiology and prevention". 3rd ed. New York: *Oxford University Press.* P. 259–93.

48. **Boyle…2003**:Boyle P., Autier P., Bartelink H., *et al*. ,,European Code Against Cancer and scientific justification: third version". *Ann Oncol*. Vol. 14, P. 973–1005.

49. **Boyle … 2004:** Boyle P., Gray N., Henningfield J., Seffrin J., Zatonski W., "Tobacco and Health": science and policy. Oxford, *Oxford University Press.*

50. **Boffetta…2006:** Boffetta P., Hashibe M., "Alcohol and cancer". *Journal of Lancet Oncol.* Vol. 7, P. 149–156 [doi: 10.1016/S1470-2045(06)70577-0].

51. **Brand…2002:** Brand Alison, Josée Dubuc-Lissoir, Montreal, Que, Thomas G, Ehlen, Marie Plante *et al.* "Diagnosis of Endometrial Cancer in Women with Abnormal Vaginal Bleeding". Sogcclinical alpracticeguidel ines. (February), No 86.

52. **Brisken 2010:** Brisken Cathrin and O'Malley Bert., "Hormone Action in the Mammary

Gland". *Journal of Cold Spring Harb Perspect Biology.* [doi: 10.1101/cshperspect.a003178].

53. **Broeks…2011:** Broeks A., Schmidt M.K., Sherman M.E., Couch F.J., Hopper J.L., Dite G.S., Apicella C., Smith L.D., Hammet F., Southey M.C.,Van 't Veer L.J., de Groot R., Smit V.T., Fasching P.A., *et al.* "Low penetrance breast cancer susceptibility loci are associated with specific breast tumor subtypes: findings from the Breast Cancer Association Consortium". *Journal of Humen Molecular Genetic.* 15; Vol. 20, No 16 *(*August), P. 3289-303. [doi: 10.1093/hmg/ddr228. Epub 2011 May 19].

54. **Bruce** 2002: Bruce Alberts., "Molecular biology of call". P. 3344-3389.

55. **Canonico …2008:** Canonico M., Olie V., Carcaillon L., *et al.* "Synergism between non-O blood group and oral estrogen in the risk of venous thromboembolism among postmenopausal women". The ESTHER study. *Journa of Thromb Haemost*. Vol. 99, No 1,P. 246- 248.

56. **Calenda…2006:** Calenda G., Peng J., Redman C.M., Sha Q., Wu X., and Lee S., Identification of two new members, XPLAC and XTES, of the XK family." *Journal of Gene***.** Vol. 370, P.6-16.

57. **Calle…2004:** Calle E.E., Kaaks R., "Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms". *Journal of Nature Reviews Cancer.* Vol. 8 P. 579-91.

58. **Cantor ….2006:** Canton K.P., Ward M.H.,Moore LE, Lubin JH..,"Water contaminants. In: Schottenfeld D.,Fraumeni J., editors. Cancer epidemiology and prev ention. 3rd ed. New York: *Oxford University Press*;. P. 382–404.

59. **Caporaso 2006:** Caporaso N.E., „Genetic modifiers of cancer risk". In: Schottenfeld D., Fraumeni J., editors. Cancer epidemiology and prevention. 3rd ed. New York: *Oxford University Press*. P. 577–600.

60. **Carpeggiani…2010:** Carpeggiani C., Coceani M., Landi P., Michelassi C., Abbate A., "ABO blood group alleles: A risk factor for coronary artery disease. *An angiographic study". Journal of Atherosclerosis.* Vol. 211, P.461–6.

61. **Carvalho….2010:** Carvalho D.B., L.C. de Matto., W.C.,Souza-Neiras, C.R., Bonini-Domi. *et al.* ,, Frequency of ABO blood group system polymorphisms in Plasmodium falciparum malaria patients and blood donors from the Brazilian Amazon region". *Journal of Genetics and Molecular Research,*

Vol. 9, (10 May), No 3, P.1443-1449

62. **Chang 1957:** Chang T.M.S., "Hemoglobin Corpuscles. Report of a research project for Honours Physiology, Medical Library, McGill University. Also reprinted 1988 as part of "30 thanniversary in Artificial Red Blood Cells Research." *Journal of Biomaterials, Artificial Cells and Artificial Organs.* Vol. 16, P.1-9.

63. **Chasis…1989:**Chasis J.A., Prenant M., Leung A., Mohandas N., "Membrane assembly an remodeling during reticulocyte maturation". *Journal of Blood.* Vol. 74, No 3, P.1112–1120.

64. **Chester….2001:**Chester M.A.,Olsson M.L., ,,ABO blood group gene -A locus of Conside rable genetic diversity". *Transfus. Med. Rev*. Vol. 11, P. 295-313.

65. **Chiaroni…2006:**Chiaroni J., Dettori I., Ferrera V., *et al.* "HLA-DRB1 polymorphism is associated with Kell immunisation. *Br J Haematol.* Vol.132, No 3, P. 374-378.

66. **Chlebowski …2009**:Chlebowski R.T., Kuller L.H., Prentice R.L., Stefanick M.L., Man son JE., Gass M., *et al.* "Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women". *Engl J Med*. (Feb 5), Vol. 60, No 6, P. 573-87.

67. **Chlebowski…2010:**Chlebowski RT., Anderson GL, Gass M, *et al*. "Estrogen plus proges tin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA.* Vol.304, No 15, P. 1684-92.

68. **Chlebowski…2012:** Chlebowski Rowan T., Anne McTiernan, Jean Wactawski-Wende, JoAnn E., Manson., Aaron K., Aragaki, Thomas Rohan., Eli ., Virginia G., Kaklamani,, ara Vitolins., Robert Wallace., Marc Gunter., Lawrence S., Phillips., Howard Strickler., Karen Margolis and David M., Euhus., "Diabetes, Metformin, and Breast Cancer in Postmenopausal Women". *Journal of clinical oncology.* [doi: 10.1200/JCO.2011. 39.7505 JCO June 11, 2012 JCO.2011.39.7505].

69. **Chen…2006:** Chen Y.H., Lee M.J., Chang H.H., Hung P.F., Kao Y.H., "17 beta-estradiol stimulates resistin gene expression in 3T3-L1 adipocytesvia the estrogen receptor, extracellularly regulated kinase, and CCAAT/enhancer binding protein-alpha pathways". *Journal of Endocrinology.* Vol. 147, No 9, P. 4496-504.

70. **Christine.…2007:**Christine M.,Cserti and Walter H.,Dzik.,"The ABO blood group system and Plasmodium falciparum malaria. Washington. *The American Society of Hematology*. Vol. 110, P. 2250-2258.

71. **Christine….2011:**Christine M., Cserti and Walter H. Dzik. ,,The ABO blood group system and Plasmodium Palciparum malaria". Vol. 110, No 7. P. 2250-2258.

72. **Clevenger....2003:**Clevenger CV, Furth PA, Hankinson SE,Schuler LA., „The role of pro-lactin in mammary carcinoma". *Endocr*. No 24, P. 1–27.

73. **Clarke…1959:**Clarke, C.A., "Distribution of ABO blood groups and the secretor status in duodenal ulcer families". *Gastroenterologia*. Vol. 92, P. 99-103.

74. **Clausen: 1985:** Clausen H., Levery S.B., Nudelman E., Tsuchiya S., Hakomori S., *et al*. Repetitive A epitope (type 3 chain A) defined by Blood Group A1-specific monoclonal antibody TH-1:chemical basis of qualitative A1 and A2 distinc tion. *Proc Natl Acad Sci.* Vol. 82, P.1199-1203.

75. **Cohen 1982:** Cohen W.D., "The cytomorphic system of anucleate non-mammalian erythrocytes". *Journal of Protoplasma*. 113.

76. **Coombs …1946**: Coombs R. R.A., Mourant A.E., Race R.R., "In vivo isosensitization of red cells in babies with hemolytic disease". *Journal of Lancet* .Vol.1, P. 264-266.

77. **Costantini…1990:**Costantini M., Fassio T., Canobbio L., *et al.* ,,Role of blood groups as prognostic factors in primary breast cancer. *Journal of Oncology*. Vol. 47, No 4, P.308-12**.**

78. **Costello 2001:**Costello J.F., "Methylation matters". *Journal of Med Genetics.* Vol. 38, P. 285-303.

79. **Costello 2003:**Costello J.F.,"DNA methylation in brain development and gliomagenesis". *Front Biosci.* Vol. 8, No S175-S184.

80. **Cserti 2007:** Cserti CM., Dzik WH., "The ABO blood group system and Plasmodium falciparum malaria". *Blood*. Vol.110, P. 7, P. 2250–8.

81. **D'Adamo 2001:** D'Adamo P.J., "Eat right 4 your type". *New York Putnam.*

82. **D'Adamo…2002:**D'Adamo P.J., Whitney C., "eat 4 your type". Complete blood type encyclopedia. *New York*. Berkley Publishing Group.

83. **D'Alessio 2006:** D'Alessio A.C., and Szyf M., "Epigenetic tete-a-tete: the bilateral relationship between chromatin modifications and DNA methylation".

Biochem Cell Bio . Vol. 84, P.463–476.

84. **Daniels 2002:** Daniels G., ,,Human blood groups".Blackwell Scientific, Oxford, Uited Kingdom. P.1.

85. **Daniels…2004:** Daniels G.L, Fletcher A., Garratty G., Henry S., Jorgensen J., Judd W.J., Levene C., Lomas-Francis C., Moulds J.J., Moulds J.M., Moulds M., Overbeeke M., Reid M.E., Rouger P., Scott M., Sistonen P., Smart E., Tani Y.,Wendel S., Zelinski T. "International Society of Blood Transfusion. Blood group terminology 2004, from the International Society of Blood Transfusion committee on terminology for red cell surface antigens". *Journal of Vox Sang* . Vol. 87, P. 304-316.

86. **Daniels…2004:** Daniels P.M., Singal R., ,,DNA methylation and cancer". *Journal of Clin Oncol.* Vol.22, P. 4632-42.

87. **Daniels 2005:** Daniels Geof., "The molecular genetics of blood group polymorphism. *Transplan Immunology.*Vol.14, P.143-153.

88. **Daniels 2006:** Daniels G., ,,Structure and function of red cell surface antigens". *Journal compilation. ISBT Series.* No 1, P. 3–8;

89. **Davison ...2005:** Davison SL., Bell R., Donath S., Montalto JG., Davis SR., "Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism,* Vol. *90*, No 7,P.3847.

90. **Dede…2010:**Dede S. Didem S., Aksoy Sercan., Dizdar Omer., Cerci Pamir., Gullu Ibrahim. Ozisik Yavuz.,Althundag Kadri., " Blood ABO groups and risk of Breast cancer".(November); *Journal of Medical Oncology*; [DOI 10.1007/s12032-009-9346-1];

91. **Debelsteen…2005:** Debelsteen E., Gao S., "ABO blood-group antigens in oral cancer". *Journal of Den Res (Elsveier*), Vol. 84, No 1 (Jenuary), P. 21-8.

92. **Dean 2005:** Dean L., "Chapter 5: The ABO blood group. "Blood Groups and Red Cell Antigens. *Retrieved 2007-03-24.*

93. **Denise 2005:** Denise Harmening., ,,Modern Blood Banking and Transfusion Practices". 5th edition; P.175-180. [www. Amazon.com/Modern-Banking-Transfusion-Practices/dp/0803612486].

94. **Denomme 2004:**Denomme Gregory A., ,,The structure and function of the molecules that carry human red blood cell and platelet antigens". *Transfus Med Rev.* Toronto, Ontario, Canada. Vol. 18, No 3, P.203-231.

95. **Demir…2007:** Dmir T., A. Tezel, R. Orbak, A. Eltas, C. Kara, and F. Kavrut, "The effect of ABO blood types on periodontal status," *European Journal of Dentistry*, Vol. 1, No. 3, P. 139–143.

96. **Desrichard…2011:**Desrichard Alexis.,Yannick Bidet.,Nancy Uhrham mer and Y., ves-Jean Bignon., ,,CHEK2 contribution to hereditary breast cancer in non-BRCA families". *Journal of Breast Cancer Research*. France. Vol. 13, No 6, P. R119.

97. **Dewhirst …2003:** Dewhirist MW.,Lora-Michiels M., Viglianti BL., Dewey WC., Repacholi M., "Carcinogenic effects of hyperthermia". *Int J Hyperthermia*. Vol. 19, P. 236–251. [http://breast-cancerresearch.com/content/13/6/R119].

98. **De Vos…2005:**Vos M., Hayward B., Bonthron DT., Sheridan E., " Phenotype assotiated with recessively inherited mutations in DNA mismatch repair (MMR) genes". *Journal of Biochem Soc Trans*. Vol. 33, P. 718-720.

99. **Diguid…1990**: Diguid J. K.M., Bromilow I.M., "Haemolytic desease of the newborn due to anti-K". *Journal of Vox Sang*. Vol. 58. No 1. P.69.

100.**Dimitrakakis…2003:** Dimitrakakis C., Zhou J., *et al.* "A physiologic role for testosterone in limiting estrogenic stimulation of the breast. *Menopause"*. Jul-Aug; Vol. 10, No 4, P. 292-8.

101.**Dimitrakakis…2010:** Dimitrakakis Constantine, David Zava, Spyros Marinopoulos, Alexandra Tsigginou, Aris Antsaklis, Rebecca Glaser., "Low salivary testosterone levels in patients with breast cancer". *Journal of BMC Cancer*. Vol. 10, P. 547.

102.**Doll… 2005:** Doll R., Peto R., Boreham J et al. "Mortality from cancer in relation to smoking: 50 years observations on British doctors". *Br J Cancer*; Vol. 92, No. 3, P. 426-9.

103.**Duhm 1978:** Duhm J.,Gerlach E., "Metabolism and function of 2,3 DPC in red blood cells.- In: The human red cell in vitro /ED". by T.J., Creenwalt, G.A., Jamieson - Grune and stratton, *New York, London*, P. 111-148.

104.**Easton 2002:** Easton Douglas F., ,,Familial risks of breast cancer". Cambridge, UK**.** *Breast Cancer Res*. Vol. 4, No**.**5, P. 179-81.

105.**Easton 2007:** Easton D.F., Pooley K.A.,"Dunning A.M. *et al.* "Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility*"*. *Journal of Nature*. Vol. 447, No 7148,P. 1087-1093.

106.**Edgren….2010:** Edgren G., Hjalgrim H., Rostgaard K., *et al.* „Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type:a cohort study". *Am J. Epidemiol, Sweden.* Vol.172, No.11, P.1280-1285.

107.**Eeles….2004:** Eeles R.A., Easton D.R. Porder B.A.J. Eng C., „Genetic Predisposition to Cancer Second edition". A member of the Hodder Headline Group, London P.248-275.

108.**Elenbaas…2013:** Elenbaas Brian., Spirio., Lisa Koerner Frederick. , Fleming Mark D., Zimonjic Drazen B., Donaher oana Liu, Popescu icholas C. , Hahn William C., and Robert Weinberg., "Human breast cancer cells generated by oncogenic transformation of primary mammary epithelial cells" *Journal of Genes and development* (February), *Vol.*27, No 4. *critical* School, Hancover, Germany. Vol. 45, No 6, P. 960-968.

109.**Eliassen…2006:**Eliassen A.H., Missmer S.A., Tworoger S.S., *et al*."Endogeneus steroid hormones concentrations and risk of breast cancer: Does the assotiation vary bythe women's predicted breast cancer risk?".*Journal of Clin.Oncology.* Vol. 24. P. 1823-1830.

110. **Eliassen…2007:** Eliassen AH., Tworoger SS., Hankinson SE., „Reproductive factors and family history of breast cancer in relation to plasma prolactin levels in premenopausal and postmenopausal women". *Int J. Cancer*. Harvard Medical School, Boston, USA, Vol.120, No 7, P. 1536 – 1541.

111.**Elizabeth …2005:** Elizabeth G.Snyderwine ., "Carcinogenesis". Vol.26, No.4, P.763-769.

112. **English…2001:** English M.A., Stewart, P.M. and Hewison, M. Estrogen metabolism and malignancy: analysis of the expression and function of 17 beta-hydroxyste roid dehydrogenases in colonic cancer. *Mol Cell Endocrinol.* Vol. 171, No 53.

113.**Enosolease 2008:** Enosolease ME., Bazuaye GN., "Distribution of ABO and Rh-D blood groups in the Benin area of Niger-Delta" *Implication for regional blood transfusion. Asian Journal Transfus Sci.* (January), Vol. 2, P.1, P.3-5. doi: [10.4103/0973-6247.39502].

114.**Espen…2012:** Espen E.,Spangenburg., Lindsay M., Wohlers, Ana P., ValenciaDisclosures "Metabolic Dysfunction Under Reduced Estrogen Levels Looking to Exercise for Prevention". *Journal of Exerc Sport Sci Rev*. Vol.40, No 4,

P. 195-203.

115. **Eyre….2004:** Eyre Harmon., Kahn Richard., Robertson Rose Marie., ,,Preventing cancer, cardiovascular disease, and diabetes: a common agenda for the American Cancer Society, the American Diabetes Association, and the American Heart Association".*CA Cancer J Clin, Diabets Care.* Vol.27,No 7.

116. **Fair….2007:** Fair Alecia Malin., Dai Qu, Shu XO, Charles E. Mattews, Herbert Yu, Fan Jin.,Yu-Tang Gao, Wei Zheng., ,,Energy balance, insulin resistance biomarkers, and breast cancer risk". *Cancer Detect Prev (Author Manuscript),* Vol. 31, No 3, (23 July), P. 214-219.

117. **Falck….2001:** Falck J, Mailand N, Syljuasen RG,et al. ,,The ATM-Chk2-Cdc25A Checkpoint pathway guards against radioresistant DNA synthesis". Institute of Cancer Biology, Danish Cancer Society, Copenhagen, Denmark. *Nature* (12 April). Vol. 41, No 6830, P. 842–847.

118. **Falusi 2000:** Falusi A. G., "Distribution of ABO and Rhesus genes in Nigeria. African *Journal of Medicine and Medical Sciences.* Vol. 29, P. 23-26.

119. **Fauci…2008:** Fauci Braunwald., Caspear., Hauser., Longo., Jameson., *et al.* "Transfusion biology and therapy".1 7th ed, Vol.1.USA:*McGraw-Hill's press;* p. 708

120. **Faupel-Badger….2010:** Faupel-Badger JM.,Sherman MEGarcia-Closas, M.,, Gaudet MM., Fal RT., Andaya RM., Pfeiffer XR., Yang, J Lissowska, LA Brinton, B Peplonska BK Vonderhaar and JD Figueroa., ,,Prolactin serum levels and breast cancer : relationship s with risk factors and tumour characteristic s among pre- and postmenopausal women in a population n-based case – control study from Poland". *British Journal of Cancer.* Vol. 103, No 7 (24 August), USA (UK), P. 1097 – 1102.

121. **Feinberg…2004:** Feiberg AP., Tycko B., "The history of cancer epigenetics". *Nat. Rev Cancer.* Vol.4, P. 143-153;

122. **Feinberg 2005:** Feinberg AP.,Cancer epigenetics is no Mickey Mous". *Journal of Cancer cell.* Vol. 8, P. 267-268.

123. **Ferguson…2000:** Ferguson AT., Evron E., Umbricht CB., Pandita TK., Chan TA., *et al.* "High frequency of hypermethylation at the14–3-3 sigma locus leads to gene silencing".

124.**Flegel…2006:**Flegel W.A.,"How I manage donors and patients with a weak D phenotype". *Curr Opin Hematol.* Vol. 13, P.476–83.

125.**Flegel 2007:**Flegel Willy A., "The genetics of the Rhesus blood group system".Vol. 5, No 5 (April) P.50-57 [www.bloodtransfusion.it].

126.**Fidaner…2007:**Fidaner C., Eser S.Y., Parkin DM., Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry". *Eur J Cancer.* Vol. 37, P.83–92.

127.**Foder…1981:**Foder B., Scharft O., "Deacrease of a pparent calmodulin affinity of Erythrocyte (Ca 2++ Mg2+) ATP-ase at low Ca 2+ concentration- Biochim". *Biophys Acta.* Vol. 649, P. 367-376.

128.**Freedman 1983:**Freedman I.C.,"Membrane potential asseciated with cainduced K conductance in human red blood cells". *Journal of Membr Biol.* Vol. 81, No 1-2, P.59-79.

129.**Friberg…2007:** Friberg E., Orsini N., Mantzoros CS., Wolk A., "Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis". *Journal of Diabetologia.* Vol. 50, P. 1365–74.

130.**Fry 2008:** Fry A.E., Griffiths M.J.,Auburn S, et al. "Common variation in the ABO glycosyl Transferase is associated with susceptibility to severe Plasmodium falcipa rum malaria". *Hum Mol Genet.* Vol. 17, P.567–576.

131.**Fukuda…2002:** Fukuda M., ,,Roles of mucin-type O-glycans in cell adhesion". *Biochim Biophys Acta.* Vol. 1573, P. 394–405.

132.**Gao…2004:** Gao Shan Shan, Jesper Worm, Per Guldberg, Hans Eiberg, Annelise Krogdahl, Chung-Ji Liu, Jesper Reibel and Erik Dabelsteen. "Genetic and epigenetic alterations of the blood group ABO genes in oral soquamouscelcarcinoma". *Int J Cancer.* Vol. 109, P. 230–237.

133.**Garcia-Closas**…2002: Garcia-Closas M., Herbstman J., Schiffman M., Glass A., Dorgan JF., "Relationship between serum hormone concentrations, reproductive history, alcohol consumption and genetic polymorphisms in premenopausal women". *Int Journal Cancer.* Vol. 102, No 2, P. 172-178.

134.**Garg…2012:** Garg Priyanka., Kumar Jayant., Choudhary Raghuveer., CHawla VK., "Assotiation Between ABO Blood Groups and Mycardial Infarction In City Of India". *Journal of Bangladesh Soc Physiol.* Vol. 7, No 1, P. 13-17.

135. **Garratty 2004:** Garratty G., Glynn S.A., McEntire R., "ABO and Rh(D) phenotype Frequencies of different racial/ethnic groups in the United States". *Transfusion.* Vol. 44, P.703–6.

136.**Garratty 2005:**Garrety G., ,,Do we need to be more concerned about weak D antigens?". *Journal of Transfusion.* Vol. 45, P.1547–51.

137.**Garetty 2005:**Garety G., ,,Relationship of blood groups to disease: do blood groups antigens have a biological role". Mex Seguro. Sauthern California. *Rev Med Inst.* Vol. 43. No 1, P. S113-S120.

138.**Gates…2011:**Gates M.A., Xu M, Chen W.Y., *et al.* "ABO blood group and breast cancer incidence and survival". *Int Journal Cancer* [1. doi: 10.1002/ijc.2622].

139.**Gaudet … 2003**:Gaudet F.,Hodgson J.G.,Eden A., Jackson-Grusby L., Dausman J., *et al.* Induction of tumors in mice by genomic hypomethylation. *Journal of Science.*P.489–492.

140.**Giblett …1982:** Giblett E.R., Anderson J.E., Cohen F., "Adensine deaminase deficiency in two patients with severely impuired cellular immunity". Vol. 2, P. 1068.

141.**Goessl….2002:** Goessl C., Muller, M., Straub B., and Miller, K., " DNA alterations in body fluids as molecu-lar tumor markers for urological malignancies". *Journal of Europian Urology.* Vol. 41, P. 668–676.

142.**Cramer 1992:** Cramer D., "Epidemiology of myomas" Seminars in Reprod. *Journal of Endocrinol.* 1992. No10. P.320-324.

143.**Gram…2005:** Gram IT., Braaten T., Terry PD.,"Breast cancer risk among women who start

144.**Gray…1983:** Gray L., Kleema J.E., "Differential binding of IgG and IgD and IgI Cantoantibodies to red blood cells". *Brit J Haematol.* Vol. 55, No 2.

145. **Graziano…1997:**Graziano S.L., Tatum A.H., Gonchoroff N.J., Newman N.B., Kohman L.J., "Blood group antigen A and flow cytometric analysis in resected early-stage non-small cell lung cancer".*Clin Cancer Res.*Vol. 3, No 1(Jan), P. 87-93.

146.**Grimm…2002:** Grimm S.L., Seagroves T.N., Kabotyanski E.B., Hovey R.C., Vonderhaar B.K., Lydon J.P., Miyoshi K., Hennighausen L., Ormandy C.J., Lee A.V., *et al.* "Disruption of steroid and prolactin receptor patterning in the mammary gland correlates with a block in lobuloalveolar development". *Mol Endocrinol* Vol.16, P. 2675–2691.

147.**Guleria…2005:** Guleria K., Pal Singh H., Kaur H. and sambyal V., "ABO blood groups in

Gastrointestinal tract (GIT) and Breast Carcinoma Patients. India". *Journal of Anthropologist.* Vol. 7, No 3, P.189-192.

148.**Gutierrez 2001:** Gutierrez J.B., and Salsamendi A.L., Fundamientos de ciência toxicological". Diaz de Santos, Madrid, p. 155–177.

149.**Guzman…. 2009:** Guzman Ruth Marian S., Ricardo Noel R., Gervasio, Ian Kendrich C., Fontanilla, Ernelea P. Cao., "Frequency distribution of blood groups ABO, MN and Rh factor in Philippine cosmopolitan, regional and the national populations".*Journal of Sciense Diliman*.. Vol. 21, P. 43–49.

150.**Ha...2007:** Mina., Kiyohiko Mabuchi., Alice J. Sigurdson., D. Michal Freedman.,Martha S. Linet.,Michele Morin Doody1 and Michael Hauptmann., "Smoking Cigarettes before First Childbirth and Risk of Breast Cancer". *Am J Epidemiol*. Vol. 166, No 1, P. 55-61.doi: 10.1093/aje/kwm045First published online: April 9, 2007ю

151.**Hahlin 1990:** Hahlin M. *et al.* Humen Reproduction". Vol. 5, P. 622-626.

152.**Hakomori…1999:** Hakomori S.,"Antigen structure and genetic basis of histo-blood groups A, B and O: their changes associated with human cancer". J*ournal of Biochim Biophys Acta;* Vol. 1473, P. 247–266

153.**Hakomori…2002:** Hakomori S., "Glycosylation defining cancer malignancy: new wine in an old bottle".*Journal of Proc Natl Acad Sci*. USA Vol. 99, P.10231–10233.

154. **Hakomori…2002:**Hakomor S., Handa K.,Glycosphingolipid-dependent cross-talk between glycosynapses interfacing tumor cells with their host cells: essential basis to define tumor malignancy". *Journal FEBS Lett.* Vol. 531, P. 88–92.

155.**Hakomori…2003:**Hakomori S., "Structure, organization, and function of Glycosphingo-ipids in membrane". *Journal of Curr Opin Hematol*. No. 10, P.16–24.

156.**Hale…2002:** Hale G.E., Hughes C.L., Cline J.M., "Endometrial cancer: hormonal factors, the perimenopausal "window of risk,"and isoflavones". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabisism.* Vol. 87, No 1, P.3-15.

157.**Hall…1991:** Hall MJ, Lee MK, Newman B, *et al.* "Linkage of early-onsetfamilial breast cancer to chromosome 17q21". *Journal of Science*. Vol.250, P.1684–1689.

158.**Hayat…2007:**Hayat M.A.," Methods of Cancer Diagnosis,Therapy, and Prognosis".Vol. 1.

159.**Hayat…2008:** Hayat M.A., "Methods of Cancer Diagnosis, Therapy, and Prognosis". Kean University, Union, NJ,USA. Vol. 2. [www.springer.com/series/8172].

160.**Hecht …2003:**Hecht S.S., “Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer”. *Nature Reviews Cancer.* Vol.3, No 10 (October), P.733-44.

161.**Henderson...1988:** Henderson B.E., *et al.* “Estrogens as a cause of human cancer”. *Cancer Research.* Vol. 48, P. 246-253.

162.**Henderson….1993:**Henderson J.,Segroatt V.,Goldacre M.,“Ovarian cancer and ABO blood groups”. *Journal of Epidemiol Community Health.*Vol. 47,No 4, P.287-289.

163.**Henderson…2000:**Henderson B.E., Feigelson H.S.,“Hormonal carcinogenesis”. *Carcinogenesis.* Vol. 21, P.427- 433

164.**Hinshelwood 2001:**Hinshelwood M.M., Mendelson C.R., “Tissue-specific expression of the human CYP19 (aromatase) gene in ovary and adipose tissue of transge nicmice”. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biollogy.* Vol.79, No 1-5 (Dec), P.193-201.

165.**Holdsworth…1985:**Holdsworth P.J., Thorogood J., Benson E.A, Clayden A.D.“Blood gro-gup as a prognostic indicator in breast cancer”. *Journal of British Medical.* Vol. 290 (2 March), P. 671-3.

166.**Hofling…2007:** Hofling M., Hirschberg A.L., Skoog L., Tani E., Hägerström T, von Schoultz B., “Testosterone inhibits estrogen/progestogen-induced breast cell proliferation in postmenopausal women”. *Menopause.* Vol.14, No 2, P.183-90.

167. **Holmes…2004:** Michelle D. and Willett Walter C ¨ “Does diet affect breast cancer risk?” *Breast Cancer Research.*Vol. 6, No 4, P. 170–178. [doi: 10.1186/bcr909 PMCID: PMC468678] Published online 2004 June 17.

168.**Hoogerbrugge…2003:** Hoogerbrugge N., Bult P., de Widt-Levert L.M., Beexn L.V., Kiemeney LA., Ligtenberg M.J., Massuger L.F., Boetes C., Manders P., and Brunner H.G., “High prevalence of pre-malignant lesions in prophylactically removed breasts from women at heredi-tary risk for breast cancer”. *Journal of Clinical Oncology.*Vol. 21, P.41–45.

169. **Hoogerbrugge.... 2006:** Hoogerbrugge N., Bult, P., Bonenkamp, J.J., Ligtenberg M.J., Kiemeney L.A., de Hullu J.A., Boetes C., Niermeijer M.F. and Brunner H.G., ”Numerous high-risk epithelial lesions in familial breast cancer”. *Journal of Europian Journal Cancer.* Vol. 42, P. 2492– 2498.

170. **Hosseini-Maaf 2007:** Hosseini-Maaf Bahram., “Genetic Characterisation of Human ABO

Blood Group Variants with a Focus on Subgroups and Alleles". *Doctoral thesis*. Lund University. Lund, Sweden.

171.**Hosoi…2008:** Hosoi Eiji. "Biological and clinical aspects of ABO blood group system". Tokushima, Japan. Vol. 55, P. 174-182.

172.**Howlett…2002:** Howlett N.G., Taniguchi T., Olson S., *et al.* "Biallelic inactivation of BRCA2 in Fanconi anemia". *Jouran of Science*; Vol. 297, P.606–609.

173.**Hu…2000:**Hu N., Roth M.J., Polymeropolous M., Tang Z.Z., Emmert-Buck M.R.,Wanf Q.H, *et al.* 'Identification of novel regions of allelic loss from a genome wide scan of esophageal squamous cell carcinoma in a high risk Chinese population. *Journal of Genes Chromosomes Cancer*. Vol.27, P. 217-228.

174.**Hua Tao…2010:**Hua Tao Meng and Freudenheim Jo L., "DNA methylation in endometrial cancer Epigenetics". *Landes Bioscience.* Vol. 5, No 6 *(*August), P. 491- 498

175.**Hunter…2007:**Hunter D.J., Kraft P., Jacobs K.B., Cox D.G., Yeager M., Hankinson S.E., Wacholder S., Wang Z., Welch R., Hutchinson A., Wang J., Yu K.,Chatterjee N., Orr N., Willett W.C., Colditz G.A., Ziegler R.G., Berg C.D., Buys S.S., *et al.* "A genome-wide association study identifies alleles in FGFR2 associated with risk of sporadic postmenopausal breast cancer". *Journal of Nature Genetics*. Vol. 39, No. 7(Jul), P. 870-4.

176.**Hussein 2005:**Hussein M.R."Ultraviolet radiation and skin cancer: molecular mechanisms". *Journal of Cutaneous Pathology*. Vol. 32, P. 191–205.

177.**Iodice…2010:** Iodice S., Maisonneuve P., Botteri E., Sandri M.T., Lowenfels A.B., "ABO blood group and cancer".Oxford, England. *European Journal of Cancer.* Vol.46, No 18, P. 345-50.

178.**ICMR 2003:** ICMR Buleten 2003: ISSN 0377-4910.

179. **Iodice…2010:**Iodice S., Barile M., Rotmensz N., *et al.* "Oral contraceptive use and Breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis". *European Journal of Cancer*. Vol. 46, No 12, P. 2275-84.

180.**Jesch…2007:**Jesch U., Endler P.C., Wulkersdorfer B., Spranger H.,"ABO blood group. Related investigations and their association with defined pathologies". *Journal of Science World.* Vol.7, P.1151-4.

181.**Jenner 1982:** Jenner M.R., *et al. Endocrinol. J. clin.* Vol. 34, P.521.

182.**Jenuwein…2001:**Jenuwein T.,Allis C.D.,"Translating the histone code". *Journal of*

Science. Vol. 293, P. 1074-1080.

183.**Jemal…2010:**Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E., "Cancer statistics". (*CA) Cancer Journal of Clinicians.* Vol. 60, P. 277-300.

184.**Joerger…2006:**Joerger A.C., Ang, H.C., and Fersht, A.R.,"Structural basis for Undestending oncogenic p53 mutations and designing rescue drugs". *J of Proc Natl Acad Sci U.S.A.* Vol. 103, P. 15056–15061.

185.**Jones…2007: Jones**, P.A., and Baylin, S.B., "The epigenomics of cancer". *Journal of Cell.* Vol. 128, P. 683–69.

186.**Jovanovic-Cupic 2008:**Jovanovic-Cupic S., Stamencovic G., Blagojevic J., Vanis N., Stanojevic B., Berberovic L.J., "ABO Histo-blood groups and Rh systems in relation to malignant tumors of the digestive tract in Bosnia and Herzegovenia". *Journal of Arch Biol*. Vol.60, No. 4, P. 593-599.

187.**Judd 1994:**Judd W.L. Methods in immunohematology, 2nd ed. Durham, NC: *Montgomery Scientific Publications,*

188.**Kanbay…2005:**Kanbay M.G., Gur H., Arslan U., Yilmaz and Boyacioglu S., "The relationship of ABO blood groups, age, gender, smoking and Heliobacter pylori infection". *Digestiv Diseases and Sciences.* Vol.50, p. 1214-1217.

189.**Kato…2003:** Kato S., Han, S.Y., Liu, W., Otsuka, K., Shibata, H., Kanamaru, R., and Ishioka, C., "Understanding the function-structure and function mutation relationships of p53 tumor suppressor protein by high resolution missense mutation analysis". *Journal of Proc Natl Acad Sci. U.S.A.* Vol. 100, P. 8424–8429.

190.**Kazunari…2006:**Kazunari T., Hideki I., Kazuya O., Fomokazu S., Hiroki S., "Antibody-related rejection a single center experience at Tokyo Women's Medical University". *Clinical Transplant.* P. 363-369.

191.**Kauff…2005:**Kauff N.D., Mitra N., Robson M.E., *et al.* " Risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation-negative hereditary breast cancer families". *Journal National Cancer Institute.* Vol. 97, P.1382-1384.

192.**Key…2002:**Key T., Appleby P., Barnes I., Reeves G., "Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies". *Journal of National Cancer Institute.* Vol.94, No 8, P. 606–16.

193.**Key …2003:**Key T.J., Appleby P.N., Reeves G.K., Roddam A., Dorgan J.F., Longcope C., Stanczyk F.Z.,Stephenson H.E.,Falk R.T., *et al.* "Endogenous Hormones

Breast Cancer Collaborative Group". *SO Journal of National Cancer Institute.*Vol. 95, No 16, P.1218.

194.**Khalid…2006:**Khalid M. and Qureshi M.A., "Frequencies of the blood group antigens and corresponding alleles in the population of Mirpur, Azad Jummn Kashmir". *Journal of Animal and Plant Sciences.* Vol.16, P.6-97.

195. **Khan…2004:** Khan M.S., Subhan F., Tahir F., Kazi B.M., Dil A.S., Sultan S., Deepa F., Khan F., and Sheikh M.A., "Prevalence of blood groups and Rh factor in Bannu District (NWFP) Pakistan". Pakistan. *Journal Medical Research* Vol.43, P.8-10.

196. **Khan…2006:**Khan M.M., Farooq N., Qamar N.,Tahir F., Subhan F., B.M. Kazi, Fiyaz M. and Karamat K.A., "Trend of blood groups and Rh factor in the twin cities of Rawalpindi and Islamabad". *Journal of Pakistan Medical Associat ion*. Vol. 56, P. 299-302.

197.**Khan…2006:** Khan M.N., Khan I., Khaliq A., Bakhsh M., Akhtar S., and Amin-ud-Din M., "Distribution of ABO and Rh D blood groups in the population of Poonch district, Azad Jammu and Kashmir". *Eastern Mediterranean. Health Journal*. Vol.15, P.717-21.

162. **Khan…2009**:Khan M.N., Khaliq I., Bakhsh A., Akhtar M.S and Amin-ud-Din M., "Distribution of ABO and Rh D blood groups in the population of Poonch district, Azad Jammu and Kashmir". *Journal of Eastern Mediterranean Health Journal*. Vol. 15, No. 3.

198. **Khattak…2008:**Khattak I.D., Khan T.M., Khan P., S.M. Ali Shah, Khattak T., and Ali A., "Frequency of ABO and Rhesus blood groups in District Swat, Pakistan". *Journal of Ayub Medical College Abbotabad*. Vol.20, P.4, P.127-129.

199.**Kim…2007:**Kim Y., Choi J.Y., Lee K.M., Park S.K., Ahn S.H., Noh D.Y., *et al.* "Dose-dependent protective effect of breast-feeding against breast cancer a mong ever-lactated women in Korea". *Eurropean Journal of Cancer Prevention,* Vol.16, P. 124–129.

200.**Kimura…2001:** Kimura F., Florl A.R., Seifert H.H., Louhelainen J., Maas S., Knowles M.A., Schulz WA., "Destabilization of chromosome 9 in transitional cell carcinoma of the urinary bladder". *British Journal of Cancer.* Vol.85, P.1887–93.

201. **Kiyotsugu 2004:** Kiyotsugu Yoshida, Yoshio Miki, ”Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage”. *Journal of Cancer science.* Vol. 95, No 11, P. 866-71.

202. **Koda…2002:** Koda Y., Soejima M., Tsuneoka M., et al. “Heterozygosity for two novel null alleles of the KEL gene causes the Kell-null phenotype in a Japanese woman”. *British Journal Hamatology.* Vol. 117, P.220-5.

203. **Konstantinova…2010:** Konstantinova D., Kaneva R., Dimitrov R., Savov A., Ivanov S., Dyankova T., Kremensky I., Mitev V., “Rare mutations in the PIK3CA gene contribute to aggressive endometrial cancer”. *DNA Cell Biol.* Vol. 29, No 2, P. 65–70.

204. **Koregol…2010:** Koregol Arati C., Reghavendra M., Nainegali Sengngamesh., kalburgi Nagaraj., Varma Siddharth., “ABO Blood Group and Rhesus Factor. An exploring link to periodontal diseases”. *Indian Journal of Dental Research.* India. Vol. 21, No 3, P. 364-368.

205. **Kuru 2002:** Kuru B., *et al.* “Show all Journal Risk factors for breast cancer in Turkish women with early pregnancies and longlasting lactationa case-control study. *Journal of Acta Oncol*. Vol. 41, No 6, P. 556-61.

206. **Kurtenkov…1995:** Kurtenkov O., Klaamas K., Miljukhina L., “The lower level of natural anti-Thomsen-Friedenreich antigen (TFA) agglutinins in sera of patients with gastric cancer related to ABO(H) blood- group phenotype”.*Int Journal of Cancer*. Vol. 16, No 6 (March), P. 781-5.

207. **Kustu…2006:** Kustu S. and Inwood W., “Biologigal gas channels for NH_3 and CO_2: eviden ce that Rh (Rhesus) proteins are CO_2 channels”. *Journal of Transfusion Clinical Biology.* Vol. 13, No 1-2, P. 103-10.

208. **Lacey…2009:** Lacey James, Aime R. Kreimer, Saundra S. Buys., Pamela M. Marcus., Shih-Chen Chang, Michael F. Leitzmann,Robert N. Hoover, Philip C. Prorok, Christine D. Berg., “ Breast cancer epidemiology according to recognized breast cancer risk factors in the Prostate, Lung,Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial Cohort”. Colorectal and Ovarian(PLCO) Can cer Screening Trial Project Team”. *Journal of BMC Cancer*. Vol.9,P.48- 84.

209. **Lalueza-Fox…2008:** Lalueza-Fox Carles, Elena Gigli, Marco de la Rasilla, Javier Fortea, Antonio Rosas, Jaume Bertranpetit and Johannes Krause. “Genetic

characterization of the ABO blood group in Neandertals". *Journal of BMC Evolutionary Biology.* Vol.8, P. 342 [doi:10.1186/1471-2148-8-342]. (Received: 5 October 200, Accepted: 24 December 2008).

210.**Lakshmipathi…2009**:Lakshmipathi V., Reddy P., Venkat *et al.* "Cancer Cell International The reticulocytes and the ageing red blood cells (RBCs)". Vol. 9, No 9 .

211.**Laycock 1996:**Laycock John F. and Peter H. Wise., "Essential Endocrinology Oxford *University Press* [http://trove.nla.gov.au/work/11667680].

212. **Le…2000:**Lee S., Russo D., Redman C.M., "The Kell blood group system: Kell and XK membrane protein". *Jounal of Semin Hematol*. Vol.37, P.113-21.

213. **Lee…2001:**Lee S., Russo D.C., Reiner A.P., *et al.* "Molecular defects underlying the Kell null phenotype". *Journal of Biol Chem.* Vol.276, P.27281-9.

214. **Lee…2003:** Lee S., Debnath A.K., Redman C.M., "Active amino acids of the Kell blood group protein and model of the ectodomain based on the structure of neutral endopeptidase". *Journal of Blood.* Vol. 102, P.3028-34.

215. **Lee…2003:**Lee S., Russo D.C.W., Reid M.E., Redman C.M., "Mutations that diminish expression of Kell surface protein and lead to the Kellmod red cell phenotype". *Journal of Transfusion.* Vol.43, P.1121-5.

216. **Lee…2000:**Lee S., Russo D., Redman C., "Functional and structural aspects of the Kell blood group system". *Journal of Transfusion Medicine Reviews*. Vol.14, No 2, P. 93-103.

217.**Lee…2000:**Lee Sohee, Russo David, Redman Colvin., "The Kell blood group system: Kell and XK membrane proteins". *Seminars in Hematology.* Vol.37, P.113-121.

218.**Le…2001:**Le Pendu J., Marionneau S., Cailleau-Thomas A., Rocher J., Moullac- Vaidye B.,Clement M.,"ABH and Lewis histo-blood group antigens in cancer. *Journal of APMIS.* Vol. 109, P.9–31.

219.**Lee 2007:** Lee S. " The value of DNA analysis for antigens of Kell and Kx blood groups systems". *Journal of Transfusion.* Vol. 47, P.32S-39S.

220.**Lethagen…2008:**Lethagen S., Hillarp A., Ekholm C., Mattson E., Hallden C., Friberg B., "Distribution of von Willebrand factor levels in young women with and without bleeding symptoms: Influence of ABO blood group and promoter haplotypes". *Journal of Thrombosis and Haemostasis.*Vol.99, P.1013-1018.

221.**Lichtenstein…2000:**Lichtenstein P., Holm N.V., Verkasalo P.K.,*et al.*"Environmental and heritabl factors in the causation of cancer– analyses of cohorts of twins from

Sweden, Denmark, and Finland". *New England Journal of Medicine.* Vol. 343,
P.78–85.

222.**Ligtenberg …2009:**Ligtenberg M.J., Kuiper R.P., Chan T.L., Goossens M., Hebeda K.M., Voorendt M., Lee T.Y., Bodmer D., Hoenselaar E., Hendriks-Cornelissen S.J.,Tsui W.Y., Kong C.K., Brunner Hoggerbrugge N.N., "Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTDI". *Journal of Nature Genetics* Vol. 41, P. 112-117.

223.**Lindor…2008:** Lindor N.M., McMaster M.L., Lindor CJ., *et al.* "Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes-second edition".*Journl of Natlional Cancer Institute.* Vol. 38, P.1-93.

224.**Lo...1998:** Lo Y.M.D., Hjelm N.M., Fidler C., *et al.* "Prenatal diagnosis of fetal RhD status molecular analysis of maternal plasma". *New England Journal of Medicine.* Vol. 339, P.1734–8.

225. **Lonning 2011:** Lonning P.E., "The potency and clinical efficacy of aromatase inhibitors across the breast cancer continuum". *Journal of Annals of Oncology.* Vol.22, P. 503–514 [doi:10.1093/annonc/mdq337]. Published online 8 July 2010

226. **Lukanova…2004:**Lukanova A., Lundin E., Micheli A., Arslan A.,Ferrari P., Rinaldi S., Krogh V., Lenner P., Shore R.E., Biessy C., *et al.* "Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women women. *International Journal of Cancer.* Vol. 108, P.425–432.

227.**Majufuria…1988:**Majufuria KC.,CuptaLC.,"The study of ABO blood groups and relation-ship with breast cancer". *Inst J Cancer.*

228.**Mark…2005:** Mark E.,Brecher, Editor "AABB Technical Manual, 15th edition", Bethesda, MD: *AABB*,ISBN 1-56395-196-7, P. 336-340

229.**Marsh…1987:** Marsh W.L., Redman C.M., Kessler L.A.," K23 A low- incidence antigen in the Kell blood group system indentified by biochemical cization". *Journal of Transfusion.* Vol. 27, No 1, P. 36 - 40.

230.**Marsh…1992:** Marsh W.L. "Molecular biology of blood groups: Cloning the Kell gene ". *Journal of Transfusion.* Vol. 32, P. 98-101.

231.**Marini …2010:** Marini A.M., Matassi G.,Raynal V., André B., Cartron J.P., Chérif-Zahar

B.,“The human Rhesus-associated RhAG protein and a kidney homologue promote ammonium transport in yeast”. *Journal of Nature Genet*ics. Vol. 26, No 3 (November), P. 341-4.

232.**Mattos…2004:**Mattos, Luiz C. de, Moreira, Haroldo W.,"Genetic of the ABO blood system and its link with the immune system". *Revista Brasileira de Hematologiae Hemoterapia*. Vol 26 [doi:10.1590/S1516- 84842004000100012].

233.**Mavaddat…2010:** Mavaddat Nasim, Timothy R. Rebbeck, Sunil R Lakhani, Douglas F. Easton, Antonis C., “Antoniou porating tumour pathology Incor information tion into breast cancer risk prediction algorithms”. *Breast Cancer Research.* Vol. 12. P.R [28http://breast-cancer-research.com/content/12/3/R28].

234.**Maxwell...1981:**Maxwell M.W., Richard G., Dane R.B.,Thomas C.B., John F., John W.A., *et al. Clinical hematology*. 8th ed. Philadelphia: Lea and Febiger; p. 453-90.

235.**Meijers-Heijboer…2002:**Meijers-Heijboer H.,van den Ouweland A., Klijn J., Wasielewski M., de Snoo A., Oldenburg R., Hollestelle A., Houben M., Crepin E., van Veghel-Plandsoen M., Elstrodt F., van Duijn C., Bartels C., Meijers C., Schutte M., McGuffog L.,Thompson D., Easton D., Sodha N., Seal S., Barfoot R., Mangion J., Chang- Claude J., Eccles D., Eeles R., Evans DG., Houlston R., Murday V., Narod S., Peretz T., Peto J., Phelan C., Zhang HX., Szabo C., Devilee P., Goldgar D Futreal PA., Nathanson KL., Weber B., Rahman N., Stratton MR., “CHEK2-BrCancer Consortium: Low-penetrance susceptibility to breast cancer dueto CHEK2 *1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations”. *Journal of Nature Genetics.* Vol. 31, P.55-59.

236.**Menasce…1993:**Menasce L.P.,White G.R., Harrison C.J., Boyle J.M., “Localization of the estrogen receptor locus (ESR) to chromosome 6q25.1 by FISH and a simple post-FISH banding technique. *Journal of Genomics.* Vol. 17, No 1, P.263-265.

237. **Mihara…2003:** Mihara M., Erster S., Zaika A., Petrenko O., Chittenden T., Pancoska, P., and Moll, U. M., “p53 has a direct apoptogenic role at the mitochondria”. *Journal of Mol. Cell*. Vol.11, P.577–590.

238.**Minamoto 2000:** Minamoto T., Roland Z., “K-rasmutation: early detection inmolecular diagnosis and risk assessment of colorectal, pancreas, and lung cancers-a

review". *Journal of Cancer Detection and Prevention* .Vol. 24, P. 1–12.

239.**Miyakis 2002:** Miyakis Spiros., Demetrios A. Spandidos., " Allelic Loss in Breast Cancer". *Journal of Cancer Detection and Prevention.* Vol. 26, P. 426-434.

240.**Moulds…2000**:Moulds J.M.,Moduls J.J.,"Bloodgroups associations with parasites, nacteria, and viruses". *Journal of Transfusion Medicine Reviews.*Vol.14, P.302-3011.

241. **Mohandas…2005:** Mohandas N., Narla A., "Blood group antigens in health and disease". *Journal of Curr Opin Hematol*. Vol.12, P.135–4.

242.**Moldvay…2000:**Moldvay J., Scheid P., Wild P., Nabil K., Siat J., Borrelly J., *et al.* "Predic tive survival markers in patients with surgically resected non-small cell lung carcinoma". *Journal of Clinical Cancer Research.* Vol.6, P.125-1134.

243. **Moolgavkar 1986:**Moolgavkar S.H., "Hormones and multistage carcinogenesis". *Cancer Surv.* Vol.5, P. 635-648.

244.**Mourant…1976:** Mourant AE., Kopec AC., Domaniewska-Sobczak K., "The distribution of the human blood groups and others polymorphisms". London, *Oxford University Press.* P. 140.

245.**Mueller…2006:**Mueller N.E., Birmann B.M., Parsonnet J., Schiffman M.H., Stuver S.O., Infectious agents.In: Schottenfeld D., Fraumeni J., editors."Cancer epidemic-ology and prevention". 3rd ed. New York:*Oxford University Pres.* P.507–48.

246.**Nagervadze…2006:**NagervadzeM., Diasamidze A.,Akhvlediani L.,Gogitidze T., Dumbadze G., Cecxladze D., „Correlation between blood ABO sistems group antigens with pulmonary tuberculosis". *Proc Georgian Acad Sci, Biol Ser.* vol. 5, No 2.

247.**Nakagoe…2001**:Nakagoe T.**,** Fukushima K., Nanashima A., Sawai T., Tsuji T., Jibiki M., *et al.,* "Comparison of the expression of ABH/Lewis-related antigens in polypoid and non-polypoid growth types of colorectal carcinoma". *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. Vol.16**,** No 2, P. 176-183.

248. **Nakamura…1989:**Nakamura I.,Takizawa H., Nishino K., "A3 phenotype with A1 gene-specified enzyme character in serum".*Journal of Experimental and Clinical Immunogenetics.* Vol.6, P.143-149.

249. **Nozoe…2004:** Nozoe T., Ezaki T., Baba H., Kakeji Y., Maehara Y., "Correlation of ABO blood group with clinicopathologic characteristics of patients with esopha-geal squamous cell carcinoma". *Journal of Diseases of the Esophagus.*

Vol. 17.

250. **Neil 2000:** Neil D., Avent and Marion E. Reid., "The Rh blood group system: a review". *Journal of Blood.* Vol. 95, P. 375-387.

251. **Nemere…2003:** Nemere I., Pietras RJ., Blackmore PF., "Membrane receptors for steroid hormones: signal transduction and physiological significance". *Journal of Cell Biochememistry*. Vol. 88, No 3 (Feb 15) , P.438–445.

252. **Nwauche…2004:**Nwauche C.A., Ejele O.A.,"ABO and rhesus antigens in acosmopolitan Nigeria population".*Nigerian Journal of Medicine*.Vol.13, No 3, P.263-266.

253.**Osborne…2001:** Osborne C.K., Schiff R., Fuqua S.A.W., Shou J., "Estrogen receptor: current understanding of its activation and modulation". *Clinical Cancer Research.* Vol. 7, P.4338-4342.

254.**O'Donnel…2001:** O'Donnel J., Laffan M.A.,"The Relationship between ABO histo-blood groups, factor VIII and von Willebrand factor". *Journal of Transfusion Medicine*. Vol.11, P.343-351.

255.**Ohshima 2003:** Ohshima H., Tatemichi M., Sawa T., "Chemical basis of inflammation -induced carcinogenesis". *Archives of Biochemistry and Biophysics*.Vol.417, P. 3–11.

256.**Ohshima…2005:**Ohshima H.,Tazawa H., Sawa T., "Prevention of human cancer by modution Modulaof chronic inflammatory processes". *Journal of Mutation Research.* Vol.59, P.110–122.

257.**Olivier…2002:**Olivier M., Eeles, R., Hollstein, M., Khan, M. A., Harris, C. C., and Hainaut, P.," The IARC TP53 database: new online mutation Analysis and recommendations to users". *Journal of Human Mutation*.Vol.19,P.607–614.

258.**Olivera…2007:** Olivera PaulaA., Colago Aura., Chaves Raquel., Guedes-Pinto Henrique., Luis F., De-La-Cruz P., Lopes Carlos., "Chemical Cancerogenesis". *Journal of Anais Da Academia Brasileira de Ciencias.* Vol. 79, No 4, P. 593-616.

259.**Olsen…2001:**Olsen J.H., Hahnemann J.M., Borresen-Dale A.L., "Cancer in patients with ataxiatelangiectasia and in their relatives in the Nordic countries". *Journal of National Cancer Institute.* Vol. 93, P. 121–127.

260.**Oriol…1995:** Oriol R., "ABO, Hh, Lewis and secretion. Serology, genetics and tissue distribution". In J. P. Cartron and P. Rouger, eds. blood Cell Biochemistry. *Journal of New York: Plenum Press.*Vol. 6, P. 75-115.

261.**Oriol…2000:**Oriol R., Candelier J.J., Mollicone R., "Molecular genetics of H". *Jouranl of Vox Sang*. Vol.78, No. 2, P.105–108.

262.**Orlow…1998:**Orlow I., Lacombe L., Pellicer I., Rabbani F., Delgado R., *et al.* " Genotypic and phenotypic characterization of the histoblood group ABO(H) in primary bladder tumors". *International Journal of Cancer.* Vol. 75, P. 819–824.

263.**Onland-Moret…2003:**Onland-Moret N.C., Kaaks R., van Noord P.A., Rinaldi S.,Key T.J., Grobbee D.E., Peeters P.H., "Urinary endogenous sex hormone levels and the risk of postmenopausal breast cancer".*British Journal of Cancer*.Vol.88. N o 9, P.1394–1399.

264.**Ozbun…1995:**Ozbun M.A., Butel J.S.,"Tumor suppressor p53 mutations and breast cancer: A analysis". *Journal of Advances in Cancer Research.* Vol. 66, P. 71–141.

265.**Ozmen…2009:**Ozmen Vahit, Beyza Ozcinar, Hasan Karanlik, Neslihan Cabioglu, Mustafa Tukenmez, Rian Disci, Tolga Ozmen, Abdullah Igci, Mahmut Muslumanoglu, Mustafa Kecer, Atilla Soran, "Breast cancer risk factors in Turkish women – a University Hospital based nested case control study". *World Journal Surgial Oncology.* Vol. 7, P.37 [Published online 2009. April 8. doi: 10.1186/1477-7819-7-37 PMCID: PMC2678125].

266.**Panda…2008:** Panda S., Isbatan A., Adami GR.,"Modification of the ATM/ATR directed DNA damage response state with aging and long after hepatocyte senescence induction in vivo".*Mechanism of Ageing and Development.*Vol.129,P.332-34.

267.**Pandey…1995:**Pandey M.,Gautam A., Shukla K. "ABO and Rh blood groups in patients wih choleithiasis and gall blader". *British Medical Journal.* Vol. 310, P.1639-1700.

268.**Parkin…2005:**Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P., "Global cancer statistics, 2002".

269.**Parkin…2006:** Parkin DM., "The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002". *International Journal of Cancer.* Vol. 118, P. 3030–44.

270.**Parslov …2000:** Parslov Michael, Ojvind Lidegaard, DScia Soren Klintorp, Beth Peder sen, "Risk factors among young women with endometrial cancer: A Danish case-control study". (January), *Am J Obstet Gynecol*. P.1-7.

271.**Peter …2012**: Peter J., D'Adamo ND., "ABO Blood groups and cancer: A Rewiew of the literatuire". (www.dadamo.com) (2002-2009).

272.**Petitjean…2007:** Petitjean, A., Mathe, E., Kato, S., Ishioka, C., Tavtigian, S. V., Hainaut,

P., and Olivier, M.. Impact of mutant p53 functional properties on TP53 mutation patterns and tumor phenotype: lessons from recent developments ments in the IARC TP53 database". *Journal of Human Mutation.* Vol. 28, P. 622–629.

273.**Peto…2003:** Peto R., Lopez A., "Estimates of global mortality attributable to smoking in developed countries 1950-2000". *Journal of Lancet*.

274.**Pike…2004**:Pike M.C., Pearce C.L.,Wu A.H., "Prevention of cancers of the breast endometrium, and ovary". *Journal of Oncogene*. Vol. 23, No 38, P.6379-91.

275.**Piniewski-Bond…**2002:Piniewski-Bond J., *et al.* "A cancer genetics Education Compaign paign: Delivering Parallel message to Clinicians and The Public". *Journal of Cancer Education.* Vol. 18, No 2, P. 96-99.

276.**Pipatvanichkul…2011**:Pipatvanichkul A., Permpikul P., Vejbaesya S., Chinswangwatanakul W., "Mutation of ABO gene in Thai blood donors with A3 phenotype". *Jour nal of Med Assoc Thai.* Vol. 94, No 3, P.379-85.
[Journal Article, Research Support, Non-U.S].

277. **Piomelli…986:**Piomelli S., Carash L.M., Duvenport D.D., "In vivo ability of Glucose-6-phosphate dehydrogenase in Gd A-Gd. Mediterranen dehydrogenase in Mediterranen deficience". *Journal of Clin Invest.* Vol. 47, P. 940.

278.**Popat…2005:**Popat S., Hubner R., Houlston R.S., "Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis". *Journal of Clinical Oncology*. Vol. 23, P.609–618.

279.**Polansky 2003:** Polansky H., "Microcompetition with foreign DNA and the origin of chronic disease". *Journal of CBCD publishing*. P.543.

280.**Pramanik…2002:**Pramanik T., Saikia TC., Bandyopadhyya M., "Preliminary report on the trend of blood group distribution among Nepalese and Indian medical students". *Journal of Nepal Medical Association.* Vol.41, P. 258-61.

281.**Prager 2007:** Prager Martina.," Molecular Genetics blood group typing by the use of PCR -SSP technique". *Journal of Transfusion.* P. 54S-59S.

282.**Pramanik…2000:** Pramanik T., and Pramanik S., "Distribution of ABO and Rh blood groups in Nepalese medical students a report". *East Mediterranean Health Journal.* Vol. 6, No 1(January), P.156-8.

283.**Prasanna 2000:** Prasanna S. N., Murthy and Laszlo Lorand. "Nucleotide binding by the

erythrocyte transglutaminase/Gh protein, probed with fluorescent analogs of GTP and GDP". *Journal of PNAS*. Vol. 97, No. 14 (July), 5 P. 7744-7747.

284.**Qiu…2010:** Qiu Miao-Zhen, Dong-Sheng Zhang, Dan-Yun Ruan, Hui-Yan Luo, Zhi-Qiang Wang Zhou Zhi-Wei, Wang Fang-Hua, Li Tu-Hong, Xu Rui-Hua. A relationship Between ABO blood groups and Clinicopathologiac characteristics of patients with gastric adenocarcinoma in China". *Journal of Med Oncol.* LLC, P.1

285.**Qureshi…2003:**Qureshi M.A., Bhatti R., " Frequency of ABO blood groups among the Diabetes Mellitus type 2 patients". *Journal of CPSP*. Vol 13, No 8, P. 453-55.

286.**Race**…**1948:** Race R.R., Mourant A.A., Sylvia D., Lawler and Ruth Sanger. "The Rh Chromosome Frequencies in England". (USA:American Society of Haema tology. *Journal of Blood* .Vol. 3, No 6, P. 689–695.

287.**Rahman…2007:**Rahman N., Seal S., Thompson D., Kelly P., Renwick A., Elliott A., Reid S., Spanova K., Barfoot R., Chagtai T, Jayatilake H., McGuffog L., Hanks S.,Evans DG., Eccles D., "PALB2, wich encodes a BRCA2-protein is a breast Cancer susceptibility gene".*Journal of Nature genetics.* Vol. 39, No 2, P. 165-167.

288.**Ray…2001:**Ray A., Gupta S., " Some facts about gall-bladder cancer". *ICPO Newsletter.* Vol. 3, P.6.

289.**Ramadas …2010:**Ramadas K., Sauvaget C., Fayette J-M Thara S., Sankaranarayanan R., Effect of tobacco chewing, tobacco smoking and alcohol on all-cause and cancer mortality: A cohort study from Trivandrum, India". *Journal of Cancer Epidemiology*. Vol.34, No 4, P. 403-412.

290.**Rasmi…2009:**Rasmi Y., Sadreddini M., Peirovi T.,Jamali M., Khosravifar **F.,** Dadkhah A., Fatemi **F.,** Rahmati M., Zargari M., Sharifi R., "Frequency of ABO Blood Group in Peptic Ulcer Disease in Iranian Subjects". *Pakistan Journal of Biological Sciences.* Vol. 12, No 13, P. 991-993.

291.**Redman 2000:**Redman C.M., "The Kell blood group system: Kell and XK membrane proteins". *Journal of Seminars in Hematology.* Vol.37, P.113-121.

292.**Reid…2004:**Reid ME., and Lomas-Francis C., "The Blood Group Antigen Facts Book". Second ed. New York: Elsevier Academic Press.

293. **Reid…2004:** Reid M.F., Mohandas N., "Red blood cell blood group antigens structure

and function". *Journal of Semin Hematol.* Vol.41, P.93-117.

294.**Reid 2009: Reid** M.E., "MNS blood group system: a review". *Journal of Blood Group.* Vol. 25, No 3, P. 95-101. [ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2270/#ch08 Kell. EN.2 Serology and Education].

295.**Renwick…2006:**Renwick A., Thompson D., Seal S., Kelly P., Chagtai T.,Ahmed M., North B., ayatilake H., Barfoot R., Spanova K., McGuffog L., Evans D.G., Eccles D., "Breast Cancer Susceptibility Collaboration (UK),Easton D.F, Stratton MR, Rahman N., "ATM mutations that cause ataxia-telangiectasia are breast cancersusceptibility alleles". *Journal of Nature Genetics.* Vol.38, P. 873-875.

296.**Risch…2010:**H.A., Yu H., Lu L., Kidd M.S., "ABO blood group, *Helicobacter pylori* Sero-positivity, and risk of pancreastic cancer:a case-control study"**.** *Journal of National Cancer Institute.* Vol. 102, P.502-525.

297.**Rohlfs…2002:** Rohlfs EM., Puget N., Graham ML., et al. "An Alu-mediated 7.1 kb deletion of BRCA1 exons 8 and 9 in breast and ovarian cancer families that results in alternative splicing of exon 10. *Journal of genes Chromosomes Cancer.* Vol.28, P.300-307.

298.**Roots 1988:** Roots I., Drakoulis N., Ploch M., *et al.* "Debrisoquine hydroxylation phenotype, acetylation phenotype, and ABO blood groups as genetic host factors of lung cancer risk". *Klin Wochenschr.* Vol. 66, No 11, P.87-97.

299.**Romshoo…1997:** Romshoo G.J., Bhat M.Y., Malik G.M., Rather A.R., Naikoo B.A.,Basu, J.A., Hussain T., and Rashid S., " Helicobacter pylori infection in various ABO blood groups of Kashmiri population". *Journal of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy.* Vol.4, P. 65-67.

300.**Rosenbauer…2004**:Rosenbauer F.,Wagner K., Kutok J.L.,Iwasaki H.,L.Beau M.M., Okuno Y.,Akashi K., Fiering S., Tenen D.G." Acute myeloid leukemia induced by graded reduction of a lineage-specific transcription factor, PU.1". *Journal of Nature Genetics.* Vol. **36**, P. 624–630.

301.**Roubinet 2001**:Roubinet F., Kermarrec N., Despiau S., Apoil PA., Dugoujon JM., Blancher A., Molecular polymorphism of O alleles in five populations of different ethnic origins. *Journal of Immunogenetics.* Vol.53, P.95-104.

302.**Roubinet…2004:**Roubinet F., Despiau S., Calafell F., *et al.* "Evolution of the O alleles alleles of the human ABO blood grou gene". *Journal of Transfusion.* Vol.44, P.707-715.

303.**Ruckner…2000:**Ruckner K.,Perez L., Clausen H., Cohen S.,Glycosyltransferase acti veity of Fringe modulates Notch-Delta interactions. *Journal of Nature.* Vol. 406, P. 411-415.

304.**Royer …2011:** Royer C., Lu X., " Epithelial cell polarity: a major gatekeeper against cancer".*Journal of Cell Death Differentation*. Vol. 18, No 9 (September), P. 1470-1477. [Published online 2011 May 27. doi:10.1038/cdd.2011.60].

305.**Sakata 2011:** Ichiro Sakata and Takafumi Sakai. "The Gut Peptide Hormone Family, Motilin and Ghrelin". *Update on Mechanisms of Hormone Action - Focus on Metabolism, Growth and Reproduction, Edited by Prof. Gianluca Aimaretti [*ISBN: 978-953-307-341-5, InTech, DOI: 10.5772/16908].

306.**Samet…2006:** Samet J.M., Cohen A.J., Air pollution.In:" Schottenfeld D., Fraumeni J., editors. Cancer epidemiology and prevention". 3rd ed. New York: *Oxford University Press.* P. 355–81. Vol 43.

307.**Santoro…2009:** Santoro E., DeSoto, M., Hong Lee J., "Hormone Therapy and Memopause". National Research Center for Women and Famillies.

308.**Sarafian…**1994:Sarafian V., Taskov H., Popov A., "Biological functions of carbohydrate ABH blood group determinants". *Journal of Biomedical Reviews.* Vol.3, P.55-63.

309.**Sasieni …2011:** Sasieni PD., Shelton J., Ormiston-Smith N., *et al.* "What is the lifetime risk of developing cancer?: The effect of adjusting for multiple primaries". *British Journal of Cancer.* Vol. 105, No 3, P. 460-5.

310.**Schenkel-Brunner 2000:**Schenkel-Brunner H., "In human blood groups. SpringerVerlag, *New York.*

311.**Schouten…2004:**Schouten L.J., Goldbohm R.A., van den Brandt P.A., Anthropometry, physical activity, and endometrial cancer risk: results from the Nether lands Cohort Study. *Journal of Natl Cancer Inst,Vol.*96, No 21, P. 1635-8.

312.**Schonewille …2006**: Schonewille H., van de Watering LM., Brand A., "Additional red blood cell alloantibodies after blood transfusions in a nonhematologic alloimmunized patient cohort: is it time to take precautionary measures?" *Journal of Transfusion*. Vol. 46, P. 630-635.

313.**Seal…2006:** Seal S., Thompson D., Renwick A., Elliott A., Kelly P., Barfoot R., Chagtai T.,Jayatilake H., Ahmed M., Spanova K., North B., McGuffog L., Evans

DG., Eccles D., "Breast Cancer Susceptibility Collabo ration (UK), Easton DF, Stratton MR, Rahman N: Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetranc penetrance breast cancer susceptibility alleles". *Journal of Nature Genetics.*Vol. 38, P.1239-1241.

314.**Secretan 2009:** Secretan B., "A review of human carcinogens Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish". *Journal of Lancet Oncology.*Vol.10,No 11, P. 1033-4.

315.**Seltsam…2002:**Seltsam A., Hallensleben M., Eiz-Vesper B., Lenhard V., Heymann G., Blasczyk R., " A weak blood group A phenotype caused by a new mutation at the ABO locus". *Journal of Transfusion.* Vol. 42, P.294-301.

316.**Seto 2008:**Seto Eva.,"The Inhibitory Effect of Kell Blood Group Antibodies on Erythro-id Progenitor Cell Growth". *University of Toronto.*

317.**Schutte…2003:** Schutte M., Seal S., Barfoot R., et al. "Variants in CHEK2 other than 1100delC do not make a major contribution to breast cancer susceptibi lity". *American journal of Human Genetics.* Vol. 72, No 4, P.1023-1028.

318.**Sharma 2000:** Sharma B.K., Ray A., "Breast and prostate cancer". *Indian Journal of Clinical Biochemistry.* Vol. 15, P.110. [http://www.icmr.nic.in/bufebruary03.pdf].

319. **Sherman 2000:** Sherman M.E., "Theories of endometrial carcinogenesis". *Journal of Modern Pathology.* Vol.13. P.295-308.

320.**Shyamal 2008:** Shyamal Koley. "The Distribution of the ABO Blood Types in Patients with Diabetes Mellitus".*Journal of Anthropologist,* Vol.10,No.2, P.129-133.

289.**Siiteri 1982:** Siiteri Siiteri P.K., *at al.* "Res. Progesteron Hormone". Vol. 38, P. 457-510.

321.**Siegel 1981:** Siegel J., Liu T.L.,"Erythrocyte immune system". *Journal of Lancet*. Vol. 2, P.556-559.

322.**Singleton…2000:** Singleton B.K., Green C.A., Avent N.D., Marti P.G., Smart E., Daka A,, Narter-Olaga E.G., Hawthorne L.M., Daniels G., The presence presence of an RHD pseudogene containing a 37 base pair duplication and a nonsense mutation in africans with the Rh D- negative blood group phenotype. *Journal of Transfusion Sciences, Bristol, England.* Vol. 95,No 1, P. 12-8.

323.**Simoneau…2000:** Simoneau M., La Rue H., Aboulkassim T.O., Meyer F., Moore L., Fradet Y., "Chromosome 9 deletions and recurrence of superficial bladder cancer: identification of four regions of prognostic interest". *Journal of*

Oncogene. Vol. 19, P.6317-6323.

324.**Sjöberg 2010:**Sjöberg Wester Elisabet., "Characterisation of weak and null phenotypes in the KEL and JK blood group systems". Lund University, Faculty of Medicine. *Doctoral Dissertation Series.* Vol.48.

325.**Sleeman…1999:** Sleeman J.P., Kim U.,Le Pendu J., Howells N., Coquerelle T., Ponta, H., and Herrlich, P., "Inhibition of MT-450 rat mammary tumor growth by antibodies recognising subtypes of blood group antigen B". *Journal of Oncogene.* Vol. 18, P.4485-4494.

326.**Soerjomataram…2007:**Soerjomataram I.,de Vries E., Pukkala E., Coebergh JW., Excess of cancers in Europe: a study of eleven major cancers amenable to lifestyle change". *International Journal of Cancer.* Vol. 120, P. 1336-43.

327.**Sodha…2002:** Sodha N., Bullock S., Taylor R., et al. "CHEK2 variants in susceptibility to breast cancer and evidence of retention of the wild type allele in tumours". *British Journal of Cancer.* Vol. 87, No 12, P. 1445-1448.

328.**Sopori 2002:** Sopori M., "Effects of cigarette smoke on the immune system". *Journal of Nature Reviews Immunology.* Vol,2, No 5, P. 372-7.

329.**Somboonporn 2004:** Somboonporn W., Davis SR., "Testosterone effects on the breast: implications for testosterone therapy for women". *Nationa Health and Medical Research Council. Endocr Rev.*Vol.25, No 3, No 374-88.

330.**Speicher…2010:** Speicher A., *at al.* "Vogel and Motulkky's genetics".www. Springer. com.

331.**Spring..2002:**Spring F.A., Parsons S.F., "Erythroid cell adhesion molecules".*Journal of Transfusion Medicine Reviews.* Vol. 14, P. 351-363.

332.**Stamatakos…2009:**Stamatakos Michael**,** Konstantinos Kontzoglou**,** Panagiotis Safioleas**,** Constnatinos Safioles**,** Christina Manti and Michael Safioleas. "Breast cancer incidence in Greek women in relation to ABO blood groups and Rh factor". *Journal of International Seminars in Surgical Oncology.* Vol.6.

333.**Stearns…2007**:Stearns V., Zhou Q., Davidson N.E., "Epigenetic regulation as a new target for breast cancer therapy".*Journal of Cancer Investigation.*Vol.25,P.659-665.

334.**Stella…2009:**Stella T. Chou, Connie M. Westhoff, "Molecular biology of the Rh system: clinical considerations for transfusion in sickle cell disease". *Journal of American Society of Hematology*. P. 178-184

335.**Stoddard…2008:**Stoddard F.R, Brooks, A.D.,Eskin, B.A., Johannes, G.J., "Iodine alters gene expression in the MCF7 breast cancer cell line: evidence for an anti-estrogen effect of iodine". *Journal of International journal of medical sciences*. Vol. 5, No 4, P.189-96.

336.**Storry…2004:** Storry JR., Olsson ML., "Genetic basis of blood group diversity". *British Journal of Haematology*. Vol.126, P.759-771.

337.**Struewing…1997:** Struewing J.P., Hartge P., Wacholder S., *et al*. "The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1and BRCA2 among Ashkenazi Jews". *New England Journal of Med.* Vol.336, P.401-1408.

338.**Su…2001:**Su Min, Shan-Ming Lu, Dong-Ping Tian, Hu Zhao, Xiao-YunLi, De-Rui Li, Zhi-Chao Zhen, "Relationship between ABO blood groups and carcinoma of esophagus and cardia in Chaoshan inhabitants". *World Journal of Gastroenterology*. Vol. 7, No 5, P. 657- 661.

339. **Sun…2003:** Sun C.F., Yu L.C., et al. "Molecular genetic analysis for the Al and A3 alleles". *Journal of Transfusion*. Vol. 43, No 8 (August),1138-44.

340.**Suter…2004:**Suter C.M., Martin D.I., Ward R.L., "Germline epimutation of MLHI in individuals with multiple cancers". *Journal of Nature Genetics*. Vol. 36, P.497-501.

341.**Suzuki…1997:** Suzuki K., Iwata M., Tsuji H., Takagi T., Tamura A., Ishimoto G., Ito S., Matsui K., Miyazaki T., "A de novo recombination in the ABO blood group gene and evidence for the occurence of recombination products. *Journal of Human Genetetics.* Vol.99, P.454-461.

342.**Suzuki …2002:** Suzuki H., Gabrielson E., Chen W., Anbazhang R., R., van Engleand M., "A genome screen for genes upregulated by demethylation and histone deacetylase inhibition in human colorectal cancer". *Journal of Nature Genetics.* Vol. 31, No 2 (May 2), P. 141-149.

343.**Tayyib…2003:**Tayyib T.,Tasneem and A.R., Butt., ,,ABO blood group in patients with peptic ulcer disease". Association with secretor status. Annuals of King *Edward Medical University*. No 9, P. 238-40.

344.**Teupser …2010:** Teupser D.R., Baber U., Ceglarek *et al.* "Genetic regulation of serum phytosterol levels and risk of coronary artery disease". *Circulation Cardio - vascular Genetics.* Vol. 3, No 4, P. 331–339.

345.**Thomas…2009:**Thomas G., Jacobs K.B., Kraft P., Yeager M., Wacholder S., Cox D.G.,

Hankinson SE., Hutchinson A.,Wang Z., Yu K.,Chatterjee N, Garcia-Closas M, Gonzalez-Bosquet J, Prokunina-Olsson L, Orr N, Willett WC, *et al*. **"** A multistage genome-wide association study in breast cancer identifies two new risk alleles at 1p11.2 and 14q24.1 (RAD51L1)". *Journal of* Nat Genet. (May), Vol. 41, No 5, P.579-84. [doi: 10.1038/ng.353. Epub 2009 Mar 29].

346.**Thomas 2010:**Thomas M.D.,*Textbook of biochemistry: with clinical correlations*(7th ed.).

347.**Thompson…2002:** Thompson D., Szabo CI., Mangion J., *et al.* "Evaluation of Linkage of breast cancer to the putative BRCA3 locus on chromosome 13q21 in 128 multiple case families from the Breast Cancer Linkage Consor tium. *Journal of Proc Natl Acad Sci USA;* Vol. 99, P.827–831.

348.**Thompson…2002:**Thompson D., Easton D., "Breast Cancer Linkage Consortium. Variation in BRCA1 cancer risks by mutation position". *Journal of Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention.* Vol. 11, P.329–336.

349. **Timothy...2001**: Timothy J. Key, Pia K. Verkasalo, and Emily Banks., „Epidemiology of breast cancer ". (March), Journal of Reviews". *The Lancet Onkology.* University Oxford. Vol. 2.

350.**Toledo…2006:** Toledo F., and Wahl G.M., "Regulating the p53 pathway: in vitro hypotheses, in vivo veritas". *Journal of Nature Reviews Cancer*. Macmillan. Vol. 6, No 12, P. 909–923.

351.**Toledo… 2006:**Toledo F., Krummel, K.A., Lee, C.J., Liu, C. W., Rodewald, L. W., Tang, M., and Wahl, G.M., "A mouse p53 mutant lacking the proline rich domain rescues Mdm4 deficiency and provides insight into the Mdm2-Mdm4-p53regula-tory n etwork". *Journal of Cancer Cell*. Vol. 9, P.273–285.

352.**Toledo…2007:** Toledo F., Bluteau, O., and Simeonova, I. "The activation of p53 in tumors: a promising strategy against cancer". *Journal of Med Sci Paris.* Vol. 23, P.565–567.

353.**Trends 1990:** Trends Biochem Sci., "The major blood group ABO(H) determining genes are isolated.

354.**Turner…2004**:Turner N., Tutt A., Ashworth A., "Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers". *Journal of Nature Reviews Cancer.*Vol. 4, No 10, P.814-9.

355. **Tursen …2005:** Tursen Umit, E., Naci Tiftic, Sakir Unal, Ozgur Gunduz, *et al.* "Relationship between ABO blood groups and skin cancers". *Dermatology Online*

Journal. Vol. 11, No 3.

356.**Turnbull… 2010:** Turnbull L., Brown S., Harvey I., Olivier C., Drew P., Napp V., Hanby Brown J., "Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial". *Journal of Lancet.* Vol.375, No 9714, P. 563-571 [doi: 10.1016/S0140-6736(09)62070-5].

357.**Tworoger…2005:**Tworoger S.S., Missmer S.A.,Barbieri R.L. , *et al.*"Plasma Sex Hormone concentration and subsequent risk of breast cancer among women using postmenopausal hormones".*Journal of National Cancer Institute.* Vol.97, P.595-602.

358.**Unger…2000**:Unger M.A., Nathanson K.L., Calzone K., *et al.* "Screening for genomic rearrange ments in families with breast and ovariancancer identifies BRCA mutations previously missed by conformation sensitive gel electrophoresis or sequencing". *American Journal of Human Genetics*. Vol. 67, P.841–850.

359.**Van Kamp…2005:** Van Kamp I.L., Klumper F.J., Oepkes D., Meerman R.H., Scherjon S.A., Vandenbussche F.P., Kanhai H.H.,"Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization." *American Journal of Obstetrics and Gynecol*ogy.Vol. 192, P.171-177.

360.**Van Kam…2006:** Van Kam C.L., Colin Y., and Carton J.P. , " Rh proteins: key structural and functional components of the red cell membrane". *Journal of Blood Reviews*. Vol. 20, No 2, P. 93-110.

361.**Vahteristo…2002:**Vahteristo P., Bartkova J., Eerola H., Syrjakoski K., Ojala S, Kilpivaara O.,Tamminen A., Kononen J., Aittomaki K., Heikkila P., Holli K, Blomqvist C,Bartek J., Kallioniemi O.P., Nevanlinna H., "A CHEK2 Genetic Variant contributing to a substantial fraction of familial breast cancer". *American Journal of Human Genetics.* Vol. 71, P.432–438.

362.**Van Asperen…2005**:Van Asperen C.J., Menko F.H., Meijers-Heijboer E.J.,Oosterwijk J.C., Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)/Werkgroep Klinische Oncogenetica (WKO). Beleid in mamma- en/of ovariumcarcinoomfamilies.

363.**Venturi 2001:** Venturi S., "Is there a role for iodine in breast diseases?". *Journal of Breast.* Vol. 10, P. 5, P. 379–382.

364.**Wagner…2000**:Wagner F.F., Flegel W,A., "*RHD* gene deletion occurred in the *Rhesus*

box”. Journal of Blood. Vol. 95, P.3662-8.

365.**Wagner …2001:**Wagner F.F, Frohmajer A, Flegel W.A., “RHD positive haplotypes in D negative Europeans”. *Journal of BMC Genetics.* Vol.2, P.10.

366.**Wagner…2002:** Wagner T., G., Lanzer and K., Geissler. "Kell expression on myeloid progenitor cells”.*Journal of Leukemia and Lymphoma.*Vol.43,No.3,P.479-85.

367.**Walsh 2007**: Walsh T., King, M.C., “Ten genes for inherited breast cancer”. *Journal of Cancer Cell.* Vol. 11, P. 103–5.

368.**Walter…2001:** Walter T.J.,Morgan and Winifred M., Watkins M., “Unravelling the biochemical basis of blood group ABO and Lewis antigenic specificity”. *Glicoconjugate Journal.* Vol.17, P. 5001-530.

369.**Watskins 1980:**Watskins W.M., “Biochemistry and genetics of ABO, Lewis and P blood group systems”. *Journal of In Advances in Humen genetics.*Vol.10, P.1-136.

370.**Watkins 2001:**Watkins W.M., “The ABO blood group system”: historical background”. *Journal of Transfusion Medicine.* Vol. 11, No 4 *(*August), P. 243-265.

371. **Westhoff …** 2007:Westhoff M., Connie S.B.B., “The structure and function of Rh antigen Complex”. *Journal of Semin Hematology.* Vol.44, No1 (Jenuary), P. 42-50.

372.**Willy …2002:** Willy A. Flegel., Frenz F., Wanger., “Molecular Biology of partial D and weak D: Implications for blood Bank Practice”. *Journal of Clinical Laboratory.* Vol. 48, No 1-2, P. 53-59.

373.**Willy 2007:** Willy A., Flegel., “The genetics of the Rhesus blood group system”. *Journal of Blood Transfusion.* Vol. 5, No 2 (April) P. 50-57.

374.**Wolpin…2009:** Wolpin Brian M., Chain Andrew T., Hartge Patricia ., Chanock Stephen J., Kraft Peter., Hunter David j., Giovannucci L., Edward., Fuchs Charles S., “ABO Blood groups and the risk of Pancreatic Cancer”. *Journal of National cancer Institute.* Vol.10, P. 424-431.

375.**Xiang …2006:** Xiang D., Liu X., Guo Z.H., *et al.* “Distribution of ABO blood types among Chinese population in Shanghai”. *Journal of Blood Transfusion.* Vol. 19, No 1, P. 25-26.

376.**Xie …2010:** Xie J., Qureshi AA., Li Y., et al. “ABO blood group and incidence of skin cancer”. *Journal of PLOS ONE.* Vol.5, No. 8, P.e11972.

377.**Xue…2011:** Xue F., Willett W.C., Rosner B.A., Hankinson S.E., Michels K.B., "Cigarette smoking and the incidence of breast cancer". *Journal of Archives Internal Medicine* .Vol. 171, No. 2, P. 125–33.

378.**Xu…2007:** Xu Wang-Hong., Dai Q., Xiang YB., *et al.* "Nutritional factors in relation to endometrial cancer: a report from a population- based case-control study in Shanghai".*International Journal of Cancer*. Vol. 120, No 8 (15 April), P. 1776-1781.

379.**Xu…2011:** Xu Wang-Hong., Zheng Wei., Yong-Bing Xiang., Shue mXiao-Ou.," endometrial cancer risk in Chinese women". *Chinese Journal of Cancer.* Vol. 30, No 11. P. 766-771. (www.cjcsyu).

380.**Yager 2000:** Yager J.D ., "Endogenous estrogens as carcinogens through metabolic ctivation". *Journal of National Cancer Institute Monographs.* Vol. 27, P. 67–73.

381.**Yager …2006:**Yager J.D., Davidson N.E., "Estrogen carcinogenesis in breast cancer". *New England Journal Medicne.* Vol. 354, P.3, P.270-82.

382.**Yamamoto…1990:**Yamamoto F., Clausen H., White T., *et al.* "Molecular genetic basis of the histo-blood group ABO system." *Journal of Nature.* Vol. 345, Vol. 6272, P. 229–33 [doi:10.1038/345229a0. PMID 2333095].

383. **Yamamoto…2001:** Yamamoto M., Lin XH., Kominato Y., Hata Y., Noda R., Saitou N., Yamamoto F., Murine equivalent of the human histo-blood Group ABO gene is a cis-AB gene and encodes a glycosyl- transferase with both A and B transferase activity". *Journal of Biological Chemistry.*Vol. 276.

384.**Yamamoto …2004:** Yamamoto F., "Yamamoto ABO blood group system-ABH oligosaccharide antigens, anti-A and anti-B, A and B glycosyl- transferases, and ABO genes". *Journal of Immunohematol*. Vol. 20, P.3-22.

385.**Yasuda …2005:**Yasuda H.,Ohto H., Sakuma S., Ishikawa Y., "Secondary anti-D immune zation by DEL red blood cells". *Journal of Transfusion.* Vol. 45, P.1581-4.

386. **Yamamoto …1995:** Yamamoto F., McNeill PD., Hakomori S., "Genomic organization of human histo-blood group ABO genes". *Journal of Glycobiology.* Vol. 5, P.51-58.

387. **Yamamoto…2001:** Yamamoto F., and Yamamoto M., "Molecular genetic basis of porcine histo-blood group ABO system". *Journal of Blood*. Vol.15, No. 7, P. 69.

388.**Yazer…2005:**Yazer MH.,Palcic MM.,"The importance of disordered loops In ABO glyco-syltransferases". *Journal of Transfusion Medicine Review.*Vol.19,P.210-216.

389. **Yazer...2006:** Yazer M.H., McGuirt J., Hellberg A., Hosseini-Maaf B., Hult A., Cortese-Hassett A., Triulzi DJ., Olsson ML., "Heterozygosity for the non-deletional n O2 allele does not cause discrepancies in automated blood donor ABO grouping".*Journal of Blood*. Vol. 108, P. 957.

390. **Yi…2011:** Yi Huang, Shweta Nayak, Rachel Jankowitz, Nancy E. Davidson, Stei Oesterreich., "Epigenetics in breast cancer: what's new?". *Journal of Breast Cancer Research*. Vol. 13, No 6, P. 225 [http://breast-cancer-research. com/content/13/6/225].

391. **Yip …1996:** Yip S.P., Choy W.L., Chan C.W., Choi C.H., "The absence of a B allele in acquired B blood group phenotype confirmed by a DNA based genotyping method". *Journal of Clinical Patholology*. Vol. 49, P.180-181.

392. **Yip 2000:** Yip SP., "Single-tube multiplex PCR-SSCP analysis distinguishes 7 common ABO alleles and readily identifies new alleles". *Journal of Blood* Vol. 95, P. 1487-1492.

393. **Yip 2002:** Yip S.P., " Sequence variation at the human ABO locus". *Journal of Annals of Human Genetics*. Vol. 66, P. 1-27.

394. **You…2000:** You W.C., Yuan J. M., Gonindarajan S., Ross R.K.,"Epidemiology of heap-hepatocellular carcinoma". *Canadian Journal of Gastroenteroogy*. Vol. 14, No 8, P. 703-709.

395. **Yu…2000:** Yip L.C., Chang C.Y., Twu Y.C., Lin M., "Human histo-blood group ABO glycosyltransferase genes: different enhancer structures with ndifferent transcriptional activities". *Journal of Biochememical and Biophysics Research Communication*. Vol. 273, P. 459-466.

396. **Yip 2000:** Yip SP., "Single-tube multiplex PCR-SSCP analysis distinguishes 7 common ABO alleles and readily identifies new alleles". *Journal of Blood America*.Vol. 95, P.1487-1492.

397. **Yu…2000: Yu** LC, Chang CY., Twu YC., Lin M., "Human histo-blood group ABO glycosyltransferase genes: different enhancer structures with different transcriptional activities. *Journal of Biochememical Biophysical Research Communication*. Vol. 273, P. 459.

398. **Yu…2001:** Yu L.C.,Twu Y.C.,Chang C.Y., *et al*. "Molecular basis of the Kell-null phenoltype: a mutation at the splice site of human KEL gene abolishes the expression of Kell blood group antigens".*Journal of Biological Chemistry*.Vol.276, P. 13701- 13708.

399. **Zardo…2002:** Zardo G., Tiirikainen M.I.A., Hong C., Misra A., Feuerstein B.G., *et al.* Integrated genomic and epigenomic analyses pinpoint biallelic gene inactivation in tumors. *Jurnal of Nature Genetics.* Vol. 32, P. 453–458.

400.**Zeleniuch-Jacquotte…2001:** Zeleniuch-Jacquotte A., Akhnisdkhanov A., Kato I. *et al.* postmenopausal endogenous estrogens and risk of endometrial cancer: results of a prospective study. *British Journal of Cancer.* Vol.. 84, P. 975-981.

401. **Zhang…2002:** Zhang Z., Maier B., Santen R.J., Song RX., "Membrane association of estrogen receptor alpha mediates estrogen effect on MAPK activation. *Biochemical and Biophysical Research.*

402. **Ziegler…2004:** Ziegler T., Jacobsohn N., Funfstuck R., " Correlation between blood group phenotype and virulence properties of Escherichia coli in patients with chronic urinary tract infection". *Int J Antimicrob Agents.* Vol.24, No 1, P. 70-75.

403.**Zitzelslsberger… 2001:** Zitzelslsberger H., Edgert D., Walch A., Kulka U., Aubele M., Hofler H., Bauchinger M., Werner M., " Chromosomal Changes ring development and progression of prostate adenocarcinoma". *Journal of Cancer.* Vol. 84, P.202-208.

404.**Zivaljevic…2008:** Zivaljevic V., Vlajinac H., Marinkovic J., Kalezic N., Paunovic L., Diklic A., " Case-Control study of anaplastic thyroid cancer: goiter patients as control. *Journal of Eur Cancer Prev.* Vol. 17, No 2, P. 111-115.

405.**www.yahoo.com.** Table of blood group systems. International Society of Blood Transfu sion (October 2006).

406.**www.yahoo.com.** BLOOD TYPES and COMPATIBILITY BLOODBOOK. COM. http://www. breastcancer.org/symptoms/understand _bc/risk /factors.jsp. Retrieved. 2009-11-10. "Breast Cancer Risk Factors". 2008-11-25.

408. **Cancer incidence**…2011: "Cancer Incidence and Mortality Worldwaide: Lyon International Agency for Research on Cancer". (IARC CancerBase No.10).

409.**Familial breast cancer**…2001:collaborative reanalysis of individual data from 52 pode miological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *Journal of Lancet.* Vol. 358, P. 89–99.

410. **IARC …2008:** IARC *World cancer report 2008.* Lyon, International Agency for Research on Cancer.

411.**The CHEK2…2004:** Breast Cancer Case Control Consortium. CHEK2 1100 delc and

susceptibility to breast cancer: a collaborative analysis involving 10860 breast cancer cases and 9065 controls from 10 studies. *American Journal of Human Genetetics*; Vol. 74, P. 1175–1182.

412. **Аничков 2001**: Аничков Н.М., “Патоморфология эндометрия при гормональных воздействиях. *Арх. Патологии*. No 6, ст.3-8.

413. **Берштеин 2000:** Берштеин Л. М., “Гормональный Гормональный канцерогенез”. Санкт-петербург. *Наука,* ст. 199.

414. **Берштейн 2001**: Берштейн Л.М., Возраст, факторы внешней среды и гормональный Канцерогенез. *Вопр. онкологии.* Т. 47. No 2. ст.148-155.

415. **Берштейн…2002**: Берштейн Л. М., Цырлина Е.В., Порошина Т.Е., Гамаюнова В.Б., и др. “Функциональная бивалентность эстрогенов и феномен переключе ния эстрогенного эффекта: роль в развитии возрастной патололгии”. *Проблемы эндокринологии.,* Т.48, No 4, ст. 49-53.

416. **Бубликов…2000:** Бубликов И.Д., Куликов Е.П., Варенов Б.М.,“Гормональный Статус у больных мастопатией. Вопросы онкологии”.ст. 46,No2, ст. 172-174.

417. **Гончарова…1988**: Гончарова Е.Е.И., Пинаев Г.П. “Белки цитоскелета эритроцитов”. *Ж. Цитология*. Т. 30, No 1, ст. 5-18.

418. **Горбачева 1987:** Горбачева М.И. “Белковый состав мембран эритроцитов человека, фракционированных в ступенчатом градиенте декстрана”. *Гематo. И транфиз., Москва, Медицина*, Т. 32, No 10, ст. 28-32.

419. **Гурцкая 1999:** Гурцкая Н., Клиническая эффективность лазеротерапии при остром Тонзиллите у детей и влиянние на структуру эритроцитов. Дисс. канд. *Муд. наук – Тбилиси*, с. 164

420. **Дедов 1985:** Дедов И.И., Мальниченко Г.А. “Персистирующая галакторея-аменорея” *Медицина*. ст. 254.

421.**Донсков…2008**: Донсков С. И., Мороков В.А. Дулинки И.В. “Группые антигены эритроцитов”. *Москва*.

422. **Захарцева…2001:** Захарцева Л.М., Воробьева Л.И., Манжура Е.П. “Морфологичес кие и иммуногистохимические критерии прогноза при раке эндометрия. *Онкология.* Т.3. No 4. ст. 252-256.

423.**Инструкция по 1994**: Инструкция по определению группы крови, резус фактора и проведению пробы на индивидуальную совместимость. Утв. Ученым

Советом ГНЦ РАМН.
424.**Кандрор 2002:** Кандрор В.И., “Аутоимунные заболевания щитовидной железы и Апоптоз». *Проблемы эндокринологии*. Т.48, No 1, ст. 45-48.
425.**Кантемирова 2003:** Кантемирова З. Р., Торчинов А. М., Жигулина Т. А. Стероидные гормоны, миома матки и нарушения функции печени Лечащий Врач. No 1
426.**Конев 1977:** Конев С.В., Мажуль В.М. ,, Межклеточные контакты,, *Минск.*
427. **Коротчев 1990:** Коротчев А.И., Малисиева Т.М., *Молекул. генетич. Био*лог. Самозашиты организма. Тез. Докл. в кн. «*Факторы клеточны и гумор. тмунитета»*. Челябинск.
428.**Краснова…2003:**Краснова И.А., Бреусенко В.Г. “Диагностика и оперативное лечение миомы матки”. *Акуш.и гинекология*. No 2. ст.45-50.
429.**Максимов 2004:** С.Я.Минимальный рак эндометрия. Практ.онкология.Т. 5No 1. ст. 60-67
430.**Овсяникова 2000:** Овсяникова Т. В., Сперанская Н. В., *и др.* “Андрогены в физиологии и патофизиологии женского организма» Гинекология, 2000, Т.2 No 2.
431.**Оловникова 2001:** Оловникова Н. И., Николаева Т. Л., “Антигены эритроцитов человека. *Гематол. и трансфузиол.* , No 5. ст. 37-45.
432. **Репродуктивная 1998:** Репродуктивная Медицина эндокринология. (Йена С. К., и др.) Т.2 ст. 7-80.
433.**Руководство по** эндокринной гинекологии. (Вихляева Е.М) М. 2000. ст.424-48
434.**Савицкий 2000:**Савицкий Г.А “Миома матки”.*СПб Путь*.214 с. Сметник В. В. “Поло вые гормоны и молочная железа” Гинекология, Т. 2, No 5, ст. 33-136.
435. **Соснова 1989:** Соснова Е.А., “Роль щитовидной железы в системе репродукции женщин. *Акушерство и гинекология*. No 4, с.6-11.
436.**Тепперммен 1989:** Тепперммен Дж. Тепперммен х. “Физиология обмена веществ и эндокринной системы” Москва, «мир», ст. 317-362.
437.**Тихомиров 2000:** Тепперммен А.Л., Лубин Д.М. ”Местные гормональные препараты в лечении доброкачественных заболеваний молочных желез, сопровождающихся масталгией. Русский *медицинский журнал;* Т. 8, No18, С. 768-71.
438.**Урбах 1975:** Урбах В. Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. М.: Медицина, с.153.
439. **Фибромиома матки http: nedug. ru**
440.**Харитонова 2000:**ХаритоноваТ.В.,“Рак тела матки”.*Современная Онкология*.Т.2,No 2.
441.**Шиффман 2000:**Шиффман Фред. Дж. “Патофизиология кровы”. ст. 70-121.
442.**Эндокринологическая онкология 1983:** Дильман В.М., *Ленинград «Медицина»*.