

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი  
ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი,  
ბიოლოგიის დეპარტამენტი  
უჯრედული და მოლეკულური ბიოლოგიის კათედრა

თინათინ სამუშია

ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში  
თირეოიდული ჰორმონებისა და ლიპიდური სპექტრის შესწავლა

საბაკალავრო ნაშრომი

ხელმძღვანელი: *ბ.მ.დ. პროფ. ნ. კოტრიკაძე*

*ბ.დ. ლ. რამიშვილი*

თბილისი

2018

## ანოტაცია

ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიები ფართოდ გავრცელებულ დაავადებათა ჯგუფს წარმოადგენს ენდოკრინულ დარღვევათა შორის. ფარისებრი ჯირკვლის სხვადასხვა პათოლოგიის მქონე პაციენტებში ერთ-ერთ ძირითად დამახასიათებელ ნიშანს ლიპიდური სპექტრის ცვლილება, ანუ დისლიპიდემია წარმოადგენს, რაც უმეტეს შემთხვევაში უკავშირდება თირეოიდული ჰორმონების უარყოფით მოქმედებას ლიპიდების მეტაბოლიზმზე.

მოცემული კვლევის მიზანს წარმოადგენდა: **ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში თირეოიდული ჰორმონებისა და ლიპიდური სპექტრის ცვლილების შესწავლა.**

ჩატარებული გამოკვლევების საფუძველზე დადგინდა იქნა დისლიპიდემიის განვითარება ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეების, განსაკუთრებით კი ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში რაც გამოიხატა ერთი მხრივ ქოლესტეროლისა და ტრიგლიცერიდების რაოდენობის მატებით და მეორეს მხრივ კი მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების კონცენტრაციის მკვეთრი შემცირებით. ასევე დადგინდა იქნა ე.წ. სუბკლინიკური ჰიპოთირეოიდიზმის განვითარება აღნიშნული პათოლოგიის მქონე რეპროდუქციული ასაკის ქალებში, რაზეც თირეოიდული ჰორმონების კონცენტრაციის ნორმის ფარგლებში ცვლილება მიუთითებს. გარდა ამისა როგორც კეთილთვისებიანი, ასევე ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული რეპროდუქციული ასაკის ქალებში გამოვლენილ იქნა, დადებითი ურთიერთკავშირი TSH-ის კონცენტრაციასა და ტრიგლიცერიდებისა და ქოლესტეროლის რაოდენობის ცვლილებას შორის და უარყოფითი ურთიერთკავშირი TSH-სა და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებს შორის.

## Annotation

### T. Samushia

Thyroid gland pathologies are widely distributed group of diseases among endocrine disorders. Dislipidemia, or changes in blood lipid spectrum, is a common metabolic abnormality in patients with thyroid disease, which mostly is related to the negative effects of thyroid hormones on lipids metabolism.

The aim of the study was: **the study of the changes in thyroid hormones and lipid spectrum in the blood of patients with thyroid tumors.**

Based on the conducted studies, development of dyslipidemia has been established in case of thyroid tumors and especially in case of thyroid cancer. This alteration was revealed in increased amount of cholesterol and triglycerides on the one hand and in sharp decline of high density lipoproteins amount on the other. Peripheral thyroid hormones levels were within normal reference laboratory range, but thyroid-stimulating hormone level was mildly elevated which indicates the development of subclinical hypothyroidism in women of reproductive age diseased with thyroid gland tumors. In addition, positive relationship between TSH level and the change of triglycerides and cholesterol amounts and negative interrelation between TSH and high density lipoproteins has been revealed in women of reproductive age diseased with benign as well as malignant thyroid tumors.

## შინაარსი

### თავი I ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1. ფარისებრი ჯირკვლის აგებულება.....	6
1.2. თირეოიდული ჰორმონებით გამოწვეული დისფუნქცია და მათი ზეგავლენა ლიპიდურ სპექტრზე .....	8
1.3. ფარისებრი ჯირკვლის სმსივნეები.....	10
1.3.1. ფარისებრი ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე(ფოლიკულური ადენომა).....	10
1.3.2. ფარისებრი ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნეები.....	11
1.3.2.1. პაპილარული კარცინომა.....	11
1.3.2.2. ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულური კიბო.....	13
1.4. ფარისებრი ჯირკვალი და ჰორმონები.....	14

### თავი II კვლევის მასალა და მეთოდები

2.1. ქოლესტეროლის საერთო რაოდენობის განსაზღვრის მეთოდი.....	17
2.2. ტრიგლიცერიდების განსაზღვრის მეთოდი.....	18
2.3. მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების განსაზღვრა პლაზმაში.....	19
2.4. დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების განსაზღვრა.....	20
2.5. ჰორმონების განსაზღვრის მეთოდი.....	21

### თავი III მიღებული შედეგები და მათი განხილვა.....

3.1. ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში თირეოიდული ჰორმონებისა და ლიპიდური სპექტრის შესწავლა.....	22
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

### თავი IV დასკვნები.....

თავი V გამოყენებული ლიტერატურა.....	29
-------------------------------------	----

## შესავალი

### თემის აქტუალობა:

ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიები ფართოდ გავრცელებულ დაავადებათა ჯგუფს წარმოადგენს ენდოკრინულ დარღვევათა შორის. ამერიკის შეერთებული შტატების მიერ ჩატარებულ კვლევებზე დაყრდნობით ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებები წარმოადგენენ მსოფლიოში ყველაზე გავრცელებულ 10 დაავადებათა შორის მეცხრეს. გარდა ამისა, ლიტერატურაში გამოჩნდა მონაცემები, რომლებიც მიუთითებენ აღნიშნული დაავადების გაახალგაზრდავებაზე (Anderson 2017წ.). ფარისებრი ჯირკვლის სხვადასხვა პათოლოგიის მქონე პაციენტებში ერთ-ერთ ძირითად დამახასიათებელ ნიშანს ლიპიდური სპექტრის ცვლილება, ანუ დისლიპიდემია წარმოადგენს (Rizos et al. 2011წ.). ცნობილია, რომ თირეოიდული ჰორმონები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ლიპიდების მეტაბოლიზმში (Chin et al. 2014 წ.). დღემდე არსებული კვლევების მიხედვით თიროიდ-მასტიმულირებელი ჰორმონი (TSH) ლიპიდური სპექტრის ცვლილებაზე გავლენას ახდენდა მხოლოდ თირეოიდული ჰორმონების საშუალებით, თუმცა უახლესი კვლევები მიუთითებს, რომ TSH ჰორმონს გააჩნია ასევე პირდაპირი ზეგავლენა ლიპიდური ცვლის მნიშვნელოვან კომპონენტებზე (Chin et al. 2014 წ.).

ამგვარად, აღნიშნულიდან გამომდინარე **თემის აქტუალობას განაპირობებს:**

- ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეების ფართო გავრცელება;
- აღნიშნული დაავადების გაახალგაზრდავების ტენდენცია;
- თირეოიდული ჰორმონებით გამოწვეული დისფუნქცია და მათი ზეგავლენა ლიპიდურ სპექტრზე.

### **კვლევის მიზანს წარმოადგენდა:**

ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში თირეოიდული ჰორმონებისა და ლიპიდური სპექტრის შესწავლა.

### **აღნიშნული მიზნის მისაღწევად დასახული იყო შემდეგი ამოცანები:**

- ფარისებრი ჯირკვლის კეთილთვისებიანი (ფოლიკულური ადენომა) და ავთვისებიანი სიმსივნეებით (პაპილარული კარცინომა) დაავადებული ქალების (რეპროდუქციული ასაკი 19-45წ.) სისხლის შრატში თირეოიდული ჰორმონებისა (FT3, FT4) და თიროიდ-მასტიმულირებელი ჰორმონის (TSH) კონცენტრაცია;

- ფარისებრი ჯირკვლის კეთილთვისებიანი (ფოლიკულური ადენომა) და ავთვისებიანი სიმსივნეებით (ჰაპილარული კარცინომა) დაავადებულთა სისხლში ლიპიდური სპექტრის (ტრიგლიცერიდები (TG), ქოლესტეროლის საერთო რაოდენობა (TC), მაღალი (HDL) და დაბალი სიმკვრივის (LDL) ქოლესტეროლი) ცვლილება.

### **კვლევის მასალა და მეთოდები:**

კვლევის ობიექტებს წარმოადგენდნენ ფარისებრი ჯირკვლის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული (რეპროდუქციული ასაკის 19-45 წლის) ქალები.

კვლევის მასალად გამოიყენებოდა ფარისებრი ჯირკვლის კეთილთვისებიანი (ფოლიკულური ადენომა) და ავთვისებიანი სიმსივნეებით (ჰაპილარული კარცინომა) დაავადებული ქალების სისხლის პლაზმა.

თირეოიდული ჰორმონების განსაზღვრა სისხლის შრატში ხორციელდებოდა იმუნო-ფერმენტული (ELISA) ანალიზის მეთოდით (Jenner 1982წ. ; Siiteri et al. 1982წ. ; HaHlin et al. 1990წ.)

ლიპიდური სპექტრის კომპონენტების განსაზღვრა სისხლის პლაზმაში ხორციელდებოდა სპექტროფოტომეტრული მეთოდებით (ფოტოელექტროკოლორიმეტრზე შესაბამის ტალღის სიგრძეზე).

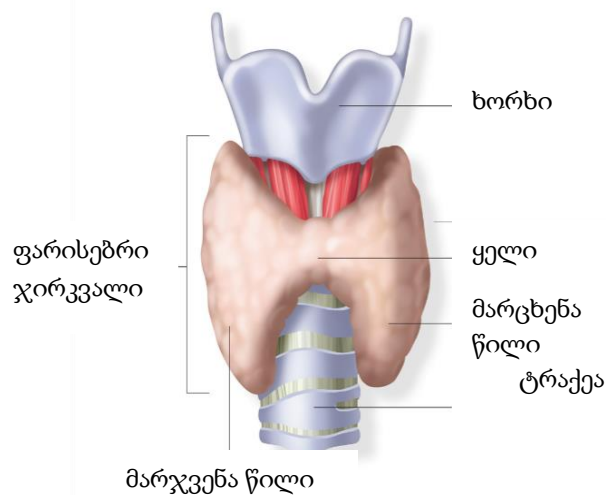
დაავადებულთა სისხლს და დაავადების კლინიკურ სტადიას ადგენდნენ მარდალეიშვილის სახელობის სამედიცინო ცენტრში.

# თავი I

## ლიტერატურის მიმოხილვა

### 1.1. ფარისებრი ჯირკვლის აგებულება

ფარისებრი ჯირკვალი (glandula thyroidea) შედგება ორი წილისგან და ყელისგან. მარჯვნიდან და მარცხიდან წილები ესაზღვრებიან ტრაქეას, ხოლო ყელი მდებარეობს ტრაქეის წინა ზედაპირზე (Brady, 2018წ.). (სურ.1)



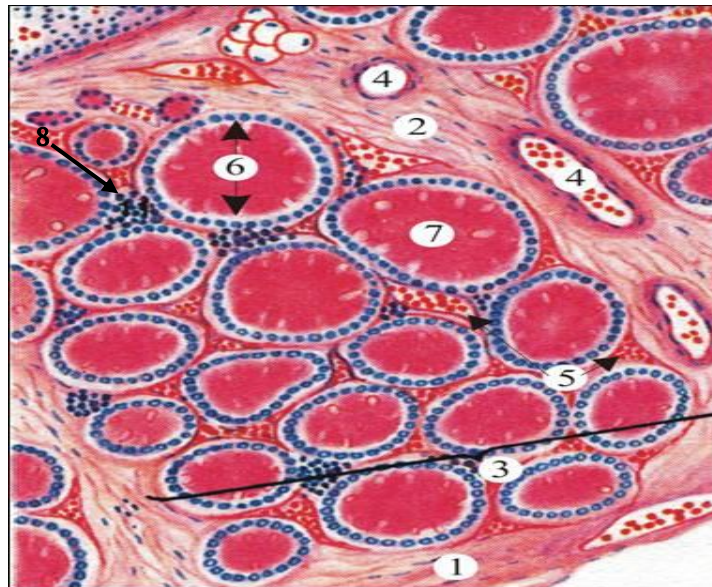
სურ.1 ფარისებრი ჯირკვლის სქემატური აგებულება

[\(http://pristinehospitals.com/thyroid-gland/\)](http://pristinehospitals.com/thyroid-gland/)

ფარისებრი ჯირკვალს გააჩნია წილობრივი აგებულება, ანუ შედგება მყარი შემაერთებელ-ქსოვილოვანი კაფსულებისაგან, რომლებიც ფარავენ ჯირკვალს და გადიან ფაშარი ბოჭკოვანი შემაერთებელი ქსოვილის ფენებს - ინტერლობურალურ (ნაწილთაშორის) ტიხრებს, რომლებიც პარენქიმას წილებად ყოფს. ცნობილია, რომ ინტერლობურალურ ტიხრებს ქვეშ გადის მაგისტრალური სისხლძარღვები - ინტერლობურალური არტერიები და ვენები (Ownby, 2002წ.). (სურ.2)

ფარისებრი ჯირკვლის პარენქიმის სტრუქტურულ-ფუნქციურ ერთეულებს წარმოადგენენ ფოლიკულები - ჩაკეტილი სფეროსებური ან ცოტა ამოწეული ბუმბუკოვანი სტრუქტურები, რომელთა მოცულობა ვარირებს 40-50 მკმ. ისინი ერთმანეთისგან გამოყოფილნი არიან დიდი რაოდენობით სისხლძარღვების და ლიმფური კაპილარების შემცველი შემაერთებელ-

ქსოვილოვანი ძგიდეებით. ფოლიკულის სიდრუეში გროვდება კოლოიდები - თირეოგლობულინის შემცველი უსტრუქტურო მასა, რომელიც გამომუშავდება ფოლიკულური ანუ ე.წ. A-უჯრედების მიერ (ფოლიკულური თიმოციტები), რომლებიც ქმნიან ფოლიკულის კედელს. გარდა ამისა, ფოლიკულათაშორის შემაერთებელ სივრცეში ვხვდებით ლიმფოციტებს, პლაზმურ უჯრედებს და ქსოვილოვან ბაზოფილებს (Ownby, 2002წ.).



სურ. 2 ფარისებრი ჯირკვლის ჰისტოლოგიური აგებულება ნორმაში  
<https://imgur.com/rH9eFAz>

1. კასულა; 2.შემაერთებელქსოვილოვანი ინტერლობურალური ტიხრები;
3. წილები; 4. წილაკთაშორისი სისხლძარღვები;
5. სისხლის მიმწოდებელი კაპილარი;
6. ფოლიკულა და ფოლიკულარული თიროციტები; 7. კალოიდები;
8. პარაფოლიკულური უჯრედები.

ფარისებრი ჯირკვლის პარენქიმაში ანსხვავებენ სამი ტიპის უჯრედებს: საკუთრივ ფოლიკულურ უჯრედებს, პარაფოლიკულურ ნეიროენდოკრინულ უჯრედებსა (პარაფოლიკულურ კალციტინოციტებს ანუ C-უჯრედებს) და ეპითელიური უჯრედების ფოლიკულათაშორის კუნძულებს (B-უჯრედები ანუ ასკანაზის უჯრედები), რომლებიც წარმოადგენენ ახალი ფოლიკულების წარმოქმნის წყაროს (Шимкевич В. ; Тарханов И. Р. 1907წ.)

პარაფოლიკულური კალციტინოციტები (C-უჯრედები) ზრდასრულ ორგანიზმში ლოკალიზებული არიან ფოლიკულის კედელში, მეზობელ თიმოციტებს შორის, მაგრამ ვერ აღწევენ ფოლიკულის ზედაპირს (ინტრაეპითელიური ლოკალიზაცია). ამას გარდა აღნიშნული უჯრედები ასევე განლაგებულნი არიან შემართებელი ქსოვილის ფოლიკულათაშორის შრეებში.

მათი რაოდენობა ნორმაში საერთო თირეოიდული ქსოვილის 0.1% ნაკლებია. თიროციტებისაგან განსხვავებით პარაფოლიკულური უჯრედები არ შთანთქავენ იოდს. კალციტონინი ეხმარება ორგანიზმს კალციუმის გამოყენების კონტროლში (Шимкевич В. ; Тарханов И. Р. 1907წ.).

## 1.2. თირეოიდული ჰორმონებით გამოწვეული დისფუნქცია და მათი ზეგავლენა ლიპიდურ სპექტრზე

ცნობილია, რომ თირეოიდული ჰორმონები ზეგავლენას ახდენენ თითქმის ყველა ძირითად მეტაბოლურ პროცესზე, მათ შორისაა ფარისებური ჯირკვლის დაავადებები, რომლებიც მჭიდროდაა დაკავშირებული სხვადასხვა ტიპის მეტაბოლურ დარღვევებთან. თირეოიდული ჰორმონები მოქმედებენ რა ცილების, ნახშირწყლებისა და ლიპიდების მეტაბოლიზმზე, არეგულირებენ ენერჯის გამოთავისუფლების ძირითად პროცესებს (Zhu and Cheng 2010წ.)

ცნობილია, ასევე, რომ ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიებით დაავადებულთათვის დამახასიათებელ დარღვევას წამოადგენს დისლიპიდემია, რაც იხსნება თირეოიდული ჰორმონების უარყოფითი მოქმედებით ლიპიდების მეტაბოლიზმზე. რაც თავის მხრივ განაპირობებს ტრიგლიცერიდების, ფოსფოლიპიდების, საერთო ქოლესტეროლისა და სხვა ლიპოპროტეინების (დაბალი და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები) რაოდენობრივ ან/და თვისობრივ ცვლილებას (Rizos et al. 2011წ.)

Peppas და თანაავტორებმა (2011წ.) შეისწავლეს ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქციით გამოწვეული დისლიპიდემია და ამ უკანასკნელის ზეგავლენა ორგანიზმში მიმდინარე მეტაბოლურ დარღვევებზე. ავტორების მიერ გამოითქვა აზრი, რომ არა მხოლოდ კლინიკური, არამედ სუბკლინიკური ჰიპო- და ჰიპერთირეოდიზმი, სხვადასხვა მექანიზმით, დაკავშირებულია ლიპიდების რაოდენობრივ ცვლილებასთან, ძირითადად კი ქოლესტეროლის საერთო რაოდენობასა და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებთან (LDL) და ნაკლებად ხშირად მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებთან (HDL), ტრიგლიცერიდებთან, ლიპოპროტეინ(a)-თან, აპოლიპოპროტეინ(a1)-თან და აპოლიპოპროტეინ B-თან. ზემოთხსენებული კავშირები თირეოიდულ ჰორმონებთან კომპლექსურად იწვევდა ჰემოდინამიკურ ცვლილებებს აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ავტორები აღნიშნულ ცვლილებებს უკავშირებდნენ კორონარული არტერიის დაავადებებს, ცერებრალური იშემიის რისკის ზრდას, ასევე სტენოკარდიას მოხუცებში და შესაძლო იშემიურ შეტევებს ახალგაზრდებში, რომელთაც



აღნიშნებათ აშკარა ან უსიმპტომო ჰიპერთირეოდიზმი (Peppa et al. ; Biondi et al. ; Fazio et al. 2004წ.) Peppa და თანაავტორების კვლევების შედეგად ცხადი გახდა, რომ თირეოიდული ჰორმონები ზეგავლენას ახდენენ ლიპიდების მეტაბოლიზმის ყველა ასპექტზე, სინთეზის, მობილიზაციის და დეგრადაციის ჩათვლით. თირეოიდული ჰორმონები ასტიმულირებენ ღვიძლში ქოლესტეროლის სინთეზს ფერმენტ 3-ჰიდროქსი-3-მეთილ-გლუტარატ კოენზიმი-A რედუქტაზას ინდუცირებით. ისინი ზეგავლენას ახდენენ ლიპოპროტეინ ლიპაზას აქტივობაზე და შესაბამისად ტრიგლიცერიდების ჰიდროლიზზე ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებში (VLDL) და ქილომიკრონებში. იგივე მონაცემები იქნა მიღებული სხვა ავტორების მიერაც (Cachefo et al. 2011წ.).

Chin და თანაავტორების (2014წ.) გამოკვლევებში შესწავლილი იქნა თირეოიდული ჰორმონების (T3,T4), თირეოიდ მასტიმულირებელი ჰორმონისა (TSH) და ლიპიდური სპექტრის ცვლილებას შორის არსებული ურთიერთკავშირები ეუთირეოიდულ მამაკაცთა პოპულაციაში. კვლევაში მონაწილეობდა 20 წელს გადაცილებული 708 ჩინელი და მაღაიზიელი მამაკაცი. აღმოჩნდა, რომ თირეოიდ-მასტიმულირებელი ჰორმონის (TSH) ცვლილება დადებითად კორელირებდა ტრიგლიცერიდების (TG) რაოდენობის ცვლილებასთან. ამასთანავე, თავისუფალი თიროქსინის (FT4) დონის ცვლილება პირდაპირპროპორციულად იყო დაკავშირებული საერთო ქოლესტეროლის (TC), დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (LDL) და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (HDL) კონცენტრაციის ცვლილებასთან. სისხლში თავისუფალი ტრიოთირეონინის (FT3) დონე კი უარყოფითად კორელირებდა HDL-ის კონცენტრაციის ცვლილებასთან (Chin et al. 2014 წ.).

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ ჰიპოთირეოდიზმისას ლიპოპროტეინ ლიპაზას აქტივობა ცხიმოვან ქსოვილში ნორმაშია, ან დაქვეითებულია, ამათან ერთად ლიპაზას შემცირებული აქტივობა ღვიძლში განაპირობებდა ტრიგლიცერიდების ნორმალურ ან მაღალ კონცენტრაციას (Abrams JJ. 1981წ. ; Krauss 1974 წ.). ცნობილია ისიც, რომ ჰიპერთირეოდიზმის პირობებში ლიპოპროტეინ ლიპაზას აქტივობა ნორმაშია. ამ უკანასკნელის აქტივობის მატება ღვიძლში ზრდიდა ცხიმოვანი მჟავების ჟანგვას, რაც დაკავშირებული უნდა ყოფილიყო აცეტილ-CoA კარბოქსილაზასა და კარნიტინ-პალმიტოილ ტრანსფერაზას გაზრდილ ექსპრესიასთან და საბოლოო ჯამში VLDL - ის ბიოსინთეზთან (Lam KSL et al.).

### 1.3. ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეები

არჩევნ ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეების ორ ტიპს: კეთილთვისებიანი-ფოლიკულური ადენომა (სურ.1 ა) და ავთვისებიანი ფარისებრი ჯირკვლის კარცინომა (Clayman 2018).

#### 1.3.1. ფარისებრი ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე (ფოლიკულური ადენომა)

ფოლიკულური ადენომა სოლიტარულია და, როგორც წესი, ნორმალური ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილისაგან შემოფარგლულია კარგად განვითარებული კაფსულით. (სურ.3)

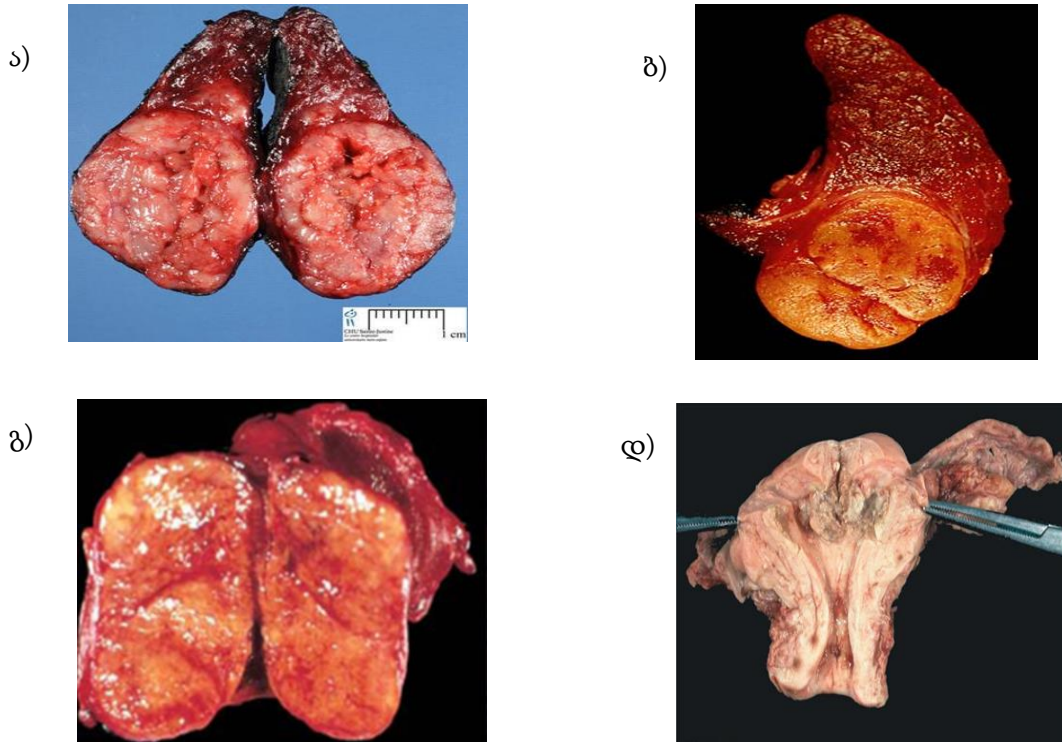


სურ.3 ფოლიკულური ადენომის ტიპი  
(<https://www.humpath.com/spip.php?article7852>)

ვარაუდობენ, რომ ფოლიკულური ადენომები მონოკლონური წარმოშობისაა. მათი კლასიფიკაცია ფოლიკულების ზომის და უჯრედების რიცხვის მიხედვით ხდება. არჩევნ ორი ტიპის ადენომას: მაკროფოლიკულურ და მიკროფოლიკულური ადენომებს (Eyre-Brook et al. 1982წ.) მარტივი კოლოიდური ადენომა, ანუ მაკროფოლიკულური ადენომა ჰისტოლოგიური შენებით ნორმალურ ფარისებრ ჯირკვალს ჰგავს. დიაგნოზი დგინდება ბიოფსიით. მიკროფოლიკულური ადენომა, ასევე კეთილთვისებიან კვანძს წარმოადგენს, ჰისტოლოგიურად ძალიან ჰგავს როგორც ფოლიკულურ კარცინომას, ასევე პაპილარული კარცინომის ფოლიკულურ ტიპს. ამიტომ მათი განსხვავება მხოლოდ ბიოფსიით შეუძლებელია, საჭიროა ჰისტომორფოლოგიური ანალიზი (Silverberg et al. 1966წ.).

### 1.3.2. ფარისებრი ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნეები

არჩევენ ფარისებრი ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნეების 4 ტიპს (Silverberg et al. 1966წ.)  
პაპილარული კიბო - 80%; ფოლიკულური კიბო - 15% ; მედულარული კიბო - 3-5% ;  
ანაპლასტური - 1-2%. (სურ. 4.)



სურ. 4. ა) პაპილარული კიბო (<https://www.humpath.com/spip.php?article2766>)  
ბ) ფოლიკულური კიბო ([https://en.wikipedia.org/wiki/Follicular\\_thyroid\\_cancer](https://en.wikipedia.org/wiki/Follicular_thyroid_cancer))  
გ) მედულარული კიბო (<http://medicinembbs.blogspot.com/2011/01/medullary-carcinoma.html>)  
დ) ანაპლასტური (<http://www.pathologyoutlines.com/topic/thyroidUndiff.html>)

#### 1.3.2.1. პაპილარული კარცინომა (PTC)

პაპილარული თირეოიდული კარცინომა წარმოადგენს ფარისებრი ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნეების ყველაზე გავრცელებული ტიპს (80%). ცნობილია, რომ პაპილარული კარცინომა იზრდება ძალიან ნელა და ძირითადად ვითარდება ფარისებრი ჯირკვლის მხოლოდ ერთ წილაკზე. მისი აღმოჩენა რთულია იქიდან გამომდინარე, რომ უმტკივნეულო, ძალიან მცირე ზომის კვანძის სახითაა წარმოდგენილი. სიმსივნე უსიმპტომოდ ვითარდება. აღნიშნული სიმსივნის ტიპი ხშირად ვრცელდება ლიმფურ კვანძებზე (~ 20%) ყელის მიდამოში. სიმსივნე

ძირითადად თავს იჩენს უსწორმასწორო, მყარი ან კისტოზური მასის სახით, მეტასტაზებს იძლევა ფილტვსა და ძვლებზე. პაპილარული კარცინომის მკურნალობა ხშირ შემთხვევაში წარმატებით მთავრდება დროული დიაგნოსტიკის შემთხვევაში და ძალიან იშვიათად მოყვება ფატალური შედეგი (Lloyd et al. 2017წ.) (სურ.4 ა)

### **ა. პაპილარული კარცინომის ფოლიკულური ტიპი**

სიმსივნის აღნიშნული ტიპი ჰგავს ფოლიკულურ კარცინომას, რომელიც წარმოდგენილია განსხვავებული ზომის ფოლიკულებით. მომიჯნავე არასიმსივნურ ქსოვილთან შედარებით ფოლიკულებში არსებული კოლოიდი ძირითადად მუქია და ჰიპერეოზინოფილური. ფოლიკულები წარმოდგენილია ატიპიური მრავალბირთვიანი უზარმაზარი უჯრედებით. აღნიშნული სიმსივნეების გასარჩევად მნიშვნელოვანია ციტოლოგიური მახასიათებლები, რამეთუ ფოლიკულური ტიპის გამორჩევა სხვა სიმსივნეებისგან რთული და საკამათოა. აღნიშნული სიმსივნის პროგნოზი ჩვეულებრივი პაპილარული სიმსივნის პროგნოზის მსგავსია. გამონაკლისი არის დიფუზური ან მრავალკვანძოვანი ფოლიკულური ვარიანტები, რომლებიც კლინიკურად უფრო აგრესიულნი არიან. პროგნოზი დამოკიდებულია რამდენადაა სიმსივნე კაფსულირებული ან ინვაზიური. პაპილარული კარცინომის ფოლიკულური ტიპი ხშირად ერევათ ფოლიკულურ ადენომასა და ფოლიკულურ კარცინომაში, შესაბამისად საჭირო ხდება იმუნოჰისტოქიმიური და მოლეკულური მარკერების გამოყენება (LiVolsi 1998წ.)

**ზოგადად პაპილარული (დიფერენცირებული) კარცინომისათვის დამახასიათებელია:** პაპილარული (დიფერენცირებული) კარცინომა თირეოიდული სიმსივნეების 70-80%-ს შეადგენს, ხშირია 30-დან 60-წლამდე პაციენტებში, თუმცა შეიძლება განვითარდეს ნებისმიერ ასაკში. ქალებში 3-ჯერ უფრო ხშირად გვხვდება, ვიდრე მამაკაცებში. აგრესიულია ასაკოვან პაციენტებში. შეიძლება გავრცელდეს, თუმცა კისერს არ სცილდება; პაპილარული კარცინომის განვითარების რისკი დაკავშირებულია რადიოაქტიურ გამოსხივებასთან 20 წლამდე ასაკის პაციენტებში ( Uchino et al. 2016წ.). რაც შეეხება ასაკში შესულ პაციენტებს აღნიშნული კიბოს წარმოქმნის რისკ-ფაქტორებს მიეკუთვნება როგორც რადიაცია, ასევე ჰაშიმოტოს დაავადება (ქრონიკული ლიმფოციტური თირეოდიტი) და მემკვიდრული ადენომატოზური პოლიპოზი (Uchino et al. 2016წ. ; Shahidul et al. 2017წ.). მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ ჰაშიმოტოს თირეოდიტის დროს იმუნური სისტემა ებრძვის ფარისებრ ჯირკვალს. შესაბამისად, აღნიშნული დაავადება ხშირად ხდება ჰიპოთირეოდიზმის მიზეზი (Shahidul et al. 2017წ.).

პაპილარული კარცინომის იმუნოჰისტოქიმიური მარკერებია: ტრანსკრიფციის ტერმინაციის ფაქტორი 1 (TTF-1) და თირეოგლობულინი. მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ TTF-1 გვხვდება ფილტვის კარცინომისა და სხვადასხვა ორგანოების წვრილუჯრედოვანი კარცინომების შემთხვევაშიც, თუმცა ფარისებრი ჯირკვლის პაპილარული კარცინომის შემთხვევაში მარკერად გამოიყენება TTF-1-სა და თირეოგლობულინის კომბინაცია (Shahidul et al. 2017წ.).

მოლეკულური მარკერებიდან მნიშვნელოვანია BRAF გენის მუტაცია. აღნიშნული გენის მუტაცია დადგენილია პაპილარულსა (PTC) და ანაპლასტურ კარცინომებში. ქრომოსომული ცვლილებები TRK გენის 10%-ში გვხვდება. RAS პროტონკოგენის აქტივაცია შეინიშნება PTC-ს ძალიან მცირე ნაწილში (Kato et al. 2009წ.).

### 1.3.2.2. ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულური კიბო

ცნობილია, რომ ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულური კარცინომა არის მეორე ყველაზე გავრცელებული სიმსივნის ფორმა პაპილარული კიბოს შემდგომ. იგი მეტად აგრესიულია. ფოლიკულური კარცინომა უფრო ხშირად გვხვდება ზრდასრულს ასაკში (40 – 60 წელი) და შესაბამისად ბავშვებში ის ძალიან იშვიათად იჩენს თავს (სურ.4 ბ). ასაკიან ადამიანებში ფოლიკულური კარცინომის შემთხვევაში ჩვეულებრივ არ აღინიშნება იოდი, მაშინ როდესაც კარცინომით დაავადებულ ახალგაზრდა პაციენტებში იოდის გარკვეული რაოდენობა გვხვდება. გარდა აღნიშნულისა ორივე შემთხვევაში ვასკულარული სისხლძარღვების ინვაზია ერთ-ერთი დამახასიათებელი ნიშანია ფოლიკულური კარცინომისათვის, შესაბამისად იგი უფრო ხშირად მეტასტაზირებს. პაპილარული კიბოსგან განსხვავებით ფოლიკულურ კიბოში იშვიათად ხდება ინვაზია ლიმფურ კვანძებში ფოლიკულური კიბოს მარკერია: თირეოგლობულინის კონცენტრაცია. ეს უკანასკნელი გამოიყენება როგორც სიმსივნის მარკერი დიფერენცირებული ფოლიკულური კარცინომის დროს (D'Avanzo 2004წ.).

*ფოლიკულური (კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი) სიმსივნეების კლინიკური გამოვლინებებია:*

პაციენტებს ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულური კარცინომისა და ფოლიკულური ადენომის შემთხვევაში აღნიშნებათ ერთეული კვანძები, მათი უმრავლესობა ეუთირეოიდული და უსიმპტომოა. სიმსივნეების დიდი ზომის შემთხვევაში ავადმყოფებს აღნიშნებათ დისპონეა (ქოშინი), ხველა, სუნთქვის გაძნელება, ხმის ჩახლეჩვა, დისფაგია (ყლაპვის გაძნელება).

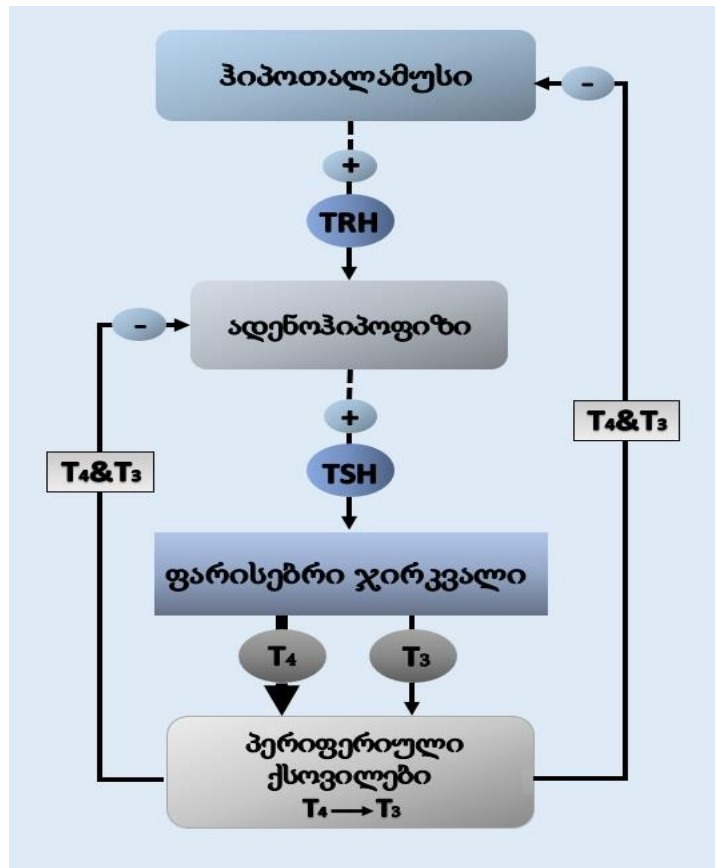
ფოლიკულური კიბოთი დაავადებულ პაციენტებს პერიოდულად აღნიშნებათ ტკივილები კისრის არეში, რაც გამოწვეულია სიმსივნის მასის უეცარი ზრდით. ამ უკანასკნელს კი იწვევს სიმსივნეში შიდა სისხლჩაქცევები ან/და კისტოზური დეგენერაციები. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ფოლიკულური კარცინომა ნაკლებად ვრცელდება კისრის ლიმფურ კვანძებში, თუმცა პროგრესირებს ფილტვებსა და ძვლებში (James 2016წ.)

***ფოლიკულური კარცინომის მახასიათებლებია :***

ფოლიკულური კარცინომის ტიპის სიმსივნე ხშირად გვხვდება 40-60 წლის პაციენტებში; ქალებში 3-ჯერ უფრო ხშირად აღინიშნება, ვიდრე მამაკაცებში; პროგნოზი პირდაპირ კავშირშია სიმსივნის ზომასთან; აღნიშნული სიმსივნე იშვიათადაა დაკავშირებული რადიოაქტიულ ზემოქმედებასთან; იგი იშვიათად ვრცელდება ლიმფურ კვანძებზე. სისხლძარღვების ჩაზრდა ხშირია. საერთო განკურნების კოეფიციენტი მაღალია (95%) ახალგაზრდებში დროული დიაგნოსტიკის შემთხვევაში, თუმცა განკურნების შანსი კლებულობს ასაკის ზრდასთან ერთად (Phitayakorn et al. 2006წ.)

### **1.4. ფარისებრი ჯირკვალი და ჰორმონები:**

ცნობილია, რომ ფარისებრი ჯირკვალი გამოიმუშავებს იოდის შემცველ ორ ჰორმონს – თიროქსინს (T4) და ტრიოდთირონინს (T3) და ერთ პეპტიდურ ჰორმონს – კალციტონინს (Hall 2011წ.). თიროქსინი და ტრიოდთირონინი გამომუშავდებიან თირეოიდული ეპითელიუმში, რაც შეეხება კალციტონინს (თირეოკალციტონინი), ეს უკანასკნელი გამომუშავდება ფარისებრი ჯირკვლის პარაფოლიკულური ანუ C-უჯრედების მიერ (Costoff, 2008წ.) ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების რაოდენობა რეგულირდება - ჰიპოფიზის მეშვეობით. იგი გამოიმუშავებს თიროიდ-მასტიმულირებელ ჰორმონს (TSH) . ცნობილია, რომ TSH წარმოადგენს ჰორმონს, რომელიც მონაწილეობს ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის რეგულაციაში. გამოყოფილი TSH მოქმედებს რა ფარისებრ ჯირკვალზე ასტიმულირებს სისხლში T3-ისა და T4-ის გამონთავისუფლებას. რაც შეეხება TSH-ის გამომუშავებას მას ასტიმულირებს თირეოიდ-რილიზინგ ჰორმონი (TRH), რომელიც გამოიყოფა ჰიპოთალამუსიდან. ცნობილია, რომ TSH-ს მომატებული რაოდენობა მიუთითებს ჰიპოთირეოზზე, დაბალი კი ჰიპერთირეოზზე (Brady, 2018წ.). (სურ.5)



სურ.5 თირეოიდული ჰორმონების სინთეზის „დადებითი და უარყოფითი უკუკავშირის“ ზოგადი სქემა  
<https://www.labmedic.org/bs/strucni-radovi/566-tireo-stimulirajui-hormon>

ცნობილია, რომ ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულურ უჯრედებს გააჩნიათ სისხლიდან იოდის მიტაცების უნიკალური უნარი, რის შემდგომაც ფერმენტი პეროქსიდაზა იოდს უკავშირებს კოლოიდის თირეოგლობულინს. ცნობილია, რომ პეროქსიდაზები ახორციელებენ იოდ-2 - ის (I<sub>2</sub>) წარმოქმნას იოდ-1-დან (I<sup>-</sup>). რის შემდგომაც ადგილი აქვს თიროზინის ორი სახეობის წარმოქმნას: მონოიოდთიროზინი(MIT) ან დიიოდთიროზინი(DIT). პეროქსიდაზა აღნიშნულ ჯგუფებს შემდეგში გარდაქმნის T<sub>4</sub>-ად ან T<sub>3</sub>-ად. კერძოდ, ორი DIT-ის დაწყვილება წარმოქმნის T<sub>4</sub>-ს, ხოლო DIT-ის დაწყვილება MIT-თან წარმოქმნის T<sub>3</sub>-ს (Boron 2003წ. ) (სურ.6).





## თავი II

### კვლევის მასალა და მეთოდები

კვლევის ობიექტს წარმოადგენდა ფარისებრი ჯირკვლის კეთილთვისებიანი (ფოლიკულური ადენომა) და ავთვისებიანი სიმსივნეებით (ჰაპილარული კარცინომა) დაავადებული, რეპროდუქციული ასაკის (19-45 წლის ) ქალები.

კვლევისათვის საჭირო მასალას (ფარისებრი ჯირკვლის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლის პლაზმა, 5-5 ნიმუში) გვაწვდიდა მარდალეიშვილის სახელობის სამედიცინო ცენტრი.

დაავადების კლინიკური სტადიას ადგენდნენ, ასევე, მარდალეიშვილის სახელობის სამედიცინო ცენტრში, ფარისებური ჯირკვლის ექოსკოპიური, ჰისტო-მორფოლოგიური და ბიოქიმიური გამოკვლევების საფუძველზე.

საკონტროლო ჯგუფში წარმოდგენილი იყო იგივე ასაკის პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალების სისხლი. საკვლევ გამოკვლევები უტარდებოდა, ასევე, მარდალეიშვილის სახელობის სამედიცინო ცენტრში. აღნიშნული მონაცემები შეესაბამებოდა საერთაშორისო ნორმებს (Human Siagnostics).

ქოლესტეროლის საერთო რაოდენობის, ტრიგლიცერიდების, მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებისა და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების განსაზღვრა ხდებოდა სისხლის პლაზმაში შესაბამისი რეაქტივების ნაკრების გამოყენებით (Human Siagnostics).

თირეოიდული ჰორმონების (T3, T4, TSH) განსაზღვრა ხდებოდა იმუნოფერმენტული მეთოდის (ELISA) გამოყენებით (Jenner 1982წ. ; Siiteri et al. 1982წ. ; HaHlin et al. 1990წ.).

#### 2.1. ქოლესტეროლის საერთო რაოდენობის განსაზღვრის მეთოდი (COL)

(Human Diagnostics, Germany )

ქოლესტეროლის საერთო რაოდენობის განსაზღვრისათვის გამოიყენებოდა რეაგენტების ნაკრები (Kit-HumEQAS Cholesterol), რომლის შემადგენლობაში შედიოდა:

1. RGT (Reagents) - ნაკრები შემადგენლობით: ფოსფატური ბუფერი (Ph 6,5), 4-ამონონატი-პირინი, ფენოლი, პეროქსიდაზა, ქოლესტეროლ- ესთერაზა, ქოლესტეროლოქსიდაზა და Na აზიდი;

2. STD (Standart) – ნაკრები შემადგენლობით: ქოლესტეროლი (200 მგ/დლ), Na აზიდი.

კიუვეტაში შეგვქონდა ქოლესტეროლის საერთო რაოდენობის განსაზღვრისათვის საჭირო ზემოთ აღნიშნული რეაგენტების ნაკრები (1;2) ასევე სტანდარტისა და ნიმუშის სინჯები შემდეგი რაოდენობით (ცხრილი 1):

ცხრილი 1

	ნიმუშები	სისხლის პლაზმა	STD	RGT*
1	კონტროლი (რეაგენტების ნაკრები)	-----	-----	200 მკლ
2	სტანდარტი	-----	20 მკლ	2000 მკლ
3	საკვლევი ნიმუში	20 მკლ	-----	200 მკლ

ვახდენდით შეტანილი ხსნარების სუსპენზირებას და ვახდენდით ინკუბაციას 10წთ-ის განმავლობაში 20<sup>0</sup>-25<sup>0</sup> C -ზე. შემდომ ეტაპზე ვზომავდით შთანთქმას კონტროლის მიმართ სპექტოფოტომეტრზე (500ნმ ტალღის სიგრძეზე 1სმ-იან კიუვეტაში) როგორც სტანდარტის, ასევე საკვლევი ნიმუშის შემთხვევაში. აღნიშნულ გამოკვლევებს ვატარებდით 60 წთ-ის განმავლობაში.

ქოლესტეროლის კონცენტრაციას ვითვლით ფორმულით:

$$C=5,17 \times \Delta A_{\text{ნიმუში}} / \Delta A_{\text{STD}} \text{ (mmol/L)}.$$

ნორმაში ქოლესტეროლი ნაკლები იყო: < 5.0 mmol/L.

*\* შენიშვნა: RGT- ის ნაკრები ქოლესტეროლისათვის*

## 2.2. ტრიგლიცერიდების განსაზღვრის მეთოდი (TG)

(Human Diagnostics, Germany)

ტრიგლიცერიდების განსაზღვრისათვის გამოიყენებოდა რექტივების ნაკრები (Kit-EQAS Triglycerides), რომლის შემადგენლობაში შედიოდა:

1. RGT (Reagents) - ნაკრები შემადგენლობით: PIPES ბუფერი (pH 7.5), 4-ქლოროფენოლი, 4-ამინოფენაზონი, მაგნეზიუმის იონები, ატფ, ლიპაზები, პეროქსიდაზა, გლიცეროლ კინაზა, გლიცეროლ-3-ფოსფატ ოქსიდაზა, ნატრიუმის აზიდი.

2. STD (Standart) - ნაკრები შემადგენლობით: ტრიგლიცერიდები (2.28 mmol/L).

კიუვეტაში შეგვკონდა ტრიგლიცერიდების განსაზღვრისათვის რეაგენტების ნაკრები (1;2) სტანდარტისა და ნიმუშის სინჯები შემდეგი რაოდენობით (ცხრილი 2):

ცხრილი 2

	ნიმუშები	სისხლის პლაზმა	STD	RGT*
1	კონტროლი (რეგენტების ნაკრები)	-----	-----	200 მკლ
2	სტანდარტი	-----	20 მკლ	2000 მკლ
3	საკვლევი ნიმუში	20 მკლ	-----	200 მკლ

ვახდენდით შეტანილი ხსნარების სუსპენზირებას და ვახდენდით ინკუბაციას 10წთ-ის განმავლობაში 20<sup>0</sup>-25<sup>0</sup> C-ზე. შემდგომ ეტაპზე ვზომავდით შთანთქმას კონტროლის მიმართ სპექტოფოტომეტრზე (500ნმ ტალღის სიგრძეზე 1სმ-იან კიუვეტაში) როგორც სტანდარტისას, ასევე საკვლევი ნიმუშის შემთხვევისას. აღნიშნულ გამოკვლევებს ვათარებდით 60წთ-ის განმავლობაში.

ტრიგლიცერიდების კონცენტრაციას ვითვლიდით შემდეგი ფორმულით:

$$C=2.28 \times \Delta A_{\text{ნიმუში}} / \Delta A_{\text{STD}} \text{ (mmol/L)}$$

ათეროსკლეროზის რისკის დროს ტრიგლიცერიდების რაოდენობა:

საეჭვო > 1.71 mmol/L; მომატებული > 2.28 mmol/L.

\* შენიშვნა : RGT-ის ნაკრები ტრიგლიცერიდებისათვის

## 2.3. მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების განსაზღვრა პლაზმაში (HDL)

(Human Diagnostics, Germany)

მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (HDL) განსაზღვრასთვის სისხლის პლაზმაში გამოიყენებოდა რეაქტივების ნაკრები (Kit-HumEQAS HDL Cholesterol), რომლის შემადგენლობაში შედის: ENZ-ფერმენტები, SUB-სუბსტრატი, CAL (კალიბრატორი 1x4მლ. HDL) ვახდენდით CAL-ის სუსპენზირებას 4 მლ დისტილატში. ფრთხილად ვანჯღრევდით წრიულად ლიოფილიზატის გასახსნელად და 30 წუთს ვაყოვნებდით გამოყენებამდე. კიუვეტას და რეაგენტებს ვათბობდით 37°C-მდე, ტემპერატურა უნდა ყოფილიყო მუდმივად შენარჩუნებული ( $\pm 0.5$ ). HDL-ის განსაზღვრისათვის კიუვეტებში შეგვექონდა ხსნარები ცხრილში მოცემული რეოდენობებით (ცხრილი 3):

ცხრილი 3

	ნიმუშები	სისხლის პლაზმა	ENZ	SUB	წყალი
1	კონტროლი (რეაგენტების ნაკრები)	-----	1500 მკლ	500 მკლ	20 მკლ
2	საკვლევი ნიმუში	20 მკლ	1500 მკლ	500 მკლ	-----

\* **შენიშვნა:** 1 და 2 ნიმუშს ვამატებდით ENZ-ს, ფრთხილად ვურევდით. შემდგომ ვაინკუბირებდით 37°C -ზე 5წთ-ის განმავლობაში და მხოლოდ ამის შემდგომ ვუმატებდით SUB-ს.

აღნიშნული მანიპულაციების შემდგომ აღნიშნული ნიმუშები და კალიბრატორი (CAL-1 x4 ml Calibrator HDL-Cholesterol) გადაგვექონდა 1 სმ კიუვეტაში და ვზომავდით კალიბრატორისა და ნიმუშის შთანთქმას ( $\Delta A$ ) კონტროლის მიმართ.

HDL-ის კონცენტრაციას ვითვლით ფორმულებით:

$$\Delta A_{\text{CAL/ნიმუში}} = A_{\text{CAL/ნიმუში}} - A_{\text{RB}}; \quad C \text{ (mg/dL)} \times 0.02586 = C \text{ (mmol/L)}$$

მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ნორმებია: 1,3-1,5 mmol/L

*შენიშვნა: 1.03 mmol/L კონცენტრაცია გულის იშემიური დაავადების დროს (CHD) რისკის მაჩვენებელია.*

## 2.4. დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების განსაზღვრა (LDL)

(Human Diagnostics, Germany)

დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებს ვითვლიდით ფორმულით:

$$C_{LDL} = TC - HDL - TG/2.2$$

სადაც: TC- ქოლესტეროლის საერთო რაოენობაა;

HDL- მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებია;

TG- ტრიგლიცერიდებია.

## 2.5. ჰორმონების განსაზღვრის მეთოდი

(Jenner 1982წ. ; Siiteri et al. 1982წ. ; HaHlin et al. 1990წ.)

ჰორმონების განსაზღვრა ხდებოდა იმუნოფერმენტული ანალიზის მეთოდით (ELIZA). ეს უკანასკნელი წარმოადგენს ე. წ. სენდვიჩ-მეთოდს, რომელიც შედგება ანტისხეული-ანტიგენი-ანტისხეულის კომპლექსისაგან (რიჩარდ ლუგარის სახელობის საზოგადოებრივი ჯანდაცვის კვლევითი ცენტრი).

სტანდარტული, საკონტროლო და საცდელი შრატის ინკუბაციას ვახდენდით პლანშეტზე (შესაბამისი დროით და შესაბამის ტემპერატურაზე), რომლის ფოსოებიც ამოფენილი იყო სპეციფიკური ანტისხეულით. ინკუბაციის პერიოდის გასვლის შემდგომ ვახდენდით პლანშეტის რეცხვას შესაბამისი გამრეცხი ბუფერით (ფოსფატური ბუფერი -Twin). შემდეგ ეტაპზე ვამატებდით კონიუგატს, რომელიც წარმოადგენდა პეროქსიდაზით მონიშნულ სპეციფიკურ მონოკლონურ ანტისხეულს და კვლავ ვაინკუბირებდით (შესაბამისი დროით და შესაბამის ტემპერატურაზე). ინკუბაციისა და რეცხვის შემდგომ ფოსოებში ვამატებდით სუბსტრატს - ტეტრამეთილბენზიდინს (TMB) და ვახდენდით ინკუბაციას სიბნელეში. რეაქციას ვაჩერებდით დაბალი კონცენტრაციის მჟავას ხსნარით (HCl ან H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>).

სუბსტრატის ოპტიკურ სიმკვრივეს ვზომავდით 450 ნმ ტალღის სიგრძეზე (რიდერზე).

საცდელი ნიმუშის კონცენტრაციას ვსაზღვრავდით სტანდარტული მრუდის საშუალებით.

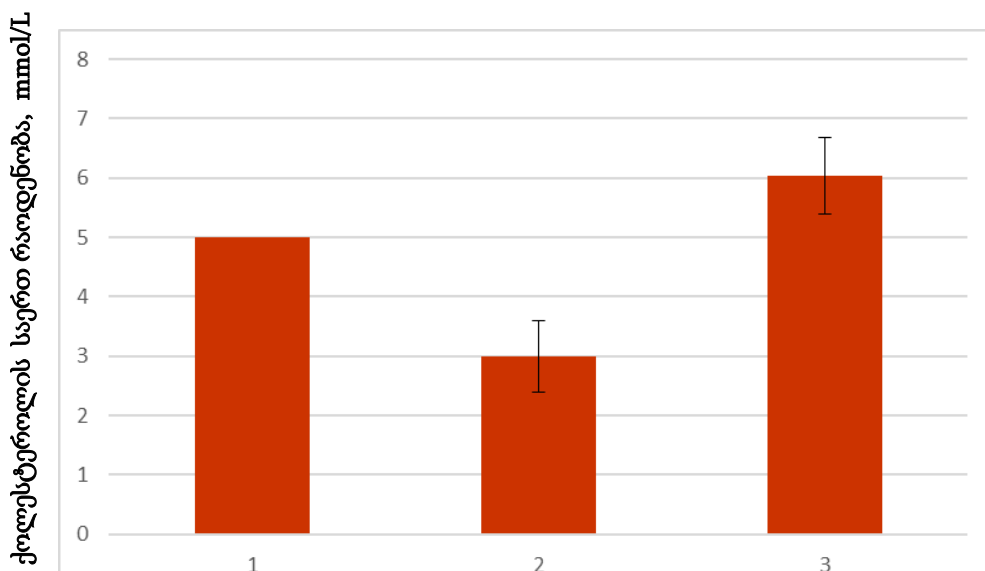
## თავი III

### მიღებული შედეგები და მათი განხილვა

#### 3.1. ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებულთა სისხლში თირეოიდული ჰორმონებისა და ლიპიდური სპექტრის შესწავლა

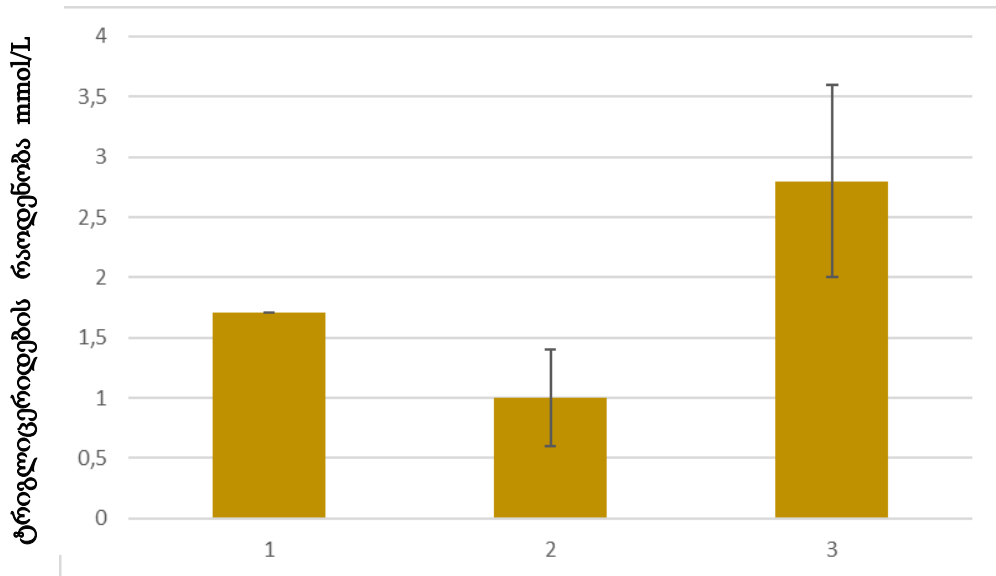
კვლევის პირველ ეტაპზე შესწავლილ იქნა ლიპიდური სპექტრის, კერძოდ კი საერთო ქოლესტეროლის (TC), ტრიგლიცრიდების (TG), მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებისა (HDL) და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (LDL) რაოდენობრივი ცვლილება ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული რეპროდუქციული ასაკის (19-45წ.) ქალების სისხლის პლაზმაში.

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ კეთილთვისებიანი სიმსივნით (ფოლიკულური ადენომა) დაავადებული რეპროდუქციული ასაკის (19-45წ.) ქალების სისხლის პლაზმაში ქოლესტეროლის რაოდენობა რჩებოდა ნორმის ფარგლებში ( $<5\text{mmol/L}$ ), თუმცა ნორმის ქვედა ზღვარზე. ავთვისებიანი სიმსივნის (პაპილარული კარცინომა) შემთხვევაში ქოლესტეროლის საერთო რაოდენობა  $\sim 2$ -ჯერ მაღალია კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლის პლაზმასთან შედარებით, თუმცა აღინიშნება მცირე მატება საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (სურ.3.1)



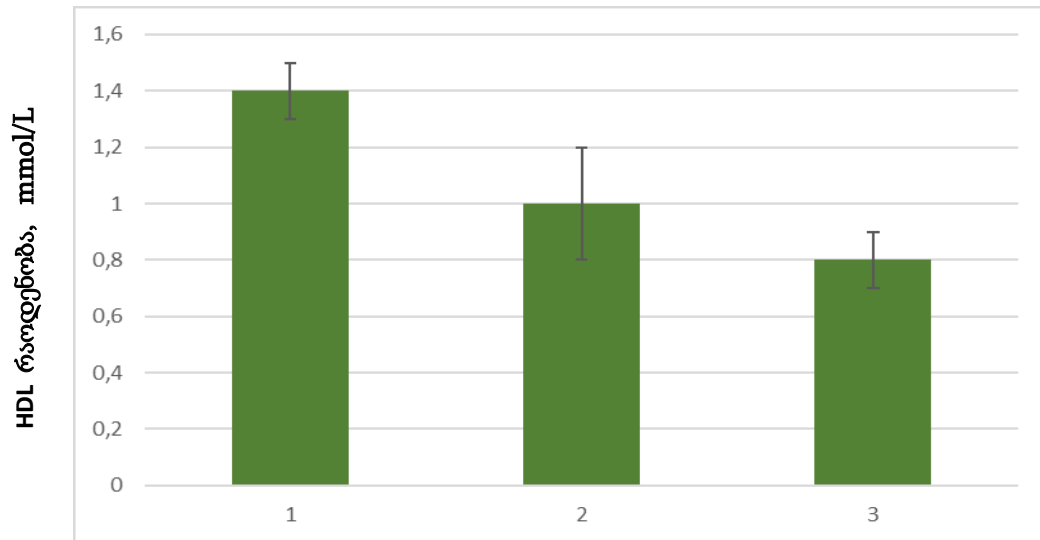
სურ.3.1 ქოლესტეროლის საერთო რაოდენობის ცვლილება სისხლის პლაზმაში  
1- ნორმა ( $< 5\text{ mmol/L}$ )  
2 - კეთილთვისებიანი სიმსივნე  
3 - ავთვისებიანი სიმსივნე

შემდგომ ეტაპზე შესწავლილ იქნა ტრიგლიცერიდები. გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ კეთილთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ტრიგლიცერიდების რაოდენობა იყო ნორმის ფარგლებში ( $<1.71 \text{ mmol/L}$ ), თუმცა იყო ქვედა ზღვარზე. ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ადგილი ქონდა ტრიგლიცერიდების რაოდენობის  $\sim 2$ -ჯერ მატებას კონტროლთან შედარებით, ხოლო კეთილთვისებიანი სიმსივნის მონაცემთან შედარებით  $\sim 3$ -ჯერ. (სურ.3.2).



**სურ.3.2 ტრიგლიცერიდების რაოდენობის ცვლილება სისხლის პლაზმაში**  
**1 - ნორმა ( $<1.71 \text{ mmol/L}$ )**  
**2 - კეთილთვისებიანი სიმსივნე**  
**3- ავთვისებიანი სიმსივნე**

მნიშვნელოვანი ცვლილება დაფიქსირდა მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების შესწავლისას (სურ.3.3). აღმოჩნდა, რომ HDL-ის კონცენტრაცია შემცირებული იყო (28.6%) როგორც კეთილთვისებიანი, ასევე ავთვისებიანი სიმსივნის (42,9%) შემთხვევაში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (1.3-1.5 mmol/L). აღნიშნული შემცირება განსაკუთრებით მკვეთრად იყო გამოხატული ფარისებრი ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში.



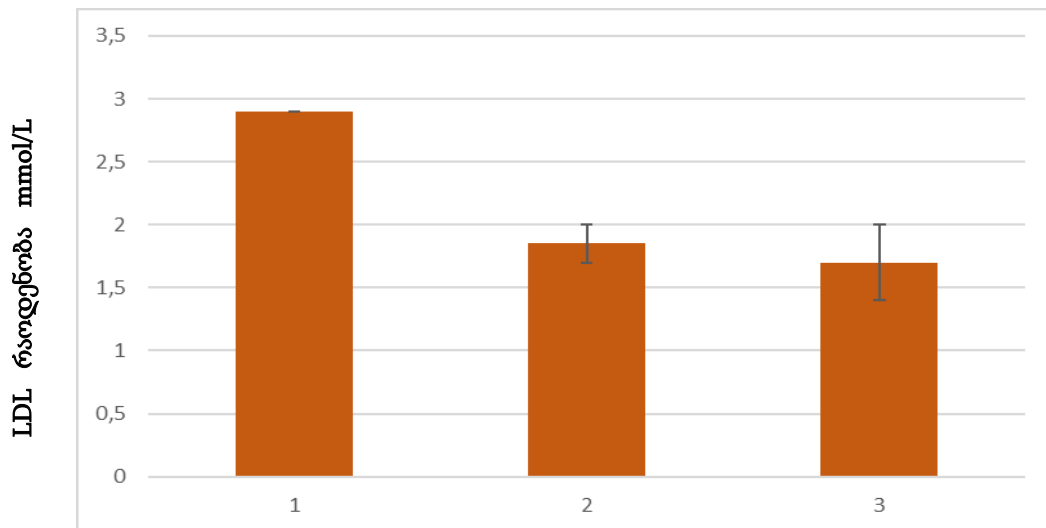
**სურ.3.3 მაღალი (HDL) სიმკვრივის ლიპოპროტეინების რაოდენობის ცვლილება პლაზმაში**

**1 – HDL ნორმა ქალებში (1.3-1.5 mmol/L)**

**2 - კეთილთვისებიანი სიმსივნე**

**3 - ავთვისებიანი სიმსივნე**

რაც შეეხება დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებს, ჩვენი ძოხაცემების მიხედვით LDL-ის კონცენტრაცია რჩებოდა ნორმის ფარგლებში (<2.9 mmol/L), როგორც კეთილთვისებიანი, ასევე, ავთვისებიანი სიმსივნეების შემთხვევაში, თუმცა უკავია შედარებით ქვედა ზღვარი (სურ.3.4: 2 და სურ.3.4:3)



**სურ.3.4 დაბალი (LDL) სიმკვრივის ლიპოპროტეინების რაოდენობის ცვლილება პლაზმაში**

**1 – LDL ნორმა (<2.9 mmol/L)**

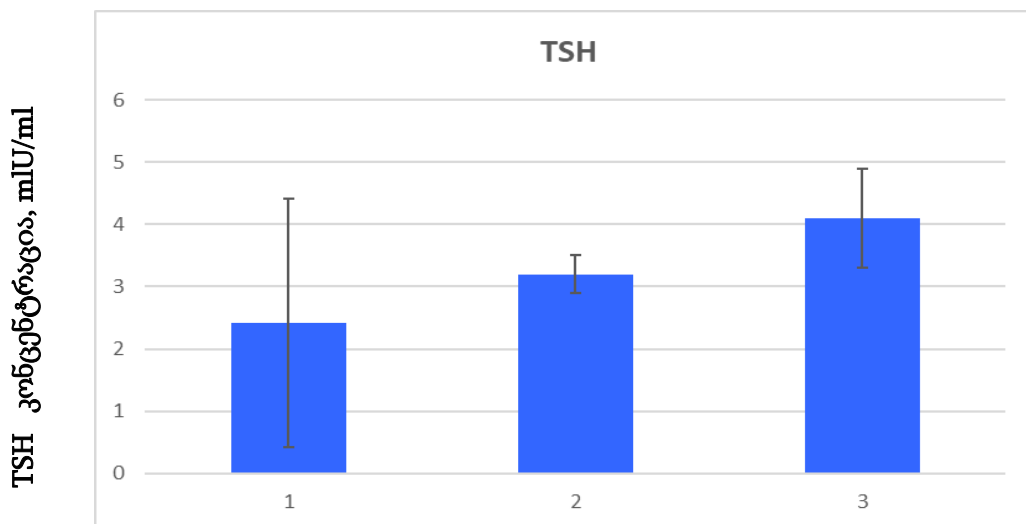
**2 - კეთილთვისებიანი სიმსივნე**

**3 - ავთვისებიანი სიმსივნე**



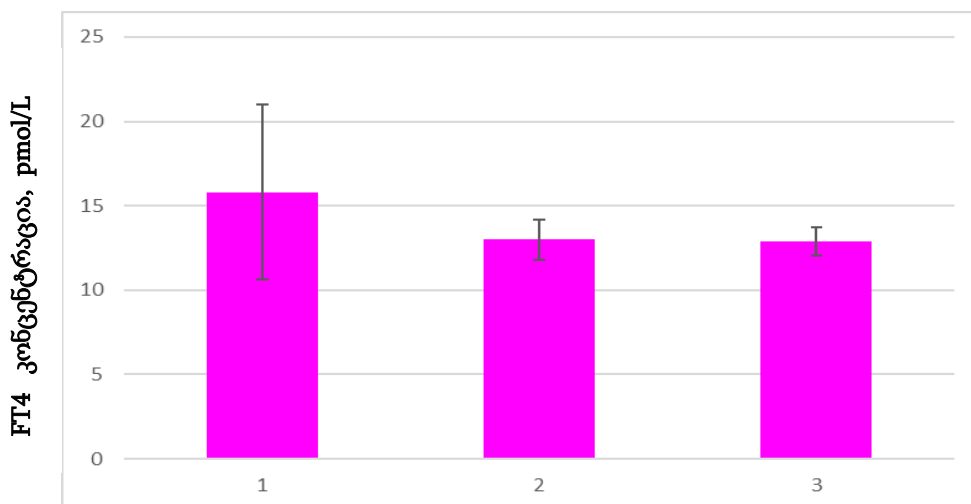
ჩვენი კვლევის შემდგომ ეტაპზე შესწავლილ იქნა თირეოიდული ჰორმონების, კერძოდ თიროიდ მასტიმულირებელი ჰორმონის (TSH), თავისუფალი თიროქსინისა (FT4) და ტრიოიდთირეონინის (FT3) კონცენტრაციის ცვლილება ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეებით დაავადებული ქალების სისხლში.

თიროიდ მასტიმულირებელი ჰორმონის შესწავლამ გვიჩვენა, რომ ფარისებრი ჯირკვლის როგორც კეთილთვისებიანი, ასევე ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული რეპროდუქციული ასაკის ქალებში TSH-ის კონცენტრაცია არ აღემატებოდა ნორმას (0.34-4.5 mIU/ml), თუმცა ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ფიქსირდებოდა TSH-ის მაღალი მაჩვენებლები, რომლებიც ნორმის ზედა ზღვარს უახლოვდებოდა. რაც შეეხება კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების სისხლს, ამ უკანასკნელში TSH-ის კონცენტრაცია მერყეობდა საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებსა და ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ქალების მონაცემებს შორის (სურ.3.5: 2).



**სურ.3.5 TSH კონცენტრაციის ცვლილება სისხლში**  
**1 - ნორმა (0.34-4.5 mIU/ml)**  
**2 - კეთილთვისებიანი სიმსივნე**  
**3 - ავთვისებიანი სიმსივნე**

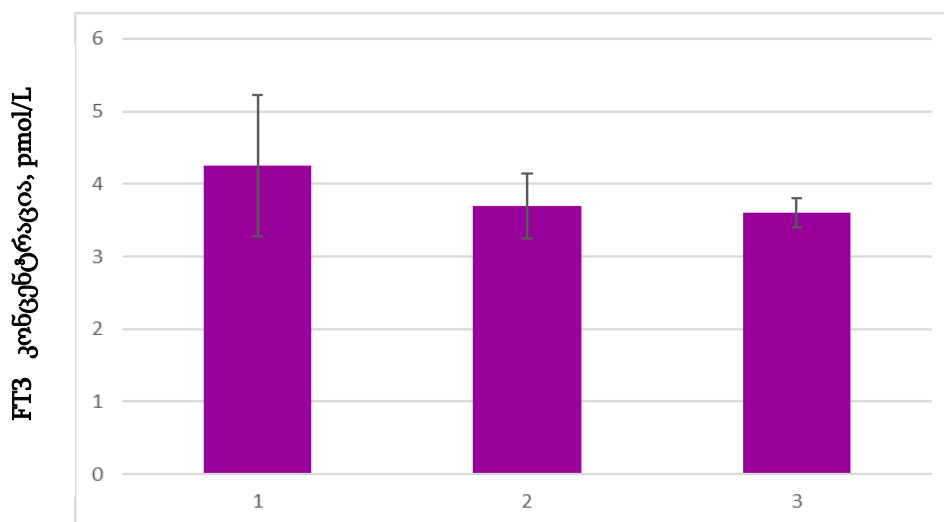
რაც შეეხება თავისუფალი თიროქსინის (FT4) კონცენტრაციის ცვლილებას, ცნობილია, რომ საკონტროლო ჯგუფის მონაცემები იცვლება 10,6-21 pmol/L ფარგლებში. როგორც კეთილთვისებიანი, ასევე ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული რეპროდუქციული ასაკის ქალების სისხლში ადგილი ჰქონდა აღნიშნული ჰორმონის შემცირების ტენდენციას, კერძოდ კი FT4-ის კონცენტრაცია ნორმის ქვედა ზღვარს უახლოვდებოდა (სურ.3.6).



**სურ.3.6 FT4 კონცენტრაციის ცვლილება სისხლში**

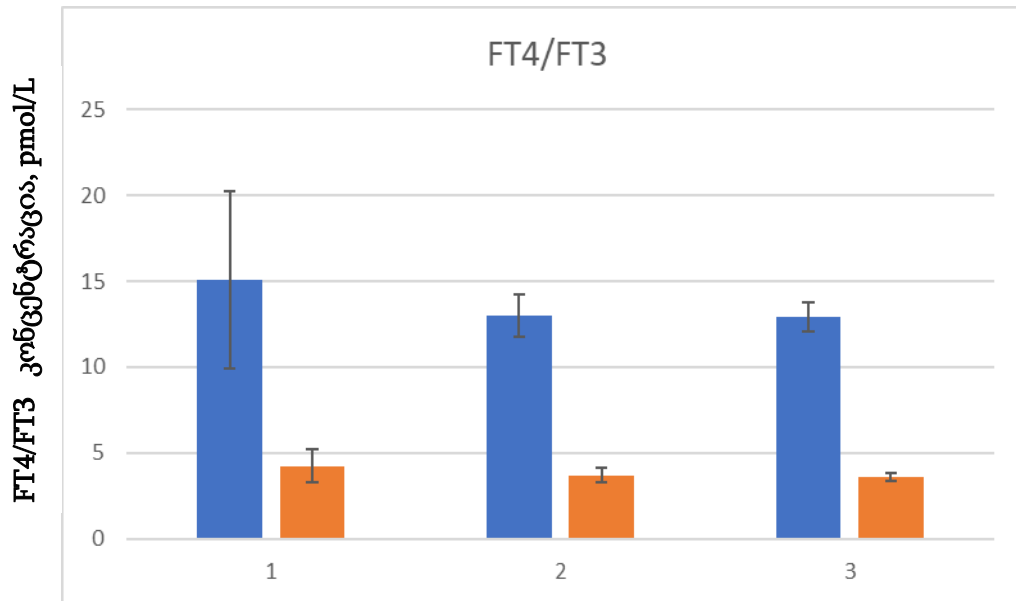
- 1 - ნორმა (FT4 -10.6-21 pmol/L)
- 2 - კვთილოვისებიანი სიმსიენე
- 3- ავთევისებიანი სიმსიენე

მსგავსი დინამიკა გამოვლინდა ტრიოდთირეონინის (FT3) შემთხვევაშიც. აღმოჩნდა, რომ ავთევისებიანი და კვთილოვისებიანი სიმსიენეებით დაავადებული ქალების სისხლის პლაზმაში FT3-ის რაოდენობა მერყეობს ნორმის ფარგლებში (3,34-5,17pmol/L), თუმცა ნორმის ქვედა ზღვარზეა.(სურ.3.7)



**სურ.3.7 FT3 კონცენტრაციის ცვლილება სისხლში**

- 1 - ნორმა (FT3 – 3.34 – 5.17 pmol/L.)
- 2 - კვთილოვისებიანი სიმსიენე;
- 3- ავთევისებიანი სიმსიენე;



**სურ.3.8 FT4/FT3 კონცენტრაციის ცვლილება სისხლში**  
 1 - ნორმა (FT4 -10.6-21 pmol/L; FT3 – 3.34 – 5.17 pmol/L.)  
 2 - კეთილთვისებიანი სიმსივნე  
 3 - ავთვისებიანი სიმსივნე

ამგვარად ჩვენი მონაცემების მიხედვით შეიძლება ითქვას, რომ ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეების, განსაკუთრებით კი ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში ადგილი აქვს დისლიპიდემიის განვითარებას, რაც გამოიხატა, ერთი მხრივ ქოლესტეროლისა და ტრიგლიცერიდების კონცენტრაციის მატებით (ჰიპერქოლესტერინემია და ჰიპერტრიგლიცერინემია) და მეორეს მხრივ მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების რაოდენობის მკვეთრი შემცირებით.

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიების კვლევაში ახალ მიმართულებას წარმოადგენს თიროიდ მასტიმულირებელი ჰორმონს (TSH), თირეოიდულ ჰორმონებსა და ლიპიდური ცვლის კომპონენტების ცვლილებას შორის არსებული ურთიერთკავშირების გამოვლენა და მათი განმარტებული მექანიზმების შესწავლა. აღნიშნულ ეტაპზე ჯერ-ჯერობით მცირეა ლიტერატურული მონაცემები აღნიშნულ საკითხთან დაკავშირებით (Chin at al. 2014 წ.). ბოლო წლების სამეცნიერო სტატიებში ძირითადად აღწერილია დადებითი ან უარყოფითი ურთიერთკავშირების არსებობა TSH-ს, თირეოიდულ ჰორმონებსა და ლიპიდური პროფილის კომპონენტების ცვლილებას შორის. მოწოდებულია

არაერთი მოსაზრება, თუმცა ზუსტი მექანიზმი აღნიშნული ურთიერთკავშირებისა ჯერ კიდევ უცნობია და საჭიროებს დამატებით კვლევას (Tian L. et al. 2010წ.).

დღემდე არსებული კვლევების მიხედვით თიროიდ-მასტიმულირებელი ჰორმონი (TSH) ლიპიდური სპექტრის ცვლილებაზე გავლენას ახდენს მხოლოდ თირეოიდული ჰორმონების საშუალებით, თუმცა უახლესი კვლევები მიუთითებს, რომ TSH-ს გააჩნია ასევე პირდაპირი ზემოქმედების უნარი ლიპიდური ცვლის მნიშვნელოვან კომპონენტებზე (Tian L, Song Y, Xing M, Zhang W, et al. 2010წ.)

ცნობილია, რომ ჰიპოთირეოიდიზმის დროს TSH-ის შედარებით მაღალ მაჩვენებლებთან ერთად, როგორც წესი, სისხლში ფიქსირდება ქოლესტეროლის მომატებული რაოდენობაც. TSH-ის მოქმედების შედეგად ღვიძლის უჯრედებში ადგილი აქვს ღვიძლის ერთ-ერთი ფერმენტის - 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase (HMGCR) აქტივობის მატებას. Tian და თანაავტორების მიერ (2010წ.) ნაჩვენებია იქნა, რომ ღვიძლის უჯრედებში აღნიშნული ფერმენტის გადამწყვეტ როლს ასრულებს ქოლესტეროლის ბიოსინთეზში (Tian L, Song Y, Xing M, Zhang W, et al. 2010წ.). აღნიშნულ კვლევაში დადგენილ იქნა, რომ TSH უკავშირდება ღვიძლის უჯრედების მემბრანაზე არსებულ TSH-ის რეცეპტორს და ასტიმულირებს კონკრეტული სასიგნალო გზის ჩართვას (cAMP/PKA/CREB), რაც საბოლოოდ იწვევს ზემოთაღნიშნული ფერმენტის - HMGCR მავოდირებელი გენის ექსპრესიის ზრდას (Ruhla S, Weickert MO. et al. 2010წ.). აღნიშნული შრომის ავტორები ვარაუდობენ, რომ არეგულირებს რა HMGCR ფერმენტის ექსპრესიას ღვიძლში, TSH-ს (თიროქსინისა და ტრიოდთირონინის გვერდის ავლით) შეუძლია პირდაპირი ზეგავლენა მოახდინოს ქოლესტეროლის ბიოსინთეზის პროცესზე ღვიძლის უჯრედებში (Wang F, Tan Y, Wang C et al. 2012წ. ; Ruhla S, Weickert MO. et al. 2010წ.).

## თავი IV

### დასკვნები

ამგვარად, მიღებული მონაცემების საფუძველზე:

- დადგენილ იქნა დისლიპიდემიის განვითარება, ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეების, განსაკუთრებით კი ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში, რაც გამოიხატა ერთი მხრივ ქოლესტეროლისა და ტრიგლიცერიდების რაოდენობის მატებით და მეორეს მხრივ მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების კონცენტრაციის მკვეთრი შემცირებით;
- გამოვლენილ იქნა ფარისებური ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნეებით (ჰაპილარული კარცინომა) დაავადებული რეპროდუქციული ასაკის (19-45წ.) ქალების შემთხვევაში სუბკლინიკური ჰიპოთირეოიდიზმის განვითარება, რაზეც თირეოიდული ჰორმონების (T3, T4) კონცენტრაციის ნორმის ფარგლებში ცვლილება და TSH-ის შედარებით მაღალი მაჩვენებელი მიუთითებს;
- გამოვლენილ იქნა როგორც კეთილთვისებიანი, ასევე ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული რეპროდუქციული ასაკის (19-45წ.) ქალებში დადებითი ურთიერთკავშირი TSH-ის კონცენტრაციასა და ტრიგლიცერიდებისა და ქოლესტეროლის რაოდენობის ცვლილებას შორის და უარყოფითი ურთიერთკავშირი TSH -სა და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებს შორის.

## თავი V

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Abrams JJ, Grundy SM, Ginsberg H. Metabolism of plasma triglycerides in hypothyroidism and hyperthyroidism in man. *Journal of Lipid Research*. 22(2):307–322,1981.
2. Anderson Norene -10 Most Common Health Diseases. AUG. 14, 2017
3. Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine*. 24(1):1–13;2004.
4. Boron, W.F. *Medical Physiology: A Cellular And Molecular Approach*. Elsevier/Saunders. ISBN 1416023283; 2003.
5. Bridget Brady MD, FACS. Director of Education Experience. University of Texas Dell Medical School Austin.
6. Cachefo ANA, Boucher P, Vidon C, Dusserre E, Diraison F, Beylot M. Hepatic lipogenesis and cholesterol synthesis in hyperthyroid patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 86(11):5353–5357; 2001.
7. Charlotte L. Ownby, *Endocrine organs. Thyroid histology*. 2002.
8. Chin KY, Ima-Nirwana S, Mohamed IN, Aminuddin A, Johari MH, Ngah WZ. The relationships between thyroid hormones and thyroid-stimulating hormone with lipid profile in euthyroid men. *Int J Med Sci*. 11(4):349-55. doi: 10.7150/ijms.7104. eCollection 2014 Feb 13.
9. Clayman. *Thyroid cancer*. member of the EndocrineWeb Editorial Board 2018.
10. Costoff A. "Sect. 5, Ch. 6: Anatomy, Structure, and Synthesis of Calcitonin (CT)". *Endocrinology: hormonal control of calcium and phosphate*. Retrieved 2008-08-07. 2008.
11. D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PH, et al. Follicular thyroid carcinoma: Histology and prognosis. *Cancer*. 100:1123–1129; 2004.
12. Eyre-Brook IA, Talbot CH. The treatment of autonomous functioning thyroid nodules. *Br J Surg*. 69:577–579;1982.
13. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Progress in Hormone Research*. 59:31–50; 2004.
14. Hahlin M. et al. "Humen Reproduction". Vol. 5, P. 622-626. 1990.
15. Hall, John Guyton and Hall textbook of medical physiology (12th ed.). Philadelphia, Pa.: Saunders/Elsevier. ISBN 978-1-4160-4574-8. 2011.
16. Human Siagnostics, Germany: <https://www.human.de/>
17. James Norman MD, FACS, FACE. *Thyroid Cancer: Follicular Cancer. The Second Most Common Type of Thyroid Cancer*. 2016.
18. Jenner M.R., et al. *Endocrinol. J. clin.* Vol. 34, P.521; 1982.

19. Kato MA, Fahey TJ., 3rd Molecular markers in thyroid cancer diagnostics. *Surg Clin North Am.* 89:1139–1155; 2009.
20. Krauss RM, Levy RI, Fredrickson DS. Selective measurement of two lipase activities in postheparin plasma from normal subjects and patients with hyperlipoproteinemia. *Journal of Clinical Investigation.* 54(5):1107–1124; 1974.
21. Lam KSL, Chan MK, Yeung RTT. High-density lipoprotein cholesterol, hepatic lipase and lipoprotein lipase activities in thyroid dysfunction—effects of treatment. *Quarterly Journal of Medicine.* 59(229):513–521; 1986.
22. LiVolsi VA. Pure versus follicular variant of papillary thyroid carcinoma: clinical features, prognostic factors, treatment, and survival. *Cancer.* 2003;98:1997. author reply 1997–1998.
23. Lloyd, Ricardo V., Darya Buehler, and Elham Khanafshar. “Papillary Thyroid Carcinoma Variants.” *Head and Neck Pathology* 5.1 (2011): 51–56. PMC. Web. 30 Oct. 2017.
24. Peppas M, Betsi G, Dimitriadis G. Lipid abnormalities and cardiometabolic risk in patients with overt and subclinical thyroid disease. *J Lipids.* 2011;2011:575840. doi: 10.1155/2011/575840. Epub 2011 Jul 18
25. Phitayakorn R, McHenry CR. Follicular and Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland. *Surg Oncol Clin N Am.* 15:603–623;2006.
26. Rizos CV, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile. *Open Cardiovasc Med J.* 5:76–84; 2011.
27. Ruhla S, Weickert MO, Arafat AM, Osterhoff M, Isken F, Spranger J. *et al.* A high normal TSH is associated with the metabolic syndrome. *Clin Endocrinol.* 72:696-701; 2010.
28. Shahidul Islam, Papillary carcinoma – General; last major update March 2009; PathologyOutlines.com, Inc; 2 May 2017.
29. Siiteri P.K., et al. “Res. Progesteron Hormone”. Vol. 38, P. 457-510; 1982.
30. Silverberg SG, Vidone RA. Adenoma and carcinoma of the thyroid. *Cancer.* 19:1053–1062; 1966.
31. Tian L, Song Y, Xing M, Zhang W, et al. A novel role for thyroid-stimulating hormone: up-regulation of hepatic 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase expression through the cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A/cyclic adenosine monophosphate-responsive element binding protein pathway. *Hepatology.* 52(4):1401-9; 2010, Oct.
32. Uchino Shinya, Hideki Ishikawa, Akira Miyauchi et al. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 101, Issue 12, Pages 4611–4617; 1 December 2016.
33. Wang F, Tan Y, Wang C, Zhang X, Zhao Y, Song X. *et al.* Thyroid-Stimulating Hormone Levels within the Reference Range Are Associated with Serum Lipid Profiles Independent of Thyroid Hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 97:2724-31; 2012.

34. Zhu X, Cheng SY. New insights into regulation of lipid metabolism by thyroid hormone. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 17(5):408–413; 2010.
35. Тарханов И. Р., Щитовидная железа, физиология // Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона : в 86 т. (82 т. и 4 доп.). — СПб., 1890—1907.
36. Шимкевич В. М., Щитовидная железа, анатомия // Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона : в 86 т. (82 т. и 4 доп.). — СПб., 1890—1907.