

## კონიუნქტივის მელანოციტური დაზიანების ჰეტეროგენულობის, ფენოტიპური თავისებურებისა და პროგრესიის რისკის მახასიათებლები (კრიტიკული მიმოხილვა)

ანა ბენიძე<sup>1</sup>; თინათინ კილასონია<sup>2</sup>; გიორგი ბურკაძე<sup>3</sup>; შოთა კეჭულაძე<sup>4</sup>

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის დოქტორანტი;

ექიმი ოფთალმოლოგი; <sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ოფთალმოლოგიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი; <sup>3</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პათოლოგიური ანატომიის დეპარტამენტის პროფესორი, მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი; <sup>4</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პათოლოგიური ანატომიის დეპარტამენტის პათოლოგანატომი; მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი;

### აბსტრაქტი

კონიუნქტივის მელანოციტური დაზიანებები წარმოადგენს ჰეტეროგენულ ჯგუფს, რომელიც მოიცავს კეთილთვისებიან, პრეავთვისებიან და ავთვისებიან პროცესებს, მათ შორის ნევუსებს, პირველად შექმნილ მელანოზს (PAM) და კონიუნქტივურ მელანომას. აღნიშნული დაზიანებები განსხვავდება კლინიკური მიმდინარეობით, ჰისტოლოგიური სტრუქტურით, მოლეკულური პროფილითა და ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის პოტენციალით. თანამედროვე ოფთალმოპათოლოგიაში განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება იმ ფენოტიპური და მოლეკულური მახასიათებლების იდენტიფიცირებას, რომლებიც ასოცირებულია პროგრესიის, რეციდივისა და მეტასტაზირების რისკთან. წინამდებარე კრიტიკული მიმოხილვის მიზანია კონიუნქტივის მელანოციტური დაზიანებების თანამედროვე კლასიფიკაციის, ჰისტოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური თავისებურებების, ეპიდემიოლოგიური მონაცემებისა და პროგრესიის მექანიზმების ანალიზი. განხილულია კონიუნქტივის ნორმალური ჰისტოლოგიური სტრუქტურა, მელანოციტების ბიოლოგიური ფუნქცია, მათი განაწილების თავისებურებები და ისეთი მარკერების მნიშვნელობა, როგორცაა S-100, HMB-45, Melan-A, Ki-67 და p53. განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა მოლეკულურ ცვლილებებს, მათ შორის BRAF, NRAS და KIT გენების მუტაციებს, რომლებიც დაკავშირებულია მელანოციტური დაზიანებების ავთვისებიან პროგრესიასთან. მიმოხილვაში ასევე განხილულია ხელოვნური ინტელექტისა და ციფრული პათოლოგიის როლი დიაგნოსტიკაში, პროგნოზირებასა და რისკის სტრატეგიკაში.

ხაზგასმულია სიმსივნური მიკროგარემოს, სიმსივნის ინფილტრაციული ლიმფოციტების (TILs), ანგიოგენეზისა და იმუნური რეგულაციის მნიშვნელობა კონიუნქტივური მელანომის ბიოლოგიურ ქცევაში. კონიუნქტივის მელანოციტური დაზიანებების მრავალფეროვნება და იშვიათობა დიაგნოსტიკურ და თერაპიულ სირთულეებს ქმნის, რაც საჭიროებს ინტერდისციპლინურ მიდგომასა და თანამედროვე მოლეკულური მეთოდების ინტეგრაციას. აღნიშნული მიმართულებით შემდგომი კვლევები მნიშვნელოვანია ადრეული დიაგნოსტიკის, ინდივიდუალიზებული მკურნალობისა და პროგნოზის გაუმჯობესებისთვის.

**საკვანძო სიტყვები:** კონიუნქტივა; მელანოციტური დაზიანებები; კონიუნქტივური ნევუსი; პირველადი შემენილი მელანოზი; კონიუნქტივის მელანომა; ჰეტეროგენულობა; იმუნოჰისტოქიმია; BRAF; Ki-67; ციფრული პათოლოგია.

**კონიუნქტივა** არის თხელი, გამჭვირვალე ლორწოვანი გარსი, რომელიც აუცილებელია თვალის ჯანმრთელობის შესანარჩუნებლად, თვალის მოძრაობის გასაადვილებლად და თვალის ზედაპირის გარე პათოგენებისგან დასაცავად. [1]

კონიუნქტივის დაზიანებები ავლენს მნიშვნელოვან გავრცელების ცვალებადობას, რაც განპირობებულია სხვადასხვა გარემო ფაქტორებისა და გენეტიკურ მიდრეკილებების არსებობით. კონიუნქტივიტი, რომელიც კონიუნქტივის ყველაზე გავრცელებული მდგომარეობაა, ყოველწლიურად მილიონობით ადამიანს აწუხებს მთელს მსოფლიოში, მხოლოდ შეერთებულ შტატებში ყოველწლიურად დაფიქსირებულია დაახლოებით 6 მილიონი შემთხვევა. ის გვხვდება როგორც ვირუსული, ბაქტერიული ან ალერგიული მიმდინარეობით, მაღალი სიხშირით აღინიშნება მთელს მსოფლიოში, განსაკუთრებით რეგიონებში, სადაც მაღალია ალერგენის ექსპოზიცია ან არაადეკვატური ჰიგიენა. კეთილთვისებიანი ნეოპლაზიები, როგორცაა კონიუნქტივის ნევუსები, გავლენას ახდენს მოსახლეობის დაახლოებით 0.3-1%-ზე გლობალურად, უფრო მაღალი გავრცელებით გვხვდება უფრო ღია ფერის კანის მქონე პირებში.[2], [3] ავთვისებიანი მდგომარეობა, როგორცაა კონიუნქტივის მელანომა, თუმცა შედარებით იშვიათია, წარმოადგენს მნიშვნელოვან რისკს ადგილობრივი ინვაზიისა და მეტასტაზირების პოტენციალის გამო. კონიუნქტივის მელანომა შეადგენს ყველა თვალის სიმსივნეების დაახლოებით 2-5%-ს, სიხშირის მატება შეინიშნება მაღალი ულტრაიისფერი (UV) ზემოქმედების მქონე რეგიონებში, როგორცაა ავსტრალია და ევროპის სხვადასხვა ნაწილში. ამ შემთხვევების მზარდი რაოდენობა ხაზს უსვამს კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი დაზიანებების ადრეული იდენტიფიკაციისა და დიფერენცირების მნიშვნელობას, რათა უზრუნველყოს სწრაფი და ეფექტური მკურნალობა, საბოლოოდ

გააუმჯობესოს პაციენტის შედეგები და შეამციროს ავთვისებიანი სიმსივნემდე პროგრესირების რისკი.[3]

კონიუნქტივის **ჰისტოლოგიური სტრუქტურის** სიღრმისეული ცოდნა გადამწყვეტია პათოლოგიური ცვლილებების ამოცნობისას ისეთ დაავადების მიმდინარეობაში, როგორცაა კონიუნქტივიტი, ნეოპლაზიები და კონიუნქტივის დეგენერაციული ცვლილებები.

კონიუნქტივა იყოფა სამ განსხვავებულ რეგიონად მისი ანატომიური მდებარეობის მიხედვით:

- პალპებრალური კონიუნქტივა: ქუთუთოების შიდა ზედაპირის მფარავი;
- ბულბალური კონიუნქტივა: ფარავს სკლერას (თვალის თეთრი გარსი) ლიმბუსამდე.
- ფორნიქსის კონიუნქტივა (Forniceal conjunctiva): წარმოქმნის კონიუნქტივურ ფორნიქსს, ნაკეცს, რომელიც აკავშირებს პალპებრულ და ბულბალურ კონიუნქტივას.

ეს რეგიონები ოდნავ განსხვავდებიან თავიანთი ჰისტოლოგიური მახასიათებლებით, თუმცა მათ აქვთ საერთო სტრუქტურული ორგანიზაცია. კონიუნქტივა შედგება სამი ფენისგან: ეპითელიური შრე, საკუთარი შრე (ასევე უწოდებენ ლამინა პროპრიას ან სუბსტანცია პროპრია), სუბეპითელიური შემაერთებელი ქსოვილი;

**კონიუნქტივის ეპითელიუმი** არის ყველაზე გარე შრე და მისი სისქე განსხვავდება კონიუნქტივის რეგიონის მიხედვით. ზოგადად, ეს არის სტრატეფიცირებული ცილინდრული ან კუბოიდური ეპითელიუმი უმეტეს უბნებში, გარდა ლიმბუსის მახლობლად, სადაც ის გადადის რქოვანას ეპითელიუმში და ხდება სტრატეფიცირებული ბრტყელი.

- პალპებრალური კონიუნქტივა: ეპითელიუმი აქ შედარებით თხელია, როგორც წესი, სტრატეფიცირებული ცილინდრული უჯრედების 2-4 ფენა. ის ეყრდნობა კარგად გამოკვეთილ ბაზალურ მემბრანას, კუბოიდური უჯრედებით მჭიდროდ დასახლებულია.
- ფორნიქსის კონიუნქტივა (Forniceal Conjunctiva): ეპითელიუმი ამ მიდამოში ხდება სქელი კონიუნქტივის დაკეცვის გამო, წარმოქმნის ცილინდრული უჯრედების მრავალ ფენას. კონიუნქტივაში გამოკვეთილია ფიალისებური უჯრედები.
- ბულბარული კონიუნქტივა: ეპითელიუმი ამ რეგიონში უფრო თხელია ფორნიქსისა და პალპებრალური მიდამოებთან შედარებით, როგორც წესი, შედგება კუბური და ცილინდრული უჯრედების 2-3 ფენისგან. როდესაც კონიუნქტივა უახლოვდება რქოვანას ლიმბუსში, ეპითელიუმი გარდაიქმნება სტრატეფიცირებულ ბრტყელ შრედ.

კონიუნქტივის ეპითელიუმის ერთ-ერთი განმსაზღვრელი მახასიათებელია **ფიალისებური უჯრედების** არსებობა. ეს სპეციალიზებული უჯრედები პასუხისმგებელი არიან მუცინის გამომუშავებაზე, რომელიც ქმნის ცრემლსადენი მილის ყველაზე შიდა ფენას და გადამწყვეტ როლს ასრულებს თვალის ზედაპირის ტენიანობისა და ჯანმრთელობის შენარჩუნებაში. ფიალისებური უჯრედები უფრო მრავალრიცხოვანია ფორნიქსში, მაგრამ მიმოფანტულია კონიუნქტივის ყველა რეგიონში. ისინი გამოიყურებიან როგორც დიდი, ფერმკრთალად შეღებილი უჯრედები დამახასიათებელი „ფიალის“ ფორმის, ციტოპლაზმური მუცინის გრანულების შემცველობით.[4]

ეპითელიური და ფიალისებური უჯრედების გარდა, კონიუნქტივის ეპითელიუმი შეიცავს იმუნურ უჯრედებს, მათ შორის **ლანგერჰანის უჯრედებს**, რომლებიც სპეციალიზებული დენდრიტული უჯრედებია. ლანგერჰანის უჯრედები ფუნქციონირებს როგორც ანტიგენის წარმდგენი უჯრედები და თვალის ზედაპირის იმუნური დაცვის სისტემის ნაწილია. ისინი ძირითადად განლაგებულია ეპითელიუმის ბაზალურ შრეში და მათი იდენტიფიცირება შესაძლებელია იმუნოჰისტოქიმიური მარკერებით, როგორცაა CD1a და HLA-DR.

საკუთარი შრე ეპითელიური შრის ქვეშ მდებარებს და წარმოადგენს ფაშარი შემაერთებული ქსოვილის შრეს, რომელიც მხარს უჭერს ეპითელიუმს და უზრუნველყოფს კონიუნქტივის სტრუქტურულ მთლიანობას. სუბსტანცია პროპრია შეიძლება დაიყოს ორ ფენად:

- ზედაპირული ადენოიდური შრე: ლიმფოიდური ქსოვილით მდიდარი ეს ფენა შეიცავს ლიმფოციტებს, პლაზმურ უჯრედებს და სხვა იმუნურ უჯრედებს. ის მნიშვნელოვან როლს ასრულებს კონიუნქტივის იმუნოლოგიურ დაცვაში და განსაკუთრებით გამოხატულია ბავშვებში. მოზრდილებში ლიმფოიდური ქსოვილი მცირდება, მაგრამ მაინც შეიძლება გააქტიურდეს ანთებითი პირობების დროს.[5], [6]

- ღრმა ბოჭკოვანი შრე: ეს ფენა ძირითადად შედგება კოლაგენისა და ელასტიური ბოჭკოებისგან. იგი შეიცავს უფრო დიდ სისხლძარღვებს, ნერვულ ბოჭკოებსა და დამხმარე საცრემლე ჯირკვლებს. ბოჭკოვანი ფენა ემსახურება კონიუნქტივის ძირითად საყრდენს და უზრუნველყოფს მექანიკურ სიმტკიცეს.

სუბსტანცია პროპრია ასევე შეიცავს ფიბრობლასტების იშვიათ პოპულაციას, რომლებიც პასუხისმგებელი არიან კოლაგენისა და ელასტინის უჯრედგარე მატრიქსის შენარჩუნებაზე. ამ ფენაში ნაპოვნი სხვა უჯრედების ტიპები მოიცავს მაკროფაგებს, პოხიერ უჯრედებს და ალაგ მელანოციტებს.[7]

სუბსტანცია პროპრიაში ჩაშენებულია კრაუზესა და ვოლფრინგის დამხმარე ცრემლსადენი ჯირკვლები. ეს ჯირკვლები ხელს უწყობენ ცრემლსადენი მილის წყლის შემცველი კომპონენტის წარმოქმნას, ავსებენ ცრემლსადენი ჯირკვლის სეკრეციას.

- კრაუზეს ჯირკვლები: ისინი განლაგებულია კონიუნქტივის ფორნიჯებში და სტრუქტურულად მსგავსია მთავარი ცრემლსადენი ჯირკვლისა, რომელიც შედგება სეკრეტორული უჯრედებისაგან.
- ვოლფრინგის ჯირკვლები: აღმოჩენილი ფირფიტის ზედა კიდის გასწვრივ, ამ ჯირკვლებს აქვთ კრაუზეს ჯირკვლების მსგავსი ჰისტოლოგია და ფუნქცია, თუმცა მათი შემცველობა ზოგადად ნაკლებია.

კონიუნქტივა უხვად ვასკულარიზებულია და სისხლძარღვები ძირითადად განლაგებულია სუბსტანცია პროპრიაში. მცირე კაპილარული მარყუჟები ვრცელდება ეპითელიუმში, განსაკუთრებით ლიმბუსის მახლობლად. ეს სისხლძარღვთა ქსელი არა მხოლოდ აწვდის ჟანგბადს და საკვებ ნივთიერებებს კონიუნქტივის ქსოვილებს, არამედ გადამწყვეტ როლს ასრულებს იმუნურ მეთვალყურეობაში.[8]

კონიუნქტივის სისხლძარღვები წარმოიქმნება წინა კილიარული არტერიებიდან და ოკულარული არტერიის პალპებრალური ტოტებიდან. ვენური დრენაჟი ხდება ოკულარული ვენების მეშვეობით.

ლიმფური სისხლძარღვები წარმოდგენილია კონიუნქტივის საკუთარ შრეში, განსაკუთრებით პალპებრალური და ფორნიქსის რეგიონებში. ეს დრენაჟი მიედინება პრეაურიკულარულ და სუბმანდიბულურ ლიმფურ კვანძებში. ლიმფური ქსელი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს კონიუნქტივის იმუნურ რეაქციაში, რაც საშუალებას იძლევა შეუფერხებლად განხორციელდეს ჭარბი სითხის გადინება და იმუნური უჯრედების ტრანსპორტირება რეგიონალურ ლიმფურ კვანძებში.[9]

კონიუნქტივა უხვად არის ინერვირებული სენსორული ნერვებით, რომლებიც წარმოიქმნება სამწვერა ნერვის ოკულარული დაყოფისგან. ნერვული დაბოლოებები შეაღწევს ეპითელიუმში და უზრუნველყოფს კონიუნქტივას მისი სენსორული თვისებებით, მათ შორის შეხების, ტკივილისა და ტემპერატურის შეგრძნებით. ეს ნერვული დაბოლოებები გადამწყვეტია ქუთუთოების რეფლექსური დახურვისთვის გამლიზიანებლების საპასუხოდ და თვალის ზედაპირის მთლიანობის შესანარჩუნებლად.

კონიუნქტივის ჰისტოლოგიაში არსებობს ნორმალური ვარიაციები, რომლებიც არ უნდა მივიჩნიოთ პათოლოგიურ მდგომარეობებში:

- პიგმენტაცია: მუქი ფერის კანის მქონე პირებში, კონიუნქტივის მელანოციტები შეიძლება იყოს ეპითელიუმის ბაზალურ შრეში, რაც კონიუნქტივას აძლევს მოყავისფრო

შეფერილობას. ეს პიგმენტაცია, როგორც წესი, კეთილთვისებიანია, მაგრამ შეიძლება შეცდომით იყოს იდენტიფიცირებული პათოლოგიური დაზიანებებად, როგორცაა კონიუნქტივის სხვადასხვა ტიპის ნევუსი ან მელანომა.

- ასაკთან დაკავშირებული ცვლილებები: დაბერებასთან ერთად, კონიუნქტივამ შეიძლება განიცადოს დეგენერაციული ცვლილებები, როგორცაა ეპითელიუმის გათხელება და ფიბრობლასტებისა და კოლაგენის დეპონირების ზრდა საკუთარ ფირფიტაში. ეს ცვლილებები ხშირად შეიძლება ასოცირებული იყოს ისეთ მდგომარეობებთან, როგორცაა პინგვენკულა და პტერიგიუმი. [10]

კონიუნქტივის ჰისტოლოგიური სტრუქტურა ასახავს მის მრავალფუნქციურ როლს თვალის ჯანმრთელობაში:

- ბარიერული ფუნქცია: კონიუნქტივის ეპითელიუმი ქმნის ბარიერს პათოგენებისა და გარემოს გამღიზიანებლების მიმართ. ეპითელიური უჯრედებს შორის მჭიდრო შეერთების არსებობა ხელს უწყობს მიკრობული შეჭრის თავიდან აცილებას.

- ცრემლსადენი ფენის შენარჩუნება: კონიუნქტივაში ფიალისებური უჯრედები გამოყოფენ მუცინს, რომელიც ხელს უწყობს წყლის შრის დამაგრებას თვალის ზედაპირზე, რაც უზრუნველყოფს რქოვანას დატენიანებასა და გამჭვირვალობას.

- იმუნური ზედამხედველობა: ლიმფოიდური ქსოვილი საკუთარ შრეში არის კონიუნქტივის იმუნური პასუხის განუყოფელი ნაწილი. დენდრიტული უჯრედები, ლიმფოციტები და მაკროფაგები უზრუნველყოფენ იმუნურ მეთვალყურეობას, ხოლო ლიმფური დრენაჟის სისტემა იძლევა საშუალებას იმუნური უჯრედების ეფექტური ტრანსპორტირებისა ადგილობრივ ლიმფურ კვანძებში.

- გაპოხვა და დაცვა: დამხმარე საცრემლე ჯირკვლები ხელს უწყობს ცრემლის წარმოქმნას, ხელს უწყობს თვალის ტენიანი ზედაპირის შენარჩუნებას და ნარჩენების ჩამორეცხვას.

კონიუნქტივის პათოლოგიები, როგორცაა კონიუნქტივიტი, პტერიგიუმი და ნეოპლაზიები, ხშირად იწვევს ჰისტოლოგიურ ცვლილებებს, მათ შორის ეპითელიუმის ჰიპერპლაზიას, ფიალისებური უჯრედების შემცველობის დაქვეითებას, ლიმფოიდური ჰიპერპლაზიასა და სტრომულ ფიბროზს.

ისეთ პირობებში, როგორცაა ალერგიული კონიუნქტივიტი, შეიძლება მოხდეს ეოზინოფილებისა და პოხიერი უჯრედების მატება საკუთარ ფირფიტაში, ხოლო ქრონიკულმა გაღიზიანებამ შეიძლება გამოიწვიოს კონიუნქტივის ეპითელიუმის ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზია. ანალოგიურად, ნეოპლაზიური მდგომარეობები, როგორცაა კონიუნქტივის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა, ავლენს გამოხატულ ატიპიას და ნორმალური ეპითელიური არქიტექტურის დაკარგვას.[11]

კონიუნქტივა არის რთული, მრავალფუნქციური ქსოვილი მისი ჰისტოლოგიური სტრუქტურის მკაფიო რეგიონალური ვარიაციით. მისი ნორმალური ჰისტოლოგიის დეტალური გაგება აუცილებელია კონიუნქტივის დაავადებების დიაგნოსტიკისა და მართვისთვის. მისი დამცავი ეპითელიური შრიდან მის იმუნოლოგიურად აქტიურ სუბსტანცია პროპრიამდე, კონიუნქტივა მნიშვნელოვან როლს ასრულებს თვალის ჯანმრთელობაში, უზრუნველყოფს როგორც ფიზიკურ დაცვას, ასევე იმუნურ მეთვალყურეობას. [12]

**კონიუნქტივის მელანოციტები** არის სპეციალიზებული პიგმენტის წარმომქმნელი უჯრედები, რომლებიც გვხვდება კონიუნქტივის ეპითელიუმის ბაზალურ შრეში. ეს უჯრედები ასინთეზირებენ მელანინს, პიგმენტს, რომელიც იცავს თვალის ქსოვილებს ულტრაიისფერი გამოსხივებისგან (UV) მიყენებული დაზიანებისგან. მელანოციტები კონიუნქტივაში უმთავრესად პასუხისმგებელი არიან სხვადასხვა ადამიანებში პიგმენტაციის ცვალებადობაზე, მუქი კანის მქონე პირებს აქვთ უფრო გამოხატული კონიუნქტივური პიგმენტაცია უფრო ღია კანის მქონე პირებთან შედარებით.

მელანოციტები იშვიათად არის გავრცელებული კონიუნქტივაში, როგორც წესი, კონცენტრირებულია ლიმბალურ მიდამოში, მაგრამ ასევე წარმოდგენილია ბულბარულ და პალპებრულ რეგიონებში. მათი განაწილება შეიძლება მნიშვნელოვნად განსხვავდებოდეს ინდივიდებს შორის და შეიძლება გავლენა იქონიოს რასობრივმა და ეთნიკურმა წარმომავლობამ.[13]

ჰისტოლოგიურად, მელანოციტები არის მრგვალი ან წაგრძელებული უჯრედები გამოხატული, დენდრიტული ციტოპლაზმური მორჩებით. ეს დენდრიტული გაფართოება ხელს უწყობს მელანინის გრანულების (მელანოსომების) გადატანას მეზობელ კერატინოციტებზე, პროცესი, რომელიც ცნობილია როგორც მელანოციტოზი. კლინიკურად გამოვლენილი პიგმენტაციის რაოდენობა დამოკიდებულია ამ მელანოციტების აქტივობაზე და მელანინის გრანულების სიმკვრივეზე კონიუნქტივის ეპითელიუმში.

- ლიმბური მელანოციტები: მელანოციტები ლიმბუსის მიდამოში განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია, რადგან ისინი ხელს უწყობენ პიგმენტაციას რქოვანასა და სკლერას შორის შეერთების ადგილზე. კონიუნქტივის სხვა ნაწილებთან შედარებით ეს რეგიონი ავლენს გაზრდილ პიგმენტაციას.

- პალპებრალური და ბულბარული მელანოციტები: მიუხედავად იმისა, რომ გვხვდება ამ რეგიონებში, მელანოციტები ჩვეულებრივ ნაკლებად უხვია. პიგმენტაცია ამ ადგილებში ნაკლებად გამოხატულია, მაგრამ შეიძლება განსხვავდებოდეს, რაც იწვევს ნორმალურ ფიზიოლოგიურ პიგმენტაციას ან ლოკალიზებული პიგმენტური დაზიანებების ფორმირებას.

კონიუნქტივური მელანოციტების ძირითადი ფუნქციაა მელანინის გამომუშავება და განაწილება, რომელიც დამცავი მექანიზმია ულტრაიისფერი სხივებისგან გამოწვეული დაზიანებისგან. მელანინი შთანთქმავს ულტრაიისფერ სხივებს, ხელს უშლის მას თვალის ღრმა შრეებში შეღწევაში და ამცირებს ეპითელური და სტრომული უჯრედების დნმ-ის დაზიანების რისკს.

- დაცვა UV გამოსხივებისგან: მელანინი მოქმედებს როგორც ბუნებრივი ბარიერი ულტრაიისფერი გამოსხივების მიმართ, რაც ზღუდავს მის უნარს შეაღწიოს თვალის ქსოვილებში. ეს დაცვა გადამწყვეტია ულტრაიისფერი გამოსხივებასთან დაკავშირებული თვალის პათოლოგიების რისკის შესამცირებლად, როგორც კონიუნქტივური მელანომა ან სხვა ავთვისებიანი სიმსივნეები.

- პიგმენტაციის ნიმუშები: ნორმალურ კონიუნქტივაში, პიგმენტაცია მიდრეკილია ერთგვაროვანი ან ლაქოვანი განაწილებისკენ. თუმცა, მელანინის წარმოების გაზრდამ ან მელანოციტების რაოდენობის არანორმალურმა ზრდამ შეიძლება გამოიწვიოს ფოკალური პიგმენტური დაზიანებები, რომელთაგან ზოგიერთს შეიძლება ჰქონდეს კლინიკური მნიშვნელობა.

კონიუნქტივის მელანოციტები, როგორც წესი, მოსვენებულ მდგომარეობაშია, მაგრამ გარკვეულ პირობებში, ისინი შეიძლება გახდეს ჰიპერაქტიური ან განიცადოს სიმსივნური ტრანსფორმაცია. ზოგიერთ შემთხვევაში, მელანოციტების (მელანოციტოზი) გაზრდილმა რაოდენობამ ან მათმა არანორმალურმა პროლიფერაციამ (მელანოციტური ნეოპლაზმები) შეიძლება გამოიწვიოს პიგმენტური დაზიანებები, რაც მნიშვნელოვანია პათოლოგიის იდენტიფიცირებისთვის და კლასიფიკაციისთვის.[14], [15]

მელანოციტების აქტივობის ან მორფოლოგიის ატიპიური ცვლილებები შეიძლება გახდეს ავთვისებიანი დაზიანებების წინამორბედი. მაგალითად, მელანოციტების არანორმალურმა პროლიფერაციამ შეიძლება გამოიწვიოს კეთილთვისებიანი მელანოციტური ნევუსებიდან ავთვისებიანი კონიუნქტივის მელანომამდე ტრანსფორმაცია. მნიშვნელოვანი ამ ცვლილებებთან დაკავშირებული ძირითადი ჰისტოლოგიური მახასიათებლები, რათა ზუსტად დადგინდეს და მოხდეს კონიუნქტივის მელანოციტური დაზიანებების კლინიკური მართვა.

- **მელანოციტების ჰიპერპლაზია:** ეს შეიძლება წარმოადგენდეს როგორც ფიზიოლოგიური პასუხი ულტრაიისფერი სხივების გაზრდილი ზემოქმედების ან გაღიზიანების მიმართ. ის ზოგადად კეთილთვისებიანია, მაგრამ შეიძლება გამოიწვიოს პიგმენტაციის გაზრდა ან პიგმენტური დაზიანებების წარმოქმნა.

- **ნეოპლაზიური ცვლილებები:** კონიუნქტივური მელანოციტების ნეოპლაზიური ტრანსფორმაცია განსაკუთრებულ შემფოთებას იწვევს, რადგან შეიძლება გამოიწვიოს

ისეთი პირობები, როგორცაა პირველადი შეძენილი მელანოზი (PAM) ან მელანომა. ეს დაზიანებები საჭიროებს ფრთხილ ჰისტოლოგიურ შეფასებას მათი ავთვისებიანი პოტენციალის დასადგენად.

### **კონიუნქტივის მელანოციტების ჰისტოლოგიური თავისებურებები:**

მელანოციტები ჰისტოლოგიურად შეიძლება გამოირჩეოდეს მათი უნიკალური გარეგნობით, მათ შორის დენდრიტული მორჩებითა და ციტოპლაზმური მელანინის გრანულებით. იმუნოჰისტოქიმიური მარკერები, როგორცაა S-100, HMB-45 და Melan-A, ჩვეულებრივ გამოიყენება მელანოციტების იდენტიფიცირებისთვის განსაკუთრებით იმ შემთხვევებში, როდესაც აუცილებელია დიფერენცირება კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი დაზიანებების.[16]

**კონიუნქტივური ნევუსი** არის კონიუნქტივის ყველაზე გავრცელებული მელანოციტური დაზიანება, რომელიც ჩვეულებრივ ვლინდება, როგორც კარგად გამოკვეთილი პიგმენტური ან არაპიგმენტური დაზიანება. ხშირად ლოკალიზებულია ლიმბუსში ან ბოლქვის კონიუნქტივის შიგნით. ჰისტოლოგიურად იგი შედგება კეთილთვისებიანი მელანოციტების ბუდეებისგან ეპითელიუმში ან სუბსტანცია პროპრიაში. შეიძლება შეიცავდეს კისტოზურ სივრცეებს. კონიუნქტივის ნევუსები არის კონიუნქტივის ყველაზე გავრცელებული მელანოციტური დაზიანება, რომელიც შეადგენს კონიუნქტივის ყველა დაზიანების დაახლოებით 1%-ს. ისინი, როგორც წესი, გვხვდება ცხოვრების პირველ ორ ათწლეულში და ხშირად ვლინდება ბავშვებში და მოზარდებში.

კონიუნქტივის ნევუსების საერთო სიხშირე შეფასებულია 13 შემთხვევა მილიონ ადამიანზე წელიწადში. კონიუნქტივის ნევუსების უმეტესობა თანდაყოლილია ან ვითარდება ადრეულ ბავშვობაში, ყველაზე მაღალი გავრცელებით 5-დან 15 წლამდე. ისინი სტაბილური რჩებიან მთელი ცხოვრების განმავლობაში, თუმცა სქესობრივი მომწიფების პერიოდში ჰორმონალურმა ცვლილებებმა შეიძლება გაზარდოს პიგმენტაცია ან ზომა. კონიუნქტივური ნევუსები უფრო ხშირად გვხვდება კავკასიური წარმოშობის ინდივიდებში, ვიდრე კანის მუქი ფერის მქონე პირებში, სავარაუდოდ მელანოციტების განაწილებისა და გენეტიკური მიდრეკილებების განსხვავებულობის გამო. პიგმენტაციის განსხვავებებმა შეიძლება ასევე გაზარდოს ნევუსები უფრო ცხადი ღია კანის პოპულაციებში. კონიუნქტივის ნევუსები თანაბრად გავრცელებულია მამაკაცებსა და ქალებში, ეპიდემიოლოგიურ კვლევებში მნიშვნელოვანი გენდერული მიდრეკილები არ გამოვლინდა.[17], [18]

კონიუნქტივური ნევუსის სახეობა: **მოსაზღვრე ნევუსი** - ამ ტიპის ნევუსში მელანოციტები განლაგებულია ეპითელიუმსა და სუბსტანცია პროპრია (ეპითელიური ბაზალური მემბრანა) შორის შეერთების ადგილზე. ნევუსები, როგორც წესი, ბრტყელია და შეიძლება იყოს ოდნავ ამალღებული. ისინი ხშირად პიგმენტირებულია და შეიძლება დროთა განმავლობაში შეიცვალოს ზომა და პიგმენტაცია, განსაკუთრებით პუბერტატის

პერიოდში. ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის რისკი ზოგადად დაბალია, მაგრამ შეიძლება იყოს უფრო მაღალი ნევუსის სხვა ქვეტიპებთან შედარებით.

**შედგენილი ნევუსი** - შეიცავს მელანოციტებს როგორც შეერთების მიდამოში (ეპითელიუმსა და სუბსტანცია პროპრიას შორის) და თავად სუბსტანცია პროპრიაში. ეს ორმაგი ლოკალიზაცია ნევუსს აძლევს დამახასიათებელ სახეს.

ეს ნევუსები ჩვეულებრივ ამაღლებულია და შეიძლება იყოს პიგმენტირებული ან არაპიგმენტური. ისინი შეიძლება შეიცავდეს კისტოზურ სივრცეებს (გამჭვირვალე ცისტები), რომლებიც ხილული იქნება ნათურის გამოკვლევისას და ეხმარება მათ დიფერენცირებას სხვა პიგმენტური დაზიანებებისგან. შედგენილი ნევუსები ზოგადად კეთილთვისებიანია და კისტების არსებობა დამამწვიდებელი ნიშანია, რაც ამცირებს ავთვისებიანობის რისკის არსებობას. [19]

**სუბეპითელური ნევუსი (ინტრადერმული ნევუსი)** - მელანოციტები სუბეპითელურ ნევუსში განლაგებულია მთლიანად სუბსტანცია პროპრიაში (ეპითელიუმის ქვეშ), შეერთების არეალის ჩართვის გარეშე. დროთა განმავლობაში, შემაერთებული კომპონენტები შეიძლება დაიკარგოს და ნევუსი მთლიანად ღრმა ფენებში დარჩეს. ამ ტიპის ნევუსები უფრო ამაღლებულია შეერთებულ და კომპოზიციურ ნევუსებთან შედარებით და, როგორც წესი, ნაკლებად პიგმენტირებულია. კისტის ფორმირება შეიძლება კვლავ შეგვხვდეს. ინტრადერმული ნევუსები ითვლება კეთილთვისებიანად და აქვთ ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის ძალიან დაბალი რისკი.

**ლურჯი ნევუსი (ცისფერი ნევუსი)** - ახასიათებს ძლიერად პიგმენტირებული, ღეროვანი ფორმის მელანოციტები, რომლებიც განლაგებულია საკუთარი ფირფიტის სიღრმეში. ჩნდება ლურჯ-შავი დაზიანების სახით პიგმენტური უჯრედების სიღრმის გამო (ტინდალის ეფექტი). ცისფერი ნევუსები ხშირად პატარაა, ცალკეული და კარგად შემოსაზღვრული. ცისფერი ნევუსები ზოგადად კეთილთვისებიანია და იშვიათად განიცდის ავთვისებიან ტრანსფორმაციას.[20]

**კომბინირებული ნევუსი** - ნევუსის ეს ტიპი შეიცავს ერთზე მეტი ნევუსის ქვეტიპის მახასიათებლებს, რომლებიც ხშირად აერთიანებს მოსაზღვრე, შედგენილ ან სუბეპითელურ კომპონენტებს. მაგალითად, კომბინირებულ ნევუსს შეიძლება ჰქონდეს როგორც შეერთების, ისე სუბეპითელური ნევუსის მახასიათებლები. კლინიკური გამოვლინება შეიძლება განსხვავდებოდეს, მაგრამ ხშირად ჰგავს ამაღლებულ პიგმენტურ დაზიანებას კისტის წარმოქმნის უბნებით. ცალკეული კომპონენტების მსგავსად, კომბინირებული ნევუსი ჩვეულებრივ კეთილთვისებიანია და აქვს ავთვისებიანი სიმსივნეებად ტრანსფორმაციის დაბალი რისკი.[21], [22]

**თანდაყოლილი ნევუსი** - თანდაყოლილი ნევუსები გვხვდება დაბადებისას ან ვითარდებიან ადრეულ ასაკში და მათი ჰისტოლოგიური ნიშნები წააგავს შედგენილ ან

სუბეპითელურ ნევეუსებს. ეს ნევეუსები შეიძლება გამოჩნდეს მსხვილი, პიგმენტური დაზიანებების სახით, რომლებიც ხშირად გვხვდება დაბადებისას ან დაბადების შემდეგ გარკვეული ხნის შემდეგ. ისინი იზრდებიან პროპორციულად ბავშვის ზრდასთან ერთად. მიუხედავად იმისა, რომ უმეტესობა კეთილთვისებიანია, თანდაყოლილი ნევეუსები, განსაკუთრებით მსხვილი, აქვთ ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის ოდნავ გაზრდილი რისკი შეძენილ ნევეუსთან შედარებით.

**კონიუნქტივის მელანომა** - კონიუნქტივის მელანოციტური დაზიანებებიდან ყველაზე სერიოზულია, ის შეიძლება წარმოიშვას de novo, უკვე არსებული ნევეუსიდან ან ატიპიის მქონე პირველადი შეძენილი მელანოზიდან.

მელანომა, როგორც წესი, ვიზუალიზდება პიგმენტური კვანძების სახით, მაგრამ ასევე შეიძლება იყოს არაპიგმენტური (ამელანოზი). კონიუნქტივის მელანომა ჩვეულებრივ ლოკალიზებულია ლიმბალურ ან ბულბარულ კონიუნქტივაში. ჰისტოლოგიურად, ისინი ავლენენ ატიპიურ მელანოციტებს გაზრდილი მიტოზური აქტივობით და ადგილობრივი ინვაზიისა და მეტასტაზების პოტენციალით. ადრეული გამოვლენა და მკურნალობა გადამწყვეტია, რადგან კონიუნქტივის მელანომას აქვს რეციდივისა და მეტასტაზების მაღალი რისკი.[23]

**კონიუნქტივის მელანომის** სიხშირე შეფასებულია დაახლოებით 0,2-დან 0,8 შემთხვევამდე მილიონ ადამიანზე წელიწადში, რაც მას იშვიათ ავთვისებიან სიმსივნედ აქცევს. თუმცა, სიხშირე მატულობს ბოლო რამდენიმე ათწლეულის განმავლობაში, განსაკუთრებით ღია კანის მქონე პოპულაციებში. კონიუნქტივის მელანომა უფრო ხშირია რეგიონებში, სადაც უფრო მაღალია UV ექსპოზიცია, როგორცაა ავსტრალია და ევროპისა და ჩრდილოეთ ამერიკის ნაწილებში. ეს მიუთითებს ულტრაიისფერი გამოსხივების პოტენციურ როლზე დაავადების პათოგენეზში. კონიუნქტივის მელანომების უმეტესობა დიაგნოზირებულია ხანდაზმულებში, პიკური სიხშირით 60-დან 70 წლამდე ასაკის პირებში. თუმცა, ეს ასევე შეიძლება განვითარდეს ახალგაზრდა პირებში, განსაკუთრებით მათ, ვისაც ანამნეზში აქვს PAM ან ადრე არსებული ნევეუსი. კონიუნქტივური მელანომის დროს ჭარბობს მამრობითი სქესი, კვლევები აჩვენებენ მამაკაცსა და ქალს თანაფარდობას დაახლოებით 1.3:1. კონიუნქტივის მელანომის 5-წლიანი გადარჩენის მაჩვენებელი არის დაახლოებით 75-80%, თუმცა ეს მერყეობს სიმსივნის ზომის, ლოკალიზაციისა და ინვაზიის ხარისხის მიხედვით. სიმსივნეებს, რომლებიც მდებარეობს ლიმბალურ რეგიონში, უფრო კარგი პროგნოზი აქვთ, ვიდრე პალპებრულ ან ფორნიციალურ კონიუნქტივაში.

სხვა კონიუნქტივური მელანოციტური დაზიანებებს მიეკუთვნება **მელანოციტოზი**, რომელიც წარმოადგენს მელანოციტების არანორმალურ ზრდას კონიუნქტივაში, დისკრეტული დაზიანების წარმოქმნის გარეშე. შეიძლება იყოს თანდაყოლილი ან შეძენილი. თვალის მელანოციტოზი არის მდგომარეობა, რომელსაც ახასიათებს

მელანოციტების მატება სკლერაში, უვებს და პერიოკულარულ კანში, რომელიც ხშირად ვლინდება დიფუზური პიგმენტაციის სახით. [24]

კონიუნქტივის სხვა ნაკლებად გავრცელებულ მელანოციტური დაზიანებებს მიეკუთვნება: ოკულოდერმული მელანოციტოზი (ოტას ნევუსი); კონიუნქტივური ეფელისი (ქორფლი); კონიუნქტივის მელანოციტომა; მეორადი კონიუნქტივის მელანოციტური ჰიპერპლაზია; კონიუნქტივური ლენტიგო; ლიმბალური მელანოზი და ამელანოზური მელანომა.

**შერეული ეპითელიური და მელანოციტური სიმსივნეები** - კონიუნქტივის სიმსივნეების იშვიათი შემთხვევები, როდესაც მელანოციტური დაზიანებები თანაარსებობს ეპითელიუმის პროლიფერაციასთან, რაც იწვევს შერეულ ჰისტოპათოლოგიურ მახასიათებლებს.

კონიუნქტივის მელანოციტური დაზიანებების განვითარებაზე გავლენას ახდენს გენეტიკური, გარემო და დემოგრაფიული ფაქტორების კომბინაცია. ამ რისკის ფაქტორების გააზრება გადამწყვეტია რისკის ქვეშ მყოფი პოპულაციების იდენტიფიცირებისთვის და შესაბამისი სკრინინგისა და პრევენციის სტრატეგიების განსახორციელებლად.[25]

**UV ექსპოზიცია:** ულტრაიისფერი (UV) გამოსხივება კარგად არის დადასტურებული რისკფაქტორი თვალის ზედაპირის სხვადასხვა ავთვისებიანი სიმსივნეებისთვის, მათ შორის კონიუნქტივის მელანომის შემთხვევებში. ითვლება, რომ მზის ქრონიკული ზემოქმედება იწვევს კონიუნქტივურ მელანოციტებში დნმ-ის დაზიანებას, რაც იწვევს დისპლაზიურ ცვლილებებს და ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის რისკს. კონიუნქტივის მელანომის უფრო მაღალი სიხშირე შეინიშნება იმ რეგიონებში, სადაც უფრო მაღალია UV ექსპოზიცია, როგორცაა ავსტრალია, სადაც მზის შუქის ინტენსივობა განსაკუთრებით მაღალია. ულტრაიისფერი სხივებისგან დამცავი სათვალეებისა და ქუდების გამოყენება შემოთავაზებულია როგორც დამცავი ღონისძიება, თუმცა პირდაპირი კლინიკურ მასალაზე დამყარებული მტკიცებულება, რომელიც ამ ინტერვენციებს აკავშირებს კონიუნქტივური მელანომის სიხშირის შემცირებასთან, შეზღუდულია.

**გენეტიკური მიდრეკილება:** გარკვეული გენეტიკური მუტაციები და ოჯახური სინდრომები დაკავშირებულია კონიუნქტივური მელანოციტური დაზიანების გაზრდილ რისკთან, განსაკუთრებით მელანომასთან. ეს მოიცავს მუტაციებს BRAF, NRAS და KIT გენებში, რომლებიც ასევე მონაწილეობენ კანის მელანომაში.[26], [27]

ისეთი პირობები, როგორცაა ოჯახური ატიპიური ხალი (FAMMM) და მელანომის სინდრომი და სხვა მემკვიდრეობითი მელანომის მიდრეკილების სინდრომები, შეიძლება გაზარდოს კონიუნქტივური მელანომის რისკი.

მოლეკულურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ კონიუნქტივურ მელანომას აქვს გარკვეული გენეტიკური მსგავსება კანის მელანომასთან, განსაკუთრებით მუტაციებს MAPK/ERK სასიგნალო გზაზე. ასაკი მნიშვნელოვანი რისკფაქტორია როგორც PAM, ასევე კონიუნქტივური მელანომისთვის, უმეტეს შემთხვევაში ხანდაზმულებში. სქესობრივი მომწიფების ან ორსულობის დროს ჰორმონალურმა ცვლილებებმა ასევე შეიძლება გავლენა მოახდინოს კეთილთვისებიანი მელანოციტური დაზიანებების ზრდასა და პიგმენტაციაზე. კონიუნქტივის მელანოციტური დაზიანებები, განსაკუთრებით მელანომა, უფრო ხშირია ევროპული წარმოშობის ინდივიდებში. ისინი იშვიათია აფრიკისა და აზიის პოპულაციებში, რაც შეიძლება დაკავშირებული იყოს გენეტიკურ მგრძობელობასთან და ულტრაიისფერი გამოსხივების დაბალი კუმულაციურ ზემოქმედებასთან. პირები, რომლებსაც ანამნეზში აქვთ PAM ატიპიით ან კონიუნქტივის ნევუსები, არიან კონიუნქტივური მელანომის განვითარების მაღალი რისკის ქვეშ. ამ დაზიანებების რეგულარული მონიტორინგი ზომის, პიგმენტაციის ან მორფოლოგიის ცვლილებებისთვის გადამწყვეტია ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის თავიდან ასაცილებლად.

საექვო უბნების რეგულარული დაკვირვება და ბიოფსია გადამწყვეტია მელანომამდე პროგრესირების თავიდან ასაცილებლად. ატიპიური უბნების ადრეული გამოვლენა და ამოკვეთა მნიშვნელოვნად ამცირებს ავთვისებიანობის რისკს.

კონიუნქტივის მელანომა არის აგრესიული ავთვისებიანი სიმსივნე ადგილობრივი რეციდივის მაღალი სიხშირით (დაახლოებით 30-50%) და მეტასტაზების პოტენციული რეგიონულ ლიმფურ კვანძებში, ფილტვებში, ღვიძლში და ტვინში. კონიუნქტივური მელანომის 5-წლიანი გადარჩენის საერთო მაჩვენებელი შეფასებულია 75-80%, თუმცა მცირე, ლოკალიზებული სიმსივნეებისთვის ეს შეიძლება იყოს 90%-მდე. სიმსივნეები უფრო დიდი ლოკალური ინვაზიით ან მეტასტაზებით ატარებენ მნიშვნელოვნად უარეს პროგნოზს, ამ შემთხვევებში 5-წლიანი გადარჩენის მაჩვენებელი მცირდება 50-60%-მდე. მეტასტაზების რისკი დაკავშირებულია ისეთ ფაქტორებთან, როგორცაა სიმსივნის სისქე, მდებარეობა (არალიმბალური ადგილები აქვს უარესი პროგნოზი) და ჰისტოლოგიური მახასიათებლები (მაგ. ეპითელიოიდური უჯრედული ტიპი).[28], [29]

კონიუნქტივური მელანოციტური დაზიანებები წარმოდგენილია კლინიკური და ჰისტოპათოლოგიური მახასიათებლების ფართო სპექტრით. ამ დაზიანებებში დაფიქსირებული **ჰეტეროგენულობა** არა მხოლოდ ფენოტიპური, არამედ მოლეკულური, რაც გავლენას ახდენს მათ კლინიკურ ქცევაზე და ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის რისკზე. ფენოტიპური ინდიკატორების გააზრება, რომლებიც მიუთითებენ პოტენციურ ავთვისებიან პროგრესირებაზე, გადამწყვეტია ადრეული დიაგნოსტიკისთვის, პროგნოზული შეფასებისთვის და თერაპიული ჩარევისთვის.

კონიუნქტივის მელანოციტური დაზიანებების ჰეტეროგენულობა შეიძლება შეინიშნოს მრავალ დონეზე:

- კლინიკური ჰეტეროგენულობა: დაზიანებების ზომის, ფორმის, ფერისა და ლოკალიზაციის ვარიაციები.
- ჰისტოპათოლოგიური ჰეტეროგენულობა: განსხვავებები უჯრედის მორფოლოგიაში, მიტოზურ აქტივობასა და არქიტექტურულ ნიმუშებში.
- მოლეკულური ჰეტეროგენულობა: გენეტიკური მუტაციები, ცვლილებები სასიგნალო გზებში და სპეციფიკური მარკერების გამოხატვის ვარიაციები, რამაც შეიძლება გავლენა მოახდინოს ავთვისებიანობის რისკზე.

კონიუნქტივური მელანოციტური დაზიანებები, მათ შორის ნევუსი, პირველადი შემენილი მელანოზი (PAM) და მელანომა, ავლენს მნიშვნელოვან ცვალებადობას მათ კლინიკურ გამოვლინებასა და ბიოლოგიურ ქცევაში. ეს მრავალფეროვნება ართულებს ავთვისებიანი პროგრესირების პროგნოზირების უნარს, რაც ხაზს უსვამს სარწმუნო ფენოტიპური ინდიკატორების საჭიროებას.

- ციტოლოგიური ატიპია: ციტოლოგიური ატიპიის არსებობა, მათ შორის ბირთვის ზომების მატება, ჰიპერქრომაზია და პლეომორფიზმი, არის ავთვისებიანი პოტენციალის ძლიერი მაჩვენებელი. ატიპიური მელანოციტები პათოლოგიური მიტოზური ფიგურებით ასოცირდება მელანომამდე პროგრესირების უფრო მაღალ რისკთან.
- არქიტექტურული დეზორგანიზაცია: ნორმალური არქიტექტურული ნიმუშების დაკარგვა, როგორცაა მელანოციტების მოუწყვრისებელი ბუდეები ან პეჟეტოიდური გავრცელება (მელანოციტები ეპითელიუმის ზედა ფენებში ვრცელდება), არის პრეავთვისებიანი ან ავთვისებიანი დაზიანებების დამახასიათებელი ნიშანი.
- მიტოზური აქტივობა: გაზრდილი მიტოზური აქტივობა, განსაკუთრებით PAM-ში ატიპიით, არის აგრესიული ქცევისა და ავთვისებიანი პოტენციალის ძირითადი მაჩვენებელი. მიტოზური ფიგურების დაკვირვება შესაძლებელია რუტინული ჰემატოქსილინისა და ეოზინის (H&E) შეღებვის ან უფრო სპეციალიზებული მარკერების გამოყენებით.

- სიმსივნის ინფილტრაციული ლიმფოციტები (TILs): TIL-ების არსებობა დაკავშირებულია უკეთეს პროგნოზთან სხვადასხვა მელანომაში, მათ შორის კონიუნქტივურ მელანომაში. ძლიერი იმუნური პასუხი, რომელიც მითითებულია TIL-ების დიდი რაოდენობით, შეიძლება დაეხმაროს სიმსივნის ზრდის კონტროლს და შეამციროს მეტასტაზების რისკი.[30]

**მოლეკულური და იმუნოჰისტოქიმიური ინდიკატორები:** კონიუნქტივურ მელანომებში ხშირია BRAF გენის მუტაციები და მონაწილეობს მათ პათოგენეზში. ეს მუტაციები

ასოცირდება სიმსივნური უჯრედების გამრავლებასთან და გადარჩენასთან, რაც ხელს უწყობს აგრესიულ ქცევას. BRAF-ის მუტაციების ტესტირება შესაძლოა იმ პაციენტების იდენტიფიცირებაში აღმოჩნდეს დამხმარე, რომლებსაც შეუძლიათ ისარგებლონ დამოზნებითი თერაპიებით. გარდა BRAF მუტაციებისა, NRAS და KIT გენების ცვლილებები ასევე გვხვდება ზოგიერთ კონიუნქტივურ მელანომაში. ეს მუტაციები ააქტიურებს გზებს, რომლებიც ხელს უწყობენ მელანოციტების პროლიფერაციას და გადარჩენას, რაც ზრდის ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის რისკს.

მელანოციტური მარკერები, როგორცაა HMB-45 და Melan-A სასარგებლოა მელანოციტური დაზიანებების იდენტიფიცირებისთვის და კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი პროცესების დიფერენცირებისთვის. HMB-45 მიდრეკილია უფრო ინტენსიურად შეღებვისკენ ავთვისებიანი დაზიანებების დროს, ხოლო მელან-A არის როგორც კეთილთვისებიანი, ასევე ავთვისებიანი მელანოციტებში.[31]

სისხლძარღვთა ენდოთელური ზრდის ფაქტორი (VEGF): VEGF ხელს უწყობს ანგიოგენეზს, სიმსივნის ზრდისა და მეტასტაზების საკვანძო პროცესს. VEGF-ის გაზრდილი ექსპრესია დაფიქსირებულია კონიუნქტივურ მელანომაში და ასოცირდება გაზრდილ ვასკულარიზაციასთან მეტასტაზების მაღალ რისკთან და უარეს პროგნოზთან.

ავთვისებიანი პროგრესირების რისკი იზრდება ასაკთან ერთად, განსაკუთრებით 50 წელზე უფროსი ასაკის პირებში. ხანდაზმული პაციენტები ადრე არსებული PAM-ით ან კონიუნქტივის ნევუსებით არიან მელანომის განვითარების უფრო მაღალი რისკის ქვეშ, განსაკუთრებით თუ ატიპიური ნიშნებია.

კონიუნქტივის მელანოციტური დაზიანებების მოლეკულური და გენეტიკური ლანდშაფტი ჯერ კიდევ აქტიური შესწავლის სფეროა. კანის მელანომასგან განსხვავებით, რომელიც ფართოდ იქნა შესწავლილი, კონიუნქტივის მელანომის მოლეკულური საფუძვლები ნაკლებად არის გასაგები. ჩართულია როგორც საერთო, ისე განსხვავებული გენეტიკური გზები და შემდგომი კვლევა გადამწყვეტია ამ პაციენტებისთვის მკურნალობის ახალი ვარიანტების შერჩევისათვის. კანის მელანომის მსგავსად, კონიუნქტივურ მელანომას ხშირად აქვს მუტაციები BRAF, NRAS და KIT გენებში, რომლებიც მონაწილეობენ მელანოციტების პროლიფერაციასა და გადარჩენაში. თუმცა, მათი შედარებით იშვიათობა და ანატომიური განსხვავებები კონიუნქტივურ მელანომას განსხვავებულ ერთეულებად აქცევს, რაც მოითხოვს სპეციფიკურ კვლევით ძალისხმევას მათი ქცევის სრულად გასაგებად.[32]

ბოლო კვლევები ფოკუსირებულია იმის დადგენაზე, თუ რომელი გზებია უნიკალური კონიუნქტივური მელანოციტური დაზიანებებისთვის. ამ განსხვავებების გაგება გადამწყვეტია კონიუნქტივის მელანომისთვის სპეციფიკური ახალი თერაპიის შემუშავებისთვის.

მოლეკულური დიაგნოსტიკის ბოლოდროინდელმა მიღწევებმა მოგვცა ღირებული შეხედულებები გენეტიკური ცვლილებების შესახებ, რომლებიც იწვევს კონიუნქტივურ მელანოციტურ დაზიანებებს. **შემდეგი თაობის თანმიმდევრობა (NGS)** და სხვა მოლეკულური პროფილირების ტექნიკა გამოიყენება ძირითადი მუტაციებისა და ბიომარკერების იდენტიფიცირებისთვის, რომლებსაც შეუძლიათ განსაზღვრონ მკურნალობის გადაწყვეტილებები.

NGS იქნა გამოყენებული კონიუნქტივური მელანომების გენეტიკური ლანდშაფტის ყოვლისმომცველი პროფილის შექმნისათვის. ამ მიდგომამ გამოავლინა ახალი მუტაციები მელანოციტების ბიოლოგიაში ჩართულ გენებში, როგორცაა **TERT (ტელომერაზას საპირისპირო ტრანსკრიპტაზა)** და **SF3B1** (სპლისეოსომის გენი), რომლებიც დაკავშირებულია სხვა ორგანოთა ავთვისებიანი სიმსივნეებისათვის, მაგრამ შედარებით ახალია თვალის ნეოპლაზიებში.

**იმუნური გამწვები პუნქტის ინჰიბიტორები**, როგორცაა ანტი-PD-1 და ანტი-CTLA-4 ანტისხეულები, მოახდინეს რევოლუცია მეტასტაზური მელანომის მკურნალობაში. ეს აგენტები ახლა აქტიური შესწავლის საგანია მათი ეფექტურობისთვის კონიუნქტივური მელანომის დროს, განსაკუთრებით პაციენტებში მაღალი სტადიის ან უკვე მეტასტაზური დაავადების მქონე პაციენტებში. კონიუნქტივის უნიკალურმა იმუნურმა გარემომ შეიძლება გავლენა მოახდინოს იმუნოთერაპიაზე პასუხზე და სხვადასხვა კვლევა მიზნად ისახავს ბიომარკერების იდენტიფიცირებას, რომლებიც პროგნოზირებენ მკურნალობის პასუხს.

**გენის რედაქტირების ტექნოლოგიების განვითარება**, როგორცაა **CRISPR/Cas9**, გვთავაზობს ახალ შესაძლებლობებს კონიუნქტივური მელანოციტური დაზიანებების სამკურნალოდ. სიმსივნის ზრდის გამომწვევი სპეციფიკური მუტაციების მიზნობრივი გზით, გენის რედაქტირება შეიძლება პოტენციურად იყოს გამოყენებული მოლეკულურ დონეზე გენეტიკური დეფექტების გამოსასწორებლად.

**ხელოვნური ინტელექტი და ციფრული პათოლოგიაზე** ორიენტირებული დიაგნოსტიკა: ოფთალმოლოგიური პათოლოგიის კვლევის ერთ-ერთი ყველაზე ახალი და სწრაფად მზარდი სფერო მოიცავს ხელოვნური ინტელექტის (AI) და მანქანათმცოდნეობის (ML) ალგორითმების გამოყენებას. ხელოვნური ინტელექტის მოდელებს შეუძლიათ ხელი შეუწყონ მელანოციტური დაზიანებების ადრეულ გამოვლენასა და კლასიფიკაციას ჰისტოპათოლოგიური სურათების, კლინიკური სურათების და გენომიური მონაცემების ანალიზით. ამ ინსტრუმენტებს შეუძლიათ განასხვავონ კეთილთვისებიანი ნევუსები ავთვისებიანი მელანომასგან უფრო დიდი სიზუსტით და სიჩქარით, ვიდრე ტრადიციული მეთოდების გამოყენებით.

**ციფრული პათოლოგიის** გამოჩენამ საშუალება მისცა AI-ის ინტეგრირება ყოველდღიურ კლინიკურ პრაქტიკაში. კონიუნქტივური დაზიანებების მაღალი გარჩევადობის

გამოსახულება, ხელოვნური ინტელექტის ანალიზთან ერთად, დაეხმარება სამომავლოდ კლინიკისტებს დახვეწილი მორფოლოგიური ცვლილებების იდენტიფიცირებაში, რომლებიც შეიძლება მიუთითებდეს ადრეულ ავთვისებიან ტრანსფორმაციაზე. ეს ტექნოლოგია ასევე გვპირდება დიაგნოზების სარწმუნოების გაუმჯობესებას და ასევე მეორე აზრის (Second opinion) კონსულტაციების შესაძლებლობების გაადვილებას.

კონიუნქტივური მელანოციტური დაზიანებების შესწავლა, განსაკუთრებით სხვადასხვა ჰისტოლოგიური ტიპის ნევუსების არის ოფთალმოპათოლოგიის კრიტიკულად მნიშვნელოვანი, მაგრამ ამავდროულად კომპლექსური მიმართულება. მიუხედავად ამ დაზიანებების იშვიათობისა, მათი ავთვისებიან სიმსივნედ ტრანსფორმაციის პოტენციალი და დიაგნოსტიკასა და მკურნალობაში არსებული სირთულეები მათ აქტიური შესწავლისა და კვლევის მნიშვნელოვან სამიზნედ აქცევს. ბოლოდროინდელმა მიღწევებმა მოლეკულურ გენეტიკაში, დამიზნებით თერაპიასა და იმუნოთერაპიაში გახსნა ახალი გზები მკურნალობისთვის, მაშინ როდესაც გამოწვევები, როგორცაა დიაგნოსტიკური სირთულეების არსებობა და რეციდივის რისკის ზუსტი განსაზღვრა კვლავ გადაუჭრელი რჩება.

#### გამოყენებული ლიტერატურა

- [1] M. C. Herwig-Carl, K. U. Loeffler, and H. E. Grossniklaus, “Melanocytoma of the conjunctiva: Clinicopathologic features of three cases,” *Ocul. Oncol. Pathol.*, vol. 5, no. 4, pp. 290–297, Jun. 2019, doi: 10.1159/000496557.
- [2] S. Nahon-Estève *et al.*, “Small but challenging conjunctival melanoma: New insights, paradigms and future perspectives,” *Cancers (Basel)*, vol. 13, no. 22, Nov. 2021, doi: 10.3390/CANCERS13225691
- [3] M. Sugiura, K. A. Colby, M. C. Mihm, and A. Zembowicz, “Low-risk and high-risk histologic features in conjunctival primary acquired melanosis with atypia: Clinicopathologic analysis of 29 cases,” *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 31, no. 2, pp. 185–192, Feb. 2007, doi: 10.1097/01.PAS.0000213339.32734.64.
- [4] “Melanocytic lesions of the conjunctiva: an up-to-date review - ScienceDirect.” Accessed: May 28, 2026. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1756231723001652>
- [5] C. L. Shields, S. Kaliki, S. A. Al-Dahmash, S. E. Lally, and J. A. Shields, “American joint committee on cancer (AJCC) clinical classification predicts conjunctival melanoma outcomes,” *Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 28, no. 5, pp. 313–323, Sep. 2012, doi: 10.1097/IOP.0B013E3182611670.

- [6] R. Folberg, I. W. McLean, and L. E. Zimmerman, "Primary acquired melanosis of the conjunctiva," *Hum. Pathol.*, vol. 16, no. 2, pp. 129–135, 1985, doi: 10.1016/S0046-8177(85)80061-7.
- [7] S. Seregard, "Pigmented spindle cell naevus of Reed presenting in the conjunctiva," *Acta Ophthalmol. Scand.*, vol. 78, no. 1, pp. 104–106, Feb. 2000, doi: 10.1034/J.1600-0420.2000.078001104.X.
- [8] C. L. Shields, H. Demirci, J. A. Shields, and C. Spanich, "Dramatic regression of conjunctival and corneal acquired melanosis with topical mitomycin C [2]," *British Journal of Ophthalmology*, vol. 86, no. 2, pp. 244–245, 2002, doi: 10.1136/BJO.86.2.244.
- [9] T. Vandenboom *et al.*, "Genomic fusions in pigmented spindle cell nevus of reed," *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 42, no. 8, pp. 1042–1051, Aug. 2018, doi: 10.1097/PAS.0000000000001074.
- [10] A. Díaz *et al.*, "Pigmented spindle cell nevus: Clues for differentiating it from spindle cell malignant melanoma. a comprehensive survey including clinicopathologic, immunohistochemical, and FISH studies," *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 35, no. 11, pp. 1733–1742, Nov. 2011, doi: 10.1097/PAS.0B013E318229CF66.
- [11] J. H. Francis, H. E. Grossniklaus, L. A. Habib, B. Marr, D. H. Abramson, and K. J. Busam, "BRAF, NRAS, and GNAQ mutations in conjunctival melanocytic nevi," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 59, no. 1, pp. 117–121, Jan. 2018, doi: 10.1167/IOVS.17-22517.
- [12] R. Folberg and C. I. W. McLean, "Primary acquired melanosis and melanoma of the conjunctiva: Terminology, classification, and biologic behavior," *Hum. Pathol.*, vol. 17, no. 7, pp. 652–654, 1986, doi: 10.1016/S0046-8177(86)80175-7.
- [13] R. Folberg, "Naming the Precursors of Conjunctival Melanoma," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 162, pp. 1–2, Feb. 2016, doi: 10.1016/J.AJO.2015.11.037.
- [14] T. Milman *et al.*, "Validation of the Newly Proposed World Health Organization Classification System for Conjunctival Melanocytic Intraepithelial Lesions: A Comparison with the C-MIN and PAM Classification Schemes," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 223, pp. 60–74, Mar. 2021, doi: 10.1016/J.AJO.2020.10.020.
- [15] G. S. Negretti, K. A. Roelofs, B. Damato, M. Sagoo, S. Parvizi, and V. M. L. Cohen, "The natural history of conjunctival naevi in children and adolescents," *Eye (Basingstoke)*, vol. 35, no. 9, pp. 2579–2584, Sep. 2021, doi: 10.1038/S41433-020-01273-4.

- [16] H. S. Mudhar *et al.*, “PRAME expression by immunohistochemistry and reverse transcription quantitative PCR in conjunctival melanocytic lesions—a comprehensive clinicopathologic study of 202 cases and correlation of cytogenetics with PRAME expression in challenging conjunctival...,” *Hum. Pathol.*, vol. 134, pp. 1–18, Apr. 2023, doi: 10.1016/J.HUMPATH.2023.02.002.
- [17] G. Virgili *et al.*, “Incidence and Survival of Patients with Conjunctival Melanoma in Europe,” *JAMA Ophthalmol.*, vol. 138, no. 6, pp. 601–608, Jun. 2020, doi: 10.1001/JAMAOPHTHALMOL.2020.0531.
- [18] T. A. Weppelmann, K. T. Zimmerman, and V. Rashidi, “Trends in Incidence of Conjunctival Melanoma in the US,” *JAMA Netw. Open*, vol. 5, no. 10, Oct. 2022, doi: 10.1001/JAMANETWORKOPEN.2022.37229.
- [19] T. J. LIESEGANG, “Pigmented Conjunctival and Scleral Lesions,” *Mayo Clin. Proc.*, vol. 69, no. 2, pp. 151–161, 1994, doi: 10.1016/S0025-6196(12)61042-8.
- [20] I. Sayed-Ahmed *et al.*, “Blue Nevi of the Ocular Surface: Clinical Characteristics, Pathologic Features, and Clinical Course,” *Ophthalmology*, vol. 125, no. 8, pp. 1189–1198, Aug. 2018, doi: 10.1016/J.OPHTHA.2018.02.006.
- [21] L. Levecq, P. De Potter, and J. Jamart, “Conjunctival Nevi. Clinical Features and Therapeutic Outcomes,” *Ophthalmology*, vol. 117, no. 1, pp. 35–40, Jan. 2010, doi: 10.1016/J.OPHTHA.2009.06.018.
- [22] D. Šekoranja, G. Hawlina, and J. Pižem, “PRAME expression in melanocytic lesions of the conjunctiva,” *Histopathology*, vol. 79, no. 6, pp. 989–996, Dec. 2021, doi: 10.1111/HIS.14452.
- [23] C. L. Shields, A. Fasiuddin, A. Mashayekhi, and J. A. Shields, “Conjunctival Nevi: Clinical Features and Natural Course in 410 Consecutive Patients,” *Archives of Ophthalmology*, vol. 122, no. 2, pp. 167–175, Feb. 2004, doi: 10.1001/ARCHOPHT.122.2.167.
- [24] F. A. Jakobiec, P. Bhat, and K. A. Colby, “Immunohistochemical studies of conjunctival nevi and melanomas,” *Archives of Ophthalmology*, vol. 128, no. 2, pp. 174–183, Feb. 2010, doi: 10.1001/ARCHOPHTHALMOL.2009.394.
- [25] F. A. Jakobiec, K. Colby, A. M. Bajart, S. J. Saragas, and A. Moulin, “Immunohistochemical studies of atypical conjunctival melanocytic nevi,” *Archives of Ophthalmology*, vol. 127, no. 8, pp. 970–980, Aug. 2009, doi: 10.1001/ARCHOPHTHALMOL.2009.171.

- [26] A. Zembowicz, R. V. Mandal, and P. Choopong, "Melanocytic lesions of the conjunctiva," *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 134, no. 12, pp. 1785–1792, Dec. 2010, doi: 10.5858/2009-0522-RAR.1.
- [27] Y. Y. Huang, S. M. Hrycaj, M. P. Chan, A. M. Stagner, R. M. Patel, and S. C. Bresler, "PRAME Expression in Junctional Melanocytic Proliferations of the Conjunctiva: A Potential Biomarker for Primary Acquired Melanosis/Conjunctival Melanocytic Intraepithelial Lesions," *American Journal of Dermatopathology*, vol. 44, no. 10, pp. 734–740, Oct. 2022, doi: 10.1097/DAD.0000000000002201.
- [28] E. Zamir, H. Mechoulam, A. Micera, F. Levi-Schaffer, and J. Pe'er, "Inflamed juvenile conjunctival naevus: Clinicopathological characterisation," *British Journal of Ophthalmology*, vol. 86, no. 1, pp. 28–30, 2002, doi: 10.1136/BJO.86.1.28.
- [29] K. Svedberg, "Recurrence of Primary Acquired Melanosis and Conjunctival Intraepithelial Neoplasia," *Ocul. Oncol. Pathol.*, vol. 8, no. 4–6, pp. 236–241, Feb. 2023, doi: 10.1159/000526985.
- [30] R. Folberg, I. W. McLean, and L. E. Zimmerman, "Malignant melanoma of the conjunctiva," *Hum. Pathol.*, vol. 16, no. 2, pp. 136–143, 1985, doi: 10.1016/S0046-8177(85)80062-9.
- [31] J. M. McDonnell, Y. Y. Sun, and D. Wagner, "HMB-45 Immunohistochemical Staining of Conjunctival Melanocytic Lesions," *Ophthalmology*, vol. 98, no. 4, pp. 453–458, 1991, doi: 10.1016/S0161-6420(91)32281-4.
- [32] J. A. Van Ipenburg, J. Damman, D. Paridaens, and R. M. Verdijk, "Histopathological and Molecular Features of a Conjunctival Caruncular Deep Penetrating Nevus," *Ocul. Oncol. Pathol.*, vol. 6, no. 4, pp. 293–296, Aug. 2020, doi: 10.1159/000504966.

# Heterogeneity, Phenotypic Characteristics, and Risk Features of Malignant Progression in Conjunctival Melanocytic Lesions (Critical review)

Ana Benidze<sup>1</sup> Tinatin Kilasonia<sup>2</sup> Giorgi Burkadze<sup>3</sup> Shota Kepuladze<sup>4</sup>

<sup>1</sup>PhD student at Tbilisi State Medical University; Ophthalmologist; <sup>2</sup>Associate Professor at the Department of Ophthalmology, Tbilisi State Medical University; <sup>3</sup>Professor of the Department of Pathological Anatomy, Head of the Department of Molecular Pathology, Tbilisi State Medical University; <sup>4</sup>Pathologist, Department of Pathological Anatomy, Tbilisi State Medical University; Associate Professor of the Department of Molecular Pathology;

## Abstract

Conjunctival melanocytic lesions represent a heterogeneous group of benign, premalignant, and malignant entities, including conjunctival nevi, primary acquired melanosis (PAM), and conjunctival melanoma. These lesions demonstrate considerable variability in clinical behaviour, histopathological architecture, molecular profile, and malignant transformation potential. In modern ophthalmic pathology, increasing attention is directed toward identifying phenotypic and molecular indicators associated with progression, recurrence, and metastatic risk. This critical review aims to analyse the current classification, histological and immunohistochemical characteristics, epidemiological aspects, and mechanisms of progression of conjunctival melanocytic lesions. The review discusses the normal histological structure of the conjunctiva, the biological role and distribution of melanocytes, and the diagnostic significance of markers such as S-100, HMB-45, Melan-A, Ki-67, and p53. Particular emphasis is placed on molecular alterations, including BRAF, NRAS, and KIT mutations, which are associated with malignant progression.

Additionally, the review highlights the emerging role of artificial intelligence and digital pathology in diagnostic assessment, prognostic evaluation, and risk stratification. The importance of the tumor microenvironment, tumour-infiltrating lymphocytes (TILs), angiogenesis, and immune regulation in the biological behaviour of conjunctival melanoma is also discussed. The heterogeneity and rarity of conjunctival melanocytic lesions continue to create significant diagnostic and therapeutic challenges, necessitating interdisciplinary approaches and integration of modern molecular technologies. Further research in this field is essential for improving early diagnosis, individualised treatment strategies, and patient prognosis.

**Keywords:** Conjunctiva; melanocytic lesions; conjunctival nevus; primary acquired melanosis; conjunctival melanoma; heterogeneity; immunohistochemistry; BRAF; Ki-67; digital pathology.

**ავტორთა შესახებ ინფორმაცია:**

**ანა ბენიძე** - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის დოქტორანტი; ექიმი  
ოფთალმოლოგი;

**Ana Benidze** - PhD student at Tbilisi State Medical University; Ophthalmologist;

+995577000003

[anabenidze92@gmail.com](mailto:anabenidze92@gmail.com)

**თინათინ კილასონია** - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის  
ოფთალმოლოგიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი;

**Tinatin Kilasonia** - Associate Professor at the Department of Ophthalmology, Tbilisi State  
Medical University;

[linkedin.com/in/tinatin-kilasonia-9305b916b](https://www.linkedin.com/in/tinatin-kilasonia-9305b916b)

[t.kilasonia@tsmu.edu](mailto:t.kilasonia@tsmu.edu)

ORCID: 0009-0000-7068-0513

**შოთა კეპულაძე** - თსსუ მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ასოცირებული  
პროფესორი; ექიმი პათოლოგანატომი;

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

**Shota Kepuladze** - Associate Professor of the Department of Molecular Pathology, Tbilisi

State Medical University; Doctor of Pathology;

[Shota.kepuladze@gmail.com](mailto:Shota.kepuladze@gmail.com) [sh.kepuladze@tsmu.edu](mailto:sh.kepuladze@tsmu.edu)

<https://orcid.org/0000-0002-5919-5581>

**გიორგი ბურკაძე** - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი,  
მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი;

**George Burkadze** - Professor at Tbilisi State Medical University, Head of the Department of  
Molecular Pathology;

E-mail: [burkadze@yahoo.com](mailto:burkadze@yahoo.com) [g.burkadze@tsmu.edu](mailto:g.burkadze@tsmu.edu)

Phone Number: 599578833

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5028-4537>