

ივანე ჯავახიშვილი ^{1,2,5}, კონსტანტინე მარდალეიშვილი ^{1,2}, ირაკლი ჩხიკვიშვილი ³,
ნანა კიფიანი ⁴, თამარ სანიკიძე ⁵

**სისხლის რედოქს-სტატუსის ინფორმაციულობა ფარისებრი ჯირკვლის სხვადასხვა
სიმსივნის დიაგნოსტიკაში**

¹ შპს „ონკოლოგიის სამეცნიერო კვლევითი ცენტრი“; ² თსუ, სტომატოლოგიური ფაკულტეტის პირის ღრუს, თავისა და კისრის ავთვისებიანი სიმსივნეების დეპარტამენტი; ³ თსუ, ბახუტაშვილის სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ს/კ ინსტიტუტი; ⁴ თსუ, ბავშთა და მოზარდთა თერაპიული სტომატოლოგიის დეპარტამენტი; ⁵ თსუ, ფიზიკის, ბიოფიზიკის, ბიომექანიკის და ინფორმაციული ტექნოლოგიების დეპარტამენტი

IVANE JAVAKHISHVILI ^{1,2,5}, KONSTANTINE MARDALEISHVILI ^{1,2}, IRAKLI CHKHIKVISHVILI ³,
NANA KIPIANI ⁴, TAMAR SANIKIDZE ⁵

**INFORMATION OF BLOOD REDOX STATUS IN THE DIAGNOSIS OF VARIOUS TUMORS
OF THE THYROID GLAND**

¹ Oncology Scientific Research Center Ltd; ² TSMU, Department of Malignant Tumors of the Oral Cavity, Head and Neck; ³ TSMU, Bakhutashvili Medical Biotechnology Institute; ⁴ TSMU, Department of Children and Adolescent Therapeutic Stomatology; ⁵ TSMU, Department of Physics, Biophysics, Biomechanics and Information Technology

SUMMARY

Identification of markers of cancer is an urgent problem in modern oncology. The aim of our study was to determine the redox balance in the blood of patients with thyroid tumors, which, together with cytological and ultrasound examination, will confirm the diagnosis of cancer.

The activity of the non-enzymatic antioxidant system in the blood serum of healthy individuals and patients (with a nonmalignant tumor of the thyroid gland and thyroid cancer) was studied. The study found that in patients with nonmalignant tumor pathology, the level of activity of the non-enzymatic antioxidant system of blood serum was lower than in healthy individuals. In patients with thyroid cancer, the activity of the non-enzymatic antioxidant system of blood serum increased sharply.

Oxidative stress is an important participant in the process of carcinogenesis. Therefore, the detected difference in the activity of the nonenzymatic antioxidant system in the blood serum of patients with nonmalignant and malignant thyroid tumors can be used as a marker to confirm the diagnosis of cancer. To increase the diagnostic value of the activity of the non-enzymatic antioxidant system of blood serum in patients with various thyroid tumors, additional studies are needed.

Keywords: blood, redox status, oxidative stress, carcinogenesis.

ცნობილია რომ სიკვდილიანობა ონკოლოგიური დაავადებების გამო მეორე ადგილზეა მსოფლიოში [1]. 2016 წელს მსოფლიოში დაფიქსირდა კანცერის 1685000 ახალი შემთხვევა, აქედან 65000 (3,8%) შეადგინა ფარისებრი ჯირკვლის კიბომ; ფარისებრი ჯირკვლის კიბო მეორე ადგილზეა თავისი გავრცელების მიხედვით [2]. ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს პრობლემა განსაკუთრებულ ადგილს იკავებს თანამედროვე ონკოლოგიაში რამოდენიმე მიზეზის გამო. პირველია ის, რომ აღინიშნება მაღალი ტენდენცია დაავადებულთა რიცხვის მატებაში, რაც შესაძლოა დაკავშირებული იყოს გარემო პირობების გაუარესებასთან (მომატებული რადიაციული ფონი და ა.შ.).

საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობის და სოციალური დაცვის სამინისტროს დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრის მონაცემებით, ავთვისებიანი სიმსივნეებით ავადობა მეორე ადგილზეა [3,4,5]; 2003-2015 წლებში დიაგნოსტიკური ავთვისებიანი სიმსივნეების ახალი შემთხვევების რიცხვში აღინიშნება ზრდის ტემდენცია. 2015 წლის მონაცემებით, სხვადასხვა სიმსივნეს შორის ფარისებრი ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნეები მეხუთე ადგილზეა, ხოლო ქალთა პოპულაციაში მეორე ადგილზეა. 2013-2014 წლების სტატისტიკური მონაცემებით, ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგია დიაგნოსტიკურ

იქნა 29205 ადამიანი, აქედან პროცენტული მახასიათებლით 53,2% აღინიშნა ავთვისებიანი სიმსივნე.

ფარისებრ ჯირკვალში არსებულ ახალწარმონაქმნების დიაგნოსტიკაში დიდი ყურადღება ენიჭება შემდეგ გამოკვლევებს: 1. ულტრაბგერითი კვლევა - ფარისებრ ჯირკვალში არსებული ახალწარმონაქმნის, პრე- და პარატრაქეალური და კისრის რეგიონული ლიმფური კვანძების შეფასება; 2. წვრილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსია ექსკოპის კონტროლის ქვეშ - ფარისებრ ჯირკვალში არსებული სიმსივნური წარმონაქმნის შეფასება; 3. სისხლის შრატში ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების დონის განსაზღვრა. აღნიშნული კვლევებით ხდება ფარისებრ ჯირკვალში არსებული დაავადების გენეზის დადგენა, რის საფუძველზეც შემდგომში განისაზღვრება მკურნალობის ტაქტიკა.

ციტოლოგიური კვლევა მნიშვნელოვან როლს თამაშობს სხვადასხვა დაავადების დიაგნოსტიკაში, პირველ რიგში ავთვისებიან სიმსივნეებში. ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეების დიაგნოსტიკაში ციტოლოგიური კვლევა წარმოადგენს ძირითად და წამყვან კვლევას. რადგან ამ დროს ხდება ფარისებრ ჯირკვალში არსებული სიმსივნური კვანძის გენეზის დადგენა (ავთვისებიანი, კეთილთვისებიანი). მაგრამ სწორედ ჩატარებული ციტოლოგიური კვლევა არ ნიშნავს იმას რომ პაციენტის ავთვისებიანი ან კეთილთვისებიანი სიმსივნის დიაგნოზი უალტერნატივოა, რადგან სტატისტიკური მონაცემებით ცნობილია, რომ ფარისებრ ჯირკვალში არსებული კვანძის ციტოლოგიური კვლევის შემდგომ მხოლოდ $\approx 77\%$ -ში აღინიშნება დაავადების სწორი ვერიფიკაცია (<http://www.thyroidmanager.org>), დანარჩენ შემთხვევაში შესაძლოა იქნეს დაშვებული შეცდომა, რაც ხელს უშლის ექიმს მკურნალობის სწორი ტაქტიკის შერჩევაში. აქედან გამომდინარე, აუცილებელია დამატებითი სადიაგნოსტიკო მარკერების მოძიება.

ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეების მქონე პაციენტების სისხლში რედოქს-ბალანსის განსაზღვრა, რომელიც ციტოლოგიურ და ექსკოპიურ კვლევასთან ერთად მოგვცემს დიაგნოზის დაზუსტების საშუალებას.

მასალა და მეთოდები

კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმები. აღნიშნულ კვლევაში გაერთიანდებიან შემდეგი პაციენტები: პაციენტები, რომლებსაც ციტოლოგიური კვლევით დადგენილი ექნებათ ადენომატოზური კვანძების არსებობა; პაციენტები, რომლებსაც ციტოლოგიური კვლევით დადგენილი ექნებათ კოლოიდური კვანძების არსებობა; პაციენტები, რომლებსაც ციტოლოგიური კვლევით დადგენილი ექნებათ ფარისებრი ჯირკვლის მალაღდიფერენცირებული კიბოს დიაგნოზი; პაციენტები, რომლებსაც ციტოლოგიური კვლევით დადგენილი ექნებათ ფარისებრი ჯირკვლის დაბალდიფერენცირებული, ან არადიფერენცირებული კიბოს დიაგნოზი.

კვლევიდან გამორიცხვის კრიტერიუმები. აღნიშნულ კვლევაში ვერ ჩაერთვებიან პაციენტები, რომლებსაც აღენიშნებათ პირველადად მრავლობითი სიმსივნე, აუტოიმუნური თირეოიდიტი კვანძოვანი ტრანსფორმაციის გარეშე, ან სხვა ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგია, რომლის დროსაც ფარისებრ ჯირკვალში არ აღინიშნება კვანძოვანი ჩანართის არსებობა. პაციენტებს რომლებსაც ქირურგიულ მკურნალობამდე არ ექნებათ განსაზღვრული ფერითროციტების სფერული ინდექსი.

კვლევაში ჩართული პაციენტები დაყოფილია 3 ჯგუფად: I ჯგუფი (კონტროლი) - 10 ჯანმრთელი პირი, II ჯგუფი (თირეოიდული ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნური პათოლოგია) - 10 პაციენტი, რომელსაც დაუდგინდა კეთილთვისებიანი სიმსივნე, 15 - პაციენტი თირეოტოქსიკოზით, 5 - ადენომით და 10 პაციენტი კოლოიდური ჩიყვით, III ჯგუფი (თირეოიდული კანცერი) - 25 პაციენტი. კვლევის დაბინი დამტკიცებულია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ეთიკის კომიტეტის მიერ. შესწავლილია პაციენტების სისხლის შრატის არაფერმენტული ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობა.

რედოქს-ბალანსის განსაზღვრა (სისხლის შრატის არაფერმენტული ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობის (აას) განსაზღვრა). აას აქტივობა განისაზღვრება დეპროტეინიზებულ სისხლის შრატში 2,2-დიფენილ-1-პიკრილჰიდრაზილის (DPPH)-ს გამოყენებით [6]. სისხლის შრატის ნიმუშების (1 მლ) დეპროტეინიზაციას 3 მლ მოხდება აცეტონიტრილის დამატებით და ცენტრიფუგირების შემდეგ 10 წთ (4°C , 9500g). სუპერნატანტს (1 მლ) დაემატება 3 მლ DPPH და შედეგად მიღებული ხსნარის შთანთქმის წაკითხვა მოხდება 515 ნმ. კალიბრაციის მრუდის აგება მოხდება გალის მუავის გამოყენებით.

მიღებული მონაცემების სტატისტიკური დამუშავება. მიღებული შედეგების სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდება SPSS (ვერსია 10.0) პროგრამული პაკეტის გამოყენებით. შედეგები მიღებული იქნება საშუალო და საშუალო სიდიდეების ცდომილების სახით; სხვაობა ჯგუფებს შორის შეფასდება სტუდენტ t -კრიტერიუმით. ყველა შემთხვევაში სტატისტიკური სარწმუნოება განისაზღვრება $P < 0,05$ მაჩვენებლის მიხედვით.

შედეგები და განხილვა. ცხრილში 1 მოყვანილია მონაცემები შესწავლილი პაციენტების სისხლის შრატის საერთო არაფერმენტული ანტიოქსიდანტური სისტემის (აას) აქტივობის შესახებ.

ცხრილი 1. პაციენტების სისხლის შრატის არაფერმენტული ანტიოქსიდანტური სისტემის (აას) აქტივობა

ჯგუფი	აას (%)
კონტროლი	25±3%
კეთილთვისებიანი სიმსივნური პათოლოგია	5,6±2,6%
თიროიდული კანცერი	28±5.3%

როგორც ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, პაციენტებში კეთილთვისებიანი სიმსივნური პათოლოგიით, სისხლის შრატის საა ქვეითდება ჯანმრთელი პირებისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით; პაციენტებში თიროიდული კანცერით სისხლის შრატის საა მკვეთრად იზრდება.

ფიზიოლოგიურ კონცენტრაციებში, უანგბადის რეაქტიული სახეობები (ROS), მათ შორის სუპეროქსიდი ანიონები და H_2O_2 , განიხილება, როგორც მეორეული მესენჯერები, რომლებიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ უჯრედულ სისტემაში ფუნქციების (პროლიფერაცია, გენის ექსპრესია, ანტიმიკრობული დაცვა და ჰორმონების სინთეზი) რეგულაციაში. თუმცა, მათი (ROS) ჭარბი მომატება იწვევს ოქსიდაციურ სტრესს, გენომის დესტაბილიზაციას და ითვლება დნმ-ის ძლიერ დამაზიანებელ ფაქტორად. ფარისებრი ჯირკვალის ნარმოადგენს უანგვიითი სტრესის კარგ სამიზნეს გენომის დესტაბილიზაციის თვალსაზრისით. მართლაც, ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულური უჯრედები ასინთეზირებენ ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონებს რთული მექანიზმით, რომელიც მოითხოვს H_2O_2 -ს. ფარისებრი ჯირკვლის ადენომებში და უჯრედების ტრანსფორმაციის ადრეულ სტადიებზე H_2O_2 -ის სიჭარბის გამო, ოქსიდაციური სტრესი, ასევე დნმ-ის დაზიანება ითვლება ნეოპლაზიის წინამორბედად ფარისებრი ჯირკვლის უჯრედებში. გარდა ამისა, დნმ-ის ოქსიდაციური დაზიანება გამოვლენილია ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს საწყის სტადიებზე. დნმ-ის ოქსიდაციური დაზიანება ხელს უწყობს გენომის არასტაბილურობის შენარჩუნებას კანცეროგენების გვიან ფაზებში [7].

სიმსივნით დაავადებულ პაციენტებში დაავადების მარკერების გამოვლენა თანამედროვე ონკოლოგიის აქტუალურ საკითხს წარმოადგენს. ოქსიდაციური სტრესი კანცეროგენების პროცესში მნიშვნელოვანი მონაწილეა; აქედან გამომდინარე, კეთილ- და ავთვისებიანი თიროიდული სიმსივნეების მქონე პაციენტების სისხლის შრატში ჩვენს მიერ გამოვლენილი აას-ს განსხვავება შეიძლება სასრგებლო იყოს კანცერის დიაგნოზის განმტკიცებაში. სხვადასხვა გენების თიროიდული სიმსივნეების პაციენტების სისხლის შრატის აას-ს დიაგნოსტიკური როლის განმტკიცება დამატებით კვლევებს საჭიროებს.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. World Health Organization. www.who.int
2. National cancer institute seer.cancer.gov
3. National Comprehensive Cancer Network. www.nccn.org
4. www.cancerresearchuk.org
5. National Comprehensive Cancer Network www.nccn.org
6. Chrzczanowicz, J. Gawron, A. Zwolinska, A. de Graft-Johnson, J. Krajewski, W. Krol, M. Markowski, J. Kostka, T. and Nowak, D. Simple method for determining human serum 2,2-diphenyl-1-picryl-hydrazyl (DPPH) radical scavenging activity - possible application in clinical studies on dietary antioxidants. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2008,46:342-349.

7. Rabbii Ameziane El Hassani, Camille Buffet, Sophie Leboulleux, and Corinne Dupuy. Oxidative stress in thyroid carcinomas: biological and clinical significance. *Endocrine-Related Cancer* (2019) 26, R131–R143.

ИВАНЕ ДЖАВАХИШВИЛИ^{1,2,5}, *КОНСТАНТИН МАРДАЛЕИШВИЛИ*^{1,2},
*ИРАКЛИЙ ЧХИКВИШВИЛИ*³, *НАНА КИПИАНИ*⁴, *ТАМАР САНИКИДЗЕ*⁵

ИНФОРМАЦИЯ О ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ СТАТУСЕ КРОВИ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ РАЗЛИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ Онкологический научный исследовательский центр ООО; ² ТГМУ, факультет стоматологии, Департамент злокачественных опухолей полости рта, головы и шеи; ³ ТГМУ, Медицинский институт биотехнологии им. Бахуташвили; ⁴ ТГМУ, Департамент терапевтической стоматологии детского и подросткового возраста; ⁵ ТГМУ, Департамент физики, биофизики, биомеханики и информационных технологий

РЕЗЮМЕ

Выявление маркеров заболевания у онкологических больных является актуальной проблемой современной онкологии. Целью нашего исследования было определение окислительно-восстановительного баланса в крови больных с опухолями щитовидной железы, что в совокупности с цитологическим и ультразвуковым исследованием позволит подтвердить диагноз.

Изучена активность неферментативной антиоксидантной системы сыворотки крови здоровых лиц и больных с доброкачественной опухолью щитовидной железы и раком щитовидной железы.

В ходе исследования установлено, что у пациентов с доброкачественной опухолевой патологией уровень активности неферментативной антиоксидантной системы сыворотки крови был ниже, чем у здоровых лиц. У больных с раком щитовидной железы активность неферментативной антиоксидантной системы сыворотки крови резко возрастала.

Окислительный стресс является важным участником процесса канцерогенеза. Поэтому обнаруженная разница активности неферментативной антиоксидантной системы сыворотки крови больных с доброкачественными и злокачественными опухолями щитовидной железы может быть использована в качестве маркера для подтверждения диагноза рака. Для повышения диагностической ценности активности неферментативной антиоксидантной системы сыворотки крови у больных с различными опухолями щитовидной железы необходимо провести дополнительные исследования.

ივანე ჯავახიშვილი^{1,2,5}, *კონსტანტინე მარდალეიშვილი*^{1,2}, *ირაკლი ჩხიკვიშვილი*³,
*ნანა კიპიანი*⁴, *თამარ სანიკიძე*⁵

სისხლის რედოქს-სტატუსის ინფორმატიულობა ფარისებრი ჯირკვლის სხვადასხვა სიმსივნის დიაგნოსტიკაში

¹შპს „ონკოლოგიის სამეცნიერო კვლევითი ცენტრი“; ²თსუ, სტომატოლოგიური ფაკულტეტის პირის ღრუს, თავისა და კისრის ავთვისებიანი სიმსივნეების დეპარტამენტი; ³თსუ, ბახუტაშვილის სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ს/კ ინსტიტუტი; ⁴თსუ, ბავშთა და მოზარდთა თერაპიული სტომატოლოგიის დეპარტამენტი; ⁵თსუ, ფიზიკის, ბიოფიზიკის, ბიომექანიკის და ინფორმაციული ტექნოლოგიების დეპარტამენტი

რეზიუმე

სიმსივნით დაავადებულ პაციენტებში დაავადების მარკერების გამოვლენა თანამედროვე ონკოლოგიის აქტუალურ საკითხს წარმოადგენს. ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეების მქონე პაციენტების სისხლში რედოქს-ბალანსის განსაზღვრა, რომელიც ციტოლოგიურ და ექოსკოპიურ კვლევასთან ერთად მოგვცემს დიაგნოზის დაზუსტების საშუალებას.

შესწავლილია ჯანმრთელი პირების და პაციენტების (თიროიდული ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე და თიროიდული ჯირკვლის კანცერი) სისხლის შრატის არაფერმენტული ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობა.

კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ პაციენტებში კეთილთვისებიანი სიმსივნური პათოლოგიით, სისხლის შრატის საა ქვეითდება ჯანმრთელ პირთათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით; პაციენტებში, თიროიდული კანცერით, სისხლის შრატის საა მკვეთრად იზრდება.

ოქსიდაციური სტრესი კანცეროგენების პროცესში მნიშვნელოვანი მონაწილეა; აქედან გამომდინარე, კეთილ- და ავთვისებიანი თიროიდული სიმსივნეების მქონე პაციენტების სისხლის შრატში ჩვენს მიერ გამოვლენილი აას-ს განსხვავება შეიძლება სასარგებლო იყოს კანცერის დიაგნოზის განმტკიცებაში. სხვადასხვა გენების თიროიდული სიმსივნეების პაციენტების სისხლის შრატის აას-ს დიაგნოსტიკური როლის განმტკიცება დამატებით კვლევებს საჭიროებს.

ფ