

ივანე ჯავახიშვილი^{1,2}, კონსტანტინე მარდალეიშვილი^{1,2}, დავით მეტრეველი²,
სოფო ტურაბეკიძე-რობაკიძე², გიორგი ბურჯანაძე³, თამარ სანიკიძე²

სისხლში NO-ს შემცველობა, როგორც ფარისებრი ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნური
პათოლოგიის მარკერი

¹შპს „ონკოლოგიის სამეცნიერო კვლევითი ცენტრი“; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო
უნივერსიტეტი; ³ივანე ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.06.019>

IVANE JAVAKHISHVILI^{1,2}, KONSTANTINE MARDALEISHVILI^{1,2}, DAVID METREVELI²,
SOFO TURABEKIDZE-ROBAKIDZE², GIORGI BURJANADZE³, TAMAR SANIKIDZE²

BLOOD NO CONTENT AS A MARKER OF MALIGNANT THYROID TUMOUR PATHOLOGY

¹“Oncology Scientific Research Center” Ltd; ²Tbilisi State Medical University;

³Ivane Javakhishvili Tbilisi State University

SUMMARY

The identification of early diagnostic markers of tumour pathology of the thyroid gland plays an important role. Our study aimed to determine changes in NO metabolism in various benign and malignant thyroid pathologies. The content of NO in the blood serum of healthy individuals and patients (with thyrotoxicosis, benign thyroid tumour and thyroid cancer) was studied.

In patients with thyrotoxicosis, the content of NO in the blood serum increases statistically significantly by 33%, and in benign tumour pathology - by 22% compared with control indicators; In patients with thyroid cancer, the content of NO in the blood serum did not statistically significantly differ from the level of control parameters.

The present study has the potential to present elevated levels of NO in the blood of patients, compared with controls, as a marker to rule out thyroid cancer. Further clinical studies are needed to obtain comprehensive results and elucidate the relationship between NO metabolism and thyroid pathologies.

Keywords: thyrotoxicosis, tumour, carcinoma, NO

ცნობილია, რომ სიკვდილიანობა ონკოლოგიური დაავადებების გამო მეორე ადგილზეა მსოფლიოში [1], ფარისებრი ჯირკვლის კიბო მეორე ადგილზეა თავისი გავრცელების მიხედვით [2]. საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობის და სოციალური დაცვის სამინისტროს დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრის 2015 წლის მონაცემებით, ავთვისებიანი სიმსივნეების ავადობა მეორე ადგილზეა [3,4], სხვადასხვა სიმსივნეებს შორის ფარისებრი ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნეები მეხუთე ადგილზეა, ხოლო ქალთა პოპულაციაში მეორე ადგილზეა. 2013-2014 წლების სტატისტიკური მონაცემებით, ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგია დიაგნოსტირებულ იქნა 29205 ადამიანში, აქედან 53,2%-ში აღინიშნა ავთვისებიანი სიმსივნე. აქედან გამომდინარე, ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნური პათოლოგიის ადრეული დიაგნოსტიკური მარკერების გამოვლენას მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება.

როგორც ცნობილია, ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებებს თან ახლავს მნიშვნელოვანი ჰემოდინამიკური ცვლილებები [5,6,7]. ამ ცვლილებების მექანიზმები ბოლომდე დადგენილი არ არის, თუმცა, არსებობს მონაცემები ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების ენდოთელურ ფუნქციაზე ზემოქმედების შესახებ. ენდოთელიუმი მეტაბოლურად აქტიურია და არეგულირებს სისხლძარღვთა ჰომეოსტაზს მრავალი აუტოკრინული და პარაკრინული ნივთიერების გამოყოფის საშუალებით. ენდოთელიუმის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ვაზოაქტიური მედიატორი - აზოტის ჟანგი (NO), რომელიც არეგულირებს სისხლძარღვთა ტონუსს, ხასიათდება ძლიერი ვაზოდilatატორული ეფექტით [8, 9,10]. NO წარმოიქმნება NO-სინთაზას (NOS) მიერ L-არგინინისაგან, რომელიც აგრეთვე ფერმენტ არგინაზას მთავარი სუბსტრატია. ანუ, L-არგინინი არგინაზას და NOS-ს კონკურენტული სუბსტრატია. არსებობს NOS-სა და არგინაზას მიერ L-არგინინის მოხმარების პირდაპირი და უკუკავშირის რეგულატორული მექანიზმი. ცნობილია, რომ

NOS-ს აქტივობა და NO-ს წარმოქმნის ინტენსივობა იცვლება ენდოკრინული დარღვევების დროს, როგორცაა დიაბეტი და მეტაბოლური სინდრომი [11,12,13].

ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა NO მეტაბოლიზმის ცვლილებების დადგენა სხვადასხვა თირეოიდული კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი პათოლოგიების დროს.

მასალა და მეთოდები. კვლევაში ჩართული პაციენტები დაყოფილია 3 ჯგუფად: I ჯგუფი (კონტროლი) - 10 ჯანმრთელი პირი, II ჯგუფი - თირეოტოქსიკოზი (15 პაციენტი), III ჯგუფი - თირეოიდული ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნური პათოლოგია - (5 პაციენტი - ადენომით, 10 - კოლოიდური ჩიყვით), IV ჯგუფი - თირეოიდული კანცერი (25 პაციენტი). კვლევის დაბანი დამტკიცებულია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ეთიკის კომიტეტის მიერ.

ვენური სისხლის ნიმუშებს ვიღებდით დილით, უზმოზე. სისხლი დაუყოვნებლივ თავსდება ჰეპარინის შემცველ სინჯარებში და ცენტრიფუგირებულ იყო 2500 rpm-ზე 10 წუთის განმავლობაში. პლაზმის ნიმუშები ინახებოდა -70°C-ზე შემდგომი გამოკვლევებისთვის და ყველა გაზომვა ტარდებოდა ერთდროულად.

სისხლის შრატის ნიმუშებში NO_x-ის დონეს განსაზღვრავს ვანარმოებით Miranda et al. მეთოდით [14] Griess Reagent-ის გამოყენებით. შთანთქმა იზომებოდა 540 ნმ-ზე მიკროფიორეთის მკითხველზე (Multiscan GO, Thermo Fischer Scientific, ფინეთი). NaNO₂-ის სტანდარტული მრუდი გამოიყენებოდა ნიმუშებში NO-ს მთლიანი კონცენტრაციის გამოსათვლელად. ამ სისტემის გამოყენებით გაზომილი ნიტრატების დონე წარმოადგენს ორივე NO მეტაბოლიტის (ნიტრატი და ნიტრიტი) მთლიან დონეს. შედეგები გამოხატული იყო როგორც NO მიკრომოლები ლიტრზე (მკმოლ/ლ).

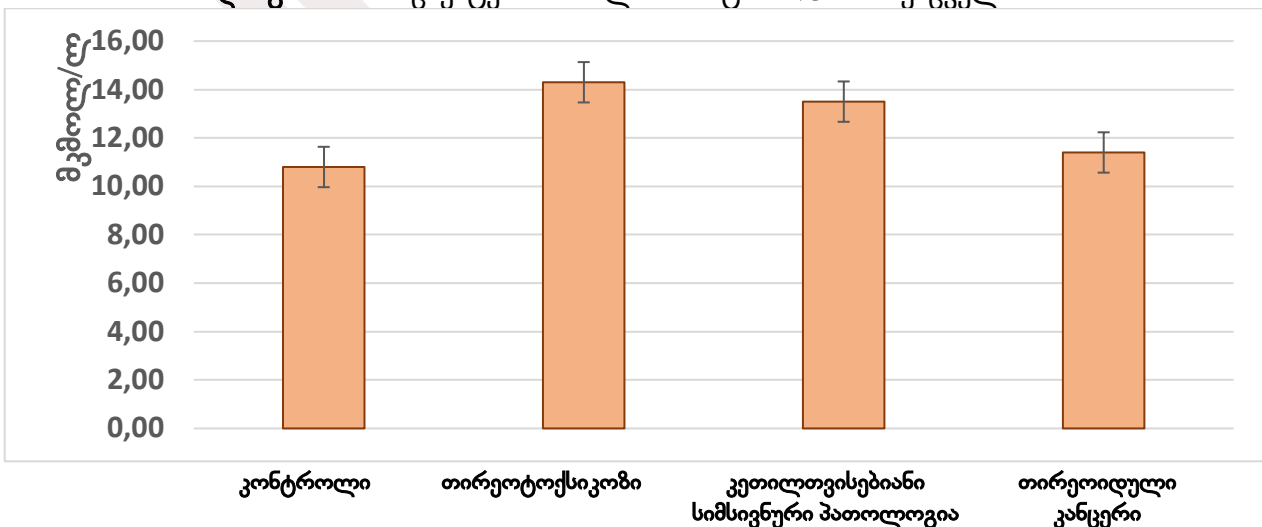
მიღებული მონაცემების სტატისტიკური დამუშავება. მიღებული შედეგების სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდება SPSS (ვერსია 10.0) პროგრამული პაკეტის გამოყენებით. შედეგები მიღებული იქნება საშუალო და საშუალო სიდიდეების ცდომილების სახით; სხვაობა ჯგუფებს შორის შეფასდება სტუდენტ t-კრიტერიუმით. ყველა შემთხვევაში სტატისტიკური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

შედეგები და განხილვა. ცხრილში 1 და დიაგრამაზე 1 მოყვანილია პაციენტების სისხლის შრატში NO_x-ის შემცველობა სხვადასხვა თირეოიდული კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი პათოლოგიის დროს.

ცხრილი 1. პაციენტების სისხლის შრატში NO_x-ის შემცველობა

ჯგუფი	NO _x (მკმოლ/ლ)
კონტროლი	10.8±0.8
თირეოტოქსიკოზი	14.3±1.05
კეთილთვისებიანი სიმსივნური პათოლოგია	13.15±0.9
თირეოიდული კანცერი	11.4±1.3

დიაგრამა 1. პაციენტების სისხლის შრატში NO_x-ის შემცველობა



როგორც მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, პაციენტებში თირეოტოქსიკოზით NO-ს შემცველობა სისხლის შრატში სტატისტიკურად სარწმუნოდ 23%-ით, ხოლო კეთილთვისებიანი სიმსივნური პათოლოგიის დროს - 22%-ით იზრდება, საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით; პაციენტებში თირეოიდული კანცერით NO-ს შემცველობა სისხლის შრატში სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა საკონტროლო მაჩვენებლების დონისაგან.

კვლევების შედეგები, მიძღვნილი ჰიპერთირეოზის მქონე პაციენტების სისხლის შრატში NO-ს დონეს კვლევას, ურთიერთსაპირისპიროა. ზოგიერთი მკვლევარის მონაცემებით, ჰიპერთირეოზის მქონე პაციენტებში NO-ს დონე უფრო მაღალია კონტროლთან შედარებით [15,16], რაც შეესაბამება ჩვენს მიერ მიღებულ შედეგებს, ხოლო სხვა მკვლევარების მიერ გამოვლენილია NO-ს დონეს დაქვეითება [17,18]. Quesada და თანაავტორებმა [5] გამოავლინეს მაღალი NO-ს აქტივობა ჰიპერთირეოიდული ვირთხების ყველა ქსოვილში. ვინაიდან NO აკატალიზებს აზოტის ოქსიდის L-არგინინიდან სინთეზს, ამ ფერმენტის მაღალი აქტივობა კორელირებს NO-ს შემცველობის მომატებასთან. არსებობს ვარაუდი, რომ NO-ს აქტივობა რეგულირდება მისი L-არგინინის მიმართ კონკურენტული ფერმენტის მიერ, რაც განსაზღვრავს NO-ს დონეს სისხლში. დადგენილია, რომ არგინაზა - L-არგინინის მეტაბოლიზმის ძირითადი გზაა მეტაბოლური სინდრომის მქონე ქალებში [11,12], პირიქით, ალცჰეიმერის დაავადების დროს პაციენტების სისხლში აღინიშნება არგინაზას დაბალი აქტივობა [19] და NO-ს მაღალი შემცველობა. ჩვენი და სხვა ავტორების შედეგები მიუთითებს, რომ ჰიპერთირეოზის მქონე პაციენტებში L-არგინინის მეტაბოლიზმი ძირითადად მიმდინარეობს NOS ფერმენტული გზით, რაც იწვევს სისხლში NO-ს დონეს მომატებას.

წარმოდგენილ კვლევას აქვს ახალი პერსპექტივის პოტენციალი, წარმოაჩინოს სისხლში NO-ს დონეს კონტროლთან შედარებით მომატებული დონე, როგორც თირეოიდული კანცერის გამორიცხვის მარკერი. შემდგომი კლინიკური კვლევები საჭიროა ყოვლისმომცველი შედეგების მისაღწევად და NO მეტაბოლიზმსა და თირეოიდული ავთვისებიანი პათოლოგიებს შორის კავშირის გასარკვევად.

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. Quesada A, Sainz J, Wangenstein R, Rodriguez-Gomez I, Vargas F, Osuna A. Nitric oxide synthase activity in hyperthyroid and hypothyroid rats. *Eur J Endocrinol* 2002;147(1):117-22.
6. Larsen PR, Davis TF, Hay ID. The thyroid gland. In Williams Textbook of Endocrinology, edn 6, pp 389-515. Eds JD Wilson, DW Foster, HK Kronenberg & PR Larsen. London: WB Saunders & Co., 1998.
7. Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Am J Med* 1990;88(6):631-7.
8. Gardiner SM, Compton AM, Bennett T, Palmer RMJ, Moncada S. Control of regional blood flow by endothelium-derived nitric oxide. *Hypertension* 1990;15(5):486-92.
9. Romero JC, Lahera V, Salom MG, Biondi ML. Role of the endothelium-dependent relaxing factor nitric oxide on renal function. *Journal of the American Society of Nephrology* 1992;2(9):1371-87.
10. Durante W, Johnson FK, Johnson RA. Arginase: a critical regulator of nitric oxide synthesis and vascular function. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34(9):906-11.
11. Uslu S, Ozcelik E, Kebapci N, Temel HE, Demirci F, Ergun B, Demirustu C. Effects of serum uric acid levels on the arginase pathway in women with metabolic syndrome. *Ir J Med Sci* 2016;185(1):259-63.
12. Kiss A, Tratsiakovich Y, Gonon AT et al. The role of arginase and rho kinase in cardioprotection from remote ischemic preconditioning in non-diabetic and diabetic rat in vivo. *PLoS One*. 2014; 20: 9(8): e104731.

13. Huseyin Vural, Mehmet Numan Tamer, Ralf Weiskirchen. Evaluation of Arginine-Nitric Oxide Pathway in Patients with Hyperthyroidism. Electronic Journal of General Medicine 2021, 18(2), em278 e-ISSN: 2516-3507
14. Miranda, K, Espey, M, Wink, D. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. Nitric Oxide: Biology and Chemistry. 2001; 5(1):62–71.
15. Seven R, Gelişgen R, Seven A, Erbil Y, Bozboru A, Burçak G. Influence of propylthiouracil treatment on oxidative stress and nitric oxide in Basedow disease patients. J Toxicol Environ Health A. 2001; 62(7):495-503.
16. Yalcın B, Duman C, Cekmen MB et al. The Effects of Propylthiouracil Therapy on the Nitric Oxide, Oxidants, Antioxidants in the Hyperthyroidic Patients. Turk Klinik Biyokimya Derg 2004; 2(1):1-7.
17. Hermenegildo C, Medina P, Peiró M, Segarra G, Vila JM, Ortega J, Lluch S. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in hyperthyroid patients. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 7(12):5636-40.
18. Vargas F, Montes R, Sabio JM, García-Estañ J. Role of nitric oxide in the systemic circulation of conscious hyper- and hypothyroid rats. Gen Pharmacol. 1994; 25(5):887-91.
19. Vural H, Sirin B, Yilmaz N, Eren I, Delibas N. The role of arginine-nitric oxide pathway in patients with Alzheimer disease. Biol Trace Elem Res 2009; 129(1-3):58-64.

ИВАНЕ ДЖАВАХИШВИЛИ^{1,2}, КОНСТАНТИН МАРДАЛЕИШВИЛИ^{1,2}, ДАВИД МЕТРЕВЕЛИ², СОФО ТУРАБЕКИДЗЕ-РОБАКИДЗЕ², ГИОРГИЙ БУРДЖАНАДЗЕ³, ТАМАР САНИКИДЗЕ²

СОДЕРЖАНИЕ NO В КРОВИ КАК МАРКЕР ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹«Онкологический научный исследовательский центр» Ltd; ²Тбилисский Государственный Медицинский Университет; ³Тбилисский Государственный университет им. Ив. Джавахишвили

РЕЗЮМЕ

Выявлению ранних диагностических маркеров опухолевой патологии щитовидной железы принадлежит важная роль. Целью нашего исследования было определение изменений метаболизма NO при различных доброкачественных и злокачественных патологиях щитовидной железы.

Изучено содержание NO в сыворотке крови здоровых лиц и больных (с тиреотоксикозом, доброкачественной опухолью щитовидной железы и раком щитовидной железы). У больных с тиреотоксикозом содержание NO в сыворотке крови статистически значимо увеличивается на 33%, а при доброкачественной опухолевой патологии - на 22% по сравнению с контрольными показателями; У больных с раком щитовидной железы содержание NO в сыворотке крови статистически значимо не отличалось от уровня контрольных показателей.

Настоящее исследование обладает потенциальной перспективой представить повышенные уровни NO в крови пациентов, по сравнению с контролем, в качестве маркера исключающего рака щитовидной железы. Необходимы дальнейшие клинические исследования для получения комплексных результатов и выяснения взаимосвязи между метаболизмом NO и злокачественными новообразованиями щитовидной железы.

ივანე ჯავახიშვილი^{1,2}, კონსტანტინე მარდალაიშვილი^{1,2}, დავით მეტრეველი²,
სოფო ტურაბეკიძე-რობაქიძე², გიორგი ბურჯანაძე³, თამარ სანიკიძე²

სისხლში NO-ს შემცველობა, როგორც ფარისებრი ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნური პათოლოგიის მარკერი

¹შპს „ონკოლოგიის სამეცნიერო კვლევითი ცენტრი“; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო
უნივერსიტეტი; ³ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

რეზიუმე

ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნური პათოლოგიის ადრეული დიაგნოსტიკური მარკერების გამოვლენას მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება. ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა NO მეტაბოლიზმის ცვლილებების დადგენა სხვადასხვა თირეოიდული კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი პათოლოგიის დროს. შესწავლილია ჯანმრთელი პირების და პაციენტების (თირეოტოქსიკოზით, თირეოიდული ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნით და თირეოიდული ჯირკვლის კანცერით) სისხლის შრატში NO-ს შემცველობა.

პაციენტებში თირეოტოქსიკოზით NO-ს შემცველობა სისხლის შრატში სტატისტიკურად სარწმუნოდ 23%-ით, ხოლო კეთილთვისებიანი სიმსივნური პათოლოგიის დროს - 22%-ით იზრდება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით; პაციენტებში თირეოიდული კანცერით NO-ს შემცველობა სისხლის შრატში სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა საკონტროლო მაჩვენებლების დონისაგან.

წარმოდგენილ კვლევას აქვს ახალი პერსპექტივის პოტენციალი, წარმოაჩინოს სისხლში NO-ს დონეს კონტროლთან შედარებით მომატებული დონე, როგორც თირეოიდული კანცერის გამორიცხვის მარკერი. შემდგომი კლინიკური კვლევები საჭიროა ყოვლისმომცველი შედეგების მისაღწევად და NO მეტაბოლიზმსა და თირეოიდულ ავთვისებიან პათოლოგიებს შორის კავშირის გასარკვევად.

✍