

სსიპ - ბათუმის შოთა რუსთაველის სახელობის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა და ჯანდაცვის ფაკულტეტი

ბიოლოგიის დეპარტამენტი



ნანა ჭელიძე

D ვიტამინის რეცეპტორის (VDR) გენის rs2228570

პოლიმორფიზმის შესწავლა აუტოიმუნური თირეოიდიტის

დროს აჭარის პოპულაციის მაგალითზე

(წარდგენილი ბიოლოგიის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად)

სამეცნიერო ხელმძღვანელები:

დავით ბარათაშვილი, ბიოლოგიის მეცნიერებათა

დოქტორი, პროფესორი

სალომე ღლონტი, მედიცინის მეცნიერებათა

კანდიდატი, პროფესორი

ბათუმი

2023

მე ნანა ჭელიძე, როგორც წარდგენილი სადისერტაციო ნაშრომის ავტორი, ვაცხადებ, რომ ნაშრომი წარმოადგენს ჩემს ორიგინალურ ნამუშევარს და არ შეიცავს სხვა ავტორების მიერ აქამდე გამოქვეყნებულ, გამოსაქვეყნებლად მიღებულ ან დასაცავად წარდგენილ მასალებს, რომლებიც ნაშრომში არ არის მოხსენიებული ან ციტირებული სათანადო წესების შესაბამისად.

ნანა ჭელიძე 2023.

შინაარსი

შესავალი	5 გვ.
თავი I. ლიტერატურული მიმოხილვა	
1.1. ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების ეპიდემიოლოგია	8 გვ.
1.2. ფარისებრი ჯირკვლის ანატომიურ-მორფოლოგიური თავისებურებანი აუტოიმუნური თირეოიდიტის დროს	15 გვ.
1.3. ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციონირების თავისებურებანი	20 გვ.
1.4. ანტისხეულების დონე თირეოპეროქსიდაზას მიმართ აუტოიმუნური თირეოიდიტის დროს.....	26 გვ.
D ვიტამინი	
1.2.1. D ვიტამინი და აუტოიმუნური დაავადებები.....	29 გვ.
1.2.2. VDR გენის ერთნუკლეოტიდური პოლმორფიზმები და აუტოიმუნური თირეოიდიტი.....	35 გვ.
1.2.3. VDR FokI (rs2228570) გენის ერთნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმი და აუტოიმუნური თირეოიდიტი	38 გვ.
<i>ექსპერიმენტული ნაწილი</i>	
თავი II. 2.1. კვლევის მასალა და მეთოდика	40 გვ.
თავი III. კვლევის შედეგების ანალიზი	
3.1. აუტოიმუნური თირეოიდიტის დროს ჰორმონების დონის შესწავლა სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფში აჭარის პოპულაციის მაგალითზე	44 გვ.
3.2. აუტოიმუნური თირეოიდიტი პედიატრიულ ასაკში	52 გვ.
3.3. Anti-TPO, TSH და FT4 დონის შესწავლა საკონტროლო და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ რეპროდუქციული ასაკის პოპულაციაში	53 გვ.
3.4. Anti-TPO, TSH და FT4 დონის შესწავლა საკონტროლო და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ მენოპაუზის ასაკის პოპულაციაში	55 გვ.
3.5. აუტოიმუნური თირეოიდიტის დროს D ვიტამინის დონის შესწავლა სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფში აჭარის პოპულაციის მაგალითზე	59 გვ.

3.6. VDr Fokl (rs2228570) ერთნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმის შესწავლა აუტომუნური თირეოიდიტის დროს აჭარის პოპულაციაში.ზოგიერთი კლინიკო-ლაბორატორიული მახასიათებლის შესწავლა საკვლევ პოპულაციაში	64 გვ.
3.7. VDr Fokl (rs2228570) გენოტიპებისა (CC, CT და TT) და ალელების (C,T) შესწავლა აუტომუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში.....	71 გვ.
3.8. D ვიტამინის დონის შესწავლა Fokl (rs2228570) გენოტიპების CC, CT და TT შემთხვევაში	79 გვ.
დასკვნა.....	86 გვ.
გამოყენებული ლიტერატურა	88 გვ.

შემოკლებების სია

ატფ - ადენოზინტრიფოსფორმჟავა

დნმ - დეზოქსირიბონუკლეინის მჟავა,

რნმ - რიბონუკლეინის მჟავა.

AD - აუტოიმუნური დაავადებები (Autoimmune diseases).

Anti-TPO - თირეოპეროქსიდაზას მიმართ ანტისხეულები (Anti-thyroid peroxidase).

AT-TG - თირეოგლობულინის მიმართ ანტისხეულები (Anti-thyroglobulin autoantibodies)

Apal - VDR - გენის გენური ლოკუსი.

BsmI - VDR - გენის გენური ლოკუსი.

CD40 - ტრანსმემბრანული ცილა.

CTLA-4 - მემბრანული ცილა (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4).

D - დ - ვიტამინი (Vitamin D).

DNA - დეზოქსირიბონუკლეინის მჟავა (Deoxyribonucleic acid).

FoK1 - რესტრიქციული ენდონუკლეაზა (The restriction endonuclease Fok1).

FokI - VDR გენის გენური ლოკუსი.

FT4 - თავისუფალი თიროქსინი (Thyroxine).

GD - გრეივსის დაავადება (Graves disease).

HLA-DR - ადამიანის ლეიკოციტების ანტიგენთა სისტემის მაკოდირებელი რეცეპტორი (Human leukocyte antigen-DR isotope).

HT - ჰაშიმოტოს თირეოიდიტი (Hashimoto's thyroiditis).

HT - ინტერლეიკინი (interleukin 17A).

IFN- γ - გამა ინტერფერონი (Interferon gamma).

IF- γ - გამა ინტერფერონი (Interferon gamma).

IgG - G კლასის იმუნოგლობულინი (Immunoglobulins).

IL-4 - ინტერლეიკინი 4 (interleukin-4).

IL-17 - ინტერლეიკინი 17 (interleukin-17).

IgM - M კლასის იმუნოგლობულინი (Immunoglobulins).

n- რაოდენობა.

PCR - პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია (polymerase chain reaction).

PTPN22 - ციტოპლაზმური ცილა (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22).

SNP - ერთნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმი (Single Nucleotide Polymorphism).

T - იმუნური სისტემის უჯრედები. ლიმფოციტების ერთ-ერთი სახეობა (T cells).

T3 - ტრიოდთირონინი (Triiodthyronine).

TaqI - VDR გენის გენური ლოკუსი.

TBG - თიროქსინ-დამაკავშირებელი გლობულინები (Thyroxine-binding globulin).

TgAbs - თირეოგლობულინის ანტისხეულები (Thyroid Autoantibodies).

TG - თირეოგლობულინი (Thyroglobulin).

Th1 - ლიმფოციტების სახეობა.

Th2 - ლიმფოციტების სახეობა.

Th17 - T დამხმარე უჯრედები (T helper 17 cells).

THRA - გენური ლოკუსი (Thyroid hormone receptor Alpha).

THRB - გენური ლოკუსი (Thyroid hormone receptor Beta).

TPO - თირეოპეროქსიდაზა (Thyroid peroxidase).

TPOAb - ანტისხეულები პეროქსიდაზას მიმართ (Thyroid Autoantibodies).

TRABs - თირეოტროპინის რეცეპტორის ანტისხეულები (Thyrotropin receptor antibodies).

TRalpha1- ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონის რეცეპტორი 1 (The thyroid hormone receptor-alpha).

Trbeta2 - ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონის რეცეპტორი ბეტა 2 (The thyroid hormone receptor-beta).

THR-alpha - ჰორმონის რეცეპტორი ალფა 1 (The thyroid hormone receptor-alpha).

TRH - თირეოტროპინ-რილიზინ-ფაქტორი (Thyrotropin-releasing hormone).

TSH - თირეოიდმასტიმულირებელი ჰორმონი (Thyroid Stimulating hormone).

TSH-R - რილიზინ-ჰორმონის რეცეპტორი (Thyroid-stimulating hormone receptor).

VD - დ ვიტამინი (Vitamin D).

VDR - დ ვიტამინის რეცეპტორი (The vitamin D receptor).

შესავალი

თემის აქტუალობა. ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიებიდან განსაკუთრებით ყურადღებას იპყრობს აუტოიმუნური თირეოიდიტი. აუტოიმუნური თირეოიდიტის განვითარება კომპლექსური და მრავალსაფეხურიანი პროცესია. აღნიშნული პათოლოგიის წარმოქმნა დაკავშირებულია მრავალ ფაქტორთან, რომელთაგან განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია სქესი, ასაკი და გენეტიკური განპირობებულობა. აღსანიშნავია, რომ საქართველოში აუტოიმუნური თირეოიდიტის დაავადება ფართოდ არის გავრცელებული (<https://www.ncdc.ge/#/pages/file/fad4aa1f-2eab-4792-bf4d-5792f58c1782>). შესაბამისად, აუტოიმუნური თირეოიდიტის გენეტიკური მექანიზმების შესწავლა აჭარის პოპულაციის მაგალითზე წარმოადგენს აქტუალურ პრობლემას.

ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიები დაკავშირებულია ჰორმონული ჰომეოსტაზის ცვლილებებთან. სავარაუდოდ, ეს ცვლილებები დაკავშირებული უნდა იყოს შესაბამისი ჰორმონის მასინთეზებელ გენში მიმდინარე ცვლილებებთან. თირეოიდული ჰორმონები შესაძლოა წარმოადგენდეს ერთ-ერთ ძლიერ მაპროვოცირებელ ფაქტორს აუტოიმუნური თირეოიდიტის განვითარებისთვის.

ადამიანის ორგანიზმში D ვიტამინი ფიზიოლოგიურ პროცესებს არეგულირებს მხოლოდ რეცეპტორთან დაკავშირების შემდეგ. აუტოიმუნური თირეოიდიტის გენეტიკური თავისებურებების შესასწავლად განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია თირეოტროპული ჰორმონის, თირეოპეროქსიდაზას მიმართ ანტისხეულების და ვიტამინ D რეცეპტორების პოლიმორფიზმის შესწავლა, როგორც ბიომედიცინის, ასევე პოპულაციურ-გენეტიკური მიმართულებით, რადგანაც თერაპიული მკურნალობის თვალსაზრისით, ჰორმონული რეცეპტორებისადმი ინტერესი ძალიან დიდია თანამედროვე მედიცინის მრავალ დარგში.

პირველად საქართველოში, აჭარის პოპულაციაში შესწავლილი იქნა აუტოიმუნური თირეოიდიტის დროს VDR FokI (rs2228570) გენის ერთნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმი. კვლევის შედეგად გამოვლინდა აუტოიმუნური თირეოიდიტის დროს სხვადასხვა ასაკობრივ პერიოდში D ვიტამინის

ნაკლებობა ან დეფიციტი. კონკრეტულად კი გამოიკვეთა 51-დან 60 წლამდე და 61-დან 70 წლამდე ასაკობრივი პერიოდი, რომლის დროსაც ვლინდება ვიტამინის დეფიციტი. კვლევის შედეგის პრაქტიკული მნიშვნელობა მდგომარეობს აღნიშნულ ასაკში პრევენციის მიზნით სკრინინგის ჩატარება D ვიტამინის დონის განსაზღვრასთან დაკავშირებით, შესაბამისი ჯანდაცვის პროგრამის შემუშავება ვიტამინთან მიმართებაში. ზემოთ აღნიშნულ ასაკობრივ პერიოდებში, განსაკუთრებით კი მენოპაუზურ პერიოდში მაღალია რისკი სხვადასხვა სახის დაავადებების წარმოქმნისა, (ოსტეოპოროზი, აუტოიმუნური თირეოიდიტი, ძუძუს კიბო, ენდომეტრიუმის კიბო, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები და სხვა. იმუნური პროცესების ნორმალური მიმდინარეობა საკვერცხის განვითარებაზე ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი მოქმედი ფაქტორია (Rashad et al. 2018).) ამ ასაკში მიმდინარე მნიშვნელოვანი ასაკობრივი ჰორმონული ცვლილებების საფუძველზე. სწორედ ამიტომ წინასწარი კვლევა D ვიტამინის დონესთან დაკავშირებით, მოგვცემს სხვადასხვა დაავადებათა განვითარების თავიდან აცილებისა და დაავადებების ადრეული დიაგნოსტიკის საშუალებას.

მიზანი და ამოცანები: ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა აჭარის პოპულაციაში VDR გენის FokI (rs2228570) ერთნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმის შესწავლა ჯანმრთელ და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ აჭარის პოპულაციაში; შესაბამისად, დაავადების მიმართ მგრძობიარე გენოტიპებისა და ალელების გამოვლენა.

მიზნის მისაღწევად დისერტაციის ფარგლებში დასახული იქნა შემდეგი ამოცანები:

- აუტოიმუნური თირეოიდიტის დაავადების გავრცელების თავისებურებების შესწავლა აჭარის პოპულაციაში;
- ფარისებრი ჯირკვლის მიერ წარმოქმნილი ჰორმონის - თავისუფალი თიროქსინის (FT4) შესწავლა ჯანმრთელ და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში;
- ჰიპოფიზის თირეოტროპული ჰორმონის (TSH) შესწავლა ჯანმრთელ და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში;

- თირეოპეროქსიდაზას მიმართ ანტისხეულების (Anti-TPO) შესწავლა ჯანმრთელ და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში;
- D ვიტამინის დონის შესწავლა ჯანმრთელ და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში;
- VDR Fokl (rs2228570) გენოტიპების (CC; CT; TT) გავრცელების სიხშირის შესწავლა ჯანმრთელ და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში;
- VDR Fokl (rs2228570) ალელების (C,T) გავრცელების სიხშირის შესწავლა ჯანმრთელ და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში;
- VDR Fokl (rs2228570) გენოტიპების (CC; CT; TT) მიხედვით, D ვიტამინის დონის შესწავლა ჯანმრთელ და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში.

კვლევის მეთოდები. კვლევის ობიექტს წარმოადგენდა აჭარის პოპულაცია, ხოლო მასალას - ჯანმრთელი (რომელთაც არ ჰქონდათ ფარისებრი ჯირკვლის არანაირი სახის პათოლოგია) და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებული პაციენტების ვენური სისხლი. აუტოიმუნური თირეოიდიტის დიაგნოზის დასასმელად ვიყენებდით იმუნოფერმენტულ კვლევას (ELISA) და ექსკოპიურ კვლევას. გენეტიკური კვლევის შემთხვევაში კი პოლიმერიზაციის ჯაჭვურ რეაქციას. კვლევები განხორციელდა კლინიკა ჰელსისა და ილიაუნის ლაბორატორიების ბაზაზე.

შედეგები და მეცნიერული სიახლე.

- ჩვენს მიერ საქართველოში პირველად, აჭარის პოპულაციაში შესწავლილი იქნა აუტოიმუნური თირეოიდიტის დროს VDR Fokl (rs2228570) გენის ერთნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმი.
- ჩვენს მიერ შესწავლილია ჰორმონული ჰომესტაზი და D ვიტამინის დონე.
- პოლიმორფიზმის შესწავლით საშუალება მოგვეცა გამოგვეყო მგრძნობიარე გენოტიპები და ალელები, რომლებიც ხასიათდებიან დაავადების განვითარების მაღალი რისკით აჭარის პოპულაციაში.

თავი I. ლიტერატურული მიმოხილვა

1.1. ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების ეპიდემიოლოგია

ფარისებრი ჯირკვლის მიერ წარმოქმნილი ჰორმონები, როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული გავლენას ახდენენ სხეულის პრაქტიკულად ყველა ორგანოთა სისტემებზე. შესაბამისად, ორგანიზმში მიმდინარე სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვან მეტაბოლურ პროცესებზეც. ისინი ასევე უზრუნველყოფენ ორგანიზმის თერმორეგულაციას. მაგალითად, როდესაც თირეოიდული ჰორმონი უკავშირდება შიდაუჯრედული მიტოქონდრიის რეცეპტორს, ორგანიზმში ჩქარდება მეტაბოლური პროცესები და იწყება ატფ-ის წარმოქმნა. ატფ-ის წარმოქმნა კი იწვევს ორგანიზმში ტემპერატურის მომატებას (Mughal et al. 2018).

თავის ტვინში, ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონები აუცილებელია სწორი ნევროლოგიური განვითარებისთვის. ის ხელს უწყობს ნეიროგენეზს, ნეირონების დიფერენციაციას. ფარისებრი ჯირკვლის მიერ წარმოქმნილი ჰორმონები ზრდის სხეულის მგრძნობელობას კატექოლამინების (წარმოადგენენ თირკმელზედა ჯირკვლის ტვინოვანი შრის ჰორმონებს და ნეირომედიატორებს) მიმართ. ბუნებრივია ამ ჰორმონების ნორმალურ ფუნქციონირებას ორგანიზმისთვის რამდენად დიდი მნიშვნელობა აქვს. სამწუხაროდ, დღეისათვის მთელს მსოფლიოში გავრცელებულია სხვადასხვა სახის დაავადებები, რომლებიც იწვევენ ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების დონის ნორმიდან გადახრას (მატებას ან დაქვეითებას), (Mughal et al. 2018).

ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებებიდან ძირითადად გვხვდება ჰიპერ და ჰიპოთირეოიდიტი, აუტოიმუნური თირეოიდიტი და ნეოპლაზია. ჰიპოთირეოზი ფარისებრი ჯირკვლის ისეთი დაავადებაა, რომლის დროსაც არ ხდება ჯირკვლის მიერ სათანადო რაოდენობით ჰორმონების სეკრეცია. დაავადებისთვის დამახასიათებელია წონაში მატება, თერმორეგულაციის დარღვევა, დეპრესია, დაღლილობა, პერიფერიული რეფლექსების დაქვეითება, ცენტრალური და პერიფერიული სისტემის დაქვეითებული სტიმულაცია. აღნიშნული დაავადების შედეგად, ქსოვილები და ორგანოები განიცდიან თირეოიდული ჰორმონების

ნაკლებობას. ჰიპერთირეოზისთვის კი დამახასიათებელია ფარისებრი ჯირკვლის მიერ დიდი რაოდენობით ჰორმონების წარმოქმნა. სიმპტომებიდან აღსანიშნავია წონის მატება, შფოთვა, დიარეა, გახშირებული გულისცემა, ასევე ჰიპოთირეოზისაგან განსხვავებით დაავადებას ახასიათებს სხეულის მომატებული ტემპერატურა, მეტაბოლური პროცესების დაჩქარება, შესაძლებელია გამოვლინდეს სხვა სახის სიმპტომებიც, მაგალითად როგორც არის კანის სიმშრალე და ადვილად მტვრევადი თმა (Davis et al. 2019).

დღეისათვის მსოფლიოში გამოვლენილი და შესწავლილია 80-ზე მეტი აუტოიმუნური დაავადება. მათი გავრცელების სიხშირე მსოფლიო მოსახლეობის მასშტაბით 5% შეადგენს. აღსანიშნავია, რომ აუტოიმუნური დაავადებები შედარებით ხშირია რეპროდუქციულ ასაკში (Javierre BM et al.2011). როგორც აღნიშნეთ, დაავადების გამომწვევი მრავალი მიზეზი შეიძლება არსებობდეს. აუტოიმუნური თირეოიდიტი განიხილება, როგორც პოლიგენური დაავადება, რომლის განვითარებაზე მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს გარემო ფაქტორები (Burek & Talor, 2009), (Muller et al. 2001).

ზოგადად თირეოიდიტი იწვევს ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილში ანთებითი პროცესების წარმოშობასა და სისხლში ჰორმონების დიდი რაოდენობით გამოთავისუფლებას. ფარისებრი ჯირკვლის მიერ ჰორმონების გამოყოფის პროცესის დარღვევა კი იწვევს თირეოტოქსიკოზის განვითარებას, რასაც საბოლოოდ თირეოიდიტის ჩამოყალიბებამდე მივყავართ. მწვავე და ნაკლებად მწვავე თირეოიდიტი იწვევს ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებას, ტკივილს ყელის არეში, თუმცა შესაძლებელია დაავადება მიმდინარეობდეს ფარულადაც ყოველგვარი სიმპტომების გამოვლინების გარეშე (Iddah and macharia. 2013), (Iddah & Macharia, 2013).

ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადებებიდან აღსანიშნავია: ჰაშიმოტოს თირეოიდიტი (HT) და გრეივისის სინდრომი (GD) (Weetman @ DeGroot 2000), რომლებიც ხშირად ვლინდება სხვა აუტოიმუნურ დაავადებებთან ერთად. ლიტერატურის მიხედვით გამოვლენილია პოლიაუტოიმუნიტეტის

(როდესაც პაციენტში ერთდროულად ვითარდება რამდენიმე სახის აუტოიმუნური დაავადება) შემთხვევებიც (Rojas-Villarraga et al. 2012).

მსოფლიოში ჩატარებულმა სხვადასხვა კვლევამ დაადასტურა ჯანმრთელი ადამიანის შემთხვევაში ანტისხეულების არსებობა, რომლებსაც ბუნებრივი ანტისხეულები უწოდეს (Avrameas @ Selmi 2013). ბუნებრივ ანტისხეულებს ახასიათებთ მოქმედების ფართო სპექტრი, როგორც საკუთარი ისე უცხო ანტიგენების მიმართ და გააჩნიათ იზოტოპი IgM-სახით (Avrameas and Selmi 2013). ამავე დროს დაავადების მიმდინარეობისას ის უკავშირდება იზოტოპ IgG-ს და წარმოიქმნება სპეციალური ანტისხეულები მაღალი აფინობით (Berneman et al. 1993), (Nielsen @ Bendtzen 2012), (Nielsen et al. 2008).

მსოფლიოს მასშტაბით ხშირია გრეივისის სინდრომისა და ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის გავრცელება სხვა აუტოიმუნურ დაავადებებთან შედარებით. მსოფლიო მოსახლეობის 1% ახასიათებს გრეივისის დაავადება, რომელიც როგორც წესი ვლინდება 30-35 ასაკობრივ პერიოდში. ამასთანავე დაავადების განვითარების რისკი მამაკაცებთან შედარებით, ექვსჯერ უფრო მაღალია ქალებში (Smith and Hegedus, 2016). ზოგადად, ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების სქესთან დამოკიდებულება შეიძლება დაკავშირებული იყოს რეპროდუქციული სისტემის ორგანოების ცვლილებებთან (Krassas, 2000). ცნობილია, რომ ნათესაური კავშირი ზრდის გრეივისის დაავადების განვითარების რისკს (Tomer et al. 2003).

ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის გავრცელება ქვეყნებისა და რასის მიხედვით განსხვავებულია. ქალებში დაავადების გავრცელება მერყეობს 4,8-25,8% ფარგლებში, მამაკაცებში კი 0,9-7,9 % (Mikulska et al. 2022). კვლევამ გამოავლინა, სხვადასხვა სახის აუტოიმუნური დაავადებების გლობალური პრელევანტობის ზრდა (Lerner et al. 2015). ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის გავრცელების შესაფასებლად 2022 წელს Xiaojie და სხვათა მიერ მოძიებული იქნა მსოფლიოში ჩატარებული სხვადასხვა კვლევების საფუძველზე ინფორმაცია ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის გავრცელების შესახებ. მათ აღმოაჩინეს, რომ მსოფლიო მასშტაბით ზრდასრულ ადამიანებში სქესთან მიმართებაში დაავადების გავრცელება განსხვავებულია, კერძოდ ქალებში ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის გავრცელება დაახლოებით ოთხჯერ აღემატება მამრობითი სქესის პაციენტებს.

ზოგადად დაავადების პრელევანტობა მაღალია მთელ მსოფლიოში, თუმცა აფრიკაში განსაკუთრებულად მაღალი აღმოჩნდა (Hu et al.2022).

აუტოიმუნური დაავადებების წარმოქმნის უამრავი მიზეზი არსებობს ესენია: იოდის დეფიციტი, ნიკოტინი, რადიაცია, ნარკოტიკული ნივთიერებები, ალკოჰოლი, სელენიუმი, ვიტამინი D, ინფექციები, ჰიგიენა, დაბერება, ჰორმონები, ქრომოსომული ანომალიები და მრავალი სხვა (Brix, 2001), (Pedersen et al. 2011), (Jorgensen et al. 2012), (Hansen et al. 2006).

ჰაშიმოტოს თირეოიდიტისთვის დამახასიათებელია T-უჯრედების მიერ პირდაპირი თავდასხმის განხორცილება ფარისებრი ჯირკვლის უჯრედებზე, რაც იწვევს თირეოიდიტის განვითარებასა და ფარისებრი ჯირკვლის მიერ ჰორმონების წარმოქმნის ნორმალური პროცესის დარღვევას. პეროქსიდაზას მიმართ ანტისხეულები ასოცირდებიან ჰაშიმოტოს თირეოიდიტთან, რაც განაპირობებს მათ გამოყენებას დიაგნოსტიკაში (Brix, 2001).

გრეივისის სინდრომი გამოწვეულია ანომალური T-უჯრედების არსებობით. ამ დროს ვითარდება ჰიპერთირეოზი, თირეოტროპინის რეცეპტორის (TRAbs) პათოლოგია და შესაბამისი ანტისხეულების წარმოქმნა. ფარისებრი ჯირკვლის მიერ წარმოქმნილი ჰორმონები სისხლში მოხვედრისას უკავშირდებიან ცილებს და წარმოქმნიან (TBG) გლობულინებს. მას შემდეგ, როდესაც ჰორმონი მიაღწევს თავის სამიზნე ადგილს, ის განიცდის დისოციაციის და სცილდება მასთან დაკავშირებულ ცილას, აღწევს უჯრედში. უჯრედში შეღწევამდე ჰორმონები უკავშირდებიან ბირთვის ალფა ან ბეტა-რეცეპტორებს, რომლებიც ქსოვილზე არიან პასუხისმგებელი და იწვევენ ტრანსკრიპციული პროცესების გააქტიურებას, რაც თავის მხრივ რთავს შესაბამის გენებს და ვითარდება სპეციფიური უჯრედული პასუხი T3-სა და FT4-ის მიმართ. ჰორმონების მთავარი მედიატორი იოდია (Brix, 2001), (Pedersen et al. 2011), (Jorgensen et al. 2012), (Hansen et al. 2006). საბოლოოდ, რეცეპტორისა და ჰორმონის დაკავშირების შედეგად, შესაბამისი სამიზნე ორგანო მასზე გადაცემული ინფორმაციის მიხედვით იწყებს მოქმედებას. როგორც ლიტერატურიდან ცნობილია, ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის გავრცელების სიხშირე 5% შეადგენს (Antonelli et al. 2015).

ეპიდემიოლოგიური კვლევების თანახმად, ენდოკრინული დაავადებებიდან ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქცია ხშირად გავრცელებულ პათოლოგიას წარმოადგენს. დაავადების გავრცელება სხვადასხვა პოპულაციებში განსხვავებულია (Vanderpump, 2019). ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციური რღვევა დაკავშირებულია, ჯანმრთელობის სერიოზულ გართულებებთან (Krassas et al. 2010), (Williams & Bassett, 2018). აუტოიმუნური თირეოიდიტი, შესაძლებელია გამოწვეული იყოს გენეტიკური ფაქტორებითა და გარემო პირობების ზეგავლენით, რომლებიც იწვევენ ორგანიზმში იმუნური ტოლერანტობის დარღვევას (Rashad et al. 2018), (Rayman, 2019), (Yoo & Chung, 2016).

დღეისათვის ადამიანის გენომიდან გამოყოფილი და შესწავლილია ის გენები, რომლებიც დაკავშირებულია ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნურ დაავადებებთან. ეს გენებია: HLA-DR (6p21.31), CTLA-4 (2q33.2), CD40 (20q13.12), PTPN22(1p13.2) ლოკუსები, თირეოგლობულინისა და TSH (14q31) რეცეპტორის გენები (Huber et al. 2008).

აუტოიმუნური თირეოიდიტი მიეკუთვნება ისეთ დაავადებას, რომლის დროსაც სხეული ახდენს საკუთარი ფარისებრი ჯირკვლის მიზანში ამოღებას და მასზე უარყოფითი იერიშის განხორციელებას. ფარისებრი ჯირკვალი გამოყოფს ნორმის არაშესაბამისი კონცენტრაციებით თიროქსინსა (FT4) და ტრიიოდთირონინს (T3), ასევე გამოიყოფა ჰიპოფიზის თირეოტროფული ჰორმონი (TSH), წარმოიქმნება ანტისხეულები, რომლებიც იწვევენ ფარისებრი ჯირკვლის უჯრედების - თირეოციტების ფუნქციის შეცვლას (Nordio & Basciani, 2017), (Metro et al. 2018).

აუტოიმუნური დარღვევები იწვევს სისტემური დაავადებების წარმოქმნას, რომლებისთვისაც დამახასიათებელია აუტოიმუნური რეაქციები. კერძოდ, T-უჯრედებისა და ანტისხეულების მიერ საკუთარი ორგანიზმის სამიზნედ ამოღება და მასზე იერიშის განხორციელება. საკუთარ ორგანიზმზე იმუნური თავდასხმა კი, როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული გამოწვეულია იმუნური ტოლერანტობის დარღვევით, რაც იწვევს საბოლოოდ პათოლოგიური პროცესების განვითარებას (Cho et. al 2011).

აუტოიმუნური დაავადებები იყოფა ორ ჯგუფად: ორგანო-სპეციფიურ და სისტემურ დაავადებებად (Cho et al. 2011). ორგანო-სპეციფიური იმუნური დარღვევები ხასიათდებიან ისეთი იმუნური პასუხით, რომელიც ხორციელდება სპეციფიური ანტიგენების წარმოქმნითა და მათ მიერ ერთ რომელიმე კონკრეტულ ორგანოზე უარყოფითი ზემოქმედებით. ასეთია, მაგალითად: ჰაშიმოტოს თორეოიდიტი, გრეივსის სინდრომი, პირველი ტიპის დიაბეტი (Antonelli et al. 2015). სისტემური აუტოიმუნური დარღვევებისთვის დამახასიათებელია სისტემურად ანტიგენების წარმოქმნა, რომლებიც ერთდროულად მრავალ ორგანოზე ახდენენ თავდასხმასა და უარყოფით ზემოქმედებას. ასეთია: რევმატული ართრიტი, ფსორიაზი და მრავალი სხვა (Javierre et al. 2011).

ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციური რღვევა, განსაკუთრებით ორსულობის პერიოდში, მნიშვნელოვან ზეგავლენას ახდენს ნაყოფისა და დედის ჯანმრთელობაზე. ორსულობის დროს იზრდება ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების დონე, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს ფარისებრი ჯირკვლის შეუმჩნეველი დარღვევები. ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქცია მავნე ზემოქმედებას აგრძელებს ორგანიზმზე ორსულობის შემდეგაც და შესაძლებელია უარყოფითი ზეგავლენა მოახდინოს ადრეულ ასაკში ბავშვის ნეირო-ინტელექტუალურ განვითარებაზე. უფრო მეტიც, შესაძლებელია გამოიწვიოს ძალიან სერიოზული ჯანმრთელობასთან დაკავშირებული პრობლემები, ისეთი როგორცაა: ზრდის პროცესების დარღვევა, ნერვული სისტემის დარღვევა, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები და სხვა (Vissenberg et al. 2012).

აუტოიმუნური დაავადებები განსაკუთრებით მენოპაუზის ასაკში იწვევს ისეთი სახის ცვლილებებს, რომლებიც ზრდის ძუძუს კიბოს, ენდომეტრიუმის კიბოს, ოსტეოპოროზის და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების განვითარების რისკს. იმუნური პროცესების ნორმალური მიმდინარეობა საკვერცხის განვითარებაზე ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი მოქმედი ფაქტორია (Rashad et al. 2018). აუტოიმუნური დაავადებების (AD) მექანიზმების შესწავლა ძალზედ მნიშვნელოვანია (Bove, 2013).

დღემდე ჩატარებული კვლევებით დადგენილია, რომ ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების გავრცელების მაჩვენებელი სხვადასხვა ქვეყანაში განსხვავებულია (Huber et al. 2008), (Iddah et al. 2013), (Canaris et al. 2000), (cooper. 2005). დაავადების

გავრცელების ასეთი თავისებურება ქვეყნებისა და რასის მიხედვით შესაძლებელია გამოწვეული იყოს განსხვავებული გარემო პირობებითა და გენეტიკური ფაქტორებით, ასევე კვების რაციონში შემავალი საკვები პროდუქტების რაობით, ცხოვრების წესითა და სხვა.

1.2. ფარისებრი ჯირკვლის ანატომიურ-მორფოლოგიური თავისებურებანი აუტოიმუნური თირეოიდიტის დროს

ადამიანის ორგანიზმში შინაგან ორგანოთა შეთანხმებულ მუშაობასა და ჰომეოსტაზს ენდოკრინული სისტემა უზრუნველყოფს. ენდოკრინული სისტემა აგებულია ცენტრალური და პერიფერიული ორგანოებისგან. ცენტრალურ ენდოკრინულ სისტემას მიეკუთვნება: ჰიპოთალამუსი, ჰიპოფიზი და ჯალღუზისებრი სხეული. პერიფერიულ ენდოკრინულ სისტემას კი, ფარისებრი ჯირკვალი, ფარისებრაზლო ჯირკვალი, თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვანი და ტვინოვანი ნივთიერება, სასქესო ჯირკვლების ენდოკრინული უჯრედები. ადამიანის ორგანიზმში ენდოკრინული ჯირკვლების მიერ წარმოიქმნება ჰორმონები, რომლებიც არეგულირებენ ორგანიზმში მიმდინარე თითქმის ყველა სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვან ფიზიოლოგიურ პროცესებს. ჰორმონების მოქმედების მექანიზმი მრავალფეროვანი და სპეციფიურია. ენდოკრინული სისტემის ორგანოები გამოიმუშავენ ნივთიერებებს, რომლებიც ინფორმაციის ქიმიური გადამტანები არიან. ჰორმონები ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებებია, მათი ფუნქცია იმაში მდგომარეობს, რომ სამიზნე უჯრედს მიაწოდოს გარკვეული სიგნალი, ინფორმაცია, რაც გამოიწვევს შესაბამისი უჯრედის აქტივაციას ან ინაქტივაციას. ინფორმაციის გადაცემა ხორციელდება, ჰორმონისა და რეცეპტორის დაკავშირების შედეგად. კავშირის წარმოქმნის შემდეგ ჰორმონი სპეციალურ შეტყობინებას გადასცემს სამიზნე ორგანოს, რასაც საპასუხოდ შესაბამისი ცვლილება მოჰყვება. რეცეპტორი შეიძლება მდებარეობდეს, როგორც უჯრედის ზედაპირზე, ისე ბირთვის ზედაპირზეც ციტოპლაზმაში. ჰორმონები ფუნქციის შესრულების შემდეგ იშლებიან ღვიძლში. სამიზნე უჯრედში შეღწეული სეკრეტი უკავშირდება ბირთვში არსებულ დნმ-ს და იწვევს გენების აქტივაციას ან ინაქტივაციას. ჰორმონები ძირითადად ცილის სინთეზის მაკონტროლებელი მოლეკულებია. ამგვარად, ჰორმონები ადამიანის ორგანიზმში ორგანოების მუშაობის ნორმალურ რეგულაციას უზრუნველყოფენ. კერძოდ, ისინი გავლენას ახდენენ ისეთ განსხვავებულ პროცესებზე, როგორცაა ზრდა, განვითარება, გამრავლება, სქესობრივი მომწიფება, ორგანიზმის მიერ

ენერჯის შენახვა და გამოყენება, მარილებისა და შაქრის შემცველობაზე სისხლში, სითხის მოცულობაზე ორგანიზმში და სხვა. ადამიანის ორგანიზმში წარმოქმნილი ნებისმიერი სახის ჰორმონის მოქმედების მექანიზმი მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული კონცენტრაციაზე (პორტერი და სხვა 2017).

ფარისებრი ჯირკვალის ენდოკრინული სისტემის შინაგანი სეკრეციის ორგანოს წარმოადგენს, რომელიც მონაწილეობას ღებულობს თითქმის ყველა სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვან პროცესში. კერძოდ: ნივთიერებათა მეტაბოლიზმში, ემბრიოგენეზში, ზრდისა და განვითარების პროცესებში (Coste et al. 2018). ფარისებრი ჯირკვლის მიერ გამომუშავებული ჰორმონები უშუალოდ სისხლში ტრანსპორტირდება (Hooper et al. 1988).

ფარისებრი ჯირკვალის პატარა, 5 სანტიმეტრი სიგანის ორგანოა. იგი შედგება ორი წილისგან და ყელისგან, რომლებიც ერთმანეთთან ფარისებრი ჯირკვლის ყელითაა შეერთებული, რის გამოც ჯირკვალს ბაფთის ფორმა აქვს. მარჯვნიდან და მარცხნიდან წილები ესაზღვრებიან ტრაქეას, ხოლო ყელი მდებარეობს ტრაქეის წინა ზედაპირზე. ნორმაში ფარისებრი ჯირკვლის მასა შეადგენს 20–60 გრამს. სხვადასხვა ასაკში ჯირკვლის მასა განსხვავებულია. სქესობრივი მომწიფების პერიოდში ფარისებრი ჯირკვლის მასა მომატებულია, ხოლო ხანდაზმულ ასაკში შემცირებული. განსხვავებულია ორგანოს ზომა სქესის მიხედვითაც. ქალებში ფარისებრი ჯირკვალის უფრო დიდი ზომისაა, ვიდრე მამაკაცებში. ორსულობის დროს ხდება ფარისებრი ჯირკვლის ფიზიოლოგიური გადიდება, რომელიც მშობიარობიდან 6–12 თვის განმავლობაში ნორმას უბრუნდება. ფარისებრი ჯირკვალს გააჩნია გარეთა და შიგნითა შემაერთებელქსოვილოვანი კაფსულა. გარეთა კაფსულის ხარჯზე წარმოიქმნება იოგოვანი აპარატი, რომელიც ჯირკვალს აფიქსირებს ტრაქეასთან და ხორხთან. ფარისებრი ჯირკვლის ზედა საზღვარი (გვერდითი წილები) მდებარეობს ფარისებრი ხრტილის დონეზე, ქვედა ტრაქეის მე-5 და მე-6 ხრტილოვანი გროლის დონეზე. ყელი მდებარეობს ტრაქეის I-III ან II-IV ხრტილების დონეზე (Hooper et al. 1988).

ფარისებრი ჯირკვლის სტრუქტურული და ფუნქციური ერთეულის საფუძველს წარმოადგენს ფოლიკულები. ფოლიკულები სხვადასხვა ფორმის (ხშირად მრგვალი) 25–500 მკმ დიამეტრის ბუშტუკებია, რომლებიც ერთმანეთისგან გამოყოფილია დიდი

რაოდენობით სისხლძარღვებისა და ლიმფური კაპილარების შემცველი შემაერთებელქსოვილოვანი ძგიდეებით. სიღრუე ამოვსებულია სპეციფიკური კოლოიდი. კოლოიდი ბლანტი, წებოვანი, ჰომოგენური, მოყვითალო ფერის სითხეა, რომლის კონსისტენცია ძლიერ ცვალებადია და დამოკიდებულია ჯირკვლის ფუნქციურ მდგომარეობაზე. ჯირკვალში შემავალი იოდის 95% კოლოიდშია. ფარისებრ ჯირკვალში ფოლიკულური უჯრედების თიროციტების გარდა გვხვდება პარაფოლიკულური უჯრედები, რომლებიც გამოიმუშავენ ჰორმონ-თიროკალციტონინს (Hooper et al. 1988).

პარაფოლიკულური უჯრედების სანათური ამოვსებულია თიროგლობულინის შემცველი უსტრუქტურო მასით, რომელიც წარმოიქმნება ფოლიკულური A-უჯრედების მიერ და წარმოქმნის ფოლიკულის კედელს. ფოლიკულების გარდა, ფარისებრი ჯირკვალი შეიცავს ეპითელური უჯრედების ფოლიკულათაშორის კუნძულებს (B-უჯრედები, ასკანაზის უჯრედები), რომლებიც წარმოადგენენ ახალი ფოლიკულების წარმოქმნის წყაროს. ასკანაზის უჯრედები A-უჯრედებზე დიდი ზომისანი არიან, გააჩნიათ ეოზინოფილური ციტოპლაზმა და მრგვალი, ცენტრალურად განლაგებული ბირთვი. ციტოპლაზმაში აღმოჩენილია ბიოგენური ამინები, რომლებიც ფიზიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებებია (ამინები მონაწილეობენ ადამიანისა და ცხოველების ორგანიზმში მიმდინარე ფიზიოლოგიურ და ბიოქიმიურ პროცესებში. ისინი თირკმელზედა ჯირკვლის ტვინოვანი შრის ჰორმონებს და ნერვული სისტემის მედიატორებს მიეკუთვნებიან, რომელთა შორისაა სეროტონინი) (Duran et al. 2019), (Maradonna et al. 2018).

A და B -უჯრედების გარდა ფარისებრ ჯირკვალში გვხვდება პარაფოლიკულური C - უჯრედები, რომლებიც განლაგებულნი არიან ფოლიკულების გარეთა ზედაპირზე და წარმოადგენენ ნეიროენდოკრინულ უჯრედებს, რომლებიც არ შთანთქავენ იოდს. ფარისებრი ჯირკვალი გამოიმუშავენს იოდის შემცველ ორ ჰორმონს: თიროქსინსა (FT4) და ტრიოდთირონინს (T3) და კიდევ ერთ პეპტიდურ ჰორმონს – კალციტონინს. წარმოქმნილი ჰორმონების დაახლოებით 90% არააქტიურია. სეკრეტირებული თიროქსინისა და ტრიოდთირონის მხოლოდ 10%-ია აქტიური. თიროქსინი და ტრიოდთირონინი ძირითადად გამოიმუშავდებიან თირეოიდული ეპითელიუმის

აპიკალურ ნაწილში. კალციტონინი (თირეოკალციტონინი) გამოიშვება ფარისებრი ჯირკვლის C - უჯრედების, პარათირეოიდული ჯირკვლების და თიმუსის მიერ. პარაფოლიკულური უჯრედები უზრუნველყოფენ კალციტონინის სინთეზს. კალციტონინი პარათირეოიდული ჰორმონის საწინააღმდეგო მოქმედებით ხასიათდება, კერძოდ ის, ადაბლებს სისხლში კალციუმის დონეს და უზრუნველყოფს ორგანიზმში კალციუმის ჰომეოსტაზს (Duran et al. 2019), (Maradonna et al. 2018).

ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულურ უჯრედებს გააჩნიათ სისხლიდან იოდის მიტაცების უნიკალური უნარი. იოდპროტეინები განიცდიან დეიოდინაციას. გამონთავისუფლებული იოდი მონაწილეობას ღებულობს ახალი თირეოიდული ჰორმონების სინთეზში. თირეოგლობულინის დაშლის, თირეოიდული ჰორმონების სინთეზის სიჩქარე, დამოკიდებულია, როგორც ცენტრალურ რეგულაციაზე, ასევე სისხლში იოდის შემცველობაზე და მასში იოდურ ცვლაზე მოქმედი ნივთიერებების (იმუნომასტიმულირებელი გლობულინები, ბრომიდეები) არსებობაზე (Duran et al. 2019).

ფარისებრი ჯირკვლის მიერ ჰორმონების სეკრეციისთვის მნიშვნელოვან პირობას წარმოადგენს მიკროელემენტი იოდისა და ამინომჟავა თიროზინის არსებობა, რომელიც ორგანიზმში ხვდება წყლისა და საკვების მიღების შედეგად. ისეთი საკვები პროდუქტები, როგორც არის: ზღვის პროდუქტები, წყალმცენარეები, რძის ნაწარმი, ასევე იოდიზირებული მარილი განსაკუთრებით მდიდარია იოდის შემცველობით, ამინომჟავა თიროზინს კი შეიცავს რძე, ხორცი და თევზი. ადამიანის ორგანიზმში საკვებიდან მიღებული იოდის რაოდენობა 20-50 გრამამდე მერყეობს, აქედან მისი ნაწილი (10-15გ) კუნთების მიერ მოიხმარება, ხოლო დანარჩენი ფარისებრი ჯირკვლის მიერ. ორგანიზმში მოხვედრილი იოდის მნიშვნელოვანი ნაწილი ფარისებრ ჯირკვალშია მოთავსებული, მისი პროცენტული შემცველობა დაახლოებით 60%-დან 80%-მდე მერყეობს. ფარისებრ ჯირკვალში არსებული იოდის 99% გამოიყენება ჰორმონების წარმოსაქმნელად, დარჩენილი 1% კი არაორგანული იოდის სახითაა წარმოდგენილი. საკვებიდან მიღებული იოდის მნიშვნელოვანი რაოდენობა წვრილ ნაწლავში შეიწოვება, გამოყოფა კი ხდება თირკმლების, ოფლისა და ნერწყვის საშუალებით. ჯირკვალი ბოჭავს იოდს და რთავს მას წარმოქმნილ

ჰორმონებში, მაგრამ ამისათვის საჭიროა მიკროელემენტი იოდის სისხლში გადასვლა და თირეოგლობულინთან მისი დაკავშირება. სწორედ ცილა თირეოგლობულინის მნიშვნელოვანი სტრუქტურული ელემენტია ამინომჟავა თიროზინი. თირეოგლობულინისა და იოდის დაკავშირების შემდეგ იწყება ფარისებრი ჯირკვლის მიერ თირეოიდული ჰორმონების წარმოქმნა. როდესაც ორგანიზმში მიკროელემენტის დეფიციტია, ვერ წარმოიქმნება საჭირო რაოდენობის თირეოიდული ჰორმონები, ხოლო სიჭარბისას კი იმაზე მეტი რაოდენობის ჰორმონი სინთეზირდება ვიდრე საჭიროა ორგანიზმისთვის. საბოლოო ჯამში კი ვითარდება ორგანიზმისთვის საშიში პათოლოგიური მდგომარეობები. გარდა იმისა, რომ მიკროელემენტი იოდი უშუალო ზეგავლენას ახდენს ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციონირებაზე, ის ჩვენს ორგანიზმში არეგულირებს მთელ რიგ პროცესებს. კერძოდ, აღადგენს ჰორმონალურ ბალანსს, არეგულირებს ნერვული სისტემის სტაბილიზაციას, აუმჯობესებს ნივთიერებათა ცვლის პროცესებს. თირეოიდული ჰორმონების გამოყენების შემდეგ, იოდის ნაწილი გამოთავისუფლდება, ბრუნდება ისევ ფარისებრ ჯირკვალში, გადამუშავდება და ხდება მისი ხელმეორედ გამოყენება ჰორმონების წარმოსაქმნელად. შესაბამისად, ფარისებრი ჯირკვლის მიერ წარმოქმნილი ჰორმონების ფუნქციონირება იოდის შემცველობაზეა დამოკიდებული. (Núñez et al. 2017), (Sorisky, 2016), (Singh and Sandhu 2019).

რადგან დიაგნოზის დასმა ემყარება ექოსკოპიურ კვლევასა და ჰორმონების დონის განსაზღვრას, სწორედ ამიტომ ჩვენ კვლევის ერთ-ერთი მიზნად დავისახეთ აჭარის მოსახლეობაში, ფარისებრი ჯირკვლის მიერ წარმოქმნილი ჰორმონების შესწავლა აუტოიმუნური თირეოიდიტის დროს. როგორც ვხედავთ, ენდოკრინული სისტემის შემადგენელი ორგანოს, ფარისებრი ჯირკვლის ნორმალური ფუნქციონირება ჯანმრთელი ორგანიზმის საწინდარია, რადგან ფარისებრი ჯირკვლის მიერ წარმოქმნილი ჰორმონები უზრუნველყოფს სხვადასხვა სახის ფიზიოლოგიური პროცესების ნორმალურ მიმდინარეობას.

1.3. ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციონირების თავისებურებანი

თირეოიდული ჰორმონების სინთეზი და სეკრეცია ხორციელდება ზუსტად ისეთი სიჩქარით და რაოდენობით, რაც აუცილებელია ქსოვილებში ჰომეოსტაზის უზრუნველმყოფი ჰორმონების კონცენტრაციის შესანარჩუნებლად. აღნიშნული პროცესი რეგულირდება ცენტრალური და პერიფერიული რეგულაციის რთული, ერთმანეთთან შეთანხმებული მუშაობის საფუძველზე. ცენტრალური რეგულაცია ხორციელდება თირეოტროპული ჰორმონის გამომუშავებით. ჰორმონი გამომუშავდება ჰიპოფიზში თირეოტროფების მიერ (Duran et al. 2019).

ფარისებრი ჯირკვლის მიერ წარმოქმნილი ჰორმონები; FT4 და T3 სისხლში მოხვედრისას მეტაბოლურ ზემოქმედებას ახდენენ მთელ რიგ ორგანოებზე, მათ შორის ტვინზე, გულზე და ძვლებზე. ჰორმონების ფიზიოლოგიური კონცენტრაცია აუცილებელია სხვადასხვა ორგანოებში და ქსოვილებში (ცენტრალური ნერვული სისტემიდან დაწყებული ძვლის ქსოვილით დამთავრებული) ცილის ნორმალური სინთეზისთვის. თირეოიდული ჰორმონები იწვევენ ვეგეტაციური ნერვული სისტემის აგზნებადობის გაძლიერებას, რაც ვლინდება ტაქიკარდიით, არითმიით, სისტოლური არტერიული წნევის მომატებით, კუჭ-ნაწლავის მოტორიკის და საჭმლის მომნელებელი წვენების სეკრეციის გაძლიერებით. თირეოიდული ჰორმონები აძლიერებენ გლიკოგენის დაშლას, ამუხრუჭებენ მის სინთეზს ღვიძლში, გავლენას ახდენენ ლიპიდურ ცვლაზე. აღნიშნული ჰორმონების უკმარისობა განაპირობებს ორგანიზმში მიმდინარე ყველა ჟანგვითი პროცესის სიჩქარის მკვეთრ დაქვეითებას. აღნიშნული ცვლილებების მიმართ ყველაზე მგრძობიარენი არიან ცენტრალური ნერვული სისტემის, მიოკარდიუმის, ენდოკრინული ჯირკვლების უჯრედები (დათეშიძე და შენგელია 2006).

ჰორმონები, სამიზნე ორგანოს უკავშირდებიან ცილა-რეცეპტორის საშუალებით, რომელიც სამიზნე ორგანოს მემბრანაშია ჩაშენებული. აქედან გამომდინარე ძალზედ მნიშვნელოვანი ფაქტორია ფარისებრი ჯირკვლის მიერ წარმოქმნილი ჰორმონების ჰომეოსტაზის შენარჩუნება ქსოვილებსა და უჯრედებში. ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონები განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ბავშვებში თავის ტვინის ნორმალური

განვითარებისთვის, ზრდასრულებში მეტაბოლური პროცესების ნორმალური მიმდინარეობისთვის, ორგანოთა სისტემების და ორგანიზმის ნორმალური ფუნქციონირებისთვის (დათეშიძე და შენგელია 2006).

როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, ჰორმონების კონცენტრაციას არეგულირებს ცენტრალური ნერვული სისტემა. თავის ტვინში მოთავსებული ჰიპოთალამუსი გამოყოფს თირეოტროპინ-რილიზინგ-ფაქტორს TRH-ის სახით, რომელიც იწვევს ჰიპოფიზის თირეოტროფული ჰორმონის TSH-ის გამოთავისუფლების სტიმულირებას. TSH კი თავის მხრივ ფარისებრი ჯირკვლის სტიმულაციას ახდენს, რათა მან თირეოიდული ჰორმონები შესაბამისი რაოდენობით გამოეყოს (Núñez et al. 2017).

ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონები: T3 და FT4 ერთმანეთთან შეთანხმებულად ფუნქციონირებენ. T3-სა და FT4-ის დონის მატებისას, ჰიპოთალამუსი და ჰიპოფიზის წინა ნაწილი პროცესების დასაბალანსებლად ამცირებს თავისუფალი სახით TRH და TSH-ის გამოყოფას, ხოლო როდესაც T3 და FT4 დონე დაქვეითებულია, TRH-ისა და TSH-ის შესაბამისი მაკონტროლებელი გენები იწყებს ფუნქციონირებას, რათა მათ მიერ წარმოქმნილმა პროდუქტებმა უზრუნველყოს T3-სა და FT4-ის დონის მომატება (Núñez et al. 2017), (Mallya, 2018). TRH უკავშირდება შესაბამის რეცეპტორს, რის შემდეგაც ხდება ჰიპოფიზის მიერ TSH სისხლში გამოყოფა. TSH გლიკოპროტეინია. სისხლში გადასული ჰორმონი მიემართება სამიზნე ორგანოსკენ. ჰორმონი ფარისებრ ჯირკვალში და ფოლიკულურ უჯრედებში შეღწევის შემდეგ, პირდაპირ კავშირს ამყარებს რილიზინგ-ჰორმონის რეცეპტორთან (TSH-R) და გადასცემს მას შესაბამის ინფორმაციას (Mallya, 2018).

TSH-R წარმოადგენს რეცეპტორს, რომელიც დაკავშირებულია G-ცილებთან (G-ცილები პლაზმურ მემბრანასთან დაკავშირებული ცილებია, რომლებიც ინფორმაციის გადაცემას უწყობენ ხელს). დაკავშირების შედეგად იწყება ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულური უჯრედების, პეროქსიდაზის (TPO) გააქტიურება, თირეოგლობულინის სინთეზი და სისხლის მიმოქცევიდან იოდის მიღება. TSH ხელს უწყობს იოდიდის შეწოვას. იოდიდის მოლეკულა იჟანგება და კოვალენტური ბმით უკავშირდება თიროზინის ნაშთებს. მათ დაკავშირებას აკონტროლებს ფერმენტი

პეროქსიდაზა. ამ კავშირის შედეგად წარმოიქმნება მონო-იოდ-თიროზინის ნაშთები, რომლებიც წარმოადგენენ T3-სა და FT4-ის სამშენებლო მასალას. ფოლიკულური უჯრედები შეიცავს ცილა თირეოგლობულინს, რომლის შემადგენლობაში შედის თიროზინის ამინომჟავური ნაშთები. ისინი აუცილებელია ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების წარმოსაქმნელად. აღნიშნული ცილის საშუალებით იოდისა და თიროზინის მოლეკულა უკავშირდება ერთმანეთს. თავდაპირველად ხდება იოდის დაჯანგვა იოდიდად და თიროზინის ნაშთებთან მათი კოვლენტური დაკავშირება, რასაც საბოლოოდ მოჰყვება T3 და FT4 სეკრეცია. TSH-ის შესაბამისი რეცეპტორის აღზნებისას ფოლიკულურ უჯრედში წარმოიქმნება თირეოგლობულინის მოლეკულა, რომელზეც შემდგომ ზემოქმედებას ახდენს ლიზოსომა, რის შედეგადაც თავისუფლდება FT4-სა და T3-ს მოლეკულები და გადადიან ცირკულაციაში (Mallya,2018).

ფარისებრი ჯირკვალი თავდაპირველად წარმოქმნის არააქტიურ ჰორმონს თიროქსინის (FT4) სახით, რომელიც T3-ტრიიოდთიროზინის პროჰორმონს წარმოადგენს. არააქტიური თიროქსინის გარდაქმნა ტრიიოდთიროზინად მიმდინარეობს ღვიძლსა და თირკმლებში ფერმენტ დეიოდინაზა-1-ისა და დეიოდინაზა-2-ის საშუალებით. იოდთიროზინის შემადგენლობაში შედის მიკროელემენტი იოდი და თირეოგლობულინი. თირეოგლობულინი წარმოიქმნება ამინომჟავებისგან, ფარისებრი ჯირკვლის როგორც ბაზალური ისე აპიკალური ნაწილის ყველა უჯრედში. ფოლიკულურ უჯრედებში თირეოგლობულინის წარმოქმნისას, ის ფერმენტული რეაქციების შედეგად უკავშირდება მიკროელემენტ იოდს და წარმოიქმნება იოდირებული თირეოგლობულინის მოლეკულა. იოდირებული თირეოგლობულინის შემცველი ენდოსომები ერწყმიან ლიზოსომებს, რომლებიც ენზიმების მოქმედების საფუძველზე ათავისუფლებენ თირეოგლობულინს ფარისებრი ჯირკვლის მიერ გამოყოფილი ჰორმონებისგან. გამოთავისუფლებული ჰორმონები კი გამოდიან უჯრედებიდან და მიემართებიან სამიზნე ორგანოებისკენ, ხოლო დარჩენილი თირეოგლობულინის მოლეკულა განიცდის დეიოდირებას, რათა მოხდეს მისი შემდგომი გამოყენება (Khakisahneet al. 2019), (Cioffi et al. 2018), (Benvenga et al. 2019).

თიროქსინი ნაკლებად აქტიური, ფარისებრი ჯირკვლის მიერ წარმოქმნილი მთავარი ჰორმონია, რომელიც ტრიოდთირონინად გარდაქმნის შემდეგ, მაღალი აქტიურობით გამოირჩევა. თიროქსინის ტრიოდთირონინად გარდაქმნა ძალზედ რთული პროცესია, რომელიც მრავალი მაკონტროლებელი ფაქტორების მონაწილეობით მიმდინარეობს (პორტერი და სხვები. 2017).

ცნობილია, რომ დეიოდინაზა-2 თირეოიდული ჰორმონების FT4-ის T3-ად გარდაქმნის პროცესის მაკონტროლებელი ფერმენტია, რომლის ძირითადი ნაწილი ლოკალიზებულია ღვიძლში. დეიოდინაზა-2 ასევე წარმოიქმნება ცენტრალური ნერვული სისტემის მხოლოდ განსაზღვრულ უჯრედებში: ასტროციტებსა და ტანიციტებში (Bianco and Kim 2006). ასტროციტები მოცირკულირე ჰორმონისგან წარმოქმნიან აქტიურ ჰორმონს T3 სახით (Heuer, 2007). თირეოიდულ ჰორმონებს საკმაოდ რთული ბარიერის გადალახვა უწევს თავის ტვინში შესაღწევად. ისინი თავის ტვინში ხვდებიან სპეციფიური გადამტანების ტრანსპორტერების საშუალებით. ამასთანავე აღსანიშნავია ის, რომ ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში ძირითადად გვხვდება თიროქსინი (FT4) და არა ტრიოდთირონი (T3). თავის ტვინში ჰორმონის შეღწევის შემდეგ, ფერმენტი დეიოდინაზა-2 იწყებს მოქმედებას და თიროქსინს გარდაქმნის T3-ად. საბოლოოდ ჰორმონი ასტროციტების საშუალებით ხვდება ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში (Mathiisen et al. 2010).

ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონები უკავშირდებიან შესაბამის რეცეპტორებს. ცნობილია, რომ თირეოიდული ჰორმონების რეცეპტორებს აკოდირებს ორი სხვადასხვა სახის THRA (17q21.1) და THRB (3p24.2) გენური ლოკუსი. თითოეული გენური ლოკუსი აკოდირებს სხვადასხვა სახის მატრიცულ რნმ-ებს (Rosen et al. 2009). შესაბამისად, წარმოიქმნება ორი განსხვავებული სახის რეცეპტორი; TRalpha1 და Trbeta2. ორივე რეცეპტორი იკავშირებს თირეოიდულ ჰორმონებს და ავლენენ განსხვავებული სახის ბიოლოგიურ აქტიურობას (Chan et al. 2009). საბოლოოდ, კი გამოყოფილი ჰორმონების სისხლში ექსკრეცია ხდება თიროქსინ-შემკავშირებელი გლობულინის საშუალებით. სისხლში გადასული ჰორმონების მხოლოდ მცირე ნაწილია თავისუფალი სახით წარმოდგენილი, რომლებიც ხასიათდებიან ბიოლოგიური აქტიურობით (პორტერი და სხვები. 2017).

ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიების დასადგენად ძირითადად გამოიყენება სისხლში ჰიპოფიზის თირეოტროფული ჰორმონისა (TSH) და თიროქსინის განსაზღვრა (FT4). თიროქსინის შემთხვევაში სისხლის შრატში განისაზღვრება მხოლოდ თავისუფალი თიროქსინის დონე. შრატში თავისუფალი თიროქსინის დონე თავის მხრივ ტრიოდთირონინის დონის მაჩვენებელია (Mikoś et al. 2014).

FT4-სა და TSH-ს შორის არსებობს ურთიერთსაწინააღმდეგოდ მიმართული კორელაცია. კერძოდ: როდესაც სისხლში FT4-ის ნაკლებობაა (რაც დამახასიათებელია ჰიპოთირეოზისთვის) მომატებულია TSH-ის დონე, ხოლო FT4-ის მომატებული კონცენტრაციის დროს კი პირიქით მცირდება TSH-ის კონცენტრაცია. საბოლოოდ, ასეთი ურთიერთსაპირისპიროდ მიმართული პროცესები აბალანსებს ორგანიზმში ფარისებრი ჯირკვლის ნორმალურ მუშაობასა და ჰომეოსტაზის შენარჩუნებას (Rothacker et al. 2016).

დღეისათვის ჰიპოთირეოზი ფართოდ გავრცელებული ენდოკრინული დაავადებაა, რომლისთვისაც დამახასიათებელია TSH-ის დაბალი დონით სეკრეცია. ამ დროს ფარისებრი ჯირკვლის მიერ ჰორმონების სინთეზი დაქვეითებულია. TSH გამოიყოფა ჰიპოფიზიდან, იგი მოქმედებს ფარისებრ ჯირკვალზე და უზრუნველყოფს სისხლში თიროიდული ჰორმონების სინთეზის რეგულაციას. ზემოთ აღწერილი პროცესები შეიძლება გამოწვეული იყოს ჰიპოთალამუსიდან TRH თიროიდ-რილიზინგ ჰორმონის მცირე რაოდენობით წარმოქმნის გამო, რაც საბოლოო ჯამში წარმოადგენს ჰიპოთირეოზის გამომწვევ ძირითად მიზეზს (Kostic & Curcio, 2012).

პეროქსიდაზას მიმართ ანტისხეულები ვლინდება მაშინ, როდესაც სისხლში დაქვეითებულია TSH-ის დონე. ამიტომაც ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქციის დროს ასევე მნიშვნელოვანია TSH-ის დონის განსაზღვრაც (Tipu et al. 2018). ასე რომ, აუცილებელია, როგორც Anti-TPO-ას ასევე TSH-ის დონის განსაზღვრა სწორი დიაგნოზის დასმის თვალსაზრისით (Siriwardhane et al. 2019), (Tipu et al. 2018). ამრიგად, პეროქსიდაზას მიმართ ანტისხეულები (Anti-TPO), ჰორმონებთან TSH და FT4 ერთად უზრუნველყოფს ფარისებრი ჯირკვლის ნორმალურ ფუნქციონირებას (Siriwardhane et al. 2019).

ჰიპოფიზის თირეოტროფული ჰორმონი (TSH) ზეგავლენას ახდენს რეპროდუქციულ სისტემაზე, განსაკუთრებით მენოპაუზის პერიოდში. ხშირ შემთხვევაში მენოპაუზური მდგომარეობა ზეგავლენას ახდენს ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციონირებაზე (Del Ghianda et al. 2014), რაც ბუნებრივია ზრდის ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების, განსაკუთრებით კი აუტოიმუნური თირეოიდიტის განვითარების რისკის ალბათობას. ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგია კი იწვევს კიდევ სხვა დამატებითი პათოლოგიების განვითარებას მენოპაუზურ ასაკში (Goodman et al. 2011), რადგან იცვლება სასქესო ჰორმონების სინთეზის პროცესი (Poppe et al. 2007). საბოლოოდ კი, ეს ყველაფერი რისკ-ფაქტორია რეპროდუქციული ორგანოების დაავადებების მათ შორის, სიმსივნის წარმოქმნის თვალსაზრისით (Nakashidze et al. 2014), (Saran et al. 2016). როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, ჰიპოთალამუსში სინთეზირდება თირეოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონი (TRH) და აღწევს ჰიპოფიზის წინა ნაწილში. TRH რეცეპტორების აქტივაცია კი იწვევს TSH გამოყოფას. ისინი იწვევენ ფარისებრ ჯირკვალზე არსებული რეცეპტორების აქტივაციას (Razvi et al. 2019).

ამრიგად, ფარისებრი ჯირკვლის მიერ ჰორმონების სეკრეციას აკონტროლებს ცენტრალური ნერვული სისტემა. თირეოიდული ჰორმონები აუცილებელია ორგანიზმში ჰომეოსტაზის შესანარჩუნებლად მთელი სიცოცხლის მანძილზე. აღნიშნული ჰორმონების დონის ნებისმიერი ცვლილება (მომატება, დაქვეითება) იწვევს სხვადასხვა სახის პათოლოგიურ პროცესებსა და ორგანიზმში ნორმალური მდგომარეობის ბალანსის დარღვევას.

1.4. ანტისხეულების დონე თირეოპეროქსიდაზას მიმართ

აუტოიმუნური თირეოიდიტის დროს

აუტოიმუნური დაავადებების დროს, როგორც ავღნიშნეთ იმუნური სისტემა შეცდომით თავს ესხმის საკუთარ უჯრედებს და იწვევს ორგანოს ქსოვილის დაზიანებას, მის ფუნქციურ მოშლასა და ქრონიკული ანთებითი პროცესების განვითარებას, საკუთარი ორგანიზმის საწინააღმდეგოდ მიმართული ანტისხეულებისა და ციტოტოქსიკური T-უჯრედების წარმოქმნის საფუძველზე. ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნურ დაავადებებს ახასიათებს თირეოპეროქსიდაზას (TPO), თირეოგლობულინის (Tg) და ჰიპოფიზის თირეოტოფული ჰორმონის რეცეპტორის (TSHR) მიმართ საწინააღმდეგოდ მიმართული ანტისხეულების გამომუშავება. ანტისხეულები მიმართულია ფარისებრი ჯირკვლის ანტიგენების საწინააღმდეგოდ. ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადებების დროს თითქმის ყოველთვის ფიქსირდება Anti-TPO მაღალი კონცენტრაციით, ვიდრე Anti-TG, ამიტომაც Anti-TPO განსაზღვრა დიაგნოზის დასმის თვალსაზრისით უფრო საწმუნოა (Balucan et al. 2013).

ფარისებრი ჯირკვლის პეროქსიდაზა გლიკოზირილებული მემბრანული ფერმენტია, რომელიც მონაწილეობას ღებულობს T3-სა და FT4-ის სინთეზში. ის ხელს უწყობს იოდის (I₂) დაქანგვას (McLachlan & Rapoport, 1992). ჯანმრთელ ადამიანში თირეოპეროქსიდაზას მიმართ ანტისხეულები არ იწვევს TPO-ას ბლოკირებას (Kohno et al. 1991). ანტისხეულები თირეოპეროქსიდაზას მიმართ მიეკუთვნება IgG კლასის მოლეკულებს, უმეტესად ისინი გავრცელებულია IgG1 და IgG4 სახით და შედარებით ნაკლებად გვხვდება IgG2 და IgG3 სახით. ასევე ანტისხეულები შეიძლება მიეკუთვნებოდეს IgA კლასის მოლეკულებსაც (Xie et al. 2008).

კვლევებით დადგენილია, რომ თირეოპეროქსიდაზას მიმართ ანტისხეულები 90-95% გვხვდება თირეოიდიული დაავადებების მქონე პაციენტებში, 80% გრეივისის სინდრომის მქონე და 10-15% არათირეოიდიული დაავადებების მქონე პაციენტებში (Carvalho et al. 2013). ჰაშიმოტოს სინდრომით დაავადებულ პაციენტებში Anti-TPO მოქმედება თირეოციტების მიმართ ტოქსიკურია (DeGroot et al. 2000).

თირეოპეროქსიდაზას მიმართ ანტისხეულებს შეუძლია პლაცენტარული ბარიერის გადალახვა, რაც იწვევს მის უარყოფით ზეგავლენას ნაყოფის გონებრივ განვითარებაზე, მაგრამ მისი მოქმედების მექანიზმი ამ თვალსაზრისით ჯერჯერობით შეუსწავლელია (Balucan et al. 2013).

ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიის დროს იწყება თირეოგლობულინის მიმართ ანტისხეულების წარმოქმნა (Mancini & Chiovato, 2000). თუმცა, ჯანმრთელ ადამიანშიც გვხვდება Anti-TG ანტისხეულები მცირე რაოდენობით, მაგრამ ორგანოს დაზიანებისას სისხლში ძალიან იზრდება მათი დონე, რაც იწვევს აუტოიმუნური პროცესების წარმოქმნას (Volpe, R. 1990). დადგენილია, რომ გრეივისის დაავადებისას Anti-TG ანტისხეულები მიეკუთვნება IgG4 კლასის მოლეკულებს (Caturegli et al. 1994). დაავადების დროს შეიმჩნევა მცირე რაოდენობით IgA ანტისხეულებიც (Balucan et al. 2013). ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ TG წინააღმდეგ მიმართული IgM კლასის ანტისხეულების დონე ჯანმრთელ ადამიანში 1% შეადგენს. ახალგაზრდა, ჯანმრთელი ადამიანების დაახლოებით 10% აღენიშნებათ Anti-TG ანტისხეულების ცირკულაცია სისხლში, ხოლო 60 წლის ზემოთ 15%. ჰაშიმოტოს თირეოიდიტით დაავადებულ პაციენტებში ანტისხეულების დონე 60-80%, ხოლო გრეივისის სინდრომის მქონე პაციენტებში 50-60%. აუტოიმუნური თირეოიდიტის დიაგნოზის დასასმელად უფრო სარწმუნოა Anti-TPO განსაზღვრა ვიდრე Anti-TG (Carvalh et al. 2013). Anti-TPO წარმოადგენს განმსაზღვრელ ფაქტორს ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების დროს დიაგნოზის დასასმელად, უფრო მეტიც აუტოიმუნური თირეოიდიტის შემთხვევაში სწორედ მისი რაოდენობრივი განსაზღვრის შედეგად დგინდება დიაგნოზი. Anti-TPO მონაწილეობს აუტოიმუნური თირეოიდიტის პათოგენეზში (Mikoś et al. 2014).

ამრიგად, ფარისებრი ჯირკვლის ანტისხეულები Anti-TPO და Anti-TG განსაზღვრავს აუტოიმუნური პროცესების მიმდინარეობას. საგულისხმოა ის, რომ აღნიშნული ანტისხეულები შეიძლება გამოყენებული იყოს სხვადასხვა სახის დაავადებების (კიბოს, რევმატული ართრიტის და ა.შ.) ადრეული დიაგნოსტიკისთვის (Alaedini & Green, 2008), (Rose, 2007). ჰიპო და ჰიპერთირეოზის განსასაზღვრად გამოიყენება პეროქსიდაზას მიმართ ანტისხეულები და ჰიპოფიზის

თირეოტროფული ჰორმონი (TSH), უფრო მეტიც მათი რაოდენობრივი კონცენტრაციის ცვალებადობა იწვევს მრავალ პათოლოგიურ პროცესებს, რომლებიც ხშირ შემთხვევაში შეიმჩნევა ჰიპოთალამუსში (Roos et al. 2010).

ყოველივე ზემოდ თქმულიდან ნათელია, რამდენად მნიშვნელოვანია Anti-TPO დონის განსაზღვრა აუტოიმუნური პათოლოგიის დროს. აღნიშნული ჰორმონის მომატებული კონცენტრაცია იმუნური სისტემის პათოლოგიის მიმანიშნებელია.

D ვიტამინი

1.2.1. D ვიტამინი და აუტოიმუნური დაავადებები

ლიტერატურის მიხედვით ცნობილია, რომ D ვიტამინი (სტეროიდული ჰორმონი) მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ანთებითი პროცესების, ინფექციების, აუტოიმუნური დაავადებების, სიმსივნეების და სხვადასხვა სახის პათოლოგიური მდგომარეობების თავიდან აცილებაში (Kulie et al. 2009). შესაძლებელია D ვიტამინის აქტიური ფორმა - $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ მთავარ როლს ასრულებდეს აუტოიმუნური და ანთებითი პროცესების პათოგენეზში (Altieri et al. 2017), (Khammissa et al. 2018). კვლევებით დასტურდება, რომ D ვიტამინი აფერხებს B - უჯრედების დიფერენციაციას, პროლიფერაციასა და იმუნოგლობულინის გამომუშავებას (Prietl et al. 2013). უფრო მეტიც, დადასტურებულია კავშირი D ვიტამინსა და მარეგულირებელ T- უჯრედებს შორის (Chambers et al. 2011).

D ვიტამინი ძლიერი იმუნომოდულატორია, ის აძლიერებს თანდაყოლილი იმუნიტეტის განვითარებას (D'Aurizio et al. 2015). D ვიტამინი მრავალი გენის რეგულაციას განაპირობებს (Makariou et al. 2011). საინტერესოა ის ფაქტი, რომ D ვიტამინი მონაწილეობს დებულობს Th1, Th2 და Th17 უჯრედების რეგულაციასა და IFN- γ , IL-4, IL-17 სეკრეციაში (Teodora et al. 2002), (Palmer et al. 2011), (Pichler et al. 2002), (Joshi et al. 2011). აქედან გამომდინარე შესაძლებელია ადვილად აიხსნას, თუ რატომ ახდენს D ვიტამინის ნაკლებობა ფარისებრ ჯირკვალში იმუნური პროცესების დარღვევის პროვოცირებას. აქვე უნდა ითქვას ისიც, რომ გრეივისის სინდრომის დროს თირეოტროპული ანტისხეულების რეცეპტორები TRAb იწვევს ჰიპერთირეოზს (Muscogiuri et al. 2014). ვიტამინის დაბალი დოზა დაკავშირებულია TRAb მომატებასთან, რომელიც თავისთავად იმატებს დაავადების დროს (Zhang et al. 2015). აუტოიმუნური თირეოიდიტის მკურნალობის შედეგად, სისხლში ვიტამინის დონის მომატება იწვევს პარალელურად TPOAb და TgAb დონის შემცირებას (De Remigis et al. 2013).

პაციენტებს, რომელთაც აქვთ ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის დიაგნოზი დასმული აღენიშნებათ Th2 უჯრედების სიმრავლე. ისინი წარმოქმნიან ციტოკინს IFN- γ

(Karanikas et al. 2005). Th17 ციტოკინების სეკრეცია იწვევს აუტოიმუნური დაავადებების წარმოქმნას (Peng et al. 2013), (Li et al. 2013). IF- γ და IF-17A მიკრო რნმ ექსპრესია საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის მქონე პაციენტებში შედარებით მაღალია (Qin et al. 2012), (Ito et al. 2006).

D ვიტამინი ორგანული, ცხიმში ხსნადი ნივთიერებაა. ადამიანისთვის განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ვიტამინი-D₃. D ვიტამინი არეგულირებს მინერალების, მაგნიუმის, კალციუმის, თუთიის ფოსფატისა და რკინის შეწოვას ნაწლავებიდან, გავლენას ახდენს ნერვული და იმუნური სისტემის ნორმალურ ფუნქციონირებაზე (Tom & Bart, 2011). D ვიტამინი განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემის ნორმალური განვითარებისა და ფუნქციონირებისთვის (Tom & Bart, 2011).

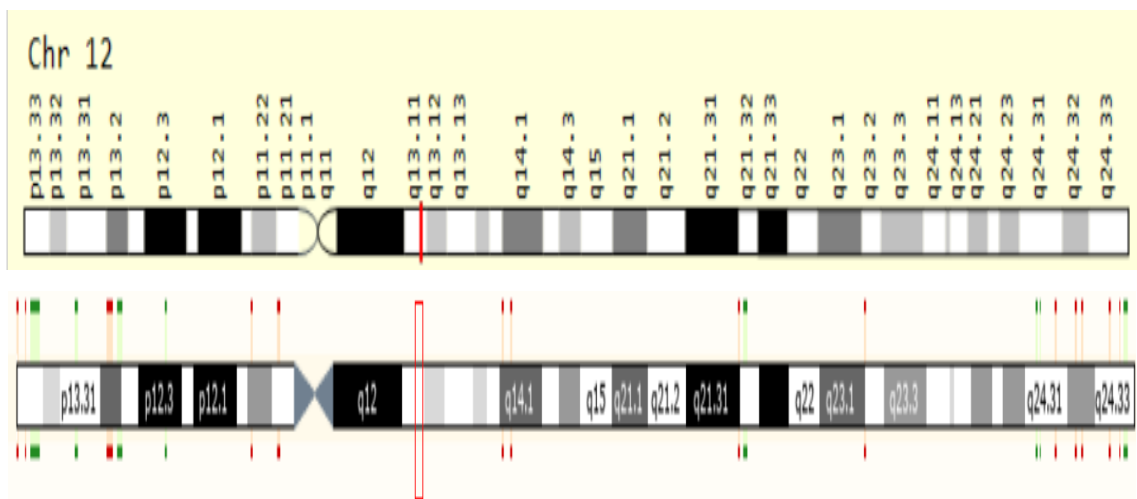
D ვიტამინი წარმოიქმნება კანში (D ვიტამინის 90% ულტრაიისფერი გამოსხივების ზემოქმედების შედეგად სინთეზირდება). D₃ იგივე კალციფეროლი წარმოიქმნება მზის ულტრაიისფერი სხივების ზემოქმედებით. მას ხშირად მზის ვიტამინსაც უწოდებენ, რადგან მისი ძირითადი წყარო მზის ულტრაიისფერი გამოსხივებაა. საჭირო რაოდენობის ვიტამინის წარმოსაქმნელად საკმარისია კვირაში სამჯერ 15 წუთით მზის პირდაპირი სხივების მოქმედება კანზე (კიდურების, ზურგის, სახის არეში, ყოველგვარი დამცავი კრემისა და ტანსაცმლის გარეშე). თუმცა ხანგრძლივად მზის სხივების აბაზანები ზრდის კანის კიბოს წარმოქმნის რისკს, ამიტომაც აუცილებელია ზომიერების დაცვა. საკვების შედეგად მიღებული და მზის სხივებით წარმოქმნილი D ვიტამინი ფუნქციურად არააქტიურია. D ვიტამინის გასააქტიურებლად აუცილებელია ვიტამინის ჰიდროქსილირება, რომელიც ღვიძლსა და თირკმლებში მიმდინარეობს. კანიდან ის გადადის ღვიძლში, სადაც წარმოიქმნება 25-ჰიდროქსილკალციფეროლი, ღვიძლიდან ტრანსპორტირდება თირკმლებში და იძენს იქ ბიოლოგიურ აქტიურობას (Nair et al. 2012). საკვები პროდუქტებიდან ვიტამინს შეიცავს ცხიმოვანი თევზები, როგორცაა ორაგული, სკუმბრია და სარდინი, ასევე რძე, ფორთოხლის წვენი და ზოგიერთი მარცვლეული (Awadh et al. 2021).

D ვიტამინი დაკავშირებული უნდა იყოს გრეივისის დაავადებასა და ჰაშიმოტოს თირეოიდიტთან, რადგან ორივე შემთხვევაში აღინიშნება D ვიტამინის დაბალი

დონე, ხოლო ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების სამკურნალოდ დანიშნულ პრეპარატებთან ერთად D ვიტამინის მიღება ხელს უწყობს განკურნებას, ის თრგუნავს აუტოიმუნურ პროცესებს (Muscogiuri et al. 2015).

დადგენილია, რომ D ვიტამინის ნაკლებობა ხშირად იწვევს აუტოიმუნური დაავადებების განვითარებას. მეტიც, არსებობს ვარაუდი, VD-სა და აუტოიმუნურ დაავადებებს შორის მჭიდრო კავშირის შესახებ (Dankers et al. 2017). ცნობილია, რომ D ვიტამინის რეცეპტორი ლიგანდის ტრანსკრიპციული ფაქტორია. მას შეიცავს ადამიანის თითქმის ყველა იმუნური სისტემის უჯრედები (Mahon et al. 2003).

D ვიტამინის რეცეპტორები აღმოჩენილია ძვლებში, თირკმლებსა და ნაწლავებში, იმუნური სისტემის უჯრედებში, რეპროდუქციული სისტემის, ენდოკრინული სისტემის, კუნთების, ტვინის, კანისა და ღვიძლის უჯრედებში (Verstuyf et al. 2010). ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილის უჯრედებზე განთავსებულია D ვიტამინის რეცეპტორები (მდებარეობს 12q13.11 ქრომოსომაზე), (Szpirer et al. 1991), (Haussler et al. 1997). (სურ.1).



სურათი 1.VDR მდებარეობა.

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=vdr>)

ადამიანში D ვიტამინის რეცეპტორი კოდირებულია VDR გენით. D ვიტამინი თავის აქტიურობას ავლენს VDR-თან დაკავშირების შემდეგ. მხოლოდ ასეთი კავშირის წარმოქმნით უზრუნველყოფს D ვიტამინი იმუნური რეაქციების მიმდინარეობას (Boonstra et al. 2001), (Chen et al. 2007), (Adorini & Penna, 2008).

გამომდინარე მისი ფუნქციებიდან D ვიტამინის დეფიციტი იწვევს ადამიანის ორგანიზმში მთელ რიგ უარყოფით პროცესებს; ზრდასრულებში წონის დარღვევას, სასუნთქი სისტემის ხშირ ინფექციურ დაავადებებს, დეპრესიის განვითარებას, გაფანტულ სკლეროზს, ძვლების და კუნთების დაავადებებს და სხვა პათოლოგიურ პროცესებს. განსაკუთრებით მგრძობიარეა ვიტამინის დეფიციტის მიმართ ძვლოვანი სისტემა პედიატრიულ ასაკში, D ვიტამინის ნაკლებობის შედეგად ვითარდება რაქიტი, ხელს უშლის გენეტიკურად განსაზღვრული სიმადლის რეალიზაციას, მოზრდილებში ოსტეომალაციას, იზრდება ძვლის მოტეხილობის რისკი. სხვადასხვა პოპულაციაში ჩატარებულმა კვლევებმა გამოავლინა D ვიტამინის დეფიციტი (Tang et al. 2018), (Fink et al. 2019), (Häusler et al. 2019). დღეისათვის მსოფლიოში D ვიტამინის დეფიციტი საკმაოდ ხშირ მოვლენას წარმოადგენს (Holick, 2011). მილიარდზე მეტი ადამიანი განიცდის D ვიტამინის დეფიციტს ან ნაკლებობას (Hollick et al. 2008).

ლიტერატურის მიხედვით, VD-ის დონის ცვლილება გარკვეულ კორელაციაშია აუტოიმუნურ დაავადებებთან, მათ შორის ჰაშიმოტოს თირეოიდიტთან და გრეივისის დაავადებასთან. VD-ის კონცენტრაციის შეცვლისას, შესაძლებელია გაიზარდოს ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეების განვითარების რისკის ალბათობაც. ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების, მათ შორის ატოიმუნური თირეოიდიტის დროს D ვიტამინი ორგანიზმზე ახდენს პლეოტროპულ ზემოქმედებას (Plum & Deluca, 2010). შესაძლებელია განვითარდეს სხვადასხვა სახის პათოლოგიები კიბოს, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების, ინფექციების სახით (Fathi et al. 2019). VD ვიტამინსა და ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებებს შორის მჭიდრო კავშირია, თუმცა მექანიზმი ჯერჯერობით შეუსწავლელია (Kim, 2017).

D ვიტამინსა და აუტოიმუნურ დაავადებებს შორის კავშირის დასადგენად არაერთი კვლევა განხორციელდა. მაგალითად; Hypponen და თანაავტორების მიერ ჩატარებულმა კვლევამ, გამოავლინა D ვიტამინსა და აუტოიმუნურ დაავადებებს შორის ასოციაცია, განსაკუთრებით 1-ლი ტიპის შაქრიან დიაბეტთან (Hypponen et al. 2001). D ვიტამინის დაბალი დონე დამახასიათებელია ისეთი დაავადებებისთვისაც, როგორცაა გაფანტული სკლეროზი, წითელი მგლურა, ონკოლოგიური დაავადებები, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები, ინფექციები, და მრავალი სხვა (Zittermann et al.

2005), (Giovannucci et al. 2006), (Shapira et al. 2010). ვიტამინის დეფიციტი არტერიული ჰიპერტენზიისა და თირკმლების ქრონიკული დაავადებების გამომწვევია (Vaidya et al. 2012), (Nakashima et al. 2016).

დასავლეთის ქვეყნებში ავადობისა და სიკვდილიანობის გამომწვევი მიზეზი უმეტესად გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებია (Mensah et al. 2017). პათოლოგიური პროცესის გამომწვევ მიზეზთა შორის ბოლო დროინდელი კვლევებით დასახელდა ჰიპოვიტამინოზი (Norman et al. 2014). მსოფლიო მოსახლეობის თითქმის ყველა ეთნიკურ ჯგუფსა და ყველა ასაკობრივ ჯგუფში ხშირად შეინიშნება D ვიტამინის დაბალი დონე, რაც მოსახლეობის 30-35% შეადგენს (Palacios et al. 2014), (Amrein et al. 2020).

საბერძნეთში აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პაციენტთა 70%-ს აღნიშნებოდა D ვიტამინის დეფიციტი, თუმცა ამავე დროს ჯანმრთელი პოპულაციის 30%-ში დაფიქსირდა ვიტამინის ნაკლებობა. გარდა აღნიშნულისა, დაავადებულთა 85%-ს უფიქსირდებოდათ D ვიტამინის ნაკლებობა და პარალელურად ანტითირეოიდული ანტისხეულების მაღალი დონე (Mazokopakis et al. 2015). კვლევის პროცესში აკვირდებოდნენ D ვიტამინის მიღება ახდენდა თუ არა ზეგავლენას დაავადებაზე. ჰაშიმოტოს თირეოიდიტით დაავადებულ პაციენტებში ოთხი თვის განმავლობაში D ვიტამინის (1200-დან 4000-მდე IU) მიღების შემდეგ, სისხლში მნიშვნელოვნად მცირდებოდა აუტოთირეოიდული ანტისხეულების კონცენტრაცია (Mazokopakis et al. 2015). ამავე დროს, D ვიტამინის კონცენტრაციის მატება სისხლში პრაქტიკულად არანაირ ზეგავლენას არ ახდენდა ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონებზე (Talaie et al. 2018).

ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის დროს ვიტამინის დონე თითქმის ყოველთვის დაქვეითებულია ჯანმრთელ, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (Giovinazzo et al. 2017), (Guleryuz et al. 2016), (Bozkurt et al. 2013), (Mansournia et al. 2014), (Mazokopakis et al. 2014), (Wang et al. 2015). დღეისათვის მსოფლიო მოსახლეობის 1 მილიონს აღნიშნება D ვიტამინის ნაკლებობა ან დეფიციტი (Holick et al. 2007). ის ძალზედ მნიშვნელოვანი ჰორმონია (Rigby et al. 1984).

დღემდე მსოფლიოში ჩატარებული კვლევებით, რომელიც განხორციელდა D ვიტამინსა და ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნურ დაავადებებს შორის კავშირის დასადგენად, მიღებული შედეგები არაერთგავროვანი და განსხვავებულია ქვეყნებისა და რასის მიხედვით. მათი უმრავლესობა ადასტურებს კორელაციას ვიტამინსა და დაავადებას შორის. შედეგები იძლევა სარწმუნო მონაცემებს იმასთან დაკავშირებით რომ D ვიტამინსა და ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებებს შორის მჭიდრო კავშირია (Muscoiuri et al. 2015).

ამდენად, D ვიტამინი ცხიმში ხსნადი ჰორმონია. ვიტამინის ნორმალური დონის არსებობა ადამიანის ორგანიზმში სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანია. D ვიტამინი მასზე დაკისრებული უამრავი ფუნქციებიდან, ასევე ზეგავლენას ახდენს იმუნური სისტემის ფუნქციონირებაზე. ვიტამინის ნორმალური დონე საჭიროა ნებისმიერ ასაკში. მისი დონიდან გადახრა ბუნებრივია სხვადასხვა დაავადებების წარმოქმნის მიზეზი ხდება. სამწუხაროდ, დღეს მსოფლიოში ძალზედ ხშირია D ვიტამინის ნაკლებობა, რაც შესაძლებელია გამოწვეული იყოს სხვადასხვა ფაქტორებით (საკვები პროდუქტებით, გარემო პირობებით, გენეტიკური ფაქტორებით, კვებით და სხვა). D ვიტამინის აქტიურობა ვლინდება მხოლოდ VDR-თან დაკავშირებისას. D ვიტამინის დონის ცვალებადობა უამრავ სხვა დაავადებებთან ერთად ასოცირდება ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნურ დაავადებასთან. ყოველივე ზემოთ თქმულიდან გამომდინარე, ძალზედ მნიშვნელოვანია ვიტამინის დოზების მართვა, რისი უზრუნველყოფაც შესაძლებელია ჯანსაღი კვებითა და ჯანსაღი ცხოვრების წესით.

1.2.2. VDR გენის ერთნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმები და აუტოიმუნური თირეოიდიტი

D ვიტამინის აქტიურობა, როგორც ავლნიშნეთ დაკავშირებულია შესაბამის რეცეპტორთან (VDR), რომელიც აქტიურებს VDR-ზე პასუხისმგებელ გენებს. VDR გენი შეიცავს 11 ეგზონს. არაკოდირებადი ეგზონებია: 1A, 1B და 1C. ინფორმაციას გენის მიერ კოდირებული ცილის შესახებ შეიცავს 8 ეგზონი (2-9). 1B და 1C ეგზონების სპლაისინგის შედეგად წარმოიქმნება მიკრორნმ-ის სამი უნიკალური იზოფორმა. VDR გენის მე-2 და მე-3 ეგზონები მონაწილეობენ დნმ-ის შეკავშირებაში, ხოლო მე-7, მე-8 და მე-9 ეგზონები D ვიტამინთან შეკავშირებაში (Miyamoto et al. 1997). კვლევების მიხედვით, VDR-ის გენის პოლიმორფიზმი ხშირ შემთხვევაში ასოცირდება აუტოიმუნურ დაავადებებთან (Maciejewski et al. 2019).

VDR გენის ზოგიერთ ერთნუკლეოტიდურ პოლიმორფიზმს შეუძლია გავლენა მოახდინოს D ვიტამინის ფუნქციაზე (Fang et al. 2005), (Uitterlinden et al. 2004). სხვადასხვა დაავადებების შემთხვევაში, მაგალითად; რევმატიული ართრიტის, სისტემური წითელი მგლურას, ნაწლავის ანთებითი დაავადებების, შაქრიანი დიაბეტის, გრეივისის დაავადების დროს შესწავლილია ოთხი SNP VDR: TaqI (rs731236), ApaI (rs7975232), FokI (rs2228570, მე-2 ეგზონი) და BsmI (rs1544410) პოლიმორფიზმი (Adorini et al. 2008), (Abd-Allah et al. 2014), (Prietl et al. 2013), (Xia et al. 2016), (Yu et al. 2017).

ბოლო ათწლეულებში მსოფლიოს ჩატარებული კვლევების მიხედვით, D ვიტამინის რეცეპტორის ერთნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმის შესწავლამ აუტოიმუნური დაავადებებით სხვადასხვა პოპულაციაში გამოავლინა განსხვავებული შედეგები. მაგალითად: სერბ და ხორვატიელ პაციენტებში კვლევის შედეგად გამოვლინდა rs2228570-ისა და rs1544410 მნიშვნელოვანი როლი აუტოიმუნურ თირეოიდიტთან დაკავშირებით (Djurovic et al. 2015), (Stefanic et al. 2008). აზიის მოსახლეობის შესწავლით დადგინდა, რომ rs2228570 SNP კორელაციაშია აუტოიმუნურ თირეოიდიტთან (Inoue et al. 2014), (Lin et al. 2006), (Ban et al. 2001), ხოლო ჩინელი პოპულაციის შემთხვევაში არ აღმოჩნდა მსგავსი ასოციაცია (Meng et al.

2015). ირანელი პაციენტების კვლევით ვლინდება სუსტი კავშირი დაავადებასა და rs2228570 VDR შორის (Zarrin et al. 2018).

ევროპის სამ სხვადასხვა პოპულაციაში; გერმანიის, პოლონეთის და სერბეთის მოსახლეობაში ჩატარებული კვლევებით შეისწავლეს VDR 4 (ApaI, TaqI, BsmI და FokI) ერთნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმი. საინტერესოა, რომ გერმანულ, პოლონურ და სერბ პოპულაციებში VDR ApaI (rs7975232) და TaqI (rs731236) არ აღმოჩნდა კორელაციაში აუტოიმუნურ თირეოიდიტთან. BsmI (rs1544410) ასოცირდება პოლონური პოპულაციის შემთხვევაში, ხოლო FokI (rs10735810) ასოცირდება, როგორც გერმანულ ისე პოლონურ პოპულაციაში (Ramos-Lopez et al. 2005). მეცნიერთა სხვა ჯგუფის მიერ პოლონური პოპულაციის შესწავლით VDR არცერთ უბანსა და აუტოიმუნურ თირეოიდიტს შორის არ გამოვლინდა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი კავშირი. მეტნაკლებად მსგავსი შედეგია იტალიაში მცხოვრები ევროპული პოპულაციის კვლევის შემთხვევაშიც (Giovinazzo et al. 2017).

აზიური პოპულაციის მაგალითზე ცნობილი გახდა, რომ VD გენის ოთხი რეცეპტორის; TaqI, ApaI, FokI და BsmI პოლიმორფიზმი გავლენას ახდენს ისეთ დაავადებაზე, როგორც ჰაშიმოტოს თირეოიდიტია. თუმცა მსოფლიოში ჩატარებული სხვა კვლევები ამასთან დაკავშირებით განსხვავებულ შედეგებს იძლევა (Wang et al. 2017). აზიის პოპულაციაში გამოიკვეთა მხოლოდ FokI რეცეპტორის კავშირი ჰაშიმოტოს თირეოიდიტთან, ხოლო TaqI, ApaI და BsmI SNP-ების შემთხვევაში არ გამოვლინდა კორელაცია (Wang, et al. 2017).

BsmI (rs1544410), ApaI (rs7975232) და TaqI (rs731236) SNPs, იმყოფებიან VDR-ის 3' ბოლოსთან ახლოს, ისინი არ ცვლიან კოდირებული ცილის ამინომჟავების თანმიმდევრობას, მაგრამ გავლენას ახდენენ იმ გენების ექსპრესიაზე, რომლებიც პასუხისმგებელი არიან მიკრორნმ სტაბილურობაზე (Jurutka et al. 2001).

Maciejewski et al. პოლონეთის მოსახლეობაში შეისწავლეს D ვიტამინის რეცეპტორის გენის rs2228570 (*FokI*), rs1544410 (*BsmI*), rs7975232 (*ApaI*), rs731236 (*TaqI*) და კიდევ ერთი rs11568820 (*Cdx2*) ერთნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმი. ავტორთა ვარაუდით, *Cdx2* შესაძლებელია დაკავშირებული იყოს აუტოიმუნური თირეოიდიტის განვითარებასთან. თუმცა, კვლევამ ცხადყო, რომ VDR გენის

პოლიმორფიზმი არ ასოცირდება აუტოიმუნური თირეოიდიტის დაავადებასთან. ამდენად, პოლონეთის მოსახლეობაში D ვიტამინი შესაძლოა არ წარმოადგენს მნიშვნელოვან ფაქტორს აუტოიმუნური დაავადების განვითარებისთვის (Maciejewski et al. 2019).

ხორვატიელი და თურქული პოპულაციების შესწავლით კი, გამოიკვეთა კორელაცია ჰაშიმოტოს თირეოიდიტსა და TaqI-ს შორის (Stefanic et al. 2008), (Yazici et al. 2013), (Guleryuz et al. 2016). იტალიელი, სერბიელი, იაპონელი, ჩინელი პოპულაციების შესწავლით მსგავსი კავშირი არ დაფიქსირდა (Inoue et al. 2014), (Djurovic et al. 2015), (Meng et al. 2015), (Giovinazzo, et al. 2016). ApaI პოლიმორფიზმი არ აღმოჩნდა დაავადებასთან კავშირში, მაგრამ BsmI პოლიმორფიზმი დაკავშირებულია დაავადების მაღალ რისკთან (Stefanic et al. 2008).

აუტოიმუნური პათოლოგიების მქონე პაციენტებს დაუფიქსირდათ, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით 25(OH)D დაბალი დონე (Bellastella et al. 2015). ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადებების დროს D ვიტამინის ორი რეცეპტორის BsmI და TaqI პოლიმორფიზმის კვლევისას ადგილი ჰქონდა კორელაციას (Feng et al. 2013), ეს კი იძლევა იმის საფუძველს, რომ ვიფიქროთ ვიტამინსა და დაავადებას შორის ურთიერთდამოკიდებულებაზე.

ამრიგად, VDR (12q.13.11.) გენის ერთნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმი ხშირ შემთხვევაში დაკავშირებულია აუტოიმუნურ დაავადებებთან. მიუხედავად იმისა, რომ VDR გენის rs2228570 (FokI), rs1544410 (BsmI), rs7975232 (ApaI), და rs731236 (TaqI) ერთნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმი შესწავლილია სხვადასხვა პოპულაციის მაგალითზე, შედეგები კონფლიქტურია (Maciejewski et. al. 2019). შესაბამისად D ვიტამინის პოლიმორფიზმი აუტოიმუნური თირეოიდიტის დროს, საჭიროებს დამატებით შესწავლას.

სხვადასხვა მეცნიერთა მიერ ჩატარებული კვლევების შედეგები D ვიტამინსა და აუტოიმუნურ თირეოიდიტს შორის კორელაციის დასადგენად, როგორც ვხედავთ განსხვავებული და არაერთვაროვანია, რაც შესაძლებელია სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფებში გარემო პირობებით ან გენეტიკური ფაქტორებით იყოს გამოწვეული.

1.2.3. VDR FokI (rs2228570) გენის ერთნუკლეოტიდური

პოლიმორფიზმი და აუტოიმუნური თირეოიდიტი

VDR გენის FokI (rs2228570) უნდა იმყოფებოდეს აუტოიმუნურ თირეოიდიტთან კავშირში. მისი პოლიმორფიზმი იწვევს შეცვლილი ცილის წარმოქმნას (Whitfield et al. 2001), (Kanan et al. 2000), (Jurutka et al. 2000). პოლიმორფიზმის შედეგად შესაძლებელია წარმოიქმნას ორი სტრუქტურულად განსხვავებული ცილა; მოკლე F-VDR და გრძელი f-VDR ცილის მოლეკულები. FF (CC) გენოტიპის მქონე ინდივიდები იმყოფებიან იმუნური დაავადებების განვითარების მაღალი რისკ-ფაქტორის ქვეშ, ვიდრე ff (TT) გენოტიპის მქონე პოპულაცია (Colin et al. 2000), (Saijo et al.1991).

FokI პოლიმორფიზმსა და ჰაშიმოტოს თირეოიდიტს შორის კორელაციის დასადგენად ჩატარდა სხვადასხვა სახის გამოკვლევა, რომელთაგან უმრავლესობამ გამოავლინა კავშირი დაავადებასა და პოლიმორფიზმს შორის (Meng et al. 2015), (Guleryuz et al. 2016). კვლევებით დგინდება, რომ F-ალელის მქონე ინდივიდები იმყოფებიან ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის განვითარების მაღალი რისკის ქვეშ. სხვადასხვა ეთნიკურ პოპულაციაშიც ამ მხრივ განსხვავებული მონაცემებია, მაგალითად, აზიელებში FF-ის (CC) მქონე პოპულაცია გამოირჩევა ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის მიმართ მაღალი რისკით, რასაც ვერ ვიტყვით კავკასიელებზე. ასეთი განსხვავებული შედეგები შესაძლებელია გამოწვეული იყოს გენეტიკური ფაქტორებით, ცხოვრების წესითა და გარემო პირობების ზეგავლენით (როგორცაა მზის სხივების ზემოქმედება, დიეტა...), (Wang et al. 2017). ერაყის პოპულაციაში ჰაშიმოტოს თირეოიდიტით დაავადებულ პაციენტებში გამოვლინდა fokI და TaqI SNP კავშირი. კვლევის თანახმად, FokI FF (CC) და TT გენოტიპის მქონე პოპულაცია მიდრეკილია დაავადების მიმართ (Majid et al.2020).

Wang et al. მიერ ჩატარებული კვლევის საფუძველზე დადგინდა, რომ VDR FokI F-ალელი ხშირ შემთხვევაში იწვევს აუტოიმუნური თირეოიდიტის განვითარებას, ჰომოზიგოტურ და ჰეტეროზიგოტურ გენოტიპებთან შედარებით (Wang et al. 2015).

ტაივანის ჩინელ პოპულაციაში, დაავადებულ პაციენტებში შეისწავლიდნენ VDR FokI CC გენოტიპის სიხშირეს C ალელის პოლიმორფიზმის საშუალებით, კვლევამ

დადასტურა, რომ VDR FokI T/C შესაძლებელია გრეისის დაავადების გენეტიკურ ბიომარკერად იყოს გამოყენებული (Chen et al. 2007).

აღსანიშნავია, რომ VDR გენები დაკავშირებულია სხვადასხვა სახის დაავადებებთან, ის ზრდის პანკრეასისა და მსხვილი ნაწლავის კიბოს წარმოქმნის რისკს (Nakashidze et al. 2020), (Nakashidze et al. 2019), (Nakashidze et al. 2022). დადგენილია, რომ FokI პოლიმორფიზმი კორელაციაშია პროსტატის, საკვერცხისა და კანის კიბოსთან. FokI T/T გენოტიპი ასევე დაკავშირებულია თავისა და კისრის კიბოს წარმოქმნის რისკთან (Hama et al. 2011).

ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კიბოსა და VDR FokI გენების პოლიმორფიზმს შორის კავშირის დასადგენად გამოიკვლიეს თურქული პოპულაციის დაავადებული და ჯანმრთელი ჯგუფები. კვლევის შედეგად, VDR FokI პოლიმორფიზმი მაღალი მაჩვენებლით დაფიქსირდა დაავადებულ პაციენტებში. FokI CT/TT და TT გენოტიპის მატარებელი პაციენტები CC გენოტიპის მქონე პაციენტებთან შედარებით გამოირჩეოდნენ დაავადების მიმართ მაღალი მიდრეკილებით, მათ ასევე აღენიშნებოდათ ფარისებრი ჯირკვლის ინვაზიები. უფრო მეტიც, იყო მოლოდინი სიმსივნის მე-3 და მე-4 სტადიის ჩამოყალიბებისა. ასევე შეამჩნიეს, რომ 10 მმ სიმსივნის მქონე პაციენტებს TT გენოტიპი ჰქონდათ. კვლევის შედეგის საფუძველზე შესაძლებელია VDR FokI გენის სიმსივნის ბიომარკერად გამოყენება (Beysel et al. 2018).

ამრიგად, VDR-ის FokI (rs2228570) ერთნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმი გენის მიერ კოდირებული შესაბამისი ცილის შეცვლას იწვევს. აუტომუნურ თირეოიდიტსა და FokI (rs2228570) ერთნუკლეოტიდურ პოლიმორფიზმს შორის კორელაციის დასადგენად არაერთი კვლევა განხორციელდა მსოფლიოში. კვლევების უმრავლესობამ გამოავლინა დაავადებასა და პოლიმორფიზმს შორის ასოციაცია. თუმცა გენოტიპებისა და ალელების მიხედვით სხვადასხვა პოპულაციაში დაავადების მიმართ მიდრეკილება განსხვავებულია. პოლიმორფიზმი ასევე დაკავშირებულია სხვა დაავადებებთანაც.

ექსპერიმენტული ნაწილი

თავი II. 2.1. კვლევის მასალა და მეთოდიკა

საკვლევი მასალა. ჩვენს მიერ საკვლევ მასალად გამოყენებული იქნა, ჯანმრთელი და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებული პაციენტების ვენური სისხლი. ჯანმრთელი პოპულაციის წარმომადგენლებს ფარისებრი ჯირკვლის არანაირი პათოლოგია არ აღენიშნებოდათ. მასალას გვაწვდიდა კლინიკა „ჰელსი“ თოთოეული პაციენტის ინფორმირებისა და თანხმობის საფუძველზე. საკვლევ მასალას ვაგროვებდით 2017 წლიდან 2022 წლამდე დროის შუალედში. საკვლევი მასალის რაოდენობა შეადგენდა 555 პაციენტის ნიმუშს. აქედან კვლევის პირველ ეტაპზე, იმუნოფერმენტული კვლევისას გამოყენებული იქნა 405 პაციენტის ნიმუში (246 ჯანმრთელი ჯგუფი, 159 დაავადებული ჯგუფი), ხოლო კვლევის მეორე ეტაპზე, გენეტიკური კვლევისას გამოყენებული იქნა 150 პაციენტის ნიმუში (75 ჯანმრთელი ჯგუფი, 75 დაავადებული ჯგუფი).

იმუნოფერმენტული ანალიზის მეთოდი. აუტოიმუნური თირეოიდიტის დიაგნოზის დასასმელად ხდებოდა სისხლში თირეოპეროქსიდაზას მიმართ ანტისხეულების დონის განსაზღვრა და ექოსქოპიური გამოკვლევის ჩატარება. Anti-TPO, TSH და D ვიტამინის შესწავლა ხდებოდა ELISA მეთოდის გამოყენებით. სწორი დიაგნოზის დასასმელად აუცილებელია დილის საათებში, უზმოზე ვენური სისხლის აღება. ტესტირებამდე თამბაქოს, ალკოჰოლის, საკვების მიღება მნიშვნელოვან ზეგავლენას ახდენს შედეგებზე. შესაბამისად ყველა წესის მკაცრი დაცვით ხდებოდა სისხლის ნიმუშის აღება.

გენეტიკური კვლევა - განხორციელდა ბსუ-ს მიზნობრივი სამეცნიერო-კვლევითი პროექტის: „VDR FokI (rs2228570) გენის პოლიმორფიზმის შესწავლა აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პაციენტებში აჭარის პოპულაციის მაგალითზე“ გრანტის საფუძველზე (2020.13.02. ბსუ აკადემიური საბჭოს დადგენილება №06-01/08).

დნმ-ის ექსტრაქციის მეთოდი. მიზნებიდან და ამოცანებიდან გამომდინარე, D ვიტამინის რეცეპტორის (VDR) FokI (rs2228570)-ის მოლეკულურ-გენეტიკური

შესწავლისათვის, დნმ-ს გამოსაყოფად გამოყენებული იყო სპეციალური ნაკრები (ბუფერები (BB, Wash Buffer 1, Wash Buffer 2, Elution Buffer), ეთანოლი, პროტეინკინაზა-k, წყალი). მეთოდის არსი მდგომარეობს სუფთა დნმ-ს გამოყოფაში.

პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია (PCR). პჯრ რეაქციის არსი მდგომარეობს საკვლევი დნმ-ს კონკრეტული უბნის, ლოკუსის ამფლიფიკაციაზე. პროცესი მიმდინარეობს Taq-პოლიმერაზას (ფერმენტი) საშუალებით. პოლიმერიზაციის ჯაჭვური რეაქციის დროს მრავალჯერ მრავლდება დაახლოებით 3000-მდე ნუკლეოტიდური წყვილის შემცველი დნმ-ის მონაკვეთები.

პჯრ-ის წარმართვისათვის აუცილებელია:

ა) საკვლევი დნმ, რომელიც შეიცავს იმ უბანს, რომლის ამპლიფიკაციაც უნდა მოხდეს;

ბ) ფერმენტი Taq-პოლიმერაზა, რომელიც გამოყოფილი იქნა *Thermus aquaticus* ბაქტერიიდან. ფერმენტი Taq-პოლიმერაზა დნმ-პოლიმერაზას ანალოგს წარმოადგენს. *Thermus aquaticus* ბაქტერია გავრცელებულია დედამიწის ისეთ ადგილებში, სადაც მაღალი ტემპერატურა ფიქსირდება, როგორც არის მაგალითად გეიზერები, სადაც ტემპერატურა 60 °C-ია;

გ) ფერმენტ Taq-პოლიმერაზას აქტიურობისთვის აუცილებელია Mg²⁺ იონების არსებობა;

დ) ნუკლეოტიდების ნარევი, რომლებიც პჯრ-ის დროს სინთეზირებული დნმ-ს ფრაგმენტების საშენ მასალას წარმოადგენს;

ე) პოლიმერიზაციის ჯაჭვური რეაქციისათვის აუცილებელია ბუფერის არსებობა, რომელიც პროცესისათვის ხელსაყრელი პირობების შემქმნელია;

ვ) პრაიმერი/პრაიმერები, რომლებიც შესასწავლი დნმ-ს უბნის იდენტიფიკაცია. პრაიმერები ხელოვნურად სინთეზირებული ოლიგონუკლეოტიდებს წარმოადგენს, რომელთა სიგრძე ძალიან მოკლეა და დაახლოებით 14-დან 35 ნუკლეოტიდურ წყვილს შეიძლება შეიცავდეს;

ზ) ხელსაწყო-ამფლიფიკატორი, რომელიც განაპირობებს ტემპერატურული რეჟიმის დაცვას გაციებისა და გაცხელების საფუძველზე. საბოლოოდ კი

პოლიმერიზაციის ჯაჭვური რეაქციის შედეგად მიიღება საკვლევი დნმ-ს მრავალჯერ კოპირებული უბნები.

პროცესი რამდენიმე ეტაპად მიმდინარეობს. ის მოიცავს დნმ-ს დენატურაციას, ანელინგსა და ელონგაციას. დენატურაციის შედეგად ხდება დნმ-ს ორჯაჭვიანი სპირალის დაშლა, რის შედეგადაც დნმ-ს ორი განცალკავებული ჯაჭვი მიიღება. შემდეგ, ციკლი გადადის ანელინგის სტადიაზე, რომლის დროსაც ხდება პრაიმერების დაკავშირება დნმ-ს თითოეულ ჯაჭვის შესაბამის უბანთან კომპლემენტარობის პრინციპის საფუძველზე. ბოლო ელონგაციის ეტაპია, რომლის დროსაც ხდება დნმ-ს ჯაჭვის დაგრძელება 5' ბოლოდან 3' მიმართულებით.

ჩვენს მიერ ჩატარებული გენეტიკური კვლევის, PCR-ის რეაქციისთვის გამოყენებული იქნა საჭირო მასტერ-მიქსის კომპონენტები (PCR Master Mix as 2X-preMix, Geneon). კერძოდ, ხელოვნურად სინთეზირებული ოლიგონუკლეოტიდები, ფერმენტი Taq-პოლიმერაზა, დეზოქსინუკლეოტიდები, Mg⁺²-ს იონები და პრაიმერები. (პრაიმერების წყვილი, Forward, 5'-CTGGCACTGACTCTGGCTCT 3' Reverse, 5'-GGGCTCACCTGAAGAAGCCT '3). ყველა ზემოთ დასახელებული კომპონენტების არსებობის შემთხვევაში, იქმნება PCR რეაქციის წარმართვისათვის ხელსაყრელი პირობები, რომლის საშუალებითაც შესაძლებელია დნმ-ს ამპლიფიკაცია. ამასთანავე აუცილებელია PCR-ის წარმართვისთვის შესაბამისი ტემპერატურული რეჟიმის შერჩევა: 1. დენატურაციის 5°C 5 წუთი; 2. გამოწვის (ანელინგი) 65.8°C 30 წამი; 3. ელონგაცია 72°C 5 წუთი; პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის დასრულების შემდეგ, ვახდენდით მიღებული დნმ-ას ელექტროფორეზს. PCR-ის რეაქციისთვის ციკლების რაოდენობა შეადგენდა 40.

მიღებული დნმ-ების რესტრიქციული რეაქცია FoKI რესტრიქტაზით. ამპლიფიცირებული დნმ-ას ნიმუშებს ემატებოდა რესტრიქციული ფერმენტი შესაბამისი პროტოკოლის მიხედვით. გამოიყენებოდა გენომური დნმ-1μg; 10X NEBuffer-5μl; რესტრიქციული ფერმენტი FokI-1μl .

(<https://international.neb.com/products/r0109-foki#Protocols,%20Manuals%20&%20Usage>).

რესტრიქციული ფერმენტის გაჭრის ადგილს წარმოადგენდა GGATG(9/13) თანმიმდევრობა.

მიღებული დაჭრილი დნმ-ების ელექტროფორეზი. ელექტროფორეზის მიმდინარეობისას დნმ-ის ფრაგმენტების გამოვლენას ვახდენდით აგაროზას გელში (2%) ეთიდიუმ ბრომიდის საშუალებით. ელექტროფორეზს ვიყენებდით, როგორც ამფლიფიკაციის შემდეგ, ისე რესტრიქციული რეაქციის შემდეგაც საბოლოო ანალიზისთვის. აგაროზას გელის მოსამზადებლად გამოიყენებოდა აგაროზა, ეთიდიუმბრომიდი და TBE ბუფერი. პროცესის ხანგრძლივობა 25-30 წუთს შეადგენდა. გელზე მიღებული შედეგების ანალიზი ხდებოდა ტრანსილუმინატორის საშუალებით. კერძოდ, დაუჭრელი ფრაგმენტები დომინანტური ჰომოზიგოტური TT გენოტიპის სახით, მთლიანად დაჭრილი რეცესიული ჰომოზიგოტური CC გენოტიპისა და ნაწილობრივ დაჭრილი ჰეტეროზიგოტული CT გენოტიპის სახით.

გენეტიკური შედეგების და კლინიკური მონაცემების ბიოსტატისტიკური ანალიზი. ალელებისა და გენოტიპების განსაზღვრის მიზნით გამოყენებული იყო შესაბამისი ფიშერის/ხი-კვადრატ ტესტი, კლინიკო-ლაბორატორიული მახასიათებლების შესასწავლად t-test, აღწერითი სტატისტიკა (Graphed Prisma 8) პროგრამის გამოყენებით ($P < 0.05$).

თავი III. კვლევის შედეგების ანალიზი

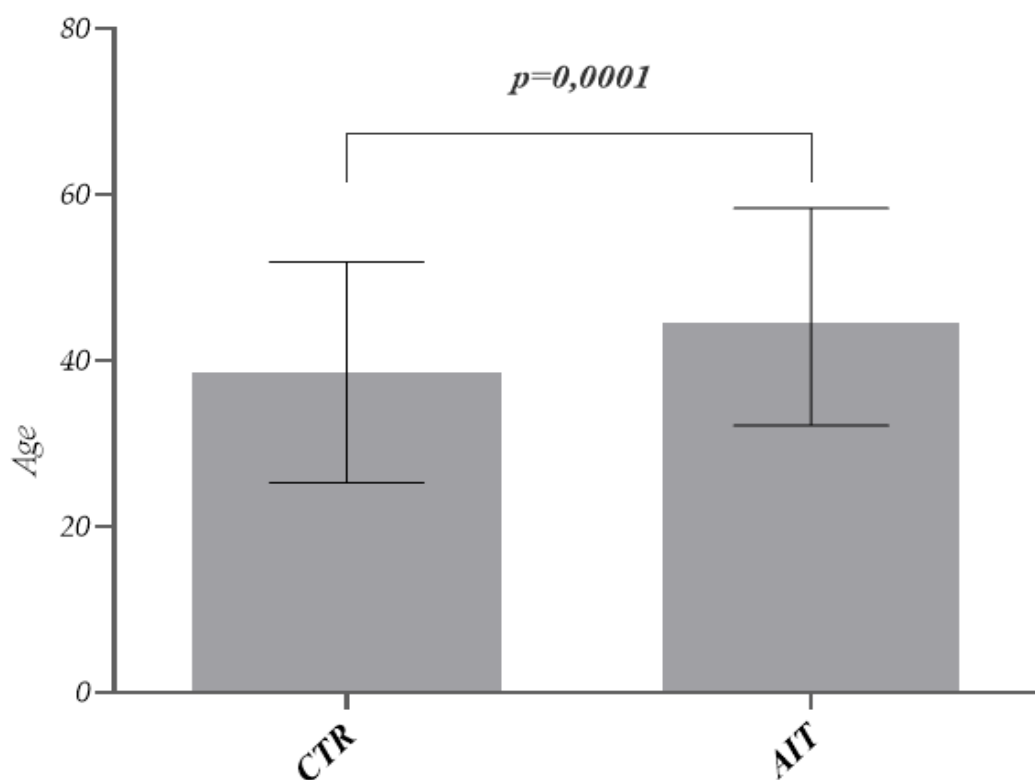
3.1. აუტოიმუნური თირეოიდიტის დროს ჰორმონების დონის შესწავლა სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფში აჭარის პოპულაციის მაგალითზე

კვლევის პირველ ეტაპზე, შევისწავლეთ სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფში ჰიპოფიზის თირეოტროპული ჰორმონის, ფარისებრი ჯირკვლის მიერ წარმოქმნილი თავისუფალი თიროქსინისა და თირეოპეროქსიდაზას მიმართ ანტისხეულების კონცენტრაციები. აღსანიშნავია, რომ ლაბორატორიული კვლევის პროცესში ჩვენს მიერ გამოყენებული რეაქტივების მიხედვით ჰიპოფიზის თირეოტროპული ჰორმონის (TSH) კონცენტრაცია ნორმის ფარგლებში მერყეობს 0,3-4,5 IU/ml, თავისუფალი თიროქსინის კონცენტრაცია (FT4) 0,8-2,0 ng/l, თირეოპეროქსიდაზას მიმართ ანტისხეულების კონცენტრაცია კი (Anti-TPO) < 30 IU/ml.

ჩვენს მიერ მთლიანობაში შესწავლილი იქნა 420 პაციენტი. კერძოდ, 420-დან 246 საკონტროლო, ხოლო 174 აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებული პოპულაციის შემთხვევაში. საკონტროლო ჯგუფს შეადგენდა მხოლოდ ქალები, ხოლო დაავადებული პაციენტების ჯგუფი წარმოდგენილი იყო ორივე სქესით (174-დან 159 ქალი, ხოლო 15 მამაკაცი). სტატისტიკური დამუშავების პროცესში განხორციელდა 405 ნიმუშის ანალიზი, რომელთაგან 246 მოდიოდა ჯანმრთელ და 159 აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებული ქალების პოპულაციაზე. შესაბამისად, კვლევის შედეგების გაანალიზების დროს გამოირიცხა მამაკაცები. გამოკვლეული პოპულაციის ასაკი შეადგენდა 18-დან 81 წლამდე ასაკობრივ პერიოდს. საკონტროლო ჯგუფის საშუალო ასაკი იყო $41,61 \pm 27,67$, ხოლო აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებული პაციენტების საშუალო ასაკი კი $46,30 \pm 29,71$ (ცხრილი 1: დიაგრამა 1.).

Anti-TPO დონის შესწავლა საკონტროლო და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში

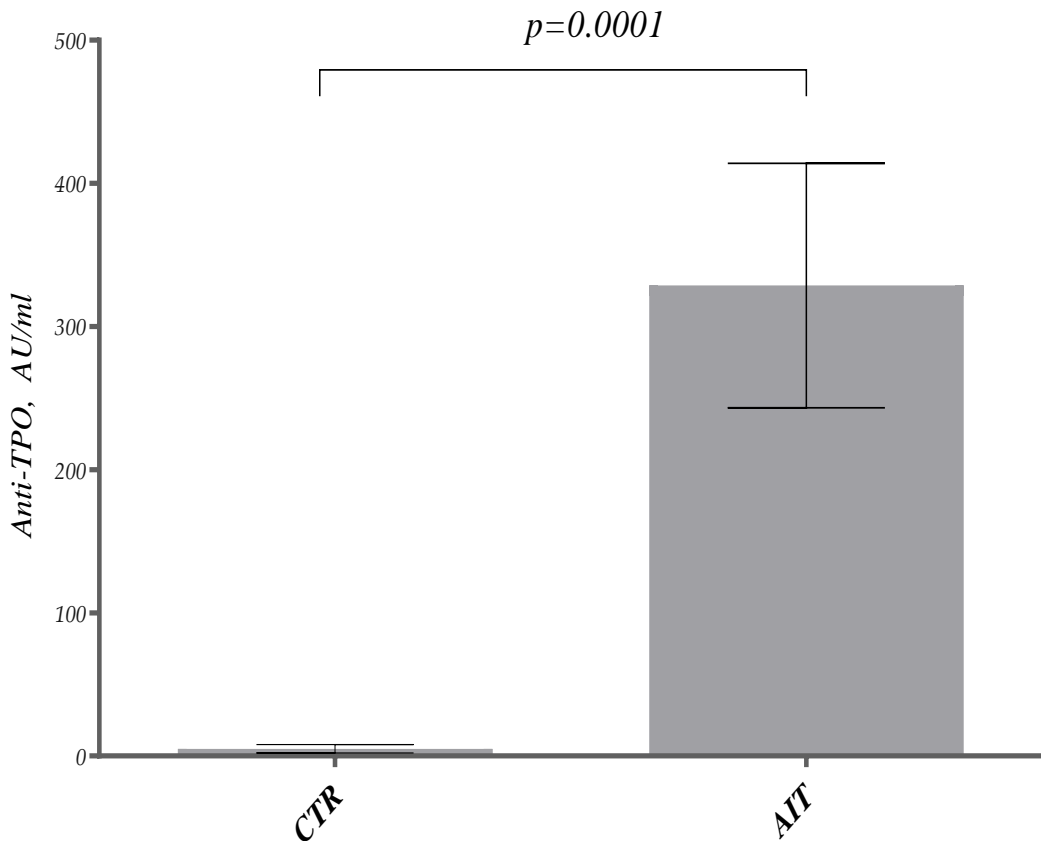
საკვლევი პოპულაცია	ნიმუში რაოდენობა (n)	%	ასაკი (M±SD)	Anti-TPO IU/ml,
საკონტროლო ჯგუფი	n=246	60,74%	41,61±27,67	4,988±2,856
აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებული ჯგუფი	n=159	39,26%	46,30±29,71	332,58±86,45
			P<0.0001	P<0.0001



დიაგრამა 1. საკონტროლო და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებული პოპულაციის ასაკის შესწავლა

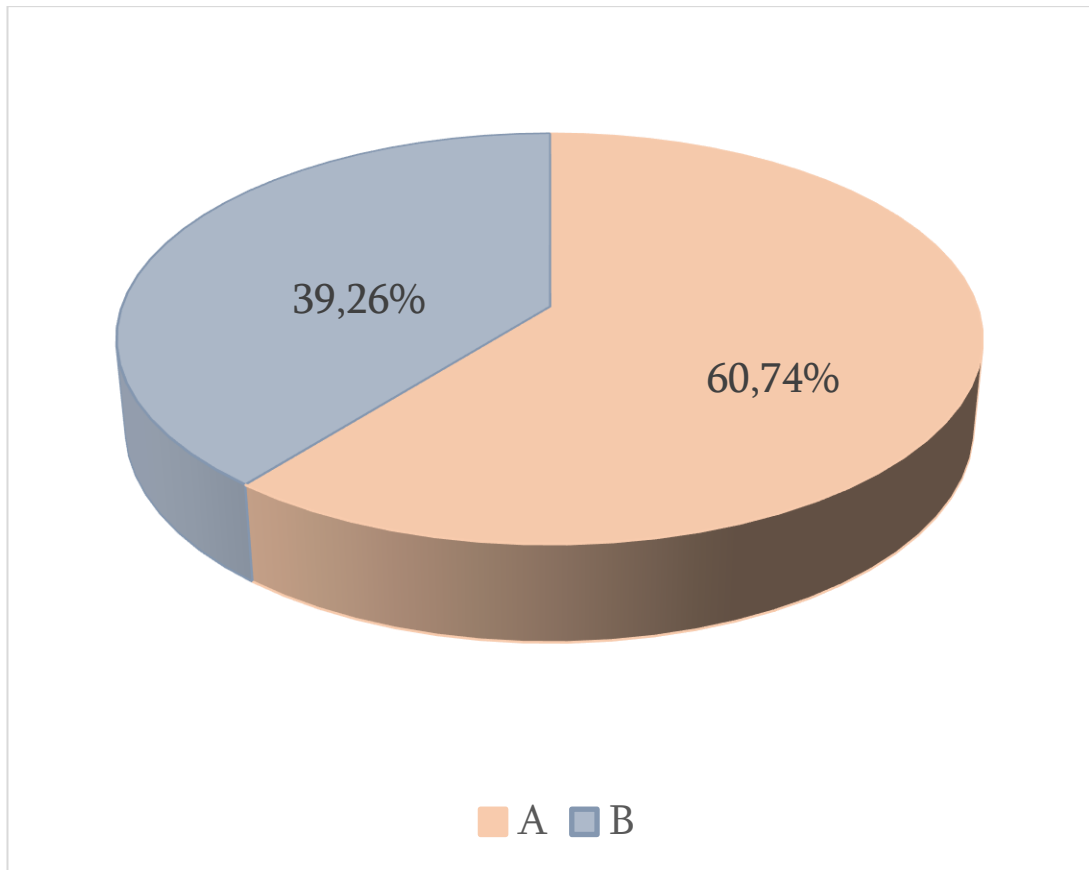
CTR- საკონტროლო ჯგუფი; AIT- აუტოიმუნური თირეოიდიტი.

თირეოპეროქსიდაზას მიმართ ანტისხეულების (Anti-TPO) გავრცელების თავისებურების შესწავლამ მთლიან პოპულაციაში (18-დან 81 წლამდე ასაკის ქალები) გამოავლინა თირეოპეროქსიდაზას მიმართ ანტისხეულების ~65,7-ჯერ უფრო მაღალი დონე დაავადებულ პოპულაციაში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით $p<0.0001$ (ცხრილი1; დიაგრამა 2.).



დიაგრამა 2. Anti-TPO დონის შესწავლა საკონტროლო და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში
CTR- საკონტროლო ჯგუფი; **AIT-** აუტოიმუნური თირეოიდიტი.

ჩვენს მიერ შესწავლილი, ჯანმრთელი და დაავადებული პოპულაციების (n=405) შედარების შედეგად 39,26%-ით გამოვლინდა აუტოიმუნური თირეოიდიტის გავრცელება (დიაგრამა 3.).



დიაგრამა 3. აჭარის პოპულაციაში აუტოიმუნური თირეოიდიტის გავრცელება საერთო პოპულაციის მიხედვით (n=405)

A-საკონტოლო ჯგუფი; **B** -აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებული ჯგუფი.

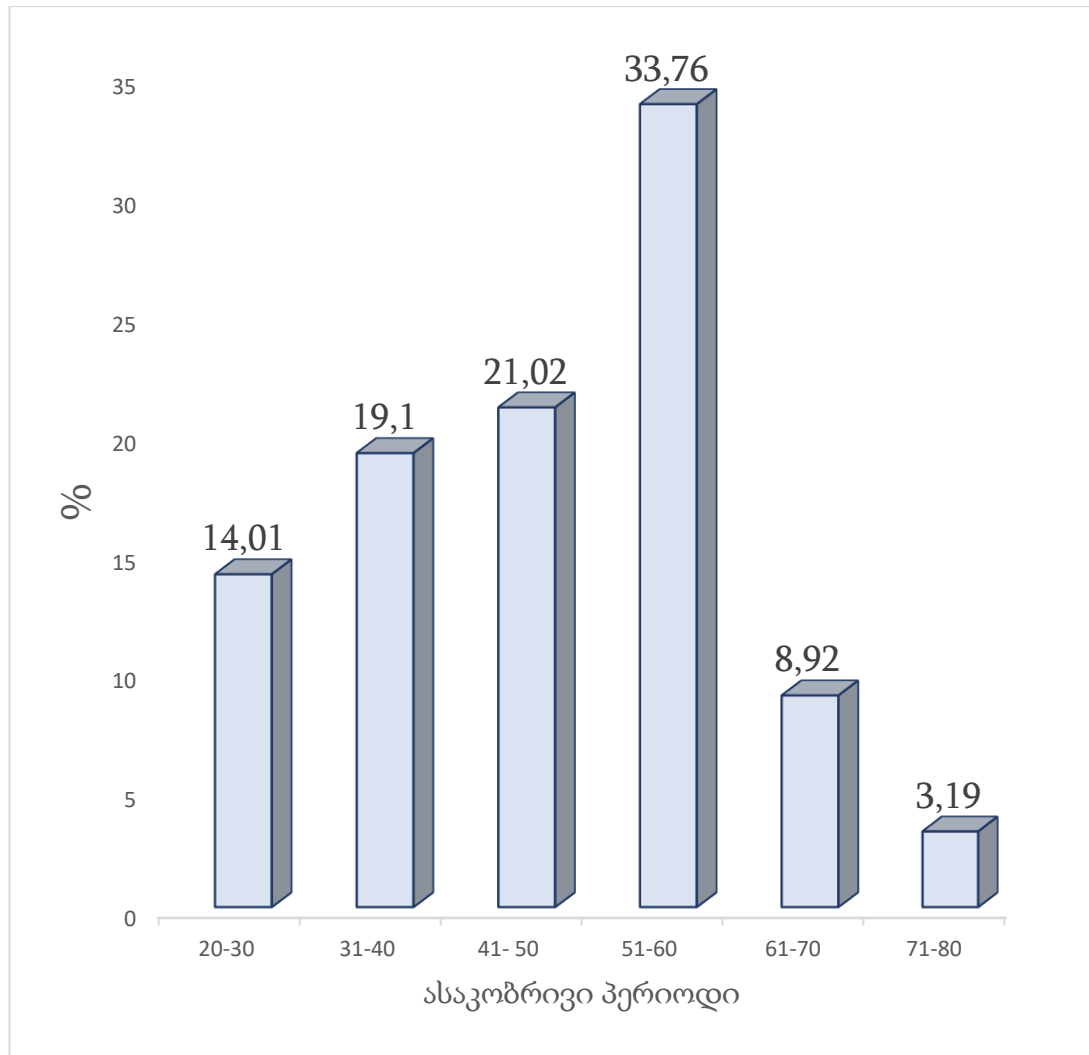
კვლევის შემდეგ ეტაპზე მოვახდინეთ შესწავლილი პოპულაციის დაყოფა სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფებად. აღსანიშნავია, რომ ამ შემთხვევაში საკვლევი ნიმუშების რაოდენობა შეადგენდა 378-ს. საკვლევი პოპულაცია დაყოფილი იქნა შემდეგ ჯგუფებად: 20-დან 30 წლამდე ასაკობრივი პერიოდი, 31-დან 40 წლამდე ასაკობრივი პერიოდი, 41-დან 50 წლამდე ასაკობრივი პერიოდი, 51-დან 60 წლამდე ასაკობრივი პერიოდი, 61-დან 70 წლამდე ასაკობრივი პერიოდი და 71-დან 80 წლამდე ასაკობრივი პერიოდი. შესაბამისად, 18 წლის, 19 წლის და 81 წლის ასაკის მქონე პაციენტები გამოირიცხა სტატისტიკური ანალიზიდან (სულ 25 საკვლევი ნიმუში). მოცემულ ასაკობრივ ჯგუფებში კვლევის ძირითად მიზანს წარმოადგენდა, როგორც აუტოიმუნური თირეოიდიტის გავრცელების პროცენტული მაჩვენებლის განსაზღვრა, ისე თირეოპეროქსიდაზას მიმართ ანტისხეულების (Anti-TPO),

ფარისებრი ჯირკვლის მიერ წარმოქმნილი ჰორმონის - თავისუფალი თიროქსინისა (FT4) და ჰიპოფიზის თირეოტროპული ჰორმონის (TSH) კონცენტრაციების შედარებითი ანალიზი სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფში.

კვლევის მიხედვით, აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებული სხვადასხვა ასაკობრივი ჯგუფის ერთმანეთთან შედარებამ აჩვენა, რომ აჭარის პოპულაციაში 51-დან 60 წლამდე ასაკობრივ პერიოდში ყველაზე მაღალია დაავადების გავრცელება. კერძოდ, ამ ასაკში 2,4-ჯერ უფრო მაღალია აუტოიმუნური თირეოიდიტის გავრცელება ვიდრე 20-დან 31 წლამდე ასაკობრივ პერიოდში. 31-დან 40 წლამდე ასაკობრივ პერიოდთან შედარებით 1,8-ჯერ, 41-დან 50 წლამდე ასაკობრივ პერიოდთან შედარებით 2,1-ჯერ, 61-დან 70 წლამდე ასაკობრივ პერიოდთან შედარებით 4,1-ჯერ, ხოლო 11,6-ჯერ მაღალია დაავადების გავრცელება 71-დან 80 წლამდე ასაკობრივ პერიოდთან შედარებით.

აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში ასაკის მიხედვით დაავადების პროცენტული გავრცელება განსხვავებულია: კერძოდ, 20-დან 30 წლამდე ასაკობრივ პერიოდში 14,01%, 31-დან 40 წლამდე ასაკობრივ პერიოდში 19,10%, 41-დან 50 წლამდე ასაკობრივ პერიოდში 21,02%, 51-დან 60 წლამდე ასაკობრივ პერიოდში 33,76%, 61-დან 70 წლამდე ასაკობრივ პერიოდში 8.92%, ხოლო 71-დან 80 წლამდე ასაკობრივ პერიოდში 3.19%.

ამრიგად, ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევის შედეგად აჭარის აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში 51-60 წლამდე ასაკობრივი პერიოდი გამოიკვეთა დაავადების ხშირი გავრცელებით სხვა ასაკობრივ ჯგუფებთან შედარებით (დიაგრამა 4; ცხრილი 2; ცხრილი 3.).



დიაგრამა 4. სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფებში აუტოიმუნური თირეოიდიტის გავრცელება აჭარის პოპულაციაში

სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფში საკონტროლო და დაავადებული პაციენტების ერთმანეთთან შედარებით, თირეოპეროქსიდაზას მიმართ ანტისხეულების (Anti-TPO) მაღალი კონცენტრაცია გამოვლინდა დაავადებული პოპულაციის შემთხვევაში ყველა ასაკობრივ ჯგუფში. აღნიშნული ანტისხეულები განსაკუთრებით დაბალი კონცენტრაციით დაფიქსირდა 51-დან 60 წლამდე ასაკობრივ პერიოდში და ყველაზე მაღალი კონცენტრაციით 41-დან 50 წლამდე ასაკობრივ პერიოდში (ცხრილი 2; ცხრილი 3.).

თირეოპეროქსიდაზას მიმართ ანტისხეულების (Anti-TPO) კონცენტრაციის მიხედვით აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებული პაციენტების სხვადასხვა

ასაკობრივი ჯგუფის შედარებისას, კერძოდ 31-დან 40 წლამდე და 51-დან 60 წლამდე ასაკობრივ პერიოდში ($p=0,0410$), 41-დან 50 წლამდე და 51-დან 60 წლამდე ასაკობრივ პერიოდში ($p=0,0358$) გამოვლინდა განსხვავება (დიაგრამა 5). მთლიანობაში, Anti-TPO-ს კონცენტრაცია საკონტროლო პოპულაციის ყველა ასაკობრივ ჯგუფში დაბალი აღმოჩნდა აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებული ჯგუფებისაგან განსხვავებით.

ცხრილი 2.

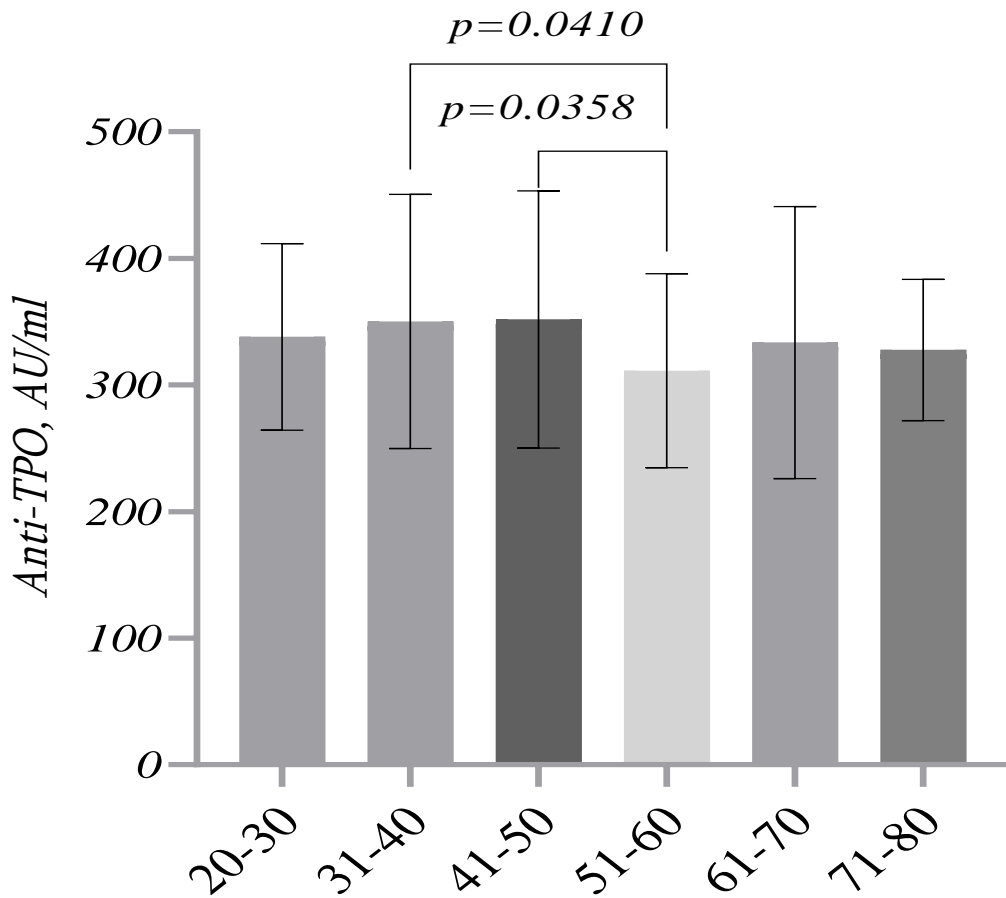
სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფებში Anti-TPO დონე აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფებში

ასაკი	ჯგუფი 1. (n=157) დაავადებული პოპულაცია		
	n (%)	ასაკი M±SD	Anti-TPO IU/ml
20-30	22 (14,01)	26,23±3,011	334,7±104,8
31-40	30 (19,10)	36,03±2,758	338,1±73,63
41-50	33 (21,02)	44,52±3,743	350,2±100,4
51-60	53 (33,76)	53,91±2,444	311,3±76,73
61-70	14 (8,92)	63,93±3,198	333,6±107,4
71-80	5 (3,19)	72,40±1,949	327,6±55,76
$p < 0,0001$			

ცხრილი 3.

სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფებში Anti-TPO დონე საკონტროლო პოპულაციაში

ასაკი	ჯგუფი 2. (n=221) ჯანმრთელი პოპულაცია		
	n (%)	ასაკი M±SD	Anti-TPO IU/ml
20-30	70 (31,67)	25,74±3,304	5,487±3,205
31-40	78 (35,29)	35,44±2,813	5,026±3,106
41-50	25 (11,31)	46,40±3,797	5,108±2,705
51-60	28 (12,68)	53,46±3,995	4,233±2,945
61-70	15 (6,79)	63,80±2,274	5,031±2,624
71-80	5 (2,26)	75,20±3,271	5,044±2,731
$p < 0,0001$			



დიაგრამა 5. Anti-TPO დონის შესწავლა აუტოიმუნური თირეოიდიტით დავადებულ სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფში

ამრიგად, ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევების თანახმად, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ აუტოიმუნური თირეოიდიტი აჭარის პოპულაციაში გავრცელებულია ფაქტიურად ყველა ასაკობრივ ჯგუფში.

3.2. აუტოიმუნური თირეოიდიტი პედიატრიულ ასაკში

აუტოიმუნური თირეოიდიტის შემთხვევები ხშირია ბავშვებშიც. ჩვენს მიერ გამოკვლეული იქნა მდებრობითი სქესის 22 პაციენტი, აქედან 12 (ასაკი - 12 ± 4.5) იყო საკონტროლო ჯგუფის წარმომადგენელი, 10 (ასაკი- $15 \pm 1,7$) კი დაავადებული.

კვლევის შედეგად გამოვლინდა Anti-TPO-ს 30-ჯერ მაღალი კონცენტრაცია საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით $P=0.0001$. TSH-ის დონე ნორმაშია, თუმცა 1,5-ჯერ იყო მომატებული დაავადებულ ჯგუფში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. FT4 კი საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით მაღალი დონით გამოვლინდა (ცხრ.4). კვლევის პროცესში ჩვენ, ასევე შევისწავლეთ D ვიტამინის კონცენტრაცია თირეოიდიტით დაავადებული პედიატრიული ასაკის პაციენტებში. D ვიტამინის დაბალი კონცენტრაცია გამოვლინდა დაავადებულ პაციენტებში, 1,4-ჯერ დაბალი აღმოჩნდა მისი კონცენტრაცია საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ($p=0.017$). ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევებით მიღებული ასეთი შედეგი მიუთითებს, პედიატრიულ ასაკში D ვიტამინსა და აუტოიმუნურ თირეოიდიტს შორის კავშირის არსებობაზე. გამომდინარე იქიდან, რომ ამ კონკრეტულ შემთხვევაში საკვლევი პოპულაციის რიცხოვნობა იყო ძალიან მცირე, შეგვიძლია მხოლოდ ვარაუდი გამოვთქვათ, რომ D ვიტამინი შესაძლოა დაკავშირებული იყოს პედიატრიულ ასაკში დაავადების პროგრესირებასთან აჭარის პოპულაციაში. აღსანიშნავია, რომ მსოფლიოში ჩატარებული გამოკვლევები ადასტურებს კავშირს პედიატრიულ ასაკში D ვიტამინსა და აუტოიმუნურ თირეოიდიტს შორის (Bozkurt et al. 2013), (Evliaoğlu et al. 2015).

ცხრილი 4.

Anti-TPO, TSH და FT4 დონე ჯანმრთელ და დაავადებულ ჯგუფებში

საკვლევი ობიექტი	Anti-TPO AU/ml	TSH IU/ml	FT4 ng/l
საკონტროლო ჯგ.	7.550 ± 0.2121	2.501 ± 2.187	1.320 ± 0.9617
დაავადებული ჯგ.	232.7 ± 128.3	3.759 ± 1.902	1.885 ± 0.1344
	$P=0.001$	$P=0,5770$	$P=0.4971$

3.3. Anti-TPO, TSH და FT4 დონის შესწავლა საკონტროლო და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ რეპროდუქციული ასაკის პოპულაციაში

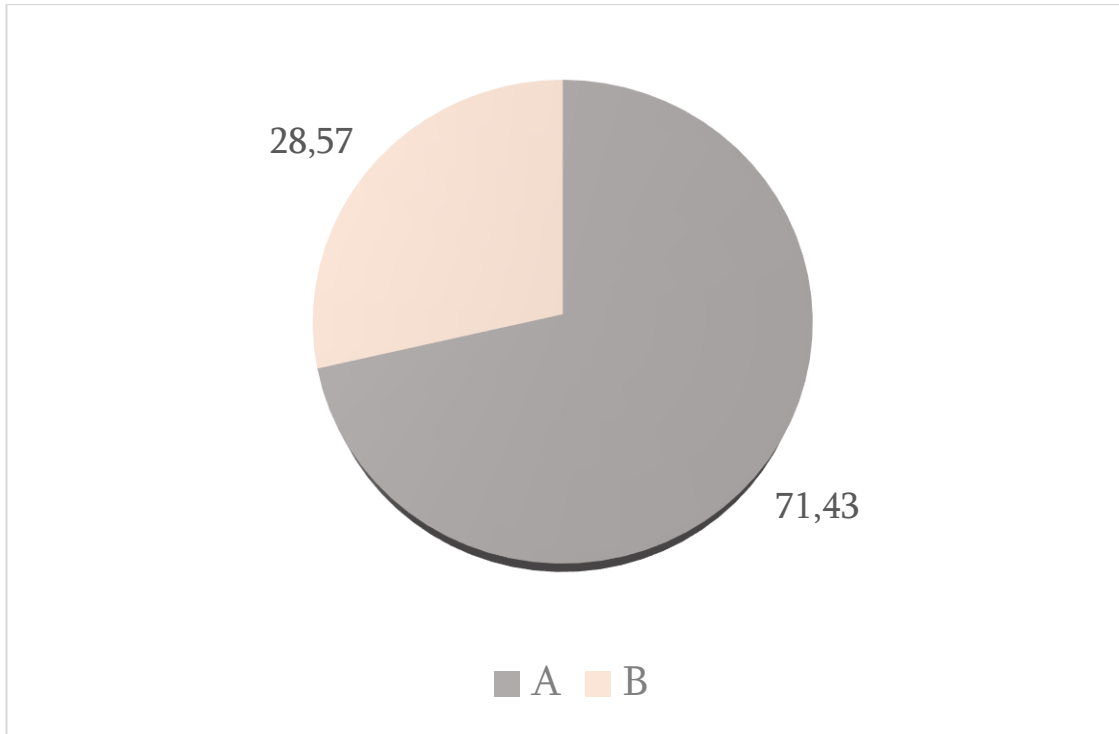
ჩვენი კვლევის შედეგად, რეპროდუქციულ ასაკში (18-დან 45წლამდე) დაავადებულ პოპულაციაში ჰიპოფიზის თირეოტროფული ჰორმონის(TSH) დაახლოებით 6.12-ჯერ მაღალი კონცენტრაცია დაფიქსირდა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით $P<0.0001$. 18-დან 45 წლამდე ასაკობრივ შუალედში თირეოპეროქსიდაზას მიმართ ანტისხეულების (Anti-TPO) კონცენტრაცია საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ~39,647-ჯერ მაღალი დონით გამოვლინდა $P=0,0001$. ფარისებრი ჯირკვლის მიერ წარმოქმნილი ჰორმონი - თავისუფალი თიროქსინის (FT4) დონე კი 2-ჯერ დაბალია საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, $P=0.0001$ (ცხრილი 5.).

ცხრილი 5.

Anti-TPO, TSH და FT4 დონე საკონტროლო და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში (18-45) ასაკი

საკვლევი პოპულაცია	n (%)	ასაკი; 18-45 (Mean±SD)	Anti-TPO IU/ml (Mean±SD)	TSH, U/ml (Mean±SD)	FT4, ng/ml (Mean±SD)
ჯანმრთელი	185 (71,4)	34,591±3,4 68	6,298±5,72*	1,965±1,9*	1,312±0,47*
აუტო-იმუნური თირეოიდიტი	74 (28,57)	35,85±3,70	249,7±126,4	12,04±13,6	0,638±0,52
	$P<0.0001$		$P=0,0001$	$P<0.0001$	$P=0.0001$

ჩვენს მიერ შესწავლილი საკვლევი პოპულაციის მიხედვით ($n=259$), რეპროდუქციულ ასაკში აუტოიმუნური თირეოიდიტის გავრცელება 28,57%-ს შეადგენს (დიაგრამა 6).



დიაგრამა 6. რეპროდუქციულ ასაკის აჭარის პოპულაციაში აუტოიმუნური თირეოიდიტის გავრცელება

A-საკონტროლო ჯგუფი. **B-**აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებული ჯგუფი.

ფარისებრი ჯირკვლის საწინააღმდეგოდ მიმართული ანტისხეულებისა და ჰიპოფიზის თირეოტროპული ჰორმონის კონცენტრაციის ცვლილება განაპირობებს ორგანიზმში მიმდინარე მეტაბოლური პროცესების ცვლილებებს (Roos et al. 2010). შესაბამისად, ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების დროს TSH-ის სკრინინგიც აუცილებელია. სისხლში Anti-TPO-ს კონცენტრაცია ძირითადად მატულობს მაშინ, როდესაც TSH-ის კონცენტრაცია ნორმაზე ნაკლებია (Tipu et al.2018). არსებული მონაცემები ცხადყოფს თუ რამდენად მნიშვნელოვანია თირეოპეროქსიდაზას მიმართ ანტისხეულებისა (Anti-TPO) და ჰიპოფიზის თირეოტროპული ჰორმონის (TSH) კონცენტრაციის განსაზღვრა სწორი დიაგნოზის დასასმელად (Siriwardhane et al. 2019), (Tipu et al. 2018).

3.4. Anti-TPO, TSH და FT4 დონის შესწავლა საკონტროლო და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ მენოპაუზის ასაკის პოპულაციაში

ქალის ორგანიზმში მენოპაუზურ ასაკში (46-61) ჰორმონალური ცვლილებები მიმდინარეობს, შესაბამისად ხშირ შემთხვევაში სწორედ ამ ასაკში იცვლება ფარისებრი ჯირკვალშიც მიმდინარე ფიზიოლოგიური პროცესები. ზოგადად, მენოპაუზურ ასაკში მიმდინარე ცვლილებები იწვევს ხშირ შემთხვევაში ჰორმონული კონცენტრაციების შეცვლას, რაც პათოლოგიური მდგომარეობის წარმოქმნის მიზეზი ხდება, რაც ხშირად აუტოიმუნურ დაავადებებთან ასოცირდება (Saran et al. 2016). მენოპაუზურ პერიოდში ფარისებრი ჯირკვალში მიმდინარე ცვლილებებმა, შესაძლებელია გამოიწვიოს სხვადასხვა სახის პათოლოგიური პროცესები (Goodman et al. 2011). იცვლება სასქესო ჰორმონების სინთეზი (Poppe et al. 2007), იზრდება რეპროდუქციული ორგანოების დაავადებების წარმოქმნის რისკის ალბათობა, შესაძლოა ცვლილებებმა სიმსივნის წარმოქმნაც გამოიწვიოს (Nakashidze et al. 2014). როგორც ჩანს, მენოპაუზურ ასაკში ძალიან მაღალია ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების განვითარების რისკის ალბათობა.

კვლევა გავაგრძელეთ ორივე საკვლევი ჯგუფის შემთხვევაში მენოპაუზური ასაკის ქალებში ჰიპოფიზის თირეოტროპული ჰორმონის (TSH) კონცენტრაციის შესწავლით. სულ შესწავლილი იქნა 81 პაციენტი. 28 ჯანმრთელი და 53 აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებული. ფარისებრი ჯირკვლის მიერ წარმოქმნილი ჰორმონის - თავისუფალი თიროქსინის და ჰიპოფიზის თირეოტროპული ჰორმონის კონცენტრაციის კვლევისას, აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ ქალებში გამოვლინდა FT4-ის $0,7880 \pm 0,3584 \text{ ng/ml}$ და TSH-ის $4,754 \pm 2,433 \text{ IU/ml}$ კონცენტრაციები, საკონტროლო ჯგუფში კი FT4-ის $1,314 \pm 0,4044 \text{ ng/ml}$ ($P < 0,0001$) და TSH-ის $2,276 \pm 1,409 \text{ IU/ml}$ კონცენტრაციები ($P < 0,0001$).

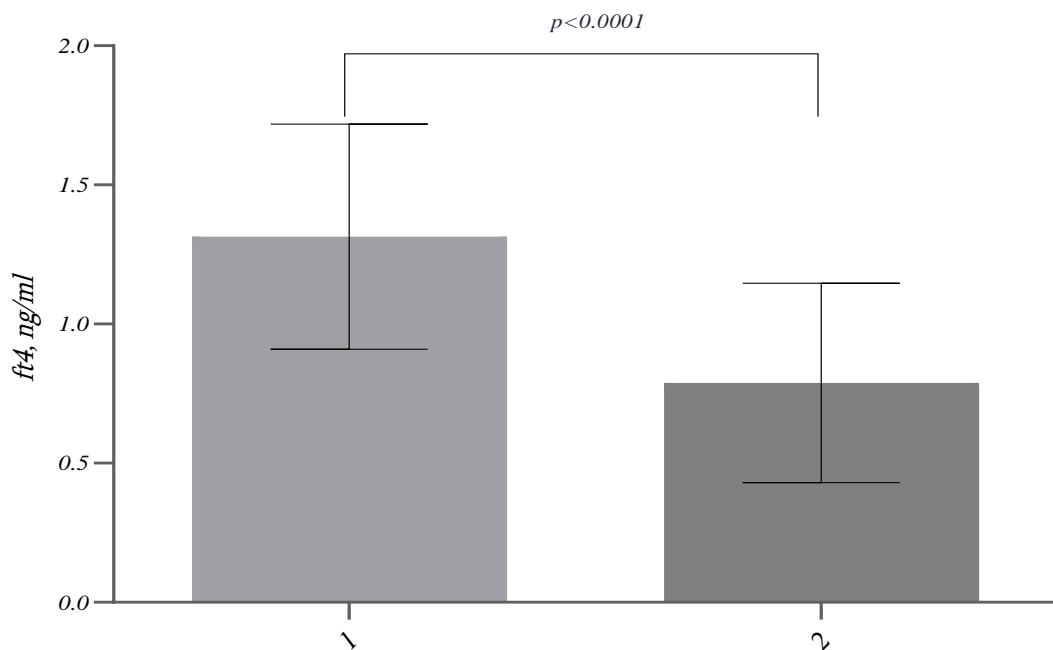
მენოპაუზის ასაკში ჩატარებული კვლევით, FT4-ის კონცენტრაცია დაავადებულ პოპულაციაში $\sim 1,6$ -ჯერ დაბალი აღმოჩნდა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით $p < 0.0001$ (დიაგრამა 7.), ხოლო TSH-ის კონცენტრაცია კი ~ 2 -ჯერ მაღალი $p < 0.0001$

ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში (დიაგრამა 8; ცხრილი 6). Anti-TPO-ს შემთხვევაში, როგორც ზემოთ აღნიშნულ დაავადებულ პოპულაციაში დაფიქსირდა 311,3±76,73AU/ml, ხოლო ჯანმრთელში 4,233 ± 2,945 AU/ml კონცენტრაციები (ცხრილი 2; ცხრილი 3.).

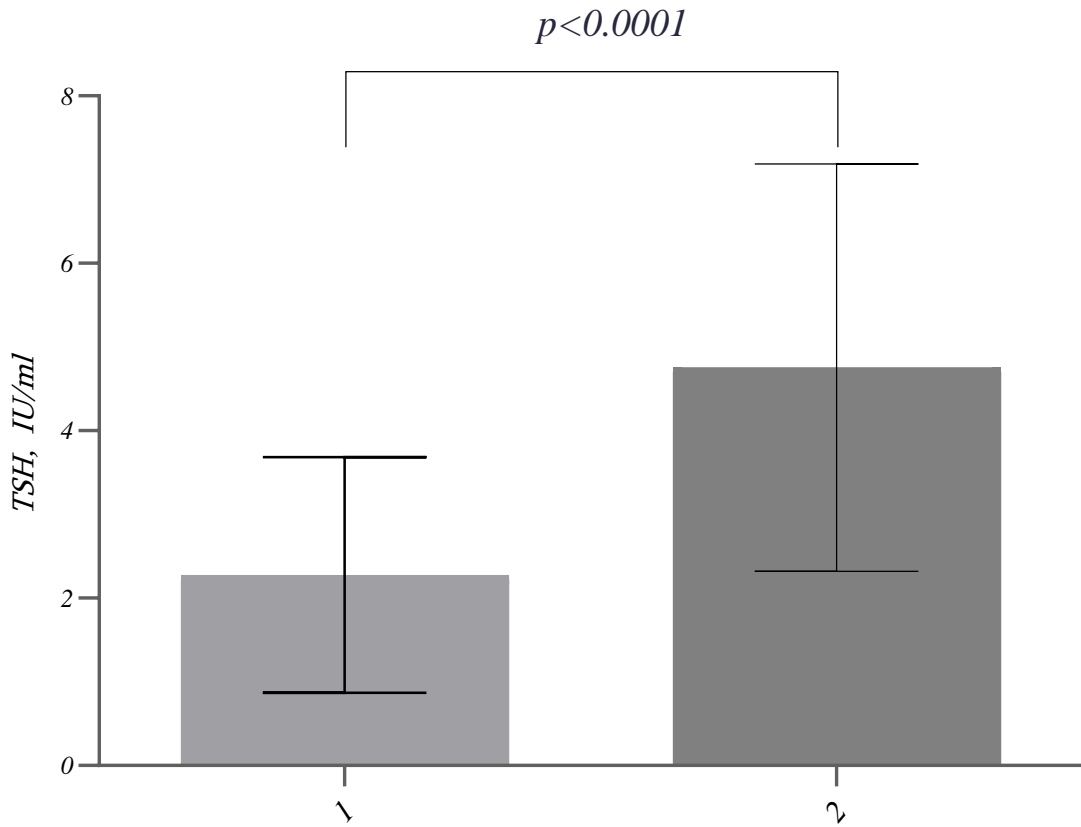
ცხრილი 6.

TSH და FT4 კონცენტრაცია საკონტროლო და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში (51-60) ასაკი

საკვლევი პოპულაცია n=81	n (%)	ასაკი 51-60 (Mean±SD)	TSH, U/ml (Mean±SD)	FT4, ng/ml (Mean±SD)
საკონტროლო ჯგუფი	28 (34,57)	53,46±3,995	2,276±1,409	1,314±0,4044
აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებული ჯგუფი	53 (65,43)	53,91±2,444	4,754±2,433	0,7880±0,3584
			P<0.0001	P<0.0001

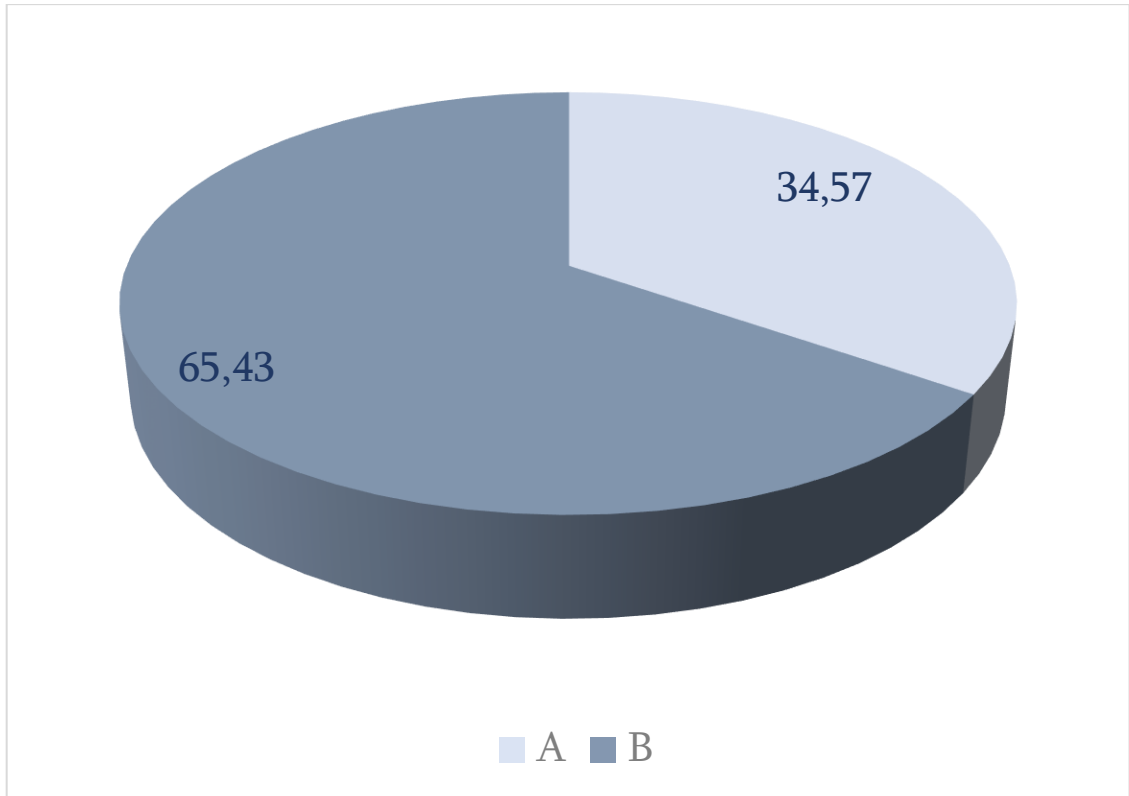


დიაგრამა 7. FT4 დონე საკონტროლო (1) და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ (2) პოპულაციაში (51-დან 60) ასაკი



დიაგრამა 8. TSH დონე საკონტროლო (1) და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ (2) პოპულაციაში (51-დან 60 ასაკი)

ჩვენს მიერ შესწავლილი საკვლევი პოპულაციების მიხედვით (n=81), მენოპაუზურ ასაკში აუტოიმუნური თირეოიდიტის გავრცელების პროცენტული მაჩვენებელი 65,43%-ს შეადგენს. ჩვენი კვლევის შედეგად გამოიკვეთა, რომ დაავადება განსაკუთრებით ხშირად ვლინდება სწორედ ამ ასაკში (დიაგრამა 9).



დიაგრამა 9. აჭარის პოპულაციაში აუტოიმუნური თირეოიდიტის გავრცელება მენოპაუზურ ასაკში

A-საკონტროლო ჯგუფი; **B**-აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებული ჯგუფი.

ამრიგად, ჩვენი კვლევით, ყველაზე ხშირად აუტოიმუნური თირეოიდიტი გამოვლინდა 51-60 წლამდე ასაკის ქალებში, ეს ასაკი კი სწორედ მენოპაუზურ პერიოდს მიეკუთვნება. მენოპაუზური პერიოდი განსაკუთრებით მიდრეკილია ისეთი პათოლოგიური პროცესების მიმართ, როგორც არის მკერდის სიმსივნე, გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებები და სხვა (Rashad et al. 2018).

3.5. აუტოიმუნური თირეოიდიტის დროს D ვიტამინის დონის შესწავლა სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფში აჭარის პოპულაციის მაგალითზე

ჰიფოფიზის თირეოტროპული ჰორმონის, თავისუფალი თიროქსინისა და თირეოპეროქსიდაზას მიმართ ანტისხეულების პარალელურად შევისწავლეთ თითოეულ ასაკობრივ ჯგუფში D ვიტამინის კონცენტრაციები. ლაბორატორიული კვლევის პროცესში ჩვენს მიერ გამოყენებული რეაქტივის მიხედვით, D ვიტამინი - 30-100 ng/ml ფარგლებში ნორმაშია, <20 ng/ml ფარგლებში დეფიციტია, 20-30 ng/ml ფარგლებში ვლინდება ნაკლებობა.

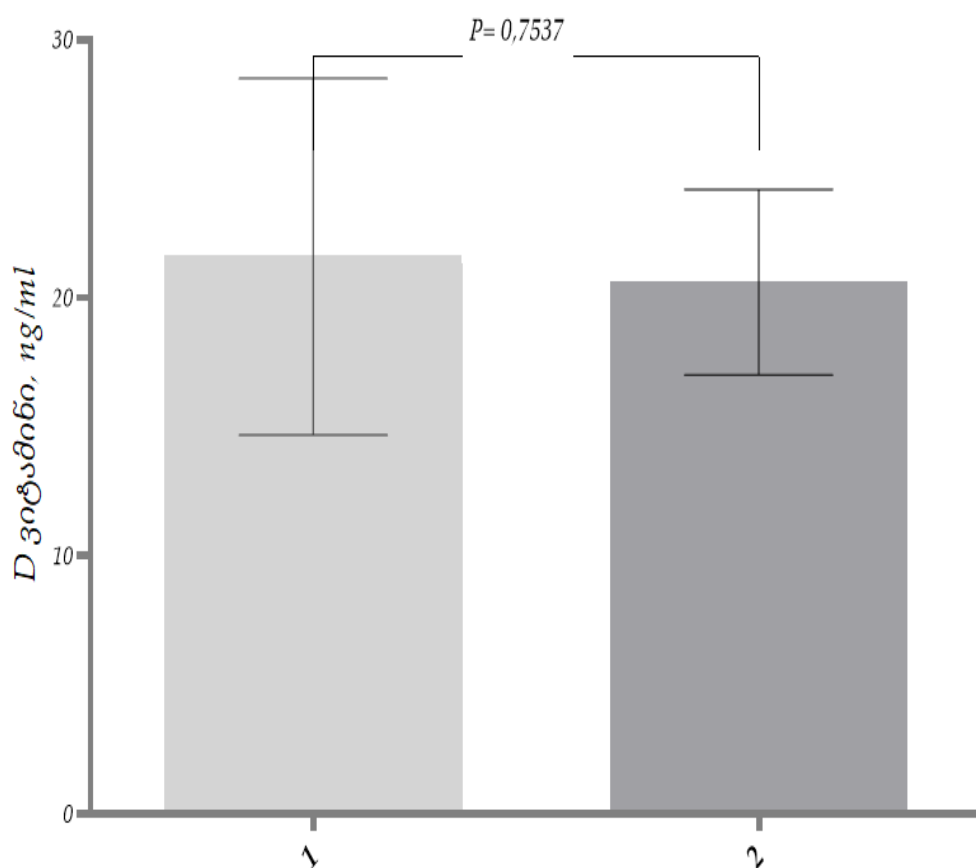
კვლევის შედეგად, 20-დან 30 წლამდე და 31-დან 40 წლამდე ასაკობრივ პერიოდში D ვიტამინის ნაკლებობა გამოვლინდა ორივე საკვლევი პოპულაციის მიხედვით (დიაგრამა 10; დიაგრამა 11.). D ვიტამინის დონე ფაქტიურად ერთნაირია (20-21ნგ/მლ) ჯანმრთელ და დაავადებულ პოპულაციაში. 41-დან 50 წლამდე ასაკობრივ პერიოდშიც ვლინდება D ვიტამინის ნაკლებობა, თუმცა ჯანმრთელ პოპულაციაში შედარებით მომატებულია D ვიტამინის კონცენტრაცია. 51-დან 60 წლამდე ასაკობრივ შუალედში კი D ვიტამინის დეფიციტია გამოხატული ორივე საკვლევი პოპულაციის მიხედვით, ამასთანავე ჯანმრთელ პოპულაციასთან შედარებით დეფიციტი მეტად არის გამოხატული დაავადებულ პოპულაციაში (დიაგრამა 12; დიაგრამა 13). 61-დან 70 წლამდე ასაკობრივ შუალედშიც მსგავსი შედეგია გამოხატული, მაგრამ 51-დან 60 წლამდე ასაკობრივ შუალედთან შედარებით ძალიან დაბალია D ვიტამინის კონცენტრაცია (დიაგრამა 14.).

ამრიგად, ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევიდან გამოიკვეთა, ორივე საკვლევი პოპულაციის მიხედვით D ვიტამინის დონის მკვეთრი ცვალებადობა ასაკის მატების პარალელურად (ცხრილი 7).

ცხრილი 7.

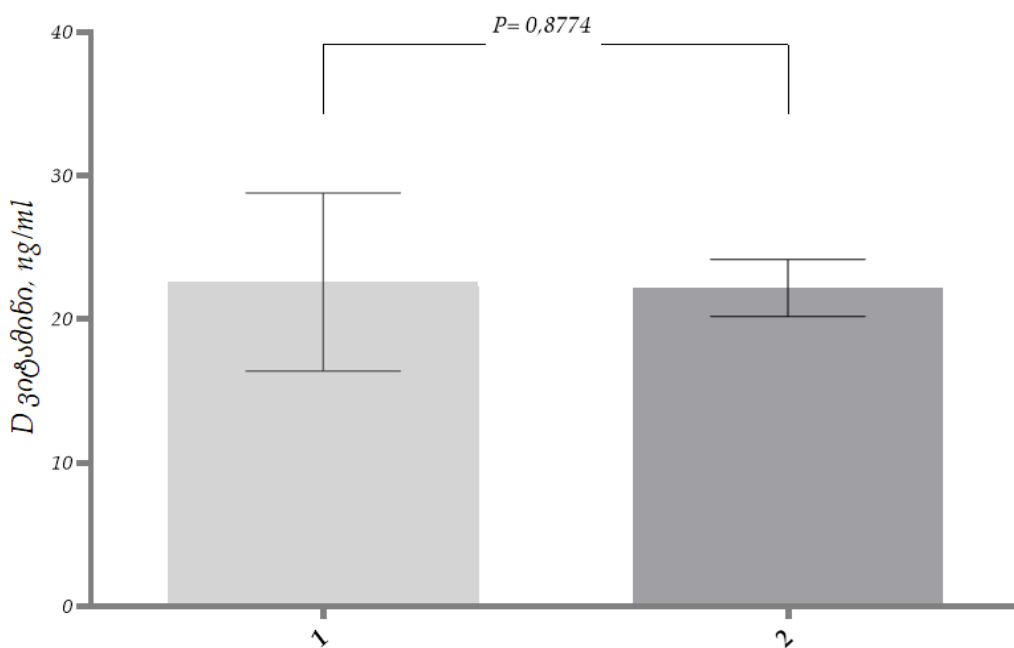
D ვიტამინის დონის შესწავლა აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში

ასაკი (Mean±SD)	ჯანმრთელი ng/ml (Mean±SD)	დაავადებული ng/ml (Mean±SD)
20-30	21.59±6.910	20.60±3.594
31-40	22.59±6,210	22.18±1,992
41-50	22.05±5.055	20.42±4.977
51-60	19.74±4.388	13.77±1.365
61-70	18.12±4,145	10.01±2,249



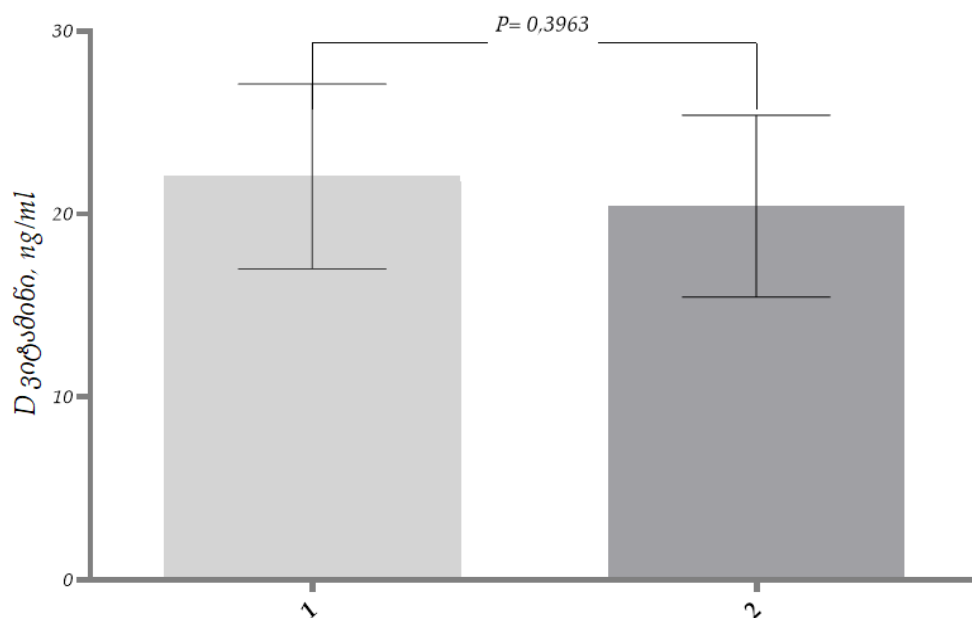
დიაგრამა 10. D ვიტამინის დონის შესწავლა აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში (20-დან 30 წლამდე)

1. საკონტროლო ჯგუფი. 2. დაავადებული ჯგუფი.



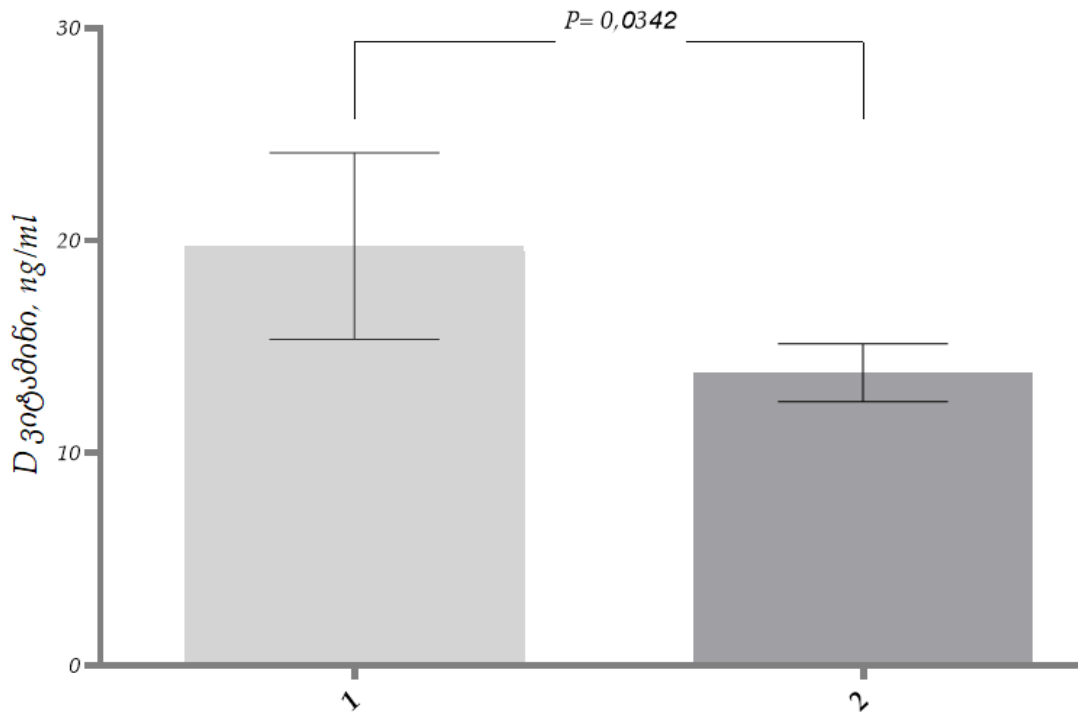
დიაგრამა 11. D ვიტამინის დონის შესწავლა აუტოიმუნური თირეოიდიტი დაავადებულ პოპულაციაში (31- დან 40 წლამდე)

1. საკონტროლო ჯგუფი. 2. დაავადებული ჯგუფი.



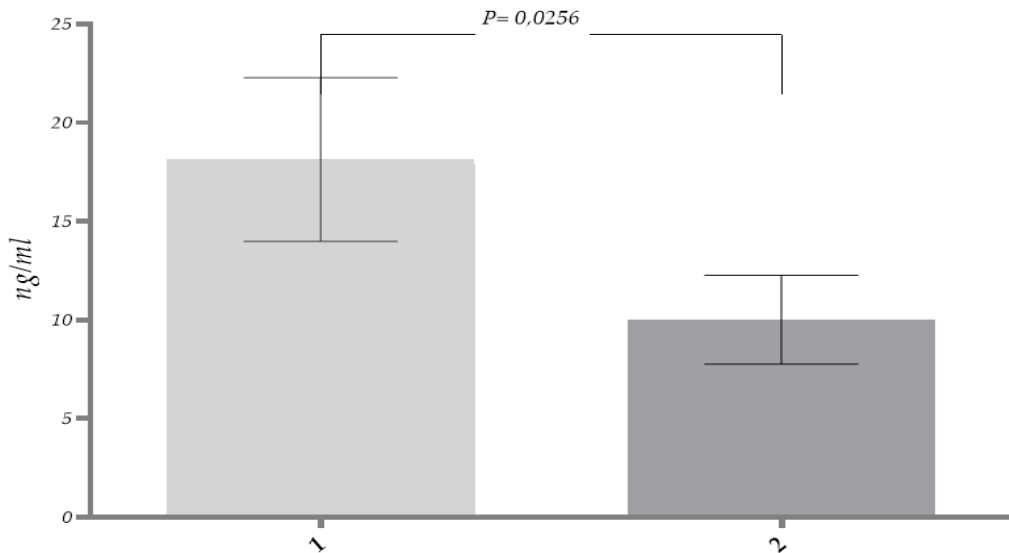
დიაგრამა 12. D ვიტამინის დონის შესწავლა აუტოიმუნური თირეოიდიტი დაავადებულ პოპულაციაში (41-დან 50 წლამდე)

1. საკონტროლო ჯგუფი; 2. დაავადებული ჯგუფი.



დიაგრამა 13. D ვიტამინის დონის შესწავლა აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში (51-დან 60 წლამდე)

1. საკონტროლო ჯგუფი; 2. დაავადებული ჯგუფი.



დიაგრამა 14. D ვიტამინის დონის შესწავლა აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში (61-დან 70 წლამდე)

1. საკონტროლო ჯგუფი; 2. დაავადებული ჯგუფი.

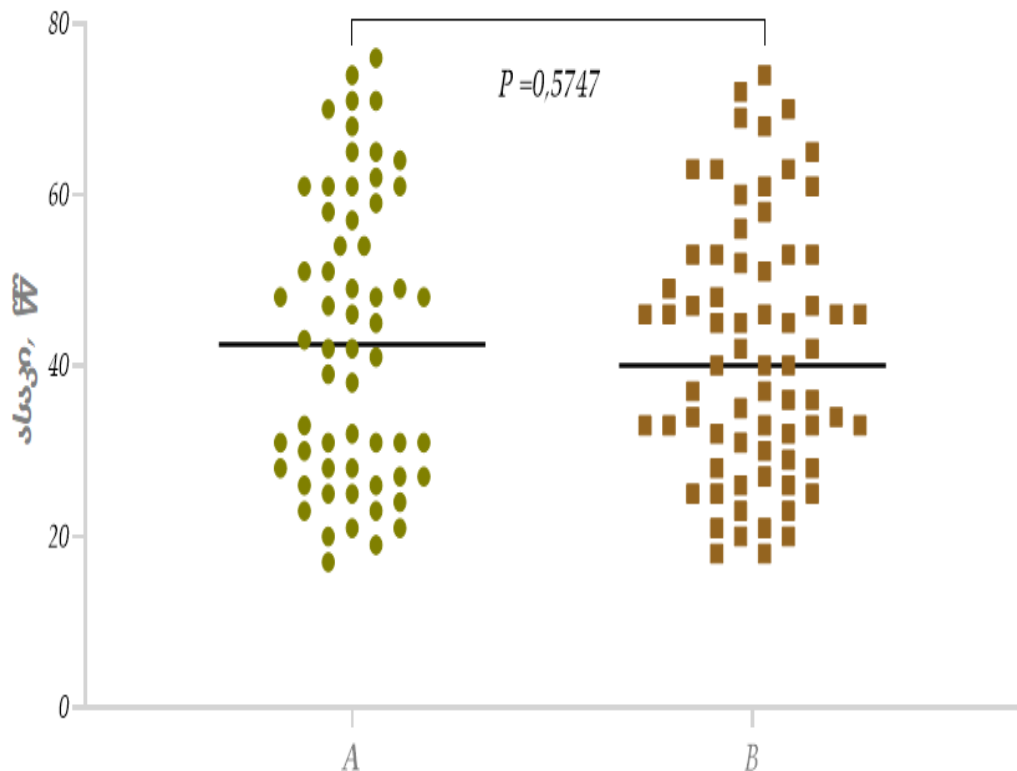
ამრიგად, აჭარის პოპულაციაში D ვიტამინის კონცენტრაცია აუტოიმუნური თირეოიდიტის დროს, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით მნიშვნელოვნად დაბალი აღმოჩნდა. თუმცა, საინტერესოა ის ფაქტიც, რომ საკონტროლო ჯგუფშიც დაფიქსირდა D ვიტამინის ნაკლებობა. აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში D ვიტამინის დეფიციტი გამოვლინდა 51-დან 60 წლამდე და 61-დან 70 წლამდე ასაკობრივ პერიოდში. ჩვენი კვლევის შედეგად, აჭარის პოპულაციაში აუტოიმუნური თირეოიდიტის დროს იკვეთება დაავადებასა და D ვიტამინს შორის კორელაცია.

კვლევების საფუძველზე ცნობილია, რომ D ვიტამინი ზეგავლენას ახდენს ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციონირებასა და იმუნურ სისტემაზე (Ahi et al. 2020). ბოლო ათწლეულის მანძილზე ჩატარებული კვლევებით დგინდება, რომ D ვიტამინს, იმუნურ სისტემასა და ჰომეოსტაზს შორის მჭიდრო კავშირია (Arnson et al. 2007). ჩვენი კვლევის შედეგად, აჭარის პოპულაციაში აუტოიმუნური თირეოიდიტის დროს იკვეთება დაავადებასა და D ვიტამინს შორის კორელაცია.

3.6.VDr FokI (rs2228570) ერთნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმის შესწავლა აუტოიმუნური თირეოიდიტის დროს აჭარის პოპულაციაში

ზოგიერთი კლინიკო-ლაბორატორიული მახასიათებლის შესწავლა საკვლევი პოპულაციაში

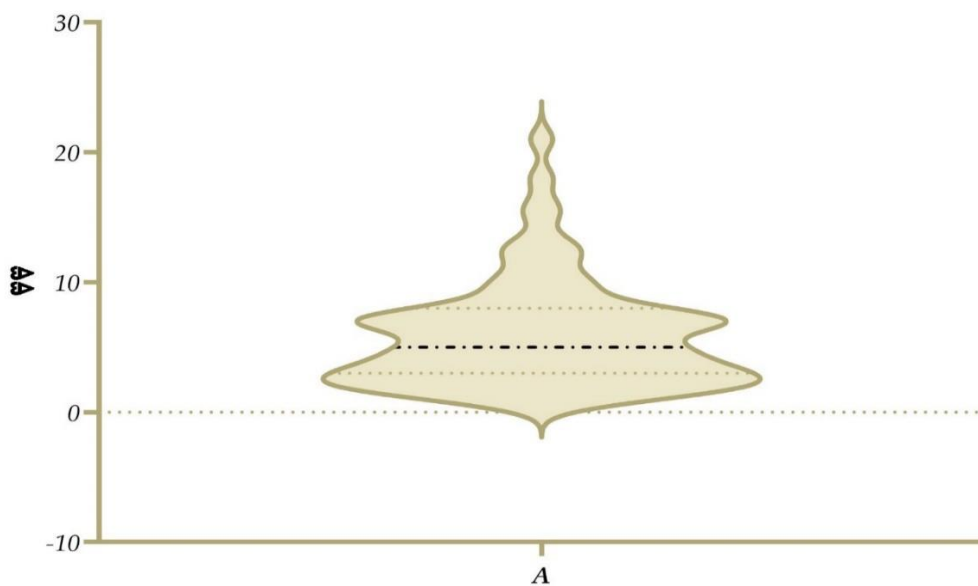
კვლევის ბოლო ეტაპზე VDR FokI-ის შესწავლა განხორციელებული იქნა სულ ასორმოდდათი (150) ნიმუშის შემთხვევაში, რომელშიც შედიოდა, როგორც საკონტროლო (75 ჯანმრთელი), ასევე დაავადებული (75 აუტოიმუნურით თირეოიდიტით დაავადებული) პაციენტები. საკვლევი პოპულაციის შემთხვევაში შესწავლილი იქნა ზოგიერთი კლინიკო-ლაბორატორიული მახასიათებელიც. ასაკის მიხედვით საკვლევი ჯგუფები (ჯანმრთელი, აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებული პოპულაცია) ერთმანეთისგან თითქმის არ განსხვავდებიან ($p=0,5747$ შესაბამისად) (დიაგრამა 15.).



დიაგრამა 15. საკვლევი პოპულაციის ასაკი

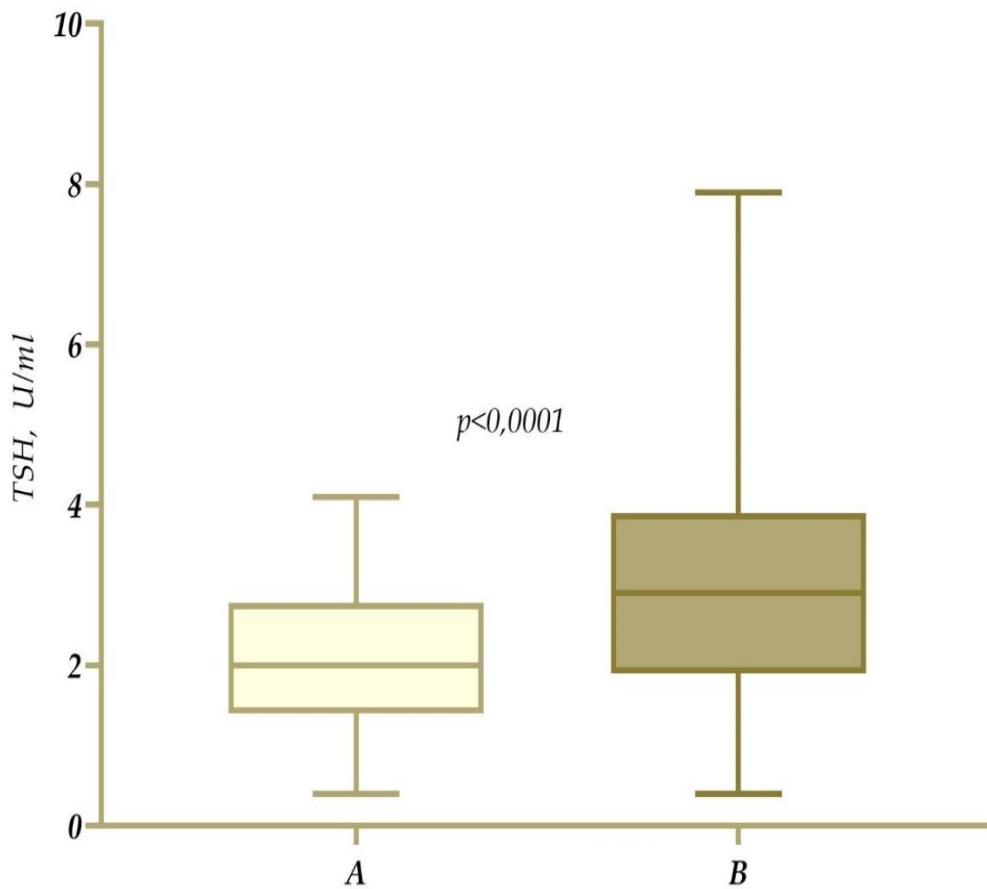
A - სანტროლო ჯგუფი; B - დაავადებული ჯგუფი.

დადგენილია, რომ ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადებების გამოვლინება და მიმდინარეობა განსხვავებულია. გრეივისის დაავადებას ახასიათებს სწრაფი გამოვლინება და შესაბამისად დიაგნოზირება ხდება ადრეულ ეტაპზე და მკურნალობის შედეგად სწრაფად მიიღწევა (Ginsberg, 2003). დაახლოებით ორი წლის მკურნალობაა საჭირო ზრდასრულ ადამიანში TSHR ანტისხეულების ნორმაში ჩასადგომად, მაგრამ ბავშვებსა და მოზარდებში მკურნალობა ხანგრძლივად მიმდინარეობს მოითხოვს (Laurberg et al. 2008), (Smith & Brown, 2007). ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის ჩამოყალიბება ხანგრძლივად (თვეები და წლები) და შეუმჩნევლად მიმდინარეობს (Mariotti et al. 1990). შესაძლებელია გამოვლენილი სიმპტომები იყოს უმნიშვნელო, რომელსაც ხშირ შემთხვევაში ადამიანი არ აქცევს ყურადღებას. მკურნალობის დაწყების შემთხვევაშიც კი Anti-TPO ტიტრის შემცირება ძალზედ ნელა მიმდინარეობს, რაც ბუნებრივია იწვევს ხანგრძლივი მკურნალობის აუცილებლობას. მიუხედავად იმისა, რომ დაავადება არ იკურნება დაახლოებით 5,960 (5.960 ± 4.141) წელია საჭირო სასურველი შედეგის მისაღწევად და მდომარეობის გასაუმჯობესებლად (Schmidt et al. 2008). ჩვენი საკვლევო პოპულაციის შემთხვევაში დაავადების დიაგნოსტიკის საშუალო ხანგრძლივობა დაახლოებით 6 წელია (დიაგრამა 16).



დიაგრამა 16. აუტოიმუნური თირეოიდიტის დაავადების მიმდინარეობის ხანგრძლივობა

ჯანმრთელ პოპულაციაში ჰიპოფიზის თირეოტროფული (TSH) ჰორმონის კონცენტრაცია შეადგენდა დაახლოებით $2,043 \pm 0,8581$ IU/ml. აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პაციენტებში კი ჰიპოფიზის მიერ წარმოქმნილი თირეოტროფული ჰორმონის TSH-ის კონცენტრაცია დაახლოებით იყო $3,045 \pm 1,1,637$ IU/ml. დაავადებულ პაციენტებში, როგორც დიაგრამიდან ჩანს ჰიპოფიზის თირეოტროფული ჰორმონის (TSH) მომატებული კონცენტრაცია (~ 1.39 -ჯერ) დაფიქსირდა (დიაგრამა 17.).

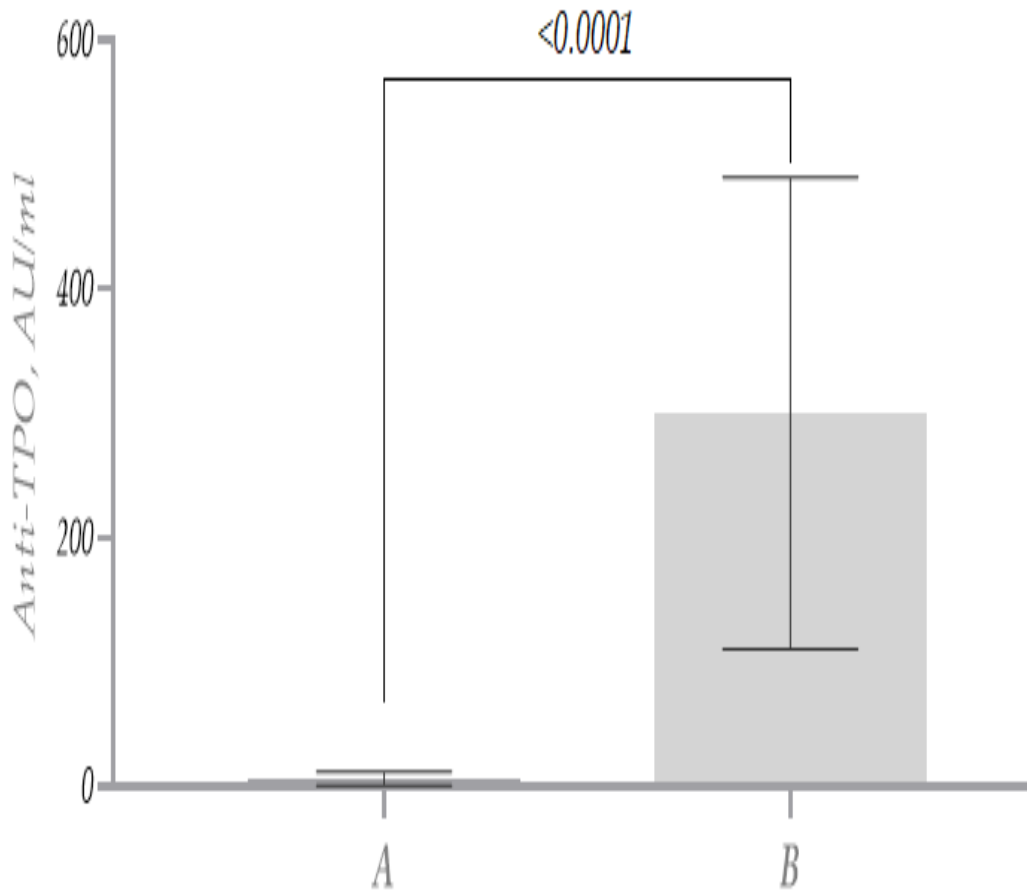


დიაგრამა 17. TSH-ის დონის შესწავლა ჯანმრთელ და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ ჯგუფებში

A - საკონტროლო ჯგუფი; **B** - აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებული ჯგუფი.

თირეოპერქსიდაზას მიმართ ანტისხეულების (Anti-TPO) შემთხვევაში, როგორც მოსალოდნელი იყო მაღალი კონცენტრაცია გამოვლინდა აუტოიმუნური

თირეოიდიტით დაავადებულ ჯგუფში, როგორც მთლიანი პოპულაციის შემთხვევაში. საკონტროლო ჯგუფში ჰორმონის კონცენტრაცია დაახლოებით $6.172 \pm 5,372$ IU/ml. გამოვლინდა, ხოლო აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პაციენტებში კი $302,2 \pm 179,8$ IU/ml. დაავადებული პოპულაციის შემთხვევაში ~48-ჯერაა გაზრდილია თირეოპერქსიდაზას მიმართ ანტისხეულების (Anti-TPO) კონცენტრაცია (დიაგრამა 18.).

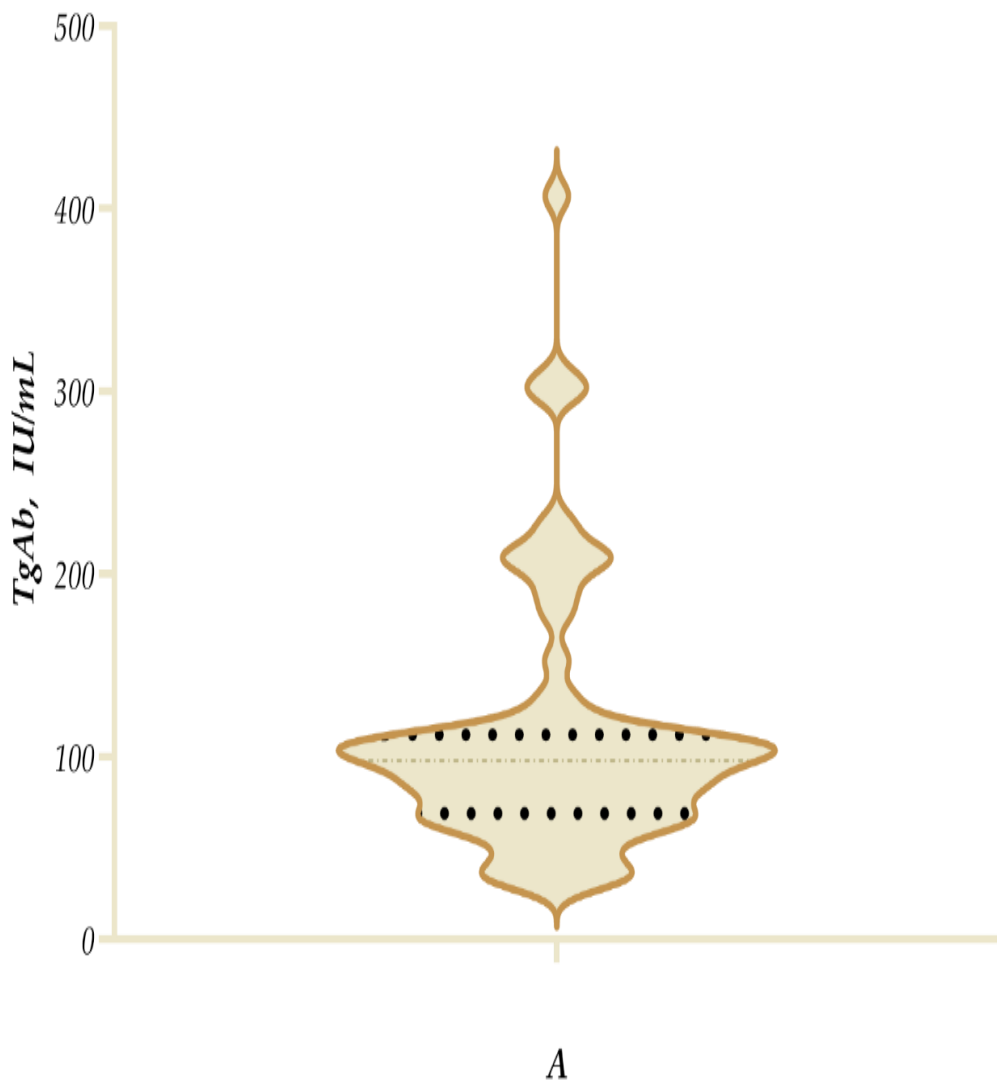


დიაგრამა 18. Anti-TPO-ს დონე ჯანმრთელ და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციებში

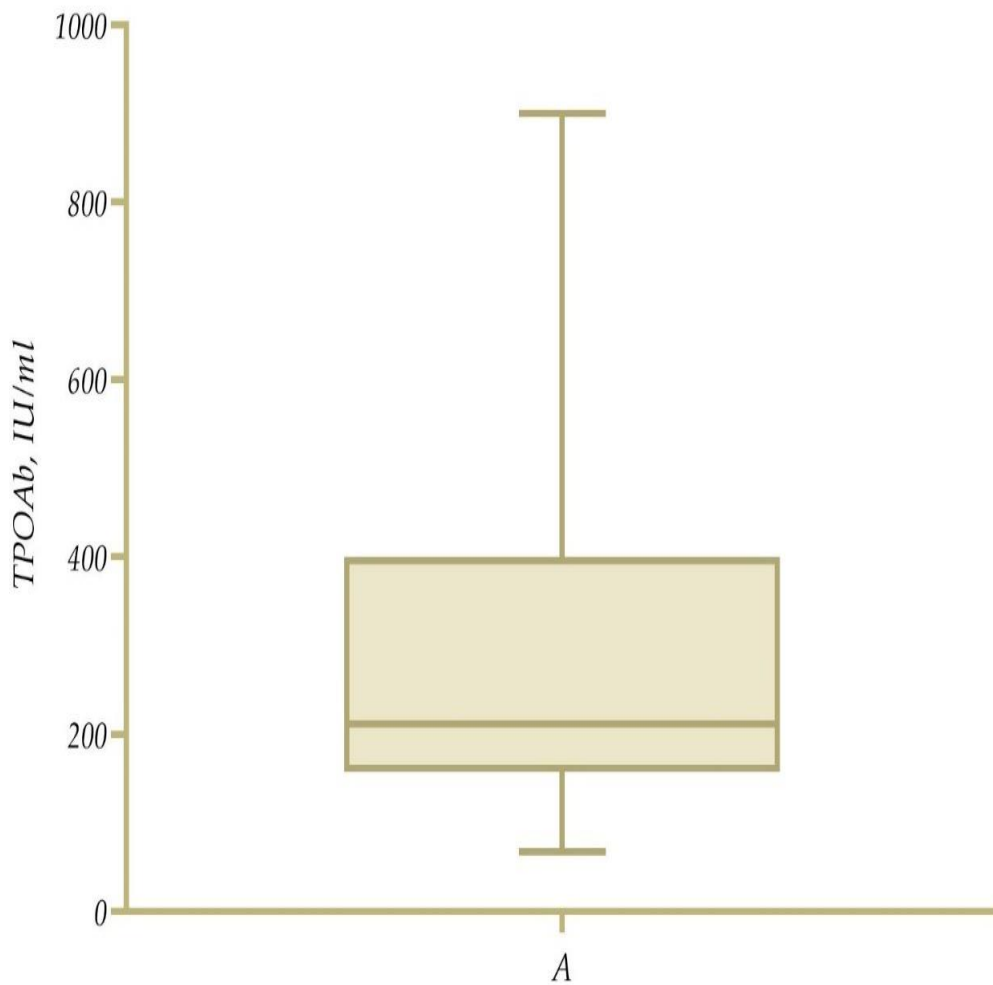
A - საკონტროლო ჯგუფი; **B** - აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებული ჯგუფი.

აღსანიშნავია, რომ ექსპერიმენტულ ნაწილში მართალია არ გვაქვს კვლევა ჩატარებული თირეოგლობულინთან (AT-TG) მიმართებაში, თუმცა არსებული

მასალის სტატისტიკური დამუშავებით ქვემოთ გვაქვს წარმოდგენილი ორი დიაგრამა (დიაგრამა 19; დიაგრამა 20.), რითაც კიდევ ერთხელ გვსურდა დაგვედასტურებინა თირეპეროქსიდაზას მიმართ ანტისხეულების (Anti-TPO) მეტი სანდობა დიაგნოზის დასმის პროცესში. მოცემულ დიაგრამებზე ორივე ანტისხეულების დონე მომატებულია, თუმცა Anti-TPO უფრო მეტად.



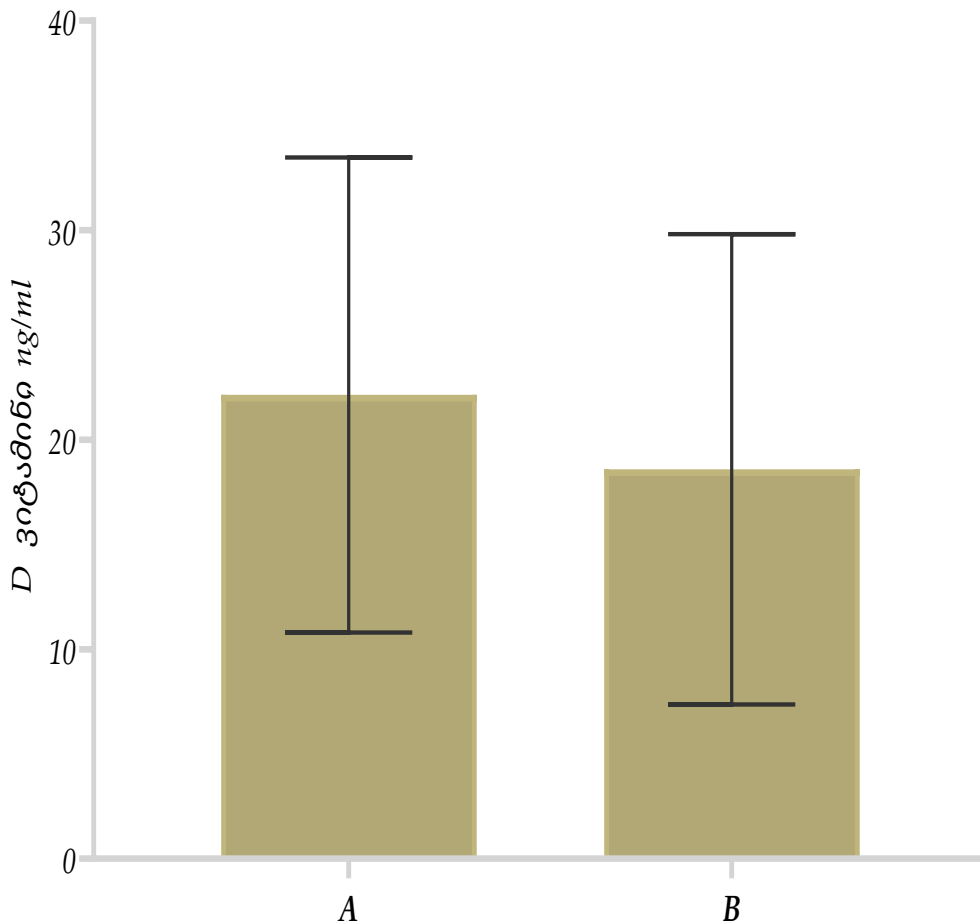
დიაგრამა 19. TgAb-ის დონე აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში



დიაგრამა 20. TPOAb-ის დონე აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში

D ვიტამინის შემთხვევაში ორივე საკვლევ ჯგუფში; როგორც აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პაციენტებში ისე საკონტროლო, ჯანმრთელ პოპულაციაში ადგილი ჰქონდა D ვიტამინის ნაკლებობას. ამავე დროს, დაავადებულ პოპულაციაში უფრო მეტად D ვიტამინის დეფიციტი გამოიხატებოდა. კვლევის მიხედვით, D ვიტამინის კონცენტრაცია ჯანმრთელ ჯგუფში შეადგენს $22,14 \pm 11,34$ ნგ/მლ, ხოლო დაავადებული პოპულაციაში კი $18,147 \pm 11,228$ ნგ/მლ.

ამრიგად, გენეტიკური კვლევისთვის სამიზნე აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებული პოპულაციის შემთხვევაში, D ვიტამინის დონე შემცირებულია დაახლოებით 1.2-ჯერ ($p=0.04809$), (დიაგრამა 21.).



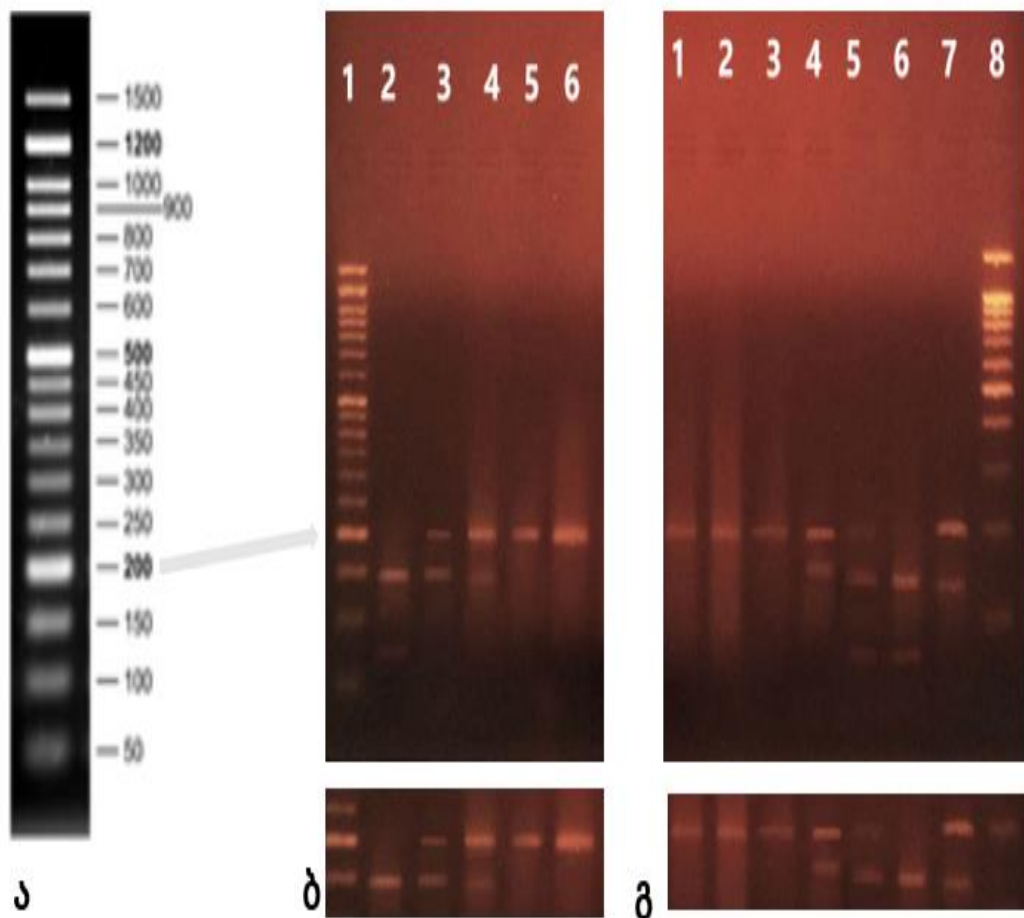
დიაგრამა 21. D ვიტამინის დონე ჯანმრთელ და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პაციენტებში

A - ჯანმრთელი პოპულაცია; **B** - დაავადებული პოპულაცია.

ამრიგად, გენეტიკური კვლევისთვის წარმოდგენილი სამიზნე დაავადებული პოპულაციის შემთხვევაშიც, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით გამოვლინდა თირეოპერქსიდაზას მიმართ ანტისხეულების (Anti-TPO) და ჰიპოფიზის თირეოტროფული ჰორმონის (TSH) მაღალი კონცენტრაციები. გარდა აღნიშნულისა, მიუხედავად იმისა, რომ D ვიტამინის კონცენტრაცია დაბალია ორივე საკვლევი პოპულაციის შემთხვევაში, მისი შედარებით კიდევ უფრო დაბალი კონცენტრაცია ვლინდება აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში.

3.7. VDr FokI (rs2228570) გენოტიპებისა (CC, CT და TT) და ალელების (C,T) შესწავლა აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში

VDR FokI (rs2228570) CC, CT და TT გენოტიპების (სურ.2.) და ალელების (C,T) მიხედვით, საკვლევი პოპულაციის შესწავლამ აჩვენა, რომ ალელებისა და გენოტიპების გავრცელების სიხშირეები განსხვავებულია, როგორც ჯანმრთელი ისე დაავადებული პოპულაციის შემთხვევაში.



სურათი 2. VDR გენის FokI პოლიმორფიზმი

- ა. 50 bp DNA ladder; ბ. 1. DNA ladder; 2: TT გენოტიპი; 3: CT გენოტიპი;
 4: CT გენოტიპი; 5 და 6: CC გენოტიპი;
 გ. 1,2 და 3: CC გენოტიპი; 4: CT გენოტიპი; 5 და 6: TT გენოტიპი; 7: CT
 გენოტიპი; 8. DNA 100 pb ladder;

CC- დაუჭრელი; CT -ნაწილობრივ დაჭრილი; TT -სრულად დაჭრილი

ცნობილია, რომ rs2228570 პოლიმორფიზმის შემთხვევაში D ვიტამინის რეცეპტორი, წარმოქმნის ორი განსხვავებული სიგრძის ცილას იმის მიხედვით, სასტარტო კოდონი (მეორე ეგზონში) შეიცავს ATG თუ ACG-ს (კერძოდ, მეორე ეგზონის სასტარტო კოდონში მეორე ნუკლეოტიდში თიმინი იქნება ციტოზინით წარმოდგენილი). ვინაიდან აღნიშნული ცვლილება დაკავშირებულია სასტარტო კოდონის ცვლილებასთან, შესაბამისად, ACG-ს შემთხვევაში მიიღება 427 ამინომჟავას შემცველი ცილის ნაცვლად, 423 ამინომჟავას შემცველი ცილა. ლიტერატურის მიხედვით, ცილის მოკლე (423 ამინომჟავას სიგრძის) და გრძელი (427 ამინომჟავას სიგრძის) ცილის მოლეკულები ხასიათდებიან განსხვავებული აქტიურობით.

საკვლევ პოპულაციაში CC დომინანტური (ლიტერატურის მიხედვით, წარმოდგენს ველურ ტიპს) ჰომოზიგოტური, CT ჰეტეროზიგოტური და TT გენოტიპების მიხედვით შესწავლამ გამოავლინა, რომ საკონტროლო ჯგუფის შემთხვევაში საშუალო ასაკი იყო $43 \pm 16,84$, ხოლო დაავადებული ჯგუფისა კი $41,71 \pm 14,96$. როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევის შედეგად აღმოჩნდა, რომ გენოტიპების გავრცელების პროცენტული მაჩვენებელი განსხვავებულია. კერძოდ, საკონტროლო ჯგუფში CC გენოტიპი წარმოდგენილია 48%-ით, CT გენოტიპი 29,33%-ით ხოლო CC-გენოტიპი კი 22.67%-ით (ცხრილი 8; დიაგრამა 22.). რაც შეეხება, აღნიშნული გენოტიპების გავრცელების სიხშირეს დაავადებულ პოპულაციაში, CC-გენოტიპის გავრცელების პროცენტული მაჩვენებელი შეადგენს 57,33%-ს, CT - გენოტიპი 34,67%-ს, ხოლო TT - გენოტიპი 8%-ს (ცხრილი 9; დიაგრამა 23). როგორც ვხედავთ, დაავადებულ პოპულაციაში შედარებით მაღალია CC - ჰომოზიგოტური და CT - ჰეტეროზიგოტური გენოტიპების გავრცელება საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.

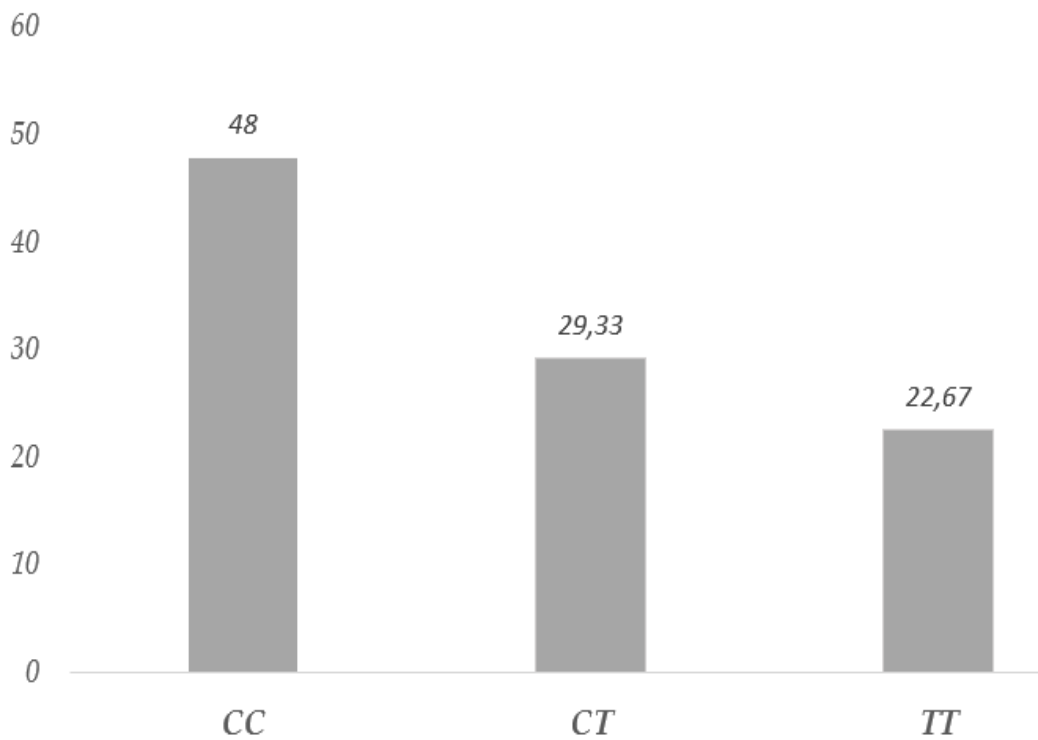
კვლევის მიხედვით, CC და CT გენოტიპების შედარების სიხშირე მაღალია საკონტროლო ჯგუფში TT გენოტიპთან შედარებით. მთლიანობაში, TT გენოტიპი წარმოდგენილია შედარებით დაბალი პროცენტული მაჩვენებელით ორივე საკვლევ პოპულაციაში CC და CT გენოტიპებთან შედარებით, თუმცა მისი პროცენტული მაჩვენებელი შედარებით მაღალია ჯანმრთელ პოპულაციაში, დაავადებულ პოპულაციასთან შედარებით.

CC და CT გენოტიპები შესაძლოა წარმოადგენდნენ დაავადებისადმი შედარებით მგრძობიარე გენოტიპებს TT გენოტიპთან შედარებით.

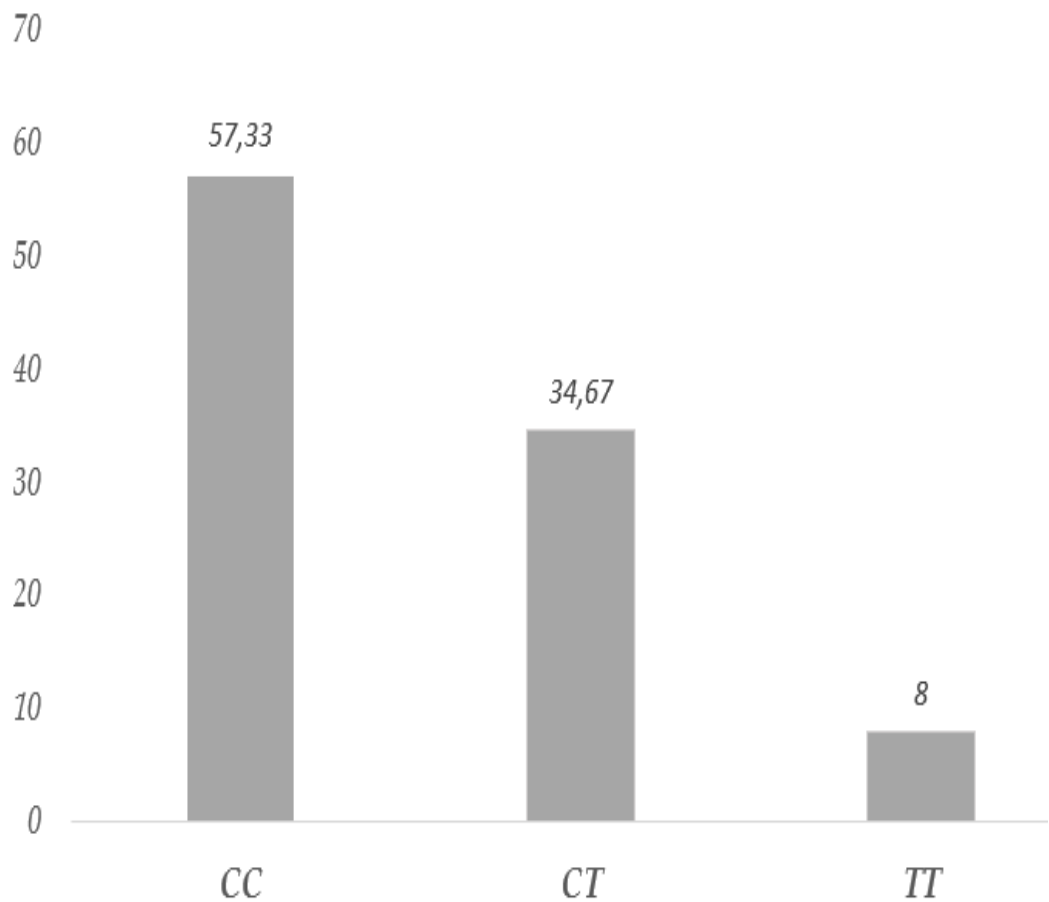
ცხრილი 8.

FokI (rs2228570) გენოტიპების გავრცელების შესწავლა საკონტროლო და დაავადებულ (აუტოიმუნური თირეოიდიტი) პოპულაციაში

საკვლევი ობიექტი	n	ასაკი	CC გენოტიპი n (%)	CT გენოტიპი n (%)	TT გენოტიპი n (%)
სულ	150	42.8±25.7	79 (52,67%)	48 (32,%)	23 (15%)
საკონტროლო ჯგუფი	75	43 ±16,84	36 (48%)	22 (29,33%)	17 (22,67%)
ATA დაავადებული ჯგუფი	75	41,71±14,96	43 (57,33%)	26 (34,67%)	6 (8%)



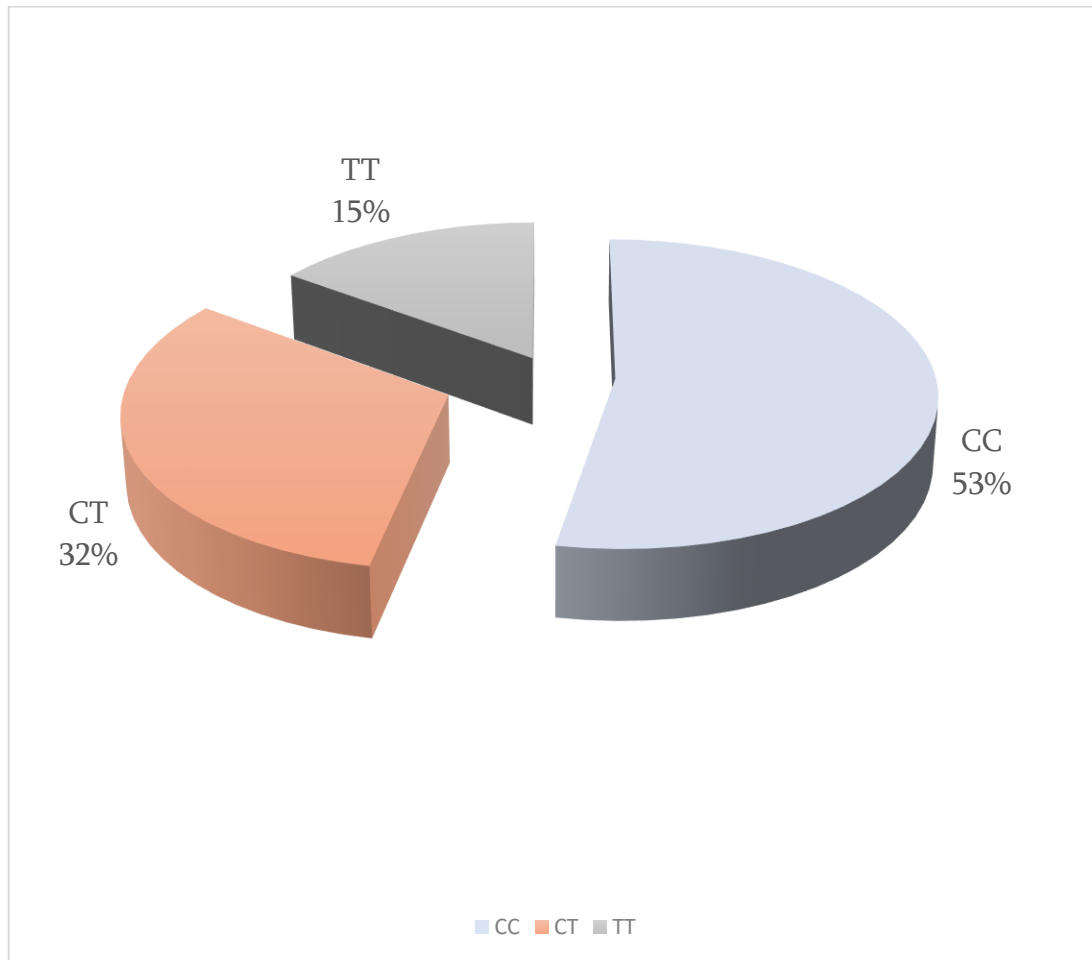
დიაგრამა 22. CC; CT და TT გენოტიპების გავრცელება ჯანმრთელ პოპულაციაში



დიაგრამა 23. CC; CT და TT გენოტიპების გავრცელება აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში

ორივე საკვლევ პოპულაციაში მაღალი პროცენტული მაჩვენებლით გამოვლინდა CC გენოტიპი. CT გენოტიპის გავრცელების შედარებით მაღალი პროცენტული მაჩვენებელია დაავადებულ პოპულაციაში (29,33% - საკონტროლო ჯგუფი, 34,67% - დაავადებული პოპულაცია). მთლიანი პოპულაციის შემთხვევაში გენოტიპების გავრცელება განაწილებულია შემდეგნაირად: CC-52,67%; CT-32%; TT-15% (დიაგრამა 24).

მიღებული შედეგების საფუძველზე გამოვლინდა CC გენოტიპის შედარებით მაღალი სიხშირე. კვლევის ასეთი შედეგით ნათელია, რომ CC გენოტიპი ხასიათდება მგრძნობელობით/მიდრეკილებით აუტოიმუნური თირეოიდიტის მიმართ აჭარის პოპულაციის შემთხვევაში.



დიაგრამა 24. CC, CT და TT გენოტიპების გავრცელება საკონტროლო და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციებში

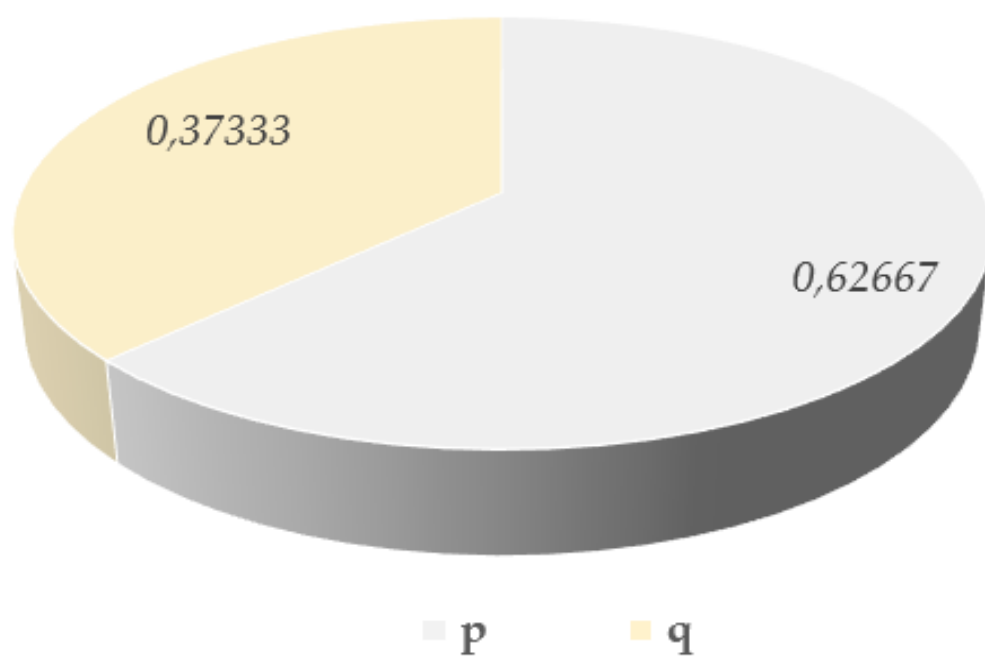
აჭარის პოპულაციაში C და T ალელების შესწავლით გამოვლინდა C ალელის გავრცელების შედარებით მაღალი სიხშირე ორივე საკვლევ პოპულაციაში T ალელთან შედარებით. კერძოდ, C ალელის გავრცელების მაღალი სიხშირე, 0,74667-ს ($q=0,74667$) გამოვლინდა დაავადებულ პოპულაციაში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით 0,62667 ($q =0,62667$). რაც შეეხება, T ალელს, მისი გავრცელების სიხშირე შედარებით მაღალია (1,5-ჯერ) ჯანმრთელ პოპულაციაში დაავადებულ პოპულაციასთან შედარებით. ამრიგად, C-ალელის გავრცელების სიხშირე T-ალელთან შედარებით, დაახლოებით 1,7-ჯერ მაღალია საკონტროლო ჯგუფში ($p=0,00541$), ხოლო C ალელის გავრცელების სიხშირე აუტოიმუნური თირეოიდიტით

დაავადებულ პოპულაციაში დაახლოებით 2,9-ჯერ მაღალია T ალელთან შედარებით. საკონტროლო და დაავადებული პოპულაციის შედარებისას, გამოვლინდა მისი უმნიშვნელოდ გაზრდილი კონცენტრაცია დაავადებულ პოპულაციაში ($p=0.2533$), $OR=1.450$; (95%CI (0,8185-2.608); T ალელის გავრცელების სიხშირე კი ორივე საკვლევ პოპულაციაში დაბალია C ალელთან შედარებით (ცხრილი 9; დიაგრამა 25; დიაგრამა 26.).

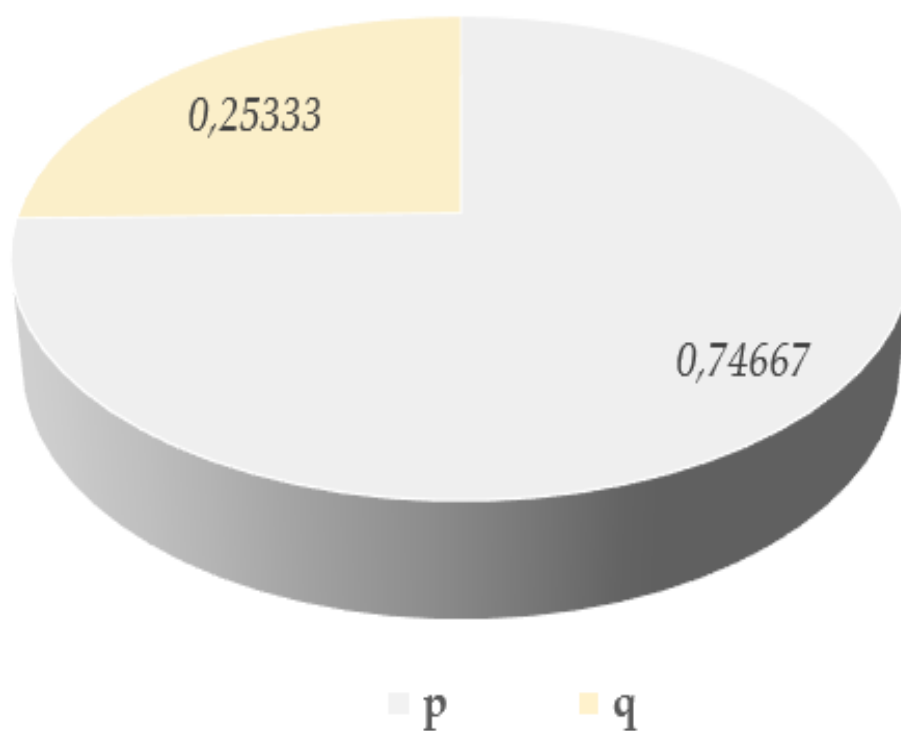
ცხრილი 9

VDr Fokl (rs2228570) ალელების (C,T) შესწავლა აუტომუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში

საკვლევი ობიექტი	n	ასაკი	C-ალელის გავრცელების სიხშირე	T-ალელის გავრცელების სიხშირე	P სიდიდე
სულ	170		0,6867	0,3133	
საკონტროლო ჯგუფი	75	43±17,74	0,62667	0,37333	0,00541
დაავადებული ჯგუფი	75	41,77±1,45	0,74667	0,25333	0,76922

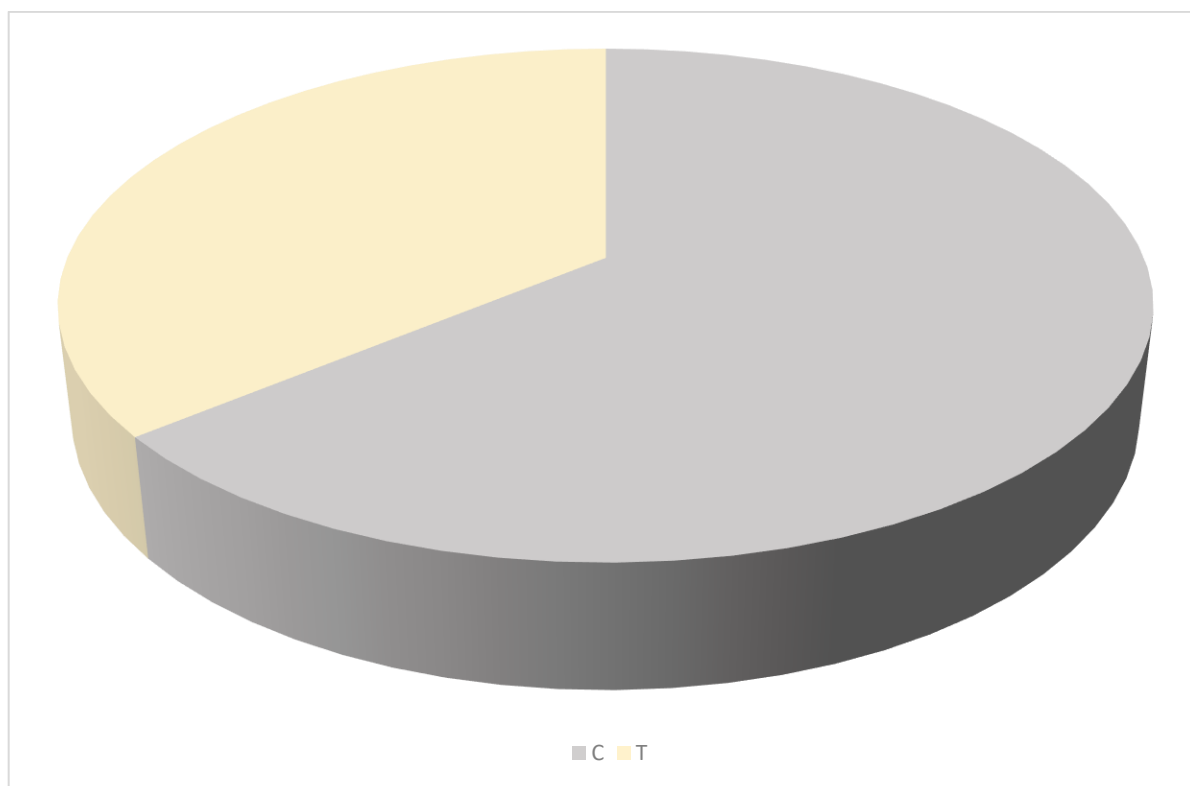


დიაგრამა 25. C (p) და T (q) ალელების გავრცელება საკონტროლო ჯგუფში



დიაგრამა 26. T(q) და C(P) ალელების გავრცელება აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში

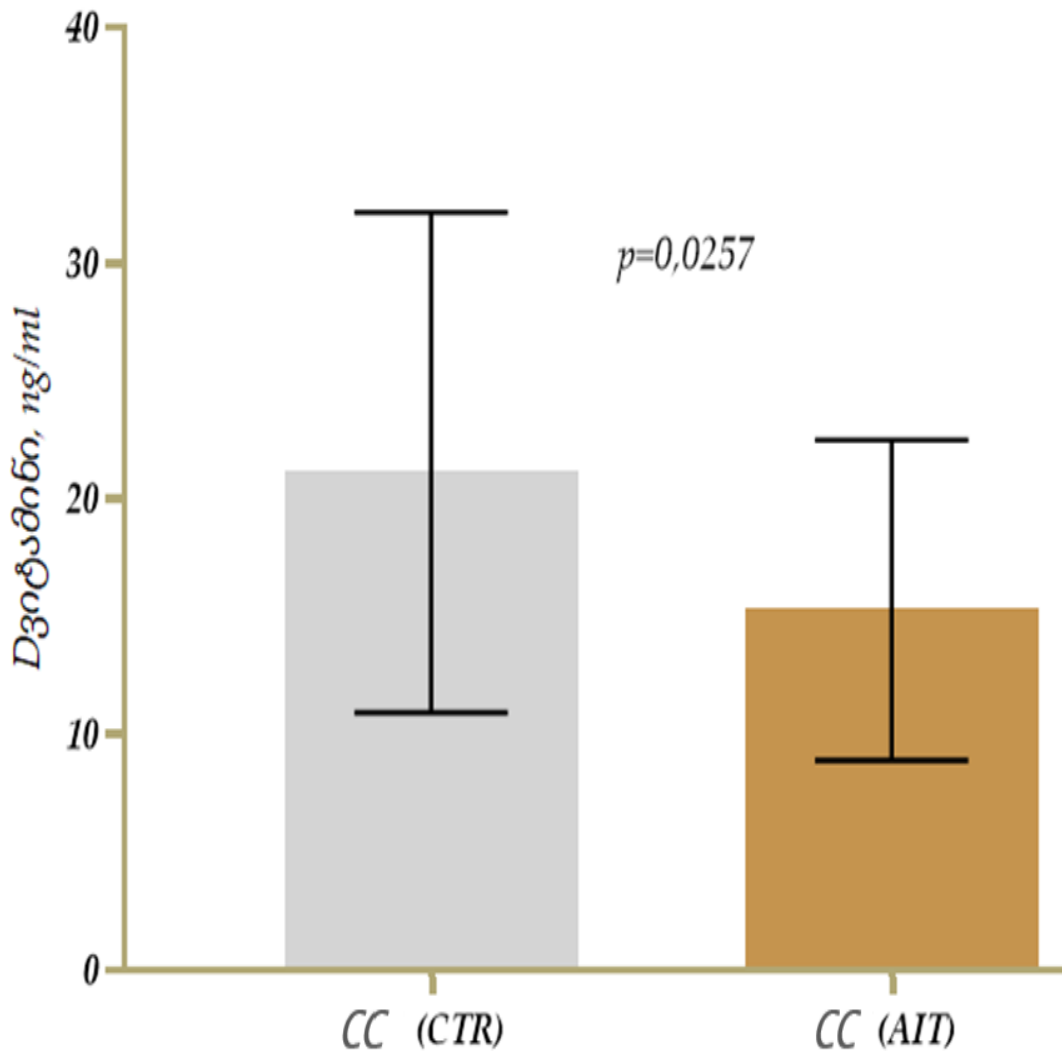
შესწავლილი ორივე საკვლევი პოპულაციის მიხედვით C და T ალელების გავრცელების პროცენტული მაჩვენებელი შემდეგნაირად განაწილდა: C ალელი 64.14%, T ალელი კი 35,86% (დიაგრამა 27.).



დიაგრამა 27. C და T ალელების გავრცელება ორივე საკვლევი პოპულაციის მიხედვით

3.8. D ვიტამინის დონის შესწავლა Fokl (rs2228570) გენოტიპების CC, CT და TT შემთხვევაში

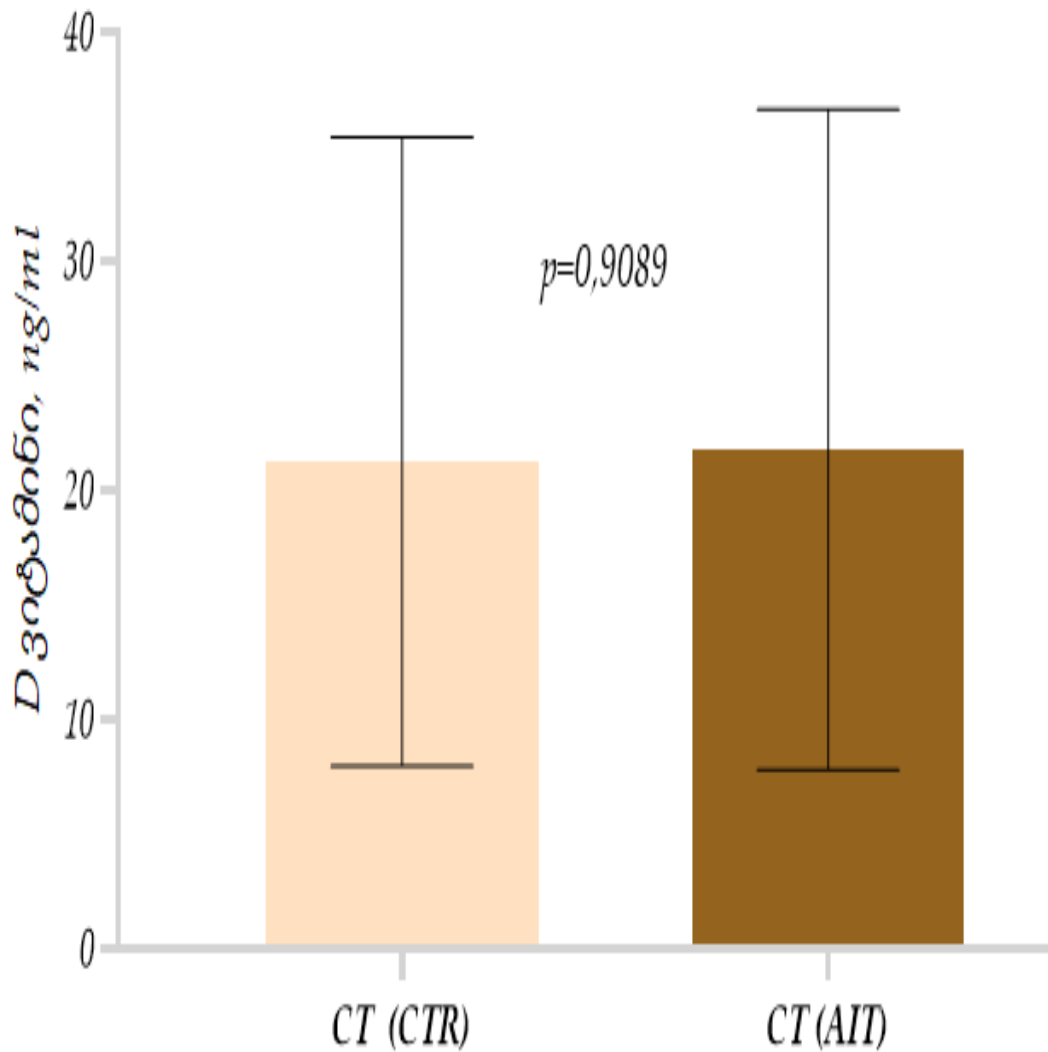
D ვიტამინის დონე შესწავლილი იქნა Fokl (rs2228570) გენოტიპების მიხედვით ორივე საკვლევ პოპულაციაში (დიაგრამა 28; 29; 30.). ჯანმრთელ პოპულაციაში CC-გენოტიპის მქონე პაციენტებში ვიტამინის დონის საშუალო მაჩვენებელი 21,53 ნგ/მლ შეადგენს, დაავადებულ ჯგუფში კი 15,70 ნგ/მლ. ზოგადად, ორივე საკვლევ პოპულაციაში D ვიტამინის დონე დაბალია, მაგრამ აუტოიმუნური თირეოიდიტის მქონე პაციენტებში D ვიტამინის ნორმებიდან გამომდინარე მისი დეფიციტი ვლინდება, ჯანმრთელში კი ნაკლებობა (დიაგრამა 28.).



დიაგრამა 28. D ვიტამინის გავრცელება CC-გენოტიპის მქონე პოპულაციაში

CTR - საკონტროლო ჯგუფი; AIT - დაავადებული ჯგუფი.

CT ჰეტეროზიგოტური გენოტიპის მატარებელ პოპულაციაში, D ვიტამინი თითქმის ერთნაირ დონეზე ვლინდება. საკონტროლო ჯგუფში D ვიტამინის დონე 21,68 ნგ/მლ, ხოლო დაავადებულ ჯგუფში 22,21 ნგ/მლ. (დიაგრამა 29.). როგორც ვხედავთ CT - გენოტიპის შემთხვევაში ორივე პოპულაციაში მხოლოდ D ვიტამინის ნაკლებობას აქვს ადგილი. CT გენოტიპის შემთხვევაში არ იკვეთება კორელაცია დაავადებასთან მიმართებაში.

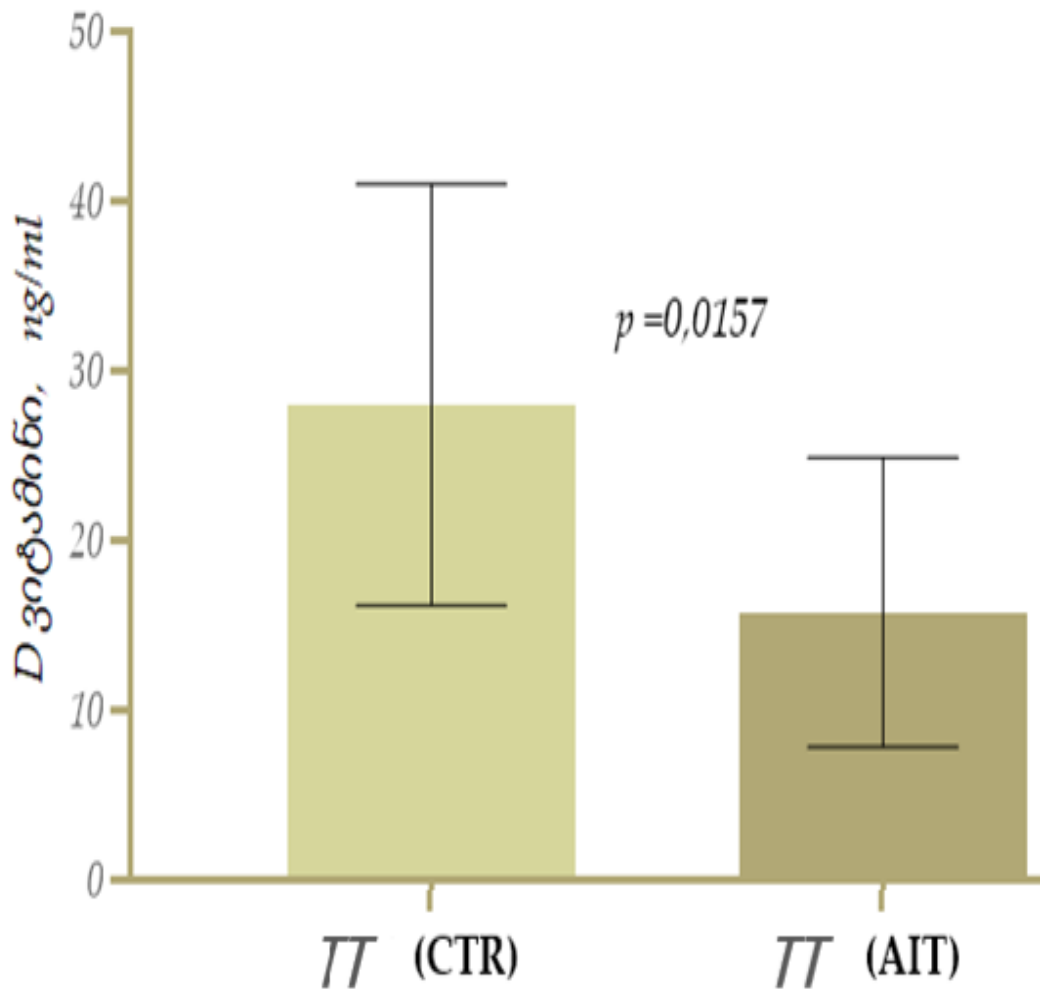


დიაგრამა 29. D-ვიტამინის გავრცელება CT-გენოტიპის მოქმე პოპულაციაში

CTR - საკონტროლო ჯგუფი, AIT - დაავადებული ჯგუფი.

TT რეცესიული გენოტიპის მატარებელ პოპულაციაში კი D ვიტამინის დეფიციტი გამოვლინდა დაავადებული პოპულაციაში (16,36 ნგ/მლ.) ჯანმრთელ

პოპულაციასთან შედარებით. ჯანმრთელ პოპულაციაში D ვიტამინის დონე თითქმის ნორმაშია (28,60 ნგ/მლ.), (დიაგრამა 30.).



დიაგრამა 30. D - ვიტამინის გავრცელება TT - გენოტიპის მქონე პოპულაციაში
CT - საკონტროლო ჯგუფი; AIT - დაავადებული ჯგუფი.

ამრიგად, CC და TT გენოტიპების მატარებელ აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში შესამჩნევად დაბალია D ვიტამინის დონე.

VDR FokI rs2228570 გენეტიკური პოლიმორფიზმის ასოციაცია D ვიტამინის დონესთან, არსებული ლიტერატურული მონაცემების მიხედვით ურთიერთსაწინააღმდეგოა. სერბეთის მოსახლეობაში გამოიკვლიეს აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებული 44 პაციენტი და 33 ადამიანისგან შემდგარი ჯანმრთელი, საკონტროლო ჯგუფი. დაავადებულ პაციენტებს პარალელურად აღენიშნებოდათ D ვიტამინის ნაკლებობა ან დეფიციტი. პოლიმორფიზმის

შესწავლისას მნიშვნელოვანი განსხვავება გამოვლინდა დაავადებულ და საკონტროლო ჯგუფებს შორის. მუტაციის მქონე პაციენტები დაავადების მაღალი რისკის ქვეშ იმყოფებოდნენ (Djurovic et. al. 2015). კვლევის ასეთი შედეგით შეგვიძლია დავსკვნათ, რომ სერბეთის პოპულაციაში FokI პოლიმორფიზმი და აუტოიმუნური თირეოიდიტი კორელაციაშია. განსაკუთრებით მდებრობითი სქესის, FF (CC) გენოტიპის მქონე პოპულაცია შესაძლოა საშიშროების ქვეშ იმყოფებოდეს დაავადების წარმოქმნისა და პროგრესირების თვალსაზრისით (Djurovic et al. 2015). ამდენად სერბეთის მოსახლეობაში ვლინდება კავშირი აუტოიმუნურ თირეოიდიტსა და D ვიტამინს შორის.

აზიურ და იაპონურ პოპულაციებში VDR rs2228570-ის პოლიმორფიზმის CC გენოტიპის და C - ალელის შედარებისას, პოლიმორფიზმი გამოვლინდა ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის მქონე პაციენტებში. საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, დაავადებულთა სისხლის შრატში შეიმჩნეოდა D ვიტამინის დაქვეითებული დონე (Inoue et al. 2014). აღნიშნულმა კვლევამ გამოავლინა CC გენოტიპისა და ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დარღვევების ერთმანეთთან კავშირი.

C ალელი მონაწილეობს ინტერლეიკინის წარმოქმნაში, რასაც მივყავართ ციტოტოქსიკური T უჯრედების და Th1 უჯრედების მიერ ფარისებრი ჯირკვლის უჯრედების განადგურებამდე. ამდენად, შეგვიძლია თამამად განვაცხადოთ, რომ ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის შემთხვევაში VDR-ით პაციენტის იმუნური სისტემა დათრგუნულია. აზიური და იაპონური პოპულაციების მსგავსად, ანალოგიური შედეგი გამოვლინდა ჩინელი და იაპონური პოპულაციების შესწავლის დროს. იაპონურ პოპულაციაში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, ჰაშიმოტოს თირეოიდიტით დაავადებულ პაციენტთა 36,7% გამოუვლინდა CC გენოტიპები (Lin et al. 2006).

ზარინისა და მისი თანამოაზრეების მიერ შესწავლილი იქნა ჩრდილო-დასავლეთ ირანში ზრდასრული ასაკის 117 ჯანმრთელი და 121 აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებული პაციენტისგან შემდგარი პოპულაცია. კვლევის თანახმად, FokI CC და CT გენოტიპების მატარებელი პაციენტები დაავადების

მიმართ მაღალი რისკით გამოირჩეოდნენ. განსაკუთრებით CC გენოტიპი აღმოჩნდა ჰაშიმოტოს თირეოიდიტთან კორელაციაში (Zarrin et al. 2018).

იაზიჩისა და სხვების მიერ თურქეთში 111 დაავადებული და 159 ჯანმრთელი პაციენტის VDR FokI, TaqI და ApaI გენების პოლიმორფიზმს სწავლობდნენ პოლიმერიზაციის ჯაჭვური რეაქციით. ჰაშიმოტოს თირეოიდიტით დაავადებული პაციენტები FokI FF (CC) და TaqI TT გენოტიპების მატარებლები იყვნენ, ხოლო Ff (CT) გენოტიპის მქონე პოპულაცია დაცული აღმოჩნდა აუტოიმუნური თირეოიდიტისგან. აშკარაა, რომ თურქულ პოპულაციაში VDR rs731236 და rs2228570 პოლიმორფიზმსა და ჰაშიმოტოს თირეოიდიტს შორის არსებობს კორელაცია (Yazici et al. 2013).

მსგავსი შედეგები მიიღეს 2021 წელს ჰანასა და სხვების მიერ ეგვიპტის პოპულაციის შემთხვევაში. მკვლევარებმა შეისწავლეს 112 აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებული, 48 ჰიპოთირეოზით დაავადებული პაციენტი და რათქმაუნდა საკონტროლო საკვლევი ჯგუფები. აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულთა 11,4% გამოუვლინდა FokI პოლიმორფიზმი. ამასთანავე საკონტროლო ჯგუფში FF (CC) გენოტიპი ძალიან დაბალი სიხშირით გამოვლინდა. მისი გავრცელების პროცენტული მაჩვენებელი 2,6% შეადგენდა. ბუნებრივია, ეს შედეგი მიგვანიშნებს VDR FokI და პათოლოგიის კორელაციაზე (Hanna et al. 2021).

ირანული პოპულაციის შესწავლისას FF (CC) ჰომოზიგოტური გენოტიპი მაღალი სიხშირით ვლინდება ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის დროს. Ff (CT) და ff (TT) გენოტიპები იშვიათია დაავადებულ ჯგუფში. FF გენოტიპის მქონე პაციენტებში 2-ჯერ უფრო მეტად გაზრდილია დაავადების წარმოქმნის რისკი (Majid et al. 2020). იაზიჩის მიერ ჩატარებულმა გამოკვლევამ თურქი პოპულაციის მაგალითზე, ანალოგიური შედეგი დადო, კერძოდ, Ff (CT) გენოტიპის მქონე ადამიანები უფრო მეტად დაცული აღმოჩნდნენ აუტოიმუნური თირეოიდიტისგან (Yazici et al. 2013).

სხვადასხვა პოპულაციების ერთმანეთთან შედარებით განსხვავებული სახის შედეგები ვლინდება ზოუს მიერ 2009 წელს ჩატარებულ კვლევაში TaqI, FokI, ApaI და BsmI პოლიმორფიზმის შესწავლისას. ApaI და BsmI შემთხვევაში მაღალი რისკით ვლინდება ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის მიმართ მიდრეკილება აზიურ პოპულაციაში,

ევროპულ პოპულაციაში კი TaqI, FokI, ApaI და BsmI პოლიმორფიზმით არ გამოვლინდა კორელაცია დაავადებასთან (Zhou et al. 2009). სხვადასხვა პოპულაციებში ასეთი განსხვავებული დამოკიდებულება პოლიმორფიზმსა და დაავადებას შორის შესაძლებელია გარემო პირობების ზეგავლენით იყოს გამოწვეული.

2005 წელს რამოს ლოპეზის და სხვათა მიერ ჩატარებული კვლევისას, გამოიკვთა შემდეგი სახის ასოციაცია. მათ შეისწავლეს სამი სხვადასხვა; გერმანიის, პოლონეთის და სერბეთის პოპულაციები VDR პოლიმორფიზმის მიხედვით. შესწავლილი პაციენტებიდან 789 ჰქონდა გრეივისის სინდრომის დიაგნოზი და 823 კი ჯანმრთელ პოპულაციაზე მოდიოდა. გერმანელ და პოლონურ პოპულაციაში, გამოვლინდა კორელაცია პოლიმორფიზმსა და დაავადებას შორის. VDR FokI f (T) პოლიმორფიზმი კორელაციაში აღმოჩნდა გერმანელ პოპულაციასთან, F (C) ვარიანტი კი პოლონურ პოპულაციასთან არის დაკავშირებული (Ramos-Lopez et al. 2005).

პოლონური პოპულაციაში 130 ჯანმრთელი და 223 აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებული პაციენტი შეისწავლეს. FokI rs2228570 პოლიმორფიზმსა და დაავადებას შორის ამ კონკრეტულ სიტუაციაში კორელაცია არ დაფიქსირებულა, რაც შესაძლებელია გენეტიკური ფაქტორებით, გარემო პირობებით, კვებით ან სხვა მიზეზით იყოს განპირობებული (Maciejewski et al. 2019). მენგისა და სხვა მეცნიერთა მიერ ჩინეთის პოპულაციის შესწავლით ასევე არ გამოვლინდა ასოციაცია (Meng et al. 2015).

2013 წელს ფენგის ხელმძღვანელობით ჩატარებულმა გამოკვლევამ სრულიად განსხვავებული შედეგი აჩვენა. სავარუდოა, რომ TaqI და BsmI პოლიმორფიზმი უნდა ასოცირდებოდეს აუტოიმუნურ თირეოიდიტთან, ხოლო FokI და ApaI პოლიმორფიზმი კი არა (Kamyshna et al. 2021).

მიუხედავად განსხვავებული მონაცემებისა, როგორც ჩანს rs2228570 პოლიმორფიზმი და ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური თირეოიდიტი ერთმანეთთან მჭიდრო კავშირშია.

ამრიგად, არსებულ ცნობებზე დაყრდნობით, შეგვიძლია თამამად განვაცხადოთ, რომ rs2228570 ძლიერი კორელაცია აუტოიმუნური დაავადებების პროგრესირებასა და მგრძობელობაში.

ამრიგად, აჭარის პოპულაციაში საკონტროლო და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებული პაციენტების შესწავლის შედეგად გამოიკვეთა შემდეგი სახის თავისებურებები:

დაავადებულ ჯგუფში გამოვლინდა ჰიპოფიზის თირეოტროფული ჰორმონის TSH-ის მომატებული დონე საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, ჰორმონი დაახლოებით 1,39-ჯერ იყო მომატებული. დაავადებული პოპულაციის შემთხვევაში ~48-ჯერაა გაზრდილი თირეოპეროქსიდაზას მიმართ ანტისხეულების Anti-TPO დონე. D ვიტამინი ორივე საკვლევ პოპულაციაში დაბალი კონცენტრაციით გამოვლინდა, მაგრამ ამასთანავე აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში D ვიტამინის დონე შემცირებულია დაახლოებით 1,2-ჯერ, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში. დაავადებულ პოპულაციაში ადგილი აქვს ვიტამინის დეფიციტს.

ალელებისა და გენოტიპების მიხედვით გამოიკვეთა C ალელის მაღალი სიხშირე ორივე საკვლევ პოპულაციაში. გენოტიპებიდან ორივე პოპულაციაში შედარებით ხშირად გამოვლინდა CC გენოტიპის გავრცელება. ბუნებრივია ეს დაავადებასთან კორელაციის არსებობის დამადასტურებელია. ასევე საკმაოდ მაღალი აღმოჩნდა პროცენტული მაჩვენებელი CT ჰომოზიგოტური გენოტიპისაც, თუმცა საკვლევი პოპულაციები ამ კონკრეტული გენოტიპის გავრცელების მიხედვით თითქმის არ განსხვავდებოდნენ. CT გენოტიპსა და დაავადებას შორის არ იკვეთება კორელაცია აჭარის პოპულაციაში. TT გენოტიპის მატარებელი ინდივიდები მიდრეკილნი არიან დაავადების მიმართ.

დასკვნა

ამრიგად, D ვიტამინის რეცეპტორის (VDR) გენის rs2228570 პოლიმორფიზმის შესწავლით აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებული პოპულაციის (აჭარა) მაგალითზე გამოვლინდა:

1. აუტოიმუნური თირეოიდიტის დაავადების გავრცელება აჭარის პოპულაციაში, ყველა ასაკობრივ ჯგუფში; დაავადების გავრცელების სიხშირე განსაკუთრებით მაღალია 51-დან 60 წლამდე ასაკობრივ პერიოდში სხვა ასაკობრივ ჯგუფებთან შედარებით;

2. ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონის FT4-ის კონცენტრაციის შემცირება აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით;

3. ჰიპოფიზის თირეოტროპული ჰორმონის TSH-ის გაზრდილი დონე აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში ყველა ასაკობრივ ჯგუფში;

4. Anti-TPO-ს მნიშვნელოვნად მაღალი კონცენტრაცია აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში, ჯანმრთელ პოპულაციასთან შედარებით ყველა ასაკობრივ ჯგუფში ($p < 0.0001$), განსაკუთრებით კი 41-დან 50 წლამდე ასაკის მქონე პაციენტებში;

5. D ვიტამინის დაბალი კონცენტრაცია, როგორც დაავადებულ, ისე ჯანმრთელ პოპულაციაში, ყველა ასაკობრივ ჯგუფში; D ვიტამინის დაბალი კონცენტრაცია, განსაკუთრებით 51-დან 60 წლამდე ($P=0,0342$) და 61-დან 70 წლამდე ($P=0,0256$) ასაკის აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში;

6. VDR FokI (rs2228570) გენოტიპების (CC; CT, TT) მიხედვით, საკონტროლო ჯგუფში CC - გენოტიპი წარმოდგენილია 48%-ით, CT -ჰეტეროზიგოტური გენოტიპი 29,33%-ით, ხოლო TT - გენოტიპი კი -22.67%-ით;

7. VDR FokI (rs2228570) გენოტიპების (CC; CT; TT) მიხედვით, დაავადებულ პოპულაციაში, CC - გენოტიპის გავრცელება 57,33%, CT-გენოტიპი 34,67%, ხოლო TT - გენოტიპი 8%-ს შეადგენს.

8. VDR Fokl (rs2228570) გენოტიპების CC და CT გენოტიპის მაღალი გავრცელება აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით; ხოლო TT გენოტიპის გავრცელების პროცენტული მაჩვენებელი შედარებით დაბალია აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში;

9. VDR Fokl (rs2228570) ალელების (C,T) მიხედვით, C-ალელის გავრცელების სიხშირე მაღალია, როგორც ჯანმრთელ, ისე აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში; ხოლო T-ალელის გავრცელების სიხშირე დაბალია, ორივე პოპულაციაში;

10. VDR Fokl (rs2228570) ალელებიდან, გამოვლინდა C-ალელის გავრცელების მაღალი (1.2-ჯერ) სიხშირე აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. T ალელის გავრცელების სიხშირე კი შედარებით დაბალია (1.5-ჯერ) აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში

11. VDR Fokl (rs2228570) გენოტიპების CC და TT გენოტიპების შემთხვევაში D ვიტამინის დაბალი დონე აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში, ჯანმრთელ პოპულაციასთან შედარებით;

გამოყენებული ლიტერატურა

1. დათეშიძე ლალი, შენგელია, არჩილ, შენგელია ვასილ; “ქართული სამედიცინო ენციკლოპედია”. მეორე დეპო-გამოცემა. ჟურნალი“ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა”. N: 28. 2006. დეპონენტი პროფესორ თეიმურაზ ჩიგოგიძის საერთო რედაქციით.
2. კრებული - ყველაფერი ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების შესახებ. 2011.
3. პორტერი რ.ს. კაპლანი ჯ.ლ. ჰომიერი ბ.პ- ჯანმრთელობის ენციკლოპედია ყველა თაობისთვის. 2017
4. Abd-Allah, S. H., Pasha, H. F., Hagrass, H. A., & Alghobashy, A. A. (2014). Vitamin D status and vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes in Egyptian children. *Gene*, 536(2), 430-434.
5. Adorini, L., & Penna, G. (2008). Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nature clinical practice Rheumatology*, 4(8), 404-412.
6. Ahi, S., Dehdar, M. R., & Hatami, N. (2020). Vitamin D deficiency in non-autoimmune hypothyroidism: a case-control study. *BMC endocrine disorders*, 20(1), 1-6.
7. Alaedini. A., & Green, P. H. (2008). Autoantibodies in celiac disease. *Autoimmunity*, 41(1), 19-26.
8. Altieri, B., Muscogiuri, G., Barrea, L., Mathieu, C., Vallone, C. V., Mascitelli, L., ... & Della Casa, S. (2017). Does vitamin D play a role in autoimmune endocrine disorders? A proof of concept. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 18, 335-346.
9. Amrein, K., Scherkl, M., Hoffmann, M., Neuwersch-Sommeregger, S., Köstenberger, M., Tmava Berisha, A., ... & Malle, O. (2020). Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *European journal of clinical nutrition*, 74(11), 1498-1513.
10. Antonelli, A., Ferrari, S. M., Corrado, A., Di Domenicantonio, A., & Fallahi, P. (2015). Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmunity reviews*, 14(2), 174-180.

11. Arnson, Y., Amital, H., & Shoenfeld, Y. (2007). Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Annals of the rheumatic diseases*, 66(9), 1137-1142.
12. Avrameas, S., & Selmi, C. (2013). Natural autoantibodies in the physiology and pathophysiology of the immune system. *Journal of autoimmunity*, 41, 46-49.
13. Awadh, A. A., Hilleman, D. E., Knezevich, E., Malesker, M. A., & Gallagher, J. C. (2021). Vitamin D supplements: The pharmacists' perspective. *Journal of the American Pharmacists Association*, 61(4), e191-e201.
14. Balucan, F. S., Morshed, S. A., & Davies, T. F. (2013). Thyroid autoantibodies in pregnancy: their role, regulation and clinical relevance. *Journal of thyroid research*, 2013.
15. Ban, Y., Taniyama, M., & Ban, Y. (2001). Vitamin D receptor gene polymorphisms in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*, 11(6), 607-608.
16. Bellastella, G., Maiorino, M. I., Petrizzo, M., De Bellis, A., Capuano, A., Esposito, K., & Giugliano, D. (2015). Vitamin D and autoimmunity: what happens in autoimmune polyendocrine syndromes?. *Journal of Endocrinological Investigation*, 38, 629-633.
17. Benvenga, S., & Guarneri, F. (2019). Thyroid hormone binding motifs and iodination pattern of thyroglobulin. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 24(2), 212-230.
18. Berneman, A., Guilbert, B., Eschrich, S., & Avrameas, S. (1993). IgG auto- and polyreactivities of normal human sera. *Molecular immunology*, 30(16), 1499-1510.
19. Beysel, S., Eyerci, N., Pinarli, F. A., Apaydin, M., Kizilgul, M., Caliskan, M., ... & Cakal, E. (2018). VDR gene FokI polymorphism as a poor prognostic factor for papillary thyroid cancer. *Tumor Biology*, 40(11), 1010428318811766.
20. Bianco, A. C., & Kim, B. W. (2006). Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *The Journal of clinical investigation*, 116(10), 2571-2579.
21. Boonstra, A., Barrat, F. J., Crain, C., Heath, V. L., Savelkoul, H. F., & O'Garra, A. (2001). $1\alpha, 25$ -Dihydroxyvitamin D₃ has a direct effect on naive CD4⁺ T cells to enhance the development of Th2 cells. *The Journal of Immunology*, 167(9), 4974-4980.
22. Bove, R. (2013). Autoimmune diseases and reproductive aging. *Clinical*

Immunology, 149(2), 251-264.

23. Bozkurt, N. C., Karbek, B., Ucan, B., Sahin, M., Cakal, E., Ozbek, M., & Delibasi, T. (2013). The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis. *Endocrine Practice*, 19(3), 479-484.

24. Brix, T. H., Kyvik, K. O., Christensen, K., & Hegedüs, L. (2001). Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(2), 930-934.

25. Burek, C. L., & Talor, M. V. (2009). Environmental triggers of autoimmune thyroiditis. *Journal of autoimmunity*, 33(3-4), 183-189.

26. Canaris, G. J., Manowitz, N. R., Mayor, G., & Ridgway, E. C. (2000). The Colorado thyroid disease prevalence study. *Archives of internal medicine*, 160(4), 526-534.

27. Carvalho, G. A. D., Perez, C. L. S., & Ward, L. S. (2013). The clinical use of thyroid function tests. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 57, 193-204.

28. Caturegli, P., Kupperts, R. C., Mariotti, S., BUREK, C. L., Pinchera, A., Ladenson, P. W., & Rose, N. R. (1994). IgG subclass distribution of thyroglobulin antibodies in patients with thyroid disease. *Clinical & Experimental Immunology*, 98(3), 464-469.

29. Chambers, E. S., & Hawrylowicz, C. M. (2011). The impact of vitamin D on regulatory T cells. *Current allergy and asthma reports*, 11, 29-36.

30. Chan, I. H., & Privalsky, M. L. (2009). Isoform-specific transcriptional activity of overlapping target genes that respond to thyroid hormone receptors $\alpha 1$ and $\beta 1$. *Molecular endocrinology*, 23(11), 1758-1775.

31. Chen, R. H., Chang, C. T., Chen, H. Y., Chen, W. C., Tsai, C. H., & Tsai, F. J. (2007). Association between vitamin-D receptor gene FokI polymorphism and Graves' disease among Taiwanese Chinese. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 21(3), 173-177.

32. Chen, S., Sims, G. P., Chen, X. X., Gu, Y. Y., Chen, S., & Lipsky, P. E. (2007). Modulatory effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ on human B cell differentiation. *The Journal of Immunology*, 179(3), 1634-1647.

33. Cho, J. H., & Gregersen, P. K. (2011). Genomics and the multifactorial nature of human autoimmune disease. *New England Journal of Medicine*, 365(17), 1612-1623.

34. Cioffi, F., Gentile, A., Silvestri, E., Goglia, F., & Lombardi, A. (2018). Effect of iodothyronines on thermogenesis: focus on brown adipose tissue. *Frontiers in endocrinology*, 9, 254.
35. Colin, E. M., Weel, A. E., Uitterlinden, A. G., Buurman, C. J., Birkenhäger, J. C., Pols, H. A., & Van Leeuwen, J. P. (2000). Consequences of vitamin D receptor gene polymorphisms for growth inhibition of cultured human peripheral blood mononuclear cells by 1, 25-dihydroxyvitamin D₃. *Clinical endocrinology*, 52(2), 211-216.
36. Cooper, D. S. (2005). Antithyroid drugs. *New England Journal of Medicine*, 352(9), 905-917.
37. Coste, A. H., Lofgren, D. H., & Shermetaro, C. (2018). Branchial cleft cyst.
38. Dankers, W., Colin, E. M., Van Hamburg, J. P., & Lubberts, E. (2017). Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Frontiers in immunology*, 697.
39. D'Aurizio, F., Villalta, D., Metus, P., Doretto, P., & Tozzoli, R. (2015). Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases?. *Autoimmunity reviews*, 14(5), 363-369.
40. Davis, J. R., Dackiw, A. P., Holt, S. A., Nwariaku, F. E., & Oltmann, S. C. (2019). Rapid Relief: Thyroidectomy is a Quicker Cure than Radioactive Iodine Ablation (RAI) in Patients with Hyperthyroidism. *World Journal of Surgery*, 43, 812-817.
41. DeGroot LJ: Diagnosis and Treatment of Graves' Disease. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, *et al.*, editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA);2000. [[Google Scholar](#)]
42. Del Ghianda, S., Tonacchera, M., & Vitti, P. (2014). Thyroid and menopause. *Climacteric*, 17(3), 225-234.
43. De Remigis, P., Vianale, L., De Remingis, A., & Napolitano, G. (2013). Vitamin D and autoimmune thyroid disease (at): Preliminary results. *Thyroid*, 23, A81-A82.
44. Djurovic, J., Stojkovic, O., Ozdemir, O., Silan, F., Akurut, C., Todorovic, J., ... & Stamenkovic, G. (2015). Association between FokI, ApaI and TaqI RFLP polymorphisms in VDR gene and Hashimoto's thyroiditis: preliminary data from female patients in S

erbia. *International Journal of Immunogenetics*, 42(3), 190-194.

45. Duran, İ. D., Gülçelik, N. E., Bulut, B., Balcı, Z., Berker, D., & Güler, S. (2019). Differences in calcium metabolism and thyroid physiology after sleeve gastrectomy and Roux-En-Y gastric bypass. *Obesity Surgery*, 29, 705-712.

46. Fang, Y., & Van Meurs, J. B. (2005). d'Alesio A, Jhamai M, Zhao H, Rivadeneira F, Hofman A, van Leeuwen JP, Jehan F, Pols HA, Uitterlinden AG. Promoter and 3'-untranslated-region haplotypes in the vitamin D receptor gene predispose to osteoporotic fracture: the Rotterdam study. *Am J Hum Genet*, 77, 807-823.

47. Fathi, N., Ahmadian, E., Shahi, S., Roshangar, L., Khan, H., Kouhsoltani, M., ... & Sharifi, S. (2019). Role of vitamin D and vitamin D receptor (VDR) in oral cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 109, 391-401.

48. Feng, M., Li, H., Chen, S. F., Li, W. F., & Zhang, F. B. (2013). Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and risk of autoimmune thyroid diseases: a meta-analysis. *Endocrine*, 43, 318-326.

49. Fink, C., Peters, R. L., Koplin, J. J., Brown, J., & Allen, K. J. (2019). Factors affecting vitamin D status in infants. *Children*, 6(1), 7.

50. Giovinozzo, S., Vicchio, T. M., Certo, R., Alibrandi, A., Palmieri, O., Campennì, A., ... & Ruggeri, R. M. (2017). Vitamin D receptor gene polymorphisms/haplotypes and serum 25 (OH) D 3 levels in Hashimoto's thyroiditis. *Endocrine*, 55, 599-606.

51. Ginsberg, J. (2003). Diagnosis and management of Graves' disease. *Cmaj*, 168(5), 575-585.

52. Giovannucci, E., Liu, Y., Rimm, E. B., Hollis, B. W., Fuchs, C. S., Stampfer, M. J., & Willett, W. C. (2006). Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(7), 451-459.

53. Goodman, N. F., Cobin, R. H., Ginzburg, S. B., Katz, I. A., Woode, D. E., Camacho, P. M., ... & Petak, S. M. (2011). American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause. *Endocrine Practice*, 17, 1-25.

54. Guleryuz, B., Akin, F., Tunc Ata, M., Mergen Dalyanoglu, M., & Turgut, S. (2016). Vitamin-D receptor (VDR) gene polymorphisms (TaqI, FokI) in Turkish patients with Hashimoto's thyroiditis: relationship to the levels of Vit-D and cytokines. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*, 16(2), 131-139.
55. Hama, T., Norizoe, C., Suga, H., Mimura, T., Kato, T., Moriyama, H., & Urashima, M. (2011). Prognostic significance of vitamin D receptor polymorphisms in head and neck squamous cell carcinoma. *PLoS One*, 6(12), e29634.
56. Hanna, H. W. Z., Rizzo, C., Halim, R. M. A., El Haddad, H. E., Salam, R., & Abou-Youssef, H. E. S. (2021). Vitamin D status in Hashimoto's thyroiditis and its association with vitamin D receptor genetic variants. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 212, 105922.
57. Hansen, P. S., Brix, T. H., Iachine, I., Kyvik, K. O., & Hegedüs, L. (2006). The relative importance of genetic and environmental effects for the early stages of thyroid autoimmunity: a study of healthy Danish twins. *European journal of endocrinology*, 154(1), 29-38.
58. Harpsøe, M. C., Basit, S., Andersson, M., Nielsen, N. M., Frisch, M., Wohlfahrt, J., ... & Jess, T. (2014). Body mass index and risk of autoimmune diseases: a study within the Danish National Birth Cohort. *International journal of epidemiology*, 43(3), 843-855.
59. Häusler, D., & Weber, M. S. (2019). Vitamin D supplementation in central nervous system demyelinating disease—enough is enough. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(1), 218.
60. Haussler, M. R., Haussler, C. A., Jurutka, P. W., Thompson, P. D., Hsieh, J. C., Remus, L. S., ... & Whitfield, G. K. (1997). The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and disease states. *Journal of Endocrinology*, 154(3_Suppl), S57-S73.
61. Heuer, H. (2007). The importance of thyroid hormone transporters for brain development and function. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 21(2), 265-276.

62. Holick, M. F. (2011). Vitamin D: a d-lightful solution for health. *Journal of Investigative Medicine*, 59(6), 872-880.
63. Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency. *New England journal of medicine*, 357(3), 266-281.
64. Hollick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:10805–68.
65. Hooper M. Thyroid. In: Iain MCA, Leadingham CM (eds). *Jamieson and Kay's text book of surgical Physiology* 4 th edition, London; Churchill Livingstone, 1988, p. 95-107
66. Huber, A., Menconi, F., Corathers, S., Jacobson, E. M., & Tomer, Y. (2008). Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms. *Endocrine reviews*, 29(6), 697-725.
67. Hu, X., Chen, Y., Shen, Y., Tian, R., Sheng, Y., & Que, H. (2022). Global prevalence and epidemiological trends of Hashimoto's thyroiditis in adults: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Public Health*, 3858.
68. Hyppönen, E., Läärä, E., Reunanen, A., Järvelin, M. R., & Virtanen, S. M. (2001). Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *The Lancet*, 358(9292), 1500-1503.
69. Iddah, M. A., Macharia, B. N., Ng'wena, A. G., Keter, A., & Ofulla, A. V. O. (2013). Thyroid hormones and hematological indices levels in thyroid disorders patients at Moi teaching and referral hospital, Western Kenya. *International Scholarly Research Notices*, 2013.
70. Iddah, M. A., & Macharia, B. N. (2013). Autoimmune thyroid disorders. *International Scholarly Research Notices*, 2013.
71. Inoue, N., Watanabe, M., Ishido, N., Katsumata, Y., Kagawa, T., Hidaka, Y., & Iwatani, Y. (2014). The functional polymorphisms of VDR, GC and CYP2R1 are involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Clinical & Experimental Immunology*, 178(2), 262-269.

72. Ito, C., Watanabe, M., Okuda, N., Watanabe, C., & Iwatani, Y. (2006). Association between the severity of Hashimoto's disease and the functional+ 874A/T polymorphism in the interferon- γ gene. *Endocrine journal*, 53(4), 473-478.
73. Javierre, B. M., Hernando, H., & Ballestar, E. (2011). Environmental triggers and epigenetic deregulation in autoimmune disease. *Discovery medicine*, 12(67), 535-545.
74. Jørgensen, K. T., Pedersen, B. V., Nielsen, N. M., Jacobsen, S., & Frisch, M. (2012). Childbirths and risk of female predominant and other autoimmune diseases in a population-based Danish cohort. *Journal of autoimmunity*, 38(2-3), J81-J87.
75. Joshi, S., Pantalena, L. C., Liu, X. K., Gaffen, S. L., Liu, H., Rohowsky-Kochan, C., ... & Youssef, S. (2011). 1, 25-Dihydroxyvitamin D₃ ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin-17A. *Molecular and cellular biology*, 31(17), 3653-3669.
76. Jurutka, P. W., Remus, L. S., Whitfield, G. K., Thompson, P. D., Hsieh, J. C., Zitzer, H., ... & Haussler, M. R. (2000). The polymorphic N terminus in human vitamin D receptor isoforms influences transcriptional activity by modulating interaction with transcription factor IIB. *Molecular endocrinology*, 14(3), 401-420.
77. Jurutka, P. W., Whitfield, G. K., Hsieh, J. C., Thompson, P. D., Haussler, C. A., & Haussler, M. R. (2001). Molecular nature of the vitamin D receptor and its role in regulation of gene expression. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 2, 203-216.
78. Kamyshna, I. I., Pavlovysh, L. B., Malyk, I. V., & Kamyshnyi, A. M. (2021). 25-OH Vitamin D blood serum linkage with VDR gene polymorphism (rs2228570) in thyroid pathology patients in the West-Ukrainian population. *Journal of Medicine and Life*, 14(4), 549.
79. Kanan, R. M., Varanasi, S. S., Francis, R. M., Parker, L., & Datta, H. K. (2000). Vitamin D receptor gene start codon polymorphism (FokI) and bone mineral density in healthy male subjects. *Clinical endocrinology*, 53(1), 93-98.
80. Karanikas, G., Schuetz, M., Wahl, K., Paul, M., Kontur, S., Pietschmann, P., ... & Willheim, M. (2005). Relation of anti-TPO autoantibody titre and T-lymphocyte cytokine production patterns in Hashimoto's thyroiditis. *Clinical Endocrinology*, 63(2), 191-196.

81. Khakisahneh, S., Zhang, X. Y., Nouri, Z., Hao, S. Y., Chi, Q. S., & Wang, D. H. (2019). Thyroid hormones mediate metabolic rate and oxidative, anti-oxidative balance at different temperatures in Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 216, 101-109.
82. Khammissa, R. A. G., Fourie, J., Motswaledi, M. H., Ballyram, R., Lemmer, J., & Feller, L. (2018). The biological activities of vitamin D and its receptor in relation to calcium and bone homeostasis, cancer, immune and cardiovascular systems, skin biology, and oral health. *BioMed research international*, 2018.
83. Kim, D. (2017). The role of vitamin D in thyroid diseases. *International journal of molecular sciences*, 18(9), 1949.
84. Kohno, Y., Yamaguchi, F., Saito, K., Niimi, H., Nishikawa, T., & Hosoya, T. (1991). Anti-thyroid peroxidase antibodies in sera from healthy subjects and from patients with chronic thyroiditis: differences in the ability to inhibit thyroid peroxidase activities. *Clinical & Experimental Immunology*, 85(3), 459-463.
85. Kostic, I., & Curcio, F. (2012). Causes of hypothyroidism. *Hypothyroidism-Influences and Treatments*.
86. Krassas, G. E., Poppe, K., & Glinde, D. (2010). Thyroid function and human reproductive health. *Endocrine reviews*, 31(5), 702-755.
87. Krassas, G. E. (2000). Thyroid disease and female reproduction. *Fertility and sterility*, 74(6), 1063-1070.
88. Kulie, T., Groff, A., Redmer, J., Hounshell, J., & Schrage, S. (2009). Vitamin D: an evidence-based review. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, 22(6), 698-706.
89. Laurberg, P., Wallin, G., Tallstedt, L., Abraham-Nordling, M., Lundell, G., & Tørring, O. (2008). TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *European Journal of Endocrinology*, 158(1), 69-75.
90. Lerner, A., Jeremias, P., & Matthias, T. (2015). The world incidence and prevalence of autoimmune diseases is increasing. *Int J Celiac Dis*, 3(4), 151-5.

91. Li, D., Cai, W., Gu, R., Zhang, Y., Zhang, H., Tang, K., ... & Huang, B. (2013). Th17 cell plays a role in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis in patients. *Clinical immunology*, 149(3), 411-420.
92. Lin, W. Y., Wan, L., Tsai, C. H., Chen, R. H., Lee, C. C., & Tsai, F. J. (2006). Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with risk of Hashimoto's thyroiditis in Chinese patients in Taiwan. *Journal of clinical laboratory analysis*, 20(3), 109-112.
93. Maciejewski, A., Kowalczyk, M. J., Herman, W., Czyżyk, A., Kowalska, M., Żaba, R., & Łącka, K. (2019). Vitamin D receptor gene polymorphisms and autoimmune thyroiditis: are they associated with disease occurrence and its features?. *BioMed Research International*, 2019.
94. Mahon, B. D., Wittke, A., Weaver, V., & Cantorna, M. T. (2003). The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *Journal of cellular biochemistry*, 89(5), 922-932.
95. Majid, W. J., Algenabi, A. H. A., & Alwadees, A. A. (2020). Vitamin-D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms (FokI and TaqI) in Patients with Hashimoto's Thyroiditis of Iraqi Population. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*, 7(2), 64-68.
96. Makariou, S., Liberopoulos, E. N., Elisaf, M., & Challa, A. (2011). Novel roles of vitamin D in disease: what is new in 2011?. *European journal of internal medicine*, 22(4), 355-362.
97. Mallya, M., & Ogilvy-Stuart, A. L. (2018). Thyrotropic hormones. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 32(1), 17-25.
98. Mansournia, N., Mansournia, M. A., Saeedi, S., & Dehghan, J. (2014). The association between serum 25OHD levels and hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *Journal of endocrinological investigation*, 37, 473-476.
99. Maradonna, F., & Carnevali, O. (2018). Lipid metabolism alteration by endocrine disruptors in animal models: an overview. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 654.
100. Marcocci, C., & Chiovato, L. (2000). Thyroid-directed antibodies. *The Thyroid*, 8, 414-31.

101. Mariotti, S., Caturegli, P., Piccolo, P., Barbesino, G., & Pinchera, A. (1990). Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 71(3), 661-669.
102. Mathiisen, T. M., Lehre, K. P., Danbolt, N. C., & Ottersen, O. P. (2010). The perivascular astroglial sheath provides a complete covering of the brain microvessels: an electron microscopic 3D reconstruction. *Glia*, 58(9), 1094-1103.
103. Mazokopakis, E. E., Papadomanolaki, M. G., Tsekouras, K. C., Evangelopoulos, A. D., Kotsiris, D. A., & Tzortzinis, A. A. (2015). Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis. *Hell J Nucl Med*, 18(3), 222-7.
104. McLachlan, S. M., & Rapoport, B. (1992). The molecular biology of thyroid peroxidase: cloning, expression and role as autoantigen in autoimmune thyroid disease. *Endocrine reviews*, 13(2), 192-206.
105. Meng, S., He, S. T., Jiang, W. J., Xiao, L., Li, D. F., Xu, J., ... & Zhang, J. A. (2015, December). Genetic susceptibility to autoimmune thyroid diseases in a Chinese Han population: Role of vitamin D receptor gene polymorphisms. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 76, No. 6, pp. 684-689). Elsevier Masson.
106. Mensah, G. A., Wei, G. S., Sorlie, P. D., Fine, L. J., Rosenberg, Y., Kaufmann, P. G., ... & Gordon, D. (2017). Decline in cardiovascular mortality: possible causes and implications. *Circulation research*, 120(2), 366-380.
107. Metro, D., Cernaro, V., Papa, M., & Benvenga, S. (2018). Marked improvement of thyroid function and autoimmunity by *Aloe barbadensis* miller juice in patients with subclinical hypothyroidism. *Journal of clinical & translational endocrinology*, 11, 18-25.
108. Mikoś, H., Mikoś, M., Obara-Moszyńska, M., & Niedziela, M. (2014). The role of the immune system and cytokines involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease (AITD). *Endokrynologia Polska*, 65(2), 150-155.
109. Mikulska, A. A., Karaźniewicz-Łada, M., Filipowicz, D., Ruchała, M., & Główska, F. K. (2022). Metabolic Characteristics of Hashimoto's Thyroiditis Patients and the Role of Microelements and Diet in the Disease Management—An Overview. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(12), 6580.

110. Miyamoto, K. I., Kesterson, R. A., Yamamoto, H., Taketani, Y., Nishiwaki, E., Tatsumi, S., ... & Pike, J. W. (1997). Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter. *Molecular endocrinology*, 11(8), 1165-1179.
111. Mughal, B. B., Fini, J. B., & Demeneix, B. A. (2018). Thyroid-disrupting chemicals and brain development: an update. *Endocrine connections*, 7(4), R160.
112. Muller, A. F., Drexhage, H. A., & Berghout, A. (2001). Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocrine reviews*, 22(5), 605-630.
113. Muscogiuri, G., Mitri, J., Mathieu, C., Badenhop, K., Tamer, G., Orio, F., ... & Pittas, A. (2014). Mechanisms in endocrinology: vitamin D as a potential contributor in endocrine health and disease. *European journal of endocrinology*, 171(3), R101-R110.
114. Muscogiuri, G., Tirabassi, G., Bizzaro, G., Orio, F., Paschou, S. A., Vryonidou, A., ... & Colao, A. (2015). Vitamin D and thyroid disease: to D or not to D?. *European journal of clinical nutrition*, 69(3), 291-296.
115. Nair, R., & Maseeh, A. (2012). Vitamin D: The “sunshine” vitamin. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 3(2), 118-126.
116. Nakashidze I, Ahmad S. Genetic predisposition for pancreatic cancer. In *Therapeutic Approach for Pancreatic Cancer 2019* Jan 1 (pp. 153-169). Academic Press.
117. Nakashidze, I., Diasamidze, A., Baratashvili, D., Nagervadze, M., Alibegashvili, M., Ramishvili, L., ... & Kotrikadze, N. (2014). Alteration of sex and non-sex hormones and distribution features of blood ABO system groups among the women with uterine body tumors. *Journal of Cancer Therapy*, 2014.
118. Nakashidze I, Dariya B, Peshkova T, Beridze S. The Genetic Polymorphisms in Colon Cancer. *Critical Reviews™ in Oncogenesis*. 2020;25(4).
119. Nakashidze I, Petrović N, Kedelidze N, Dariya B. Clinical Significance of Genetic Variants in Colon Cancer. In *Colon Cancer Diagnosis and Therapy Vol. 3 2022* (pp. 69-91). Springer, Cham
120. Nakashima, A., Yokoyama, K., Yokoo, T., & Urashima, M. (2016). Role of vitamin D in diabetes mellitus and chronic kidney disease. *World journal of diabetes*, 7(5), 89.

121. Nielsen, C. H., & Bendtzen, K. (2012). Immunoregulation by naturally occurring and disease-associated autoantibodies: binding to cytokines and their role in regulation of T-cell responses. *Naturally Occurring Antibodies (NABs)*, 116-132
122. Nielsen, C. H., Brix, T. H., Gardas, A., Banga, J. P., & Hegedüs, L. (2008). Epitope recognition patterns of thyroid peroxidase autoantibodies in healthy individuals and patients with Hashimoto's thyroiditis. *Clinical endocrinology*, 69(4), 664-668..
123. Nordio, M., & Basciani, S. (2017). Myo-inositol plus selenium supplementation restores euthyroid state in Hashimoto's patients with subclinical hypothyroidism. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 21(Suppl 2), 51-9.
124. Norman, P. E., & Powell, J. T. (2014). Vitamin D and cardiovascular disease. *Circulation research*, 114(2), 379-393.
125. Núñez, A., Bedregal, P., Becerra, C., & Grob, F. (2017). Alteraciones del neurodesarrollo en pacientes con hipotiroidismo congénito: Recomendaciones para el seguimiento. *Revista médica de Chile*, 145(12), 1579-1587.
126. Palacios, C., & Gonzalez, L. (2014). Is vitamin D deficiency a major global public health problem?. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 144, 138-145.
127. Palmer, M. T., Lee, Y. K., Maynard, C. L., Oliver, J. R., Bikle, D. D., Jetten, A. M., & Weaver, C. T. (2011). Lineage-specific effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 on the development of effector CD4 T cells. *Journal of Biological Chemistry*, 286(2), 997-1004.
128. Pearce, E. N. (2012). Thyroid hormone and obesity. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 19(5), 408-413.
129. Pedersen, I. B., Knudsen, N., Carlé, A., Vejbjerg, P., Jørgensen, T., Perrild, H., ... & Laurberg, P. (2011). A cautious iodization programme bringing iodine intake to a low recommended level is associated with an increase in the prevalence of thyroid autoantibodies in the population. *Clinical endocrinology*, 75(1), 120-126.
130. Peng, D., Xu, B., Wang, Y., Guo, H., & Jiang, Y. (2013). A high frequency of circulating Th22 and Th17 cells in patients with new onset Graves' disease. *PloS one*, 8(7), e68446.

131. Pichler, J., Gerstmayr, M., Szépfalusi, Z., Urbanek, R., Peterlik, M., & Willheim, M. (2002). $1\alpha, 25$ (OH) $2D_3$ inhibits not only Th1 but also Th2 differentiation in human cord blood T cells. *Pediatric research*, 52(1), 12-18.
132. Plum, L. A., & DeLuca, H. F. (2010). Vitamin D, disease and therapeutic opportunities. *Nature reviews Drug discovery*, 9(12), 941-955.
133. Poppe, K., & Velkeniers, B. (2003, February). Thyroid disorders in infertile women. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 64, No. 1, pp. 45-50).
134. Prietl, B., Treiber, G., Pieber, T. R., & Amrein, K. (2013). Vitamin D and immune function. *Nutrients*, 5(7), 2502-2521.
135. Qin, Q., Liu, P., Liu, L., Wang, R., Yan, N., Yang, J., ... & Zhang, J. A. (2012). The increased but non-predominant expression of Th17-and Th1-specific cytokines in Hashimoto's thyroiditis but not in Graves' disease. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 45, 1202-1208.
136. Ramos-Lopez, E., Kurylowicz, A., Bednarczuk, T., Paunkovic, J., Seidl, C., & Badenhop, K. (2005). Vitamin D receptor polymorphisms are associated with Graves' disease in German and Polish but not in Serbian patients. *Thyroid*, 15(10), 1125-1130.
137. Rashad, N. M., Moafy, H., Saleh, H. S., Amin, A. I., & Gomaa, A. F. (2018). Anti-Müllerian hormone: predictor of premature ovarian insufficiency in Egyptian women with autoimmune thyroiditis. *Middle East Fertility Society Journal*, 23(4), 286-291.
138. Rayman, M. P. (2019). Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. *Proceedings of the Nutrition Society*, 78(1), 34-44.
139. Razvi, S., Bhana, S., & Mrabeti, S. (2019). Challenges in interpreting thyroid stimulating hormone results in the diagnosis of thyroid dysfunction. *Journal of thyroid research*, 2019.
140. Rigby, W. F., Stacy, T., & Fanger, M. W. (1984). Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by $1, 25$ -dihydroxyvitamin D_3 (calcitriol). *The Journal of clinical investigation*, 74(4), 1451-1455.

141. Rojas-Villarraga, A., Amaya-Amaya, J., Rodriguez-Rodriguez, A., Mantilla, R. D., & Anaya, J. M. (2012). Introducing polyautoimmunity: secondary autoimmune diseases no longer exist. *Autoimmune diseases*, 2012.
142. Roos, A., Links, T. P., Gans, R. O., Wolffenbuttel, B. H., & Bakker, S. J. (2010). Thyroid peroxidase antibodies, levels of thyroid stimulating hormone and development of hypothyroidism in euthyroid subjects. *European Journal of Internal Medicine*, 21(6), 555-559.
143. Rose, N. R. (2007). Prediction and prevention of autoimmune disease: a personal perspective. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1109(1), 117-128.
144. Rosen, M. D., & Privalsky, M. L. (2009). Thyroid hormone receptor mutations found in renal clear cell carcinomas alter corepressor release and reveal helix 12 as key determinant of corepressor specificity. *Molecular Endocrinology*, 23(8), 1183-1192.
145. Rothacker, K. M., Brown, S. J., Hadlow, N. C., Wardrop, R., & Walsh, J. P. (2016). Reconciling the log-linear and non-log-linear nature of the TSH-free T4 relationship: intra-individual analysis of a large population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(3), 1151-1158.
146. Saijo, T., Ito, M., Takeda, E., Huq, A. H., Naito, E., Yokota, I., ... & Kuroda, Y. (1991). A unique mutation in the vitamin D receptor gene in three Japanese patients with vitamin D-dependent rickets type II: utility of single-strand conformation polymorphism analysis for heterozygous carrier detection. *American journal of human genetics*, 49(3), 668.
147. Saran, S., Gupta, B. S., Philip, R., Singh, K. S., Bende, S. A., Agroiya, P., & Agrawal, P. (2016). Effect of hypothyroidism on female reproductive hormones. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 20(1), 108.
148. Shapira, Y., Agmon-Levin, N., & Shoenfeld, Y. (2010). Mycobacterium tuberculosis, autoimmunity, and vitamin D. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 38, 169-177.
149. Singh, S., & Sandhu, S. (2019). Thyroid disease and pregnancy.
150. Siriwardhane, T., Krishna, K., Ranganathan, V., Jayaraman, V., Wang, T., Bei, K., ... & Krishnamurthy, H. (2019). Significance of anti-TPO as an early predictive marker in thyroid disease. *Autoimmune diseases*, 2019.

151. Smith, J., & Brown, R. S. (2007). Persistence of thyrotropin (TSH) receptor antibodies in children and adolescents with Graves' disease treated using antithyroid medication. *Thyroid*, 17(11), 1103-1107.
152. Schmidt, M., Voell, M., Rahlff, I., Dietlein, M., Kobe, C., Faust, M., & Schicha, H. (2008). Long-term follow-up of antithyroid peroxidase antibodies in patients with chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) treated with levothyroxine. *Thyroid*, 18(7), 755-760.
153. Smith, T. J., & Hegedüs, L. (2016). Graves' disease. *New England Journal of Medicine*, 375(16), 1552-1565.
154. Song, R. H., Wang, B., Yao, Q. M., Li, Q., Jia, X., & Zhang, J. A. (2019). The impact of obesity on thyroid autoimmunity and dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in immunology*, 10, 2349.
155. Sorisky, A. (2016). Subclinical Hypothyroidism—What is Responsible for its Association with Cardiovascular Disease?. *European Endocrinology*, 12(2), 96.
156. Štefanić, M., Papić, S., Suver, M., Glavaš-Obrovac, L., & Karner, I. (2008). Association of vitamin D receptor gene 3'-variants with Hashimoto's thyroiditis in the Croatian population. *International Journal of Immunogenetics*, 35(2), 125-131.
157. Szpirer, J., Szpirer, C., Riviere, M., Levan, G., Marynen, P., Cassiman, J. J., ... & DeLuca, H. F. (1991). The Sp1 transcription factor gene (SP1) and the 1, 25-dihydroxyvitamin D3 receptor gene (VDR) are colocalized on human chromosome arm 12q and rat chromosome 7. *Genomics*, 11(1), 168-173.
158. Talaei, A., Ghorbani, F., & Asemi, Z. (2018). The effects of Vitamin D supplementation on thyroid function in hypothyroid patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 22(5), 584.
159. Tang, H., Li, D., Li, Y., Zhang, X., Song, Y., & Li, X. (2018). Effects of vitamin D supplementation on glucose and insulin homeostasis and incident diabetes among nondiabetic adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International journal of endocrinology*, 2018.

160. Teodora, P., Staeva, V., & Leonard, P. F. (2002). 1, 25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits IFN- γ and IL-4 levels during in vitro polarization of primary murine CD4 T cells. *J Immunol*, 168(3), 1181-1189.
161. Tom, D. T., & Bart, L. C. (2011). Vitamin D Insufficiency. In *Mayo Clin Proc* (Vol. 86, No. 1, pp. 50-60).
162. Tipu, H. N., Ahmed, D., Bashir, M. M., & Asif, N. (2018). Significance of testing anti-thyroid autoantibodies in patients with deranged thyroid profile. *Journal of thyroid research*, 2018.
163. Tomer, Y., Ban, Y., Concepcion, E., Barbesino, G., Villanueva, R., Greenberg, D. A., & Davies, T. F. (2003). Common and unique susceptibility loci in Graves and Hashimoto diseases: results of whole-genome screening in a data set of 102 multiplex families. *The American Journal of Human Genetics*, 73(4), 736-747
164. Uitterlinden, A. G., Fang, Y., Van Meurs, J. B., Pols, H. A. & Van Leeuwen, J. P. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene* **338**, 143–156, doi: 10.1016/j.gene.2004.05.014 (2004)
165. VaidyaA, W. (2012). The relationship between vitamin D and the renin-angiotensin system in the pathophysiology of hypertension, kidney disease, and diabetes. *Metab Clin Exp*, 61(4), 450-458.
166. Vanderpump, M. P. (2019). Epidemiology of thyroid disorders. In *The thyroid and its diseases: A comprehensive guide for the clinician* (pp. 75-85). Cham: Springer International Publishing.
167. Verstuyf, A., Carmeliet, G., Bouillon, R., & Mathieu, C. (2010). Vitamin D: a pleiotropic hormone. *Kidney international*, 78(2), 140-145.
168. Vissenberg, R., Van den Boogaard, E., Van Wely, M., Van der Post, J. A., Fliers, E., Bisschop, P. H., & Goddijn, M. (2012). Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Human reproduction update*, 18(4), 360-373.
169. Volpe, R. (1990). Immunology of human thyroid disease. *Autoimmune disease of the endocrine system*, 173-239).

170. Wang, J., Lv, S., Chen, G., Gao, C., He, J., Zhong, H., & Xu, Y. (2015). Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. *Nutrients*, 7(4), 2485-2498.
171. Wang, X., Cheng, W., Ma, Y., & Zhu, J. (2017). Vitamin D receptor gene FokI but not TaqI, ApaI, BsmI polymorphism is associated with Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. *Scientific reports*, 7(1), 1-11.
172. Weetman, A., & DeGroot, L. J. (2000). Autoimmunity to the Thyroid Gland.[Updated 2016 Jan 14]. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText. com, Inc.
173. Whitfield, G. K., Remus, L. S., Jurutka, P. W., Zitzer, H., Oza, A. K., Dang, H. T., ... & Haussler, M. R. (2001). Functionally relevant polymorphisms in the human nuclear vitamin D receptor gene. *Molecular and cellular endocrinology*, 177(1-2), 145-159.
174. Williams, G. R. (2018). BassettJHD. Thyroid diseases and bone health. *J Endocrinol Invest*, 41(1), 99-109.
175. Xie, L. D., Gao, Y., Li, M. R., Lu, G. Z., & Guo, X. H. (2008). Distribution of immunoglobulin G subclasses of anti-thyroid peroxidase antibody in sera from patients with Hashimoto's thyroiditis with different thyroid functional status. *Clinical & Experimental Immunology*, 154(2), 172-176.
176. Xia, S. L., Lin, X. X., Guo, M. D., Zhang, D. G., Zheng, S. Z., Jiang, L. J., ... & Jiang, Y. (2016). Association of vitamin D receptor gene polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin D levels with Crohn's disease in Chinese patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 31(4), 795-801.
177. Yazici, D., Yavuz, D., Tarcin, O., Sancak, S., Deyneli, O., & Akalin, S. (2013). Vitamin D receptor gene ApaI, TaqI, FokI and BsmI polymorphisms in a group of Turkish patients with Hashimoto's thyroiditis. *Minerva Endocrinologica*, 38, 195-201.
178. Yoo, W. S., & Chung, H. K. (2016). Recent advances in autoimmune thyroid diseases. *Endocrinology and Metabolism*, 31(3), 379-385.
179. Yu, F., Wang, C., Wang, L., Jiang, H., Ba, Y., Cui, L., ... & Li, W. (2017). Study and evaluation the impact of vitamin D receptor variants on the risk of type 2 diabetes mellitus

in Han Chinese: 中国汉族人群中维生素 D 受体基因多态性与 2 型糖尿病的关系分析和评价. *Journal of diabetes*, 9(3), 275-284.

180. Zarrin, R., Bagheri, M., Mehdizadeh, A., Ayremlou, P., & Faghfour, A. H. (2018). The association of FokI and ApaI polymorphisms in vitamin D receptor gene with autoimmune thyroid diseases in the northwest of Iran. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*, 32, 4.

181. Zittermann, A., Schleithoff, S. S., & Koerfer, R. (2005). Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *British journal of nutrition*, 94(4), 483-492.

182. Zhang, H., Liang, L., & Xie, Z. (2015). Low vitamin D status is associated with increased thyrotropin-receptor antibody titer in Graves disease. *Endocrine Practice*, 21(3), 258-263.

183. Zhou, H., Xu, C., & Gu, M. (2009). Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and Graves' disease: a meta-analysis. *Clinical endocrinology*, 70(6), 938-945.

მადლობა!

მინდა მადლობა გადავუხადო ჩემს სამეცნიერო ხელმძღვანელებს ქალბატონ სალომე ღლონტს და ბატონ დავით ბარათაშვილს სადისერტაციო ნაშრომზე მუშაობის პერიოდში გაწეული დახმარებისთვის.

განსაკუთრებული მადლობა მინდა გადავუხადო ქალბატონ ირინა ნაკაშიძეს მიზნობრივი სამეცნიერო პროექტის: „VDR Fokl (rs2228570) გენის პოლიმორფიზმის შესწავლა აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პაციენტებში აჭარის პოპულაციის მაგალითზე“ (პროექტის სამეც. ხელ-ლი ირინა ნაკაშიძე) ფარგლებში ჩატარებული გენეტიკური კვლევებისას გაწეული დახმარებისა და მუდმივი ყურადღებისათვის, სადისერტაციო ნაშრომზე მუშაობის მთელი პერიოდის განმავლობაში.

ასევე მინდა დიდი მადლობა გადავუხადო კლინიკა ჰელსის - Clinic Health ექიმ ლაბორანტს გულიკო ბოლქვაძესა და კლინიკის მენეჯერს ქალბატონ ნინო სარჯველაძეს. ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტის, საბუნებისმეტყველო მეცნიერებებისა და მედიცინის ფაკულტეტის ბიოქიმიური ლაბორატორიის თანამშრომლებს გაწეული დახმარებისთვის.