

1. საწყისი ნაწილი

1.1 თავფურცელი

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი
მედიცინის ფაკულტეტი
კლინიკური და ტრანსლაციური მედიცინა

ნინო ტურაშვილი

„ქრონიკული აუტოიმუნური თირეოიდიტი და ვიტამინი D”

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი
დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელი- პროფესორი ელენე გიორგაძე
თანახელმძღვანელი- პროფესორი ლალი ჯავაშვილი

თბილისი

2022 წ

1.2 აბსტრაქტი

თანამედროვე მედიცინაში D ვიტამინის მიმართ მზარდი ინტერესია. იგი თავდაპირველად იდენტიფიცირებულ იქნა როგორც ვიტამინი, თუმცა რეალურად მიეკუთვნება პროჰორმონს. D ვიტამინის ძირითადი წყაროა კანში მისი წარმოქმნა მზის ულტრაიისფერი B სხივების ზემოქმედებით. მცირე რაოდენობით D ვიტამინის მიღება შესაძლებელია საკვებითაც. კანში წარმოქმნილი ან საკვებით მიღებული D ვიტამინი არააქტიურია და საჭიროებს ჰიდროქსილირებას ჯერ ღვიძლში, შემდეგ კი თირკმელში. აქტივირებული D ვიტამინი - კალციტრიოლი თავისი ეფექტების განსახორციელებლად უკავშირდება D ვიტამინის რეცეპტორებს, რომლებიც მდებარეობს თითქმის ყველა ქსოვილში. შესაბამისად, D ვიტამინი მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ყველა ორგანოთა სისტემასა და უჯრედზე. კვლევების მიხედვით, D ვიტამინის დეფიციტს მნიშვნელოვანი გავლენა აქვს არამხოლოდ ძვალ-სახსროვანი სისტემის დაავადებების, არამედ მრავალი სხვა პათოლოგიის განვითარებაზე, როგორცაა, მაგალითად, აუტოიმუნური დაავადებები. აქტივირებული D ვიტამინი არეგულირებს T ლიმფოციტებს: აინჰიბირებს Th1 უჯრედებს, თრგუნავს მათ მიერ ციტოკინების პროდუქციას და ზრდის Th2-ის მიერ სინთეზირებული ციტოკინების რაოდენობას. D ვიტამინი ხელს უწყობს დენდრიტული უჯრედების აპოპტოზს, რითაც ხელს უშლის აუტოიმუნური დაავადებების განვითარებას.

ქრონიკული აუტოიმუნური თირეოიდიტი (ჰაშიმოტოს თირეოიდიტი) ერთ-ერთი ყველაზე ფართოდ გავრცელებული ენდოკრინული პათოლოგიაა, რომლისთვისაც დამახასიათებელია სისხლში თირეოპეროქსიდაზას და/ან თირეოგლობულინის საწინააღმდეგო ანტისხეულების მატება და ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილის ლიმფოციტური ინფილტრაცია. ყოველივე აღნიშნული ხშირად ხელს უწყობს ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის თანდათანობით დაქვეითებას და მის სტრუქტურულ ცვლილებებს. ქრონიკული აუტოიმუნური თირეოიდიტის დროს მომატებულია Th1 უჯრედების მიერ წარმოებული ციტოკინების დონე.

ზოგიერთი კვლევა მიუთითებს ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის მქონე პაციენტებში D ვიტამინის დეფიციტის ან მისი უკმარისობის მაღალ სიხშირეზე ჯანმრთელ

საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, თუმცა სხვადასხვა კვლევის შედეგი ურთიერთსაწინააღმდეგოა.

ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა D ვიტამინის დონის შედარება აუტოიმუნური თირეოიდიტის მქონე პაციენტებსა და ჯანმრთელ პირებში: კერძოდ, სისხლში თირეოტროპული ჰორმონის დონესა (TSH) და D ვიტამინს, თავისუფალი თიროქსინის დონესა (FT4) და D ვიტამინს, თირეოპეროქსიდაზას საწინააღმდეგო ანტისხეულებსა (anti-TPO) და D ვიტამინს, თირეოგლობულინის საწინააღმდეგო ანტისხეულების დონესა (anti-TG) და D ვიტამინს, ასევე ფარისებრი ჯირკვლის სტრუქტურულ ცვლილებებსა და D ვიტამინის დონეს შორის შესაძლო კავშირის დადგენა. რეტროსპექტულ კვლევაში პაციენტების ისტორიების საფუძველზე შეირჩა და გაანალიზდა 1295 პაციენტის მონაცემები: ყველა პაციენტს ჩატარებული ჰქონდა TSH -ის და D ვიტამინის ანალიზი. 1295 მონაწილედან, 866-ს ჰქონდა FT4-ის ანალიზი, 1263 შემთხვევაში განსაზღვრული იყო anti-TPO, 295 პაციენტში -anti- TG-ის ანალიზი. 262 პაციენტს ჩატარებული ჰქონდა ფარისებრი ჯირკვლის ულტრაბგერითი კვლევა. მათგან 85 პაციენტს დადგენილი ჰქონდა კვანძოვანი/მრავალკვანძოვანი ჩიყვი. სტატისტიკური ანალიზისთვის საკვლევი პოპულაციის მონაცემები გაანალიზდა როგორც მთლიანად საკვლევ ჯგუფში, ასევე სქესის მიხედვით, ხოლო მდედრობითი სქესის პაციენტების შემთხვევაში, ასაკობრივი ქვეჯგუფების მიხედვითაც (45 წლის ჩათვლით და მის ზემოთ). მონაცემთა დამუშავება მოხდა სტატისტიკური პროგრამა SPSS 20-ის საშუალებით.

მიღებული შედეგებით გამოვლინდა TSH-სა და D ვიტამინის დონეს შორის, ისევე როგორც Anti-TPO-სა და D ვიტამინს შორის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი უარყოფითი ასოციაცია ქალების მთლიან ჯგუფსა და 45 წლამდე ასაკობრივ ქვეჯგუფში; Anti-TG-სა და D ვიტამინს შორის უარყოფითი ასოციაცია გამოვლინდა მდედრობითი სქესის მთლიან ჯგუფში. ფარისებრი ჯირკვლის პარენქიმის არაერთგვაროვნებასა და D ვიტამინის დონეს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო უარყოფითი ასოციაცია აღინიშნა ქალების მთლიან ჯგუფში. მამაკაცებში არ გამოვლინდა კავშირი TSH, anti-TPO, anti-TG-ს, ფარისებრი ჯირკვლის სტრუქტურულ ცვლილებასა და D ვიტამინის დონეს შორის. სტატისტიკურად

მნიშვნელოვანი კავშირი არ გამოვლინდა სისხლში FT4-ის დონესა და D ვიტამინს შორის.

კვლევის შედეგები მიუთითებს, რომ ქრონიკული აუტოიმუნური თირეოიდიტის და პირველადი ჰიპოთირეოზის მქონე პაციენტებს, უპირატესად 45 წლამდე ასაკის ქალებს, მეტად აღენიშნებოდათ D ვიტამინის დაბალი დონე ჯანმრთელ პირებთან შედარებით. D ვიტამინის დეფიციტი შესაძლოა ხელს უწყობდეს ქრონიკული აუტოიმუნური თირეოიდიტის და შემდგომში პირველადი ჰიპოთირეოზის განვითარებას, უპირატესად ქალებში.

Abstract

There is a growing interest about vitamin D in modern medicine. It was first identified as a vitamin, but actually it belongs to the prohormone. The main source of vitamin D is its formation in the skin upon ultraviolet B radiation exposure. Small amounts of vitamin D can also be obtained from food. Vitamin D produced in the skin or obtained from food is inactive and requires hydroxylation reactions first in the liver and then in the kidney. Activated vitamin D - calcitriol mediates its effects by binding to the vitamin D receptor. These receptors are expressed in nearly all tissues of the body. Therefore, vitamin D has important influence on almost all organs and cells. According to some studies, vitamin D deficiency has an important influence not only on musculoskeletal system's disease, but also on the development of many other pathologies, such as autoimmune diseases. Activated vitamin D regulates T lymphocytes: It inhibits Th1 cells and their cytokine production, increases the cytokines synthesized by Th2. Vitamin D promotes apoptosis of dendritic cells, thereby arrest the development of autoimmune diseases.

Chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis-HT)- one of the most common endocrine pathologies, characterized by increased levels of antithyroid peroxidase and/or antithyroglobulin antibodies in serum, lymphocytic infiltration of the thyroid, which often leads to thyroid dysfunction and structural changes of the gland. In case of chronic autoimmune thyroiditis, the level of cytokines produced by Th1 cells is increased.

Some studies indicate a high frequency of vitamin D deficiency or insufficiency in patients with HT compared to a healthy control group, but the results of different studies are conflicting.

The aim of our research was to compare the level of vitamin D between the patients with HT and the healthy subjects and to determine the association between thyroidstimulating hormone (TSH), free thyroxine (FT4), anti- TPO, anti-TG, and vitamin D, as well as structural changes in the thyroid gland and vitamin D. In the retrospective study data from 1295 patients were selected and analyzed based on patient histories: All patients had vitamin D and TSH measurement. From total 1295 participants, 866 subjects had FT4

data, 1263 had anti-TPO data, 295 had anti-TG data, 262 patients underwent ultrasound examination of the thyroid gland. 85 of them had nodular / multinodular goiter.

For statistical analysis, the study population data was analyzed both in the study group as well as according to gender and age subgroups for women only (≤ 45 y. and >45 y.). The statistical processing of data was performed through the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 20 program.

According to our study results, a statistically significant negative association was observed between TSH and vitamin D levels, as well as between Anti-TPO and vitamin D, in the total women population and age ≤ 45 years. A statistically significant negative association between anti-TG -vitamin D and heterogeneous parenchyma of thyroid- vitamin D, was revealed in women. There was not any association between TSH, anti-TPO, anti-TG, structural changes of the thyroid gland and vitamin D level in men. The association between FT4 and vitamin D was not detected.

The results of the study indicate that patients with chronic autoimmune thyroiditis and primary hypothyroidism, predominantly women ≤ 45 years, were more likely to have lower levels of vitamin D compared to healthy individuals. Vitamin D deficiency may contribute to the development of chronic autoimmune thyroiditis and primary hypothyroidism, predominantly in women.

1.3 სარჩევი

საწყისი ნაწილი

| | |
|---|------|
| აბსტრაქტი (ქართულ ენაზე) | ii |
| აბსტრაქტი (ინგლისურ ენაზე)..... | v |
| სარჩევი..... | vii |
| ცხრილების, გრაფიკებისა და სხვა ილუსტრაციების ჩამონათვალი..... | viii |
| აბრევიატურის ჩამონათვალი..... | x |

ძირითადი ნაწილი

| | |
|---------------------------------------|----|
| შესავალი..... | 1 |
| სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვა..... | 5 |
| კვლევის მეთოდოლოგია..... | 32 |
| კვლევის შედეგები და მათი ანალიზი..... | 35 |
| დასკვნები და რეკომენდაციები..... | 68 |

დასკვნითი ნაწილი

| | |
|------------------------------------|----|
| ბიბლიოგრაფია | 69 |
| გამოქვეყნებული ნაშრომების სია..... | 83 |

1.4 ცხრილების, გრაფიკებისა და სხვა ილუსტრაციების ჩამონათვალი

| | |
|---|-------|
| სურათი 1: D ვიტამინის სინთეზი და აქტივაცია..... | გვ. 9 |
| სურათი 2: კალციუმის ჰომეოსტაზის შენარჩუნება..... | გვ.11 |
| სურათი 3: ერგოსტეროლის და 7-დეჰიდროქოლესტეროლის ფოტოლიზი ვიტამინ D2-ად (ერგოკალციფეროლი) და ვიტამინ D3-ად (ქოლეკალციფეროლი) | გვ.14 |
| ცხრილი 1: 25(OH)D-ს გაზომვის ჩვენებები (სკრინინგს დაქვემდებარებული კანდიდატები)..... | გვ.32 |
| დიაგრამა 1: პაციენტთა განაწილება სქესის მიხედვით..... | გვ.35 |
| დიაგრამა 2: მდებარეობითი სქესის პაციენტების ასაკობრივი ქვეჯგუფები..... | გვ.36 |
| დიაგრამა 3 : TSH და D ვიტამინი..... | გვ.37 |
| დიაგრამა 4 : TSH-ის და D ვიტამინის დონე ქალებში..... | გვ.38 |
| დიაგრამა 5: TSH და D ვიტამინი ქალებში ≤ 45 წ | გვ.39 |
| ცხრილი 2: TSH და D ვიტამინი..... | გვ.40 |
| ცხრილი 3: FT4 და D ვიტამინი..... | გვ.41 |
| ცხრილი 4: anti-TPO და D ვიტამინი..... | გვ.42 |
| დიაგრამა 6: anti-TPO და D ვიტამინი | გვ.43 |
| დიაგრამა 7: anti-TPO და D ვიტამინი ქალებში..... | გვ.44 |
| დიაგრამა 8: anti-TPO და D ვიტამინი ქალებში ≤ 45 წ..... | გვ.45 |
| ცხრილი 5: anti-TG და D ვიტამინი..... | გვ.46 |
| დიაგრამა 9: anti-TG და D ვიტამინი ქალებში..... | გვ.47 |
| ცხრილი 6: ფარისებრი ჯირკვლის ჰეტეროგენული პარენქიმა და D ვიტამინი.... | გვ.48 |
| დიაგრამა 10: ფარისებრი ჯირკვლის არაერთგვაროვანი პარენქიმა და D ვიტამინის დონე ქალებში..... | გვ.49 |
| ცხრილი 7: ფარისებრი ჯირკვლის საერთო მოცულობა და D ვიტამინი..... | გვ.50 |
| ცხრილი 8: ფარისებრი ჯირკვლის დომინანტური კვანძის ზომა და D ვიტამინი..... | გვ.51 |
| დიაგრამა 11: ფარისებრი ჯირკვლის დომინანტური კვანძის ზომა და D ვიტამინი | გვ.52 |

| | |
|---|-------|
| დიაგრამა 12: ფარისებრი ჯირკვლის დომინანტური კვანძის ზომა და D ვიტამინი ქალებში..... | გვ.53 |
| დიაგრამა 13: ფარისებრი ჯირკვლის დომინანტური კვანძის ზომა და D ვიტამინი ქალებში <=45 წ | გვ.54 |
| დიაგრამა 14: ფარისებრი ჯირკვლის დომინანტური კვანძის ზომა და D ვიტამინი ქალებში >45 წ | გვ.55 |
| დიაგრამა 15: ფარისებრი ჯირკვლის დომინანტური კვანძის ზომა და D ვიტამინი კაცებში | გვ.56 |
| ცხრილი 9- ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების რაოდენობა და D ვიტამინი..... | გვ.57 |
| ცხრილი 10: ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების რაოდენობა და D ვიტამინი ქალებში | გვ.57 |
| ცხრილი 11: ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების რაოდენობა და D ვიტამინი ქალებში <=45წ..... | გვ.58 |
| ცხრილი 12: ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების რაოდენობა და D ვიტამინი ქალებში >45წ..... | გვ.58 |
| ცხრილი 13: ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების რაოდენობა და D ვიტამინი კაცებში..... | გვ.59 |
| დიაგრამა 16: D ვიტამინის დონე მთლიან ჯგუფში..... | გვ.60 |
| დიაგრამა 17: ჰიპოთირეოზის მქონე პაციენტებში D ვიტამინის დონე..... | გვ.61 |
| დიაგრამა 18: ეუთირეოიდულ პირებში D ვიტამინის დონე..... | გვ.61 |
| დიაგრამა 19: ეუთირეოზის და ჰიპოთირეოზის მქონე ქალების მთლიან ჯგუფში D ვიტამინის დონე | გვ.62 |
| დიაგრამა 20: ნორმის ფარგლებში და მომატებული anti-TPO-ს მქონე პაციენტებში D ვიტამინის დონე | გვ.63 |
| დიაგრამა 21: ნორმის ფარგლებში და მომატებული anti-TG-ის მქონე ქალებში D ვიტამინის დონე | გვ.64 |

1.5. აბრევიატურების ჩამონათვალი

ენდოთელური აზოტის ოქსიდი - eNO

ვასკულარული ენდოთელური ზრდის ფაქტორი -VEGF

ვიტამინი D-ს რეცეპტორი -VDR

თავისუფალი თიროქსინი- FT4

თირეოგლობულინის საწინააღმდეგო ანტისხეულები- anti-TG

თირეოპეროქსიდაზას საწინააღმდეგო ანტისხეულები- anti-TPO

თირეოტროპული ჰორმონი- TSH

ინტერლეიკინი- IL

ინტერფერონი- IFN

მარეგულირებელ T უჯრედები- Tregs

პარათჰორმონი -PTH

სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი- TNF

ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორი 23- FGF23

ჰისტოშეთავსების მთავარი კომპლექსი- MHC

D ვიტამინ-დამაკავშირებელი პროტეინი -DBP

Th უჯრედები- დამხმარე T უჯრედები

Toll ცილის მსგავსი რეცეპტორები- Toll-like receptors- TLR

2. ძირითადი ნაწილი

2.1 შესავალი

საკვლევი პრობლემის აქტუალურობა

D ვიტამინი წარსულში განიხილებოდა როგორც ცხიმში ხსნადი ვიტამინი, თუმცა უკანასკნელი წლების მონაცემებით დადგინდა, რომ მას გააჩნია ასევე ჰორმონის მსგავსი აქტივობა და მიეკუთვნება პროჰორმონს (88) (105). D ვიტამინი წარმოიქმნება კანში მზის ულტრაიისფერი სხივების ზეგავლენით. მცირე რაოდენობით მისი მიღება შესაძლებელია საკვებითაც. ვიტამინი D-ს ეფექტები ხორციელდება ვიტამინი D-ს რეცეპტორთან (VDR) მისი დაკავშირებით. ეს რეცეპტორი არის უჯრედშიდა რეცეპტორი, რომელიც მიეკუთვნება სტეროიდულ/თიროიდულ ბირთვულ რეცეპტორთა ოჯახს და აღმოჩენილ იქნა არა მარტო ძვალში, არამედ თირკმელში, ნაწლავში, იმუნურ სისტემაში (T და B უჯრედებში, მაკროფაგებში, მონოციტებში), კუნთებში, ენდოკრინულ სისტემაში, ტვინში, კანში, რეპროდუქციულ ორგანოებში, ღვიძლში და ა.შ. ეს ყოველივე მიუთითებს, რომ D ვიტამინის ეფექტები არ შემოიფარგლება მხოლოდ ძვალ-კუნთოვან სისტემაზე ზეგავლენით და კალციუმ-ფოსფორის ცვლის რეგულირებით (13). უკანასკნელი წლების განმავლობაში დაგროვილი მონაცემების გაანალიზებით, დიდი ყურადღება მიექცა იმუნურ სისტემაზე D ვიტამინის მნიშვნელოვან გავლენას: D ვიტამინს აქვს პოტენციური იმუნომოდულატორული ეფექტი როგორც თანდაყოლილ, ასევე შეძენილ იმუნურ სისტემაზე. აქტივირებული ვიტამინი D არეგულირებს T უჯრედების პასუხს Th1-ის პროლიფერაციის და ციტოკინების (როგორცაა ინტერლეიკინ-2 (IL-2), ინტერფერონ γ (IFN- γ), სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი(TNF)) წარმოქმნის დათრგუნვით და გადართავს T უჯრედების პოლარიზებას Th1- დან Th2 -ად, რაც წარმოქმნის ციტოკინებს: IL-4-ს და IL-5-ს. გარდა ამისა, D ვიტამინი ხელს უწყობს დენდრიტული უჯრედების აპოპტოზს და აინჰიბირებს მათ დიფერენცირებას და მომწიფებას. ვიტამინი D- ს მიერ მცირდება დენდრიტულ უჯრედებზე ჰისტოშეთავსების II მთავარი კომპლექსის (MHC II) ექსპრესია. VDR აგონისტების მიერ ინდუცირებული ტოლერანტული დენდრიტული უჯრედები აფერხებენ აუტოიმუნური დაავადებების განვითარებას (112).

ზოგიერთი კვლევის მიხედვით, D ვიტამინის აქტიურ ფორმას- 1,25(OH)₂D-ს (კალციტრიოლი) შეუძლია თავიდან აგვაცილოს ან დათრგუნოს სხვადასხვა აუტოიმუნური დაავადების განვითარება, როგორცაა: რევმატოიდული ართრიტი, სისტემური წითელი მგლურა (6), შაქრიანი დიაბეტი, ტიპი 1 (50) (75) (86), აუტოიმუნური ენცეფალომიელიტი, ნაწლავის ანთებითი დაავადება (16) (54) (85). არსებობს მონაცემები ნაწლავის მიკრობიომზე D ვიტამინის გავლენის შესახებ: იმუნური სისტემა და მიკრობიომი მჭიდროდაა ერთმანეთთან დაკავშირებული, ხოლო D ვიტამინი შუამავლის როლს ასრულებს (126). ქოლეკალციფეროლის მიღებით და 25(OH)D₃-ის ნორმალური დონის მიღწევით შესაძლებელია T უჯრედების და მონოციტების რეგულირება ადისონის დაავადების მქონე პაციენტებში (81). არსებობს სხვადასხვა მონაცემი D ვიტამინის დეფიციტსა და მრავლობითი სკლეროზის განვითარებას შორის შესაძლო კავშირის შესახებ (5) (65) (102). კალციტრიოლი შესაძლოა ასოცირებული იყოს რევმატოიდული ართრიტის დროს დაავადების აქტივობასთან (43).

მნიშვნელოვანია, რომ ზოგიერთი კვლევის მიხედვით, D ვიტამინის დაბალი დონე გავლენას ახდენს ფარისებრ ჯირკვალზე და ხელს უწყობს ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის განვითარებას (57) (97) (119).

ჰაშიმოტოს თირეოიდიტი ფარისებრი ჯირკვლის ქრონიკული აუტოიმუნური დაავადებაა, რომელიც გამოწვეულია გენეტიკური ფაქტორების და გარემო პირობების ურთიერთქმედებით. ქრონიკული აუტოიმუნური თირეოიდიტი ხასიათდება ფარისებრი ჯირკვლის ლიმფოციტური ინფილტრაციით, ფარისებრი ჯირკვლის საწინააღმდეგო ანტისხეულების დონის მატებით; პროცესი ინდუცირებულია Th1 ლიმფოციტებით და სხვადასხვა ციტოკინით (70).

ზოგიერთი კვლევა მიუთითებს ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის მქონე პირებში შრატში D ვიტამინის დეფიციტის ან მისი უკმარისობის მაღალ სიხშირეზე ჯანმრთელ საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.

აღსანიშნავია, რომ სხვადასხვა კვლევის შედეგი ურთიერთსაწინააღმდეგოა (10). მრავალი კვლევის შედეგის გაანალიზებით არ გამოვლინდა D ვიტამინის დანამატების მიღებასა და სხვადასხვა დაავადების განვითარებას, ისევე როგორც სიკვდილიანობის შემცირებას შორის კავშირი (108) (131). ავტორთა ნაწილი თვლის,

რომ არ არსებობს კავშირი D ვიტამინის დეფიციტსა და აუტოიმუნური თირეოიდიტის განვითარებას შორის (25) (76).

D ვიტამინის დეფიციტი მსოფლიოში ფართოდ გავრცელებული პრობლემაა ყველა ასაკობრივ ჯგუფში, თუნდაც საკმარისი ულტრაიისფერი გამოსხივების მქონე დაბალი განედის ქვეყნებში. კვლევებმა აჩვენა, რომ მსოფლიოში დაახლოებით ერთ მილიარდ ადამიანს აღენიშნება D ვიტამინის დეფიციტი (40).

ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებები ენდოკრინულ დაავადებებს შორის ერთ-ერთი ყველაზე მეტად გავრცელებული პათოლოგიაა. საქართველოს დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრის მონაცემებით, 2020 წლის ბოლოს თირეოიდიტის ინციდენტობა 100000 მოსახლეზე შეადგენდა- 66.7, პრევალენტობა- 181.0. ამავე ცენტრის მონაცემებით, 2020 წლის ბოლოს ჰიპოთირეოზის ინციდენტობა 100000 მოსახლეზე იყო- 336.4, პრევალენტობა - 853.0. ეს მონაცემები ხაზს უსვამს აღნიშნული პათოლოგიების ფართოდ გავრცელებას საქართველოში (47).

ამრიგად, მთელ მსოფლიოში, მათ შორის საქართველოშიც, აუტოიმუნური თირეოიდიტისა და D ვიტამინის უკმარისობის/დეფიციტის ფართოდ გავრცელების გამო მიზანშეწონილად ჩაითვალა კვლევის ჩატარება ქრონიკულ აუტოიმუნურ თირეოიდიტსა და D ვიტამინის უკმარისობას/დეფიციტს შორის შესაძლო კავშირის დადგენის მიზნით.

კვლევის ჰიპოთეზა მდგომარეობდა იმაში, რომ თირეოიდული ანტისხეულების მაღალი დონის და ფარისებრი ჯირკვლის ჰიპოფუნქციის მქონე პაციენტებს შესაძლოა ჰქონოდათ D ვიტამინის დაბალი დონე ჯანმრთელ პირებთან შედარებით.

კვლევის მიზანი და ამოცანები: კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სისხლში თირეოტროპული ჰორმონის დონესა (TSH) და D ვიტამინს, თავისუფალი თიროქსინის დონესა (FT4) და D ვიტამინს, თირეოპეროქსიდაზას საწინააღმდეგო ანტისხეულებსა (anti-TPO) და D ვიტამინს, თირეოგლობულინის საწინააღმდეგო

ანტისხეულების დონესა (anti-TG) და D ვიტამინს, ასევე ფარისებრი ჯირკვლის სტრუქტურულ ცვლილებებსა და D ვიტამინის დონეს შორის შესაძლო კავშირის დადგენა.

წარმოდგენილი კვლევის მნიშვნელობა და/ან სიახლე

კვლევის შედეგები გვაწვდის ინფორმაციას ქრონიკულ აუტოიმუნურ თირეოიდიტსა და D ვიტამინის უკმარისობას/დეფიციტს შორის შესაძლო კავშირის შესახებ.

აღნიშნული კვლევა პირველად ჩატარდა საქართველოში და გამოკვლეულ იქნა სისხლში თირეოტროპული ჰორმონის, თავისუფალი თიროქსინის, თირეოპეროქსიდაზასა და თირეოგლობულინის საწინააღმდეგო ანტისხეულების დონეს და D ვიტამინის უკმარისობას/დეფიციტს შორის კავშირი ორივე სქესის ზრდასრულ პირებში, ასევე მდედრობითი სქესის ასაკობრივ ქვეჯგუფებში.

აღნიშნული კვლევის ფარგლებში ასევე გაანალიზდა ფარისებრი ჯირკვლის სტრუქტურულ მონაცემებსა (ფარისებრი ჯირკვლის საერთო მოცულობა, პარენქიმის არაერთგვაროვნება, კვანძების რაოდენობა, დომინანტური კვანძის ზომა) და D ვიტამინის უკმარისობას/დეფიციტს შორის კავშირი ორივე სქესის ზრდასრულ პირებში, ასევე მდედრობითი სქესის ასაკობრივ ქვეჯგუფებში.

დასაცავად გამოტანილი დებულებები

- 1) TSH-სა და D ვიტამინის დონეს შორის არსებობს უარყოფითი ასოციაცია მთელ საკვლევ ჯგუფში, ქალების მთლიან ჯგუფსა და 45 წლამდე ასაკობრივ ქვეჯგუფში.
- 2) Anti-TPO-სა და D ვიტამინს შორის უარყოფითი ასოციაცია ვლინდება მთელ საკვლევ ჯგუფში, მდედრობითი სქესის პირებსა და 45 წლამდე ასაკობრივ ქვეჯგუფში.
- 3) Anti-TG-სა და D ვიტამინს შორის უარყოფითი ასოციაცია ვლინდება მდედრობით სქესის მთლიან ჯგუფში.

- 4) ფარისებრი ჯირკვლის პარენქიმის არაერთგვაროვნებასა და D ვიტამინის დონეს შორის უარყოფითი ასოციაცია აღინიშნება ქალების მთლიან ჯგუფში.

2.2 სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვა

წარსულში D ვიტამინი განიხილებოდა მხოლოდ როგორც ცხიმში ხსნადი ვიტამინი, თუმცა უკანასკნელი წლების მონაცემებით დადგინდა, რომ მას გააჩნია ჰორმონის მსგავსი აქტივობა და მიეკუთვნება პროჰორმონს (88) (105). D ვიტამინის დეფიციტი მსოფლიოში ფართოდ გავრცელებული პრობლემაა ყველა ასაკობრივ ჯგუფში, თუნდაც საკმარისი ულტრაიისფერი გამოსხივების მქონე დაბალი განედის ქვეყნებში. კვლევებმა აჩვენა, რომ მსოფლიოში დაახლოებით ერთ მილიარდ ადამიანს აღინიშნება D ვიტამინის დეფიციტი (40). D ვიტამინის დეფიციტის რისკ-ფაქტორებია: კანში მისი არასაკმარისი წარმოქმნა (კანის მუქი პიგმენტაცია, ასაკი, ტანისამოსი, მზისგანდამცავი საშუალებები, გეოგრაფიული ფაქტორები, მზის სხივების ნაკლებობა-ზამთრის სეზონი), სიმსუქნე, საკვებით D ვიტამინის არასაკმარისი მიღება (არაბალანსირებული კვება, ვეგეტარიანელობა, კვებითი დარღვევები (ანორექსია, ბულემია), მალაბსორბცია (ცელიაკია, კრონის დაავადება, წყლულოვანი კოლიტი, ცისტური ფიბროზი, ბილიარული ატრეზია, მოკლე ნაწლავის სინდრომი და ა.შ), პერინატალური ფაქტორები (ორსულობის დროს დედის D ვიტამინის დეფიციტი, დღენაკლულობა), ღვიძლის ან თირკმლის უკმარისობა, შაქრიანი დიაბეტი, D ვიტამინისადმი მემკვიდრული რეზისტენტობა, მედიკამენტები (ანტიკონვულსანტები, ადამიანის იმუნოდეფიციტური ვირუსის საწინააღმდეგო აგენტები, ანტიმიკოზური საშუალებები, გლუკოკორტიკოსტეროიდები) (20) (105) .

ისტორიული მიმოხილვა

ჩრდილოეთ ევროპის ინდუსტრიალიზაციასა და რაქიტის განვითარებას შორის შესაძლო ურთიერთკავშირის შესახებ პირველი შეხედულება გამოთქვა დოქტორმა სნიადეცკიმ 1822 წელს, როდესაც დაასკვნა, რომ ქ.ვარშავაში მცხოვრებ ბავშვებში

მზის სხივების ნაკლებობის გამო რაქიტის განვითარების მეტი შემთხვევა იყო. მისი კლინიკური დაკვირვებებით, სოფლად მცხოვრებ ბავშვებს არ უვითარდებოდათ რაქიტი. 70 წელზე მეტის გასვლის შემდეგ იმავე დასკვნამდე მივიდა დოქტორი პალმი თავისი კოლეგების მოხსენებების საფუძველზე, რომ მესამე მსოფლიოს ქვეყნებში, ინდოეთისა და ჩინეთის ჩათვლით, რაქიტი იშვიათი იყო,- ლონდონში მცხოვრებ ბავშვებში დაავადების მაღალ გავრცელებასთან შედარებით. მოგვიანებით კ.ჰულდშინსკიმ დაასკვნა, რომ სავარაუდოდ უცნობი ნივთიერება, რომელიც წარმოიქმენა კანში და ხვდება სისხლის მიმოქცევაში, აუმჯობესებს ბავშვებში ძვლის მდგომარეობას. საბოლოოდ 1921 წელს ა.ფ.ჰესმა და ლ.ჯ. უნგერმა ნიუ-იორკის ჰოსპიტლის სახურავზე რაქიტით დაავადებულ ბავშვებზე მზის სხივების ზემოქმედებით აჩვენეს რაქიტის რადიოლოგიური მონაცემების მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება. მათ ასევე აღმოაჩინეს, რომ ფერადკანიან ბავშვებს რაქიტის განვითარების მეტი რისკი ჰქონდათ და რაქიტის სამკურნალოდ და საპრევენციოდ მზის სხივების უფრო ხანგრძლივი ექსპოზიცია ესაჭიროებოდათ (117). D ვიტამინის აღმოჩენისთვის ადოლფ ვინდაუს 1938 წელს ნობელის პრემია მიენიჭა (69). D ვიტამინის და მისი მეტაბოლიტების ნომენკლატურა შემუშავებულ იქნა რეინოლდ ვიეტის მიერ (114).

D ვიტამინის სინთეზი და მეტაბოლიზმი

ვიტამინი D (კალციფეროლი) წარმოადგენს სეკოსტეროიდული ჰორმონის პრეკურსორს და არსებობს მისი ორი ძირითადი ფორმა: ვიტამინი D2 (ერგოკალციფეროლი) და ვიტამინი D3 (ქოლეკალციფეროლი). ვიტამინი D2 ძირითადად გვხვდება მცენარეულ საკვებში ან დამზადებულია ადამიანის მიერ და ემატება საკვებს, ხოლო ვიტამინი D3 მზის ულტრაიისფერი სხივების გავლენით სინთეზირდება ადამიანის კანში 7-დეჰიდროქოლესტეროლისგან (2) (73), თუმცა ის ასევე გვხვდება ცხოველური წარმოშობის საკვებში (როგორცაა ვირთევზის ღვიძლი და ცხიმოვანი თევზი); ვირთევზას ღვიძლის ცხიმის ყოველი 100 გრ. შეიცავს დაახლოებით 90-250 მკგ D ვიტამინს; ცხიმოვანი თევზი (მაგალითად, ოკეანის ორაგული) შეიცავს -6-10 მკგ/100 გრ.; ველური სკუმბრია -5-8 მკგ/100გრ; ვიტამინი D3

და 25(OH)D3 ასევე გვხვდება კვერცხში, ხორცსა და რძის პროდუქტებში; ვიტამინი D2 გვხვდება გარეულ ან კულტივირებულ სოკოში (38).

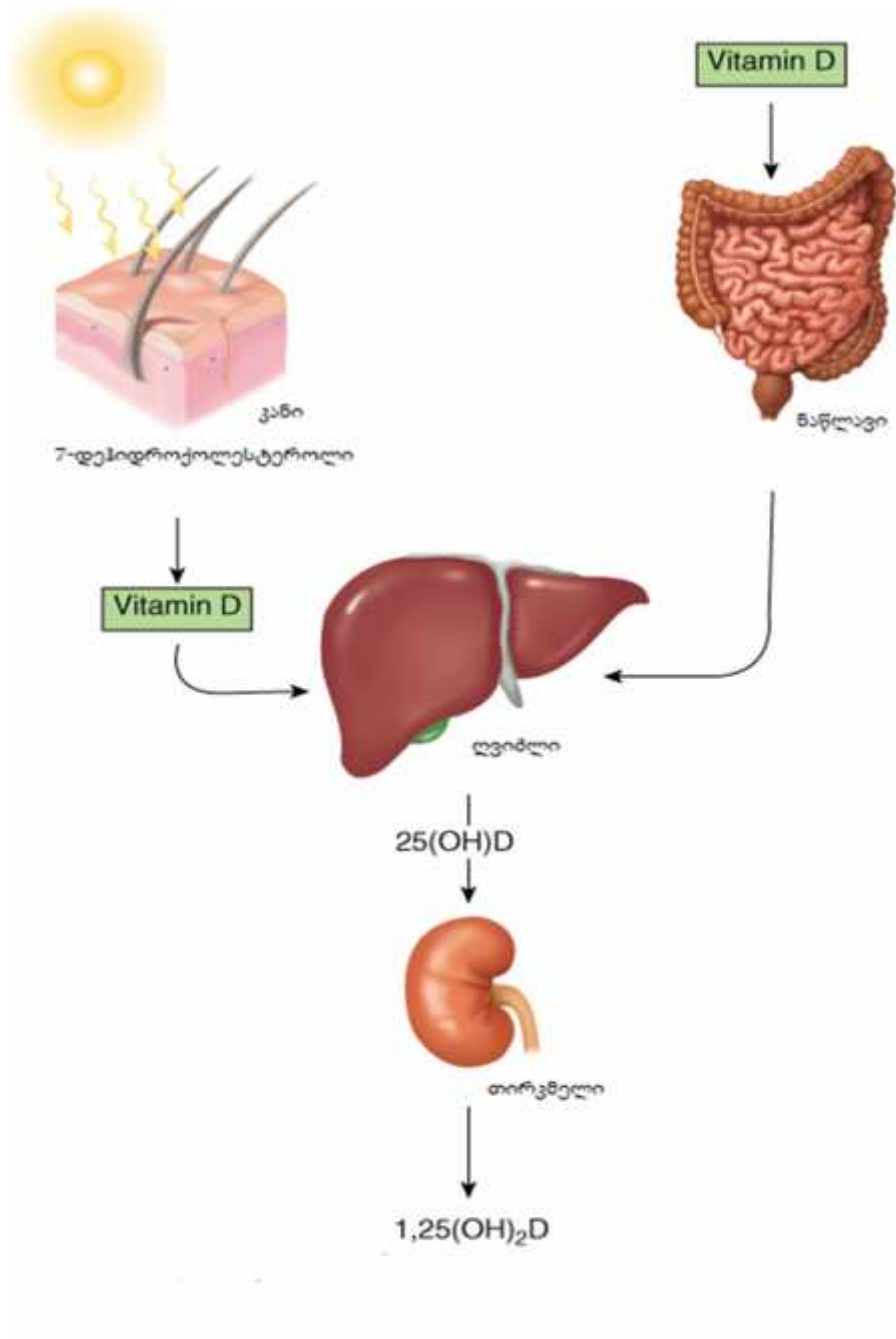
D2 და D3 ფორმა ერთმანეთისგან განსხვავდება გვერდითი ჯაჭვის სტრუქტურით. ორივე ფორმა ფუნქციონირებს როგორც პროჰორმონები. ერგოკალციფეროლი ქოლესტეროლთან შედარებით ნაკლები ბიოლოგიური აქტივობით ხასიათდება. D ვიტამინი შესაძლოა მიღებულ იქნას საკვების სახით, როგორცაა ცხიმოვანი თევზი, D ვიტამინით გამდიდრებული საკვები ან D ვიტამინის დანამატები, მაგრამ რადგან საკვებით მიღება დამოკიდებულია მოხმარებული საკვები პროდუქტების რაოდენობაზე, საკვებით მიღებული D ვიტამინის რაოდენობა არასაკმარისია ადამიანისთვის. იგი უზრუნველყოფს საჭირო რაოდენობის მხოლოდ 20%-ით შევსებას. ადამიანისთვის D ვიტამინის მთავარ წყაროს წარმოადგენს კანში მისი წარმოქმნა მზის სხივების ზეგავლენით (2) (30). 290-315 ნმ ტალღის სიგრძის მზის სხივები აბსორბირდება ეპიდერმისში, ეპიდერმული 7-დეჰიდროქოლესტეროლი შთანთქავს მზის ულტრაიისფერ (UVB) სხივებს, ხდება ორმაგი ბმების აქტივაცია და წარმოიქმნება სეკოსტეროიდი - პრევიტამინ D3, რომელიც დაახლოებით 38 სთ-ის განმავლობაში კანში გარდაიქმნება ვიტამინ D3-ად (ქოლესტეროლად). ვიტამინი D3 უფრო თერმოსტაბილურია. იგი პლაზმური მემბრანის გავლით ხვდება ექსტრაცელულურ სითხეში და შემდეგ დერმის კაპილარებში, სადაც უკავშირდება D ვიტამინ-დამაკავშირებელ-პროტეინს (DBP), რომლის დახმარებით ტრანსპორტირდება ღვიძლში (117). მონიტორინგით 25(OH)D3 -ის 99 % შეკავშირებულია D ვიტამინის შემაკავშირებელ ცილებთან და დაახლოებით 1% არის თავისუფალი სახით (116).

D ვიტამინის სინთეზზე გავლენას ახდენს სხვადასხვა ფაქტორი: ცნობილია, რომ ზაფხულის შუადღესაც კი მზის ულტრაიისფერი B სხივების მხოლოდ 1 % აღწევს დედამიწამდე, რადგან UVC სხივები (200–280 ნმ), 290 ნმ -მდე სიგრძის UVB სხივები სრულად და 290-320 ნმ სიგრძის UVB სხივების 99 % აბსორბირდება სტრატოსფერულ ოზონის შრეში. ზამთარში 33° განედის ზემოთ და ქვემოთ მცხოვრებთათვის ძალიან დაბალია კანში D ვიტამინის წარმოქმნის ალბათობა. ზენიტის კუთხე ასევე იცვლება დღის განმავლობაში: კანში D ვიტამინის სინთეზის ალბათობა ზაფხულშიც კი მცირდება დღის 10 სთ-მდე და ნაშუადღევს 3 სთ-ის

შემდეგ. ჰაერის დაბინძურება, ისევე როგორც, მზისგან დამცავი საცხების გამოყენება,- უარყოფითად მოქმედებს D ვიტამინის სინთეზზე. რაც უფრო იზრდება სიმაღლე ზღვის დონიდან, მით მოკლდება მანძილი UVB სხივებსა და ზემოქმედების არეალს შორის, შესაბამისად მით მეტი ვიტამინი D3 წარმოიქმნება კანში. ვიტამინი D-ს სინთეზზე გავლენას ახდენს კანის პიგმენტაციის დონე: დროის ერთიდაიგივე შუალედში რაც მეტია კანის პიგმენტაცია, მით ნაკლებია 7-დეჰიდროქოლესტეროლის გარდაქმნა პრევიტამინ D3-ად. ასაკთან ერთად კანის ეპიდერმისში მცირდება 7-დეჰიდროქოლესტეროლის დონე. შესაბამისად, ასაკის მატებასთან ერთად კანში მცირდება D ვიტამინის სინთეზი (117). კანში მზის სხივების ზეგავლენით დღიურად 250 მკგ (10000 IU) D ვიტამინის წარმოქმნა შესაძლებელი (2). კანში წარმოქმნილი D ვიტამინი სისხლში დაახლოებით 2-ჯერ უფრო ხანგრძლივად რჩება, ვიდრე პერორალურად მიღებული (99).

პერორალურად, საკვების სახით ან დანამატებით მიღებული D ვიტამინი (D2 , D3, ან ორივე ფორმა) შეიწოვება წვრილ ნაწლავში, ლაგდება ქილომიკრონებში და ხვდება ჯერ ლიმფურ სისტემაში, შემდეგ კი ვენურ სისხლში. წვრილი ნაწლავიდან D ვიტამინის შეწოვაზე გავლენას ახდენს ნაწლავის სანათურში ცხიმის არსებობა, ასევე ნაღვლის მჟავები და პანკრეასული ლიპაზა (89).

D ვიტამინის გააქტიურება მოიცავს ორ ფერმენტულ ჰიდროქსილირების რეაქციას: პირველი ხორციელდება 25-ჰიდროქსილაზით (CYP2R1), რომელიც ვიტამინ D-ს ღვიძლში გარდაქმნის 25-ჰიდროქსივიტამინ D-ს ფორმად (25(OH)D). მეორე რეაქციის დროს 25(OH)D გარდაქმნება 1,25-დიჰიდროქსივიტამინ D -დ (1,25(OH)₂D) ანუ კალციტრიოლად-აქტიურ ფორმად, რაც ხორციელდება თირკმელში ან სხვა ორგანოებში 1 α -ჰიდროქსილაზით (CYP27B1)(სურათი 1).



სურათი 1: D ვიტამინის სინთეზი და აქტივაცია

(ადაპტირებულია Jameson, J. (2013). *Harrison's Endocrinology*, 3E. McGraw-Hill Education- დან).

1 α -ჰიდროქსილაზას აქტივობა რეგულირდება პარათჰორმონით (PTH). CYP27B1 ინდუცირდება ჰიპოკალცემიით და ჰიპოფოსფატემიით, ხოლო ჰიპერკალცემია და ჰიპერფოსფატემია ამცირებს მის აქტივობას. 1,25(OH)₂D-ს

წარმოქმნის კონტროლი თირკმელში სტიმულირდება PTH-ით, ხოლო ინჰიბირდება კალციუმით, ფოსფორით, ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორით -(FGF)23-ით.

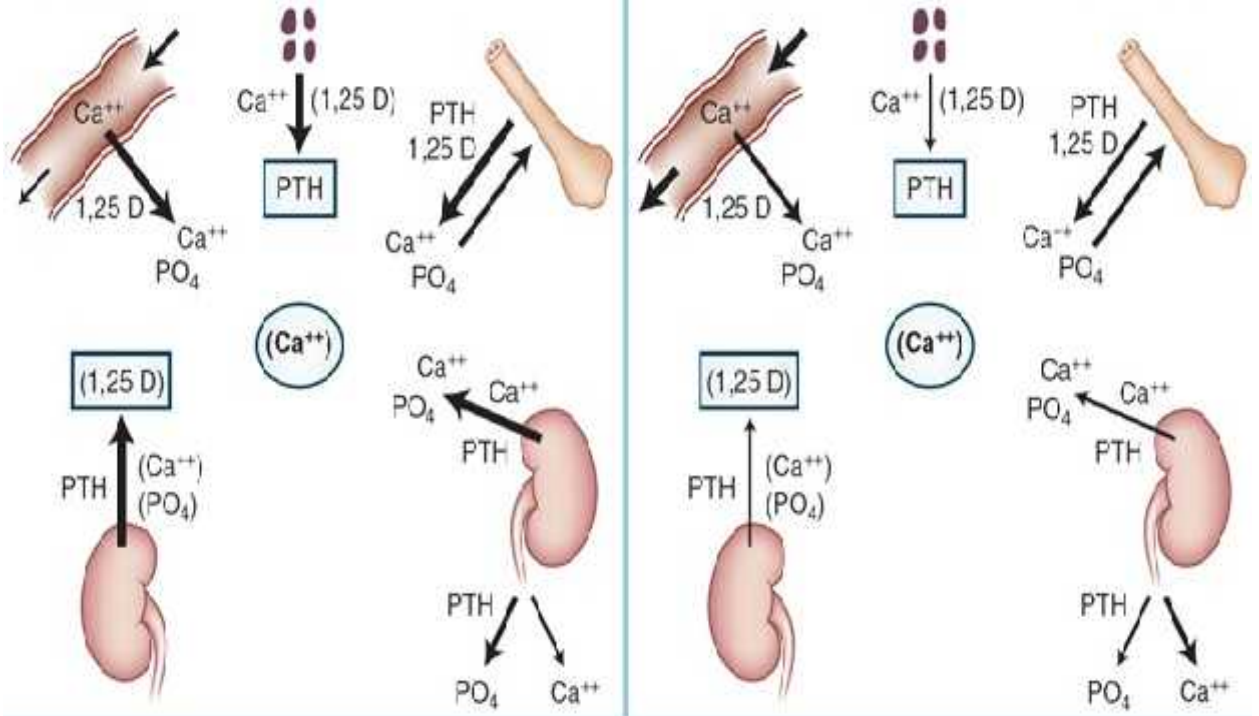
1 α -ჰიდროქსილაზა თირკმლის გარდა გვხვდება ძვალში, კანში, მსხვილ ნაწლავში, ტვინსა და იმუნურ უჯრედებში, სადაც მისი რეგულირება ხორციელდება პარათჰორმონისგან დამოუკიდებლად. მზის სხივების გავლენით D ვიტამინის ჭარბი წარმოქმნა და ინტოქსიკაცია არ ხდება, ვინაიდან კანში პრევიტამინი D3 გარდაიქმნება ლუმისტეროლად და ტაქისტეროლად. 25(OH)D3-ის და 1,25(OH)₂D3-ის ინაქტივაცია ხორციელდება 24-ჰიდროქსილაზით (18) (30) (73) (124). კალციტრიოლის მთავარ ფუნქციას წარმოადგენს სისხლში ფოსფორის და კალციუმის დონის მომატება ძვლების ნორმალური მინერალიზაციის მისაღწევად.

D ვიტამინის გარეშე, საკვებით მიღებული კალციუმის მხოლოდ 10-15%, ხოლო ფოსფორის 60% შეიწოვება (82). D ვიტამინის ბალანსის შენარჩუნებისთვის მნიშვნელოვანია ორი პროტეინი: ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორი 23 (FGF23) და პარათჰორმონი (PTH). FGF23 თრგუნავს კალციტრიოლის სინთეზს, ხოლო PTH ასტიმულირებს კალციტრიოლის წარმოქმნას. FGF23 აქტიურდება კალციტრიოლის მაღალი კონცენტრაციით და ჰიპოფოსფატემიით, აბალანსებს Cyp24A1-ის გავლენით და შესაბამისად თრგუნავს D ვიტამინის სიგნალს. ხოლო PTH ააქტიურებს D ვიტამინის სიგნალს და Cyp27B1-ს. PHT ითრგუნება კალციტრიოლის მაღალი კონცენტრაციით და აქტიურდება ჰიპოკალცემიით (26). ფოსფორის დაბალი დონე ააქტიურებს კალციტრიოლის სინთეზს, ხოლო ჰიპერფოსფატემია კი თრგუნავს კალციტრიოლის სინთეზს.

ბევრი სხვა ჰორმონის მსგავსად, D ვიტამინს შეუძლია უჯრედულ დონეზე სწრაფი ზემოქმედება განახორციელოს რამდენიმე წამიდან წუთებამდე; სწორედ ასეთი მოქმედებით უზრუნველყოფს D ვიტამინი კალციუმის ჰომეოსტაზის შენარჩუნებას და იმუნომოდულატორული და იმუნოსუპრესიული ეფექტების განხორციელებას (2) (სურათი 2).

საკვებით მცირე რაოდენობით მიღებული კალციუმისადმი ადაპტაცია

საკვებით ჭარბად მიღებული კალციუმისადმი ადაპტაცია



სურათი 2: კალციუმის ჰომეოსტაზის შენარჩუნება

(ადაპტირებულია Larsen, R., & Kronenberg, H. (2011). et ad. Williams textbook of endocrinology 12th edition.- დან).

25(OH)D წარმოადგენს D ვიტამინის მთავარ მოცირკულირე ფორმას და ძირითადად გვხვდება DBP-თან ერთად. თავის მხრივ, აღნიშნული პროტეინი იკავშირებს ასევე ქოლექალციფეროლს და კალციტრიოლს, თუმცა DBP-თან ყველაზე მეტი აფინურობით 25(OH)D გამოირჩევა. ქოლექალციფეროლის ნახევარდაშლის პერიოდი ორგანიზმში დაახლოებით 2 თვეა, ხოლო 25(OH)D-ს შემთხვევაში-15 დღე, კალციტრიოლის შემთხვევაში კი - რამდენიმე საათი. 25(OH)D წარმოადგენს D ვიტამინის სტატუსის შესაფასებელ საუკეთესო საშუალებას. 1,25(OH)₂D შრატის 25(OH)D-სთან შედარებით 1000-ჯერ დაბალი კონცენტრაციით ცირკულირებს სისხლში (53).

D ვიტამინი დეჰონირდება ცხიმოვან ქსოვილში. ცნობილია, რომ ზრდასრულ ადამიანებში ნორმალური წონის ზემოთ ყოველ 15 კგ-ზე ყოველდღიურად დამატებით 700 IU D ვიტამინის მიცემისას 1 წლის განმავლობაში 25(OH)D ვიტამინის დონე 10 ნმოლ/ლ-ით უფრო დაბალი იყო ნორმალური წონის ადამიანებთან შედარებით. კვლევის ავტორებმა დაასკვნეს, რომ ნორმალური სხეულის მასის ინდექსის ზევით ყოველ 10 კგ-ზე დამატებით 700 IU D ვიტამინის მიღებაა დღიურად საჭირო სისხლში 25(OH) D -ს იგივე ფარგლებში შესანარჩუნებლად, რაც ნორმალური წონის პირებს აღენიშნებოდათ (12).

ამავე დროს წონის კლებამ შესაძლოა ხელი შეუწყობს სისხლში 25(OH) D-ს დონის მატებას ინსულინრეზისტენტობის შემცირების გამო (111).

ჩვეულებრივ, ლაბორატორიული კვლევით იზომება ჯამური 25(OH) ვიტამინი D, რომელიც მოიცავს D-ვიტამინ დამაკავშირებელ პროტეინთან შეკავშირებულ D ვიტამინს (DBP- 90%), ალბუმინთან შეკავშირებულს -9.9 % და ძალიან მცირე რაოდენობით თავისუფალ D ვიტამინს. ღია ფერის კანის მქონე პირებთან შედარებით აფროამერიკელებს D ვიტამინის დონე უფრო დაბალი აქვთ, მაგრამ მათი ძვლის მინერალური სიმკვრივის, სისხლში კალციუმის დონის და მხოლოდ ოდნავ მომატებული პარათჰორმონის არსებობა შეიძლება აიხსნას DBP-ის შედარებით დაბალი დონით, რაც ახდენს D ვიტამინის დეფიციტის კლინიკური მანიფესტაციისგან დაცვას (37). გლუკოკორტიკოიდების მიღების ფონზე სისხლში D ვიტამინის რეცეპტორის ექსპრესია შესაძლოა შემცირებული იყოს სხვადასხვა ქსოვილსა და უჯრედში, რასაც მივყავართ D ვიტამინისადმი რეზისტენტობამდე. აღნიშნულის გათვალისწინებით, სტეროიდინდუცირებული ოსტეოპოროზის დროს კალციტრიოლის გამოყენება შესაძლოა უფრო მიზანშეწონილად ჩაითვალოს ქოლეკალციფეროლთან შედარებით (38).

ცხიმში ხსნადი სხვა ვიტამინებისგან განსხვავებით, D ვიტამინი არ ინახება ღვიძლში (გვხვდება მხოლოდ ზოგიერთი თევზის ღვიძლში), არამედ ძირითადად დეჰონირდება ცხიმოვან ქსოვილში (74). 1,25(OH)₂D უკავშირდება VDR-ს (127). VDR კი უკავშირდება D ვიტამინზე მოპასუხე ელემენტებს (VDREs) დნმ-ში, ძირითადად DR3 ტიპის. როდესაც კალციტრიოლი დაუკავშირდება VDR-ს, ვითარდება კონფორმაციული ცვლილებები - ორი ახალი პროტეინის ფორმირება

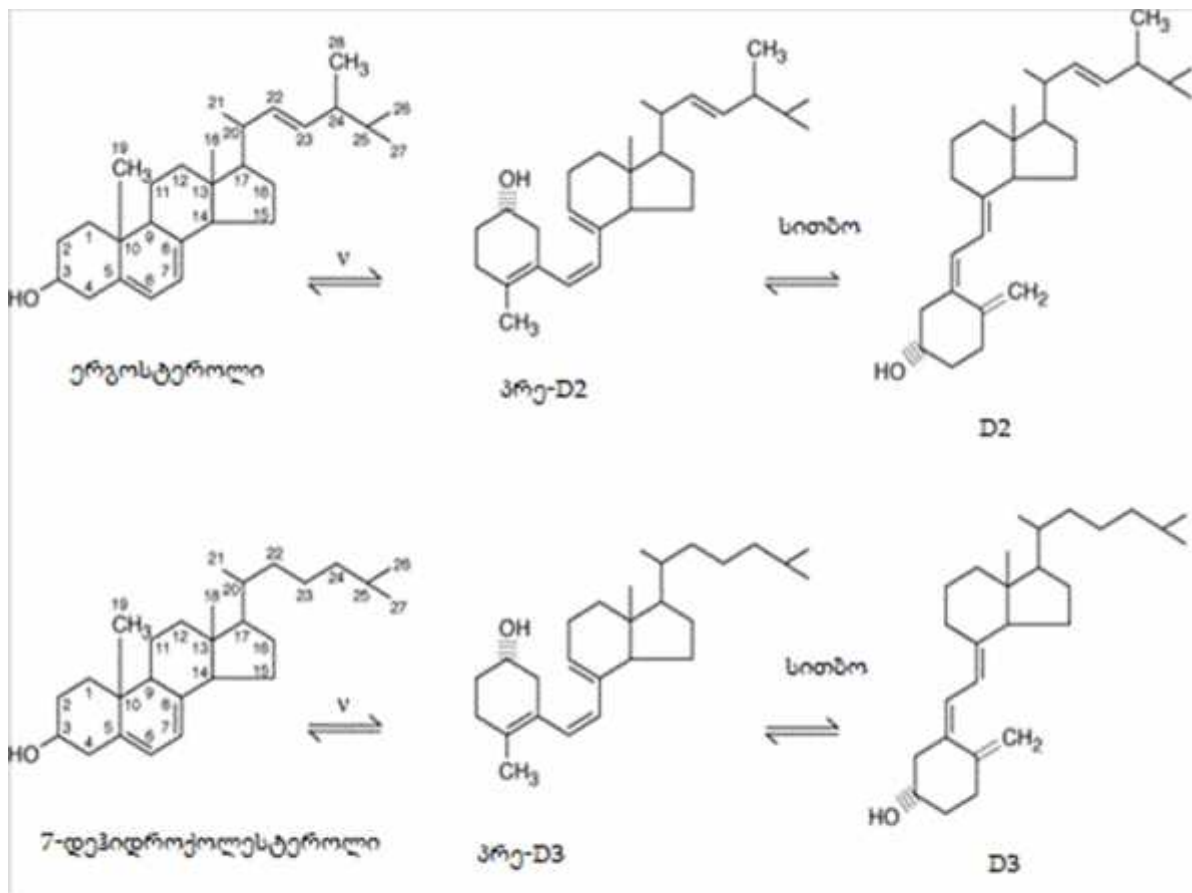
დამაკავშირებელ ზედაპირზე. ერთ-ერთია რეცეპტორი X რეცეპტორი (RXR). VDR -ის და RXR-ის ჰეტეროდიმერიზაცია მნიშვნელოვანია VDR-ის ფუნქციონირებისთვის (26). D ვიტამინის რეცეპტორები, ისევე როგორც 1- α -ჰიდროქსილაზა, თირკმლის გარდა სხვა ქსოვილის უჯრედებზეც ექსპრესირდება, რაც ქსოვილებს საშუალებას აძლევს $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -ის სინთეზის რეგულირება მოახდინოს საკუთარი საჭიროების მიხედვით. ქსოვილების მიერ პარათჰორმონისგან დამოუკიდებლად კალციტრიოლის ეს პარაკრინული/აუტოკრინული წარმოქმნის რეგულირება განაპირობებს ადამიანის ორგანიზმზე D ვიტამინის პლეიოტროპულ ეფექტებს და D ვიტამინის დეფიციტის უარყოფით გავლენას მთელ ორგანიზმზე (116).

იმუნურ უჯრედებში აღმოჩენილი 1α -ჰიდროქსილაზა იდენტურია თირკმელში არსებული ფერმენტის, თუმცა მათი რეგულირება და აქტივობა განსხვავდება ერთმანეთისგან: თირკმელში არსებული ფერმენტის აქტივობა კონტროლდება კალციუმის და ძვლოვანი სისტემის მდგომარეობის მიხედვით, ხოლო მაკროფაგული ფერმენტი რეგულირდება იმუნური სიგნალებით, როგორცაა IFN- γ (2).

რანდომიზირებული კონტროლირებადი კვლევების მეტა-ანალიზი აჩვენებს, რომ ვიტამინი D₃-ის გამოყენებით $25(\text{OH})\text{D}$ -ს დონე სისხლში უფრო ეფექტურად და დროულად ნორმალიზდება, ვიდრე ვიტამინი D₂-ის გამოყენებით. შესაბამისად, D ვიტამინის დეფიციტის შესავსებად ვიტამინი D₃-ის პრეპარატებს (ქოლეკალციფეროლი) უპირატესობა ენიჭება ვიტამინ D₂-თან (ერგოკალციფეროლი) შედარებით.

დაგროვილი მტკიცებითი მონაცემები მიუთითებს, რომ კალციტრიოლის წარმოსაქმნელად ქოლეკალციფეროლის და ერგოკალციფეროლის ღვიძლში და თირკმელში ჰიდროქსილირების პროცესი განსხვავებულია. ვიტამინი D₂ განსხვავდება D₃ ვიტამინისგან გვერდითი ჯაჭვის 24-ე ნახშირბადით და ორმაგი ბმით ნახშირბადის 22-ე-23-ე ატომს შორის (7). ეს სხვაობა ნიშნავს, რომ ნახშირბადის მასა ერგოკალციფეროლში არის 3.1 %-ით მეტი, ვიდრე ქოლეკალციფეროლში (90). გვერდითი ჯაჭვების წყობაში განსხვავება (ერგოკალციფეროლს აქვს 24-ე ნახშირბადზე დამატებითი მეთილის ჯგუფი) პირდაპირ მოქმედებს ერგოკალციფეროლის $25(\text{OH})\text{D}$ -ად გარდაქმნის სიჩქარეზე და DBP-თან და VDR-თან

მის აფინურობაზე, რაც წარმოადგენს გადამწყვეტ საფეხურებს D ვიტამინის აქტივაციის პროცესში (სურათი 3).



სურათი 3: ერგოსტეროლის და 7-დეჰიდროქოლესტეროლის ფოტოლიზი ვიტამინ D2-ად (ერგოკალციფეროლი) და ვიტამინ D3-ად (ქოლეკალციფეროლი).

(ადაპტირებულია Gardner, D. G., & Shoback, D. M. (2011). *Greenspan's basic and clinical endocrinology*. McGraw-Hill Education- დან).

კალციტრიოლის წარმოქმნის შემდეგ თირკმელში მიმდინარეობს 1,24,25(OH)₃D-ის წარმოქმნა. 1,24,25(OH)₃D2-ის წარმოქმნის შემდეგ ერგოკალციფეროლი დეაქტივირდება, ხოლო ქოლეკალციფეროლი, რომელიც არის

1,24,25(OH)₂D₃-ად გარდაქმნილი, კვლავ ინარჩუნებს VDR-თან დაკავშირების უნარს და დეაქტივაციისთვის დამატებით ოქსიდაციურ პროცესს საჭიროებს. შესაბამისად, ეს დამატებითი საფეხური დიდ უპირატესობას ანიჭებს ქოლევალციფეროლს, რათა შეინარჩუნოს ბიოლოგიური აქტივობა და D ვიტამინის დონე (109).

D ვიტამინის იმუნომოდულატორული ეფექტები

1,25(OH)₂D₃ არის მნიშვნელოვანი ჰორმონი ძვალ-კუნთოვანი ჰომეოსტაზის შენარჩუნებისთვის. თუმცა ბოლო წლების განმავლობაში, VDR-ის სხვადასხვა ქსოვილში აღმოჩენის შემდეგ, ყურადღება მიიქცია D ვიტამინის სხვა ეფექტებზე: ის ხელს უწყობს ნერვული სისტემის განვითარებას, დამცველობის და ტრანსმისიის უნარს; ამცირებს რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის აქტივობას; იცავს სისხლძარღვის ენდოთელიუმს დაზიანებისგან; აუმჯობესებს ინსულინისადმი მგრძობელობას. შესაბამისად, არსებობს გარკვეული კავშირი D ჰიპოვიტამინოზსა და მეტაბოლური სინდრომის, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების, სიმსივნისა და ნეიროკუნთოვანი პათოლოგიების განვითარებას შორის. ბოლო წლების განმავლობაში იზრდება მონაცემები D ვიტამინის იმუნურ სისტემაზე გავლენის შესახებ (30) (73).

იმუნურ უჯრედებს გააჩნიათ 1,25(OH)₂D₃-ის წარმოქმნის უნარი (132). VDR მიეკუთვნება სტეროიდული/თიროიდული ჰორმონების ბირთვული ინტრაუჯრედული რეცეპტორების ოჯახს და გვხვდება სხვადასხვა უჯრედში, მათ შორის იმუნურ უჯრედებში, როგორცაა დენდრიტული უჯრედები, მაკროფაგები/მონოციტები, ნეიტროფილები, T და B ლიმფოციტები. VDR არეგულირებს სხვადასხვა გენის ტრანსკრიფციას, გავლენას ახდენს როგორც თანდაყოლილ, ასევე შეძენილ იმუნურ სისტემაზე.

D ვიტამინმა იმუნურ უჯრედებზე გავლენა VDR-თან დაკავშირების საშუალებით შეიძლება მოახდინოს. 1,25(OH)₂D₃ უკავშირდება VDR -ს სამიზნე ორგანოს უჯრედზე, რათა წარმოიქმნას ჰეტეროდიმერული კომპლექსი. ეს 1,25(OH)₂D₃-VDRRXR კომპლექსი თავის ბიოლოგიურ ფუნქციას ახორციელებს შემდეგი მექანიზმით: ის სპეციფიურად უკავშირდება სამიზნე გენების დნმ-ზე

პრომოუტერ რეგიონებს, რაც არეგულირებს სამიზნე გენების ტრანსკრიპციულ აქტივობას (15) (17).

თანდაყოლილი (ბუნებრივი) იმუნიტეტი წარმოადგენს იმუნოლოგიურ სუბსისტემას, რომელიც მოიცავს ინფექციისგან პირველი დაცვის ხაზს. ბუნებრივ იმუნურ პასუხში მონაწილე უჯრედებია ფაგოციტები და „ ბუნებრივი მკვლელები” - NK უჯრედები. ბუნებრივი იმუნური პასუხისგან განსხვავებით, შეძენილი იმუნური პასუხი მაღალსპეციფიკურია და მასში მონაწილე უჯრედებს T და B ლიმფოციტები მიეკუთვნება. იმუნურ პასუხში მონაწილე ყველა უჯრედი ჰემოპოეზური ღეროვანი უჯრედიდან წარმოიქმნება. მათ შორის T და B ლიმფოციტები, ასევე NK უჯრედი-ლიმფოციტური წარმოშობისაა, ხოლო ნეიტროფილები, ეოზინოფილები, ბაზოფილები, პოხიერი უჯრედი და მონოციტი- მიელოციტური წარმოშობის (133).

D ვიტამინი უკავშირდება ჰემატოპოეტურ სისტემაზე ექსპრესირებულ VDR-ებს, რაც განაპირობებს მიელოციტურ დიფერენცირებას მონოციტების და გრანულოციტების ხაზით. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ აძლიერებს მონოციტების და მაკროფაგების აქტივობას დეფენსინ-2 და კათელიციდინ-ანტიმიკრობული პეპტიდის წარმოქმნით. მაკროფაგებს გააჩნია ფაგოციტოზის, ანტიგენის წარდგენის, სეკრეტორული, ეფექტორული და მარეგულირებელი ფუნქციები. კალციტრიოლი ხელს უწყობს პათოგენის გამოდევნას ქემოტაქსისის და ფაგოციტოზის ინდუცირებით. მიუხედავად იმისა, რომ D ვიტამინი აძლიერებს თანდაყოლილი იმუნური სისტემის ანტიმიკრობულ აქტივობას, ის ასევე მნიშვნელოვან როლს თამაშობს იმუნური ტოლერანტობის შენარჩუნებაში მონოციტების მიერ ანტიგენის წარდგენის დაქვეითების გზით. D ვიტამინის დეფიციტმა შესაძლოა ხელი შეუწყოს მონოციტების ანტიმიკრობული აქტივობის შემცირებას: ფაგოციტოზის გაუარესებას, ქემოტაქსისის შემცირებას, ანტიანთებითი ციტოკინების გამოყოფის შემცირებასა და ანტი-იმიუნური აქტივობის დაქვეითებას.

ვიტამინი D მნიშვნელოვანი ფაქტორია მაკროფაგების მომწიფებისთვის და განაპირობებს მონოციტების მაკროფაგებად დიფერენცირებას, ფაგოციტოზის და ქემოტაქსისის გაძლიერებას, მონონუკლეური მაკროფაგების სიმსივნის საწინააღმდეგო აქტივობას.

ტრანსმემბრანული Toll ცილის მსგავსი რეცეპტორების (Toll-like receptors- TLR) ფუნქცია პათოგენტთან ასოცირებული მოლეკულების შეცნობაა. TLR-ები ძირითადად მაკროფაგებსა და დენდრიტულ უჯრედებზეა განლაგებული, თუმცა შეიძლება იყოს ნეიტროფილებზე, ეოზინოფილებზე, ეპითელურ უჯრედებსა და კეტრატინოციტებზეც. TLR-ის გააქტიურება იწვევს Th უჯრედების იმუნური პასუხის Th1-ისკენ გადახრას. ხოლო ვიტამინი D მონოციტების ზედაპირზე TLR2 და TLR4 ექსპრესიის დათრგუნვით ამცირებს ანთებითი ციტოკინების (მაგალითად TNF-a) წარმოქმნას და ახდენს TLRs-ის ზეაქტივობისგან დაცვას (94) (132).

1,25(OH)₂D₃ ასევე აინჰიბირებს დენდრიტული უჯრედების ქემოტაქსისს და ანტიგენის წარდგენას.

შემენილი იმუნიტეტი ძალზე სპეციფიკურია თითოეული პათოგენური ანტიგენისთვის და ხორციელდება T და B ლიმფოციტების მიერ (73) . B უჯრედების გააქტიურების შედეგად წარმოიქმნება ანტიგენსპეციფიკური ანტისხეულები, რომლებიც უკავშირდება ანტიგენს. ხოლო T უჯრედების გააქტიურების შედეგად წარმოიქმნა ანტიგენარასპეციფიკური ხსნადი ფაქტორები- მცირე ზომის ცილები- ციტოკინები. ციტოკინების რეცეპტორები სხვადასხვა უჯრედზეა განლაგებული. D ვიტამინი გავლენას ახდენს ანტიგენწარმდგენ უჯრედებზე. ეს უჯრედები ანტიგენს წარადგენს T უჯრედებთან ჰისტოშეთავსების მთავარი კომპლექსის მოლეკულებთან (MHC) დაკავშირების გზით.

დენდრიტული უჯრედები წარმოადგენს მეტად ძლიერ ანტიგენწარმდგენ უჯრედებს. მათ შეუძლია როგორც თანდაყოლილი, ასევე შემენილი იმუნური პასუხის გამოწვევა და იმუნური აქტივობის ბალანსირება. ზოგიერთი კვლევა აღწერს 1,25(OH)₂D₃-ის ეფექტს დენდრიტული უჯრედების მორფოლოგიასა და ფუნქციაზე. D ვიტამინს შეუძლია ინტერლეიკინების სეკრეციის რეგულირება დენდრიტულ უჯრედებში: ვიტამინი D ზრდის ანთებისსაწინააღმდეგო ციტოკინების დონეს (მაგალითად, ინტერლეიკინ-10-ს) და ამცირებს პროანთებითი ციტოკინების (IL-12, IL-23, TNF-a, IFN-γ) წარმოქმნას. 1α, 25(OH)₂D₃ აინჰიბირებს მონოციტების დენდრიტულ უჯრედებად დიფერენცირებას.

ინ ვიტრო კვლევით, VDR აგონისტების ზემოქმედებით დენდრიტული უჯრედები ინარჩუნებენ მონოციტურ მარკერ CD14-ს, კარგავენ CD1a- ს

გააქტიურების უნარს, ინარჩუნებენ მაკროპინოციტოზის განხორციელების უნარს და არ აექსპრესირებენ MHC-ს და თანამასტიმულირებელ მოლეკულებს (როგორცაა CD40, CD80, CD86). შედეგად, ქვეითდება IL-12 და IFN, ხოლო IL-10 და ზრდის ფაქტორი-ბს წარმოქმნა მატულობს, ითრგუნება T-უჯრედების აქტივობა. აღნიშნული განაპირობებს ანტიგენის მიღების შემცირებას და აუტოიმუნური პროცესის სუპრესიას (2) (131). დენდრიტული უჯრედების შემთხვევაში განასხვავებენ 2 მთავარ ფაზას: მომწიფებამდე სტადია, რომელიც ეფექტურია ანტიგენის შთანთქმის და დამუშავების თვალსაზრისით და მომწიფების სტადია, როდესაც იკარგება ანტიგენის შთანთქმის უნარი და უჯრედი მიგრირებს რეგიონული ლიმფური კვანძების გავლით, მისი ფუნქცია გადაირთება პოტენციურ ანტიგენწარმდგენ უჯრედად.

მკვლევარებმა ასევე აღმოაჩინეს 1,25(OH)₂D₃-ის დამატებითი იმუნოსუპრესიული ეფექტები დენდრიტულ უჯრედებზე. VDR აგონისტების ადმინისტრირება ამცირებს IL-12-ის წარმოქმნას, იწვევს IL-10-ის პროდუქციის ზრდას და ხელს უწყობს იმუნოგლობულინის-მსგავსი ტრანსკრიპტინ-3-ის ექსპრესიას, რომელიც არის მაინვიბირებელი მოლეკულა და ასოცირებულია ტოლერანტობის განვითარებასთან. კალციტრიოლი არამხოლოდ ამცირებს დენდრიტული უჯრედების მონოციტებში დიფერენცირებას, არამედ, ასევე, ბლოკავს მათ საბოლოო დიფერენცირების უნარს (4).

CD4+T უჯრედების ერთი სუბპოპულაცია ცნობილია Th1 უჯრედების სახით და გამოიმუშავებს ციტოკინებს IL-2, IFN- γ -ს. NK უჯრედების და მაკროფაგების მიერ პათოგენური აგენტის საპასუხოდ გამოყოფილი IL-12 და IFN- γ ხელს უწყობს T უჯრედებიდან Th1 წარმოქმნას. CD4+T უჯრედების მეორე ქვეჯგუფს Th2 უჯრედები წარმოადგენენ და გამოყოფენ IL-4, IL-5, IL-6, IL-10-ს. Th2 უჯრედების წარმოქმნისთვის საჭიროა ანტიგენსტიმულაცია IL-4-ით.

Th1 უჯრედების მიერ გამოყოფილი IL-2 და IFN- γ ააქტიურებს CD8+T უჯრედებს, NK უჯრედებსა და მაკროფაგებს. ხოლო Th2 უჯრედების მიერ გამოიმუშავებული ციტოკინები კი B უჯრედებს ააქტიურებს. ფუნქციურად განსხვავებული ციტოკინების პროდუქციას დიდი კლინიკური მნიშვნელობა აქვს.

CD4+ T უჯრედების ერთი ჯგუფის მიერ გამოყოფილი ციტოკინები თრგუნავს მეორე ქვეჯგუფის ფუნქციას (133).

Th17 უჯრედები წარმოადგენს T უჯრედების ახალ ჯგუფს. D ვიტამინმა შეიძლება გავლენა იქონიოს Th1, Th2, და Th17 უჯრედების განაწილებაზე; ასევე, შესაძლოა დათრგუნოს CD4+ T უჯრედების გარდაქმნა Th1 უჯრედებად. D ვიტამინი ასევე აინჰიბირებს Th1 უჯრედების მიერ IL-2 და IFN- γ წარმოქმნას; ამავე დროს, ხელს უწყობს Th1-ის გარდაქმნას Th2 უჯრედებად და აძლიერებს Th2 უჯრედებიდან IL-4, IL-5 და IL-10-ის წარმოქმნას (2). D ვიტამინი არეგულირებს Th1/Th2 უჯრედების შეფარდებას და თრგუნავს Th1-ით გამოწვეული იმუნური პასუხით ქსოვილების დაზიანებას. Th17-ს აქვს პროანთებითი ეფექტი, ვინაიდან წარმოქმნის ისეთ ციტოკინებს, როგორცაა IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, და IL-6, ასევე უკავშირდება CC-type ქემოკინ 6 -ს და TNF-a-ს. IL-17 ციტოკინები (IL-17A - IL-17F), ასრულებს მნიშვნელოვან როლს თანდაყოლილი და შეძენილი იმუნური სისტემისთვის. IL-17A არის Th17 უჯრედების მიერ წარმოქმნილი მთავარი ციტოკინი. იგი მატულობს სხვადასხვა აუტოიმუნური დაავადების დროს, როგორცაა გაფანტული სკლეროზი, რევმატოიდული ართრიტი, ფსორიაზი, ნაწლავის ანთებითი დაავადება და ა.შ.

1,25(OH) $_2$ D3 აინჰიბირებს T უჯრედებში IL-17A -ს წარმოქმნას მრავლობითი სკლეროზის, რევმატოიდული ართრიტის დროს. თავგებში ჩატარებული ცდები მიუთითებს, რომ 1,25(OH) $_2$ D3 ამცირებს IL-17A-ს წარმოქმნას და კოლიტის განვითარებას. კვლევები აჩვენებს, რომ კალციტრიოლი ამცირებს IL-6-ის დონესაც (6) (130).

Th17 უჯრედები მონაწილეობენ აუტოიმუნური დაავადების განვითარებაში. D ვიტამინს შეუძლია CD4+ T უჯრედების Th17 უჯრედებად გარდაქმნის დათრგუნვა. D ვიტამინს ასევე შეუძლია გავლენა ჰქონდეს მარეგულირებელ T უჯრედებზე (Tregs) მათი ფუნქციის ინჰიბირების გარეშე და ხელს უწყობს მათ მიერ IL-10-ის წარმოქმნას. T მარეგულირებელი უჯრედები გავლენას არ ახდენს T უჯრედების საწყის გააქტიურებაზე, არამედ ისინი ეწინააღმდეგებიან იმუნური პასუხის შენარჩუნებას და იმუნოპათოლოგიური რეაქციების განვითარებას. Tregs უჯრედები აუტოიმუნური დაავადებების პრევენციას ახდენენ. Th17 უჯრედების შემცირება

ზრდის T მარეგულირებელი უჯრედების დონეს. Th17/Treg უჯრედების ფარდობის დისბალანსი გვხვდება ქრონიკული ანთებითი პროცესების დროს. ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი საკითხი აუტოიმუნური დაავადებების მკურნალობის გაუმჯობესებაში მდგომარეობს Th17/Treg უჯრედების შეფარდების დარეგულირებაში. D ვიტამინს Th17/Treg დისბალანსის დარეგულირება შეუძლია T მარეგულირებელი უჯრედების გაზრდით და Th17 უჯრედების დიფერენცირების შემცირებით. შესაბამისად, D ვიტამინი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს აუტოიმუნური დაავადებების და ტრანსპლანტატის მოცილების თავიდან აცილებაში. D ვიტამინის დანამატებმა შესაძლოა გაზარდოს Treg უჯრედების ფუნქცია როგორც ჯანმრთელ პირებში, ასევე აუტოიმუნური დაავადებების მქონე პაციენტებში. 1,25 (OH)₂D -ს შეუძლია ასტიმულიროს FOXP3 -ის ტრანსკრიფციული ფაქტორი, რომელიც მონაწილეობს Treg უჯრედების განვითარებასა და ფუნქციონირებაში. მაშასადამე, კალციტრიოლს შეუძლია გაზარდოს CD4+ Treg უჯრედების რაოდენობა და /ან ფუნქცია, რომელთაც გააჩნიათ ანთებისსაწინააღმდეგო ეფექტები. D ვიტამინით სტიმულირებული Treg უჯრედები შესაძლოა მნიშვნელოვან როლს ასრულებდეს ალო -და აუტოიმუნურ T-უჯრედულ პასუხში მაინჰიბირებელი ციტოკინების, როგორცაა IL-10, გამოყოფაში. ჩატარებული კვლევების მიხედვით, ვიტამინი D3 შესაძლოა პირდაპირ ან ირიბად ზრდის Treg უჯრედების რაოდენობას ან ფუნქციას. ობსერვაციული კვლევები მიუთითებს, რომ რაც მაღალია D ვიტამინის დონე, მით მეტია ასოციაცია Treg/Ttotal უჯრედების თანაფარდობასთან და მეტია იმუნოსუპრესიული გავლენა.

არსებული მონაცემებით, კალციტრიოლი T უჯრედებზე პარაკრინულად მოქმედებს. VDR განაპირობებს კალციტრიოლზე უჯრედების პასუხს (42). VDR -ის ლოკუსი მდებარეობს 12q13.1 ქრომოსომაზე. არსებობს VDR -ის სამი იზოფორმა: ყველაზე გავრცელებულია 427 ამინომჟავისგან შემდგარი იზოფორმა- VDRA. მეორე იზოფორმაა- VDRB1- 477 ამინომჟავისგან შემდგარი, რომელიც გვხვდება ადამიანის ნაწლავსა და თირკმლის ეპითელურ უჯრედებში. ხოლო მესამე, ყველაზე მოკლე- 424 ამინომჟავისგან შემდგარი და, ამავე დროს, ყველაზე მეტი ტრანსაქტივაციის უნარის მქონე იზოფორმაა. აღწერილია 14- ზე მეტი სხვადასხვა პოლიმორფიზმის მქონე VDR,

რამაც შესაძლოა გავლენა იქონიოს კალციტრიოლის VDR-თან დაკავშირების შემდგომ პასუხზე.

გენეტიკური ვარიანტების 90%-ში ვლინდება ნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმი და D ვიტამინის მეტაბოლიზთან დაკავშირებული გენების ცვლილება, რამაც ზეგავლენა შეიძლება მოახდინოს სისხლში კალციტრიოლის დონეზე, ისევე როგორც, DBP-ის, 25-ჰიდროქსილაზას და D ვიტამინის რეცეპტორის მდგომარეობაზე (91). VDR გენის BsmI ან TaqI პოლიმორფიზმი ასოცირებულ იქნა აუტოიმუნური თირეოიდიტის განვითარებასთან (11) (35).

VDR ასევე ექსპრესირდება B უჯრედებზე, თუმცა D ვიტამინის გავლენა B უჯრედებზე ჯერ კიდევ საკამათოა. D ვიტამინს შეუძლია B ლიმფოციტური უჯრედების აპოპტოზის გამოწვევა და იმუნოგლობულინების პროდუქციის შემცირება (6). ამავე დროს, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -ს შეუძლია გავლენა იქონიოს CD4^+ T უჯრედების პასუხზე და მონოციტების/მაკროფაგების ინჰიბირების გზით დათრგუნოს ციტოკინების სეკრეცია. მაშასადამე, არაპირდაპირად დათრგუნოს B უჯრედების ფუნქცია, ვინაიდან B ლიმფოციტური უჯრედების პასუხი დამოკიდებულია T ლიმფოციტური უჯრედების დახმარებაზე. B უჯრედების ზედაპირზე ასევე ექსპრესირდება D ვიტამინის მეტაბოლიზმში მონაწილე ფერმენტები, მათ შორის 1- α -ჰიდროქსილაზა და 24-ჰიდროქსილაზა. აღნიშნული მიუთითებს, რომ D ვიტამინს შეუძლია B ლიმფოციტური უჯრედების ფუნქციონირებაზე გავლენა. მაშასადამე, D ვიტამინი აძლიერებს თანდაყოლილ იმუნურ სისტემას და არეგულირებს შექმნილი იმუნური სისტემის ფუნქციონირებას (66) (132).

ვიტამინი D₃ და მისი აქტიური ფორმა- კალციტრიოლი განიხილება როგორც აუტოიმუნური დაავადებისგან დამცავი უნარის მქონე საშუალებები. აღნიშნულს საფუძვლად უდევს კალციტრიოლის უნარი შერჩევითად არეგულიროს T-უჯრედებით განპირობებული აუტოიმუნური პასუხი.

CYP27B1 გენის მუტაცია კავშირშია სხვადასხვა აუტოიმუნური დაავადების განვითარებასთან: შაქრიანი დიაბეტი, ტიპი1, ადისონის დაავადება, ჰაშიმოტოს თირეოიდიტი და გრეივისის დაავადება (24) (42) (64). აღწერილია VDR ალელისა და მრავლობითი სკლეროზის განვითარებას შორის კავშირი. D ვიტამინი შესაძლოა

აუმჯობესებდეს ღვიძლის ფუნქციას აუტოიმუნური ჰეპატიტის დროს: კალციტრიოლის რეცეპტორები წარმოდგენილია სინუსოიდალურ ენდოთელურ უჯრედებში, კუპფერის უჯრედებში და ბილიარული უჯრედების ხაზში (115). უკანასკნელი კვლევები მიუთითებს D ვიტამინსა და აუტოიმუნურ ბულოზურ დაავადებას შორის შესაძლო კავშირზე: 25(OH)D-ს დაბალი დონე ასოცირებულ იქნა აუტოიმუნური ბულოზური დაავადების აქტივობასთან. ბულოზურ პემფიგოიდური Ig-G-ინდუცირებული IL-6 -ის და IL-8-ის სეკრეცია ადამიანის კერატინოციტებიდან შემცირდა კალციტრიოლის დახმარებით (110).

მრავალი ექსპერიმენტული კვლევა აჩვენებს, რომ ვიტამინი D და მისი მეტაბოლიტები ახდენს ენდოთელური ფუნქციის სტაბილიზებას. 1,25(OH)₂D₃ არის ენდოთელური აზოტის ოქსიდის (eNO) სინთეზის რეგულატორი, იწვევს NO-ს გენის ექსპრესიის გააქტიურებას და NO-ს ენდოთელური პროდუქციის ზრდას. კალციტრიოლის მიერ VDR-ის გააქტიურება ზრდის NO-ს აქტივობას ინტრაუჯრედული მეორადი სასიგნალო გზით, საბოლოოდ კი იწვევს უჯრედში კალციუმის კონცენტრაციის ზრდას. მაშასადამე, D ვიტამინი და მისი მეტაბოლიტები ენდოთელიუმზე პლეოტროპული მოქმედებით იცავს ქსოვილებს ლოკალური და სისტემური ანთებით გამოწვეული ვასკულური დისფუნქციისგან და დაზიანებისგან (21).

რამდენიმე წლის წინ აღწერილ იქნა D ვიტამინის მეტაბოლიზმის ალტერნატიული გზა CYP11A1-ის საშუალებით. CYP11A1 ცნობილი იყო როგორც სტეროიდოგენეზში მონაწილე ფერმენტი, რომელიც ქოლესტეროლისგან პრეგნენოლონის სინთეზში მონაწილეობს. თუმცა CYP11A1 აღმოჩენილ იქნა პერიფერიულ ქსოვილებში-კანსა და გასტროენტეროლოგიურ ტრაქტშიც. D ვიტამინი არის ამ ფერმენტისთვის სუბსტრატი და მისი მეტაბოლიზმი მოიცავს ჰიდროქსილირებას ძირითადად C-20-ან C22 უბანში გვერდით ჯაჭვზე ზემოქმედების გარეშე. ამ გზით მიღებული D ვიტამინის ახალი მეტაბოლიტებია 20(OH)D, 22(OH)D, და 17(OH)D. შემდგომი გარდაქმნის პროდუქტებია- 20,23(OH)₂D, 20,22(OH)₂D, 17,20(OH)₂D და 17,20,23(OH)₃D. მეტაბოლიზმის ამ ალტერნატიული გზით მიღებული 20(OH)D და მისი ჰიდროქსიმეტაბოლიტები კალციტრიოლთან

შედარებით უფრო უკეთესს ანტიპროლიფერაციულ, მადიფერენცირებელ და ანთებისსაწინააღმდეგო ეფექტებს იწვევენ კანის უჯრედებში (52).

ქრონიკული აუტოიმუნური თირეოიდიტი

ჰაშიმოტოს თირეოიდიტი ფართოდ გავრცელებული ენდოკრინული პათოლოგიაა და წარმოადგენს ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნურ დაავადებას. იგი პირველად აღწერა ექიმმა ჰ.ჰაშიმოტომ 1912 წელს. კლინიკური ქირურგიის გერმანულ ჟურნალში მან გამოაქვეყნა ნაშრომი, სადაც განხილული იყო მდებარეობითი სქესის ოთხი პაციენტის ამოკვეთილი ფარისებრი ჯირკვლის ჰისტოპათოლოგიური ცვლილებები: ლიმფოციტური ინფილტრაცია, ფიბროზი, პარენქიმის ატროფია და ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულური უჯრედების ეოზინოფილური ცვლილებები. თუმცა 1950-იან წლებამდე არ იყო ცნობილი ამ დაავადების აუტოიმუნური ბუნების შესახებ. 1956 წელს დ.დონიახმა კოლეგებთან ერთად ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის მქონე პაციენტების შრატთან გამოყო თირეოგლობულინის საწინააღმდეგო ანტისხეულები (45)(83). აღნიშნულს წინ უსწრებდა ნ.როუზის მიერ თირეოგლობულინის იმავე ცხოველში შეყვანა, საიდანაც ის მიიღო, რამაც გამოიწვია არა მხოლოდ ანტისხეულების, არამედ ფარისებრი ჯირკვლის ანთების განვითარებაც. ასე აღმოაჩინა მან აუტოიმუნური თირეოიდიტი. სწორედ ამის შემდეგ დონიახმა და როიტმა აღმოაჩინეს თირეოგლობულინის ანტისხეულები ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის მქონე პაციენტების შრატში (123).

ამრიგად, ჰაშიმოტოს თირეოიდიტი წარმოადგენს ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნურ დაავადებას, რომელიც ხასიათდება ფარისებრი ჯირკვლის ლიმფოციტური ინფილტრაციით, ფარისებრი ჯირკვლის საწინააღმდეგო ანტისხეულების დონის მატებით. ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის გარდა ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნურ დაავადებას მიეკუთვნება ასევე გრეივისის დაავადება. ჰაშიმოტოს თირეოიდიტს ასევე უწოდებენ ქრონიკულ ლიმფოციტურ ან ქრონიკულ აუტოიმუნურ თირეოიდიტს. იგი შეიძლება გამოვლინდეს სისხლში

თირეოპეროქსიდაზას ან/და თირეოგლობულინის მიმართ ანტისხეულების მატებით (anti-TPO, anti-TG).

ქრონიკული აუტოიმუნური თირეოიდიტის დროს შესაძლებელია შენარჩუნებული იყოს ეუთირეოიდული მდგომარეობა ან განვითარდეს ჰიპოთირეოზი, ზოგ შემთხვევაში ვითარდება ასევე გარდამავალი თირეოტოქიკოზი. აუტოიმუნური თირეოიდიტის დროს ფარისებრი ჯირკვლის სტრუქტურული ცვლილებები შეიძლება გამოვლინდეს დიფუზური ან კვანძოვანი/მრავალკვანძოვანი ჩიყვის სახით. ასევე, შესაძლებელია ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის პროგრესირებადი შემცირება და მისი ატროფია (28) (63). აუტოიმუნური თირეოიდიტის განვითარება დამოკიდებულია გარემო პირობებსა და გენეტიკურ ფაქტორებზე. ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის გავრცელება დამოკიდებულია ასაკზე (უფრო ხშირად გვხვდება 45-55წწ ასაკში), სქესზე (4-10-ჯერ ხშირია ქალებში, ვიდრე მამაკაცებში) (72), რასაზე (უფრო ხშირია თეთრკანიანებში). ალკოჰოლი, სტრესი, ტოქსინები, ზოგიერთი მედიკამენტი ხელს უწყობს ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის განვითარებას (34) (63) (122). კვლევები მიუთითებს აუტოიმუნური თირეოიდიტის ეტიოლოგიაში გენეტიკური გავლენის როლზე. მონოზიგოტურ ტყუპებში მნიშვნელოვნად მაღალია ამ დაავადების შემთხვევები, ვიდრე დიზიგოტურ ტყუპებში. HLA-DR3 ჰაპლოტიპის მქონე პაციენტებში მომატებულია აუტოიმუნური თირეოიდიტის განვითარების რისკი. HLA-DR არის ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენის (HLA) II კლასის ცილა, რომელიც ანტიგენის წარდგენაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს.

აუტოიმუნური თირეოიდიტისადმი მიდრეკილებას განაპირობებს ასევე CD40 ლიგანდი, რომელიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ანტიგენწარმდგენ უჯრედებსა და T უჯრედებს შორის ურთიერთშეთანხმებული კავშირის რეგულირებაში. ნორმის შემთხვევაში CD40 არეგულირებს პროლიფერაციის, დიფერენცირების სიგნალს და რთავს იმუნოგლობულინ G-ს პროდუქციის სიგნალს B-ლიმფოციტებში. თიროციტებში CD40-ის აქტივაცია იწვევს ციტოკინების (მაგ: IL-6) სეკრეციას T უჯრედების მიერ, რაც იწვევს ლოკალურ ანთებით პასუხს და ხელს უწყობს აუტოიმუნური პროცესის განვითარებას (28) (62). მდებარეობით სქესის ძუძუმწოვრებში ორი X ქრომოსომიდან ერთ-ერთი ინაქტივირებულია ადრეული

ემბრიონული განვითარების პერიოდში. ქსოვილებში გვხვდება ამ ორი უჯრედული ხაზის მოზაიციზმი. ჩვეულებრივ, ამ ორი უჯრედული ხაზის თანაფარდობის სიხშირე არის 50:50. შესაბამისად, ერთი X ქრომოსომის აუტოანტიგენი არ ექსპრესირდება თიმუსში საკმარისად ან ვითარდება პერიფერიაზე ტოლერანტობის დარღვევა. X-დაკავშირებული ანტიგენის იმუნური ტოლერანტობის დაკარგვამ შესაძლოა გამოიწვიოს აუტოიმუნურობა. სხვადასხვა კვლევა აჩვენებს ამ მიზეზით აუტოიმუნური თირეოიდიტის უპირატესად ქალებში განვითარებას (32).

ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადება გამოწვეულია Th1 და Th2 უჯრედებს შორის დისბალანსით. ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის მქონე პაციენტებს აღენიშნებათ Th1 უჯრედების მაღალი დონე, რომელიც გამოყოფს ციტოკინ IFN- γ -ს (119). მართლაც, IFN- γ -ს მაღალი და IL-4 -ის დაბალი პროდუქცია ხშირად გვხვდება ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის მქონე პაციენტებში. ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის მქონე პაციენტების ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილში ჭარბი Th1 უჯრედები ააქტიურებენ ციტოტოქსიურ ლიმფოციტებსა და მაკროფაგებს, რაც პირდაპირ გავლენას ახდენს ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილზე და განაპირობებს ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულების დაშლას. ქრონიკული აუტოიმუნური თირეოიდიტის დროს ვლინდება დაზიანებული თიროიდული ფოლიკულები აპოპტოზური თიროციტებით (პიკნოზური ბირთვები, კონდენსირებული ციტოპლაზმა გადიდებული მიტოქონდრიით და ენდოპლაზმური ბადის ცისტერნებით). ხოლო CD4+T უჯრედების რაოდენობა ფარისებრი ჯირკვლის ინტერსტიციუმში შემცირებულია. T სუპრესორები/ციტოტოქსიური უჯრედები გროვდება ფოლიკულების დესტრუქციის ადგილას. ეს უბანი გარშემორტყმულია შემაერთებელი ქსოვილით (83). კვლევები აჩვენებს Th17 და T-მარეგულირებელი ლიმფოციტების მნიშვნელოვან როლზე აუტოიმუნური დარღვევის განვითარებაში. კვლევების მიხედვით, Th17 უჯრედების მიერ გამოყოფილი ციტოკინები მონაწილეობს აუტოიმუნური თირეოიდიტის განვითარებაში. IF- γ -ს და IF-17A-ს mRNA -ის ექსპრესია მნიშვნელოვნად მაღალია ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის მქონე პაციენტებში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.

Th17 უჯრედები წარმოადგენს CD4+ლიმფოციტების დაახლოებით 1 %-ს. ისინი IL-17-ის გარდა გამოყოფენ ციტოკინ IL-22-ს, რომელიც ასევე წარმოიქმნება Th22

უჯრედების მიერ. Th22 უჯრედების რაოდენობა მაღალია ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის მქონე პაციენტების სისხლსა და ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილში. IL-22-ის სინთეზს ხელს უწყობს IL-6 და სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი- α . ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის მქონე პაციენტებში IL-22 -ის დონე კორელირებს TPO ანტისხეულების დონესთან, რაც ადასტურებს ამ ციტოკინის როლს ანტისხეულების სინთეზში (1). IL-21 არის პლეოტროპული ციტოკინი, რომელიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს Th17 უჯრედების განვითარებაში. მისი დონე მაღალია ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის მქონე პაციენტების სისხლსა და ფარისებრ ჯირკვალში. ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის მქონე პაციენტებში იდენტიფიცირებულია სხვა პროანთებითი კომპონენტებიც და მათთან ასოცირებული ციტოკინები (IL-18, IL-1 β), ასევე IFN- γ , TNF α -ს მატება, რომელმაც ხელი შეიძლება შეუწყოს სხვა ციტოკინების პროდუქციას და უჯრედების კვდომას.

T- reg უჯრედები ახდენენ აუტოიმუნურობის პრევენციას. არსებობს მათი სხვადასხვა ტიპი: (CD4+ CD25+ Foxp3+), რომელთა ფუნქციაც დარღვეულია ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის დროს: CD4+ CD69+ Foxp- Tregs ფუნქცია დაქვეითებულია ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის მქონე პაციენტებში (123).

D ვიტამინი კი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს Th1, Th2, Th17 უჯრედების რეგულაციაში და IFN- γ , IL-4, IL-17-ის სეკრეციაში. ამ მონაცემებით შესაძლოა აიხსნას თუ რატომ უწყობს ხელს D ვიტამინის დეფიციტი ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დარღვევის განვითარებას (84).

ასოციაცია D ჰიპოვიტამინოზსა და ჰაშიმოტოს თირეოიდიტს შორის

სხვადასხვა კვლევა მიუთითებს D ჰიპოვიტამინოზსა და ჰაშიმოტოს თირეოიდიტს შორის შესაძლო ურთიერთკავშირზე (6) (23)(56) (60) (67) (77) (103)(112). მკვლევარებმა აღწერეს, რომ მომატებული anti-TPO-ს მქონე პაციენტებში უფრო დაბალი იყო 25(OH)D3-ის დონე (14) (101). აუტოიმუნური თირეოიდიტის მქონე პაციენტებში დაბალი D ვიტამინის და შესაბამისად თირეოიდულ ანტისხეულების ტიტრსა და D ვიტამინის უკუპროპორციულ დამოკიდებულების შესახებ მიიღეს შედეგები მკვლევარებმა უნალ.ა.-მ და სხვებმა (112) .

სხვადასხვა კვლევა მიუთითებს, რომ D-ჰიპოვიტამინოზის მქონე პირებში უფრო ხშირია anti-TPO-ს მომატებული დონე (23) (56) (59) (77) (96). ვიტამინი D-ს დეფიციტი და უკმარისობა მეტად იყო გამოხატული anti-TG პოზიტიურ პირებში და დაბალი 25(OH)D ასოცირებული იყო anti-TG-ის მატებასთან მდედრობითი სქესის პირებში (121). D ვიტამინის დაბალი დონე მნიშვნელოვნად იყო ასოცირებული ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნურობასა და დისფუნქციასთან კორეის პოპულაციაში, განსაკუთრებით პრემენოპაუზურ ქალებში (55). კვლევები მიუთითებს VDR პოლიმორფიზმსა და ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის განვითარებას შორის. VDR -ის ფუნქციის დარღვევამ, რაც განპირობებული შეიძლება იყოს VDR გენის პოლიმორფიზმით, შესაძლოა გავლენა იქონიოს D ვიტამინის იმუნორეგულატორულ და ანთებისსაწინააღმდეგო ფუნქციაზე და კორელაციაში იყოს აუტოიმუნური თირეოიდიტის პათოგენეზთან (36) (120).

ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის დროს აუტოიმუნური პროცესის ზეგავლენით ვითარდება ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილის მორფოლოგიური ცვლილებები, რაც მოიცავს ანთებითი უჯრედების მიერ პარენქიმის ინფილტრაციას, ფიბრობლასტების პროლიფერაციას, კალციფიკაციას, ვასკულურ პროლიფერაციასა და ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობაში მატებას. ეს ცვლილებები წარმოადგენს ჰაშიმოტოს თირეოიდიტისთვის დამახასიათებელი ულტრასონოგრაფიული ნიშნების (ჰიპოექოგენურობა, ფსევდოკვანძები, არაჰომოგენური პარენქიმა) განვითარების საფუძველს (125). D ვიტამინი თავისი რეცეპტორის დახმარებით, როგორც პირდაპირი ასევე არაპირდაპირი ეფექტებით, გავლენას ახდენს უჯრედების პროლიფერაციაზე, დიფერენცირებაზე, აპოპტოზზე. კალციტრიოლი ზრდის ციკლინ-დამოკიდებული კინაზას ინჰიბიტორების ექსპრესიას, რასაც უარყოფითი გავლენა აქვს უჯრედების პროლიფერაციაზე. D ვიტამინი ასევე მოქმედებს მიკრო-რნმ-ის ექსპრესიაზე, რასაც ასევე ანტიპროლიფერაციული ეფექტი აქვს. 1,25(OH)₂D ასტიმულირებს პროაპოპტოზურ ცილებს, რითიც ხელს უწყობს სიმსივნური უჯრედების აპოპტოზს (31) (33). კალციტრიოლი ამცირებს ანგიოგენეზს: ვასკულარული ენდოთელური ზრდის ფაქტორი (VEGF) მოიაზრება წამყვან პროანგიოგენურ ფაქტორად. არსებობს მონაცემები, რომ კალციტრიოლი

თრგუნავს სიმსივნური წარმოშობის ენდოთელურ უჯრედებს; in vivo კვლევით VDR მოცილებულ თაგვებში იზრდებოდა VEGF (27).

ზოგიერთი კვლევის მიხედვით, კალციტრიოლის დაბალი დონე აღენიშნებოდათ ფარისებრი ჯირკვლის მაღალდიფერენცირებული კარცინომის მქონე პაციენტებს. ასევე, თირეოიდექტომიის წინ განსაზღვრული 25(OH)D უფრო დაბალი იყო იმ პაციენტებში, რომელთა სიმსივნის ზომა აღემატებოდა 1 სმ-ს და/ან აღენიშნებოდათ მეტასტაზები (31) (58) (95).

კალციტრიოლი ააქტიურებს ან თრგუნავს 500-მდე გენს, რაც წარმოადგენს ადამიანის გენომის 3%. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია იმუნური სისტემის მარეგულირებელი გენები. ექსპერიმენტული კვლევებით დასტურდება 1,25(OH)₂D₃-ის პირდაპირი დამცველობითი ეფექტი აუტოიმუნური ანთების განვითარებაზე T-ლიმფოციტებზე და დენდრიტულ უჯრედებზე გავლენით. სისხლში D ვიტამინის 5 ნგ/მლ-ით ზრდა ასოცირებული იყო აუტოიმუნური თირეოიდიტის და ჰიპოთირეოზის განვითარების რისკის 19%-ით შემცირებასთან (49) (68). ზოგიერთი ავტორის დასკვნით, D ვიტამინის დანამატების მიღება 12 კვირის განმავლობაში ჰიპოთირეოზის მქონე პირებში აუმჯობესებდა TSH-ის და კალციუმის დონეს, თუმცა გავლენა არ ჰქონდა შრატში T3, T4, ALP, PTH-სა და ალბუმინის დონეზე (107).

კვლევების მიხედვით, აუტოიმუნური თირეოიდიტის მქონე პაციენტებში D ვიტამინის დონის ნორმალიზება შესაბამისი დანამატების მიღებით აუმჯობესებდა ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციას და ანტისხეულების ტიტრს (22) (71).

ჩატარებული ზოგიერთი კვლევის მიხედვით, D ვიტამინის ღრმა დეფიციტის (<10 ნგ/მლ) მქონე პაციენტების 60%-ს აღმოაჩნდა ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის დაქვეითება, მაშინ როდესაც 25(OH) D₃-ის ნორმალური დონის მქონე პაციენტების მხოლოდ 20 %-ს აღენიშნა ჰიპოთირეოზი (116).

თუმცა სხვადასხვა კვლევის შედეგები ურთიერთსაწინააღმდეგოა (78). მაგალითად, რ.გოსვამმა თანამკვლევარებთან ერთად დაადგინა მხოლოდ სუსტი ინვერსული კორელაცია სისხლში 25(OH)D დონესა და anti-TPO-ს ტიტრს შორის (39). მუსა ი.რ.-მ თანამკვლევარებთან ერთად ვერ ნახა ასოციაცია ქალებში 25(OH)D ვიტამინის დონესა და ჰიპოთირეოზს შორის (76). დაურიციო ფ.-მ თანამკვლევარებთან ერთად ვერ გამოავლინა D ვიტამინის დონეს შორის

სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება აუტოიმუნური თირეოიდიტის მქონე პაციენტების და ჯანმრთელი საკონტროლო ჯგუფის შედარებით (25). ტაილანდში ჩატარებული კვლევის მიხედვით, D ვიტამინის დონე არ იყო ასოცირებული anti-TPO და/ან anti-TG-ს მატებასთან (19). რამდენიმე კვლევის მიხედვით, D3 ვიტამინის მიღებას გავლენა არ ჰქონდა ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციურ და იმუნოლოგიურ მდგომარეობაზე (3) (61).

სხვადასხვა კვლევის შედეგით, აუტოიმუნური თირეოიდიტის მქონე მამაკაცებში და პრე/პოსტმენოპაუზურ ქალებში D ვიტამინის დონის გამოკვლევისას აუტოიმუნურ თირეოიდიტსა და D ვიტამინის დაბალ დონეს შორის ასოციაცია გამოვლინდა მხოლოდ პრემენოპაუზურ ქალებში, რაც შესაძლოა განპირობებული იყოს იმით, რომ 17-ესტრადიოლი შესაძლოა დამცველობით როლს ასრულებს CYP24A1-ის ტრანსკრიპციის დათრგუნვით, VDR-ის ბიოსინთეზის ზრდით და DBP-ის T-ლიმფოციტებთან და მაკროფაგებთან შეკავშირების გაძლიერებით (23) (113).

დიფუზური, კვანძოვანი ან მრავალკვანძოვანი ჩიყვი ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული ენდოკრინული დაავადებებია. ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების უმეტესობა ასიმპტომურია და ვლინდება შემთხვევით, ულტრაბგერითი გამოკვლევის დროს (92) (93). ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვანი წარმონაქმნები უფრო ხშირად გვხვდება ქალებში, თუმცა მამაკაცებში მისი აღმოჩენის შემთხვევაში მეტია მალიგნიზაციის რისკი (106). ულტრასონოგრაფიული კვლევისგან განსხვავებით, პალპაციით შესაძლებელია კვანძების მცირე პროცენტის გამოვლენა (41). კვანძოვანი/მრავალკვანძოვანი ჩიყვის განვითარებას სხვადასხვა ფაქტორი უწყობს ხელს: მაიონიზირებელი გამოსხივება, თამბაქოს და ალკოჰოლის ჭარბი მოხმარება, მეტაბოლური დარღვევები (129).

არსებული კვლევების ნაწილი მიუთითებს D ვიტამინის დეფიციტსა და ფარისებრი ჯირკვლის სტრუქტურული ცვლილებების განვითარებას შორის შესაძლო კავშირზე: 25(OH)D3-ის მაღალი კონცენტრაცია ამცირებს უჯრედების პროლიფერაციას და გავლენას ახდენს აპოპტოზზე. ზოგიერთი კვლევის შედეგები მიუთითებს, რომ შრატის 25(OH)D-ის დონე კვანძოვანი ჩიყვის მქონე პაციენტებში უფრო დაბალი იყო, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. შესაბამისად, D ვიტამინს შეიძლება დამცველობითი ეფექტი ჰქონდეს ფარისებრი ჯირკვლის სტრუქტურული

ცვლილებების საწინააღმდეგოდ. ზოგიერთი კვლევის თანახმად, 25(OH)D3 და ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი-1 (IGF-1) ნეგატიურ კორელაციაშია ფარისებრ ჯირკვალში კვანძების განვითარებასთან (29). D ვიტამინის უკმარისობა/დეფიციტი ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის მქონე პაციენტებში შესაძლოა იწვევდეს ფარისებრი ჯირკვლის პარენქიმის სისხლმომარაგების შემცირებას და ზრდიდეს მიკროვასკულურ რეზისტენტობას (79). აღსანიშნავია, რომ D ვიტამინის ანტიპროლიფერაციული ეფექტის შესახებ კლინიკური კვლევების შედეგები ურთიერთსაწინააღმდეგოა (80).

D ვიტამინის ნორმები და მისი მეტაბოლიტები

მოწოდებული ნორმები 25(OH)D-ს შესახებ განსხვავებულია. საქმე იმაშია, რომ რეკომენდაციები D ვიტამინის ნორმალური დონის შესახებ შეიცვალა ბოლო წლებში და უფრო მაღალი დონე იქნა მიჩნეული მისაღებ რაოდენობად. მაგალითად, 2010 წელს მედიცინის ინსტიტუტის (IOM) მიერ D ვიტამინის უფრო მეტად მაღალი დონის არასაკმარისად მიჩნეული სარგებლიანობის გამო, სისხლში 25(OH)D-ს დეფიციტად, უკმარისობად და ნორმალურ რაოდენობად განისაზღვრა <12 ნგ/მლ (30 ნმოლ/ლ), 12–20 ნგ/მლ (30–50 ნმოლ/ლ) და 20–30 ნგ/მლ (50–75 ნმოლ/ლ)-შესაბამისად (18) (88).

აღნიშნულ დასკვნაში ხაზგასმულია კალციუმის და D ვიტამინის მნიშვნელოვანი როლი ძვლოვანი სისტემის ნორმალური მდგომარეობისთვის, ხოლო მათი სარგებლიანობა სხვა სისტემების მდგომარეობასა და დაავადებებზე, როგორცაა სიმსივნე, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები, შაქრიანი დიაბეტი, აუტოიმუნური დარღვევები- არ იქნა საკმარის მტკიცებულებად მიჩნეული. ძვლოვანი სისტემის ჯანმრთელობისთვის D ვიტამინის რეკომენდებულ დღიურ დოზად მიჩნეულ იქნა 1-70 წლამდე- 600 სე , ხოლო >71 წ - 800 სე/დღეში, რაც საჭირო იყო 25(OH)D-ს 20 ნგ/მლ (50 ნმოლ/ლ) შესანარჩუნებლად და პასუხობს პოპულაციის 97.5% -ის მოთხოვნილებას (87).

2011 წელს აშშ-ის ენდოკრინულმა საზოგადოებამ სხვა სამეცნიერო საზოგადოებებთან ერთად აწია D ვიტამინის დეფიციტის, უკმარისობის და ნორმალური დონის ზემოთაღნიშნული ზღვრები <20 ნგ/მლ (50 ნმოლ/ლ), 20-30

ნგ/მლ (50-75 ნმოლ/ლ) და 30-100 ნგ/მლ (75-250 ნმოლ/ლ)-შესაბამისად (46). აღნიშნული ეფუძნებოდა მონაცემებს ნაწლავებში კალციუმის შეწოვის გაზრდის და მოცირკულირე PTH -ის შემცირების შესახებ, რაც მიიღწეოდა 25(OH)D > 30 ნგ/მლ (75 ნმოლ/ლ)-ს ზემოთ (18) (69). კვლევების მიხედვით, სიმსივნის პრევენციისთვის 25(OH)D-ს 36-48 ნგ/მლ ასოცირებული იყო უკეთეს გამოსავალთან. ძვლის მინერალური სიმკვრივის გასაუმჯობესებლად, კბილების სიჯანსაღისთვის, უეცარი დაცემის, მოტეხილობის, ჰიპერტენზიის რისკის შესამცირებლად უმჯობესი იყო 25(OH)D->30 ნგ/მლ (9). ენდოკრინული საზოგადოების მიერ D ვიტამინის დღიური რეკომენდებული დოზა ზრდასრული მოსახლეობისთვის 1500-2000 სე-ს შეადგენს (82).

კლინიკური ლაბორატორიების უმეტესობა შრატში საზღვრავს 25(OH)D-ს, რაც წარმოადგენს 25(OH)D₂-ის და 25 (OH)D₃-ის ჯამს, თუმცა ცალკე არ ისაზღვრება 3-ეპი-25(OH)D₃-ის ან D ვიტამინის სხვა მეტაბოლიტების დონე. აღნიშნული ეპიმერის 25(OH)D₃-ისგან განუცალკევობას შეიძლება 25(OH)D-ს გადაჭარბებული შეფასება მოჰყვეს და გამოიწვიოს მცდარი კლინიკური გადაწყვეტილების მიღება. 3-ეპი-25(OH)D₃ აღმოაჩინეს ახალშობილებსა და ბავშვებში, რომელთაც გააჩნიათ მისი მაღალი კონცენტრაცია (ახალშობილებში 25(OH)D₃ -ის 15-41%, ხოლო მოზრდილებში- 2.5-17%) (104). 3-ეპი -25(OH)D₃ წარმოადგენს D ვიტამინის ძირითად ეპიმერს, განსხვავდება ჰიდროქსილის ჯგუფის პოზიციით. 3-ეპი -25 (OH) D₃-ს ასევე შეუძლია 1-ალფა- ჰიდროქსილაზას დახმარებით 3-ეპი-1,25-(OH)₂D₃-ის წარმოქმნა, DBP-თან და VDR-თან დაკავშირება, ისევე როგორც, შეუძლია გენების ტრანსკრიფციის აქტივაცია. თუმცა 3-ეპი-25-(OH)D₃ -ის და 3-ეპი -1,25-(OH)₂D₃-ის აფინურობა ორივე ცილასთან მნიშვნელოვნად დაბალია არაეპიმერულ ფორმებთან შედარებით. 3-ეპი -1,25-OH-D ეფექტურად თრგუნავს პარათჰორმონს (44).

D ვიტამინის ჭეშმარიტი სტატუსის დასადგენად საჭირო მეტაბოლიტების განსაზღვრა (1α,25(OH)₂D₃, 3-ეპი-25(OH)D₃, 24,25(OH)₂D₃, D-ვიტამინ დამაკავშირებელი პროტეინი და თავისუფალი 25(OH)D₃) სირთულეს წარმოადგენს ბევრი ლაბორატორიისთვის. შრატში 24,25(OH)₂D -ის კონცენტრაცია 25(OH)D-ს 20% -ს შეიძლება შეადგენდეს. აღნიშნული ჯვარედინი რეაქტიულობა 25(OH)D-ს კონცენტრაციაზე მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს (100).

ტრადიციულად 24,25(OH)₂D₃ მოიაზრება როგორც 25(OH)D-ს დეგრადაციის პირველი ეტაპი. ციტოქრომ P450 (CYP) 24A1 ფერმენტი გარდაქმნის 25(OH)D -ს 24,25(OH)₂D₃-ად, ასევე 1α,25(OH)₂D₃ -ს 1,24,25(OH)₃D₃-ად. 24,25(OH)₂D₃-ის კონცენტრაცია კორელაციაშია 25(OH)D₃-თან და შეადგენს მის 7-15 %-ს. 24,25/25 ვიტამინ D₃-ის შეფარდება ასახავს D ვიტამინის კატაბოლიზმს და 25(OH)D₃ -ის პასუხს D ვიტამინის დანამატების მიღებაზე (118). ზოგიერთი დაავადების დროს, როგორცაა მაგალითად, ღვიძლის ციროზი,- ცილის სინთეზი მცირდება. ამ დროს იზრდება თავისუფალი 25(OH)D-ს კონცენტრაცია. ორსულობის დროს კი, განსაკუთრებით მე-2 -მე-3 ტრიმესტრში, იზრდება DBP-ის დონე, რამაც შესაძლოა შეამციროს თავისუფალი 25(OH)D-ს დონე (98).

ლაბორატორიული კვლევის სტანდარტიზაციას დიდი მნიშვნელობა აქვს ზუსტი დიაგნოსტიკის და შესაბამისად, სამკურნალო რეკომენდაციების შემუშავებისთვის (8).

აშშ-ის ენდოკრინული საზოგადოების რეკომენდაციით, 25(OH)D-ს სკრინინგი მოწოდებულია ზოგიერთი დაავადების მქონე პაციენტებისთვის (46) (ცხრილი 1).

| |
|--|
| რაქიტი |
| ოსტეომალაცია |
| ოსტეოპოროზი |
| თირკმლის ქრონიკული დაავადება |
| ღვიძლის უკმარისობა |
| მალაბსორბციის სინდრომი (ცისტური ფიბროზი, ნაწლავის ანთებითი დაავადება, კრონის დაავადება, ბარიატრიული ოპერაცია, რადიაციული ენტერიტი) |
| ჰიპერპარათირეოზი |
| მედიკამენტები (ანტიკონვულსანტები, გლუკოკორტიკოიდები, აივ/შიდსის სამკურნალო პრეპარატები, სოკოს საწინააღმდეგო მედიკამენტები (მაგ:კეტოკონაზოლი), ქოლესტირამინი) |
| აფრო-ამერიკელი და ლათინოამერიკელი ბავშვები და ზრდასრულები |
| ორსული და მეძუძური ქალები |
| ხანდაზმულები წაქცევის ანამნეზით |
| ხანდაზმულები არატრავმული მოტეხილობის ანამნეზით |
| სიმსუქნის მქონე ბავშვები და ზრდასრულები (სხეულის მასის ინდექსი >30 კგ/მ ²) |
| გრანულომატოზური დაავადებები (სარკოიდოზი, ტუბერკულოზი, ჰისტოპლაზმოზი, კოქციდიომიკოზი, ბერილიოზი) |
| ზოგიერთი ლიმფომა |

ცხრილი 1: 25(OH)D -ს გაზომვის ჩვენებები (სკრინინგს დაქვემდებარებული კანდიდატები):

2.3. კვლევის მეთოდოლოგია

ჩვენ მიერ ჩატარებული კვლევისთვის რეტროსპექტულად გაანალიზდა 18-70 წლის ასაკის პაციენტების მონაცემები, რომლებმაც 2018 ან 2019 წლის შუა გაზაფხულიდან შუა ზაფხულამდე პერიოდში მომართეს კლინიკა „კორტექს“ და „ენდოკრინოლოგიის ეროვნულ ინსტიტუტს“.

რეტროსპექტულად, პაციენტების სამედიცინო ისტორიების საფუძველზე შეგროვდა მონაცემები.

შერჩევის კრიტერიუმები: ასაკი- 18-70 წლის პაციენტები, რომლებიც კლინიკაში ვიზიტამდე მინიმუმ ბოლო 1 წლის განმავლობაში ცხოვრობდნენ საქართველოში.

გამორიცხვის კრიტერიუმები: ანამნეზში პირველადი ჰიპერპარათირეოზი, ჰიპოპარათირეოზი, ძვლის მეტაბოლური დაავადებები, ცენტრალური ჰიპოთირეოზი, ანამნეზში თირეოიდექტომია ან ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილის რეზექცია, თირეოტოქსიკოზი, თირკმლის ან ღვიძლის უკმარისობა, მალაბსორბციის სინდრომი, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი1, სიმსუქნე, გრანულომატოზური დაავადებები, ანტიკონვულსანტებით მკურნალობა ეპილეფსიის გამო, ავთვისებიანი სიმსივნეები, იმუნოდეფიციტი, იმ მედიკამენტების ქრონიკული გამოყენება, რომელთაც შეეძლოთ თირეოიდულ ჰორმონებზე ან D ვიტამინის მეტაბოლიზმზე გავლენის მოხდენა, ორსულობა, ლაქტაცია, ბოლო 6 თვის განმავლობაში ლევოთიროქსინის, D ვიტამინის ან კალციუმის პრეპარატების მიღება.

შერჩეულ იქნა სულ 1295 პაციენტი. ყველა პაციენტს ჰქონდა ჩატარებული TSH -ის და D ვიტამინის ანალიზი. 1295 მონაწილედან, 866-ს ჰქონდა FT4-ის ანალიზი, 1263 შემთხვევაში განსაზღვრული იყო anti-TPO, 295 პაციენტში -anti- TG-ის ანალიზი. 262 პაციენტს ჩატარებული ჰქონდა ფარისებრი ჯირკვლის ულტრაბგერითი კვლევა. მათგან 85 პაციენტს დადგენილი ჰქონდა კვანძოვანი/მრავალკვანძოვანი ჩიყვი. ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციური,

იმუნოლოგიური ანალიზები, ვიტამინი D-ს განსაზღვრა და ფარისებრი ჯირკვლის ულტრაბგერითი კვლევა თითოეული პაციენტის შემთხვევაში ჩატარებული იყო 1 კვირის განმავლობაში.

TSH, FT4, anti-TPO, anti-TG-ის განსაზღვრა ჩატარებული იყო ქემილუმინესცენციური იმუნოანალიზატორით, ხოლო D ვიტამინის გასაზომად გამოყენებული იყო ფლუორესცენტური ფერმენტული იმუნოანალიზატორი. აღნიშნული კვლევები შესრულებული იყო ლაბორატორიაში “Tosoh AIA-900-ზე.

სისხლში 25(OH)D -ს დონე ≥ 30 ნგ/მლ მიჩნეულ იქნა ნორმად, 20-29 ნგ/მლ- ვიტამინი D-ს დონე- უკმარისობად, ხოლო < 20 ნგ/მლ- განისაზღვრა როგორც D ვიტამინის დეფიციტი (46). შრატში anti-TPO > 34 IU/mL და /ან anti-TG > 115 IU/mL მიუთითებდა თირეოიდული ანტისხეულების მომატებულ ტიტრზე. TSH- ის ნორმად მიჩნეული იყო 0.27–4.2 μ IU/ml. ხოლო- FT4- 0.93–1.7 ნგ/დლ (ადგილობრივი ლაბორატორიული ნორმის მიხედვით).

ფარისებრი ჯირკვლის საერთო მოცულობა ქალებში > 18 სმ³, ხოლო მამაკაცებში > 25 სმ³- მიუთითებდა ფარისებრი ჯირკვლის ჰიპერპლაზიაზე (48). TSH- ის მომატებული მნიშვნელობა გამოყენებულ იქნა პირველადი ჰიპოთირეოზის დიაგნოზის ვერიფიცირებისთვის, ხოლო მომატებული anti-TPO და/ან anti-TG- აუტოიმუნური თირეოიდიტის დასადასტურებლად.

სტატისტიკური ანალიზისთვის საკვლევი პოპულაციის მონაცემები გაანალიზდა როგორც მთლიანად საკვლევ ჯგუფში, ასევე სქესის მიხედვით, ხოლო მდებარეობითი სქესის პაციენტების შემთხვევაში, ასაკობრივი ქვეჯგუფების მიხედვითაც (45 წლის ჩათვლით და მის ზემოთ).

მონაცემთა დამუშავება მოხდა სტატისტიკური პროგრამა SPSS 20-ის საშუალებით. თავდაპირველად მოხდა მონაცემების დაჯგუფება: TSH და D ვიტამინი (1295 პაციენტის ანალიზი), FT4 და D ვიტამინი (866 პაციენტი), anti-TPO და D ვიტამინი (1263 პაციენტი), anti-TG და D ვიტამინი (295 პაციენტი), anti-TPO, anti-TG და D ვიტამინი (262 პაციენტი). მონაცემების შედარებისას ცალკე მოხდა დაჯგუფება სქესის მიხედვით, აგრეთვე ცალკე ქვეჯგუფად დაიყო ქალები 18-45 წლის ჩათვლით და 45 წლის ზემოთ.

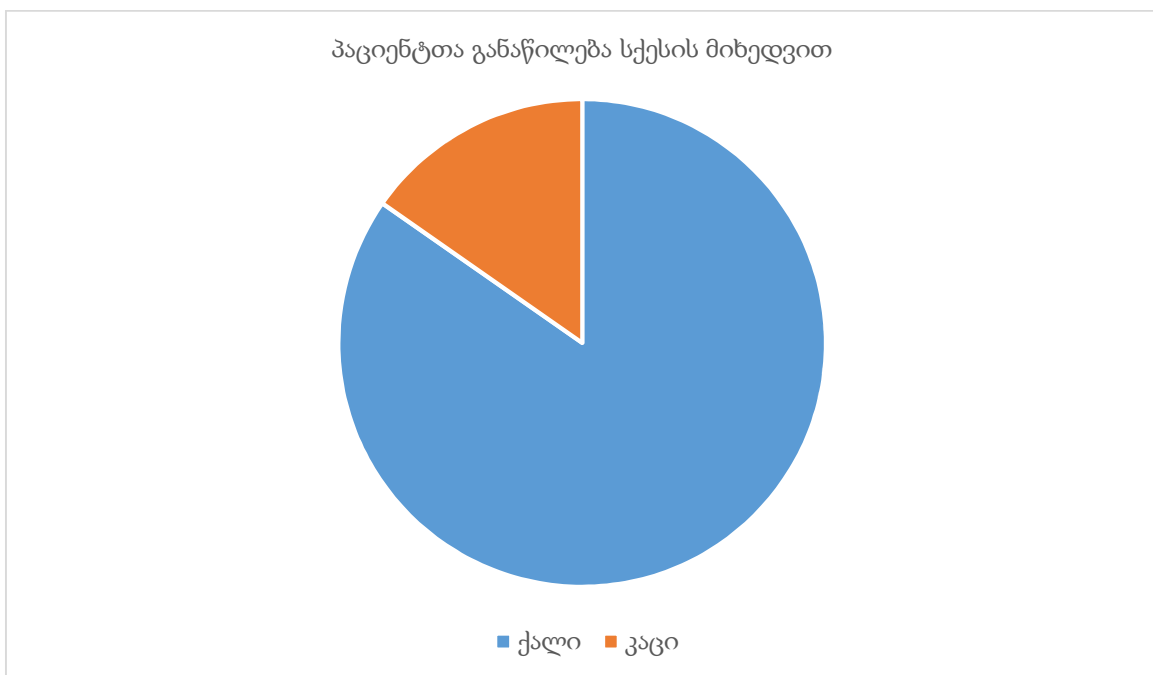
მონაცემების დაჯგუფების შემდეგ მოხდა მათი პროცენტული მაჩვენებლების შედარება D ვიტამინის ჯგუფებს შორის (20 ნგ/მლ- მდე- დეფიციტი, 20-30 ნგ/მლ- მდე- უკმარისობა, 30 ნგ/მლ და მეტი- ნორმა), რომლის სარწმუნოობა შეფასდა χ^2 ტესტით (Chi-Square Tests).

ჩატარდა აღწერითი ანალიზი D ვიტამინის იმავე ჯგუფებისთვის, რომლის სარწმუნოობა შეფასდა ANOVA ტესტით. $P < 0.05$ მიჩნეულ იქნა როგორც სტატისტიკურად სარწმუნო.

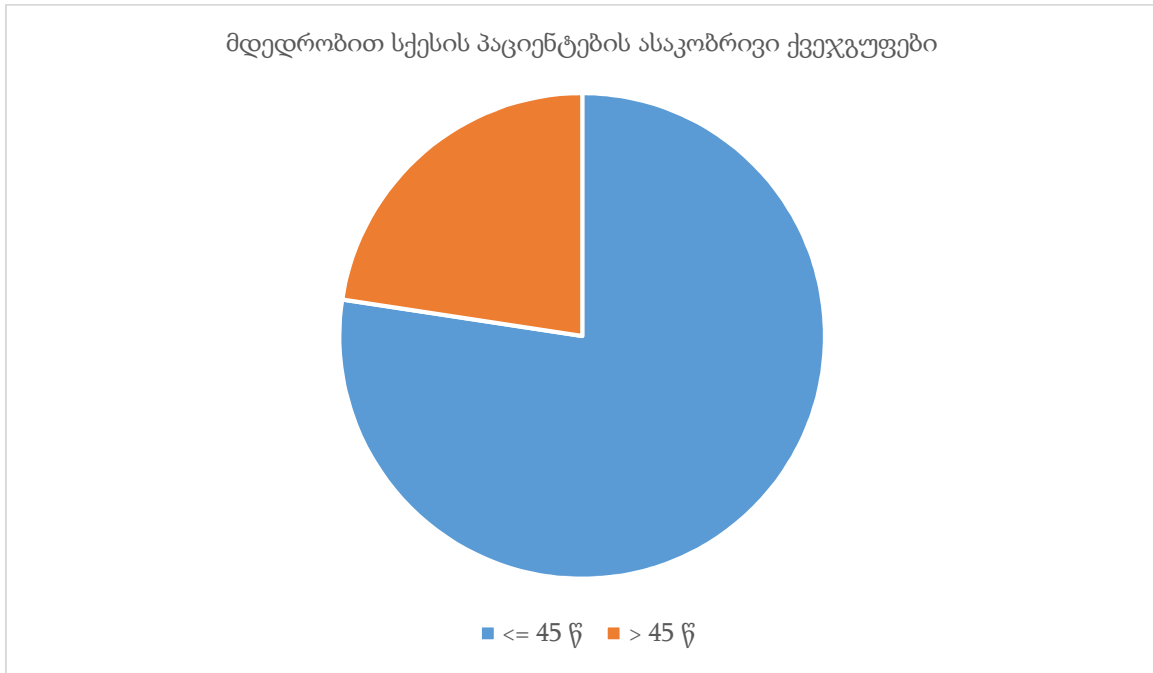
2.4. კვლევის შედეგები და მათი ანალიზი

1295 პაციენტიდან 1097 იყო ქალი (84.71 %), ხოლო 198- მამაკაცი (15.29%) (დიაგრამა 1). მდედრობით სქესის პაციენტებიდან 849 (77.39%) იყო 45 წლამდე, ხოლო 248 (22.61%) - >45 წ (დიაგრამა 2).

TSH და 25(OH)D განსაზღვრული იყო 1295 პაციენტში. მათგან TSH-ის მომატებული დონე გამოუვლინდა 141 -ს (10.89%), ხოლო დანარჩენ 1154 (89.11%) მონაწილეს TSH ნორმის ფარგლებში ჰქონდა.

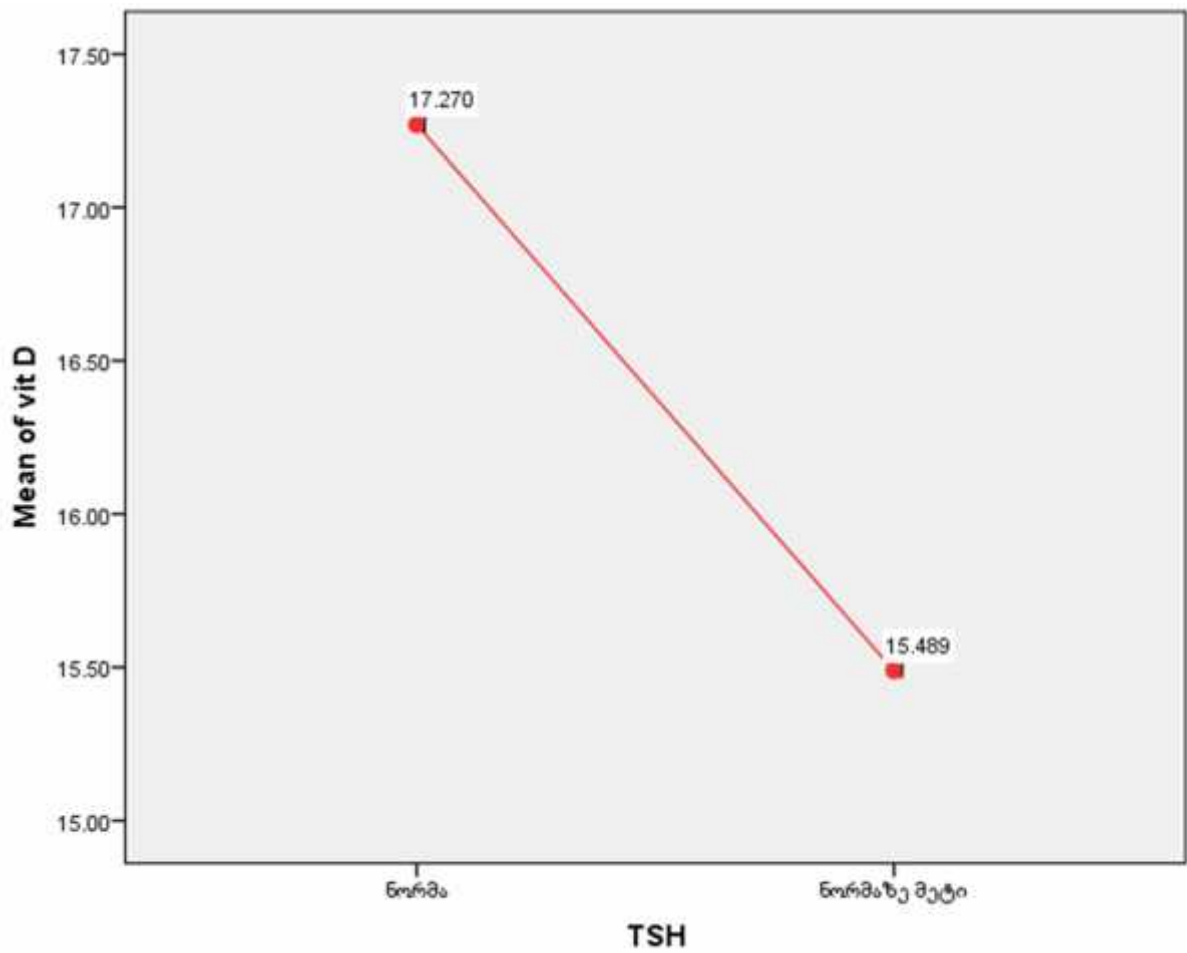


დიაგრამა 1: პაციენტთა განაწილება სქესის მიხედვით



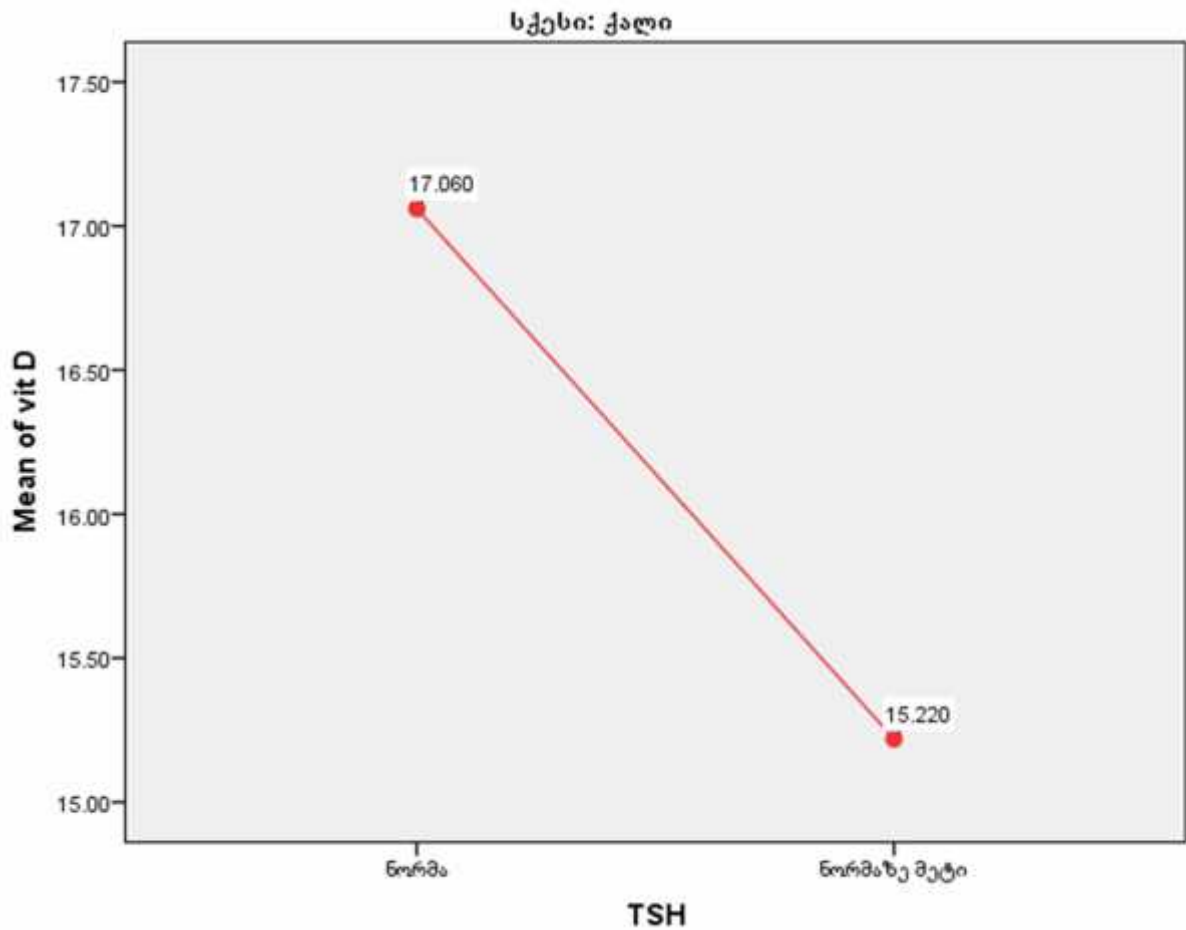
დიაგრამა 2: მდედრობითი სქესის პაციენტების ასაკობრივი ქვეჯგუფები

) გამოვლინდა TSH-სა და D ვიტამინს შორის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი უარყოფითი ასოციაცია ($p=0.008$) (დიაგრამა 3).



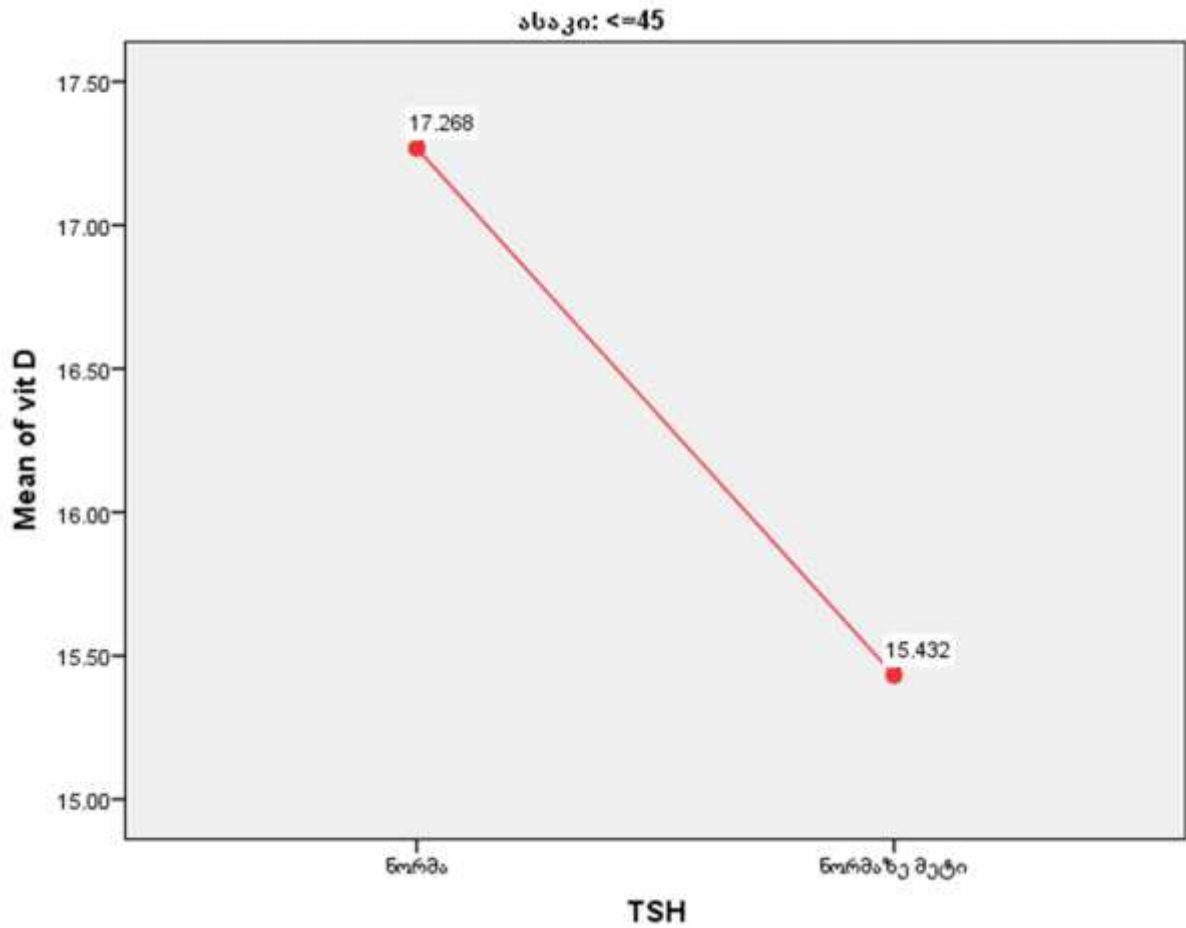
დიაგრამა 3 : TSH და D ვიტამინი

) სქესის მიხედვით განხილვისას ასევე გამოვლინდა TSH- ის სარწმუნო უარყოფითი ასოციაცია D ვიტამინთან ქალებში ($p=0.01$) (დიაგრამა 4).



დიაგრამა 4 : TSH-ის და D ვიტამინის დონე ქალებში

გამოვლინდა TSH- სა და D ვიტამინს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო უარყოფითი ასოციაცია 45 წლამდე ქალებში ($P=0.036$) (დიაგრამა 5), თუმცა არ გამოვლინდა სარწმუნო მაჩვენებელი TSH- სა და D ვიტამინს შორის 45 წლის ზემოთ ქალების ასაკობრივ ჯგუფში ($p=0.232$)



დიაგრამა 5: TSH და D ვიტამინი ქალებში <=45 წ

არ გამოვლინდა TSH- სა და D ვიტამინს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო კავშირი კაცებში($p=0.465$) (ცხრილი 2).

| | რაოდენობა | TSH | პაციენტების რაოდენობა | საშუალო Dვიტ. | P |
|--------------------------|-----------|------------------|--------------------------|------------------|---------|
| პაციენტების რაოდენობა | 1295 | ნორმალური TSH | 1154 | 17.2698 | P=0.008 |
| | | მაღალი TSH | 141 | 15.4889 | |
| ქალები | 1097 | ნორმალური TSH | 976 | 17.0603 | P= 0.01 |
| | | მაღალი TSH | 121 | 15.2198 | |
| ქალები <=45 წ | 849 | ნორმალური TSH | 768 | 17.2679 | P=0.036 |
| | | მაღალი TSH | 81 | 15.4319 | |
| ქალები >45 წ | 248 | ნორმალური TSH | 208 | 16.2936 | P=0.232 |
| | | მაღალი TSH | 40 | 14.7905 | |
| კაცები | 198 | ნორმალური TSH | 178 | 18.4185 | P=0.465 |
| | | მაღალი TSH | 20 | 17.1165 | |

ცხრილი 2: TSH და D ვიტამინი

J FT4- სა და D ვიტამინის დონის შედარებისას სტატისტიკურად სარწმუნო კავშირი არ გამოვლინდა მთლიან ჯგუფში ($p=0.325$), ან სქესის მიხედვით შედარებისას ქალებსა ($p=0.346$) და მამაკაცებში ($p=0.695$). აგრეთვე არ გამოვლინდა FT4- სა და D ვიტამინს შორის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი

კავშირი ქალების ასაკობრივ ქვეჯგუფებში ($p=0.616 \leq 45$ წ; $p=0.448 > 45$ წ)
(ცხრილი 3).

| | რაოდენობა | FT4 | პაციენტების რაოდენობა | საშუალო Dვიტ. | P |
|--------------------------|-----------|------------------|--------------------------|------------------|----------|
| პაციენტების რაოდენობა | 866 | ნორმალური FT4 | 822 | 17.1770 | P=0.325 |
| | | დაბალი FT4 | 44 | 16.0825 | |
| ქალები | 749 | ნორმალური FT4 | 712 | 16.9731 | P= 0.346 |
| | | დაბალი FT4 | 37 | 15.8351 | |
| ქალები ≤ 45 წ | 546 | ნორმალური FT4 | 524 | 17.1505 | P=0.616 |
| | | დაბალი FT4 | 22 | 16,3577 | |
| ქალები > 45 წ | 203 | ნორმალური FT4 | 188 | 16.4785 | P=0.448 |
| | | დაბალი FT4 | 15 | 15.0687 | |
| კაცები | 117 | ნორმალური FT4 | 110 | 18.4971 | P=0.695 |
| | | დაბალი FT4 | 7 | 17.39 | |

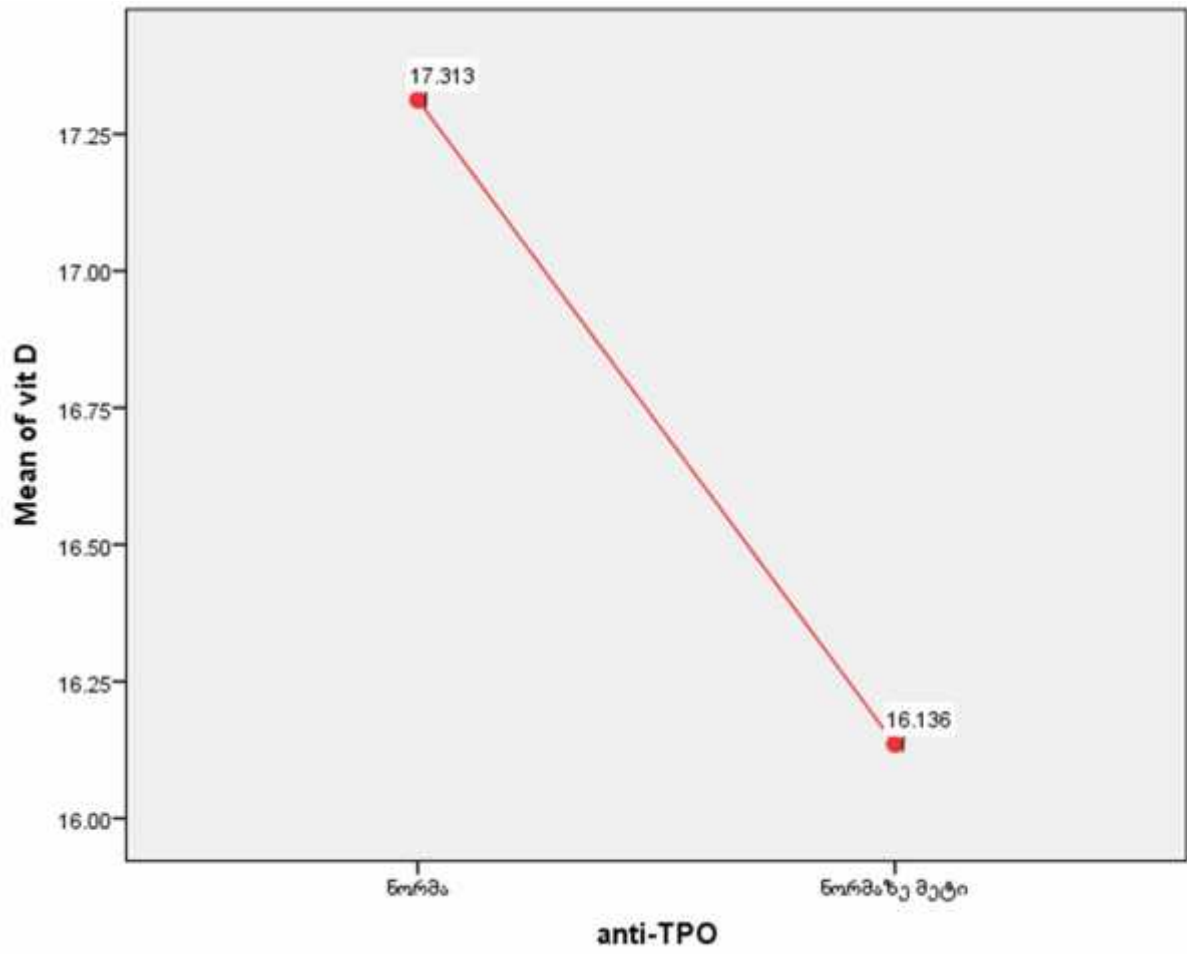
ცხრილი 3: FT4 და D ვიტამინი

) გამოვლინდა სტატისტიკურად სარწმუნო უარყოფითი ასოციაცია anti-TPO-სა და D ვიტამინს შორის მთლიან საკვლევ ჯგუფში ($p=0.011$) (დიაგრამა 6).

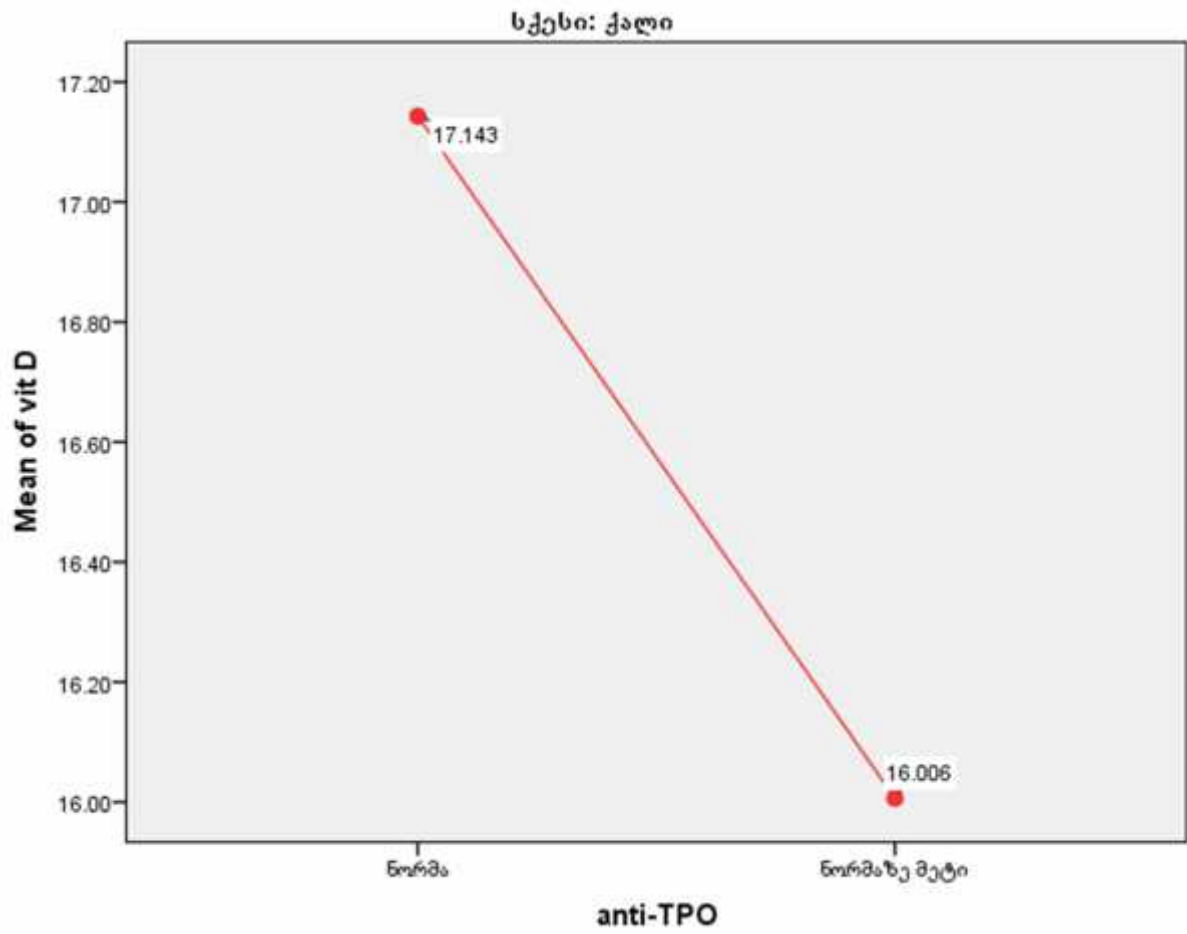
აგრეთვე გამოვლინდა სარწმუნო უარყოფითი ასოციაცია anti-TPO-სა და D ვიტამინს შორის ქალების მთლიან ჯგუფში ($p=0.021$) (დიაგრამა 7) და 45 წ-მდე ქალების ასაკობრივ ქვეჯგუფში ($p=0.044$) (დიაგრამა 8), თუმცა არ გამოვლინდა კავშირი anti-TPO-სა და D ვიტამინს შორის 45 წლის ზემოთ ქალებსა ($p=0.374$) და კაცებში ($p=0.882$) (ცხრილი 4).

| | რაოდენობა | Anti-TPO | პაციენტების რაოდენობა | საშუალო Dვიტ | P |
|--------------------------|-----------|-----------------------|--------------------------|-----------------|----------|
| პაციენტების რაოდენობა | 1263 | ნორმალური anti-TPO | 908 | 17.3127 | P=0.011 |
| | | მაღალი anti-TPO | 355 | 16.1355 | |
| ქალები | 1073 | ნორმალური anti-TPO | 743 | 17.1429 | P= 0.021 |
| | | მაღალი anti-TPO | 330 | 16.0063 | |
| ქალები <=45 წ | 831 | ნორმალური anti-TPO | 592 | 17.3224 | P=0.044 |
| | | მაღალი anti-TPO | 239 | 16.1721 | |
| ქალები >45 წ | 242 | ნორმალური anti-TPO | 151 | 16.4389 | P=0.374 |
| | | მაღალი anti-TPO | 91 | 15.5710 | |
| კაცები | 190 | ნორმალური anti-TPO | 165 | 18.0773 | P=0.882 |
| | | მაღალი anti-TPO | 25 | 17.8412 | |

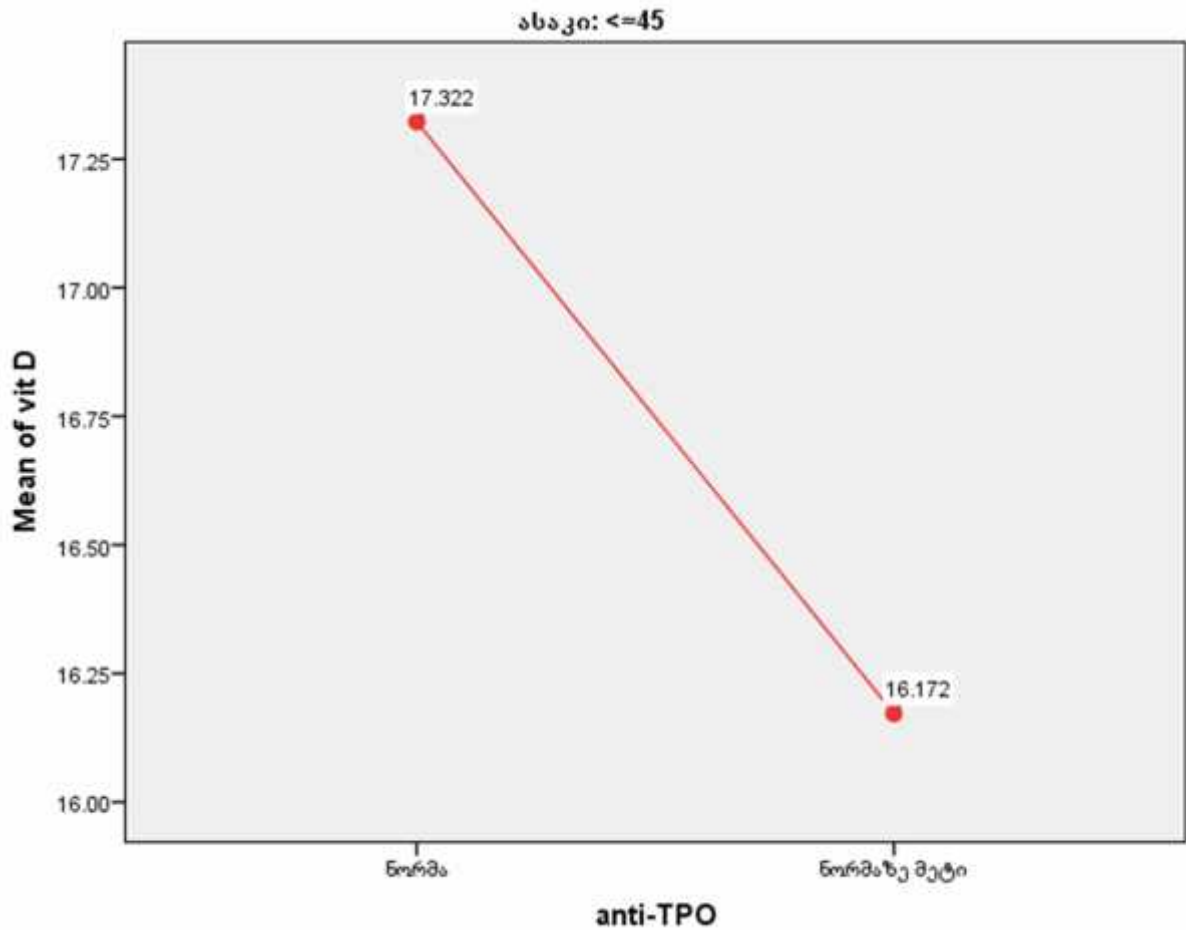
ცხრილი 4: anti-TPO და D ვიტამინი



დიაგრამა 6: anti-TPO და D ვიტამინი



დიაგრამა 7: anti-TPO და D ვიტამინი ქალებში

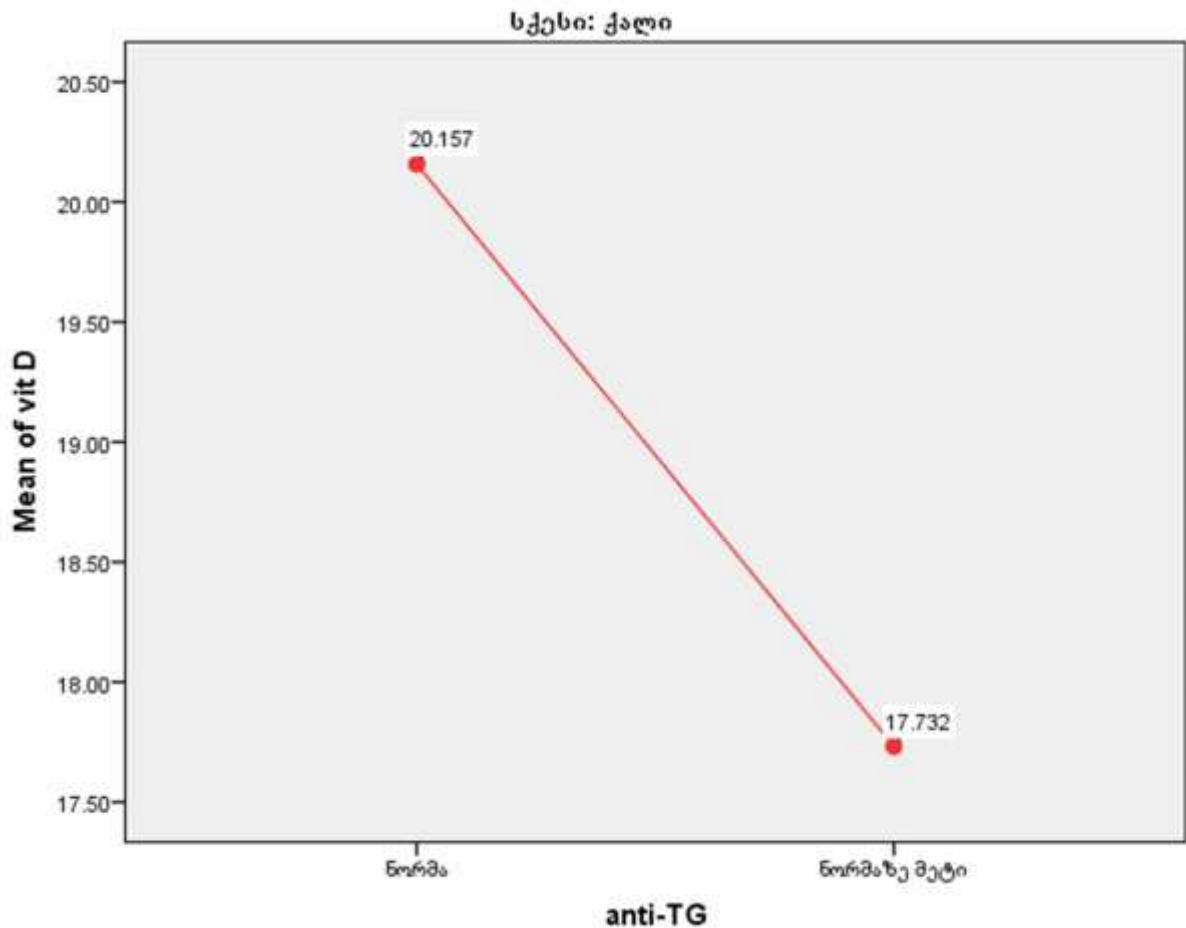


დიაგრამა 8: anti-TPO და D ვიტამინი ქალებში <=45 წ

-) არ გამოვლინდა სარწმუნო ასოციაცია anti-TG –D ვიტამინს შორის მთლიან საკვლევ ჯგუფში ($p=0.082$), ქალების ასაკობრივ ქვეჯგუფში 45 წლამდე და მის ზემოთ ($p=0.086$)($p=0.220$), ასევე- კაცებში ($p=0.338$) (ცხრილი 5).
-) თუმცა გამოვლინდა სტატისტიკურად სარწმუნო ასოციაცია anti-TG –D ვიტამინს შორის ქალების მთლიან ჯგუფში ($p=0.022$) (დიაგრამა 9).

| | რაოდენობა | Anti-TG | პაციენტების რაოდენობა | საშუალო Dვიტ | P |
|--------------------------|-----------|----------------------|--------------------------|-----------------|----------|
| პაციენტების რაოდენობა | 295 | ნორმალური anti-TG | 194 | 19.8225 | P=0.082 |
| | | მაღალი anti-TG | 101 | 18.1015 | |
| ქალები | 243 | ნორმალური anti-TG | 152 | 20.1571 | P= 0.022 |
| | | მაღალი anti-TG | 91 | 17.7321 | |
| ქალები <=45 წ | 183 | ნორმალური anti-TG | 121 | 20.4066 | P=0.086 |
| | | მაღალი anti-TG | 62 | 18.3065 | |
| ქალები >45 წ | 60 | ნორმალური anti-TG | 31 | 19.1832 | P=0.22 |
| | | მაღალი anti-TG | 29 | 16.5041 | |
| კაცები | 52 | ნორმალური anti-TG | 42 | 18.6114 | P=0.338 |
| | | მაღალი anti-TG | 10 | 21.4630 | |

ცხრილი 5: anti-TG და D ვიტამინი



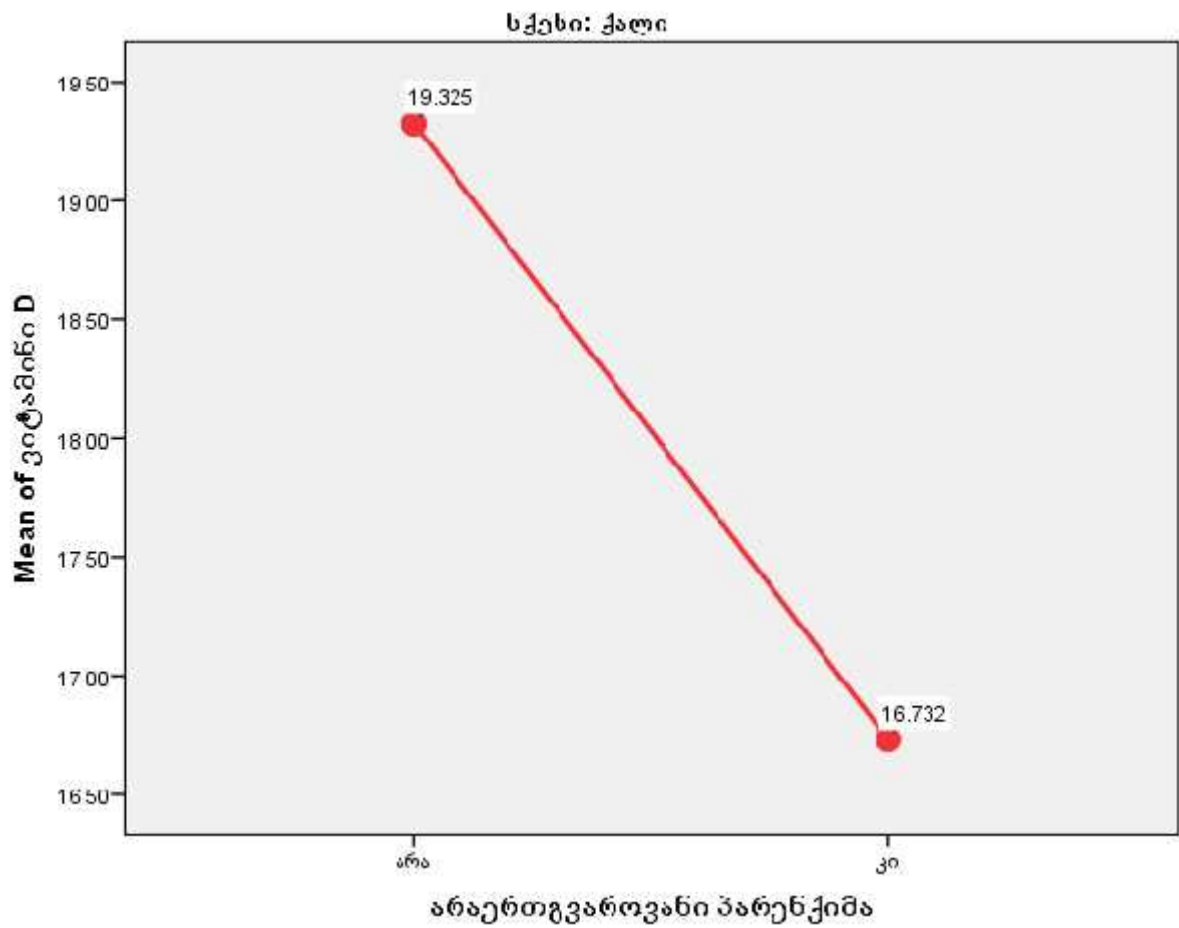
დიაგრამა 9: anti-TG და D ვიტამინი ქალებში

-) ორივე ანტისხეულის (Anti-TPO, anti-TG) და D ვიტამინის შედარებისას არ გამოვლინდა სტატისტიკურად სარწმუნო კავშირი მთლიან ჯგუფში ($p=0.16$), ისევე როგორც მხოლოდ ქალთა ჯგუფში ($p=0.093$) ან კაცების ჯგუფში ამ მონაცემების შედარებისას ($p=0.681$). ასოციაცია არ გამოვლინდა ასევე ასაკობრივი დაყოფისას 45 წლამდე და მის ზემოთ ქალებში ($p=0.095$)($p=0.717$)
-) სტატისტიკურად სარწმუნო უარყოფითი ასოციაცია გამოვლინდა ულტრასონოგრაფიულად ფარისებრი ჯირკვლის ჰეტეროგენულ პარენქიმასა და D ვიტამინს შორის ქალებში ($P=0.048$) (ცხრილი 6) (დიაგრამა 10). ხოლო ფარისებრი ჯირკვლის საერთო მოცულობასა და D ვიტამინის დონეს, ისევე როგორც ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების რაოდენობას და D ვიტამინს შორის ან დომინანტური კვანძის ზომასა და D ვიტამინის დონეს შორის არ

გამოვლინდა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი კავშირი (ცხრილი 7-13) (დიაგრამა 11-15).

| | რაოდენობა | ფარისებრი ჯირკვლის პარენქიმა | პაციენტების რაოდენობა | საშუალო Dვიტ | P |
|--------------------------|-----------|------------------------------------|--------------------------|-----------------|---------|
| პაციენტების რაოდენობა | 262 | ნორმალური | 53 | 19.1728 | P=0.123 |
| | | ჰეტეროგენული | 209 | 17.3641 | |
| ქალები | 210 | ნორმალური | 36 | 19.3253 | P=0.048 |
| | | ჰეტეროგენული | 174 | 16.7316 | |
| ქალები <=45 წ | 171 | ნორმალური | 33 | 19.5245 | P=0.055 |
| | | ჰეტეროგენული | 138 | 16.8886 | |
| ქალები >45 წ | 39 | ნორმალური | 3 | 17.1333 | P=0.829 |
| | | ჰეტეროგენული | 36 | 16.1294 | |
| კაცები | 52 | ნორმალური | 17 | 18.8500 | P=0.536 |
| | | ჰეტეროგენული | 35 | 20.5086 | |

ცხრილი 6: ფარისებრი ჯირკვლის ჰეტეროგენული პარენქიმა და D ვიტამინი



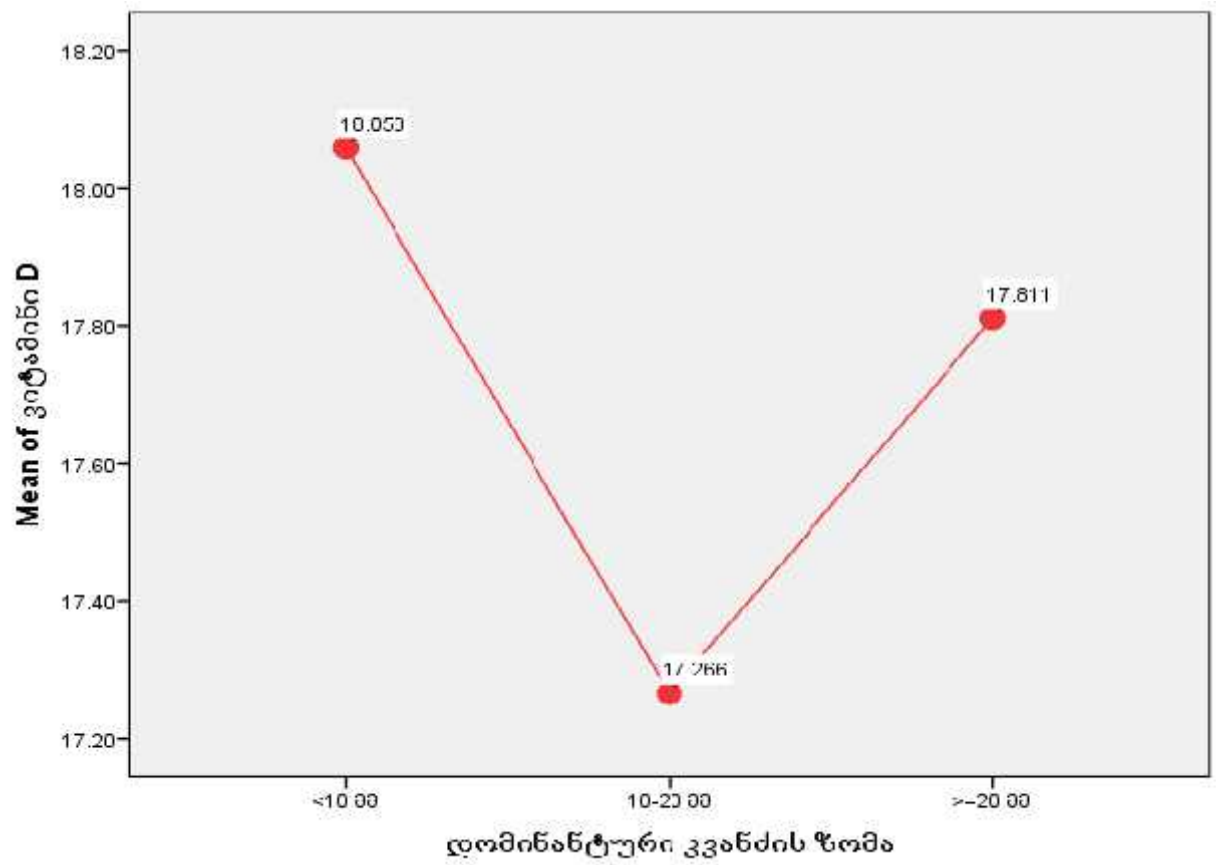
დიაგრამა 10: ფარისებრი ჯირკვლის არაერთგვაროვანი პარენქიმა და D ვიტამინის დონე ქალებში

| | რაოდენობა | ფარისებრი ჯირკვლის საერთო მოცულობა | პაციენტების რაოდენობა | საშუალო Dვიტ | P |
|--------------------------|-----------|---|--------------------------|-----------------|---------|
| პაციენტების რაოდენობა | 262 | ნორმალური | 225 | 17.8762 | P=0.445 |
| | | გადიდებული | 37 | 16.8405 | |
| ქალები | 210 | ნორმალური | 178 | 17.2846 | P=0.607 |
| | | გადიდებული | 32 | 16.5734 | |
| ქალები <=45 წ | 171 | ნორმალური | 146 | 17.3000 | P=0.665 |
| | | გადიდებული | 25 | 17.9656 | |
| ქალები >45 წ | 39 | ნორმალური | 32 | 17.2141 | P=0.075 |
| | | გადიდებული | 7 | 11.6014 | |
| კაცები | 52 | ნორმალური | 47 | 20.117 | P=0.714 |
| | | გადიდებული | 5 | 18.550 | |

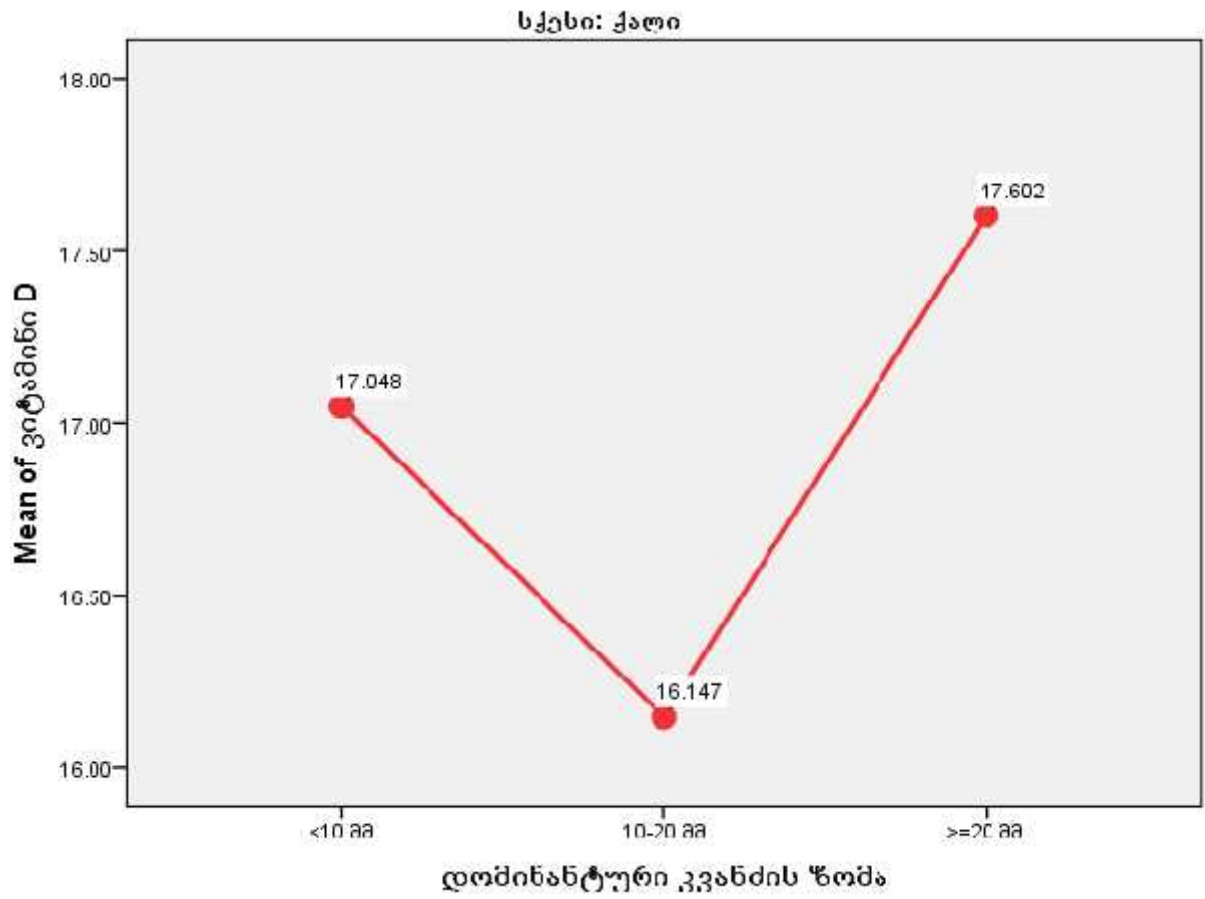
ცხრილი 7: ფარისებრი ჯირკვლის საერთო მოცულობა და D ვიტამინი

| | რაოდენობა | ფარისებრი ჯირკვლის დომინანტური კვანძის ზომა | პაციენტების რაოდენობა | საშუალო D ვიტ. | P |
|--------------------------|-----------|--|--------------------------|-------------------|---------|
| პაციენტების რაოდენობა | 85 | <10მმ | 54 | 18.0583 | P=0.929 |
| | | 10-20 მმ | 21 | 17.2657 | |
| | | >20 მმ | 10 | 17.8110 | |
| ქალები | 72 | <10მმ | 45 | 17.048 | P=0.853 |
| | | 10-20 მმ | 18 | 16.1472 | |
| | | >20 მმ | 9 | 17.6022 | |
| ქალები <=45 წ | 52 | <10 მმ | 34 | 17.4012 | P=0.756 |
| | | 10-20 მმ | 11 | 17.6800 | |
| | | >20 მმ | 7 | 19.4886 | |
| ქალები >45 წ | 20 | <10მმ | 11 | 15.9564 | P=0.647 |
| | | 10-20 მმ | 7 | 13.7386 | |
| | | >20 მმ | 2 | 11.0000 | |
| კაცები | 13 | <10 მმ | 9 | 23.1100 | P=0.954 |
| | | 10-20 მმ | 3 | 23.9767 | |
| | | >20 მმ | 1 | 19.6900 | |

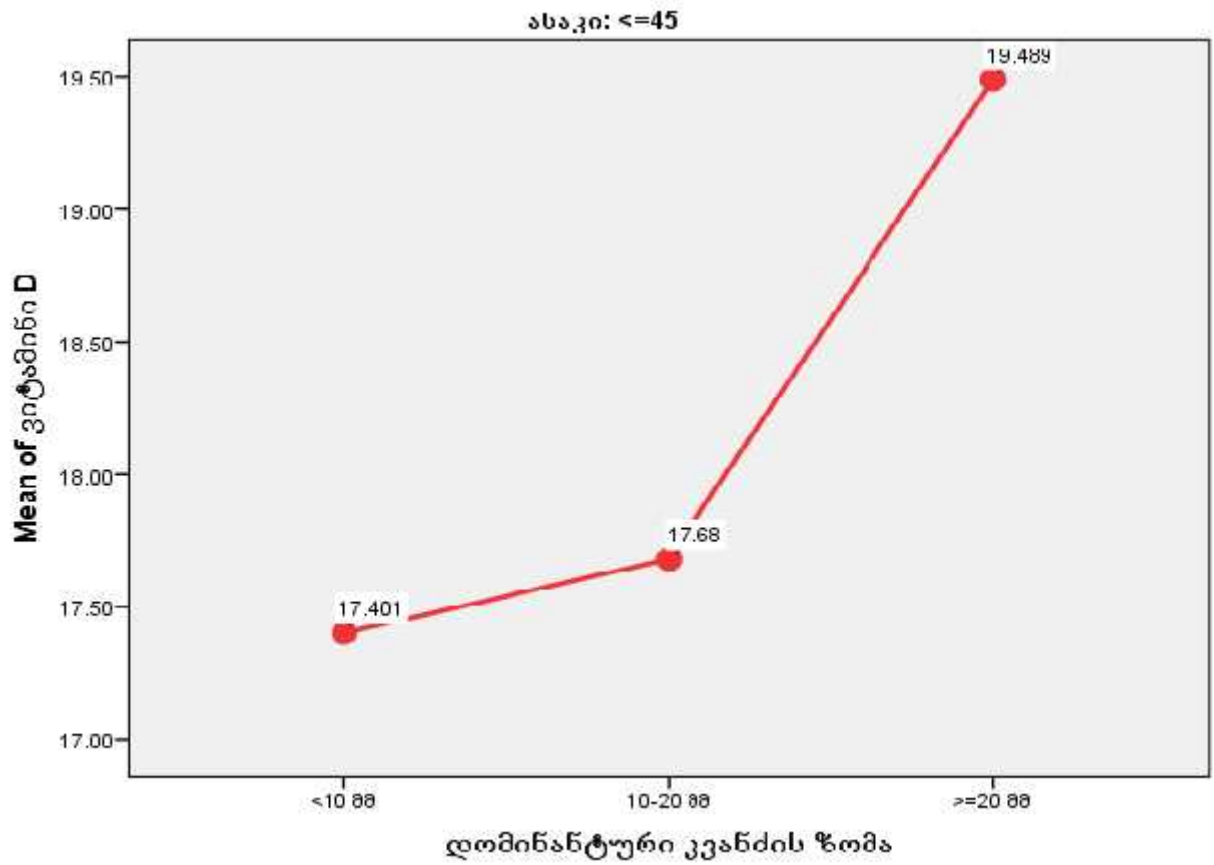
ცხრილი 8- ფარისებრი ჯირკვლის დომინანტური კვანძის ზომა და D ვიტამინი



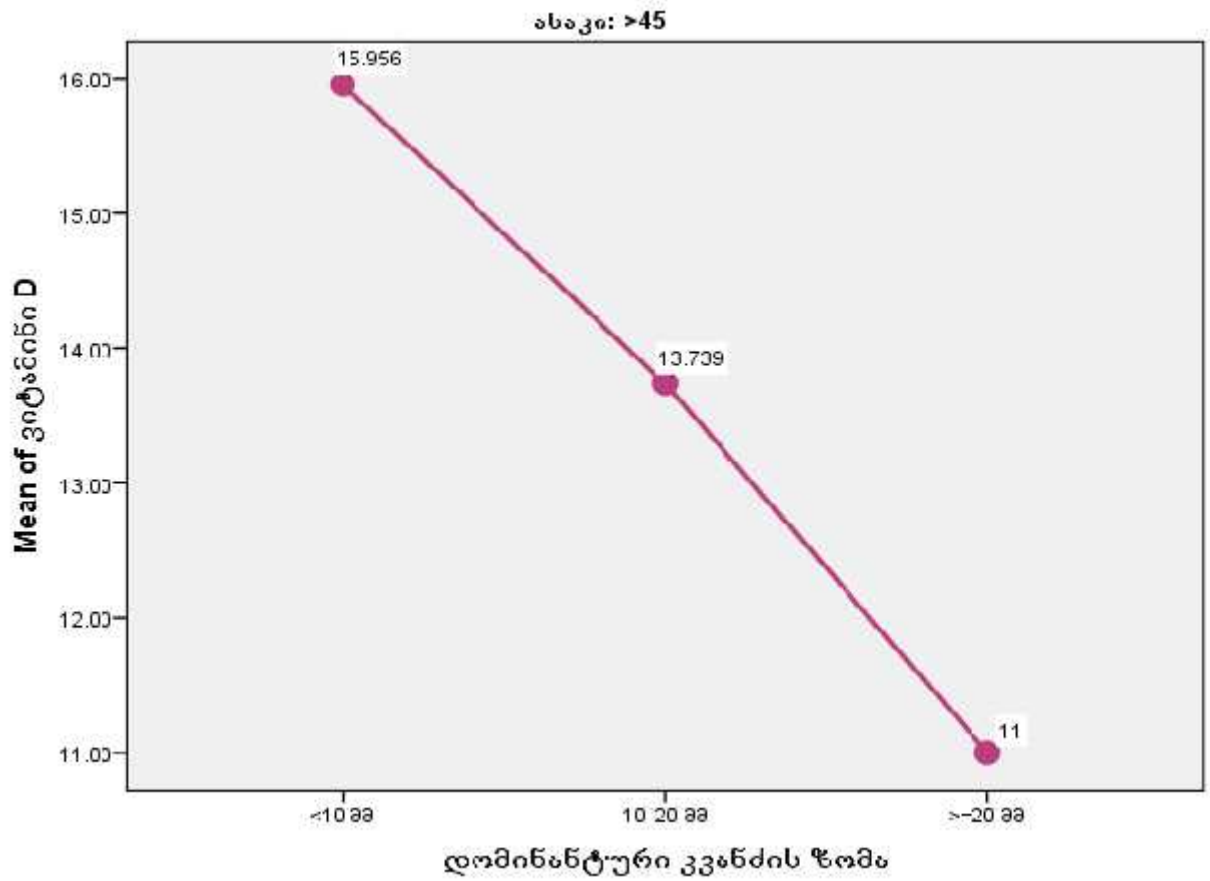
დიაგრამა 11: ფარისებრი ჯირკვლის დომინანტური კვანძის ზომა და D ვიტამინი (P=0.929)



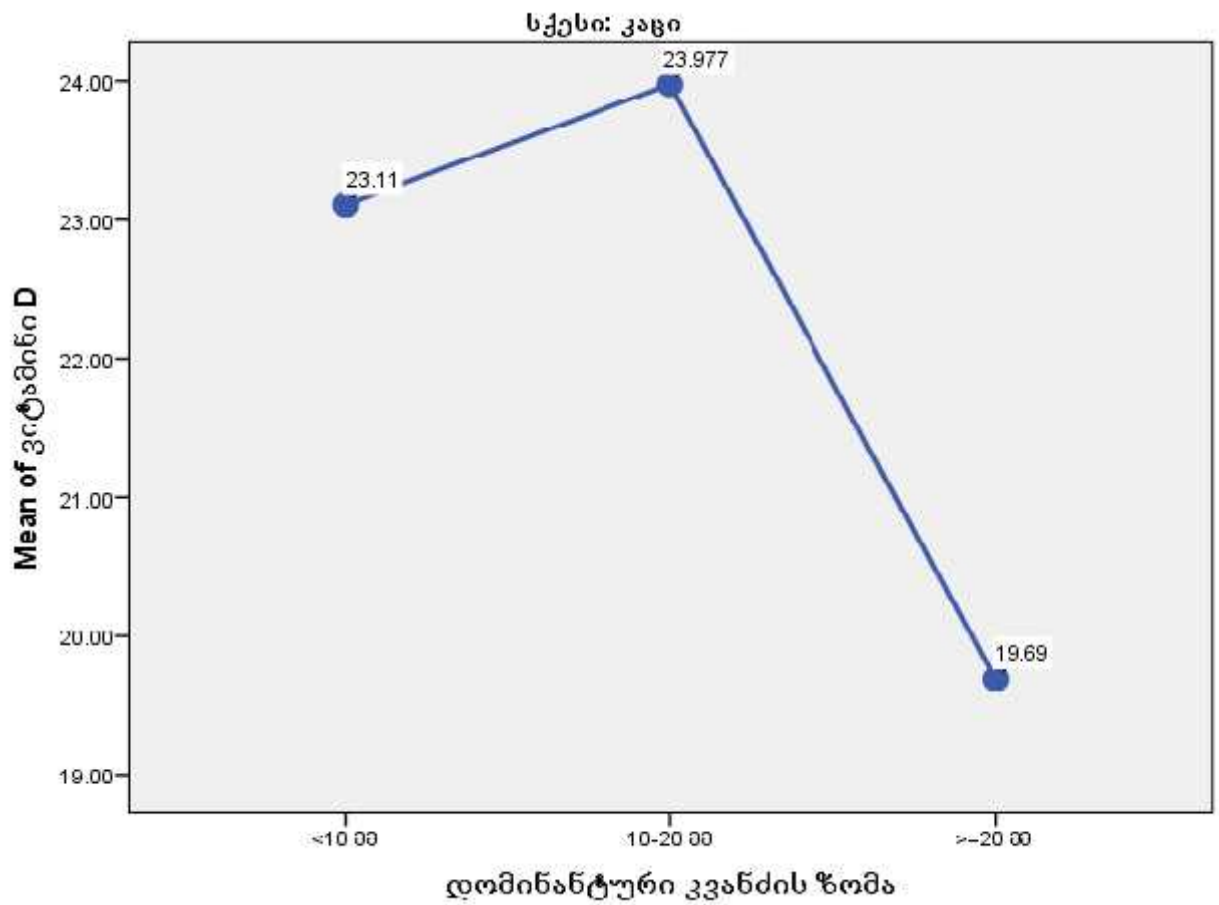
დიაგრამა 12: ფარისებრი ჯირკვლის დომინანტური კვანძის ზომა და D ვიტამინი ქალებში
(P=0.853)



დიაგრამა 13: ფარისებრი ჯირკვლის დომინანტური კვანძის ზომა და D ვიტამინი ქალებში <=45 წ (P=0.756)



დიაგრამა 14: ფარისებრი ჯირკვლის დომინანტური კვანძის ზომა და D ვიტამინი ქალებში >45 წ (P=0.647)



დიაგრამა 15: ფარისებრი ჯირკვლის დომინანტური კვანძის ზომა და D ვიტამინი კაცებში
(P=0.954)

| | | ვიტამინი D | | | ჯამი |
|-------------|----|------------|------------|--------|--------|
| | | დეფიციტი | უკმარისობა | ნორმა | |
| ფარისებრი | 0 | 114 | 54 | 8 | 176 |
| ჯირკვლის | | 66,7% | 71,1% | 57,1% | 67,4% |
| კვანძების | 1 | 28 | 12 | 2 | 42 |
| რაოდენობა | | 16,4% | 15,8% | 14,3% | 16,1% |
| | >1 | 29 | 10 | 4 | 43 |
| | | 17,0% | 13,2% | 28,6% | 16,5% |
| პაციენტების | | 171 | 76 | 14 | 261 |
| რაოდენობა | | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

ცხრილი 9- ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების რაოდენობა და D ვიტამინი (P=0.699)

| | | ვიტამინი D | | | ჯამი |
|-------------|-----------|------------|------------|--------|--------|
| | | დეფიციტი | უკმარისობა | ნორმა | |
| ფარისებრი | 0 | 92 | 39 | 6 | 137 |
| ჯირკვლის | | 64,8% | 68,4% | 60,0% | 65,6% |
| კვანძების | 1 | 23 | 11 | 1 | 35 |
| რაოდენობა | | 16,2% | 19,3% | 10,0% | 16,7% |
| | >1 | 27 | 7 | 3 | 37 |
| | | 19,0% | 12,3% | 30,0% | 17,7% |
| პაციენტების | რაოდენობა | 142 | 57 | 10 | 209 |
| | | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

ცხრილი 10: ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების რაოდენობა და D ვიტამინი ქალებში (P=0.629)

| | | ვიტამინი D | | | ჯამი |
|-----------------------|----|------------|------------|--------|--------|
| | | დეფიციტი | უკმარისობა | ნორმა | |
| ფარისებრი | 0 | 78 | 35 | 5 | 118 |
| ჯირკვლის | | 69,0% | 71,4% | 62,5% | 69,4% |
| კვანძების | 1 | 15 | 9 | 1 | 25 |
| რაოდენობა | | 13,3% | 18,4% | 12,5% | 14,7% |
| | >1 | 20 | 5 | 2 | 27 |
| | | 17,7% | 10,2% | 25,0% | 15,9% |
| პაციენტების რაოდენობა | | 113 | 49 | 8 | 170 |
| | | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

ცხრილი 11: ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების რაოდენობა და D ვიტამინი ქალებში ≤ 45 წ (P=0.669)

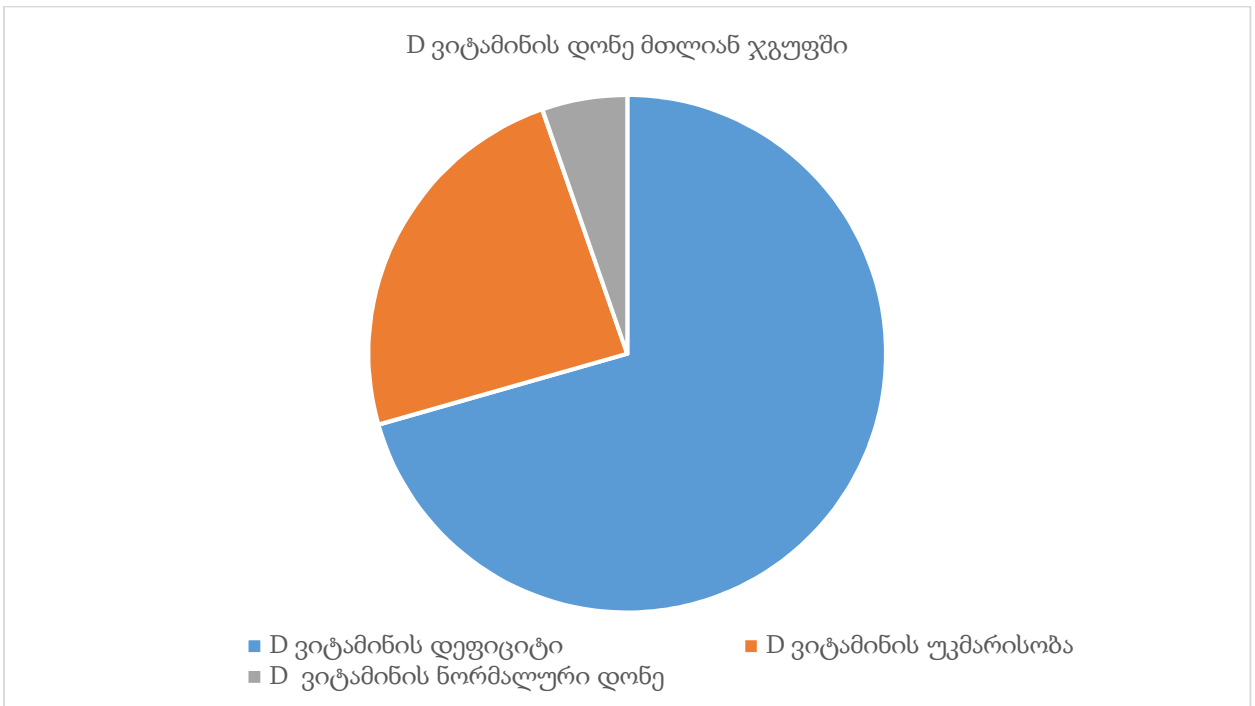
| | | ვიტამინი D | | | ჯამი |
|-----------------------|----|------------|------------|--------|--------|
| | | დეფიციტი | უკმარისობა | ნორმა | |
| ფარისებრი | 0 | 14 | 4 | 1 | 19 |
| ჯირკვლის | | 48,3% | 50,0% | 50,0% | 48,7% |
| კვანძების | 1 | 8 | 2 | 0 | 10 |
| რაოდენობა | | 27,6% | 25,0% | 0,0% | 25,6% |
| | >1 | 7 | 2 | 1 | 10 |
| | | 24,1% | 25,0% | 50,0% | 25,6% |
| პაციენტების რაოდენობა | | 29 | 8 | 2 | 39 |
| | | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

ცხრილი 12: ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების რაოდენობა და D ვიტამინი ქალებში > 45 წ (P=0.902)

| | | ვიტამინი D | | | ჯამი |
|-----------------------|----|------------|------------|--------|--------|
| | | დეფიციტი | უკმარისობა | ნორმა | |
| ფარისებრი | 0 | 22 | 15 | 2 | 39 |
| ჯირკვლის | | 75,9% | 78,9% | 50,0% | 75,0% |
| კვანძების | | | | | |
| რაოდენობა | 1 | 5 | 1 | 1 | 7 |
| | | 17,2% | 5,3% | 25,0% | 13,5% |
| | >1 | 2 | 3 | 1 | 6 |
| | | 6,9% | 15,8% | 25,0% | 11,5% |
| პაციენტების რაოდენობა | | 29 | 19 | 4 | 52 |
| | | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

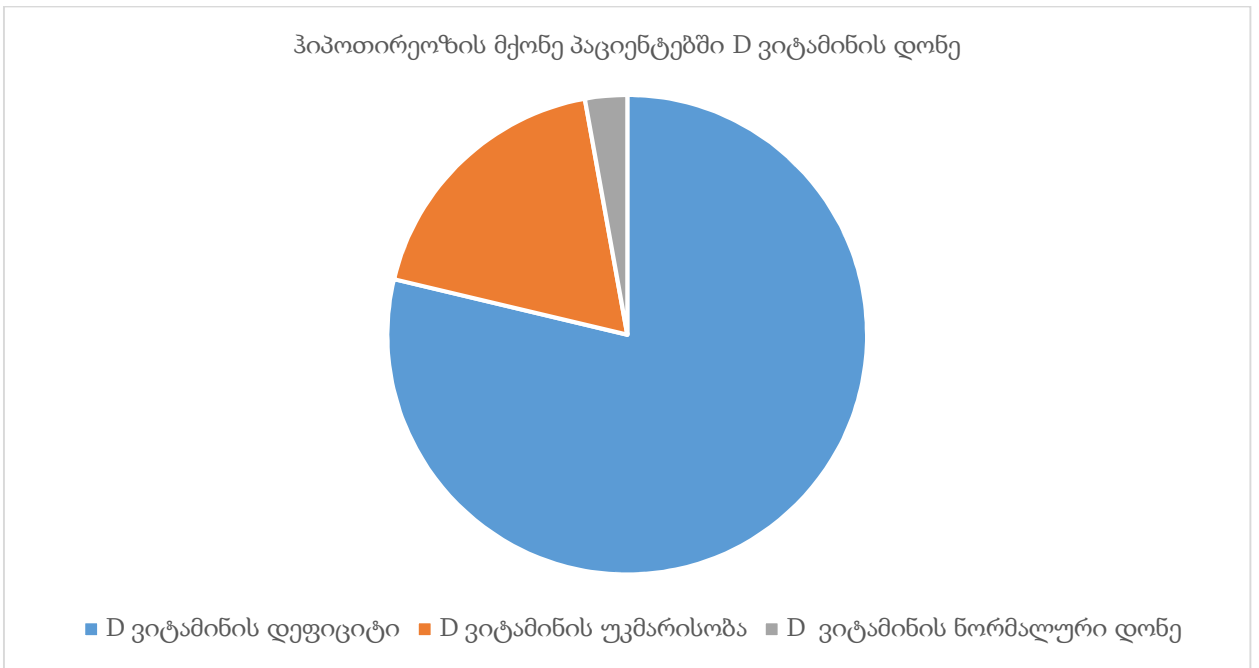
ცხრილი 13: ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების რაოდენობა და D ვიტამინი კაცებში (P=0.479)

კვლევის შედეგები მიუთითებს, რომ 1295 პაციენტიდან 70.6 %-ს აღენიშნებოდა D ვიტამინის დეფიციტი, 24.1 %-ს- D ვიტამინის უკმარისობა და მხოლოდ 5.3 % -ს ჰქონდა ნორმალური D ვიტამინის დონე. მიღებული მონაცემები ძალზედ საყურადღებოა და ნათლად ასახავს D ვიტამინის დეფიციტის ფართოდ გავრცელებას საქართველოში, მიუხედავად მისი გეოგრაფიული მდებარეობისა (დიაგრამა 16).

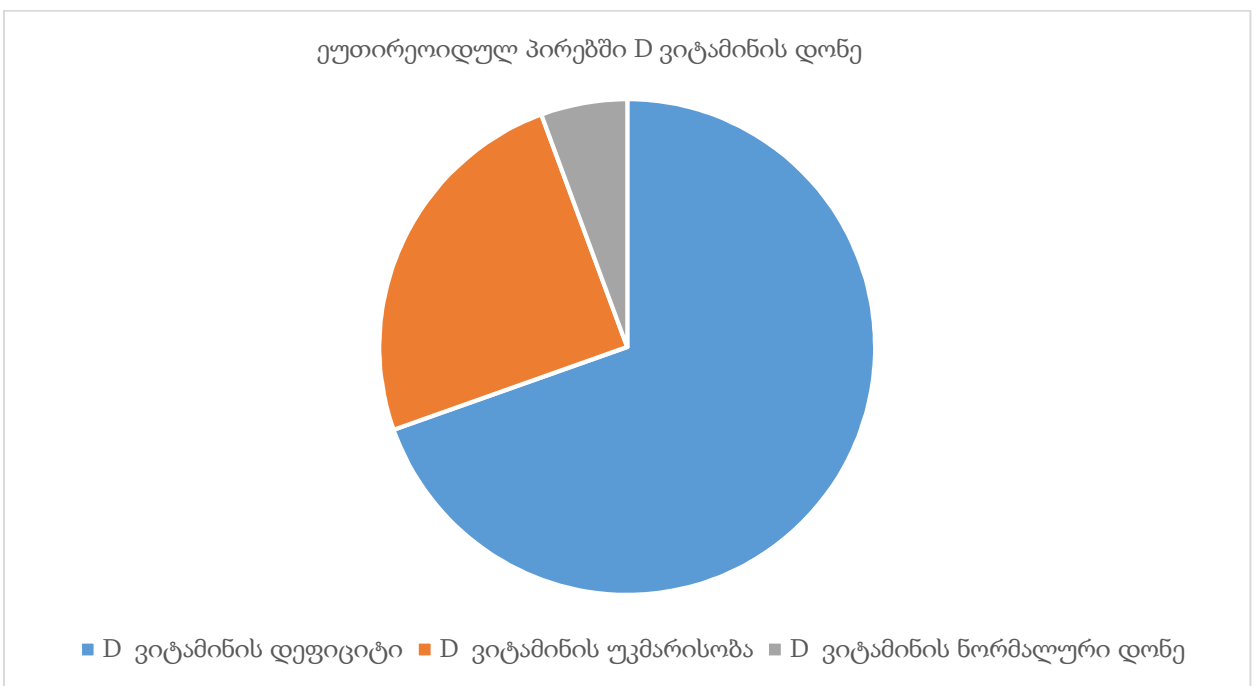


დიაგრამა 16: D ვიტამინის დონე მთლიან ჯგუფში

D ვიტამინის დეფიციტი უფრო მეტად იყო გავრცელებული ჰიპოთირეოზის მქონე პაციენტებში (78.7%) ეუთირეოიდულ პირებთან (69.6%) შედარებით (დიაგრამა 17-18).

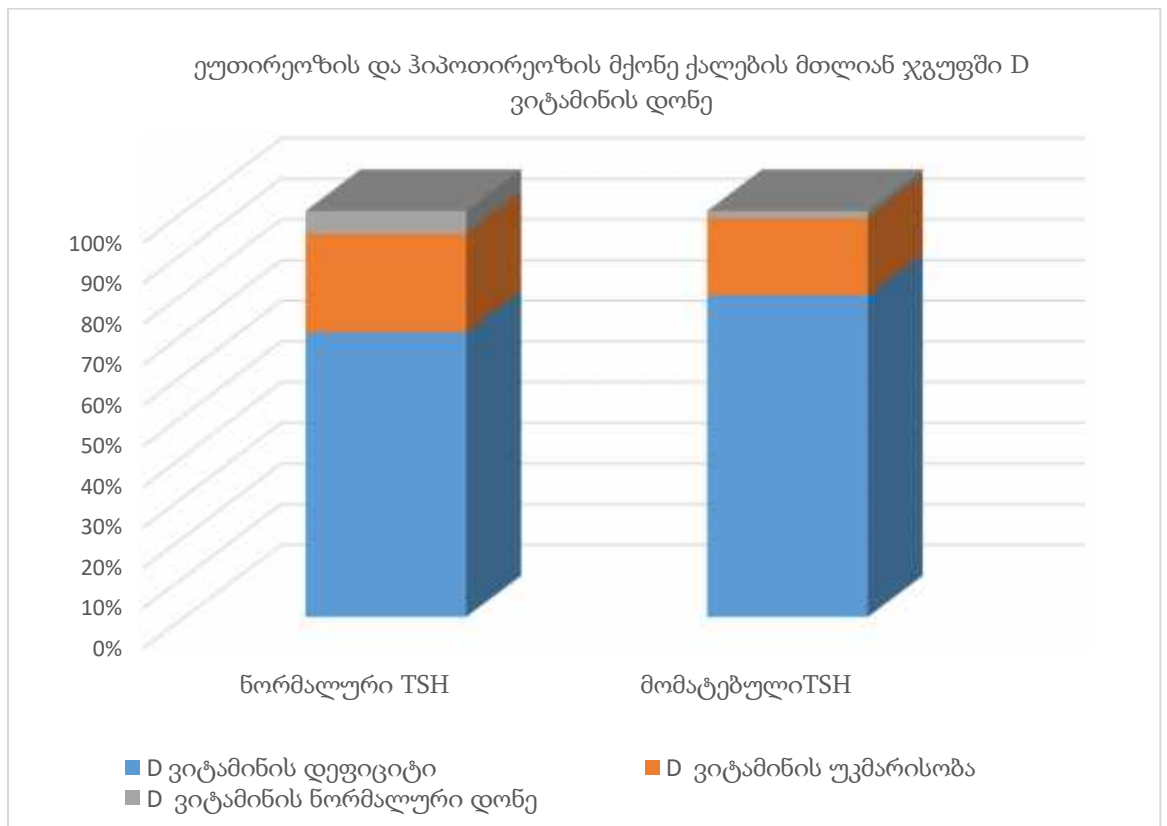


დიაგრამა 17: ჰიპოთირეოზის მქონე პაციენტებში D ვიტამინის დონე



დიაგრამა 18: ეუთირეოიდულ პირებში D ვიტამინის დონე

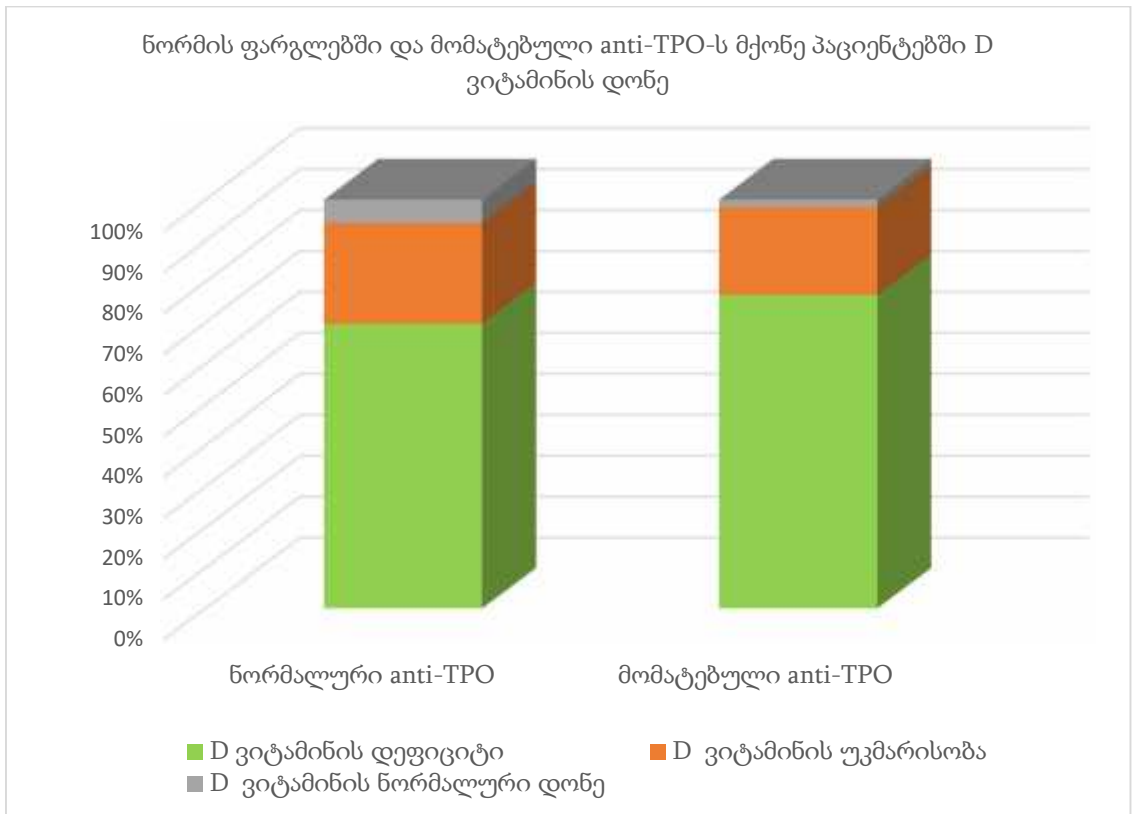
D ვიტამინის ნორმალური დონე ასევე ნაკლებად გვხვდებოდა პირველადი ჰიპოთირეოზის მქონე მდედრობითი სქესის პაციენტებში (2.8%) ეუთირეოიდულ პირებთან შედარებით(5.6%) (დიაგრამა 19).



დიაგრამა 19: ეუთირეოზის და ჰიპოთირეოზის მქონე ქალების მთლიან ჯგუფში D ვიტამინის დონე

აღნიშნული შედეგები ადასტურებს კვლევის ჰიპოთეზას, რომ არსებობს უარყოფითი ასოციაცია TSH-ის მატებასა და D ვიტამინის დონეს შორის. შესაბამისად, პირველადი ჰიპოთირეოზის მქონე პაციენტებს აღნიშნებათ D ვიტამინის უფრო დაბალი დონე ეუთირეოიდულ პირებთან შედარებით.

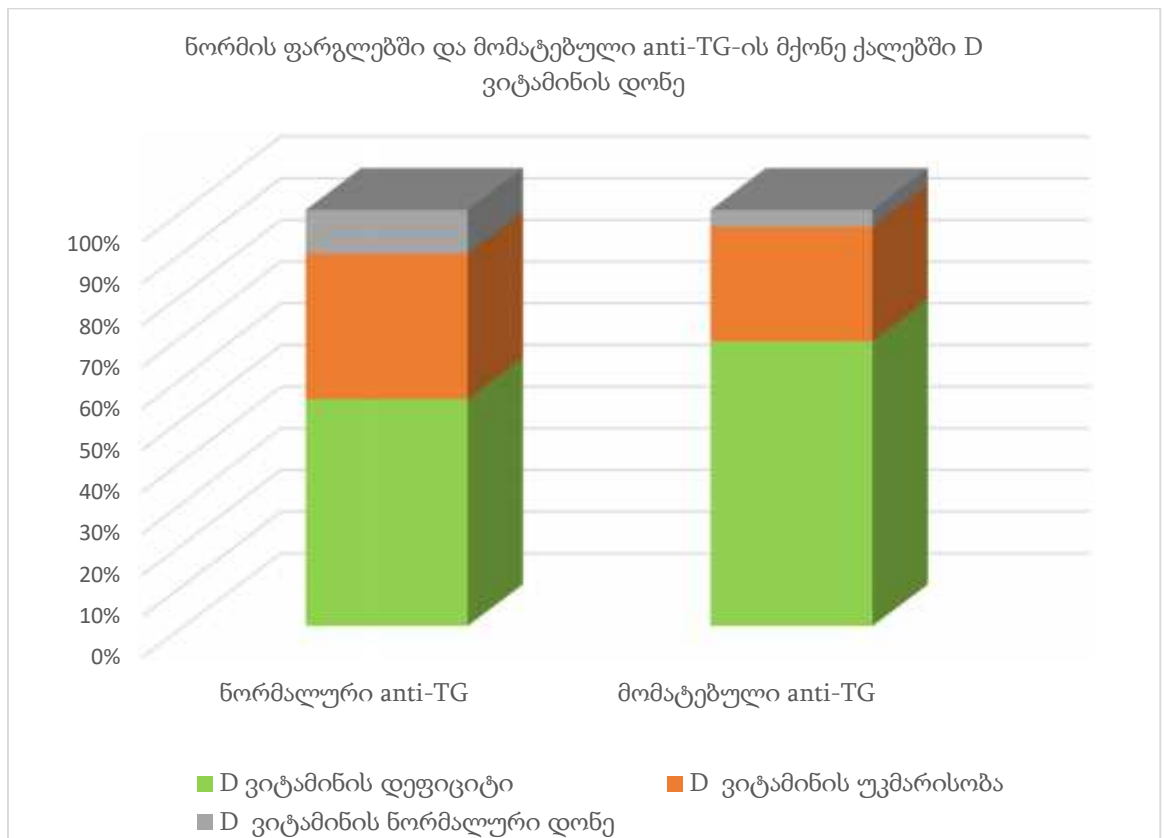
შეგროვილი მონაცემებიდან 1263 პაციენტში განსაზღვრული იყო anti-TPO და D ვიტამინი. D ვიტამინის დეფიციტი უფრო გავრცელებული იყო მომატებული anti-TPO-ს მქონე პირებში (75.0% და 69.7% შესაბამისად) (დიაგრამა 20).



დიაგრამა 20: ნორმის ფარგლებში და მომატებული anti-TPO-ს მქონე პაციენტებში D ვიტამინის დონე

Anti-TPO-სა და D ვიტამინს შორის უარყოფითი ასოციაცია გამოვლინდა მდედრობითი სქესის პირებში და 45 წლამდე ქალების ასაკობრივ ქვეჯგუფშიც.

Anti-TG-სა და D ვიტამინს შორის უარყოფითი ასოციაცია გამოვლინდა მდედრობითი სქესის მთლიან ჯგუფში (დიაგრამა 21).



დიაგრამა 21: ნორმის ფარგლებში და მომატებული anti-TG-ის მქონე ქალებში D ვიტამინის დონე

D ვიტამინის დეფიციტის მეტად გავრცელება ქრონიკული აუტოიმუნური თირეოიდიტის და პირველადი ჰიპოთირეოზის მქონე პაციენტებში შესაძლოა აიხსნას D ვიტამინის იმუნომოდულატორული ეფექტებით: D ვიტამინის დეფიციტი ხელს უწყობს სხვადასხვა ციტოკინის წარმოქმნას, რაც განაპირობებს აუტოიმუნური თირეოიდიტის განვითარებას, რომელიც ხშირად იწვევს ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის თანდათანობით დაქვეითებას. აუტოიმუნური თირეოიდიტის დროს ხშირია Th1 და Th2 უჯრედებს შორის დისბალანსი: ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის დროს აღინიშნება Th1 უჯრედების სიჭარბე და მატულობს მათ მიერ წარმოქმნილი ციტოკინის-IFN- γ -ს დონეც. ასევე, იზრდება Th17 -უჯრედებიდან ციტოკინების პროდუქციაც. ხოლო D ვიტამინის ნორმალური დონე ხელს უწყობს Th1, Th2, Th17 უჯრედებს შორის ბალანსის შენარჩუნებას და შესაბამისად, -მათ მიერ ციტოკინების პროდუქციის რეგულირებას. T და B ლიმფოციტებს, ასევე დენდრიტულ უჯრედებსა და მაკროფაგებს გააჩნიათ VDR. მასთან შეკავშირებით 1,25(OH) $_2$ D აინჰიბირებს

დენდრიტული უჯრედების მომწიფებას და დიფერენცირებას, არეგულირებს Th1-დან მთავარი ციტოკინების (IL-12, IL-23), ხოლო Th17-დან IL-17-ის პროდუქციას და ხელს უწყობს IL-10-ის წარმოქმნას. კალციტრიოლი განაპირობებს T უჯრედების პოლარიზებას Th1, Th17-დან Th2-ად. იგი ასევე ხელს უწყობს Th2 ანთებისაწინააღმდეგო ციტოკინების (IL-3, IL-4, IL-5, და IL-10) წარმოქმნას და T რეგულატორული უჯრედების განვითარებას. 1,25(OH)₂D აინჰიბირებს B ლიმფოციტების პროლიფერაციას და პლაზმურ უჯრედებად დიფერენცირებას, ასევე IgG-ს და IgM-ის წარმოქმნას და ხელს უწყობს B უჯრედების აპოპტოზს (57). ამით შეიძლება აიხსნას, თუ რატომ წარმოადგენს D ვიტამინის დაბალი დონე აუტოიმუნური თირეოიდიტის განვითარებისთვის რისკ-ფაქტორს.

ჩვენი კვლევის მსგავსად, სხვა კვლევის შედეგებიც მიუთითებს, რომ არსებობს ასოციაცია D ვიტამინის დეფიციტსა და ქრონიკული აუტოიმუნური თირეოიდიტის განვითარებას შორის (56) (60) (119). თუმცა ჩვენი კვლევისგან განსხვავებით, პროფესორი იასმეი თანამკვლევართან ერთად მიიჩნევს, რომ ჰაშიმოტოს თირეიდიტი არ არის ასოცირებული D ვიტამინის დეფიციტთან არცერთი სქესის პაციენტებში. აღსანიშნავია, რომ ჩვენი კვლევისგან განსხვავებით, მათ მიერ ჩატარებულ კვლევაში 25(OH) D-ს საშუალო დონე ქალებში როგორც საკვლევ, ასევე საკონტროლო ჯგუფში 30.75 და 27.56 ნგ/მლ-ს შეადგენდა,- ანუ D ვიტამინის დეფიციტი არ აღინიშნებოდა არცერთ ჯგუფში (128).

ჩვენ მიერ ჩატარებული კვლევის შედეგების სქესის მიხედვით სტატისტიკური ანალიზისას, D ვიტამინის დეფიციტი გამოვლინდა როგორც ქალებში, ასევე მამაკაცებში. თუმცა TSH-სა და D ვიტამინის დონეს შორის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი უარყოფითი ასოციაცია დადგინდა ქალების მთლიან ჯგუფში, ასევე 45 წლამდე ასაკობრივ ქვეჯგუფში.

Anti-TPO-სა და D ვიტამინს შორის უარყოფითი ასოციაცია აღინიშნა მდედრობითი სქესის პირებში და 45 წლამდე ასაკობრივ ქვეჯგუფში. ხოლო Anti-TG-სა და D ვიტამინს შორის უარყოფითი ასოციაცია გამოვლინდა მდედრობითი სქესის მთლიან ჯგუფში.

აღნიშნული შედეგების მიღება ძირითადად პრემენოპაუზურ ქალებში შესაძლოა აიხსნას D ვიტამინის და ესტროგენების გავლენით აუტოიმუნური

თირეოიდიტის განვითარებაზე. ესტრადიოლს შეუძლია CYP24A1 -ის ტრანსკრიფციის დათრგუნვა, რომელიც აკოდირებს კალციტრიოლის ინაქტივაციის ფერმენტს (24-ჰიდროქსილაზა). ესტრადიოლი ზრდის DBP-ის შეკავშირებას T ლიმფოციტებთან და მაკროფაგებთან, რაც კალციტრიოლს იმუნურ უჯრედებში დაგროვების საშუალებას აძლევს (23). მკვლევარი ვანგი თანამკვლევარებთან ერთად აღწერს 25(OH) D-ს დაბალ დონესა და მომატებულ anti-TG-ს შორის კავშირს მხოლოდ ქალებში. ავტორები ფიქრობენ, რომ ამის ერთ-ერთი მიზეზი შესაძლოა იყოს D ვიტამინის და X ქრომოსომის გავლენა აუტოიმუნური თირეოიდიტის განვითარებაზე (121). D ვიტამინის დაბალი დონე მნიშვნელოვნად იყო ასოცირებული ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნურობასა და დისფუნქციას შორის კორეის პოპულაციაში, განსაკუთრებით პრემენოპაუზურ ქალებში (55). თუმცა ჩვენი კვლევისგან განსხვავებით, მკვლევარი ი.რ. მუსა თანამკვლევარებთან ერთად მიუთითებს, რომ D ვიტამინის დონესა და ჰიპოთირეოზის განვითარებას შორის ქალებში ასოციაცია არ ვლინდება. ეს განსხვავებული შედეგი შეიძლება აიხსნას მათ კვლევაში მონაწილეთა მცირე რაოდენობით (76).

ჩვენი კვლევის შედეგებით, ფარისებრი ჯირკვლის პარენქიმის არაერთგვაროვნებასა და D ვიტამინის დონეს შორის უარყოფითი კორელაცია გამოვლინდა ქალების მთლიან ჯგუფში. პარენქიმის ჰეტეროგენულობა ქრონიკული აუტოიმუნური თირეოიდიტის ერთ-ერთი ხშირად დამახასიათებელი გამოვლინებაა: აუტოიმუნური პროცესის შედეგად ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილის ლიმფოციტური ინფილტრაცია თანდათან იწვევს ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილის დესტრუქციასა და ფიბროზული ქსოვილის განვითარებას. ქრონიკული აუტოიმუნური თირეოიდიტის დროს ძირითადად იზრდება ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილის სისხლმომარაგება, თუმცა მეცნიერთა ნაწილის აზრით, D ვიტამინის დეფიციტის დროს შესაძლოა შემცირდეს ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილის სისხლმომარაგება და გაიზარდოს მიკროვასკულური რეზისტენტობა, რის შედეგადაც შესაძლოა განვითარდეს ფარისებრი ჯირკვლის პარენქიმის დაზიანება. აღნიშნული აიხსნება D ვიტამინის უკმარისობის/დეფიციტის დროს აზოტის ოქსიდის შემცირებით და ენდოთელინის დონის ზრდით. შესაბამისად, D ვიტამინის არასაკმარისი დონის დროს შესაძლოა გაუარესდეს ფარისებრი ჯირკვლის

პარენქიმის სისხლმომარაგება ენდოთელიუმის დისფუნქციის გამო და დაზიანდეს პარენქიმა (79).

D ვიტამინის მეტაბოლიტების ცალკე განსაზღვრა უკავშირდება ლაბორატორიულ სირთულეებს, რის გამოც D ვიტამინის ჭეშმარიტი სტატუსის შეფასება ვერ ხერხდება. ჩვენს კვლევაში 25(OH) D-ს ნორმად მიჩნეულ იქნა 30 ნგ/მლ და მეტი, 20-30 ნგ/მლ- განისაზღვრა D ვიტამინის უკმარისობად, ხოლო <20 ნგ/მლ- D ვიტამინის დეფიციტად. 1295 პაციენტიდან 70.6 %-ს D ვიტამინის დონე სისხლში 20 ნგ/მლ-ზე ნაკლები ჰქონდა. ამრიგად, სავარაუდოა, რომ D ჰიპოვიტამინოზსა და ქრონიკულ აუტოიმუნურ თირეოიდიტს შორის კვლევის შედეგად მიღებული მონაცემები იგივე დარჩებოდა იმ შემთხვევაშიც კი, თუ D ვიტამინის ნორმად 20 ნგ/მლ- და მეტი ჩაითვლებოდა. თუმცა ეს საკითხი საჭიროებს ცალკე დამატებით შესწავლას.

კვლევაში გავითვალისწინეთ სეზონის გავლენა D ვიტამინის სინთეზზე, ამიტომ რეტროსპექტულად გაანალიზდა 2018 და 2019 წწ-ში შუა გაზაფხულიდან შუა ზაფხულამდე მომართული პაციენტების მონაცემები, ვისაც 1 კვირის განმავლობაში ლაბორატორიულ ანალიზებთან ერთად ჩატარებული ჰქონდა ფარისებრი ჯირკვლის ულტრაბგერითი კვლევა.

თუმცა ჩვენს კვლევას გააჩნია გარკვეული შეზღუდვებიც: არ არის ინფორმაცია თითოეული პაციენტის გარე სივრცეში გატარებული დროის შესახებ და თამბაქოს მოხმარების შესახებ ცალკე ანალიზი. მართალია, კვლევაში არ იყო ჩართული სიმსუქნით დაავადებული პაციენტები, თუმცა სხეულის მასის ინდექსის მიხედვით დეტალურად არ არის გაანალიზებული მონაცემები.

აღნიშნულის მიუხედავად, კვლევის შედეგებს გააჩნია დიდი სამეცნიერო და პრაქტიკული ღირებულება: კვლევის შედეგებით დასტურდება საქართველოს მოსახლეობაში D ვიტამინის დეფიციტის ფართოდ გავრცელება და მისი უარყოფითი ასოციაცია ქრონიკულ აუტოიმუნურ თირეოიდიტსა და პირველად ჰიპოთირეოზთან, უპირატესად ქალებში.

2.5 დასკვნები და რეკომენდაციები

-)] TSH-ის დონის და სისხლში D ვიტამინის შემცველობის შედარებისას ვლინდება უარყოფითი ასოციაცია: პირველადი ჰიპოთირეოზის მქონე პაციენტებში მეტად გვხვდება D ვიტამინის დეფიციტი. სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ეს კავშირი უპირატესად გამოხატულია 45 წლამდე ასაკის ქალებში.
-)] Anti-TPO-ს დონესა და სისხლში D ვიტამინის რაოდენობას შორის არსებობს უარყოფითი ასოციაცია. მომატებული anti-TPO-ს მქონე პაციენტებში მეტადაა დაქვეითებული D ვიტამინი. სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ეს კავშირი ძირითადად ვლინდება 45 წლამდე ასაკის ქალებში.
-)] Anti-TG-სა და D ვიტამინს შორის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი უარყოფითი ასოციაციაა მდედრობითი სქესის პაციენტებში. მომატებული Anti-TG-ის მქონე ქალებში მეტადაა გამოხატულია D ვიტამინის დეფიციტი.
-)] ფარისებრი ჯირკვლის პარენქიმის არაერთგვაროვნებასა და D ვიტამინის დონეს შორის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი უარყოფითი ასოციაცია აღინიშნება ქალებში.
-)] მამაკაცებში არ გამოვლინდა კავშირი TSH, anti-TPO, anti-TG-ს, ფარისებრი ჯირკვლის სტრუქტურულ ცვლილებასა და D ვიტამინის დონეს შორის.
-)] არ გამოვლინდა კავშირი სისხლში FT4-ის დონესა და D ვიტამინს შორის.
-)] D ვიტამინის დეფიციტი, ქრონიკული აუტოიმუნური თირეოიდიტი და პირველადი ჰიპოთირეოზი ფართოდაა საქართველოში გავრცელებული.
-)] D ვიტამინის დაბალი დონე შესაძლოა ხელს უწყობდეს ქრონიკული აუტოიმუნური თირეოიდიტის და შემდგომში პირველადი ჰიპოთირეოზის განვითარებას, უპირატესად ქალებში.
-)] ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის და პირველადი ჰიპოთირეოზის მქონე პაციენტებში საჭიროა D ვიტამინის სკრინინგი, არასაკმარისი დონის შემთხვევაში კი,-მისი ნორმალიზება, განსაკუთრებით ქალებში.
-)] ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის და პირველადი ჰიპოთირეოზის მიმდინარეობაზე D ვიტამინის პრეპარატების გავლენის შესაფასებლად რეკომენდებულია დამატებითი კვლევები.

3. დასკვნითი ნაწილი:

3.1. ბიბლიოგრაფია

- 1) Ajjan, R. A., & Weetman, A. P. (2015). The pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis: further developments in our understanding. *Hormone and Metabolic Research*, 47(10), 702-710.
- 2) Alhassan Mohammed, H., Saboor Yaraghi, A. A., Mirshafiey, A., Vahedi, H., Shiri Shahsavar, M. R., & Mousavi Nasl Khameneh, A. (2017). Immunomodulatory and immunosuppressive roles of $1\alpha, 25$ (OH) $2D_3$ in autoimmune diseases. *Scandinavian journal of immunology*, 85(2), 95-103.
- 3) Anaraki, P. V., Aminorroaya, A., Amini, M., Momeni, F., Feizi, A., Iraj, B., & Tabatabaei, A. (2017). Effect of Vitamin D deficiency treatment on thyroid function and autoimmunity markers in Hashimoto's thyroiditis: A double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 22.
- 4) Antico, A., Tampoia, M., Tozzoli, R., & Bizzaro, N. (2012). Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmunity reviews*, 12(2), 127-136.
- 5) Bartosik-Psujek, H., & Psujek, M. (2019). Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis. *Neurologia i neurochirurgia polska*, 53(2), 113-122.
- 6) Bellan, M., Andreoli, L., Mele, C., Sainaghi, P. P., Rigamonti, C., Piantoni, S., ... & Marzullo, P. (2020). Pathophysiological role and therapeutic implications of vitamin D in autoimmunity: focus on chronic autoimmune diseases. *Nutrients*, 12(3), 789.
- 7) Bikle, D. D. (2014). Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chemistry & biology*, 21(3), 319-329.
- 8) Binkley, N., Sempos, C. T., & Vitamin D Standardization Program (VDSP). (2014). Standardizing vitamin D assays: the way forward. *Journal of Bone and Mineral Research*, 29(8), 1709-1714.

- 9) Bischoff-Ferrari, H. A. (2008). Optimal serum 25-hydroxyvitamin D levels for multiple health outcomes. *Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer*, 55-71.
- 10) Bivona, G., Agnello, L., & Ciaccio, M. (2018). The immunological implication of the new vitamin D metabolism. *Central-European journal of immunology*, 43(3), 331.
- 11) Bizzaro, G., Antico, A., Fortunato, A., & Bizzaro, N. (2017). Vitamin D and autoimmune diseases: is vitamin D receptor (VDR) polymorphism the culprit. *Isr Med Assoc J*, 19(7), 438-443.
- 12) Blum, M., Dallal, G. E., & Dawson-Hughes, B. (2008). Body size and serum 25 hydroxy vitamin D response to oral supplements in healthy older adults. *Journal of the American College of Nutrition*, 27(2), 274-279.
- 13) Bouillon, R., Marcocci, C., Carmeliet, G., Bikle, D., White, J. H., Dawson-Hughes, B., ... & Bilezikian, J. (2019). Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocrine reviews*, 40(4), 1109-1151.
- 14) 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.
- 15) Bscheider, M., & Butcher, E. C. (2016). Vitamin D immunoregulation through dendritic cells. *Immunology*, 148(3), 227-236.
- 16) Cantorna, M. T., Zhu, Y., Froicu, M., & Wittke, A. (2004). Vitamin D status, 1, 25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system. *The American journal of clinical nutrition*, 80(6), 1717S-1720S.
- 17) Carlberg, C. (2019). Nutrigenomics of vitamin D. *Nutrients*, 11(3), 676.
- 18) Cesareo, R., Attanasio, R., Caputo, M., Castello, R., Chiodini, I., Falchetti, A., ... & Zini, M. (2018). Italian association of clinical endocrinologists (AME) and Italian chapter of the American association of clinical endocrinologists (AACE) position statement: clinical management of vitamin D deficiency in adults. *Nutrients*, 10(5), 546.
- 19) Chailurkit, L. O., Aekplakorn, W., & Ongphiphadhanakul, B. (2013). High vitamin D status in younger individuals is associated with low circulating thyrotropin. *Thyroid*, 23(1), 25-30.

- 20) Chang, S. W., & Lee, H. C. (2019). Vitamin D and health-The missing vitamin in humans. *Pediatrics & Neonatology*, *60*(3), 237-244.
- 21) Charoenngam, N., & Holick, M. F. (2020). Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients*, *12*(7), 2097.
- 22) Chaudhary, S., Dutta, D., Kumar, M., Saha, S., Mondal, S. A., Kumar, A., & Mukhopadhyay, S. (2016). Vitamin D supplementation reduces thyroid peroxidase antibody levels in patients with autoimmune thyroid disease: An open-labeled randomized controlled trial. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, *20*(3), 391.
- 23) Choi, Y. M., Kim, W. G., Kim, T. Y., Bae, S. J., Kim, H. K., Jang, E. K., ... & Kim, W. B. (2014). Low levels of serum vitamin D3 are associated with autoimmune thyroid disease in pre-menopausal women. *Thyroid*, *24*(4), 655-661
- 24) Cooper, J. D., Smyth, D. J., Walker, N. M., Stevens, H., Burren, O. S., Wallace, C., ... & Todd, J. A. (2011). Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease type 1 diabetes. *Diabetes*, *60*(5), 1624-1631.
- 25) D'Aurizio, F.; Villalta, D.; Metus, P.; Doretto, P.; Tozzoli, R. Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? *Autoimmun. Rev.* 2015, *14*, 363–369.
- 26) Dankers, W., Colin, E. M., van Hamburg, J. P., & Lubberts, E. (2017). Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Frontiers in immunology*, *7*, 697.
- 27) Díaz, L., Díaz-Muñoz, M., García-Gaytán, A. C., & Méndez, I. (2015). Mechanistic effects of calcitriol in cancer biology. *Nutrients*, *7*(6), 5020-5050.
- 28) Dong, Y. H., & Fu, D. 2. (2014). Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, *18*(23), 3611-3618.
- 29) Du, X., Liu, Y., Zhao, C., Fang, J., Wang, X., & Wei, L. (2019). Changes of serum 25 (OH) D3 and IGF-1 levels in patients with thyroid nodules. *BMC endocrine disorders*, *19*(1), 48.
- 30) Dupuis, M. L., Pagano, M. T., Pierdominici, M., & Ortona, E. (2021). The role of vitamin D in autoimmune diseases: could sex make the difference?. *Biology of sex differences*, *12*(1), 1-12.

- 31) Dutta, D., Sharma, M., Aggarwal, S., Mohindra, R., Bhattacharya, S., & Kalra, S. (2019). Vitamin D, thyroid autoimmunity and cancer: An interplay of different factors. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 23(5), 507.
- 32) Effraimidis, G., & Wiersinga, W. M. (2014). Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *European journal of endocrinology*, 170(6), R241-52.
- 33) Feldman, D., Krishnan, A. V., Swami, S., Giovannucci, E., & Feldman, B. J. (2014). The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nature reviews cancer*, 14(5), 342-357.
- 34) Ferrari, S. M., Fallahi, P., Antonelli, A., & Benvenga, S. (2017). Environmental issues in thyroid diseases. *Frontiers in endocrinology*, 8, 50.
- 35) Fisher, S. A., Rahimzadeh, M., Brierley, C., Gration, B., Doree, C., Kimber, C. E., ... & Roberts, D. J. (2019). The role of vitamin D in increasing circulating T regulatory cell numbers and modulating T regulatory cell phenotypes in patients with inflammatory disease or in healthy volunteers: A systematic review. *PloS one*, 14(9), e0222313
- 36) Gao, X. R., & Yu, Y. G. (2018). Meta-analysis of the association between vitamin D receptor polymorphisms and the risk of autoimmune thyroid disease. *International journal of endocrinology*, 2018.
- 37) Gittoes, N. J. (2016). Vitamin D—what is normal according to latest research and how should we deal with it?. *Clinical Medicine*, 16(2), 171.
- 38) Giustina, A., Adler, R. A., Binkley, N., Bollerslev, J., Bouillon, R., Dawson-Hughes, B., ... & Bilezikian, J. P. (2020). Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 21(1), 89.
- 39) Goswami, R., Marwaha, R. K., Gupta, N., Tandon, N., Sreenivas, V., Tomar, N., ... & Agarwal, R. (2009). Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with thyroid autoimmunity in Asian Indians: a community-based survey. *British Journal of Nutrition*, 102(3), 382-386.
- 40) Hassan-Smith ZK, Hewison M, Gittoes NJ. Effect of vitamin D deficiency in developed countries. *British medical bulletin*. 2017 Jun 1;122(1):79-89.
- 41) Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Nikiforov, Y. E., ... & Wartofsky, L. (2016). 2015 American Thyroid Association management guidelines

for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 26(1), 1-133.

42) Hayes, C. E., Hubler, S. L., Moore, J. R., Barta, L. E., Praska, C. E., & Nashold, F. E. (2015). Vitamin D actions on CD4+ T cells in autoimmune disease. *Frontiers in immunology*, 6, 100.

43) Herly, M., Stengaard Pedersen, K., Vestergaard, P., Østergaard, M., Junker, P., Hetland, M. L., ... & Ellingsen, T. (2018). The D vitamin metabolite 1, 25 (OH) 2D in serum is associated with disease activity and Anti Citrullinated Protein Antibodies in active and treatment naïve, early Rheumatoid Arthritis Patients. *Scandinavian journal of immunology*, 88(3), e12704.

44) Herrmann, M., Farrell, C. J. L., Pusceddu, I., Fabregat-Cabello, N., & Cavalier, E. (2017). Assessment of vitamin D status—a changing landscape. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 55(1), 3-26.

45) Hiromatsu, Y., Satoh, H., & Amino, N. (2013). Hashimoto's thyroiditis: history and future outlook. *Hormones (Athens)*, 12(1), 12-8.

46) Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., ... & Weaver, C. M. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology & metabolism*, 96(7), 1911-1930.

47) <https://www.ncdc.ge/#/pages/file/ebe72ea5-5087-4dc3-aaf1-c94cda232ad2>

48) I. I. Dedov, G. A. Melnichenko, and V. V. Fadeev, *Endocrinology: 2e Textbook for Universities*, GEOTAR-Media, Russia, 2007.

49) Ihnatowicz, P., Drywien, M., Wator, P., & Wojsiat, J. (2020). The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto's thyroiditis. *Annals of agricultural and environmental medicine*, 27(2).

50) Infante, M., Ricordi, C., Sanchez, J., Clare-Salzler, M. J., Padilla, N., Fuenmayor, V., ... & Fabbri, A. (2019). Influence of vitamin D on islet autoimmunity and beta-cell function in type 1 diabetes. *Nutrients*, 11(9), 2185.

- 51) J., Choi, J. H., Lee, S. Y., Lee, H. Y., Jeong, D. H., & Choi, Y. J. (2019). The Association between Low Vitamin D Status and Autoimmune Thyroid Disease in Korean Premenopausal Women: The 6th Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2013–2014. *Korean journal of family medicine*, 40(5), 323.
- 52) Jeon, S. M., & Shin, E. A. (2018). Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Experimental & molecular medicine*, 50(4), 1-14.
- 53) Jones, G., Strugnell, S. A., & DeLUCA, H. F. (1998). Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiological reviews*.
- 54) Jørgensen, S. P., Agnholt, J., Glerup, H., Lyhne, S., Villadsen, G. E., Hvas, C. L., ... & Dahlerup, J. F. (2010). Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease—a randomized double blind placebo controlled study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 32(3), 377-383.
- 55) Kim, C. Y., Lee, Y. J., Choi, J. H., Lee, S. Y., Lee, H. Y., Jeong, D. H., & Choi, Y. J. (2019). The Association between Low Vitamin D Status and Autoimmune Thyroid Disease in Korean Premenopausal Women: The 6th Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2013–2014. *Korean journal of family medicine*, 40(5), 323.
- 56) Kim, D. (2016). Low vitamin D status is associated with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *Hormones*, 15(3), 385-393.
- 57) Kim, D. (2017). The role of vitamin D in thyroid diseases. *International journal of molecular sciences*, 18(9), 1949.
- 58) Kim, J. R., Kim, B. H., Kim, S. M., Oh, M. Y., Kim, W. J., Jeon, Y. K., ... & Kim, I. J. (2014). Low serum 25 hydroxyvitamin D is associated with poor clinicopathologic characteristics in female patients with papillary thyroid cancer. *Thyroid*, 24(11), 1618-1624.
- 59) Kim, M., Song, E., Oh, H. S., Park, S., Kwon, H., Jeon, M. J., ... & Kim, T. Y. (2017). Vitamin D deficiency affects thyroid autoimmunity and dysfunction in iodine-replete area: Korea national health and nutrition examination survey. *Endocrine*, 58(2), 332-339.
- 60) Kivity, S., Agmon-Levin, N., Zisappl, M., Shapira, Y., Nagy, E. V., Dankó, K., ... & Shoenfeld, Y. (2011). Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cellular & molecular immunology*, 8(3), 243-247.

- 61) Knutsen, K. V., Madar, A. A., Brekke, M., Meyer, H. E., Eggemoen, Å. R., Mdala, I., & Lagerløv, P. (2017). Effect of vitamin D on thyroid autoimmunity: a randomized, double-blind, controlled trial among ethnic minorities. *Journal of the Endocrine Society*, 1(5), 470-479.
- 62) Lee, H. J., Li, C. W., Hammerstad, S. S., Stefan, M., & Tomer, Y. (2015). Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: a comprehensive review. *Journal of autoimmunity*, 64, 82-90.
- 63) Liontiris, M. I., & Mazokopakis, E. E. (2017). A concise review of Hashimoto thyroiditis (HT) and the importance of iodine, selenium, vitamin D and gluten on the autoimmunity and dietary management of HT patients. Points that need more investigation. *Hell J Nucl Med*, 20(1), 51-56.
- 64) Lopez, E. R., Zwermann, O., Segni, M., Meyer, G., Reincke, M., Seissler, J., ... & Badenhop, K. (2004). A promoter polymorphism of the CYP27B1 gene is associated with Addison's disease, Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease and type 1 diabetes mellitus in Germans. *European Journal of Endocrinology*, 151(2), 193-198.
- 65) Lu, M., Taylor, B. V., & Körner, H. (2018). Genomic effects of the vitamin D receptor: potentially the link between vitamin D, immune cells, and multiple sclerosis. *Frontiers in immunology*, 9, 477.
- 66) Lucas, R. M., Gorman, S., Geldenhuys, S., & Hart, P. H. (2014). Vitamin D and immunity. *F1000prime reports*, 6.
- 67) Ma, J., Di Wu, C. L., Fan, C., Chao, N., Liu, J., Li, Y., ... & Teng, W. (2015). Lower serum 25-hydroxyvitamin D level is associated with 3 types of autoimmune thyroid diseases. *Medicine*, 94(39).
- 68) 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(5), 473-476.
- 69) Martens, P. J., Gysemans, C., Verstuyf, A., & Mathieu, C. (2020). Vitamin D's effect on immune function. *Nutrients*, 12(5), 1248.
- 70) Mazokopakis, E. E., & Kotsiris, D. A. (2014). Hashimoto's autoimmune thyroiditis and vitamin D deficiency. Current aspects. *Hellenic journal of nuclear medicine*, 17(1), 37-40.

- 71) 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.
- 72) McGrogan, A., Seaman, H. E., Wright, J. W., & De Vries, C. S. (2008). The incidence of autoimmune thyroid disease: a systematic review of the literature. *Clinical endocrinology*, *69*(5), 687-696.
- 73) Mele, C., Caputo, M., Bisceglia, A., Samà, M. T., Zavattaro, M., Aimaretti, G., ... & Marzullo, P. (2020). Immunomodulatory effects of vitamin D in thyroid diseases. *Nutrients*, *12*(5), 1444.
- 74) Miao, Z., Wang, S., Wang, Y., Guo, L., Zhang, J., Liu, Y., & Yang, Q. (2020). A potential linking between vitamin D and adipose metabolic disorders. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, *2020*.
- 75) Miettinen, M. E., Niinistö, S., Erlund, I., Cuthbertson, D., Nucci, A. M., Honkanen, J., ... & Virtanen, S. M. (2020). Serum 25-hydroxyvitamin D concentration in childhood and risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the TRIGR nested case-control ancillary study. *Diabetologia*, *63*(4), 780-787.
- 76) Musa, I. R., Gasim, G. I., Khan, S., Ibrahim, I. A., Abo-Alazm, H., & Adam, I. (2017). No association between 25 (OH) Vitamin D level and hypothyroidism among females. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, *5*(2), 126.
- 77) Muscogiuri, G., Mari, D., Prolo, S., Fatti, L. M., Cantone, M. C., Garagnani, P., ... & Vitale, G. (2016). 25 hydroxyvitamin D deficiency and Its relationship to autoimmune thyroid disease in the elderly. *International journal of environmental research and public health*, *13*(9), 850.
- 78) Muscogiuri, G., Mitri, J., Mathieu, C., Badenhop, K., Tamer, G., Orio, F., ... & Pittas, A. (2014). Vitamin D as a potential contributor in endocrine health and disease. *Eur J Endocrinol*, *171*(3), R101-R110.
- 79) Nalbant, A., Aydin, A., Karacan, A., Onmez, A., Tamer, A., & Cinemre, H. (2017). Association of vitamin D insufficiency/deficiency with thyroid artery Doppler ultrasonography in patients with Hashimoto thyroiditis. *Pakistan journal of medical sciences*, *33*(2), 295.

- 80) Nettore, I. C., Albano, L., Ungaro, P., Colao, A., & Macchia, P. E. (2017). Sunshine vitamin and thyroid. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, *18*(3), 347-354.
- 81) Penna-Martinez, M., Filmann, N., Bogdanou, D., Shoghi, F., Huenecke, S., Schubert, R., ... & Badenhop, K. (2018). High-dose vitamin D in Addison's disease regulates T-cells and monocytes: A pilot trial. *Nutrition*, *49*, 66-73.
- 82) Pludowski, P., Holick, M. F., Grant, W. B., Konstantynowicz, J., Mascarenhas, M. R., Haq, A., ... & Wimalawansa, S. J. (2018). Vitamin D supplementation guidelines. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, *175*, 125-135.
- 83) Pyzik, A., Grywalska, E., Matyjaszek-Matuszek, B., & Roliński, J. (2015). Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far?. *Journal of immunology research*, *2015*.
- 84) 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*(12), 1202-1208.
- 85) Raftery, T., Martineau, A. R., Greiller, C. L., Ghosh, S., McNamara, D., Bennett, K., ... & O'Sullivan, M. (2015). Effects of vitamin D supplementation on intestinal permeability, cathelicidin and disease markers in Crohn's disease: results from a randomised double-blind placebo-controlled study. *United European gastroenterology journal*, *3*(3), 294-302.
- 86) Rak, K., & Bronkowska, M. (2019). Immunomodulatory effect of vitamin D and its potential role in the prevention and treatment of type 1 diabetes mellitus—A narrative review. *Molecules*, *24*(1), 53.
- 87) Ross, A. C., Manson, J. E., Abrams, S. A., Aloia, J. F., Brannon, P. M., Clinton, S. K., ... & Shapses, S. A. (2011). The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *96*(1), 53-58.
- 88) Ross, A. C., Taylor, C. L., Yaktine, A. L., & Del Valle, H. B. (2011). Dietary reference intakes for adequacy: calcium and vitamin D. In *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. National Academies Press (US).

- 89) Ross, A. C., Taylor, C. L., Yaktine, A. L., & Del Valle, H. B. (2011). Dietary Reference Intakes. *Calcium. Vitamin D. Washington DC*.
- 90) Rozmus, D., Ciesielska, A., Płomiński, J., Grzybowski, R., Fiedorowicz, E., Kordulewska, N., ... & Cieślińska, A. (2020). Vitamin D binding protein (VDBP) and its gene polymorphisms—the risk of malignant tumors and other diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(21), 7822.
- 91) Ruiz-Ballesteros, A. I., Meza-Meza, M. R., Vizmanos-Lamotte, B., Parra-Rojas, I., & de la Cruz-Mosso, U. (2020). Association of Vitamin D Metabolism Gene Polymorphisms with Autoimmunity: Evidence in Population Genetic Studies. *International journal of molecular sciences*, *21*(24), 9626.
- 92) Russ, G., Bonnema, S. J., Erdogan, M. F., Durante, C., Ngu, R., & Leenhardt, L. (2017). European Thyroid Association guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: the EU-TIRADS. *European thyroid journal*, *6*(5), 225-237.
- 93) Russ, G., Leboulleux, S., Leenhardt, L., & Hegedüs, L. (2014). Thyroid incidentalomas: epidemiology, risk stratification with ultrasound and workup. *European thyroid journal*, *3*(3), 154-163.
- 94) Sadeghi, K., Wessner, B., Laggner, U., Ploder, M., Tamandl, D., Friedl, J., ... & Spittler, A. (2006). Vitamin D3 down regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen associated molecular patterns. *European journal of immunology*, *36*(2), 361-370.
- 95) Şahin, M., Uçan, B., Giniş, Z., Topaloğlu, O., Güngüneş, A., Bozkurt, N. C., ... & Delibaşı, T. (2013). Vitamin D3 levels and insulin resistance in papillary thyroid cancer patients. *Medical Oncology*, *30*(2), 1-6.
- 96) Sayki Arslan, M., Topaloglu, O., Ucan, B., Karakose, M., Karbek, B., Tatal, E., ... & Delibasi, T. (2015). Isolated vitamin D deficiency is not associated with nonthyroidal illness syndrome, but with thyroid autoimmunity. *The Scientific World Journal*, 2015.
- 97) Schwalfenberg, G. K. (2012). Solar radiation and vitamin D: mitigating environmental factors in autoimmune disease. *Journal of Environmental and Public Health*, 2012.

- 98) Schwartz, J. B., Lai, J., Lizaola, B., Kane, L., Weyland, P., Terrault, N. A., ... & Bikle, D. (2014). Variability in free 25 (OH) vitamin D levels in clinical populations. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, *144*, 156-158.
- 99) SCRAGG, R. (1981). Seasonality of cardiovascular disease mortality and the possible protective effect of ultra-violet radiation. *International Journal of Epidemiology*, *10*(4), 337-341.
- 100) Sempos, C. T., Heijboer, A. C., Bikle, D. D., Bollerslev, J., Bouillon, R., Brannon, P. M., ... & Binkley, N. (2018). Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. *British journal of clinical pharmacology*, *84*(10), 2194-2207.
- 101) Shin, D. Y., Kim, K. J., Kim, D., Hwang, S., & Lee, E. J. (2014). Low serum vitamin D is associated with anti-thyroid peroxidase antibody in autoimmune thyroiditis. *Yonsei medical journal*, *55*(2), 476-481.
- 102) Smolders, J., Torkildsen, Ø., Camu, W., & Holmøy, T. (2019). An update on vitamin D and disease activity in multiple sclerosis. *CNS drugs*, *33*(12), 1187-1199.
- 103) Starchl, C., Scherkl, M., & Amrein, K. (2021). Celiac Disease and the Thyroid: Highlighting the Roles of Vitamin D and Iron. *Nutrients*, *13*(6), 1755.
- 104) Stepman, H. C., Vanderroost, A., Stöckl, D., & Thienpont, L. M. (2011). Full-scan mass spectral evidence for 3-epi-25-hydroxyvitamin D₃ in serum of infants and adults. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, *49*(2), 253-256.
- 105) Taheriniya, S., Arab, A., Hadi, A., Fadel, A., & Askari, G. (2021). Vitamin D and thyroid disorders: a systematic review and Meta-analysis of observational studies. *BMC Endocrine Disorders*, *21*(1), 1-12.
- 106) Tai, J. D., Yang, J. L., Wu, S. C., Wang, B. W., & Chang, C. J. (2012). Risk factors for malignancy in patients with solitary thyroid nodules and their impact on the management. *Journal of cancer research and therapeutics*, *8*(3), 379.
- 107) 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.

- 108) Theodoratou, E., Tzoulaki, I., Zgaga, L., & Ioannidis, J. P. (2014). Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Bmj*, *348*,
- 109) Tripkovic, L., Lambert, H., Hart, K., Smith, C. P., Bucca, G., Penson, S., ... & Lanham-New, S. (2012). Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*, *95*(6), 1357-1364.
- 110) Tukaj, S. (2020). Vitamin D in autoimmune bullous disease. *Acta Biochimica Polonica*, *67*(1), 1-5
- 111) Tzotzas, T., Papadopoulou, F. G., Tziomalos, K., Karras, S., Gastaris, K., Perros, P., & Krassas, G. E. (2010). Rising serum 25-hydroxy-vitamin D levels after weight loss in obese women correlate with improvement in insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *95*(9), 4251-4257.
- 112) Unal, A. D., Tarcin, O., Parildar, H., Cigerli, O., Eroglu, H., & Demirag, N. G. (2014). Vitamin D deficiency is related to thyroid antibodies in autoimmune thyroiditis. *Central-European journal of immunology*, *39*(4), 493.
- 113) Vieira, I. H., Rodrigues, D., & Paiva, I. (2020). Vitamin D and Autoimmune Thyroid Disease—Cause, Consequence, or a Vicious Cycle?. *Nutrients*, *12*(9), 2791.
- 114) Vieth, R. (2004). Why “Vitamin D” is not a hormone, and not a synonym for 1, 25-dihydroxy-vitamin D, its analogs or deltanoids. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, *89*, 571-573.
- 115) Vinh quoc Luong, K., & Nguyen, L. T. H. (2013). The role of vitamin D in autoimmune hepatitis. *Journal of clinical medicine research*, *5*(6), 407.
- 116) Vondra, K., Stárka, L., & Hampl, R. (2015). Vitamin D and thyroid diseases. *Physiological research*, *64*, S95.
- 117) Wacker, M., & Holick, M. F. (2013). Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermato-endocrinology*, *5*(1), 51-108.
- 118) Wagner, D., Hanwell, H. E., Schnabl, K., Yazdanpanah, M., Kimball, S., Fu, L., ... & Vieth, R. (2011). The ratio of serum 24, 25-dihydroxyvitamin D3 to 25-hydroxyvitamin D3 is

- predictive of 25-hydroxyvitamin D3 response to vitamin D3 supplementation. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 126(3-5), 72-77.
- 119) 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.
- 120) 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.
- 121) Wang, X., Zynat, J., Guo, Y., Osiman, R., Tuhuti, A., Zhao, H., ... & Xing, S. (2015). Low serum vitamin D is associated with anti-thyroid-globulin antibody in female individuals. *International journal of endocrinology*, 2015.
- 122) Weetman, A. P. (2012). The immunopathogenesis of chronic autoimmune thyroiditis one century after hashimoto. *European thyroid journal*, 1(4), 243-250.
- 123) Weetman, A. P. (2020). An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Journal of Endocrinological Investigation*, 1-8.
- 124) Wei, R., & Christakos, S. (2015). Mechanisms underlying the regulation of innate and adaptive immunity by vitamin D. *Nutrients*, 7(10), 8251-8260.
- 125) Wu, G., Zou, D., Cai, H., & Liu, Y. (2016). Ultrasonography in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 21, 1006-1012.
- 126) Yamamoto, E. A., & Jørgensen, T. N. (2020). Relationships between vitamin D, gut microbiome, and systemic autoimmunity. *Frontiers in immunology*, 10, 3141..
- 127) Yang, C. Y., Leung, P. S., Adamopoulos, I. E., & Gershwin, M. E. (2013). The implication of vitamin D and autoimmunity: a comprehensive review. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 45(2), 217-226.
- 128) Yasmeh, J., Farpour, F., Rizzo, V., Kheradnam, S., & Sachmechi, I. (2016). Hashimoto thyroiditis not associated with vitamin D deficiency. *Endocrine Practice*, 22(7), 809-813.
- 129) Zamora, E. A., Khare, S., & Cassaro, S. (2020). Thyroid nodule. *StatPearls [Internet]*.
- 130) Zhang, H., Shih, D. Q., & Zhang, X. (2013). Mechanisms underlying effects of 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 on the Th17 cells. *European Journal of Microbiology and Immunology*, 3(4), 237-240.

131) Zhang, Y., Fang, F., Tang, J., Jia, L., Feng, Y., Xu, P., & Faramand, A. (2019). Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 366.

132) Zhao, R., Zhang, W., Ma, C., Zhao, Y., Xiong, R., Wang, H., ... & Zheng, S. G. (2021). Immunomodulatory Function of Vitamin D and Its Role in Autoimmune Thyroid Disease. *Frontiers in Immunology*, 12, 352.

133) იმუნოლოგია : სახელმძღვანელო : მოკლე კურსი / თინათინ ჩიქოვანი ; რედ. ზაზა ბერიშვილი. - თბ., 2007. - 220 გვ. ; - ISBN 978-99940-69-46-0

გამოქვეყნებული ნაშრომების სია

- 1)Turashvili, N., Javashvili, L., & Giorgadze, E. (2021). Vitamin D Deficiency Is More Common in Women with Autoimmune Thyroiditis: A Retrospective Study. *International journal of endocrinology*, 2021.
- 2)Turashvili, N., Javashvili, L., & Giorgadze, E. (2021). Association between vitamin D and thyroid structural abnormalities in male patients. *Translational and Clinical Medicine-Georgian Medical Journal*, 6(2), 9-11.
- 3)Turashvili, N., Javashvili, L., & Giorgadze, E. (2022). The Role of Vitamin D on Thyroid Antibodies in Patients with Chronic Autoimmune Thyroiditis. *Journal of Endocrinology Research*, 2022