

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

მედიცინის ფაკულტეტი

სადოქტორო პროგრამა: კლინიკური და ტრანსლაციური მედიცინა

მეანობა-გინეკოლოგიის და რეპროდუქტოლოგიის კათედრა

**ნინო აბესაძე**

**D ვიტამინის როლი ენდომეტრიოზის პათოგენეზში**

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად  
წარმოდგენილი

**დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა**

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: პროფესორი - **ჯენარო ქრისტესაშვილი**

სამეცნიერო თანახემძღვანელი: პროფესორი - **ქეთევან ასათიანი**

თბილისი, საქართველო

2025

## აბსტრაქტი

**აქტუალობა:** D ვიტამინის აქტიურ ფორმად - კალციტრიოლად გარდაქმნა მრავალ ქსოვილში მიმდინარეობს, მათ შორის ენდომეტრიუმში. მცირერიცხოვანი კვლევები ენდომეტრიოზის მქონე ქალების ეუ- და ექტოპიურ ენდომეტრიუმში 25-ჰიდროქსივიტამინი D-ს კალციტრიოლად მომატებულ გარდაქმნაზე მიუთითებენ. მკვლევართა აზრი იყოფა ენდომეტრიოზით დაავადებული ქალების სისხლში D ვიტამინის კონცენტრაციასთან დაკავშირებით. კვლევების უმეტესობაში მხოლოდ 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის დონე ისაზღვრება, რომელიც უხშირესად დაქვეითებულია ჯანმრთელ ქალებთან შედარებით. მწირია მონაცემები სისხლში D ვიტამინის დონესა და ენდომეტრიოზის სიმძიმეს შორის ურთიერთკავშირის შესახებ. ასევე დაუდგენელია რამდენად აისახება ენდომეტრიოზით დაავადებულ ქალებში 25-ჰიდროქსი D ვიტამინის კალციტრიოლად ჭარბი გარდაქმნა სისხლში D ვიტამინის მეტაბოლიტებისა და კალციუმის კონცენტრაციაზე. გარდა ამისა, გაურკვეველია 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის დაბალი დონეა ენდომეტრიოზის მაპროვოცირებელი ფაქტორი, თუ პირიქით, ენდომეტრიოზის დროს 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის ჭარბი გარდაქმნა კალციტრიოლად განაპირობებს მისი კონცენტრაციის დაქვეითებას სისხლში.

**მიზანი:** D ვიტამინის მნიშვნელობის დადგენა ენდომეტრიოზის პათოგენეზში, სისხლში D ვიტამინის და კალციუმის კონცენტრაციის კორელაციის გამოვლენით ენდომეტრიოზის ხარისხთან, ფენოტიპსა და სიმპტომებთან. ასევე, ენდომეტრიოზული ქსოვილის მოცილების შემდგომ, სისხლში D ვიტამინის და კალციუმის დონის ცვლილებების დადგენის საფუძველზე, D ვიტამინს და ენდომეტრიოზს შორის არსებული კავშირის ხასიათის გამოვლენა.

**მასალები და მეთოდები:** რეპროდუქციული ასაკის 360 ფერტილური ქალი (18-50 წლის) განაწილდა 2 ჯგუფში: I ჯგუფი (n138) - პაციენტები ქირურგიულად და მორფოლოგიურად დადასტურებული ენდომეტრიოზის დიაგნოზით, ხოლო II ჯგუფი (n222) - ჯანმრთელი ქალები. გამოკვლევულ იქნა კავშირი ენდომეტრიოზს, მის მახასიათებლებს და სისხლში 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის კონცენტრაციას შორის. ამას გარდა, 360 ქალიდან შემთხვევითობის პროცენტით შერჩეულ 50 ქალში ჩატარდა დამატებითი კვლევები. IA ქვეჯგუფი (n30) გამოეყო I ჯგუფს, ხოლო IIA ქვეჯგუფი

(n20) II ჯგუფს. ქვეჯგუფებში ჩატარდა 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის, კალციტრიოლისა და კალციუმის ორჯერადი განსაზღვრა - IA ქვეჯგუფში ოპერაციულ მკურნალობამდე და ენდომეტრიოზული კერების დესტრუქციის/ამოკვეთის შემდგომ 3 თვეში. IIA ქვეჯგუფშიც კვლევები ჩატარდა ორჯერადად - 3 თვიანი ინტერვალით რაიმე ინტერვენციის გარეშე, რათა სრულად გამორიცხულიყო მაჩვენებლების ცვლილებაზე ენდომეტრიოზის გარდა რაიმე სხვა ფაქტორის, მაგალითად სეზონური ცვლილების ზემოქმედება. მაჩვენებლებს შორის ჩატარდა შედარებითი ანალიზი.

მონაცემთა ანალიზი განხორციელდა IBM SPSS 27-ის გამოყენებით.

**შედეგები:** ქალებში ენდომეტრიოზით 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის დონე სარწმუნოდ დაბალია ჯანმრთელ ქალებთან შედარებით ( $p < 0.001$ ). 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის კონცენტრაცია სარწმუნოდ ნაკლებია მძიმე (IV ხარისხის) და კომბინირებული ფორმების ენდომეტრიოზის შემთხვევაში, მსუბუქ და იზოლირებულ ფორმებთან შედარებით ( $p < 0.001$ ). საკვერცხის ენდომეტრიომის ზომა უარყოფით კორელაციაშია 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის კონცენტრაციასთან ( $p < 0.001$   $r = -0.5$ ). 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის დონესთან ასევე უარყოფითად კორელირებს დისმენორეის ინტენსივობა ( $p = 0.01$   $r = -0.449$ ). ქალებში ენდომეტრიოზით კალციტრიოლი სარწმუნოდ მაღალი ფიქსირდება, ჯანმრთელ ქალებთან შედარებით ( $p < 0.001$ ). კალციტრიოლის ნორმალური კონცენტრაცია სისხლში ენდომეტრიოზით დაავადებული ქალების მხოლოდ 33.3%-ს აღენიშნება, როდესაც ჯანმრთელი ქალების 100%-ში ნორმალური მაჩვენებელი ვლინდება. კალციტრიოლმა სარწმუნო კავშირი არ აჩვენა ენდომეტრიოზის ხარისხთან, ფენოტიპთან, დისმენორეისა და დისპარეუნიის ინტენსივობასთან. ქალებში ენდომეტრიოზით საერთო კალციუმის დონე სარწმუნოდ აღემატება ჯანმრთელი ქალების მონაცემებს ( $p = 0.03$ ). სხვაობა ნანახი ვერ იქნა იონიზებული კალციუმის შემთხვევაში ( $p = 0.27$ ). ამასთან სამიზნე ჯგუფის 33 %-ს აღენიშნება ჰიპერკალცემია საერთო კალციუმის, ხოლო 26.7%-ს-იონიზირებული კალციუმის გათვალისწინებით. საკონტროლო ჯგუფში საერთო კალციუმი ქალების 100%-ში, ხოლო იონიზირებული 90%-ში ნორმის ფარგლებშია. ქალებში ენდომეტრიოზით ქირურგიული მკურნალობიდან 3 თვის შემდეგ კალციტრიოლის საშუალო დონე სარწმუნოდ შემცირდა საწყის მაჩვენებელთან შედარებით ( $p < 0.001$ ),

25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის შემცველობამ სისხლში კი სარწმუნოდ მოიმატა ( $p < 0.001$ ). ასევე სარწმუნოდ დაქვეითდა საერთო კალციუმის დონე ( $p = 0.002$ ). ყველა მონაცემმა აჩვენა ნორმალიზაციის ტენდენცია. მსგავსი ცვლილებები ჯანმრთელი ქალების სისხლში არ ფიქსირდება: 3 თვის ინტერვალში კალციტრიოლი ( $p = 0.3$ ), 25-ჰიდროქსი-D-ვიტამინი ( $p = 0.1$ ), საერთო კალციუმი ( $p = 0.2$ ) და იონიზირებული კალციუმი ( $p = 0.8$ ) არ შეცვლილა.

#### **დასკვნები:**

ქალებს ენდომეტრიოზით სარწმუნოდ დაბალი 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის, მაღალი კალციტრიოლისა და საერთო კალციუმის დონე აქვთ სისხლში, ჯანმრთელ ქალებთან შედარებით. ენდომეტრიოზის სიმძიმე, დისმენორეის ინტენსივობა და ენდომეტრიომის ზომა უარყოფით კორელაციაშია 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის კონცენტრაციასთან სისხლში. ენდომეტრიოზული ქსოვილის მოცილების შემდგომ 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის, კალციტრიოლისა და საერთო კალციუმის ნორმალიზაციის ტენდენცია მიუთითებს, რომ D ვიტამინის და კალციუმის განსხვავებული კონცენტრაცია ენდომეტრიოზის დროს, დაავადების შედეგია და არა განვითარების რისკ-ფაქტორი. შესაბამისად ენდომეტრიოზის დროს სისხლში მაღალი კალციტრიოლის წყარო ეუ- და ექტოპიური ენდომეტრიუმი. აღნიშნულის საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ NRTC (non-renal tissues and cells)-ში, სახელდობრ ენდომეტრიუმში წარმოქმნილ კალციტრიოლს აქვს სისტემურ ცირკულაციაში გადასვლის უნარი.

**საკვანძო სიტყვები:** ენდომეტრიოზი, კალციტრიოლი, 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინი 25OHD, 1,25(OH)<sub>2</sub>D

# Role of vitamin D in endometriosis

## Abstract

### **Background:**

The conversion of vitamin D to its active form - calcitriol, occurs in many tissues, including the endometrium. Limited studies suggest excessive activation of vitamin D in the eu- and ectopic endometrium of women with endometriosis. Researchers' opinions are divided regarding vitamin D concentration in the blood of women with endometriosis. Most studies only determine the level of 25-hydroxy-vitamin D, which is most often reduced compared to healthy women. However, evidence regarding the connection between vitamin D levels and endometriosis severity is scarce. It is unclear if excessive activation of vitamin D in the tissues of women with endometriosis reflects vitamin D and calcium blood levels. Furthermore, there is no evidence whether a low level of 25-hydroxy-vitamin D is a risk factor for endometriosis, or conversely, excessive conversion of 25-hydroxy-vitamin D to calcitriol during endometriosis causes a decrease in its concentration in the blood.

### **Objective:**

To determine the significance of vitamin D in endometriosis pathogenesis by revealing correlations between blood vitamin D and calcium concentrations with endometriosis severity, phenotype, and symptoms. Also, determination of vitamin D and calcium levels changes after endometriotic tissue removal, to reveal the nature of the relationship between vitamin D and endometriosis.

### **Materials and Methods:**

360 fertile women of reproductive age (18-50 years) were divided into 2 groups: Group I (n=138) - patients with surgically and morphologically confirmed endometriosis diagnosis, and Group II (n=222) - healthy women. The relationship between endometriosis, its characteristics, and blood 25-hydroxy-vitamin D concentration was studied. Additionally, 50 women were randomly selected from the 360 women for additional studies. Subgroup IA

(n=30) was separated from Group I, and Subgroup IIA (n=20) from Group II. In the subgroups, double determination of 25-hydroxy-vitamin D, calcitriol, and calcium was performed - in Subgroup IA before surgical treatment and 3 months after destruction/excision of endometriotic lesions. In Subgroup IIA at a 3-month interval. Comparative analysis was conducted between the indicators.

Data analysis was performed using IBM SPSS 27.

### **Results:**

Women with endometriosis have significantly lower levels of 25-hydroxy-vitamin D compared to healthy women ( $p < 0.001$ ). 25-hydroxy-vitamin D concentration is significantly lower in cases of severe (grade IV) and combined forms of endometriosis compared to mild and isolated forms ( $p < 0.001$ ). Ovarian endometrioma size negatively correlates with 25-hydroxy-vitamin D concentration ( $p < 0.001$ ,  $r = -0.5$ ). Dysmenorrhea intensity also negatively correlates with 25-hydroxy-vitamin D levels ( $p = 0.01$ ,  $r = -0.449$ ). Women with endometriosis have significantly higher calcitriol levels compared to healthy women ( $p < 0.001$ ). Normal calcitriol concentration in blood is noted in only 33.3% of women with endometriosis, while 100% of healthy women show normal indicators. Calcitriol showed no significant association with endometriosis grade, phenotype, or intensity of dysmenorrhea and dyspareunia. Total calcium levels in women with endometriosis significantly exceed those in healthy women ( $p = 0.03$ ). No difference was observed for ionized calcium ( $p = 0.27$ ). Meanwhile, 33% of the target group shows hypercalcemia, considering total calcium, and 26.7% considering ionized calcium. In the control group, total calcium is within normal limits in 100% of women, while ionized calcium is normal in 90%. In women with endometriosis, 3 months after surgical treatment, the average calcitriol level significantly decreased compared to initial results ( $p < 0.001$ ), while blood 25-hydroxy-vitamin D content significantly increased ( $p < 0.001$ ). Total calcium levels also significantly decreased ( $p = 0.002$ ). All data showed a tendency toward normalization. Similar changes are not observed in healthy women's blood: over a 3-month interval, calcitriol ( $p = 0.3$ ), 25-hydroxy-vitamin D ( $p = 0.1$ ), total calcium ( $p = 0.2$ ), and ionized calcium ( $p = 0.8$ ) remained unchanged.

**Conclusions:**

Women with endometriosis have significantly lower levels of 25-hydroxy-vitamin D and higher levels of calcitriol and total calcium in their blood, compared to healthy women. Endometriosis severity, dysmenorrhea intensity, and endometrioma size are negatively correlated with blood 25-hydroxy-vitamin D concentration. The tendency toward normalization of 25-hydroxy-vitamin D, calcitriol, and total calcium after removal of endometriotic tissue indicates that the different concentrations of vitamin D and calcium during endometriosis are the consequences of the disease and not a risk factor for its development. Accordingly, during endometriosis, the source of high calcitriol in the blood is the eu- and ectopic endometrium. We can conclude that calcitriol produced in NRTC (non-renal tissues and cells), specifically in the endometrium, can enter systemic circulation.

**Keywords:** endometriosis, calcitriol, 25-hydroxy-vitamin D 25OHD, 1,25(OH)<sub>2</sub>D

## სარჩევი

I შესავალი	1
II ლიტერატურის მიმოხილვა	8
III კვლევის მეთოდოლოგია	39
IV კვლევის ეთიკის საკითხები	51
V კვლევის შედეგები და მათი ანალიზი	52
VI დისკუსია	78
VII დასკვნები და რეკომენდაციები	88
VIII გამოყენებული ლიტერატურა- ბიბლიოგრაფია	90
IX გამოქვეყნებული ნაშრომების სია	105
X დანართები	106

## აბრევიატურების ჩამონათვალი

- **ASRM**- American Society for Reproductive Medicine – ამერიკის რეპროდუქციული მედიცინის საზოგადოება
- **WHO** – World Health Organization - ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაცია
- **IOM** -Institute of Medicine – მედიცინის ინსტიტუტი
- **ART** - Assisted reproductive technology - დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიები
- **IVF** - In vitro fertilization- ინ ვიტრო განაყოფიერება
- **PCOS** - Polycystic ovary syndrome - პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომი
- **CKD** – Chronic kidney disease - თირკმლის ქრონიკული დაავადება
- **SGA** - small for gestational age - მცირე წონის ნაყოფი
- **D2** - ერგოკალციფეროლი
- **D3** - ქოლეკალციფეროლი
- **25OHD** - 25-ჰიდროქსიქოლეკალციფეროლი /კალციფედიოლი/კალციდიოლი
- **1,25(OH)<sub>2</sub>D** - 1,25-დიჰიდროქსიქოლეკალციფეროლი/კალციტრიოლი
- **VDR**- Vitamin D receptor- ვიტამინი D-ს რეცეპტორი
- **DBP** -D vitamin binding protein - D ვიტამინ-შემაკავშირებელი ცილა
- **CYP27B1** - 1- $\alpha$ -ჰიდროქსილაზა
- **CYP2R1** - 25-ჰიდროქსილაზა
- **CYP24A1**- 24-ჰიდროქსილაზა
- **24,25OH<sub>2</sub>D** - 24,25-დიჰიდროქსიქოლეკალციფეროლი
- **VMR** - ვიტამინის მეტაბოლიტების თანაფარდობა (ფარდობა 25OHD-სა და 24,25-დიჰიდროქსიქოლეკალციფეროლს შორის)
- **VDRE** - vitamin D response element-D ვიტამინის მოპასუხე ელემენტები
- **NRTC** - nonrenal tissues and cells - ექსტრარენული ქსოვილები და უჯრედები.
- **სე** - საერთაშორისო ერთეული

- **UVB** - ბეტა სპექტრის ულტრაიისფერი სხივები
- **PTH** - პარათჰორმონი
- **CaSR** - calcium-sensing receptor - კალციუმ-მგრძნობიარე რეცეპტორების
- **Ca<sup>2+</sup>** - იონიზირებული კალციუმი
- **BMD** – Bone mineral density - ძვლის მინერალური სიმკვრივე
- **FRAX** - Fracture Risk Assessment Tool - მოტეხილობის რისკის შეფასება
- **MRI** - Magnetic resonance imaging - მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია
- **VAS** - Visual Analogue Scale - ვიზუალური ანალოგიის შკალა
- **E2** - ესტრადიოლი
- **PROG /P4** - პროგესტერონი
- **ER** - ესტროგენის რეცეპტორი
- **PR** - პროგესტერონის რეცეპტორი
- **HOMA-IR/ჰომა-ინდექსი** - ინსულინრეზისტენტობის ინდექსი
- **TSH** - თირეოტროპული ჰორმონი
- **aGnRH** - Gonadotropin hormone-releasing hormone analog- გონადოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონის ანალოგი
- **IGF-I** - ინსულინის მსგავსი ფაქტორი ტიპი I
- **AFC** - ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობა
- **BMI/სმი** - სხეულის მასის ინდექსი
- **3-β-HSD** – 3-ბეტა- ჰიდროქსისტეროიდ დეჰიდროგენაზა
- **17βHSD2** – 17-ბეტა- ჰიდროქსისტეროიდ დეჰიდროგენაზა 2
- **HOXA10** - Homeobox A10- ჰომეობოქს A10 გენი
- **TNF-α** – სიმსივნის ნეკროზული ფაქტორი
- **IL**- ინტერლეიკინები
- **Th** -დამხმარე T უჯრედები
- **FGF23** - Fibroblast growth factor 23 - ფიბრობლასტის ზრდის ფაქტორი 23
- **PBMC** - პერიფერიული სისხლის მონონუკლეარულ უჯრედებში
- **LIF** - ლეიკემიის ინჰიბიტორული ფაქტორი

- **NK** - ბუნებრივი კილერი უჯრედი
- **Treg** - რეგულატორული T უჯრედები
- **VEGF** - სისხლძარღვთა ენდოთელიუმის ზრდის ფაქტორი

## დიაგრამები, ცხრილები, სურათები

N	დასახელება	გვერდები
დიაგრამა 1	25OHD ვიტამინის სხვადასხვა ხარისხის დეფიციტის, უკმარისობის და ნორმალური მაჩვენებლის გავრცელება I და II ჯგუფებში	53
დიაგრამა 2	I და II ჯგუფის მონაწილეების გადანაწილება სეზონების მიხედვით 25OHD-ის განსაზღვრის მომენტში	55
დიაგრამა 3	25OHD დონის შედარებითი ანალიზი I და II ჯგუფებს შორის სხვადასხვა სეზონზე	56
დიაგრამა 4	მონაწილეების განაწილება ორივე ჯგუფში თვეების მიხედვით	57
დიაგრამა 5	25OHD დონის შედარებითი ანალიზი I და II ჯგუფებს შორის თვეების მიხედვით	57
დიაგრამა 6	I ჯგუფის პაციენტების გადანაწილება სხვადასხვა ხარისხის ენდომეტრიოზის მიხედვით	58
დიაგრამა 7	25OHD-ის დონე სხვადასხვა ხარისხის ენდომეტრიოზის შემთხვევაში (ASRM კლასიფიკაციის მიხედვით)	59
დიაგრამა 8	25OHD დონე ენდომეტრიოზის სხვადასხვა ხარისხის მქონე ქალებში სეზონების მიხედვით	60
დიაგრამა 9	I ჯგუფის პაციენტების გადანაწილება ენდომეტრიოზის ფენოტიპის მიხედვით	62
დიაგრამა 10	25OHD-ის დონე ენდომეტრიოზის სხვადასხვა ფენოტიპის მქონე ქალებში	63
დიაგრამა 11	საკვერცხის ენდომეტრიომის დიამეტრის ასოციაცია	64

	25OHD-ის დონესთან	
დიაგრამა 12	ცოცხლადმშობიარობის რაოდენობის შედარება I და II ჯგუფებს შორის	65
დიაგრამა 13	IA ქვეჯგუფში ქალების განაწილება ენდომეტრიოზის ხარისხის მიხედვით	67
დიაგრამა 14	კალციტრიოლის (1,25(OH) <sub>2</sub> D) და 25OHD-ის დონე IA და IIA ქვეჯგუფებში	68
დიაგრამა 15	კალციტრიოლის (1,25(OH) <sub>2</sub> D) დონე IA და IIA ქვეჯგუფის მონაწილეებში	69
დიაგრამა 16	კალციტრიოლის (1,25(OH) <sub>2</sub> D) დონე სხვადასხვა ხარისხის ენდომეტრიოზის შემთხვევაში	70
დიაგრამა 17	კალციტრიოლის (1,25(OH) <sub>2</sub> D) დონე ენდომეტრიოზის სხვადასხვა ფენოტიპის შემთხვევაში	71
დიაგრამა 18	კალციუმის დონე სამიზნე და საკონტროლო ჯგუფის ქალებში	72
დიაგრამა 19	საერთო კალციუმის დონე ქვეჯგუფებში	73
დიაგრამა 20	იონიზირებული კალციუმის დონე ქვეჯგუფებში	74
ცხრილი 1	ჯგუფებსა და ქვეჯგუფებში ჩატარებული კვლევები	50
ცხრილი 2	25OHD დონის შედარებითი ანალიზი I და II ჯგუფებს შორის სხვადასხვა სეზონზე	55
ცხრილი 3	25OHD დონე ენდომეტრიოზის სხვადასხვა ხარისხის მქონე ქალებში სეზონების მიხედვით	61
ცხრილი 4	კალციტრიოლის დონე IA და IIA ქვეჯგუფში შედარებული სეზონების მიხედვით	69
ცხრილი 5	ლაბორატორიული მაჩვენებლები ქალებში ენდომეტრიოზით ქირურგიულ მკურნალობამდე და 3 თვის შემდგომ	76

ცხრილი 6	ლაბორატორიული მაჩვენებლები ჯანმრთელ ქალებში 3 თვიანი ინტერვალით I და II ტესტირებას შორის	77
სურათი 1	D ვიტამინის მეტაბოლური გზა	17
სურათი 2	ენდომეტრიოზის კლასიფიკაცია ASRM მიხედვით	32

# I შესავალი

## კვლევითი თემის აქტუალობა

ენდომეტრიოზი ესტროგენ-დამოკიდებული, პროგესტერონ-რეზისტენტული ქრონიკული პროგრესირებადი დაავადებაა, რომლის წამყვანი სიმპტომი ტკივილია. დაავადებული ქალი შესაძლოა მენარხედან მენოპაუზამდე იტანჯებოდეს ქრონიკული ტკივილით, რაც ცხადია გავლენას ახდენს ცხოვრების ხარისხზე, რეპროდუქციულ ჯანმრთელობაზე, სქესობრივ და სოციალურ აქტივობაზე, განათლებასა და კარიერაზე. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის (WHO) მონაცემებით ენდომეტრიოზი მნიშვნელოვანი სოციალური, ჯანდაცვის და ეკონომიკის პრობლემაა (“Endometriosis,” n.d.-a). მსოფლიოში ჯერ კიდევ სერიოზულ პრობლემად რჩება არადიაგნოსტირებული ენდომეტრიოზი. პაციენტებში დისმენორეით სათანადო ყურადღება არ ეთმობა ენდომეტრიოზის ამოცნობას და დიაგნოსტირებას. მენსტრუალური ტკივილი ხშირ შემთხვევაში ნორმადაა მიჩნეული. (Mechsner 2022) ენდომეტრიოზი გავრცელებულია ქალების დაახლოებით 10%-ში და 2023 წლის მონაცემებით დიაგნოსტირებული აქვს 190 მილიონ ქალს (Eskenazi and Warner 1997)(“Endometriosis,” n.d.-a) მცირე მენჯში ქრონიკული ტკივილის მქონე ქალებში-ენდომეტრიოზის სიხშირე 25%-ს აღწევს, ხოლო უშვილობის შემთხვევაში 50%-საც კი. (Mowers et al. 2016; Leone Roberti Maggiore et al. 2024)(“Endometriosis and Infertility: A Committee Opinion (2012) | American Society for Reproductive Medicine | ASRM,” n.d.-a) (Nicolaus et al. 2020; Van Gestel et al. 2024). დიდი ალბათობით არადიაგნოსტირებული ენდომეტრიოზის გავრცელება მნიშვნელოვნად აღემატება 10%-ს, რაც უკავშირდება დიაგნოსტირების სირთულეებს. კლინიკური დიაგნოზის დადგენის შემთხვევაშიც კი ენდომეტრიოზის საბოლოო დადასტურება მხოლოდ ქირურგიული გზითაა შესაძლებელი, რაც დღემდე ოქროს სტანდარტად ითვლება. (Chamié et al. 2011) (“Endometriosis and Infertility: A Committee Opinion (2012) | American Society for Reproductive Medicine | ASRM,” n.d.-b) (C. M. Becker et al. 2022; “Endometriosis | ACOG,” n.d.)(Moradi et al. 2021). ენდომეტრიოზის კონსერვატიული მკურნალობა ხანგრძლივი და ხშირად არადამაკმაყოფილებელი პროცესია, თუმცა

ქირურგიული მიდგომაც არ იძლევა განკურნების გარანტიას, ვინაიდან დაავადება ქრონიკულია და მორეციდივე. ამასთან იდენტიფიცირებულია გარკვეული რისკ-ფაქტორები, რომლებიც რეციდივის საფრთხეს ზრდიან (S.-W. Guo, n.d.; Ianieri, Mautone, and Ceccaroni 2018a). ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ, პაციენტთა 11% კვლავ განიცდის ქრონიკულ ტკივილს, ხოლო 22,6%-საჭიროებს განმეორებით ოპერაციას. (Singh et al. 2020) ნათელია რომ ენდომეტრიოზის დიაგნოსტიკა და მართვა ხანგრძლივი და რთული პროცესია. მკვლევარები აქტიურად ცდილობენ ინოვაციური არაინვაზიური დიაგნოსტიკური მარკერების აღმოჩენას და კონსერვატიული თერაპიის შედეგების გაუმჯობესებას. (Ianieri, Mautone, and Ceccaroni 2018b; S. W. Guo 2009)

სრულყოფილად ვერც ერთი თეორია ვერ ხსნის ენდომეტრიოზის განვითარების მექანიზმს (Yovich et al. 2020)(Borghese et al. 2017). დაავადება მულტიფაქტორულია და ენდომეტრიოზით დაავადებული ქალების ენდომეტრიუმში გამოხატულია ცვლილებები, რაც მოცავს ნორმალური ენდომეტრიუმისაგან განსხვავებულ უჯრედულ პროლიფერაციას, იმუნური სისტემის დისრეგულაციას, ადჰეზიური მოლეკულების ექსპრესიას, ციტოკინების პროდუქციას და ჰორმონ-რეცეპტორულ ცვლილებებს.

ბოლო პერიოდში აქტუალურია კვლევა ენდომეტრიოზის პათოგენეზში D ვიტამინის როლის შესახებ, ვინაიდან D ვიტამინი პლეოტროპული ჰორმონია და მას უჯრედული პროცესების მოდიფიცირების უნარი აქვს. ის გავლენას ახდენს უჯრედების დიფერენციაციაზე, ანთებით პროცესზე, იმუნურ პასუხზე და ენდომეტრიოზის განვითარებაში ჩართულ თითქმის ყველა პათოგენეზურ რგოლზე (“ENDOCRINOLOGY WILLIAMS” 2016). XXI საუკუნის დასაწყისიდან მრავალი აღმოჩენა გაკეთდა, რამაც შეცვალა D ვიტამინის მიმართ დამოკიდებულება და მეცნიერებში D ვიტამინსა და რეპროდუქციულ ფუნქციას შორის კავშირის ღრმა შესწავლის ინტერესი გააღვიძა. 2004 წელს D ვიტამინის ბირთვული რეცეპტორი-VDR იდენტიფიცირდა ენდომეტრიუმში (Vienonen et al. 2004a). წლების განმავლობაში მიიჩნეოდა, რომ VDR-ის ლიგანდი-კალციტრიოლი (D ვიტამინის აქტიური ფორმა) ექსკლუზიურად თირკმელში წარმოიქმნებოდა, ფერმენტ 1- $\alpha$ -ჰიდროქსილაზას (CYP27B1) მეშვეობით. ეს შეხედულება შეიცვალა, რადგან აღნიშნული ფერმენტის აქტივობა გამოვლენილ იქნა სხვა მრავალ

ექსტრარენულ ქსოვილში, რომელთაც მოიხსენიებენ როგორც NRTC (non-renal tissues and cells). 2007 წელს Agic-მა აღმოაჩინა, რომ NRTC-ს მიეკუთვნება ენდომეტრიუმის (Agic et al. 2007a). ფერმენტ 1- $\alpha$ -ჰიდროქსილაზას ექსპრესია ჯანმრთელ ენდომეტრიუმში ციკლის ორივე ფაზაში თანაბრადაა გამოხატული.

ორსულობის, ენდომეტრიოზის და ენდომეტრიუმის კიბოს დროს 1- $\alpha$ -ჰიდროქსილაზას აქტივობა განსხვავებულია ნორმალური ენდომეტრიუმისაგან (J. Guo et al. 2020)(Viganò et al. 2006a) (Agic et al. 2007b). რამდენიმე კვლევის შედეგის მიხედვით, ენდომეტრიოზის დროს ეუტოპიურ ენდომეტრიუმში 1- $\alpha$ -ჰიდროქსილაზას ექსპრესია სარწმუნოდ მაღალია ჯანმრთელი ქალების ენდომეტრიუმთან შედარებით. ამავდროულად 1- $\alpha$ -ჰიდროქსილაზას ექსპრესია აღმოჩენილ იქნა როგორც ეუ- ისე ექტოპიურ ენდომეტრიუმში(Agic et al. 2007a)(Viganò et al. 2006b). დაუდგენელია ენდომეტრიოზის დროს D ვიტამინის განსხვავებული მეტაბოლიზმი დაავადების ინიცირებაზე პასუხისმგებელი მექანიზმია თუ ანთებითი და იმუნური ცვლილებების საპასუხოდ განვითარებული რეაქცია. ენდომეტრიოზის დროს იმუნური დისრეგულაციის შედეგად ვითარდება ანთებითი პროცესი, რაც აფერხებს უჯრედების აპოპტოზს და განაპირობებს მათ აღჭვრის ენდომეტრიუმის გარეთ. იმატებს მაკროფაგების რიცხვი, რასაც თან ახლავს ანთებითი ციტოკინების სინთეზი, როგორცაა სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), ინტერლეიკინ-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) და სხვა (Kolanska et al. 2021)(Jones, Searle, and Bulmer 1998)(Gompel et al. 1994). ირკვევა რომ ენდომეტრიუმის 1- $\alpha$ -ჰიდროქსილაზას რეგულაცია ხდება სწორედ ანთებითი ციტოკინებით IL-1 და TNF-ით. ისინი ააქტიურებენ კალციტრიოლის წარმოქმნის პროცესს. IL-1 $\beta$ -მ გამოავლინა უნარი 1- $\alpha$ -ჰიდროქსილაზას mRNA-ის ექსპრესიის ინდუქციის (Viganò et al. 2006c). მეორე მხრივ საკვერცხის ენდომეტრიუმის ნიმუშებში კალციტრიოლის დამატებას მოჰყვა IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ -ს დონის, ინვაზიის და პროლიფერაციის შემცირება. (Miyashita et al. 2016) (Delbandi et al. 2016). კალციტრიოლის ზემოქმედების შედეგად ენდომეტრიოზულ ჰეტეროტოპიებზე იცვლება მრავალი გენის ექსპრესია და ხდება დაზიანების შემცირება ზომაში (Ingles et al. 2017)(Mariani et al. 2012) (Yildirim et al. 2014).

მნიშვნელოვანია ენდომეტრიოზის დროს Human Homeobox A10 (HOXA10) გენების მეთილირების ცვლილება, რომლებიც არეგულირებენ ემბრიონის იმპლანტაციას. ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში HOXA10-ის ექსპრესია დაქვეითებულია, რის შედეგადაც საშვილოსნოს რეცეპცია ქვეითდება. აღნიშნული დარღვევა შესაძლოა ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული უნაყოფობის ერთ-ერთი გამომწვევი მიზეზი იყოს. (Lamceva, Uljanovs, and Strumfa 2023) ცნობილია რომ HOXA10-ის ძირითადი რეგულატორებია ესტროგენი და პროგესტერონი, თუმცა აღმოჩნდა რომ კალციტრიოლი პირდაპირ ასტიმულირებს ამ გენებს და დადებით როლს თამაშობს იმპლანტაციის პროცესში (Du et al. 2005a)(Zehnder et al. 2002)(Ashour et al. 2021).

გარდა ამისა არსებობს მტკიცებულებები კალციტრიოლისა და პროგესტერონის სინერგიული მოქმედების შესახებ (Merhi et al. 2014)(Rodriguez et al. 2015) (Bokhari et al. 2016). პროგესტერონი ზრდის VDR გენის ექსპრესიას ენდომეტრიუმის T უჯრედებში და შესაბამისად აუმჯობესებს მგრძნობელობას კალციტრიოლზე. (Kim 2015) თავის მხრივ D ვიტამინი პირდაპირ ასტიმულირებს პროგესტერონის წარმოქმნას ადამიანის საკვერცხეში - ფერმენტ 3-β-HSD-ის ექსპრესიის გაზრდის გზით (Merhi et al. 2014). D ვიტამინი ზრდის პროგესტერონის რეცეპტორის (PR) ექსპრესიასაც და სავარაუდოდ აქვეითებს პროგესტერონ-რეზისტენტობას (Hosseinirad et al. 2020a). CYP24A1 არის კალციტრიოლის დეაქტივატორი ფერმენტი. პროგესტერონმა გამოავლინა ამ ფერმენტის ინჰიბირების უნარი, რაც საშუალებას აძლევს კალციტრიოლს უფრო ხანგრძლივად იმოქმედოს, როგორც ანტიპროლიფერაციულმა, ანთების საწინააღმდეგო ფაქტორმა (Rodriguez et al. 2015) (Bokhari et al. 2016).

ლიტერატურის მიმოხილვის შედეგების ანალიზი იძლევა საფუძველს ვივარაუდოთ, რომ D ვიტამინს აქვს გარკვეული როლი ენდომეტრიოზის პათოგენეზში. თუმცა, კვლევები და მტკიცებულებები მცირერიცხოვანია. აქტუალურად შეიძლება ჩაითვალოს ენდომეტრიოზით დაავადებული ქალების სისხლში D ვიტამინის მეტაბოლიტების და კალციუმის ცვლის შესწავლა და მათ დონეზე დინამიკაში დაკვირვება, მას შემდეგ რაც ენდომეტრიოზული ქსოვილი, როგორც კალციტრიოლის

წყარო და ერთ-ერთი NRTC, ქირურგიული გზით მოცილდება დაავადებული ქალის ორგანიზმს.

## კვლევის ჰიპოთეზა

ენდომეტრიოზის მქონე ქალებში D ვიტამინის მეტაბოლიზმი და კონცენტრაცია სისხლში განსხვავებულია ჯანმრთელი ქალებისაგან, რაც ენდომეტრიოზის შედეგია და არა მისი განვითარების რისკ-ფაქტორი.

## კვლევის მიზანი

D ვიტამინის მნიშვნელობის დადგენა ენდომეტრიოზის პათოგენეზში, სისხლში D ვიტამინის და კალციუმის კონცენტრაციის კორელაციის გამოვლენით ენდომეტრიოზის ხარისხთან, ფენოტიპსა და სიმპტომებთან. ასევე, ენდომეტრიოზული ქსოვილის მოცილების შემდგომ, სისხლში D ვიტამინის და კალციუმის დონის ცვლილებების დადგენის საფუძველზე, D ვიტამინს და ენდომეტრიოზს შორის არსებული კავშირის ხასიათის გამოვლენა.

## კვლევის ამოცანები

- 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის, კალციტრიოლის, საერთო და იონიზირებული კალციუმის კონცენტრაციის განსაზღვრა ქალებში ენდომეტრიოზით და ამ მონაცემების ჯანმრთელი ქალების მაჩვენებლებთან შედარება.
- 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის, კალციტრიოლის, საერთო და იონიზირებული კალციუმის დონის კორელაციის დადგენა ენდომეტრიოზის ხარისხთან, ფენოტიპთან, ენდომეტრიოზის ზომასთან, მენსტრუალური ციკლის ხასიათთან, დისმენორეასა და დისპარეუნიასთან.
- 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის, კალციტრიოლის, საერთო და იონიზირებული კალციუმის დონის ცვლილებების დადგენა, ენდომეტრიოზის ქირურგიული მკურნალობის წინ და შემდგომ მიღებული მონაცემების შედარებითი ანალიზის საფუძველზე.

## ნაშრომის მეცნიერული სიახლე

- პირველად ჩვენი კვლევით დადგინდა, რომ ფერტილურ ქალებში ენდომეტრიოზით სარწმუნოდ დაბალია 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის დონე, ხოლო კალციტრიოლის და საერთო კალციუმის კონცენტრაცია სარწმუნოდ მომატებულია ჯანმრთელ ქალებთან შედარებით.
- პირველად ქალებში ენდომეტრიოზით გამოვლინდა ჰიპერკალცემია.
- პირველად დადგინდა, რომ 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის, კალციტრიოლის და საერთო კალციუმის დონე სისხლში სარწმუნო ცვლილებებს განიცდის ენდომეტრიოზული ქსოვილის მოცილების შემდგომ და ყველა მაჩვენებელი უახლოვდება ნორმას, რაც მიუთითებს რომ D ვიტამინის განსხვავებული მეტაბოლიზმი ენდომეტრიოზის შედეგია და მისი არა განვითარების რისკ-ფაქტორი
- პირველად ჩვენი კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ ენდომეტრიოზის დროს კალციტრიოლის 25-ჰიდროქსივიტამინი D-სგან ექსტარარენულად ჭარბი წარმოქმნა გავლენას ახდენს სისტემურ ცირკულაციაში D ვიტამინის მეტაბოლიტებისა და კალციუმის ფრაქციების კონცენტრაციაზე.

## ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება

- პრაქტიკული თვალსაზრისით, ქალებში ენდომეტრიოზით მნიშვნელოვანია 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის და კალციუმის ფრაქციების განსაზღვრა, რათა დროულად მოხდეს ჰიპერკალცემიის დიაგნოსტიკა და თანმხლები სიმპტომებისა და გართულებების მონიტორინგი.
- ქალებში ენდომეტრიოზით D ვიტამინის ანალოგებით მკურნალობის

სტანდარტული სქემით ინიციაციის შემთხვევაში, მნიშვნელოვანია ჰიპერკალცემიის რისკის გათვალისწინება, D ვიტამინის დაბალი დოზით ტიტრაცია და კალციუმის დონის მონიტორინგი.

## დასაცავად გამოტანილი დებულებები

1. ქალებს ენდომეტრიოზით აქვთ სარწმუნოდ დაბალი 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის და მაღალი კალციტრიოლის და კალციუმის დონე სისხლში, ჯანმრთელ ქალებთან შედარებით.
2. ენდომეტრიოზის მძიმე ფორმების შემთხვევაში, 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის დონე სარწმუნოდ დაბალია მსუბუქ ფორმებთან შედარებით.
3. ენდომეტრიოზის დროს დისმენორეის ინტენსივობა დაკავშირებულია 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის დონესთან.
4. ენდომეტრიოზი ასოცირებულია მძიმე 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის დეფიციტთან.
5. ენდომეტრიოზული ქსოვილის ქირურგიული დესტრუქციის და/ან ამოკვეთის შემდგომ, 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის დონე სარწმუნოდ იმატებს, ხოლო კალციტრიოლისა და საერთო კალციუმის კონცენტრაცია სარწმუნოდ მცირება პრეოპერაციულ მაჩვენებელთან შედარებით და უახლოვდება რეფერენტულ ნორმას.

## II ლიტერატურის მიმოხილვა

### D ვიტამინი ისტორიულ ჭრილში

საუკუნეების განმავლობაში D ვიტამინის დეფიციტის მქონე ბავშვები ავადდებოდნენ რაქიტით. 1822 წელს სნიადეცკიმ აღმოაჩინა კავშირი მზის ზემოქმედებასა და რაქიტს შორის (Mozzowski 1939). 1900-იანი წლების დასაწყისში ჰულდშინსკიმ დაიწყო რაქიტის მქონე ბავშვების მკურნალობა ულტრაიისფერი გამოსხივების დახმარებით. მეცნიერებმა ასევე შენიშნეს, რომ ვირთევზას ღვიძლის ზეთი დადებით ზეგავლენას ახდენდა რაქიტით გამოწვეულ ჩონჩხის დეფორმაციებზე. შესაბამისად მე-19 საუკუნის დასაწყისიდან უკვე არსებობდა ჰიპოთეზა ანტირაქიტული ფაქტორის შესახებ (Wheeler et al. 2019). მას შემდეგ, რაც მე-20 საუკუნეში რამდენიმე ერთმანეთისგან დამოუკიდებელმა მკვლევართა ჯგუფმა D ვიტამინი აღმოაჩინა ერთი საუკუნე გავიდა. განსაკუთრებული წვლილი D ვიტამინის, როგორც ანტი-რაქიტული ფაქტორის იდენტიფიცირებაში მიუძღვით ამერიკელ ბიოქიმიკოსს Elmer Verner McCollum-ს, ბრიტანელ ბიოქიმიკოსსა და ნუტრიციოლოგ Sir Edward Mellanby-სა და გერმანელ ქიმიკოსს Adolf Otto Reinhold Windaus-ს, რომელმაც ნობელის პრემია მოიპოვა ქიმიის დარგში, სწორედ სტეროლებსა და ვიტამინებს შორის კავშირის დადგენისათვის (DeLuca 2014; Wolf 2004). 1971 წელს Norman -მა გამოთქვა მოსაზრება რომ კალციტრიოლი აკმაყოფილებდა განსაზღვრება - ჰორმონის კრიტერიუმებს და აუცილებელი იყო მისი სტეროიდულ ჰორმონად კლასიფიცირება. მხოლოდ მრავალი წლის შემდეგ 1997 წელს სამეცნიერო საზოგადოება შეთანხმდა D ვიტამინისთვის ჰორმონის სტატუსის მინიჭებაზე (Monastra et al. 2018a)(Haussler and Norman 1969; Norman et al. 1971).

XXI საუკუნეში გაფართოვდა თვალსაწიერი D ვიტამინის მოქმედების არეალის შესახებ და კლასიკური - კალციუმის და ფოსფორის მარეგულირებელი როლის გარდა, მისი არაკლასიკური ფუნქციებიც გახდა ცნობილი, რაც ცდება მინერალების ჰომეოსტაზს და გულისხმობს უჯრედების გამრავლებასა და დიფერენციაციაში, ჰორმონების სეკრეციასა

და იმუნური ფუნქციის რეგულირებაში მონაწილეობას. D ვიტამინის აქტიურ ფორმა - კალციტრიოლს -  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  აქვს ანტიპროლიფერაციული, იმუნოსუპრესიული და ანთების საწინააღმდეგო მოქმედება. D ვიტამინის დეფიციტი დაკავშირებულია მრავალ ქრონიკულ აუტოიმუნურ, ანთებით დაავადებასთან, როგორცაა რევმატოიდული ართრიტი, გაფანტული სკლეროზი, აუტოიმუნური თირეოიდიტი და მრავალი სხვა (Calcium et al. 2011c; Cesari et al. 2010)(Bikle 2021a).

ჯერ კიდევ 1889 წელს D ვიტამინის დეფიციტსა და უნაყოფობას შორის პირველ კავშირზე მოხდა დაკვირვება. იმ პერიოდში რაქიტი საკმაოდ გავრცელებული იყო და მცირე მენჯის დეფორმაციას იწვევდა. მშობიარობა ხშირ შემთხვევაში ფატალურად სრულდებოდა, რის გამოც ქირურგმა მერდოკ კამერონმა აქტიურად დაიწყო საკეისრო კვეთის ჩატარება სასიცოცხლო ჩვენებით (Michael F. Holick 2010). დღეის მონაცემებით D ვიტამინსა და რეპროდუქციულ ფუნქციებს შორის გაცილებით სიღრმისეული კავშირია, ვიდრე ეს ქალებში რაქიტის დიაგნოზით და მენჯის დისპლაზიით გამოწვეული მექანიკური ბარიერი და სამშობიარო გართულებებია. D ვიტამინი მონაწილეობს თითქმის ყველა ფიზიოლოგიურ პროცესში, რომელიც მიმდინარეობს ორივე სქესის რეპროდუქციულ სისტემაში (Grundmann and von Versen-Höynck 2011).

## D ვიტამინის დეფიციტი

დღეისათვის D ვიტამინის დეფიციტი გლობალური ჯანდაცვის პრობლემაა. ამის მიუხედავად, მრავალ ქვეყანაში ზუსტი მონაცემები D ვიტამინის პოპულაციური დონის შესახებ არ არის ხელმისაწვდომი. მედიცინის ინსტიტუტის (IOM) მიერ D ვიტამინის დეფიციტი განსაზღვრულია როგორც 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის (25OHD) დონე  $<20$  ნგ/მლ-ზე, უკმარისობად მიჩნეულია - 21-29 ნგ/მლ, ხოლო ნორმად 30-100ნგ/მლ. აშშ-ს, კანადისა და ევროპის 50 წელს გადაცილებული მოსახლეობის 20-100%-ს აღენიშნება D ვიტამინის დეფიციტი. ბავშვები, მოზარდები, ახალგაზრდა და საშუალო ასაკის ადამიანები D ვიტამინის დეფიციტის და უკმარისობის თანაბრად მაღალი რისკის ქვეშ არიან მთელს მსოფლიოში. D ვიტამინის დეფიციტი ხშირია ავსტრალიაში, აზიაში,

აფრიკასა და სამხრეთ ამერიკაში. შეერთებულ შტატებში დეფიციტის გავრცელება სხვადასხვა ასაკობრივ და რასობრივ ჯგუფებში საშუალოდ 40-50%-ია (Holick et al. 2011a) (Roth et al. 2018). ევროპაში, პოპულაციურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ბავშვებისა და მოზრდილების დაახლოებით 40%-ს აქვს D ვიტამინის დაბალი მაჩვენებელი (Demay et al. 2024a). საქართველოში D ვიტამინის დეფიციტის სტატისტიკურ მონაცემებზე მხოლოდ ვარაუდი შეგვიძლია. ზოგად პოპულაციური კვლევა არ ჩატარებულა. გარკვეული მონაცემი გვაქვს მხოლოდ ბავშვებში D ვიტამინის სტატუსთან დაკავშირებით. აშშ-ის დაავადებათა კონტროლისა და პრევენციის ცენტრებისა და საქართველოს დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრის ერთობლივი პროექტის ფარგლებში მოხდა მიკრონუტრიენტთა დეფიციტის შესახებ არსებული სიტუაციის შესწავლა. ზედამხედველობა მიმდინარეობდა საქართველოს 4 რეგიონში: თბილისი, კახეთი, აჭარა და სამეგრელო. 12 – 23 თვის ბავშვებში გამოვლენილი შედეგების მიხედვით ვიტამინი D-ს დეფიციტი დაფიქსირდა ბავშვების მხოლოდ 20%-ში. კალციუმის დეფიციტის გავრცელება კი ამ ასაკობრივ ჯგუფში 10,2% აღმოჩნდა ("NCDC.Ge," n.d.). მსგავსი მონაცემების საფუძველი ბავშვებში D ვიტამინით მასობრივი უზრუნველყოფა უნდა იყოს. ამის ვარაუდის საფუძველს ისიც ამყარებს, რომ კვლევა ჩატარდა არა ახალშობილებში, როდესაც ბავშვი ჯერ კიდევ არ არის უზრუნველყოფილი D ვიტამინის დანამატით და მხოლოდ დედის სისხლში D ვიტამინის კონცენტრაციაზეა დამოკიდებული, არამედ 1-2 წლის ასაკში, როდესაც პედიატრების უმეტესობა დანამატების გამოყენებას უწევს რეკომენდაციას. შესაბამისად ეს კვლევა ვერ ასახავს პოსტნატალურ და ორსულობის პერიოდში დედის და ნაყოფის სისხლში D ვიტამინის კონცენტრაციის რეალურ სურათს.

D ვიტამინის სტატუსის შესაფასებლად საუკეთესო მარკერად ითვლება 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის (25OHD) კონცენტრაციის განსაზღვრა სისხლში. აღნიშნული ლაბორატორიული კვლევა მოიცავს 25OHD2-ის და 25OHD3-ის საერთო მაჩვენებელს. მრავალი სამეცნიერო საზოგადოება რეკომენდაციას უწევს სისხლში 25OHD განსაზღვრას, რადგან 25OHD - D ვიტამინის დომინანტური მეტაბოლიტია სისხლში. მას ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდი აქვს-საშუალოდ 2-3 კვირა და აქედან

გამომდინარე, შრატში მისი დონე სტაბილურია. გარდა ამისა 25OHD სარწმუნო კავშირს ავლენს ბიოქიმიურ, ფუნქციურ და კლინიკურ ინდექსებთან, როგორცაა პარათირეოიდული ჰორმონი (PTH), ნერვ-კუნთოვანი ფუნქცია, ძვლის მინერალური სიმკვრივე (BMD) და მოტეხილობის რისკი. თუმცა მრავალი კვლევა ცხადყოფს, რომ ასოციაციები არც ისეთი სარწმუნო და თანმიმდევრულია როგორც აქამდე ვარაუდობდნენ. მაგალითად აფროამერიკელებს 25OHD-ს უფრო დაბალი კონცენტრაცია აქვთ თეთრკანიანებთან შედარებით, ამასთან პარადოქსულად ნაკლები ოსტეოპოროზული მოტეხილობის სიხშირე. ასევე რთულად აიხსნება 25OHD-ის დეფიციტის მქონე პირებში ხშირად ნორმალური PTH-ის მაჩვენებელი. ჩნდება კითხვა არის თუ არა 25OHD ნამდვილად D ვიტამინის სტატუსის საუკეთესო მარკერი. იზრდება მტკიცებულებების რიცხვი იმის შესახებ რომ ეს ტესტი არასაკმარისია მდგომარეობის შესაფასებლად და უახლესი კვლევები მიმართულია ახალი მარკერის გამოვლენისაკენ, მათ შორისაა 1,25(OH)<sub>2</sub>D, 24,25OH<sub>2</sub>D, DBP, თავისუფალი 25OHD (D ვიტამინის შემაკავშირებელ პროტეინთან (DBP) დაუკავშირებელი 25OHD), ვიტამინის მეტაბოლიტების თანაფარდობა (VMR) (ფარდობა 25OHD და 24,25-დიჰიდროქსი ვიტამინ D-ს შორის) და სხვა. მიუხედავად იმისა, რომ ახალმა ბიომარკერებმა გააფართოვეს ჩვენი ცოდნა D ვიტამინის მეტაბოლიზმის შესახებ, მათ გაზომვასა და შედეგების ინტერპრეტაციასთან დაკავშირებული მთელი რიგი საკითხები ხელს უშლის მათ ყოველდღიურ პრაქტიკაში გამოყენებას (Herrmann et al. 2017) (Sempos et al. 2018).

მსჯელობა იმაზე, თუ რა არის 25OHD-ის სამიზნე მაჩვენებელი არ წყდება. ცნობილია რომ, 1- $\alpha$ -ჰიდროქსილაზას მაქსიმალური აქტივობა ანუ ფერმენტის Km მიიღწევა იმ პირობებში, როდესაც 25OHD-ის კონცენტრაცია სისხლში 40ნგ/მლ-თან ახლოსაა. შესაბამისად 25OHD-ს სამიზნე მაჩვენებლად, რომელიც დააკმაყოფილებდა VDR რეცეპტორების მოთხოვნას ითვლება 30-50ნგ/მლ, თუმცა ქსოვილსპეციფიკური მინიმალური ეფექტური კონცენტრაცია შეიძლება განსხვავდებოდეს. ზოგი მკვლევარის აზრით ძვლოვანი სისტემის დაავადებებისათვის 25OHD-ის მინიმალური ეფექტური კონცენტრაცია გაცილებით ნაკლებია. მაგალითად რაქიტის პრევენციისთვის 10 ნგ/მლ საკმარისად ითვლება, ოსტეოპოროზული მოტეხილობების პროფილაქტიკისთვის -20

ნგ/მლ, ხოლო ნაადრევი სიკვდილობის თავიდან ასაცილებლად - 30 ნგ/მლ. სხვა დაავადებების შემთხვევაში 25OHD-ის უფრო მაღალ კონცენტრაციას ვარაუდობენ ოპტიმალურად. შაქრიანი დიაბეტისა და კარდიოვასკულარულ დაავადების დროს სამიზნე მაჩვენებელია - 32 ნგ/მლ; ხოლო მაგალითად ონკოლოგიური დაავადებების შემთხვევაში - 40 ნგ/მლ. (Pludowski et al. 2018a)

მოწოდებული ნორმები 25OHD-ს შესახებ განსხვავებულია. რეკომენდაციები D ვიტამინის ნორმალური დონის შესახებ ბოლო წლებში რამდენჯერმე შეიცვალა. 2010 წელს მედიცინის ინსტიტუტის (IOM) მიერ სისხლში 25OHD-ს დეფიციტად, უკმარისობად და ნორმალურ რაოდენობად განისაზღვრა შესაბამისად <12 ნგ/მლ, 12– 20 ნგ/მლ და 20–30 ნგ/მლ. (Cesareo et al. 2018a; Calcium et al. 2011a) ძვლოვანი სისტემის ჯანმრთელობისთვის D ვიტამინის რეკომენდებულ დღიურ დოზად მიჩნეულ იქნა 1- 70 წლამდე- 600 სე , ხოლო >71 წ ასაკში- 800 სე/დღეში, რაც საკმარისად ჩაითვალა პოპულაციის 97.5%-ის მოთხოვნილების დასაკმაყოფილებლად და 25OHD-ის 20ნგ/მლ-ზე მაღალი დონის შესანარჩუნებლად (Ross et al. 2011). 2011 წელს აშშ-ის ენდოკრინულმა საზოგადოებამ (Endocrine Society) სხვა სამეცნიერო საზოგადოებებთან ერთად აწია D ვიტამინის ზემოაღნიშნული საზღვრები და დაადგინა <20 ნგ/მლ, 20-30 ნგ/მლ და 30-100 ნგ/მლ, შესაბამისად როგორც დეფიციტის, უკმარისობის და ნორმალური დონის მაჩვენებლები. (Holick et al. 2011a). აღნიშნული ეფუძნებოდა კვლევებს, რომელთა მიხედვითაც სისხლში 25OHD-ის მხოლოდ 30ნგ/მლ(75 ნმოლ/ლ)-ზე მაღალი მაჩვენებლის შემთხვევაში მიიღწეოდა ნაწლავებში კალციუმის აბსორბციის გაზრდა და PTH-ი დონის დაქვეითება (Martens et al. 2020; Cesareo et al. 2018b). ასევე 25OHD დონე >30ნგ/მლ მეტი სარგებლის მომტანად ჩაითვალა ძვლის მინერალური სიმკვრივის გასაუმჯობესებლად, კბილების სიჯანსაღისთვის, უეცარი დაცემის, მოტეხილობის, ჰიპერტენზიის რისკის შესამცირებლად და სიმსივნის პრევენციისთვისაც კი. (Bischoff-Ferrari 2008).

2024 წელს მიდგომა კვლავ შეიცვალა. Endocrine society-ს უახლესი გზამკვლევი „Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline“ (Demay et al. 2024b) გარკვეულ წინააღმდეგობაშია წიამორბედ 2011 წლის გზამკვლევთან

“Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline“ (Holick et al. 2011a), რომელიც კლინიკისტებს აწვდიდა რეკომენდაციებს D ვიტამინის დეფიციტის მქონე პაციენტების შეფასებასა და მკურნალობაზე. ახალი გზამკვლევი უგულვებელყოფს ასოციაციურ კვლევებს D ვიტამინსა და სხვადასხვა დაავადებებს შორის, როგორცაა კუნთოვანი, მეტაბოლური, გულ-სისხლძარღვთა, ავთვისებიანი, აუტოიმუნური და ინფექციური დაავადებები. ამასთან აღიარებს რომ ობსერვაციულმა კვლევებმა აჩვენა 25OHD-ის სამიზნე კონცენტრაცია მინიმუმ 30-40ნგ/მლ არამვლოვანი სარგებელის მისაღებად - როგორც ეს რეკომენდებულია 2011 წლის გზამკვლევით, თუმცა აცხადებს რომ D ვიტამინის ფართო გამოყენებამ დანამატის სახით და 25OHD-ის ლაბორატორიული ტესტირების გაზრდამ ზოგად პოპულაციაში სხვადასხვა დაავადებებთან მიმართებით გაზრდილი სარგებელი ვერ დაადასტურა. უახლესი რეკომენდაციით ლაბორატორიული კვლევის გარეშე D ვიტამინის დანამატის მიღება მოწოდებულია გარკვეული რისკ-ჯგუფებისთვის, რომლებთანაც სარგებელი დადასტურდა. ესენია 1-დან 18 წლამდე ასაკის ბავშვები და მოზარდები, 75 წელზე უფროსი ასაკის ადამიანები, ორსულები და პრედიამეტის მქონე პირები. ორსულებში მოწოდებულია D ვიტამინის ემპირიული მიღება პრეეკლამსიის, საშვილოსნოსშიდა სიკვდილიანობის, ნაადრევი მშობიარობის და ახალშობილთა სიკვდილიანობის რისკის შემცირების შესაძლებლობის გამო. თუმცა D ვიტამინის ემპირიული დანამატების ოპტიმალური დოზები გაურკვეველი რჩება ზემოაღნიშნული პოპულაციებისთვის. დანარჩენმა მოზრდილებმა უნდა დაიცვან IOM-ის მიერ დადგენილი რეკომენდებული დღიური დოზა 600სე (15მკგ) დღეში. ვერ იქნა ნაპოვნი კლინიკური კვლევითი მტკიცებულება, რომელიც მხარს დაუჭერდა 25OHD-ის რუტინულ სკრინინგს ზოგად პოპულაციაში და განსაზღვრავდა 25OHD-ის ოპტიმალურ სამიზნე დონეს, რომელიც საჭიროა D ვიტამინთან ასოცირებული დაავადებების პრევენციისთვის. შესაბამისად უახლესი რეკომენდაცია 25OHD-ს რუტინულ ტესტირებას და დეფიციტის აღმოფხვრას აღარ ემხრობა. ასევე ენდოკრინული საზოგადოება აღარ ამტკიცებს 25OHD-ის სპეციფიკურ დონეებს D ვიტამინის საკმარისობის, უკმარისობისა და დეფიციტის დასადგენად და საჭიროდ მიიჩნევს

## D ვიტამინის მეტაბოლიზმი

D ვიტამინი ერთ-ერთი უძველესი ჰორმონია, რომელმაც მნიშვნელოვანი როლი შეასრულა ხერხემლიანების ევოლუციაში. კალციუმით მდიდარი გარემოდან-წყლიდან ხმელეთზე ამფიბიის ამოსვლამ გააჩინა ორგანიზმში კალციუმის დეპოს შექმნის და მისი კონტროლის საჭიროება. კალციუმი და ფოსფორი ჩალაგებულია კოლაგენის მატრიქსში კალციუმის ჰიდროქსიაპატიტის სახით და უზრუნველყოფს ძვლების სიმტკიცეს. ამ გზით ხერხემლიანებში მიღწეულ იქნა სტრუქტურული ერთიანობა. ამ მინერალების რეგულაციის როლი თავის თავზე აიღეს D ვიტამინმა და პარათჰორმონმა. D ვიტამინის აქტიური ფორმა - კალციტრიოლი ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ) არეგულირებს კალციუმის და ფოსფორის ცვლას და ჩონჩხის ნორმალურ მინერალიზაციას. (Pludowski et al. 2018b; Carlberg 2022)(Wesley Pike and Meyer 2020) D ვიტამინი (კალციფეროლი) ცხიმში ხსნადი ვიტამინია და წარმოადგენს ჰორმონი კალციტრიოლის ( $1,25$ -დიჰიდროქსიქოლეკალციფეროლი- $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ) პრეკურსორს. D ვიტამინი არსებობს რამდენიმე ნაერთის სახით. ისინი სტეროლების ჯგუფია. არჩევენ 2 ფორმას - ვიტამინ D2 - ერგოკალციფეროლი, რომლის პროვიტამინი-ერგოსტეროლი მხოლოდ მცენარეებში გვხვდება და ვიტამინი D3 -ქოლეკალციფეროლი რომლის პრეკურსორი 7-დეჰიდროქოლესტეროლი ცხოველურ ორგანიზმში სინთეზირდება ქოლესტეროლისგან. D2 და D3 ერთმანეთისაგან ქიმიურად განსხვავდება მხოლოდ მე-17 ნახშირბადატომთან არსებული გვერდითი ჯაჭვით. D3 უფრო მაღალი ბიოლოგიური აქტივობით ხასიათდება D2 თან შედარებით, თუმცა საერთო ჯამში, ორივე არააქტიურ ფორმად ითვლება (Houghton and Vieth 2006). ერგოსტეროლი ერთატომიანი უჯერი ციკლური სპირტია, რომელშიც ულტრაიისფერი სხივების ზეგავლენით იხლიჩება B ბირთვი და ერგოკალციფეროლი D2 წარმოიქმნება. ანალოგიურად მიიღება ქოლეკალციფეროლი ენდოგენური პრეკურსორი 7-დეჰიდროქოლესტეროლისაგან ადამიანის დერმასა და

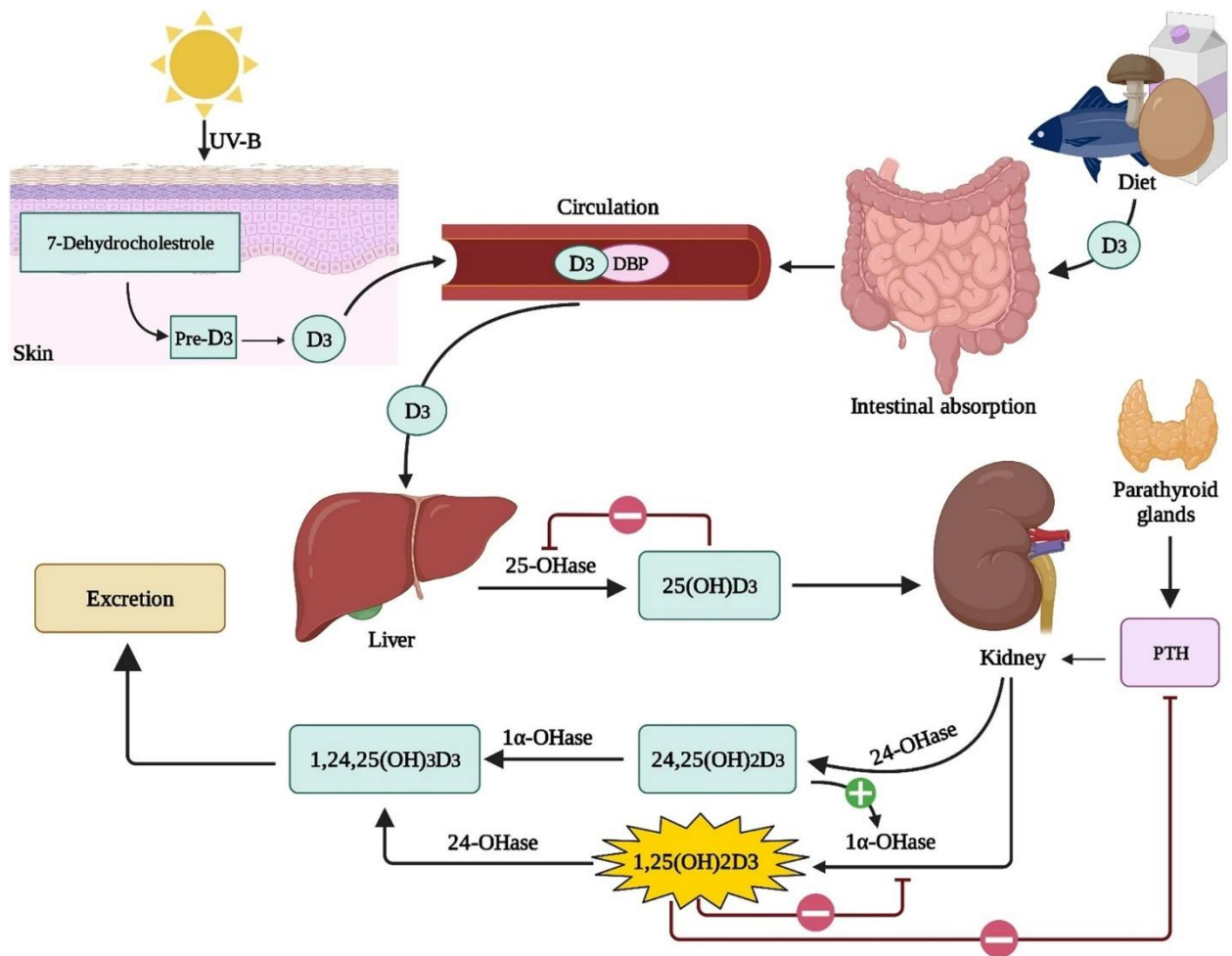
ეპიდერმისში UVB სხივებთან კონტაქტისას (Bikle 2021b)(ა.ბოლქვაძე 1999). 7-დეჰიდროქოლესტეროლი შთანთქავს მზის ულტრაიისფერ (UVB) სხივებს, რომელთა ტალღის სიგრძე 290-315 ნმ-ია. აღნიშნული პროცესი იწვევს ორმაგი ბმების აქტივაციას და 7-დეჰიდროქოლესტეროლის გარდაქმნას სეკოსტეროიდ - პრევიტამინ D3-ად, რომელიც შემდგომ კანშივე გარდაიქმნება ვიტამინ D3-ქოლექკალციფეროლად. ვიტამინი D3 პლაზმური მემბრანის გავლით ხვდება ექსტრაცელულურ სითხეში და შემდეგ დერმის კაპილარებში, სადაც უკავშირდება D ვიტამინის შემაკავშირებელ ცილა-გადამტან DBP-ს (D vitamin binding protein), რომლის დახმარებითაც პორტული სისტემის გავლით ტრანსპორტირდება ღვიძლში("Sunlight and Vitamin D: A Global Perspective for Health - PMC," n.d.). ალიმენტური სახით მიღებული D2 ან D3 ვიტამინი შეიწოვება წვრილი ნაწლავიდან ქილომიკრონების შემადგენლობაში, საიდანაც გადადის ჯერ ლიმფურ სისტემაში, შემდეგ კი ვენურ სისხლში და ენდოგენური D3 ის მსგავსად მიიტანება ღვიძლში. წვრილი ნაწლავიდან D ვიტამინის შეწოვაზე გავლენას ახდენს ნაწლავის სანათურში ცხიმის თანაარსებობა, ნაღვლის მჟავები და პანკრეასული ლიპაზა (Calcium et al. 2011b). როგორც ეგზოგენური D3/D2, ისე ენდოგენური D3 ადამიანის ორგანიზმში საჭიროებს აქტივაციას. ამისთვის საჭიროა მოხდეს 2 ჰიდროქსილირების რეაქცია, რასაც სპეციფიკური ფერმენტები უზრუნველყოფს. პირველი ჰიდროქსილირება ხდება ღვიძლში, სადაც D2/D3 ვიტამინი DBP (D vitamin binding protein)-სთან შეკავშირებული სახით მიიტანება. ფერმენტი 25-ჰიდროქსილაზა (CYP2R1), რომელიც ღვიძლის უჯრედების ენდოპლაზმურ რეტიკულუმშია ლოკალიზებული, D3-ის 25-ე მდგომარეობაში ჰიდროქსილირების რეაქციას აკატალიზებს და შედეგად წარმოიქმნება 25-ჰიდროქსი-D3 ვიტამინი, (25-ჰიდროქსიქოლექკალციფეროლი, 25OHD3, კალციდიოლი, კალციფედიოლი), D2-ის ჰიდროქსილირების შედეგად კი 25-ჰიდროქსიერგოკალციფეროლი (ერკალციდიოლი, 25OHD2) მიიღება. ღვიძლიდან 25-ჰიდროქსი D ვიტამინის ორივე ფორმა გადადის სისხლში, სადაც კვლავ უკავშირდება გადამტან ცილა-DBP-ს. სისხლში განსაზღვრული 25OHD-ის დონე უმეტესწილად ასახავს ორივე ფრაქციას - 25OHD2-სა და 25OHD3-ს ერთად. ჯანმრთელ ადამიანში მხოლოდ 25OHD-ის 0,03% -ია თავისუფლად მოცირკულირე, დანარჩენი 85%

შეკავშირებულია DBP-სთან, ხოლო 15% ალბუმინთან. (Brunetti et al. 2019; Mendel 1989) 25OHD პლაზმაში D ვიტამინის დომინანტური ფორმაა და ვიტამინის მთავარი მარაგი. 25OHD-ს გარდაქმნა უფრო აქტიურ ფორმად ხდება თირკმელში, სადაც ის აღწევს DBP - თან შეკავშირებული სახით. DBP-თან კომპლექსში არსებული 25OHD ვიტამინის ფილტრაცია ხდება თირკმლის გლომერულაში, რეაბსორბცია კი პროქსიმალურ მილაკში-ენდოციტური რეცეპტორი მეგალინ/კუბილინის საშუალებით. სწორედ თირკმლის პროქსიმალური მილაკის ეპითელურ უჯრედში ხდება 25OHD ვიტამინის გააქტიურება - DBP დეგრადირდება, ხოლო 25OHD განიცდის ჰიდროქსილირებას ფერმენტ 1- $\alpha$ -ჰიდროქსილაზას (CYP27B1) საშუალებით და გარდაიქმნება კალციტრიოლად-1,25(OH)<sub>2</sub>D ვიტამინად (Nykjaer et al. 1999). ქსოვილებს, რომლებიც გამოიმუშავენ მეგალინ/კუბილინის კომპლექსს, მაგალითად თირკმელს, ფარისებრახლო ჯირკვლებსა და პლაცენტას, აქვთ უნარი 25OHD უჯრედში შეიტანონ გადამტან ცილა DBP-თან შეკავშირებულ მდგომარეობაში, თუმცა „თავისუფალი ჰორმონების ჰიპოთეზის“ ( Free hormone hypothesis) თანახმად, ჰორმონის თავისუფალ ფორმასაც შეუძლია სამიზნე უჯრედში შეღწევა და სხვა ქსოვილებს 25OHD-ის მხოლოდ თავისუფალი ფორმით მიღების უნარი შესწევთ.(Brunetti et al. 2019) (“Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action - PubMed,” n.d.) მეგალინი მულტისუბსტრატული რეცეპტორია და მისი მრავალ ქსოვილში არსებობა, არ არის ყოველთვის D ვიტამინთან კავშირში. შესაძლოა, რომ ბევრ მეგალინ-მაპროდუცირებელ უჯრედშიც კი D ვიტამინის მეტაბოლიტების მიწოდება ალტერნატიული გზებით ხდებოდეს, მაგალითად პასიური დიფუზიით.(Bouillon et al. 2020).(Bikle 2021c)(Calcium et al., 2011b)(SHARON RADY ROLFES 2021)(“Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action - PubMed,” n.d.) ხაზგასასმელია, რომ კალციტრიოლი არის ექსკლუზიურად კალციფედიოლის (25OHD<sub>3</sub>) ჰიდროქსილირების პროდუქტი, რომელიც მიღებულია ქოლეკალციფეროლისგან (ვიტამინი D<sub>3</sub>), და არა ერგოკალციფეროლისგან (ვიტამინი D<sub>2</sub>) მიღებული ერკალციდიოლის-25OHD<sub>2</sub> გარდაქმნის პროდუქტი. ერგოკალციფეროლის აქტიურ ფორმას ეწოდება 1 $\alpha$ ,25-დიჰიდროქსიერგოკალციფეროლი (ერკალციტრიოლი). თუმცა, 1,25-

დიჰიდროქსივიტამინ D/(1,25(OH)<sub>2</sub>D) და ტერმინი კალციტრიოლი ხშირად გამოიყენება D ვიტამინის ორივე ფრაქციის აქტიური ფორმის აღსანიშნავად. რეალურად ორივე უკავშირდება D ვიტამინის რეცეპტორს -VDR და ახორციელებს ბიოლოგიურ ეფექტებს, სავარაუდოდ მნიშვნელოვანი სხვაობის გარეშე (“Nomenclature of Vitamin D” 1982; Cantorna et al. 2015; Mazzaferro et al. 2014).

სურ.1.

D ვიტამინის მეტაბოლური გზა



როგორც უკვე აღვნიშნეთ, კლასიკურად D ვიტამინის საბოლოო გააქტიურება ხდება თირკმელში, თუმცა აღმოჩნდა რომ ფერმენტი 1α-ჰიდროქსილაზა (CYP27B1) თავის აქტივობას ექსტრარენულად სხვა ქსოვილებშიც ავლენს.

1971 წელს Fraser-მა და Kodicek-მა პირველად დაადგინეს რომ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -ის სინთეზი თირკმელში ხორციელდება და თირკმელი კალციტრიოლის ერთადერთ წყაროდ იქნა მიჩნეული. შემდგომ აღმოჩნდა, რომ თირკმლის არმქონე ორსულ ვირთაგვებს სისხლში კალციტრიოლის გარკვეული დონე ესაზღვრებათ. ასევე კალციტრიოლის დონის მატება გამოვლინდა თირკმლის ქრონიკული დაავადების (CKD) მქონე ორსული ქალების სისხლში, რაც კალციტრიოლის პლაცენტისმიერი პროდუქციით უნდა ყოფილიყო განაპირობებული. ამას მოჰყვა თირკმლის არ მქონე ადამიანების სისხლში კალციტრიოლზე დაკვირვება და დადგინდა, რომ თირკმლის არ არსებობის მიუხედავად, ადამიანის ორგანიზმს შესწევს უნარი D ვიტამინის გარკვეული რაოდენობის გააქტივებისა. მეტიც, ამ პაციენტებში ეგზოგენური ქოლეკალციფეროლის დანამატის სახით მიცემამ კალციტრიოლის დონე გაზარდა, რაც ცალსახად მიუთითებს არამხოლოდ კალციტრიოლის ექსტრარენული პროდუქციის შესაძლებლობაზე, არამედ მის სისტემურ ცირკულაციაში გადასვლის უნარზე ექსტრარენული პროდუქციის საიტებიდან. ბოლო წლებში ჩატარებული მრავალი კვლევა ადასტურებს, რომ ფერმენტი  $1\alpha$ -ჰიდროქსილაზა (CYP27B1) სინთეზირდება და თავის მოქმედებას ახორციელებს ექსტრარენულ ქსოვილებსა და უჯრედებში. მათ მოიხსენიებენ როგორც „nonrenal tissues and cells“ (NRTC). ამ ქსოვილებისა და ორგანოების ჩამონათვალი ნელნელა იზრდება. ესენია ფილტვის ალვეოლური მაკროფაგები, ძვალი, მელანოციტები და ეპიდერმული კერატინოციტები, ფარისებრახლო ჯირკვლები, ლიმფური ჯირკვლები, მსხვილი ნაწლავში, პანკრეასი, თირკმელზედა ჯირკვალი, თავის ტვინი, პლაცენტა, ენდომეტრიუმი, მიომეტრიუმი, საკვერცხე და ა.შ.  $1\alpha$ -ჰიდროქსილაზა (CYP27B1) თავის აქტივობას ავლენს, როგორც ჯანმრთელ ისე დაავადებულ ქსოვილებში. (Zehnder et al. 2001; Hewison et al. 2000; S. Becker et al. 2007a; Viganò et al. 2006a) (Le Henaff and Partridge 2020) აღნიშნული ფერმენტი-CYP27B1 თირკმელსა და სხვა ქსოვილებში იდენტურია, მაგრამ მისი აქტივობის რეგულაცია თირკმელსა და NRTC-ში განსხვავდება. ვარაუდობენ რომ კლასიკური გზით თირკმლის მიერ პროდუცირებული კალციტრიოლი მინერალების რეგულაციას ახორციელებს, ლოკალურად NRTC-ში წარმოებული კალციტრიოლი კი სხვა არაკალცემიურ ბიოლოგიური აქტივობებს.

(Bouillon and Bikle 2019)(Wesley Pike and Meyer 2020) ნებისმიერ შემთხვევაში, თავისი ფუნქციის განხორციელებისთვის კალციტრიოლი უკავშირდება უჯრედშიდა ცილოვან რეცეპტორებს - VDR (D ვიტამინის შემაკავშირებელი რეცეპტორი), რომელიც ბირთვული ჰორმონების რეცეპტორულ ოჯახს მიეკუთვნება. თავის მხრივ ჰორმონ-რეცეპტორის კომპლექსი განიცდის ჰეტეროდიმერიზაციას რეტინოის მჟავას რეცეპტორთან RXR და სამიზნე უჯრედის ბირთვში არსებულ დნმ-ში სხვადასხვა გენის D ვიტამინის მოპასუხე ელემენტებს - vitamin D response element (VDRE) უკავშირდება. ამ გზით სელექტიურად ასტიმულირებს ან თრგუნავს გენების ტრანსკრიპციას. კალციტრიოლს აქვს ასევე უნარი არაგენომური სწრაფი ბიოლოგიური ეფექტები განახორციელოს მეორადი მესენჯერების საშუალებით (Olmos-Ortiz et al. 2015a). აღსანიშნავია რომ საჭიროებისამებრ D ვიტამინის მეტაბოლიტების ინაქტივაცია ხდება ფერმენტ 24-ჰიდროქსილაზას (CYP24A1) საშუალებით. 24-ჰიდროქსილაზა მიტოქონდრიული ფერმენტია და აღმოჩენილია თირკმლის მილაკებში, ხრტილში, ნაწლავებში პლაცენტაში, ენდომეტრიუმში და სხვა. მისი მოქმედებით 25OHD-დან 24,25OH<sub>2</sub>D - 24,25-დიჰიდროქსიქოლკალციფეროლი მიიღება, რომელიც D ვიტამინის მეტაბოლურად არააქტიური ფორმაა (მ.კოვიჩაშვილი 1996).

## D ვიტამინის რეგულაცია

თირკმელში კალციტრიოლის ბიოსინთეზი მკაცრად რეგულირდება. მისი კონცენტრაცია ძირითადად დამოკიდებულია 1 $\alpha$ -ჰიდროქსილაზას (CYP27B1) აქტივობაზე. 1 $\alpha$ -ჰიდროქსილაზას სინთეზი ინდუცირდება პარათირეოიდული ჰორმონით (PTH), ჰიპოკალცემიით და ჰიპოფოსფატემიით, ხოლო ჰიპერკალცემია და ჰიპერფოსფატემია მის სუპრესიას განაპირობებს. გარდა ამისა კალციტრიოლს აქვს თვითრეგულაციის უნარი და იწვევს საკუთარი ბიოსინთეზის ინჰიბირებას. ეს ხდება რამდენიმე მექანიზმით - PTH-ის ინჰიბიციის გზით, ფერმენტ 1- $\alpha$ -ჰიდროქსილაზას გენის პირდაპირი ტრანსკრიპციის რეპრესიით და ფერმენტ CYP24A1 ინდუქციით. შესაბამისად კალციტრიოლი აინჰიბირებს 25OHD-ის შემდგომ გააქტიურებას და

პარალელურად მის 24-ე მდგომარეობაში ჰიდროქსილირებას-ანუ ინაქტივაციასაც ასტიმულირებს (Bouillon and Bikle 2019). კალციტრიოლის რეგულაციაზე გავლენას ახდენს ესტროგენიც, რომელიც ასტიმულირებს მის სინთეზს სავარაუდოდ, თირკმლის PTH რეცეპტორების რეგულაციის გზით და ასევე ინსულინის მსგავსი ფაქტორი ტიპი I (IGF-I)(Breslau 1988)(Olmos-Ortiz et al. 2015a)

კალციუმი და კალციტრიოლი უარყოფითი უკუკავშირის გზით აინჰიბირებენ პარათჰორმონს (PTH). ექსტრაცელულარული კალციუმის იონი PTH-ის მთავარი რეგულატორია. დაბალი კალციუმი ასტიმულირებს PTH-ის სეკრეციას რამდენიმე წუთში, მაღალი კი აინჰიბირებს. კალციუმის ეფექტი ხორციელდება სპეციალური კალციუმ-მგრძნობიარე რეცეპტორების „calcium-sensing receptor“ (CaSR) საშუალებით, რომელიც მიეკუთვნება G-protein-coupled receptors-ის ოჯახს და პარათირეოიდული უჯრედის მემბრანაზეა განთავსებული. მაღალ კალციუმს შეიგრძნობს CaSR და აინჰიბირებს PTH სეკრეციასა და სინთეზს. კალციტრიოლს აქვს უნარი გაზარდოს CaSR-ის რაოდენობა. კალციტრიოლი პირდაპირი ზემოქმედების გზით აინჰიბირებს PTH-ის mRNA სინთეზს 5'-PTH გენის რეგიონზე ზემოქმედებით. ამასთან კალციტრიოლს აქვს უნარი PTH-ის სეკრეციის არაპირდაპირი გზით დათრგუნვისა ჰიპერკალცემიის ინდუცირებით. როდესაც კალციუმის დონე დაბალია ხდება PTH-ის სეკრეცია, რათა მოხდეს თირკმლის ფერმენტი 1- $\alpha$ -ჰიდროქსილაზას სინთეზის სტიმულირება და კალციტრიოლის კონცენტრაციის გაზრდა. თავდაპირველად ითვლებოდა, რომ კალციტრიოლის დონის მატებაზე ჰიპოკალცემია მოქმედებდა მხოლოდ PTH-ის გამოთავისუფლების სტიმულაციის გზით, თუმცა ამჟამად ცნობილია რომ კალციუმის დეფიციტი სისხლში პირდაპირი გზით ასტიმულირებს 1-  $\alpha$  -ჰიდროქსილაზას (Breslau 1988)(Young et al. 2022). PTH ასევე იწვევს CYP24A1 mRNA-ის დეგრადაციას თირკმელში ანუ აქვეითებს D ვიტამინის მეტაბოლიტების ინაქტივაციას ორგანიზმში. ამ დროს კალციტრიოლის პროდუქცია იმატებს, რასაც თან ახლავს სისხლში კალციუმის დონის აწევა. აღნიშნული პროცესი ხორციელდება ალიმენტური კალციუმის ნაწლავური აბსორბციის გაზრდის, თირკმელში რეაბსორბციის გაძლიერების და ძვლის რეზორბციის გზით. (SHARON RADY ROLFES 2021) ზოგჯერ  $Ca^{2+}$  ხელს უშლის

კალციტრიოლის მიერ PTH-ის გენის ექსპრესიის რეგულირებას. კვლევამ აჩვენა, რომ დაბალი კალციუმის შემცველი დიეტის საპასუხოდ იმატებს როგორც PTH, ისე კალციტრიოლი. ეს მიუთითებს, რომ დაბალი კალციუმის პირობებში კალციტრიოლის მიერ PTH-ის ინჰიბიცია არ ხდება. (Le Henaff and Partridge 2020)

ექსტრარენულ ქსოვილებსა და უჯრედებში (nonrenal tissues and cells (NRTC), სადაც კალციტრიოლის ლოკალური პროდუქცია ხორციელდება, ფერმენტ 1- $\alpha$ -ჰიდროქსილაზას (CYP27B1) ექსპრესიის რეგულაცია თირკმლისგან განსხვავებულია. ფერმენტი თირკმელსა და სხვა ქსოვილებში იდენტურია, თუმცა CYP27B1 თირკმელში მოდულირდება PTH-ის, კალციტრიოლის და FGF23-ის ზეგავლენით, ხოლო NRTC-ში ეს ფაქტორები კალციტრიოლის წარმოქმნაზე დიდ ზეგავლენას ვერ ახდენენ. დნმ-ის რეგიონი, რომელიც PTH-ზე FGF23-სა და კალციტრიოლზე საპასუხოდ თირკმელში ფერმენტ 1- $\alpha$ -ჰიდროქსილაზას ააქტიურებს, ექსტრარენულ ქსოვილებში მსგავს რეგულაციას ვერ ახორციელებს. ამ შემთხვევაში ანთების მედიატორები როგორებიცაა IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , ინტერფერონ- $\gamma$  წარმოადგენენ კალციტრიოლის პროდუქციის ძირითად მასტიმულირებელ ფაქტორებს. (Wesley Pike and Meyer 2020) დადგენილია რომ კერატინოციტებში კალციტრიოლის გავლენა 1- $\alpha$ -ჰიდროქსილაზაზე მინიმალურია და კალციტრიოლის აუტონჰიბიციის უნარი გამოხატული არ არის. ფილტვის ალვეოლურ მაკროფაგებში, ისევე როგორც კერატინოციტში TNF $\alpha$  და ინტერფერონი- $\gamma$  1- $\alpha$ -ჰიდროქსილაზას მთავარი მასტიმულირებელი ფაქტორებია. პერიფერიული სისხლის მონონუკლეარულ უჯრედებში (PBMC) ინტერლეიკინები - IL-1, IL-2, და IL-15 ასტიმულირებენ 1- $\alpha$ -ჰიდროქსილაზას, ხოლო IL-4 აინჰიბირებს მას. მაკროფაგებსა და მონოციტებში 1- $\alpha$ -ჰიდროქსილაზა არ სტიმულირდება PTH-ით და არ ითრგუნება კალციტრიოლით. ამ უჯრედებში 25OHD-ის ხელმისაწვდომობა არის კალციტრიოლის სინთეზის მალიმიტირებელი საფეხური. მსგავსი რეგულაციაა აღწერილი პლაცენტაშიც, სადაც ციტოკინები იწვევენ 1- $\alpha$ -ჰიდროქსილაზას გენის ინდუქციას (Olmos-Ortiz et al. 2015b).

ორსულობის შემთხვევაში და სხვადასხვა დაავადების დროს NRTC-ში ექსტრარენულმა კალციტრიოლის პროდუქციამ, შესაძლოა გავლენა იქონიოს კალციტრიოლის და

კალციუმის დონეზე სისხლში. მაგალითად სარკოიდოზის შემთხვევაში კალციტრიოლის დონე სისხლში უკონტროლოდ იზრდება და იწვევს ჰიპერკალცემიას, რაც მისი პათოლოგიურ ქსოვილში ჭარბი წარმოქმნის შედეგია. ანალოგიურად კალციტრიოლი მომატებულია პაციენტებში არა-ჰოჯკინის ლიმფომით PTH-ის მომატების გარეშე, რაც მიუთითებს ექსტრარენულ კალციტრიოლის პროდუქციაზე ხსენებული დაავადების დროს (Seymour et al. 1994). აღმოჩნდა რომ თირკმლის არ მქონე პაციენტებში D ვიტამინის არააქტიური ფორმის დანამატის სახით მიცემა ზრდის სისხლში კალციტრიოლის დონეს. ასევე ურემიის მქონე პაციენტების მაკროფაგები უფრო აქტიურად წარმოქმნიან კალციტრიოლს ვიდრე ჯანმრთელი ადამიანის. კალციტრიოლის დეფიციტი და არა ჰიპერპარათირეოიდიზმი ასტიმულირებს მაკროფაგების მიერ კალციტრიოლის წარმოქმნას ქრონიკული თირკმლის უკმარისობის (CKD) მქონე პაციენტებში (Dusso et al. 1991). ეს კვლევები ეწინააღმდეგება მოსაზრებას, რომ ექსტრარენულად სინთეზირებულ კალციტრიოლს მხოლოდ აუტოკრინულ/პარაკრინული აქტივობა აქვს და არა ენდოკრინული ფუნქცია (Bouillon and Bikle 2019). მიუხედავად იმისა რომ კალციტრიოლის ექსტრარენული პროდუქციის შესახებ ინფორმაცია მზარდია, მისი ფუნქცია და მნიშვნელობა ჯერ კიდევ გაურკვეველია.

## D ვიტამინის როლი ქალის რეპროდუქციულ სისტემაში

რეპროდუქციული ჯანმრთელობა მჭიდრო კავშირშია D ვიტამინის სტატუსთან. მრავალი გინეკოლოგიური დაავადება ასოცირდება D ვიტამინის დეფიციტთან. ლიტერატურაში ყველაზე მეტი მტკიცებულება პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომთან (PCOS), ჰიპერანდროგენიზმსა და ინსულინრეზისტენტობასთან მიმართებით მოიპოვება (Zhao, Li, and Zhang 2021; Mu et al. 2021)(Morgante et al. 2022). ენდომეტრიოზი, დისმენორეა, პრემენსტრუალური სინდრომი, ორსულობის გართულებები - როგორცაა პრეკლამფსია და გესტაციური დიაბეტი ასევე უკავშირდება D ვიტამინის დეფიციტს (Fogacci et al. 2020) (Aguilar-Cordero et al. 2020)

(Griffith et al. 2020)(Poel et al. 2012;) (Y. Zhang et al. 2018) (Halhali et al. 2014). D ვიტამინის დეფიციტი დაკავშირებულია როგორც სხვადასხვა დაავადებებთან ასოცირებულ, ისე გაურკვეველი ეტიოლოგიის უნაყოფობასთან (Ramy et al. 2023). D ვიტამინის დრმა დეფიციტი ასოცირებულია თვითნებური აბორტების მომატებულ სიხშირესთან (Hornstein 2019). 9 რანდომიზებული და 3 კოჰორტული კვლევის მეტა-ანალიზის შედეგად ირკვევა, რომ D ვიტამინის დანამატის სახით მიცემა უშვილო ქალებში სარწმუნოდ ზრდის კლინიკური ორსულობის სიხშირეს, თუმცა იმპლანტაციის, ბიოქიმიური ორსულობის და თვითნებური აბორტების რიცხვზე გავლენას ვერ ახდენს (Meng et al. 2023). ერთ-ერთი კვლევის მიხედვით, ქალებში დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიების (ART)-ის გამოყენებით მიღებული ორსულობის და ცოცხლადშობადობის დაქვეითებული მაჩვენებელი დაკავშირებული იყო D ვიტამინის დაბალ კონცენტრაციასთან სისხლში. არ არის დაზუსტებული ეს ოოციტების ხარისხს უკავშირდება თუ ენდომეტრიუმის მდგომარეობას (Gorelova, Popova, and Rulev 2020). IVF-ის გამოსავალზე D ვიტამინის გავლენა დასტურდება კიდევ ერთი კვლევით, სადაც 25OHD-ის მაღალი კონცენტრაცია სისხლში უკეთეს გამოსავალთან იყო ასოცირებული (Paffoni et al. 2014). D ვიტამინის მნიშვნელობას რეპროდუქციულ ფუნქციაში ადასტურებს 2024 წლის კვლევაც, რომლის მიხედვითაც კალციტრიოლი, ისევე როგორც კალციდიოლი დაქვეითებულია სხვადასხვა ეტიოლოგიის უნაყოფო პაციენტებში, როგორებიცაა PCOS, დაუდგენელი გენეზის და მილისმიერი უშვილობა.(Albahlol Ibrahim et al. 2024) ვარაუდობენ რომ D ვიტამინის კონცენტრაცია როგორც სისხლში, ასევე ფოლიკულში გავლენას ახდენს ოოციტების და ემბრიონის ხარისხზე და შესაბამისად IVF-ის გამოსავალზე. გამოვლინდა დადებითი კორელაცია ფოლიკულში D ვიტამინის კონცენტრაციასა და ემბრიონის ფრაგმენტაციის პროცენტულ მაჩვენებელთან. შესაბამისად გამოითქვა ვარაუდი, რომ მიუხედავად D ვიტამინის მნიშვნელობისა ენდომეტრიუმის რეცეპციის ასპექტში, მისი ანტი-ესტროგენული ეფექტი ოოციტის განვითარებასა და ემბრიონის ხარისხზე შესაძლოა უარყოფითად მოქმედებდეს. შესაბამისად სხვადასხვა გენეზის უშვილობის შემთხვევაში D ვიტამინთან დაკავშირებით სხვადასხვაგვარი მიდგომაა საჭირო. უმეტესი

მტკიცებულებების გათვალისწინებით PCOS-ითა და ენდომეტრიოზით განპირობებული უშვილობის მკურნალობაში D ვიტამინის როლი დადებითია, თუმცა შესაძლოა დაუდგენელი გენეზის უშვილობის შემთხვევაში სიტუაცია განსხვავდებოდეს (Jeremic et al. 2021).

აქტიური კვლევის საგანია თუ რა მექანიზმები უდევს საფუძვლად D ვიტამინსა და რეპროდუქციულ ფუნქციას შორის კავშირს. ადამიანის ენდომეტრიუმის შესწავლისას აღმოჩნდა რომ სტრომულ უჯრედებში 1- $\alpha$ -ჰიდროქსილაზას გენის ექსპრესია და შესაბამისად D ვიტამინის ლოკალური აქტივაცია ხდება. როგორც ირკვევა ეს მენსტრუალური ციკლის ფაზისგან დამოუკიდებელი პროცესია. ფერმენტის აქტივობა იმატებს ადრეული ორსულობის ვადაზე დეციდუალურ უჯრედებში. 1- $\alpha$ -ჰიდროქსილაზა წარმოიქმნება როგორც ენდომეტრიუმის სტრომულ, ისე ჯირკვლოვან ეპითელურ უჯრედებში. მენსტრუალური ციკლის მქონე ქალებისა და ადრეული ვადის ორსულების ენდომეტრიუმში აღმოჩენილია D ვიტამინის რეცეპტორიც-VDR. გარდა ამისა 1- $\alpha$ -ჰიდროქსილაზა, ისევე როგორც VDR იდენტიფიცირებულია მიომეტრიუმში, საკვერცხეში, სარძევე ჯირკვალსა და პლაცენტაშიც (Grzesiak 2020) (Li et al. 2024) (Lerchbaum and Obermayer-Pietsch 2012)((Viganò et al. 2006) (Becker et al. 2007b) (Vienonen et al. 2004). ენდომეტრიუმში, სხვა ექსტრარენულ ქსოვილების მსგავსად, კალციტრიოლის რეგულაცია განსხვავდება რეგულაციისაგან თირკმელში. ცნობილია რომ 1- $\alpha$ -ჰიდროქსილაზას mRNA სტიმულირდება ანთებითი მედიატორის IL-1 $\beta$  გავლენით. (Srivastava et al. 2018) (Viganò et al. 2006a)(Vienonen et al. 2004b)(Friedrich et al. 2003)(S. Becker et al. 2007b)(Li et al. 2024)(Czogalla et al. 2020) ჯერ კიდევ 1950-იან წლებში მეცნიერებმა ივარაუდეს რომ კალციტრიოლი და პროგესტერონი სინერგიულად მოქმედებენ ორსულობის შესანარჩუნებლად. 1979 წელს აღმოაჩინეს რომ კალციტრიოლის დონე ორსულების სისხლში იმატებს (Kumar et al. 1979). გაუკვეველია ეს მატება კალციუმის გაზრდილ მოთხოვნილებაზე საპასუხოდ ხდება თუ სხვა ფუნქციას ემსახურება. ასევე ურთიერთსაწინააღმდეგოა მონაცემები იმის შესახებ, გაზრდილი კალციტრიოლის პროდუქცია თირკმლისმიერია თუ პლაცენტისმიერი (Luk et al. 2012)(Viganò et al. 2006a; Wagner and Hollis 2022)(Kirby et al. 2013). ვარაუდობენ რომ

D ვიტამინი პროგესტერონთან ერთად ენდომეტრიუმს ამზადებს იმპლანტაციისთვის, კერძოდ გავლენას ახდენს ადაპტაციური იმუნურ სისტემაზე, აკონტროლებს უჯრედების პროლიფერაციას და სხვა მნიშვნელოვან მეტაბოლურ პროცესებს. კალციტრიოლი სტეროიდული ჰორმონია და მისი ქიმიური სტრუქტურა პროგესტერონის აგებულების მსგავსია. მეცნიერები გამოთქვავენ ჰიპოთეზას, რომ ქიმიური სტრუქტურიდან გამომდინარე კალციტრიოლს აქვს უნარი პროგესტერონის ბირთვულ რეცეპტორს დაუკავშირდეს (Monastra et al. 2018b). ძალიან საყურადღებოა, რომ D ვიტამინის დანამატი პროგესტერონის რეცეპტორის (PR) mRNA-ს ექსპრესიას ზრდის. გამოკვლეულ იქნა ენდომეტრიუმის სტრომული უჯრედები და აღმოჩნდა რომ D ვიტამინს აქვს უნარი გაზარდოს პროგესტერონის რეცეპტორების მგრძობელობა საკუთარი ლიგანდის მიმართ. (Hosseinirad et al. 2020b)

ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი აღმოჩენაა, რომ D ვიტამინი დაკავშირებულია HOXA10 გენებთან. HOX გენები ტრანსკრიფციის ფაქტორებია, რომლებიც კრიტიკულად მნიშვნელოვანია ემბრიონის ადრეული განვითარებისთვის-იმპლანტაციისა და დეციდუალიზაციისთვის. ამ გენების ექსპრესია ხდება ქალის რეპროდუქციულ ტრაქტში, ძირითადად საშვილოსნოში. HOXA10 გენების ძირითადი რეგულატორებია ესტროგენი და პროგესტერონი. ექსპერიმენტულმა კვლევამ აჩვენა, რომ კალციტრიოლი პირდაპირი გზით არეგულირებს HOXA10-ის ტრანსკრიფციას ენდომეტრიუმის სტრომულ უჯრედებში. შესაბამისად არ არის გასაკვირი, რომ კალციტრიოლის წარმომქმნელ ჯაჭვში გენეტიკური მუტაციის მქონე ქალებს აღენიშნებათ დეციდუალიზაციის დეფექტი (Du et al. 2005b)(Evans et al. 2004). როგორც ირკვევა, D ვიტამინის დეფიციტთან ერთად VDR რეცეპტორის გენური პოლიმორფიზმი გაურკვეველი გენეზის უშვილობის დროს მნიშვნელოვან როლს თამაშობს. VDR გენის პოლიმორფიზმი 4.26-ჯერ ზრდის უშვილობის რისკს (Isbilin et al. 2020). გაურკვეველი გენეზის უნაყოფობის პოტენციურ გამომწვევებად ითვლება იმპლანტაციასთან დაკავშირებული დეფექტები, ენდომეტრიუმის მგრძობელობის დარღვევა, იმუნომოდულატორული ფუნქციის ცვლილებები. კალციტრიოლს კი ანტი-პროლიფერაციული და ანთების საწინააღმდეგო ეფექტები აქვს ენდომეტრიულ

სტრომულ უჯრედებში. ორსულობა მდგომარეობაა, რომელიც საჭიროებს იმუნური სისტემის ადაპტაციურ ცვლილებებს. ამისთვის აუცილებელია ანთებითი T უჯრედების დათრგუნვა, რომლებიც რეაქტიულია ორსულობის მიმართ. მათ შეუძლიათ ანთებითი პასუხის გამომუშავება ნაყოფის ანტიგენებზე. შესაბამისად ამ უჯრედების დათრგუნვის უნარის დაკარგვამ, შესაძლოა თვითნებური აბორტი გამოიწვიოს. განსაკუთრებულ საფრთხეს ორსულობისთვის წარმოადგენენ ეფექტორული T უჯრედები, რომლებიც ანთებით ციტოკინებს IFN- $\gamma$  და IL-17 ს წარმოქმნიან. აღმოჩნდა რომ კალციტრიოლი ამ უჯრედებს არეგულირებს და ის განსაკუთრებით ეფექტურია პროგესტერონის თანაარსებობის პირობებში. P4 ზრდის VDR გენის ექსპრესიას T უჯრედებში და შესაბამისად აუმჯობესებს მგრძნობელობას კალციტრიოლზე (Kim 2015). სინერგიული კოლაბორაცია D ვიტამინსა და კალციტრიოლს შორის არ შემოიფარგლება ენდომეტრიუმით. D ვიტამინი პირდაპირ ასტიმულირებს პროგესტერონის წარმოქმნას ადამიანის საკვერცხეში. ვიტამინი D აძლიერებს ფერმენტ 3- $\beta$ -HSD-ის ექსპრესიას გრანულოზურ უჯრედებში, რაც აუცილებელია პრეგნენოლონიდან პროგესტერონის სინთეზისთვის. საინტერესო კვლევა ჩატარდა IVF პაციენტებში. D ვიტამინის დამატებამ სარწმუნოდ გაზარდა პროგესტერონის დონე საკვერცხის გრანულოზურ უჯრედებში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (Merhi et al. 2014).

პროგესტერონის და კალციტრიოლის სინერგიულ მოქმედებას ადასტურებს კვლევები ენდომეტრიუმის კიბოს შესახებ. CYP24A1 არის კალციტრიოლის დეაქტივატორი ფერმენტი, რომელიც იწვევს კალციტრიოლ-დამოკიდებულ აუტონიზირებას. პროგესტერონმა გამოავლინა ამ ფერმენტის ინჰიბიციის უნარი, რაც სავარაუდოდ საშუალებას აძლევს კალციტრიოლს უფრო ხანგრძლივად იმოქმედოს, როგორც ანტიპროლიფერაციულმა, ანთების საწინააღმდეგო ფაქტორმა. პროგესტინები აინჰიბირებენ კალციტრიოლით გამოწვეულ CYP24A1-ის ექსპრესიას კიბოს უჯრედებში. სავარაუდოა რომ CYP24A1-ის ჭარბი ექსპრესია ამცირებს კალციტრიოლის ანტისიმსივნურ ეფექტებს. პროგესტინებს კი აქვთ უნარი დადებითად იმოქმედონ კალციტრიოლის სიმსივნის საწინააღმდეგო აქტივობაზე და შეამცირონ CYP24A1-ის ექსპრესია (Rodriguez et al. 2015)(Bokhari et al. 2016). არსებობს მტკიცებულებები რომ

ენდომეტრიუმის კიბოს შემთხვევაში კალციტრიოლი ავლენს ანტისიმსივნურ მოქმედებას (Waheed et al. 2017)(Özdemir, Turan, and Yenisey 2022), თუმცა არსებობს განსხვავებული მონაცემები, რომლის მიხედვითაც ენდომეტრიუმის კიბოზე ალფაკალციოლის და კალციტრიოლის მაღალმა კონცენტრაციამ გაზარდა უჯრედების პროლიფერაცია და მიგრაცია (Duman, Tiftik, and Ün 2021).

## ენდომეტრიოზი

ენდომეტრიოზი განისაზღვრება როგორც ქრონიკული კეთილთვისებიანი დაავადება, რომელიც ხასიათდება ენდომეტრიუმის მსგავსი ეპითელიუმის და/ან სტრომის არსებობით საშვილოსნოს ღრუს გარეთ (“Endometriosis | Johns Hopkins Medicine,” n.d.; Tomassetti et al. 2021). ენდომეტრიოზის ეტიოპათოგენეზი მულტიფაქტორულია და სამეცნიერო წრეებში ჯერ კიდევ განხილვის საგანია, თუ რა არის წამყვანი ფაქტორი დაავადების განვითარებაში. არსებობს მრავალი თეორია, დაწყებული სამკსონის რეტროგრადული მენსტრუაციის ჰიპოთეზიდან, დასრულებული გენეტიკური და ეპიგენეტიკური თეორიით (Yovich et al. 2020)(Borghese et al. 2017). მიიჩნევა რომ, პათოგენეზში მნიშვნელოვანია პროგესტერონისადმი რეცეპტორების მგრძნობელობის დაქვეითება. ამ პროცესს თან სდევს დეციდუალიზაციის პროცესის დარღვევა და ექტოპიური ენდომეტრიუმის იმპლანტების წარმოქმნა. ენდომეტრიუმის უჯრედები ვერ არეგულირებენ უჯრედულ ციკლს და დეციდუალიზაციისთვის საჭირო გენების ექსპრესია მცირდება, რაც განაპირობებს უჯრედების ულიმიტო პროლიფერაციას. ენდომეტრიუმში პროგესტერონს აქვს ანთების საწინააღმდეგო მოქმედება, მაგრამ მისი ეფექტი შეზღუდულია რეზისტენტობის და ანთებითი პროცესის გამო, რომელიც კიდევ უფრო ამძიმებს ენდომეტრიუმის დაქვეითებულ მგრძნობელობას. (Patel et al. 2017a). ჯანსაღ ენდომეტრიუმში პროგესტერონის და ესტროგენის მოქმედება მკაცრად კოორდინირებულია და მენსტრუალური ციკლის ფაზაზე დამოკიდებული. ესტროგენი

იწვევს ეპითელურ პროლიფერაციას, ხოლო პროგესტერონი აინჰიბირებს ესტროგენის მოქმედებას და აინიციურებს სეკრეტორულ ფაზას, რასაც თან სდევს სტრომული უჯრედების დეციდუალიზაცია. ამ ჰორმონების დისრეგულაცია, პროგესტერონისადმი რეზისტენტობა და ესტროგენის დომინირება მნიშვნელოვანი პათოგენეზური რგოლია ენდომეტრიოზის განვითარებაში. ენდომეტრიოზს ხშირად უწოდებენ ესტროგენ-დამოკიდებულ დაავადებას. გარდა ეპითელური პროლიფერაციისა, ესტროგენი აინდუცირებს IL-6 ოჯახის ციტოკინების წარმომადგენელს - ლეიკემიის ინჰიბიტორულ ფაქტორს (LIF), რომელიც მნიშვნელოვანია ემბრიონის იმპლანტაციისა და ენდომეტრიუმის დეციდუალიზაციისათვის. ზოგიერთი კვლევის მიხედვით, ენდომეტრიოზის დროს ესტრადიოლის მაღალი დონე ფიქსირდება მენსტრუალურ სისხლში. ასევე განსხვავებულია ესტროგენის მეტაბოლიზმში ჩართული ფერმენტების აქტივობა, რაც იწვევს ესტროგენის დონის ლოკალურ მატებას (Lamceva, Uljanovs, and Strumfa 2023). კერძოდ ენდომეტრიოზულ ქსოვილში აღმოჩნდა ფერმენტ P450 არომატაზას საკმაოდ მაღალი კონცენტრაცია, რომელიც ანდროგენებს ესტროგენებად გარდაქმნის. შესაბამისად გამოვლინდა ესტროგენის მნიშვნელოვანი რაოდენობის ლოკალური სინთეზი. ჯანმრთელი ქალების ენდომეტრიუმში არომატაზა P450 იდენტიფიცირებული არ არის, შესაბამისად არ მიმდინარეობს აღნიშნული პროცესი. ამავდროულად შეინიშნება ჩაკეტილი წრის ეფექტი. ანთების მედიატორი პროსტაგლანდინი E იწვევს არომატაზას აქტივობის და შესაბამისად ესტროგენის პროდუქციის მატებას. თავის მხრივ, ესტროგენი კი ციკლიოქსიგენაზა-2-ის სტიმულირებას და პროსტაგლანდინ E-ს სინთეზის ზრდას განაპირობებს. (Bulun et al. 2004) საყურადღებოა რომ ენდომეტრიოზის დროს დაქვეითებულია ფერმენტ 17βHSD2-ის ექსპრესია, რომელიც ესტრადიოლს დაბალი ბიოლოგიური აქტივობის მქონე ესტრონად გარდაქმნის. შესაბამისად ესტრადიოლი დიდი რაოდენობით აკუმულირდება და მეტადაა გამოხატული ესტროგენული ეფექტი (Patel et al. 2017b).

ნორმალურ ენდომეტრიუმში აღმოჩენილია ორი სახის ესტროგენის რეცეპტორი - Era და Erβ. ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებს ამ რეცეპტორების ფარდობა დარღვეული აქვთ - Erβ-ის სიჭარბით. Era ასტიმულირებს პროგესტერონის რეცეპტორის-PR-ის

პროდუქციას. ენდომეტრიოზის დროს Erβ-ის სიჭარბემ კი შესაძლოა დათრგუნოს ERα-ის მიერ PR-ის ინდუქცია და ჩამოაყალიბოს პროგესტერონრეზისტენტობა. (P. Zhang and Wang 2023) ERα-ის დარღვეული ექსპრესია იწვევს ციტოკინების, პროსტაგლანდინების გაზრდილ სინთეზს. თავის მხრივ Erβ-ის სიჭარბე აინჰიბირებს TNFα-დამოკიდებულ აპოპტოზს და ხელს უწყობს ანთებითი პროცესის განვითარებას (Ramírez-Pavez et al. 2021). ენდომეტრიუმში პროგესტერონის რეცეპტორი PR 2 იზოფორმითაა წარმოდგენილი - PR-A და PR-B. ჯანმრთელ ენდომეტრიუმში მათი ექსპრესია იზრდება მენსტრუალური ციკლის პროლიფერაციულ ფაზაში, ოვულაციის შემდეგ კი მცირდება (Lamceva, Uljanovs, and Strumfa 2023). PR-B-ს დომინირება პროგესტერონისადმი მგრძობელობის გაზრდას უწყობს ხელს, ხოლო PR-A-ს სიჭარბე აქვეითებს პროგესტერონზე პასუხს. მრავალი კვლევა ადასტურებს PR-ის შეცვლილ ექსპრესიას ენდომეტრიოზულ კერებსა და ეუტოპიურ ენდომეტრიუმში ენდომეტრიოზის დროს. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია PR-B-ის ექსპრესიის დაკარგვა (P. Zhang and Wang 2023). PR-A მნიშვნელოვნად მომატებულია ენდომეტრიოზის მქონე ქალების ეუტოპიურ ენდომეტრიუმსა და ენდომეტრიოზულ კერებში ჯანმრთელ ქალებთან შედარებით (Reis et al. 2020; Bedaiwy et al. 2015) (P. Zhang and Wang 2023). ენდომეტრიოზის დროს ERα/Erβ დაბალი ფარდობისა და ესტროგენის სიჭარბის გამო ვითარდება პროგესტერონრეზისტენტობა, რომელიც აღმოჩენილია ენდომეტრიოზის მქონე ქალების, როგორც ექტოპიურ ასევე ეუტოპიურ ენდომეტრიუმში. შესაბამისად დაქვეითებულია ენდომეტრიული სტრომული უჯრედების პასუხი პროგესტერონზე. ეს ყოველივე ენდომეტრიოზული კერების განვითარების პროგრესირებას და შემდგომ უჯრედების პროლიფერაციას და ენდომეტრიოზული იმპლანტების ზრდას განაპირობებს. (Ramírez-Pavez et al. 2021) (Lamceva, Uljanovs, and Strumfa 2023).

ენდომეტრიოზის პათოგენეზში არანაკლებ მნიშვნელოვანია იმუნური დისრეგულაციის როლი და შედეგად განვითარებული ანთებითი პროცესი, რაც აფერხებს უჯრედების აპოპტოზს და განაპირობებს მათ ადჰეზიას ენდომეტრიუმის გარეთ. ჰიპერესტროგენულ მიკროგარემოს შეუძლია გააქტიუროს მაკროფაგები პერიტონეუმში, რასაც თან ახლავს

ანთებითი ციტოკინების სინთეზი, როგორცაა სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), ინტერლეიკინ-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) და სხვა. ეს მექანიზმები იწვევენ უჯრედული ციკლის და ანტი-აპოპტოზური გენის Bcl-2 აქტივაციასაც (Kolanska et al. 2021)(Jones, Searle, and Bulmer 1998)(Gompel et al. 1994). ენდომეტრიოზის განვითარებაში მონაწილეობენ მაკროფაგები, ნეიტროფილები, NK უჯრედები, დენდრიტული უჯრედები და T უჯრედები. მაკროფაგების რიცხვი მენსტრუალური ციკლის ფაზების მიხედვით იცვლება. ჯანმრთელ ენდომეტრიუმში მენსტრუალური ციკლის დროს მათი რიცხვი იმატებს რათა შეასრულონ ფაგოციტური ფუნქცია-მოამორონ აპოპტოზური უჯრედები ენდომეტრიუმს. ენდომეტრიოზის დროს მაკროფაგების რიცხვი გაზრდილია, როგორც ეუტოპიურ ენდომეტრიუმში, ისე პერიტონიალურ სითხეში, მაგრამ ფუნქცია დაქვეითებულია. ეს განაპირობებს ენდომეტრიუმის არასრულ დესქვამაციას. მაკროფაგები ახდენენ პროანთებითი ციტოკინების TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$  გამოთავისუფლებას. ენდომეტრიოზით დაავადებული პაციენტების პერიტონიალურ სითხეში აღმოჩენილია ანთების მარკერების მატება, რაც იწვევს ანთებას და ენდომეტრიული დაზიანებების განვითარებას. (Wu and Ho 2003)(Incognito et al. 2023). საყურადღებოა რომ პროგესტერონს აქვს IL-6 ის ინჰიბირების უნარი (Akoum et al. 1996). ნეიტროფილები ჩართულია ჯანმრთელი ენდომეტრიუმის აღდგენასა და ციკლური ვასკულარული პროლიფერაციის რეგულაციაში. ენდომეტრიოზის დროს პერიტონიალურ სითხეში ნეიტროფილების რაოდენობაც გაზრდილია. ისინი წარმოქმნიან ციტოკინებს VEGF, IL-8, რაც დაავადების პროგრესირებას უწყობს ხელს. დენდრიტული უჯრედები პასუხისმგებელია T უჯრედებისთვის ანტიგენის წარდგენაზე და ისინი ჩართულია ლორწოვანი გარსების იმუნურ პასუხში. ჯანმრთელ ინდივიდებში დენდრიტული უჯრედების რიცხვი იზრდება მენსტრუაციის დროს ენდომეტრიუმის ნარჩენების ელიმინაციის მიზნით. ენდომეტრიოზით დაავადებული ქალების ენდომეტრიუმში კი დენდრიტული უჯრედების რიცხვი შემცირებულია, პერიტონიუმში მომატებული. ამ პროცესმა შესაძლოა ბიძგი მისცეს ნეიროანგიოგენეზს და გაზარდოს ტკივილის შეგრძნება. ენდომეტრიოზის განვითარებაში მნიშვნელოვანი ფაქტორია ტიპ 1 (Th1) და ტიპ 2 (Th2) T ლიმფოციტებს შორის დისბალანსი. Th1

ლიმფოციტები ახდენენ ციტოკინების სინთეზს და განაპირობებენ უჯრედულ პასუხს, Th2 ლიმფოციტები კი გავლენას ახდენენ B ლიმფოციტების დიფერენციაციაზე და უჯრედული და ჰუმორული პასუხის სუპრესიას ახდენენ. ენდომეტრიოზის დროს Th2 ლიმფოციტები წარმოადგენენ T უჯრედების ძირითად პოპულაციას ენდომეტრიუმში, რის გამოც პოტენციურად ზიანის მომტანი უჯრედების ამოცნობა ვერ ხდება. გარდა ამისა, პერიტონიუმის სითხეში დაქვეითებულია CD4+ Th1 ლიმფოციტების რაოდენობა. ჯანმრთელ ქალებში მენსტრუალური ციკლის ლუთეინურ ფაზაში პერიფერიული ციტოტოქსიური CD8+ T უჯრედების კონცენტრაცია იმატებს, ენდომეტრიოზის დროს კი ფაზებს შორის მსგავსი ფლუქტუაცია ნანახი არ იქნა. რეგულატორული T (Treg) უჯრედების მთავარი ფუნქციაა იმუნური სისტემის მოდულაცია, საკუთარი ანტიგენებისადმი ტოლერანტობის შენარჩუნება და აუტოიმუნური დაავადებების პრევენცია. აღმოჩნდა რომ ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში ამ უჯრედების რაოდენობა გაზრდილია პერიტონიალურ სითხეში და დაქვეითებულია სისხლში. ამ ცვლილებებმა შესაძლოა გამოიწვიოს აუტოიმუნური რეაქციები და ლოკალური უჯრედული იმუნური პასუხი (Lamceva, Uljanovs, and Strumfa 2023).

ასევე მნიშვნელოვანია ენდომეტრიოზის დროს Human Homeobox A10 (HOXA10) გენების მეთილირების ცვლილება, რომლებიც არეგულირებენ ენდომეტრიუმის ზრდას, დიფერენცირებას და ემბრიონის იმპლანტაციას. ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში HOXA10-ის ექსპრესია დაქვეითებულია სეკრეტორულ ფაზაში, რის შედეგადაც საშვილოსნოს რეცეპცია ქვეითდება. აღნიშნული დარღვევა შესაძლოა ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული უნაყოფობის ერთ-ერთი გამომწვევი მიზეზი იყოს (Lamceva, Uljanovs, and Strumfa 2023).

ენდომეტრიოზის ფორმების, გავრცელების და სიმძიმის მიხედვით არსებობს სხვადასხვა ტიპის კლასიფიკაცია. ენდომეტრიოზი იყოფა გენიტალურ და ექსტრაგენიტალურ ფორმებად. გენიტალური, თავის მხრივ, იყოფა შინაგან და გარეგან ენდომეტრიოზად. შინაგან გენიტალურ ენდომეტრიოზში გულისხმობენ ადენომიოზს, რა დროსაც ენდომეტრიოზული ქსოვილი საშვილოსნოს კუნთოვან შრეშია ჩაზრდილი

(Antero et al. 2020). გარეგანი გენიტალური ენდომეტრიოზისას ენდომეტრიული ჰეტეროტოპიები გვხვდება საკვერცხეებსა და ფალოპის მილებზე. გავრცელების ლოკალიზაციის მიხედვით ენდომეტრიოზი შესაძლოა დაიყოს როგორც მცირე მენჯის პერიტონეუმის ენდომეტრიოზი, საკვერცხის ენდომეტრიომა და ღრმა ენდომეტრიოზ-ლოკალიზებული რექტო-ვაგინალურად დუგლასის ფოსოში, შარდის ბუშტა და ნაწლავზე (“Endometriosis,” n.d.-b). ენდომეტრიოზის სიმძიმის ხარისხის მიხედვით ყველაზე ფართოდ გამოიყენება ASRM (American Society for Reproductive Medicine) კლასიფიკაცია (Haas et al. 2013). აღნიშნული ეფუძნება ენდომეტრიოზის ინტრაოპერაციულ დიაგნოსტიკას. ენდომეტრიოზულ დაზიანებებს მინიჭებული აქვს შესაბამისი ქულები - დაზიანების ზომიდან გამომდინარე. ასევე შესაბამისი ქულებით არის აღნიშნული შეხორცებები და დუგლასის ფოსოს ნაწილობრივი ან სრული ობლიტერაცია. ენდომეტრიოზული ჰეტეროტოპიების რაოდენობის, დაზიანების სიღრმისა და მცირე მენჯის ღრუში არსებული შეხორცებების ჯამური ქულების მიხედვით არჩევენ ენდომეტრიოზის სიმძიმის ოთხ ხარისხს:

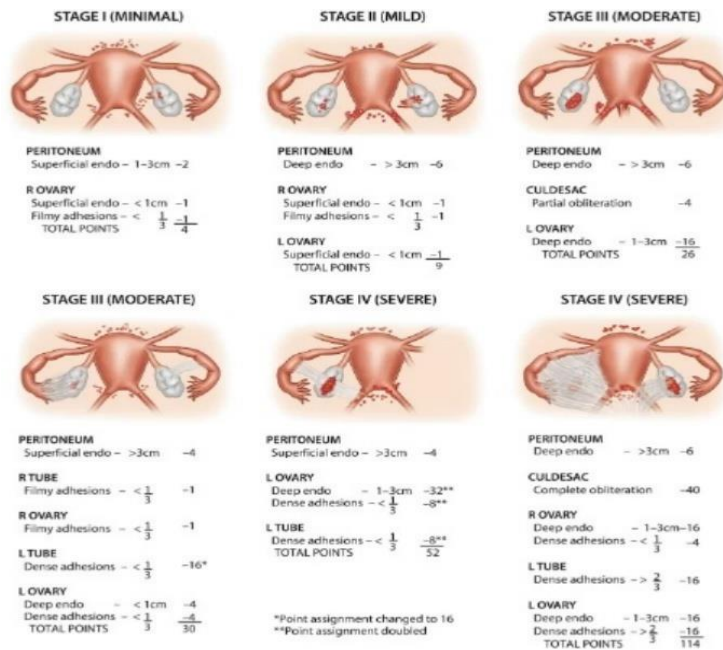
I ხარისხი (მინიმალური ენდომეტრიოზი) 1-5 ქულა; აღინიშნება მხოლოდ ზედაპირული დაზიანებები, შესაძლოა აღინიშნოს ერთეული შეხორცებები;

II ხარისხი (მსუბუქი ენდომეტრიოზი) 6-15 ქულა; ზემოაღნიშნულს ემატება რამდენიმე ღრმა დაზიანება დუგლასის ფოსოში;

III ხარისხი (საშუალო ენდომეტრიოზი) 16-40 ქულა; ზემოაღნიშნულს ემატება საკვერცხის ენდომეტრიომა და უფრო მეტი შეხორცებები;

IV ხარისხი (მძიმე ენდომეტრიოზი) > 40 ქულა; ზემოაღნიშნულს ემატება დიდი ზომის ენდომეტრიომა და ფართოდ გავრცელებული შეხორცებითი პროცესი.

*სურ.2. ენდომეტრიოზის კლასიფიკაცია ASRM მიხედვით*



ენდომეტრიოზის დამახასიათებელი სიმპტომებია: ქრონიკული ტკივილი მუცლის ქვედა არეში, მენსტრუალურ ციკლთან დაკავშირებული ტკივილი, ოვულაციური ტკივილი, ტკივილი სქესობრივი აქტის დროს, დეფეკაციის და შარდვისას. აღენომიოზს ახასიათებს ჭარბი მენსტრუაცია, ყავისფერი გამონადენი მენსტრუაციის წინ და შემდეგ (ე.წ Spotting) და მენსტრუაციათა შორის სისხლდენა. როგორც უკვე აღვნიშნეთ ხშირად ენდომეტრიოზის მქონე ქალების მთავარი ჩივილია უნაყოფობა. ზოგჯერ ეს დაავადებას უსიმპტომოდაც მიმდინარეობს. (“Overview | Endometriosis: Diagnosis and Management | Guidance | NICE,” n.d.)

ენდომეტრიოზის დიაგნოსტიკა და მკურნალობა დიდი გამოწვევაა პრაქტიკოსებისთვის. ხშირად გინეკოლოგიური გასინჯვა და დამხმარე რადიოლოგიური დიაგნოსტიკის მეთოდები - ულტრასონოგრაფია და მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია (MRI) ვერ აზუსტებს ენდომეტრიოზის დიაგნოზს და ტარდება დიაგნოსტიკურ-სამკურნალო ლაპაროსკოპია. დადებითი ჰისტომორფოლოგიური პასუხი ადასტურებს ენდომეტრიოზს, თუმცა უარყოფითი არ გამორიცხავს მას.

## D ვიტამინი და ენდომეტრიოზი

მტკიცებულებები D ვიტამინის როლის შესახებ ენდომეტრიოზში მწირი და ურთიერთსაწინააღმდეგოა. პირველად 1989 წელს ჰარტველმა შეაფასა ენდომეტრიოზის მქონე ქალების სისხლში D ვიტამინის მეტაბოლიტების, მათ შორის კალციტრიოლის დონე. გამოკვლეულ იქნა ენდომეტრიოზის მქონე 42 ქალი, რომელთაც გამოუვლინდათ კალციტრიოლის (1,25(OH)<sub>2</sub>D) მომატებული კონცენტრაცია სისხლში, ჯანმრთელ ქალებთან შედარებით. ამ შედეგის საფუძველზე პირველად გამოითქვა ვარაუდი, რომ ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებს შესაძლოა განსვავებული D ვიტამინის მეტაბოლიზმი და კალციუმის ცვლის დარღვევა ჰქონდეთ (Hartwell et al. 1990). ამ მიმართულებით გამორჩეული კვლევა ჩატარდა Viganò-ს მიერ: ენდომეტრიოზული კერებიდან, კერძოდ პერიტონიალური დაზიანებებიდან და საკვერცხის ენდომეტრიოზული ცისტებიდან აღებული ნიმუშები შესწავლილ იქნა და შედარდა ჯანმრთელი ენდომეტრიუმიდან აღებულ მასალას. დადასტურდა 1- $\alpha$ -ჰიდროქსილაზას ექსპრესია ყველა ნიმუშში. 25ჰიდროქსი-D ვიტამინის დამატებამ გამოიწვია კალციტრიოლის მატება, რაც მის ლოკალურ აქტივაციას ადასტურებს. კალციტრიოლის წარმოქმნა ხდება ენდომეტრიოზის მქონე ქალების როგორც ეუ-, ისე ექტოპიურ ენდომეტრიუმში. ენდომეტრიოზით დაავადებული ქალების ეუტოპიურ ენდომეტრიუმში პროლიფერაციულ ფაზაში გამოვლინდა 1- $\alpha$ -ჰიდროქსილაზას დონის მატება, რაც ჯანმრთელ ქალებში არ აღინიშნება. ამავე კვლევამ აჩვენა, რომ ენდომეტრიუმის 1- $\alpha$ -ჰიდროქსილაზას (CYP27B1) რეგულაცია ხდება IL-1 და TNF-ით. ისინი ააქტიურებენ კალციტრიოლის წარმოქმნის პროცესს. (Viganò et al. 2006b). ამ დარგში ერთ-ერთი პირველი და მნიშვნელოვანი კვლევის შედეგად გამოვლინდა ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტების ეუტოპიურ ენდომეტრიუმში მომატებული 1- $\alpha$ -ჰიდროქსილაზას ექსპრესია ჯანმრთელ ქალებთან შედარებით (Agic et al. 2007b). შემდგომ წლებში შესწავლილ იქნა ენდომეტრიოზული ქსოვილის უჯრედებში D ვიტამინის ლოკალური რეგულაცია. კალციტრიოლის დამატებამ ენდომეტრიუმში შეცვალა 1627 გენის ექსპრესია. კალციტრიოლმა გამოავლინა დამცველობითი ფუნქცია და მოახდინა რამდენიმე გენის ექსპრესიის შემცირება, რომლებიც ჩართულნი არიან

ნეიროანგიოგენეზსა და ინვაზიაში (Ingles et al. 2017).

ენდომეტრიოზის დროს D ვიტამინის რეცეპტორის (VDR) ექსპრესია უფრო დაბალი აღმოჩნდა ექტოპურ ენდომეტრიუმში ეუტოპიურთან შედარებით. კვლევა ჩატარდა გენიტალური ენდომეტრიოზის მქონე 32 პაციენტსა და საკონტროლო ჯგუფის 20 ჯანმრთელ ქალში. VDR-ის ექსპრესია ენდომეტრიოზულ ჰეტეროტოპიებსა და ენდომეტრიოზის მქონე ქალების ენდომეტრიუმში არ იცვლებოდა ციკლის ფაზების მიხედვით. როდესაც ჯანმრთელი ქალების ენდომეტრიუმში სეკრეტორულ ფაზაში VDR-ის ექსპრესია 1.5ჯერ აღემატება პროლიფერაციულ ფაზაში მის წარმოქმნას. ამავე კვლევაში შრატის 25OHD-ის დონე სარწმუნოდ დაბალი იყო ენდომეტრიოზის დროს, ჯანმრთელ ქალებთან შედარებით (Yarmolinskaya, Denisova, Tkachenko, Ivashenko, Bespalova, et al. 2021).

კლინიკური კვლევები ენდომეტრიოზისა და D ვიტამინის შესახებ მცირერიცხოვანია. სამედიცინო ლიტერატურაში არსებული მწირი მტკიცებულებებით თუ ვიმსჯელებთ 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის მაჩვენებელი ენდომეტრიოზის მქონე ქალების სისხლში დაქვეითებულია, ჯანმრთელ ქალებთან შედარებით. ზოგიერთი მკვლევრის მიერ მიღებულია განსხვავებული მონაცემებიც, რომელთა მიხედვითაც 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის მაჩვენებელი ენდომეტრიოზთან კავშირს არ ავლენს ან მომატებულია ენდომეტრიოზის დროს. აღნიშნული კვლევები უმეტესად კონცენტრირებულია მხოლოდ 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის (25OHD) განსაზღვრაზე და კალციტრიოლს ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ) ყურადღების მიღმა ტოვებს. 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის დაბალი დონე კი ძირითადად განიხილება როგორც ენდომეტრიოზის რისკ-ფაქტორი.

ერთ-ერთი მასშტაბური კვლევა ტარდებოდა 14 წლის მანძილზე-1991-2005 წლებში. მასში მონაწილეობდა 737712 ქალი. კვლევის ინტერესს წარმოადგენდა D ვიტამინით გამდიდრებული რძის პროდუქტების ჩართულობა საკვებ რაციონში და მისი კავშირი ენდომეტრიოზის გამოვლენის სიხშირესთან. აღმოჩნდა რომ D ვიტამინით გამდიდრებული რძის პროდუქტების მიღება დაკავშირებულია ენდომეტრიოზის გამოვლენის დაბალ რისკთან. (Harris et al. 2013)

ერთ-ერთი მეტა-ანალიზის მიხედვით ენდომეტრიოზის მქონე ქალებს 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის უფრო დაბალი კონცენტრაცია აქვთ სისხლში, ჯანმრთელ ქალებთან შედარებით. ამავე მიმოხილვაში ირკვევა, რომ 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის სტატუსი არასარწმუნოდ უკავშირდება ენდომეტრიოზის სიმძიმეს. (Qiu, Yuan, and Wang 2020) D ვიტამინისა და ენდომეტრიოზის კავშირზე ფოკუსირებული 2023 წლის სისტემური მიმოხილვის მიხედვით 8 კვლევა 11-დან, ავლენს კავშირს სისხლში დაბალ 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინსა და ენდომეტრიოზის მომატებულ რისკს შორის. მხოლოდ ერთმა კვლევამ აჩვენა საპირისპირო შედეგი და გამოავლინა 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის მომატებული დონე ენდომეტრიოზის მქონე ქალების სისხლში. დანარჩენ კვლევებში სარწმუნო ასოციაცია ნანახი ვერ იქნა (Kahlon et al. 2023). პოპულაციაზე დაფუძნებულმა კვლევამ, რომელშიც მონაწილეობდა 3232 ამერიკელი ქალი, აღმოაჩინა მნიშვნელოვანი უარყოფითი კორელაცია შრატის 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის დონესა და ენდომეტრიოზის რისკს შორის. ამ კვლევაში გათვალისწინებული იყო კოფაქტორების გავლენა, როგორცაა ასაკი, სოციალური სტატუსი, დემოგრაფია, თამბაქოს მოხმარება, ფიზიკური აქტივობა და კვების რაციონი (Xie et al. 2024). განსხვავებული კვლევის შედეგი წარადგინა ერთ-ერთმა ავტორმა, რომელმაც სარწმუნო კავშირი იპოვა საკვერცხის ენდომეტრიოზსა და სისხლში მოცირკულარე 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის მომატებულ დონეს შორის. ამავე კვლევის მიხედვით ენდომეტრიოზის სხვა ფორმებსა და 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინს შორის კორელაცია არ გამოვლინდა (Pan et al. 2024). ერთ-ერთი იშვიათი კვლევათაგანი, რომლის ფარგლებშიც ენდომეტრიოზის მქონე ქალების შრატში 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინთან ერთად კალციტრიოლის და კალციუმის განსაზღვრაც ჩატარდა, ასკვნის რომ 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის დონე საწრმუნოდ მაღალია ენდომეტრიოზის მქონე ქალების სისხლში ჯანმრთელებთან შედარებით, ისევე როგორც კალციტრიოლისა. თუმცა კალციტრიოლის შემთხვევაში შედეგი სტატისტიკურად სარწმუნო არ იყო (Somigliana et al. 2007).

გარდა ობსერვაციული კვლევებისა, ლიტერატურაში გვხვდება ინტერვენციული, ექსპერიმენტული კვლევები, რომელთა საშუალებითაც შესაძლებელია D ვიტამინის უშუალო გავლენის შეფასება ენდომეტრიოზზე. ენდომეტრიოზის მქონე ქალებში,

რომელთაც ქონდათ ენდომეტრიოზთან ასოცირებული ტკივილი მცირე მენჯში, კომბინირებულმა მკურნალობამ ქოლექალციფეროლით, ტკივილის უფრო ეფექტური მართვა აჩვენა. იზოლირებული aGnRH-ით (გონადოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონის აგონისტი) მკურნალობის შემდგომ ტკივილი აღარ აღენიშნებოდათ ქალების 77.7 %-ს, ხოლო aGnRH-ის ქოლექალციფეროლთან კომბინაციის შემთხვევაში 92.3%-ს. 2მგ დიენოგესტით მონოთერაპიის შემდგომ ტკივილი არ აღენიშნებოდა ქალების 74.2%-ს ხოლო 2მგ დიენოგესტის ქოლექალციფეროლთან კომბინაციის შედეგად ტკივილისგან გათავისუფლდა ქალების 90.3 %. ქოლექალციფეროლით მონოთერაპიამაც კი შეძლო ტკივილის გაქრობა ქალების 69.6%-ში (Yarmolinskaya, Denisova, Tkachenko, Ivashenko, and Bupalova 2021). ხელმისაწვდომია კვლევები, რომელშიც შესწავლილ იქნა უშუალოდ კალციტრიოლის და მისი ანალოგების გავლენა ენდომეტრიოზზე. 2012 წელს ჟურნალმა „Human Reproduction“ გამოაქვეყნა კვლევა კალციტრიოლის ანალოგის, VDR სელექციური აგონისტის-ელოკალციტოლის შესახებ. ექსპერიმენტულ კვლევაში ელოკალციტოლი გამოიყენეს ვირთაგვას მოდელზე ენდომეტრიოზის სამკურნალოდ. ელოკალციტოლმა შეამცირა პერიტონიალური ანთება და 3 კვირაში ენდომეტრიოზული კერები 70%-ით შეამცირა (Mariani et al. 2012). მსგავსი ექსპერიმენტი ჩატარდა თავად კალციტრიოლითაც თავვებზე. ენდომეტრიოზული კერები ამ შემთხვევაშიც მნიშვნელოვნად შემცირდა ზომაში (Yildirim et al. 2014) . ცხადია მეცნიერები არ დასჯერდნენ ცხოველურ მოდელზე დაკვირვებას და in vitro შეისწავლეს კალციტრიოლის ეფექტი ენდომეტრიოზის მქონე 25 ქალის სტრომულ უჯრედებზე. კალციტრიოლმა გამოავლინა გაზრდილი უჯრედების ადჰეზია, დაქვეითებული ინვაზია და პროლიფერაცია. ასევე შემცირდა IL-6-ის და VEGF-A პროდუქცია (Yildirim et al. 2014). ანალოგიური in vitro კვლევა ჩატარდა ადამიანის საკვერცხის ენდომეტრიოზული იმპლანტიდან აღებულ სტრომულ უჯრედებზე. კალციტრიოლმა სარწმუნოდ შეამცირა IL-1 $\beta$ - or TNF- $\alpha$ -ით ინდუცირებული ანთებითი პასუხი, როგორცაა IL-8 და პროსტაგლანდინების აქტივობა. აპოპტოზზე ზეგავლენა არ გამოვლენილა. კალციტრიოლმა ასევე შეამცირა NF-kB-ის აქტივაცია. ამავე კვლევაში შედარდა სისხლში 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის და კალციტრიოლის კონცენტრაცია ჯანმრთელ და ენდომეტრიოზის მქონე ქალებში.

ენდომეტრიოზის შემთხვევაში 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის დონე დაქვეითებული იყო, ხოლო კალციტრიოლის მაჩვენებელი ჯგუფებს შორის არ განსხვავდებოდა (Miyashita et al. 2016).

ლიტერატურის მიმოხილვის შედეგებზე დაყრდნობით შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ D ვიტამინის ლოკალური აქტივობა ენდომეტრიუმში მრავალი ფუნქციის მატარებელია. როგორც ჩანს, მას ეკისრება ანთების საწინააღმდეგო, ანტი-პროლიფერაციული და პროგესტერონთან სინერგიაში მოქმედების როლი. რამდენიმე კვლევაზე დაყრდნობით, ენდომეტრიოზის დროს D ვიტამინის ლოკალური აქტივაცია ენდომეტრიუმში იზრდება. გარდა ამისა D ვიტამინის გააქტივება ხდება ექტოპიურ ენდომეტრიუმშიც. ამ პროცესის პარალელურად, მრავალი ავტორი მიუთითებს ქალებში ენდომეტრიოზით 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის დეფიციტზე სისხლში. ეს შესაძლოა მიგვანიშნებდეს, რომ სისხლში D ვიტამინის მარაგის დაქვეითება, მისი ეუ- და ექტოპიურ ენდომეტრიუმში ჭარბი გარდაქმნის შედეგია. ასევე ზოგიერთი კვლევა იძლევა საფუძველს ვივარაუდოთ, რომ NRTC ში წარმოქმნილ კალციტრიოლს აქვს სისხლის მიმოქცევაში გადასვლის და სისტემური ეფექტების განხორციელების უნარი, როგორცაა, მაგალითად კალციუმის ცვლაზე ზემოქმედება. შესაბამისად აქტუალურად შეიძლება ჩაითვალოს D ვიტამინის ფრაქციების და კალციუმის განსაზღვრა ენდომეტრიოზის დროს. ჩვენი კვლევის დიზაინი იძლევა საშუალებას D ვიტამინის და კალციუმის ბაზისური მონაცემები სისხლში შედარდეს ენდომეტრიოზული ქსოვილის მოცილების შემდეგ მონაცემებს. ცვლილება თვალსაჩინოს გახდის ენდომეტრიოზული ქსოვილის გავლენას D ვიტამინის და კალციუმის დონეზე სისხლში.

### III კვლევის მეთოდოლოგია

#### კვლევის დიზაინი

ჯგუფებს შორის ჩატარდა შემთხვევა-კონტროლის ტიპის კვლევა, საიდანაც გამოყოფილ იქნა ქვეჯგუფები, რომელთა ბაზისურ და განმეორებით მონაცემებს შორის ჩატარდა შედარებითი ანალიზი.

კვლევა ჩატარდა 2022 წლის დეკემბრიდან 2024 წლის მარტამდე - თბილისის რამდენიმე კლინიკის ბაზაზე:

- რეპროდუქციული მედიცინის ცენტრი - „უნივერსი“,
- ზურაბ საბახტარაშვილის რეპროდუქციული კლინიკა,
- ქირურგიის ეროვნული ცენტრის კლინიკა „ახალი სიცოცხლე“,
- წმინდა იოაკიმეს და ანას სახელობის საპატრიარქოს სამედიცინო ცენტრი,
- ავერსის კლინიკა.

## კვლევის ობიექტი

360 ქალი ჩაერთო კვლევაში. აქედან:

- **სამიზნე ჯგუფი I** შეადგინა რეპროდუქციული ასაკის (18-50 წლის) n138 (38.3%) ფერტილურმა პაციენტმა ენდომეტრიოზის ქირურგიულად და მორფოლოგიურად დადასტურებული დიაგნოზით.
- **საკონტროლო ჯგუფი II** შეადგინა საკვლევ ჯგუფთან შესაბამისი ასაკის n222 (61.7%) ჯანმრთელმა ფერტილურმა ქალმა ენდომეტრიოზის კლინიკური და რადიოლოგიური ნიშნების გარეშე.

## კვლევის მეთოდიკა

კვლევაში მონაწილე 360 ქალი ჩაერთო შემთხვევა-კონტროლის ტიპის კვლევაში. მოხდა 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის დონის განსაზღვრა I და II ჯგუფის მონაწილეებში.

სამიზნე I ჯგუფის (n138) შერჩევა მოხდა ენდომეტრიოზის წინასწარი დიაგნოზის მქონე პაციენტებიდან, რომლებთანაც იგეგმებოდა ენდომეტრიოზის ქირურგიული მკურნალობა. თუმცა კვლევაში საბოლოო ჩართვის კრიტერიუმი პოსტოპერაციულად და ჰისტომორფოლოგიურად დადასტურებული ენდომეტრიოზის დიაგნოზი იყო.

საკონტროლო II ჯგუფის (n222) შერჩევა მოხდა სამედიცინო დაწესებულებაში ზოგადი გინეკოლოგიური გასინჯვის/სკრინინგის მიზნით მოსული კონტიგენტიდან, რომლებმაც ჩაიტარეს რუტინული კვლევები.

კვლევის პროცესში 360 ქალიდან შემთხვევითობის პრინციპით შეირჩა 50 ქალი.

- **IA ქვეჯგუფში** ჩაერთო 30 ქალი ენდომეტრიოზით I ჯგუფიდან
- **IIA ქვეჯგუფში** 20 ჯანმრთელი ქალი II ჯგუფიდან

ქვეჯგუფებში განაწილებულ ქალებს ჩაუტარდათ დამატებითი კვლევები: გარდა 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინისა, მოხდა კალციტრიოლის ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ), იონიზირებული და საერთო კალციუმის განსაზღვრა სისხლში დროის 2 მომენტში - კონკრეტულად:

- IA ქვეჯგუფში სისხლის აღება აღნიშნული კვლევებისათვის მოხდა პრეოპერაციულად და ოპერაციიდან 3 თვეში.
- IIA ქვეჯგუფში სისხლის აღება მოხდა IA ქვეჯგუფის პარალელურად დროის ორ მომენტში 3 თვიანი ინტერვალით.

ყველა მონაწილე აკმაყოფილებდა ჩართვის და გამორიცხვის კრიტერიუმებს.

#### **ჩართვის კრიტერიუმები:**

*ორივე ჯგუფისთვის:*

- ასაკი 18-50 წელი

*სამიზნე ჯგუფისთვის:*

- ქირურგიულად და ჰისტოლოგიურად დადასტურებული ენდომეტრიოზის დიაგნოზი

#### **გამორიცხვის კრიტერიუმები**

*ორივე ჯგუფისთვის :*

- უნაყოფობა
- ენდოკრინული სისტემის პათოლოგიები და მასთან ასოცირებული მდგომარეობები: ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქცია, თირეოიდექტომია, ფარისებრაზლო ჯირკვლების დადგენილი დისფუნქცია, შაქრიანი/უშაქრო დიაბეტი, თირკმელზედა ჯირკვლის პათოლოგიები, თანდაყოლილი ადრენალური ჰიპერპლაზია, სიმსუქნე (სმი  $\geq 30\text{კგ/მ}^2$ ) და სხეულის მასის დეფიციტი (სმი  $< 18\text{კგ/მ}^2$ ), ბარიატრიული ოპერაცია, ჰორმონული ან ანტი-ჰორმონული მედიკამენტების მიღება ბოლო 3 თვის მანძილზე, D ვიტამინის (მათ

შორის მულტივიტამინების) დანამატის სახით მიღება ბოლო 6 თვის მანძილზე.

- მძიმე ქრონიკული დაავადებები: ონკოლოგიური, გენეტიკური დაავადებები, თირკმლის უკმარისობა (ქრონიკული/მწვავე)
- გინეკოლოგიური პათოლოგიები: საშვილოსნოს მიომა/ლეიომიომა, მენოპაუზა, PCOS
- ორსულობა/მშობიარობა/ლაქტაცია ბოლო 6 თვის მანძილზე
- რუჯი/სოლარიუმი ბოლო 3 თვის მანძილზე

*საკონტროლო ჯგუფისთვის:*

- ენდომეტრიოზის კლინიკური, რადიოლოგიური ნიშნები.

ვინაიდან IA და IIA ქვეჯგუფის მონაწილეებს არ მიეწოდებოდათ ინფორმაცია D ვიტამინისა და კალციუმის პირველადი შედეგების შესახებ კვლევის დასრულებამდე, დეფიციტის ან უკმარისობის შემთხვევაშიც კი, 3 თვის მანძილზე არ ენიშნებოდათ პრეპარატები, ეთიკურად ჩაითვალა **გამორიცხვის კრიტერიუმების დამატება:**

*IA და IIA ქვეჯგუფებისთვის*

- ორსულობის გეგმები უახლოეს 3 თვეში
- ოსტეოპოროზული მოტეხილობის მაღალი რისკი

I და II ჯგუფების მონაწილეებთან მოხდა სამედიცინო ანამნეზის შეგროვება, ენდომეტრიოზისთვის დამახასიათებელი კლინიკური სიმტომების აღრიცხვა, როგორებიცაა - დისმენორეა, დისპარეუნია, არარეგულარული სისხლდენა საშოდან. სამედიცინო ანამნეზის შესწავლის გარდა, კვლევისთვის საჭირო ინფორმაცია, როგორიცაა ჰორმონალური მედიკამენტების, D ვიტამინის დანამატების მიღება, შვილოსნობის სტატუსის განსაზღვრა და სხვა, მოპოვებულ იქნა ჩვენს მიერ შედგენილი წერილობითი კითხვარის საშუალებით, მკურნალ ექიმთან პირველი ვიზიტის ფარგლებში (იხ. დანართი 1). კითხვარის მეშვეობით ასევე შესწავლილ იქნა დისმენორეის, დისპარეუნიის სიმძიმე. ჩატარდა გინეკოლოგიური გასინჯვა, ინსტრუმენტული და ლაბორატორიული კვლევები. მათ შორის განიზაღვრა ჰომა-ინდექსი, თირეოტროპული ჰორმონი და 25-ჰიდროქსი D ვიტამინი. IA და IIA ქვეჯგუფებში დამატებით განიზაღვრა კალციტრიოლი, იონიზებული და საერთო კალციუმის დონე სისხლის შრატში 2-ჯერ (იხ. ცხრ 1).

შესწავლილ იქნა კავშირი ენდომეტრიოზის სტატუსსა და სისხლის შრატში-25-ჰიდროქსივიტამინი-D-ს, კალციტრიოლს, საერთო და იონიზირებულ კალციუმს შორის. გაანალიზდა კავშირი აღნიშნულ ლაბორატორიულ მონაცემებსა და ენდომეტრიოზის ფენოტიპს, ხარისხს, ტკივილის ინტენსივობას შორის. ასევე გაანალიზდა 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის, კალციტრიოლის და კალციუმის ფრაქციების კავშირი რეგულარული მენსტრუალური ციკლის არსებობასთან, ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობას (AFC), ცოცხლადშობადობის რაოდენობას, სხეულის მასის ინდექსთან-როგორც ენდომეტრიოზის მქონე ისე ჯანმრთელ ქალებში. შესწავლილი იყო კორელაცია 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის, კალციტრიოლის, კალციუმის დონეს და სხვა ბიოქიმიურ, ჰორმონულ მარკერებსა შორის, როგორებიცაა ჰომა-ინდექსი, თირეოტროპული ჰორმონი, როგორც სამიზნე ისე საკონტროლო ჯგუფში. მონაცემები განაწილდა და გაანალიზდა სეზონების მიხედვით. განმეორებითი 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის, კალციტრიოლის, საერთო და იონიზირებული კალციუმის კონცენტრაცია შედარდა საწყის მაჩვენებლებს, გაანალიზდა ენდომეტრიოზული ჰეტეროტოპიების მოცილების შემდგომი ცვლილებები და სეზონური ან სხვა ფაქტორის ზეგავლენის გამოსარიცხად,

შედარდა იმავე დროის ინტერვალში ჯანმრთელ ქალებში გამოხატულ ცვლილებებს.

### სხეულის მასის ინდექსის განსაზღვრა:

სხეულის მასის ინდექსის განსაზღვრა ხდებოდა კვლევის ყველა მონაწილეში (n360).

გამოყენებულ იქნა G. Brey-ის (1978) მოწოდებული ფორმულა:  $I=m/h^2$ , სადაც I არის სხეულის მასის ინდექსი, m -სხეულის მასა კილოგრამებში და h სხეულის სიმაღლე მეტრებში. სმი-ს შეფასება მოხდა ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის დამტკიცებული საერთაშორისო კლასიფიკაციით:

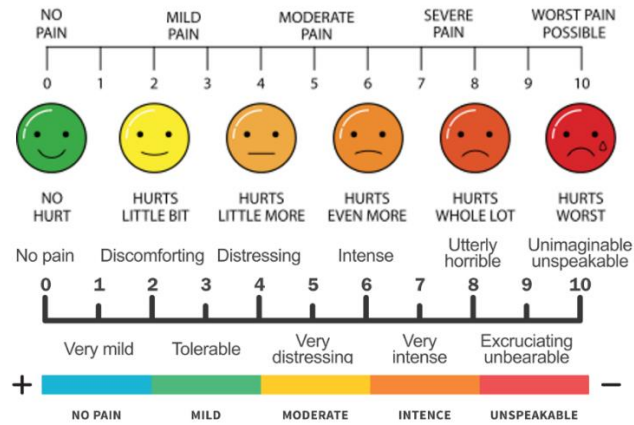
- სხეულის მასის დეფიციტი -  $<18.5\text{კგ/მ}^2$ ,
- ნორმა -  $18.5-24.9\text{კგ/მ}^2$ ,
- ჭარბი წონა- $25-29.9\text{კგ/მ}^2$ ,
- I ხარისხის სიმსუქნე  $30-34.9\text{კგ/მ}^2$ .
- II ხარისხის სიმსუქნე  $35-39.9\text{კგ/მ}^2$
- III ხარისხის მორბიული სიმსუქნე  $\geq 40\text{კგ/მ}^2$

კვლევაში მხოლოდ  $18-29.9\text{კგ/მ}^2$  მასის ინდექსის მქონე ქალების ჩართვა მოხდა. ნებისმიერი ხარისხის სიმსუქნე იყო გამორიცხვის კრიტერიუმი, როგორც D ვიტამინის მეტაბოლიზმზე შესაძლო გავლენის მქონე ფაქტორი.

### დისმენორეის და დისპარეუნიის შეფასება:

თითოეული სახის ტკივილის შეფასება კვლევის მონაწილეების (n360) მხრიდან მოხდა 10 ქულიანი ტკივილის შეფასების შკალის მიხედვით. გამოყენებულ იქნა ვიზუალური ანალოგიის შკალა (Visual Analogue Scale (VAS))(Bourdel et al. 2015)(“Universal Visual Analogue Scale (VAS) Conversion | LDLT Registry.Org,” n.d.). აღნიშნულ შკალაზე 0-

აღნიშნავს ტკივილის არ არსებობას, ხოლო 10 - წარმოუდგენლად დიდ ტკივილს.



**ოსტეოპოროზული მოტეხილობის რისკის შეფასება:**

კითხვარი მოიცავდა ინფორმაციას, რის მიხედვითაც 40 წელს გადაცილებულ ქალებში მოხდა მოტეხილობის რისკის შეფასება FRAX-ის (Fracture Risk Assessment Tool) მეშვეობით. გამოთვლა გაკეთდა BMD-ის გარეშე.

IA და IIA ქვეჯგუფებში განაწილდნენ მხოლოდ დაბალი რისკის მქონე ქალები, რომელთაც მომდევნო 10 წლის მანძილზე ქონდათ ოსტეოპოროზული მოტეხილობების <10%, ხოლო ბარძაყის ყელის მოტეხილობების <2% რისკი.

**Questionnaire:**

1. Age (between 40 and 90 years) or Date of Birth

Age:  Date of Birth: Y:  M:  D:

2. Sex  Male  Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous Fracture  No  Yes

6. Parent Fractured Hip  No  Yes

7. Current Smoking  No  Yes

8. Glucocorticoids  No  Yes

9. Rheumatoid arthritis  No  Yes

10. Secondary osteoporosis  No  Yes

11. Alcohol 3 or more units/day  No  Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm<sup>2</sup>)

Select BMD

### **ინსტრუმენტული კვლევა:**

ინსტრუმენტული კვლევა მოიცავდა ულტრაბგერით კვლევას. მენსტრუაციული ციკლის მე-3-9 დღეს ყველა მონაწილეს (n360) ჩატარდა მცირე მენჯის ღრუს ორგანოების ტრანსვაგინალური 2/3D ულტრაბგერითი კვლევა. ყველა შემთხვევაში ისაზღვრებოდა ანტრალური ფოლიკულების (2-10 მმ ზომით) რაოდენობა AFC და საკვერცხეების მოცულობა. გამოირიცხა საშვილოსნოს და საკვერცხეების სტრუქტურული პათოლოგიების არსებობა - მიომა/ლეიომიომა.

### **ენდომეტრიოზის ფენოტიპისა და სიმძიმის ინტრაოპერაციული შეფასება:**

ენდომეტრიოზის ფენოტიპური გამოვლინებები შეფასდა ოპერაციის მიმდინარეობისას. ინტრაოპერაციულად განისაზღვრა ენდომეტროიდული ინფილტრატების, ენდომეტრიომების და ზედაპირული ჰეტეროტოპიების რაოდენობა, ანატომიური განლაგება და მოცულობა.

ოპერაციის დროს ენდომეტრიოზის ხარისხი განისაზღვრა ამერიკის რეპროდუქტოლოგთა და ემბრიოლოგთა ასოციაციის (ASRM;2012) მიერ მოწოდებული და კლინიკურ პრაქტიკაში ყველაზე ხშირად გამოყენებული კლასიფიკაციის მიხედვით; სადაც I ხარისხი შეესაბამება მინიმალურ ენდომეტრიოზს, II - მსუბუქს, III - საშუალოს, ხოლო IV ხარისხი - ენდომეტრიოზის მძიმე ფორმას.

გარდა ASRM კლასიფიკაციისა ენდომეტრიოზის შეფასება მოხდა მისი ძირითადი ლოკალიზაციის-ფენოტიპის მიხედვით. გამოიყო 6 კატეგორია:

1. ღრმა ინფილტრაციული ენდომეტრიოზი
2. საკვერცხის ენდომეტრიომა
3. ღრმა ენდომეტრიოზი საკვერცხის ჩართულობით
4. ბილატერალური საკვერცხის ენდომეტრიომა
5. პერიტონიალური ენდომეტრიოზი
6. ფალოპის მილის ენდომეტრიოზი

## **ქირურგიული მკურნალობა:**

ლაპაროსკოპიისთვის I ჯგუფის (n138) პაციენტების მომზადება ხდებოდა მენსტრუალური ციკლის დასრულების შემდეგ, 7–10 დღის განმავლობაში. ყველა პაციენტს უტარდებოდა წინასაოპერაციო კვლევები (სისხლის საერთო ანალიზი, კოაგულოგრამა, სქესობრივი გზით გადამდები ინფექციები (სიფილისი, გონორეა, აივ ინფექცია, ჰეპატიტები), გლუკოზა სისხლში, შარდის საერთო ანალიზი, ელექტოკარდიოგრამა, ქლამიდიის ანალიზი, საშოს ნაცხი ფლორაზე, გინეკოლოგიური ექოსკოპია), TSH, HOMA-IR. ასევე, თერაპევტისა და ანესთეზიოლოგის კონსულტაცია. პაციენტის პრეოპერაციული მომზადების შემდგომ ტარდებოდა ლაპაროსკოპია. ასეპტიკურ პირობებში, ენდოტრაქეალური ნარკოზის ქვეშ, ჭიპის განაკვეთიდან, ვერეშის ნემსით მყარდებოდა პნევმოპერიტონეუმი. მუცლის ღრუში იდგმებოდა 3 ტროაკარი, აქედან ერთი - ჭიპში, ხოლო 2 ბოქვენზედა არეში. მუცლის ღრუში შეყვანილი ლაპაროსკოპის საშუალებით ხდებოდა მუცლის ღრუს და მცირე მენჯის ღრუს რევიზია და ენდომეტრიული კერების ამოკვეთა. ქირურგიული ჩარევის მეთოდი მოიცავდა საკვერცხის ენდომეტრიომების ამოკვეთას, ადჰეზიების ლიზისს და ენდომეტრიოზის დაზიანებების ენდოკოაგულაციას. მასალა იგზავნებოდა ჰისტომორფოლოგიურ კვლევაზე.

## **ლაბორატორიული კვლევები**

### ***25OHD-ის განსაზღვრა:***

25OHD-ის პირველადი განსაზღვრა სისხლის შრატში ჩატარდა კვლევის ყველა მონაწილესთან (n360), აქედან ქვეჯგუფებში გადანაწილებულ n50 ქალში 25OHD განისაზღვრა განმეორებით პირველი ტესტირებიდან 3 თვეში.

ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებს პირველი ტესტირება უტარდებოდათ პრეოპერაციულ კვლევებთან ერთად, ხოლო საკონტროლო ჯგუფის ქალებს რუტინული კვლევების ფარგლებში.

25OHD-ს განსაზღვრა მოხდა ბრიტანული მწარმოებლის DiaMetra-ს რეაქტივით- „25OH-ვიტამინი D-ს კონცენტრაციის რაოდენობრივი იმუნოფერმენტული განსაზღვრა ადამიანის შრატსა და პლაზმაში.“

ვინაიდან კვლევის დასაწყისში ჩვენ ჯერ კიდევ ვხელმძღვანელობდით ენდოკრინული საზოგადოების 2011 წლის გზამკვლევით (Holick et al. 2011b), 25OHD-ის კონცენტრაციის შეფასებისას ვიყენებთ ტერმინებს, როგორებიცაა დეფიციტი, უკმარისობა და ნორმალური დონე.

შესაბამისად შედეგები განისაზღვრა როგორც:

25OHD < 20ნგ/მლ - დეფიციტი,

20-30ნგ/მლ - უკმარისობა,

> 30ნგ/მლ - ნორმა.

ვითვალისწინებთ რა 2024 წლის რეკომენდაციებს, დისკუსიაში მაქსიმალურად ვზღუდავთ აღნიშნულ ტერმინოლოგიას (Demay et al. 2024b).

***საერთო, იონიზირებული კალციუმის და კალციტრიოლის 1,25(OH)<sub>2</sub>D განსაზღვრა:***

IA (n30) და IIA (n20) ქვეჯგუფებში პირველ ჯერზე საკვლევი მასალა მიღებულ იქნა მკურნალი ექიმის დანიშნული კვლევების ფარგლებში უზმოდ აღებული სისხლის ნიმუშიდან.

3 თვის შემდგომ ჩატარდა განმეორებითი ვიზიტი და უზმოდ ვენური სისხლის აღება როგორც საკვლევი IA, ისე საკონტროლო IIA ქვეჯგუფის მონაწილეებში.

ორივე ჯერზე სისხლის შრატში განისაზღვრა 25OHD, 1,25(OH)<sub>2</sub>D, საერთო და იონიზირებული კალციუმის დონე.

1,25(OH)<sub>2</sub>D-ის განსაზღვრა ხდებოდა ბრიტანული მწარმოებლის Abbexa-ს რეაქტივის გამოყენებით-“1,25-დიჰიდროქსივიტამინი D3-ს(კალციტრიოლი) კონცენტრაციის რაოდენობრივი გაზომვისთვის შრატში, პლაზმასა და სხვა ბიოლოგიურ სითხეებში.

ლაბორატორიული კვლევა ტარდებოდა იმუნოფერმენტული მეთოდით ELISA- ს აპარატზე. კვლევა ტარდებოდა მწარმოებლის ინსტრუქციის შესაბამისად.

კალციუმის განსაზღვრა მოხდა გერმანული მწარმოებლის Erba Mannheim-ის აპარატ EC 90 ISE analyser-ზე.

რეფერენსული საზღვრები:

- $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  - 18-78 პგ/მლ
- $\text{Ca}^{++}$ - 1.15-1.29 მმოლ/ლ
- საერთო კალციუმი - 2.15-2.5 მმოლ/ლ

ცხრ. 1.

ჯგუფებსა და ქვეჯგუფებში ჩატარებული კვლევები

	ჯგუფი I-n138 - ენდომეტრიოზი		ჯგუფი II-n222 ჯანმრთელი	
		ქვეჯგუფი IA n30		ქვეჯგუფი IIA n20
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ ანამნეზის შეგროვება</li> <li>➤ ობიექტური შეფასება</li> <li>➤ კითხვარის შევსება</li> <li>➤ დისპარეუნია/დისმენორეის შეფასება ტკივილის შკალაზე</li> </ul>	+			
მცირე მენჯის ღრუს ულტრასონოგრაფია	+			
25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის განსაზღვრა ერთჯერადად	+			
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის,</li> <li>➤ კალციტრიოლის</li> <li>➤ საერთო და იონიზირებული კალციუმის განსაზღვრა 2-ჯერადად</li> </ul>	-	+	-	+
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ ენდომეტრიოზის ქირურგიული მკურნალობა</li> <li>➤ შეფასება ფენოტიპებისა და ASRM კლასიფიკაციის მიხედვით</li> </ul>	+		-	

## სტატისტიკური დამუშავება

სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა IBM SPSS Statistics-ვერსიის 27-ის გამოყენებით (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). შეგროვილი მონაცემებით მომზადდა მონაცემთა ბაზა შემდგომი სტატისტიკური ანალიზისთვის. კატეგორიულ ცვლადებს შორის კავშირი დადგინდა ჩატარდა Spearman-ის კორელაციური ანალიზით, ხოლო რაოდენობრივისათვის - Pearson-ის კორელაციური ანალიზის გამოყენებით. უწყვეტი ცვლადები წარმოდგენილი იყო როგორც საშუალო  $\pm$  SD, ხოლო კატეგორიული ცვლადები, სიხშირეებითა და პროცენტებით. რაოდენობრივი მონაცემები ჯგუფებს შორის შედარდა Student's t-ტესტის საშუალებით. კატეგორიული ცვლადებისთვის გამოყენებოდა Fisher's Exact ტესტი და Pearson's Chi-squared ტესტი. ჯგუფების შედარებისათვის გამოყენებული იყო ერთფაქტორიანი დისპერსიული ანალიზი (one-way ANOVA). P მნიშვნელობა  $< 0.05$  ჩაითვალა სტატისტიკურად სარწმუნოდ.

## IV. კვლევის ეთიკური საკითხები

კვლევის მონაწილეები სრულად იცნენ ინფორმირებულები კვლევის შინაარსისა და მათი მონაცემების გამოყენების შესახებ. კვლევაში დაცულია მონაცემთა კონფიდენციალურობა და გამოყენებულია მხოლოდ კვლევის ფარგლებში. კვლევაში ჩართული კლინიკის რეპროდუქციული მედიცინის ცენტრი „უნივერსის“ დამოუკიდებელი ადგილობრივი ეთიკური კომისიის თანხმობა (01.11.22. ოქმი N1). დასტურდება ხელმოწერებით.

## V. კვლევის შედეგები და მათი ანალიზი

### საკვლევი ჯგუფის ზოგადი დახასიათება

კვლევაში მონაწილე 1360 ქალიდან - (1138) 38.3%-ს დაესვა ენდომეტრიოზის ქირურგიულად და მორფოლოგიურად დადასტურებული დიაგნოზი და განაწილდა I ჯგუფში, ხოლო (222) 61.7% ქალი განაწილდა II საკონტროლო ჯგუფში.

საშუალო სმი- I ჯგუფში იყო 24,1 კგ/მ<sup>2</sup>, ხოლო II ჯგუფში -24,3 კგ/მ<sup>2</sup>; საშუალო ასაკი - 31.1 წელი I ჯგუფში, ხოლო 33.3 წელი II ჯგუფში. ჯგუფებს შორის არ იყო მნიშვნელოვანი განსხვავება ასაკობრივ (p=0.1) და მასის ინდექსის (p=0.5) მაჩვენებლებს შორის. ასაკობრივი დიაპაზონი მთლიან საკვლევი ჯგუფში იყო 18-50 წელი ხოლო, სმი ვარირებდა 18-29.9კგ/მ<sup>2</sup> შორის.

### 25-ჰიდროქსი D ვიტამინის დონის შედარებითი ანალიზი ჯანმრთელ და ენდომეტრიოზის მქონე ქალებში

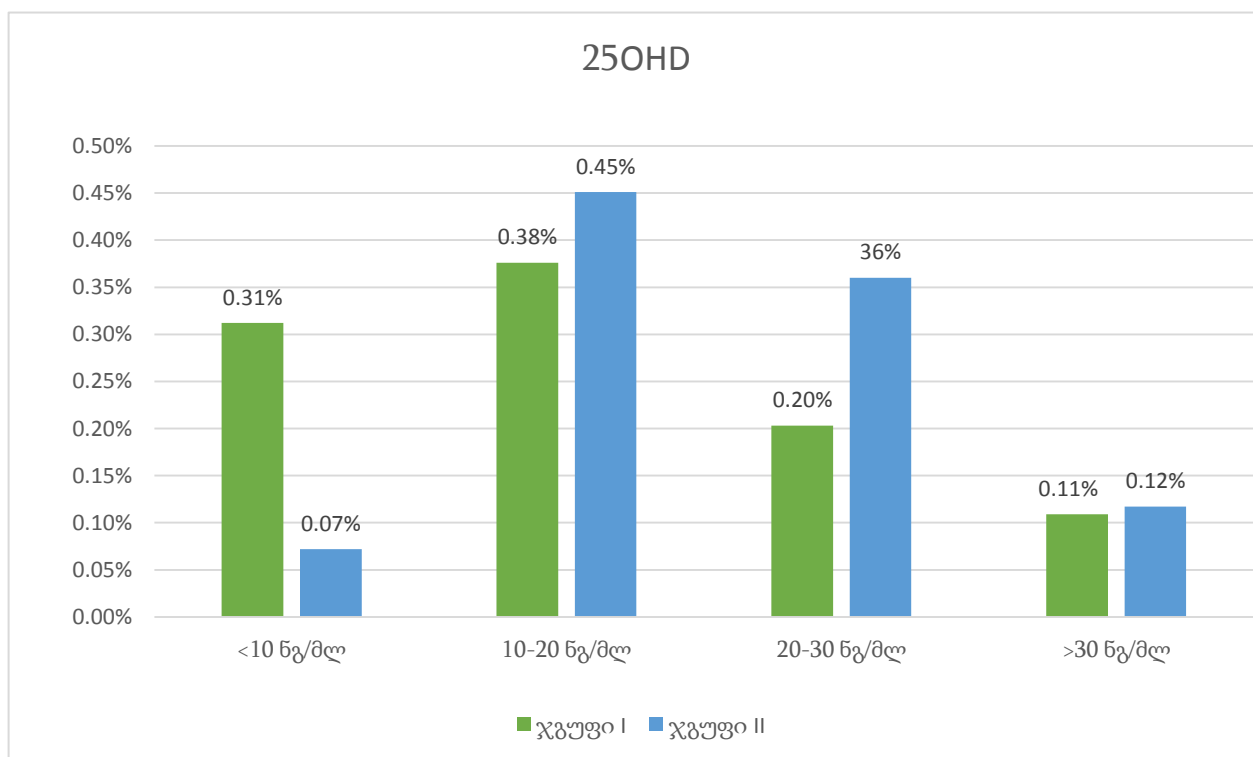
ვინაიდან საქართველოში არ არის დადგენილი 25OHD-ის პოპულაციური დონე, საყურადღებოა მიღებული 25OHD -ის მონაცემები ცალკეულად II ჯგუფის ჯანმრთელ ქალებში (n=222). მიუხედავად იმისა, რომ საქართველოში (თბილისში) რბილი, სუბტროპიკული კლიმატია, ჯამში ჯანმრთელი ქალების 88,3%-ს აღენიშნა დეფიციტი და უკმარისობა - 25OHD <30ნგ/მლ-ზე. ღრმა დეფიციტი - სისხლის შრატში 25OHD-ის დონე <10 ნგ/მლ-ზე დაფიქსირდა II ჯგუფის ქალების 7.2%-ში, დეფიციტი 10-20 ნგ/მლ - 45.1%-ში, უკმარისობა - 20-30 ნგ/მლ - 36%-ში, ხოლო ნორმალური დონე > 30 ნგ/მლ მხოლოდ ჯანმრთელ მონაწილეთა 11.7%-ში. 25OHD-ის საშუალო მაჩვენებელი II ჯგუფში იყო 20.9 ნგ/მლ (STD=8.7), მაქსიმუმი - 54.8ნგ/მლ , მინიმუმი კი - 6.4ნგ/მლ.

I ჯგუფში განაწილებული ენდომეტრიოზის მქონე ქალების 89.1%-ს აღენიშნა დეფიციტი

და უკმარისობა - 25OHD<30ნგ/მლ-ზე; მათ შორის 31.2%-ს ღრმა დეფიციტი-25OHD <10 ნგ/მლ, 37.6%-ს დეფიციტი -10-20ნგ/მლ , 20.3%-ს უკმარისობა 20-30ნგ/მლ, ხოლო 10.9%-ს ნორმალური დონე >30ნგ/მლ-ზე. 25OHD-ის საშუალო დონე I ჯგუფში იყო 17.1ნგ/მლ (STD -9.6) (n=138), მინიმალური-4 ნგ/მლ, მაქსიმუმი-50 ნგ/მლ.

### დიაგრამა 1

25OHD ვიტამინის სხვადასხვა ხარისხის დეფიციტის, უკმარისობის და ნორმალური მაჩვენებლის გავრცელება I და II ჯგუფებში



ერთი შეხედვით, ორივე ჯგუფში დეფიციტისა და უკმარისობის მსგავსი გავრცელება გამოვლინდა: I ჯგუფში 25OHD-ის ნორმაზე დაბალი მაჩვენებელი - <30ნგ/მლ-ზე საკვლევი ქალების 89.1%-ს გამოუვლინდა, ხოლო II ჯგუფში-88,3%-ს. მიუხედავად ამისა I ჯგუფში განაწილებულ ენდომეტრიოზის მქონე ქალებს ჰქონდათ სტატისტიკურად სარწმუნოდ ( $p<0.001$ ) დაბალი საშუალო 25OHD-ის დონე სისხლში (17.1 ნგ/მლ),

საკონტროლო II ჯგუფთან შედარებით (20.9 ნგ/მლ).

ეს სხვაობა გამომდინარეობს იქედან რომ ენდომეტრიოზის მქონე და ჯანმრთელ ქალებს D ვიტამინის განსხვავებული ხარისხის ნაკლებობა აქვთ. როგორც ირკვევა, D ვიტამინის ღრმა დეფიციტი (25OHD<10ნგ/მლ) სტატისტიკურად სარწმუნოდ ( $p<0.001$ ) უფრო ხშირია ენდომეტრიოზის მქონე ქალებში, ჯანმრთელ ქალებთან შედარებით. D ვიტამინის უკმარისობად წოდებული, მსუბუქი ხარისხის ნაკლებობა (25OHD - 20-30ნგ/მლ) კი II ჯგუფში სტატისტიკურად სარწმუნოდ მეტადაა გავრცელებული ( $p<0.001$ ) (იხ. დიაგრამა 1).

## სეზონურობის გავლენა 25-ჰიდროქსი D ვიტამინის დონესა და კვლევის შედეგებზე

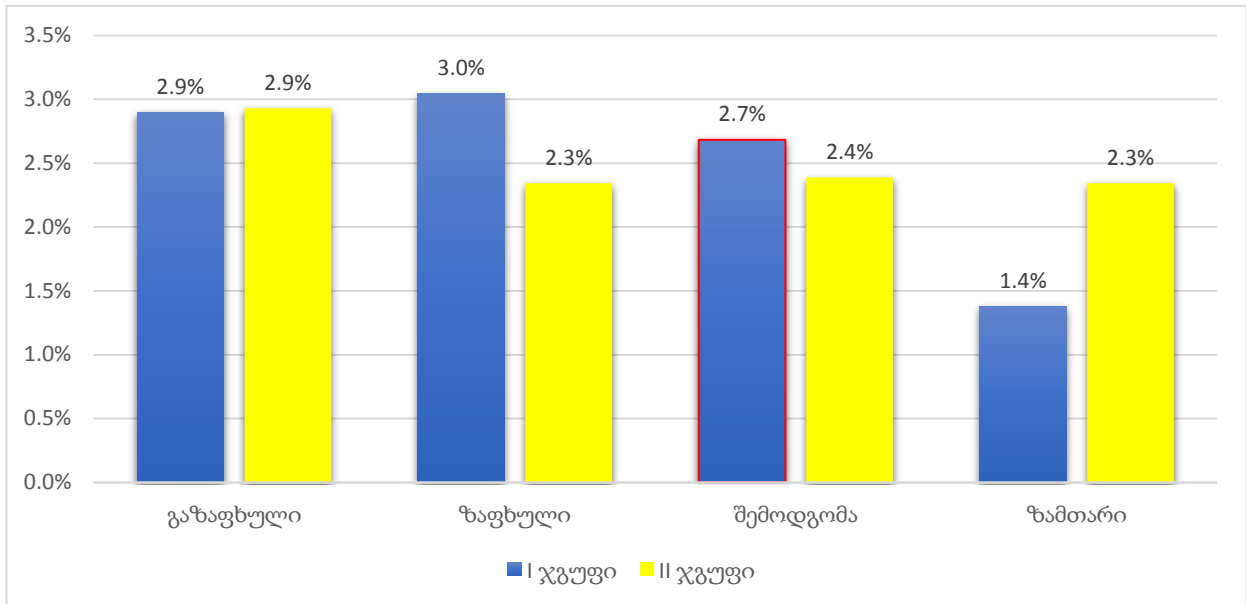
კვლევის შედეგებზე შესაძლო გავლენის მქონე ფაქტორი, როგორცაა სეზონი გათვალისწინებული იყო მონაცემების გაანალიზების პროცესში. მთლიანი ნიმუშიდან (n360) 25OHD შეფასებული იყო მონაწილეთა 29.2%-ში (n105)-გაზაფხულზე, 26.1%-ში (n94) - ზაფხულში, 25%-ში (n90) - შემოდგომაზე და 19.7%-ში (n71) - ზამთარში. (იხ. დიაგრამა 2)

თვალსაჩინოა რომ ენდომეტრიოზის მქონე I ჯგუფის მონაწილეების კვლევაში ჩართვა და პირველადი 25OHD-ის განსაზღვრა ყველაზე ნაკლებად მოხდა ზამთარში. ამ გარემოების მიუხედავად, როგორც უკვე აღვნიშნეთ I ჯგუფში 25OHD-ის სარწმუნოდ დაბალი საშუალო მაჩვენებელი გამოვლინდა.

ქალებს ენდომეტრიოზით 25OHD-ის დონე პრაქტიკულად ყველა სეზონზე სარწმუნოდ დაბალი ჰქონდათ, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.(იხ. ცხრ.2, დიაგრამა 3).

დიაგრამა 2

I და II ჯგუფის მონაწილეების გადანაწილება სეზონების მიხედვით 25OHD-ის განსაზღვრის მომენტში



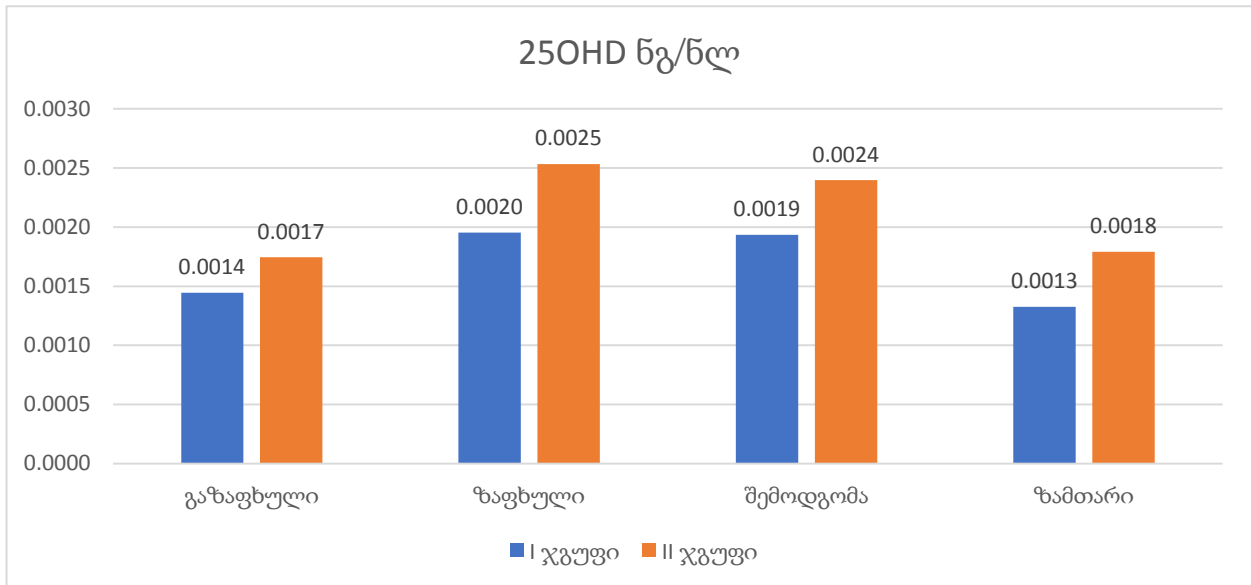
ცხრ.2.

25OHD დონის შედარებითი ანალიზი I და II ჯგუფებს შორის სხვადასხვა სეზონზე

სეზონი	25OHD I ჯგუფი	25OHD II ჯგუფი	25OHD-ის სხვაობის სარწმუნოება I და II ჯგუფებს შორის P
გაზაფხული	14.4 ნგ/მლ	17.4 ნგ/მლ	0.06
ზაფხული	19.5 ნგ/მლ	25.3 ნგ/მლ	0.007
შემოდგომა	19.3 ნგ/მლ	23.9 ნგ/მლ	0.02
ზამთარი	13.2 ნგ/მლ	17.9 ნგ/მლ	0.004

### დიაგრამა 3

25OHD დონის შედარებითი ანალიზი I და II ჯგუფებს შორის სხვადასხვა სეზონზე

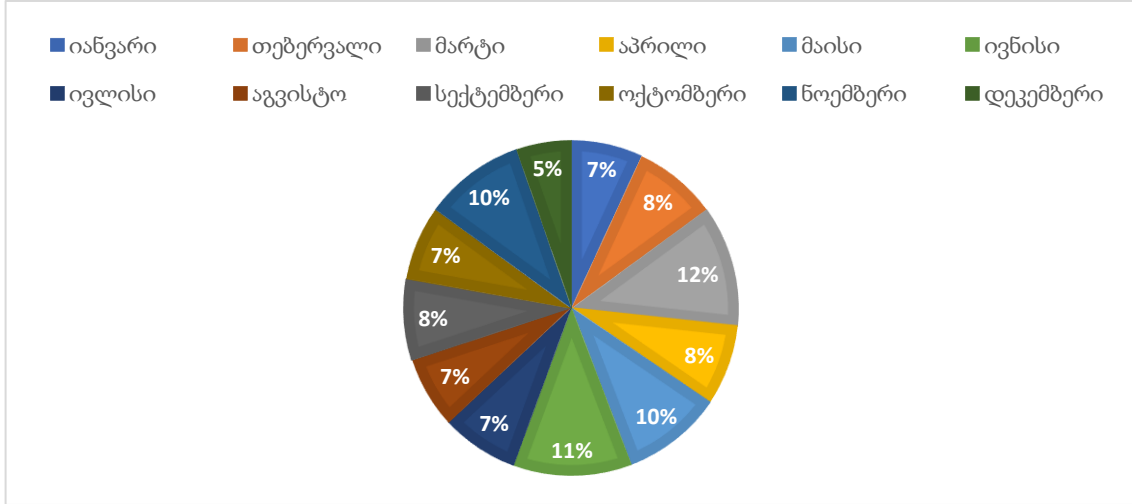


I ჯგუფში 25OHD-ის საშუალო დონე სეზონებს შორის განსხვავდებოდა ერთმანეთისგან, თუმცა ეს განსხვავება მეტწილად ვლინდებოდა მხოლოდ ზაფხული-შემოდგომის მონაცემების ზამთარი-გაზაფხულის შედეგთან შედარებისას. ზაფხულსა და შემოდგომაზე D ვიტამინის კონცენტრაცია სარწმუნოდ მაღალი იყო ზამთარი-გაზაფხულის მონაცემზე ( $p=0.01$ ). რაც შეეხება II ჯგუფს, აქ 25OHD-ის სეზონური ცვლილებები უფრო თვალსაჩინოდ იყო გამოხატული და სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა ფიქსირდებოდა ყველა სეზონს შორის ( $p<0.001$ .) შესაბამისად შეგვიძლია დავასკვნათ რომ ენდომეტრიოზის მქონე ქალებს 25OHD-ის დონის სეზონური ფლუქტუაცია ნაკლებად ახასიათებთ ჯანმრთელებთან შედარებით.

I ჯგუფში 25OHD სარწმუნოდ დაბალი იყო ყველა თვეში, II ჯგუფთან შედარებით, გარდა აგვისტოს თვისა, სადაც 25OHD-ის საშუალო კონცენტრაცია I ჯგუფში უფრო მაღალი იქნა მიღებული (იხ. დიაგრამა 4, 5).

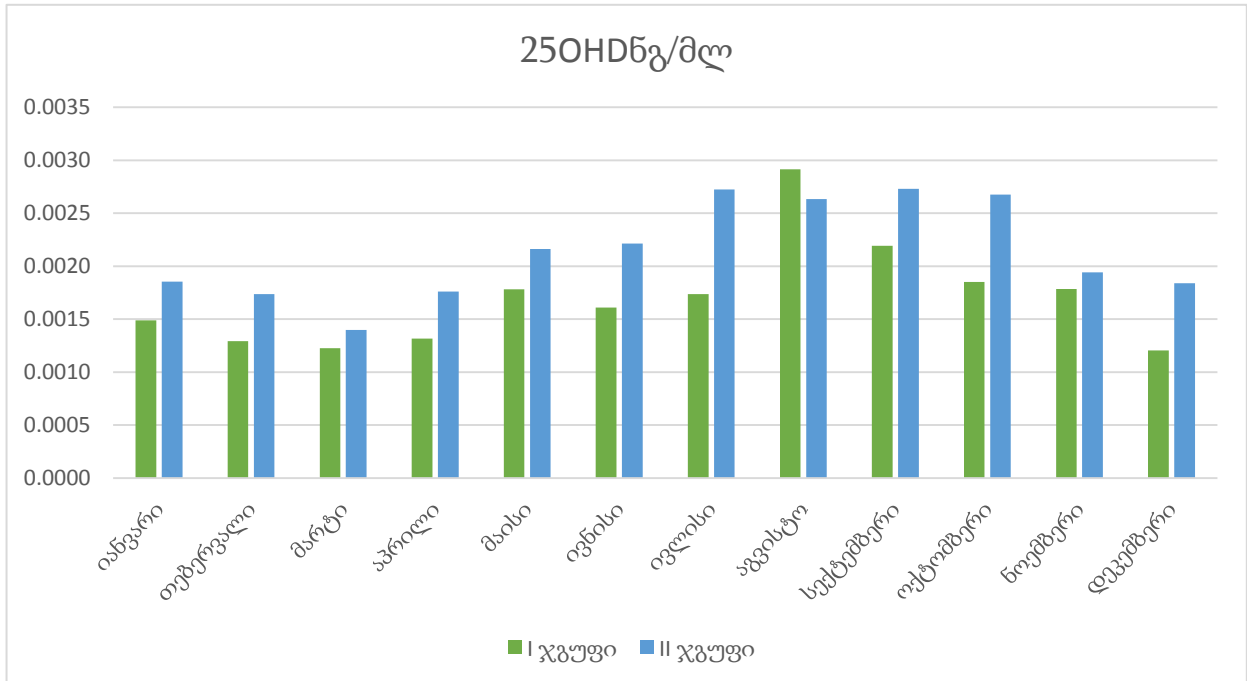
დიაგრამა 4

მონაწილეების განაწილება თვეების მიხედვით



დიაგრამა 5

25OHD დონის შედარებითი ანალიზი I და II ჯგუფებს შორის თვეების მიხედვით

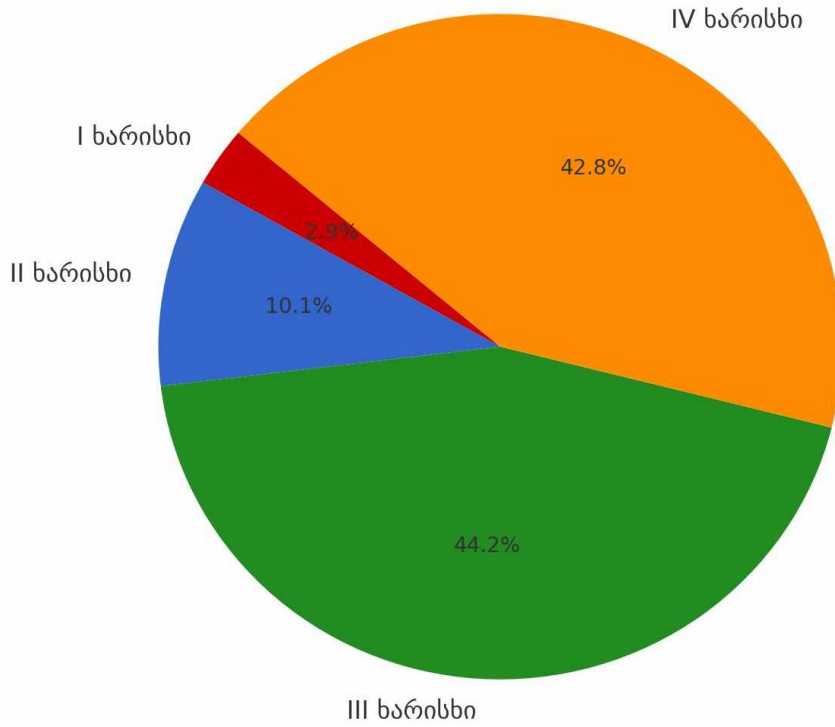


## 25-ჰიდროქსი D ვიტამინის დონე სხვადასხვა ხარისხის ენდომეტრიოზის მქონე ქალებში

I ჯგუფში ენდომეტრიოზი შეფასდა პოსტოპერაციულად ASRM კლასიფიკაციის მიხედვით. ენდომეტრიოზით დაავადებული 138 პაციენტიდან I ხარისხის ენდომეტრიოზი დიაგნოსტირდა პაციენტთა 2.9% (n4) -ში, II ხარისხი – პაციენტთა 10.1% (n14) -ში, III ხარისხი - 44.2%(n=61) - ში, ხოლო IV ხარისხი – 42.8%(n=59) -ში. (იხ. დიაგრამა 6)

*დიაგრამა 6*

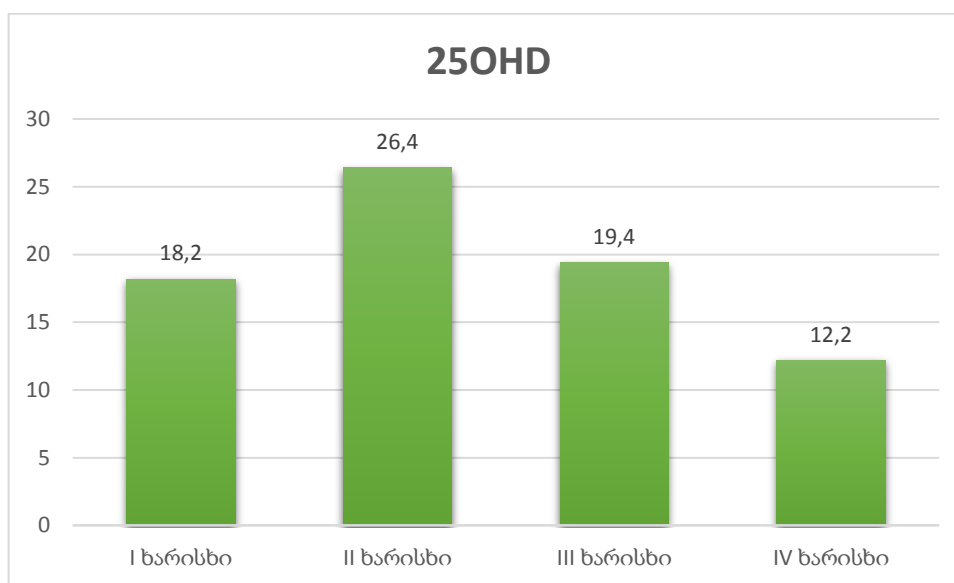
*I ჯგუფის პაციენტების გადანაწილება სხვადასხვა ხარისხის ენდომეტრიოზის მიხედვით*



25OHD-ის საშუალო კონცენტრაცია IV ხარისხის ენდომეტრიოზის შემთხვევაში ყველაზე დაბალი- 12.2 ნგ/მლ დაფიქსირდა, II ხარისხის შემთხვევაში კი მაქსიმალური - 26.4 ნგ/მლ (იხ. დიაგრამა 7).

*დიაგრამა 7*

*25OHD-ის დონე სხვადასხვა ხარისხის ენდომეტრიოზის შემთხვევაში (ASRM კლასიფიკაციის მიხედვით)*

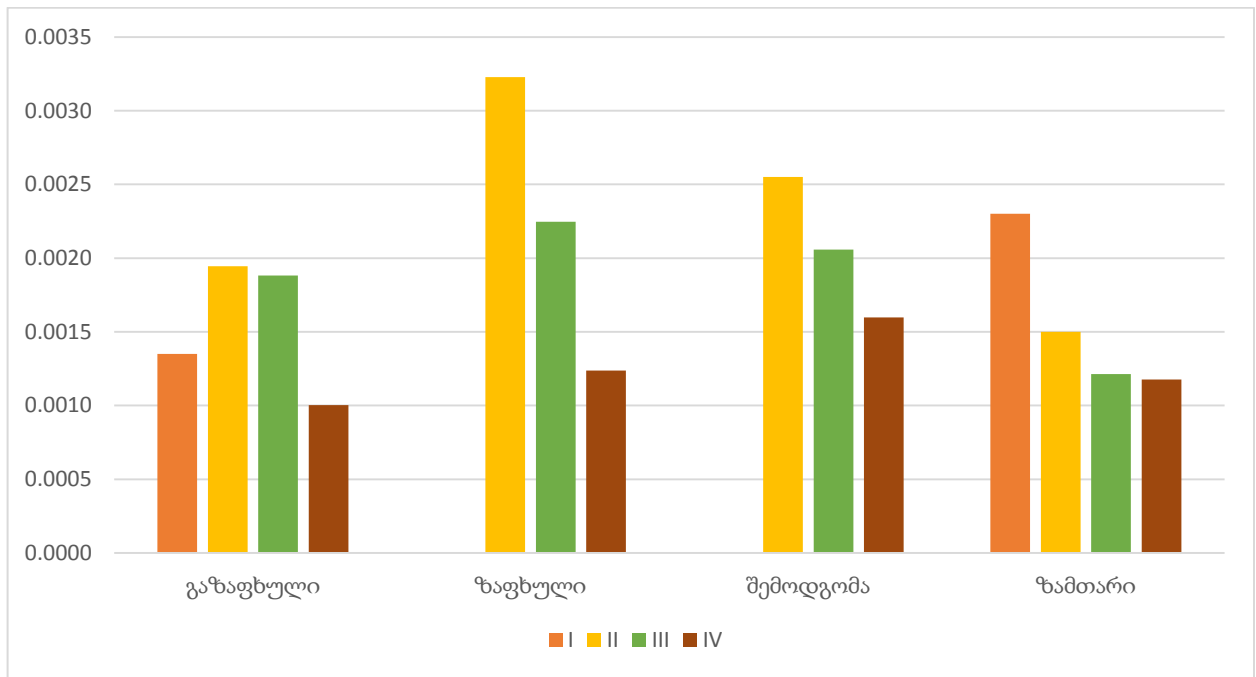


სხვაობა 25OHD დონეებში ენდომეტრიოზის 4 ხარისხს შორის იყო სტატისტიკურად სარწმუნო ( $p < 0.001$ ), თუმცა, არათანმიმდევრული. 25OHD-ის დონე არ იყო ცხადად ენდომეტრიოზის ხარისხის უკუპროპორციული, რაც გამოწვეული იყო I ხარისხის ენდომეტრიოზის საშუალო 25OHD-ის შედეგით. უნდა აღინიშნოს რომ ამ შემთხვევაში მცდარი მონაცემის ალბათობა დიდია, რადგან I ხარისხის ენდომეტრიოზით კვლევაში ჩართული იყო მხოლოდ I ჯგუფის მონაწილეების 2.9% (n4).

მონაცემები გაანალიზდა ცალკეულად თითოეულ სეზონზე. ენდომეტრიოზის 4 ხარისხს შორის 25OHD-ს დონის სხვაობის სარწმუნოება შედარდა ერთმანეთს თითოეულ სეზონზე ცალკეულად. 25OHD-ს დონე სარწმუნოდ განსხვავდებოდა ენდომეტრიოზის ხარისხებს შორის გაზაფხულზე ( $p = 0.004$ ), ზაფხულში ( $p < 0.001$ ) და ზამთარში ( $p = 0.03$ ). შემოდგომაზე სხვაობა ნანახი ვერ იქნა - ( $p = 0.2$ ) (იხ. დიაგრამა 8, ცხრ. 3.)

#### დიაგრამა 8

*25OHD დონე ენდომეტრიოზის სხვადასხვა ხარისხის მქონე ქალებში სეზონების მიხედვით*



ცხრ. 3.

25OHD დონე ენდომეტრიოზის სხვადასხვა ხარისხის მქონე ქალებში სეზონების მიხედვით

სეზონი	გაზაფხული	ზაფხული	შემოდგომა	ზამთარი
25OHD-ის დონე (ნგ/მლ) I ხარისხის ენდომეტრიოზი	13.5			23
25OHD-ის დონე (ნგ/მლ) II ხარისხის ენდომეტრიოზი	19.45	32.2714	25.5	15
25OHD-ის დონე (ნგ/მლ) III ხარისხის ენდომეტრიოზი	18.8133	22.475	20.5783	12.1286

25OHD-ის დონე (ნგ/მლ)	10.0211	12.3679	15.9833	11.7667
IV ხარისხის ენდომეტრიოზი				
25OHD-ს სხვაობის მნიშვნელობა	0.004	<0.001	0.2	0.03
ენდომეტრიოზის ხარისხებს შორის P				

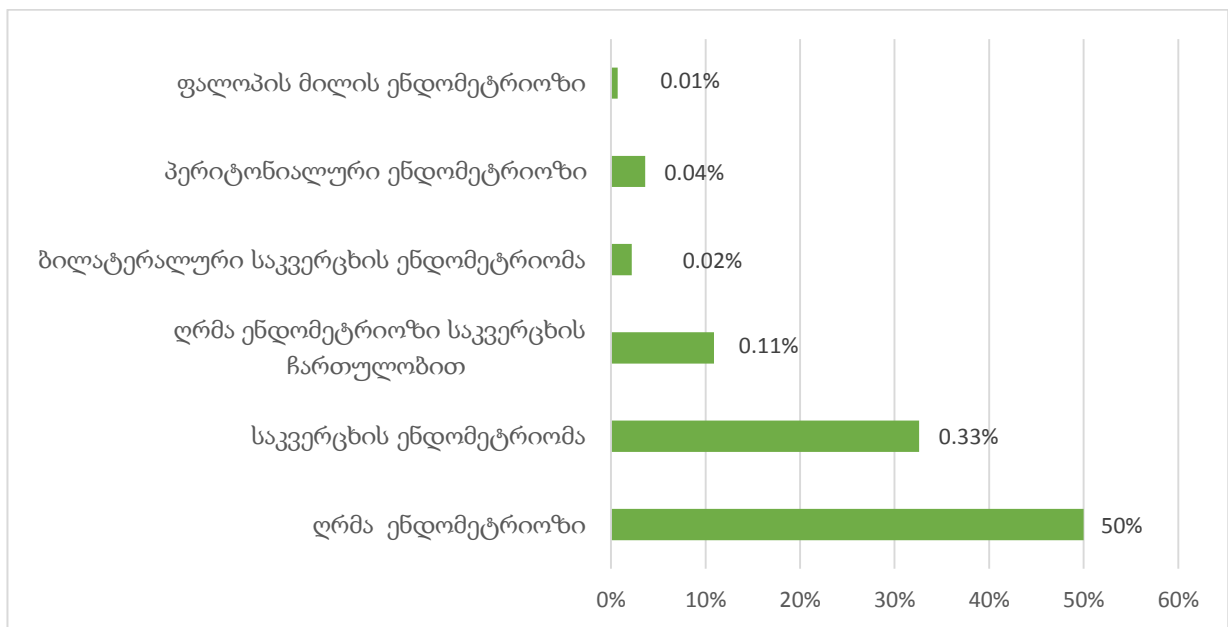
## 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის დონე ენდომეტრიოზის სხვადასხვა ფენოტიპის მქონე ქალებში

ენდომეტრიოზის კლასიფიკაცია მოხდა მისი ძირითადი ლოკალიზაციის-ფენოტიპის მიხედვით. გამოიყო 6 კატეგორია (იხ. დიაგრ. 9)

ენდომეტრიოზის ფენოტიპებს შორის 25OHD-ის საშუალო დონე სარწმუნოდ განსხვავებული არ აღმოჩნდა ( $p=0.2$ ). თუმცა საკვერცხის ენდომეტრიოზთან კომბინირებული ღრმა ენდომეტრიოზის, ან ორმხრივი საკვერცხის ენდომეტრიოზის შემთხვევაში 25OHD-ის დონე სარწმუნოდ დაბალი აღმოჩნდა, იზოლირებულ ფენოტიპებთან შედარებით ( $p<0.001$ ) (იხ. დიაგრამა 10).

### დიაგრამა 9

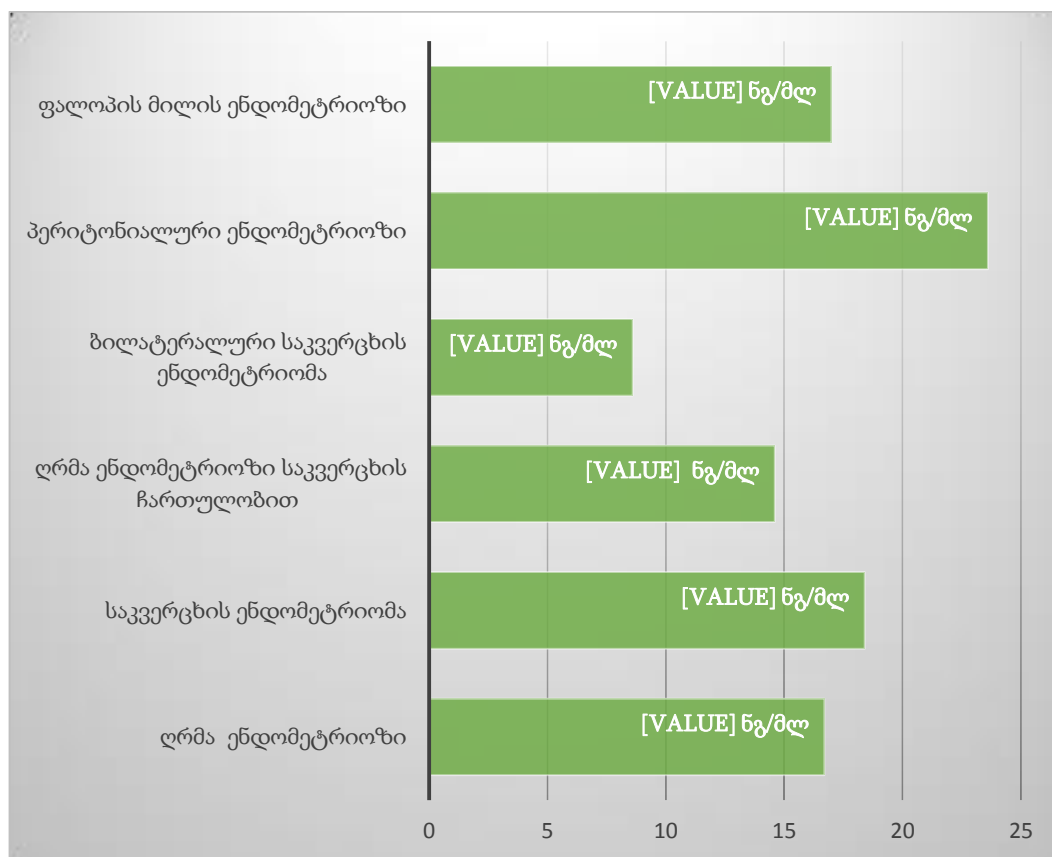
*I ჯგუფის პაციენტების გადანაწილება ენდომეტრიოზის ფენოტიპის მიხედვით*



შრატში 25OHD-ის ყველაზე მაღალი საშუალო დონე დაფიქსირდა პერიტონეალური ენდომეტრიოზის დროს - 23,6 ნგ/მლ, ხოლო ყველაზე დაბალი მაჩვენებლები გამოვლინდა ღრმა ენდომეტრიოზის დროს საკვერცხის ენდომეტრიომასთან კომბინაციაში - 14,6 ნგ/მლ და ბილატერალური საკვერცხის ენდომეტრიომის დროს - 8,6 ნგ/მლ (იხ. დიაგრამა 10).

*დიაგრამა 10*

*25OHD-ის დონე ენდომეტრიოზის სხვადასხვა ფენოტიპის მქონე ქალებში*



საკვერცხის ენდომეტრიოზის მაქსიმალური დიამეტრი ხელმისაწვდომი იყო 49 შემთხვევაში. ბილატერალური ენდომეტრიოზის შემთხვევაში აღებული იყო დომინანტური ენდომეტრიოზის ზომა. კვლევის განმავლობაში საკვერცხის ენდომეტრიოზის მაქსიმალური დიამეტრი დაფიქსირდა 76 მმ, ხოლო მინიმალური 17 მმ. ენდომეტრიოზის ზომა სარწმუნოდ უარყოფით კორელაციაშია 25OHD-ის დონესთან ( $p < 0.001$   $r = -0.5$ ) (იხ. დიაგრამა 11).

### დიაგრამა 11

საკვერცხის ენდომეტრიოზის დიამეტრის ასოციაცია 25OHD-ის დონესთან

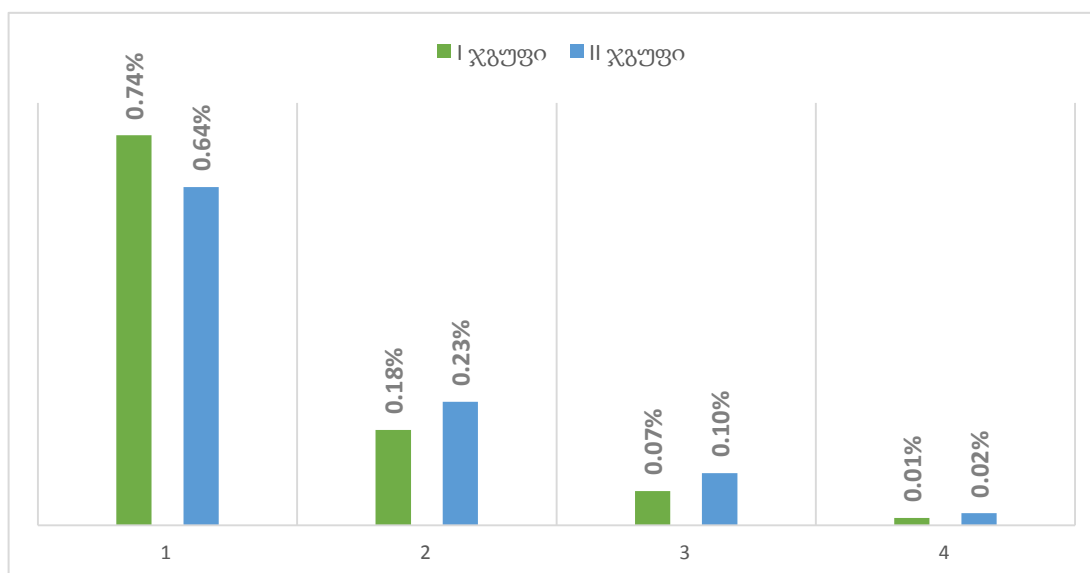


## ცოცხლადმშობიარობის რაოდენობა ენდომეტრიოზის მქონე ფერტილურ ქალებში

კვლევაში ჩართულნი იყვნენ მხოლოდ ფერტილური ქალები. ცოცხლადმშობადობის რიცხვი I და II ჯგუფს შორის არ განსხვავდებოდა სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად ( $p=0.06$ ), თუმცა შეინიშნა ტენდენცია რომ ენდომეტრიოზის მქონე ქალები ლიდერობდნენ I ცოცხლადმშობიარობის მაჩვენებლით. 2, 3 და 4 ცოცხლადმშობიარობის შემთხვევები II ჯგუფის წარმომადგენლებში მეტად ხშირად დაფიქსირდა (იხ. დიაგრამა 12).

დიაგრამა 12

ცოცხლადმშობიარობის რაოდენობის შედარება I და II ჯგუფებს შორის



25OHD ვიტამინის საშუალო დონე არ განსხვავდებოდა სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად ( $p=0.3$ ) ცოცხლადმშობადობის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებს შორის.

საინტერესოა რომ ცოცხლადმშობიარობის რიცხვი არ უკავშირდებოდა ენდომეტრიოზის ხარისხსა და ფენოტიპს.

## 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის დონე ენდომეტრიოზული გენეზის ტკივილის მქონე ქალებში

დისმენორეა აღინიშნებოდა I ჯგუფის ქალების 100%-ში. დისმენორეის სიმძიმე გაანალიზდა სუბიექტური ტკივილის შეფასების შკალის მიხედვით. გამოყენებულ იქნა ვიზუალური ანალოგიის შკალა (Visual Analogue Scale (VAS). კვლევის მონაწილეებმა მენსტრუალურ ციკლთან დაკავშირებულ ტკივილის შკალაზე შეაფასეს ტკივილი 0-10 ქულამდე, სადაც 0-იყო ტკივილის არ არსებობა ხოლო 10 გაუსაძლისი ტკივილი, მიაწიქეს შესაბამისი ქულა.

I ჯგუფში გაანალიზებული შედეგებით გამოვლინდა, რომ დისმენორეის ინტენსივობა უარყოფით კორელაციაშია 25OHD-ის კონცენტრაციასთან სისხლის შრატში. ( $p=0.01$   $r=-0.449$ ).

ანალოგიური შკალით გაანალიზებული იყო დისპარეუნის სიხშირე - I ჯგუფის ქალების 53%-ს - აღინიშნებოდა დისპარეუნია. სტატისტიკურად სარწმუნო კავშირი 25OHD-ის მაჩვენებელს და დისპარეუნიას შორის არ გამოვლენილა.

არც ერთი ტკივილის სახეობა არ უკავშირდებოდა ენდომეტრიოზის ხარისხს, ფენოტიპს ან მენსტრუალური ციკლის რეგულარულ ხასიათს.

### IA და IIA ქვეჯგუფების მონაწილეების ზოგადი დახასიათება

საერთო საკვლევი ნიმუშიდან (n360) n50 ქალში ჩატარდა დამატებითი ლაბორატორიული კვლევები. როგორც IA(n30), ისე IIA(n20) ქვეჯგუფის მონაწილე ქალების სისხლის შრატში 25OHD-ის გარდა, განისაზღვრა კალციტრიოლი ( $1,25(OH)_2D$ ), საერთო და იონიზირებული კალციუმი. გარდა ამისა ჩატარდა ამ ლაბორატორიული მონაცემების ცვლილების ანალიზი. ინტერესის საგანს წარმოადგენდა IA ქვეჯგუფში D ვიტამინის ფრაქციებისა და კალციუმის მაჩვენებლებზე ენდომეტრიოზული კერების ქირურგიული გზით მოცილების ზეგავლენის შესწავლა და ამ ცვლილების

საკონტროლო IIA ქვეჯგუფის სეზონურ ცვლილებასთან შედარება.

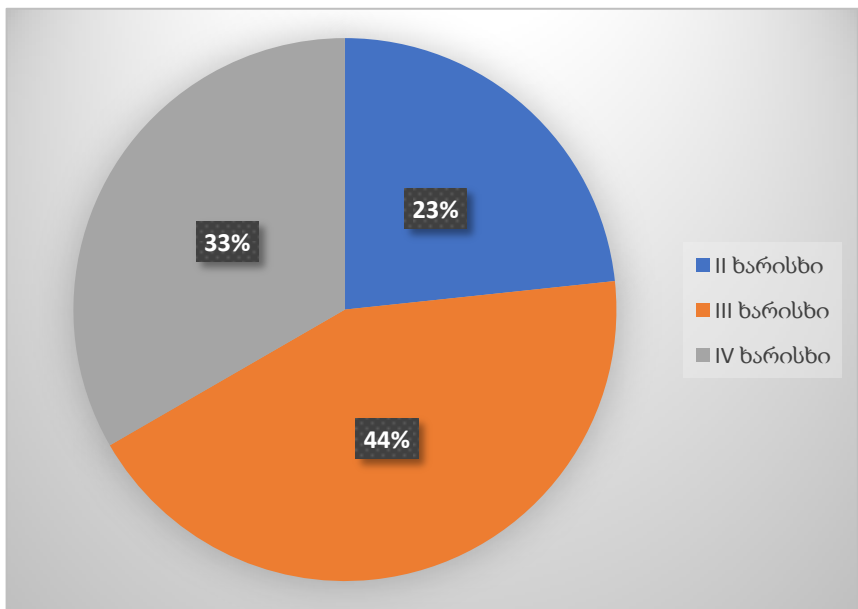
ქვეჯგუფებს შორის სხეულის მასის ინდექსის და ასაკის მიხედვით სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა არ იყო. სმი IA - 23.7კგ/მ<sup>2</sup>, ხოლო IIA -24 კგ/მ<sup>2</sup> (p-0.7); ასაკი IA - 26 წელი, ხოლო IIA – 27 წელი (p-0.42).

IA ქვეჯგუფში მოხვდნენ მხოლოდ II-IV ხარისხის ენდომეტრიოზის მქონე ქალები (იხ. დიაგრამა 13)

IA ქვეჯგუფში მოხვდნენ მხოლოდ 3 ფენოტიპის ენდომეტრიოზის მქონე ქალები (იხ.დიაგრამა 17)

დიაგრამა 13

IA ქვეჯგუფში ქალების განაწილება ენდომეტრიოზის ხარისხის მიხედვით



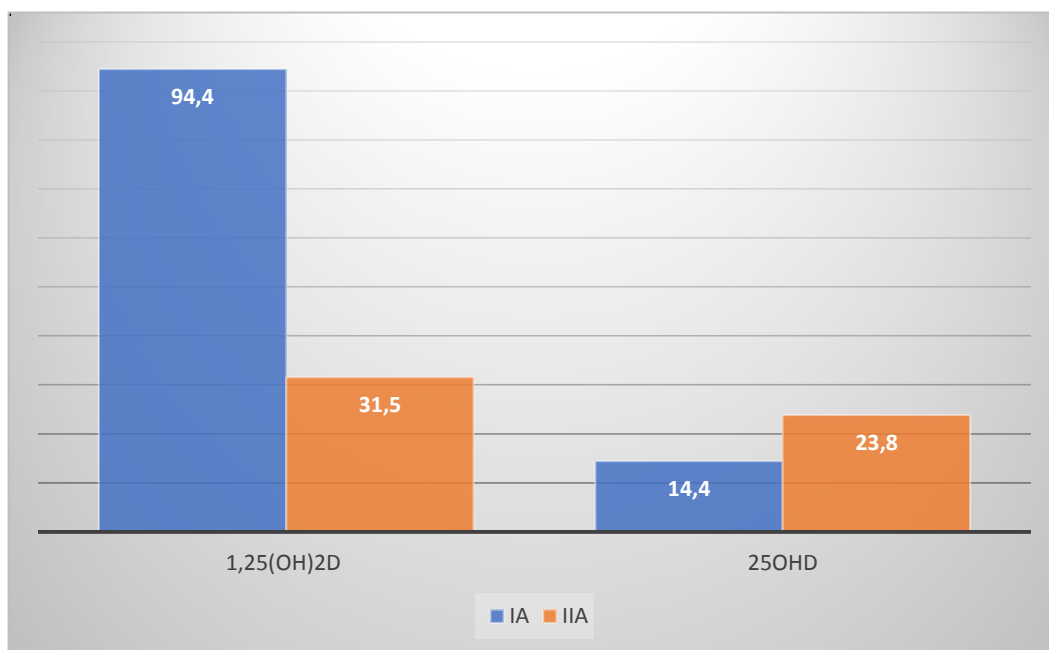
კალციტრიოლის დონე პაციენტებში ენდომეტრიოზით

პირველადი - პროსპერაციული ტესტირების შედეგად საშუალო კალციტრიოლის (1,25(OH)<sub>2</sub>D) დონე IA ქვეჯგუფში იყო - 94.4პგ/მლ, მაქსიმალური-265პგ/მლ, მინიმალური-42პგ/მლ. IIA ქვეჯგუფში კი საშუალო კალციტრიოლის დონე პირველი ტესტირებისას დაფიქსირდა - 31.5პგ/მლ, მაქსიმალური-65პგ/მლ, მინიმალური 15პგ/მლ.

კალციტრიოლი სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი დაფიქსირდა ( $p < 0.001$ ) ენდომეტრიოზის დიაგნოზის მქონე ქალებში, ჯანმრთელ ქალებთან შედარებით (იხ. დიაგრამა 14, 15).

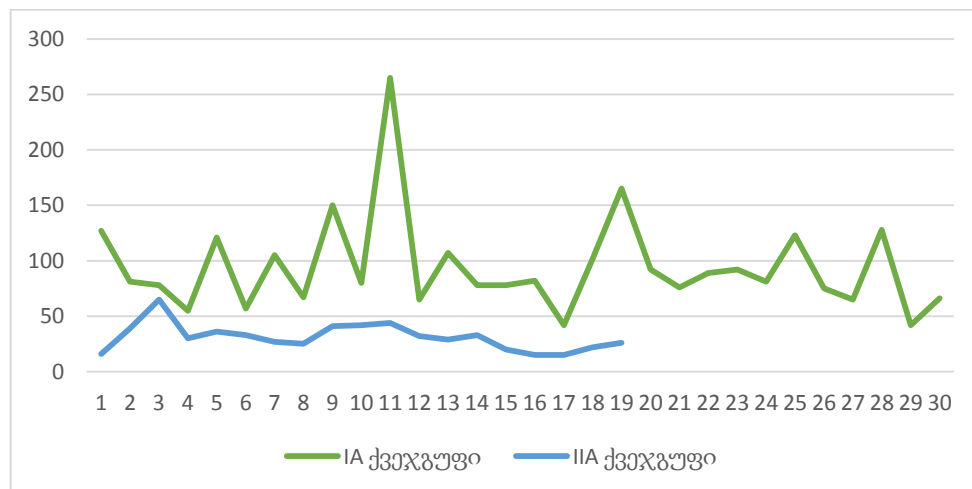
დიაგრამა 14

კალციტრიოლის (1,25(OH)<sub>2</sub>D) და 25OHD-ის დონე IA და IIA ქვეჯგუფებში



დიაგრამა 15

კალციტრიოლის (1,25(OH)<sub>2</sub>D) დონე IA და IIA ქვეჯგუფების მონაწილეებში



რეფერენსულ ნორმად დადგენილ რეგისტრში (18-78 პგ/მლ) კალციტრიოლის დონე გამოვლინდა IA ქვეჯგუფის მხოლოდ 33.3%-ში. ხაზგასასმელია, რომ IIA ქვეჯგუფში კალციტრიოლის ნორმალური მაჩვენებელი დაფიქსირდა ქალების 100%-ში.

სარწმუნოდ მაღალი კალციტრიოლის დონე ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში დადასტურდა მონაცემების სეზონების მიხედვით გაანალიზებითაც. თითოეულში სეზონზე ცალკეულად შედარებისას კალციტრიოლის კონცენტრაცია IA ქვეჯგუფში სარწმუნოდ აღემატებოდა IIA ქვეჯგუფის მაჩვენებელს (იხ.ცხრ.4).

**ცხრილი 4**

*კალციტრიოლის დონე IA და IIA ქვეჯგუფში შედარებული სეზონების მიხედვით*

სეზონი	კალციტრიოლი IA	კალციტრიოლი IIA	P
გაზაფხული	85.2	37.2	0.02
ზაფხული	104.2	34.8	0.004
შემოდგომა	84.4	25	<0.001

25-ჰიდროქსიD ვიტამინისგან განსხვავებით კალციტრიოლმა ენდომეტრიოზის ხარისხთან სარწმუნო კავშირი არ აჩვენა. კალციტრიოლის დონე სხვადასხვა ხარისხის

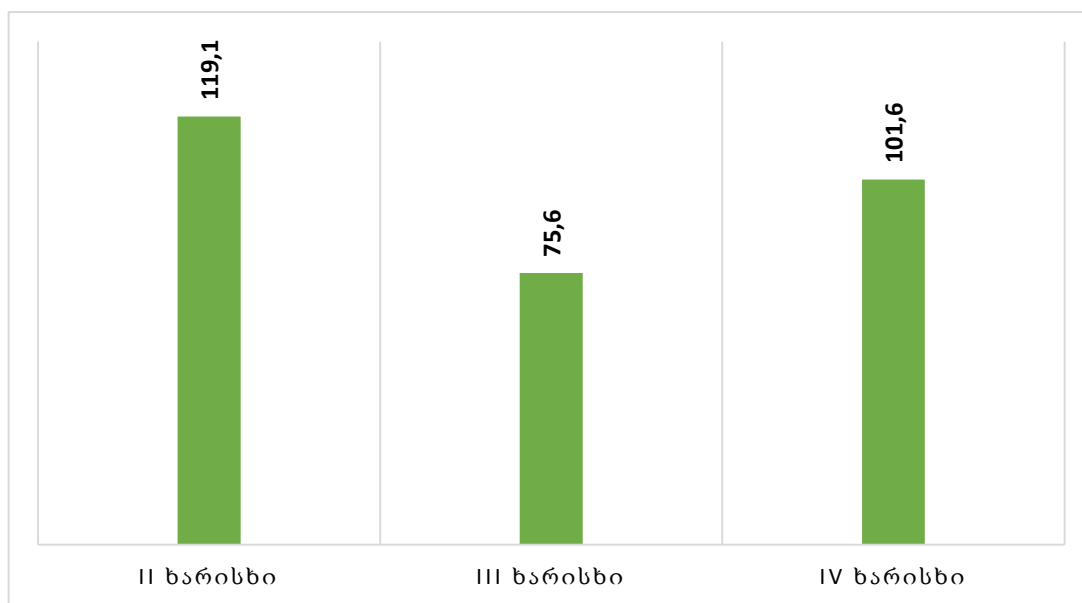
ენდომეტრიოზს შორის სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა ( $p=0.08$ )(იხ. დიაგრამა 16).

საკვერცხის ენდომეტრიომის მაქსიმალური ზომა არ კორელირებდა კალციტრიოლის კონცენტრაციასთან, განსხვავებით 25OHD-სგან.

კალციტრიოლის მაჩვენებელი სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა ენდომეტრიოზის სხვადასხვა ფენოტიპებს შორის ( $p=0.4$ )(იხ. დიაგრამა 17).

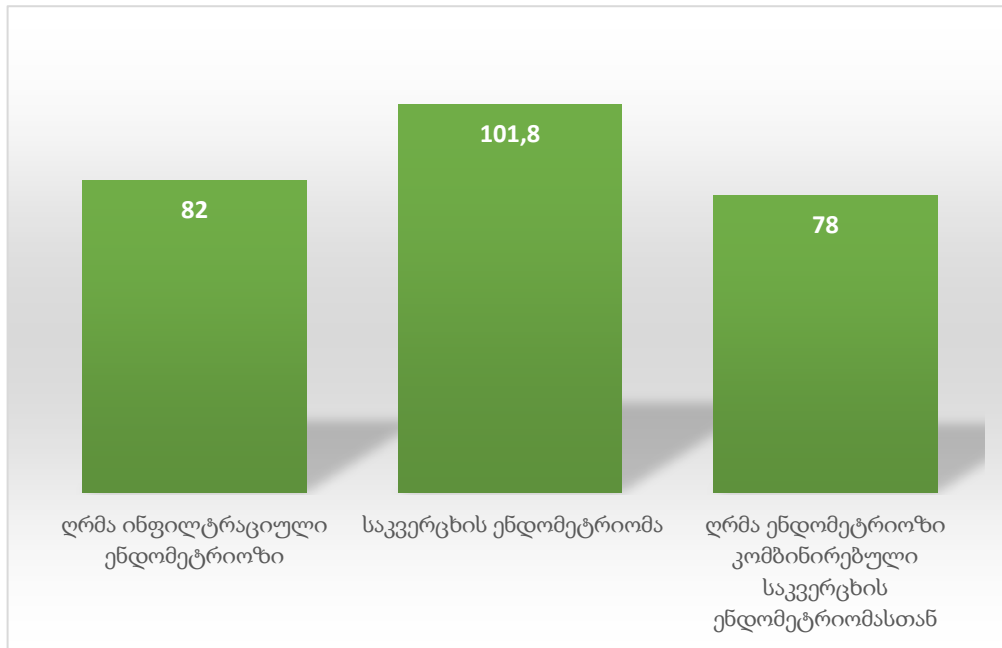
### დიაგრამა 16

კალციტრიოლის ( $1,25(OH)_2D$ ) დონე სხვადასხვა ხარისხის ენდომეტრიოზის შემთხვევაში



## დიაგრამა 17

კალციტრიოლის დონე ენდომეტრიოზის სხვადასხვა ფენოტიპის შემთხვევაში



კალციტრიოლმა არ აჩვენა კავშირი მენსტრუალური ციკლის რეგულარობასთან, ასევე არ გამოვლინდა სხვაობა მენსტრუალური ციკლის I და II ფაზაში მიღებულ ლაბორატორიულ შედეგებს შორის.

დისმენორეის და დისპარეუნის მაჩვენებელი არ კორელირებდა კალციტრიოლის კონცენტრაციასთან საკვლევი ქალების სისხლის შრტაში.

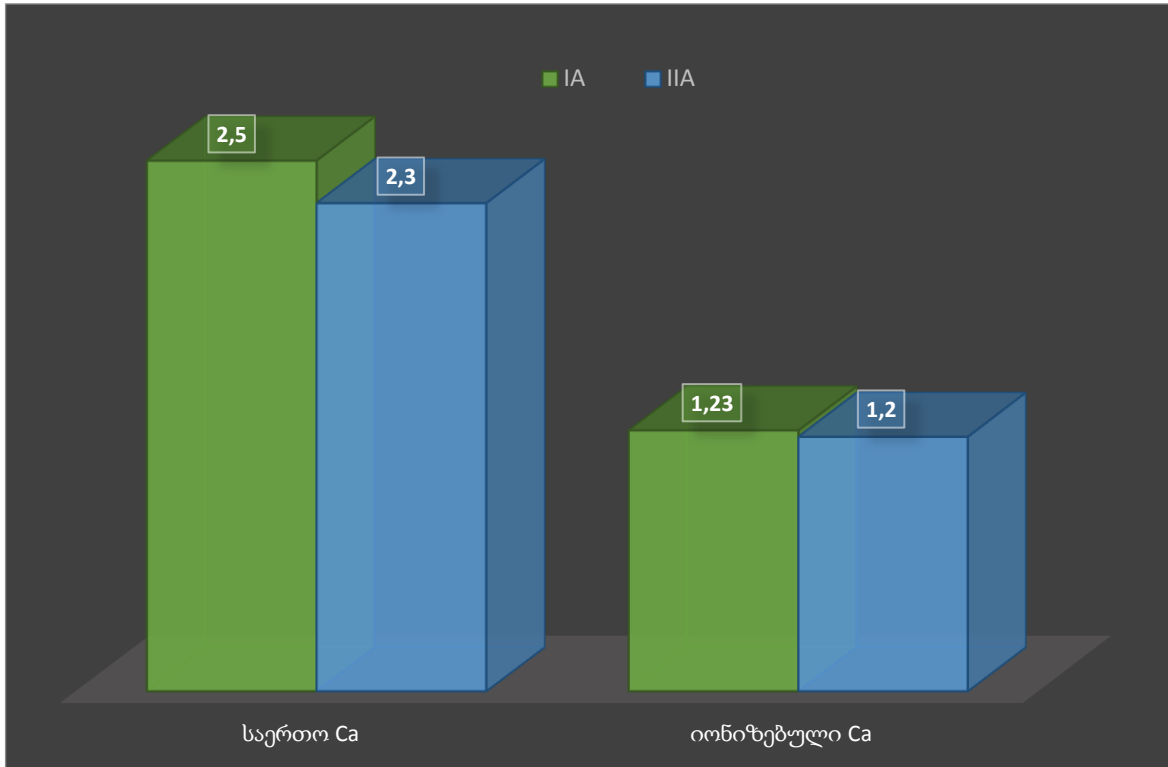
## კალციუმის დონე პაციენტებში ენდომეტრიოზით

IA ქვეჯგუფში საერთო კალციუმის საშუალო დონე იყო - 2,5მმოლ/ლ (ნორმა-2.15-2.5 მმოლ/ლ), სარწმუნოდ მაღალი (p-0.03) IIA ქვეჯგუფთან შედარებით-2,3 მმოლ/ლ. იონიზირებული კალციუმის დონე IA ქვეჯგუფში გამოვლინდა  $Ca^{++}$  -1,23 მმოლ/ლ

(ნორმა-1.15-1.29 მმოლ/ლ), ხოლო IIA ქვეჯგუფში ნაკლები -  $\text{Ca}^{++}$  -1,21 მმოლ/ლ. სარწმუნო სხვაობა ნანახი ვერ იქნა ( $p=0.27$ ) (იხ.დიაგრამა 18).

### დიაგრამა 18

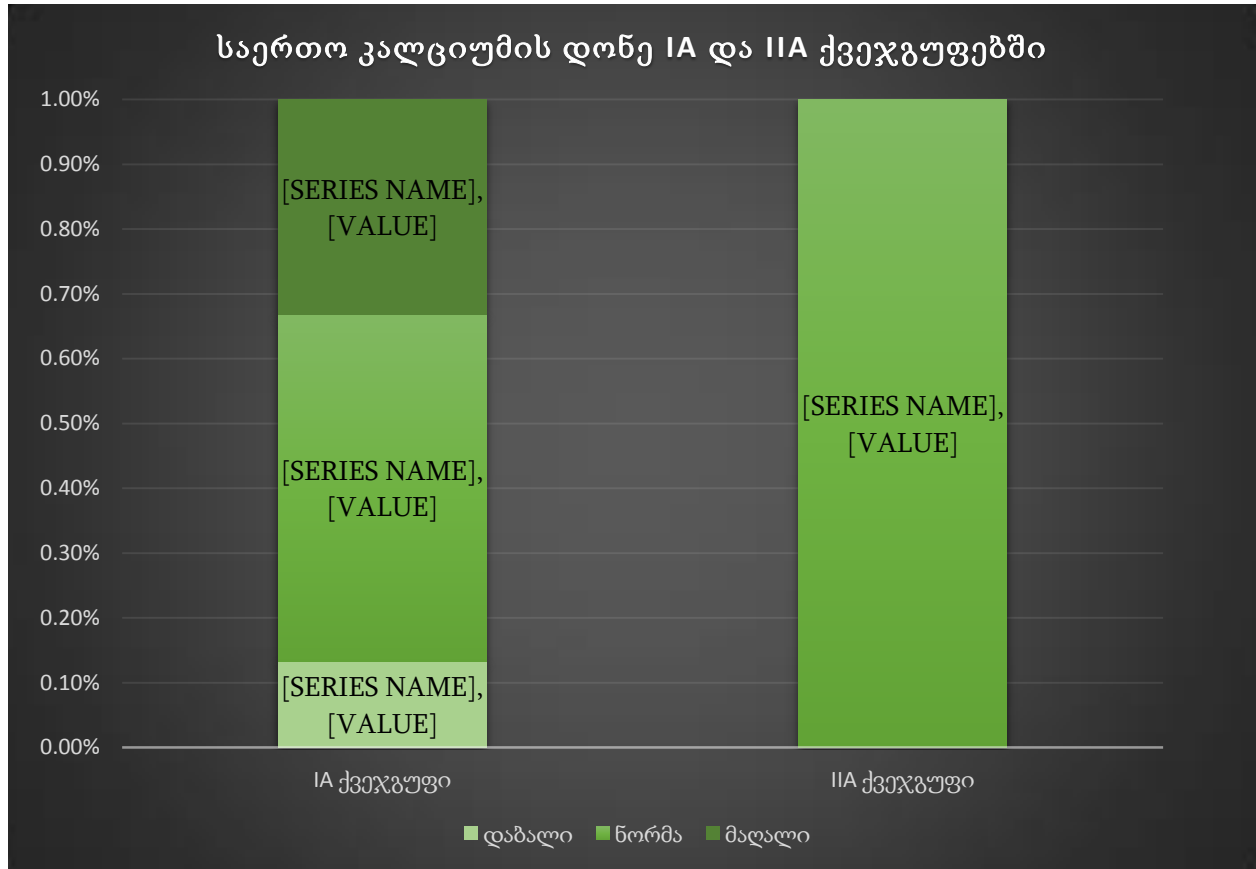
კალციუმის დონე სამიზნე და საკონტროლო ჯგუფის ქალებში



ამასთან IA ქვეჯგუფის 33.3%-ს აღენიშნებოდა მომატებული საერთო კალციუმის დონე. დაქვეითებული საერთო კალციუმი დაფიქსირდა ენდომეტრიოზის მქონე ქალების 13.3%-ში, ნორმა კი 53.4%-ში. IIA ქვეჯგუფში ქალების 100%-ს განესაზღვრა საერთო კალციუმის ნორმალური მაჩვენებელი (იხ.დიაგრამა 19).

დიაგრამა 19

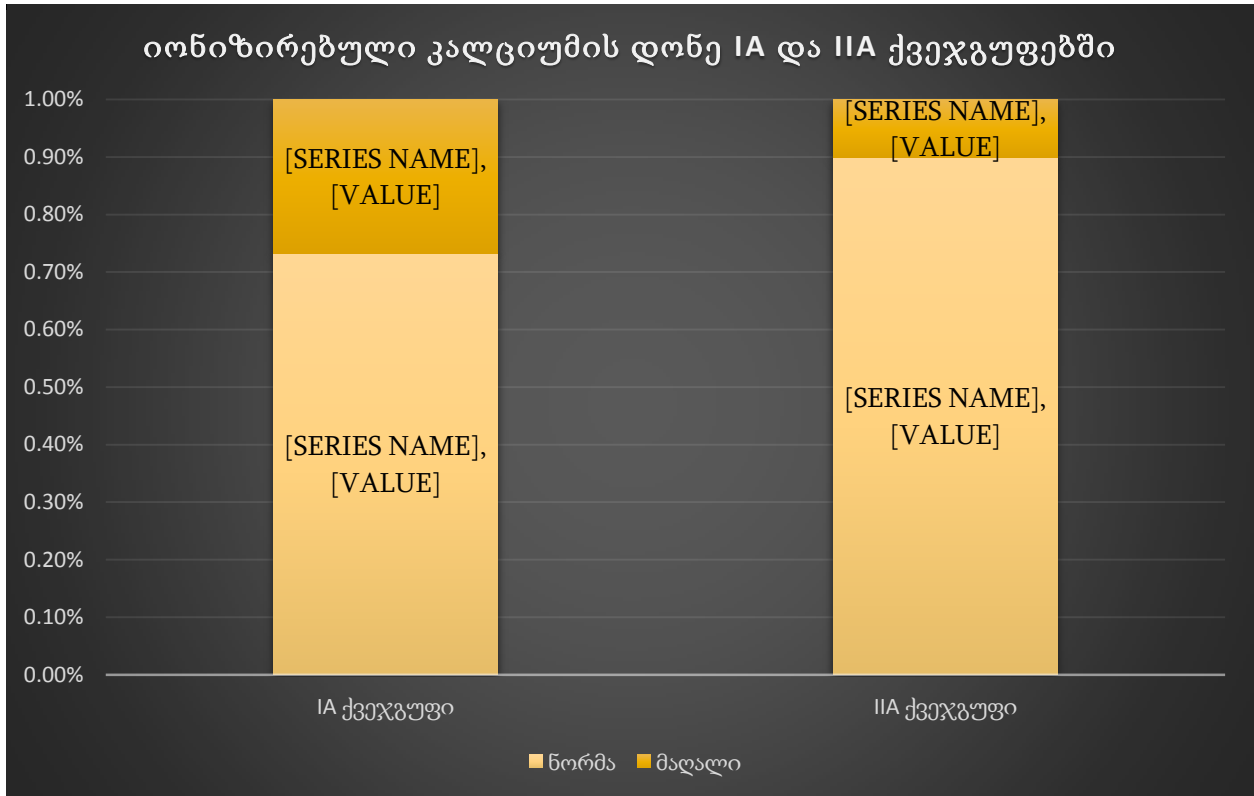
საერთო კალციუმის დონე ქვეჯგუფებში



IA ქვეჯგუფში ქალების 26.7%-ს  $Ca^{++}$  ჰქონდა ნორმაზე მაღალი. IIA ქვეჯგუფში კი მომატებული იონიზირებული კალციუმი დაფიქსირდა ქალების 10%-ში. დაქვეითებული იონიზირებული კალციუმის დონე არ გამოვლენილა (იხ. დიაგრამა 20).

დიაგრამა 20

იონიზირებული კალციუმის დონე ქვეჯგუფებში



გარდა ამისა საინტერესო შედეგი იქნა მიღებული კალციუმის დონის სხვა პარამეტრებთან კავშირის ანალიზისას. ენდომეტრიოზის სტატუსისგან დამოუკიდებლად იონიზირებული კალციუმი მნიშვნელოვნად მაღალი იყო არარეგულარული მენსტრუალური ციკლის მქონე ქალებში რეგულარული ციკლის მქონე ქალებისგან განსხვავებით. (p-0.003).

## კალციუმის ფრაქციების და D ვიტამინის მეტაბოლიტების ურთიერთდამოკიდებულება

IA ქვეჯგუფში კალციუმის ორივე ფრაქცია პოზიტიურ კორელაციაში იყო ერთმანეთთან ( $p < 0.001$ ). იონიზირებული კალციუმი დადებითად კორელირებდა კალციტრიოლთან ( $p = 0.008$ ), მაგრამ არა 25OHD-სთან ( $p = 0.09$ ). ანალოგიურად საერთო კალციუმიც სარწმუნოდ პოზიტიურ კორელაციაში იყო კალციტრიოლთან ( $p < 0.004$ ), მაგრამ არა 25OHD-ის დონესთან სისხლში ( $p = 0.1$ ).

IIA ჯგუფში იონიზირებული და საერთო კალციუმი ასევე დადებით ასოციაციაში იყო ერთმანეთთან ( $p < 0.001$ ), თუმცა, ამ შემთხვევაში იონიზირებული კალციუმი არ კორელირებდა არც ერთ D ვიტამინის მეტაბოლიტთან, ხოლო საერთო კალციუმი დადებითად ასოცირდებოდა 25OHD-თან და არა კალციტრიოლთან.

კალციტრიოლი და 25-ჰიდროქსი D ვიტამინი დადებით კორელაციაშია ერთმანეთთან მხოლოდ ჯანმრთელ ქალებში  $p = 0.002$ , ხოლო ენდომეტრიოზის შემთხვევაში სარწმუნო კავშირი არ გამოვლინდა თუმცა ტენდენცია უარყოფითი ურთიერთკავშირის იყო.

## ენდომეტრიოზის ქირურგიული მკურნალობის შემდგომი დაკვირვების შედეგები

D ვიტამინის მეტაბოლიტების და კალციუმის ფრაქციების განსაზღვრა განმეორდა ორივე ქვეჯგუფში. IA ქვეჯგუფში ოპერაციიდან 3 თვის ხოლო IIA ქვეჯგუფში პირველი ლაბორატორიული კვლევის ჩატარებიდან 3 თვეში.

IA ქვეჯგუფში ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ კალციტრიოლის საშუალო დონე მნიშვნელოვნად შემცირდა საწყის მაჩვენებელთან შედარებით ( $p < 0.001$ ), 25OHD-ის დონემ კი სისხლის შრატში 14.4ნგ/მლ-დან 18ნგ/მლ-ს მიაღწია, რაც სტატისტიკურად სარწმუნო მატებაა ( $p < 0.001$ ). ასევე სარწმუნოდ შემცირდა საერთო კალციუმის დონე ( $p < 0.001$ ).

0.002) (იხ.ცხრ.5). დაფიქსირდა ჰიპერკალციემიის გაუმჯობესება და მხოლოდ IA ქვეჯგუფის ქალების 10%-ს დარჩა კალციუმის დონე მომატებული, რაც პრეოპერაციულ მაჩვენებელთან (33.3%) შედარებით სარწმუნო ცვლილებაა ( $p < 0.001$ ).

### ცხრილი 5

ლაბორატორიული მაჩვენებლები ქალებში ენდომეტრიოზით ქირურგიულ მკურნალობამდე და 3 თვის შემდგომ

#### IA ქვეჯგუფი

	ქირურგიულ მკურნალობამდე	ქირურგიული მკურნალობიდან 3 თვეში	ცვლილება	P
საერთო Ca	2.5	2.3	↓	0.002
იონიზირებული Ca	1.23	1.22	—	0.3
25OHD	14.4	18	↑	<0.001
კალციტრიოლი	94.4	49.9	↓	<0.001

რაც შეეხება ჯანმრთელი ქალების IIA ქვეჯგუფს, კალციტრიოლის სარწმუნო ცვლილება არ გამოვლინდა ( $p=0.3$ ), 25OHD-ის დონე კი დაქვეითდა 23.8ნგ/მლ-დან 22.2ნგ/მლ-მდე, თუმცა სტატისტიკურად უმნიშვნელოდ ( $p=0.1$ ). დაქვეითდა საერთო კალციუმი, მაგრამ არასარწმუნოდ ( $p=0.2$ ) (იხ.ცხრ.6).

მონაცემები გაანალიზებული იყო სეზონური გავლენის გათვალისწინებით.

ცხრილი 6

ლაბორატორიული მაჩვენებლები ჯანმრთელ ქალებში 3 თვიანი ინტერვალით I და II ტესტირებას შორის

**IIA ქვეჯგუფი**

	პირველადი მონაცემები	3 თვიანი ინტერვალის შემდგომი მონაცემები	ცვლილება	<i>P</i>
<i>საერთო Ca</i>	2.32	2.29	—	<i>0.2</i>
<i>იონიზირებული Ca</i>	1.21	1.21	—	<i>0.8</i>
<i>25OHD</i>	23.8	22.2	—	<i>0.1</i>
<i>კალციტრიოლი</i>	31.5	27.3	—	<i>0.3</i>

## VI დისკუსია

მიუხედავად იმისა, რომ არსებული კვლევები ენდომეტრიოზისა და D ვიტამინის ურთიერთკავშირის შესახებ მცირერიცხოვანია, მათი უმეტესობა მიუთითებს D ვიტამინის ჩართულობაზე ენდომეტრიოზის პათოგენეზში. თეორიულ ასპექტში D ვიტამინი განიხილება როგორც ანთების საწინააღმდეგო, ანტიპროლიფერაციული, პროგესტერონთან კოლაბორაციაში მყოფი ჰორმონი, რომელიც ენდომეტრიოზში დამცველობით ფუნქციას ასრულებს (Ingles et al. 2017)(Agić et al. 2007b)(Hosseinirad et al. 2020b)(Monastra et al. 2018b)(Merhi et al. 2014). ობსერვაციული კვლევების შედეგები არაერთგვაროვანია. ზოგიერთ მათგანში კავშირი არ გამოვლინდა, თუმცა უმეტესობა აჩვენებს კორელაციას ენდომეტრიოზსა და სისხლში D ვიტამინის დონეს შორის (Kalaitzopoulos et al. 2020) (Yarmolinskaya, Denisova, Tkachenko, Ivashenko, Beshpalova, et al. 2021) (Harris et al. 2013)(Qiu, Yuan, and Wang 2020a) (Kahlon et al. 2023) (Xie et al. 2024).

რამდენიმე ინტერვენციული კვლევა მიუთითებს D ვიტამინის - როგორც ქოლესტეროლის ისე კალციტრიოლის ეფექტურობაზე ენდომეტრიოზის მკურნალობაში. (Yarmolinskaya, Denisova, Tkachenko, Ivashenko, and Beshpalova 2021) (Mariani et al. 2012)(Yildirim et al. 2014) (Miyashita et al. 2016)(Abbas et al. 2013)(Sakr 2022)

ჩვენი კვლევა ეხმიანება აღნიშნულ საკითხს და ჩვენს მიერ მიღებული მონაცემებით, ენდომეტრიოზით დაავადებული ქალების სისხლის შრატში 25OHD-ის სარწმუნოდ დაბალი კონცენტრაციაა, ჯანმრთელ ქალებთან შედარებით. ეს შედეგი თანხვედრაშია უმეტესი ავტორების დაკვირვებებთან (Yarmolinskaya, Denisova, Tkachenko, Ivashenko, Beshpalova, et al. 2021) (Harris et al. 2013)(Qiu, Yuan, and Wang 2020a) (Kahlon et al. 2023) (Xie et al. 2024).

აღსანიშნავია რომ საქართველოში, D ვიტამინის მაჩვენებლის პოპულაციური დონე დადგენილი არ არის. კვლევებიც D ვიტამინის სტატუსის შესახებ უაღრესად მწირია.

ცხადია ჩვენი კვლევის ნიმუშის ზომა და არეალი (მხოლოდ თბილისი) არ იძლევა მიღებული მონაცემების საქართველოს პოპულაციაზე განვრცობის საშუალებას, თუმცა გარკვეულ წარმოდგენას გვიქმნის ურბანულ ზონაში მცხოვრები რეპროდუქციული ასაკის, ჯანმრთელი ქალების D ვიტამინის სტატუსზე. თუ ვიხელმძღვანელებთ 2011 წლის Endocrine society-ს გზამკვლევის დადგენილი ნორმებით (Holick et al. 2011a), D ვიტამინის ნორმალური მაჩვენებელი  $>30\text{მგ/დლ}$ -ზე აღენიშნა საკონტროლო ჯგუფის ქალების მხოლოდ 11.7%-ს. მიუხედავად საქართველოს (თბილისის) სუბტროპიკული კლიმატისა, D ვიტამინის დაბალი მაჩვენებელი სისხლში საკმაოდ გავრცელებულია ჯანმრთელ ქალებში. ეს შედეგი ასევე ეხმიანება Endocrine society-ს ახალ გზამკვლევასაც, რომელიც აქცენტს აკეთებს 25OHD-ის დონის ინტერპრეტაციის სირთულეებზე და ხაზს უსვავს, რომ ჯერ კიდევ დაუდგენელია არის თუ არა 25-ჰიდროქსი D ვიტამინი - D ვიტამინის სტატუსის შესაფასებლად საუკეთესო მარკერი და თუ რა არის მისი ოპტიმალური დონე ჯანმრთელი, ან სხვადასხვა დაავადების მქონე ადამიანებისათვის (Demay et al. 2024a). შესაბამისად შესაძლოა 25OHD-ის კონცენტრაცია  $<30\text{მგ/დლ}$ -ზე სულაც არ გამოხატავდეს D ვიტამინის დეფიციტსა და უკმარისობას. მეორე მხრივ დედაქალაქში მცხოვრები ჯანმრთელი ქალების უდიდეს ნაწილში D ვიტამინის დაბალი მაჩვენებელი შეიძლება აიხსნას ცხოვრების წესით - მზესთან ნაკლები კონტაქტითა და D ვიტამინით საკვების გამდიდრების ვალდებულების არარსებობით ჩვენს ქვეყანაში. ჩვენი კვლევის ერთ-ერთი საკვანძო შედეგია, რომ მიუხედავად 25-ჰიდროქსი D ვიტამინის დაბალი კონცენტრაციისა ჯანმრთელი ქალების სისხლში, ენდომეტრიოზის მქონე ქალებთან კიდევ უფრო დაბალი მაჩვენებელი იქნა მიღებული.

საყურადღებოა რომ 25-ჰიდროქსი D ვიტამინის ნორმალური მაჩვენებელი ( $>30\text{ნგ/მლ}$ ) I და II ჯგუფში პრაქტიკულად ერთნაირი სიხშირით გამოვლინდა: I ჯგუფში-10.9%, ხოლო II-ში 11.7%, თუმცა ღრმა დეფიციტის გავრცელება სარწმუნოდ განსხვავდებოდა ჯგუფებს შორის - 25OHD  $< 10\text{ნგ/მლ}$  I ჯგუფში მიღებულ იქნა 31.2 %-ში, ხოლო II ჯგუფში - 7.2%-ში.

ჩვენი კვლევაში ცდომილების რისკი მინიმუმამდე იქნა დაყვანილი მნიშვნელოვანი გამორიცხვის კრიტერიუმების დადგენის შედეგად. კვლევა ფოკუსირებული იყო ექსკლუზიურად ფერტილურ ქალებზე, რადგან, თავის მხრივ უწყობლობა D ვიტამინის დეფიციტთან ასოცირებული მდგომარეობაა (Somigliana et al. 2007c; Ursache et al. 2024b) (Hasan et al. 2023; Paffoni et al. 2014b; Ramy et al. 2022). კვლევიდან ასევე გამორიცხულნი იყვნენ ქალები ნებისმიერი ხარისხის სიმსუქნით, რადგან სიმსუქნე და D ვიტამინის დეფიციტი ურთიერთკავშირშია. (Alzohily et al. 2024; Yao et al. 2015; Pereira-Santos et al. 2015).

ასევე აღსანიშნავია, რომ მიღებული 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის შედეგების ინტერპრეტაციისას გათვალისწინებულ იქნა სეზონების ზეგავლენა. ზამთრის განმავლობაში მოხდა ყველაზე ნაკლები ქალის ჩართვა I ჯგუფში, მიუხედავად ამისა ენდომეტრიოზის მქონე ქალებში მიღებულ იქნა გამოხატული დეფიციტის სურათი. კვლევის შედეგებზე სეზონური ზეგავლენის გამოსარიცხად I და II ჯგუფის მონაწილეები 25OHD-ის მონაცემის განსაზღვრის პერიოდის მიხედვით გადანაწილდნენ და სისხლში 25OHD-ის კონცენტრაცია I და II ჯგუფს შორის შედარდა ცალ-ცალკე თითოეულ სეზონზე. I ჯგუფში 25OHD-ის შედეგები სტატისტიკურად სარწმუნოდ დაბალი იყო ყველა სეზონზე II ჯგუფთან შედარებით. სხვა კვლევა, რომელიც დეტალურად გააანალიზებდა შედეგებს სეზონების მიხედვით მოძიებულ ვერ იქნა. აღსანიშნავია, რომ სეზონური 25-ჰიდროქსი-D-ის ცვალებადობა ჯანმრთელ ქალებში მეტად იყო გამოხატული, ენდომეტრიოზის მქონე ქალებთან შედარებით. ეს გვაფიქრებინებს რომ ენდომეტრიოზის მქონე ქალებში D ვიტამინის დონე ნაკლებადაა დამოკიდებული ულტრაიისფერ სხივებზე და სხვა ფაქტორის, შესაძლოა ენდომეტრიოზის ზეგავლენის ქვეშაა. სხვა კვლევებში სეზონების მნიშვნელობა განხილული იყო მხოლოდ იმ ასპექტში, რომ სეზონი გავლენას ახდენს ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში 25OHD-ის დონეზე და მისი მაჩვენებელი ზამთარში უფრო დაბალია (Somigliana et al. 2007b). ჩვენი კვლევის მიხედვით, გაზაფხულსა და ზამთარში აღინიშნება მეტად დაქვეითებული 25OHD-ის საშუალო კონცენტრაცია, ვიდრე

ზაფხულსა და შემოდგომაზე. აღნიშნული ვრცელდება როგორც საკვლევ ისე საკონტროლო ჯგუფზე. 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის სეზონური ცვალებადობა ართულებს შედეგების ინტერპრეტაციას უმეტეს კვლევებში (Ursache et al. 2024a), სწორედ ამიტომ ჩვენს კვლევაში მინიმუმამდე იქნა დაყვანილი აღნიშნული ცდომილების ალბათობა.

ჩვენი შედეგების ანალიზი ცხადყოფს რომ ASRM კლასიფიკაციის მიხედვით მძიმე - IV ხარისხის ენდომეტრიოზი დაკავშირებულია ხარისხებს შორის უმცირეს 25OHD-ის საშუალო მაჩვენებელთან (12.2 ნგ/მლ). უმაღლესი დონე (26.4 ნგ/მლ) კი დაფიქსირდა II ხარისხის ენდომეტრიოზის ჯგუფში. 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის დონე სხვადასხვა ხარისხის ენდომეტრიოზის მქონე ქალებს შორის სარწმუნოდ განსხვავებული იყო, თუმცა არათანმიმდევრული. ფაქტი რომ 25OHD-ის ნორმასთან მიახლოებული მაჩვენებელი I-ის ნაცვლად მე-II ხარისხის ენდომეტრიოზის ჯგუფში დაფიქსირდა, შესაძლოა აიხსნას I ჯგუფის საკვლევ ნიმუშის სიმცირით. I ხარისხის ენდომეტრიოზი სამიზნე ჯგუფის მხოლოდ 2.9%-ს დაუდგინდა. ანალოგიური შედეგი აღწერილია კვლევებში, სადაც 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის დონე სარწმუნოდ დაბალია IV ხარისხის ენდომეტრიოზის დროს, თუმცა ზოგიერთი ავტორი სხვაობას ვერ პოულობს (Ursache et al. 2024b; Qiu, Yuan, and Wang 2020b)(Delbandi et al. 2021) (Giampaolino et al. 2019).

ჩვენს კვლევაში ენდომეტრიოზის კლასიფიკაცია განხორციელდა ფენოტიპის - ენდომეტრიოზული ჰეტეროტოპიების ძირითადი ლოკალიზაციის მიხედვითაც. დადგინდა რომ კომბინირებული ფორმები, როგორცაა, ღრმა ინფილტრაციული ენდომეტრიოზი კომბინირებული საკვერცხის ენდომეტრიოზთან და ბილატერული საკვერცხის ენდომეტრიოზი დაკავშირებულია 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის სარწმუნოდ დაბალ კონცენტრაციასთან, იზოლირებულ ფორმებთან შედარებით. მეტი სიცხადისთვის, საკვერცხის უნილატერალური ენდომეტრიოზის შემთხვევაში საშუალო 25OHD-ის დონე განისაზღვრა როგორც - 18,4 ნგ/მლ, ხოლო ბილატერალური საკვერცხის ენდომეტრიოზის დროს სარწმუნოდ დაბალი - 8,6 ნგ/მლ. ანალოგიური შედეგი მიღებულ იქნა ერთ-ერთ კვლევაში, სადაც საკვერცხის უნი- და ბილატერალური

ენდომეტრიომის მქონე ქალების სისხლში 25OHD-ის დონე სარწმუნოდ განსხვავდებოდა ერთმანეთისაგან (Tuten et al. 2021). სხვა იზოლირებულ ფენოტიპებს შორის, როგორცაა, საკვერცხის ენდომეტრიომა და ღრმა ენდომეტრიოზი სარწმუნო სხვაობა ვერ იქნა მიღებული როგორც ჩვენი, ისე სხვა კვლევების მიხედვით (Buggio et al. 2019).

ერთ-ერთმა ავტორმა აღწერა მაღალი 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის კონცენტრაცია საკვერცხის ენდომეტრიომის მქონე ქალების სისხლში ჯანმრთელებთან შედარებით (Pan et al. 2024b). აღნიშნული ეწინააღმდეგება ჩვენი კვლევის შედეგებს. ჩვენი მონაცემებით 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინი არამხოლოდ სარწმუნოდ დაბალია საკვერცხის ენდომეტრიომის შემთხვევაში ჯანმრთელ ქალებთან შედარებით, არამედ მისი ზომაც კი სარწმუნო უარყოფით კორელაციაშია 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის დონესთან.

დისმენორეის სიმძიმე უარყოფით კორელაციაში აღმოჩნდა ენდომეტრიოზის მქონე ქალების სისხლის შრატში 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის კონცენტრაციასთან. დისპარეუნიასთან კავშირი არ გამოვლინდა. ჩვენი დასკვნა თანხვედრაშია რამდენიმე ავტორის შედეგთან, რომლებიც დისმენორეას უკავშირებენ 25-ჰიდროქსიD-ის დაბალ დონეს (Anastasi et al. 2017). ინტერვენციული კვლევების მიხედვით D ვიტამინის დანამატები ეფექტურია ტკივილის შემსუბუქებაში, რაც შესაძლოა აიხსნას D ვიტამინის ანთების საწინააღმდეგო თვისებებით. მას შეუძლია ენდომეტრიუმში ანთებითი ციტოკინების მოდულირება, პროსტაგლანდინების სინთეზის დაქვეითება, რაც პოტენციურად ამცირებს საშვილოსნოს კუნთების სპაზმსა და ანთებას, შესაბამისად აქვეითებს მენსტრუალურ ტკივილს (Chen et al. 2023; Abdi et al. 2021) (Rahnemaei et al. 2021; Lin et al. 2024).

მცირეა იმ მკვლევართა რიცხვი, რომლებიც ფოკუსირებული არიან D ვიტამინის აქტიური მეტაბოლიტის - კალციტრიოლის კონცენტრაციაზე ენდომეტრიოზის მქონე ქალების სისხლში. ჩვენი კვლევის შედეგად ვლინდება, რომ კალციტრიოლის კონცენტრაცია მნიშვნელოვნად მაღალია ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტების სისხლში, ჯანმრთელ ქალებთან შედარებით. გარდა ამისა, ენდომეტრიოზის მქონე ქალების 66.7%-ს კალციტრიოლის დონე ნორმალურ მაჩვენებელზე მაღალი დაუფიქსირდა, როდესაც

საკონტროლო ჯგუფის 100%-ს აღნიშნული ჰორმონი ნორმის ფარგლებში განესაზღვრა. 1989 წელს ჰარტველმა ენდომეტრიოზის დიაგნოზის მქონე ქალების სისხლის შრატში მიიღო მაღალი კალციტრიოლი, 2007 წელს კი სომიგლიანამ, თუმცა მისი შედეგები არ იყო სტატისტიკურად სარწმუნო (Hartwell et al. 1990b) (Somigliana et al. 2007c). ჩვენს კვლევაში კალციტრიოლი, 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინისგან განსხვავებით, არ კორელირებდა ენდომეტრიოზის ისეთ მახასიათებლებთან, როგორცაა ენდომეტრიოზის ხარისხი, ფენოტიპი, საკვერცხის ენდომეტრიომის ზომა, დისმენორეა და დისპარეუნია, რაც შესაძლოა უკავშირდებოდეს საკვლევი ნიმუშის მცირე ზომას.

ჩვენი კვლევის შედეგად, ენდომეტრიოზით დაავადებულ ქალებს საერთო კალციუმის სარწმუნოდ მაღალი დონე გამოუვლინდათ ჯანმრთელ ქალებთან შედარებით. ენდომეტრიოზის მქონე ქალების 33%-ს აღნიშნა საერთო კალციუმის, ხოლო 26.7% -ს იონიზირებული კალციუმის ნორმაზე მაღალი მაჩვენებელი. ჯანმრთელი ქალების მხოლოდ 10%-ში დაფიქსირდა მაღალი იონიზირებული კალციუმი, საერთო კალციუმი კი ქალების 100%-ში იყო ნორმა.

სამედიცინო ლიტერატურაში კალციუმის და ენდომეტრიოზის ურთიერთკავშირზე მონაცემები ასევე მწირია. ერთ-ერთი კვლევის მიხედვით მაღალი კალციუმის დონე ასოცირებულია ენდომეტრიოზის მომატებულ რისკთან, თუმცა ზოგიერთი მკვლევარი საპირისპიროდ დაბალ/ნორმალურ მაჩვენებელს მიიჩნევს ენდომეტრიოზის თანმხლებად (Deng et al. 2024) (Delbandi et al. 2021).

ენდომეტრიოზის სტატუსისგან დამოუკიდებლად იონიზირებული კალციუმი მნიშვნელოვნად მაღალი იყო არარეგულარული მენსტრუალური ციკლის მქონე ქალებში. კალციუმის დონე ციკლის ფაზებს შორის არ განსხვავდებოდა. ზოგადად ცნობილია კალციუმის როლი კუნთების ფუნქციონირებაში, ნერვული იმპულსების გადაცემასა და ჰორმონალურ ბალანსში. მისი კავშირი მენსტრუალურ ციკლთან იყო რამდენიმე კვლევის საგანი. მათმა შედეგებმა აჩვენა, რომ შრატში კალციუმის დონე მცირდება მენსტრუალური ციკლის კონკრეტულ მომენტებში: მენსტრუაციის დროს, შუა ციკლში და გვიან ლუთეინურ ფაზაში. ზოგიერთი მკვლევარი აღნიშნავს რომ კალციუმი

მეტად მაღალია ფოლიკულურ ფაზაში, რასაც უკავშირებენ ესტროგენის სტიმულაციურ ეფექტს PTH-ზე (Abhilasha Mishra and R. B. Kamal\*, n.d.)(Susan Thys-Jacobs, McMahon and Bilezikian 2007)(S Thys-Jacobs and Alvir 1995). კალციუმსა და მენსტრუალურ ციკლს შორის კომპლექსური ურთიერთკავშირი არსებობს, თუმცა ზუსტი მექანიზმი, რომლითაც კალციუმი გავლენას ახდენს მენსტრუალურ ციკლზე გაურკვეველია. ვარაუდობენ, რომ კალციუმის მონაწილეობამ კუნთების შეკუმშვასა და ნეიროტრანსმიტერების გამოთავისუფლებაში შეიძლება ხელი შეუწყოს სამვილოსნოს კუნთების სპაზმის შემსუბუქებას და ზოგიერთი მკვლევარი ხედავს მის როლს პრემენსტრუალური სინდრომის მართვაში (Rahnemaie et al. 2021; Lin et al. 2024).

ჩვენმა კვლევამ ვერ გამოავლინა სხვაობა კალციტრიოლისა და კალციფედოლის კონცენტრაციებს შორის მენსტრუალური ციკლის ფოლიკულურ და ლუთეინურ ფაზებში. ერთ-ერთი სამეცნიერო სტატიის მიხედვით - VDR-ის და  $1-\alpha$  -ჰიდროქსილაზას ექსპრესია იმატებს ლუთეინურ ფაზაში, კონკრეტულად იმპლანტაციის ფანჯრის პერიოდში. (Yarmolinskaya, Denisova, Tkachenko, Ivashenko, Beshpalova, et al. 2020b). შესაბამისად ციკლის II ფაზაში მოსალოდნელია კალციტრიოლის ლოკალური სინთეზის მატება. ამ ფენომენის სისხლში ასახვა და კალციტრიოლის მომატებული დონე II ფაზაში I ფაზასთან შედარებით, ჩვენს კვლევაში არ დაფიქსირებულა.

ენდომეტრიოზის ქსოვილის ქირურგიული გზით დესტრუქციის შემდგომ მნიშვნელოვანი ცვლილებები გამოვლინდა - კალციტრიოლის და საერთო კალციუმის დონე სარწმუნოდ შემცირდა, ხოლო 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის დონე გაიზარდა. მსგავსი ცვლილებები არ აღინიშნა საკონტროლო ჯგუფში, რაც გამორიცხავს სხვა ფაქტორების მათ შორის სეზონების ცვლილების ზეგავლენას აღნიშნულ ფენომენზე.

მიღებული შედეგების სწორი ინტერპრეტაციისათვის, უნდა განვიხილოთ D ვიტამინისა და კალციუმის ნორმალური ჰომეოსტაზი. კლასიკური გაგებით D ვიტამინის დეფიციტისას, როდესაც 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის დონე დაბალია, ქვეითდება კალციუმის აბსორბცია და ყალიბდება ჰიპოკალცემია. უარყოფითი უკუკავშირის გზით

ჰიპოკალცემია იწვევს კომპენსაციურ პარათირეოიდული ჰორმონის (PTH) მატებას, რომელიც თავის მხრივ ააქტიურებს თირკმლის ფერმენტ 1 $\alpha$ -ჰიდროქსილაზას და 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის გარდაქმნას კალციტრიოლად. ეს პროცესი მიმართულია ჰიპოკალცემიის აღმოფხვრისკენ და კალციუმის დონე ნორმას უბრუნდება. მისი ნორმალიზაცია თრგუნავს PTH-ს და D ვიტამინის შემდგომ აქტივაციას (Jameson, n.d.). მეორე მხრივ, 25-ჰიდროქსი D ვიტამინის ქრონიკულად დაბალი დონე ნიშნავს კალციტრიოლის სინთეზისთვის საჭირო სუბსტრატის მიწოდების შემცირებას, შესაბამისად რაღაც ეტაპზე ჰიპოკალცემია და მაღალი PTH ვეღარ მოახერხებს კალციტრიოლის დონის აწევას სისხლში, რაც კიდევ უფრო დაამძიმებს ჰიპოკალცემიას. კალციტრიოლის კომპენსაციური მატება შესაძლებელია სუბსტრატის, ანუ 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის ხელმისაწვდომობის პირობებში კალციუმის დონის ნორმალიზაციამდე. აქედან გამომდინარე ლოგიკას მოკლებული იქნება ვარაუდი, რომ ჩვენს კვლევაში ჰიპერკალცემია და მაღალი კალციტრიოლი, 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის დეფიციტის გამო კალციტრიოლის კომპენსაციური PTH-დამოკიდებული მატების შედეგი და მეორადად განვითარებული მოვლენაა (Díaz et al. 2015). კლასიკურად 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის დეფიციტის გამო განვითარებული მეორადი ჰიპერპარათირეოზის შედეგად კალციუმი დაბალია, ხოლო კალციტრიოლის კონცენტრაცია ნორმალური (Chesney et al. 1981)(Carrillo-López, Fernández-Martín, and Cannata-Andía 2009). ჩვენს კვლევაში ღრმა დეფიციტის (25OHD <10ნგ/მლ) შემთხვევაში - IA ქვეჯგუფში კალციტრიოლის დონე იყო-90.7პგ/მლ, ხოლო IIA ქვეჯგუფში-15პგ/მლ, რაც სარწმუნო სხვაობაა (p<0.001). აღნიშნული ამტკიცებს რომ კალციტრიოლის მატება ენდომეტრიოზის ჯგუფში არ არის დაკავშირებული 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის ღრმა დეფიციტთან, რადგან იმავე ხარისხის დეფიციტის მქონე ჯანმრთელ ქალებში კალციტრიოლის დონე სარწმუნოდ დაბალია.

ცნობილია, რომ ნორმალურ ენდომეტრიუმში ხდება D ვიტამინის ლოკალური აქტივაცია. ენდომეტრიოზის დროს ენდომეტრიუმის უჯრედებში გამოვლინდა ფერმენტ 1- $\alpha$ -ჰიდროქსილაზას მომატებული დონე ჯანმრთელ კონტროლთან შედარებით. შესაბამისად ლოკალური 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის კალციტრიოლად

ჭარბი გარდაქმნა (Viganò et al. 2006a)(Agic et al. 2016). გარდა ამისა, VDR, რომელიც იდენტიფიცირებულია ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტების როგორც ეუტოპიურ, ისე ექტოპურ ენდომეტრიუმში უფრო მაღალია ეუტოპიურ ენდომეტრიუმში. ეს შეიძლება იყოს ექტოპიური ენდომეტრიუმის D ვიტამინზე დაქვეითებული მგრძნობელობის ანუ ენდომეტრიოზული ჰეტეროტოპიების კალციტრიოლ-რეზისტენტობის ნიშანი, რაც შესაძლოა განაპირობებდეს ენდომეტრიოზის დროს კალციტრიოლზე მაღალ მოთხოვნილებას, მისი ანთების საწინააღმდეგო და ანტიპროლიფერაციული თვისებების გამო (Yarmolinskaya, Denisova, Tkachenko, Ivashenko, Bepalova, et al. 2021). თავის მხრივ, 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის ჭარბი ათვისება სისხლის მიმოქცევიდან გამოიწვევს მის დეფიციტს. ამ მსჯელობაზე დაყრდნობით D ვიტამინის დეფიციტი შეიძლება განვიხილოთ, როგორც ენდომეტრიოზის შედეგი და არა რისკ-ფაქტორი.

როგორც წესი, ჰიპერკალცემიის დროს დიფერენციული დიაგნოზი უნდა გატარდეს პირველად ჰიპერპარათირეოზთან, რომლის გამორიცხვაც ჩვენ კვლევაში ვერ მოხერხდა ტექნიკური სირთულეების გამო, თუმცა ის იშვიათი დაავადებაა და მისი გავრცელების შანსი როგორც საკვლევ, ისე საკონტროლო ჯგუფში თანაბარია. გარდა ამისა ლაპაროსკოპიის შემდგომი კალციტრიოლისა და კალციუმის დონის სარწმუნო დაქვეითებამ გამორიცხა პირველადი ჰიპერპარათირეოზი.

ჩვენი კვლების შედეგის მიხედვით, ჯანმრთელ ქალებში კალციტრიოლის და 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის დონე დადებით კორელაციაშია ერთმანეთთან, ხოლო ენდომეტრიოზის შემთხვევაში მათ შორის სარწმუნო კავშირი არ გამოვლინდა. კალციუმზე დაკვირვებამ გვაჩვენა, რომ მისი დონე სისხლში ენდომეტრიოზის დროს დამოკიდებულია კალციტრიოლზე და მიჰყვება მის მრუდს, ხოლო ჯანმრთელ ქალებში 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინთანაა დადებით ასოციაციაში. ეს მიუთითებს D ვიტამინის და კალციუმის რადიკალურად განსხვავებულ მეტაბოლიზმზე ენდომეტრიოზის დროს.

D ვიტამინის მეტაბოლიტების და კალციუმის სარწმუნო ცვლილება ენდომეტრიოზული კერების დესტრუქციის შემდგომ, მიგვანიშნებს რომ კალციტრიოლის სიჭარბის წყარო თვით ენდომეტრიოზია და 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის ლოკალური ჭარბი გარდაქმნა

კალციტრიოლად არ შემოიფარგლება აუტო/პარაკრინული მოქმედებით. როგორც ჩანს, NRTC-ში წარმოქმნილ კალციტრიოლს აქვს უნარი გადავიდეს სისტემურ ცირკულაციაში და შეასრულოს იგივე ფუნქცია რასაც თირკმელში წარმოქმნილი ასრულებს, ჰიპერკალცემიის ინდუქციის ჩათვლით. საინტერესოა თუ რატომ ვერ ახერხებს რეგულაციის კლასიკური გზა - ჰიპერკალცემიაზე საპასუხოდ PTH-ის დაქვეითება და თირკმლისმიერი კალციტრიოლის პროდუქციის დაქვეითება კალციუმის ნორმალიზაციას. შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ აღნიშნული ხდება მეტად იონიზირებულ კალციუმზე საპასუხოდ, ჩვენს კვლევაში კი მეტად საერთო კალციუმის მატების ტენდენციაა.

ამრიგად, ჩვენი კვლევის შედეგად, ირკვევა რომ 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის დაბალი მაჩვენებელი ენდომეტრიოზის დროს, არა დაავადების მაპროგნოზირებელი ფაქტორი, არამედ ენდომეტრიოზის დროს D ვიტამინის განსხვავებული მეტაბოლიზმის შედეგია.

## VII დასკვნები და რეკომენდაციები

1. ქალებს ენდომეტრიოზით დაუდგინდათ სარწმუნოდ დაბალი 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის დონე სისხლში, ჯანმრთელ ქალებთან შედარებით.
2. ქალებს ენდომეტრიოზით გამოუვლინდათ სარწმუნოდ მაღალი კალციტრიოლის დონე სისხლში, ჯანმრთელ ქალებთან შედარებით.
3. ენდომეტრიოზით დაავადებულ ქალებში საერთო კალციუმის დონე სარწმუნოდ მაღალი დაფიქსირდა ჯანმრთელ ქალებთან შედარებით. ენდომეტრიოზის მქონე ქალების 1/3-ს აღენიშნა ჰიპერკალცემია.
4. ქალებში ენდომეტრიოზით 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის ღრმა დეფიციტი 4.3-ჯერ უფრო ხშირია, ჯანმრთელ ქალებთან შედარებით.
5. მძიმე IV ხარისხის ენდომეტრიოზი და ფენოტიპურად კომბინირებული ფორმები ხასიათდებიან სარწმუნოდ უფრო დაბალი 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის კონცენტრაციით სისხლში, იზოლირებულ ფენოტიპებთან და მსუბუქ ფორმებთან შედარებით.
6. დისმენორეის ინტენსივობა და საკვერცხის ენდომეტრიომის ზომა 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის კონცენტრაციასთან უარყოფით კორელაციაშია.
7. ქალებში ენდომეტრიოზით კალციუმის რეგულაცია განსხვავებულია ჯანმრთელი ქალებისაგან - საერთო კალციუმის დონე დამოკიდებულია კალციტრიოლზე, ხოლო ჯანმრთელებში 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინზე.
8. ენდომეტრიოზული ქსოვილის მოცილების შემდგომ 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის დონე სარწმუნოდ იმატებს, ხოლო კალციტრიოლისა და საერთო კალციუმის კონცენტრაცია სარწმუნოდ მცირდება პრეოპერაციულ მაჩვენებელთან შედარებით, რაც მიუთითებს რომ D ვიტამინის და კალციუმის განსხვავებული

კონცენტრაცია ენდომეტრიოზის შედეგია და არა მისი განვითარების რისკ-ფაქტორი.

9. NRTC (non-renal tissues and cells)-ში წარმოქმნილ კალციტრიოლს აქვს სისტემურ ცირკულაციაში გადასვლის უნარი.

## პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. პაციენტებში ენდომეტრიოზით მიზანშეწონილია შეფასდეს, როგორც 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის, ისე კალციუმის კონცენტრაცია სისხლში.
2. ქალებში ენდომეტრიოზით, 25-ჰიდროქსი-D ვიტამინის დაბალი მაჩვენებლის და ჰიპერკალცემიის შემთხვევაში, არ არის მიზანშეწონილი D ვიტამინის სტანდარტული ეგზოგენური შევსება, ჰიპერკალცემიის და მისი შედეგების თავიდან ასაცილებლად.
3. ქალებში ენდომეტრიოზით, ჰიპერკალცემიის დადგენისას, მიზანშეწონილია კალციტრიოლის მატების შედეგად განვითარებული ძვლოვანი სისტემის დარღვევების გამოკვლევა (დენსიტომეტრია) და ოსტეოპოროზის შემთხვევაში, სამკურნალო ტაქტიკის ინდივიდუალურად შემუშავება (მაგ. ბისფოსფონატები).
4. იმის გათვალისწინებით, რომ ენდომეტრიოზის მკურნალობის შემდგომ, ენდომეტრიოზით გამოწვეული D ვიტამინის და კალციუმის მეტაბოლიზმის კორექცია ხდება, მიზანშეწონილია განმეორებითი D ვიტამინის და კალციუმის დონის შეფასება და მიღებულ შედეგებზე დაყრდნობით, მართვის ტაქტიკის შემუშავება.

## VIII გამოყენებული ლიტერატურა ბიბლიოგრაფია

- Abbas, Manal A., Mutasem O. Taha, Ahmad M. Disi, and Maha Shomaf. 2013. "Regression of Endometrial Implants Treated with Vitamin D3 in a Rat Model of Endometriosis." *European Journal of Pharmacology* 715 (1–3): 72–75. <https://doi.org/10.1016/J.EJPBAR.2013.06.016>.
- Abhilasha Mishra and R. B. Kamal\*. n.d. "Variations-Serum-Electrolyte-Level-during-Different-Phases-of-Menstrual-Cycle-in-Heal." Accessed March 27, 2025. [https://www.researchgate.net/profile/Abhilasha-Mishra-2/publication/282449381\\_Variations\\_serum\\_electrolyte\\_level\\_during\\_different\\_phases\\_of\\_menstrual\\_cycle\\_in\\_healthy\\_female\\_medical\\_students/links/5afd5627458515e9a59d90a1/Variations-serum-electrolyte-level-during-different-phases-of-menstrual-cycle-in-healthy-female-medical-students.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Abhilasha-Mishra-2/publication/282449381_Variations_serum_electrolyte_level_during_different_phases_of_menstrual_cycle_in_healthy_female_medical_students/links/5afd5627458515e9a59d90a1/Variations-serum-electrolyte-level-during-different-phases-of-menstrual-cycle-in-healthy-female-medical-students.pdf).
- Agic, Admir, Hong Xu, Christopher Altgassen, Frank Noack, Monika M. Wolfler, Klaus Diedrich, Michael Friedrich, Robert N. Taylor, and Daniela Hornung. 2007a. "Relative Expression of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Receptor, Vitamin D 1 $\alpha$ -Hydroxylase, Vitamin D 24-Hydroxylase, and Vitamin D 25-Hydroxylase in Endometriosis and Gynecologic Cancers." *Reproductive Sciences* 14 (5): 486–97. <https://doi.org/10.1177/1933719107304565>.
- . 2007b. "Relative Expression of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Receptor, Vitamin D 1 $\alpha$ -Hydroxylase, Vitamin D 24-Hydroxylase, and Vitamin D 25-Hydroxylase in Endometriosis and Gynecologic Cancers." <https://doi.org/10.1177/1933719107304565> 14 (5): 486–97.
- Aguilar-Cordero, M. J., A. Lasserrot-Cuadrado, N. Mur-Villar, X. A. León-Ríos, T. Rivero-Blanco, and I. M. Pérez-Castillo. 2020. "Vitamin D, Preeclampsia and Prematurity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational and Interventional Studies." *Midwifery* 87 (August):102707. <https://doi.org/10.1016/J.MIDW.2020.102707>.
- Akoum, A., A. Lemay, I. Paradis, N. Rheault, and R. Maheux. 1996. "Endometriosis: Secretion of Interleukin-6 by Human Endometriotic Cells and Regulation by Proinflammatory Cytokines and Sex Steroids." *Human Reproduction* 11 (10): 2269–75. <https://doi.org/10.1093/OXFORDJOURNALS.HUMREP.A019088>.
- Albahlol Ibrahim, A., Alshaikh Ahmed Baker, H. Almaeen Abdulrahman, A. Alduraywish Abdulrahman, Dar Umar Farooq, and H. El-Metwally Tarek. 2024. "Women's Fertility and Vitamin D: Could Hypovitaminosis D Biomarkers Correlate with the Disease, and Explain the Unexplained Female Factor Infertility?" *African Health Sciences* 24 (3): 259–73. <https://doi.org/10.4314/AHS.V24I3.30>.

- Anastasi, Emanuela, Eliana Fuggetta, Corrado De Vito, Giuseppe Migliara, Valentina Viggiani, Lucia Manganaro, Teresa Granato, Pierluigi Benedetti Panici, Antonio Angeloni, and Maria Grazia Porpora. 2017. "Low Levels of 25-OH Vitamin D in Women with Endometriosis and Associated Pelvic Pain." *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 55 (12): e282–84. <https://doi.org/10.1515/CCLM-2017-0016/MACHINEREAABLECITATION/RIS>.
- Antero, Maria Facadio, Ayse Ayhan, James Segars, and Ie Ming Shih. 2020. "Pathology and Pathogenesis of Adenomyosis." *Seminars in Reproductive Medicine* 38 (2–03): 108–18. <https://doi.org/10.1055/S-0040-1718922>.
- Ashour, Hend, Sara Mahmoud Gamal, Nermeen Bakr Sadek, Laila Ahmed Rashed, Rania Elsayed Hussein, Samaa Samir Kamar, Hayam Ateyya, Marwa Nagi Mehesen, and Asmaa Mohammed ShamsEldeen. 2021. "Vitamin D Supplementation Improves Uterine Receptivity in a Rat Model of Vitamin D Deficiency: A Possible Role of HOXA-10/FKBP52 Axis." *Frontiers in Physiology* 12 (November):744548. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2021.744548/BIBTEX>.
- Becker, Christian M., Attila Bokor, Oskari Heikinheimo, Andrew Horne, Femke Jansen, Ludwig Kiesel, Kathleen King, et al. 2022. "ESHRE Guideline: Endometriosis." *Human Reproduction Open* 2022 (2). <https://doi.org/10.1093/HROPEN/HOAC009>.
- Becker, Steffi, Tim Cordes, Dagmar Diesing, Klaus Diedrich, and Michael Friedrich. 2007a. "Expression of 25 Hydroxyvitamin D3-1 $\alpha$ -Hydroxylase in Human Endometrial Tissue." *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 103 (3–5): 771–75. <https://doi.org/10.1016/J.JSBMB.2006.12.075>.
- . 2007b. "Expression of 25 Hydroxyvitamin D3-1 $\alpha$ -Hydroxylase in Human Endometrial Tissue." *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 103 (3–5): 771–75. <https://doi.org/10.1016/J.JSBMB.2006.12.075>.
- Bedaiwy, Mohamed A., Wissam Dahoud, Yelena Skomorovska-Prokvolit, Lijuan Yi, James H. Liu, Tommaso Falcone, William W. Hurd, and Sam Mesiano. 2015. "Abundance and Localization of Progesterone Receptor Isoforms in Endometrium in Women With and Without Endometriosis and in Peritoneal and Ovarian Endometriotic Implants." <https://doi.org/10.1177/1933719115585145> 22 (9): 1153–61. <https://doi.org/10.1177/1933719115585145>.
- Bikle, Daniel D. 2021a. "Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action." *Endotext*, December. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935/>.
- . 2021b. "Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action." *Endotext*, December. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935/>.
- . 2021c. "Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action." *Endotext*, December. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935/>.
- Bischoff-Ferrari, Heike A. 2008. "Optimal Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels for Multiple Health Outcomes." *Advances in Experimental Medicine and Biology* 624:55–71. [https://doi.org/10.1007/978-0-387-77574-6\\_5](https://doi.org/10.1007/978-0-387-77574-6_5).
- Bokhari, Amber A., Laura R. Lee, Dewayne Raboteau, Jane Turbov, Isabel V. Rodriguez, John Wesley Pike, Chad A. Hamilton, George Larry Maxwell, Gustavo C. Rodriguez, and Viqar Syed. 2016. "Progesterone

- Potentiates the Growth Inhibitory Effects of Calcitriol in Endometrial Cancer via Suppression of CYP24A1." *Oncotarget* 7 (47): 77576. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.12725>.
- Borghese, B., K. T. Zondervan, M. S. Abrao, C. Chapron, and D. Vaiman. 2017. "Recent Insights on the Genetics and Epigenetics of Endometriosis." *Clinical Genetics* 91 (2): 254–64. <https://doi.org/10.1111/CGE.12897>.
- Bouillon, Roger, and Dan Bikle. 2019. "Vitamin D Metabolism Revised: Fall of Dogmas." *Journal of Bone and Mineral Research* 34 (11): 1985–92. <https://doi.org/10.1002/JBMR.3884>.
- Bouillon, Roger, Frans Schuit, Leen Antonio, and Fraydoon Rastinejad. 2020. "Vitamin D Binding Protein: A Historic Overview." *Frontiers in Endocrinology* 10 (January):910. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2019.00910>.
- Bourdel, Nicolas, João Alves, Gisele Pickering, Irina Ramilo, Horace Roman, and Michel Canis. 2015. "Systematic Review of Endometriosis Pain Assessment: How to Choose a Scale?" *Human Reproduction Update* 21 (1): 136–52. <https://doi.org/10.1093/HUMUPD/DMU046>.
- Breslau, N. A. 1988. "Normal and Abnormal Regulation of 1,25-(OH)<sub>2</sub>D Synthesis." *The American Journal of the Medical Sciences* 296 (6): 417–25. <https://doi.org/10.1097/00000441-198812000-00009>.
- Brunetti, Giacomina, Ian R Reid, Jan Josef Stepan, Daniel David Bikle, and Janice Schwartz. 2019. "Vitamin D Binding Protein, Total and Free Vitamin D Levels in Different Physiological and Pathophysiological Conditions." *Frontiers in Endocrinology* 10 (MAY): 317. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2019.00317>.
- Buggio, Laura, Edgardo Somigliana, Mara Nicoletta Pizzi, Dhouha Dridi, Elena Roncella, and Paolo Vercellini. 2019. "25-Hydroxyvitamin D Serum Levels and Endometriosis: Results of a Case–Control Study." *Reproductive Sciences* 26 (2): 172–77. <https://doi.org/10.1177/1933719118766259>.
- Bulun, Serdar E., Zongjuan Fang, Gonca Imir, Bilgin Gurates, Mitsutoshi Tamura, Bertan Yilmaz, David Langoi, Sanober Amin, Sijun Yang, and Santanu Deb. 2004. "Aromatase and Endometriosis." *Seminars in Reproductive Medicine* 22 (1): 45–50. <https://doi.org/10.1055/S-2004-823026>.
- Calcium, Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and, A Catharine Ross, Christine L Taylor, Ann L Yaktine, and Heather B Del Valle. 2011a. "Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D." *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*, March. <https://doi.org/10.17226/13050>.
- . 2011b. "Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D." *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*, March. <https://doi.org/10.17226/13050>.
- . 2011c. "Overview of Vitamin D." <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56061/>.
- Cantorna, Margherita T., Lindsay Snyder, Yang Ding Lin, and Linlin Yang. 2015. "Vitamin D and 1,25(OH)<sub>2</sub>D Regulation of T Cells." *Nutrients* 7 (4): 3011. <https://doi.org/10.3390/NU7043011>.
- Carlberg, Carsten. 2022. "Vitamin D in the Context of Evolution." *Nutrients* 14 (15): 3018. <https://doi.org/10.3390/NU14153018>.

- Carrillo-López, N., J. L. Fernández-Martín, and J. B. Cannata-Andía. 2009. "The Role of Calcium, Calcitriol and Its Receptors in Parathyroid Regulation." *Nefrología (English Edition)* 29 (2): 103–8. <https://doi.org/10.3265/NEFROLOGIA.2009.29.2.5154.EN.FULL>.
- Cesareo, Roberto, Roberto Attanasio, Marco Caputo, Roberto Castello, Iacopo Chiodini, Alberto Falchetti, Rinaldo Guglielmi, et al. 2018a. "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). <https://doi.org/10.3390/NU10050546>.
- . 2018b. "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. <https://doi.org/10.3390/NU10050546>.
- Cesari, Matteo, Raffaele Antonelli Incalzi, Valentina Zamboni, and Marco Pahor. 2010. "THE VITAMIN D HORMONE: A MULTITUDE OF ACTIONS POTENTIALLY INFLUENCING THE PHYSICAL FUNCTION DECLINE IN OLDER PERSONS." *Geriatrics & Gerontology International* 11 (2): 133. <https://doi.org/10.1111/J.1447-0594.2010.00668.X>.
- Chamié, Luciana Pardini, Roberto Blasbalg, Alves Pereira Ricar-do Mendes, Gisele Warmbrand, and Paulo Cesar Serafini. 2011. "Findings of Pelvic Endometriosis at Transvaginal US, MR Imaging, and Laparoscopy." *Radiographics : A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc* 31 (4). <https://doi.org/10.1148/RG.314105193>.
- Czogalla, Bastian, Eileen Deuster, Yue Liao, Doris Mayr, Elisa Schmoeckel, Cornelia Sattler, Thomas Kolben, et al. 2020. "Cytoplasmic VDR Expression as an Independent Risk Factor for Ovarian Cancer." *Histochemistry and Cell Biology* 154 (4): 421. <https://doi.org/10.1007/S00418-020-01894-6>.
- Delbandi, Ali Akbar, Mahmoud Mahmoudi, Adel Shervin, and Amir Hassan Zarnani. 2016. "1,25-Dihydroxy Vitamin D3 Modulates Endometriosis-Related Features of Human Endometriotic Stromal Cells." *American Journal of Reproductive Immunology* 75 (4): 461–73. <https://doi.org/10.1111/AJI.12463>.
- Delbandi, Ali Akbar, Mansour Torab, Elaheh Abdollahi, Sepideh Khodaverdi, Samaneh Rokhgireh, Zahra Moradi, Sahel Heidari, and Tahereh Mohammadi. 2021. "Vitamin D Deficiency as a Risk Factor for Endometriosis in Iranian Women." *Journal of Reproductive Immunology* 143 (February):103266. <https://doi.org/10.1016/J.JRI.2020.103266>.
- DeLuca, Hector F. 2014. "History of the Discovery of Vitamin D and Its Active Metabolites." *BoneKEy Reports* 3 (January):479. <https://doi.org/10.1038/BONEKEY.2013.213>.
- Demay, Marie B., Anastassios G. Pittas, Daniel D. Bikle, Dima L. Diab, Mairead E. Kiely, Marise Lazaretti-Castro, Paul Lips, et al. 2024a. "Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 109 (8): 1907–47. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae290>.
- . 2024b. "Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 109 (8): 1907–47. <https://doi.org/10.1210/CLINEM/DGAE290>.

- Deng, Zhi Min, Fang Fang Dai, Rui Qi Wang, Gan Tao Chen, Xiao Yang, and Yan Xiang Cheng. 2024. "Calcium Homeostasis and Endometriosis: A Mendelian Randomization Study." *Heliyon* 10 (15). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e35160>.
- Díaz, Lorenza, Mauricio Díaz-Muñoz, Ana Cristina García-Gaytán, and Isabel Méndez. 2015. "Mechanistic Effects of Calcitriol in Cancer Biology." *Nutrients* 7 (6): 5020. <https://doi.org/10.3390/NU7065020>.
- Du, Hongling, Gaurang S. Daftary, Sasmira I. Lalwani, and Hugh S. Taylor. 2005a. "Direct Regulation of HOXA10 by 1,25-(OH)2D3 in Human Myelomonocytic Cells and Human Endometrial Stromal Cells." *Molecular Endocrinology* 19 (9): 2222–33. <https://doi.org/10.1210/ME.2004-0336>.
- . 2005b. "Direct Regulation of HOXA10 by 1,25-(OH)2D3 in Human Myelomonocytic Cells and Human Endometrial Stromal Cells." *Molecular Endocrinology* 19 (9): 2222–33. <https://doi.org/10.1210/ME.2004-0336>.
- Duman, İbrahim, R. Nalan Tiftik, and İsmail Ün. 2021. "Effects of Vitamin D Analogs Alfacalcidol and Calcitriol on Cell Proliferation and Migration of HEC1A Endometrial Adenocarcinoma Cells." *Nutrition and Cancer* 73 (2): 273–81. <https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1764066>.
- Dusso, Adriana S., Jane Finch, Alex Brown, Cynthia Ritter, James Delmez, George Schreiner, and Eduardo Slatopolsky. 1991. "Extrarenal Production of Calcitriol in Normal and Uremic Humans." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 72 (1): 157–64. <https://doi.org/10.1210/JCEM-72-1-157>.
- "ENDOCRINOLOGY WILLIAMS." 2016.
- "Endometriosis." n.d.-a. Accessed February 4, 2025. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>.
- "Endometriosis." ———. n.d.-b. Accessed February 13, 2025. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>.
- "Endometriosis | ACOG." n.d. Accessed February 5, 2025. <https://www.acog.org/womens-health/faqs/endometriosis>.
- "Endometriosis | Johns Hopkins Medicine." n.d. Accessed February 5, 2025. <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/endometriosis>.
- "Endometriosis and Infertility: A Committee Opinion (2012) | American Society for Reproductive Medicine | ASRM." n.d.-a. Accessed February 5, 2025. <https://www.asrm.org/practice-guidance/practice-committee-documents/endometriosis-and-infertility-a-committee-opinion-2012/>.
- "Endometriosis and Infertility: A Committee Opinion (2012) | American Society for Reproductive Medicine | ASRM." ———. n.d.-b. Accessed February 5, 2025. <https://www.asrm.org/practice-guidance/practice-committee-documents/endometriosis-and-infertility-a-committee-opinion-2012/>.
- Eskenazi, B., and M. L. Warner. 1997. "EPIDEMIOLOGY OF ENDOMETRIOSIS." *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 24 (2): 235–58. [https://doi.org/10.1016/S0889-8545\(05\)70302-8](https://doi.org/10.1016/S0889-8545(05)70302-8).
- Evans, Katie N., Judith N. Bulmer, Mark D. Kilby, and Martin Hewison. 2004. "Vitamin D and Placental-Decidual Function." *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 11 (5): 263–71. <https://doi.org/10.1016/J.JSGI.2004.02.002/METRICS>.

- Fogacci, Silvia, Federica Fogacci, Maciej Banach, Erin D. Michos, Adrian V. Hernandez, Gregory Y.H. Lip, Michael J. Blaha, Peter P. Toth, Claudio Borghi, and Arrigo F.G. Cicero. 2020. "Vitamin D Supplementation and Incident Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials." *Clinical Nutrition* 39 (6): 1742–52. <https://doi.org/10.1016/J.CLNU.2019.08.015>.
- Friedrich, Michael, Leyla Rafi, Tanja Mitschele, Wolfgang Tilgen, Werner Schmidt, and Jörg Reichrath. 2003. "Analysis of the Vitamin D System in Cervical Carcinomas, Breast Cancer and Ovarian Cancer." *Recent Results in Cancer Research. Fortschritte Der Krebsforschung. Progrès Dans Les Recherches Sur Le Cancer* 164:239–46. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-55580-0\\_17](https://doi.org/10.1007/978-3-642-55580-0_17).
- Gestel, Hanne Van, Celine Bafort, Christel Meuleman, Carla Tomassetti, and Arne Vanhie. 2024. "The Prevalence of Endometriosis in Unexplained Infertility: A Systematic Review." *Reproductive BioMedicine Online* 49 (3): 103848. <https://doi.org/10.1016/J.RBMO.2024.103848>.
- Gompel, A., J. C. Sabourin, A. Martin, H. Yaneva, J. Audouin, Y. Decroix, and P. Poitout. 1994. "Bcl-2 Expression in Normal Endometrium during the Menstrual Cycle." *The American Journal of Pathology* 144 (6): 1195. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1887458/>.
- Gorelova, Inga V., Polina V. Popova, and Maxim V. Rulev. 2020. "[Vitamin D and Reproductive Health]." *Problemy Endokrinologii* 66 (5): 96–101. <https://doi.org/10.14341/PROBL12468>.
- Griffith, Rebecca J., Jane Alsweiler, Abigail E. Moore, Stephen Brown, Philippa Middleton, Emily Shepherd, and Caroline A. Crowther. 2020. "Interventions to Prevent Women from Developing Gestational Diabetes Mellitus: An Overview of Cochrane Reviews." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020 (6). [https://doi.org/10.1002/14651858.CD012394.PUB3/MEDIA/CDSR/CD012394/IMAGE\\_N/NCDO12394-FIG-03.PNG](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012394.PUB3/MEDIA/CDSR/CD012394/IMAGE_N/NCDO12394-FIG-03.PNG).
- Grundmann, Magdalena, and Frauke von Versen-Höynck. 2011. "Vitamin D - Roles in Women's Reproductive Health?" *Reproductive Biology and Endocrinology* 2011 9:1 9 (1): 1–12. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-9-146>.
- Grzesiak, Małgorzata. 2020. "Vitamin D3 Action Within the Ovary – an Updated Review." *Physiological Research* 69 (3): 371. <https://doi.org/10.33549/PHYSIOLRES.934266>.
- Guo, Jing, Shan Liu, Peng Wang, Haiying Ren, and Yuan Li. 2020. "Characterization of VDR and CYP27B1 Expression in the Endometrium during the Menstrual Cycle before Embryo Transfer: Implications for Endometrial Receptivity." *Reproductive Biology and Endocrinology* 18 (1): 1–11. <https://doi.org/10.1186/S12958-020-00579-Y/TABLES/2>.
- Guo, Sun Wei. 2009. "Recurrence of Endometriosis and Its Control." *Human Reproduction Update* 15 (4): 441–61. <https://doi.org/10.1093/HUMUPD/DMP007>.
- Guo, Sun-Wei. n.d. "Recurrence of Endometriosis and Its Control." Accessed April 2, 2024. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp007>.
- Haas, Dietmar, Omar Shebl, Andreas Shamiyeh, and Peter Oppelt. 2013. "The RASRM Score and the Enzian Classification for Endometriosis: Their Strengths and Weaknesses." *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 92 (1): 3–7. <https://doi.org/10.1111/AOGS.12026>.

- Halhali, Ali, Lorenza Díaz, David Barrera, Euclides Avila, and Fernando Larrea. 2014. "Placental Calcitriol Synthesis and IGF-I Levels in Normal and Preeclamptic Pregnancies." *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 144 (PART A): 44–49. <https://doi.org/10.1016/J.JSBMB.2013.12.014>.
- Harris, Holly R., Jorge E. Chavarro, Susan Malspeis, Walter C. Willett, and Stacey A. Missmer. 2013. "Dairy-Food, Calcium, Magnesium, and Vitamin D Intake and Endometriosis: A Prospective Cohort Study." *American Journal of Epidemiology* 177 (5): 420–30. <https://doi.org/10.1093/AJE/KWS247>.
- Hartwell, D., P. Rødbro, S. B. Jensen, and C. Christiansen. 1990. "Vitamin D Metabolites – Relation to Age, Menopause and Endometriosis." *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 50 (2): 115–21. <https://doi.org/10.3109/00365519009089142>.
- Haussler, M. R., and A. W. Norman. 1969. "Chromosomal Receptor for a Vitamin D Metabolite." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 62 (1): 155–62. <https://doi.org/10.1073/PNAS.62.1.155>.
- Henaff, Carole Le, and Nicola C. Partridge. 2020. "Parathyroid Hormones." *Hormonal Signaling in Biology and Medicine: Comprehensive Modern Endocrinology*, January, 507–29. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813814-4.00022-5>.
- Herrmann, Markus, Christopher John L. Farrell, Irene Pusceddu, Neus Fabregat-Cabello, and Etienne Cavalier. 2017. "Assessment of Vitamin D Status - A Changing Landscape." *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 55 (1): 3–26. [https://doi.org/10.1515/CCLM-2016-0264/ASSET/GRAPHIC/J\\_CCLM-2016-0264\\_FIG\\_001.JPG](https://doi.org/10.1515/CCLM-2016-0264/ASSET/GRAPHIC/J_CCLM-2016-0264_FIG_001.JPG).
- Hewison, M., D. Zehnder, R. Bland, and P. M. Stewart. 2000. "1 $\alpha$ -Hydroxylase and the Action of Vitamin D." *Journal of Molecular Endocrinology* 25 (2): 141–48. <https://doi.org/10.1677/JME.0.0250141>.
- Holick, Michael F. 2024. "Revisiting Vitamin D Guidelines: A Critical Appraisal of the Literature." *Endocrine Practice* 30 (12): 1227–41. <https://doi.org/10.1016/J.EPRAC.2024.10.011>.
- Holick, Michael F., Neil C. Binkley, Heike A. Bischoff-Ferrari, Catherine M. Gordon, David A. Hanley, Robert P. Heaney, M. Hassan Murad, and Connie M. Weaver. 2011a. "Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 96 (7): 1911–30. <https://doi.org/10.1210/JC.2011-0385>.
- . 2011b. "Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96 (7): 1911–30. <https://doi.org/10.1210/JC.2011-0385>.
- Hornstein, Mark D. 2019. "Vitamin D and Infertility: The Evidence." *Fertility & Reproduction* 01 (01): 31–33. <https://doi.org/10.1142/S266131821950004X>.
- Hosseini, Hossein, Marefat Ghaffari Novin, Sedighe Hosseini, Hamid Nazarian, Fardin Amidi, Shahrokh Paktinat, Elham Azizi, and Zahra Shams Mofarahe. 2020a. "Effect of 1,25(OH)<sub>2</sub>-Vitamin D<sub>3</sub> on Expression and Phosphorylation of Progesterone Receptor in Cultured Endometrial Stromal Cells of Patients with Repeated Implantation Failure." *Acta Histochemica* 122 (2): 151489. <https://doi.org/10.1016/J.ACTHIS.2019.151489>.

- . 2020b. "Effect of 1,25(OH)<sub>2</sub>-Vitamin D<sub>3</sub> on Expression and Phosphorylation of Progesterone Receptor in Cultured Endometrial Stromal Cells of Patients with Repeated Implantation Failure." *Acta Histochemica* 122 (2). <https://doi.org/10.1016/J.ACTHIS.2019.151489>.
- Houghton, Lisa A., and Reinhold Vieth. 2006. "The Case against Ergocalciferol (Vitamin D<sub>2</sub>) as a Vitamin Supplement<sub>1,2</sub>." *The American Journal of Clinical Nutrition* 84 (4): 694–97. <https://doi.org/10.1093/AJCN/84.4.694>.
- Ianieri, Manuel Maria, Daniele Mautone, and Marcello Ceccaroni. 2018a. "Recurrence in Deep Infiltrating Endometriosis: A Systematic Review of the Literature." *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 25 (5): 786–93. <https://doi.org/10.1016/J.JMIG.2017.12.025>.
- . 2018b. "Recurrence in Deep Infiltrating Endometriosis: A Systematic Review of the Literature." *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 25 (5): 786–93. <https://doi.org/10.1016/J.JMIG.2017.12.025>.
- Incognito, Giosuè Giordano, Federica Di Guardo, Ferdinando Antonio Gulino, Fortunato Genovese, Domenico Benvenuto, Chiara Lello, and Marco Palumbo. 2023. "Interleukin-6 as A Useful Predictor of Endometriosis-Associated Infertility: A Systematic Review." *International Journal of Fertility & Sterility* 17 (4): 226. <https://doi.org/10.22074/IJFS.2023.557683.1329>.
- Ingles, Sue Ann, Liang Wu, Benjamin T. Liu, Yibu Chen, Chun Yeh Wang, Claire Templeman, and Doerthe Brueggmann. 2017. "Differential Gene Expression by 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in an Endometriosis Stromal Cell Line." *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 173 (October):223–27. <https://doi.org/10.1016/J.JSBMB.2017.01.011>.
- Isbilen, Elif, Hasan Ulusal, Kadri Karaer, Seval Kul, Delal Meryem Yaman, Neslihan Bayramoglu Tepe, Hulya Cicek Kanbur, Mehmet Tarakcioglu, and Ayse Binnur Ozyurt. 2020. "VDR Gene Polymorphisms as a Significant Factor in Unexplained Infertility." *Gene Reports* 21 (December):100962. <https://doi.org/10.1016/J.GENREP.2020.100962>.
- Jameson, J. Larry. n.d. *Harrison's Endocrinology*. Edited by Harrison's Endocrinology. 4TH ed. Accessed February 9, 2023.
- Jeremic, Ana, Zeljko Mikovic, Ivan Soldatovic, Emina Sudar-Milovanovic, Esmā R. Isenovic, and Milan Perovic. 2021. "Follicular and Serum Levels of Vitamin D in Women with Unexplained Infertility and Their Relationship with in Vitro Fertilization Outcome: An Observational Pilot Study." *Archives of Medical Science : AMS* 17 (5): 1418. <https://doi.org/10.5114/AOMS/141185>.
- Jones, Rebecca K., Roger F. Searle, and Judith N. Bulmer. 1998. "Apoptosis and Bcl-2 Expression in Normal Human Endometrium, Endometriosis and Adenomyosis." *Human Reproduction* 13 (12): 3496–3502. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/13.12.3496>.
- Kahlon, Bhavjeet Kaur, Mackenzie Simon-Collins, Elisabeth Nylander, James Segars, and Bhuchitra Singh. 2023. "A Systematic Review of Vitamin D and Endometriosis: Role in Pathophysiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention." *F and S Reviews* 4 (1): 1–14. <https://doi.org/10.1016/J.XFNR.2022.11.005>.
- Kalaitzopoulos, Dimitrios Rafail, Ioannis G. Lempesis, Florentia Athanasaki, Dimitrios Schizas, Eleftherios Pierre Samartzis, Efstratios M. Kolibianakis, and Dimitrios G. Goulis. 2020. "Association between Vitamin D and Endometriosis: A Systematic Review." *Hormones* 19 (2): 109–21. <https://doi.org/10.1007/S42000-019-00166-W/METRICS>.

- Kim, Chang H. 2015. "A Functional Relay from Progesterone to Vitamin D in the Immune System." *DNA and Cell Biology* 34 (6): 379. <https://doi.org/10.1089/DNA.2015.2857>.
- Kirby, Beth J., Yue Ma, Heather M. Martin, Kerri L. Buckle Favaro, Andrew C. Karaplis, and Christopher S. Kovacs. 2013. "Upregulation of Calcitriol during Pregnancy and Skeletal Recovery after Lactation Do Not Require Parathyroid Hormone." *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 28 (9): 1987–2000. <https://doi.org/10.1002/JBMR.1925>.
- Kolanska, Kamila, Jaume Alijotas-Reig, Jonathan Cohen, Meryem Cheloufi, Lise Selleret, Emmanuelle d'Argent, Gilles Kayem, et al. 2021. "Endometriosis with Infertility: A Comprehensive Review on the Role of Immune Deregulation and Immunomodulation Therapy." *American Journal of Reproductive Immunology (New York, N.Y. : 1989)* 85 (3). <https://doi.org/10.1111/AJI.13384>.
- Kumar, R., W. R. Cohen, P. Silva, and F. H. Epstein. 1979. "Elevated 1,25-Dihydroxyvitamin D Plasma Levels in Normal Human Pregnancy and Lactation." *The Journal of Clinical Investigation* 63 (2): 342–44. <https://doi.org/10.1172/JCI109308>.
- Lamceva, Jelizaveta, Romans Uljanovs, and Ilze Strumfa. 2023. "The Main Theories on the Pathogenesis of Endometriosis." *International Journal of Molecular Sciences* 24 (5): 4254. <https://doi.org/10.3390/IJMS24054254>.
- Leone Roberti Maggiore, Umberto, Valentina Chiappa, Marcello Ceccaroni, Giovanni Roviglione, Luca Savelli, Simone Ferrero, Francesco Raspagliesi, and Ludovica Spanò Bascio. 2024. "Epidemiology of Infertility in Women with Endometriosis." *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 92 (February):102454. <https://doi.org/10.1016/J.BPOBGYN.2023.102454>.
- Lerchbaum, Elisabeth, and Barbara Obermayer-Pietsch. 2012. "Vitamin D and Fertility: A Systematic Review." *European Journal of Endocrinology* 166 (5): 765–78. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0984>.
- Li, Mingxia, Shuhui Hu, Jiayang Sun, and Ying Zhang. 2024. "The Role of Vitamin D3 in Follicle Development." *Journal of Ovarian Research* 17 (1): 1–11. <https://doi.org/10.1186/S13048-024-01454-9/FIGURES/3>.
- Luk, Janelle, Saioa Torrealday, Genevieve Neal Perry, and Lubna Pal. 2012. "Relevance of Vitamin D in Reproduction." *Human Reproduction* 27 (10): 3015–27. <https://doi.org/10.1093/humrep/des248>.
- Mariani, Margherita, Paola Vigan, Davide Gentilini, Barbara Camisa, Elvira Caporizzo, Pietro Di Lucia, Antonella Monno, Massimo Candiani, Edgardo Somigliana, and Paola Panina-Bordignon. 2012. "The Selective Vitamin D Receptor Agonist, Elocalcitol, Reduces Endometriosis Development in a Mouse Model by Inhibiting Peritoneal Inflammation." *Human Reproduction (Oxford, England)* 27 (7): 2010–19. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DES150>.
- Martens, Pieter Jan, Conny Gysemans, Annemieke Verstuyf, and Chantal Mathieu. 2020. "Vitamin D's Effect on Immune Function." *Nutrients* 12 (5). <https://doi.org/10.3390/NU12051248>.
- Mazzaferro, S., D. Goldsmith, T.E. Larsson, Z.A. Massy, and M. Cozzolino. 2014. "Vitamin D Metabolites and/or Analogs: Which D for Which Patient?" *Current Vascular Pharmacology* 12 (2): 339–49. <https://doi.org/10.2174/15701611113119990024>.

- Mechsner, Sylvia. 2022. "Endometriosis, an Ongoing Pain—Step-by-Step Treatment." *Journal of Clinical Medicine* 2022, Vol. 11, Page 467 11 (2): 467. <https://doi.org/10.3390/JCM11020467>.
- Mendel, Carl M. 1989. "The Free Hormone Hypothesis: A Physiologically Based Mathematical Model." *Endocrine Reviews* 10 (3): 232–74. <https://doi.org/10.1210/EDRV-10-3-232>.
- Meng, Xiangqian, Jiayao Zhang, Qi Wan, Jihua Huang, Tingting Han, Ting Qu, and Lin lin Yu. 2023. "Influence of Vitamin D Supplementation on Reproductive Outcomes of Infertile Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Reproductive Biology and Endocrinology* 21 (1): 1–16. <https://doi.org/10.1186/S12958-023-01068-8/FIGURES/8>.
- Merhi, Zaher, Angela Doswell, Kendall Krebs, and Marilyn Cipolla. 2014. "Vitamin D Alters Genes Involved in Follicular Development and Steroidogenesis in Human Cumulus Granulosa Cells." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 99 (6): E1137. <https://doi.org/10.1210/JC.2013-4161>.
- Michael F. Holick, MD. 2010. "The Vitamin D Deficiency Pandemic: A Forgotten Hormone Important for Health." *Public Health Reviews* 32 (1): 267–83. <https://publichealthreviews.biomedcentral.com/track/pdf/10.1007/BF03391602>.
- Miyashita, Mariko, Kaori Koga, Gentaro Izumi, Fusako Sue, Tomoko Makabe, Ayumi Taguchi, Miwako Nagai, et al. 2016. "Effects of 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 on Endometriosis." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 101 (6): 2371–79. <https://doi.org/10.1210/JC.2016-1515>.
- Monastra, G., S. De Grazia, L. De Luca, S. Vittorio, and V. Unfer. 2018a. "Vitamin D: A Steroid Hormone with Progesterone-like Activity." *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 22 (8): 2502–12. [https://doi.org/10.26355/EURREV\\_201804\\_14845](https://doi.org/10.26355/EURREV_201804_14845).
- . 2018b. "Vitamin D: A Steroid Hormone with Progesterone-like Activity." *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 22 (8): 2502–12. [https://doi.org/10.26355/EURREV\\_201804\\_14845](https://doi.org/10.26355/EURREV_201804_14845).
- Moradi, Yousef, Mehran Shams-Beyranvand, Sorour Khateri, Saeedeh Gharahjeh, Shahrzad Tehrani, Fatemeh Varse, Amir Tiyuri, and Zahra Najmi. 2021. "A Systematic Review on the Prevalence of Endometriosis in Women." *The Indian Journal of Medical Research* 154 (3): 446–54. [https://doi.org/10.4103/IJMR.IJMR\\_817\\_18](https://doi.org/10.4103/IJMR.IJMR_817_18).
- Morgante, Giuseppe, Ilenia Darino, Amelia Spanò, Stefano Luisi, Alice Luddi, Paola Piomboni, Laura Governini, and Vincenzo De Leo. 2022. "PCOS Physiopathology and Vitamin D Deficiency: Biological Insights and Perspectives for Treatment." *Journal of Clinical Medicine* 2022, Vol. 11, Page 4509 11 (15): 4509. <https://doi.org/10.3390/JCM11154509>.
- Mowers, Erika L., Courtney S. Lim, Bethany Skinner, Nichole Mahnert, Neil Kamdar, Daniel M. Morgan, and Sawsan As-Sanie. 2016. "Prevalence of Endometriosis during Abdominal or Laparoscopic Hysterectomy for Chronic Pelvic Pain." *Obstetrics and Gynecology* 127 (6): 1045–53. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001422>.
- Mozołowski, W. 1939. "Jędrzej Sniadecki (1768-1838) on the Cure of Rickets [11]." *Nature* 143 (3612): 121. <https://doi.org/10.1038/143121A0>.

- Mu, Yang, Dan Cheng, Tai lang Yin, and Jing Yang. 2021. "Vitamin D and Polycystic Ovary Syndrome: A Narrative Review." *Reproductive Sciences* 28 (8): 2110–17. <https://doi.org/10.1007/S43032-020-00369-2/METRICS>.
- "NCDC.Ge." n.d. Accessed June 20, 2020. <https://www.ncdc.ge/Default.aspx>.
- Nicolaus, Kristin, Dominik Bräuer, Robert Sczesny, Klaus Bühler, Herbert Diebolder, and Ingo B. Runnebaum. 2020. "A Two-Third Majority of Infertile Women Exhibit Endometriosis in Pre-ART Diagnostic Hysteroscopy and Laparoscopic Chromopertubation: Only One-Third Have a Tubal Obstruction." *Archives of Gynecology and Obstetrics* 301 (4): 1081–88. <https://doi.org/10.1007/S00404-020-05479-5/METRICS>.
- "Nomenclature of Vitamin D." 1982. *European Journal of Biochemistry* 124 (2): 223–27. <https://doi.org/10.1111/J.1432-1033.1982.TB06581.X>.
- Norman, Anthony W., James F. Myrtle, Ronald J. Midgett, Henry G. Nowicki, Vincent Williams, and G. Popják. 1971. "1,25-Dihydroxycholecalciferol: Identification of the Proposed Active Form of Vitamin D<sub>3</sub> in the Intestine." *Science (New York, N.Y.)* 173 (3991): 51–54. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.173.3991.51>.
- Nykjaer, Anders, Duska Dragun, Diego Walther, Henrik Vorum, Christian Jacobsen, Joachim Herz, Flemming Melsen, Erik Ilsoe Christensen, and Thomas E. Willnow. 1999. "An Endocytic Pathway Essential for Renal Uptake and Activation of the Steroid 25-(OH) Vitamin D<sub>3</sub>." *Cell* 96 (4): 507–15. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80655-8](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80655-8).
- Olmos-Ortiz, Andrea, Euclides Avila, Marta Durand-Carbajal, and Lorenza Díaz. 2015a. "Regulation of Calcitriol Biosynthesis and Activity: Focus on Gestational Vitamin D Deficiency and Adverse Pregnancy Outcomes." *Nutrients* 2015, Vol. 7, Pages 443-480 7 (1): 443–80. <https://doi.org/10.3390/NU7010443>.
- . 2015b. "Regulation of Calcitriol Biosynthesis and Activity: Focus on Gestational Vitamin D Deficiency and Adverse Pregnancy Outcomes." *Nutrients* 2015, Vol. 7, Pages 443-480 7 (1): 443–80. <https://doi.org/10.3390/NU7010443>.
- "Overview | Endometriosis: Diagnosis and Management | Guidance | NICE." n.d. Accessed February 13, 2025.
- Özdemir, Ezgi, Özgür Deniz Turan, and Çiğdem Yenisey. 2022. "The Anti-Tumor Effects of Carboplatin, Progesterone, and Calcitriol in Endometrial Cancer Cells." *International Anatolia Academic Online Journal Health Sciences* 8 (1): 48–66. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/iaaojh/issue/69648/1060301>.
- Paffoni, Alessio, Stefania Ferrari, Paola Viganò, Luca Pagliardini, Enrico Papaleo, Massimo Candiani, Amedea Tirelli, Luigi Fedele, and Edgardo Somigliana. 2014. "Vitamin D Deficiency and Infertility: Insights From in Vitro Fertilization Cycles." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 99 (11): E2372–76. <https://doi.org/10.1210/JC.2014-1802>.
- Pan, Di, Pan Li, Xiaoling Dai, and Shiyun Xie. 2024. "25-Hydroxyvitamin D and Endometriosis: A Bidirectional Mendelian Randomization Study." *Reproductive Sciences*, March, 1–9. <https://doi.org/10.1007/S43032-024-01517-8/METRICS>.

- Patel, Bansari G., Martin Rudnicki, Jie Yu, Yimin Shu, and Robert N. Taylor. 2017a. "Progesterone Resistance in Endometriosis: Origins, Consequences and Interventions." *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 96 (6): 623–32. <https://doi.org/10.1111/AOGS.13156>.
- . 2017b. "Progesterone Resistance in Endometriosis: Origins, Consequences and Interventions." *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 96 (6): 623–32. <https://doi.org/10.1111/AOGS.13156>.
- Pludowski, Pawel, Michael F. Holick, William B. Grant, Jerzy Konstantynowicz, Mario R. Mascarenhas, Afrozul Haq, Vladyslav Povoroznyuk, et al. 2018a. "Vitamin D Supplementation Guidelines." *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 175 (January):125–35. <https://doi.org/10.1016/J.JSBMB.2017.01.021>.
- . 2018b. "Vitamin D Supplementation Guidelines." *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 175 (January):125–35. <https://doi.org/10.1016/J.JSBMB.2017.01.021>.
- Poel, Y. H.M., P. Hummel, P. Lips, F. Stam, T. Van Der Ploeg, and S. Simsek. 2012. "Vitamin D and Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis." *European Journal of Internal Medicine* 23 (5): 465–69. <https://doi.org/10.1016/J.EJIM.2012.01.007>.
- Qiu, Yichao, Shuang Yuan, and Hongjing Wang. 2020. "Vitamin D Status in Endometriosis: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Archives of Gynecology and Obstetrics* 302 (1): 141–52. <https://doi.org/10.1007/S00404-020-05576-5>.
- Ramírez-Pavez, Tamara N., María Martínez-Esparza, Antonio J. Ruiz-Alcaraz, Pilar Marín-Sánchez, Francisco Machado-Linde, and Pilar García-Peñarrubia. 2021. "The Role of Peritoneal Macrophages in Endometriosis." *International Journal of Molecular Sciences* 22 (19): 10792. <https://doi.org/10.3390/IJMS221910792>.
- Ramy, Ahmed R, Tarek A Raafat, Ahmed M Abdelhamed, and Ikran A Mohamud. 2023. "Association Between Vitamin D Deficiency and Unexplained Infertility." *Evidence Based Women's Health Journal* 13 (4): 328–33. <https://doi.org/10.21608/EBWHJ.2023.211176.1249>.
- Reis, Fernando M., Larissa M. Coutinho, Silvia Vannuccini, Frédéric Batteux, Charles Chapron, and Felice Petraglia. 2020. "Progesterone Receptor Ligands for the Treatment of Endometriosis: The Mechanisms behind Therapeutic Success and Failure." *Human Reproduction Update* 26 (4): 565–85. <https://doi.org/10.1093/HUMUPD/DMAA009>.
- Rodriguez, G.C., J. Turbov, R. Rosales, V. Syed, T.P. Conrads, K.M. Darcy, G.L. Maxwell, C.A. Hamilton, and L.G. Thaete. 2015. "Progestins Inhibit Calcitriol-Induced CYP24A1 in Endometrial and Ovarian Cancer Cells." *Gynecologic Oncology* 137 (April):64–65. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.01.151>.
- Ross, A. Catharine, Jo Ann E. Manson, Steven A. Abrams, John F. Aloia, Patsy M. Brannon, Steven K. Clinton, Ramon A. Durazo-Arvizu, et al. 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 and Metabolism* 96 (1): 53–58. <https://doi.org/10.1210/JC.2010-2704>.
- Roth, Daniel E., Steven A. Abrams, John Aloia, Gilles Bergeron, Megan W. Bourassa, Kenneth H. Brown, Mona S. Calvo, et al. 2018. "Global Prevalence and Disease Burden of Vitamin D Deficiency: A Roadmap for Action in Low- and Middle-income Countries." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1430 (1): 44–79. <https://doi.org/10.1111/nyas.13968>.

- Sakr, Basma. 2022. "Vitamin D Supplemental Therapy for Women with Endometriosis May Ameliorate Endometriosis-Associated Pelvic Pain." *The Egyptian Journal of Fertility and Sterility* 26 (3): 46–57. <https://doi.org/10.21608/EGYFS.2022.260534>.
- Sempos, Christopher T., Annemieke C. Heijboer, Daniel D. Bikle, Jens Bollerslev, Roger Bouillon, Patsy M. Brannon, Hector F. DeLuca, et al. 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. <https://doi.org/10.1111/BCP.13652>.
- Seymour, John F., Robert F. Gagel, Frederick B. Hagemeister, Meletios A. Dimopoulos, and Fernando Cabanillas. 1994. "Calcitriol Production in Hypercalcemic and Normocalcemic Patients with Non-Hodgkin Lymphoma." *Annals of Internal Medicine* 121 (9): 633–40. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-121-9-199411010-00001>.
- SHARON RADY ROLFES. 2021. "NUTRITION 2020."
- Singh, Sukhbir S., Kerstin Gude, Elizabeth Perdeaux, William T. Gattrell, and Christian M. Becker. 2020. "Surgical Outcomes in Patients With Endometriosis: A Systematic Review." *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 42 (7): 881-888.e11. <https://doi.org/10.1016/J.JOGC.2019.08.004>.
- Somigliana, Edgardo, Paola Panina-Bordignon, Simone Murone, Pietro Di Lucia, Paolo Vercellini, and Paola Vigano. 2007. "Vitamin D Reserve Is Higher in Women with Endometriosis." *Human Reproduction (Oxford, England)* 22 (8): 2273–78. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEM142>.
- Srivastava, Amit Kumar, Asim Rizvi, Tiantian Cui, Chunhua Han, Ananya Banerjee, Imrana Naseem, Yanfang Zheng, Altaf A. Wani, and Qi En Wang. 2018. "Depleting Ovarian Cancer Stem Cells with Calcitriol." *Oncotarget* 9 (18): 14481. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.24520>.
- "Sunlight and Vitamin D: A Global Perspective for Health - PMC." n.d. Accessed January 16, 2025. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3897598/>.
- Tomassetti, C, N.P. Johnson, J Petrozza, M.S. Abrao, J.I. Einarsson, A.W. Horne, T.T.M. Lee, et al. 2021. "An International Terminology for Endometriosis, 2021." *Facts, Views & Vision in ObGyn* 13 (4): 295–304. <https://doi.org/10.52054/FVVO.13.4.036>.
- Tuten, Nevin, Serdar Acikgoz, Zahid Mammadov, Eduard Malik, Abdullah Tuten, and Onur Guralp. 2021. "Is There a Role of 25-Hydroxy Vitamin D in the Pathogenesis of Mild and Moderate-to-Severe Endometriosis?" *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine* 27 (2): 132–37. <https://doi.org/10.21613/GORM.2019.949>.
- "Universal Visual Analogue Scale (VAS) Conversion | LDLT Registry.Org." n.d. Accessed March 10, 2025. <https://ldltregistry.org/VAS>.
- Vienonen, Annika, Susanna Miettinen, Merja Bläuer, Paula M. Martikainen, Eija Tomás, Pentti K. Heinonen, and Timo Ylikomi. 2004a. "Expression of Nuclear Receptors and Cofactors in Human Endometrium and Myometrium." *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 11 (2): 104–12. <https://doi.org/10.1016/J.JSGI.2003.09.003/METRICS>.

- . 2004b. “Expression of Nuclear Receptors and Cofactors in Human Endometrium and Myometrium.” *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 11 (2): 104–12. <https://doi.org/10.1016/J.JSGI.2003.09.003/METRICS>.
- Viganò, P., D. Lattuada, S. Mangioni, L. Ermellino, M. Vignali, E. Caporizzo, P. Panina-Bordignon, M. Besozzi, and A. M. Di Blasio. 2006a. “Cycling and Early Pregnant Endometrium as a Site of Regulated Expression of the Vitamin D System.” *Journal of Molecular Endocrinology* 36 (3): 415–24. <https://doi.org/10.1677/jme.1.01946>.
- . 2006b. “Cycling and Early Pregnant Endometrium as a Site of Regulated Expression of the Vitamin D System.” *Journal of Molecular Endocrinology* 36 (3): 415–24. <https://doi.org/10.1677/jme.1.01946>.
- . 2006c. “Cycling and Early Pregnant Endometrium as a Site of Regulated Expression of the Vitamin D System.” *Journal of Molecular Endocrinology* 36 (3): 415–24. <https://doi.org/10.1677/JME.1.01946>.
- “Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action - PubMed.” n.d. Accessed January 20, 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905172/>.
- Wagner, Carol L., and Bruce W. Hollis. 2022. “The Extraordinary Metabolism of Vitamin D.” *ELife* 11 (March). <https://doi.org/10.7554/ELIFE.77539>.
- Waheed, Sana, Batsukh Dorjbal, Chad A. Hamilton, G. Larry Maxwell, Gustavo C. Rodriguez, Viqar Syed, Sana Waheed, et al. 2017. “Progesterone and Calcitriol Reduce Invasive Potential of Endometrial Cancer Cells by Targeting ARF6, NEDD9 and MT1-MMP.” *Oncotarget* 8 (69): 113583–97. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.22745>.
- Wesley Pike, J., and Mark B. Meyer. 2020. “The Unsettled Science of Nonrenal Calcitriol Production and Its Clinical Relevance.” *The Journal of Clinical Investigation* 130 (9): 4519. <https://doi.org/10.1172/JCI141334>.
- Wheeler, Benjamin J., Anne Marie E. Snoddy, Craig Munns, Peter Simm, Aris Siafarikas, and Craig Jefferies. 2019. “A Brief History of Nutritional Rickets.” *Frontiers in Endocrinology* 10 (November):493212. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2019.00795/BIBTEX>.
- Wolf, George. 2004. “The Discovery of Vitamin D: The Contribution of Adolf Windaus.” *Journal of Nutrition* 134 (6): 1299–1302. <https://doi.org/10.1093/jn/134.6.1299>.
- Wu, Ming Yih, and Hong Nerng Ho. 2003. “The Role of Cytokines in Endometriosis\*.” *American Journal of Reproductive Immunology* 49 (5): 285–96. <https://doi.org/10.1034/J.1600-0897.2003.01207.X>.
- Xie, Baoli, Ming Liao, Yingqin Huang, Fu Hang, Nana Ma, Qianwen Hu, Jiawei Wang, Yufu Jin, and Aiping Qin. 2024. “Association between Vitamin D and Endometriosis among American Women: National Health and Nutrition Examination Survey.” *PloS One* 19 (1). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0296190>.
- Yarmolinskaya, Maria, Alexandra Denisova, Natalia Tkachenko, Tatyana Ivashenko, and Olesya Bespalova. 2021. “Gulrukhsor Tolibova & Tatyana Tral (2021) Vitamin D Significance in Pathogenesis of Endometriosis.” *Gynecological Endocrinology* 37:40–43. <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.2006516>.
- Yarmolinskaya, Maria, Alexandra Denisova, Natalia Tkachenko, Tatyana Ivashenko, Olesya Bespalova, Gulrukhsor Tolibova, and Tatyana Tral. 2021. “Vitamin D Significance in Pathogenesis of

- Endometriosis." *Gynecological Endocrinology* 37 (S1): 40–43.  
<https://doi.org/10.1080/09513590.2021.2006516>.
- Yildirim, Basak, Tolga Guler, Metin Akbulut, Ozer Oztekin, and Gulcin Sariiz. 2014. "1-Alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 Regresses Endometriotic Implants in Rats by Inhibiting Neovascularization and Altering Regulation of Matrix Metalloproteinase." *Postgraduate Medicine* 126 (1): 104–10.  
<https://doi.org/10.3810/PGM.2014.01.2730>.
- Young, Kennedy, Megan R. Beggs, Chelsey Grimbly, and R. Todd Alexander. 2022. "Regulation of 1 and 24 Hydroxylation of Vitamin D Metabolites in the Proximal Tubule." *https://Doi.Org/10.1177/15353702221091982* 247 (13): 1103–11.  
<https://doi.org/10.1177/15353702221091982>.
- Yovich, John L., Philip K. Rowlands, Sunthra Lingham, Mark Sillender, and Shanthi Srinivasan. 2020. "Pathogenesis of Endometriosis: Look No Further than John Sampson." *Reproductive BioMedicine Online* 40 (1): 7–11. <https://doi.org/10.1016/J.RBMO.2019.10.007>.
- Zehnder, Daniel, Rosemary Bland, Mary C. Williams, Robert W. McNinch, Alexander J. Howie, Paul M. Stewart, and Martin Hewison. 2001. "Extrarenal Expression of 25-Hydroxyvitamin d(3)-1 Alpha-Hydroxylase." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86 (2): 888–94.  
<https://doi.org/10.1210/JCEM.86.2.7220>.
- Zehnder, Daniel, Katie N. Evans, Mark D. Kilby, Judith N. Bulmer, Barbara A. Innes, Paul M. Stewart, and Martin Hewison. 2002. "The Ontogeny of 25-Hydroxyvitamin D3 1 $\alpha$ -Hydroxylase Expression in Human Placenta and Decidua." *The American Journal of Pathology* 161 (1): 105–14.  
[https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64162-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64162-4).
- Zhang, Ping, and Guoyun Wang. 2023. "Progesterone Resistance in Endometriosis: Current Evidence and Putative Mechanisms." *International Journal of Molecular Sciences* 2023, Vol. 24, Page 6992 24 (8): 6992. <https://doi.org/10.3390/IJMS24086992>.
- Zhang, Y., Y. Gong, H. Xue, J. Xiong, and G. Cheng. 2018. "Vitamin D and Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review Based on Data Free of Hawthorne Effect." *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 125 (7): 784–93. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15060>.
- Zhao, Jun Feng, Bai Xue Li, and Qi Zhang. 2021. "Vitamin D Improves Levels of Hormonal, Oxidative Stress and Inflammatory Parameters in Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis Study." *Annals of Palliative Medicine* 10 (1): 169–83. <https://doi.org/10.21037/apm-20-2201>.
- ა.ბოლქვაძე. 1999. შიკოქიძის. <https://orientiri.edu.ge/wp-content/uploads/2021/09/%E1%83%91%E1%83%98%E1%83%9D%E1%83%A5%E1%83%98%E1%83%9B%E1%83%98%E1%83%90-%E1%83%91%E1%83%9D%E1%83%9A%E1%83%A5%E1%83%95%E1%83%90%E1%83%AB%E1%83%94.pdf>.
- მ.კოგიაშვილი. 1996. შამელტვიზიშიკოქიძის.

## IX გამოქვეყნებული ნაშრომების სია

1. Nino Abesadze, Jenaro Kristesashvili.

Importance of vitamin D - calcidiol and calcitriol in endometriosis

Translational and Clinical Medicine-Georgian Medical Journal Volume 8 Issue 2 Pages 3-6

Publication date 2023/12/21

2. N Abesadze, J Kristesashvili, A Gvenetadze

LOW 25OHD IN ENDOMETRIOSIS- RISK FACTOR OR CONSEQUENCE?!

Georgian Medical News Journal Issue 352-353 Pages 24-31

Publication date 2024

PMID: 39441265

3. Nino Abesadze, Jenaro Kristesashvili, Ketevan Asatiani.

Association of vitamin D deficiency and endometriosis - Study of fertile women

Translational and Clinical Medicine-Georgian Medical Journal Volume 10 N1 Pages 22-27

Publication date (June 2025)

# დანართი 1

## კითხვარი:

1. მცირე მენჯში მენტრუალურ ციკლთან დაკავშირებული ტკივილის შეფასება:

0 = ტკივილის არ არსებობა

1 = ძალიან მსუბუქი, ძნელად შესამჩნევი ტკივილი

2 = მსუბუქი ტკივილი, არარეგულარული.

3 = შესამჩნევი ტკივილი, თუმცა შეგუებადი

4 = საშუალო ტკივილი, რომლის უგულებელყოფაც შესაძლებელია, თუ ყურადღებას გადაიტან

5 = საშუალო ტკივილი, შეგიძლია უგულებელყო რამდენიმე წუთით და ძალისხმევით

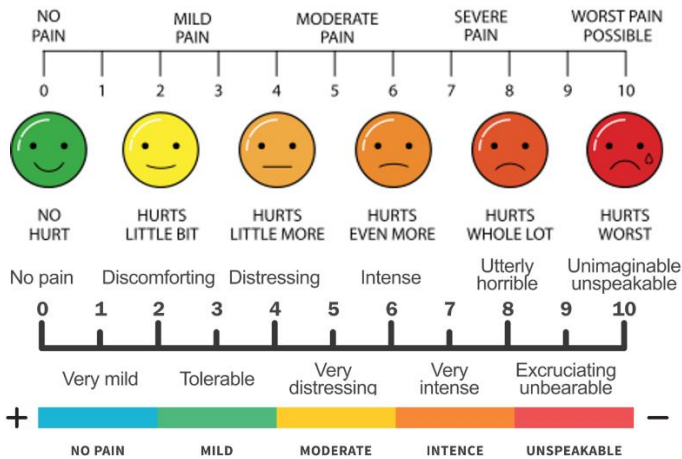
6 = საშუალოზე ძლიერი ტკივილი, რომელიც ხელს უშლის ნორმალურ დღიურ აქტივობებს და კონცენტრაციის უნარს

7 = ძლიერი ტკივილი რომელიც არ იძლევა ჩვეული აქტივობების განხორციელების საშუალებას

8 = ძალიან ძლიერი ტკივილი, რომლის დროსაც გამწვანებულია ნებისმიერი აქტივობა

9 = ძალიან ძლიერი აუტანელი ტკივილი, რომლის დროსაც საუბარაც გამწვანებულია

10 = წარმოუდგენლად დიდი ტკივილი



2. სქესობრივი აქტის დროს ტკივილის შეფასება

0 = ტკივილის არ არსებობა

1 = ძალიან მსუბუქი, ძნელად შესამჩნევი ტკივილი

2 = მსუბუქი ტკივილი, არარეგულარული.

3 = შესამჩნევი ტკივილი, თუმცა შეგუებადი

4 = საშუალო ტკივილი, რომლის უგულებელყოფაც შესაძლებელია, თუ ყურადღებას გადაიტან

5 = საშუალო ტკივილი, შეგიძლია უგულებელყო რამდენიმე წუთით და ძალისხმევით

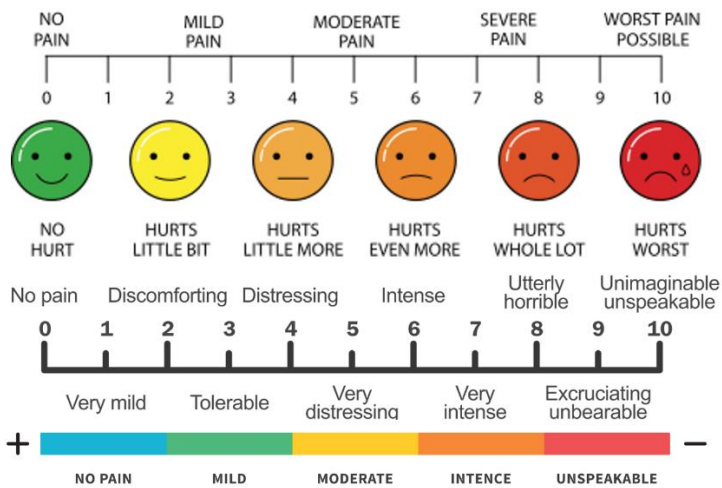
6 = საშუალოზე ძლიერი ტკივილი, რომელიც ხელს უშლის ნორმალურ დღიურ აქტივობებს და კონცენტრაციის უნარს

7 = ძლიერი ტკივილი რომელიც არ იძლევა ჩვეული აქტივობების განხორციელების საშუალებას

8 = ძალიან ძლიერი ტკივილი, რომლის დროსაც გამწვანებულია ნებისმიერი აქტივობა

9 = ძალიან ძლიერი აუტანელი ტკივილი, რომლის დროსაც საუბარიც გამწვანებულია

10 = წარმოუდგენლად დიდი ტკივილი



3. გაქვთ თუ არა ყავისფერი გამონადენი ე.წ. „spotting“- ციკლის

წინ//შემდეგ/ციკლთაშუა/არ მაქვს

4. თუ მიგიღიათ ჰორმონალური პრეპარატები ბოლო 6 თვის მანძილზე : კოკ, გესტაგენები, ანტიანდროგენები, გლუკოკორტიკოიდები, თიროიდული/ანტითიროიდული პრეპარატები ან სხვა.

კი არა

5. თუ მიგიღიათ D ვიტამინი/ მულტივიტამინი ბოლო 6 თვის მანძილზე

კი არა

6. თუ მიგიღიათ რუჯი ბოლო 6 თვის მანძილზე

კი არა

7. გქონიათ თუ არა მოტეხილობა?

კი არა

8. ხართ თუ არა მწეველი?

კი არა

9. იღებთ თუ არა ალკოჰოლს ყოველდღიურად?

კი არა

10. გეგმავთ თუ არა ორსულობას უახლოესი 3 თვის განმავლობაში?

კი არა

