

საჯარო სამართლის იურიდიული პირი - ბათუმის შოთა  
რუსთაველის სახელობის სახელმწიფო უნივერსიტეტი  
საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა და ჯანდაცვის  
ფაკულტეტი

ბიოლოგიის დეპარტამენტი

**ნანა ჭელიძე**

**D ვიტამინის რეცეპტორის (VDR) გენის rs2228570  
პოლიმორფიზმის შესწავლა აუტოიმუნური თირეოიდიტის დროს  
აჭარის პოპულაციის მაგალითზე**

(წარდგენილი ბიოლოგიის დოქტორის აკადემიური ხარისხის  
მოსაპოვებლად)

სპეციალობა: **გენეტიკა**

სამეცნიერო ხელმძღვანელები:  
**დავით ბარათაშვილი, ბიოლოგიის  
მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი.  
სალომე ღლონტი, მედიცინის  
მეცნიერებათა კანდიდატი, პროფესორი.**

**ავტორ ე ფ ე რ ა ტ ი**

ბათუმი 2023

სადისერტაციო ნაშრომი შესრულებულია სსპ „ბათუმის შოთა რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტის“ საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა და ჯანდაცვის ფაკულტეტზე, ბიოლოგიის დეპარტამენტში.

სამეცნიერო ხელმძღვანელები:

**დავით ბარათაშვილი,**  
**ბიოლოგიის მეცნიერებათა**  
**დოქტორი, პროფესორი.**

**სალომე ღლონტი, მედიცინის მეცნიერებათა**  
**კანდიდატი, პროფესორი.**

შემფასებლები:

1. **ქეთევან დოლიძე** - ბიოლოგიის დოქტორი, ბათუმის შოთა რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტის პროფესორი.

2. **მარინა ნაგერვაძე** - ბიოლოგიის დოქტორი, ბათუმის შოთა რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ასოცირებული პროფესორი.

3. **ირინე ცინცაძე** - ბიოლოგიის დოქტორი, ბათუმის შოთა რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტის მოწვეული უფროსი მასწავლებელი.

სადისერტაციო ნაშრომის დაცვა შედგება 2023 წ. \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ სთ-ზე, ბათუმის შოთა რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტის საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა და ჯანდაცვის ფაკულტეტის დარგობრივი სადისერტაციო კომისიის სხდომაზე.

**მისამართი: ბათუმი, რუსთაველის/ნინოშვილის ქ. 32/35, უნივერსიტეტის მეორე კორპუსი, მესამე სართული, აუდიტორია №328.**

სადისერტაციო ნაშრომის გაცნობა შესაძლებელია ბათუმის შოთა რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკასა და ამავე უნივერსიტეტის ვებ-

გვერდზე [www.bsu.edu.ge](http://www.bsu.edu.ge)

რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტის საბუნებისმეტყველო

მეცნიერებათა და ჯანდაცვის ფაკულტეტის

სადისერტაციო საბჭოს მდივანი, ასოც. პროფესორი

**ნანა ზარნაძე.**

## ნაშრომის საერთო დახასიათება

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

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

ლიტერატურის მიხედვით ცნობილია, რომ D ვიტამინი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ანთებითი პროცესების, ინფექციების, აუტოიმუნური დაავადებების, სიმსივნეების და სხვადასხვა სახის პათოლოგიური მდგომარეობების თავიდან აცილებაში (Kulie et al. 2009). ადამიანის ორგანიზმში D ვიტამინი ფიზიოლოგიურ პროცესებს არეგულირებს მხოლოდ რეცეპტორთან დაკავშირების შემდეგ. D ვიტამინი ძლიერი იმუნომოდულატორია, ის ამლიერებს თანდაყოლილი

იმუნიტეტის განვითარებას (D'Aurizio et al. 2015). დადგენილია, რომ D ვიტამინის ნაკლებობა ხშირად იწვევს აუტოიმუნური დაავადებების განვითარებას. მეტიც, არსებობს ვარაუდი, VD-სა და აუტოიმუნურ დაავადებებს შორის მჭიდრო კავშირის შესახებ (Dankers et al. 2017). VDR გენის ზოგიერთ ერთნუკლეოტიდურ პოლიმორფიზმს შეუძლია გავლენა მოახდინოს D ვიტამინის ფუნქციაზე (Fang et al. 2005), (Uitterlinden et al. 2004). შესაბამისად, VDR-ის ერთნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმის შესწავლა აჭარის პოპულაციაში წარმოადგენს აქტუალურ პრობლემას.

აუტოიმუნური თირეოიდიტის გენეტიკური თავისებურებების შესასწავლად განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია თირეოტროპული ჰორმონის, თირეოპეროქსიდაზას მიმართ ანტისხეულების და D ვიტამინის რეცეპტორის (VDR) პოლიმორფიზმის შესწავლა, როგორც ბიომედიცინის ასევე პოპულაციურ-გენეტიკური მიმართულებით, რადგანაც თერაპიული მკურნალობის თვალსაზრისით, ჰორმონული რეცეპტორებისადმი ინტერესი ძალიან დიდია თანამედროვე მედიცინის მრავალ დარგში.

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

მიზნის მისაღწევად დისერტაციის ფარგლებში დასახული იქნა შემდეგი ამოცანები:

□ აუტოიმუნური თირეოიდიტის დაავადების გავრცელების თავისებურებების შესწავლა აჭარის პოპულაციაში;

□ ფარისებრი ჯირკვლის მიერ წარმოქმნილი ჰორმონის - თავისუფალი თიროქსინის (FT4) შესწავლა ჯანმრთელ და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში;

□ ჰიპოფიზის თირეოტროპული ჰორმონის (TSH) შესწავლა ჯანმრთელ და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში;

□ თირეოპეროქსიდაზას მიმართ ანტისხეულების (Anti-TPO) შესწავლა ჯანმრთელ და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში;

□ D ვიტამინის დონის შესწავლა ჯანმრთელ და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში;

□ VDR Fokl (rs2228570) გენოტიპების (CC; CT; TT) გავრცელების სიხშირის შესწავლა ჯანმრთელ და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში;

□ VDR Fokl (rs2228570) ალელების (C,T) გავრცელების სიხშირის შესწავლა ჯანმრთელ და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში;

□ VDR Fokl (rs2228570) გენოტიპების (CC; CT; TT) მიხედვით, D ვიტამინის დონის შესწავლა ჯანმრთელ და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში.

**კვლევის ობიექტი და მეთოდები:** კვლევის ობიექტს წარმოადგენდა აჭარის პოპულაცია, ხოლო მასალას - ჯანმრთელი (რომელთაც არ ჰქონდათ ფარისებრი ჯირკვლის არანაირი სახის პათოლოგია) და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებული პაციენტების ვენური სისხლი. აუტოიმუნური თირეოიდიტის დიაგნოზის დასასმელად ვიყენებდით იმუნოფერმენტულ კვლევას (ELISA) და ექოსკოპიურ კვლევას. გენეტიკური კვლევის შემთხვევაში კი პოლიმერიზაციის ჯაჭვურ რეაქციას.

**მატერიალურ-ტექნიკური ბაზა:** ქალაქი ბათუმი, კლინიკა ჰელსის ლაბორატორია. ქალაქი თბილისი, ილიაუნის ბიოქიმიური ლაბორატორია.

**ნაშრომის სამეცნიერო სიახლე:**

□ ჩვენს მიერ საქართველოში პირველად, აჭარის პოპულაციაში შესწავლილი იქნა აუტოიმუნური თირეოიდიტის დროს VDR FokI (rs2228570) გენის ერთნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმი.

□ ჩვენს მიერ შესწავლილია ჰორმონული ჰომეოსტაზი და D ვიტამინის დონე.

□ პოლიმორფიზმის შესწავლით საშუალება მოგვეცა გამოგვეყო მგრძობიარე გენოტიპები და ალელები, რომლებიც ხასიათდებიან დაავადების განვითარების მაღალი რისკით აჭარის პოპულაციაში.

**ნაშრომის თეორიული და პრაქტიკული მნიშვნელობა:**

სადისერტაციო ნაშრომი თემის აქტუალობით, ჩატარებული კვლევით, მეცნიერული სიახლითა და დასკვნების დონის მიხედვით მნიშვნელოვან თეორიულ ინტერესს იწვევს. კვლევის შედეგად გამოვლინდა აუტოიმუნური თირეოიდიტის დროს სხვადასხვა ასაკობრივ პერიოდში D ვიტამინის ნაკლებობა ან დეფიციტი. კონკრეტულად კი გამოიკვეთა 51-დან 60 წლამდე და 61-დან 70 წლამდე ასაკობრივი პერიოდი, რომლის დროსაც ვლინდება ვიტამინის დეფიციტი. VDR FokI (rs2228570) გენის ერთნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმის შესწავლით გამოიკვეთა აუტოიმუნური თირეოიდიტის მიმართ მიდრეკილი გენოტიპები და ალელები. კვლევის შედეგის პრაქტიკული მნიშვნელობა მდგომარეობს ზემოთ აღნიშნულ ასაკში პრევენციის მიზნით სკრინინგის ჩატარება D ვიტამინის დონის განსაზღვრასთან

დაკავშირებით, შესაბამისი ჯანდაცვის პროგრამის შემუშავება D ვიტამინთან მიმართებაში. წინასწარი კვლევა D ვიტამინის დონესთან დაკავშირებით, მოგვცემს სხვადასხვა დაავადებათა განვითარების თავიდან აცილებისა და დაავადებების ადრეული დიაგნოსტიკის საშუალებას.

**სადისერტაციო ნაშრომის სტრუქტურა:** სადისერტაციო ნაშრომის ძირითადი ტექსტი მოიცავს 108 კომპიუტერზე ნაბეჭდ გვერდს, შედგება შესავლის, ლიტერატური მიმოხილვისა და ექსპერიმენტული ნაწილისაგან, რომელიც მოიცავს კვლევის მასალისა და მეთოდების დახასიათებას, კვლევის შედეგების ანალიზს. დასკვნები წარმოდგენილია 11 პუნქტით. გამოყენებული ლიტერატურის ჩამონათვალში მოცემულია 183 წყარო. ნაშრომი მოიცავს 9 ცხრილს, 30 დიაგრამასა და 2 ფოტოსურათს.

**კვლევის შედეგების აპრობაცია და პუბლიკაცია:**

სადისერტაციო კვლევის შედეგები ასახულია სამ სამეცნიერო სტატიაში:

1. The vitamin D and autoimmune thyroiditis in pediatric age. Journal-Experimental & Clinical Medicine. Tbilisi 2021; №4

DOI: <https://doi.org/10.52340/jecm.2021.553>.

2. Autoimmune thyroiditis in different age groups and subjects of reproductive age in Adzhariya population. Journal-Obstetrics, gynecology and reproduction 2022. №16

DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.251>

3. Autoimmune thyroiditis spread characteristics in population of Adjara. Journal-Experimental & Clinical Medicine. Tbilisi 2022; №6

DOI: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.06.016>

სადისერტაციო ნაშრომის შედეგები მოხსენებულია ბსუ-ს საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა და ჯანდაცვის ფაკულტეტზე, ბიოლოგიის დეპარტამენტის გაფართოებულ სხდომაზე.

## **დისერტაციის შინაარსი**

### **თავი I. ლიტერატურის მიმოხილვა**

სადისერტაციო ნაშრომი მოიცავს 183 ლიტერატურულ წყაროს, რომელთა საფუძველზე წარმოდგენილია ნაშრომთან დაკავშირებული ლიტერატურის მიმოხილვა და მიღებული შედეგების განსჯა.

სადისერტაციო ნაშრომი, მოიცავს სხვადასხვა მეცნიერის სტატიებზე დაყრდნობით ლიტერატურულ მიმოხილვას ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციონირების თავისებურებების, ჰიპოფიზის თირეოტროპული ჰორმონის, ფარისებრი ჯირკვლის მიერ წარმოქმნილი ჰორმონის - თავისუფალი თიროქსინის, პეროქსიდაზას მიმართ ანტისხეულებისა და D ვიტამინის ფუნქციონირების თავისებურებების შესახებ. ასევე, მიმოხილვას VDR გენის ერთნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმებისა და აუტოიმუნური თირეოიდიტის შესახებ.

## **ექსპერიმენტული ნაწილი**

### **თავი II. კვლევის ობიექტი და მეთოდика**

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



### თავი III კვლევის შედეგების ანალიზი

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

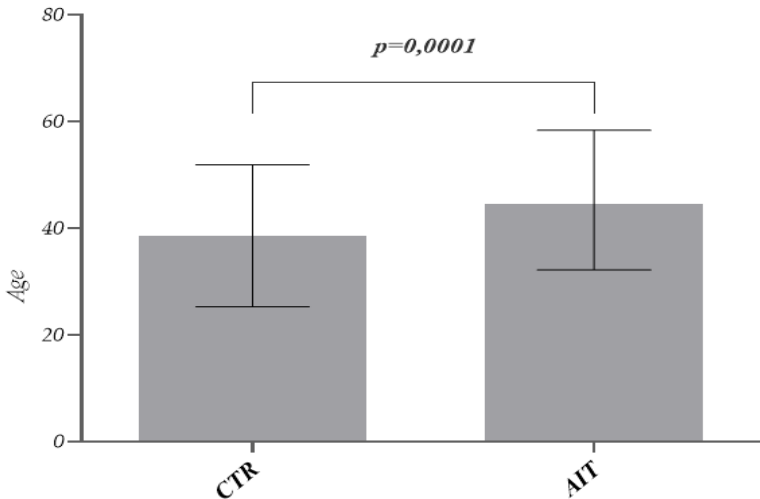
კვლევის პირველ ეტაპზე, შევისწავლეთ სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფში ჰიპოფიზის თირეოტროპული ჰორმონის, ფარისებრი ჯირკვლის მიერ წარმოქმნილი თავისუფალი თიროქსინისა და თირეოპეროქსიდაზას მიმართ ანტისხეულების კონცენტრაციები. აღსანიშნავია, რომ ლაბორატორიული კვლევის პროცესში ჩვენს მიერ გამოყენებული რეაქტივების მიხედვით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

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

**ცხრილი 1.**

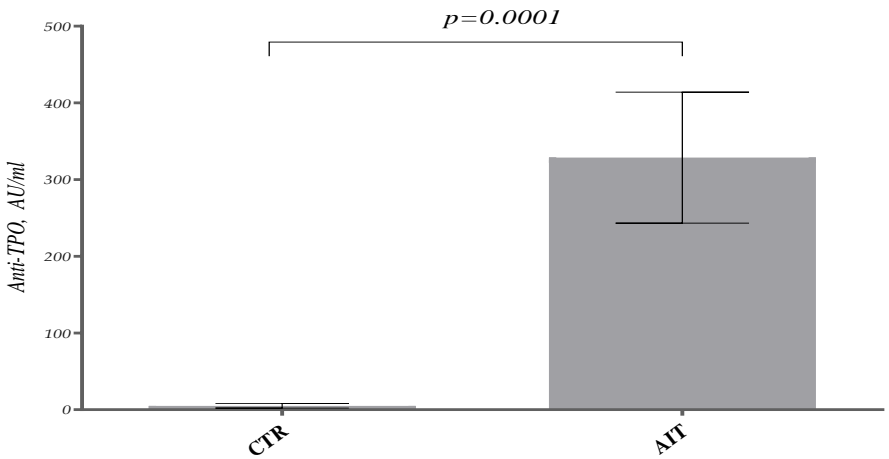
Anti-TPO დონის შესწავლა საკონტროლო და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში

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



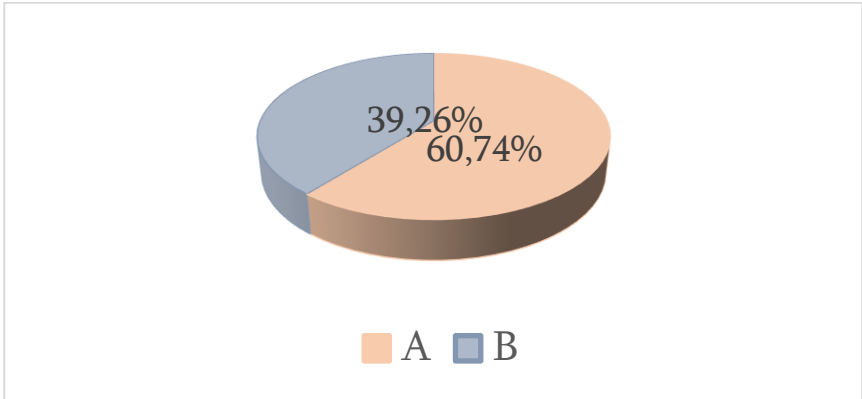
**დიაგრამა 1.** საკონტროლო (CTR) და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებული (AIT) პოპულაციის ასაკის შესწავლა

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



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

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



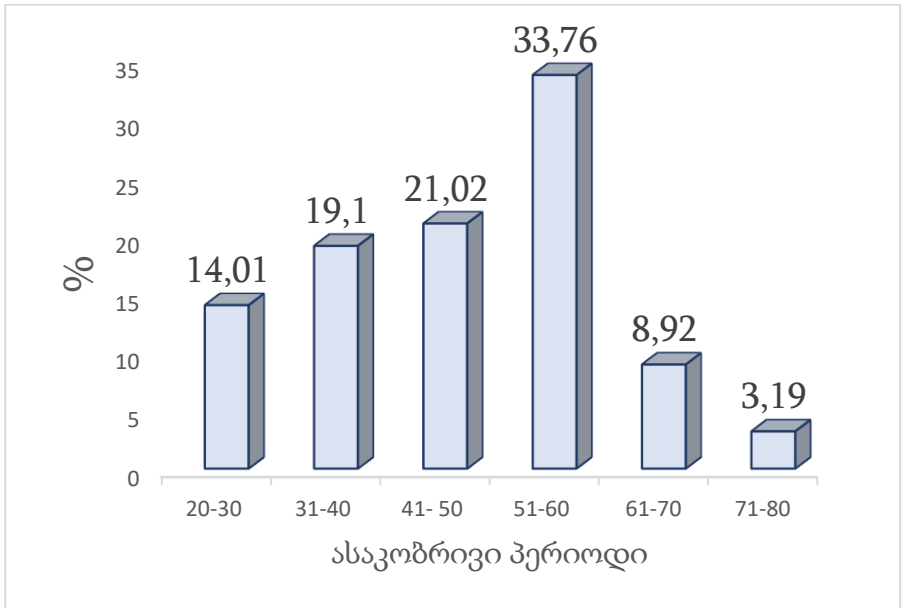
**დიაგრამა 3.** აუტოიმუნური თირეოიდიტის გავრცელება საერთო პოპულაციის მიხედვით  
**A**-საკონტოლო ჯგუფი; **B**-აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებული ჯგუფი. n=405

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

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

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

აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში ასაკის მიხედვით დაავადების პროცენტული გავრცელება განსხვავებულია: კერძოდ, 20-დან 30 წლამდე ასაკობრივ პერიოდში 14,01%, 31-დან 40 წლამდე ასაკობრივ პერიოდში 19,10%, 41-დან 50 წლამდე ასაკობრივ პერიოდში 21,02%, 51-დან 60 წლამდე ასაკობრივ პერიოდში 33,76%, 61-დან 70 წლამდე ასაკობრივ პერიოდში 8.92%, ხოლო 71-დან 80 წლამდე ასაკობრივ პერიოდში 3.19%. როგორც ვხედავთ, აჭარის აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში 51-60 წლამდე ასაკობრივი პერიოდი გამოიკვეთა დაავადების ხშირი გავრცელებით სხვა ასაკობრივ ჯგუფებთან შედარებით (დიაგრამა 4; ცხრილი 2; ცხრილი 3.).



**დიაგრამა 4.** სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფში აუტოიმუნური თირეოიდიტის გავრცელება აჭარის პოპულაციაში

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

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

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

## ცხრილი 2.

Anti-TPO დონოს შესწავლა აუტოიმუნური თირეოიდიტით  
დაავადებულ სხვადასხვა  
ასაკობრივ ჯგუფში

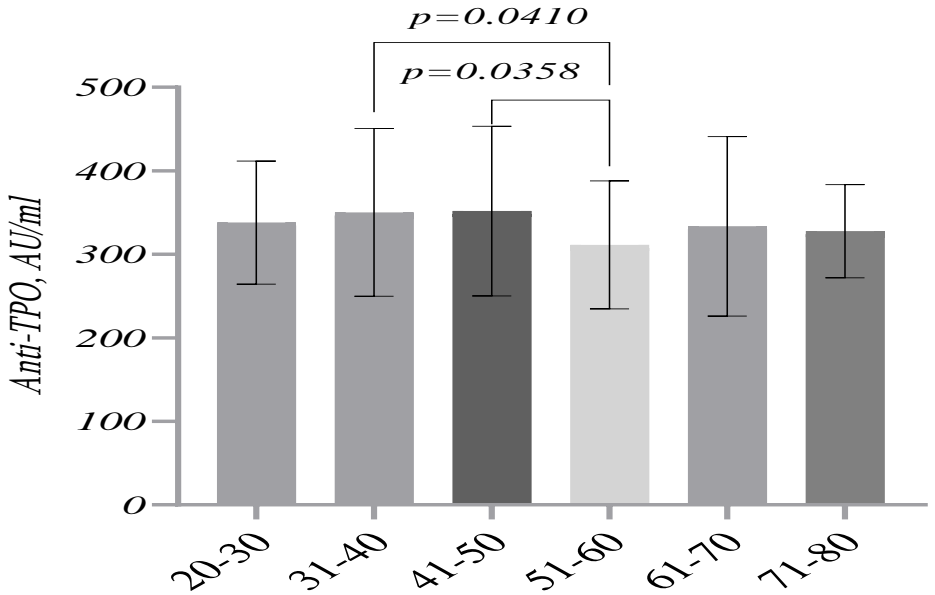
ასაკი	ჯგუფი 1. (n=157) დაავადებული პოპულაცია		
	n (%)	ასაკი M±SD	Anti-TPO IU/ml
20-30	22 (14,01)	26,23±3,011	334,7±104,8
31-40	30 (19,10)	36,03±2,758	338,1±73,63
41-50	33 (21,02)	44,52±3,743	350,2±100,4
51-60	53 (33,76)	53,91±2,444	311,3±76,73
61-70	14 (8,92)	63,93±3,198	333,6±107,4
71-80	5 (3,19)	72,40±1,949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

## ცხრილი 3.

სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფში Anti-TPO დონე საკონტროლო  
პოპულაციაში

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





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

### 1.2. აუტოიმუნური თირეოიდიტი პედიატრიულ ასაკში

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

კვლევის შედეგად გამოვლინდა Anti-TPO-ს 30-ჯერ მაღალი კონცენტრაცია საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით  $P=0.0001$ . TSH-ის დონე ნორმაშია, თუმცა 1,5-ჯერ იყო მომატებული

დაავადებულ ჯგუფში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. FT4 კი საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით მაღალი დონით გამოვლინდა (ცხრ.4). კვლევის პროცესში ჩვენ, ასევე შევისწავლეთ D ვიტამინის კონცენტრაცია თირეოიდიტით დაავადებული პედიატრიული ასაკის პაციენტებში. D ვიტამინის დაბალი კონცენტრაცია გამოვლინდა დაავადებულ პაციენტებში, 1,4-ჯერ დაბალი აღმოჩნდა მისი კონცენტრაცია საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ( $p=0.017$ ). ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევებით მიღებული ასეთი შედეგი მიუთითებს, პედიატრიულ ასაკში D ვიტამინსა და აუტოიმუნურ თირეოიდიტს შორის კავშირის არსებობაზე. გამომდინარე იქიდან, რომ ამ კონკრეტულ შემთხვევაში საკვლევი პოპულაციის რიცხოვნობა იყო ძალიან მცირე, შეგვიძლია მხოლოდ ვარაუდი გამოვთქვათ, რომ D ვიტამინი შესაძლოა დაკავშირებული იყოს პედიატრიულ ასაკში დაავადების პროგრესირებასთან აჭარის პოპულაციაში.

#### ცხრილი 4.

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

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

**1.3. Anti-TPO, TSH და FT4 დონის შესწავლა საკონტროლო და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებული რეპროდუქციული ასაკის პოპულაციაში**

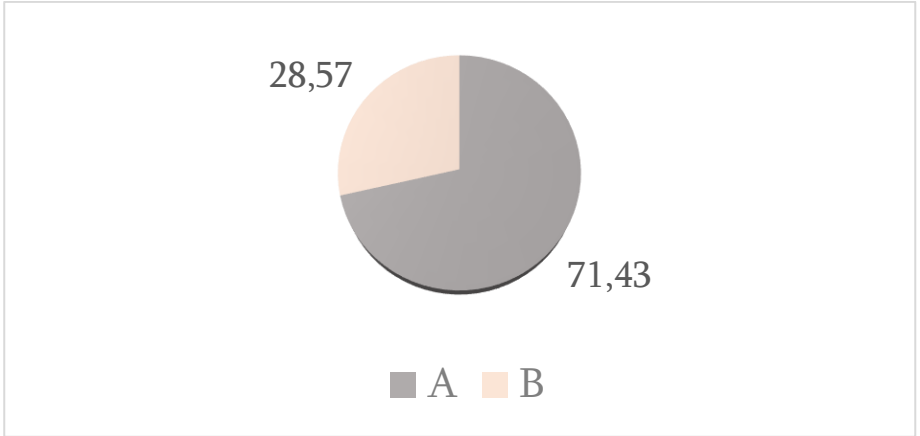
ჩვენი კვლევის შედეგად, რეპროდუქციულ ასაკში (18-დან 45 წლამდე) დაავადებულ პოპულაციაში ჰიპოფიზის თირეოტროპული ჰორმონის (TSH) დაახლოებით 6,12-ჯერ მაღალი კონცენტრაცია დაფიქსირდა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით  $P<0.0001$ . 18-დან 45 წლამდე ასაკობრივ შუალედში თირეოპეროქსიდაზას მიმართ ანტისხეულების (Anti-TPO) კონცენტრაცია საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ~39,647-ჯერ მაღალი დონით გამოვლინდა  $P=0,0001$ . თავისუფალი თიროქსინის (FT4) დონე კი 2-ჯერ დაბალია საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით,  $P=0.0001$  (ცხრილი 5.).

**ცხრილი 5.**

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

საკვლევი პოპულაცია	n (%)	ასაკი; 18-45 (Mean±SD)	Anti-TPO IU/ml (Mean±SD)	TSH, U/ml (Mean±SD)	FT4, ng/ml (Mean±SD)
ჯანმრთელი	185 (71,43)	34,591±3,468	6,298±5,72	1,965±1,9	1,312±0,47
აუტოიმუნური თირეოიდიტი	74 (28,57)	35,85±3,70	249,7±126,4	12,04±13,6	0,638±0,52
P<0.0001			P=0,0001	P<0.0001	P=0.0001

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



**დიაგრამა 6.** რეპროდუქციული ასაკის აჭარის პოპულაციაში აუტოიმუნური თირეოიდიტის გავრცელება (n=259)

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

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

სწორი დიაგნოზის დასასმელად (Siriwardhane et al. 2019), (Tipu et al. 2018).

#### **1.4. Anti-TPO, TSH და FT4 დონის შესწავლა საკონტროლო და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებული მენოპაუზის ასაკის პოპულაციაში**

ქალის ორგანიზმში მენოპაუზურ ასაკში (46-61) ჰორმონალური ცვლილებები მიმდინარეობს, შესაბამისად ხშირ შემთხვევაში სწორედ ამ ასაკში იცვლება ფარისებრ ჯირკვალში მიმდინარე ფიზიოლოგიური პროცესები. ზოგადად, მენოპაუზურ ასაკში მიმდინარე ცვლილებები იწვევს ხშირ შემთხვევაში ჰორმონული კონცენტრაციების შეცვლას, რაც პათოლოგიური მდგომარეობის წარმოქმნის მიზეზი ხდება, რაც ხშირად აუტოიმუნურ დაავადებებთან ასოცირდება (Saran et al. 2016).

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

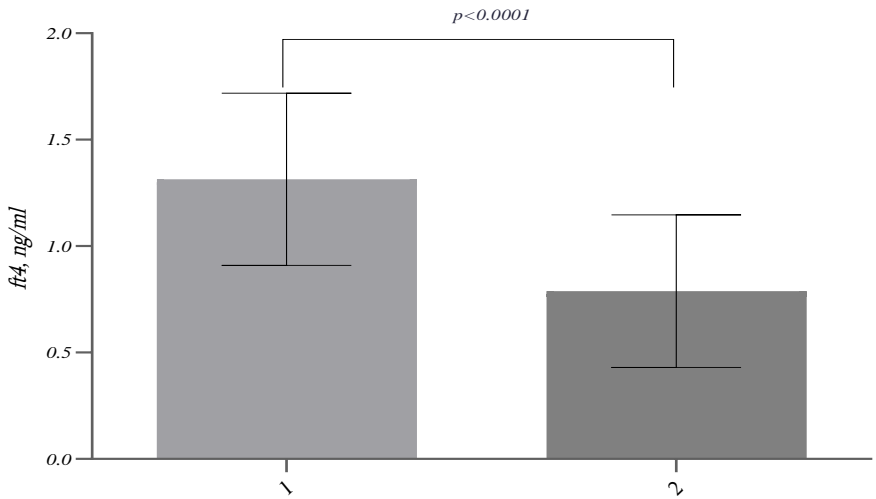
მენოპაუზის ასაკში ჩატარებული კვლევით, FT4-ის კონცენტრაცია დაავადებულ პოპულაციაში  $\sim 1,6$ -ჯერ დაბალი აღმოჩნდა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით  $p < 0.0001$  (დიაგრამა 7.), ხოლო TSH-ის კონცენტრაცია კი  $\sim 2$ -ჯერ მაღალი  $p < 0.0001$  ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში (დიაგრამა 8; ცხრილი 6). Anti-TPO-

ს შემთხვევაში, როგორც ზემოთ ავლიშნეთ დაავადებულ პოპულაციაში დაფიქსირდა 311,3±76,73AU/ml, ხოლო ჯანმრთელში 4,233 ± 2,945 AU/ml კონცენტრაციები (ცხრილი 2; ცხრილი 3.).

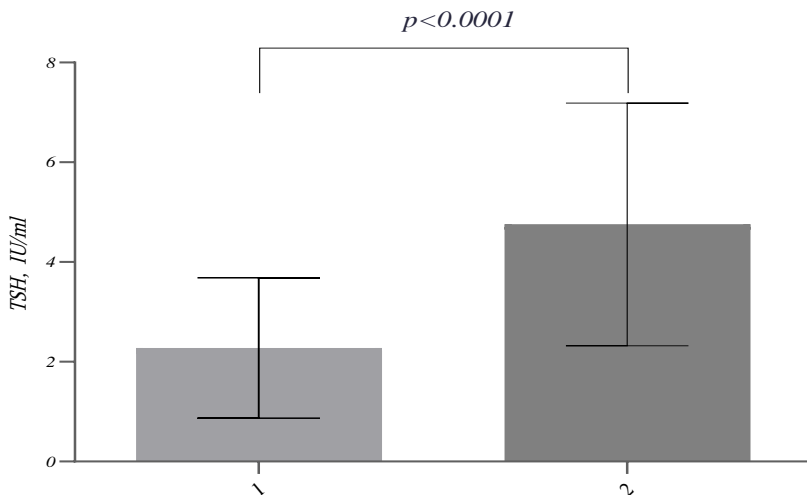
**ცხრილი 6.**

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

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



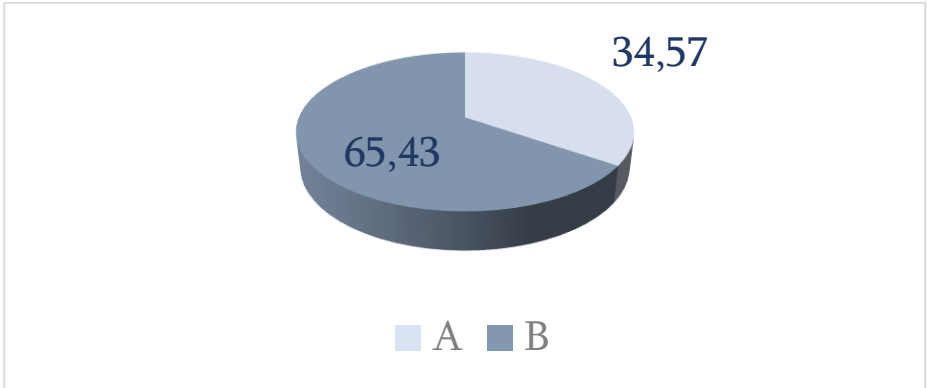
**დიაგრამა 7.** FT4 დონე საკონტროლო და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში (51-60)  
**1**-საკონტროლო ჯგუფი. **2**-აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებული ჯგუფი.



**დიაგრამა 8.** TSH-ის შესწავლა საკონტროლო და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში (51-60)  
**1-საკონტროლო ჯგუფი. 2-აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებული ჯგუფი.**

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





**დიაგრამა 9.** აჭარის პოპულაციაში აუტოიმუნური თირეოიდიტის გავრცელება მენოპაუზურ ასაკში

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

ამრიგად, ჩვენი კვლევით, ყველაზე ხშირად აუტოიმუნური თირეოიდიტი გამოვლინდა 51-60 წლამდე ასაკის ქალებში, ეს ასაკი კი სწორედ მენოპაუზურ პერიოდს მიეკუთვნება.

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

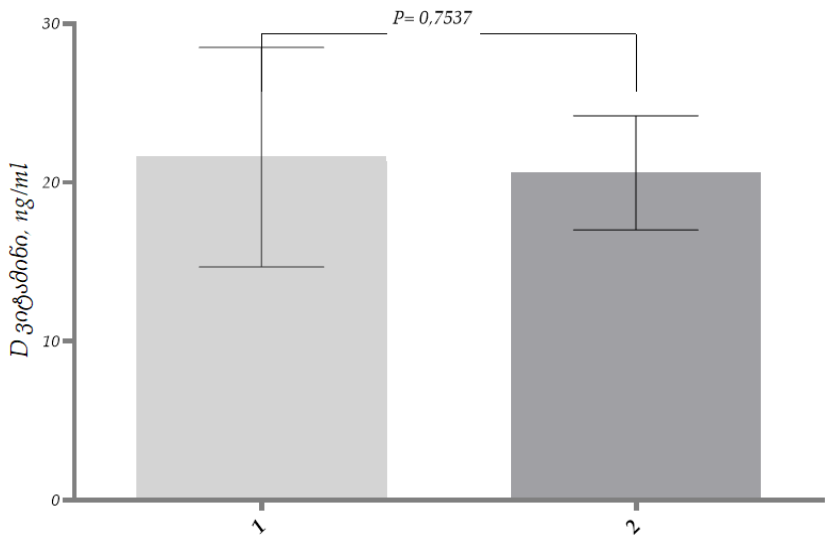
ჰიფოფიზის თირეოტროპული ჰორმონის, თავისუფალი თიროქსინისა და თირეოპეროქსიდაზას მიმართ ანტისხეულების პარალელურად შევისწავლეთ თითოეულ ასაკობრივ ჯგუფში D ვიტამინის კონცენტრაციები. ლაბორატორიული კვლევის პროცესში ჩვენს მიერ გამოყენებული რეაქტივის მიხედვით, D ვიტამინი - 30-100 ng/ml ფარგლებში ნორმაშია, <20 ng/ml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

კვლევის შედეგად, 20-დან 30 წლამდე და 31-დან 40 წლამდე ასაკობრივ პერიოდში D ვიტამინის ნაკლებობა გამოვლინდა ორივე საკვლევი პოპულაციის მიხედვით (დიაგრამა 10; დიაგრამა 11.). D ვიტამინის დონე ფაქტიურად ერთნაირია (20-21ნგ/მლ) ჯანმრთელ და დაავადებულ პოპულაციაში. 41-დან 50 წლამდე ასაკობრივ პერიოდშიც ვლინდება D ვიტამინის ნაკლებობა, თუმცა ჯანმრთელ პოპულაციაში შედარებით მომატებულია D ვიტამინის კონცენტრაცია. 51-დან 60 წლამდე ასაკობრივ შუალედში კი D ვიტამინის დეფიციტია გამოხატული ორივე საკვლევი პოპულაციის მიხედვით, ამასთანავე ჯანმრთელ პოპულაციასთან შედარებით დეფიციტი მეტად არის გამოხატული დაავადებულ პოპულაციაში (დიაგრამა 12; დიაგრამა 13). 61-დან 70 წლამდე ასაკობრივ შუალედშიც მსგავსი შედეგია გამოხატული, მაგრამ 51-დან 60 წლამდე ასაკობრივ შუალედთან შედარებით ძალიან დაბალია ვიტამინის კონცენტრაცია (დიაგრამა 14.). ჩატარებული კვლევიდან გამოიკვეთა, ვიტამინის დონის მკვეთრი ცვალებადობა ასაკის მატების პარალელურად (ცხრილი 7).

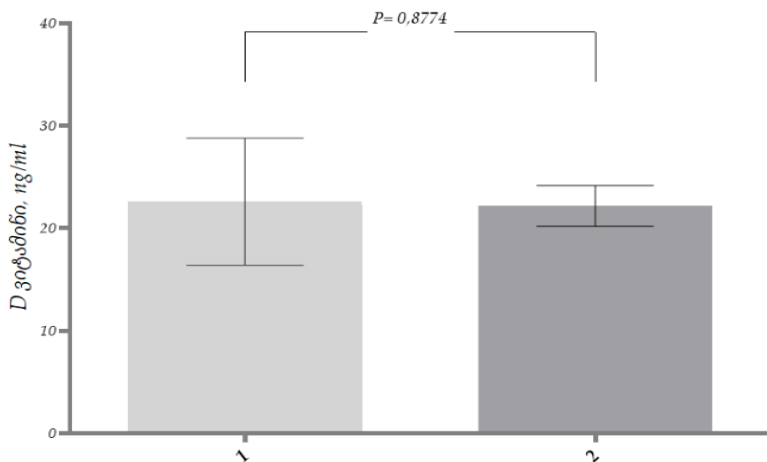
### ცხრილი 7.

D ვიტამინის დონის შესწავლა აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში

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

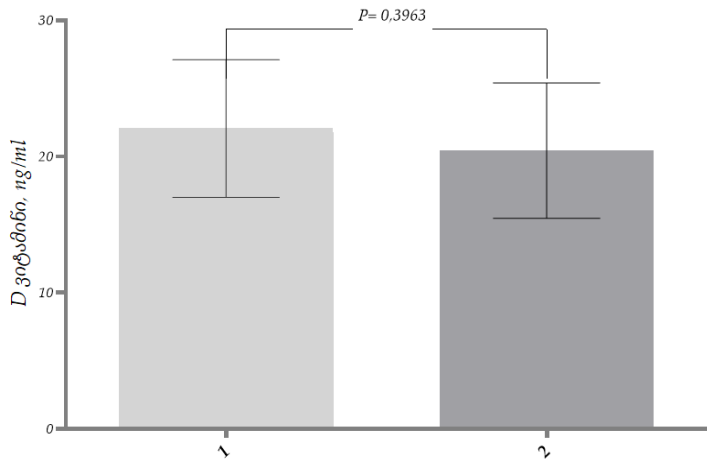


**დიაგრამა 10.** D ვიტამინის დონის შესწავლა აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში (20-დან 30 წლამდე)  
**1.** საკონტროლო ჯგუფი. **2.** დაავადებული ჯგუფი.



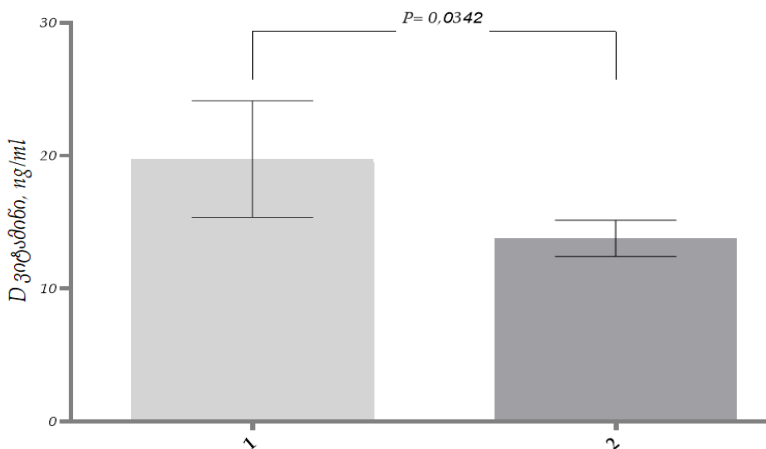
**დიაგრამა 11.** D ვიტამინის დონის შესწავლა აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში (31-დან 40 წლამდე)

1. საკონტროლო ჯგუფი. 2. დაავადებული ჯგუფი.



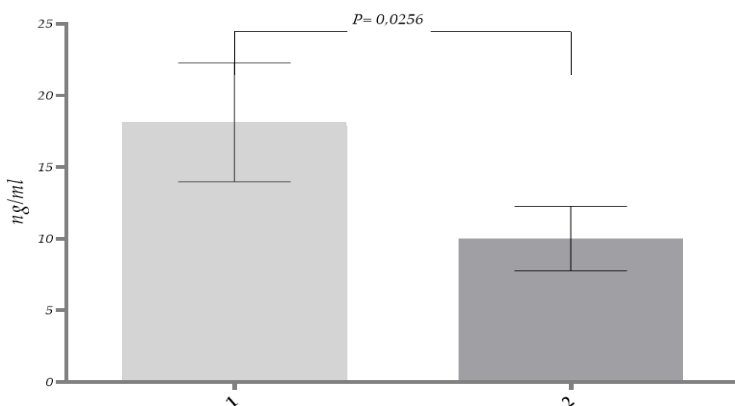
**დიაგრამა 12.** D ვიტამინის დონის შესწავლა აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში (41-დან 50 წლამდე)

**1.** საკონტროლო ჯგუფი. **2.** დაავადებული ჯგუფი.



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

1. საკონტროლო ჯგუფი; 2. დაავადებული ჯგუფი.



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

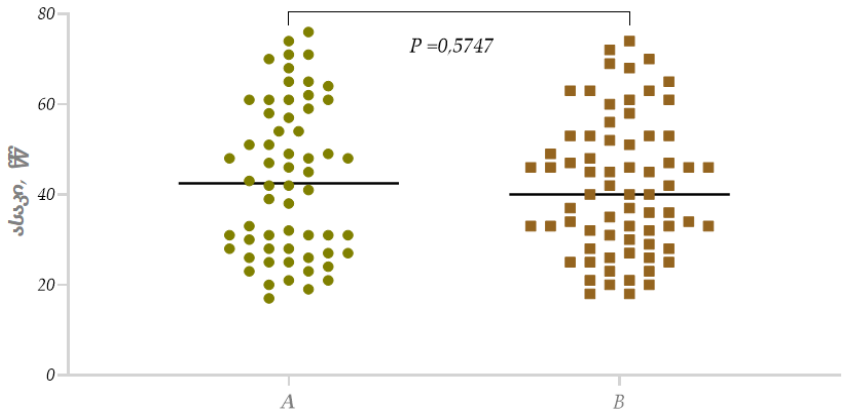
1. საკონტროლო ჯგუფი; 2. დაავადებული ჯგუფი.

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

#### **1.6.VDr Fokl (rs2228570) ერთნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმის შესწავლა აუტოიმუნური თირეოიდიტის დროს აჭარის პოპულაციაში**

##### **ზოგიერთი კლინიკო-ლაბორატორიული მახასიათებლის შესწავლა საკვლევ პოპულაციაში**

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



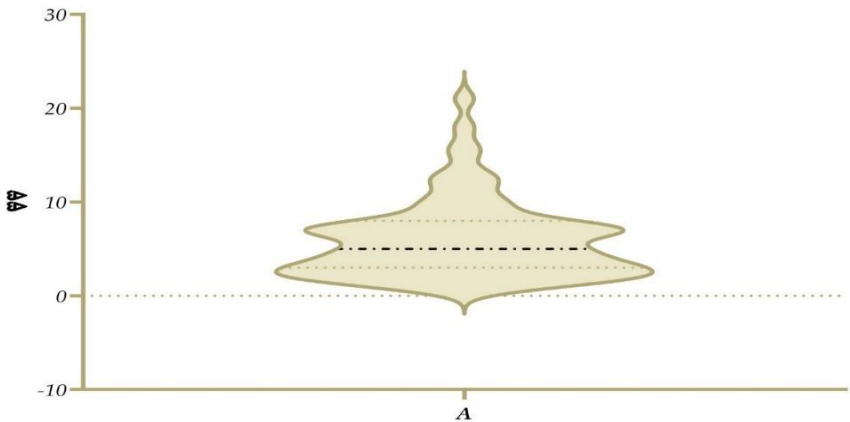
**დიაგრამა 15.** საკვლევი პოპულაციის ასაკი

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

დადგენილია, რომ ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადებების გამოვლინება და მიმდინარეობა განსხვავებულია. გრეივისის დაავადებას ახასიათებს სწრაფი გამოვლინება და შესაბამისად დიაგნოზირება ხდება ადრეულ ეტაპზე და მკურნალობის შედეგიც სწრაფად მიიღწევა (Ginsberg, 2003). დაახლოებით ორი წლის მკურნალობაა საჭირო ზრდასრულ ადამიანში TSHR ანტისხეულების ნორმაში ჩასადგომად, მაგრამ ბავშვებსა და მოზარდებში მკურნალობა ხანგრძლივად მიმდინარეობს მოითხოვს (Laurberg et al. 2008), (Smith & Brown, 2007). ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის ჩამოყალიბება ხანგრძლივად (თვეები და წლები) და შეუმჩნეველად მიმდინარეობს (Mariotti et al. 1990). შესაძლებელია გამოვლენილი სიმპტომები იყოს უმნიშვნელო, რომელსაც ხშირ შემთხვევაში ადამიანი არ აქცევს ყურადღებას. მკურნალობის დაწყების შემთხვევაშიც კი Anti-TPO-ს ტიტრის შემცირება ძალზედ ნელა მიმდინარეობს, რაც ბუნებრივია იწვევს ხანგრძლივი მკურნალობის აუცილებლობას.

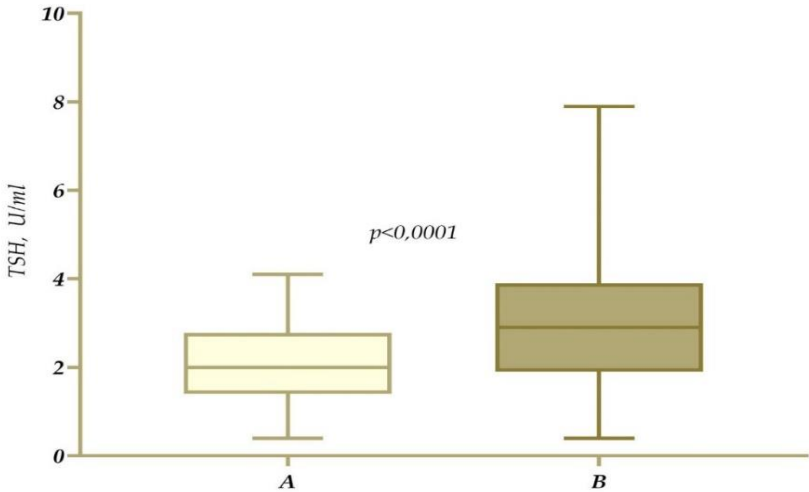


მიუხედავად იმისა, რომ დაავადება არ იკურნება, დაახლოებით 5,960 ( $5.960 \pm 4.141$ ) წელია საჭირო სასურველი შედეგის მისაღწევად და მდომარეობის გასაუმჯობესებლად (Schmidt et al. 2008). ჩვენი საკვლევი პოპულაციის შემთხვევაში დაავადების დიაგნოსტიკების საშუალო ხანგრძლივობა დაახლოებით 6 წელია (დიაგრამა 16).



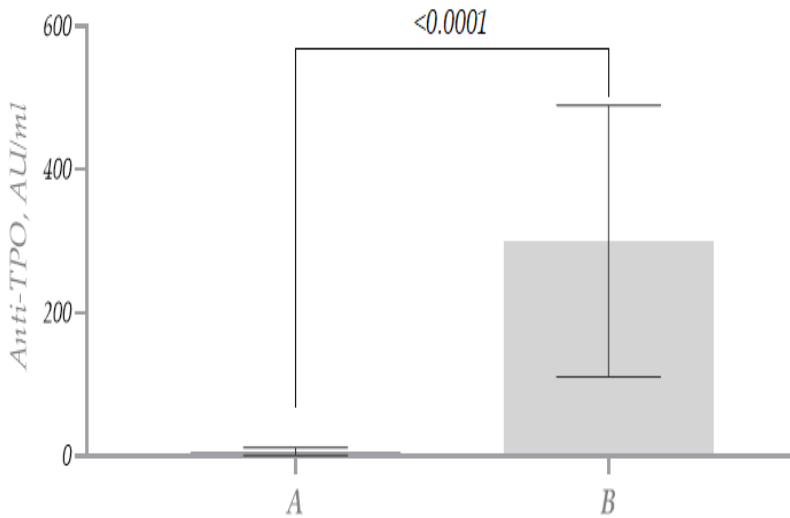
**დიაგრამა 16.** აუტოიმუნური თირეოიდიტის დაავადების მიმდინარეობის ხანგრძლივობა.

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



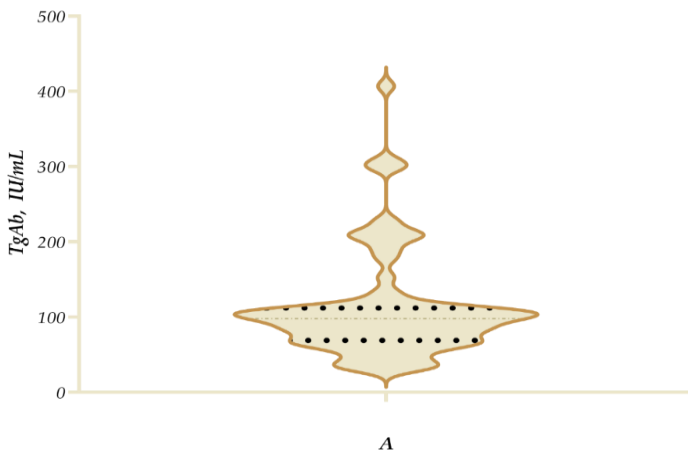
**დიაგრამა 17.** TSH-ის დონის შესწავლა ჯანმრთელ და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ ჯგუფებში  
**A** - საკონტროლო ჯგუფი; **B** - აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებული ჯგუფი.

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

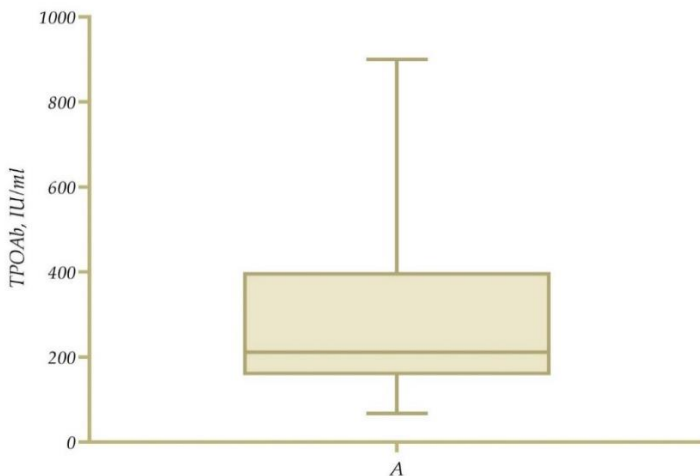


**დიაგრამა 18.** Anti-TPO-ს დონე ჯანმრთელ და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციებში  
**A** - საკონტროლო ჯგუფი; **B** - აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებული ჯგუფი.

აღსანიშნავია, რომ ექსპერიმენტულ ნაწილში მართალია არ გვაქვს კვლევა ჩატარებული თირეოგლობულინთან (AT-TG) მიმართებაში, თუმცა არსებული მასალის სტატისტიკური დამუშავებით ქვემოთ გვაქვს წარმოდგენილი ორი დიაგრამა (დიაგრამა 19. დიაგრამა 20.), რითაც კიდევ ერთხელ გვსურდა დაგვედასტურებინა Anti-TPO-ს მეტი სანდოობა დიაგნოზის დასმის პროცესში. დიაგრამებზე ორივე ანტისხეულების დონე მომატებულია, თუმცა Anti-TPO-ს უფრო მეტად.



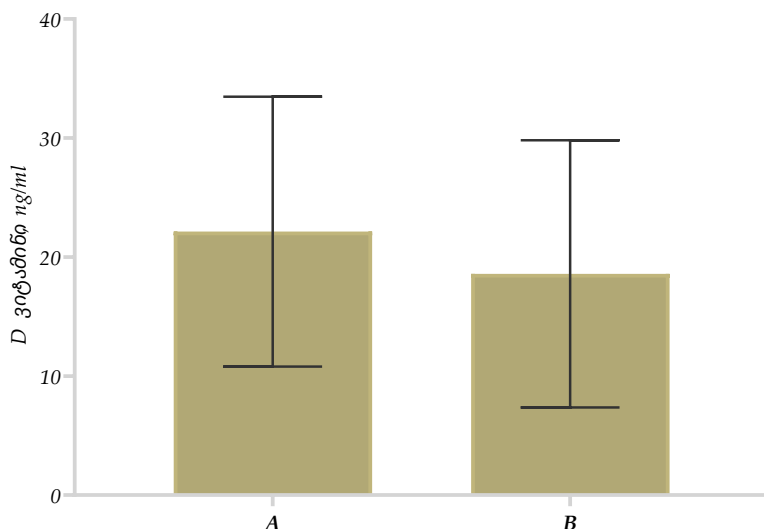
**დიაგრამა 19.** TgAb-ის დონე აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში



**დიაგრამა 20.** TPOAb-ის დონე აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში

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

ამრიგად, გენეტიკური კვლევისთვის სამიზნე აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებული პოპულაციის შემთხვევაში D ვიტამინის დონე შემცირებულია დაახლოებით 1,2-ჯერ ( $p=0.04809$ ), (დიაგრამა 21.).

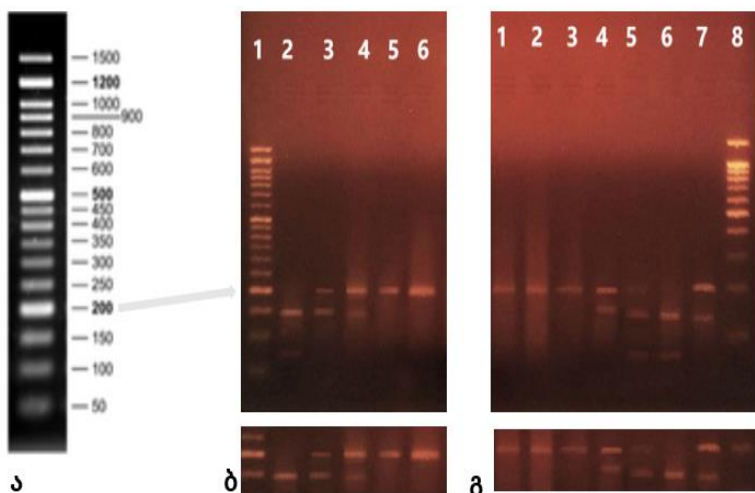


**დიაგრამა 21.** D ვიტამინის დონე ჯანმრთელ (A) და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ (B) პაციენტებში.

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

**1.7. VDr FokI (rs2228570) გენოტიპებისა (CC, CT და TT ) და ალელების (C,T) შესწავლა აუტომუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში**

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



**სურათი 2.** VDR გენის FokI პოლიმორფიზმი

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

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

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



ჰეტეროზიგოტური გენოტიპების გავრცელება საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.

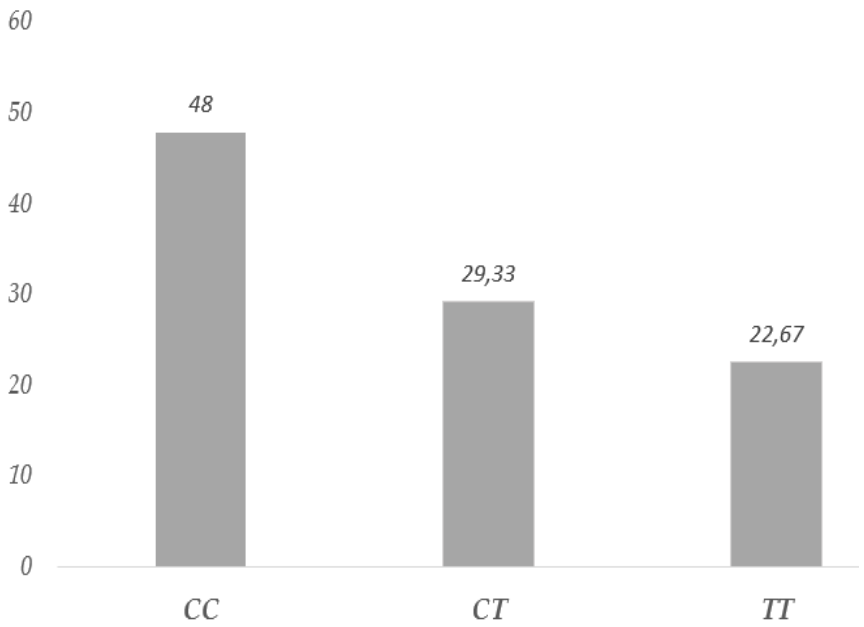
კველვის მიხედვით, CC და CT გენოტიპების შედარების სიხშირე მაღალია საკონტროლო ჯგუფში TT გენოტიპთან შედარებით. მთლიანობაში, TT გენოტიპი წარმოდგენილია შედარებით დაბალი პროცენტული მაჩვენებლით ორივე პოპულაციაში CC და CT გენოტიპებთან შედარებით, თუმცა მისი პროცენტული მაჩვენებელი შედარებით მაღალია ჯანმრთელ პოპულაციაში,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

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

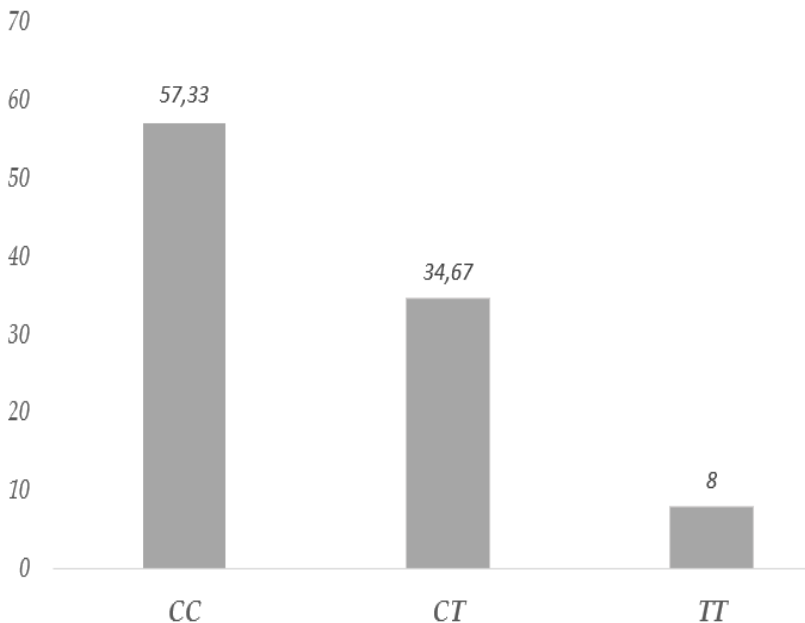
### ცხრილი 8.

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

საკვლევი ობიექტი	n	ასაკი	CC გენოტიპი n (%)	CT გენოტი პი n (%)	TT გენოტიპ ი n (%)
სულ	150	42.8±25.7	79 (52,67%)	48 (32,%)	23 (15%)
საკონტრო ლო ჯგუფი	75	43 ±16,84	36 (48%)	22 (29,33%) )	17 (22,67%)
AT დაავადებუ ლი ჯგუფი	75	41,71±14, 96	43 (57,33%)	26 (34,67%) )	6 (8%)



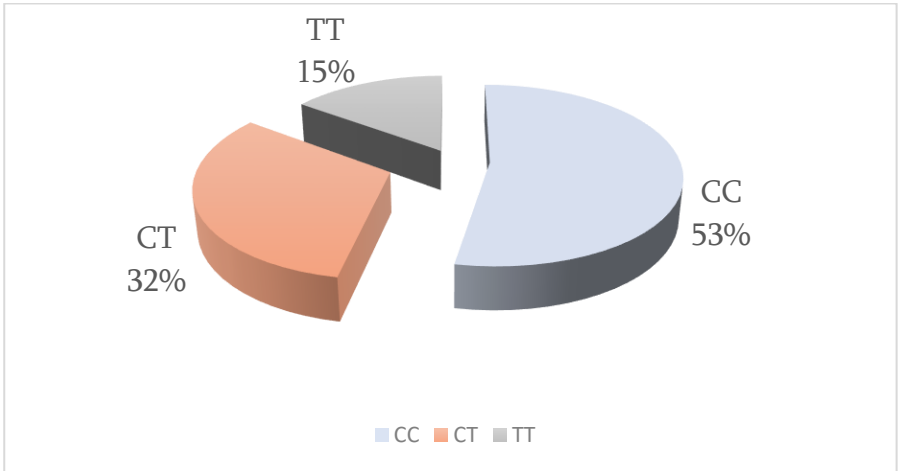
**დიაგრამა 22.** CC; CT და TT გენოტიპების გავრცელება ჯანმრთელ პოპულაციაში



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

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

მგრძნობელობით/მიდრეკილებით აუტოიმუნური თირეოიდიტის მიმართ აჭარის პოპულაციის შემთხვევაში.



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

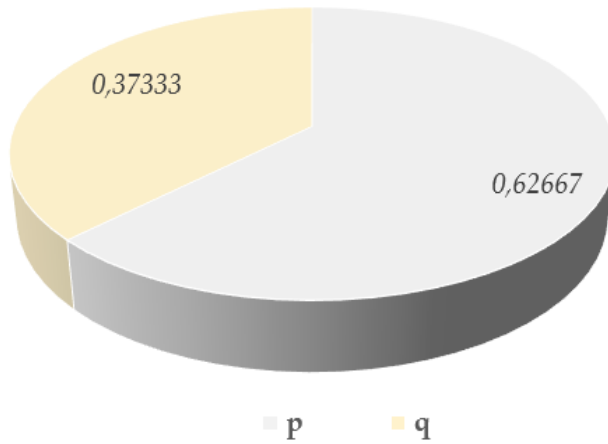
აჭარის პოპულაციაში C და T ალელების შესწავლით გამოვლინდა C ალელის გავრცელების შედარებით მაღალი სიხშირე ორივე საკვლევ პოპულაციაში T ალელთან შედარებით. კერძოდ, C ალელის გავრცელების მაღალი სიხშირე, 0,74667-ს ( $q=0,74667$ ) გამოვლინდა დაავადებულ პოპულაციაში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით 0,62667 ( $q =0,62667$ ). რაც შეეხება, T ალელს, მისი გავრცელების სიხშირე შედარებით მაღალია (1,5-ჯერ) ჯანმრთელ პოპულაციაში დაავადებულ პოპულაციასთან შედარებით. ამრიგად, C-ალელის გავრცელების სიხშირე T-ალელთან შედარებით, დაახლოებით 1,7-ჯერ მაღალია საკონტროლო ჯგუფში ( $p=0,00541$ ), ხოლო C ალელის გავრცელების სიხშირე აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში დაახლოებით 2,9-ჯერ მაღალია T ალელთან

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

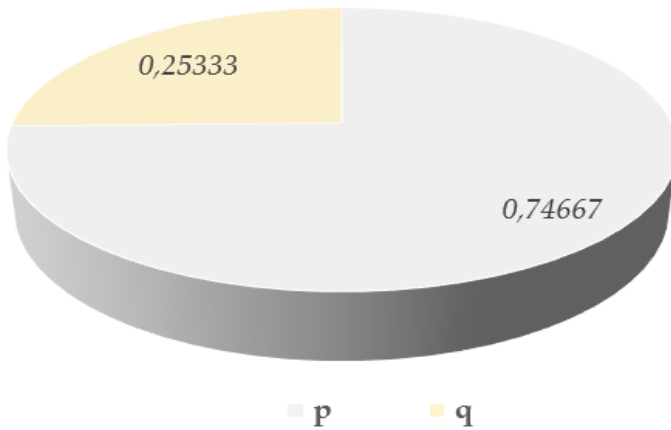
### ცხრილი 9.

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

საკვლევი ობიექტი	n	ასაკი	C- ალელის გავრცე- ლების სიხშირე	T- ალელის გავრცე- ლების სიხშირე	P სიდი დე
სულ	170		0,6867	0,3133	
საკონტრო- ლო ჯგუფი	75	43±17, 74	0,62667	0,37333	0,005 41
დაავადებ- ული ჯგუფი	75	41,77± 1,45	0,74667	0,25333	0,769 22

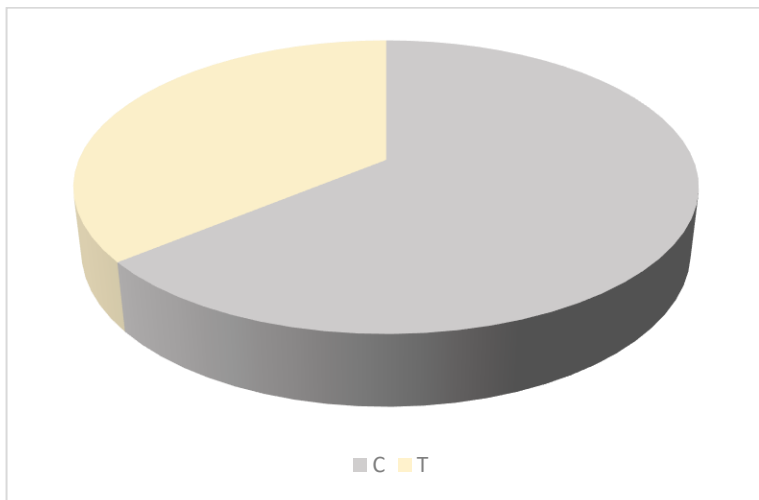


**დიაგრამა 25.** C (p) და T (q) ალელების გავრცელება საკონტროლო ჯგუფში



**დიაგრამა 26.** C (p) და T (q) ალელების გავრცელება აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ ჯგუფში

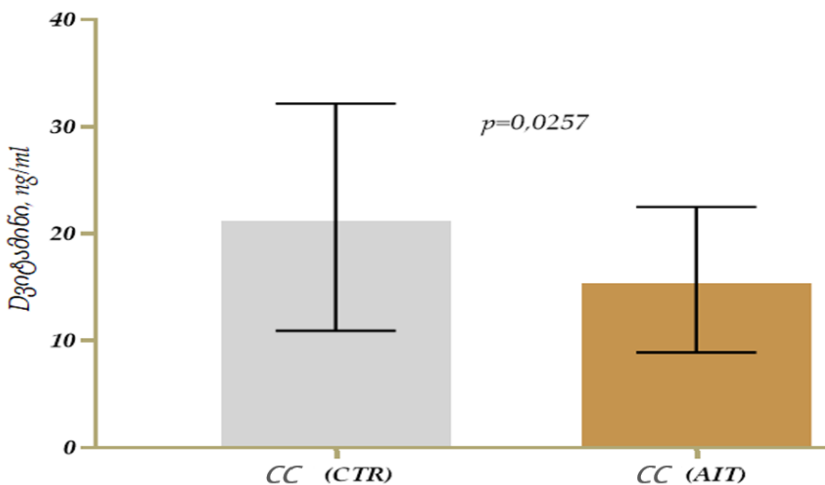
შესწავლილი ორივე საკვლევი პოპულაციის მიხედვით C და T ალელების გავრცელების პროცენტული მაჩვენებელი შემდეგნაირად განაწილდა: C ალელი 64.14%, T ალელი კი 35,86% (დიაგრამა 27.).



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

### 1.8. D ვიტამინის დონის შესწავლა FokI (rs2228570) გენოტიპების CC, CT და TT შემთხვევაში

D ვიტამინის დონე შესწავლილი იქნა FokI (rs2228570) გენოტიპების მიხედვით ორივე საკვლევ პოპულაციაში (დიაგრამა 28; 29; 30.). ჯანმრთელ პოპულაციაში CC-გენოტიპის მქონე პაციენტებში ვიტამინის კონცენტრაციის საშუალო მაჩვენებელი



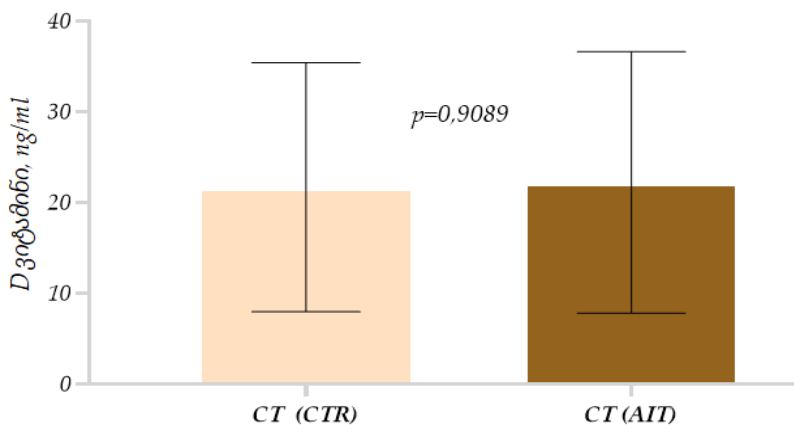
**დიაგრამა 28.** D ვიტამინის გავრცელება CC-გენოტიპის მქონე პოპულაციაში

**CTR** - საკონტროლო ჯგუფი; **AIT** - დაავადებული ჯგუფი.

21,53 ნგ/მლ შეადგენს, დაავადებულ ჯგუფში კი 15,70 ნგ/მლ. ზოგადად, ორივე საკვლევ პოპულაციაში D ვიტამინის დონე დაბალია, მაგრამ აუტოიმუნური თირეოიდიტის მქონე პაციენტებში D ვიტამინის ნორმიდან გამომდინარე მისი დეფიციტი ვლინდება, ჯანმრთელში კი ნაკლებობა (დიაგრამა 28



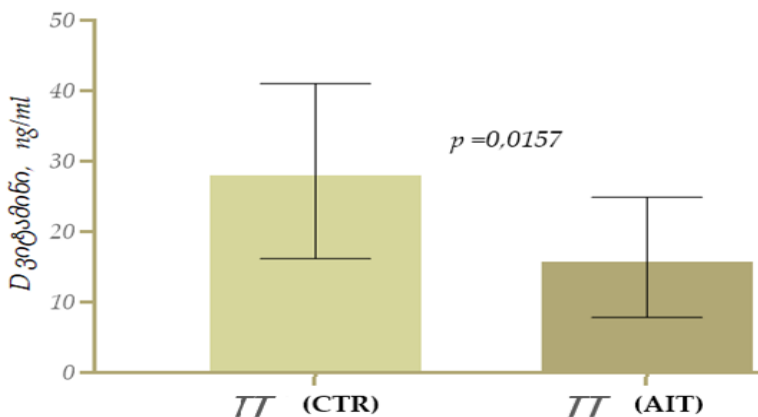
CT-ჰეტეროზიგოტური გენოტიპის მატარებელ პოპულაციაში D ვიტამინი თითქმის ერთნაირ დონეზე ვლინდება. საკონტროლო ჯგუფში D ვიტამინის დონე 21,68 ნგ/მლ, ხოლო დაავადებულ ჯგუფში 22,21 ნგ/მლ. (დიაგრამა 29.). როგორც ვხედავთ CT-გენოტიპის შემთხვევაში ორივე პოპულაციაში მხოლოდ D ვიტამინის ნაკლებობას აქვს ადგილი. CT გენოტიპის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



**დიაგრამა 29.** D-ვიტამინის გავრცელება CT-გენოტიპის მქონე პოპულაციაში

**CTR** - საკონტროლო ჯგუფი, **AIT** - დაავადებული ჯგუფი.

TT რეცესიული გენოტიპის მატარებელ პოპულაციაში კი D ვიტამინის დეფიციტი გამოვლინდა დაავადებულ პოპულაციაში (16,36 ნგ/მლ.) ჯანმრთელ პოპულაციასთან შედარებით. ჯანმრთელ პოპულაციაში ვიტამინის დონე თითქმის ნორმაშია (28,60 ნგ/მლ.), (დიაგრამა 30.).



**დიაგრამა 30.** D-ვიტამინის გავრცელება TT -გენოტიპის მქონე პოპულაციაში

CT - საკონტროლო ჯგუფი; AIT - დაავადებული ჯგუფი.

ამრიგად, CC და TT გენოტიპების მატარებელ აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებულ პოპულაციაში, შესამჩნევად დაბალია D ვიტამინის დონე. VDR FokI rs2228570 გენეტიკური პოლიმორფიზმის ასოციაცია D ვიტამინის დონესთან, არსებული ლიტერატურული მონაცემების მიხედვით ურთიერთსაწინააღმდეგა.

აზიურ და იაპონურ პოპულაციებში VDR rs2228570-ის პოლიმორფიზმის კვლევამ გამოავლინა CC გენოტიპისა და ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დარღვევების ერთმანეთთან კავშირი (Inoue et al. 2014).

ზარინისა და მისი თანამოაზრეების მიერ შესწავლილი იქნა ჩრდილო-დასავლეთ ირანში ზრდასრული ასაკის ჯანმრთელი და აუტოიმუნური თირეოიდიტით დაავადებული პაციენტებისგან შემდგარი პოპულაცია. კვლევის თანახმად, FokI CC და CT გენოტიპების მატარებელი პაციენტები დაავადების მიმართ მაღალი რისკით გამოირჩეოდნენ. განსაკუთრებით CC გენოტიპი

აღმოჩნდა ჰაშიმოტოს თირეოიდიტთან კორელაციაში (Zarrin et al. 2018). მსგავსი შედეგები მიიღეს 2021 წელს ჰანასა და სხვების მიერ ეგვიპტის პოპულაციის შემთხვევაშიც (Hanna et al. 2021).

სხვადასხვა პოპულაციების ერთმანეთთან შედარებით განსხვავებული სახის შედეგები ვლინდება ზოუს მიერ 2009 წელს ჩატარებულ კვლევაში TaqI, FokI, ApaI და BsmI პოლიმორფიზმის შესწავლისას. ApaI და BsmI შემთხვევაში მაღალი რისკით ვლინდება ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის მიმართ მიდრეკილება აზიურ პოპულაციაში, ევროპულ პოპულაციაში კი TaqI, FokI, ApaI და BsmI პოლიმორფიზმით არ გამოვლინდა კორელაცია დაავადებასთან (Zhou et al. 2009). სხვადასხვა პოპულაციებში ასეთი განსხვავებული დამოკიდებულება პოლიმორფიზმსა და დაავადებას შორის შესაძლებელია გარემო პირობების ზეგავლენით იყოს გამოწვეული.

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

მიუხედავად განსხვავებული მონაცემებისა, როგორც ჩანს rs2228570 პოლიმორფიზმი და ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური თირეოიდიტი ერთმანეთთან მჭიდრო კავშირშია. ამრიგად, არსებულ კვლევებზე დაყრდნობით, შეგვიძლია გამოვიტანოთ დასკვნა, რომ rs2228570 ძლიერი კორელაციაა აუტოიმუნური დაავადებების პროგრესირებასა და მგრძნობელობაში.

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

### დასკვნა

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Legal Entity of Public Law – Batumi Shota Rustaveli State University  
Faculty of Natural Sciences and Health Care  
Department of Biology

**Nana Tchelidze**

**Study of Polymorphism of Vitamin D Receptor (VDR) Gene  
rs2228570 in Autoimmune Thyroiditis on the Example of  
Adjara Population**

(submitted for the academic degree of Doctor of Biology)

Specialty: **Genetics**

Scientific supervisors:

**Davit Baratashvili**, Doctor of Biological Sciences, Professor.

**Salome Glonti**, Candidate of Medical Sciences, Professor.

**Abstract**

Batumi 2023

The dissertation thesis was completed at the Department of Biology of the Faculty of Natural Sciences and Health Care, Batumi Shota Rustaveli State University.

Scientific supervisors:

**Davit Baratashvili,**  
**Doctor of Biological Sciences, Professor.**  
**Salome Glonti,**  
**Candidate of Medical Sciences, Professor.**

Reviewers:

1. **Ketevan Dolidze** – Professor, Doctor of Biology, Batumi Shota Rustaveli State University.
2. **Marina Nagervadze** – Associate professor, Doctor of Biology, Batumi Shota Rustaveli State University.
3. **Irine Cincadze** - Doctor of Biology, Visiting teacher, Batumi, Shota Rustaveli State University

The dissertation defence will be held on \_\_\_\_\_, 2023 at \_\_\_\_\_, at the meeting of the sectoral dissertation commission of the Faculty of Natural Sciences and Health Care of Batumi Shota Rustaveli State University.

**Address: Batumi, 32/35 Rustaveli/Ninoshvili Str., the second building of the university, third floor, auditorium №328.**

The dissertation can be viewed in the library of Batumi Shota Rustaveli State University and on the website of the same university, on the page [www.bsu.edu.ge](http://www.bsu.edu.ge)

Assoc. Professor **Nana Zarnadze** -

Secretary of the Dissertation Council of the Faculty of Natural Sciences and Health Care of Shota Rustaveli State University.



## General Description of the Thesis

**Relevance of the Topic:** Autoimmune thyroiditis, among the various thyroid gland pathologies, is of particular interest due to its complex and multi-step development process. Several factors, including gender, age, and genetic conditions, play a crucial role in the occurrence of this condition. In Georgia, autoimmune thyroiditis is widespread, as evident from data available at <https://www.ncdc.ge/#/pages/file/fad4aa1f-2eab-4792-bf4d-5792f58c1782>. Therefore, studying the genetic mechanisms of autoimmune thyroiditis using the Adjara population as an example is a pertinent research problem.

Pathologies of the thyroid gland are closely linked to disruptions in hormonal homeostasis, which may be associated with alterations in the genes responsible for hormone synthesis. Thyroid hormones have been identified as potent triggering factors in the development of autoimmune thyroiditis.

Literature suggests that vitamin D plays a crucial role in preventing inflammatory processes, infections, autoimmune diseases, tumours, and other pathological conditions (Kulie et al., 2009). In the human body, the physiological effects of vitamin D are mediated through its receptor. Vitamin D is a potent immunomodulator that enhances the development of innate immunity (D'Aurizio et al., 2015). It has been established that deficiency of vitamin D is often associated with an increased risk of autoimmune diseases, and a close relationship between vitamin D and autoimmune diseases has been suggested (Dankers et al., 2017).

Furthermore, some single nucleotide polymorphisms in the VDR gene, which codes for the vitamin D receptor, can affect the function of vitamin D (Fang et al., 2005; Uitterlinden et al., 2004). Therefore, investigating the single-nucleotide polymorphisms in the VDR gene in the Adjara population is a pertinent research problem.

To comprehensively investigate the genetic characteristics of autoimmune thyroiditis, it is crucial to study polymorphisms in genes associated with thyrotropic hormone, thyroperoxidase antibodies, and vitamin D receptors, both in the field of biomedicine and population genetics. This is particularly important because hormone receptors are of great interest in various fields of modern medicine due to their potential therapeutic implications. Understanding the role of these genetic variants can provide valuable insights into the pathogenesis of autoimmune thyroiditis and may have significant implications for the development of therapeutic approaches in medical practice.

**The aim and objectives of the study:** Our study aims to investigate the single-nucleotide polymorphism of the VDR gene FokI (rs2228570) in both healthy individuals and those with autoimmune thyroiditis in the Adjarian population, with the objective of detecting disease-susceptible genotypes and alleles. To achieve this goal, the following tasks were set:

- Examining the prevalence of autoimmune thyroiditis in the Adjarian population.
- Study of free thyroxine (FT4), a hormone produced by the thyroid gland, in both healthy individuals and those with autoimmune thyroiditis.
- Analysing the levels of pituitary thyrotrophic hormone (TSH) in healthy individuals and those with autoimmune thyroiditis.
- Evaluating the levels of the antibodies against thyroperoxidase (Anti-TPO) in healthy individuals and those with autoimmune thyroiditis.
- Examining the levels of vitamin D in healthy individuals and those with autoimmune thyroiditis.
- Investigating the prevalence of VDR FokI (rs2228570) genotypes (CC, CT, TT) in both healthy individuals and those with autoimmune thyroiditis.

- Analyzing the prevalence of VDR FokI (rs2228570) alleles (C, T) in both healthy individuals and those with autoimmune thyroiditis.
- Evaluating the levels of vitamin D in both healthy individuals and those with autoimmune thyroiditis according to VDR FokI (rs2228570) genotypes (CC, CT, TT).

**Research Object and Methods:** The population of Adjara was the subject of our study, with venous blood samples collected from healthy individuals without any thyroid gland pathology, and those with autoimmune thyroiditis. We used enzyme immunoassay (ELISA) and ultrasound to diagnose autoimmune thyroiditis. For genetic research, we employed the polymerase chain reaction.

**Material and Technical Base:** The Batumi Clinic LTD Health Laboratory in Batumi city and IliaUni Biochemical Laboratory in Tbilisi were the primary sources for the materials and technical resources utilized in our study.

**Scientific Novelty of the Work:**

- Our study is the first in Georgia to investigate the single nucleotide polymorphism of the VDR FokI (rs2228570) gene in autoimmune thyroiditis within the Adjarian population. Additionally, we have studied the single nucleotide polymorphism of the vitamin D receptor.

- We have also investigated hormonal homeostasis and vitamin D levels in our study.

- The analysis of polymorphism allowed us to identify susceptible genotypes and alleles that are associated with a higher risk of developing the disease in the population of Adjara.

**Theoretical and Practical Importance of the Work:** This thesis holds great theoretical importance due to the topicality of the subject matter, as well as the innovative research conducted and the level of conclusions drawn. Our research revealed a deficiency or insufficiency of vitamin D

in individuals with autoimmune thyroiditis across different age periods, particularly among individuals aged 51-60 and 61-70, where vitamin deficiency is commonly observed. We also identified genotypes and alleles that predispose individuals to autoimmune thyroiditis by studying the single nucleotide polymorphism of the VDR FokI (rs2228570) gene.

The practical significance of our research results lies in the potential to conduct screening and preventative measures against autoimmune thyroiditis among individuals aged 51-70. This can be accomplished through measuring vitamin D levels and developing health programs that address this deficiency. Early detection and prevention of vitamin D deficiency can aid in preventing the development of various diseases and promote early diagnosis of related illnesses.

**Structure of the Thesis:** The main body of this thesis consists of 108 computer-printed pages and is divided into three parts: an introduction, a literature review, and an experimental section. The experimental section includes a description of the research material and methods, as well as an analysis of the results. The conclusions of the research are presented in 11 points. In total, 183 sources were consulted for the literature review. The thesis includes 9 tables, 30 diagrams, and 2 photographs.

**Approbation and publication of research results:**

The research results of the thesis have been published in three scientific articles:

1. "Vitamin D and Autoimmune Thyroiditis in Paediatric Age" published in the Journal of Experimental & Clinical Medicine, Tbilisi 2021, No. 4.

DOI: <https://doi.org/10.52340/jecm.2021.553>

2. "Autoimmune Thyroiditis in Different Age Groups and Subjects of Reproductive Age in Adjarian Population" published in the Journal of Obstetrics, Gynaecology and Reproduction 2022, No. 16.

DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.251>

3. "Autoimmune Thyroiditis Spread Characteristics in Population of Adjara" published in the Journal of Experimental & Clinical Medicine, Tbilisi 2022, No. 6.

DOI: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.06.016>

Furthermore, the research findings were presented at the extended session of the Faculty of Natural Sciences and Health Care, Department of Biology.

## **Dissertation Content**

### **Chapter I. Literature review**

The thesis presents 183 literary sources, based on which the analysis of information sources related to the thesis topic and the main results are discussed.

The thesis also includes a literature review based on articles by various scientists about the characteristics of thyroid function, pituitary thyrotrophic hormone, free thyroxine, the hormone produced by the thyroid gland, antibodies to peroxidase, and vitamin D, as well as an overview of single nucleotide polymorphisms of the VDR gene and autoimmune thyroiditis.

## **Experimental part**

### **Chapter II. Research object and methodology**

**Research Material:** Our research utilized venous blood samples from both healthy individuals and those with autoimmune thyroiditis. The samples were provided by the "LTD Health" clinic with the consent of each patient, and were collected between 2017 and 2022. We obtained a total of 555 samples for our study. For the first stage of our research, we used 405 patient samples, consisting of 246 samples from the healthy group and 159 from the diseased group. In the second stage of our research, we analyzed 150 patient samples for genetic research, with 75 samples from the healthy group and 75 from the diseased group.

### **Chapter III: Research Results Analysis**

#### **1.1. Study of hormone levels in autoimmune thyroiditis in different age groups on the example of Adjara population**

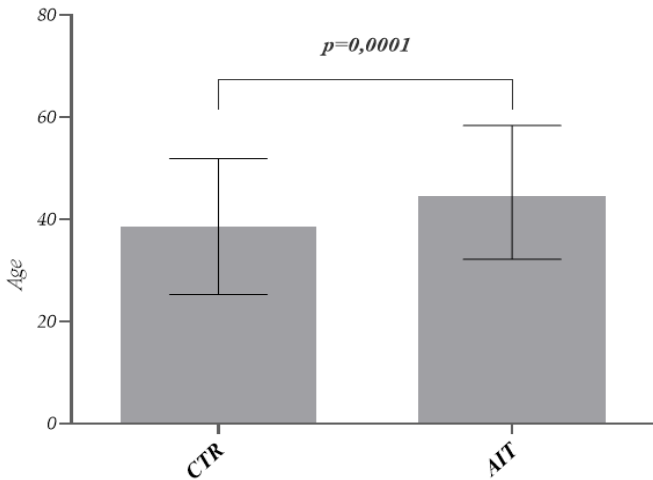
At the first stage of the research, we studied the concentrations of antibodies against pituitary thyrotropic hormone, free thyroxine produced by the thyroid gland, and peroxidase in different age groups. It should be noted that according to the reagents used in the laboratory research, the concentration of pituitary thyrotropin hormone (TSH) is within the normal range of 0.3-4.5 IU/ml, the concentration of free thyroxine (FT4) is 0.8-2.0 ng/l, thyroperoxidase antibody concentration (Anti-TPO) < 30 IU/ml.

Our study involved 420 participants, consisting of 246 individuals in the control group and 174 individuals with autoimmune thyroiditis. The control group exclusively comprised women, while the autoimmune thyroiditis group consisted of both sexes, with 159 women and 15 men out of the 174 patients. We only considered 405 samples during statistical analysis, including 246 from the control group and 159 from women with autoimmune thyroiditis. Therefore, male patients were excluded from the analysis of the study results. The age range of the study population was 18 to 81 years, with an average age of  $41.61 \pm 27.67$  for the control group and  $46.30 \pm 29.71$  for patients with autoimmune thyroiditis (refer to Table 1. Diagram 1).

**Table 1.**

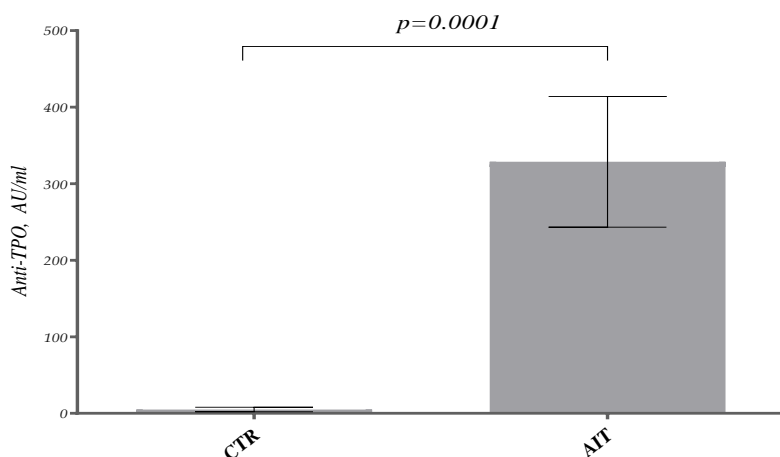
Study of Anti-TPO level in population with control and autoimmune thyroiditis

Study population	Number of samples (n)	%	Age (M±SD)	Anti-TPO AU/ml
Control group	n=246	60,74%	41,61±27,67	4,988±2,856
Patient with autoimmune thyroiditis	n=159	39,26%	46,30±29,71	332,58±86,45
			P<0.0001	P<0.0001



**Diagram 1.** Age study in a population with control and autoimmune thyroiditis

Our investigation of the prevalence of antibodies to thyroperoxidase (Anti-TPO) in the entire population of women aged 18 to 81 revealed a significantly higher level of Anti-TPO antibodies in the autoimmune thyroiditis population compared to the control group, with a ~65.7-fold increase ( $p < 0.0001$ ; refer to Table 1. Diagram 2).

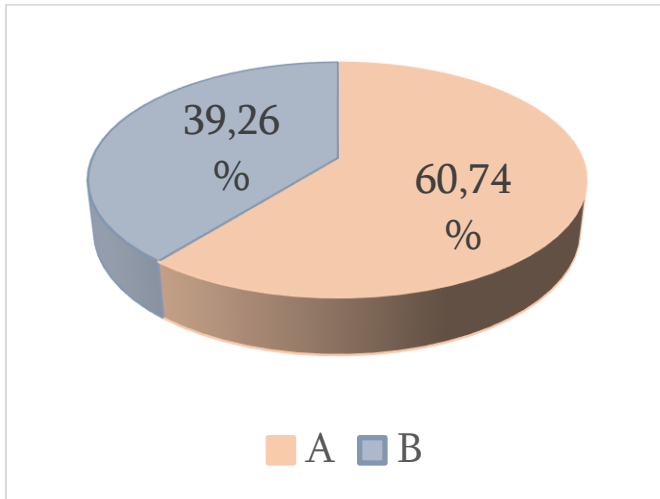


**Diagram 2.** Study of anti-TPO levels in the population with healthy and autoimmune thyroiditis

**CTR**- control group; **AIT** - autoimmune thyroiditis

As a result of the comparison of healthy and diseased populations, the prevalence of autoimmune thyroiditis was revealed by 39.26% (diagram 3).





**Diagram 3.** Prevalence of autoimmune thyroiditis according to the general population

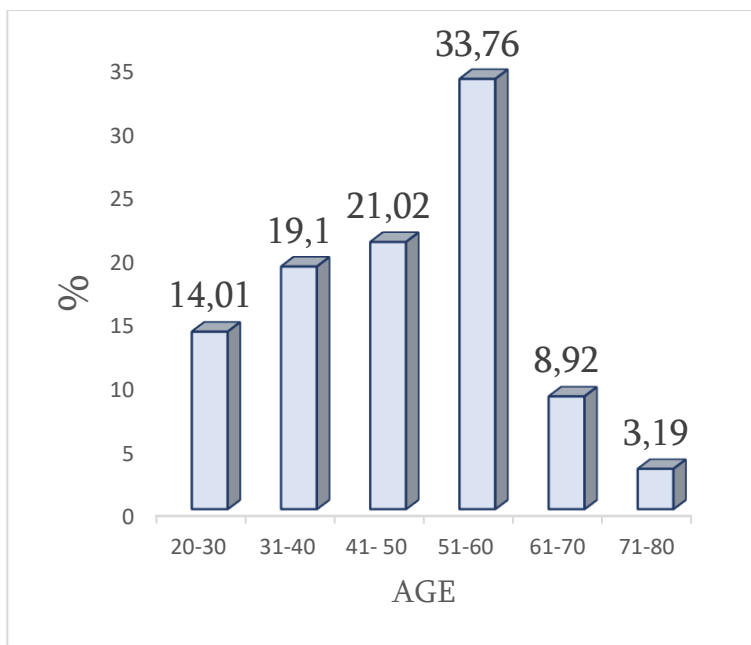
**A**-Control group; **B**-Group with autoimmune thyroiditis. n=405

During the next stage of our research, we categorized the studied population into various age groups. It is important to note that we analyzed a total of 378 research samples. The age groups we considered were as follows: 20-30 years, 31-40 years, 41-50 years, 51-60 years, 61-70 years, and 71-80 years. We excluded 25 study samples of patients aged 18, 19, and 81 years from the statistical analysis. Our primary objective was to determine the prevalence of autoimmune thyroiditis in each age group and perform a comparative analysis of Anti-TPO antibodies, Free Thyroxine (FT4), and pituitary thyrotrophic hormone TSH concentrations across different age groups.

Based on our research, we found that the prevalence of autoimmune thyroiditis is highest in the population of Adjara within the age group of 51 to 60 years. In fact, the prevalence of autoimmune thyroiditis in this age range is 2.4 times higher than the age group of 20 to 31 years, 1.8 times higher than the age group of 31-40 years, 2.1 times higher than the

age group of 41-50 years, 4.1 times higher than the age group of 61-70 years, and 11.6 times higher than the age group of 71-80 years.

The prevalence of autoimmune thyroiditis in the population varies by age, with 14.01% in the age range of 20 to 30 years, 19.10% in the age range of 31 to 40 years, 21.02% in the age range of 41 to 50 years, 33.76% in the age range of 51 to 60 years, 8.92% in the age range of 61 to 70 years, and 3.19% in the age range of 71 to 80 years. It is evident that the age group of 51 to 60 years in the population of Adjara suffering from autoimmune thyroiditis has the highest prevalence of the disease compared to other age groups, as depicted in Diagram 4 and Tables 2 and 3.



**Diagram 4.** Prevalence of autoimmune thyroiditis in different age groups in the population of Adjara

Compared to control and diseased patients in different age groups, a high concentration of antibodies against thyroperoxidase (Anti-TPO) was detected in all age groups of the diseased population. These antibodies were observed in particularly low concentration in the age period of 51 to 60 years and in the highest concentration the age interval of 41 to 50 years (Table 2).

According to the concentration of antibodies against thyroperoxidase (Anti-TPO) when comparing different age groups of patients suffering from autoimmune thyroiditis, namely in the age intervals of 31 to 40 years and 51 to 60 years ( $p=0.0410$ ), 41 to 50 years and 51 to A difference was revealed in the age period up to 60 years ( $p=0.0358$ ) (diagram 5). Overall, the Anti-TPO concentration in all age groups of the control population was found to be low in contrast to the groups suffering from autoimmune thyroiditis.

**Table 2.**

Study of anti-TPO levels in different age groups with autoimmune thyroiditis

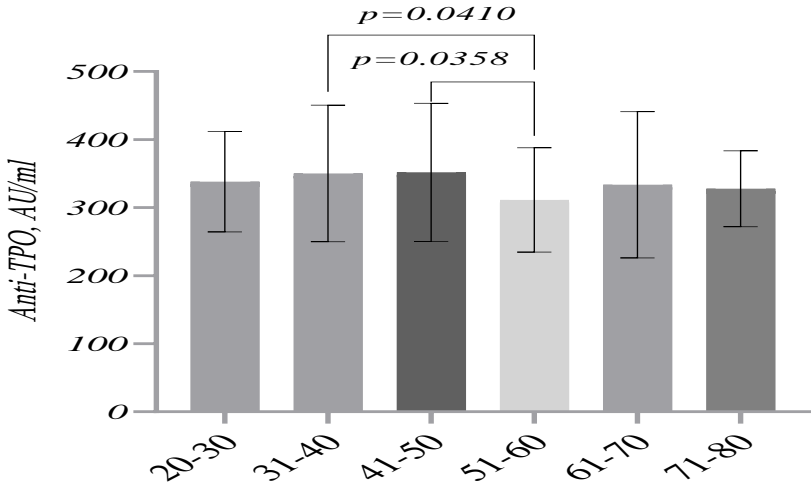
Age	Group 1. (n=157) Diseased population		
	n (%)	Age M $\pm$ SD	Anti-TPO IU/ml
20-30	22 (14,01)	26,23 $\pm$ 3,011	334,7 $\pm$ 104,8
31-40	30 (19,10)	36,03 $\pm$ 2,758	338,1 $\pm$ 73,63
41-50	33 (21,02)	44,52 $\pm$ 3,743	350,2 $\pm$ 100,4
51-60	53 (33,76)	53,91 $\pm$ 2,444	311,3 $\pm$ 76,73
61-70	14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

**Table 3.**

Anti-TPO level in different age groups in the control population

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

p < 0,0001

**Diagram 5.** Anti-TPO level study in different age groups with autoimmune thyroiditis

## 1.2. Autoimmune thyroiditis in paediatric age

Cases of autoimmune thyroiditis are common in children, and we conducted a study on 22 female patients, including 12 representatives of the control group (age -  $12\pm 4.5$ ) and 10 patients (age -  $15\pm 1.7$ ). The study showed a 30 times higher concentration of Anti-TPO in the diseased group compared to the control group ( $P=0.0001$ ). Although the level of TSH was normal, it was found to be increased by 1.5 times in the diseased group compared to the control group. Additionally, the level of FT4 was higher in the diseased group compared to the control group (refer to Table 4). We also examined the concentration of vitamin D in paediatric patients with thyroiditis during the study and found that sick patients had a low concentration of vitamin D, which was 1.4 times lower than that of the control group ( $P=0.017$ ). This finding suggests a potential connection between vitamin D and autoimmune thyroiditis in paediatric patients in Adjara's population. However, the study's small sample size limits our ability to draw definitive conclusions about the relationship between vitamin D and the progression of the disease in the paediatric population.

**Table 4.**

Anti-TPO, TSH and FT4 levels in healthy groups and those with autoimmune thyroiditis

Research object	Anti-TPO AU/ml	TSH IU/ml	FT4 ng/l
Control group	$7.550\pm 0.2121$	$2.501\pm 2.187$	$1.320\pm 0.9617$
Diseased group	$232.7\pm 128.3$	$3.759\pm 1.902$	$1.885\pm 0.1344$
	$P=0.001$	$P=0,5770$	$P=0.4971$

### 1.3. Study of anti-TPO, TSH and FT4 levels in the population with control and autoimmune thyroiditis of reproductive age

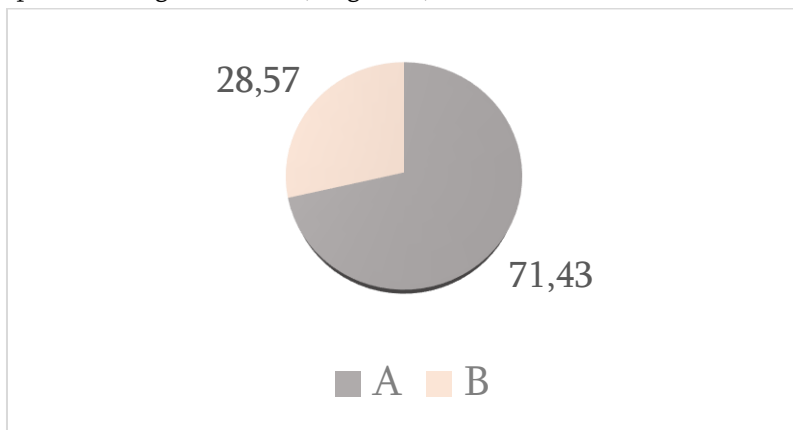
Our study revealed a 6.12 times higher concentration of pituitary thyrotrophic hormone (TSH) in the affected population of reproductive age (18 to 45 years) compared to the control group, with a significance level of  $P < 0.0001$ . Additionally, in the same age range, we observed a concentration of antibodies against thyroperoxidase (Anti-TPO) that was approximately  $\sim 39,647$  times higher than in the control group ( $P = 0.0001$ ). Moreover, the level of free thyroxine (FT4) was found to be 2 times lower in the affected population compared to the control group ( $P = 0.0001$ ) (refer to Table 5).

**Table 5.**

Anti-TPO, TSH, and FT4 levels in the populations with control and autoimmune thyroiditis (18-45) Age

Study population	n (%)	Age; 18-45 (Mean±SD)	Anti-TPO IU/ml (Mean±SD)	TSH, U/ml (Mean±SD)	FT4, ng/ml (Mean±SD)
Healthy	185(71,43)	34,591±3,468	6,298±5,72	1,965±1,9	1,312±0,47
Autoimmune thyroiditis	74 (28,57)	35,85±3,70	249,7±126,4	12,04±13,6	0,638±0,52
			$P = 0,0001$	$P < 0.0001$	$P = 0.0001$

As a result of our study, the prevalence of autoimmune thyroiditis in reproductive age is 28.57% (Diagram 6).



**Diagram 6.** Prevalence of autoimmune thyroiditis in Adjara population of reproductive age

A-control group. B-group with autoimmune thyroiditis. n=259

Studies have shown that changes in the concentration of anti-thyroid antibodies and pituitary thyrotrophic hormone can have a significant impact on metabolic processes in the body (Roos et al., 2010). Therefore, it is essential to screen for TSH levels in thyroid diseases. An increase in Anti-TPO concentration in the blood is commonly observed when the TSH concentration is less than normal (Tipu et al., 2018). To ensure a correct diagnosis, it is crucial to determine the concentrations of both Anti-TPO and TSH (Siriwardhane et al., 2019; Tipu et al., 2018). The available data highlight the importance of measuring these two markers in diagnosing thyroid disorders.

#### **1.4. Study of anti-TPO, TSH and FT4 levels in the population with control and autoimmune thyroiditis of menopausal age**

Hormonal changes occur in a woman's body during menopause, which typically happens between the ages of 46 and 61. These changes can also affect the physiological processes in the thyroid gland. In many cases, the fluctuations in hormone concentrations during menopause can lead to pathological conditions, some of which may be associated with autoimmune diseases (Saran et al., 2016).

We conducted further research on both study groups by analyzing the levels of pituitary thyrotrophic hormone (TSH) in menopausal women. Our study included a total of 81 patients, comprising 28 healthy individuals and 53 patients with autoimmune thyroiditis. We found that in women with autoimmune thyroiditis, free thyroxine (FT4) concentration was  $0.7880 \pm 0.3584$  ng/ml, while TSH was  $4.754 \pm 2.433$  IU/ml. In comparison, the control group had an FT4 concentration of  $1.314 \pm 0.4044$  ng/ml ( $P < 0.0001$ ) and TSH concentration of  $2.276 \pm 1.409$  IU/ml ( $P < 0.0001$ ).

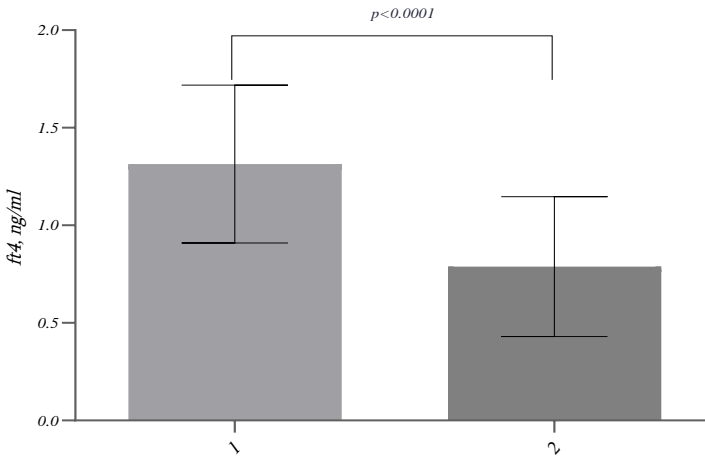
Based on our research conducted on menopausal women, we found that the concentration of FT4 in the diseased population was approximately  $\sim 1.6$  times lower than that of the control group ( $p < 0.0001$ ), as illustrated in diagram 7. Additionally, the concentration of TSH was approximately  $\sim 2$  times higher ( $p < 0.0001$ ) in the diseased population than in the control group, as shown in diagram 8 and Table 6. As previously mentioned, we also observed a higher concentration of Anti-TPO in the sick population, with  $311.3 \pm 76.73$  AU/ml, compared to  $4.233 \pm 2.945^*$  AU/ml in the healthy population, as presented in Tables 2 and 3.



**Table 6.**

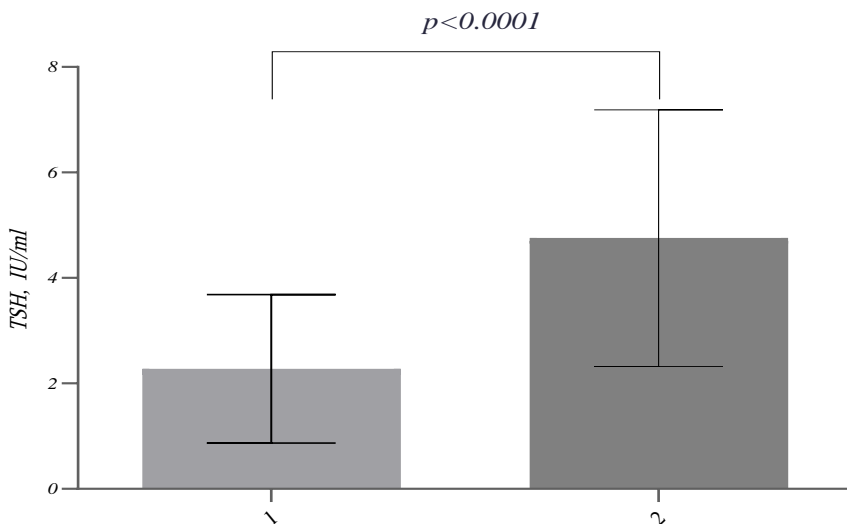
A study of TSH and FT4 in the population with control  
and autoimmune thyroiditis (51-60)

Study population n=81	n (%)	Age 51-60 (Mean±SD)	TSH, U/ml (Mean±SD)	FT4, ng/ml (Mean±SD)
Control group	28 (34,57)	53,46±3,995	2,276±1,409	1,314±0,4044
Autoimmune thyroiditis	53 (65,43)	53,91±2,444	4,754±2,433	0,7880±0,3584
			P<0.0001	P<0.0001



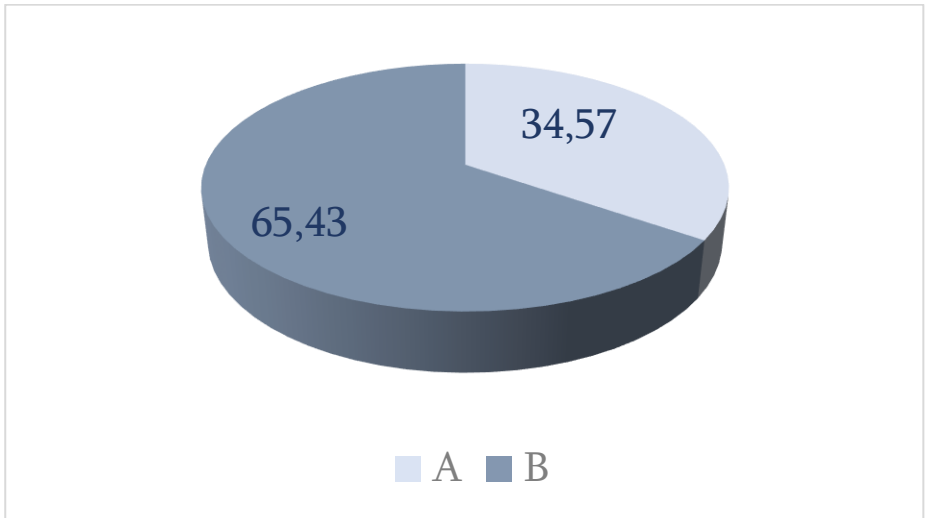
**Diagram 7.** FT4 level in the population with control and autoimmune thyroiditis (51-60)

1-control group. 2-group with autoimmune thyroiditis.



**Diagram 8.** Study of TSH in the population with control and autoimmune thyroiditis (51-60)

Based on our research, it was discovered that the prevalence of autoimmune thyroiditis is 65.43% in women who are at menopausal age. Diagram 9 illustrates that the incidence of the disease is particularly high during this stage of life.



**Diagram 9.** Prevalence of autoimmune thyroiditis in the population of Adjara in the menopausal age  
A-control group. B-group with autoimmune thyroiditis.

Thus, according to our research, autoimmune thyroiditis was most often detected in women aged 51-60 years, and this age belongs to the menopausal period.

### **1.5. Study of vitamin D level in autoimmune thyroiditis in different age groups on the example of the Adjara population**

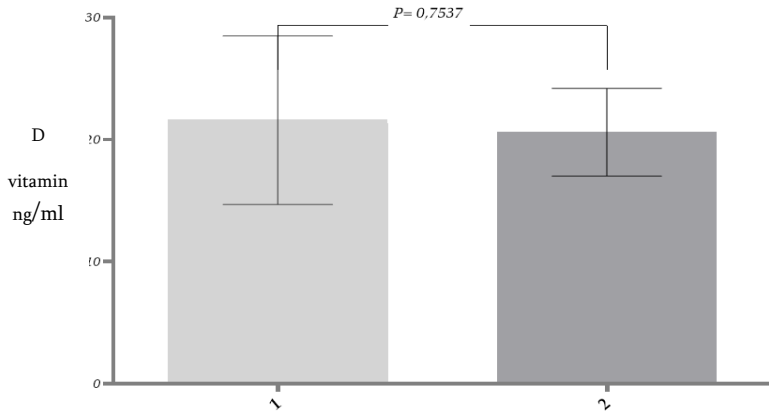
In addition to analyzing antibodies against pituitary thyrotropic hormone, free thyroxine, and thyroperoxidase, we also measured vitamin D levels in each age group. Our laboratory research utilized a specific reagent, which defines vitamin D levels between 30-100 ng/ml as normal, levels below 20 ng/ml as deficient, and levels between 20-30 ng/ml as insufficient.

Our research findings indicate that both study populations showed vitamin D deficiency in the age range of 20-30 years and 31-40 years (diagrams 10 and 11). Interestingly, there was no significant difference in vitamin D levels (20-21 ng/ml) between healthy and diseased populations. In the age range of 41-50 years, vitamin D deficiency was also observed, although the vitamin concentration was relatively higher in the healthy population. In the age range of 51-60 years, vitamin D deficiency was present in both study populations, with a more significant deficiency in the diseased population compared to the healthy population (diagrams 12 and 13). A similar trend was seen in the age group of 61-70 years, but with a much lower vitamin concentration than the 51-60 age group (diagram 14). Our research also revealed a sharp decline in vitamin D levels that correlated with an increase in age (Table 7).

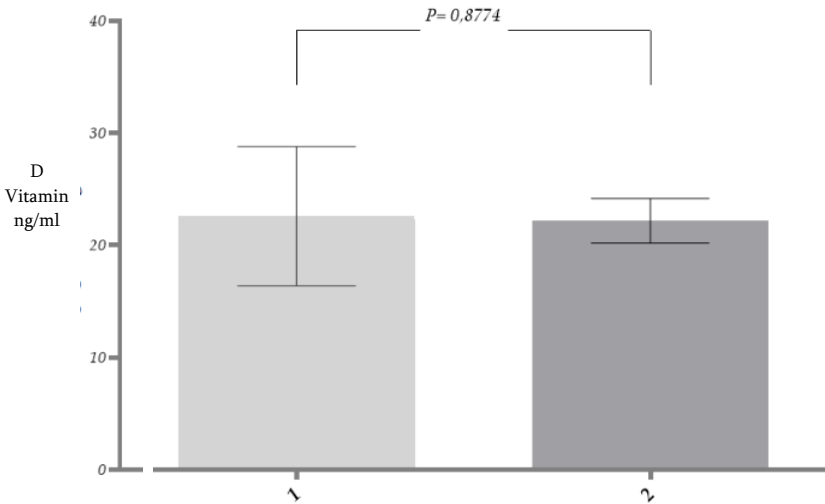
**Table 7**

A study of vitamin D levels in a population with autoimmune thyroiditis

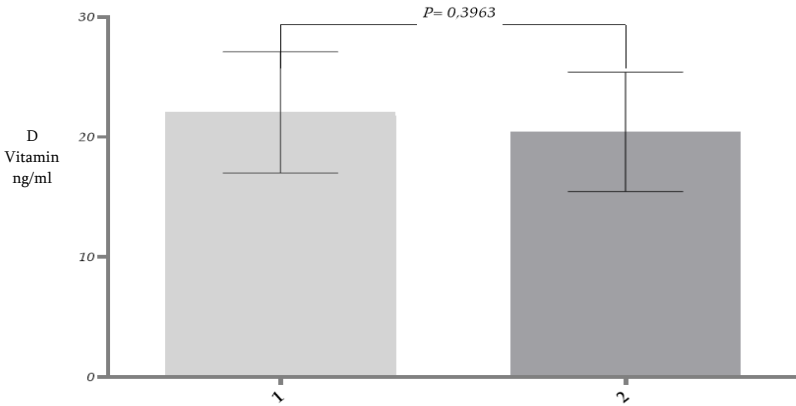
Age (Mean±SD)	Healthy ng/ml (Mean±SD)	Diseased ng/ml (Mean±SD)
20-30	21.59±6.910	20.60±3.594
31-40	22.59±6,210	22.18±1,992
41-50	22.05±5.055	20.42±4.977
51-60	19.74±4.388	13.77±1.365
61-70	18.12±4,145	10.01±2,249



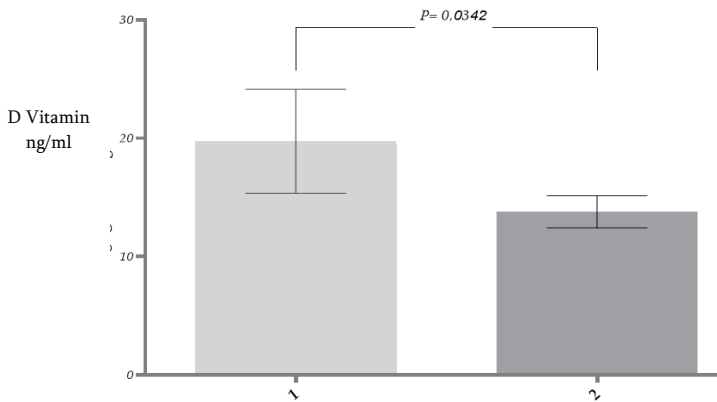
**Diagram 10.** Study of vitamin D levels in the population with autoimmune thyroiditis (between the age of 20 to 30)  
1. Control group. 2. Diseased group.



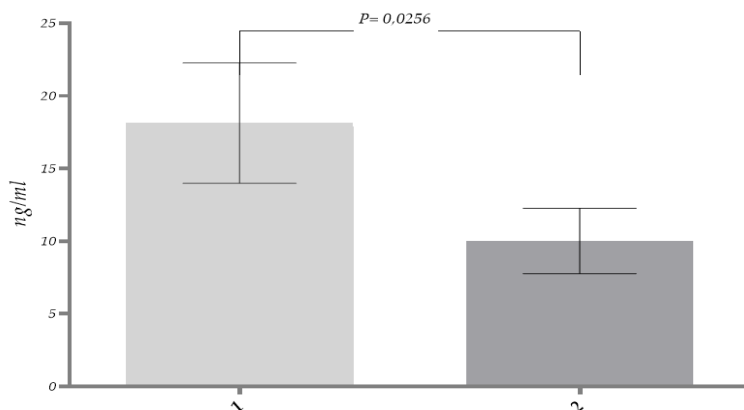
**Diagram 11.** Study of vitamin D levels in the population with autoimmune thyroiditis (between the age of 31 to 40)



**Diagram 12.** Study of vitamin D levels in the population with autoimmune thyroiditis (between the age of 41 to 50)  
 1. Control group. 2. Diseased group



**Diagram 13.** Study of vitamin D levels in the population with autoimmune thyroiditis (between the age of 51 to 60)  
 1. Control group. 2. Diseased group.



**Diagram 14.** Study of vitamin D levels in a population with autoimmune thyroiditis (between the age of 61 to 70)

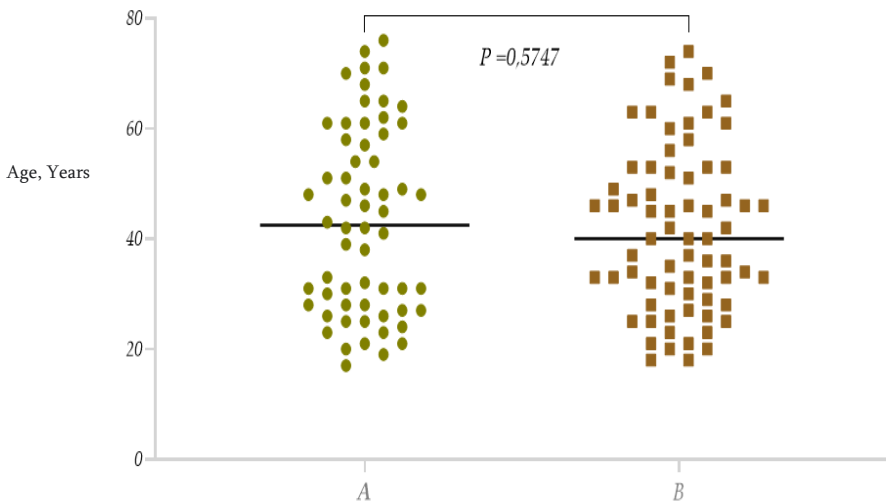
1. Control group. 2. Diseased group.

Our research in the Adjara population revealed a significant reduction in vitamin D concentration in individuals with autoimmune thyroiditis compared to the control group. It is worth noting that vitamin D deficiency was also prevalent in the control group. Among individuals with autoimmune thyroiditis, vitamin D deficiency was particularly noticeable in the age ranges of 51-60 years and 61-70. Our findings demonstrate a clear correlation between autoimmune thyroiditis and vitamin D deficiency in the population of Adjara.

### 1.6. VDR FokI (rs2228570) single-nucleotide polymorphism study in autoimmune thyroiditis in the population of Adjara

#### Study of some clinical and laboratory characteristics in the study population

In the final stage of the research, the investigation of VDR FokI was conducted on a total of 150 samples, comprising both control (75 healthy) and diseased (75 diseased with autoimmune thyroiditis) patients. The study also examined certain clinical and laboratory characteristics of the study population. The study populations showed minimal difference in age ( $p=0.5747$ ) as depicted in diagram 15.



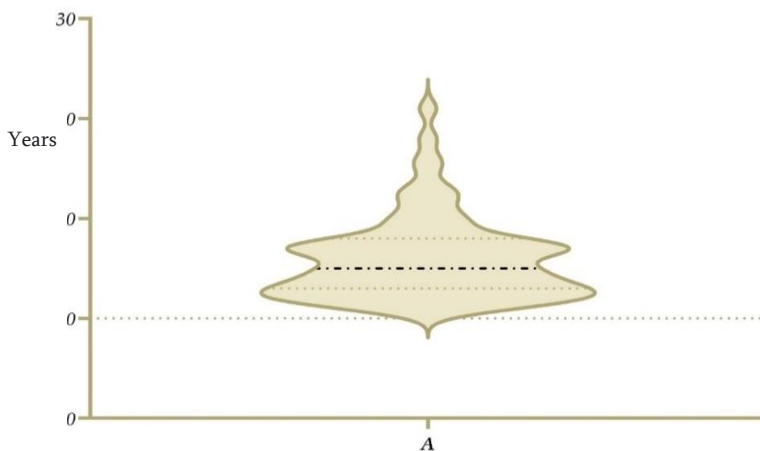
**Diagram 15.** Age of the study population

**A** - control group; **B** - group suffering from autoimmune thyroiditis.

Autoimmune diseases of the thyroid gland have varying manifestations and courses. Graves' disease is characterized by rapid



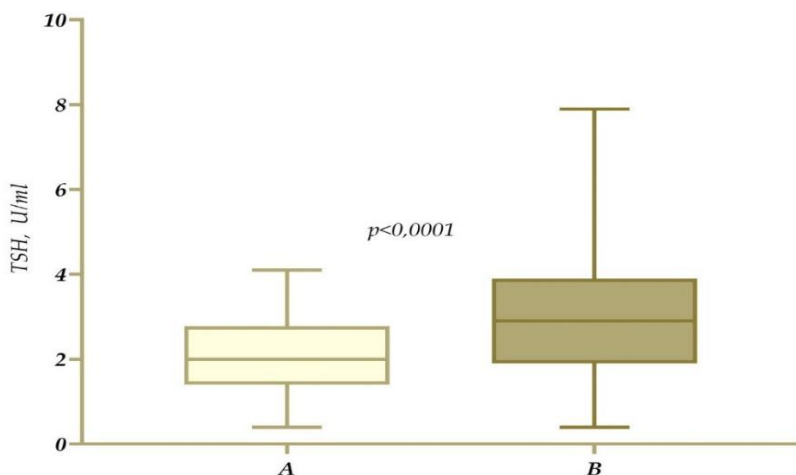
manifestation, leading to early diagnosis and swift treatment results (Ginsberg, 2003). An adult may require approximately two years of treatment to normalize TSHR antibodies, while children and adolescents may require a more extended course (Laurberg et al. 2008; Smith & Brown, 2007). On the other hand, the formation of Hashimoto's thyroiditis takes months and years and may go unnoticed (Mariotti et al. 1990). Symptoms may be insignificant and often disregarded, and even if treatment is initiated, the reduction of Anti-TPO titer is slow, necessitating long-term treatment. Although the disease is not curable, achieving the desired outcome and improved fertility requires approximately 5,960 (5,960±4,141) years (Schmidt et al. 2008). In our study population, the average duration of disease diagnosis is about 6 years (Diagram 16).



**Diagram 16.** Duration of autoimmune thyroiditis disease course

The concentration of pituitary thyrotrophic TSH hormone in a healthy population was approximately  $2.043 \pm 0.8581$  IU/ml, while in patients with autoimmune thyroiditis, it was approximately

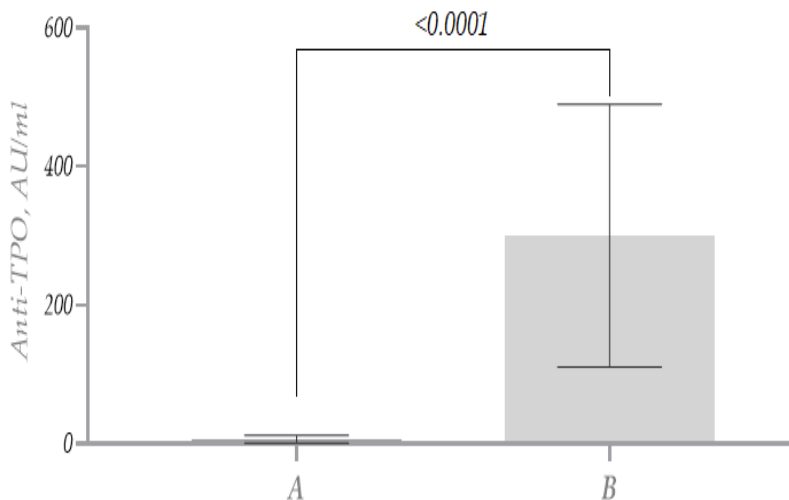
3,045±1,1,637/IU/ml. As shown in diagram 17, sick patients exhibited an elevated concentration of pituitary thyrotrophic hormone (TSH) of about ~1.39 times higher than healthy individuals (Diagram 17).



**Diagram 17.** Study of TSH levels in healthy and autoimmune thyroiditis groups

**A** - control group; **B** - group suffering from autoimmune thyroiditis.

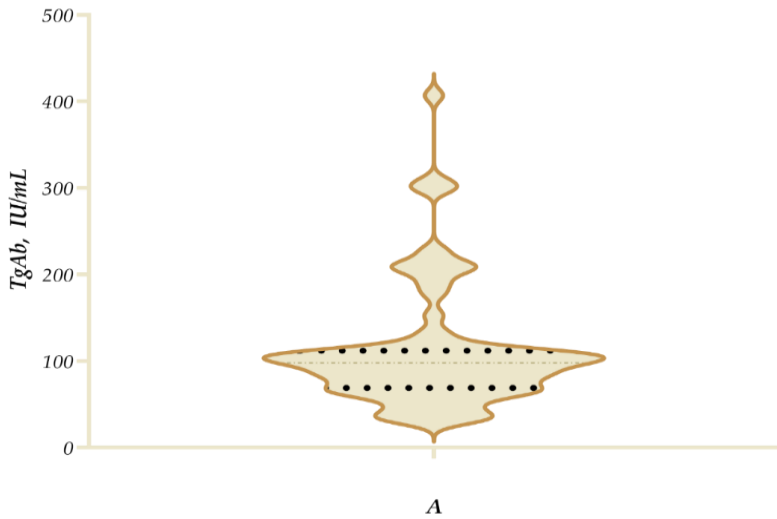
As expected, high concentrations of antibodies against thyroperoxidase (Anti-TPO) were detected in the group with autoimmune thyroiditis, in contrast to the general population. In the control group, the hormone concentration was about  $6.172 \pm 5.372$  IU/ml, whereas in patients with autoimmune thyroiditis, it was  $302.2 \pm 179.8$  IU/ml. As shown in diagram 18, the concentration of Anti-TPO antibodies in the diseased population was increased by about 48 times.



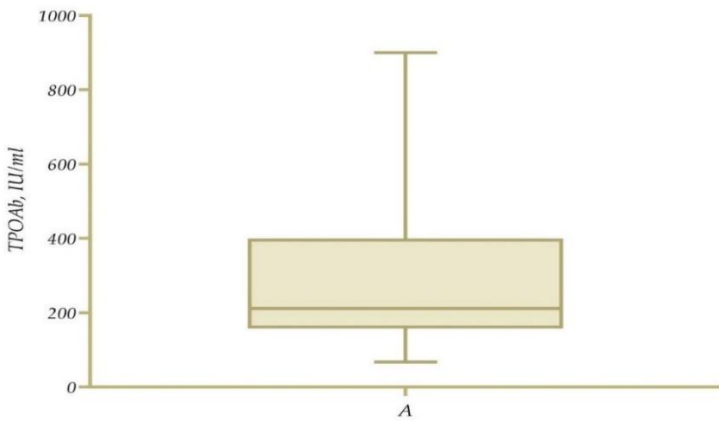
**Diagram 18.** Anti-TPO levels in healthy and population with autoimmune thyroiditis

**A** - control group; **B** - group suffering from autoimmune thyroiditis.

It is important to mention that while we did not conduct a study on the AT-TG relationship in the experimental part, we were able to create two diagrams (19.20) using statistical processing of existing material. These diagrams demonstrate the elevated levels of both antibodies, but particularly Anti-TPO, which further confirms its greater reliability in the diagnostic process. Both antibodies are elevated in the diagrams, but Anti-TPO is more so.



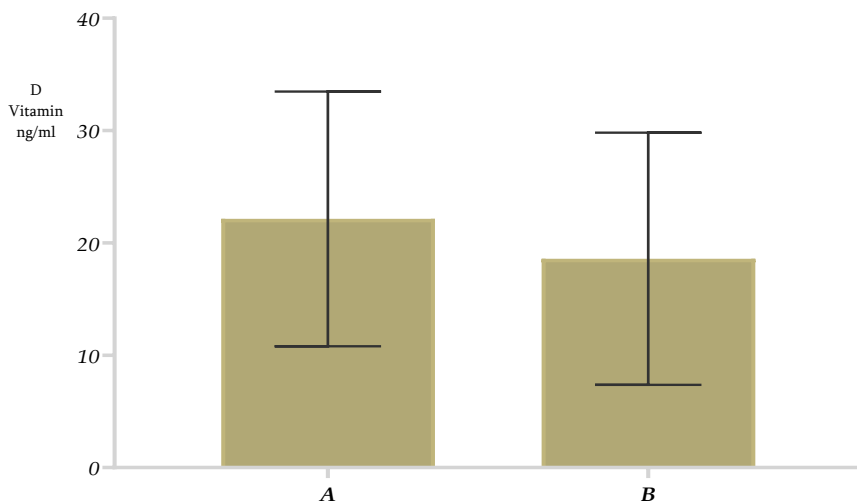
**Diagram 19.** TgAb levels in the population with autoimmune thyroiditis



**Diagram 20.** TPOAb levels in the population with autoimmune thyroiditis

Vitamin D deficiency was observed in both the autoimmune thyroiditis group and the healthy control group. However, the deficiency was more significant in the diseased population. According to research healthy group had a concentration of  $22.14 \pm 11.34$  ng/ml, while the diseased population had  $18.147 \pm 11.228$  ng/ml.

Thus, this indicates a reduction of vitamin D levels by approximately 1.2 times ( $p=0.04809$ ) in the target population with autoimmune thyroiditis for genetic research, as shown in Diagram 21.



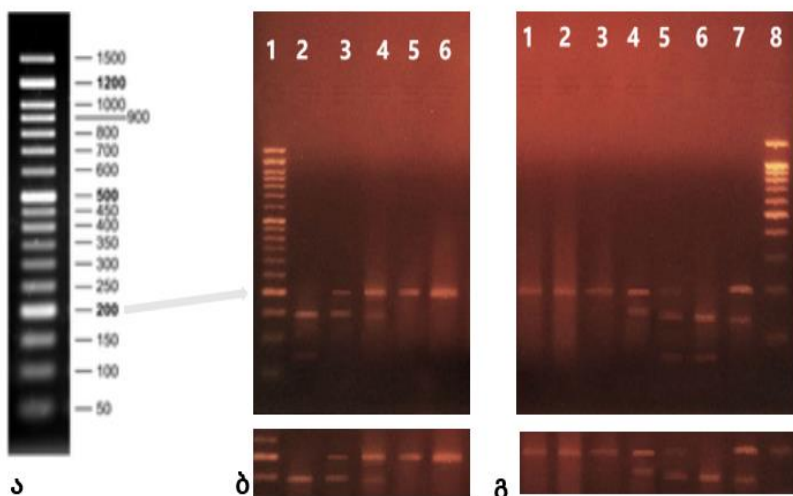
**Diagram 21.** Vitamin D level in healthy (A) and patients with (B) autoimmune thyroiditis

In the target diseased population presented for genetic research, high concentrations of antibodies to thyroperoxidase (Anti-TPO) and pituitary thyrotrophic hormone (TSH) were detected, compared to the control group. Furthermore, despite low levels of vitamin D in both

study populations, its concentration was even lower in the population with autoimmune thyroiditis.

### 1.7. Study of genotypes (CC, CT and TT) and alleles (C,T) of VDr FokI (rs2228570) in population with autoimmune thyroiditis

The study of the study population showed that the distribution frequencies of VDR FokI (rs2228570) CC, CT, and TT genotypes (Fig. 2) and alleles (C, T) differed between the healthy and diseased populations.



**Figure 2.** FokI polymorphism of the VDR gene

- a. 50 bp DNA ladder; b. 1. DNA ladder; 2: TT genotype; 3: CT genotype;  
4: CT genotype; 5 and 6: CC genotype;  
c. 1,2 and 3: CC genotype; 4: CT genotype; 5 and 6: TT genotype; 7: CT  
genotype; 8. DNA 100 pb ladder;  
CC - uncut; CT - partially cut; TT - fully cut

The rs2228570 polymorphism is known to result in the production of two different protein lengths by the vitamin D receptor, depending on whether the start codon (in the second exon) contains ATG or ACG. Specifically, if the second nucleotide in the start codon of the second exon is cytosine instead of thymine, a protein containing 423 amino acids is produced instead of the normal protein containing 427 amino acids. The literature suggests that the short (423 amino acid length) and long (427 amino acid length) vitamin D protein molecules have different activity levels.

The study population was analysed for the CC-dominant homozygous (which represents the wild type), CT-heterozygous, and TT-genotypes. The mean age of the control group was  $43\pm 16.84$ , and the mean age of the diseased group was  $41.71\pm 14.96$ . As previously mentioned, our research revealed a difference in the distribution of genotypes between the two groups. In the control group, the CC genotype accounted for 48%, the CT genotype accounted for 29.33%, and the TT genotype accounted for 22.67% (Table 8; Diagram 22). In the diseased population, the prevalence of the CC genotype was 57.33%, the CT genotype was 34.67%, and the TT genotype was 8% (Table 9; Diagram 23). The distribution of the CC- homozygous and CT-heterozygous genotypes was relatively higher in the diseased population than in the control group.

The study found that the frequency of the CC and CT genotypes was higher in the control group than in the TT genotype. Overall, the TT genotype was present at a relatively low percentage in both populations compared to the CC and CT genotypes, although its percentage was relatively higher in the healthy population compared to the diseased population.

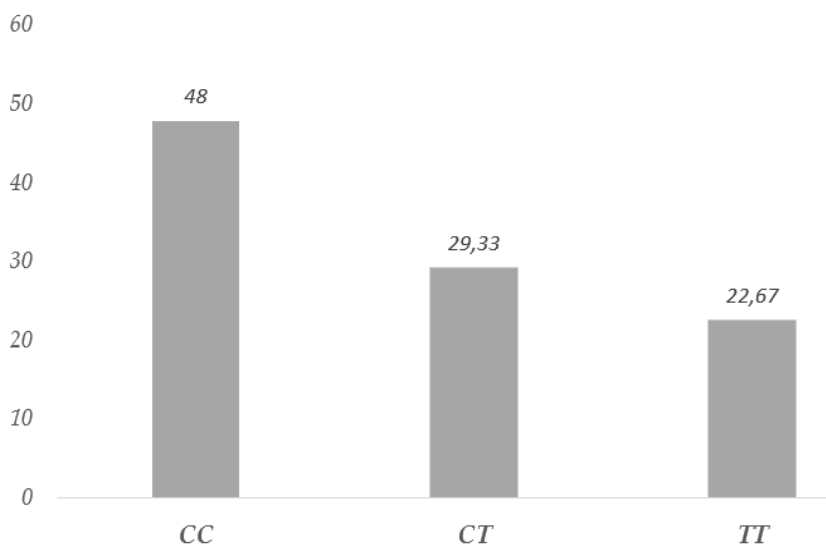
The CC and CT genotypes may represent relatively more disease-susceptible genotypes compared to the TT genotype.

**Table 8.**

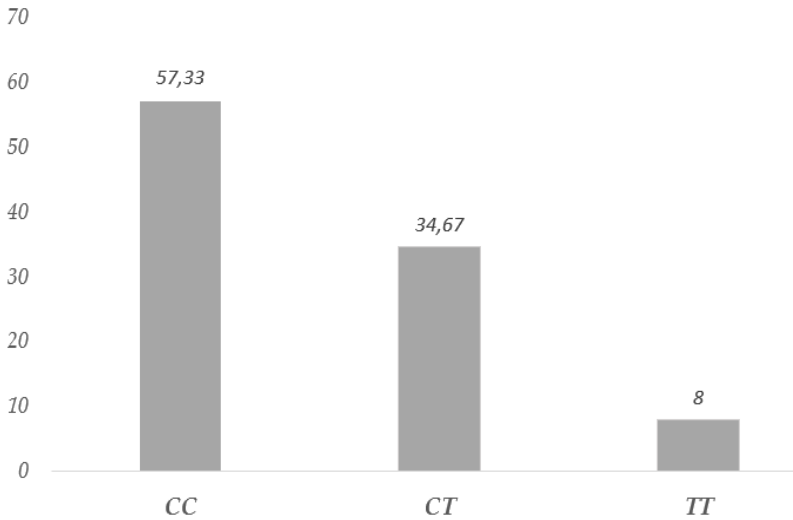
Study of distribution of FokI (rs2228570) genotypes in control and diseased (autoimmune thyroiditis) population

Study object	n	Age	CC Genotype n (%)	CT Genotyp e n (%)	TT Genotype n (%)
All	150	42.8±25.7	79 (52,67%)	48 (32.%)	23 (15%)
Control group	75	43 ±16,84	36 (48%)	22 (29,33%)	17 (22,67%)
AT Diseased group	75	41,71±14,9 6	43 (57,33%)	26 (34,67%)	6 (8%)



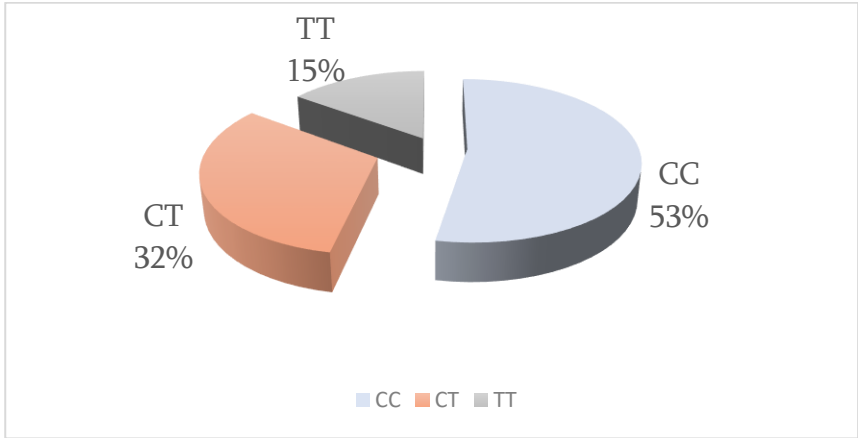


**Diagram 22.** Prevalence of CC, CT and TT genotypes in a healthy population



**Diagram 23.** Prevalence of CC, CT and TT genotypes in the diseased population

The study revealed a high percentage of CC genotype in both study populations. A relatively higher prevalence of the CT genotype was observed in the diseased population (29.33% in the control group and 34.67% in the diseased population). In the entire population, the genotype distribution was as follows: CC-52.67%, CT-32%, and TT-15% (Diagram 24). Based on these results, a relatively high frequency of the SS genotype was observed, suggesting that the CC genotype may be associated with susceptibility or propensity to autoimmune thyroiditis in the population of Adjara.



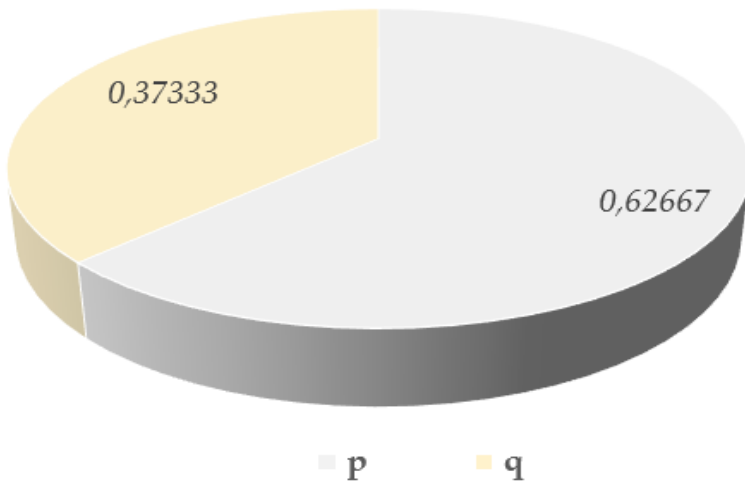
**Diagram 24.** Prevalence of CC, CT and TT genotypes in the populations with control and autoimmune thyroiditis

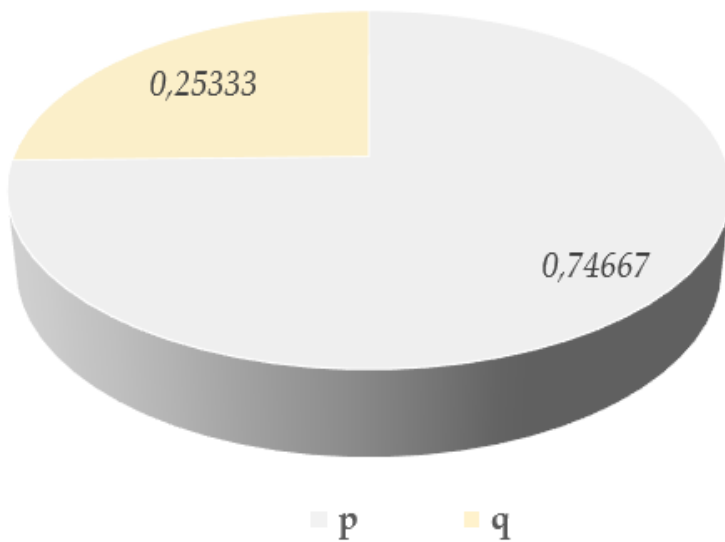
The study conducted in the population of Adjara showed that the C allele is more prevalent than the T allele in both study populations. In the diseased population, the prevalence of the C allele was 0.74667 ( $q=0.74667$ ) compared to the control group which was 0.62667 ( $q=0.62667$ ). On the other hand, the T allele was relatively more prevalent (1.5 times) in the healthy population than in the diseased population. The prevalence of the C allele was approximately 1.7 times higher than the T allele in the control group ( $p=0.00541$ ), while in the population with autoimmune thyroiditis, the C allele was approximately 2.9 times more prevalent than the T allele. Although the concentration of the T allele was slightly higher in the diseased population compared to the control group ( $p=0.2533$ ),  $OR=1.450$ ; (95%CI (0.8185-2.608)), it was still lower than the prevalence of the C allele in both study populations (Table 9; Diagram 25; Diagram 26).

**Table 9.**

VDr Fokl (rs2228570) alleles (C, T) were suggested in a population with autoimmune thyroiditis

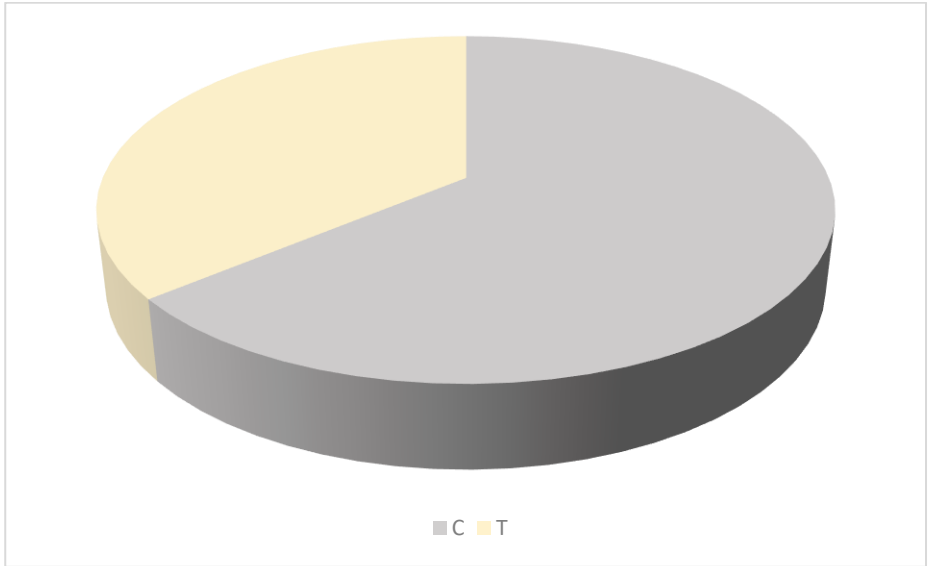
Study object	n	Age	The prevalence of the C-allele	The prevalence of the T-allele	P magnitude
Total	170		0,6867	0,3133	
Control group	75	43±17,74	0,62667	0,37333	0,00541
Diseased group	75	41,77±1,45	0,74667	0,25333	0,76922

**Diagram 25.** Prevalence of C (p) and T (q) alleles in the control group



**Diagram 26.** Prevalence of C (p) and T (q) alleles in the group with autoimmune thyroiditis

According to both study populations, the percentage of prevalence of C and T alleles was distributed as follows: C allele 64.14%, and T allele 35.86% (diagram 27.).

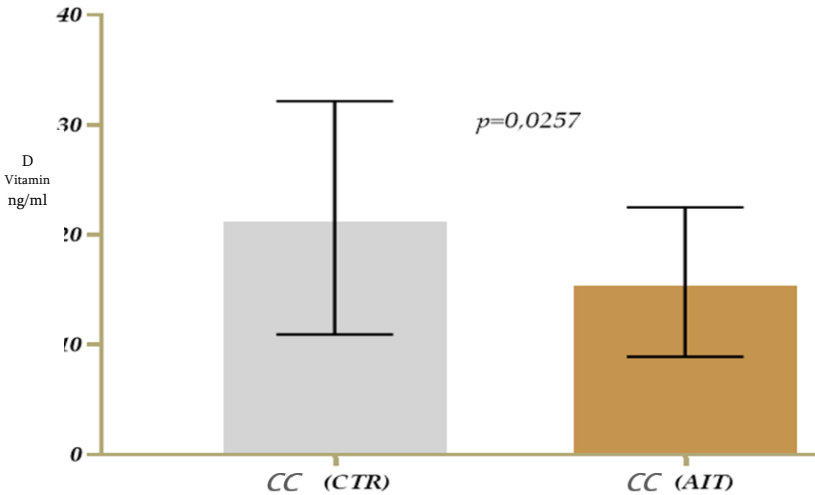


**Diagram 27.** Prevalence of C and T alleles according to both study populations

### **1.8. Study of vitamin D levels in Fokl (rs2228570) genotypes CC, CT and TT**

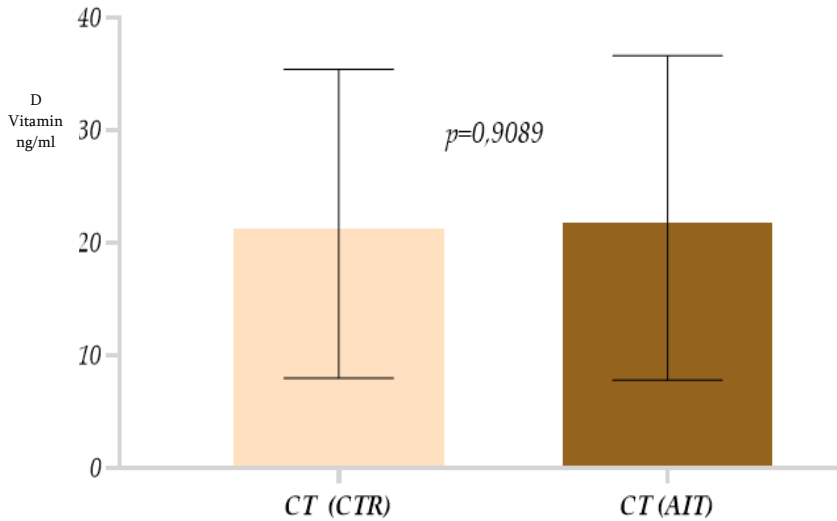
The study examined the relationship between vitamin D levels and Fokl (rs2228570) genotypes in two different populations, as shown in Diagrams 28, 29, and 30. In the healthy population, the average vitamin concentration was 21.53 ng/ml for patients with the CC-genotype, while in the diseased group, it was 15.70 ng/ml. Generally, vitamin D levels were found to be low in both study populations. However, in patients

with autoimmune thyroiditis, the vitamin D levels were deficient, whereas in healthy individuals, they were insufficient (see diagram 28).



**Diagram 28.** Prevalence of vitamin D in the population with CC-genotype, **CTR**-control group; **AIT**-diseased group.

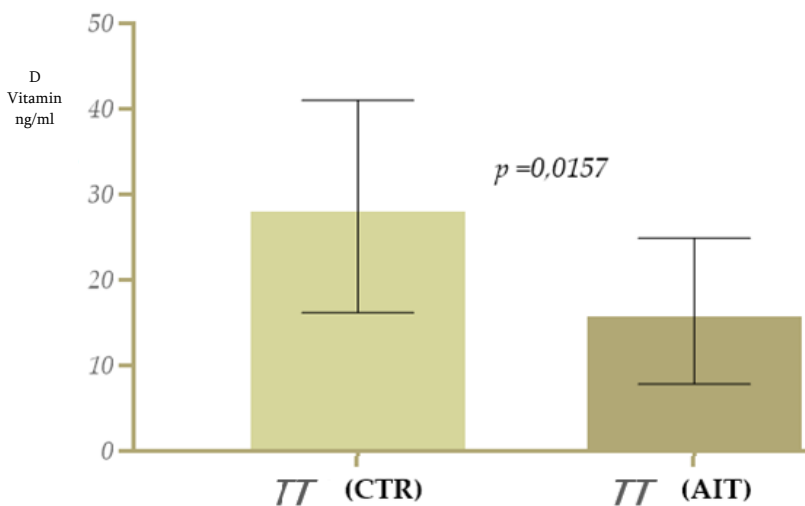
Among individuals with the CT-heterozygous genotype, vitamin D levels were nearly identical in both the control and diseased groups, with levels measuring 21.68 ng/ml and 22.21 ng/ml, respectively (see Diagram 29). Notably, vitamin D deficiency was observed in both populations for the CT genotype. However, there appears to be no correlation between the CT genotype and the disease.



**Diagram 29.** Prevalence of D-vitamin in the population with CT-genotype  
**CTR**-control group, **AIT**-diseased group.

Vitamin D deficiency was detected in the diseased population carrying the TT recessive genotype, with a level of 16.36 ng/ml, compared to the healthy population. The healthy population had a nearly normal vitamin D level of 28.60 ng/ml (as shown in diagram 30).





**Diagram 30.** Prevalence of vitamin D in the population with TT genotype CTR-control group; AIT-diseased group.

Individuals with autoimmune thyroiditis and carrying the CC and TT genotypes exhibit significantly lower levels of vitamin D. The association between the VDR FokI rs2228570 genetic polymorphism and vitamin D levels is conflicting in the available literature.

A study conducted on Asian and Japanese populations showed an association between the SS genotype and autoimmune thyroid disorders (Inoue et al., 2014).

Zarrin and associates conducted a study on a population of healthy adults and patients with autoimmune thyroiditis in north-western Iran, which found that those carrying the FokI CC and CT genotypes were at a higher risk of developing the disease. The CC genotype, in particular, was found to be correlated with Hashimoto's thyroiditis (Zarrin et al., 2018). Similar findings were reported in 2021 by Hanna et al. in the Egyptian population (Hanna et al., 2021).

A study conducted by Zhou in 2009 examined the TaqI, FokI, ApaI, and BsmI polymorphisms across different populations, revealing varying results. While the European population showed no correlation between these polymorphisms and Hashimoto's thyroiditis, the Asian population displayed a higher susceptibility to the disease with ApaI and BsmI polymorphisms (Zhou et al., 2009). Such diverse relationships between polymorphisms and disease across different populations may be due to the influence of environmental conditions.

A study conducted on 130 healthy individuals and 223 patients with autoimmune thyroiditis in the Polish population showed no correlation between the FokI rs2228570 polymorphism and the disease, which could be attributed to genetic factors, environmental conditions, nutrition, or other causes (Maciejewski et al., 2019). Similarly, a study conducted on a Chinese population by Meng et al. also found no association (Meng et al., 2015).

Although there is some conflicting data, there appears to be a close relationship between the rs2228570 polymorphism and autoimmune thyroiditis. Based on the available reports, we can confidently state that rs2228570 strongly correlates susceptibility and progression of autoimmune thyroid disease.

A study conducted on control and autoimmune thyroiditis patients in the population of Adjara revealed the following characteristics:

The study found a high frequency of the C allele in both populations and relatively frequent distribution of the CC genotype among the genotypes, indicating a correlation with the disease. Although the percentage of CT homozygous genotype was also high, there was no correlation between this genotype and the disease in the population of Adjara. Individuals carrying the TT genotype were found to be predisposed to the disease.

## Conclusion

Thus, by studying the vitamin D receptor (VDR) gene rs2228570 polymorphism on the example of the population suffering from autoimmune thyroiditis (Adjara), it was revealed the following:

1. Prevalence of autoimmune thyroiditis in the population of Adjara, in all age groups; The prevalence of the disease is particularly high in the age period between 51 and 60 compared to other age groups;

2. Reduction of thyroid hormone FT4 concentration in the population with autoimmune thyroiditis compared to the control group;

3. Increased levels of pituitary thyrotrophic hormone TSH in the population with autoimmune thyroiditis in all age groups;

4. Significantly higher concentration of anti-TPO in the population with autoimmune thyroiditis compared to the healthy population in all age groups ( $p < 0.0001$ ), especially in patients aged 41 to 50 years;

5. Low concentration of vitamin D, both in sick and healthy population, in all age groups; lower vitamin D concentrations, especially in the autoimmune thyroiditis population aged 51 to 60 years ( $P = 0.0342$ ) and 61 to 70 years ( $P = 0.0256$ );

6. According to VDR FokI (rs2228570) genotypes (CC; CT, TT), in the control group CC-genotype is represented by 48%, CT-heterozygous genotype - by 29.33%, and TT-genotype by 22.67%;

7. According to VDR FokI (rs2228570) genotypes (CC; CT; TT), in the diseased population, the prevalence of the CC-genotype is 57.33%, CT-genotype is 34.67%, and TT-genotype is 8%.

8. High prevalence of CC and CT genotypes of VDR FokI (rs2228570) in the population with autoimmune thyroiditis compared to the control group; And the percentage of prevalence of TT genotype is relatively low in the population suffering from autoimmune thyroiditis;

9. According to VDR FokI (rs2228570) alleles (C, T), the prevalence of C-allele is high both in healthy and autoimmune thyroiditis population; And the prevalence of T-allele is low in both populations;

10. Of the VDR FokI (rs2228570) alleles, a high (1.2-fold) prevalence of the C-allele was detected in the population with autoimmune thyroiditis compared to the control group. The prevalence of the T allele is relatively low (1.5 times) in the population with autoimmune thyroiditis.

11. In the case of VDR FokI (rs2228570) genotypes CC and TT, lower levels of vitamin D in the population with autoimmune thyroiditis compared to the healthy population;

#### **References:**

1. Abd-Allah, S. H., Pasha, H. F., Hagrass, H. A., & Alghobashy, A. A. (2014). Vitamin D status and vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes in Egyptian children. *Gene*, 536(2), 430-434.
2. Adorini, L., & Penna, G. (2008). Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nature clinical practice Rheumatology*, 4(8), 404-412.
3. Ahi, S., Dehdar, M. R., & Hatami, N. (2020). Vitamin D deficiency in non-autoimmune hypothyroidism: a case-control study. *BMC endocrine disorders*, 20(1), 1-6.
4. Alaedini, A., & Green, P. H. (2008). Autoantibodies in celiac disease. *Autoimmunity*, 41(1), 19-26.
5. Altieri, B., Muscogiuri, G., Barrea, L., Mathieu, C., Vallone, C. V., Mascitelli, L., ... & Della Casa, S. (2017). Does vitamin D play a role in autoimmune endocrine disorders? A proof of concept. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 18, 335-346.

6. Amrein, K., Scherkl, M., Hoffmann, M., Neuwersch-Sommeregger, S., Köstenberger, M., Tmava Berisha, A., ... & Malle, O. (2020). Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *European journal of clinical nutrition*, 74(11), 1498-1513.
7. Antonelli, A., Ferrari, S. M., Corrado, A., Di Domenicantonio, A., & Fallahi, P. (2015). Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmunity reviews*, 14(2), 174-180.
8. Arnsen, Y., Amital, H., & Shoenfeld, Y. (2007). Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Annals of the rheumatic diseases*, 66(9), 1137-1142.
9. Avrameas, S., & Selmi, C. (2013). Natural autoantibodies in the physiology and pathophysiology of the immune system. *Journal of autoimmunity*, 41, 46-49.
10. Awadh, A. A., Hilleman, D. E., Knezevich, E., Malesker, M. A., & Gallagher, J. C. (2021). Vitamin D supplements: The pharmacists' perspective. *Journal of the American Pharmacists Association*, 61(4), e191-e201.
11. Balucan, F. S., Morshed, S. A., & Davies, T. F. (2013). Thyroid autoantibodies in pregnancy: their role, regulation and clinical relevance. *Journal of thyroid research*, 2013.
12. Ban, Y., Taniyama, M., & Ban, Y. (2001). Vitamin D receptor gene polymorphisms in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*, 11(6), 607-608.
13. Bellastella, G., Maiorino, M. I., Petrizzo, M., De Bellis, A., Capuano, A., Esposito, K., & Giugliano, D. (2015). Vitamin D and autoimmunity: what happens in autoimmune polyendocrine syndromes?. *Journal of Endocrinological Investigation*, 38, 629-633.
14. Benvenga, S., & Guarneri, F. (2019). Thyroid hormone binding motifs and iodination pattern of thyroglobulin. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 24(2), 212-230.

15. Berneman, A., Guilbert, B., Eschrich, S., & Avrameas, S. (1993). IgG auto- and polyreactivities of normal human sera. *Molecular immunology*, 30(16), 1499-1510.
16. Beysel, S., Eyerci, N., Pinarli, F. A., Apaydin, M., Kizilgul, M., Caliskan, M., ... & Cakal, E. (2018). VDR gene FokI polymorphism as a poor prognostic factor for papillary thyroid cancer. *Tumor Biology*, 40(11), 1010428318811766.
17. Bianco, A. C., & Kim, B. W. (2006). Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *The Journal of clinical investigation*, 116(10), 2571-2579.
18. Boonstra, A., Barrat, F. J., Crain, C., Heath, V. L., Savelkoul, H. F., & O'Garra, A. (2001).  $1\alpha, 25$ -Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> has a direct effect on naive CD4<sup>+</sup> T cells to enhance the development of Th2 cells. *The Journal of Immunology*, 167(9), 4974-4980.
19. Bove, R. (2013). Autoimmune diseases and reproductive aging. *Clinical Immunology*, 149(2), 251-264.
20. Bozkurt, N. C., Karbek, B., Ucan, B., Sahin, M., Cakal, E., Ozbek, M., & Delibasi, T. (2013). The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis. *Endocrine Practice*, 19(3), 479-484.
21. Brix, T. H., Kyvik, K. O., Christensen, K., & Hegedüs, L. (2001). Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(2), 930-934.
22. Burek, C. L., & Talor, M. V. (2009). Environmental triggers of autoimmune thyroiditis. *Journal of autoimmunity*, 33(3-4), 183-189.
23. Canaris, G. J., Manowitz, N. R., Mayor, G., & Ridgway, E. C. (2000). The Colorado thyroid disease prevalence study. *Archives of internal medicine*, 160(4), 526-534.

24. Carvalho, G. A. D., Perez, C. L. S., & Ward, L. S. (2013). The clinical use of thyroid function tests. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 57, 193-204.
25. Caturegli, P., Kuppers, R. C., Mariotti, S., BUREK, C. L., Pinchera, A., Ladenson, P. W., & Rose, N. R. (1994). IgG subclass distribution of thyroglobulin antibodies in patients with thyroid disease. *Clinical & Experimental Immunology*, 98(3), 464-469.
26. Chambers, E. S., & Hawrylowicz, C. M. (2011). The impact of vitamin D on regulatory T cells. *Current allergy and asthma reports*, 11, 29-36.
27. Chan, I. H., & Privalsky, M. L. (2009). Isoform-specific transcriptional activity of overlapping target genes that respond to thyroid hormone receptors  $\alpha 1$  and  $\beta 1$ . *Molecular endocrinology*, 23(11), 1758-1775.
28. Chen, R. H., Chang, C. T., Chen, H. Y., Chen, W. C., Tsai, C. H., & Tsai, F. J. (2007). Association between vitamin-D receptor gene FokI polymorphism and Graves' disease among Taiwanese Chinese. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 21(3), 173-177.
29. Chen, S., Sims, G. P., Chen, X. X., Gu, Y. Y., Chen, S., & Lipsky, P. E. (2007). Modulatory effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *The Journal of Immunology*, 179(3), 1634-1647.
30. Cho, J. H., & Gregersen, P. K. (2011). Genomics and the multifactorial nature of human autoimmune disease. *New England Journal of Medicine*, 365(17), 1612-1623.
31. Cioffi, F., Gentile, A., Silvestri, E., Goglia, F., & Lombardi, A. (2018). Effect of iodothyronines on thermogenesis: focus on brown adipose tissue. *Frontiers in endocrinology*, 9, 254.
32. Collection of studies - Everything about thyroid diseases. 2011.

33. Colin, E. M., Weel, A. E., Uitterlinden, A. G., Buurman, C. J., Birkenhäger, J. C., Pols, H. A., & Van Leeuwen, J. P. (2000). Consequences of vitamin D receptor gene polymorphisms for growth inhibition of cultured human peripheral blood mononuclear cells by 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Clinical endocrinology*, 52(2), 211-216.
34. Cooper, D. S. (2005). *Antithyroid drugs*. *New England Journal of Medicine*, 352(9), 905-917.
35. Coste, A. H., Lofgren, D. H., & Shermetaro, C. (2018). Branchial cleft cyst.
36. Dankers, W., Colin, E. M., Van Hamburg, J. P., & Lubberts, E. (2017). Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Frontiers in immunology*, 697.
37. Dateshidze Lali, Shengelia Archil, Shengelia Vasil; "Georgian Medical Encyclopaedia". Second depo-edition. Journal "Experimental and Clinical Medicine". N: 28. 2006. Depositor under the general editorship of Professor Teimuraz Chigogidze.
38. D'Aurizio, F., Villalta, D., Metus, P., Doretto, P., & Tozzoli, R. (2015). Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases?. *Autoimmunity reviews*, 14(5), 363-369.
39. Davis, J. R., Dackiw, A. P., Holt, S. A., Nwariaku, F. E., & Oltmann, S. C. (2019). Rapid Relief: Thyroidectomy is a Quicker Cure than Radioactive Iodine Ablation (RAI) in Patients with Hyperthyroidism. *World Journal of Surgery*, 43, 812-817.
40. DeGroot LJ: Diagnosis and Treatment of Graves' Disease. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, *et al.*, editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA);2000. [[Google Scholar](#)]
41. Del Ghianda, S., Tonacchera, M., & Vitti, P. (2014). Thyroid and menopause. *Climacteric*, 17(3), 225-234.
42. De Remigis, P., Vianale, L., De Remingis, A., &



Napolitano, G. (2013). Vitamin D and autoimmune thyroid disease (at): Preliminary results. *Thyroid*, 23, A81-A82.

43. Djurovic, J., Stojkovic, O., Ozdemir, O., Silan, F., Akurut, C., Todorovic, J., ... & Stamenkovic, G. (2015). Association between FokI, ApaI and TaqI RFLP polymorphisms in VDR gene and Hashimoto's thyroiditis: preliminary data from female patients in Serbia. *International Journal of Immunogenetics*, 42(3), 190-194.

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

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

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

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

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

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

50. Ginsberg, J. (2003). Diagnosis and management of Graves' disease. *Cmaj*, 168(5), 575-585.
51. Giovannucci, E., Liu, Y., Rimm, E. B., Hollis, B. W., Fuchs, C. S., Stampfer, M. J., & Willett, W. C. (2006). Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(7), 451-459.
52. Goodman, N. F., Cobin, R. H., Ginzburg, S. B., Katz, I. A., Woode, D. E., Camacho, P. M., ... & Petak, S. M. (2011). American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause. *Endocrine Practice*, 17, 1-25.
53. Guleryuz, B., Akin, F., Tunc Ata, M., Mergen Dalyanoglu, M., & Turgut, S. (2016). Vitamin-D receptor (VDR) gene polymorphisms (TaqI, FokI) in Turkish patients with Hashimoto's thyroiditis: relationship to the levels of Vit-D and cytokines. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*, 16(2), 131-139.
54. Hama, T., Norizoe, C., Suga, H., Mimura, T., Kato, T., Moriyama, H., & Urashima, M. (2011). Prognostic significance of vitamin D receptor polymorphisms in head and neck squamous cell carcinoma. *PLoS One*, 6(12), e29634.
55. Hanna, H. W. Z., Rizzo, C., Halim, R. M. A., El Haddad, H. E., Salam, R., & Abou-Youssef, H. E. S. (2021). Vitamin D status in Hashimoto's thyroiditis and its association with vitamin D receptor genetic variants. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 212, 105922.
56. Hansen, P. S., Brix, T. H., Iachine, I., Kyvik, K. O., & Hegedüs, L. (2006). The relative importance of genetic and environmental effects for the early stages of thyroid autoimmunity: a

study of healthy Danish twins. *European journal of endocrinology*, 154(1), 29-38.

57. Harpsøe, M. C., Basit, S., Andersson, M., Nielsen, N. M., Frisch, M., Wohlfahrt, J., ... & Jess, T. (2014). Body mass index and risk of autoimmune diseases: a study within the Danish National Birth Cohort. *International journal of epidemiology*, 43(3), 843-855.

58. Häusler, D., & Weber, M. S. (2019). Vitamin D supplementation in central nervous system demyelinating disease—enough is enough. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(1), 218.

59. Haussler, M. R., Haussler, C. A., Jurutka, P. W., Thompson, P. D., Hsieh, J. C., Remus, L. S., ... & Whitfield, G. K. (1997). The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and disease states. *Journal of Endocrinology*, 154(3\_Suppl), S57-S73.

60. Heuer, H. (2007). The importance of thyroid hormone transporters for brain development and function. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 21(2), 265-276.

61. Holick, M. F. (2011). Vitamin D: a d-lightful solution for health. *Journal of Investigative Medicine*, 59(6), 872-880.

62. Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency. *New England journal of medicine*, 357(3), 266-281.

63. Hollick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:10805-68.

64. Hooper M. Thyroid. In: Iain MCA, Leadingham CM (eds). *Jamieson and Kay's text book of surgical Physiology* 4 th edition, London; Churchill Livingstone, 1988, p. 95-107

65. Huber, A., Menconi, F., Corathers, S., Jacobson, E. M., & Tomer, Y. (2008). Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and

autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms. *Endocrine reviews*, 29(6), 697-725.

66. Hu, X., Chen, Y., Shen, Y., Tian, R., Sheng, Y., & Que, H. (2022). Global prevalence and epidemiological trends of Hashimoto's thyroiditis in adults: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Public Health*, 3858.

67. Hyppönen, E., Läärä, E., Reunanen, A., Järvelin, M. R., & Virtanen, S. M. (2001). Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *The Lancet*, 358(9292), 1500-1503.

68. Iddah, M. A., Macharia, B. N., Ng'wena, A. G., Keter, A., & Ofulla, A. V. O. (2013). Thyroid hormones and hematological indices levels in thyroid disorders patients at Moi teaching and referral hospital, Western Kenya. *International Scholarly Research Notices*, 2013.

69. Iddah, M. A., & Macharia, B. N. (2013). Autoimmune thyroid disorders. *International Scholarly Research Notices*, 2013.

70. Inoue, N., Watanabe, M., Ishido, N., Katsumata, Y., Kagawa, T., Hidaka, Y., & Iwatani, Y. (2014). The functional polymorphisms of VDR, GC and CYP2R1 are involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Clinical & Experimental Immunology*, 178(2), 262-269.

71. Ito, C., Watanabe, M., Okuda, N., Watanabe, C., & Iwatani, Y. (2006). Association between the severity of Hashimoto's disease and the functional+ 874A/T polymorphism in the interferon- $\gamma$  gene. *Endocrine journal*, 53(4), 473-478.

72. Javierre, B. M., Hernando, H., & Ballestar, E. (2011). Environmental triggers and epigenetic deregulation in autoimmune disease. *Discovery medicine*, 12(67), 535-545.

73. Jørgensen, K. T., Pedersen, B. V., Nielsen, N. M., Jacobsen, S., & Frisch, M. (2012). Childbirths and risk of female

predominant and other autoimmune diseases in a population-based Danish cohort. *Journal of autoimmunity*, 38(2-3), J81-J87.

74. Joshi, S., Pantalena, L. C., Liu, X. K., Gaffen, S. L., Liu, H., Rohowsky-Kochan, C., ... & Youssef, S. (2011). 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin-17A. *Molecular and cellular biology*, 31(17), 3653-3669.

75. Jurutka, P. W., Remus, L. S., Whitfield, G. K., Thompson, P. D., Hsieh, J. C., Zitzer, H., ... & Haussler, M. R. (2000). The polymorphic N terminus in human vitamin D receptor isoforms influences transcriptional activity by modulating interaction with transcription factor IIB. *Molecular endocrinology*, 14(3), 401-420.

76. Jurutka, P. W., Whitfield, G. K., Hsieh, J. C., Thompson, P. D., Haussler, C. A., & Haussler, M. R. (2001). Molecular nature of the vitamin D receptor and its role in regulation of gene expression. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 2, 203-216.

77. Kamyshna, I. I., Pavlovyh, L. B., Malyk, I. V., & Kamyshnyi, A. M. (2021). 25-OH Vitamin D blood serum linkage with VDR gene polymorphism (rs2228570) in thyroid pathology patients in the West-Ukrainian population. *Journal of Medicine and Life*, 14(4), 549.

78. Kanan, R. M., Varanasi, S. S., Francis, R. M., Parker, L., & Datta, H. K. (2000). Vitamin D receptor gene start codon polymorphism (FokI) and bone mineral density in healthy male subjects. *Clinical endocrinology*, 53(1), 93-98.

79. Karanikas, G., Schuetz, M., Wahl, K., Paul, M., Kontur, S., Pietschmann, P., ... & Willheim, M. (2005). Relation of anti-TPO autoantibody titre and T-lymphocyte cytokine production patterns in Hashimoto's thyroiditis. *Clinical Endocrinology*, 63(2), 191-196.

80. Khakisahneh, S., Zhang, X. Y., Nouri, Z., Hao, S. Y., Chi, Q. S., & Wang, D. H. (2019). Thyroid hormones mediate metabolic rate and oxidative, anti-oxidative balance at different temperatures in Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 216, 101-109.

81. Khammissa, R. A. G., Fourie, J., Motswaledi, M. H., Ballyram, R., Lemmer, J., & Feller, L. (2018). The biological activities of vitamin D and its receptor in relation to calcium and bone homeostasis, cancer, immune and cardiovascular systems, skin biology, and oral health. *BioMed research international*, 2018.

82. Kim, D. (2017). The role of vitamin D in thyroid diseases. *International journal of molecular sciences*, 18(9), 1949.

83. Kohno, Y., Yamaguchi, F., Saito, K., Niimi, H., Nishikawa, T., & Hosoya, T. (1991). Anti-thyroid peroxidase antibodies in sera from healthy subjects and from patients with chronic thyroiditis: differences in the ability to inhibit thyroid peroxidase activities. *Clinical & Experimental Immunology*, 85(3), 459-463.

84. Kostic, I., & Curcio, F. (2012). Causes of hypothyroidism. *Hypothyroidism-Influences and Treatments*.

85. Krassas, G. E., Poppe, K., & Glinoer, D. (2010). Thyroid function and human reproductive health. *Endocrine reviews*, 31(5), 702-755.

86. Krassas, G. E. (2000). Thyroid disease and female reproduction. *Fertility and sterility*, 74(6), 1063-1070.

87. Kulie, T., Groff, A., Redmer, J., Hounshell, J., & Schrager, S. (2009). Vitamin D: an evidence-based review. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, 22(6), 698-706.

88. Laurberg, P., Wallin, G., Tallstedt, L., Abraham-Nordling, M., Lundell, G., & Tørring, O. (2008). TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs,

surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *European Journal of Endocrinology*, 158(1), 69-75.

89. Lerner, A., Jeremias, P., & Matthias, T. (2015). The world incidence and prevalence of autoimmune diseases is increasing. *Int J Celiac Dis*, 3(4), 151-5.

90. Li, D., Cai, W., Gu, R., Zhang, Y., Zhang, H., Tang, K., ... & Huang, B. (2013). Th17 cell plays a role in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis in patients. *Clinical immunology*, 149(3), 411-420.

91. Lin, W. Y., Wan, L., Tsai, C. H., Chen, R. H., Lee, C. C., & Tsai, F. J. (2006). Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with risk of Hashimoto's thyroiditis in Chinese patients in Taiwan. *Journal of clinical laboratory analysis*, 20(3), 109-112.

92. Maciejewski, A., Kowalczyk, M. J., Herman, W., Czyżyk, A., Kowalska, M., Żaba, R., & Łącka, K. (2019). Vitamin D receptor gene polymorphisms and autoimmune thyroiditis: are they associated with disease occurrence and its features?. *BioMed Research International*, 2019.

93. Mahon, B. D., Wittke, A., Weaver, V., & Cantorna, M. T. (2003). The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *Journal of cellular biochemistry*, 89(5), 922-932.

94. Majid, W. J., Algenabi, A. H. A., & Alwadees, A. A. (2020). Vitamin-D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms (FokI and TaqI) in Patients with Hashimoto's Thyroiditis of Iraqi Population. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*, 7(2), 64-68.

95. Makariou, S., Liberopoulos, E. N., Elisaf, M., & Challa, A. (2011). Novel roles of vitamin D in disease: what is new in 2011?. *European journal of internal medicine*, 22(4), 355-362.

96. Mallya, M., & Ogilvy-Stuart, A. L. (2018). Thyrotropic hormones. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 32(1), 17-25.
97. Mansournia, N., Mansournia, M. A., Saedi, S., & Dehghan, J. (2014). The association between serum 25OHD levels and hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *Journal of endocrinological investigation*, 37, 473-476.
98. Maradonna, F., & Carnevali, O. (2018). Lipid metabolism alteration by endocrine disruptors in animal models: an overview. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 654.
99. Marcocci, C., & Chiovato, L. (2000). Thyroid-directed antibodies. *The Thyroid*, 8, 414-31.
100. Mariotti, S., Caturegli, P., Piccolo, P., Barbesino, G., & Pinchera, A. (1990). Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 71(3), 661-669.
101. Mathiisen, T. M., Lehre, K. P., Danbolt, N. C., & Ottersen, O. P. (2010). The perivascular astroglial sheath provides a complete covering of the brain microvessels: an electron microscopic 3D reconstruction. *Glia*, 58(9), 1094-1103.
102. Mazokopakis, E. E., Papadomanolaki, M. G., Tsekouras, K. C., Evangelopoulos, A. D., Kotsiris, D. A., & Tzortzinis, A. A. (2015). Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis. *Hell J Nucl Med*, 18(3), 222-7.
103. McLachlan, S. M., & Rapoport, B. (1992). The molecular biology of thyroid peroxidase: cloning, expression and role as autoantigen in autoimmune thyroid disease. *Endocrine reviews*, 13(2), 192-206.
104. Meng, S., He, S. T., Jiang, W. J., Xiao, L., Li, D. F., Xu, J., ... & Zhang, J. A. (2015, December). Genetic susceptibility to



autoimmune thyroid diseases in a Chinese Han population: Role of vitamin D receptor gene polymorphisms. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 76, No. 6, pp. 684-689). Elsevier Masson.

105. Mensah, G. A., Wei, G. S., Sorlie, P. D., Fine, L. J., Rosenberg, Y., Kaufmann, P. G., ... & Gordon, D. (2017). Decline in cardiovascular mortality: possible causes and implications. *Circulation research*, 120(2), 366-380.

106. Metro, D., Cernaro, V., Papa, M., & Benvenga, S. (2018). Marked improvement of thyroid function and autoimmunity by *Aloe barbadensis miller* juice in patients with subclinical hypothyroidism. *Journal of clinical & translational endocrinology*, 11, 18-25.

107. Mikoś, H., Mikoś, M., Obara-Moszyńska, M., & Niedziela, M. (2014). The role of the immune system and cytokines involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease (AITD). *Endokrynologia Polska*, 65(2), 150-155.

108. Mikulska, A. A., Karaźniewicz-Łada, M., Filipowicz, D., Ruchała, M., & Główska, F. K. (2022). Metabolic Characteristics of Hashimoto's Thyroiditis Patients and the Role of Microelements and Diet in the Disease Management—An Overview. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(12), 6580.

109. Miyamoto, K. I., Kesterson, R. A., Yamamoto, H., Taketani, Y., Nishiwaki, E., Tatsumi, S., ... & Pike, J. W. (1997). Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter. *Molecular endocrinology*, 11(8), 1165-1179.

110. Mughal, B. B., Fini, J. B., & Demeneix, B. A. (2018). Thyroid-disrupting chemicals and brain development: an update. *Endocrine connections*, 7(4), R160.

111. Muller, A. F., Drexhage, H. A., & Berghout, A. (2001). Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of

childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocrine reviews*, 22(5), 605-630.

112. Muscogiuri, G., Mitri, J., Mathieu, C., Badenhoop, K., Tamer, G., Orio, F., ... & Pittas, A. (2014). Mechanisms in endocrinology: vitamin D as a potential contributor in endocrine health and disease. *European journal of endocrinology*, 171(3), R101-R110.

113. Muscogiuri, G., Tirabassi, G., Bizzaro, G., Orio, F., Paschou, S. A., Vryonidou, A., ... & Colao, A. (2015). Vitamin D and thyroid disease: to D or not to D?. *European journal of clinical nutrition*, 69(3), 291-296.

114. Nair, R., & Maseeh, A. (2012). Vitamin D: The “sunshine” vitamin. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 3(2), 118-126.

115. Nakashidze I, Ahmad S. Genetic predisposition for pancreatic cancer. In *Therapeutic Approach for Pancreatic Cancer 2019* Jan 1 (pp. 153-169). Academic Press.

116. Nakashidze, I., Diasamidze, A., Baratashvili, D., Nagervadze, M., Alibegashvili, M., Ramishvili, L., ... & Kotrikadze, N. (2014). Alteration of sex and non-sex hormones and distribution features of blood ABO system groups among the women with uterine body tumors. *Journal of Cancer Therapy*, 2014.

117. Nakashidze I, Dariya B, Peshkova T, Beridze S. The Genetic Polymorphisms in Colon Cancer. *Critical Reviews™ in Oncogenesis*. 2020;25(4).

118. Nakashidze I, Petrović N, Kedelidze N, Dariya B. Clinical Significance of Genetic Variants in Colon Cancer. In *Colon Cancer Diagnosis and Therapy Vol. 3 2022* (pp. 69-91). Springer, Cham

119. Nakashima, A., Yokoyama, K., Yokoo, T., & Urashima, M. (2016). Role of vitamin D in diabetes mellitus and chronic kidney disease. *World journal of diabetes*, 7(5), 89.

120. Nielsen, C. H., & Bendtzen, K. (2012). Immunoregulation by naturally occurring and disease-associated autoantibodies: binding to cytokines and their role in regulation of T-cell responses. *Naturally Occurring Antibodies (NABs)*, 116-132

121. Nielsen, C. H., Brix, T. H., Gardas, A., Banga, J. P., & Hegedüs, L. (2008). Epitope recognition patterns of thyroid peroxidase autoantibodies in healthy individuals and patients with Hashimoto's thyroiditis. *Clinical endocrinology*, 69(4), 664-668.

122. Nordio, M., & Basciani, S. (2017). Myo-inositol plus selenium supplementation restores euthyroid state in Hashimoto's patients with subclinical hypothyroidism. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 21(Suppl 2), 51-9.

123. Norman, P. E., & Powell, J. T. (2014). Vitamin D and cardiovascular disease. *Circulation research*, 114(2), 379-393.

124. Núñez, A., Bedregal, P., Becerra, C., & Grob, F. (2017). Alteraciones del neurodesarrollo en pacientes con hipotiroidismo congénito: Recomendaciones para el seguimiento. *Revista médica de Chile*, 145(12), 1579-1587.

125. Palacios, C., & Gonzalez, L. (2014). Is vitamin D deficiency a major global public health problem?. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 144, 138-145.

126. Palmer, M. T., Lee, Y. K., Maynard, C. L., Oliver, J. R., Bikle, D. D., Jetten, A. M., & Weaver, C. T. (2011). Lineage-specific effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 on the development of effector CD4 T cells. *Journal of Biological Chemistry*, 286(2), 997-1004.

127. Pearce, E. N. (2012). Thyroid hormone and obesity. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 19(5), 408-413.

128. Pedersen, I. B., Knudsen, N., Carlé, A., Vejbjerg, P., Jørgensen, T., Perrild, H., ... & Laurberg, P. (2011). A cautious iodization

programme bringing iodine intake to a low recommended level is associated with an increase in the prevalence of thyroid autoantibodies in the population. *Clinical endocrinology*, 75(1), 120-126.

129. Peng, D., Xu, B., Wang, Y., Guo, H., & Jiang, Y. (2013). A high frequency of circulating Th22 and Th17 cells in patients with new onset Graves' disease. *PloS one*, 8(7), e68446.

130. Pichler, J., Gerstmayr, M., Szépfalusi, Z., Urbanek, R., Peterlik, M., & Willheim, M. (2002).  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  inhibits not only Th1 but also Th2 differentiation in human cord blood T cells. *Pediatric research*, 52(1), 12-18.

131. Plum, L. A., & DeLuca, H. F. (2010). Vitamin D, disease and therapeutic opportunities. *Nature reviews Drug discovery*, 9(12), 941-955.

132. Poppe, K., & Velkeniers, B. (2003, February). Thyroid disorders in infertile women. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 64, No. 1, pp. 45-50).

133. Porter RS. Kaplan JL. Homer BP - *Encyclopaedia of Health for All Generations*. 2017

134. Prietl, B., Treiber, G., Pieber, T. R., & Amrein, K. (2013). Vitamin D and immune function. *Nutrients*, 5(7), 2502-2521.

135. Qin, Q., Liu, P., Liu, L., Wang, R., Yan, N., Yang, J., ... & Zhang, J. A. (2012). The increased but non-predominant expression of Th17-and Th1-specific cytokines in Hashimoto's thyroiditis but not in Graves' disease. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 45, 1202-1208.

136. Ramos-Lopez, E., Kurylowicz, A., Bednarczuk, T., Paunkovic, J., Seidl, C., & Badenhoop, K. (2005). Vitamin D receptor polymorphisms are associated with Graves' disease in German and Polish but not in Serbian patients. *Thyroid*, 15(10), 1125-1130.

137. Rashad, N. M., Moafy, H., Saleh, H. S., Amin, A. I., & Gomaa, A. F. (2018). Anti-Müllerian hormone: predictor of premature ovarian insufficiency in Egyptian women with autoimmune thyroiditis. *Middle East Fertility Society Journal*, 23(4), 286-291.
138. Rayman, M. P. (2019). Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. *Proceedings of the Nutrition Society*, 78(1), 34-44.
139. Razvi, S., Bhana, S., & Mrabeti, S. (2019). Challenges in interpreting thyroid stimulating hormone results in the diagnosis of thyroid dysfunction. *Journal of thyroid research*, 2019.
140. Rigby, W. F., Stacy, T., & Fanger, M. W. (1984). Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol). *The Journal of clinical investigation*, 74(4), 1451-1455.
141. Rojas-Villarraga, A., Amaya-Amaya, J., Rodriguez-Rodriguez, A., Mantilla, R. D., & Anaya, J. M. (2012). Introducing polyautoimmunity: secondary autoimmune diseases no longer exist. *Autoimmune diseases*, 2012.
142. Roos, A., Links, T. P., Gans, R. O., Wolffenbuttel, B. H., & Bakker, S. J. (2010). Thyroid peroxidase antibodies, levels of thyroid stimulating hormone and development of hypothyroidism in euthyroid subjects. *European Journal of Internal Medicine*, 21(6), 555-559.
143. Rose, N. R. (2007). Prediction and prevention of autoimmune disease: a personal perspective. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1109(1), 117-128.
144. Rosen, M. D., & Privalsky, M. L. (2009). Thyroid hormone receptor mutations found in renal clear cell carcinomas alter corepressor release and reveal helix 12 as key determinant of corepressor specificity. *Molecular Endocrinology*, 23(8), 1183-1192.
145. Rothacker, K. M., Brown, S. J., Hadlow, N. C., Wardrop, R., & Walsh, J. P. (2016). Reconciling the log-linear and non-

log-linear nature of the TSH-free T4 relationship: intra-individual analysis of a large population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(3), 1151-1158.

146. Saijo, T., Ito, M., Takeda, E., Huq, A. H., Naito, E., Yokota, I., ... & Kuroda, Y. (1991). A unique mutation in the vitamin D receptor gene in three Japanese patients with vitamin D-dependent rickets type II: utility of single-strand conformation polymorphism analysis for heterozygous carrier detection. *American journal of human genetics*, 49(3), 668.

147. Saran, S., Gupta, B. S., Philip, R., Singh, K. S., Bende, S. A., Agroiya, P., & Agrawal, P. (2016). Effect of hypothyroidism on female reproductive hormones. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 20(1), 108.

148. Shapira, Y., Agmon-Levin, N., & Shoenfeld, Y. (2010). *Mycobacterium tuberculosis*, autoimmunity, and vitamin D. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 38, 169-177.

149. Singh, S., & Sandhu, S. (2019). Thyroid disease and pregnancy.

150. Siriwardhane, T., Krishna, K., Ranganathan, V., Jayaraman, V., Wang, T., Bei, K., ... & Krishnamurthy, H. (2019). Significance of anti-TPO as an early predictive marker in thyroid disease. *Autoimmune diseases*, 2019.

151. Smith, J., & Brown, R. S. (2007). Persistence of thyrotropin (TSH) receptor antibodies in children and adolescents with Graves' disease treated using antithyroid medication. *Thyroid*, 17(11), 1103-1107.

152. Schmidt, M., Voell, M., Rahlff, I., Dietlein, M., Kobe, C., Faust, M., & Schicha, H. (2008). Long-term follow-up of antithyroid peroxidase antibodies in patients with chronic autoimmune thyroiditis

(Hashimoto's thyroiditis) treated with levothyroxine. *Thyroid*, 18(7), 755-760.

153. Smith, T. J., & Hegedüs, L. (2016). Graves' disease. *New England Journal of Medicine*, 375(16), 1552-1565.

154. Song, R. H., Wang, B., Yao, Q. M., Li, Q., Jia, X., & Zhang, J. A. (2019). The impact of obesity on thyroid autoimmunity and dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in immunology*, 10, 2349.

155. Sorisky, A. (2016). Subclinical Hypothyroidism—What is Responsible for its Association with Cardiovascular Disease?. *European Endocrinology*, 12(2), 96.

156. Štefanić, M., Papić, S., Suver, M., Glavaš-Obrovac, L., & Karner, I. (2008). Association of vitamin D receptor gene 3'-variants with Hashimoto's thyroiditis in the Croatian population. *International Journal of Immunogenetics*, 35(2), 125-131.

157. Szpirer, J., Szpirer, C., Riviere, M., Levan, G., Marynen, P., Cassiman, J. J., ... & DeLuca, H. F. (1991). The Sp1 transcription factor gene (SP1) and the 1, 25-dihydroxyvitamin D3 receptor gene (VDR) are colocalized on human chromosome arm 12q and rat chromosome 7. *Genomics*, 11(1), 168-173.

158. Talaei, A., Ghorbani, F., & Asemi, Z. (2018). The effects of Vitamin D supplementation on thyroid function in hypothyroid patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 22(5), 584.

159. Tang, H., Li, D., Li, Y., Zhang, X., Song, Y., & Li, X. (2018). Effects of vitamin D supplementation on glucose and insulin homeostasis and incident diabetes among nondiabetic adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International journal of endocrinology*, 2018.

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



Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Human reproduction update*, 18(4), 360-373.

169. Volpe, R. (1990). Immunology of human thyroid disease. *Autoimmune disease of the endocrine system*, 173-239).

170. Wang, J., Lv, S., Chen, G., Gao, C., He, J., Zhong, H., & Xu, Y. (2015). Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. *Nutrients*, 7(4), 2485-2498.

171. Wang, X., Cheng, W., Ma, Y., & Zhu, J. (2017). Vitamin D receptor gene FokI but not TaqI, ApaI, BsmI polymorphism is associated with Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. *Scientific reports*, 7(1), 1-11.

172. Weetman, A., & DeGroot, L. J. (2000). Autoimmunity to the Thyroid Gland.[Updated 2016 Jan 14]. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText. com, Inc.

173. Whitfield, G. K., Remus, L. S., Jurutka, P. W., Zitzer, H., Oza, A. K., Dang, H. T., ... & Haussler, M. R. (2001). Functionally relevant polymorphisms in the human nuclear vitamin D receptor gene. *Molecular and cellular endocrinology*, 177(1-2), 145-159.

174. Williams, G. R. (2018). BassettJHD. Thyroid diseases and bone health. *J Endocrinol Invest*, 41(1), 99-109.

175. Xie, L. D., Gao, Y., Li, M. R., Lu, G. Z., & Guo, X. H. (2008). Distribution of immunoglobulin G subclasses of anti-thyroid peroxidase antibody in sera from patients with Hashimoto's thyroiditis with different thyroid functional status. *Clinical & Experimental Immunology*, 154(2), 172-176.

176. Xia, S. L., Lin, X. X., Guo, M. D., Zhang, D. G., Zheng, S. Z., Jiang, L. J., ... & Jiang, Y. (2016). Association of vitamin D receptor gene polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin D levels with

Crohn's disease in Chinese patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 31(4), 795-801.

177. Yazici, D., Yavuz, D., Tarcin, O., Sancak, S., Deyneli, O., & Akalin, S. (2013). Vitamin D receptor gene Apal, TaqI, FokI and BsmI polymorphisms in a group of Turkish patients with Hashimoto's thyroiditis. *Minerva Endocrinologica*, 38, 195-201.

178. Yoo, W. S., & Chung, H. K. (2016). Recent advances in autoimmune thyroid diseases. *Endocrinology and Metabolism*, 31(3), 379-385.

179. Yu, F., Wang, C., Wang, L., Jiang, H., Ba, Y., Cui, L., ... & Li, W. (2017). Study and evaluation the impact of vitamin D receptor variants on the risk of type 2 diabetes mellitus in Han Chinese: 中国汉族人群中维生素 D 受体基因多态性与 2 型糖尿病的关系分析和评价. *Journal of diabetes*, 9(3), 275-284.

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

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

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

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