

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

მანანა ურჯუმელაშვილი

ჰიპერჰომოცისტეინემიისა და MTHFR გენების პოლიმორფიზმის როლი
პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის პათოგენეზში

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად
წარმოდგენილი

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: პროფ. ჯენარო ქრისტესაშვილი
სამეცნიერო თანახელმძღვანელი: ასისტენტ პროფ. ელენე ასანიძე

2023

თბილისი, საქართველო

აბსტრაქტი

აქტუალობა: პსს-ს პათოგენეზში მოიაზრებდნენ ჰიპერინსულინემიას და ჰიპერანდროგენემიას, თუმცა ბოლო წლებში გაჩნდა მოსაზრებები იმის შესახებ, რომ პსს-ს პათოგენეზში შესალოა მნიშვნელოვან როლს ასრულებდეს ჰიპერჰომოცისტეინემია (ჰჰც) და ამდენად, ჰჰც შეიძლება იყოს განხილული, როგორც პსს-ის ერთ-ერთი ახლადგამოვლენილი მახასიათებელი. თუმცა ლიტერატურული მონაცემებით არ არის მიღებული სარწმუნო მტკიცებულებები, მონაცემები ურთიერთსაწინააღმდეგოა. ჩატარებული კვლევებით ჰიპერჰომოცისტეინემიის მქონე პაციენტებში პსს-ით ვლინდება MTHFR გენების პოლიმორფიზმი, თუმცა კვლევები ჩატარებულია მცირე ჯგუფებში და მიღებული მონაცემები არაერთგვაროვანია. არ არის განხილული MTHFR გენები მუტაციების სახეების მიხედვით. MTHFR გენების პოლიმორფიზმი ხასიათდება პოპულაციური განსხვავებებით. ამდენად MTHFR გენების მუტაციების გამოვლენას პსს-ის მქონე პაციენტებში ჰჰც-ს გენეზის განსაზღვრის მიზნით საქართველოში მეტად მნიშვნელოვანია.

მიზანი: ჰიპერჰომოცისტეინემიისა და MTHFR გენების პოლიმორფიზმის როლის დადგენა პსს-ის პათოგენეზში, ასოციაციების გამოვლენა ქალებში პსს-ით ჰომოცისტეინის მაჩვენებლებსა და პსს-ის სხვა ბიოქიმიურ, ჰორმონულ მარკერებსა და საკვრცხეების მორფოლოგიურ მახასიათებლებს, MTHFR გენების პოლიმორფიზმსა და ორსულობის გამოსავალს შორის.

მასალა და მეთოდები: საკვლევი ჯგუფი შეადგინა 95 პაციენტმა პსს-თ, საკონტროლო ჯგუფი - 84 პრაქტიკულად ჯანმრთელმა ქალმა ცოცხლადშობადობით. რეპროდუქციული ფუნქციის თავისებურებების მიხედვით საკვლევი ჯგუფი დაიყო 2 ჯგუფად: პსს ოგდ-თ (n=58), პსს ოგდ-ს გარეშე (უნაყოფობით და ცოცხლადშობადობით) – (n=37). გაანალიზებული იყო გამოყოფილი ჯგუფების მიხედვით ჰომოცისტეინის მაჩვენებლები და MTHFR გენების მუტაციები (MTHFR C677T-CT, MTHFR C677T-TT, MTHFR A1298C-AC, MTHFR A1298C-CC).

შედეგები: ჰომოცისტეინის საშუალო მაჩვენებელი (ჰც-11.04 $\mu\text{mol/l}$) და ჰჰც-ის სიხშირე (50,5%) სარწმუნოდ აღემატებოდა შესაბამის მაჩვენებლებს საკონტროლო ჯგუფში (შესაბამისად ჰც-7.75 $\mu\text{mol/l}$, $p<0.05$, ჰჰც-4,8%, $p<0,001$). პაციენტებში პსს-ით ოგდ-თ

და ოგდ-ს გარეშე ჰჰც (შესაბ. 67,2% და 27,3%) გამოვლინდა სარწმუნოდ მაღალი სიხშირით საკონტროლო ჯგუფთან (4,8%,) შედარებით ($p<0.05$) და სარწმუნოდ ასოცირებს როგორც ოგდ-სთან, ასევე ანოვულაციურ უნაყოფობასთან პაციენტებში ჰსს-ით ($p<0.001$). გამოვლინდა სარწმუნო ასოციაცია ჰჰც-სა და ინსულინრეზისტენტობას შორის პაციენტებში ჰსს-ით ($P<0,001$). პაციენტებში ჰსს-ით ჰომოცისტეინის მაჩვენებლებსა და ჰორმონულ და საკვერცხეების მორფოლოგიურ მახასიათებლებს შორის კორელაციების შესწავლისას გამოვლინდა, რომ პაციენტებში ჰსს-ით ჰომოცისტეინთან სარწმუნოდ დადებითად კორელირებს მხოლოდ სმი ($R=0.37$, $P<0.05$), ჰომა-ინდექსი ($R=0.695$, $P<0.001$), თავისუფალი ტესტოსტერონი ($R=0.373$, $P<0.001$), საერთო ტესტოსტერონი ($R=0.552$, $P<0.001$), ამჰ ($R=0.552$, $P<0.001$) და საკვერცხეების მოცულობა ($R=0.647$, $P<0.001$). ჩვენი კვლევის მონაცემებით ჰომოცისტეინის საშუალო მაჩვენებელი ინსულინრეზისტენტობის მქონე პაციენტებში ჰსს-ით და ოგდ-ით ($11.5\pm 2.24 \mu\text{mol/l}$) სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი იყო და სარწმუნოდ ხშირი (78,9%) ოგდ-ს გარეშე ჰსს-ის მქონე პაციენტებთან შედარებით ($7.55\pm 2.45 \mu\text{mol/l}$, 21,1%, $p<0.001$). ქალებში ჰსს-ით და ჰჰც-თ MTHFR C677T ჰომოზიგოტური მუტაციის, MTHFR C677T/MTHFR A1298C რთული ჰეტეროზიგოტის (45,8%) და MTHFR A1298C ჰომოზიგოტური მუტაციის (8,3%) სიხშირე სარწმუნოდ მაღალი იყო საკონტროლო ჯგუფის ქალებთან შედარებით (0%, $p<0,05$). საინტერესო აღმოჩნდა ასევე ის ფაქტი, რომ საკონტროლო ჯგუფის ქალებში ჰჰც-ით (0%) არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლინდა MTHFR გენების კლინიკურად მნიშვნელოვანი მუტაცია. ჰჰც-ს მქონე პაციენტებში ჰსს-ით MTHFR გენების მუტაციების სახეების მიხედვით რეპროდუქციული ფუნქციის სხვადასხვა დარღვევების გაანალიზებისას გამოვლინდა MTHFR C677T ჰომოზიგოტის და რთული ჰეტეროზიგოტის (MTHFR C677T-CT/MTHFR A1298C-AC) სარწმუნოდ მაღალი სიხშირე ჰსს-ს ჯგუფში ოგდ-ით (51,3%) ოგდ-ს გარეშე ჰსს-ს და საკონტროლო ჯგუფებთან შედარებით (შესაბამისად 22%, $P<0,05$, 0%, $P<0,001$). MTHFR A1298C ჰომოზიგოტური მუტაცია პაციენტებში ჰსს-თ ოგდ-ს გარეშე (22%) სარწმუნოდ ხშირი აღმოჩნდა ჰსს-ს მქონე პაციენტებთან ოგდ-ით (5,13%, $p<0.05$) და საკონტროლო ჯგუფის ქალებთან შედარებით (0%, $p<0.001$). MTHFR C677T-TT, MTHFR A1298C-CC და MTHFR C677T-CT/MTHFR A1298C-AC სარწმუნოდ ასოცირებს პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომთან ($p<0.05$). გამოვლინდა სარწმუნო ასოციაციები ოგდ-სა და

MTHFR C677T-TT და MTHFR C677T-CT/MTHFR A1298C-AC ($P < 0,05$) და არ გამოვლინდა MTHFR A1298C-CC-ს ასოციაციები ოგდ-სთან ($P > 0,05$). პაციენტებში პსს-თ ოგდ-ს გარეშე MTHFR გენების სახეების რეპროდუქციულ გამოსავალთან მათი ასოციაციების გაანალიზებისას სარწმუნო ასოციაცია აღმოჩნდა მხოლოდ MTHFR A1298C-CC-თან ($p < 0.05$).

დასკვნები: პაციენტებში პსს-ით ჰომოცისტეინის საშუალო მაჩვენებელი სარწმუნოდ მაღალია და ჰიპერჰომოცისტეინემია სარწმუნოდ ხშირია საკონტროლო ჯგუფის შესაბამის მაჩვენებლებთან შედარებით და ასოცირებს პსს-თან. ოგდ-ს მქონე ქალებში პსს-ით ჰიპერჰომოცისტეინემია და MTHFR C677T გენის მუტაციების ჰომოზიგოტური და ჰეტეროზიგოტური ფორმები და MTHFR C677T/MTHFR A1298C რთული ჰეტეროზიგოტა სარწმუნოდ ხშირია პსს-ს მქონე იმ ქალებთან შედარებით, რომელთაც ოგდ არ აღენიშნებათ, და MTHFR C677T გენის მუტაციის ჰომოზიგოტური ფორმა და MTHFR C677T/MTHFR A1298C-ს რთული ჰეტეროზიგოტა ასოცირებს ოგდ-თან ქალებში პსს-თ. პსს-ს მქონე ქალებში ინსულინრეზისტენტობით ჰიპერჰომოცისტეინემია დადებითად კორელირებს სმი-ს, ჰომა-ინდექსის, იმუნორეაქტიული ინსულინის მაჩვენებლებთან და სარწმუნოდ ასოცირებს ინსულინრეზისტენტობასთან. MTHFR A1298C-ს გენის ჰომოზიგოტური ფორმა ასოცირებს პსს-სთან ქალებში, რომელთაც არ აღენიშნებათ ოგდ და უვლინდებათ ანოვულაციური უნაყოფობა. ჰიპერჰომოცისტეინემია და MTHFR გენების პოლიმორფიზმი ასოცირებს პსს-სთან და მნიშვნელოვან როლს ასრულებს პსს-ს პათოგენეზში.

საკვანძო სიტყვები: პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომი, ჰიპერჰომოცისტეინემია, ინსულინრეზისტენტობა, MTHFR გენები, უნაყოფობა, ორსულობის დანაკარგები.

Abstract

Introduction: Hyperinsulinemia and hyperandrogenemia were considered in the pathogenesis of PSOS, however, in recent years, there have been opinions that hyperhomocysteinemia (Hcy) plays an important role in the pathogenesis of PCOS and thus, hyperhomocysteinemia (HHcy) can be considered as one of the newly discovered features of PCOS. Although no reliable evidence has been obtained from the literature, the data are contradictory. According to the studies conducted in patients with hyperhomocysteinemia with PCOS, polymorphism of MTHFR genes is revealed, although the studies were conducted in small groups and the obtained data are inconsistent. MTHFR genes are not discussed according to the types of mutations. MTHFR gene polymorphisms are characterized by population differences. Thus, detection of MTHFR gene mutations in patients with PCOS is very important in order to determine the genesis of HHcy in Georgia.

Objective: Determination of the role of hyperhomocysteinemia and MTHFR gene polymorphism in the pathogenesis of PCOS, detection of associations between homocysteine levels and other biochemical and hormonal markers of PCOS and morphological characteristics of ovaries, polymorphism of MTHFR genes and pregnancy outcome in women with PCOS.

Material and methods: the study group consisted of 95 patients with PCOS, the control group - 84 practically healthy women with live birth. According to the characteristics of the reproductive function, the research group was divided into 2 groups: PCOS with RPL (n=58), PCOS without RPL (with infertility and live birth) – (n=37). Homocysteine levels and MTHFR gene mutations (MTHFR C677T-CT, MTHFR C677T-TT, MTHFR A1298C-AC, MTHFR A1298C-CC) were analyzed according to the groups.

Results: the mean level of homocysteine (Hcy-11.04 $\mu\text{mol/l}$) and the frequency of HHcy (50.5%) were significantly higher than the corresponding value in the control group (resp. Hcy-7.75 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0.05$ 4.8%, $p < 0.001$). In PCOS patients with and without RPL, Hcy (resp. 67.2% and 27.3%) was detected at a significantly higher frequency compared to the control group (4.8%), ($p < 0.05$) and was significantly associated with both RPL and anovulatory infertility in patients with PCOS ($p < 0.001$). A significant association between Hcy and

insulin resistance in patients with PCOS was revealed ($P<0.001$). When studying the correlations between homocysteine levels and hormonal and ovarian morphological characteristics in patients with PCOS, significant correlation was revealed only with BMI ($R=0.37$, $P<0.05$), HOMA-IR ($R=0.695$, $P<0.001$), free testosterone ($R=0.373$, $P<0.001$), total testosterone ($R=0.552$, $P<0.001$), AMH ($R=0.552$, $P<0.001$) and ovarian volume ($R=0.647$, $P<0.001$). According to our research data, the average level of homocysteine in PCOS patients with insulin resistance and RPL (11.5 ± 2.24 $\mu\text{mol/l}$) was statistically significantly higher and frequent (78.9%) compared to PCOS patients without RPL. (7.55 ± 2.45 $\mu\text{mol/l}$, 21.1%, $p<0.001$). The frequency of MTHFR C677T homozygous and MTHFR C677T/ MTHFR A1298C compound heterozygous mutations (45.8%) and MTHFR A1298C homozygous mutation (8.3%) was significantly higher compared to women in the control group (0%, $p<0.05$). It was also interesting to note that no clinically significant mutation of MTHFR genes was detected in the women of the control group (0%) in any case. When analyzing various disorders of reproductive function according to the types of MTHFR gene mutations in patients with HHcy, revealed significantly higher frequency of MTHFR C677T homozygous and of compound heterozygous mutations (MTHFR C677T-CT/MTHFR A1298C-AC) in the PCOS group with RPL (51.3%) compared to PCOS without RPL and control groups (resp. 22%, $P<0.05$, 0%, $P<0.001$). MTHFR A1298C homozygous mutation in PCOS patients without RPL (22%) was significantly more frequent compared to PCOS patients with RPL (5.13%, $p<0.05$) and control group (0%, $p<0.001$). MTHFR C677T-TT, MTHFR A1298C-CC and MTHFR C677T-CT/MTHFR A1298C-AC were significantly associated with polycystic ovary syndrome ($p<0.05$). Significant associations between RPL and MTHFR C677T-TT, MTHFR C677T-CT/MTHFR A1298C-AC ($P<0.05$) and no associations of MTHFR A1298C-CC with RPL were detected ($P>0.05$). In PCOS patients without RPL, when analyzing the distribution of MTHFR gene types and their associations with reproductive outcome, a significance association was found only with MTHFR A1298C-CC ($p<0.05$)

Conclusions: In patients with PCOS the mean level of homocysteine is significantly higher and hyperhomocysteinemia is significantly more frequent compared to the corresponding rate in the control group and is associated with PCOS. Hyperhomocysteinemia and homozygous and heterozygous forms of MTHFR C677T gene mutations and MTHFR C677T/MTHFR

A1298C compound heterozygous mutations are significantly common and homozygous form of MTHFR C677T gene mutation and MTHFR C677T/MTHFR A1298C compound heterozygous mutation are associated with RPL in women with PCOS compared with PCOS patients without RPL. Hyperhomocysteinemia in PCOS patients with insulin resistance positively correlates with BMI, HOMA-index, free testosterone, total testosterone, AMH and ovarian volume and is associated with insulin resistance. A homozygous form of the MTHFR A1298C gene is associated with PCOS in women who do not have RPL and present with anovulatory infertility. Hyperhomocysteinemia and MTHFR gene polymorphisms are associated with PCOS and play an important role in the pathogenesis of PCOS.

Keywords: polycystic ovary syndrome, hyperhomocysteinemia, insulin resistance, MTHFR genes, infertility, pregnancy loss.

სარჩევი

| | |
|---|-----------|
| I. შესავალი..... | 1 |
| <i>კვლევითი თემის აქტუალობა</i> | <i>1</i> |
| <i>კვლევის ჰიპოთეზა</i> | <i>3</i> |
| <i>კვლევის მიზანი.....</i> | <i>3</i> |
| <i>კვლევის ამოცანები</i> | <i>4</i> |
| <i>ნაშრომის მეცნიერული სიახლე.....</i> | <i>5</i> |
| <i>პრაქტიკული ღირებულება</i> | <i>6</i> |
| <i>დასაცავად გამოტანილი დებულებები.....</i> | <i>7</i> |
| II. ლიტერატურის მიმოხილვა | 8 |
| ჰიპერჰომოცისტეინემია და პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომი..... | 12 |
| MTHFR გენების პოლიმორფიზმი და პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომი | 17 |
| ჰიპერჰომოცისტეინემია, ასოციაციები ინსულინრეზისტენტობასთან და პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის ბიოქიმიურ, ჰორმონულ მარკერებთან და საკვერცხეების მორფოლოგიურ მახასიათებლებთან..... | 22 |
| III. კვლევის მეთოდოლოგია | 29 |
| <i>კვლევის დიზაინი</i> | <i>29</i> |
| <i>კვლევის მეთოდოლოგია.....</i> | <i>31</i> |
| IV. კვლევის ეთიკის საკითხები..... | 39 |
| V. კვლევის შედეგები და მათი ანალიზი | 40 |
| <i>საკვლევი ჯგუფის პაციენტების ზოგადი დახასიათება.....</i> | <i>40</i> |
| <i>დისკუსია.....</i> | <i>69</i> |
| VI. დასკვნები | 79 |
| <i>პრაქტიკული რეკომენდაციები</i> | <i>81</i> |
| VII. გამოყენებული ლიტერატურა..... | 82 |
| VIII. გამოქვეყნებული ნაშრომების სია | 93 |
| IX. მოხსენებები ნაშრომის თემაზე | 94 |

ცხრილები და გრაფიკები

ცხრილები

| N | დასახელება | გვერდები |
|---------------|--|-----------|
| ცხრ.1 | MTHFR C677T და MTHFR A1298C პოლიმორფიზმების გავლენა MTHFR ენზიმის აქტივობაზე. | 18 |
| ცხრ.2 | საკვლევ ჯგუფში პაციენტების (n 95) განაწილება სხეულის მასის ინდექსის მიხედვით (%). | 40 |
| ცხრ.3 | საკვლევ ჯგუფში პაციენტთა განაწილება გაცხიმოვნების ტიპის მიხედვით (n 95) | 41 |
| ცხრ.4 | პაციენტების განაწილება დერმატოპათიების მიხედვით | 42 |
| ცხრ.5 | პსს-ს მქონე პაციენტთა განაწილება მენსტრუაციული ციკლის ხასიათის მიხედვით: | 43 |
| ცხრ.6 | პსს-ს მქონე პაციენტთა განაწილება ანტრალური ფოლიკულების რიცხვის, საკვერცხის მოცულობის და ანდროგენების მაჩვენებლების მიხედვით. | 45 |
| ცხრ.7 | ჰომოცისტეინის საშუალო მაჩვენებლები ქალებში პსს-ით | 45 |
| ცხრ.8 | ჰიპერჰომოცისტეინემიის სიხშირე ქალებში პსს-ით | 46 |
| ცხრ.9 | ჰიპერჰომოცისტეინემიის სიხშირე ქალებში პსს-ით რეპროდუქციული მახასიათებლების მიხედვით | 46 |
| ცხრ.10 | ასოციაცია ჰიპერჰომოცისტეინემიასა და რეპროდუქციულ გამოსავლებს შორის საკვლევ ჯგუფში | 47 |
| ცხრ.11 | ჰომოცისტეინისა და პსს-ს ჰორმონული და მორფოლოგიური მაჩვენებლების შედარებითი ანალიზი პსს-ს მქონე პაციენტებში ინსულინრეზისტენტობით და ინსულინრე-ზისტენტობის გარეშე | 50 |
| ცხრ.12 | ლოგისტიკური რეგრესიით შედეგები ცვლადებისთვის | 53 |
| ცხრ.13 | ჰომოცისტეინის მაჩვენებლების კორელაცია ჰორმონულ და საკვერცხის მორფოლოგიურ მახასიათებლებთან პაციენტებში პსს-ით და ოგდ. | 56 |
| ცხრ.14 | ასოციაცია ჰპ-სა და ინსულინრეზისტენტობას შორის პაციენტებში პსს-ით | 56 |
| ცხრ.15 | MTHFR გენების პოლიმორფიზმი ქალებში პსს-ით | 57 |
| ცხრ.16 | პაციენტების განაწილება პსს ოგდ -ით და ოგდ-ს გარეშე MTHFR გენების კლინიკურად მშნიშვნელოვანი მუტაციების მიხედვით | 58 |
| ცხრ.17 | MTHFR გენების მუტაციების სიხშირე სახეების მიხედვით პაციენტებში პსს-ით და ჰიპერჰომოცისტეინემიით | 59 |
| ცხრ.18 | პაციენტების განაწილება პსს-ით და ჰიპერჰომოცისტეინემიით MTHFR გენების მუტაციების სახეების მიხედვით რეპროდუქციული ფუნქციის სხვადასხვა დარღვევებით | 61 |
| ცხრ.19 | MTHFR გენების სახეების განაწილება და ასოციაციები პაციენტებში პსს-თ | 62 |
| ცხრ.20 | პაციენტების განაწილება პსს-ით და ჰომოცისტეინემიის მაჩვენებლების, MTHFR გენების მუტაციების სახეების სიხშირის მიხედვით რეპროდუქციული ფუნქციის სხვადასხვა დარღვევებით | 64 |
| ცხრ.21 | პაციენტებში პსს-თ MTHFR გენების მუტაციების სახეების განაწილება და ასოციაციები ოგდ-სთან | 65 |
| ცხრ.22 | პაციენტებში პსს-თ ოგდ-ს გარეშე MTHFR გენების სახეების განაწილება და ასოციაციები რეპროდუქციულ გამოსავალთან | 66 |
| ცხრ.23 | რეპროდუქციული გამოსავლები ქალებში პსს-ით, ოგდ-თ და ჰიპერჰომოცისტეინემიით ჰიპერჰომოცისტეინემიის კორექციის ფონზე | 67 |
| ცხრ.24 | რეპროდუქციული გამოსავლები ქალებში პსს-ით, ოგდ-ს გარეშე და ჰიპერჰომოცისტეინემიით ჰიპერჰომოცისტეინემიის კორექციის ფონზე | 68 |

დიაგრამები, ნახაზები და სურათები

| N | დასახელება | გვერდები |
|----------------|---|-----------|
| სურ.1 | ჰომოცისტინის მეტაბოლური გზა | 13 |
| სურ.2 | MTHFR C677T სიხშირე გეოგრაფიული არისა და ეთნიკური კუთვნილების მიხედვით | 19 |
| სურ.3 | ჰირსუტიზმის შეფასება ფერიმან და გალვეის მოდიფიცირებული შეფასების შკალით (mFG) | 33 |
| დიაგრ.1 | მენარხეს ასაკი საკვლევ და საკონტროლო ჯგუფებში | 42 |
| დიაგრ.2 | ჰსს-ს მქონე პაციენტთა განაწილება რეპროდუქციული რეპროდუქციული ფუნქციის მიხედვით | 44 |
| დიაგრ.3 | ჰიპერჰომოცისტინემიის სიხშირე ჰსს-ს მქონე პაციენტებში ინსულინრეზისტენტობით და ინსულინრეზისტენტობის გარეშე | 51 |
| დიაგრ.4 | შესწავლილი მაჩვენებლების რისკის ნამეტის თანაფარდობა (odd ratio) პაციენტებში ჰსს-ით ინსულინრეზისტენტობის გარეშე და ინსულინრეზისტენტობით. | 52 |
| დიაგრ.5 | ჰიპერჰომოცისტინემიის და ოგდ-ს მქონე ჰსს პაციენტების განაწილება ინსულინრეზისტენტობის სტატუსის მიხედვით | 54 |
| დიაგრ.6 | ჰიპერჰომოცისტინემიის და ოგდ-ს გარეშე პაციენტების ჰსს-ით განაწილება ინსულინრეზისტენტობის სტატუსის მიხედვით | 55 |
| დიაგრ.7 | ჰსს-ით და ოგდ-ით პაციენტების და საკონტროლო ჯგუფის ქალების პარამეტრების შედარებითი ანალიზი. | 55 |
| დიაგრ.8 | ასოციაცია ჰომოცისტინის დონესა და MTHFR C677T-TT და MTHFR C677T-CT/ MTHFR A1298C-AC გენოტიპებს შორის | 62 |

აბრევიატურების ჩამონათვალი

| | |
|--|--|
| პსს - პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომი | mFG– ჰირსუტული რიცხვი; |
| PCOS - პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომი | IRI - ინსულინი |
| მ/ც - მენსტრუაციული ციკლი; | HOMA-IR - ინსულინრეზისტენტობის ინდექსი |
| Ov/vol - საკვერცხეების მოცულობა | ჰომა - ინსულინრეზისტენტობის ინდექსი |
| AFC - ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობა | BMI - სხეულის მასის ინდექსი |
| აფრ- ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობა | სმი - სხეულის მასის ინდექსი |
| AFC - ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობა | 17 α OHP - 17 α ჰიდროქსიპროგესტერონი; |
| FSH - ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონი | DHEA-S - დეჰიდროეპიანდროსტერონ სულფატი; |
| LH - მალუთეინიზირებელი ჰორმონი | TSH - თირეოტროპული ჰორმონი; |
| E2 - ესტრადიოლი | FT4 - თავისუფალი თიროქსინი; |
| T - საერთო ტესტოსტერონი | Anti TPO - ანტისხეულები თირეოიდეუ- ლი პეროქსიდაზის მიმართ |
| FT - თავისუფალი ტესტოსტერონი | Anti TG - ანტისხეულები თირეოგლუბულინის მიმართ |
| SHBG - სექსჰორმონშემბოჭველი გლობულინი | ოგდ - ორსულობის განმეორებითი დანაკარგები |
| სჰშგ - სექსჰორმონშემბოჭველი გლობულინი | ჰც - ჰომოცისტეინი |
| FAI– თავისუფალი ანდროგენების ინდექსი; | Hcy - ჰომოცისტეინი |
| | ჰჰც - ჰიპერჰომოცისტეინემია |
| | HHcy - ჰიპერჰომოცისტეინემია |

I. შესავალი

კვლევითი თემის აქტუალობა

უშვილობა ცალკეული წყვილისთვის ინდივიდუალური პრობლემაა იმ ქვეყნებშიც კი, სადაც შობადობის მაღალი მაჩვენებელი აღინიშნება (Maya N et al. 2012) მაშინ, როდესაც საქართველოში შობადობის საგანგაშოდ შემცირებული მაჩვენებლის ფონზე უშვილობა განსაკუთრებულ სამედიცინო და სოციალურ მნიშვნელობას იძენს.

პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის (პსს) ხვედრითი წილი ქალის ენდოკრინული გენეზის უნაყოფობაში 5-15% შეადგენს (Dumont et al. 2015, Maharjan et al. 2018).

შვილოსნობის ფუნქციის განსახორციელებლად ორსულობის მიღწევა არ არის საკმარისი, გადამწყვეტია ამ ორსულობის შენარჩუნება, ვადამდე მიტანა და ცოცხლადშობადობა. ქალებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით ორსულობის თვითნებურად შეწყვეტის სიხშირე 25-73%-ის ფარგლებში მერყეობს (Carp 2015, Qin 2013).

მიუხედავად ჩატარებული მრავალრიცხოვანი კვლევებისა პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის ეტიოპათოგენეზი დღემდე ბოლომდე არ არის დაზუსტებული. ბოლო პერიოდამდე პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის პათოგენეზში მოიაზრებდნენ ჰიპერინსულინემიას და ჰიპერანდროგენემიას, თუმცა ბოლო წლებში გაჩნდა მოსაზრებები იმის შესახებ, რომ პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის პათოგენეზში შესაძლოა მნიშვნელოვან როლს ასრულებდეს ჰიპერჰომოცისტინემია (ჰჰც) და ამდენად, ჰიპერჰომოცისტინემია შეიძლება იყოს განხილული, როგორც პსს-ის ერთ-ერთი ახლადგამოვლენილი მახასიათებელი (Carp 2015, Qin et al 2013, Maharjan et al 2018).

ცნობილია, რომ ჰომოცისტინი და ინსულინი ახდენენ ურთიერთგავლენას ღვიძლში (Chiang et al 2009).

ჰიპერჰომოცისტინემია წარმოადგენს მნიშვნელოვან რისკ-ფაქტორს მრავალი დაავადებისა და გართულების განვითარებისა, მათ შორისაა თრომბოზების განვითარების ალბათობა დედისა და ნაყოფის სისხლის მიმოქცევის სისტემაში, რასაც შედეგად მოჰყვება ორსულობის არასასურველი გამოსავალი (Esraa et al 2016).

ბოლო ათწლეულის მანძილზე ჩატარდა კვლევები 33C-ის სიხშირის დადგენის მიზნით ქალებში 33C-ით (Meng et al 2016, Merviel et al 2017, Maharjan et al 2018). თუმცა მიღებული არაერთგვაროვანი შედეგები არ იძლევა საშუალებას დაზუსტდეს 33C-ის მნიშვნელობა პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის პათოგენეზში და, შესაბამისად, იზღუდება ჰომოცისტეინის მაჩვენებლებზე დაყრდნობით პაციენტების მენეჯმენტში რაიმე რეკომენდაციის შეტანა, რაც მიუთითებს ამ მიმართულებით შემდგომი სრულფასოვანი კვლევების ჩატარების აუცილებლობაზე.

დადგენილია 33C-ს კავშირი MTHFR გენების გარკვეულ მუტაციებთან. ენზიმი MTHFR-ს აქტივობის დაქვეითებისას ირღვევა ჰომოცისტეინის გარდაქმნის მეტაბოლური გზა და მისი შემცველობა სისხლის პლაზმაში იზრდება.

ექსპერიმენტული მონაცემებით 33C შეიძლება იყოს ჩართული ოოციტების მომწიფების, ოვულაციის პროცესში, გრანულოზას უჯრედების პროლიფერაციასა და დიფერენციაში და სტეროიდოგენეზის პროცესში. ზემოაღნიშნული მონაცემები მიანიშნებენ შესაძლო კორელაციაზე MTHFR-ის დეფიციტსა და 33C-ს შორის (Jain et al 2012).

დადგენილია MTHFR C677T ჰომოზიგოტური მუტაციის მნიშვნელობა ოვდ-ს პათოგენეზში 33C-ს მქონე პაციენტებში. თუმცა ლიტერატურაში არ არის მიქცეული ყურადღება რთული ჰეტეროზიგოტის (MTHFR C677T-CT/MTHFR A1298C-AC) მნიშვნელობაზე პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით, რომელსაც შესაძლოა ჰქონდეს ისეთივე კლინიკური მნიშვნელობა, როგორც MTHFR C677T ჰომოზიგოტურ მუტაციას.

MTHFR გენების პოლიმორფიზმი ხასიათდება პოპულაციური განსხვავებებით (Jain et al 2012, Karadeniz 2010). ამდენად MTHFR გენების მუტაციების გამოვლენას პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე პაციენტებში 33C-ს გენეზის განსაზღვრის მიზნით საქართველოში მეტად მნიშვნელოვანია.

იმის გათვალისწინებით, რომ პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის პათოგენეზში ჰიპერჰომოცისტეინემიის როლის დადგენის მიზნით ჩატარებული კვლევები მცირერიცხოვანია, მიღებული შედეგები კი არაერთგვაროვანი, ამასთან ამ კვლევების უმრავლესობაში არ არის გამოკვლეული 33C-ის გამომწვევი გენეტიკური მიზეზები,

მიზანშეწონილად უნდა ჩაითვალოს ამ მიმართულებით კვლევების გაგრძელება გენეტიკური ფაქტორებისა და პოპულაციური თავისებურებების გათვალისწინებით.

კვლევის ჰიპოთეზა

ჰიპერჰომოცისტეინემია და MTHFR გენების პოლიმორფიზმი ასოცირებს პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომთან. ინსულინრეზისტენტობის მქონე პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით, როგორც ანოვულაციური უნაყოფობით, ასევე ორსულობის დანაკარგებით ჰიპერჰომოცისტეინემია არის ხშირი ინსულინრეზისტენტობის გარეშე პსს-ს მქონე პაციენტებთან შედარებით. პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალებში MTHFR გენების მუტაციებიდან ოგდ-თან ასოცირებს MTHFR C677T ჰომოზიგოტა და რთული ჰეტეროზიგოტა (MTHFR C677T-CT/ MTHFR A1298C-AC). MTHFR A1298C-ს გენის ჰომოზიგოტური ფორმა ასოცირებს პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომთან ქალებში, რომელთაც არ აღენიშნებათ ოგდ და უვლინდებათ ანოვულაციური მენსტრუაციული ციკლი.

კვლევის მიზანი

ჰიპერჰომოცისტეინემიისა და MTHFR გენების პოლიმორფიზმის როლის დადგენა პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის პათოგენეზში, ასოციაციების გამოვლენა ქალებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით ჰომოცისტეინის მაჩვენებლებსა და პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის სხვა ბიოქიმიურ, ჰორმონულ მარკერებსა და საკვერცხეების მორფოლოგიურ მახასიათებლებს, MTHFR გენების პოლიმორფიზმსა და ორსულობის გამოსავალს შორის.

კვლევის ამოცანები

- ჰომოცისტეინის მაჩვენებლების შეფასება და ჰიპერჰომოცისტეინემიის სიხშირის დადგენა ქალებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით;
- ჰომოცისტეინის მაჩვენებლებსა და პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის ბიოქიმიურ, ჰორმონულ მარკერებსა და საკვერცხეების მორფოლოგიურ მახასიათებლებს შორის კორელაციების გამოვლენა ქალებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით;
- ჰიპერჰომოცისტეინემიის სიხშირის შედარებითი ანალიზი პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით ინსულინრეზისტენტობით და ინსულინრეზისტენტობის გარეშე;
- ჰიპერჰომოცისტეინემიის სიხშირის შედარებითი ანალიზი პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალებში, ოგდ-ით და ოგდ-ს გარეშე და ასოციაციების გამოვლენა რეპროდუქციულ გამოსავალთან;
- MTHFR C677T და MTHFR A1298C გენების მუტაციების სიხშირის და მათი ასოციაციების დადგენა პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომთან;
- MTHFR გენების სხვადასხვა მუტაციების სიხშირის შედარებითი ანალიზი პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალებს შორის და ოგდ-ით და ოგდ-ს გარეშე.

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე

- ✚ პირველად საქართველოს პოპულაციაში დადგენილი იქნა ქალებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით ჰიპერჰომოცისტეინემიის სარწმუნოდ მაღალი სიხშირე საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებლებთან შედარებით, რაც ასოცირებს MTHFR C677T და MTHFR A1298C გენების პოლიმორფიზმთან;
- ✚ პირველად საქართველოს პოპულაციაში გამოვლენილი იყო დადებითი კორელაცია ჰომოცისტეინის მაჩვენებლებსა და ინსულინრეზისტენტობას შორის ქალებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და ასოციაცია ჰიპერჰომოცისტეინემიასა და ინსულინრეზისტენტობას შორის;
- ✚ პირველად დადგენილი იქნა ჰიპერჰომოცისტეინემიისა და MTHFR გენების პოლიმორფიზმის და მათი ასოციაციების მნიშვნელოვანი როლი პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის პათოგენეზში;
- ✚ პირველად ქალებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და ოგდ-ით სარწმუნოდ მაღალი სიხშირით გამოვლინდა MTHFR C677T გენის მუტაციების ჰომოზიგოტური ფორმა და MTHFR C677T/MTHFR A1298C-ს რთული ჰეტეროზიგოტა პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე იმ ქალებთან შედარებით, რომელთაც ოგდ არ აღენიშნებათ, რაც მიუთითებს პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალებში ოგდ-ის პათოგენეზში აღნიშნული მუტაციების, განსაკუთრებით რთული ჰეტეროზიგოტის როლზე.
- ✚ პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალებში ოგდ-ს გარეშე სარწმუნოდ მაღალი სიხშირით გამოვლენილი MTHFR A1298C-ს გენის მუტაციის ჰომოზიგოტური ფორმა პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე იმ ქალებთან შედარებით, რომელთაც აღენიშნებათ ოგდ, და ასევე დადგენილი MTHFR A1298C-CC ჰომოზიგოტური მუტაციის ასოციაცია პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომთან ქალებში ანოვულაციური უნაყოფობით მიუთითებს აღნიშნული მუტაციის (MTHFR A1298C-CC) შესაძლო როლზე ანოვულაციის პათოგენეზში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალებში.

პრაქტიკული ღირებულება

- ქალებში პსს-ით დადგენილი კორელაციები ჰიპერჰომოცისტეინემიასა და პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის სხვა ბიოქიმიურ, ჰორმონულ და საკვერცხეების მორფოლოგიურ მახასიათებლებთან მიუთითებს პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის კომპლექსურ მკურნალობაში სხვა მეთოდებთან ერთად ჰიპერჰომოცისტეინემიის კორექციის მნიშვნელობაზე საკვერცხეების ფუნქციის გაუმჯობესებასა და ოვულაციური ფუნქციის აღდგენაში;
- ჰიპერჰომოცისტეინემიის და MTHFR გენების პოლიმორფიზმის მაღალი სიხშირე და ასოციაციები ქალებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და ოგდ-ით მიუთითებს პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მენეჯმენტში ჰიპერჰომოცისტეინემიის კორექციის აუცილებლობაზე რეპროდუქციული გამოსავლის გასაუმჯობესებლად;
- ჰიპერჰომოცისტეინემია განხილული უნდა იქნას პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის ახალ ბიოქიმიურ მარკერად და ჰომოცისტეინის დონის განსაზღვრა მიზანშეწონილია შეტანილი იქნას პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალების გამოკვლევის ნუსხაში.

დასაცავად გამოტანილი დებულებები

1. პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით ჰომოცისტეინის საშუალო მაჩვენებლები და ჰიპერჰომოცისტეინემიის სიხშირე სარწმუნოდ მაღალია საკონტროლო ჯგუფის შესაბამის მაჩვენებლებთან შედარებით;
2. პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და ინსულინრეზისტენტობით ჰიპერჰომოცისტეინემია სარწმუნოდ ხშირია ინსულინრეზისტენტობის გარეშე პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალებთან შედარებით და ასოცირებს ინსულინრეზისტენტობასთან;
3. პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალებში ინსულინრეზისტენტობით სმი-ს, ჰომა-ინდექსის, იმუნორეაქტიული ინსულინის საშუალო მაჩვენებლები სარწმუნოდ მაღალია ინსულინრეზისტენტობის გარეშე პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალებთან შედარებით და დადებითად კორელირებს ჰომოცისტეინის მაჩვენებლებთან;
4. ჰიპერჰომოცისტეინემია სარწმუნოდ ხშირია პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალებში ოგდ-ით პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე იმ ქალებთან შედარებით, რომელთაც არ აღენიშნებათ ოგდ;
5. ჰიპერჰომოცისტეინემია ასოცირებს MTHFR C677T გენის მუტაციის ჰომოზიგოტურ ფორმასთან და MTHFR C677T/MTHFR A1298C-ს რთულ ჰეტეროზიგოტასთან პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით;
6. ქალებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და ოგდ-ით სარწმუნოდ მაღალი სიხშირით გამოვლინდა MTHFR C677T მუტაციების ჰომოზიგოტური ფორმა და MTHFR C677T-CT/MTHFR A1298C-AC რთული ჰეტეროზიგოტა პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე იმ ქალებთან შედარებით, რომელთაც ოგდ არ აღენიშნებათ;
7. MTHFR A1298C-ს გენის ჰომოზიგოტური ფორმა ასოცირებს პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომთან ქალებში, რომელთაც არ აღენიშნებათ ოგდ და უვლინდებათ ანოვულაციური მენსტრუაციული ციკლი და ანოვულაციური უნაყოფობა.

II. ლიტერატურის მიმოხილვა

შვილის ყოლის უფლება ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესია ადამიანის უფლებათა შორის (40,86,87). თუმცა უნაყოფობის გამო ამ უფლებას ვერ იყენებს მსოფლიოს მოსახლეობის 50 მილიონამდე წყვილი (56). ჯანმო-ს 2010 წლის მონაცემებით ქალთა დაახლოებით 12%-ს აღენიშნებოდა უნაყოფობა (39,56), რაც განაპირობებს ამ ადამიანების ცხოვრების და საზოგადოებაში რეალიზაციის ხარისხის დაქვეითებას.

უშვილობა ცალკეული წყვილისთვის ინდივიდუალური პრობლემაა იმ ქვეყნებშიც კი, სადაც შობადობის მაღალი მაჩვენებელი აღინიშნება მაშინ, როდესაც საქართველოში შობადობის საგანგაშოდ შემცირებული მაჩვენებლის ფონზე უშვილობა განსაკუთრებულ სამედიცინო და სოციალურ მნიშვნელობას იძენს (56). ამდენად უშვილობის მიზეზების დადგენას და მკურნალობას თანამედროვე მედიცინის მიღწევების გამოყენებით და მაღალტექნოლოგიური მართვის მეთოდების შემუშავებას ამ პრობლემის დასაძლევად საქართველოში სახელმწიფოებრივი მნიშვნელობა ენიჭება.

ენდოკრინული დარღვევები ქალის უნაყოფობის ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი მიზეზია. პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის (პსს) ხვედრითი წილი ქალის ენდოკრინული გენეზის უნაყოფობაში სხვადასხვა კვლევის თანახმად 5-15% შეადგენს (29,54). იგი კლინიკურად ვლინდება ანოვულაციით, ოლიგო-ამენორეით, უნაყოფობით, ჰირსუტიზმით, აკნეთი და სიმსუქნით (57). კლინიკური გამოვლინებების 5-10% დამოკიდებულია რასაზე, ეთნიკურ კუთვნილებაზე, გარემო ფაქტორებზე და ფენოტიპზე (4).

პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომი მხოლოდ რეპროდუქციული სისტემის დარღვევებით არ ვლინდება. ის ასოცირებულია არტერიულ ჰიპერტენზიასთან, დისლიპიდემიასთან, ჭარბ წონასთან, ინსულინრეზისტენტობასთან და მეტაბოლურ სინდრომთან, რაც სამომავლოდ იწვევს ჯანმრთელობის ისეთ დარღვევებს, როგორცაა კარდიოვასკულური სისტემის დაავადებები და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 (45, 48).

შვილოსნობის ფუნქციის განსახორციელებლად ორსულობის მიღწევა არ არის საკმარისი, გადამწყვეტია ამ ორსულობის შენარჩუნება, ვადამდე მიტანა და ცოცხლადშობადობა.

დადგინდა, რომ პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომი არის არა მხოლოდ უნაყოფობის, არამედ ორსულობის თვითნებურად შეწყვეტის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი რისკ-ფაქტორი. კერძოდ, ქალებში პსს-ით ორსულობის თვითნებურად შეწყვეტის რისკი სხვადასხვა კვლევებით 25-73% -ის ფარგლებში მერყეობს (6,16,54,74).

პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის პათოგენეზის მექანიზმების გარკვევა, მისი დროული დიაგნოსტიკა და ეფექტური მართვა არის მეტად მნიშვნელოვანი, რადგან პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომი არის დაავადება, რომლის მანიფესტაცია შეიძლება დაიწყოს პუბერტატის პერიოდში და პოსტმენოპაუზამდე გარძელდეს. პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომი მოზარდებში მენსტრუაციული დისფუნქციის და ჰიპერანდროგენიზმის უმთავრესი გამომწვევი ფაქტორია, რეპროდუქციულ ასაკში ანოვულატორული უშვილობის წამყვანი მიზეზია, მენოპაუზაში კი წარმოადგენს შაქრიანი დიაბეტის, გულსისხლძარღვთა სისტემის დაავადებების და ადენოკარცინომის განვითარების რისკ - ფაქტორს (9,25,70,74,103).

პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის დიაგნოზი სხვადასხვა ეტაპზე ემყარებოდა დიაგნოსტიკის კრიტერიუმების სხვადასხვა ერთობლიობას.

პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის შესწავლისას პირველ ეტაპს წარმოადგენდა საკვერცხეების სტრუქტურის შესწავლა. ჰისტოლოგიური და ჰისტოქიმიური მეთოდების განვითარებასთან ერთად ზუსტდებოდა პოლიცისტური საკვერცხეების სტრუქტურა და თავის პირველ პუბლიკაციებში მიღებულ შედეგებს აქვეყნებდნენ შტეინი, ლევენტალი და ლესნოი 1928-1935 წლებში (102). პირველად 1935 წელს Stein-მა და Leventhal-მა აღწერეს სინდრომი, რომელსაც ახასიათებდა მენსტრუაციული ციკლის დარღვევა, უნაყოფობა, ჰისრუტიზმი, შედარებით იშვიათად სიმსუქნე და სარძევე ჯირკვლების ჰიპოპლაზია და რომელიც ხასიათდებოდა საკვერცხეების გადიდებით და კისტოზური ცვლილებებით. მენსტრუაციული ციკლის დარღვევები ვლინდებოდა პირველადი ან მეორადი ამენორეისა და ანოვულაციური სისხლდენების სახით (101).

პრაქტიკული კლასიფიკაცია კლინიკურ პრაქტიკაში გამოსაყენებლად შემოთავაზებული იყო კრიმსკაიას მიერ 1980 წელს, რომლის მიხედვით პსს-ის 3 ფორმა იყო გამოყოფილი ჰიპერანდროგენიის წყაროს მიხედვით (102):

1. ტიპური ფორმა - საკვერცხისმიერი ჰიპერანდროგენია (პირველადი პოლიცისტური საკვერცხეები);
2. შერეული ფორმა - გულისხმობს საკვერცხისმიერ და თირკმელზედა ჯირკვლისმიერ ჰიპერანდროგენიას;
3. ცენტრალური ფორმა - რეპროდუქციული სისტემის ფუნქციის მარეგულირებელი ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზარული სისტემის დისფუნქციის კლინიკურ გამოვლინებებს.

1990 წელს ჯანმრთელობის ნაციონალური ინსტიტუტის მიერ (The National Institutes of Health) ჩამოაყალიბებული იყო პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები, რომლის მიხედვით პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის დიაგნოზი დგინდებოდა იმ შემთხვევაში, თუ იქნებოდა შემდეგი კრიტერიუმები (4,5):

- ⌋ ჰიპერანდროგენიზმი და/ან ჰიპერანდროგენემია;
- ⌋ მენსტრუაციული დისფუნქცია.

2006 წელს ანდროგენების სიჭარბის და პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის საზოგადოების მიერ (The Androgen Excess and PCOS Society) შემოთავაზებული იყო პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის შემდეგი დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები (4):

- ⌋ კლინიკურად ან ბიოქიმიურად გამოვლენილი ჰიპერანდროგენიზმი;
- ⌋ ოვარიული დისფუნქცია (ოლიგო/ანოვულაცია ან/და მორფოლოგიურად პოლიცისტური საკვერცხეები).

დღესდღეობით პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის დიაგნოზი ემყარება 2003 წელს როტერდამის კონსესუსზე მიღებულ დიაგნოსტიკურ კრიტერიუმებს (The Rotterdam ESHRE ASRM-Sponsored PCOS Concesus. Workshop 2003), რომლის თანახმად პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის დიაგნოზი დგინდება იმ შემთხვევაში, თუ სამი კრიტერიუმიდან ორი მაინც დადებითია (17,87,103). ეს კრიტერიუმებია:

- ⌋ ოლიგო-ამენორეა და/ან ქრონიკული ანოვულაცია;
- ⌋ კლინიკურად და/ან ბიოქიმიურად დადასტურებული ჰიპერანდროგენემია;
- ⌋ მულტიფოლიკულური საკვერცხეები (≥ 12 ფოლიკული დიამეტრით 2-9 მმ, ან ერთ-ერთი ან ორივე საკვერცხის მოცულობა >10 მ³)

აღნიშნული კონსესუსის მიხედვით გამორიცხული უნდა იყოს ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებები, ჰიპერპროლაქტინემია, ანდროგენმაპროდუცირებელი სიმსივნეები, ადრენალური ჰიპერპლაზია, კუმინგის სინდრომი.

მოზარდებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის დიაგნოსტიკის სირთულეს ხშირად წარმოადგენს მისი დიფერენცირება ფიზიოლოგიურ პუბერტატთან, ვინაიდან ფიზიოლოგიური პუბერტატისათვის დამახასიათებელი ისეთი გამოვლინებები, როგორც არის მენსტრუაციული ციკლის დარღვევა, ჰიპერანდროგენიზმის კლინიკური გამოვლინება აკნეს სახით, მულტიფოლიკულური საკვერცხეები ულტრაბგერითი კვლევით და ინსულინრეზისტენტობა, რომელიც მეორადად არის განვითარებული ამ ასაკში მომატებული ზრდის ჰორმონის ხარჯზე (103).

დღესდღეობით პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის დიაგნოსტიკის მიზნით 2003 წელს მიღებული როტერდამის კონსესუსის კრიტერიუმები გამოიყენება მოზარდებშიც (The Rotterdam ESHRE ASRM-Sponsored PCOS Concesus. Workshop 2003) (87), მაგრამ ეს კრიტერიუმები არ ითვალისწინებენ მოზარდის ფიზიოლოგიის თავისებურებებს, ამიტომ სხვადასხვა ავტორები გვთავაზობენ პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის განსხვავებულ დიაგნოსტიკურ მარკერებს პუბერტატის პერიოდისათვის (17,15).

Sultan და Paris-ის მიხედვით მოზარდებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის დიაგნოზი დგინდება იმ შემთხვევაში, თუ ქვემოთ მოყვანილი 5 კრიტერიუმიდან 4 მაინც არსებობს: ოლიგომენორეა ან ამენორეა მენარხედან 2 წლის შემდეგ, კლინიკური ჰიპერანდროგენიზმი, ბიოქიმიური ჰიპერანდროგენიზმი, ინსულინრეზისტენტობა ან ჰიპერინსულინემია და ულტრაბგერითი კვლევით პოლიცისტური საკვერცხეები (17).

2010 წელს Carmina-ს შემოთავაზებით პსს-ის მქონე მოზარდი გოგონები როტერდამის კრიტერიუმების მიხედვით სამივე კრიტერიუმს უნდა აკმაყოფილებდნენ. მოზარდ გოგონებს, რომელთაც მხოლოდ 2 კრიტერიუმი აქვთ იმყოფებიან პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის განვითარების მაღალი რისკის ქვეშ და საჭიროებენ მუდმივ მეთვალყურეობას (15). ESHRE-ს 2018 წლის გაიდლაინის მიხედვით პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის დიაგნოსტიკის მიზნით მოზარდებში, რომელთა გინეკოლოგიური ასაკი არის <8 წელზე მენარხედან, ულტრაბგერითი კვლევის გამოყენება არ არის საკმარისი დიაგნოზის დასადგენად, ვინაიდან ფიზიოლოგიურად ცხოვრების ამ ეტაპისათვის დამახასიათებელია მულტიფოლიკულური საკვერცხეები (87).

პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის შესახებ უამრავი კვლევაა ჩატარებული. მიუხედავად ჩატარებული მრავალრიცხოვანი კვლევებისა მისი ეტიოპათოგენეზი დღემდე ბოლომდე არ არის დაზუსტებული.

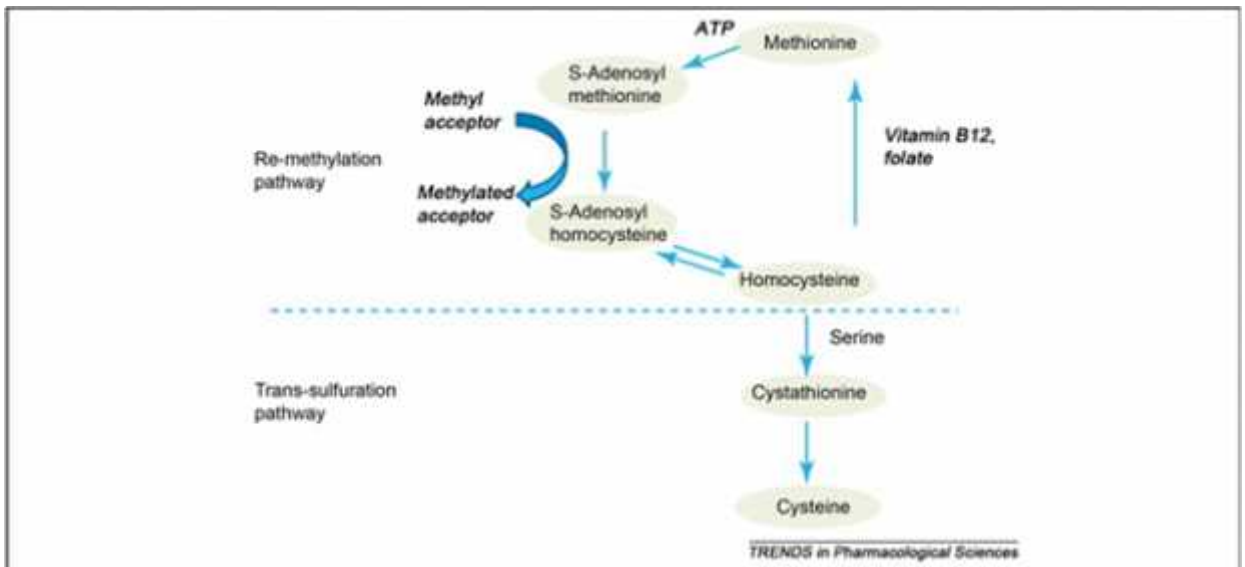
პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის პათოგენეზში მოიაზრებდნენ ჰიპერინსულინემიას და ჰიპერანდროგენემიას, თუმცა ბოლო წლებში გაჩნდა მოსაზრებები იმის შესახებ, რომ პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის პათოგენეზში შესაძლოა მნიშვნელოვან როლს ასრულებდეს ჰიპერჰომოცისტინემია (ჰჰც) და ამდენად, ჰიპერჰომოცისტინემია შეიძლება იყოს განხილული, როგორც პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის ერთ-ერთი ახლადგამოვლენილი მახასიათებელი (16,54, 74). Bar-On და თანაავტორები თვლიან, რომ პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომთან ასოცირებულ ინსულინრეზისტენტობას შედეგად მოჰყვება ჰიპერჰომოცისტინემია ცისტათიონინ β-სინთეტაზაზე ინსულინის ზეგავლენით (8). კვლევის ეს შედეგები რამოდენიმე სხვა კვლევის მონაცემებს დაემთხვა. კერძოდ, გამოვლინდა კორელაციის არსებობა ჰომოცისტინის დონესა და ინსულინრეზისტენტობას შორის პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით (24).

ჰიპერჰომოცისტინემია და პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომი

ბოლო წლებში ჰიპერჰომოცისტინემიას ვარაუდობენ პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის ერთ-ერთ უმთავრეს მახასიათებლად (60). ჰომოცისტინი არა-

ცილოვანი α -ამინომჟავაა და ამინომჟავა ცისტეინის ჰომოლოგურია. იგი წარმოიქმნება ამინომჟავა მეთიონინისგან, რომელიც წარმოადგენს ცილის მშენებელ ბლოკს ორგანიზმში და მეტაბოლიზების შემდეგ გამოიყოფა შარდთან ერთად (60). მისი მეტაბოლური გზა მოიცავს რემეთილირებას მეთიონინად ან ტრანსსულფირებას ცისტათიონინად, როგორც ეს ნაჩვენებია სურათი 1-ზე. მეტაბოლიზმის პირველი გზა საჭიროებს ფოლატს და ვიტამინ B12-ს, მაშინ როდესაც მეორე გზა საჭიროებს პირიდოქსალ-5'-ფოსფატს (ვიტამინი B6). სინთეზის ამ ორივე გზას აძლიერებს S-ადენოზილმეთიონინი (SAM), რომელიც წარმოადგენს მეთილტეტრაჰიდროფოლატ რედუქტაზას (MTHFR) მოდერატორს და ცისტათიონინ β -სინთეტაზას (CBS) ინჰიბიტორს. აღნიშნული მეტაბოლური გზები წყდება ან ცისტათიონინ β -სინთეტაზას (CBS) მუტაციის ან ვიტამინი B6-ს დეფიციტის დროს, ანდა რემეთილირების ბლოკადის გამო, რასაც თან სდევს სისხლის პლაზმაში ჰომოცისტეინის აკუმულირება. რემეთილირების პროცესის დარღვევის შედეგად ჰომოცისტეინის დონის მატება სისხლში შეიძლება მოხდეს როგორც ფოლატისა და ვიტამინი B12-ს, ასევე ენზიმი მეთილტეტრაჰიდროფოლატრედუქტაზას (MTHFR) დეფიციტის შედეგად (54).

სურათი 1. ჰომოცისტეინის მეტაბოლური გზა.



ფოლიუმის მჟავით მდიდარი წყაროა ხილი და ბოსტნეული (განსაკუთრებით მწვანე ფოთლოვანი ბოსტნეული), ფორტიფიცირებული პური და მარცვლეული, ასპარაგუსი, მწვანე ფხალი, ოსპი, ლობიო და წიწილის ხორცი (60).

ცნობილია, რომ ჰომოცისტეინი და ინსულინი ახდენენ ურთიერთგავლენას ღვიძლში ცისტათიონინ β-სინთეტაზას (CBS) ინჰიბირების გზით. შედეგობრივად ეს ვლინდება ჰიპერჰომოცისტეინემიით, რომელიც იწვევს კომპენსატორულ ჰიპერინსულინემიას, რომელიც თავის მხრივ ვითარდება ინსულინრეზისტენტობის გამო. ყოველივე ამან შეიძლება დაარღვიოს MTHFR ან CBS ენზიმების აქტივობა, რასაც თან სდევს ჰომოცისტეინის დონის მატება სისხლის პლაზმაში (21,54).

დადგენილია, რომ ჰომოცისტეინის დონეზე სისხლის შრატში რამდენიმე ფაქტორი მოქმედებს. ესენია: ასაკი, სქესი, თამბაქოს მოხმარება, ფიზიკური აქტივობა, ქრონიკული ანთებითი პროცესი, კვება (საკვებში ფოლატის, ვიტამინი B6 და B12-ის დეფიციტი), ინსულინი, გენეტიკური დარღვევები (MTHFR და CBS გენების მუტაციები), ჰიპოთირეოიდიზმი, თირკმელების უკმარისობა, ზოგიერთი მედიკამენტი (ატროვასტატინი, ფენოფიბრატი, მეტოტრექსატი, ნიკოტინის მჟავა) (60, 93).

ჰიპერჰომოცისტეინემიის მქონე პაციენტებს აქვთ მიდრეკილება ენდოთელური უჯრედების დაზიანებისკენ, რაც იწვევს ანთებით პროცესს სისხლძარღვებში და ამით ხელს უწყობს ათეროგენეზის პროცესის განვითარებას, რასაც შედეგად შეიძლება მოჰყვეს ქსოვილების იშემიური დაზიანება (8). გარდა იმისა, რომ ჰიპერჰომოცისტეინემია კორელირებს სისხლის კოლტების წარმოქმნასთან, ინფარქტთან, იგი არის მნიშვნელოვანი რისკ-ფაქტორი მრავალი დაავადების განვითარებისა, როგორცაა თრომბოზი, ცერებროვასკულური დაავადებები (ალცჰეიმერის დაავადება, ტვინის ატროფია), აუტიზმი, კოგნიტიური ფუნქციის დაქვეითება, შაკიკი და ძვლების მოტეხილობები (ოსტეოპოროზი, ბარძაყის ძვლის მოტეხილობა) (8,25, 37 57,60,74,86,89).

ჰიპერჰომოცისტეინემია ასევე ასოცირებს ორსულობის ადრეულ დანაკარგებთან, კერძოდ, ჰიპერჰომოცისტეინემია ზრდის ორსულობის ჰიპერკოაგულაციის სტატუსს და თრომბოზების განვითარების ალბათობას დედისა და ნაყოფის სისხლის მიმოქცევის სისტემაში და, შედეგად, ორსულობის არასასურველ გამოსავალს (17,37,92). ორსულობის ადრეულ ვადებზე, მათ შორის პრეიმპლანტაციურ პერიოდში ორსულობის დანაკარგების განვითარებას ჰიპერჰომოცისტეინემია ხელს უწყობს იმპლანტაციის დარღვევის გზით ენდომეტრიუმის სისხლძარღვებში სისხლის ნაკადის შეფერხების გამო (16, 37).

პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომი ხასიათდება არა მარტო მეტაბოლური დარღვევებით, მენსტრუაციული ციკლის არარეგულარობით ან უშვილობით, არამედ დადგენილია, რომ ქალებს პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით აღენიშნებათ ორსულობის გართულებების მაღალი რისკი (16,38). იზრდება გესტაციური დიაბეტის (GB), ორსულთა ჰიპერტენზიის, პრეეკლამპსიის (PE), პლაცენტის ნაადრევი აცლის (PA), ნაადრევი მშობიარობის (PTL), ნაყოფის ზრდის შეფერხების (IUGR), საკეისრო კვეთის სიხშირე და NICU საჭიროება. მოსალოდნელი სამეანო გართულებების რისკი პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით ვარირებს და დამოკიდებულია პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის ფენოტიპებზე და მახასიათებლებზე. მრავალრიცხოვანი კვლევებია ჩატარებული ორსულობისა და ნეონატალური გართულებების სიხშირის შესაფასებლად (16,38). გარდა ამისა ჰიპერჰომოციტინემია ასოცირებულია ნაყოფის ნერვული მილის დეფექტებთან (44,67,92).

2011 წელს Lucinda E Kjeruff-ისა და 2013 წელს Jun Z Qin-ის მიერ თანაავტორებთან ერთად (49,52) ჩატარებული მეტა-ანალიზების მიზანი იყო გამოველინათ, თუ დედისა და ნაყოფისმიერი რომელი გართულებები ვლინდებოდნენ ორსულებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით. შედარებული იყო ორსულობის გამოსავლები ქალებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და მის გარეშე. პირველადი გამოსავლები მოიცავდნენ გესტაციურ შაქრიან დიაბეტს, ორსულთა ჰიპერტენზიას და პრეეკლამპსიას, მეორადი გამოსავლები - საკეისრო კვეთის სიხშირეს, ნაადრევი მშობიარობას, ორსულობის ვადისთვის პატარა ახალშობილებს (SGA) და დიდ ნაყოფს. მათ დაადგინეს, რომ პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომი ორსულობის დროს ასოცირებულია გესტაციური შაქრიანი დიაბეტის, ორსულთა ჰიპერტენზიის, პრეეკლამპსიის, ნაადრევი მშობიარობის, საკეისრო კვეთის, მცირე სხეულის მასის მქონე ახალშობილების (SGA) და დიდი ნაყოფის მაღალ სიხშირესთან. თუმცა მხოლოდ გესტაციური შაქრიანი დიაბეტის, ორსულთა ჰიპერტენზიის, პრეეკლამპსიის, ნაადრევი მშობიარობის და მცირე სხეულის მასის მქონე ახალშობილების (SGA) მომატებული სიხშირე აღმოჩნდა სტატისტიკურად სარწმუნო. აღნიშნული მეტა-ანალიზები ადასტურებენ პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის და ორსულობის გართულებების სარწმუნო ასოციაციას იმ პაციენტებთან შედარებით, რომელთაც არ აღენიშნებოდათ პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომი. ამ მეტა-

ანალიზების შედეგად დადგინდა, რომ ქალებს პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით აღენიშნებათ ორსულობისა და ნეონატალური მოსალოდნელი გართულებების მომატებული რისკი. აღნიშნული მონაცემები შესაძლოა იყოს მეტად მნიშვნელოვანი კლინიკურ პრაქტიკაში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალების ორსულობის მართვისას (49, 52).

Regine P Steegers-Theunissen და თანაავტორებმა 2004 წელს ჩატარებულ შემთხვევა-კონტროლის კვლევაში გამოავლინეს, რომ ჰიპერჰომოცისტეინემია დაახლოებით 2-3-ჯერ მეტად იყო ასოცირებული ორსულთა ჰიპერტენზიის, პლაცენტის აცლის, და ნაყოფის საშვილოსნოსშიდა განვითარების შეფერხების მომატებულ რისკთან. კობალამინის (ვიტამინი B12) დეფიციტი ასოცირებული იყო HELLP სინდრომთან, პლაცენტის აცლასთან, საშვილოსნოშიდა ზრდის შეფერხებასთან და ნაყოფის ანტენატალურ სიკვდილთან. პირიდოქსალ-5-ფოსფატის (ვიტამინი B6) დეფიციტი ზრდიდა ორსულობის ჰიპერტენზიის განვითარების რისკს 4-ჯერ. აღნიშნული ასოციაციები აღარ იყო სარწმუნო მკურნალობის მორგებიდან დროის ინტერვალის შემდეგ. ფოლატის მაღალი დონე სისხლში ასოცირებული იყო პლაცენტის აცლისა და ნაყოფის საშვილოსნოსშიდა ზრდის შეფერხების შემცირებულ რისკთან (82).

ბოლო წლებში დადგინდა, რომ ორსულობის დანაკარგების განვითარება განპირობებულია თრომბოფილიის გენების მუტაციების არსებობით დედაში (67). წინა წლების მონაცემებისგან განსხვავებით, ახალი კვლევებით დადგინდა, რომ თანდაყოლილი კოაგულოპათიების განმაპირობებელი გენების მუტაციები, მათ შორის MTHFR გენების მუტაციები განაპირობებენ არამარტო მეორე ტრიმესტრის დანაკარგებს, არამედ წარმოადგენენ ძალიან ადრეული ვადების ორსულობის დანაკარგების რისკ-ფაქტორებსაც. როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, MTHFR გენების მუტაციებით განპირობებული ჰიპერჰომოცისტეინემია ხელს უწყობს ორსულობის ადრეულ დანაკარგებს იმპლანტაციის დარღვევის გზით, ენდომეტრიულ სისხლძარღვებში სისხლის ნაკადის დარღვევის გამო (16, 58).

MTHFR გენების პოლიმორფიზმი და პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომი

MTHFR გენი ახდენს უჯრედშიდა ფერმენტის, ცილა MTHFR (მეთილტეტრაჰიდროფოლატრედუქტაზას) კოდირებას, რომელიც მონაწილეობას იღებს ჰომოცისტეინის მეთიონინად გარდაქმნაში კოფაქტორების პირიდოქსინის (ვიტამინი B6), ციანკობალამინისა (ვიტამინი B12) და სუბსტრატ ფოლიუმის მჟავას (ფოლატის) არსებობის შემთხვევაში. მათი დეფიციტის შედეგად ირღვევა ჰომოცისტეინის გარდაქმნის მეტაბოლური გზა და მისი შემცველობა სისხლის პლაზმაში იზრდება.

ჰიპერჰომოცისტეინემიის ყველა ცნობილ მიზეზებს შორის ყველაზე მეტად გავრცელებულია MTHFR გენის მუტაციები (ჩანაცვლებები MTHFR გენში). ცნობილია ამ გენის ათამდე ვარიანტი, რომლებიც გავლენას ახდენენ მის მიერ კოდირებული ფერმენტის ფუნქციის ცვლილებაზე [35]. ყველაზე კარგად შესწავლილია ვარიანტი, სადაც ციტოზინი (C) 677 პოზიციაში ჩანაცვლებულია თიმინით (T) (63). ეს ახდენს კოდონ 222-ში ალანინის ჩანაცვლებას ვალინით და ენზიმის აქტივობის 30%-ით შემცირებას ჰეტეროზიგორულ ფორმებში და 70%-ით ჰომოზიგოტურ გენოტიპებში. უფრო მეტიც, MTHFR დეფიციტი და, როგორც შედეგი, ჰიპერჰომოცისტეინემია იწვევს დნმ მეთილირების დარღვევას, dUMP აკუმულაციას, ურაცილის ჭარბ ინკორპორაციას დნმ-ში და აღდგენითი მექანიზმების აქტივაციას, რასაც შედეგად მოჰყვება ქრომოსომული დარღვევები, აზოტის ოქსიდის ფორმირების შემცირება, რეაქტიული ჟანგბადის ფორმების მომატება და პროანთებადი ციტოკინების გამოთავისუფლება. ქალის რეპროდუქციული ფუნქციები, განსაკუთრებით ფოლიკულოგენეზი და ოოგენეზი ძალიან მგრძობიარეა ზემოაღნიშნული ცვლილებების მიმართ. ექსპერიმენტული მონაცემებით ჰიპერჰომოცისტეინემია შეიძლება იყოს ჩართული ოოციტების მომწიფების, ოვულაციის პროცესში, გრანულოზას უჯრედების პროლიფერაციასა და დიფერენციაში და სტეროიდოგენეზის პროცესში. ზემოაღნიშნული ფაქტები მიაწინებენ შესაძლო კორელაციაზე MTHFR-ის დეფიციტსა და პსს-ს შორის [42].

MTHFR გენის პოლიმორფიზმის მეორე ვარიანტი, სადაც ნუკლეოტიდ ადენინის (A) ჩანაცვლება ხდება ციტოზინით (C) პოზიციაში 1298, ახდენს ფერმენტის სტრუქტურის ცვლილებას, სადაც გლუტამინის მჟავა პოზიციაში 429 იცვლება ალანინით.

აღნიშნული ცვლილება იწვევს ფერმენტის აქტივობის შემცირებას, რომელიც უფრო გამოხატულია ორი 1298C ალელის ჰომოზიგოტურ მტარებლებში (გენოტიპი C/C). შეცვლილი ფერმენტის ბიოქიმიური მახასიათებლები არ განსხვავდება ველური ტიპის ფერმენტის თვისებებისგან, და პრაქტიკულად გავლენას არ ახდენს მის აქტივობაზე (20,63,95). ცხრილი 1-ში მოყვანილია MTHFR C677T და MTHFR A1298C პოლიმორფიზმების გავლენა MTHFR ენზიმის აქტივობაზე (20,92, 95).

ცხრილი 1. MTHFR C 677 T და MTHFR A 1298C პოლიმორფიზმების გავლენა MTHFR ენზიმის აქტივობაზე.

| გენოტიპი | MTHFR C 677 C | MTHFR C 677 T | MTHFR T 677 T |
|---------------|---------------|---------------|---------------|
| MTHFR A1298 A | 100% | 51-73% | 22-32% |
| MTHFR A1298C | 60-92% | 36-60% | N/A |
| MTHFR C1298C | 52-60% | N/A | N/A |

მინორული C ალელის გავრცელება ევროპულ პოპულაციაში შეადგენს 10%-ს. აღნიშნული მარკერი ასოცირდება ისეთ დაავადებებთან, როგორცაა ჰიპერჰომოცისტემია, გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებები (გულის იშემიური დაავადება, იშემიური ინსულტი, არტერიული ჰიპერტენზია, ათეროსკლეროზი, თრომბოზები), პრეეკლამპსია, ჩვეული აბორტები, ნაყოფის განვითარების ანომალიები (ნაყოფის ნერვული მილის იზოლორებული დეფექტები, სასისა და ზედა ტუჩის ნაპრალები), ნაყოფის ქრომოსომული ანომალიები, კოლორექტალური ადენომა, სარძევე ჯირკვლისა და საკვერცხეების კიბო, შაკიკი, დეპრესია, უძილობა, ქრონიკული დაღლილობის სინდრომი, თავის ტკივილი, მეხსიერების დაქვეითება (63).

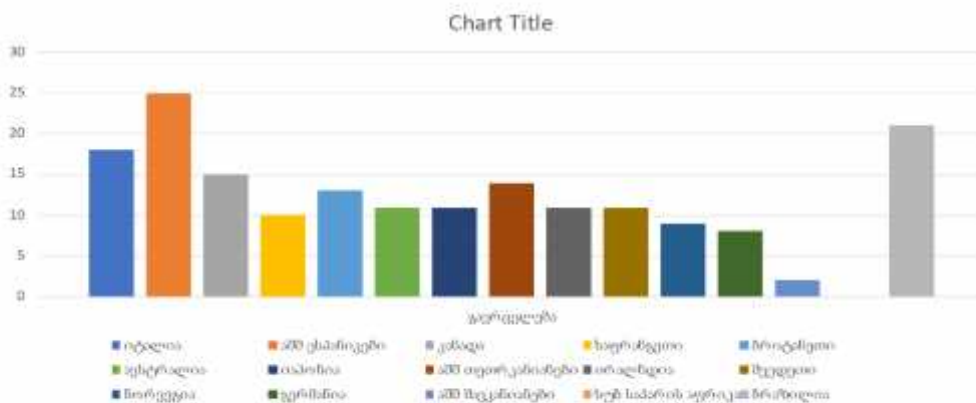
ჰეტეროზიგოტური MTHFR C677T-CT და MTHFR A1298C-AC გენოტიპების მტარებლებს (რთულ ჰეტეროზიგოტებს) ახასიათებთ ისეთივე ბიოქიმიური პროფილი, როგორც MTHFR C677T-TT ჰომოზიგოტებს (10). აღნიშნულ კომბინაციას მოჰყვება არა მარტო ფერმენტის აქტივობის შემცირება, არამედ პლაზმაში ჰომოცისტეინის დონის მომატება და ფოლატის დონის შემცირება, როგორც ეს ხდება 677T ორი ალელის მტარებლობისას. ამას გარდა ეს კომბინაცია ზრდის ნაყოფის ნერვული

მილის დეფექტების განვითარების რისკს. ენზიმი MTHFR-ის დეფიციტი ხელს უწყობს ტერატოგენულ და მუტაგენურ მოქმედებას დნმ-ის მეთილირების პროცესების დარღვევის გამო. როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ჰომოცისტეინის დონის მომატება ზრდის ათეროსკლეროზისა და თრომბოზის განვითარების რისკებს. გროვდება რა ორგანიზმში, ჰომოცისტეინი აზიანებს არტერიების შიდა კედელს, რაც იწვევს ენდოთელიუმის რღვევას. დაზიანებულ ზედაპირზე ილექება ქოლესტერინი და კალციუმი, წარმოიქმნება ათეროსკლეროზული ფოლაქი, რის შედეგადაც ვიწროვდება სისხლძარღვის სანათური და ზოგჯერ სრულად იხურება (10,63).

MTHFR გენის მუტაციების გავრცელება დამოკიდებულია ეთნიკურ და რეგიონალურ კუთვნილებაზე (სურათი 2). ევროპაში მაცხოვრებელ თეთრკანიანებში MTHFR C677T ჰომოზიგოტების გავრცელება მერყეობს 8%-დან 18%-მდე. ევროპის გარეთ მაცხოვრებლების თეთრკანიანებში (კანადა, აშშ, ბრაზილია და ავსტრალია) ჰომოზიგოტური გენოტიპის გავრცელება 10-14%-ია. აფრიკის ქვეყნების შავკანიანებში Lorenzo Botto და Quanhe Yang-ის მიერ ჩატარებული კვლევის მიხედვით MTHFR C677T ჰომოზიგოტები ნაწილობრივ არ იყო, ჰეტეროზიგოტების გავრცელება იყო 7%. აფრიკის გარეთ მაცხოვრებელ შავკანიანებში MTHFR C677T ჰომოზიგოტური გენოტიპის მტარებლების გავრცელება იყო დაბალი და მერყეობდა 1-2 %-ის ფარგლებში. იაპონელებში გავრცელება იყო 11%, ბრაზილიელებში- 21% (10).

სურათი 2

MTHFR C677T სიხშირე გეოგრაფიული არისა და ეთნიკური კუთვნილების მიხედვით



სხვა კვლევების მონაცემებით ეგვიპტელ ქალებში იდიოპათიური ორსულობის განმეორებითი დანაკარგებით MTHFR გენის მუტაციების სიხშირემ შეადგინა 63% (43,67); სამხრეთ იტალიაში უცნობი გენეზის ორსულობის განმეორებითი დანაკარგების შემთხვევათა 78%-ში აღნიშნებოდა 1 ან რამდენიმე თრომბოფილური დეფექტი, MTHFR C677T გენის მუტაციის სიხშირე ჩრდილოეთ ევროპაში - 32,7%, სამხრეთ ევროპაში - 62,5-79,2%, აფრიკელებში - 11,9%, აღმოსავლეთი აზიის ქვეყნებში - 1,1-16,1%, დასავლეთი აზიის ქვეყნებში - 47,7%, ესპანურში (Hispanic) - 47.9% (23,43). ამასთან, წინა წლებში საქართველოში ჩატარებული კვლევები მიუთითებენ იმაზე, რომ MTHFR გენების მუტაციები საკმაოდ ხშირია ქართულ პოპულაციაში, კერძოდ MTHFR C677T გენის მუტაციის პრევალენტობა საქართველოში შეადგენს - 46,1% (71, 43).

Madhu Jain და თანაავტორებმა 2012 წელს ჩაატარეს კვლევა, სადაც შეადარეს MTHFR C677T გენოტიპის გავრცელება და T ალელის პოლიმორფიზმის სიხშირე ქალებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და საკონტროლო ჯგუფს შორის (42). MTHFR C677T-CT გენოტიპი აღმოჩნდა 1,32-ჯერ ხშირი ქალებში პსს-ით საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. MTHFR C677T გენის მუტაციის ჰომოზიგოტური ფორმა MTHFR C677T-TT გენოტიპი არ აღმოჩნდა საკვლევი პოპულაციაში. მიუხედავად იმისა, რომ აღნიშნულ კვლევაში პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით ნაჩვენები იყო ჰომოცისტეინის სარწმუნოდ მომატებული დონე საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, MTHFR C677T პოლიმორფიზმის გავლენა ჰომოცისტეინის ამ დონეებზე ვერ დადგინდა (42, 46).

მიუხედავად იმისა, რომ პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის ეტიოლოგია ჯერჯერობით სრულად გარკვეული არ არის, მზარდი რაოდენობის კვლევებით დგინდება, რომ ის არის მულტიფაქტორული დაავადება, რომელიც გამოწვეულია გარემო და გენეტიკური ფაქტორებით. გარემო ფაქტორები მოიცავს გარემო ტოქსინებს, კვებას და ნუტრიენტებს, სოციალურ-ეკონომიკურ სტატუსს და გეოგრაფიას, რომლებიც ეჭვგარეშე ახდენენ გავლენას პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის პათოგენეზზე. უფრო მეტიც, მუტაციებს, პოლიმორფიზმებს და გენების სხვადასხვა რეგულაციებს შესაძლოა წვლილი შეჰქონდეს პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის გენეტიკურ პათოგენეზში. ვინაიდან მცირეა კვლევების რაოდენობა, რომლებიც იხი-

ლავენ კავშირებს პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომს და რამდენიმე კანდიდატ გენს შორის, არცერთი კონკრეტული გენი ჯერ არ არის იდენტიფიცირებული, როგორც ბიომარკერი (32).

რამდენიმე კვლევის მიხედვით ჰიპერჰომოცისტეინემია შეიძლება იყოს დაკავშირებული პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის პათოგენეზთან (19,28,33,51,73). ერთ-ერთ ბოლო დროს პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე თავებზე ჩატარებულ ექსპერიმენტულ კვლევაში დაადგინეს, რომ ჰომოცისტეინის მომატებული დონე შეიძლება ახდენდეს M2 მაკროფაგის პოლარიზაციის მოდულაციას ესტროგენების სუპრესიის გზით, რომელიც იწვევს ინსულირეზისტენტობას და ცხიმოვანი ქსოვილის ანთეზას (73).

2021 წელს Wanqin Feng და თანაავტორებმა ჩატარეს შემთხვევა-კონტროლის კვლევა, სადაც ისინი ატარებდნენ სამი „missense“ მუტაციის გენოტიპურ კვლევას, რათა გაერკვიათ არიან ისინი პსს-ს რისკ ფაქტორები თუ არა. შემდეგ მათ გამოიკვლიეს თუ ახდენდა ეს სამი მუტაცია გავლენას პსს-ის განვითარებაზე ჰომოცისტეინის დონის მიხედვით (32). საკონტროლო ჯგუფთან (MTHFR A1298C-AA) შედარებით 1 რისკ ალელის მატარებელ პაციენტებს (MTHFR A1298C-AC) 2,142-ჯერ ჰქონდათ პსს-ს განვითარების რისკი, ხოლო 2 რისკ ალელის (MTHFR A1298C-CC) მატარებლებს 3,755-ჯერ მაღალი რისკი. არ იქნა ნანახი ასოციაცია MTHFR C677T გენის მუტაციასა და პსს-ს შორის. მათ დაასკვნეს, რომ MTHFR A1298C გენის მუტაციები ასოცირებულია პსს-სთან და MTHFR A1298C გენის მუტაციებს შესაძლოა გავლენა ჰქონდეს პსს-ს განვითარებაში ჰომოცისტეინის მომატებული დონის მეშვეობით (32).

2020 წელს Ying Xiong და თანაავტორებმა ჩატარებული მეტა-ანალიზით მიიღეს მონაცემები, რომელთა თანახმად MTHFR C677T პოლიმორფიზმები კორელირებდნენ პსს-ს განვითარების მომატებულ რისკთან, რაც უფრო მეტად აღინიშნებოდა შუა აღმოსავლეთის მოსახლეობაში. MTHFR A1298C პოლიმორფიზმები ასევე ასოცირებდნენ პსს-სთან უმეტესად აზიელ პაციენტებში (98).

ჰიპერჰომოცისტეინემია, ასოციაციები ინსულინრეზისტენტობასთან და პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის ბიოქიმიურ, ჰორმონულ მარკერებთან და საკვერცხეების მორფოლოგიურ მახასიათებლებთან

ბოლო ათწლეულის მანძილზე ჩატარდა კვლევები ჰიპერჰომოცისტეინემიის სიხშირის დადგენის მიზნით ქალებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით (8,57,58). გარდა ამისა შესწავლილი იყო ჰიპერჰომოცისტეინემიის კავშირი პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის ისეთ მახასიათებლებთან, როგორცაა ინსულინრეზისტენტობა, ანდროგენების მომატებული დონე და სიმსუქნე (8,30,52,57,58,96). თუმცა მიღებული არაერთგვაროვანი შედეგები არ იძლევა საშუალებას დაზუსტდეს ჰიპერჰომოცისტეინემიის მნიშვნელობა პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის პათოგენეზში და, შესაბამისად, იზღუდება ჰომოცისტეინის მაჩვენებლებზე დაყრდნობით პაციენტების მენეჯმენტში რაიმე რეკომენდაციის შეტანა, რაც მიუთითებს ამ მიმართულებით შემდგომი სრულფასოვანი კვლევების ჩატარების აუცილებლობაზე (54,57).

ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე გაჩნდა ინტერესი, რომ შესწავლილი ყოფილიყო ჰიპერჰომოცისტეინემიის ასოციაციები ინსულინრეზისტენტობასთან და პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის ბიოქიმიურ მარკერებთან. 2013 წელს Sachan Rekha-ს და 2018 წელს Pranita Maharjan-ის თანაავტორებთან ერთად ჩატარებული შემთხვევა-კონტროლის კვლევების მონაცემებით სისხლის შრატის ჰომოცისტეინის მაჩვენებლები სარწმუნოდ მაღალი იყო როგორც ჭარბი წონის მქონე, ასევე ნორმალური სხეულის მასის მქონე ქალებში პსს-ით და დადებითად კორელირებდნენ ჰომინდექსის მაჩვენებელთან (54,78). Murri et al. 2013 წელს თავის კვლევაში დაადგინეს ჰიპერჰომოცისტეინემიის ასოციაციები 2004 წლის Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop ჯგუფის მიერ დადგენილი მეტაბოლური სინდრომის ხუთი კრიტერიუმიდან 3 კრიტერიუმთან: ინსულინრეზისტენტობასთან, მომატებულ არტერიულ წნევასთან და მომატებულ დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებთან (62).

მსგავსი კორელაცია ჰომოცისტეინის მომატებულ დონესა და ინსულინრეზისტენტობას შორის გამოვლინდა 2011 წელს Caglar და 2012 წელს Rajagopal და თანაავტორების მიერ ჩატარებულ კვლევებში (3,63,90).

Pranita Maharjan და თანაავტორების მონაცემებით, 2018 წელს მოზარდებში ჩატარებულ ერთ-ერთ შემთხვევა-კონტროლის კვლევაშიც დადგენილი იყო ჰომოცისტინის დონის სარწმუნო მატება, როგორც ჭარბი, ასევე ნორმალური სხეულის მასის მქონე პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით (54). ამავე კვლევაში გამოვლინდა დადებითი კორელაცია ჰიპერჰომოცისტინემიასა და ინსულინრეზისტენტობას შორის. ამასთან, Esmaeilzadeh-მ და Pocirova-მ თანაავტორებთან ერთად ერთმანეთისგან დამოუკიდებლად დაადგინეს ინვერსიული დამოკიდებულება ჰომოცისტინის დონესა და ინსულინრეზისტენტობის განმსაზღვრელ ყველა პარამეტრს შორის, კერძოდ IRI-ს მაღალი დონესთან უზმოდ, ტრიგლიცერიდების, სმი-ს, ასევე არტერიული წნევისა და PAI-1-ის მაღალ დონესთან და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების დაბალი დონესთან სისხლის შრატში (41,54). მათ ასევე მიიღეს უარყოფითი კორელაცია SSBG-სა და საერთო ჰომოცისტინის დონეს შორის (54). ამავდროულად, რამდენიმე ავტორმა საერთოდ ვერ დაადგინა კავშირი ჰომოცისტინის დონესა და ინსულინრეზისტენტობას შორის (1,13,51,53,60,77).

საყურადღებოა ერაცის დუჰოკის პოლიტექნიკური უნივერსიტეტის შეჰანის ჯანმრთელობის ტექნიკური კოლეჯის სამედიცინო ტექნოლოგიების ლაბორატორიის დეპარტამენტის თანამრომლები Rojeen Rasheed Suleiman და DhiaMustafa Sulaiman-ის მიერ ჩატარებული კვლევა (83). მკვლევარების მიზანს წარმოადგენდა ჰომოცისტინის დონის შეფასება პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით. ჩატარებულ შემთხვევა-კონტროლის კვლევაში (50 პაციენტი პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით როტერდამის კრიტერიუმებით და 40 ჯანმრთელი ქალი) მათ შეისწავლეს ჰომოცისტინის დონე სისხლის შრატში Cobas 6000 გამოყენებით. მათმა შედეგებმა აჩვენა, რომ ქალებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით სარწმუნოდ მაღალია ჰომოცისტინემიის დონე ჯანმრთელ ქალებთან შედარებით. ეს შესაძლოა იყოს ინსულინრეზისტენტობის შედეგი ინსულინის ცისტათიონინ β-სინთეტაზაზე ზემოქმედების გამო. ჰიპერჰომოცისტინემიის პროცენტული პრევალენტობა სტატისტიკურად სარწმუნო იყო პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, თუმცა ჰომოცისტინის მაჩვენებლებს შორის სარწმუნო სხვაობა არ გამოვლინდა სმი-ს ნორმალური და მაღალი მაჩვენებლების შემთხვევებში. Guzelmeric, Alkan და თანაავტორების მიერ ჩატარებული კვლე-

ვის მონაცემებით კი პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით მაღალი სმი ასოცირებულია ჰომოცისტეინის მომატებულ დონესთან (36, 83).

Suleiman და თანაავტორები თვლიან, რომ სისხლის შრატში ჰომოცისტეინის მომატებული მაჩვენებელი შეიძლება განხილულ იქნას, როგორც პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის ბიომარკერი (83).

ეს შედეგები ემთხვევა Al-Gareeb და თანაავტორების და Maleedhu და თანაავტორების მიერ ჩატარებული კვლევების შედეგებს, სადაც გამოვლინდა სისხლის შრატში ჰომოცისტეინის საშუალო მაჩვენებლების სარწმუნო მატება, როგორც ნორმალური, ასევე ჭარბი წონის მქონე პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე პაციენტებში შესაბამის საკონტროლო ჯგუფებთან შედარებით (1,54).

თუმცა Palomba-მ თანაავტორებთან ერთად მიიღეს საწინააღმდეგო შედეგები. მათ მიერ ჩატარებულ კვლევაში არ გამოვლინდა სარწმუნო სხვაობა ჰომოცისტეინის მაჩვენებლებს შორის პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და საკონტროლო ჯგუფში (69).

კვლევების მონაცემების არაერთგვაროვნება შეიძლება განპირობებული იყოს იმით, რომ ჰომოცისტეინის მაჩვენებლები იცვლება ასაკის, პოპულაციების, კვების რაციონის და მთელი რიგი ფაქტორების მიხედვით და აქედან გამომდინარე არ არის დადგენილი ზღვრული ნორმები.

საინტერესო კვლევა ჩატარეს Hui Chang და თანაავტორებმა (19). მათი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ჰიპერჰომოცისტეინემიისა და მეტაბოლური სინდრომის ასოციაციებისა და მათი წვლილის დადგენა ოფულაციის, ჩასახვის, დაორსულების, ორსულობის დანაკარგების და ცოცხლდაშობადობის პროცესებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე უშვილო ქალებში და, შესაბამისად, ჰომოცისტეინის მომატებული დონის მიხედვით ოფულაციების სიხშირის შემცირების და ორსულობის დანაკარგების პროგნოზის განსაზღვრის შესაძლებლობა ქალებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით. კვლევის მონაწილეები დაყოფილი იყვნენ 3 ჯგუფად ჰომოცისტეინის დონის მიხედვით (ქვედა მესამედი - $\text{HCY} \leq 6,09 \mu\text{mol/l}$, შუა მესამედი - $\text{HCY} - 6,10 - 9,33 \mu\text{mol/l}$, ზედა მესამედი $\text{HCY} > 9,34 \mu\text{mol/l}$). ჰომოცისტეინის ზედა მესამედის ჯგუფში აღინიშნებოდა მაღალი სმი. ქვედა მესამედის ჯგუფში აღინიშნა მომატებული ფმპ და თავისუფალი ტესტოსტერონის დაქვეითების ტენდენ-

ცია. სარწმუნო განსხვავება არ იყო ულტრასონოგრაფიულ მონაცემებს შორის სამივე ჯგუფში. სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობები იქნა ნანახი ოვულაციის სიხშირეში, კერძოდ, ინვერსიული დამოკიდებულება ჰომოცისტეინის დონესა და ოვულაციის სიხშირეს შორის შუა მესამედის ჯგუფის ქალებში ქვედა მესამედის ჯგუფის ქალებთან შედარებით, და ზედა მესამედის ჯგუფში - ქვედა მესამედის ჯგუფთან შედარებით. საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ოვულაციის, განაყოფიერების, დაორსულების, ორსულობის მეორე და მესამე ტრიმესტრის დანაკარგების და ცოცხლადშობადობის მაჩვენებლები სტატისტიკურად სარწმუნოდ დაბალი იყო მეტაბოლური სინდრომის მქონე პაციენტების ჯგუფში. მკურნალობის მორგებული მეთოდის გამოყენებისა და სმი-ის და გლუკოზის დარეგულირების შემდეგ განსხვავება დარჩა მხოლოდ შუა მესამედის ჯგუფში ქვედა მესამედის ჯგუფთან შედარებით. შუა მესამედის სხვაობა ზედა მესამედის ჯგუფთან აღარ იყო (19). ჰომოცისტეინის მაღალი მაჩვენებლების უარყოფითი ეფექტი ოვულაციის სიხშირეზე აღარ აღინიშნებოდა სასქესო ჰორმონების დონის ნორმალიზაციის შემდეგ. აქედან მათ დაასკვნეს, რომ ჰიპერჰომოცისტეინემიის გავლენა ოვულაციაზე განპირობებული იყო სასქესო ჰორმონებზე ჰიპერჰომოცისტეინემიის მოქმედებით. ავტორები მიუთითებენ, რომ ჰომოცისტეინის მომატებული დონე სისხლის შრატში ასოცირებულია ანოვულაციასთან და ოვულაციასთან დაკავშირებულ ჰორმონულ ცვლილებებთან. ეს მონაცემები ეთანხმება Michels et al. მოსაზრებას, რომლებმაც დაადგინეს კორელაციების არსებობა ჰომოცისტეინის მომატებულ დონესა და საერთო ესტრადიოლის დაქვეითებულ დონეს შორის (59). ქალებში ჰიპერჰომოცისტეინემიით ესტრადიოლის დონის დაქვეითებისკენ ტენდენციის შესაძლო მიზეზი არის ის, რომ ფოლიკულურ სითხეში ჰომოცისტეინის მომატებული დონე შესაძლოა თრგუნავდეს ესტრადიოლის პროდუცირებას და გავლენას ახდენდეს ოოციტების მომწიფებაზე, დომინანტური ფოლიკულის განვითარებაზე და ფერტილიზაციაზე ქალებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით.

მულტიცენტრულ, რანდომიზირებულ, კონტროლირებულ კვლევაშიც 936 მონაწილით ნაჩვენებია იყო, რომ ჰიპერჰომოცისტეინემია ზრდის ორსულობის დანაკარგების განვითარების რისკს და ოვულაციის სიხშირის შემცირებას პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით (19,32).

საინტერესოა Yuming Meng და თანაავტორების მიერ ჩატარებული მეტა-ანალიზი, რომელიც მოიცავდა 34 კვლევას და ჩართული იყო ჯამურად 1718 საკვლევი და 1399 საკონტოლო პირი (57). მეტა-ანალიზი მიზნად ისახავდა პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალებში ჰომოცისტინის მაღალი მაჩვენებლების ასოციაციების დადგენას პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის ბიოქიმიურ მახასიათებლებთან. კვლევის შედეგად მკვლევარებმა გამოთქვეს მოსაზრება, რომ ჰომოცისტინის მაღალი მაჩვენებლები ქალებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით არ არის დაკავშირებული სიმსუქნის ხარისხთან, ინსულინრეზისტენტობის სტატუსთან ან ანდროგენების დონესთან. ასევე მათ დაადგინეს, რომ მეტფორმინით მკურნალობა არ ამცირებს ჰომოცისტინის დონეს პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით (57).

აქედან გამომდინარე, პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის პათოგენეზში ჰიპერჰომოცისტინემიის მნიშვნელობის დასადგენად კვლევების ჩატარებისას გასათვალისწინებელია ის ფაქტი, რომ ჰიპერჰომოცისტინემია შეიძლება განპირობებული იყოს სხვადასხვა ფაქტორებით. კერძოდ, როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, დადგენილია ჰიპერჰომოცისტინემიის კავშირი MTHFR გენების მუტაციებთან (12,57). ამდენად, პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის შემთხვევებში მიზანშეწონილად უნდა ჩაითვალოს MTHFR C677T და MTHFR A1298C გენების მუტაციების დადგენა პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე პაციენტების კვლევისას შედეგების სწორი ანალიზის მიზნით.

ჰიპერჰომოცისტინემიის გენეზის განსაზღვრის მიზნით კვლევის ჩატარებისას მეტად მნიშვნელოვანია იმის გათვალისწინება, რომ MTHFR გენების პოლიმორფიზმი ხასიათდება პოპულაციური განსხვავებებით (99).

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ქართულ პოპულაციაში დადგენილია MTHFR C677T გენის მუტაციის მაღალი სიხშირე, მაგრამ არ არის გამოკვლეული MTHFR A1298C გენის მუტაციები ქალებში ორსულობის დანაკარგებით და საკონტოლო ჯგუფში (71) მაშინ, როდესაც არსებობს ლიტერატურული მონაცემები იმის შესახებ, რომ MTHFR A1298C რთულ ჰეტეროზიგოტებში ისევე, როგორც MTHFR C677T ჰომოზიგოტებში ვითარდება თრომბოზები და ორსულობის დანაკარგები. ასევე პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალებში ჰიპერჰომოცისტინემიით გამოვ-

ლენილი კორელაციები ჰომოცისტეინის დონესა და ინსულინის, ანტიმიულერულ ჰორმონსა და ანდროგენების დონეს შორის ჰიპერჰომოცისტეინემიის გამომწვევი გენეტიკური ფაქტორების გამოკვლევის გარეშეა ჩატარებული მცირერიცხოვან ჯგუფში (103).

ვინაიდან ჰიპერჰომოცისტეინემია უკავშირდება MTHFR გენების მუტაციებს, საინტერესოა პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის დროს ჰიპერჰომოცისტეინემია არის განპირობებული MTHFR გენების მუტაციებით თუ ჰიპერჰომოცისტეინემია შეიძლება განიხილოს, როგორც დამოუკიდებელი ფაქტორი პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის პათოგენეზში.

უაღრესად საინტერესო კვლევა ჩატარეს Talieh Kazerooni და თანაავტორებმა (48), რომელთა კვლევის მიზანს წამრმოადგენდა ორსულობის განმეორებითი დანაკარგების პათოგენეზის შესწავლა პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და ასოციაციების დადგენა თანდაყოლილ თრომბოფილიებთან. გამოყოფილი იყო 4 ჯგუფი: 1. პსს და ოგდ; 2. პსს ოგდ-ს გარეშე; 3. ოგდ პსს-ს გარეშე და საკონტროლო ჯგუფი. კვლევის მიზანი იყო გამოეკვლინათ ჰიპერანდროგენიის, ინსულინრეზისტენტობის და ჰიპერჰომოცისტეინემიის როლი პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და ორსულობის განმეორებითი დანაკარგებით. კვლევის შედეგად დაადგინეს, რომ პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე პაციენტებს ოგდ-ით აღენიშნებოდათ ტესტოსტერონის, DHEA-S, Hcy-ის სარწმუნოდ მაღალი მაჩვენებლები პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ოგდ-ს გარეშე პაციენტებთან შედარებით. პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით ორსულობის დანაკარგები ასოცირებული იყო ჰიპოფიბრინოლიზთან (ისაზღვრებოდა PAI-Fx) და ინსულინისადმი მგრძობელობის შემცირებასთან. გამოვლინდა ასევე ჰომოცისტეინის მომატებული მაჩვენებლები პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე პაციენტებში ორსულობის დანაკარგებით ჯანმრთელ ინდივიდებთან შედარებით. ჰომოცისტეინის სარწმუნოდ მაღალი დონე გამოვლინდა ოგდ-ს მქონე პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით ოგდ-ს გარეშე პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე პაციენტებთან შედარებით, რაც მიუთითებს ჰიპერჰომოცისტეინემიის როლზე ორსულობის განმეორებითი დანაკარგების პათოგენეზში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის დროს. ავტორების შეჯამებით,

პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის დროს არსებული ინსულინრეზისტენტობა და, შესაბამისად, ჰიპერინსულინემია იწვევს არა მარტო ჰიპერანდროგენემიას, არამედ იწვევს ჰიპოფიბრინოლიზს და ჰიპერჰომოცისტეინემიას. თავის მხრივ, ეს ყოველივე ზრდის ორსულობის განმეორებითი დანაკარგების განვითარების რისკს (48).

იმის გათვალისწინებით, რომ პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის პათოგენეზში ჰიპერჰომოცისტეინემიის როლის დადგენის მიზნით ჩატარებული კვლევები მცირერიცხოვანია, მიღებული შედეგები კი არაერთგვაროვანი, ამასთან ამ კვლევების უმრავლესობაში არ არის გამოკვლეული ჰიპერჰომოცისტეინემიის გამომწვევი გენეტიკური მიზეზები, მიზანშეწონილად უნდა ჩაითვალოს ამ მიმართულებით კვლევების გაგრძელება გენეტიკური ფაქტორების გამოკვლევით და პოპულაციური თავისებურებების გათვალისწინებით.

III. კვლევის მეთოდოლოგია

კვლევის დიზაინი

კვლევისთვის შერჩეულია შემთხვევა-კონტროლის კვლევის პროსპექტული დიზაინი. კვლევის ძალა- 0.8, α - 0.05

კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმები:

- ✓ როტერდამის კონსესუსის კრიტერიუმების შესაბამისად დადგენილი პოლიციისტური საკვერცხეების სინდრომის დიაგნოზი;
- ✓ ასაკი ≤ 35 წელი,
- ✓ ≥ 2 წელი მენარხედან.

კვლევაში არჩართვის კრიტერიუმები:

- ✓ პაციენტები ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქციით,
- ✓ ჰიპერპროლაქტინემიით,
- ✓ ანდროგენმაპროდუცირებელი სიმსივნეებით,
- ✓ კუშინგის სინდრომით,
- ✓ ანამნეზში ქირურგიული ჩარევით რეპროდუქციულ ორგანოებზე;
- ✓ კვლევაში ჩართვამდე ჰორმონოთერაპიიდან 6 თვეზე ნაკლები გასული პერიოდი,
- ✓ ასაკი > 36 წელი;
- ✓ < 2 წელი მენარხედან.

საკვლევი ჯგუფი შეადგინა კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმების მიხედვით შერჩეულმა 18-35 წლის 95 პაციენტმა პოლიციისტური საკვერცხეების სინდრომით.

საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა საკვლევ ჯგუფთან შესაბამისი საშუალო ასაკის 84-მა ჯანმრთელმა ქალმა ცოცხლადშობადობით, რეგულარული მენსტრუაციული

ციკლით, ჰიპერანდროგენემიის კლინიკური გამოვლინებებისა და პსს ოჯახური ანამნეზის გარეშე.

საკვლევი ჯგუფის პაციენტების საშუალო ასაკი (23.5 ± 3.5) სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა საკონტროლო ჯგუფის ქალების საშუალო ასაკისაგან (24.5 ± 2.2) ($p > 0.05$).

საკვლევი ჯგუფში გაანალიზებული იყო და შედარებული საკონტროლო ჯგუფთან ჰომოცისტეინის საშუალო მაჩვენებელი, ჰიპერჰომოცისტეინემიის სიხშირე, MTHFR C677T და MTHFR A1298C გენების მუტაციების სიხშირე. შესწავლილი იყო კორელაციები ჰომოცისტეინის მაჩვენებლებსა და პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის ბიოქიმიურ, ჰორმონულ მარკერებსა და საკვერცხეების მორფოლოგიურ მახასიათებლებს შორის, MTHFR C677T და MTHFR A1298C გენების სხვადასხვა მუტაციებსა და ჰიპერჰომოცისტეინემიას შორის.

ჩატარდა ჰიპერჰომოცისტეინემიის და MTHFR გენების მუტაციების შედარებითი ანალიზი პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალებს შორის ორსულობის განმეორებითი დანაკარგებით და ორსულობის განმეორებითი დანაკარგების გარეშე.

პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე პაციენტებში ($n=59$) გაანალიზებული იყო ჰიპერჰომოცისტეინემიის კავშირი ინსულინრეზისტენტობასთან. ინსულინრეზისტენტობის სტატუსის მიხედვით საკვლევი ჯგუფი გაიყო ჯგუფებად: ქალები პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და ინსულინრეზისტენტობით ($n=38$) და პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით ინსულინრეზისტენტობის გარეშე ($n=21$). ამ ჯგუფებში გაანალიზებული იყო ჰომოცისტეინის მაჩვენებლები, ჩატარდა მათი შედარებითი ანალიზი სმი-სთან, ჰომა-ინდექსის, ინსულინის მაჩვენებლებთან, ჰორმონულ და საკვერცხეების მორფოლოგიურ მახასიათებლებთან.

განისაზღვრა ჰომოცისტეინის მაჩვენებლების კორელაციები სმი-სთან, ჰომა-ინდექსის მაჩვენებლებთან და საკვერცხეების მორფოლოგიურ მახასიათებლებთან.

რეპროდუქციული ფუნქციის თავისებურებების მიხედვით საკვლევი ჯგუფი დაიყო 2 ჯგუფად: პსს ოგდ-თ ($n=58$), პსს ოგდ-ს გარეშე (უწყალოვანობით და ცოცხლად-შობადობით) – ($n=37$) და გაანალიზებული იყო გამოყოფილი ჯგუფების მიხედვით

ჰომოცისტეინის მაჩვენებლები და MTHFR გენების მუტაციების სახეები (MTHFR C677T-CT, MTHFR C677T-TT, MTHFR A1298C-AC, MTHFR A1298C-CC).

ქალების ჯგუფი პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და უნაყოფობით ან ცოცხლადშობადობით შემდგომ ტექსტში მოყვანილია ჯგუფის სახელით „ქალები პსს-ით ოგდ-ს გარეშე“. ამ ქალების ერთ ჯგუფში გაერთანება შესაძლებლად ჩავთვალეთ იმის გამო, რომ ცოცხლადშობადობამდე აღნიშნულ ქალებს აღენიშნებოდათ ანოვულაციური უნაყოფობა, ორსულობა მიღებული იქნა ოვულაციის მედიკამენტოზური სტიმულირების გზით, მათ არ განვითარებიათ თვითნებითი აბორტი და ორსულობა დასრულდა ცოცხლადშობადობით.

კვლევის მეთოდика

კვლევაში ჩართულ ყველა პაციენტს ჩაუტარდა პერსონალური და ოჯახური ანამნეზის, მენსტრუაციული ციკლის შეფასება და ობიექტური, კლინიკური, ინსტრუმენტული და ლაბორატორიული გამოკვლევა.

შეგროვდა სრული ანამნეზი: ასაკი, მენარხეს ასაკი, მენსტრუაციული ციკლის ხასიათი, მენსტრუაციული ციკლის დარღვევის ასაკი, რეპროდუქციული ფუნქცია, ფერტილობის პრობლემები, დერმატოპათიების გამოვლენის ინტენსივობა და გამოვლენის ასაკი.

სხეულის მასის ინდექსის განსაზღვრა

ყველა პაციენტში მომართვის პერიოდში განესაზღვრა სხეულის მასის ინდექსი (სმი) G. Brey-ის (1978) მოწოდებული ფორმულით: $I = m/h^2$, სადაც **I** არის სხეულის მასის ინდექსი, **m** არის სხეულის მასა კილოგრამებში და **h** სხეულის სიმაღლე მეტრებში.

სმი-ს შესაფასებლად გამოყენებული იყო ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის 2004 წლის გადახედვის შედეგად დამტკიცებული საერთაშორისო კლასიფიკაცია. ნორმად მიჩნეული იქნა სმი- 18.5-24.9 კგ/მ², სხეულის მასის დეფიციტად სმი- <18.5 კგ/მ², ჭარბ წონად- სმი ≥ 25 კგ/მ², ხოლო სიმსუქნედ- სმი ≥ 30 კგ/მ².

სხეულის ცხიმოვანი ქსოვილის განაწილების შეფასება

სხეულის ცხიმოვანი ქსოვილის განაწილების თავისებურებების დადგენის მიზნით ხდებოდა წელისა და თეძოს გარშემოწერილობათა (სანტიმეტრებში) თანაფარდობის ინდექსის განსაზღვრა (წ/თ). ზემო ტიპის, ვისცერალური, ანუ მამაკაცური ტიპის სიმსუქნის დროს წ/თ ინდექსად მიჩნეულია >0.8 , ხოლო ქვემო, ქალური, გინოიდური ტიპის სიმსუქნის დროს <0.8 .

დერმატოპათიების შეფასება

ყველა პაციენტში ჩატარდა დერმატოპათიების შეფასება, მათი განლაგების და ხარისხის განსაზღვრა.

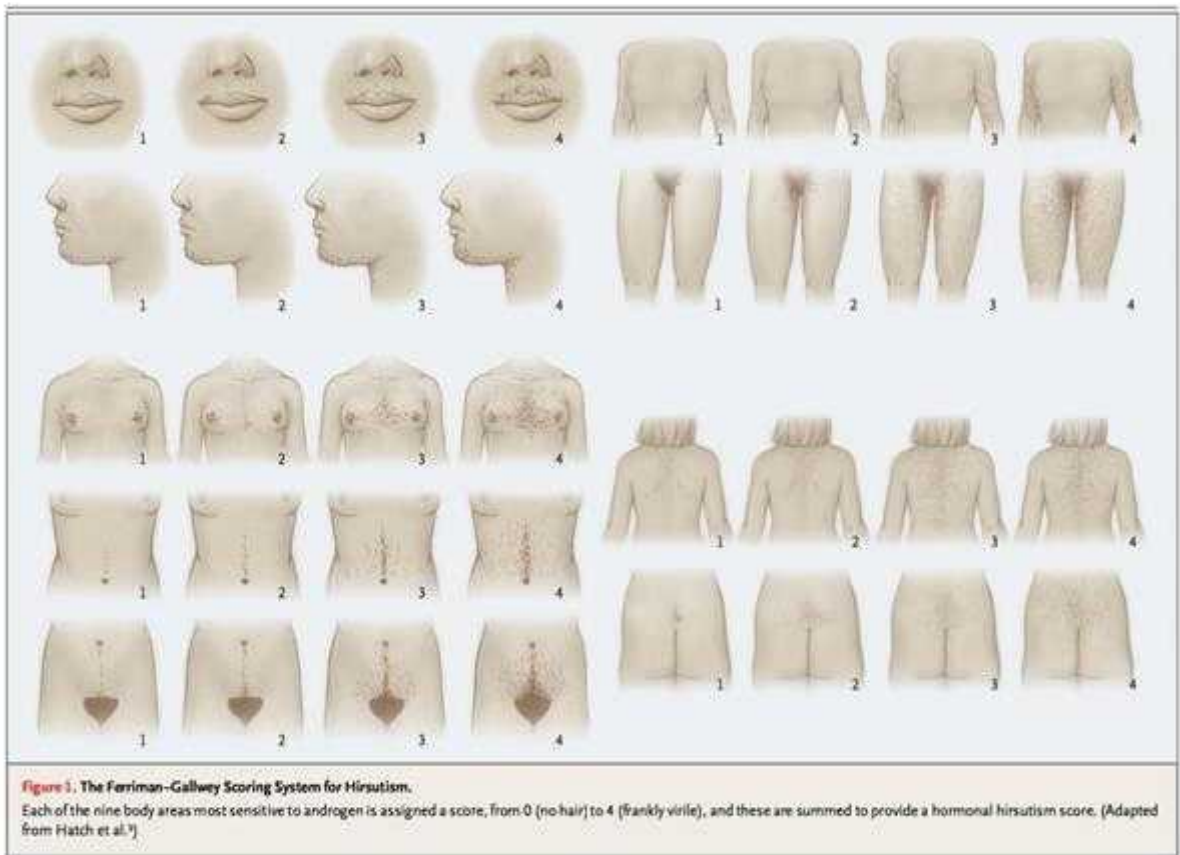
ჰირსუტული რიცხვის განსაზღვრა

ჰირსუტიზმის შეფასება ხდებოდა ფერიმან და გალვეის მოდიფიცირებული ჰირსუტიზმის შეფასების შკალით (mFG), რაც ითვალისწინებს სხეულზე გამოყოფილ 9 ზონაზე 4 ქულიანი სისტემით თმის რაოდენობის ინტენსივობის შეფასებას. ჰირსუტიზმის ინტერპრეტაცია: ჰირსუტიზმი არ არის (0-7ქულა), მსუბუქი ჰირსუტიზმი (8-16 ქულა), საშუალო სიმძიმის ჰირსუტიზმი (17-24) და მძიმე ხარისხის ჰირსუტიზმი (25 ქულა და მეტი) (სურ.3).

აკნეს შეფასება

აკნეს შეფასება ხდებოდა 3 კატეგორიის მიხედვით (მსუბუქი, საშუალო და მძიმე), სტრიაები (თეთრი და ფერადი: ვარდისფერი, წითელი ან მუქი შინდისფერი). დგინდებოდა ჰიპერპიგმენტაციის (შავი აკანტოზი) არსებობა.

სურათი 3. ჰირსუტიზმის შეფასება ფერიმან და გალვეის მოდიფიცირებული შეფასების შკალით (mFG)



პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის დიაგნოსტიკა

ჩვენს მიერ პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის დიაგნოსტიკა მოხდა 2003 წლის როტერდამის კონსესუსზე (The Rotterdam ESHRE ASRM-Sponsored PCOS Concesus. Workshop 2003) მიღებული დიაგნოსტიკური კრიტერიუმების მიხედვით (17,31,87,103). პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის დიაგნოზი დაისვა იმ შემთხვევაში, თუ ქვემოთ ჩამოთვლილი 3 კრიტერიუმიდან 2 მაინც იყო დადებითი:

1. ოლიგო/ამენორეა და /ან ქრონიკული ანოვულაცია.
2. კლინიკურად ან ბიოქიმიურად გამოვლენილი ჰიპერანდროგენია.
3. ულტრასონოგრაფიით პოლიცისტური საკვერცხეები (პოლიცისტური საკვერცხეების დიაგნოსტიკურ კრიტერიუმად ჩაითვალა, თუ ერთ საკვერცხეში მაინც

აღნიშნებოდა 12 და მეტი ფოლიკული დიამეტრით 2-9 მმ და საკვერცხის მოცულობა აღემატებოდა 10 სმ³-ს).

აღნიშნული კონსესუსის შესაბამისად გამორიცხული იყო ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებები, ჰიპერპროლაქტინემია, თანდაყოლილი ადრენალური ჰიპერპლაზია, ანდროგენმაპროდუცირებელი სიმსივნეები.

ულტრასონოგრაფიული გამოკვლევა

მენსტრუაციული ციკლის მე-2-3 დღეს ყველა მონაწილეს ჩატარდა მცირე მენჯის ღრუს ორგანოების ულტრასონოგრაფიული გამოკვლევა. ულტრაბგერითი კვლევა ჩატარდა აპარატით -VOLUSON E10 ფირმის (produced by General Electric s USA). სქესობრივად აქტიურ პაციენტებს უტარდებოდათ ტრანსვაგინალური, ხოლო პაციენტებს virgo - აბდომინალური ულტრაბგერითი კვლევა. ყველა შემთხვევაში ისაზღვრებოდა ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობა და საკვერცხეების მოცულობა. ამისათვის ორივე საკვერცხეში ითვლებოდა და იზომებოდა ყველა 2-9 მმ ზომის ფოლიკული და მათი დაჯამებით მიიღებოდა ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობის მაჩვენებელი.

ჰომოცისტეინის განსაზღვრა

ჰომოცისტეინის განსაზღვრა სისხლის შრატში ხდებოდა დახურული სისტემის ანალიზატორით (Humalyzer Primus semi-automated Bychemistry analyzer, German) სპექტრომეტრული მეთოდის გამოყენებით, რეფერენსული მაჩვენებლები 4,4-10,8 $\mu\text{mol/l}$ (75).

MTHFR C677T და MTHFR A1298C განსაზღვრა

MTHFR C677T და A1298C პოლიმორფიზმების გენოტიპირება ჩატარდა პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის მეთოდის გამოყენებით. gDNA იზოლირებული იყო კვლევაში მონაწილე თითოეული პაციენტის მთლიანი სისხლიდან, სისხლის დნმ-ის მომზადების - სვეტის ნაკრების გამოყენებით (Jena Bioscience), მწარმოებლის მიერ მოწოდებული პროტოკოლის მიხედვით. დნმ გამოირეცხებოდა 50 μ L სარეცხ ბუფერში და ინახებოდა -20°C -ზე შემდგომი გამოყენებისთვის. C677T და A1298C SNP-ების გენოტიპირებისთვის გაძლიერდა MTHFR-ის შესაბამისი რეგიონები, ორი წყვილი პრაიმერის გამოყენებით: 5'-TGAAGG AGAAGGTGTCTGCGG-3' და 5'-AGGACGGTGCGGTGAGAGTGTG-3' TGA-GAGG57-ისთვის CACTTTGTGACCATTCCGG TTTG-3' A1298C-სთვის, რომელიც გამოიმუშავებს შესაბამისად 198bp და 163bp PCR პროდუქტებს. PCR ჩატარდა საბოლოო რეაქციის მოცულობაში 50 μ L, რომელიც შეიცავდა 10 μ L Red Load Taq Master (5x) (Jena Bioscience), 3 μ L დნმ ელუტი თითოეული დნმ-ის ნიმუშიდან და 0.2 მმ თითოეული პრაიმერი. გაძლიერება განხორციელდა თერმოციკლერში (DRAWELL, მოდელი TC1000-S) შემდეგი პირობებით: 5 წთ 95°C -ზე gDNA-ს საწყისი დენატურაციისთვის, რასაც მოჰყვა 30 ციკლი 1 წთ 94°C -ზე (დენატურაცია), 60°C -ზე. 20 წამის განმავლობაში (ანილირება) და 72°C -ზე 20 წამის განმავლობაში (გაფართოება), რასაც მოჰყვა საბოლოო გაფართოება 1 წუთის განმავლობაში 72°C -ზე. დნმ-ის გაძლიერება დამოწმებული იყო ეთიდიუმის ბრომიდით შეღებილ 1% აგაროზის გელზე და შედეგები დოკუმენტირებული იყო გელის დოკუმენტაციის სისტემაზე (DRAWELL, მოდელი DW04S-3C).

C677T მუტაციის იდენტიფიცირებისთვის PCR პროდუქტები დაიჯესტირდა Hinf I რესტრიქციული ენდონუკლეაზით. შეზღუდვის მონელება ჩატარდა 50 μ L რეაქციის მოცულობაში, რომელიც შეიცავდა 44 μ L PCR რეაქციას (PCR დასრულების შემდეგ), 5 μ L ბუფერს და 1 μ L Hinf I (10 ერთეული). ნიმუშები ინკუბირებული იყო ღამით 37°C -ზე. მთლიანი შეზღუდვები თითოეული შეზღუდვის მონელებისთვის დატვირთული იყო ეთიდიუმის ბრომიდით შეღებილ 4% აგაროზის გელზე. 198bp PCR პროდუქტს C677T პოლიმორფიზმით აქვს ერთი Hinf I ამოცნობის ადგილი, რომელიც წარმოქმნის 23bp და 175bp ფრაგმენტებს TT გენოტიპის მქონე

ჰომოზიგოტური ინდივიდებისთვის. 23bp ფრაგმენტები არ ჩანს გელზე. ამიტომ, TT გენოტიპის მქონე ინდივიდებისთვის გელზე ჩანს მხოლოდ 175bp ზოლები, CC გენოტიპის მქონე პირებისთვის, რომლებიც წარმოქმნის მხოლოდ 198bp ზოლებს. ჰეტეროზიგოტური ინდივიდები CT გენოტიპით, რომლებიც წარმოქმნიან ორივე ზოლს - 198 bp C ალელისთვის და 175 bp T ალელისთვის.

A1298C პოლიმორფიზმის იდენტიფიკაციისთვის PCR პროდუქტები დაიჯესტირდა Mbo II რესტრიქციული ენდონუკლეაზით 50 μ L რეაქციის მოცულობაში, რომელიც შეიცავდა 44 μ L PCR რეაქციას (PCR ყველა ეტაპის დასრულების შემდეგ), 5 μ L ბუფერს და 1 μ L Mbo II (3 ერთეული) ნუკლეაზასგან თავისუფალი წყლით. ღამით 37°C ტემპერატურაზე. შეზღუდვის ფრაგმენტები გაანალიზდა ეთიდიუმ ბრომიდით შეღებილ 4% აგაროზის გელზე. ალელ A-ს აქვს 4 Mbo II შეზღუდვის ადგილი, რომლებიც წარმოქმნის 56, 31, 30, 28 და 18 bp ფრაგმენტებს. 18 bp ფრაგმენტები არ ჩანს გელზე. ამრიგად, AA გენოტიპის მქონე ინდივიდები ქმნიან ორ ზოლს - 56bp და (31, 30, 28)bp. A1298C პოლიმორფიზმი აუქმებს ერთ შეზღუდვის ადგილს, რომელიც წარმოქმნის 84bp, 31bp, 30bp და 18bp ფრაგმენტებს. აქედან გამომდინარე, CC გენოტიპი ასევე წარმოქმნის ორ ზოლს - 84bp და (31, 30, 28)bp. AC გენოტიპი წარმოქმნის სამ ზოლს - 84bp, 56bp და (31, 30, 28)bp.

ჰორმონული გამოკვლევა

კვლევაში ჩართვამდე ყველა პაციენტს ჰორმონული გამოკვლევა ჩატარდა მენსტრუაციული ციკლის მე-2-3 დღეს დიაგნოზის დაზუსტების მიზნით. განისაზღვრა შემდეგი ჰორმონების დონე სისხლის შრატში: FSH, LH, AMH, E2, T, FT, SHBG, HOMA-IR. არჩართვის კრიტერიუმების დასადგენად: PRL, TSH, FT4, anti-TPO, anti-TG, 17 OHP, DHEA-S, კორტიზოლი იმუნოფერმენტული მეთოდით (ELISA, Beckman Coulter, USA).

ყველა მონაწილეში ხდებოდა ინსულინრეზისტენტობის შეფასება HOMA-IR-ის მაჩვენებელზე დაყრდნობით. ინსულინრეზისტენტობის ინდექსი (HOMA-IR) გამოთვლილია ფორმულით: fasting insulin (microU/L) x fasting glucose (nmol/L) / 22.5.

თავისუფალი ანდროგენების ინდექსი (FAI) გამოთვლილია შემდეგი ფორმულით: TT (nmol/ L) x 100 / SHBG (nmol/ L).

სტატისტიკური ანალიზი

კვლევის დროს შეგროვილი მონაცემებით მომზადდა მონაცემთა ბაზა შემდგომი სტატისტიკური ანალიზისთვის.

სტატისტიკური ანალიზისათვის იყო გამოყენებული ძირითადად შემდეგი სტატისტიკური მეთოდები: კორელაცია, წრფივი რეგრესია, ლოგისტიკური რეგრესია. მონაცემები დამუშავდა სტატისტიკური ანალიზის პროგრამების SPSS 24.0 (Statistical Package for Social Sciences, version 24) და Past 3.0 გამოყენებით. Odds ratio-ს კალკულაციისთვის იყო გამოყენებული ლოგისტიკური რეგრესიის მეთოდი.

მონაცემთა ასაღწერად გამოყენებული იყო:

1. ცენტრალური ტენდენციის საზომი (საშუალო არითმეტიკული)
2. ვარიაბელობის საზომი (სტანდარტული გადახრა)
3. სიხშირეთა პროცენტული განაწილება,
4. კროსტაბულაცია;
5. განაწილების ნორმალურობის შესამოწმებლად კოლმოგოროვ-სმირნოვის ტესტი;

ჯგუფების შედარებისათვის გამოყენებული იყო:

1. X^2 (კატეგორიული ცვლადებისთვის)
2. პირსონის კორელაციური ანალიზი მონაცემების შორის კორელაციური კავშირის დასადგენად

დასკვნითი სტატისტიკიდან იყო გამოყენებული ერთფაქტორიანი დისპერსიული ანალიზი (one way ANOVA) და კრუსკალ-უოლისის კრიტერიუმი (არაპარამეტრული მონაცემებისთვის);

ორი დამოუკიდებელი ჯგუფის შესადარებლად გამოყენებული იყო მანუიტის ტესტი. სპირმანის კორელაციური ანალიზი გამოყენებული იყო ორი რაო-

დენობრივი ცვლადის კავშირის შესაფასებლად. მიღებული ურთიერთკავშირი აღინიშნებოდა, როგორც „ ძლიერი “კავშირი - $r_s = 0,6-1$, „ზომიერი“ კავშირი - $r_s = 0,3-0,6$ და „ სუსტი “კავშირი - $r_s < 0,3$.

ყველგან, სადაც მიღებულ იქნა სტატისტიკურად სარწმუნო შედეგი, მითითებულია შესატყვისი კრიტერიუმის მნიშვნელობა, თავისუფლების ხარისხი და ალბათობის დონე. მონაცემები შემოწმდა სანდოობის 0.05 დონეზე ($p < 0,05$ იყო მიჩნეული სტატისტიკურად სარწმუნოდ).

რაოდენობრივი ცვლადები წარმოდგენილია \pm სტანდარტული გადახრებით, ხოლო კატეგორიალური ცვლადები - პროცენტებით.

IV. კვლევის ეთიკის საკითხები

კვლევის ჩატარებაზე მიღებულია რეპროდუქციული მედიცინის ცენტრის „უნივერსი“ ეთიკური კომისიის თანხმობა (ოქმი N 4, 04.06.2020).

ჩატარებულ შემთხვევა-კონტროლის პროსპექტულ კვლევაში ჩართვამდე ყველა მონაწილე იყო წინასწარ ინფორმირებული, მათ განემარტათ კვლევის არსი და მიზანი. მიღებული იქნა წერილობითი თანხმობა კვლევაში მონაწილეობაზე.

კვლევა ჩატარდა სასწავლო უნივერსიტეტი გეომედის სამეცნიერო ფონდის გრანტის ფარგლებში (GF-21-01):

„ჰიპერჰომოციტემიის როლი უნაყოფობის და ორსულობის დანაკარგების პათოგენეზში პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით“.

V. კვლევის შედეგები და მათი ანალიზი

საკვლევი ჯგუფის პაციენტების ზოგადი დახასიათება

საკვლევი ჯგუფის პაციენტების საშუალო ასაკი (23.5 ± 3.5) სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა საკონტროლო ჯგუფის ქალების საშუალო ასაკისაგან (24.5 ± 2.2) ($p > 0.05$).

საკვლევ ჯგუფში პსს-ს მქონე პაციენტების სხეულის მასის საშუალო მაჩვენებელმა შეადგენა 23.19 ± 3.877 კგ/მ², რაც სარწმუნოდ მაღალი იყო საკონტროლო ჯგუფის შესაბამის მაჩვენებელთან შედარებით (20.1 ± 3.6 კგ/მ², $P < 0.05$). საკვლევ ჯგუფში პაციენტების განაწილება სმი-ს მიხედვით შემდეგია: სხეულის მასის დეფიციტი აღინიშნებოდა 2.1% (n-2), ნორმალური სხეულის მასის ინდექსი 64.2% (n-61), ხოლო სხეულის მასის სიჭარბე 33.7% (n-32) (ცხრილი №2).

ცხრილი 2. საკვლევ ჯგუფში პაციენტების (n 95) განაწილება სხეულის მასის ინდექსის მიხედვით (%).

| სმი (კგ/მ ²) | საკვლევი ჯგუფი n-95 |
|--------------------------|------------------------|
| <18.5 | 2 (2.1%) |
| 18.6-24.99 | 61 (64.2%) |
| ≥25 | 32 (33.7%) |

საკვლევი ჯგუფის ქარბწონიან პაციენტებში შემთხვევათა 72.8%-ში აღინიშნებოდა სხეულის ცხიმოვანი საფარველის აბდომინური ხასიათის განაწილება (თემოწელის გარშემოწერილობა > 0.8), ხოლო პაციენტებში ნორმალური სხეულის მასით უხშირესად თანაბარი ტიპის გადანაწილება აღინიშნებოდა (47.6%). პაციენტებს სხეუ-

ლის მასის დეფიციტით აღენიშნებოდათ ცხიმის თანაბარი ტიპის განაწილება. ცხრილი 3-ში ასახულია პაციენტთა განაწილება გაცხიმოვნის ტიპის მიხედვით.

ცხრილი 3. საკვლევ ჯგუფში პაციენტთა განაწილება გაცხიმოვნების ტიპის მიხედვით (n 95)

| გაცხიმოვნების ტიპი | სმი<18.5 | სმი 18.6-24.9 | სმი ≥25 |
|--------------------|----------|---------------|---------|
| თანაბარი | 100% | 47.6% | 17.5% |
| აბდომინალური | - | 27% | 72.8% |
| გინოიდური | - | 25.4% | 9.7% |

დერმატოპათიების შეფასება

ჰირსუტული რიცხვის საშუალო მაჩვენებელი საკვლევ ჯგუფში შეადგენდა 18.2 ± 5.2 , ხოლო საკონტროლო ჯგუფში 4.4 ± 3.5 ($p < 0.05$).

საკვლევ ჯგუფში საშუალო და მძიმე ხარისხის აკნე გამოვლინდა შემთხვევათა 74%-ში, რაც სტატისტიკურად სარწმუნოდ აღემატებოდა საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებს (6,5%, $P < 0.001$.) საშუალო და მძიმე ხარისხის ჰირსუტიზმი ასევე სტატისტიკურად სარწმუნოდ ხშირად გამოვლინდა (69,7%) საკონტროლო ჯგუფთან (15,2%) შედარებით ($P < 0.001$). შავი აკანტოზი გამოვლინდა მხოლოდ პოლიციისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე პაციენტებში (11 პაციენტი, 11,6%). სტრიების გამოვლენის სიხშირე სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა ჯგუფებს შორის ($P = 0,432$). ალოპეცია არ აღენიშნა არცერთ პაციენტს როგორც საკვლევ, ისე საკონტროლო ჯგუფებში (ცხრ.4).

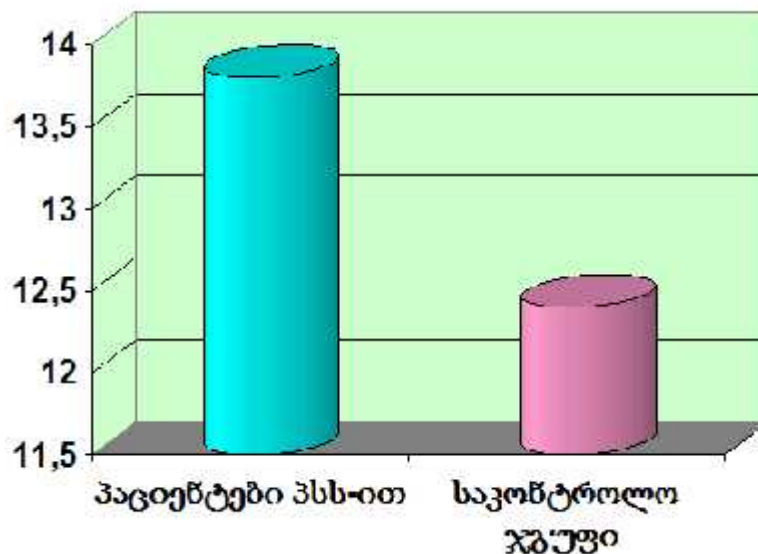
ცხრილი 4. პაციენტების განაწილება დერმატოპათიების მიხედვით

| დერმატოპათიები | პაციენტები პსს-ით | საკონტროლო ჯგუფი | P |
|--------------------------------------|-------------------|------------------|--------|
| საშუალო და მძიმე ხარისხის ჰირსუტიზმი | 69.7% | 15,2% | <0.001 |
| საშუალო და მძიმე ხარისხის აკნე | 74% | 6.5% | <0.001 |
| შავი აკანთოზი | 11,6% | 0% | <0.001 |
| სტრიები | 4.5% | 3.4% | 0.432 |
| ალოპეცია | 0% | 0% | |

მენსტრუაციული ფუნქციის შეფასება

მენარხეს ასაკის საშუალო მაჩვენებელი პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით შეადგენდა 13.8 ± 3.5 წელს, ხოლო საკონტროლო ჯგუფში 12.4 ± 4.2 წელს. მაჩვენებლები სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებიან (P 0.132) (დიაგრ. 1).

დიაგრამა 1. მენარხეს ასაკი საკვლევ და საკონტროლო ჯგუფებში



მენსტრუაციული ციკლის დარღვევის ასაკი საკვლევ ჯგუფში შეადგენდა 14.5 ±3.5 წელს. 33-ს მქონე პაციენტებს მენსტრუაციული ციკლის დარღვევა აღენიშნებოდათ შემთხვევათა 84,2% (80 პაციენტი).

მენსტრუაციული ციკლის ხასიათის გაანალიზების შემდგომ დადგინდა, რომ პაციენტებს პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით შემთხვევათა 20.6%-ში (n-20) აღენიშნებოდათ რეგულარული მენსტრუაციული ციკლი ანოვულაციით, ხოლო 79.4%-ში (n-75) მენსტრუაციული ციკლის სხვადასხვა ტიპის დარღვევები (ცხრ. 5).

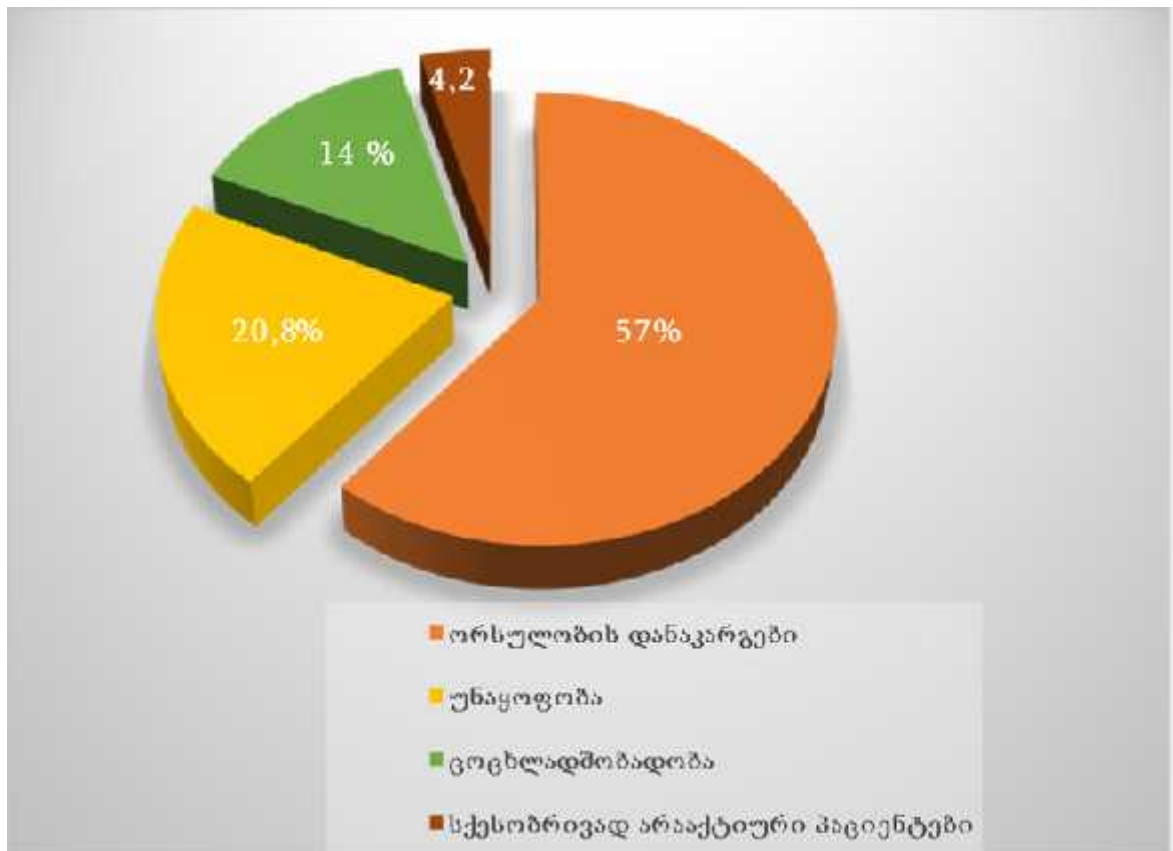
ცხრილი 5. 33-ს მქონე პაციენტთა განაწილება მენსტრუაციული ციკლის ხასიათის მიხედვით:

| მენსტრუაციული ფუნქცია | საკვლევი ჯგუფი (n-95) |
|----------------------------|-----------------------|
| რეგულარული მ/ც ანოვულაციით | 20.6 % (n-20) |
| ოლიგომენორეა | 61.6% (n-58) |
| ამენორეა მეორადი | 10.5% (n-10) |
| მენორაგია | 5.2% (n-5) |
| მენომეტრორაგია | 2.1 % (n-2) |
| ჯამი | 100% |

რეპროდუქციული ფუნქციის შეფასება პაციენტებში 33-ით

საკვლევი ჯგუფის პაციენტებში შეფასდა რეპროდუქციული ფუნქცია: პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე პაციენტები ორსულობის დანაკარგებით 61% (n-58), პაციენტები პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით ორსულობის დანაკარგების გარეშე (პირველადი უნაყოფობა და ცოცხლადმობადობა) - 34,8% (n-33). სქესობრივად არააქტიურმა პაციენტებმა ანოვულაციური მენსტრუაციული ციკლით შეადგინა 4,2% (n-4) (დიაგრამა 2).

დიაგრამა 2. პსს-ს მქონე პაციენტთა განაწილება რეპროდუქციული ფუნქციის მიხედვით



ჰორმონული და ულტრაბგერითი კვლევის შედეგები პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით

საკვლევი ჯგუფის პაციენტებში საკვერცხის მოცულობის, AFC, T, FT საშუალო მაჩვენებლები სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი იყო ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში ($p < 0.001$) (ცხრ. 6).

ცხრილი 6. პსს-ს მქონე პაციენტთა განაწილება ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობის, საკვერცხის მოცულობის და ანდროგენების მაჩვენებლების მიხედვით.

| მახასიათებლები (საშუალო მაჩვენებელი) | ქალები პსს-ით | საკონტროლო ჯგუფი | P |
|---|---------------|---------------------|--------|
| აფრ | 33.37±5.2 | 9.6± 2.6 | <0.001 |
| საკვერცხეების მოცულობა (სმ ³) | 13.89±5.4 | 7.9±2.8 | <0.001 |
| საერთო ტესტოსტერონი (pg/l) | 0.82± 0.6 | 0.43±0.5 | <0.001 |
| თავისუფალი ტესტოსტერონი (ng/dl) | 3.6±2.1 | 2.1±1.1 | <0.001 |

ჰომოცისტეინის მაჩვენებლები ქალებში პოლიციტური საკვერცხეების სინდრომით

საკვლევ ჯგუფსა და საკონტროლო ჯგუფში განისაზღვრა ჰომოცისტეინის დონე სისხლის შრატში. ცხრ. 7-დან ჩანს, რომ ჰომოცისტეინის საშუალო მაჩვენებელი სარწმუნოდ აღემატება შესაბამის მაჩვენებელს საკონტროლო ჯგუფში ($p < 0.05$).

ცხრილი 7. ჰომოცისტეინის საშუალო მაჩვენებლები ქალებში პსს-ით

| ჯგუფები | ქალების რაოდენობა | ჰომოცისტეინის საშუალო მაჩვენებელი ($\mu\text{mol/l}$) |
|------------------|-------------------|--|
| ქალები პსს-ით | 95 | 11.04 |
| საკონტროლო ჯგუფი | 84 | 7.75 |
| P value | | <0,05 |

ასევე გაანალიზებული იყო ჰიპერჰომოცისტეინემიის სიხშირე საკვლევ და საკონტროლო ჯგუფებში (ცხრ.8). როგორც ცხრ.8-დან ჩანს, პოლიციტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალებში ჰიპერჰომოცისტეინემიის სიხშირე სარწმუნოდ მაღალი იყო საკონტროლო ჯგუფის ქალებთან შედარებით.

ცხრილი 8. ჰიპერჰომოცისტეინემიის სიხშირე ქალებში პსს-ით

| ჯგუფები | ქალების რაოდენობა | ჰომოცისტეინის მაჩვენებელი (μmol/l) | |
|---|-------------------|------------------------------------|------------|
| | | ≥10,81 | <10,8 |
| ქალები პსს-ით | 95 | 48 (50,5%) | 47 (49,5%) |
| საკონტროლო ჯგუფი | 84 | 4 (4,8%) | 80 (95,2%) |
| P value | | <0,001 | <0,001 |
| ჰომოცისტეინის მაჩვენებლის N<10.8 μmol/l | | | |

ასევე გაანალიზებული იყო ჰიპერჰომოცისტეინემიის სიხშირე ქალებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით რეპროდუქციული ფუნქციის მიხედვით.

ცხრილი 9. ჰიპერჰომოცისტეინემიის სიხშირე ქალებში პსს-ით რეპროდუქციული მახასიათებლების მიხედვით

| ჯგუფები | ქალების რაოდენობა | ჰომოცისტეინის მაჩვენებლები (μmol/l) | |
|---|-------------------|-------------------------------------|-------------|
| | | ≥10,81 | <10,8 |
| ქალები პსს-ით და ოგდ | 58 | 39 (67,2%) | 19 (32,8%) |
| ქალები პსს-ით ოგდ-ს გარეშე (პირველადი უნაყოფობით და ცოცხლადშობადობით) | 33 | 9 (27,3%) | 28 (72,7%) |
| საკონტროლო ჯგუფი | 84 | 4 (4,8%) | 80 (95,2 %) |
| P* | | <0.001 | <0.001 |
| P** value | | <0.05 | <0.05 |
| P*** value | | <0.05 | <0.05 |

P* პაციენტების პსს-თ და ოგდ-ით შედარება საკონტროლო ჯგუფთან

P** პაციენტების პსს-ით ოგდ-ს გარეშე შედარება საკონტროლო ჯგუფთან

P*** პაციენტების პსს-თ და ოგდ-ით შედარება პსს ოგდ-ს გარეშე ჯგუფთან

როგორც ცხრილი 9-დან ჩანს პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე პაციენტებში ოგდ-ით ჰიპერჰომოცისტეინემია გამოვლინდა სარწმუნოდ მაღალი სიხშირით ოგდ-ს გარეშე პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალებთან და საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.

ჰიპერჰომოცისტეინემიასა და რეპროდუქციულ გამოსავლებს შორის ანალიზის ჩატარებისას აღმოჩნდა, რომ პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით ჰიპერჰომოცისტეინემია სარწმუნოდ ასოცირებს როგორც ოგდ-სთან, ასევე უნაყოფობასთან ($p < 0.001$) (ცხრ.10).

ცხრილი 10. ასოციაცია ჰიპერჰომოცისტეინემიასა და რეპროდუქციულ გამოსავლებს შორის საკვლევ ჯგუფში

| რეპროდუქციული ფუნქცია | პაციენტების რაოდენობა (n-95) | Pirson chi-square | 95% სარწმუნოების ინტერვალი | | Odds ratio | P |
|--|------------------------------|-------------------|----------------------------|--------|------------|---------|
| | | | ქვედა | ზედა | | |
| პსს-ს მქონე პაციენტები ჰიპერჰომოცისტეინემიით და ოგდ-თ | 39 (41%) | 16.645 | 2.520 | 16.184 | 6.386 | < 0.001 |
| პსს-ს მქონე პაციენტები ჰიპერჰომოცისტეინემიით და ოგდ-ს გარეშე | 9 (9.5 %) | 16.645 | 0.062 | 0.397 | 0.157 | < 0.001 |

კლინიკური, ჰორმონული, საკვერცხეების მორფოლოგიური მახასიათებლების და ჰომოცისტეინის მაჩვენებლების შედარებითი ანალიზი პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე პაციენტებში ინსულინრეზისტენტობით და ინსულინრეზისტენტობის გარეშე

პაციენტების გაანალიზებისას ჩავატარეთ კლინიკური, ჰორმონული, საკვერცხეების მორფოლოგიური მახასიათებლების და ჰომოცისტეინის მაჩვენებლების შედარებითი ანალიზი პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე პაციენტებში ინსულინრეზისტენტობით და ინსულინრეზისტენტობის გარეშე.

ჩვენი კვლევის მონაცემებით ინსულირეზისტენტობის მქონე პაციენტებში პოლიციტური საკვერცხეების სინდრომით საშუალო და მძიმე ხარისხის აკნე გამოვლინდა შემთხვევათა 79%-ში (n-30), რაც სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა ინსულირეზისტენტობის გარეშე პოლიციტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალების ჯგუფის მონაცემებისგან (71%, n-15) ($P > 0.05$).

პოლიციტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე პაციენტებში ინსულირეზისტენტობით და ინსულირეზისტენტობის გარეშე საშუალო და მძიმე ხარისხის ჰირსუტიზმის გამოვლინებები ასევე სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა (შესაბ. 89,5%, n-34, 81%, n-17, $P > 0.05$). შავი აკანტოზი აღინიშნა მხოლოდ ინსულირეზისტენტობის მქონე პაციენტებში პოლიციტური საკვერცხეების სინდრომით (28,9%, n-11).

პაციენტებში პოლიციტური საკვერცხეების სინდრომით და ინსულირეზისტენტობით მომატებული სმი სარწმუნოდ ხშირი იყო (22%, n-9) ინსულირეზისტენტობის გარეშე პოლიციტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალებთან შედარებით (5%, n-1) ($P < 0.05$). ცხიმის აბდომინურად განაწილების სიხშირე (წელი-თეძოს გარშემოწერილობის ფარდობა $>0,8$) ინსულირეზისტენტობის მქონე ქალებში პოლიციტური საკვერცხეების სინდრომით, როგორც მომატებული, ასევე ნორმალური სმი-ს შემთხვევებში სარწმუნოდ ხშირი იყო (91%, n-35) ინსულირეზისტენტობის გარეშე პოლიციტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე პაციენტებთან შედარებით (19%, n-6) ($P < 0.001$).

ინსულირეზისტენტობის მქონე პაციენტებში პოლიციტური საკვერცხეების სინდრომით 35 სქესობრივად აქტიური ქალიდან პირველადი უნაყოფობა აღენიშნებოდა 9 პაციენტს (25,7%), 3 პაციენტი იყო სქესობრივად არააქტიური ანოვულატორული მენსტრუაციული ციკლით. ინსულირეზისტენტობის გარეშე პოლიციტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე 21 ქალიდან 8-ს აღენიშნებოდა პირველადი უნაყოფობა (40%) ($P > 0.05$).

ორსულობის განმეორებითი დანაკარგები აღენიშნებოდა 35-დან 29 პაციენტს პოლიციტური საკვერცხეების სინდრომით და ინსულირეზისტენტობით (82,9%), ხოლო ინსულირეზისტენტობის გარეშე პოლიციტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე 21 ქალიდან 12-ს (60%) ($P > 0.05$).

ცხრილი 11-ში ნაჩვენებია პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე პაციენტებში ინსულინრეზისტენტობით და მის გარეშე 12 მაჩვენებლის შედარებითი ანალიზი. t-test-მა გამოავლინა, რომ შედარებული ჯგუფები ერთმანეთისგან სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა მაჩვენებლების უმეტესობაში. სარწმუნო სხვაობა გამოვლინდა ჰომოცისტეინის, სმი-ს, ჰომა-ინდექსის და ინსულინის მაჩვენებლებში.

პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და ინსულინრეზისტენტობით სმი-ს საშუალო მაჩვენებელი სარწმუნოდ აღემატებოდა ინსულინრეზისტენტობის გარეშე პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალების სმი-ს მონაცემებს, ($p=0.007$) (ცხრ.11).

ინსულინის და ჰომა-ინდექსის საშუალო მაჩვენებლები ასევე სარწმუნოდ მაღალი იყო ინსულინრეზისტენტობის მქონე ქალებში პსს-ით ინსულინრეზისტენტობის გარეშე პსს-ის მქონე ქალებთან შედარებით (შესაბ. $p<0,001$, $p<0,001$). პსს-ს ჰორმონული და მორფოლოგიური მახასიათებლები სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდნენ ქალებში პსს-ით და ინსულინრეზისტენტობით და ინსულინრეზისტენტობის გარეშე (ცხრ. 11, $p>0,05$).

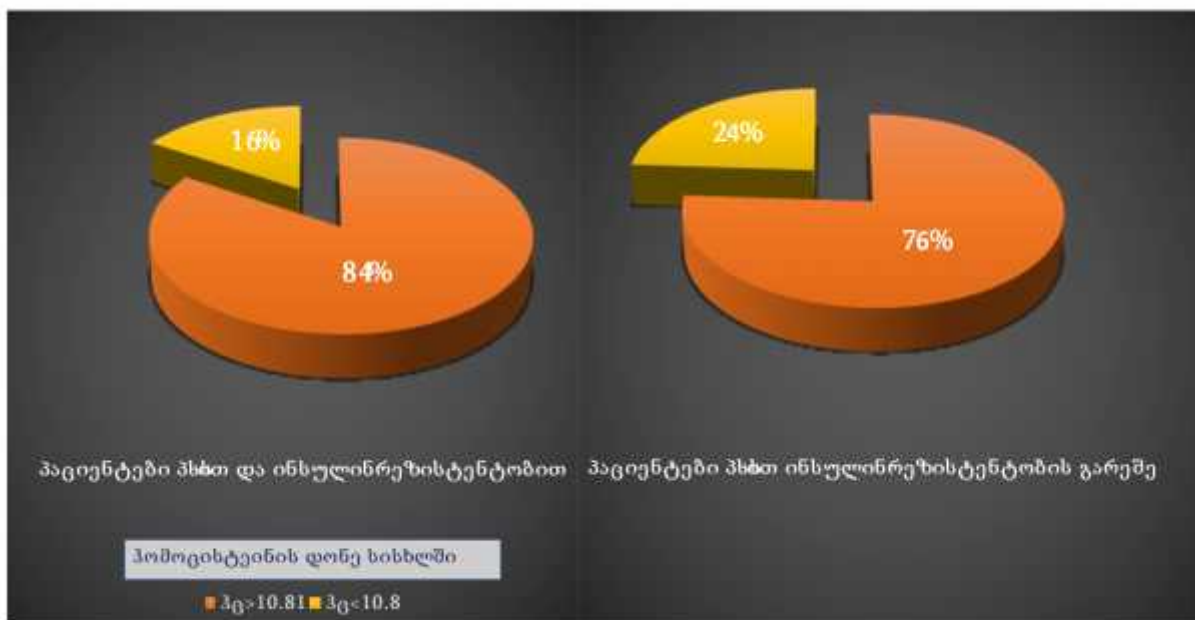
ცხრილი 11. ჰომოცისტეინისა და ჰსს-ს ჰორმონული და მორფოლოგიური მაჩვენებლების შედარებითი ანალიზი ჰსს-ს მქონე პაციენტებში ინსულინრეზისტენტობით და ინსულინრეზისტენტობის გარეშე

| პარამეტრები | პაციენტები ჰსს-ით და ინსულინრეზისტენტობით | | | პაციენტები ჰსს-ით ინსულინრეზისტენტობის გარეშე | | | p |
|----------------------------------|---|------------|----------------|---|---------------------|----------------|-------|
| | პაციენტების რაოდ. | საშ. მაჩვ. | სტანდ. გადახრა | პაციენტების რაოდ. | საშუალო მაჩვენებელი | სტანდ. გადახრა | |
| ასაკი | 38 | 2,53 | 2.938 | 21 | 5.33 | 2.153 | >0.05 |
| სმი | 38 | 24.18 | 3.935 | 21 | 21.4 | 3.123 | <0.01 |
| ინსულინი (MU/ml) | 30 | 14.355 | 2.0601 | 21 | 4.363 | 1.6701 | <0.01 |
| ჰომა-ინდექსი | 38 | 3.369 | 0.8167 | 21 | 1.21 | 0.4989 | <0.01 |
| ტესტოსტერონი (pg/ml) | 32 | 0.82 | 0.271 | 15 | 0.82 | 0.221 | >0.05 |
| თავისუფალი ტესტოსტერონი (nmol/l) | 30 | 3.713 | 1.6192 | 15 | 3.387 | 0.7963 | >0.05 |
| სკშგ | 30 | 43.32 | 24.361 | 15 | 49.39 | 20.741 | >0.05 |
| მლ/ფმჰ | 32 | 2.531 | 0.2989 | 16 | 2.563 | 0.35 | >0.05 |
| ამჰ (pmol/l) | 38 | 12.06 | 4.391 | 15 | 11.76 | 5.653 | >0.05 |
| საკვერცხეების მოცულობა | 38 | 14.3 | 2.01 | 15 | 13.48 | 2.45 | >0.05 |
| აფრ | 38 | 33.78 | 5.29 | 15 | 30.73 | 5.788 | >0.05 |
| ჰომოცისტეინი (μmol/l) | 38 | 12.74 | 2.792 | 21 | 9.21 | 2.336 | <0.01 |

ჩვენი კვლევის მონაცემებით ინსულინრეზისტენტობის მქონე პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე 57 პაციენტს (60%) და ინსულინრეზისტენტობის გარეშე პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე 38 პაციენტს (40%) აღენიშნებოდა მენსტრუაციული ციკლის დარღვევები უპირატესად ოლიგომენორეის და ანოვულაციური მენსტრუაციული ციკლის სახით ($P < 0,05$).

ინსულირეზისტენტობის მაჩვენებლის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში ჰომოცისტეინის საშუალო მაჩვენებელი პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და ინსულირეზისტენტობით ($12,74 \pm 2.792 \mu\text{mol/l}$) სარწმუნოდ აღემატებოდა ჰომოცისტეინის საშუალო მაჩვენებელს ინსულირეზისტენტობის გარეშე პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალებში ($9.21 \pm 2.336 \mu\text{mol/l}$) ($p < 0,001$). (ცხრ.11, დიაგრამა 3)

დიაგრამა 3. ჰიპერჰომოცისტეინემიის სიხშირე პსს-ს მქონე პაციენტებში ინსულირეზისტენტობით და ინსულირეზისტენტობის გარეშე

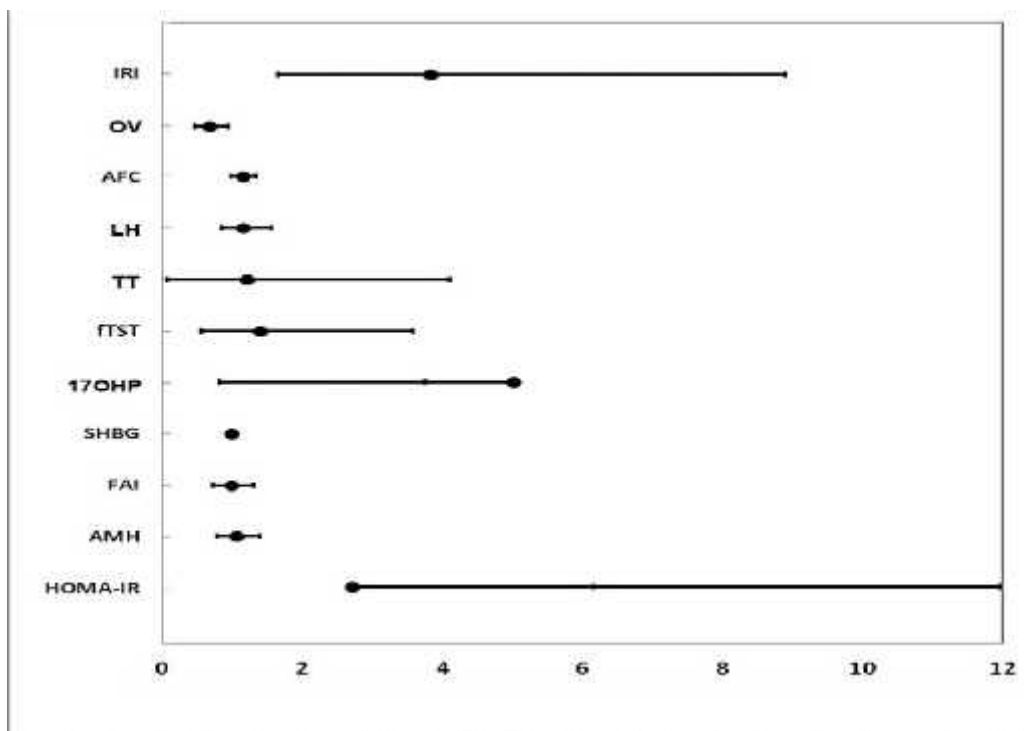


როგორც ცხრილი 11 და დიაგრამა 3-დან ჩანს ჰიპერჰომოცისტეინემია სარწმუნოდ ხშირია პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე პაციენტებში ინსულირეზისტენტობით პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე იმ პაციენტებთან შედარებით, რომელთაც ინსულირეზისტენტობა არ აღენიშნებათ.

პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით ინსულირეზისტენტობით და ინსულირეზისტენტობის გარეშე, რომლებიც ერთმანეთისგან Homa-IR-ს მაჩვენებლის სიდიდის მიხედვით გაიმიჯნა, სიმპტომების რისკის ნამეტის თანაფარდობა (Odds ratio) შეფასდა ლოგისტიკური რეგრესიის საფუძველზე (დიაგრ.4). კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ ჯგუფში პოლიცისტური საკვერცხეების სინ-

დრომით და ინსულინრეზისტენტობით ინსულინრეზისტენტობის გარეშე პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალების ჯგუფთან შედარებით შემდეგი მონაცემები იყო მომატებული: საკვერცხეების საშუალო მოცულობა ($P=0.02$); ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობა ($P=0.041$) და Homa-IR ($P=0.004$) (ცხრ. 12).

დიაგრამა 4. შესწავლილი მაჩვენებლების რისკის ნამეტის თანაფარდობა (odds ratio) პაციენტებში პსს-ით ინსულინრეზისტენტობით და ინსულინრეზისტენტობის გარეშე.



ასევე აღმოჩნდა რომ, პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და ინსულინრეზისტენტობით აღინიშნებოდა თავისუფალი ტესტოსტერონის (FT) და საერთო ტესტოსტერონის (T) სარწმუნოდ მაღალი მაჩვენებლები ინსულინრეზისტენტობის გარეშე პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალებთან შედარებით. ლოგისტიკური რეგრესიის ანალიზის შედეგად ჩანს, რომ FT-ის მაჩვენებელი 1,4 ერთეულით, ხოლო საერთო ტესტოსტერონის მაჩვენებელი (TT) - 1.17 ერთეულით არის მომატებული პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე პაციენტებში ინსულინრეზისტენტობით. ამ ფაქტორების სარწმუნოების ინტერვალი შესა-

დარებელ ჯგუფებს შორის საკმაოდ დიდ დიაპაზონში მერყეობს (FT ინტერვალის ქვედა ზღვარი = 0,55; ზედა ზღვარი =3.58; TT-ს ინტერვალის ქვედა ზღვარი = 0,003, ხოლო ზედა ზღვარი = 4,06), თუმცა ორივე ფაქტორის მატების სარწმუნოების კოეფიციენტი დაბალი აღმოჩნდა ($P < 0.05$). რეგრესიულმა ანალიზმა ჯგუფში სხვა შესწავლილი ფაქტორების (LH, SHBG, FAI) მატების დაბალი ტენდენცია აჩვენა (ცხრ. 12).

ჰომოცისტეინის საშუალო მაჩვენებელი პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და ოგდ-ით ($11.5 \pm 2.24 \mu\text{mol/l}$) სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი იყო ოგდ-ს გარეშე პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე პაციენტებთან შედარებით ($7.55 \pm 2.45 \mu\text{mol/l}$, $p < 0.001$).

ცხრილი 12. ლოგისტიკური რეგრესიის შედეგები ცვლადებისთვის

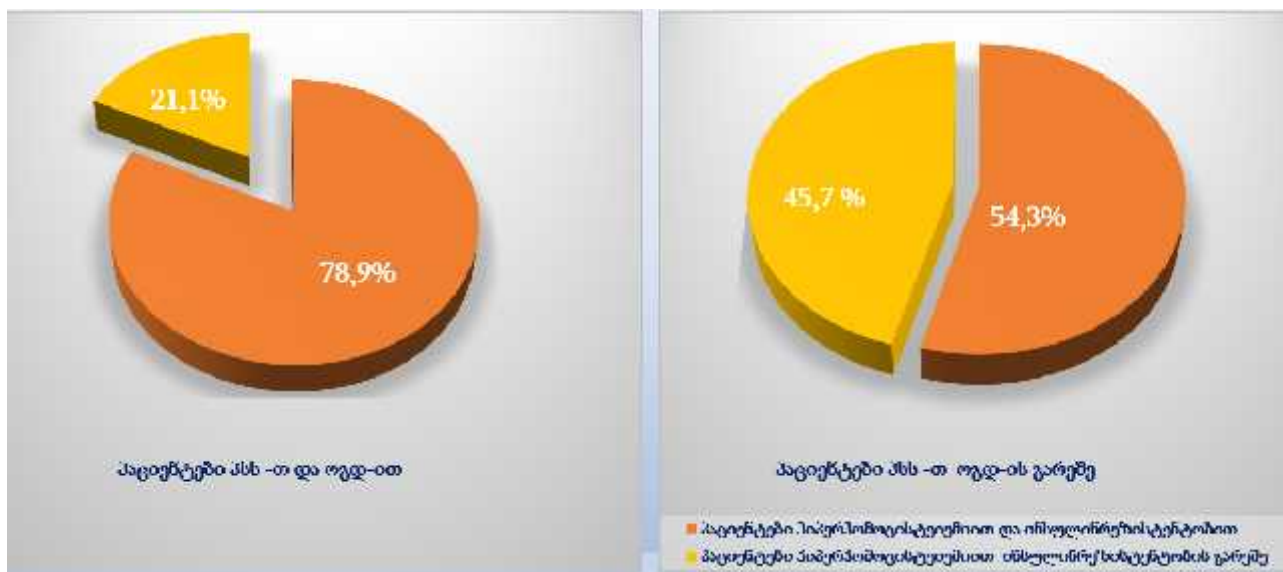
| მაჩვენებლები | ბეტა (B) | სტანდ. ცდომილება | უაილდის ინდექსი | თ/ხ | P | Exp B | Exp B ქვედა | Exp B ზედა |
|--------------|----------|------------------|-----------------|-----|-------|-------|-------------|------------|
| AMH | 0.050 | 0.150 | 0.109 | 1 | 0.741 | 1.051 | 0.783 | 1.409 |
| IRI | 1.344 | 0.430 | 9.770 | 1 | 0.002 | 3.834 | 1.651 | 8.904 |
| HOMA-IR | 5.604 | 1.931 | 8.422 | 1 | 0.004 | 2.715 | 6.167 | 11.956 |
| Ov/vol | -0.396 | 0.176 | 5.085 | 1 | 0.024 | 0.673 | 0.477 | 0.949 |
| AFC | 0.138 | 0.079 | 3.043 | 1 | 0.041 | 1.148 | 0.983 | 1.341 |
| LH | 0.143 | 0.154 | 0.853 | 1 | 0.356 | 1.153 | 0.852 | 1.561 |
| TT | 0.157 | 2.985 | 0.003 | 1 | 0.958 | 1.170 | 0.003 | 4.062 |
| FT | 0.342 | 0.477 | 0.514 | 1 | 0.473 | 1.408 | 0.553 | 3.588 |
| 17OHP | 1.615 | 0.924 | 3.057 | 1 | 0.080 | 5.029 | 0.822 | 3.756 |
| SHBG | -0.005 | 0.032 | 0.029 | 1 | 0.865 | 0.995 | 0.935 | 1.058 |
| FAI | -0.021 | 0.145 | 0.020 | 1 | 0.886 | 0.980 | 0.738 | 1.301 |
| Homocysteine | -0.545 | 0.718 | 9.535 | 1 | 0.001 | 2.834 | 4.966 | 2089 |
| Constant | 16.14 | 6.261 | 6.653 | 1 | 0.010 | 0.000 | | |

ასევე გამოვლინდა ესტრადიოლის დონის დაქვეითება პაციენტებში ჰომოცისტეინის მაღალი მაჩვენებლების მქონე ორივე ჯგუფის პაციენტებში. ეს მონაცემები

ეთანხმება Michels და Chang-ის კვლევების შედეგებს, რომლებმაც დაადგინეს კორელაციების არსებობა მომატებულ ჰომოცისტეინის დონესა და საერთო ესტრადილის დაქვეითებულ დონეს შორის (19,59), თუმცა არასაკმარისი მონაცემების გამო სტატისტიკური სარწმუნოების მიღება ვერ მოხერხდა. საინტერესო იქნება შემდგომი კვლევების ჩატარება ამ მიმართულებით.

პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის და ოგდ-ს მქონე პაციენტებში ჰომოცისტეინის მომატებული მაჩვენებლები და ინსულინრეზისტენტობა აღინიშნებოდა შემთხვევათა 78,9%-ში (n=46), რაც სარწმუნოდ უფრო ხშირი იყო, ვიდრე პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით ოგდ-ს გარეშე (HHcy-54.3%; p<0.001) (დიაგრამა 5).

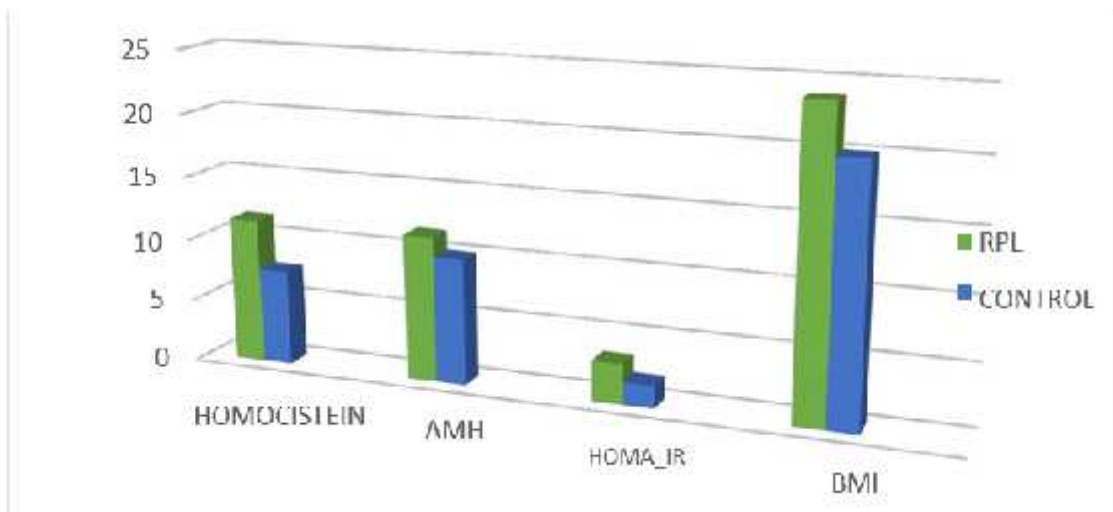
დიაგრამა 5. ჰიპერჰომოცისტეინემიის და ოგდ-ს მქონე პსს პაციენტების განაწილება ინსულინრეზისტენტობის სტატუსის მიხედვით



HOMA-IR პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და ოგდ-თ სარწმუნოდ მაღალი იყო (3.2 ± 2.1) საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (1.8 ± 2.6 , p<0.001).

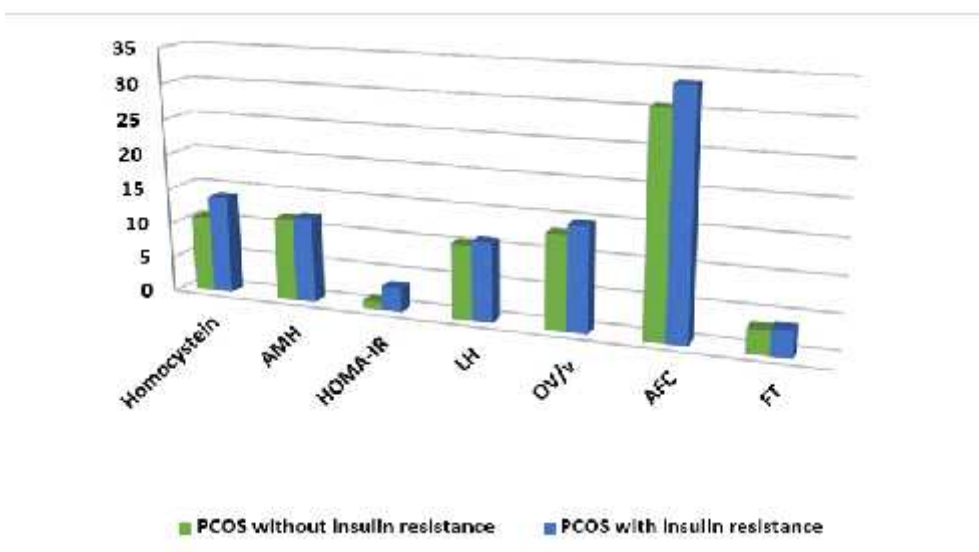
BMI პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და ოგდ-ით (23.8 ± 5.4) ასევე სარწმუნოდ მაღალი იყო, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში (20 ± 4.3 , p<0.001) (დიაგრ. 6)

დიაგრამა 6. ჰსს-ით და ოგდ-ით პაციენტების და საკონტროლო ჯგუფის ქალების პარამეტრების შედარებითი ანალიზი.



ჰომოცისტეინის საშუალო მაჩვენებლები ინსულინრეზისტენტობის მქონე პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და ოგდ-ით ($13,82 \pm 2.5 \mu\text{mol/l}$) სტატისტიკურად სარწმუნოდ იყო მომატებული ინსულინრეზისტენტობის გარეშე პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის და ოგდ-ს მქონე პაციენტებთან შედარებით ($10,76 \pm 2.45 \mu\text{mol/l}$, $p < 0.001$). სხვა ჰორმონული და საკვერცხეების მორფოლოგიური მახასიათებლები შესადარებელ ჯგუფებში სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდნენ ერთმანეთისაგან (დიაგრ. 7).

დიაგრამა 7. ბიოქიმიური და ჰორმონული მაჩვენებლები ჰსს-ს მქონე პაციენტებში ოგდ-ით ინსულინრეზისტენტობით და მის გარეშე.



ჰსს-ის მქონე პაციენტებში ოგდ-ით გამოვლინდა სტატისტიკურად სარწმუნოდ დადებითი კორელაცია ჰომოცისტეინის დონესა და AMH, FT, HOMA-IR, BMI და Ov/v-ს შორის (ცხრ. 13).

ცხრილი 13. ჰომოცისტეინის მაჩვენებლების კორელაცია ჰორმონულ და საკვერცხის მორფოლოგიურ მახასიათებლებთან პაციენტებში ჰსს-ით და ოგდით

| ჰსს-ს მქონე პაციენტები ინსულინრეზისტენტობით | ამჰ | ჰომა-ინდექსი | FT | TT | LH | Ov/vol | AF C | სმი |
|---|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|------------|
| Homocysteine | R- 0.052 | R- 0.695 | R- 0.505 | R- 0.373 | R- 0.231 | R- 0.647 | R- 0.39 | R- 0.37 |
| P | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | NS | <0.001 | NS | <0.05 |

ჰიპერჰომოცისტეინემიასა და ინსულინრეზისტენტობას შორის კავშირის არსებობის გაანალიზებისას გამოვლინდა სარწმუნო ასოციაცია ჰიპერჰომოცისტეინემიასა და ინსულინრეზისტენტობას შორის პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით ($P < 0,001$) (ცხრ.14).

ცხრილი 14. ასოციაცია ჰჰც-სა და ინსულინრეზისტენტობას შორის პაციენტებში ჰსს-ით

| | პაციენტების რაოდენობა (n-95) | პირსონის chi-square | სარწმუნოების ინტერვალი 95% | | Odds Ratio | P |
|----------------------|------------------------------|---------------------|----------------------------|-------|------------|--------|
| | | | ქვედა | ზედა | | |
| ჰიპერჰომოცისტეინემია | 37 (62,7%) | 21,102 | 0,015 | 0,222 | 0,059 | <0,001 |

***MTHFR* გენების პოლიმორფიზმი ქალებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით**

პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და საკონტროლო ჯგუფში გაანალიზდა MTHFR გენების შემდეგი მუტაციების სახეების სიხშირეები: MTHFR C677T-TT (ჰომოზიგოტური მუტაცია), MTHFR C677T-CT (ჰეტეროზიგოტური მუტაცია), MTHFR A1298C-CC (ჰომოზიგოტური მუტაცია), MTHFR A1298C-AC (ჰეტეროზიგოტური მუტაცია), MTHFR C677T-CT/MTHFR A1298C-AC (რთული ჰეტეროზიგოტური მუტაცია). როგორც ცხრილი 15-დან ჩანს, საკვლევ ჯგუფში MTHFR C677T-TT (ჰომოზიგოტური მუტაცია), MTHFR C677T-CT (ჰეტეროზიგოტური მუტაცია), MTHFR A1298C-CC (ჰომოზიგოტური მუტაცია) და MTHFR C677T-CT/MTHFR A1298C-AC (რთული ჰეტეროზიგოტა) სარწმუნოდ მაღალი სიხშირით გვხვდებოდა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ($p < 0.05$). MTHFR A1298C-AC (ჰეტეროზიგოტური მუტაციის) სიხშირე საკვლევ და საკონტროლო ჯგუფის ქალებში სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა ($p > 0.05$).

ცხრილი 15. MTHFR გენების პოლიმორფიზმი ქალებში პსს-ით

| MTHFR პოლიმორფიზმები | პაციენტები პსს-თ n-95 | საკონტროლო ჯგუფი n-84 | P value |
|---|--------------------------|--------------------------|---------|
| MTHFR C677T-TT (ჰომოზიგოტური მუტაცია) | 11 (11.6 %) | 1 (1.2 %) | < 0.05 |
| MTHFR C677T-CT (ჰეტეროზიგოტური მუტაცია) | 19 (20 %) | 5 (5.9 %) | < 0.05 |
| MTHFR A1298C-CC (ჰომოზიგოტური მუტაცია) | 11 (11.6 %) | 1 (1.2 %) | < 0.05 |
| MTHFR A1298c-AC (ჰეტეროზიგოტური მუტაცია) | 15 (15.8 %) | 9 10.7 % | > 0.05 |
| MTHFR C677T-CT/MTHFR A1298C-AC (რთული ჰეტეროზიგოტა) | 19 (20 %) | 2 (2.4 %) | < 0.05 |

ჩვენს მასალაში გაანალიზებული იყო ასევე პაციენტების განაწილება პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით ოგდ-ით და ოგდ-ს გარეშე MTHFR გენების მუტაციების სახეების მიხედვით და გამოვლინდა MTHFR C677T გენის ჰომოზიგოტური და რთული ჰეტეროზიგოტის (MTHFR C677T-CT/MTHFR A1298C-CT) სარწმუნოდ მაღალი სიხშირე პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და ოგდ-ით ოგდ-ს გარეშე პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე პაციენტებთან შედარებით. ამასთან MTHFR A1298C-CC მუტაციის სიხშირე პაციენტებში პსს-ით ოგდ-ს გარეშე სარწმუნოდ ხშირია ოგდ-ს მქონე პაციენტებთან შედარებით პსს-ით (ცხრ.16).

ცხრილი 16. პაციენტების განაწილება პსს ოგდ -ით და ოგდ-ს გარეშე MTHFR გენების მუტაციების მიხედვით

| ჯგუფები | MTHFR C677T-TT & MTHFR C677T-CT/ MTHFR A1298C-AC | MTHFR A1298C-CC |
|------------------|--|-----------------|
| პსს ოგდ-ით | 24 (41.1%) | 5 (8.62%) |
| პსს ოგდ-ს გარეშე | 7 (18.9%) | 6 (16.2%) |
| P | <0.001 | <0.05 |

გაანალიზებული იყო MTHFR გენების მუტაციების სიხშირე სახეების მიხედვით ჰიპერჰომოცისტემიის მქონე პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით საკონტროლო ჯგუფის იმ ქალებთან შედარებით, რომელთაც აღენიშნებოდათ ჰიპერჰომოცისტემია. როგორც ცხრილი 17-დან ჩანს, ქალებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და ჰიპერჰომოცისტემიით MTHFR გენების მუტაციების (MTHFR C677T-TT ჰომოზიგოტური მუტაცია, MTHFR C677T-CT/MTHFR A1298C-AC რთული ჰეტეროზიგოტა) სიხშირე სარწმუნოდ მაღალი იყო ქალებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით საკონტროლო ჯგუფის ქალებთან შედარებით ($p<0,05$).

ასევე სარწმუნოდ მაღალი აღმოჩნდა MTHFR A1298C-CC ჰომოზიგოტური მუტაციის სიხშირე ქალებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ($p < 0,05$). საინტერესო აღმოჩნდა ასევე ის ფაქტი, რომ საკონტროლო ჯგუფის ქალებში ჰიპერჰომოცისტეინემიით არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლინდა MTHFR გენების კლინიკურად მნიშვნელოვანი მუტაცია (ცხრ.17).

საინტერესო აღმოჩნდა ასევე ის მონაცემები, რომლებიც აჩვენებს, რომ ქალებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და ჰიპერჰომოცისტეინემიით MTHFR C677T-TT ჰომოზიგოტა და რთული ჰეტეროზიგოტა MTHFR C677T-CT/MTHFR A1298C-AC სარწმუნოდ ხშირია MTHFR A1298C ჰომოზიგოტასთან შედარებით ($p < 0,05$) (ცხრ.17).

ცხრილი 17. MTHFR გენების მუტაციების სიხშირე სახეების მიხედვით პაციენტებში პსს-ით და ჰიპერჰომოცისტეინემიით

| ჯგუფები | MTHFR C677T-TT & MTHFR C677T-CT/ MTHFR A1298C-AC | MTHFR A1298C-CC | ჰიპერჰომოცისტეინემია MTHFR C677T-TT, MTHFR A1298C-CC და MTHFR C677T-CT/ MTHFR A1298C-AC რთული ჰეტეროზიგოტური მუტაციების გარეშე |
|---------------------------------------|--|-----------------|--|
| ქალები პსს-თ და ჰპც (n=48) | 22 (45,8%) | 4 (8,3%) | 22 (45,8%) |
| საკონტროლო ჯგუფის ქალები ჰპც-ით (n=4) | 0 (0%) | 0 (0%) | 4 (100%) |
| P | <0,05 | <0,05 | <0,001 |

ჰიპერჰომოცისტეინემიის მქონე პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით MTHFR გენების მუტაციების სახეების მიხედვით რეპროდუქციული ფუნქციის სხვადასხვა დარღვევის გაანალიზებისას გამოვლინდა, რომ ჰიპერჰომოცისტეინემიის სიხშირე სარწმუნოდ მაღალი იყო პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და ოგდ-ით ოგდ-ს გარეშე პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე პაციენტებთან და საკონტროლო ჯგუფის ქალებთან შედარებით (შესაბამისად $P < 0,005$, $P < 0,001$). ასევე სარწმუნოდ მაღალი იყო ჰიპერჰომოცისტეინ-

ნემის სიხშირე პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით ოგდ-ს გარეშე საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ($P<0,001$). ასევე გამოვლინდა MTHFR C677T-TT ჰომოზიგოტა და რთული ჰეტეროზიგოტას MTHFR C677T-CT/ MTHFR A1298C-AC სარწმუნოდ მაღალი სიხშირე პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე პაციენტებში ოგდ-თ ოგდ-ს გარეშე პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე და საკონტროლო ჯგუფის ქალებთან შედარებით (შესაბამისად $P<0,05$, $P<0,001$). პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით ოგდ-ს გარეშე საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით აღნიშნული მუტაციების სიხშირე ასევე სარწმუნოდ მაღალი აღმოჩნდა ($P<0,001$). MTHFR A1298C-AC ჰეტეროზიგოტური მუტაცია პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით ოგდ-ს გარეშე სარწმუნოდ ხშირი აღმოჩნდა ოგდ-ს მქონე პაციენტებთან პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და საკონტროლო ჯგუფის ქალებთან შედარებით (შესაბამისად $P<0,001$, $P<0,05$, $P<0,001$). ჰიპერჰომოცისტემია MTHFR გენების მუტაციების გარეშე ასევე სარწმუნოდ ხშირად გამოვლინდა პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე პაციენტებში ოგდ-ით და ოგდ-ს გარეშე საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (შესაბ. $P<0,001$, $P<0,001$, $P<0,001$) (ცხრ.18).

ცხრილი 18. პაციენტების განაწილება პსს-ით და ჰიპერჰომოცისტეინემიით, MTHFR გენების მუტაციების სახეების მიხედვით რეპროდუქციული ფუნქციის სხვადასხვა დარღვევებით

| ჰიპერჰომოცისტეინემია და MTHFR გენების მუტაციები | პსს ოგდ-თ (n-58) | პსს ოგდ-ს გარეშე (n-33) | საკონტროლო ჯგუფი (n-84) | P* | P** | P*** |
|--|------------------------|----------------------------------|-------------------------------|--------|--------|--------|
| ჰიპერჰომოცისტეინემია | 39 (67,2%) | 9 (24,3%) | 4 (4,8%) | <0.001 | <0.001 | <0.005 |
| MTHFR C677T-TT ჰომოზიგოტა & MTHFR C677T-CT/MTHFR A1298C-AC რთული ჰეტეროზიგოტა | 20 (51,3%) | 2 (22%) | 0 (0%) | <0.001 | <0.001 | <0.05 |
| MTHFR A1298C-CC ჰომოზიგოტა | 2 (5,13%) | 2 (22%) | 0 (0%) | <0.05 | <0.001 | <0.001 |
| ჰიპერჰომოცისტეინემია MTHFR გენების მუტაციების გარეშე | 17 (29,3%) | 5 (13,5%) | 4 (4,8%) | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

P* პაციენტების პსს-თ და ოგდ-ით შედარება საკონტროლო ჯგუფთან

P** პაციენტების პსს-ით ოგდ-ს გარეშე შედარება საკონტროლო ჯგუფთან

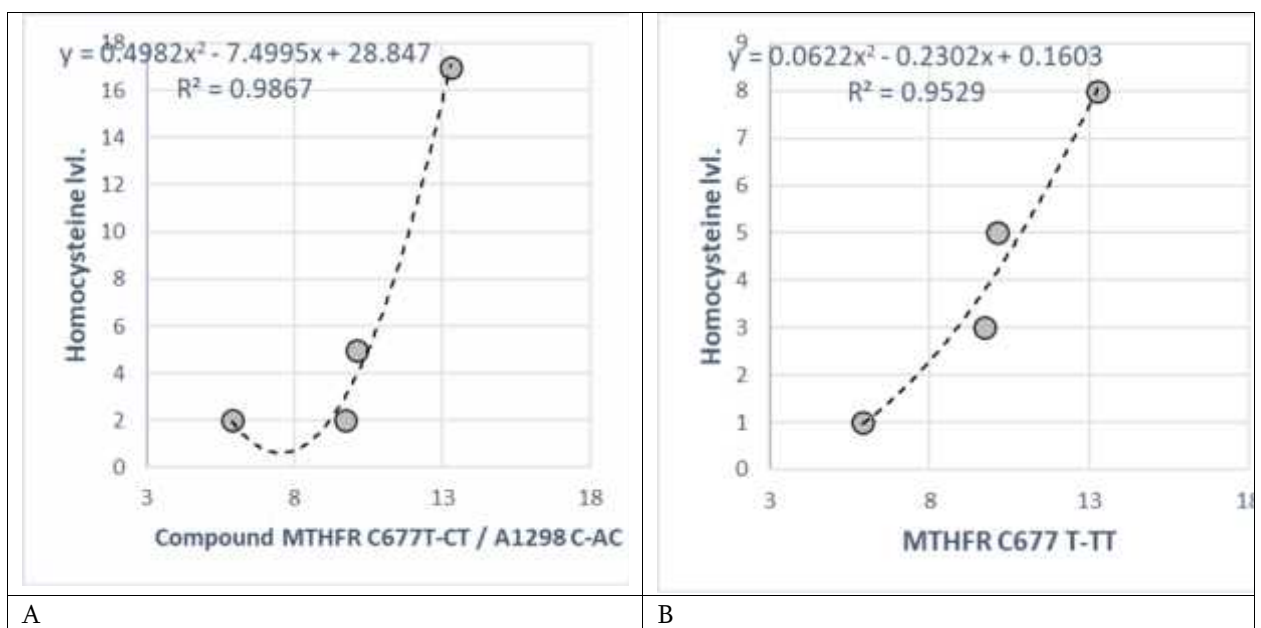
P*** პაციენტების პსს-თ და ოგდ-ით შედარება პსს ოგდ-ს გარეშე ჯგუფთან

გაანალიზებული იყო ასევე MTHFR გენების მუტაციების სახეების განაწილება და ასოციაციები პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით. როგორც ცხრილი 19-დან ჩანს MTHFR გენების მუტაციების სხვადასხვა სახეებიდან MTHFR C677T-CT (ჰეტეროზიგოტური მუტაცია), MTHFR A1298C-CC (ჰომოზიგოტური მუტაცია) და MTHFR C677T-CT/MTHFR A1298C-AC (რთული ჰეტეროზიგოტური მუტაცია) სარწმუნოდ ასოცირებს პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომთან.

ცხრილი 19. MTHFR გენების სახეების განაწილება და ასოციაციები პაციენტებში პსს-თ

| MTHFR პოლიმორფიზმები | პაციენტები პსს-თ (n-95) | Pirson chi- square | 95% სარწმუნოების კოეფიციენტი | | Odds ratio | P |
|---|-------------------------------|-----------------------|------------------------------------|-------|---------------|---------|
| | | | ქვედა | ზედა | | |
| MTHFR C677T-TT (ჰომოზიგოტური მუტაცია) | 11 (11.6%) | 5.501 | 0.41 | 0.877 | 0.189 | < 0.05 |
| MTHFR C677T-TT (ჰეტეროზიგოტური მუტაცია) | 21 (22.1%) | 2.465 | 0.239 | 1.179 | 0.531 | > 0.05 |
| MTHFR A1298C-CC (ჰომოზიგოტური მუტაცია) | 11 (11.6%) | 5.6 | 0.04 | 2.58 | 0.186 | < 0.05 |
| MTHFR A1298c-AC (ჰეტეროზიგოტური მუტაცია) | 18 (18.9%) | 0.367 | 0.606 | 2.58 | 1.25 | > 0.05 |
| MTHFR C677T- CT/MTHFR A1298C-AC (რთული ჰეტეროზიგოტა) | 18 (18.9%) | 8.322 | 0.069 | 0.661 | 0.214 | < 0.005 |

დიაგრამა 8. ასოციაცია ჰომოცისტეინის დონესა და MTHFR C677T-TT და MTHFR C677T-CT/ MTHFR A1298C-AC გენოტიპებს შორის



One-way ANOVA სტატისტიკური მეთოდით გამოვლინდა სარწმუნო ასოციაცია ჰომოცისტეინის დონესა და MTHFR C677T-TT ($p<0.001$) და MTHFR C677T-CT/MTHFR A1298C-AC რთულ ჰეტეროზიგოტას ($p<0.001$) შორის (დიაგ. 8).

გაანალიზდა პაციენტების განაწილება პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და ჰომოცისტეინემიის მაჩვენებლების, MTHFR გენების მუტაციების სახეების სიხშირის მიხედვით რეპროდუქციული ფუნქციის სხვადასხვა დარღვევებით და გამოვლინდა, რომ პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის და ოგდ-ს მქონე პაციენტებში MTHFR C677T ჰომოზიგოტური და ჰეტეროზიგოტური მუტაციები და MTHFR C677T-CT/MTHFR A1298C-AC რთული ჰეტეროზიგოტური მუტაცია სარწმუნოდ ხშირი იყო პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ოგდ-ს გარეშე და საკონტროლო ჯგუფის ქალებთან შედარებით ($P<0,001$), ასევე ხშირი იყო აღნიშნული მუტაციები პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ოგდ-ს გარეშე ქალებში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ($P<0,05$).

MTHFR A1298C-CC ჰომოზიგოტური მუტაციის სიხშირე სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა ჰიპერჰომოცისტეინემიის მქონე პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით ოგდ-თ და ოგდ-ს გარეშე ქალებში ($P>0,05$), მაგრამ სარწმუნოდ ხშირი იყო საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ($P<0,05$).

MTHFR A1298C ჰეტეროზიგოტური მუტაცია სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა არცერთ ჯგუფში ($P>0,05$) (ცხრ.20).

ცხრილი 20. პაციენტების განაწილება პსს-ით და ჰომოცისტეინემიის მაჩვენებლების, MTHFR გენების მუტაციების სახეების სიხშირის მიხედვით რეპროდუქციული ფუნქციის სხვადასხვა დარღვევებით

| რეპროდუქციული გამოსავალი | პაციენტები პსს და ოგდ-თ (n=58) | | პაციენტები პსს და ოგდ-ს გარეშე (n=33) | | საკონტროლო ჯგუფი (n=84) | | P* | P** | P*** |
|--|--------------------------------|-----------|---------------------------------------|------------|-------------------------|-------------|--------|--------|--------|
| | >10.8 | <10.8 | >10.8 | <10.8 | >10.8 | <10.8 | | | |
| ჰომოცისტეინი (µmol/l) | | | | | | | | | |
| MTHFR C677T-TT (ჰომოზიგოტური მუტაცია) | 8 13.8% | 0 0% | 1 3% | 0 0% | 0 0% | 0 0% | < 0.05 | < 0.05 | < 0.05 |
| MTHFR C677T-TT (ჰეტეროზიგოტური მუტაცია) | 12 20.7% | 4 6.9% | 3 9.1% | 2 6.1% | 0 0% | 10 11.9% | <0.001 | <0.05 | <0.001 |
| MTHFR A1298C-CC (ჰომოზიგოტური მუტაცია) | 3 5.2% | 2 3.5% | 2 6.1% | 2 6.1% | 0 0% | 2 2.4% | < 0.05 | < 0.05 | > 0.05 |
| MTHFR A1298c-AC (ჰეტეროზიგოტური მუტაცია) | 5 8.6% | 3 5.2% | 1 3% | 9 27.3% | 2 2.4% | 16 19.1% | > 0.05 | > 0.05 | > 0.05 |
| MTHFRC677T-CT/MTHFR A1298C-AC (რთული ჰეტეროზიგოტა) | 14 24.1% | 2 3.5% | 1 3% | 0 0% | 0 0% | 2 2.4% | <0.001 | <0.05 | <0.001 |

P* პაციენტების პსს-თ და ოგდ-ით შედარება საკონტროლო ჯგუფთან

P** პაციენტების პსს-ით ოგდ-ს გარეშე შედარება საკონტროლო ჯგუფთან

P*** პაციენტების პსს-თ და ოგდ-ით შედარება პსს ოგდ-ს გარეშე ჯგუფთან

პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით MTHFR გენების მუტაციების სახეების განაწილებისა და ოგდ-სთან ასოციაციების გაანალიზებისას გამოვლინდა სარწმუნო ასოციაციები ოგდ-სა და MTHFR C677T-TT (ჰომოზიგოტურ მუტაციასთან) და MTHFR C677T-CT/MTHFR A1298C-AC (რთულ ჰეტეროზიგოტურ მუტაციასთან) ($P < 0,05$) და არ გამოვლინდა MTHFR A1298C-CC (ჰომოზიგოტური

მუტაციის), MTHFR A1298C-AC (ჰეტეროზიგოტური მუტაციის) და MTHFR C677T-CT (ჰეტეროზიგოტური მუტაციის) ასოციაციები ოგდ-სთან ($P>0,05$) (ცხრ.21).

ცხრილი 21. პაციენტებში პსს-თ MTHFR გენების მუტაციების სახეების განაწილება და ასოციაციები ოგდ-სთან

| MTHFR პოლიმორფიზმი | პაციენტების პსს-ით (n=58) | Pirson chi- square | 95% სარწმუნოების ინტერვალი | | Odds ratio | P |
|---|---------------------------------|--------------------------|----------------------------------|--------|---------------|---------|
| | | | ქვედა | ზედა | | |
| MTHFR C677T-TT (ჰომოზიგოტური მუტაცია) | 8 (13.8%) | 5.433 | 1.157 | 11.906 | 3.712 | < 0.05 |
| MTHFR C677T-TT (ჰეტეროზიგოტური მუტაცია) | 16 (27.6%) | 5.509 | 1.146 | 5.453 | 2.5 | > 0.05 |
| MTHFR A1298C-CC (ჰომოზიგოტური მუტაცია) | 5 (8.6%) | 0.235 | 0.416 | 4.268 | 1.333 | > 0.05 |
| MTHFR A1298c-AC (ჰეტეროზიგოტური მუტაცია) | 8 (13.8%) | 2.475 | 0.216 | 1.194 | 0.508 | > 0.05 |
| MTHFR C677T-CT/MTHFR A1298C-AC (რთული ჰეტეროზიგოტა) | 16 (27.6%) | 18.622 | 2.679 | 19.899 | 7.302 | < 0.001 |

პაციენტებში პოლიცისტური საკვრცხეების სინდრომით ოგდ-ს გარეშე MTHFR გენების სახეების განაწილების და რეპროდუქციულ გამოსავალთან მათი ასოციაციების გაანალიზებისას სარწმუნო ასოციაცია აღმოჩნდა მხოლოდ MTHFR A1298C-CC (ჰომოზიგოტურ მუტაციასთან) ($p<0.05$) (ცხრ.22).

ცხრილი 22. პაციენტებში 35-თ ოგდ-ს გარეშე MTHFR გენების სახეების განაწილება და ასოციაციები რეპროდუქციულ გამოსავალთან

| MTHFR პოლიმორფიზმი | პაციენტების რაოდენობა (n-37) | Pirson chi-square | 95% სარწმუნოების ინტერვალი | | Odds ratio | P |
|---|------------------------------|-------------------|----------------------------|--------|------------|--------|
| | | | ქვედა | ზედა | | |
| MTHFR C677T-TT (ჰომოზიგოტური მუტაცია) | 3 (8.1%) | 0.45 | 0.301 | 4.433 | 1.156 | > 0.05 |
| MTHFR C677T-TT (ჰეტეროზიგოტური მუტაცია) | 5 (13.5%) | 0.605 | 0.237 | 1.817 | 0.665 | > 0.05 |
| MTHFR A1298C-CC (ჰომოზიგოტური მუტაცია) | 6 (16.2%) | 5.552 | 1.172 | 11.886 | 3.733 | < 0.05 |
| MTHFR A1298c-AC (ჰეტეროზიგოტური მუტაცია) | 10 (27%) | 1.149 | 0.682 | 3.646 | 1.578 | > 0.05 |
| MTHFR C677T-TT/MTHFR A1298C-AC (რთული ჰეტეროზიგოტა) | 2 (5.4%) | 2.051 | 0.078 | 1.564 | 0.349 | > 0.05 |

ჰიპერჰომოცისტემიის მქონე ქალების პოლიციტური საკვერცხეების სინდრომით და ოგდ-ით (n-39) რეპროდუქციული გამოსავლების გაანალიზებისას ჰიპერჰომოცისტემიის კორექციის ფონზე და პრეგრავიდარული მომზადების შემდეგ მიღებული იყო შემდეგი მონაცემები: ინტენსიური ანტენატალური მეთვალყურეობით და ლაბორატორიული მონაცემების (მათ შორის ჰომოცისტემინის მაჩვენებლების) კონტროლით შემთხვევათა 35,9% დასრულდა ცოცხლადშობადობით ჯანმრთელი ახალშობილით, ორსულობა პროგრესირებს შემთხვევათა 20,5%-ში, პრეგრავიდარულ მომზადებას იტარებს 12,8%, ორსულობა შეწყდა შემთხვევათა 18%-ში, ორსულობა არ დადგა შემთხვევათა 18%-ში. ოვულაციის მედიკამენტოზური სტიმულირების ჩატარება საჭირო გახდა 18 პაციენტთან (46%) (ცხრ.23).

ცხრილი 23. რეპროდუქციული გამოსავლები ქალებში პსს-ით, ოგდ-თ და ჰიპერჰომოცისტეინემიით ჰიპერჰომოცისტეინემიის კორექციის ფონზე

| ორსულობის გამოსავალი | პაციენტების რაოდენობა (n-39) | პაციენტების რაოდენობა % |
|----------------------------------|------------------------------|-------------------------|
| ცოცხლადშობადობა | 14 | 35,9 % |
| მიმდინარე ორსულობა | 8 | 20,5 % |
| პრეგრავიდარულ მომზადებას იტარებს | 5 | 12,8 % |
| ორსულობის დანაკარგი | 5 | 12,8 % |
| არ დაორსულდა | 7 | 18 % |
| სულ | 39 | 100 % |

ჰიპერჰომოცისტეინემიის მქონე ქალების პოლიციტური საკვერცხეების სინდრომით ოგდ-ის გარეშე რეპროდუქციული გამოსავლების გაანალიზებისას ჰიპერჰომოცისტეინემიის კორექციის ფონზე და პრეგრავიდარული მომზადების შემდეგ მიღებულ იქნა შემდეგი მონაცემები: ინტენსიური ანტენატალური მეთვალყურეობით და ლაბორატორიული მონაცემების (მათ შორის ჰომოცისტეინის მაჩვენებლების) კონტროლით შემთხვევათა 44,4% დასრულდა ცოცხლადშობადობით ჯანმრთელი ახალშობილით, ორსულობა პროგრესირებს შემთხვევათა 22,2%-ში, პრეგრავიდარულ მომზადებას იტარებს 22,2%, ორსულობა არ დადგა შემთხვევათა 11,1%-ში. ოვულაციის მედიკამენტოზური სტიმულირების ჩატარება საჭირო გახდა ყველა პაციენტთან (ცხრ.24).

ცხრილი 24. რეპროდუქციული გამოსავლები ქალებში პსს-ით, ოგდ-ს გარეშე და ჰიპერჰომოცისტეინემიით ჰიპერჰომოცისტეინემიის კორექციის ფონზე

| ორსულობის გამოსავალი | პაციენტების რაოდენობა (n-9) | პაციენტების რაოდენობა % |
|----------------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| ცოცხლადშობადობა | 4 | 44,5 % |
| მიმდინარე ორსულობა | 2 | 22,2 % |
| პრეგრავიდარულ მომზადებას იტარებს | 2 | 2,2 % |
| ორსულობის დანაკარგი | 0 | 0 % |
| არ დაორსულდა | 1 | 11,1 % |
| სულ | 9 | 100 % |

დისკუსია

პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის (პსს) პათოგენეზში მოიაზრებდნენ ჰიპერინსულინემიას და ჰიპერანდროგენემიას, თუმცა ბოლო წლებში გაჩნდა მოსაზრებები იმის შესახებ, რომ პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის პათოგენეზში შესაძლოა მნიშვნელოვან როლს ასრულებდეს ჰიპერჰომოცისტინემია (16,54,74). თუმცა მიღებული არაერთგვაროვანი შედეგები (69) არ იძლევა საშუალებას დაზუსტდეს ჰიპერჰომოცისტინემიის მნიშვნელობა პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის პათოგენეზში და, შესაბამისად, იზღუდება ჰომოცისტინის მაჩვენებლებზე დაყრდნობით პაციენტების მენეჯმენტში რაიმე რეკომენდაციის შეტანა, რაც მიუთითებს ამ მიმართულებით შემდგომი სრულფასოვანი კვლევების ჩატარების აუცილებლობაზე.

ჩვენი კვლევის მონაცემებით ჰომოცისტინის საშუალო მაჩვენებელი სარწმუნოდ აღემატება შესაბამის მაჩვენებელს საკონტროლო ჯგუფში. მსგავსი შედეგები მიიღეს RojeenRasheed Suleiman-მა თანავტორებთან ერთად და რიგმა სხვა მკვლევარებმა თავის კვლევებში (28,54,55,57,80,83). თუმცა ზოგიერთ კვლევაში ჰომოცისტინის მაჩვენებლებს შორის სხვაობა ვერ ინახა პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და საკონტროლო ჯგუფში (69).

კვლევების მონაცემების არაერთგვაროვნება შეიძლება განპირობებული იყოს იმით, რომ ჰომოცისტინის მაჩვენებლები იცვლება ასაკის, პოპულაციების, კვების რაციონის და მთელი რიგი ფაქტორების მიხედვით და აქედან გამომდინარე არ არის დადგენილი ზღვრული ნორმები.

ჩვენს კვლევაში ასევე გაანალიზებული იყო ჰიპერჰომოცისტინემიის სიხშირე საკვლევ და საკონტროლო ჯგუფებში. პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალებში ჰიპერჰომოცისტინემიის სიხშირე სარწმუნოდ მაღალი იყო საკონტროლო ჯგუფის ქალებთან შედარებით. ჩვენი კვლევის მონაცემებს ემთხვევა ერაყის დუჰოკის უნივერსიტეტში ჩატარებული და რამდენიმე სხვა კვლევის მონაცემები (28,54,55,83), თუმცა ზოგიერთმა ავტორმა თავის კვლევაში ვერ ნახა სხვაობა ჰიპერჰომოცისტინემიის მაჩვენებლებს შორის პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე და საკონტროლო ჯგუფის ქალებს შორის (69).

ორსულობის განმეორებითი დანაკარგების მქონე პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით ჰიპერჰომოცისტეინემია გამოვლინდა სარწმუნოდ მაღალი სიხშირით ორსულობის განმეორებითი დანაკარგების გარეშე პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალებთან და საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. მსგავსი შედეგები მიიღეს რამდენიმე კვლევაში (16,28,31,48,52,74,82). ჩვენს მიერ ჰიპერჰომოცისტეინემიასა და რეპროდუქციულ გამოსავლებს შორის ანალიზის ჩატარებისას აღმოჩნდა, რომ პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით ჰიპერჰომოცისტეინემია სარწმუნოდ ასოცირებს როგორც ორსულობის განმეორებით დანაკარგებთან, ასევე ანოვულაციურ უნაყოფობასთან. რეპროდუქციული გამოსავლების მიხედვით გაანალიზებული მსგავსი მონაცემები ლიტერატურაში არ მოიპოვება.

ჩვენი კვლევის მონაცემებით ჰიპერჰომოცისტეინემიის მქონე პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და ინსულინრეზისტენტობით საშუალო და მძიმე ხარისხის აკნე და ჰირსუტიზმი სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა ინსულინრეზისტენტობის გარეშე პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალების ჯგუფის მონაცემებისგან ჰიპერჰომოცისტეინემიით. შავი აკანტოზი აღინიშნა მხოლოდ ინსულინრეზისტენტობის მქონე პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით. ლიტერატურაში არ არის შედარებული დერმატოპათიების გამოვლენის სიხშირე ჰიპერჰომოცისტეინემიის მქონე პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით ინსულინრეზისტენტობით და ინსულინრეზისტენტობის გარეშე.

ლიტერატურაში არის არაერთგვაროვანი მონაცემები სმი-ს და ჰომოცისტეინის მაჩვენებლებს შორის კავშირის არსებობის შესახებ პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით. სმი-ს საშუალო მაჩვენებლები საკვლევ ჯგუფში სარწმუნოდ მაღალი იყო საკონტროლო ჯგუფის ქალებთან შედარებით. ჩვენს კვლევაში ჰიპერჰომოცისტეინემიის მქონე პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და ინსულინრეზისტენტობით მომატებული სმი სარწმუნოდ ხშირი იყო ინსულინრეზისტენტობის გარეშე პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალებთან შედარებით. მსგავსი შედეგები მიიღეს Bar-On, Pranita Maharjan და Rekha-მ თავის კვლევებში (8,54,78). თუმცა Yuming Meng და თანაავტორების მიერ ჩატარებული მეტა-ანალიზით ვერ დადგინდა ჰიპერჰომოცისტეინემიის კავშირი პოლიცისტური

საკვერცხეების სინდრომის მქონე პაციენტებში სიმსუქნის ხარისხსთან, ასევე ინსულინრეზისტენტობასთან (57).

პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით ჰომოცისტეინის მაჩვენებლებსა და სმი-ს მაჩვენებელს შორის კორელაციების შესწავლისას გამოვლინდა, რომ პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით სმი დადებითად კორელირებს ჰომოცისტეინთან. მსგავსი მონაცემები მიიღეს Guzelmeric, Alkan და თანაავტორების მიერ ჩატარებულ კვლევაში (36). თუმცა Rojeen Rasheed Suleiman-მა, Al-Gareeb-მა და Maleedhu-მ თანაავტორებთან ერთად ჩატარებულ კვლევებში ვერ ნახეს ჰომოცისტეინის მაჩვენებლებს შორის სარწმუნო სხვაობა სმი-ს ნორმალური და მაღალი მაჩვენებლების შემთხვევებში პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით (1,54,83).

ცხიმის აბდომინურად განაწილების სიხშირე (წელი-თემოს გარშემოწერილობის ფარდობა $>0,8$) ინსულინრეზისტენტობის მქონე ქალებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და ჰიპერჰომოცისტეინემიით, როგორც მომატებული, ასევე ნორმალური სმი-ს შემთხვევებში სარწმუნოდ ხშირი იყო ინსულინრეზისტენტობის გარეშე პსს-ს მქონე პაციენტებთან და საკონტროლო ჯგუფის ქალებთან შედარებით. ლიტერატურაში არსებულ კვლევებში ასევე არ არის განხილული ცხიმის განაწილების მონაცემები პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე პაციენტებში ჰიპერჰომოცისტეინემიით ინსულინრეზისტენტობით და ინსულინრეზისტენტობის გარეშე.

ინსულინის და ჰომა-ინდექსის საშუალო მაჩვენებლები ასევე სარწმუნოდ მაღალი იყო ინსულინრეზისტენტობის მქონე ქალებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით ინსულინრეზისტენტობის გარეშე პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალებთან შედარებით. Pranita Maharjan და Rekha-მ მათ მიერ ჩატარებულ კვლევებში მიიღეს ჰომოცისტეინის სარწმუნოდ მაღალი მაჩვენებლები როგორც ჭარბი, ასევე ნორმალური სმი-ს მქონე ქალებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით, რომლებიც დადებითად კორელირებდნენ ჰომა-ინდექსის მაჩვენებელთან (54,78). მსგავსი კორელაცია ჰომოცისტეინის მომატებულ დონესა და ინსულინრეზისტენტობას შორის გამოვლინდა სხვა კვლევებშიც (1,3,41,63,90). ამავდროულად, მთელმა რიგმა ავტორებისა ვერ დაადგინა კავშირი ჰომოცისტეინის დონესა და ინსულინრეზისტენტობას შორის (1, 53,60,77).

ინსულირეზისტენტობით და ინსულირეზისტენტობის გარეშე პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე პაციენტების კვლევისას გამოვლინდა, რომ ჯგუფში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და ინსულირეზისტენტობით ინსულირეზისტენტობის გარეშე პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე პაციენტებთან შედარებით სარწმუნოდ მომატებული იყო საკვერცხეების საშუალო მოცულობა, ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობა, Homa-IR და ჰომოცისტეინი. ლიტერატურაში არსებული მონაცემები ემთხვევა ჩვენი კვლევის მონაცემებს (53,57).

ასევე აღმოჩნდა, რომ ჰიპერჰომოცისტეინემიის მქონე პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და ინსულირეზისტენტობით აღინიშნებოდა თავისუფალი (FT) და საერთო ტესტოსტერონის (T) სარწმუნოდ მაღალი მაჩვენებლები ინსულირეზისტენტობის გარეშე პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალებთან შედარებით. პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით გამოვლინდა დადებითი კორელაცია ჰომოცისტეინის დონესა და ამჰ-ს, თავისუფალ ტესტოსტერონს, ჰომა-ინდექსს, სმი-ს და საკვერცხეების მოცულობას შორის. მსგავსი შედეგები გამოვლინდა რამდენიმე კვლევაში (53,57). თუმცა ზოგიერთ კვლევაში ვერ დაადასტურეს პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის ამ მახასიათებლებს შორის კორელაცია ინსულირეზისტენტობის მაჩვენებლის მიხედვით (1,13,53,57,60, 77).

ინსულირეზისტენტობის მაჩვენებლის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით ჰომოცისტეინის საშუალო მაჩვენებლები პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და ინსულირეზისტენტობით სარწმუნოდ აღემატებოდა ჰომოცისტეინის საშუალო მაჩვენებელს ინსულირეზისტენტობის გარეშე პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალებში. გარდა ამისა სარწმუნოდ ხშირი იყო ჰიპერჰომოცისტეინემია პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და ინსულირეზისტენტობით პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე იმ პაციენტებთან შედარებით, რომელთაც ინსულირეზისტენტობა არ აღენიშნებოდათ. ჰიპერჰომოციტეინემიასა და ინსულირეზისტენტობას შორის კავშირის არსებობის გაანალიზებისას გამოვლინდა სარწმუნო ასოციაცია ჰიპერჰომოცისტეინემიასა და ინსულირეზისტენტობას შორის პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით. მსგავსი მონაცემები მიღებული იყო რამდენიმე კვლევაში, სადაც ჰომოცისტეინის მაჩვენებლები სარწმუნოდ

მაღალი იყო პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და დადებითად კორელირებდნენ ჰომა-ინდექსის მაჩვენებელთან (54,78). ჰომოცისტეინის მომატებულ დონესა და ინსულინრეზისტენტობას შორის კორელაცია გამოვლინდა სხვა კვლევებშიც (1,3,41,53,90). ამავდროულად, რამდენიმე ავტორმა ვერ დაადგინა კავშირი ჰომოცისტეინის დონესა და ინსულინრეზისტენტობას შორის (1,13,53,57,60,77).

ჩვენი კვლევის მონაცემებით ჰომოცისტეინის საშუალო მაჩვენებელი პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და ორსულობის განმეორებითი დანაკარგებით სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი იყო ოგდ-ს გარეშე პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე პაციენტებთან შედარებით. მულტიცენტრულ, რანდომიზირებულ, კონტროლირებულ კვლევაშიც ნაჩვენები იყო, რომ ჰიპერჰომოცისტეინემია ზრდის ორსულობის დანაკარგების განვითარების რისკს (19, 32).

პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის და ოგდ-ს მქონე პაციენტებში ჰომოცისტეინის მომატებული მაჩვენებლები და ინსულინრეზისტენტობა აღინიშნებოდა სარწმუნოდ უფრო ხშირად ვიდრე პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით ოგდ-ს გარეშე და საკონტროლო ჯგუფის ქალებში. მსგავსი მონაცემები ლიტერატურაში არ მოიპოვებნა.

პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე პაციენტებში და საკონტროლო ჯგუფში გაანალიზდა MTHFR გენების სხვადასხვა მუტაციის სიხშირეები. საკვლევ ჯგუფში MTHFR C677T-TT (ჰომოზიგოტური მუტაცია), MTHFR C677T-CT (ჰეტეროზიგოტური მუტაცია), MTHFR A1298C-CC (ჰომოზიგოტური მუტაცია), MTHFR C677T-CT/MTHFR A1298C-AC (რთული ჰეტეროზიგოტა) სარწმუნოდ მაღალი სიხშირით გამოვლინდა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. MTHFR A1298C-AC (ჰეტეროზიგოტური მუტაციის) სიხშირე საკვლევი და საკონტროლო ჯგუფის ქალებში სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა ერთმანეთისგან. Szafarowska-ს მიერ ჩატარებულ კვლევაში გაანალიზებულია MTHFR გენების პოლიმორფიზმების სიხშირე, მაგრამ არ არის განხილული ცალკეული მუტაციების სიხშირე პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე პაციენტებში და საკონტროლო ჯგუფში, და კვლევაში არ არის განხილული რთული ჰეტეროზიგოტის სიხშირე (85).

ჩვენს მასალაში გაანალიზებული იყო ასევე პაციენტების განაწილება პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით ოგდ-ით და ოგდ-ს გარეშე MTHFR გენების მუტაციების სახეების მიხედვით და გამოვლინდა MTHFR C677T გენის ჰომოზიგოტური და რთული ჰეტეროზიგოტის (MTHFR C677T-CT/MTHFR A1298C-CT) სარწმუნოდ მაღალი სიხშირე პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და ოგდ-ით ოგდ-ს გარეშე პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე პაციენტებთან შედარებით. MTHFR A1298C-CC გენის ჰომოზიგოტური მუტაციის სიხშირე პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით ოგდ-ს გარეშე სარწმუნოდ ხშირი იყო პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის და ოგდ-ს მქონე პაციენტებთან შედარებით. მსგავსი მონაცემები ლიტერატურაში არ მოიძებნება. Kazerooni-მ ვერ ნახა სხვაობა MTHFR C677T გენის ჰომო - და ჰეტეროზიგოტური მუტაციების სიხშირეში ოგდ-ს და ოგდ-ს გარეშე ჰსს-ს მქონე ქალების შედარებისას (48).

ჩვენს კვლევაში გაანალიზებული იყო MTHFR გენების მუტაციების სიხშირე სახეების მიხედვით ჰიპერჰომოცისტემიის მქონე პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და შედარდა საკონტროლო ჯგუფის იმ ქალებს, რომელთაც აღენიშნებოდათ ჰიპერჰომოცისტემია. ჰიპერჰომოცისტემიის მქონე ქალებში ჰსს-ით კლინიკურად მნიშვნელოვანი MTHFR გენების მუტაციების (MTHFR C677T-TT - ჰომოზიგოტური მუტაცია, MTHFR C677T-CT/MTHFR A1298C-AC-რთული ჰეტეროზიგოტა) სიხშირე სარწმუნოდ მაღალი იყო ქალებში ჰსს-ით საკონტროლო ჯგუფის ქალებთან შედარებით. MTHFR C677T-TT ჰომოზიგოტური მუტაციის და რთული ჰეტეროზიგოტის (MTHFR C677T-CT/MTHFR A1298C-AC) სიხშირის მონაცემები ჰიპერჰომოცისტემიის მქონე ქალებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და საკონტროლო ჯგუფის ქალებში ჰიპერჰომოცისტემიით ლიტერატურაში არ არის გაანალიზებული.

სარწმუნოდ მაღალი აღმოჩნდა MTHFR A1298C-CC ჰომოზიგოტური მუტაციის სიხშირე ქალებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და ჰიპერჰომოცისტემიით საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. საინტერესო აღმოჩნდა ასევე ის ფაქტი, რომ საკონტროლო ჯგუფის ქალებში ჰიპერჰომოცისტემიით არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლინდა MTHFR გენების კლინიკურად მნიშვნელოვანი მუტაცია. მსგავსი მონაცემები ლიტერატურაში არ იძებნება.

საინტერესო აღმოჩნდა ასევე ის მონაცემები, რომლებიც აჩვენებს, რომ ქალებში პოლიცისტური საკვერცეების სინდრომით და ჰიპერჰომოცისტეინემიით MTHFR C677T-TT ჰომოზიგოტა და რთული ჰეტეროზიგოტა MTHFR C677T-CT/ MTHFR A1298C-AC სარწმუნოდ ხშირი იყო MTHFR A1298C-CC ჰომოზიგოტასთან შედარებით. ამ მიმართულებით კვლევები ჯერ არ მოიპოვება.

ჰიპერჰომოცისტეინემიის მქონე პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცეების სინდრომით MTHFR გენების მუტაციების სახეების მიხედვით რეპროდუქციული ფუნქციის სხვადასხვა დარღვევების გაანალიზებისას გამოვლინდა, რომ ჰიპერჰომოცისტეინემიის სიხშირე სარწმუნოდ მაღალი იყო პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცეების სინდრომით და ოგდ-ით ოგდ-ს გარეშე პოლიცისტური საკვერცეების სინდრომის მქონე პაციენტებთან და საკონტროლო ჯგუფის ქალებთან შედარებით. ასევე სარწმუნოდ მაღალი იყო ჰიპერჰომოცისტეინემიის სიხშირე პაციენტებში პსს-ით ორსულობის განმეორებით დანაკარგების გარეშე საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ასევე გამოვლინდა MTHFR C677T-TT ჰომოზიგოტის და რთული ჰეტეროზიგოტის MTHFR C677T-CT/MTHFR A1298C-AC სარწმუნოდ მაღალი სიხშირე პოლიცისტური საკვერცეების სინდრომის და ოგდ-ს ჯგუფში ოგდ-ს გარეშე პოლიცისტური საკვერცეების სინდრომის მქონე და საკონტროლო ჯგუფებთან შედარებით. პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცეების სინდრომით ოგდ-ს გარეშე საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით აღნიშნული მუტაციების სიხშირე ასევე სარწმუნოდ მაღალი აღმოჩნდა. MTHFR A1298C-AC ჰეტეროზიგოტური მუტაცია პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცეების სინდრომით ოგდ-ს გარეშე სარწმუნოდ ხშირი აღმოჩნდა ოგდ-ს მქონე პაციენტებთან პოლიცისტური საკვერცეების სინდრომით და საკონტროლო ჯგუფის ქალებთან შედარებით. ჰიპერჰომოცისტეინემია MTHFR გენების მუტაციების გარეშე ასევე სარწმუნოდ ხშირად გამოვლინდა პოლიცისტური საკვერცეების სინდრომის მქონე პაციენტებში ოგდ-ით და ოგდ-ს გარეშე საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. მსგავსი მონაცემები არ მოიპოვება ლიტერატურაში.

გაანალიზებული იყო ასევე MTHFR გენების მუტაციების სახეების განაწილება და ასოციაციები პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცეების სინდრომით და გამოვლინდა, რომ MTHFR გენების მუტაციების სხვადასხვა სახეებიდან MTHFR C677T-TT (ჰომოზიგოტური მუტაცია), MTHFR A1298C-CC (ჰომოზიგოტური მუტაცია) და

MTHFR C677T-CT/MTHFR A1298C-AC (რთული ჰეტეროზიგოტური მუტაცია) სარწმუნოდ ასოცირებს პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომთან. ჩვენი კვლევის მონაცემებს ემთხვევა Wu-ს მიერ ჩატარებული კვლევის მონაცემები. მისი აზრით MTHFR C677T-TT ჰომოზიგოტის და MTHFR A1298C-CC ჰომოზიგოტური გენოტიპის მტარებლებში იზრდება პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის განვითარების რისკები, თუმცა მას არ განუხილავს რთული ჰეტეროზიგოტა (97). Szafarowska-მ ვერ ნახა კავშირი MTHFR გენების მუტაციებსა და პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომს შორის (85). MTHFR გენების მუტაციებსა და პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომს შორის კავშირი ვერ დაადგინეს სხვა კვლევებშიც, თუმცა მათ კვლევებში განხილულია მხოლოდ MTHFR C677T გენების მუტაციების ასოციაციების ანალიზი ჰომოცისტინის მაჩვენებლებსა და პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომს შორის. მათ არ აქვთ გამოკვლეული MTHFR A1298C გენის მუტაციები და რთული ჰეტეროზიგოტა (93,22,34,46,52,63,66,72). Vandana Rai-ს მიერ 2020 წელს ჩატარებული მეტა-ანალიზით გამოვლინდა, რომ MTHFR C677T გენების მუტაციები წარმოადგენენ პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის რისკ-ფაქტორს (76).

გაანალიზებული იყო პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე პაციენტების განაწილება ჰომოცისტინემიის მაჩვენებლების, MTHFR გენების მუტაციების სახეების სიხშირის მიხედვით რეპროდუქციული ფუნქციის სხვადასხვა დარღვევებით და გამოვლინდა, რომ პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის და ოგდ-ს მქონე პაციენტებში ჰიპერჰომოცისტინემიით MTHFR C677T ჰომოზიგოტური და ჰეტეროზიგოტური მუტაციები და რთული ჰეტეროზიგოტური მუტაცია სარწმუნოდ ხშირი იყო ოგდ-ს გარეშე პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე და საკონტროლო ჯგუფის ქალებთან შედარებით. ასევე ხშირი იყო აღნიშნული მუტაციები ოგდ-ს გარეშე პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალებში ჰიპერჰომოცისტინემიით ჰიპერჰომოცისტინემიის მქონე საკონტროლო ჯგუფის ქალებთან შედარებით. MTHFR A1298C ჰომოზიგოტური მუტაცია სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა ჰიპერჰომოცისტინემიის მქონე ქალებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით ოგდ-თ და ოგდ-ს გარეშე, მაგრამ სარწმუნოდ ხშირი იყო საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. MTHFR A1298C ჰეტეროზიგოტური მუტაცია სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა არცერთ ჯგუფში. მსგავსი მონაცემები ლიტერატურაში არ მოიპოვება.

პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცეების სინდრომით MTHFR გენების მუტაციების სახეების განაწილებისა და ორსულობის განმეორებით დანაკარგებთან ასოციაციების გაანალიზებისას გამოვლინდა სარწმუნო ასოციაციები ორსულობის განმეორებით დანაკარგებსა და MTHFR C677T-TT (ჰომოზიგოტურ მუტაციას), MTHFR C677T-CT/MTHFR A1298C-AC (რთულ ჰეტეროზიგოტურ მუტაციას) შორის და არ გამოვლინდა MTHFR A1298C-CC (ჰომოზიგოტური მუტაციის), MTHFR A1298C-AC (ჰეტეროზიგოტური მუტაციის) და MTHFR C677T-CT (ჰეტეროზიგოტური მუტაციის) ასოციაციები ოგდ-თან. Botto-ს მიერ ნახსენებია, რომ რთულ ჰეტეროზიგოტას შესაძლოა ჰქონდეს კავშირი ოგდ-სთან, მაგრამ არ არის დადასტურებული შესაბამისი მონაცემები (10).

პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცეების სინდრომით ოგდ-ს გარეშე MTHFR გენების სახეების განაწილებისა და რეპროდუქციულ გამოსავალთან მათი ასოციაციების გაანალიზებისას სარწმუნო ასოციაცია აღმოჩნდა მხოლოდ MTHFR A1298C-CC (ჰომოზიგოტურ მუტაციასთან). მსგავსი მონაცემები მიიღეს Feng და თანაავტორებმა, თუმცა მათ ვერ აღმოაჩინეს MTHFR C677T გენის მუტაციის კავშირი პოლიცისტური საკვერცეების სინდრომთან (32). Xiong-ის და Zhu-ს თანაავტორებთან ერთად ჩატარებული მეტა-ანალიზების მონაცემებით გამოვლინდა MTHFR A1298C-CC ჰომოზიგოტური მუტაციის ასოციაცია პსს-სთან (98,100).

ჰიპერჰომოცისტემიის მქონე ქალების პოლიცისტური საკვერცეების სინდრომით და ოგდ-ით (n-39) რეპროდუქციული გამოსავლების გაანალიზებისას ჰიპერჰომოცისტემიის კორექციის ფონზე და პრეგრავიდარული მომზადების შემდეგ მიღებული იყო შემდეგი მონაცემები: ინტენსიური ანტენატალური მეთვალყურეობით და ლაბორატორიული მონაცემების (მათ შორის ჰომოცისტემინის მაჩვენებლების) კონტროლით შემთხვევათა 35,9% დასრულდა ცოცხლადშობადობით ჯანმრთელი ახალშობილით, ორსულობა პროგრესირებს შემთხვევათა 20,5%-ში, პრეგრავიდარულ მომზადებას იტარებს 12,8%, ორსულობა შეწყდა შემთხვევათა 18%-ში, ორსულობა არ დადგა 18%-ში. ოვულაციის მედიკამენტოზური სტიმულირების ჩატარება საჭირო გახდა 18 პაციენტთან (46%). მსგავსი მონაცემების ანალიზი არ მოიპოვება ლიტერატურაში.

ჰიპერჰომოცისტეინემიის მქონე ქალების პოლიცისტური საკვერცეების სინდრომით ოგდ-ის გარეშე რეპროდუქციული გამოსავლების გაანალიზებისას ჰიპერჰომოცისტეინემიის კორექციის ფონზე და პრეგრავიდარული მომზადების შემდეგ მიღებულ იქნა შემდეგი მონაცემები: ინტენსიური ანტენატალური მეთვალყურეობით და ლაბორატორიული მონაცემების (მათ შორის ჰომოცისტეინის მაჩვენებლების) კონტროლით შემთხვევათა 44,4% დასრულდა ცოცხლადშობადობით ჯანმრთელი ახალშობილით, ორსულობა პროგრესირებს შემთხვევათა 22,2%-ში, პრეგრავიდარულ მომზადებას იტარებს 22,2%, ორსულობა არ დადგა შემთხვევათა 11,1%-ში. ოვულაციის მედიკამენტოზური სტიმულირების ჩატარება საჭირო გახდა ყველა პაციენტთან. მსგავსი მონაცემების ანალიზი არ მოიპოვება ლიტერატურაში.

ამგვარად ჰომოცისტეინის დონის განსაზღვრას პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცეების სინდრომით და ჰიპერჰომოცისტეინემიის დადგენის შემთხვევაში მის კორექციას მნიშვნელოვანი სამეცნიერო და პრაქტიკული მნიშვნელობა აქვს რეპროდუქციული გამოსავლების გამოუმჯობესებაში.

VI. დასკვნები

1. პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით ჰომოცისტეინის საშუალო მაჩვენებლები სარწმუნოდ მაღალია საკონტროლო ჯგუფის შესაბამის მაჩვენებელთან შედარებით;
2. პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით ჰიპერჰომოცისტეინემია სარწმუნოდ მაღალი სიხშირით გვხვდება საკონტროლო ჯგუფის ქალებთან შედარებით და ასოცირებს პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომთან, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ ჰიპერჰომოცისტეინემია შეიძლება განხილული იყოს პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის ერთ-ერთ მახასიათებლად;
3. პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და ინსულინრეზისტენტობით ჰიპერჰომოცისტეინემიის სარწმუნოდ მაღალი სიხშირე ინსულინრეზისტენტობის გარეშე პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალებთან შედარებით და ჩვენს მიერ დადგენილი ასოციაცია ჰიპერჰომოცისტეინემიასა და ინსულინრეზისტენტობას შორის მიუთითებს მათ შორის კავშირის არსებობაზე;
4. პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალებში ინსულინრეზისტენტობით ჰიპერჰომოცისტეინემია დადებითად კორელირებს სმი-ს, ჰომა-ინდექსის, იმუნორეაქტიული ინსულინის მაჩვენებლებთან;
5. ჰიპერჰომოცისტეინემია სარწმუნოდ ხშირია პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალებში ოგდ-ით იმ ქალებთან შედარებით ვსს-ით, რომელთაც არ აღენიშნებათ ოგდ, რაც პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალებში ოგდ-ის პათოგენეზში ჰიპერჰომოცისტეინემიის როლზე მიუთითებს;
6. ჰიპერჰომოცისტეინემია ასოცირებს MTHFR C677T გენის მუტაციის ჰომოზიგოტურ ფორმასთან და MTHFR C677T/MTHFR A1298C რთულ ჰეტეროზიგოტასთან პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით, რაც პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის პათოგენეზში MTHFR გენების პოლიმორფიზმის მნიშვნელობას ავლენს;
7. ქალებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და ოგდ-ით სარწმუნოდ მაღალი სიხშირით გამოვლინდა MTHFR C677T მუტაციების ჰომოზიგოტური და ჰეტეროზიგოტური ფორმები და MTHFR C677T/MTHFR A1298C-ს რთული ჰეტე-

როზიგოტა პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე იმ ქალებთან შედარებით, რომელთაც ოგდ არ აღენიშნებათ, რაც მეტყველებს აღნიშნული მუტაციების, განსაკუთრებით რთული ჰეტეროზიგოტის კლინიკურ მნიშვნელობაზე ოგდ-ს პათოგენეზში პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით;

8. MTHFR A1298C-ს გენის მუტაციის ჰომოზიგოტური ფორმა ასოცირებს პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომთან ქალებში, რომელთაც არ აღენიშნებათ ოგდ და უვლინდებათ ანოვულაციური მენსტრუაციული ციკლი და ანოვულაციური უნაყოფობა;
9. ჰიპერჰომოცისტეინემია და MTHFR გენების პოლიმორფიზმი ასოცირებს პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომთან და მნიშვნელოვან როლს ასრულებს პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის პათოგენეზში.
10. ჰიპერჰომოცისტეინემიის კორექცია მომდევნო ორსულობამდე და ორსულობისას წარმოადგენს ორსულობის დანაკარგების პრევენციის, ორსულობის ვადამდე მიტანის და ჯანმრთელი ახალშობილის დაბადების საწინდარს.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

- ❖ ჰიპერჰომოცისტეინემია განხილული უნდა იქნას პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის ახალ ბიოქიმიურ მარკერად და ჰომოცისტეინის დონის განსაზღვრა მიზანშეწონილია შეტანილი იქნას პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალების გამოკვლევის ნუსხაში.
- ❖ ქალებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით მიზანშეწონილია ჰომოცისტეინის მაჩვენებლების განსაზღვრა და საჭიროებისამებრ ჰიპერჰომოცისტეინემიის კორექცია მომდევნო ორსულობამდე საკვერცხეების ფუნქციის გაუმჯობესებისა და ოვულაციური ფუნქციის აღდგენის მიზნით;
- ❖ ჰიპერჰომოცისტეინემიისა და MTHFR გენების პოლიმორფიზმის მაღალი სიხშირის გამო ქალებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და ოგდ-ით მიზანშეწონილია ჰომოცისტეინის დონის და MTHFR გენების მუტაციების განსაზღვრა და ჰიპერჰომოცისტეინემიის კორექცია მომდევნო ორსულობამდე და ორსულობისას რეპროდუქციული გამოსავლის გასაუმჯობესებლად;
- ❖ ჰიპერჰომოცისტეინემიის მქონე პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და ოგდ-ით პრეგრავიდარული მომზადება რეკომენდებულია დაიწყოს დაგეგმილ ორსულობამდე არანაკლებ 3 თვით ადრე ფოლატით, B₆ ჯგუფის სხვა ვიტამინებით და ანტიაგრეგანტებით და გაგრძელდეს მთელი ორსულობის მანძილზე. დაგეგმილი ორსულობის მენსტრუაციულ ციკლში ოვულაციის შემდეგვე მკურნალობის სქემაში დაემატოს ანტიკოაგულანტები და აღნიშნული მკურნალობა გაგრძელდეს მთელი ორსულობის მანძილზე ინტენსიური ანტენატალური მეთვალყურეობით ლაბორატორიული მონაცემების კონტროლით. ეს მიდგომა უზრუნველყოფს ორსულობის ვადამდე მიტანას და ცოცხალი ჯანმრთელი ახალშობილის დაბადებას.

VII. გამოყენებული ლიტერატურა

1. Al-Gareeb A.I., Al-Amieer W.S.A., Alkuraishy H.M., Al-Mayahi T.J. Effect of Body Weight on Serum Homocysteine Level in Patients with Polycystic Ovarian Syndrome: A Case Control Study. *International Journal of Reproductive BioMedicine*, 2016 (14): 81-88
2. Allam IA, Dawood AS, El-Hawary TM, EL-Gharib MN. The Effect of folic Acid in women with Recurrent Pregnancy Loss, Polycystic Ovary Syndrome and Hyperhomocysteinemia. *MOJ Women's Health, MedCrave*, 2018
3. Altug Sen A., T., Koken, R., Narci, A. and Yilmazer, M. (2011) Homocysteine and Ghrelin Link with Polcystic Ovary Syndrome in Relation to Obesity. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2011; 24, 211-217 doi.: 10.1016/j.jpag.2011.02.00
4. Azziz R., Adashi EY. Stein and Leventhal: 80 years on Am J Obstet Gynecol. 2016; 214(2): 247 e 1-247.e11
5. Azziz R., Carmina E., Dewailly D. Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for de ning polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (11):4237-45
6. Badawy A., State O., ElGawad. Plasma homocysteine and polycystic ovary syndrome: themissed link *European Journal of Obst. and Gyn. and Reprod. Biol.* 2007;131(1):68–72.
7. Bagos P. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G and 5, 10-methylene-tetrahydrofolate reductase C677T polymorphisms in polycystic ovary syndrome. *Mol Hum Reprod*. 2009; 15:19–26
8. Bar-On H., Kidron M., Friedländer Y. Plasma total homocysteine levels in subjects with hyperinsulinemia. *J Intern Med* 2000; 247:287–294
9. Blank S. Polycystic ovary syndrome in adolescence *Ann NY Acad Sci*. 2008; 1125:76-84
10. Botto L.D., Yang Q. 5.10-Methilentetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: A huge review *American Journal of Epidemiology*, 2000; vol 151 (9)
11. Brassard M., Melk Y.A., Baillargeon J.P. Basic infertility including polycystic ovary syndrome *Med Clin North Am* 2008; 92:1163-1192

12. Brustolin S., Giugliani R., Félix T.M. Genetics of homocysteine metabolism and associated disorders *Braz J Med Biol Res.* 2010; 43(1):1–7. doi: 10.1590/s0100-879x2009007500021
13. Caglar G.S., Oztas E., Karadag D., Pabuccu R., Demirtas S. Ischemia-Modified Albumin and Cardiovascular Risk Markers in Polycystic Ovary Syndrome with or without Insulin Resistance *Fertility and Sterility*, 2011; (95) 310-313. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.06.092>
14. Carlus S.J., Sarkar S., Bansal S.K., Singh V., Singh K., Jha R., K., Sadasivam N., Sadasivam A.R., Gireesha P.S., Thangaraj K., Rajender S. Is MTHFR 677 C>T Polymorphism Clinically Important in Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS)? A Case-Control Study, Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *PLoS ONE* 2016; Affiliations expand PMID: 26983014 PMCID: PMC4794143 DOI: 10.1371/journal.pone.0151510
15. Carmina E., Oberfield SE., Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol.*2010; 203: 201.e1-e5.
16. Carp H. Recurrent pregnancy loss: causes, controversies and treatment, *Taylor&Francis Groupe, Boca Raton* 2015; 438.
17. Chakraborty P., Goswami S.K., Rajani S., Sharma S., Kabir S.N., Chakravarty B. () Recurrent Pregnancy Loss in Polycystic Ovary Syndrome: Role of Hyperhomocysteinemia and Insulin Resistance. *PLoS ONE* 2013; 8, e64446.
18. Champe P.C., Harvey R.A. Biochemistry. Lippincott's Illustrates Reviews 4th ed. *Lippincott Williams and Wilkins* 2008
19. Chang H., Xie L., Ge H., Wu Q., Wen Y., Zhang D., Zhang Y., MaH., Gao J., Wang C., Stener-Victorin E., HY E, Wu E. Effects of hyperhomocysteinaemia and metabolic syndrome on reproduction in women with polycystic ovary syndrome: a secondary analysis *RBMO* 2019; Vol 38 (6)
20. Chango A. The effect of 677C—>T and 1298A—>C mutations on plasma homocysteine and 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase activity in healthy subjects. *Br J Nutr* 2000; 83, 593-596
21. Chiang EPI., Wang YC., Chen WW. and Tang FY. Effects of insulin and glucose on cellular metabolic fluxes in homocysteine transsulfuration, remethylation, S-adenosylmethionine synthesis, and global deoxyribonucleic acid methylation *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:1017–1025.

22. Choi SW., Gu BH., Ramakrishna S., Park JM. Association between a single nucleotide polymorphism in MTHFR gene and polycystic ovary syndrome *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2009; 145: 85-88. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.04.013>
23. D'Uva M. Etiology of hypercoagulation state in women with RFL *Biologies* 2008, 2, 897-902
24. De Pergola G., Pannaciulli N., Zamboni M. Homocysteine plasma levels are independently associated with insulin resistance in normal weight, overweight and obese pre-menopausal women. *Diabetes Nutr Metab* 2001; 14:253–258
25. Dewailly D., Robin G., Peigne M., Decanter C., Pigny P. CatteauJonard S. Interactions between androgens, FSH, anti-Müllerian hormone and estradiol during folliculogenesis in the human normal and polycystic ovary. *Hum Reprod.* 2016; 22(6):709-724
26. Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovarian syndrome: pathophysiology, molecular aspects and clinical implications *Expert Rev Mol Med.* 2008; 10
27. Dicker-brown A., Fonseca V.A., Fink L.M., Kern, P.A. The Effect of Glucose and Insulin on the Activity of Enzymes in Homocysteine Metabolism *Diabetes* 1999; 48, SA135.
28. Diwaker A., Kishore D. Evaluation of plasma homocysteine levels in patients of PCOS. *J Assoc Physicians India.* 2018;66(10):17–20
29. Dumont A., Robin G., Catteau-Jonard S. Role of anti-mullerian hormone in pathophysiology, diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: a review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015; 13:137.
30. Dunaif A., Sorbara L., Delson R., Green G. Ethnicity and polycystic ovary syndrome are associated with independent and additive decreases in insulin action in Caribbean-Hispanic women *Diabetes* 1993; 42:1462–1468.
31. Esraa H. Treatment of Hyperhomocysteinemia and Pregnancy Outcome in Patients with Recurrent Miscarriage. *Mustansiriya Medical Journal.* 2016 Vol. 15 (2)
32. Feng W., Zhang Y., Pan Y., Zhang Y., Liu M., Huang Y., Xiao Y., Mo W., Jiao J., Wang X., Tian D., Yang L., Ma Y. Association of three missense mutations in the homocysteine-related MTHFR and MTRR gene with risk of polycystic ovary syndrome in Southern Chinese women *Reprod Biol Endocrinol.* 2021; 19: 5. doi: 10.1186/s12958-020-00688-8
33. Fouani FZ., Fadaei R., Moradi N., Zandieh Z., Ansaripour S., Yekaninejad MS., Vatannejad A., Mahmoudi M. Circulating levels of Meteorin-like protein in polycystic

- ovary syndrome: a case-control study. *PLOS ONE*. 2020;15(4): e 231943. doi: 10.1371/journal.pone.0231943
34. Fu L.Y. Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism with polycystic ovary syndrome risk: a systematic review and meta-analysis update *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014
 35. Goyette Ph., Frosst Ph., Rosenblatt D.S., Rozen R. Seven Novel Mutations in the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene and Genotype/Phenotype Correlations in Severe Methylenetetrahydrofolate Reductase Deficiency. *Am. J. Hum. Genet.* 1995; 56:1 052-1059
 36. Guzelmeric K., Alkan N., Pirimoglu M., Unal O., Turan. _Chronic inflammation and elevated homocysteine levels are associated with increased body mass index in women with polycystic ovary syndrome. *C. Gynecol Endocrinol.* 2007; 23(9):505-10. doi: 10.1080/09513590701554306.PMID: 17852421
 37. Harpel P. C., Zhang X., Borth W. Homocysteine and hemostasis: pathogenetic mechanisms predisposing to thrombosis. *J Nutr.* 1996;126 04:1285S
 38. Hemati T., Moghadami-Tabrizi N., Davari-Tanha F., Salmanian B., Javadian P. High plasma homocysteine and insulin resistance in patients with polycystic ovarian syndrome. *Iranian journal of reproductive medicine* 2011, 9(3):223–228. pmid: 26396568
 39. Hodin S.: The Burden of Infertility: Global Prevalence and women’s voices from around the World, Maternal Health Task Force 2017
 40. In accordance with the Law of Georgia on Health Care: „Every citizen of Georgia has the right to independently determine the number of children and the time of their birth” (Chapter XIII, Family Planning, Article 136).
 41. Jacobsen D. Unexpected Inverse Relationship between Insulin Resistance and Serum Homocysteine in Healthy Subjects *Physiological Research* 2002 (51): 93-98
 42. Jain M., Pandey P., Tiwary N., Jain S. MTHFR C677T polymorphism is associated with hyperlipidemia in women with polycystic ovary syndrome *J Hum Reprod Sci.* 2012; 5(1): 52–56. doi: 10.4103/0974-1208.97802
 43. Janelidze M., Kristesashvili J., Kochiashvili N., Pirtskhelani N., Manjgaladze E., Kartvelishvili K., Khvichia M., Jashiashvili M. Inherits thrombophilias in Georgian women with unexplained recurrent pregnancy loss
 44. Jansson T. Novel mechanism causing restricted fetal growth: does maternal homocysteine impair placental amino acid transport? *J Physiol.* 2009; 587:4123

45. Jin Y., Brennan L. Effects of Homocysteine on metabolic pathways in cultured astrocytes. *Neurochemistry International* 2008;52(8) doi: [10.1016/j.neuint.2008.03.001](https://doi.org/10.1016/j.neuint.2008.03.001)
46. Karadeniz M., Erdogan M., Zengi A., Eroglu Z., Tamsel S., Olukman M. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism in Turkish patients with polycystic ovary syndrome *Endocrine*. 2010; 38:127–33
47. Kaya C., Cengiz SD., Satiroglu H. Obesity and insulin resistance associated with lower plasma vitamin B12 in PCOS. *Reprod Biomed Online* 2009, 19(5):721–726. pmid:20021721
48. Kazerooni T., Chaffarpassand F., Asadi N., Dehkhoda Z., Dehghankhalili M., Kazerooni Y. Correlation Between Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss in Patients with Polycystic Ovary syndrome: A comparative study. *Journal of the Chinese Medical Association* 2013 (76)) 282-288
49. Kjeruff L.E., Sanchez-Ramos L., Duffy D. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011 ;204(6): 558.e1-6 doi: 10.1016/j.ajog.2011.03.021
50. Kumar A., Palfrey H.A., Pathak R., Kadowitz Ph. J., Gettys T.W., Murphy S.N.: The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health, 2017. doi: [10.1186/s12986-017-0233-z](https://doi.org/10.1186/s12986-017-0233-z)
51. Li D., Liu H., Fang Y., Huo J., Wu Q., Wang T., Zhou Y., Wang X., Ma X. Hyperhomocysteinemia in polycystic ovary syndrome: decreased betaine-homocysteine methyltransferase and cystathionine β -synthase-mediated homocysteine metabolism. *Reprod Biomed Online* 2018;37(2):234–41. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.05.008
52. Li Y., Zhu H., Liu M., Zeng Z., Zeng Y., Xu X., Ye M. Significant association between methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism with polycystic ovary syndrome risk: A meta-analysis update *Medicine* 2020; 99(4):e18720 DOI: 10.1097/md.00000000000018720 PMID: 31977861 PMCID: PMC7004748
53. Lin Y.H., Huang S.Y., Hsu M.I., Chang Y.C., Cheng C.Y., Hsu C.S. Hyperhomocysteinaemia Is Associated with Biochemical Hyperandrogenaemia in Women with Reproductive Age. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 2013; (171) 314-318; <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.09.041>

54. Maharjan P., Hong P.D. The Effects of Plasma Homocysteine in PCOS Women: A Review *Open Journal of Obstetrics and Gynecology* 2018; Vol. 8 (1) Doi: 10.4236/ojog.2018.81005
55. Maleedhu P. Status of Homocysteine in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2014; Vol8(2):31-33
56. Maya N., Mascarenhas S., Flaxman R., Boerma T., Vanderpoel SH., Stevens G.A. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys PLOS 2012, <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001356>
57. Meng Y., Chen X., Peng Z., Liu X., Sun Y., Dai S. Association between High Serum Homocysteine Levels and Biochemical Characteristics in Women with Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2016; <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0157389>
58. Merviel Ph., Cabry R., Lourdel E., Lanta S., Copin, Benkhalifa M. Comparison of two preventive treatments for patients with recurrent miscarriages carrying a C677T methyltetrahydrofolate reductase mutation: 5-year experience. *Journal of International Medical Research* 2017, Vol.45(6): 1720-1730
59. Michels K.A., Wactawski-Wende J., Mills J.L., Schliep K.C., Gaskins A.J., Yeung E.H., Kim K., Plowden T.C., Sjaarda L.A., Chaljub E.N., Mumford S.L. Folate, homocysteine and the ovarian cycle among healthy regularly menstruating women. *Hum. Reprod.* 2017; 1-8
60. Moll S., Varga E.A. Homocysteine and MTHFR mutations. *Cardiology Patient Page* 2015;132(1): e6-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013311.
61. Moti M., Amini L., Ardakani S.S.M., Kamalzadeh S., Masoomikarimi M. Oxidative Stress and Anti-Oxidant Defense System in Iranian Women with Polycystic Ovary Syndrome *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 13, 2015; 373-378
62. Murri M., Luque-ramírez M., Insenser M., Ojeda-ojeda M., Escobar-morreale H.F. Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (pcos): A systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update* 2013, 19(3):268–288. pmid:23303572
63. Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR). Выявление мутации A1298C (Glu429Ala) <https://helix.ru/kb/item/18-008>

64. Naghavi A., Mozdarani H., Garshasbi M., Yaghmaei M. Prevalence of Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism in women with Polycystic Ovary Syndrome in southeast of Iran *J Med Life* 2015;8(3):229-232.PMID: 28316696
65. NIH (National Institutes of Health) Public Access Author Manuscript *Braz J Med Biol Res.* Author manuscript; available in PMC 2011. Published in final edited form as: *Braz J Med Biol Res.* 2010; 43(1): 1–7.
66. Orio F. Jr., Palomba S., Di Biase S., Colao A. Homocysteine levels and C677T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase in women with polycystic ovary syndrome *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 673-679 <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2002-021142>
67. Osdemir O., Yenicesu Gl., Silan F., Koksall B., Atik S., Ozen F., Gol M., Cetin A. Recurrent pregnancy loss and its relation to combined parental thrombophilic gene mutations *Genetic Test Mol Biomarkers* 2012;16(4):279-89 doi: 10.1089/gtmb.2011.0191
68. Osman O.M. Inherited thrombophilia and early RPL among Egyptian women. *Open J Ob&Gyn.* 2015, 5, 251-58
69. Palomba S., Falbo A., Giallauria F., Russo T., Tolino A., Zullo F., Colao A., Orio F. Effects of metformin with or without supplementation with folate on homocysteine levels and vascular endothelium of women with polycystic ovary syndrome *Diabetes Care.* 2010
70. Pellatt L, Hanna L, Brincat M, Galea R, Brain H, Whitehead S, Mason H. Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92 (1), 240-245
71. Pitskheliani N., Kochiashvili N., Kartvelishvili K., Makhaldiani L., Pargalava N. Distribution of Factor V Leiden, Prothrombin G20210A and MTHFR C677T mutations in Georgian Population *Abstracts from the 50-th European Society of Human Genetics Conference* PMCID: PMC5601750 PMID: 28938654
72. Qi Q., Zhang H., Yu M., Wang X. (2015 Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 32: 400-404
73. Qi X, Zhang B, Zhao Y, Li R, Chang HM, Pang Y, Qiao J. Hyperhomocysteinemia promotes insulin resistance and adipose tissue inflammation in PCOS mice through modulating M2 macrophage polarization via estrogen suppression. *Endocrinology.* 2017;158(5):1181–93. doi: 10.1210/en.2017-00039

74. Qin JZ., Pang LH., Li MJ., Fan XJ., Huang RD., Chen HY. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2013; 11:56
75. Queenan J.T, Spong C.Y., Lokckwood C.J Protocols for high-risk pregnancies An evidence-based approach sixth edition 2010; 587-595
76. Rai V., Kumar P. Association between methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism and susceptibility to polycystic ovary syndrome 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.15.20132324>
77. Rajagopal G., Reddy A.P., Venkata Harinarayan C., Suresh V., Bitla A., Pvlnr S. Effect of Lifestyle Modification and Metformin Therapy on Emerging Cardiovascular Risk Factors in Overweight Indian Women with Polycystic Ovary Syndrome *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 2012; (10) 273-279 <https://doi.org/10.1089/met.2011.0127>
78. Rekha S., Patel M., Pooja G., Amita D., Pushplata S., Natu, S. Correlation between Elevated Homocysteine Levels and Insulin Resistance in Infertile Women with or without Polycystic Ovary Syndrome in North Indian Population. *International Journal of Medicine and Medical Sciences*, 2013; 5: 116-123 Esmaeilzadeh S., Tahmasbpour E., Gholinezhad-Chari M. Hyperhomocysteinemia, Insulin Resistance and Body Mass Index in Iranian Young Women with Polycystic Ovary Syndrome *Middle East Fertility Society Journal*, 2017 (22):149-155; <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2017.01.007>
79. Rosenfield R. Clinical review: adolescent anovulation: maturational mechanisms and implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98: 3572–3583.
80. Salehpour S., Manzor-Al-Ajdad O., Samani EN., Abadi A. Evaluation of homocysteine levels in patients with polycystic ovarian syndrome. *Int. J. Fertil. Steril*. 2011; 4: 168-171.
81. Selhub J. Homocysteine metabolism *Annual Review of Nutrition* 1999, 19:217-246.
82. Steegers-Theunissen R.P., Van Iersel C.A., Peer P.G., Nelen W.L., Steegers E.A. Hyperhomocysteinemia, pregnancy complications, and the timing of investigation *ObstetGynecol* 2004;104(2):336-43. DOI: 10.1097/01.AOG.0000129955.47943.2a
83. Suleiman R.R., Sulaiman D.M. Studying levels of homocysteine in diagnosed cases of polycystic ovary syndrome *Medical Journal of Babylon* 2018; 15(4):291 DOI:10.4103/MJBL.MJBL_94_18
84. Sultan C, Paris F. Clinical expression of polycystic ovary in adolescent girls. *Fertil Steril*. 2006; 86: S6

85. Szafarowska M., Segiet A., Jerzak M.M. Methylenetetrahydrofolate reductase A1298C and C677T polymorphisms and adverse pregnancy outcome in women with PCOS *Neuroendocrinology Letters* 2016; Vol. 37 (2)
86. Teede H., Misso M., Costello M. International PCOS network recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018; 33:1602–1618.
87. The 1994 International Conference on Population and Development in Cairo (ICPD) defined reproductive rights: '...reproductive rights embrace certain human rights that are already recognized in national laws, international human rights documents and other relevant United Nations consensus documents. These rights rest on the recognition of the basic right of all couples and individuals to decide freely and responsibly the number, spacing and timing of their children and to have the information and means to do so, and the right to attain the highest standard of sexual and reproductive health.
88. The Conference adopted Resolution XVIII on the Human Rights Aspects of Family Planning, which stated in its operative paragraph 3 that: '[...] couples have a basic human right to decide freely and responsibly on the number and spacing of their children and a right to adequate education and information in this respect.' (Resolution XVIII: Human Rights Aspects of Family Planning, Final Act of the International Conference on Human Rights. U.N. Doc. A/CONF. 32/41, p.15)
89. The Rotterdam ESHRE ASRM-sponsored PCOS Consensus, Workshop. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2004; 81, 19-25.
90. Topcu S., Caliskan M., Ozcimen E.E., Tok D., Uckuyu A., Erdogan D. Do Young Women with Polycystic Ovary Syndrome Show Early Evidence of Preclinical Coronary Artery Disease? *Human Reproduction* 2006;(21)930-935. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei431>
91. Tsanadis G., Vartholomatos G., Panepistimiou I., Korkontzelos I., Acgoustatos I., Kakosimos G., Sotiriadis A., Tatsioni A., Eleftheriou A., Lolis D. Polycystic Ovarian Syndrome and Thrombophilia. *Human Reproduction* 2002 Vol. 17 (2):314-319.
92. Tsitsiou E., Sibley C. P., D Souza S. W. Homocysteine transport by systems L, A and y+L across the microvillous plasma membrane of human placenta *J Physiol.* 2009;587:4001–4013

93. Varga E.A., MS; Sturm A.C., MS; Misita C.P., Pharm D., Moll S. Homocysteine and MTHFR Mutations Relation to Thrombosis and Coronary Artery Disease. 2005 doi: 10.1161/01.CIR.0000165142.37711.E7
94. Wang L., Xu W., Wang C., Tang M., Zhou Y. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and the risks of polycystic ovary syndrome: an updated meta-analysis of 14 studies *Oncotarget* 2017; 8(35): 59509–59517. doi:10.18632/oncotarget.18472
95. Weisberg I., Tran P., Christensen B., Sibani S., Rozen R. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab* 1998; 64, 169-172, doi:10.1006/mgme.1998.2714
96. Wijeyaratne CN., Seneviratne RA., Dahanayake S., Kumarapeli V., Palipane E., Kuruppu N., Yapa C., Seneviratne RA., Balen AH. Phenotype and metabolic profile of South Asian women with polycystic ovary syndrome (PCOS): Results of a large database from a specialist *Endocrine Clinic. Hum Reprod.* 2011; 26:202–213.
97. Wu J.B., Zhai J.F., Yang J. Role of methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms in polycystic ovary syndrome risk *Genet. Mol. Res.* 2016; 15 (4) <http://dx.doi.org/10.4238/gmr15048570>
98. Xiong Y., Bian C., Lin X., Wang X., Xu K., Zhao X. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in the risk of polycystic ovary syndrome and ovarian cancer. *Biosci Rep* 2020; 40 (7): BSR20200995; <https://doi.org/10.1042/BSR20200995>
99. Yang B., Liu Y., Li Y., Fan S., Zhi X., Lu X. Geographical distribution of MTHFR C677T, A1298C and MTRR A66G gene polymorphisms in China: findings from 15357 adults of Han nationality. *PLoS ONE* 8, 2013; e57917 10.1371/journal.pone.0057917
100. Zhu X., Hong X., Chen L., Xuan Y., Huang K., Wang B. Association of methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms with genetic susceptibility to polycystic ovary syndrome: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Gene* 2019; 719: 144079.
101. Сичинава Н. Дифференциальная диагностика синдрома Штейна-Левенталя и идиопатических форм гирсутизма. Аврореферат 1973; 3-4
102. Сметник И. Тумилович Л. Синдром поликистозных яичников Неоперативная гинекология 2003 ; 225-226

103. ასანიძე ე. ანტიმიულერული ჰორმონის მაჩვენებლების მნიშვნელობა პოლი-
ციტური საკვერცხეების სინდრომის დიაგნოსტიკაში და მკურნალობის ეფექ-
ტურობის შეფასებაში. სადისერტაციო ნაშრომი 2019; 124

VIII. გამოქვეყნებული ნაშრომების სია

1. Urjumelashvili M., Kristesashvili J., Asanidze E. Role of hyperhomocysteinemia in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome Literature review. Translational and Clinical Medicine - Georgian Medical Journal, Vol 7, No 3 (2022): 9-16 ISSN: 2346-8491
2. Urjumelashvili M., Kristesashvili J., Asanidze E. Homocysteine level in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) with and without insulin resistance. Georgian Medical News, 20 VOL. 331 No. 10 : 72-76 ISSN 1512-0112
3. Urjumelashvili M., Kristesashvili J., Asanidze E. Relationship between homocysteine level and morphological characteristics of ovarues in PCOS patients with and without insulin resistance. Translational and Clinical Medicine - Georgian Medical Journal, Vol 7, No 4 (2022) : 25-29 ISSN: 2346-8491
4. Asanidze E., Kristesashvili J., Parunashvili N., Urjumelashvili M., Tsetskhladze Z., Asanidze Al. Hyperhomocysteinemia and pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a case-control study. Internationa Journal of Reproductive BioMedicine. 2023;21(2):167-174 doi: 10.18502/ijrm.v21i2.12807

IX. მოხსენებები ნაშრომის თემაზე

1. Asanidze E., Kristesashvili J., Urjumelashvili M., Asanidze AI. Recurrent Pregnancy Loss in Patients with Polycystic Ovary Syndrome, and the Role of Hyperhomocysteinemia. GREM Abstracts of The 20th World Congress of the International Society of Gynecological Endocrinology. 2022
2. Kristesashvili J., Asanidze E., Urjumelashvili M. Correlation Between Levels of Homocysteine, Anti - Mullerian Hormone and Insulin Resistance in PCOS Patients with Recurrent Pregnancy Loss. European Gynecology & Obstetrics . Supplement 1. Book of abstracts of 14th Congress of The European Society of Gynecology 2021 ; 3 : 98
3. Urjumelashvili M., Kristesashvili J., Gagnidze T., Kobaladze L. Association of Infertility with Recurrent Pregnancy Loss (RPL) in Georgia . Gynecological and Reproductive Endocrinology & Metabolism . Book of Abstracts of Gynecological Endocrinology the 19th World Congress 2020 : 473