

სსიპ - ბათუმის შოთა რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტი



საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა და ჯანდაცვის ფაკულტეტი
ბიოლოგიის დეპარტამენტი

სოფიო გარაყანიძე

**„არტერიული თრომბოზების გენეტიკური ასპექტები აჭარის
პოპულაციაში“**

სპეციალობა: გენეტიკა

(წარდგენილი ბიოლოგიის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად)

ხელმძღვანელები:

პროფესორი მარინა ქორიძე

ასოცირებული პროფესორი ნონა კაკაურიძე

ბათუმი

2019

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

სოფიო გარაყანიძე

შინაარსი

გამოყენებული აბრევიატურა	6
შესავალი.....	9
თავი I. ლიტერატურული მიმოხილვა.....	15
ქვეთავი I. სისხლის შედედების სისტემა	15
1.1 სისხლის შედედების ფაქტორების დახასიათება.....	15
1.2. სისხლის შედედების კასკადი.....	18
ქვეთავი II. ლეიდენის V ფაქტორის (FVL G1691A) პოლიმორფიზმი	20
2.1 ლეიდენის V ფაქტორის (FVL G1691A) დახასიათება	20
2.2 ლეიდენის V ფაქტორის (FVL G1691A) ეპიდემიოლოგია.....	22
2.3 ლეიდენის V ფაქტორის (FVL G1691A) ასოციაცია ვენურ და არტერიულ თრომბოზებთან.....	24
ქვეთავი III. პროთრომბინის G20210A (PT G20210A) გენის პოლიმორფიზმი	26
3.1 პროთრომბინის გენის G20210A მუტაციის დახასიათება	26
3.2 პროთრომბინის გენის G20210A მუტაციის ეპიდემიოლოგია	28
3.3 პროთრომბინის გენის G20210A მუტაციის ასოციაცია ვენურ და არტერიულ თრომბოზებთან.....	30
ქვეთავი IV. მეთილენტეტრაჰიდროფოლატ რედუქტაზას (MTHFR C667T) გენის პოლიმორფიზმი და ჰომოცისტეინემია	33
4.1 MTHFR გენის C677T მუტაციის დახასიათება და ჰომოცისტეინემია	33
4.2 MTHFR გენის C677T მუტაციის ეპიდემიოლოგია.....	37
4.3 MTHFR C677T მუტაციის ასოციაცია გულსისხლძარღვთა სისტემის დაავადებებთან.....	39

ქვეთავი V. თრომბოზების კლინიკური მახასიათებლები	42
5.1 ასაკი და სქესი, როგორც თრომბოზების რისკფაქტორები.....	42
5.2 ჰიპერტენზია და არტერიული თრომბოზები.....	46
5.3 არტერიული თრომბოზები და დიაბეტი.....	47
5.4 არტერიული თრომბოზები და ოჯახური ისტორია.....	49
5.5 არტერიული თრომბოზები, მოწევა და ალკოჰოლი.....	50
თავი II. კვლევის მასალა და მეთოდები	54
ქვეთავი I. კვლევის მასალა	54
ქვეთავი II. კვლევის მეთოდები	54
2.1 დნმ-ის ექსტრაქცია	54
2.2 PCR (პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია).....	55
2.3 ელექტროფორეზი აგაროზას გელში	59
2.4 გენეტიკური შედეგების და კლინიკური მონაცემების ბიოსტატისტიკური დამუშავება	61
თავი III. კვლევის შედეგების ანალიზი	62
3.1 ლეიდენის V ფაქტორის (FVL G1691A) პოლიმორფიზმის დროს გენოტიპებისა და ალელთა სიხშირეები პაციენტებსა და საკონტროლო ჯგუფში	62
3.2 PT G20210A გენის პოლიმორფიზმის დროს გენოტიპების და ალელთა სიხშირეები პაციენტებსა და საკონტროლო ჯგუფში.....	71
3.3 MTHFR C677T გენის პოლიმორფიზმის დროს გენოტიპებისა და ალელთა სიხშირეები პაციენტებსა და საკონტროლო ჯგუფში.....	81
3.4 არტერიული თრომბოზების მქონე პაციენტების კლინიკური მონაცემების დახასიათება.....	92
დასკვნები	103
გამოყენებული ლიტერატურა	104
სურათების ჩამონათვალი	116

ცხრილების ჩამონათვალი.....	117
დიაგრამების ჩამონათვალი	118

გამოყენებული აბრევიატურა

- გსმდ - გულსისხლძარღვთა სისტემის დაავადებები;
- დნმ - დეზოქსირიბონუკლეინის მჟავა;
- ფ.კ. - ფერმენტის კლასიფიკაცია
- II_s - გააქტიურებული II ფაქტორი;
- V_s - გააქტიურებული V ფაქტორი;
- VII_s - გააქტიურებული VII ფაქტორი;
- VIII_s - გააქტიურებული VIII ფაქტორი;
- FIX_s - გააქტიურებული IX ფაქტორი;
- X_s - გააქტიურებული X ფაქტორი;
- XI_s - გააქტიურებული XI ფაქტორი
- XII_s - გააქტიურებული XII ფაქტორი;
- FXIII_s - გააქტიურებული XIII ფაქტორი;
- PCR - პოლიმერაზური ჯაჭვური რეაქცია;
- MTHFR C677T - მეთილენტეტრაჰიდროფოლატ რედუქტაზას გენი;
- PT G20210A - პროთრომბინის გენი;
- FVL G1691A-ლეიდენის V ფაქტორი;
- TF-ქსოვილური ფაქტორი;
- Ca²⁺ - კალციუმის იონი;
- Mg⁺² - მაგნიუმის იონი;
- FII - სისხლის შედედების II ფაქტორი;
- FV - სისხლის შედედების V ფაქტორი;
- FVII - სისხლის შედედების VII ფაქტორი;
- F IX - სისხლის შედედების IX ფაქტორი;
- F X - სისხლის შედედების X ფაქტორი;
- FXIII - სისხლის შედედების XIII ფაქტორი;

- HK - მაღალმოლეკულური კინინოგენი;
- 1q24.2 - პირველი ქრომოსომის გრძელი მხარი 24.2 პოზიცია;
- 1p36.3 - პირველი ქრომოსომის მოკლე მხარი 36.3 პოზიცია;
- SNP - ერთნუკლეოტიდიანი პოლიმორფიზმი;
- APC - გააქტირებული C პროტეინი;
- SAM - S - ადენოზილმეთიონინი;
- SAH- S - ადენოზილჰომოცისტეინი;
- HPLC- მაღალი წნევის ქრომატოგრაფია;
- C/C - MTHFR გენის ნორმალური გენოტიპი;
- C/T - MTHFR გენის ჰეტეროზიგოტური გენოტიპი;
- T/T – MTHFR გენის რეცესიული ჰომოზიგოტური გენოტიპი;
- G/G - FVL გენის ნორმალური გენოტიპი;
- G/A - FVL გენის ჰეტეროზიგოტური გენოტიპი;
- A/A - FVL გენის დომინანტური (მუტირებული) ჰომოზიგოტური გენოტიპი;
- G/G - PT გენის ნორმალური გენოტიპი;
- G/A – PT გენის ჰეტეროზიგოტური გენოტიპი;
- A/A - PT გენის დომინანტური (მუტირებული) ჰომოზიგოტური გენოტიპი;
- H - ჰიპერტენზია - ჰიპერტენზია ჰომოცისტეინის მაღალი კონცენტრაციით;
- VTE - ვენური თრომბოემბოლიზმი;
- DVT - ღრმა ვენების თრომბოზი;
- AMI - მწვავე მიოკარდიუმის ინფარქტი;
- CHD - გულის კორონარული დაავადებები;
- dATP - დეზოქსიადენოზინტრიფოსფატი;
- dGTP - დეზოქსიგუანოზინტრიფოსფატი;
- dCTP - დეზოქსიციტოზინტრიფოსფატი;
- dTTP - დეზოქსითიმიდინტრიფოსფატი;
- DMSO - დიმეთილსულფოქსიდი;
- TBE - ბუფერული ხსნარი;
- MI - მიოკარდიუმის ინფარქტი;

- IS - იშემიური ინსულტი;
- RMI - განმეორებითი მიოკარდიუმის ინფარქტი;
- *P*-value vs. Controls- *p*-ის მნიშვნელობა საკონტროლო პირებთან მიმართებით;
- EHN - „The European Heart Network“;

შესავალი

გულსისხლძარღვთა სისტემის დაავადებებს (გსძდ) განეკუთვნება: მიოკარდიუმის ინფარქტი¹ (MI), იშემიური ინსულტი² (IS), მემკვიდრულად განპირობებული გულის სხვადასხვა დაავადება (ტრიკუსპიდური ატრეზია, გულის მარცხენამხრივი და მარჯვენამხრივი ჰიპოპლაზიები, პარკუჭოვანი ძგიდის დეფექტი, აორტის სარქვლის სტენოზი, ფილტვის სარქვლის სტენოზი და ატრიოვენტრიკულური არხის დეფექტი), პერიფერიული არტერიული³ დაავადებები, ღრმა ვენების⁴ თრომბოზი⁵ და სხვა ნაკლებად გავრცელებული გსძდ-ბი (E. Nason, 2007). გულის იშემიური

¹**ინფარქტი** (infarctus ავსებული, გატენილი) სისხლის მომარაგების შეწყვეტის შედეგად ორგანოს ან ქსოვილში ნეკროზული კერის წარმოქმნა (გ.გოგიჩაძე, 2011), (<http://www.nplg.gov.ge/gwdict/index.php?a=term&d=12&t=13001>).

²**ინსულტი** ტვინში სისხლის მიმოქცევის მკვეთრი დარღვევა, რასაც თან სდევს უცარი გულის წასვლა და დამბლა (გ. გოგიჩაძე, 2011). (<http://www.nplg.gov.ge/gwdict/index.php?a=term&d=3&t=16562>).

³**არტერიები** (aero ჰაერი, tereo ვიფარავ, ვიცავ) სისხლძარღვები, რომლებიც გამოდიან გულიდან. მათში შეიძლება მოძრაობდეს ვენური სისხლიც (მაგ., ფილტვის არტერია,) (გ. გოგიჩაძე, 2011). (<http://www.nplg.gov.ge/gwdict/index.php?a=term&d=12&t=1432>).

⁴**ვენები** (venae- სისხლძარღვები) სისხლძარღვები, რომლებითაც სისხლი ორგანოებიდან და ქსოვილებიდან მიედინება გულისაკენ. ვენური სისტემა იწყება კაპილარებიდან, სადაც ყალიბდება ვენულები, რომელთა შეერთება ქმნის ვენებს. არტერიებთან შედარებით მათი კედლები უფრო თხელი და პლასტიკურია. ვენების კედლებში განლაგებული ნამგლისებური სარქველები სისხლს მხოლოდ გულისაკენ ატარებს.(გ. გოგიჩაძე, 2011).

(<http://www.nplg.gov.ge/gwdict/index.php?a=term&d=12&t=13573>).

⁵**თრომბოზი** (thrombos -შენადედი, ლეკერტი, osis- მდგომარეობა) სისხლძარღვებში თრომბების წარმოქმნის პროცესი, რამაც შეიძლება სრულიად დაახშოს ან ნაწილობრივ შეავიწროვოს სანათური (გ. გოგიჩაძე, 2011).

(<http://www.nplg.gov.ge/gwdict/index.php?a=term&d=12&t=13292>).

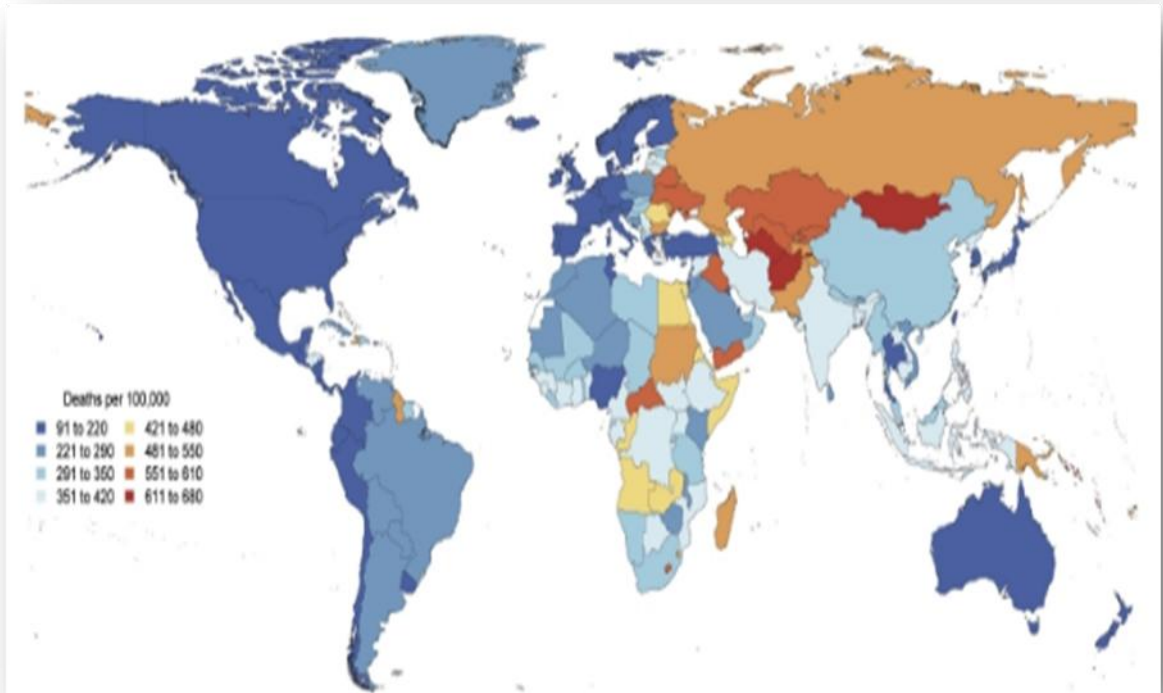
დაავადებები და ინსულტი ათერთორმობოზის ყველაზე ხშირი მანიფესტაციაა (E. Previtali, 2011).

გულსისხლძარღვთა სისტემის დაავადებები (გსძდ) მსოფლიოს მასშტაბით სიკვდილიანობის ერთ-ერთი მთავარი მიზეზია. სისხლძარღვთა ათეროსკლეროზული დაზიანებები ხელს უწყობს MI-სა და IS-ის განვითარებას (S. Dimmeler, 2011). გსძდ-ით გამოწვეული სიკვდილიანობა 40 %-ია მაღალი შემოსავლების, ხოლო 28% - დაბალი და საშუალო შემოსავლების ქვეყნებში (M.S.Lee, 2012). დაახლოებით 2200 ამერიკელი ყოველდღიურად აღნიშნული დაავადებებით იღუპება (საშუალოდ, ყოველ 40 წამში 1 გარდაცვალება ფიქსირდება), ხოლო 92.1 მილიონი მოზარდი ცხოვრობს სხვადასხვა ფორმის გსძდ-ით.

გსძდ ევროკავშირის ქვეყნებშიც მაღალი სიხშირით იწვევს სიკვდილიანობას. იგი ყოველწლიურად 1.8 მილიონზე მეტი ადამიანის გარდაცვალების მიზეზია. ევროპაში 11.3 მილიონი ახალი შემთხვევა დაფიქსირდა 2015 წელს.

ა. გრეგორისა (A. Gregory) და თანაავტორების კვლევის თანახმად, 2015 წელს გსძდ-ის 422.7 მილიონი ახალი შემთხვევა და 17.92 მილიონი გსძდ-ით გამოწვეული სიკვდილიანობა გამოვლინდა მსოფლიო მასშტაბით. გარდაცვალების მაჩვენებელი განსხვავებულია ქვეყნების მიხედვით, ყველაზე მეტი აზიურ ქვეყნებშია დაფიქსირებული და შეადგენს 600-680 გარდაცვალებას ყოველ 100 000 მოსახლეზე (სურ.1). ამავდროულად, 1990-დან 2015-მდე გსძდ-ის კლების ტენდენცია შეინიშნებოდა მხოლოდ მაღალი და საშუალო შემოსავლების ქვეყნებში (A. Gregory, 2017).

პრობლემა აქტუალურია საქართველოსთვისაც, რასაც „The European Heart Network“-იც (EHN) ადასტურებს, (EHN ბრიუსელში დაფუძნებული სხვადასხვა ქვეყნების ალიანსს წარმოადგენს „Heart Foundations“-არასამთავრობო ორგანიზაციებთან ერთად). აღნიშნული ალიანსის მიერ ჩატარებული კვლევის მიხედვით, 2015 წელს 29.007 ახალი შემთხვევაა იდენტიფიცირებული მამაკაცებში, ხოლო 33.509 - ქალებში [European Cardiovascular Disease Statistics 2017. <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>].



სურ. 1. მსოფლიოს მასშტაბით გსძდ-ით გამოწვეული სიკვდილიანობა ყოველ 100 000 მოსახლეზე, 2015 წელი [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5491406/].

საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის სამინისტროს 2014-2015 წლების საქართველოს მოსახლეობის ჯანმრთელობის მდგომარეობის შესახებ მოხსენების თანახმად, გსძდ-ით უმთავრესად 50 წელს გადაცილებული ადამიანები ავადდებიან. თუმცა ბოლო მონაცემები ცხადყოფს, რომ დაავადებები გაახალგაზრდავდა. მათ მიერ გამოწვეული სიკვდილიანობა 80%-ით გაიზარდა 30 წლამდე და 50%-ით - 35-40 წლის ასაკობრივ ჯგუფში. სისხლის მიმოქცევის სისტემის დაავადებების წილი ქვეყანაში რეგისტრირებული ყველა დაავადების 15.5%-ს, ხოლო ახალი შემთხვევების 8.6%-ს შეადგენს (ეროვნული მოხსენება, 2014-2015, (<http://www.moh.gov.ge/uploads/files/2017/angarishebi/moxsenebebi>).

ბოლო ათწლეულის განმავლობაში MI-ის მკურნალობის თვალსაზრისით პროგნოზი გაუმჯობესებულია. წინსვლა შეინიშნება რამდენიმე მიმართულებით: რისკები სტრატეგიცირდა, მკურნალობის სხვადასხვა გზა შემუშავდა, მკურნალობაში ინვაზიური მეთოდები ჩაერთო, მეორადი პრევენციის კუთხით ანტიკოაგულანტებსა და სტატინების ჯგუფის პრეპარატებს იყენებენ (G.W Reed,

2017). პაციენტთა უნარშუზღუდულობისა და სიკვდილიანობის თვალსაზრისით IS-ს მედიცინაში წამყვანი ადგილი უჭირავს (C. Xing, 2012). ამიტომ თანამედროვე მედიცინა IS-ის მართვის პროცესში ცდილობს, შეამაჯიროს თავის ტვინის დაზიანების ალბათობა, თავიდან აიცილოს მასთან დაკავშირებული გართულებები და ორიენტირებულია IS-ის შემდგომი პერიოდის ხელშეწყობაზე მეორადი პრევენციის გზით (L. B. Goldstein, 2014).

არტერიული თრომბოზების რისკფაქტორები ორ ძირითად კლასად იყოფა: მოდიფიცირებად (ჰიპერტენზია, დიაბეტი, გულის დაავადებები, პერიფერიული არტერიული დაავადებები) და არამოდიფიცირებად (ასაკი, სქესი, ეთნიკურობა, მემკვიდრული დაავადებები) რისკფაქტორებად (A. Arboix, 2015).

21-ე საუკუნეში განსაკუთრებულად მნიშვნელოვანია პერსონალიზებული მედიცინა, რომელიც მკურნალობის ტაქტიკას პაციენტის გენომის (არამოდიფიცირებადი რისკფაქტორი) გათვალისწინებით შეიმუშავებს. კარდიოლოგიური მიმართულება კი ერთ-ერთია, რომელიც პაციენტის მდგომარეობის გაუმჯობესებას სწორედ პერსონალიზებულ მედიცინაზე დაყრდნობით ცდილობს (M.S. Lee, 2012). თრომბოზების მკურნალობის პროცესში პაციენტის გენოტიპის გათვალისწინების აუცილებლობას ისიც ადასტურებს, რომ თრომბოზების 80-90% ჰემოსტაზის გენეტიკურ დარღვევებს უკავშირდება (ა.მაქაცარია, 2014). ამდენად, თრომბოზების არამოდიფიცირებადი ფაქტორებიდან მნიშვნელოვანია გენეტიკური მარკერების კონტროლი.

არტერიული და ვენური თრომბოზების გენეტიკურ მარკერებად მიჩნეული მუტაციებიდან მნიშვნელოვანია: სისხლის შედედების V ფაქტორში არსებული მუტაცია, რომელიც ლეიდენის V (FVL G1691A) ფაქტორის სახელწოდებითაა ცნობილი; შედედების II ფაქტორის განმსაზღვრელი გენის მუტაცია - პროთრომბინის G20210A (PT G20210A) და მეთილენტეტრაჰიდროფოლატ რედუქტაზას (MTHFR C677T) გენის მუტაცია და მის მიერ გამოწვეული ჰიპერჰომოცისტეინემია.

იქიდან გამომდინარე, რომ ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაცია (ჯანმო) 2030 წლისათვის პროგნოზირებს 23.6 მილიონი ადამიანის გსმდ-ით გამოწვეულ

სიკვდილიანობას (http://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/en/), აქტუალურია არტერიული თრომბოზების გენეტიკური ასპექტების შესწავლა და პრევენციული ღონისძიებების შემუშავება.

საკითხი საინტერესოა ჩვენი რეგიონისთვისაც, მით უფრო, რომ აჭარის რეგიონში არტერიულ თრომბოზებსა და გენეტიკურ მარკერებს შორის ასოციაციის დადგენაზე კვლევები ჯერჯერობით არ არის ჩატარებული.

სადისერტაციო ნაშრომის მიზანია არტერიული თრომბოზების ზოგიერთი გენეტიკური ფაქტორის (FVL G1691A, PT G20210A, MTHFR C677T) დადგენა აჭარის პრაქტიკულად ჯანმრთელ პოპულაციაში და ათეროსკლეროზული დაავადებების (MI და IS) მქონე პაციენტებში.

სადისერტაციო ნაშრომის შესრულებისთვის დავისახეთ შემდეგი ამოცანები :

1. MI-სა და IS-ის მქონე პაციენტების და საკონტროლო ჯგუფის სისხლის ნიმუშების შეგროვება;
2. სისხლის ნიმუშების შენახვა ლაბორატორიაში - 20 °C-ზე გამოყენებამდე;
3. სისხლის წვეთის ვატმანის ქაღალდზე დატანა შემდგომი გენეტიკური კვლევისათვის;
4. პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციით (PCR) და გელელექტროფორეზით თრომბოზების გენეტიკური მარკერების: ლეიდენის V (FVL G1691A) ფაქტორის, PT G20210A-სა და MTHFR C677T მუტაციების გენოტიპირება;
5. პაციენტთა ნიმუშების გენეტიკური კვლევის შედეგების ბიოსტატისტიკური დამუშავება და გაანალიზება;
6. პაციენტთა კლინიკური მახასიათებლების ბიოსტატისტიკური დამუშავება და გაანალიზება;

კვლევის მასალა და მეთოდიკა: ბათუმის რეფერალურ საავადმყოფოში ჰოსპიტალიზებული ორივე სქესის პაციენტები შევარჩიეთ, რომელთაც გადაიტანეს MI (დადასტურებული ტროპონინის მომატებული მნიშვნელობით, ეკგ, ან კორონაროგრაფიით) და IS (დადასტურებული კომპიუტერული ტომოგრაფიით).

კვლევაში ჩართული იყო 101 არტერიული თრომბოზის მქონე პაციენტი, მათგან 84 MI-ის და 17 IS-ის დიაგნოზით (71.3% მამაკაცი და 28.7% ქალი საშუალო ასაკით 66.3 ± 12.1) და 113 საკონტროლო პირი. პაციენტებში MI-ის პირველი მანიფესტაციის საშუალო ასაკად დაფიქსირებულია 62.6 ± 12.6 , ხოლო IS-ის შემთხვევაში - 71.5 ± 11.7 წელი. MI-ის მქონე პაციენტებიდან 12-ს ჰქონდა MI-ის განმეორებითი ეპიზოდი.

პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციით (PCR) განხორციელდა პაციენტების და საკონტროლო პირების ნიმუშების გენოტიპირება გენებზე: FVL G1691A, PT G20210A და MTHFR C677T .

მწველობა განისაზღვრა პიროვნების ხანგრძლივი მწველობით და ერთ ღერ სიგარეტზე მეტის მოწევით დღეში სულ მცირე ერთი წლის განმავლობაში. არტერიული წნევა განისაზღვრა სტანდარტიზებული სფიგმომანომეტრით .

კვლევაში ჩართულმა ყველა პირმა ბათუმის რეფერალური საავადმყოფოს ეთიკის კომიტეტის მიერ დამტკიცებული წერილობითი დოკუმენტის გაცნობის შემდგომ კვლევაში მონაწილეობაზე თანხმობა განაცხადა.

თავი I. ლიტერატურული მიმოხილვა

ქვეთავი I. სისხლის შედედების სისტემა

1.1 სისხლის შედედების ფაქტორების დახასიათება

სისხლის შედედების კონცეფცია 1960-იანი წლებით თარიღდება, როდესაც შეიქმნა "კასკადური თეორია". „კასკადური თეორია“ პროენზიმების კასკადის ფუნდამენტური პრინციპია (S. Palta , 2014). „ორგანიზმში მუდმივად ფუნქციონირებს სისხლის ორი ურთიერთსაწინააღმდეგოდ მოქმედი სისტემა: კოაგულაციური და ანტიკოაგულაციური. სისხლის კოაგულაციური სისტემის გავლენის გაძლიერება იწვევს თრომბის წარმოქმნას, რომელიც წარმოადგენს სისხლის მკვრივ შენადედს და შედეგადად ერთმანეთთან ფიბრინის ძაფებით ურთიერთდაკავშირებული სისხლის უჯრედებისაგან“ (ნ. სარჯველაძე, 2006:18) სისხლის შედედებაში მონაწილე ფაქტორებს მიეკუთვნება: I - ფიბრინოგენი, II - პროთრომბინი, III - ქსოვილური ფაქტორი, IV - კალციუმი, V - პროაქცელერინი, VII - პროკონვერტინი, VIII - ანტიჰემოფილური ფაქტორი A, IX - ანტიჰემოფილური ფაქტორი B, X - სტუარტ პრაუერის ფაქტორი, XI - თრომბოპლასტინის პლაზმური წინამორბედი, XII - ჰაგემანის ფაქტორი, XIII - ფიბრინომასტაბილიზებელი ფაქტორი, XIV - პრეკალიკრეინი, XV - მაღალმოლეკულური კინინოგენი, XVI - ფონ ვილებრანდის ფაქტორი, XVII - ანტითრომბინი III, XVIII - ჰეპარინ კოფაქტორი II , XIX - პროტეინი C და XX - პროტეინი S (https://www.ebi.ac.uk/interpro/potm/2006_3/Page2.htm).

- ფიბრინოგენი პლაზმაში არსებული ხსნადი ფორმის გლიკოპროტეინია, რომელიც მნიშვნელოვან როლს თამაშობს კოაგულაციურ კასკადში. იგი ფიბრინის წინამორბედი და განაპირობებს სისხლის სიბლანტეს. მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ისეთ ფიზიოპათოლოგიურ პროცესებში, როგორებიცაა: ანთება, ათეროგენი და თრომბოგენი. ეპიდემიოლოგიური კვლევებით დასტურდება ასოციაცია ფიბრინოგენის გაზრდილ დონესა და გსმდ სისტემის დაავადებებს შორის (გულის იშემიური დაავადებები, IS და სხვა ტიპის თრომბოემბოლიები), (S. Kamath, 2003).

- პროთრომბინი თრომბინის წინამორბედია და მონაწილეობს თრომბის ჩამოყალიბებაში (A.M.Cumming, 1997). K-ვიტამინდამოკიდებული გლიკოპროტეინია, რომელიც 579 ამინომჟავას ნარჩენისაგან შედგება. პროთრომბინის წინამორბედის - პრეპროთრომბინის - სინთეზი ღვიძლში მიმდინარეობს (ა.მაქაცარია, 2014).
- ქსოვილური ფაქტორი (TF) კოაგულაციური კასკადის საწყისი რგოლია. კოფაქტორია VII და VII_s ფაქტორებისათვის და განსაკუთრებულ ფუნქციას ასრულებს ჰემოსტაზსა და თრომბოგენეზში (M. Shimura, 1997).
- კალციუმი ფოსფოლიპიდებს უკავშირდება კოაგულაციური კასკადის პროცესში, ააქტიურებს თრომბოციტებს და ერთმანეთთან აკავშირებს შედედების სხვადასხვა ფაქტორს (S. Palta, 2014) .
- პროაქცელერინი სისხლის შედედების V ფაქტორი გლიკოპროტეინია, რომელიც შედგება 2196 ამინომჟავასაგან, წარმოიქმნება ღვიძლსა და მეგაკარიოციტებში და ცირკულირებს სისხლის მიმოქცევის სისტემაში, როგორც ინაქტივირებული კოფაქტორი (M. Cugno, 2014). V ფაქტორის 20% თრომბოციტების აგრანულუმშია განთავსებული (K. G. Mann, 2003).
- პროკონვერტინი ქსოვილურ ფაქტორთან (TF) ერთად უზრუნველყოფს კოაგულაციის გარე გზის ინიცირებას (K.D. Chen, 2016).
- ანტიჰემოფილური ფაქტორი A ღვიძლში სინთეზირდება (N. A. Orlova, 2013). გლიკოპროტეინია, რომელიც წარმოადგენს კოფაქტორს და მონაწილეობს სისხლის შედედების შიდა გზის მექანიზმში. ორგანიზმში VIII ფაქტორის დეფიციტი დაკავშირებულია მემკვიდრულ დაავადება ჰემოფილიასთან (ჰემოფილია-A), (G.M. Bhopale , 2003).
- ანტიჰემოფილური ფაქტორი B სერინის⁶ პროტეაზაა, რომელიც ღვიძლში სინთეზირდება. შედედების გარე მექანიზმში VII_s ფაქტორის, TF-ის და Ca²⁺-ის კომპლექსით ფოსფოლიპიდების მემბრანის ზედაპირზე აქტივირდება. დეფიციტის დროს ვითარდება დაავადება ჰემოფილია B (L.D. Taran , 1997).

⁶ სერინი - მრავალი ცილის შემადგენლობაში შემავალი ამინომჟავა [ინგლისურ - ქართული ბიოლოგიური ლექსიკონი, <https://bio.dict.ge/ka/word/70925/serine/>].

- სტუარტ პრაუერის ფაქტორი K-ვიტამინდამოკიდებული გლიკოპროტეინია. აქტიურ მდგომარეობაში გადადის VII ფაქტორის, Ca^{2+} -ის იონებისა და TF-ის მეშვეობით (გარე გზა). V_a ფაქტორთან ერთად ჩართულია პროთრომბინის თრომბინად გარდაქმნის პროცესში თრომბოციტების ფოსფოლიპიდურ ზედაპირზე (T. Chatterjee, 2015).
- თრომბოპლასტინი გლიკოპროტეინია, სინთეზირდება ჰეპატოციტებში. სისხლში ცირკულირებს, როგორც ზიმოგენი⁷. მნიშვნელოვან როლს ასრულებს სისხლის შედედების გარე და შიდა მექანიზმებში (R. He, 2012).
- ჰაგემანის ფაქტორი სერინის პროტეაზაა, რომელიც კინინის გენერაციაში მონაწილეობს და სისხლში ცირკულირებს ზიმოგენის სახით (M. Pathak, 2015).
- ფიბრინომასტაბილიზებელი ფაქტორი პლაზმაში ცირკულირებს, როგორც ტეტრამერი და აქტივაციისთვის მოითხოვს Ca^{2+} -ის იონებსა და თრომბინის არსებობას. ერთ-ერთი მთავარი რგოლია კოაგულაციის საბოლოო საფეხურის ფორმირებაში (A. Tahlan, 2014).
- პრეკალიკრეინი სინთეზირდება ღვიძლში, შეიცავს 609 ამინომჟავას. პლაზმაში ცირკულირებს მაღალმოლეკულურ კინინოგენტან (HK) ერთად.
- HK უმეტესად ღვიძლში სინთეზირდება. HK-ს შეიცავს გრანულოციტები, თრომბოციტები და ენდოთელური უჯრედები. სისხლის შედედების პროცესში უზრუნველყოფს XII_a ფაქტორისთვის ნორმალური სუბსტრატის შექმნას (A. Stephanie, 2015).
- ფონ ვილბრანდის ფაქტორი პლაზმის გლიკოპროტეინია. ჰემოსტაზში მისი ფუნქცია დაკავშირებულია VIII ფაქტორთან. სისხლის ცირკულაციის პროცესში VIII ფაქტორზე მასტაბილიზებელ გავლენას ახდენს. აქვს დამცველობითი ფუნქცია, როგორც ნორმალური ფიზიოლოგიური პროცესების დროს, ისე ჰემოფილით დაავადებულ ადამიანებში (F. Peyvandi, 2011).

⁷ ზიმოგენი - პროფერმენტი (ფერმენტის ინაქტიური წინამორბედი), [ინგლისურ - ქართული ბიოლოგიური ლექსიკონი, <https://bio.dict.ge/ka/word/74406/zymogen/>].

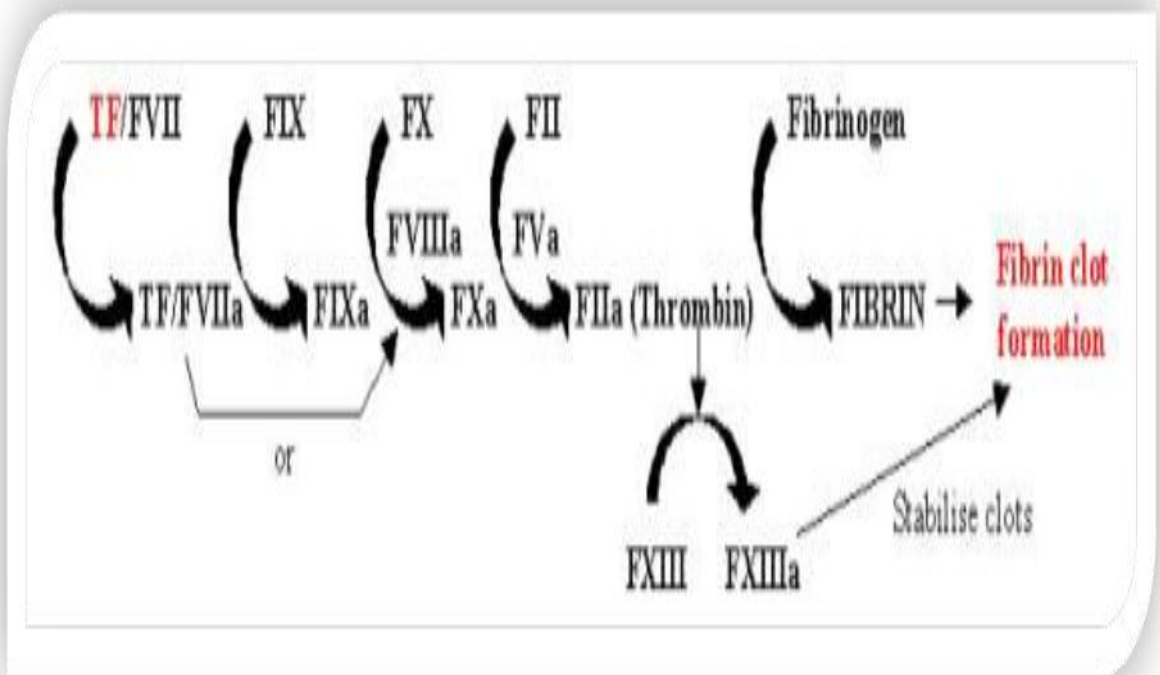
- ანტითრომბინი III პლაზმის ერთჯაჭვიანი გლიკოპროტეინია; სინთეზირდება ღვიძლში; შედედების შიდა მექანიზმში აინჰიბირებს სერინის პროტეაზებს (IX_a, X_a, XI_a და თრომბინი) , (L. Mourey, 1990).
- ჰეპარინ კოფაქტორი II სერინის პროტეაზას ინჰიბიტორია. სისხლძარღვის სუბენდოთელურ ფენაში თრომბინის მოქმედების ინაქტივაციას ახდენს. ფაქტორის მემკვიდრულად განპირობებული დეფიციტის დროს ვითარდება ათეროსკლეროზული დაავადებები (K. Aihara , 2010).
- C პროტეინი, როგორც ანტიკოაგულანტი, აკონტროლებს კოაგულაციის პროცესს. K- ვიტამინდამოკიდებული ზიმოგენია, რომლიც აქტივირებულია ენდოთელური უჯრედების ზედაპირზე თრომბინ-თრომბომოდულინის კომპლექსის მეშვეობით. აქტივირებული C პროტეინის ფუნქცია V_a და VIII_a - ფაქტორების დეგრადაციაა.
- S პროტეინს კოფაქტორის ფუნქცია აკისრია (B. Dahlback , 1991).

1.2. სისხლის შედედების კასკადი

სისხლის შედედება ორი გზით ინიცირდება: გარე და შიდა გზებით (L.A. Norris , 2003). შიდა გზა მოიცავს : I, II, IX, X, XI და XII ფაქტორებს, ხოლო გარე გზა - I, II, VII და X ფაქტორებს (R. Chaudhry, 2017).

კოაგულაციური კასკადის მოქმედების მექანიზმი: სისხლძარღვის კედლის დაზიანების შემდეგ TF კალციუმის (Ca) საშუალებით უკავშირდება VII ფაქტორს (FVII), რომელიც აქტივირებულია TF-სა და აქტივირებული VII (FVII_a) ფაქტორების მეშვეობით. მომდევნო ეტაპზე, აქტივირებული VIII (FVIII_a) ფაქტორი (კოფაქტორი) ხელს უწყობს IX ფაქტორის (FIX) აქტივირებულ IX ფაქტორში (FIX_a) გადასვლას, რომელიც X ფაქტორს (FX) აქტივირებულ X ფაქტორად (FX_a) გარადქმნის.

აქტივირებული V ფაქტორი (Va), როგორც კოფაქტორი, უზრუნველყოფს პროთრომბინის (FII) თრომბინად (FIIa) ქცევას, რომელიც თავის მხრივ ფიბრინოგენს ფიბრინად აკონვერტებს. თრომბინის ზემოქმედებით XIII ფაქტორი (FXIII) ტრანსფორმირდება XIII ფაქტორის აქტივირებულ ფორმაში (FXIIIa), რასაც მოჰყვება ფიბრინის კოლტის სტაბილიზება (სურ. 2), (https://www.ebi.ac.uk/interpro/potm/2006_3/Page2.htm).



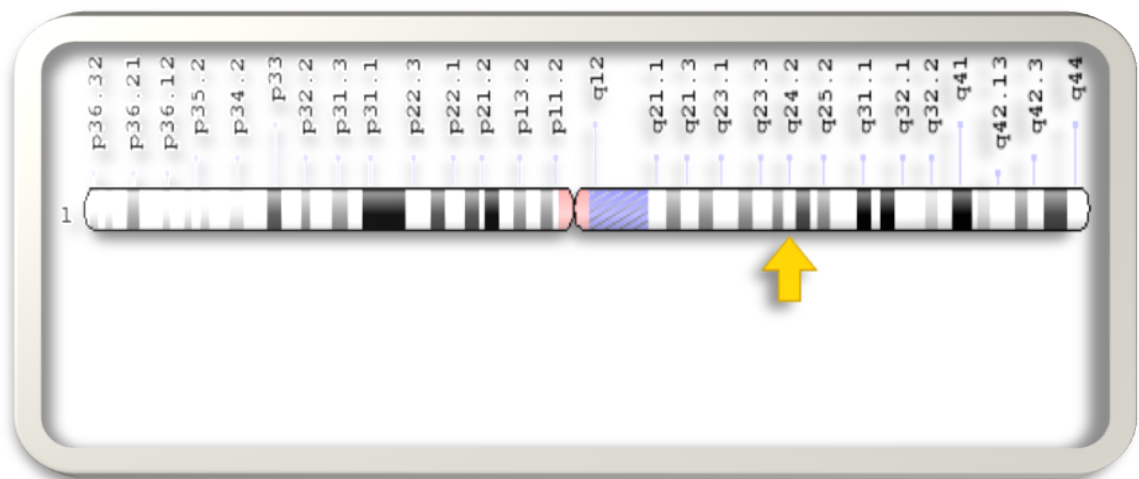
სურ. 2. სისხლის კოაგულაციური კასკადი
[\[https://www.ebi.ac.uk/interpro/potm/2006_3/Page2.htm\]](https://www.ebi.ac.uk/interpro/potm/2006_3/Page2.htm).

სისხლის შედედების ფაქტორები ადამიანის ორგანიზმში გენეტიკურად არის განსაზღვრული და თრომბოზული გართულების თავიდან აცილება მათ ნორმალურ ფუნქციონირებაზეა დამოკიდებული. ზოგჯერ აღნიშნული ფაქტორების განმსაზღვრელ გენებში ხდება მუტაცია, რის გამოც სისხლის შედედების სისტემა სათანადოდ ვეღარ ფუნქციონირებს და ვითარდება თრომბოზი.

ქვეთავი II. ლეიდენის V ფაქტორის (FVL G1691A) პოლიმორფიზმი

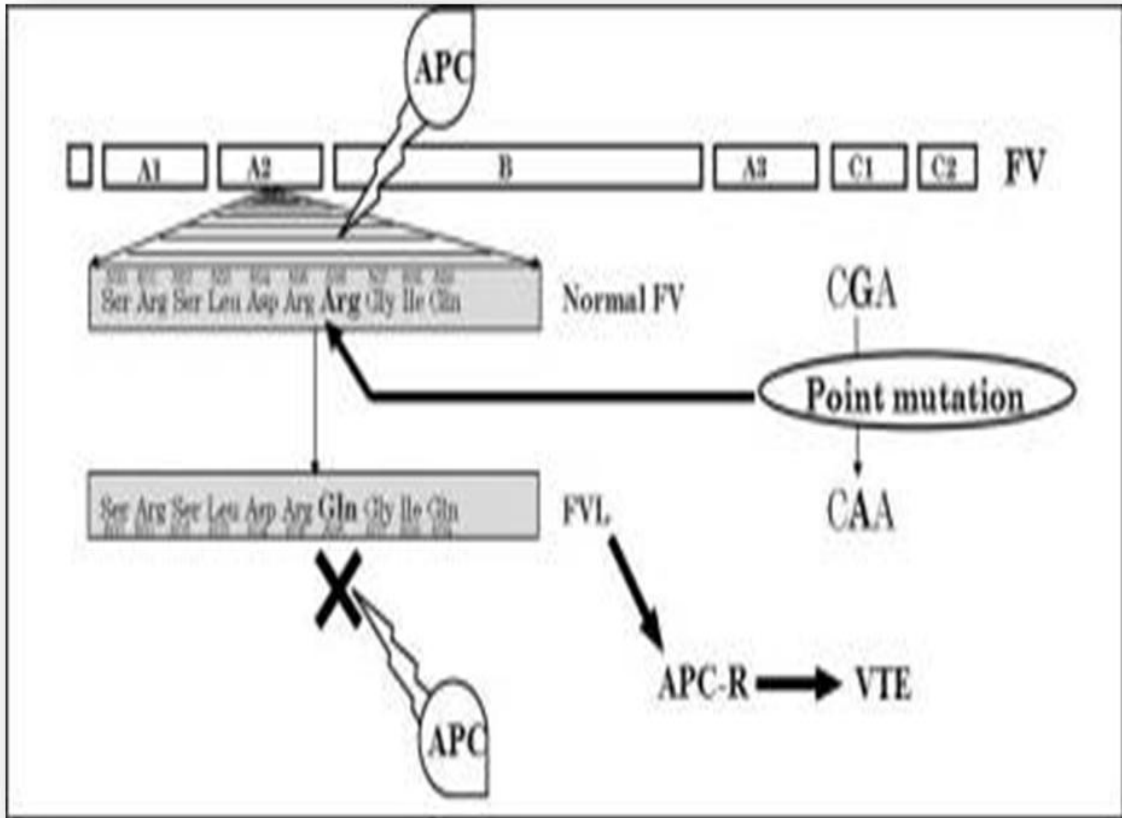
2.1 ლეიდენის V ფაქტორის (FVL G1691A) დახასიათება

ოჯახური თრომბოფილია, როგორც ნოზოგრაფიული ერთეული, პირველად ჯორდანისა (Jordan) და ნანდორფის (Nandorff) მიერ 1956 წელს არის აღწერილი. ასევე, მე-20 საუკუნეში იდენტიფიცირებულია მემკვიდრული თრომბოფილიის ისეთი მიზეზები, როგორებიცაა: ანტითრომბინის დეფიციტი (1965წ.), პროტეინ C და პროტეინ S (1981-1984 წ.წ.), (V. De Stefano, 1998). შედეგების V ფაქტორის სპეციფიკური დეფექტი კი ბ. ბერტინამ (B. Bertina) თანაავტორებთან ერთად მუშაობის პროცესში აღმოაჩინა (R. M. Bertina, 1994). აღნიშნული ფაქტორის განმსაზღვრელი გენი ლოკალიზებულია პირველი ქრომოსომის გრძელ მხარში 24.2 პოზიციაში (1q24.2), (სურ.3) (<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/F5#location>). ნუკლეოტიდ გუანინის (G) ჩანაცვლება ადენინით (A) 1691 პოზიციაში FVL პოლიმორფიზმ⁸ (SNP) იწვევს, ხოლო V ფაქტორში ამინომჟავა არგინინი 506 პოზიციაში იცვლება გლუტამინით, რის გამოც APC (აქტივირებული C პროტეინი) ვეღარ ახდენს FV-ის ინაქტივაციას, რაც ჰიპერკოაგულაციას იწვევს (სურ. 4) (M. M. Jadaon, 2011).



სურ. 3. სისხლის შედეგების V ფაქტორის ციტოგენეტიკური ლოკაცია ქრომოსომაში
[<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/F5#location>].

⁸ პოლიმორფიზმი - (SNP) ერთნუკლეოტიდიანი პოლიმორფიზმი (განსხვავება ერთი და იმავე სახეობის ინდივიდთა გენომებს შორის, რომელიც მხოლოდ ერთ ნუკლეოტიდს შეადგენს; აბრევ. SNP), [<http://bio.dict.ge/ka/word/71160/single-nucleotide-polymorphism/>].



სურ. 4. APC-ის მოქმედება V ფაქტორის ინაქტივაციის დროს არგინინის 506 პოზიციაში
[\[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3251907/\].](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3251907/)

1994 წელს ბ. დაჰლბეკმა და ბ. ჰაილდებრენდმა (B. dahlback, B. Hildebrand) აღმოაჩინეს კავშირი სისხლის შედედების V ფაქტორსა და APC-ის რეზისტენტობას შორის. APC ვენური თრომბოზების მქონე პაციენტების 21-33%-შია დაფიქსირებული, ხოლო 4.6-6.9% - ჯანმრთელ ინდივიდებში. APC-ის რეზისტენტობა შემთხვევების 90%-ში სისხლის შედედების V ფაქტორის განმსაზღვრელ გენში არსებული მუტაციის შედეგია (B. Dahlback, 1994), (S. B. Rosen, 1997), (V. De Stefano, 1998). FVL G1691A-ის მუტაციის დროს C პროტეინის ფუნქციონირება ირღვევა. ნორმაში კი APC ახდენს V/V_s-სა და VIII/VIII-ში პეპტიდური კავშირების გაწყვეტას და კოაგულაციის ინჰიბირებას. V ფაქტორს ორი ურთიერთსაწინააღმდეგო ფუნქცია აქვს:

1. პროკოაგულანტური, როდესაც V ფაქტორი არააქტიური ფორმიდან V_s აქტიურ ფორმაში გადადის X_s ფაქტორისა და თრომბინის ზემოქმედებით და 2.

ანტიკოაგულანტური, რომელსაც APC-ის ზემოქმედებით ახორციელებს (ა. მაქაცარია, 2014: 263:264).

FVL G1691A მუტაცია აუტოსომურ-დომინანტური გზით მემკვიდრეობს (S.Perez-Pujol, 2012).

როზენდალისა (Rosendaal) და თანაავტორების მიერ ვენური თრომბოზების მქონე 471 პაციენტის შესწავლის შედეგად 18% გენის ჰეტეროზიგოტურ მდგომარეობაში მატარებელი აღმოჩნდა, ხოლო ინდივიდების 1,5% გენის მიხედვით ჰომოზიგოტურები იყვნენ. კვლევის შედეგებით მტკიცდება, რომ ჰომოზიგოტებს პრაქტიკულად სიცოცხლის განმავლობაში ერთი თრომბოზული შემთხვევა მაინც აქვთ, რადგან მათი გენოტიპი ორ მუტირებულ ალელს შეიცავს, ხოლო ჰეტეროზიგოტებში თრომბოზის განვითარების რისკი შვიდჯერ იზრდება ნორმალური გენოტიპის მატარებლებთან შედარებით (R. A. Sacher, 1999). FVL G1691A მუტაცია განაპირობებს პირველად და განმეორებით თრომბოემბოლიურ მდგომარეობებს. ტრავმების და ქირურგიული ჩარევის დროს თრომბოზის განვითარების რისკი 3-6-ჯერ იზრდება (D.T. Price, P.M. Ridker, 1997).

FVL G1691A ტრავმების და ორსულობის დროს შეიძლება სასარგებლოც იყოს, რადგან აღნიშნული ფაქტორის არსებობისას ქალებში მშობიარობისას სისხლდენის შემცირების ტენდენცია შეინიშნება. ჰემოფილია A-ს მქონე პაციენტებში FVL G1691A-ის თანაარსებობისას კი გენები ერთმანეთს აკომპენსირებს და კლინიკური სურათი გაუმჯობესებულია სისხლდენების თვალსაზრისით (ა.მაქაცარია, 2014:271:272).

2.2 ლეიდენის V ფაქტორის (FVL G1691A) ეპიდემიოლოგია

ერთ-ერთი ჰიპოთეზის თანხმად, V ფაქტორის გენის მუტაცია დაახლოებით 21-34 ათასი წლის წინ მოხდა, მას შემდეგ, რაც არააფრიკული წარმოშობის ხალხები გამოეყო აფრიკელებს (დაახლოებით 100 000 წლის წინ), ხოლო აზიელები -

კავკასოიდურ⁹ (ევროპულ) სუბპოპულაციას (დაახლოებით 60 000-დან 40 000 ათასი წლის წინ) (V. De Stefano , 1998). ამით აიხსნება ევროპაში გენის მაღალი სიხშირე და გენის არარსებობა იაპონიაში, ჩინეთში, აზიის, აფრიკის და ამერიკის ადგილობრივ მოსახლეობაში (ა. მაქაცარია, 2014 :263:271).

პირველი კვლევები FVL G1691A მთლიან პოპულაციაში გავრცელების დადგენის მიზნით ჰოლანდიური წარმომავლობის ადამიანებზე აწარმოეს. კვლევაში ჩართული ინდივიდების 3,6% აღნიშნული გენის მატარებელი აღმოჩნდა (V. De Stefano , 1998).

FVL G1691A თურქეთის ჯანმრთელ პოპულაციაში 7.1 -9.1%, ხოლო ევროპელი კავკასიელების (კავკასოიდური ანუ ევროპეიდული რასა) პოპულაციაში 1-15%-ია. გენის გავრცელების სიხშირე დაახლოებით 15.9%-ია საბერძნეთის პოპულაციაში, 8,8% - ინგლისელ კავკასიელებში, ესპანელ ამერიკელთა პოპულაციაში კი - 1.65 %, შავკანიან ამერიკელებში 0.87 %-ია, ხოლო მუტაცია არ არის ნაპოვნი ადგილობრივ ამერიკელებსა და აზიური წარმოშობის ამერიკულ პოპულაციებში (M. Ekim, 2015).

FVL G1691A კვლევის თანახმად, რომელიც ჩატარდა სხვადასხვა ევროპულ ქვეყანაში, მაღალი სიხშირით დაფიქსირებულია შემდეგ ქვეყნებში: კვიპროსი - 13,3% (კვლევაში ჩართული იყო 187 ადამიანი), შვედეთი - 12,5% (კვლევაში ჩართული იყო 640 ადამიანი), გერმანია - 6,8 % (კვლევაში ჩართული იყო 1392

ადამიანი), დიდი ბრიტანეთი - 4,9% (კვლევაში ჩართული იყო 1307 ადამიანი), საფრანგეთი - 4,9% (კვლევაში ჩართული იყო 1838 ადამიანი), ხოლო ნაკლები სიხშირით მუტაცია დაფიქსირებულია შემდეგ ქვეყნებში: ისლანდია - 4, 1%, ესპანეთი -3,4%, ფინეთი - 2,9%, ნიდერლანდები - 2,9% და იტალია - 2,5% (კვლევაში ჩართული იყო 4676 ადამიანი), (V. De Stefano, 1998).

⁹ კავკასიური რასა - (კავკასოიდური ანუ ევროპეიდული) ტექსონომიური ტერმინი, რომელიც გამოიყენებოდა და დღესაც გამოიყენება ევროპის, ჩრდილოეთ აფრიკის, სომალის ნახევარკუნძულის, დასავლეთ, ცენტრალური და სამხრეთ აზიის მაცხოვრებელთა ტიპოლოგიური გაერთიანების აღსანიშნავად [https://ka.wikipedia.org/wiki/კავკასიური_რასა].

მთლიან პოპულაციაში FVL G1691A 5%-ში, ხოლო თრომბოზების მქონე პაციენტთა 50%-ში გვხვდება (<http://www.pathology.vcu.edu/media/pathologyclinical/coag/Thrombophilia.pdf>).

2.3 ლეიდენის V ფაქტორის (FVL G1691A) ასოციაცია ვენურ და არტერიულ თრომბოზებთან

FVL G1691A მუტაცია მაღალი სიხშირით იწვევს ღრმა ვენების თრომბოზს (DVT), რასაც კვლევები ადასტურებს. მაგ., ერთ-ერთი კვლევის თანახმად, მუტაცია 13,88% აღმოჩნდა DVT-ის მქონე რუმინელ პაციენტებში, 16,8% ბერძენ, 16% ხორვატ, 15,3% იტალიელ და 15,2 % თურქ პაციენტებში. FVL G1691A მუტაცია გაცილებით მაღალი სიხშირით დაფიქსირებულია სერბ (29,3%), ბულგარელ (25%) და მაკედონიელ (21,1%) DVT-ის მქონე პაციენტებში (C. Hotoleanu, 2014).

ქართველ პაციენტებზე ჩატარებული კვლევის თანახმად, პროქსიმალური თრომბოზის განვითარების დამოუკიდებელი რისკფაქტორი FVL G1691A მუტაციის ჰომოზიგოტური და ჰეტეროზიგოტური მდგომარეობები იყო (მსგავსი გენოტიპების მქონე პაციენტები საჭირობენ ხანგრძლივ მკურნალობას ანტიკოაგულანტებით, მეორადი პრევენციის თვალსაზრისით), (N. Pirtskhelani, 2014).

იტალიური პოპულაციის კვლევამ, რომელშიც ჩართული იყო DVT-ის მქონე 118 პაციენტი და 416 ჯანმრთელი პირი, პაციენტებში მაღალი სიხშირით 21,1% და საკონტროლო პირებში 3,2% გამოავლინა FVL G1691A მუტაცია (M. Cattaneo, 1999).

მეტაანალიზური კვლევა, რომელიც აერთიანებს შვიდი კვლევის მონაცემს და ჯამში მოიცავს 2310 პაციენტსა და 3204 საკონტროლო პირს, ამტკიცებს, რომ FVL G1691A მუტაცია მაღალი სიხშირით დაფიქსირდა ფილტვის ემბოლიების მქონე პაციენტებთან შედარებით DVT-ის მქონე პაციენტებში (J. Emmerich, 2001).

FVL G1691A მუტაცია ვენური თრომბოზების (VTE) პარალელურად არტერიულ თრომბოზებსაც განაპირობებს. თუმცა არტერიული თრომბოზების მქონე

პაციენტებში FVL G1691A მუტაციასა და არტერიული თრომბოზების ასოციაციაზე ჩატარებული კვლევის შედეგები არაერთგვაროვანია.

კ. მიდენდორფის (K. Middendorf) კვლევის თანახმად, FVL G1691A მუტაცია მაღალი სიხშირით იწვევს MI-ს (8.7%) საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (3.7%) (K. Middendorf, 2004). FVL G1691A მუტაცია, როგორც მთავარი რისკფაქტორი, იდენტიფიცირებულია არტერიული თრომბოზების მქონე ბრაზილიურ პოპულაციაში (A. P. Sabino, 2006). ასევე, არტერიული თრომბოზების მქონე პაციენტებში გენის დეტექცია 4,6%-ით გამოვლინდა ჩილეს პოპულაციაში (I. Palomo, 2005). მ. ბორუმენდის (M. Boroumand) და თანაავტორების კვლევით დადგინდა, რომ FVL G1691A მნიშვნელოვნად განაპირობებს გულის კორონალური დაავადებების (CHD) განვითარებას (M. Boroumand, 2014). ახალგაზრდა თურქ მამაკაცებზე ჩატარებული კვლევით დამტკიცდა, რომ FVL G1691A მუტაცია ზრდის MI-ის განვითარების რისკს (G. F. Hobikoglu, 2004). 287 პაციენტისა და 373 საკონტროლო პირის ნიმუშზე ჩატარებული კვლევის შედეგად სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი კორელაცია გამოიკვეთა FVL G1691A-სა და MI-ს შორის ხანდაზმულ პაციენტებში (S. Baranovskaya, 1998). MI-ის პირველი ეპიზოდის მქონე 217 ქალსა და 763 საკონტროლო პირზე ჩატარებული კვლევით მტკიცდება, რომ FVL G1691A-ის მუტაცია ზრდის MI-ის განვითარების რისკს მხოლოდ მწველ ქალებში (B.C. Tanis, 2003).

სხვა ავტორთა მეტაანალიზის თანახმად, რომელშიც ჩართული იყო 1302 პაციენტი და 2093 საკონტროლო პირი, FVL G1691A-სა და MI-ს შორის ასოციაცია არ გამოვლინდა (S. M. Boekholdt, 2001). ასევე არ დადასტურდა კავშირი FVL G1691A -სა და მწვავე მიოკარდიუმის ინფარქტს (AMI) შორის პაციენტებსა და საკონტროლო ჯგუფებზე ჩატარებული PCR-ანალიზით (პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია), (M.S. Gowda , 2000).

კომპიუტერული ტომოგრაფიით დადასტურებული IS-ის მქონე პაციენტებსა და საკონტროლო ჯგუფში FVL G1691A მუტაცია ჰეტეროზიგოტურ მდგომარეობაში აღმოაჩნდა პაციენტების 3.0%-ს, ხოლო 4.2%-ს - საკონტროლო ჯგუფში, რაც არ ადასტურებს ასოციაციას FVL G1691A -სა და IS-ს შორის (S. Lopaciuk, 2001). FVL G1691A-სა და ინფარქტის შემდგომ გართულებებს შორის ასოციაციის დადგენის

მიზნით ჩატარებული კვლევა, რომელშიც ჩართული იყო პაციენტების ორი ჯგუფი: ა) პაციენტები FVL G1691A -ით და ბ) პაციენტები FVL G1691A -ის გარეშე. კვლევის შედეგში წერია, რომ MI-ის პირველი ეპიზოდის შემდეგ ისეთი გართულებები, როგორებიცაა: განმეორებითი ინფარქტი (RMI) , გულის უკმარისობა, სტენოკარდია და გულის დაავადებებით გამოწვეული სიკვდილიანობა არ არის გაზრდილი FVL G1691A-ის მქონე პაციენტებში (M. Baykan, 2001). ერთ-ერთი კვლევის თანახმად, რომელშიც ჩართულნი იყვნენ IS-ის მქონე პაციენტები და საკონტროლო პირები, FVL G1691A-ის მუტაცია საკონტროლო პირების 7,2%-ში, ხოლო პაციენტების 11,9%-ში აღმოჩნდა. აღნიშნული მონაცემების შედარებისას განსაკუთრებული განსხვავება ორ ჯგუფს შორის (პაციენტები და საკონტროლო პირები) არ დაფიქსირდა (E. Pongracz, 2003). ირანის პოპულაციაში FVL G1691A -სა იშემიურ ინსულტს შორის პოტენციური კავშირის შესწავლით მიზნით 153 პაციენტისა და 153 საკონტროლო პირის ნიმუშებზე ჩატარდა გენოტიპირება. თუმცა კვლევის შედეგებმა არ დაადასტურა კავშირი FVL G1691A -ის მუტაციასა და IS-ს შორის (კვლევის პროცესში გამოვლინდა მხოლოდ 6 ჰეტეროზიგოტური გენოტიპი და არცერთი ჰომოზიგოტური მდგომარეობა (M. Pirhoushiaran, 2014).

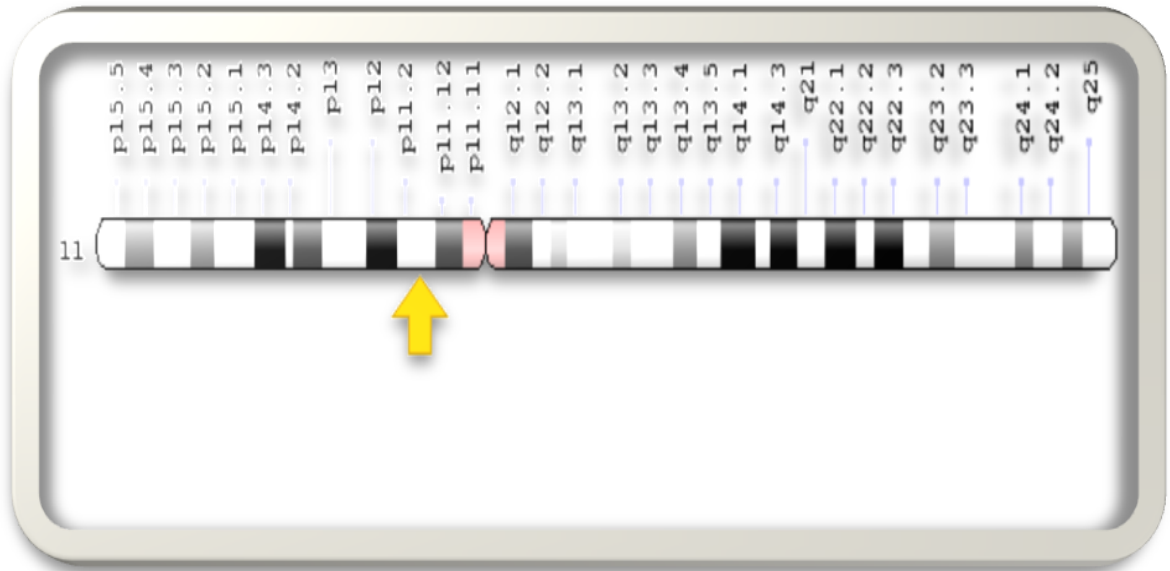
ქვეთავი III. პროთრომბინის G20210A (PT G20210A) გენის პოლიმორფიზმი

3.1 პროთრომბინის გენის G20210A მუტაციის დახასიათება

სისხლის შედედების სისტემაში პროთრომბინს უმნიშვნელოვანესი ადგილი უჭირავს. მისი, როგორც გენეტიკური, ასევე შეძენილი დეფიციტი შედედების პრობლემას იწვევს, ხოლო სიჭარბის დროს შეინიშნება ჰიპერკოაგულაციის ტენდენცია, რაც კლინიკურად ვენური თრომბოემბოლიზმით გამოიხატება (M. M.

Jadaon, 2014). პროთრომბინის კონცენტრაციის მატება ზრდის თრომბინის პროდუქციას, რასაც მოჰყვება ფიბრინის კოლტების წარმოქმნა (S.R. Poort , 1996).

სისხლის შედედების II ფაქტორის, პროთრომბინის, განმსაზღვრელი გენი ლოკალიზებულია მე-11 ქრომოსომის მოკლე მხარში 11.2-პოზიციაში (სურ.5) (<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/F2#location>).



სურ. 5. სისხლის შედედების II ფაქტორის (პროთრომბინის) განმსაზღვრელი გენის ციტოგენეტიკური ლოკაცია ქრომოსომაში [<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/F2#location>].

პროთრომბინის G20210A (PTG20210A) მუტაცია PCR-ანალიზით იდენტიფიცირებულია ს. ფორთისა (Poort S.) და თანაავტორების მიერ. კვლევისთვის შეარჩიეს ვენური თრომბოზების მქონე 28 პაციენტი და 5 ჯანმრთელი საკონტროლო პირი, რომელთაგან 18%-ს აღმოაჩნდა PT G20210A მუტაცია პროთრომბინის გენის 3'-არატრანსლირებად უბანში. ჯანმრთელ პოპულაციაში მუტაცია კი ასიდან ერთ შემთხვევაში აღმოჩნდა. კვლევის პროცესში PT G20210A მუტაციის ჰომოზიგოტური მდგომარეობა არ გამოვლენილა (S.R. Poort, 1996).

ნუკლეოტიდ გუანინის ცვლილება ადენინით 20210 პოზიციაში მუტაციას იწვევს (S. SAHIN, 2012). PT G20210A გენი მემკვიდრეობს აუტოსომურ-დომინანტური გზით. მუტაციის დროს თრომბოზის განვითარების რისკი ჰეტეროზიგოტებთან შედარებით მაღალი აქვს გენის დომინანტურ ჰომოზიგოტურ მდგომარეობაში მატარებლებს (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/ NBK1148/>). მუტაცია პლაზმაში პროთრომბინის

მატების გამო ღრმა ვენების თრომბოზის განვითარების მიზეზად ითვლება, თუმცა მუტაცია არტერიულ თრომბოზებთანაც ასოცირდება (F.R. Rosendaal, 1998).

3.2 პროთრომბინის გენის G20210A მუტაციის ეპიდემიოლოგია

მთლიან პოპულაციაში თრომბოზის განვითარების რისკი PT G20210A გენის მუტაციის დროს ათასიდან ერთ შემთხვევაში ფიქსირდება. ჰეტეროზიგოტებში რისკი გაზრდილია და შეადგენს ათასიდან ორ ან სამ შემთხვევას, ხოლო ჰომოზიგოტებში ათასიდან ოც ადამიანს აქვს თრომბოზის განვითარების რისკი (<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/F2>).

PT G20210A მუტაცია უფრო მეტად გავრცელებულია სამხრეთ ევროპის ქვეყნებში, ვიდრე ჩრდილოეთში (F.R. Rosendaal, 1998). PT G20210A მუტაცია ვენური თრომბოზების მქონე პაციენტებში (ევროპელ კავკასიელებში) 3-17 %-ია, ხოლო 1-8 % - პრაქტიკულად ჯანმრთელ საკონტროლო ჯგუფში. მუტაცია ძალიან იშვიათია ან საერთოდ არ არის აზიურ და აფრიკულ პოპულაციებში, ასევე ამერიკის და ავსტრალიის იმ მოსახლეობაში, რომლებიც წარმოადგენდნენ აფრიკელ ამერიკელებსა და ამერიკაში მცხოვრებ აზიელებს. გენის გავრცელების მაღალი სიხშირე შეინიშნება ესპანური წარმოშობის ეთნიკურ ჯგუფებსა და მექსიკელ მეტისებს შორის. აღნიშნულ პოპულაციებში PT G20210A გენის მუტაციის მაღალი პრევალენტობა მათ ევროპულ წარმოშობას უკავშირდება (M. M. Jadaon, 2011).

PT G20210A გენის გეოგრაფიული განაწილების დასადგენად მუტაცია 9 ქვეყნაში 5527 ჯანმრთელი ადამიანის სისხლის ნიმუშში შეისწავლეს. მათგან 111 აღმოჩნდა PT G20210A გენის ჰეტეროზიგოტურ მდგომარეობაში მატარებელი. კვლევის ფარგლებში ჰომოზიგოტები არ არის იდენტიფიცირებული. მაგ., ჩრდილოეთ ევროპის ქვეყნებში (ქალაქები: მალმე, მაჩესტერი, ამსტერდამი, ლეიდენი, შეფილდი) შეისწავლეს 2756 ნიმუში, მათგან 45 ადამიანი გენოტიპში მუტირებულ A ალელს ატარებდა (CI 95, 1.3

- 2.2%), ხოლო სამხრეთის ქვეყნებში (ქალაქები: პარიზი, ვენა, ფერარა, თელ-ავივი) 1868 ადამიანზე ჩატარებული კვლევით მუტაცია 55-ს აღმოაჩნდა (CI 95, 2.3 - 3.7%). კვლევის შედეგებიდან ჩანს, რომ სამხრეთის ქვეყნებისთვის თითქმის ორჯერ უფრო დამახასიათებელია მუტაცია, ვიდრე ჩრდილოეთის რეგიონისთვის ($p = 0.003$). კვლევის ფარგლებში აფრიკული წარმოშობის 300 ინდივიდიდან მხოლოდ 2-ს აღმოაჩნდა მუტაციის ჰეტეროზიგოტური ფორმა, ხოლო 144 ეთიოპიელი ებრაელიდან არცერთ ინდივიდში არ არის მუტაცია იდენტიფიცირებული (F.R. Rosendaal, 1998).

ერთ-ერთი გლობალური კვლევა აერთიანებს ექვსი კონტინენტის 67 ქვეყანის 61 875 კვლევაში ჩართულ პირს PT G20210A გენის მუტაციის გამოვლენის მიზნით. კვლევის ფარგლებში სულ გაანალიზებულია 113 სტატია. აფრიკის 7 ქვეყნის მონაცემის მიხედვით (2354 მონაწილე), დაფიქსირდა 0-3,9 % მუტაციის სიხშირე ჯანმრთელ პირებში. ევროპასთან ახლოს მდებარე ჩრდილოეთ აფრიკის ქვეყნების (მაროკო, ტუნისი და ალჟირი) მონაცემები PT G20210A გენის მუტაციის მიხედვით 2.4-3.9 %-ია, რაც შეეხება ეგვიპტეს, მუტაციის სიხშირემ 1.4% შეადგინა. დასავლეთ და სამხრეთ აფრიკის ქვეყნების კვლევის მიხედვით, გენის გავრცელების სიხშირე 0%-ის ტოლია. არცერთი ჰომოზიგოტური მდგომარეობა არ გამომჟღავნდა აფრიკის პოპულაციების მონაცემების გაანალიზებით.

აზიის 22 ქვეყნის მიხედვით, გაანალიზებულია 20 736 ადამიანის მონაცემი. კვლევის ფარგლებში იაპონიის, სინგაპურის, ომანის, ჩინეთის, სამხრეთ კორეისა და ინდოეთის წარმომდგენლებში PT G20210A გენის მუტაციის სიხშირემ 0% შეადგინა, ხოლო შუა აღმოსავლეთში მუტაციის სიხშირე მერყეობს 2.5-12.25 %-ს შორის.

ევროპის მასშტაბით (22 ქვეყანა) გაანალიზებულია 25 741 ნიმუში. ჯანმრთელ პირებში PT G20210A გენის მუტაციის გავრცელების სიხშირე სამხრეთ ევროპის ქვეყნებში 3%-ს შეადგენს, ხოლო 1,7%-ს - ჩრდილოეთის ქვეყნებში. ჰეტეროზიგოტების (თრომბოზების მქონე პაციენტებში) 4-17.2% იდენტიფიცირებულია ესპანეთის პოპულაციაში, ჰომოზიგოტური გენოტიპის მქონე პაციენტები კი - პოლონეთში.

ავსტრალიის მონაცემები 3319 ადამიანის მაგალითზეა დამუშავებული, სადაც ჯანმრთელი პირების 2.4 - 4.1% PT G20210A გენის მუტაციის მატარებლები აღმოჩნდნენ, ხოლო აბორიგენებში მუტაცია არ დაფიქსირებულა.

ჩრდილოეთ ამერიკის მასშტაბით ჩატარებული კვლევების შედეგების გაერთინებით, რომელიც მოიცავდა 7432 ადამიანს (4 ქვეყნის მონაცემი), დადგინდა, რომ ამერიკის შეერთებულ შტატებში PT G20210A გენის მუტაციის გარცელების სიხშირე 0-5%-ია ჯანმრთელ პირებში, აფრიკელ ამერიკელებში - 0-1,7%, ამერიკელ ინდიელებში - 0-0.6%, ხოლო ევროპული წარმოშობის ამერიკელებში მუტაციის სიხშირე მაღალი - 3.5-3.6%-ია. თრომბოზების მქონე პაციენტებში, რომელთაც ასევე ჰქონდათ ევროპული წარმომავლობა, გენის გავრცელების სიხშირემ 6.4 - 10.4% შეადგინა.

სამხრეთ ამერიკაში ამ მიმართულებით ჩატარებული კვლევების რაოდენობა ნაკლებია, ამდენად სულ გაანალიზებულია 2293 მონაცემი. ჩილესა და არგენტინის ჯანმრთელ მოსახლეობაში PT G20210A გენის მუტაციის მიხედვით ჰეტეროზიგოტების რაოდენობა 2.5%-ია, ხოლო ბრაზილიაში - 2%. ფერადკანიანებსა და აზიური წარმოშობის ხალხებში მუტაცია არ არის იდენტიფიცირებული. PT G20210A გენის მუტაცია თრომბოზების მქონე ევროპული წარმოშობის ბრაზილიელებში 4.3% და ჩილელებში 5.4%-ია (M .Dziadosz, 2016).

3.3 პროთრომბინის გენის G20210A მუტაციის ასოციაცია ვენურ და არტერიულ თრომბოზებთან

PT G20210A გენის მუტაცია არტერიულ და ვენურ თრომბოზებს იწვევს. მარკო კატანეოს (Marco Cattaneo) კვლევის მიხედვით, რომელშიც ჩართული იყო ღრმა ვენების თრომბოზის პირველი ეპიზოდის მქონე 118 პაციენტი და 416 ჯანმრთელი პირი, დადასტურდა, რომ პაციენტების 15.9%-ს და საკონტროლო პირების 2.3% -ს PT

G20210A მუტაცია ჰქონდა, რაც 8.7-ჯერ ზრდიდა ღრმა ვენების თრომბოზის განვითარების ალბათობას (M. Cattaneo, 1999).

ჩრდილო-დასავლეთ საბერძნეთის მკვიდრებზე ჩატარებული კვლევის მიხედვით, რომელშიც 176 ვენური თრომბოზებისა და ფილტვის ემბოლიის მქონე პაციენტები და 300 ჯანმრთელი საკონტროლო პირი იყო ჩართული, PCR-ანალიზით დადგინდა, რომ პაციენტების 6.8%-ს, ხოლო საკონტროლო პირების 2.7%-ს PT G20210A მუტაცია ჰქონდა (Ch.G. Zalavras, 2003), თუმცა ზ.ჯ. ჯან-ისა (Z. J. Jun) და თანაავტორების მიერ ჩინურ პოპულაციაში ვენური თრომბოზების მქონე პაციენტებისა და საკონტროლო პირების კვლევისას არ გამოიკვეთა კავშირი PT G20210A გენის მუტაციასა და ვენურ თრომბოზებს შორის. დასკვნაში წერია, რომ აღნიშნული მუტაცია ძალიან იშვიათია ჩინეთის პოპულაციისთვის და ვენური თრომბოზების გენეტიკური პროფილი მკვეთრად განსხვავდება ევროპული პოპულაციების გენეტიკური პროფილისაგან (Z.J. Jun , 2003).

მიუხედავად იმისა, რომ PT G20210A გენი უფრო მეტად ვენური თრომბოზების მარკერად მიიჩნევა, არაერთი კვლევა ჩატარდა PT G20210A გენსა და არტერიულ თრომბოზებს შორის ასოციაციის დადგენისათვის. კვლევის შედეგები არაერთგვაროვანია.

შედეგების II ფაქტორის გენეტიკურ დარღვევასა (PT G20210A) და მიოკარდიუმის ინფარქტს შორის ურთიერთკავშირი ახალგაზრდა ქალებში (პაციენტების ასაკი შეადგენდა 18-დან-44 წლამდე) შეიწავლეს დასავლეთ ვაშინგტონში. სისხლის შედეგების II ფაქტორის მუტაციური გენოტიპის იდეტიფიცირებისთვის გამოიყენეს PCR-ანალიზი. PT G20210A მუტაცია უფრო მაღალი სიხშირით აღმოჩნდა MI-ის მქონე ქალებში (5.1%), ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში (1.6 %) (F.R. Rosendaal, 1997).

PT G20210A მუტაციის გამოვლენის მიზნით ჩატარებული კვლევის საფუძველზე, რომელშიც ჩართული იყო ვენური და არტერიული თრომბოზების მქონე პაციენტები, მუტაცია აღმოაჩნდა ვენური თრომბოზების მქონე პაციენტების 4.3%-ს, არტერიული თრომბოზების მქონე პაციენტების - 5.7%-ს, ხოლო საკონტროლო ჯგუფის - 0.7 %-ს. მეცნიერები დასკვნის სახით წერენ, რომ ვენური თრომბოზების პარალელურად PT

G20210A მუტაცია შეიძლება იყოს არტერიული თრომბოზების რისკფაქტორი ბრაზილიურ პოპულაციაში (V.R. Arruda, 1997).

ჩილეს პოპულაციაში არტერიული თრომბოზების მქონე პაციენტებში PT G20210A გენის მუტაცია 3.5 %-ს შეადგენს (I. Palomo, 2005).

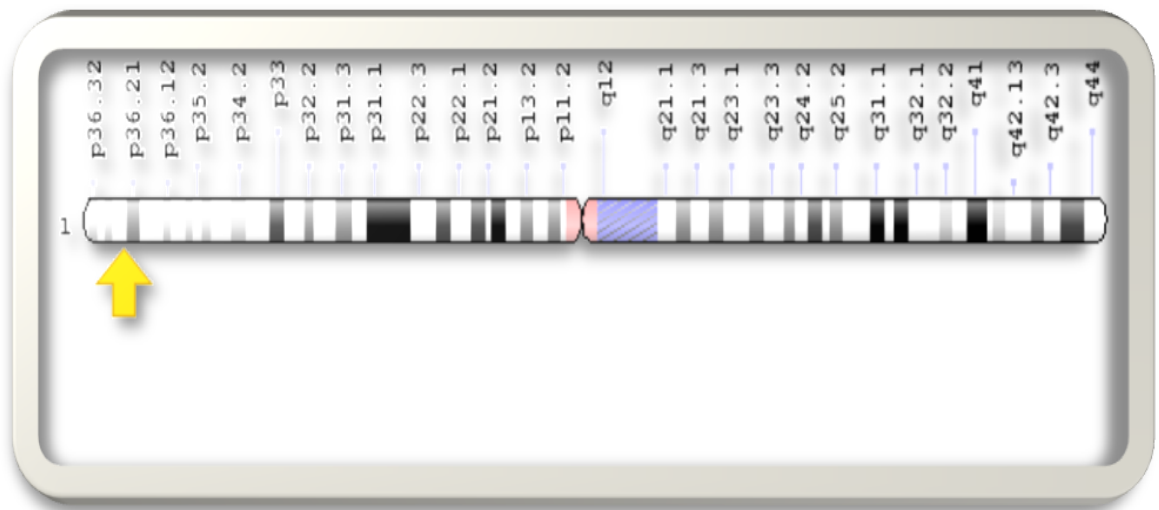
მეტაანალიზური კვლევით დამტკიცდა, რომ მუტაცია შეიძლება იწვევდეს გულის იშემიურ დაავადებებს და კორონარული არტერიების ათეროსკლეროზულ დაზიანებას ანგიოგრაფიის დროს (F. Burzotta, 2004).

ზოგიერთი კვლევა ზემოთ ნახსენები კვლევების საპირისპიროსაც ამტკიცებს. კვლევამ, რომელიც 1525 პაციენტს და 2943 საკონტროლო ჯგუფის ჯანმრთელ პირს მოიცავდა, არ დაადასტურა კავშირი PT G20210A მუტაციასა და MI -ს შორის (S.M. Boekholdt, 2001). ასევე არ გამოვლინდა კავშირი PT G20210A-სა და IS-ს შორის ახალგაზრდა პაციენტებზე ჩატარებული კვლევით. მუტირებულ G20210A გენს პაციენტების მხოლოდ 2% ატარებდა ჰეტეროზიგოტურ მდგომარეობაში, ხოლო 2,1%-ს - საკონტროლო პირები (S. Lopaciuk, 2001). კვლევის შედეგების მიხედვით, რომელშიც ჩართული იყო IS-ის მქონე პაციენტები და საკონტროლო პირები, არ დაადასტურა კავშირი PT G20210A მუტაციასა და IS-ს შორის. კვლევაში ჩართულ არცერთ პაციენტში არ დაფიქსირებულა ჰომო- და ჰეტეროზიგოტური მდგომარეობები, მხოლოდ ერთი საკონტროლო პირი ატარებდა AA- მუტირებულ გენოტიპს (M. Pirhoushiaran, 2014). MI-ის პირველი ეპიზოდის მქონე 217 ქალსა და 763 საკონტროლო პირზე ჩატარებული კვლევით მტკიცდება, რომ PT G20210A გენის მუტაცია არ ზრდის MI-ის განვითარების რისკს (B.C. Tanis , 2003).

ქვეთავი IV. მეთილენტეტრაჰიდროფოლატ რედუქტაზას (MTHFR C677T) გენის პოლიმორფიზმი და ჰომოცისტინემია

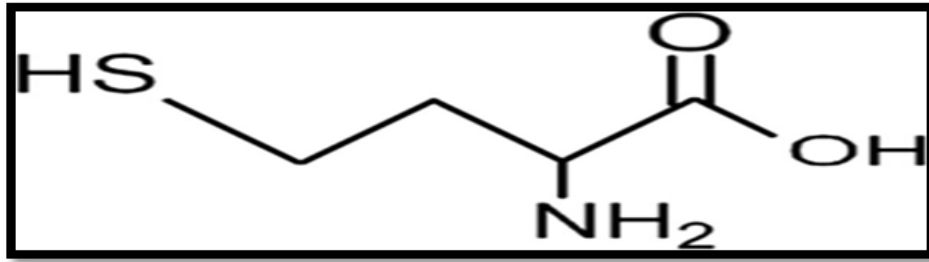
4.1 MTHFR გენის C677T მუტაციის დახასიათება და ჰომოცისტინემია

მეთილენტეტრაჰიდროფოლატ რედუქტაზას (MTHFR) გენი ლოკალიზებულია პირველი ქრომოსომის მოკლე მხარში პოზიციით 36.3 (1p36.3), (სურ. 6). ნუკლეოტიდ ციტოზინის ჩანაცვლება თიმინით 677 პოზიციაში MTHFR C677T მუტაციას იწვევს, ხოლო ფერმენტში 222-ე პოზიციაში ამინომჟავა ალანინი იცვლება ვალინით (P. A. Abhinand, 2017), MTHFR C677T გენი აუტოსომურ რეცესიული გზით მემკვიდრეობს (ა. მაქაცარია, 2014: 440).



სურ. 6. MTHFR გენის ციტოგენეტიკური ლოკაცია ქრომოსომაში
[<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/MTHFR#location>].

MTHFR გენი ნორმალური ფუნქციონირების პროცესში ენზიმ მეთილენტეტრაჰიდროფოლატ რედუქტაზას წარმოქმნას უზრუნველყოფს, რომლის ფუნქცია ამინომჟავებისაგან ცილის მოლეკულის შენებაა. მეთილენტეტრაჰიდროფოლატ რედუქტაზა უზრუნველყოფს 5,10-მეთილენტეტრაჰიდროფოლატის 5-მეთილტეტრაჰიდროფოლატად გარდაქმნას. ეს რეაქცია მრავალეტაპიანი პროცესია, რომლის დროსაც ამინომჟავა ჰომოცისტინი (სურ.7) ამინომჟავა მეთიონინად გარადიქმნება (<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/MTHFR>).



სურ.7. ჰომოცისტეინის ქიმიური სტრუქტურა

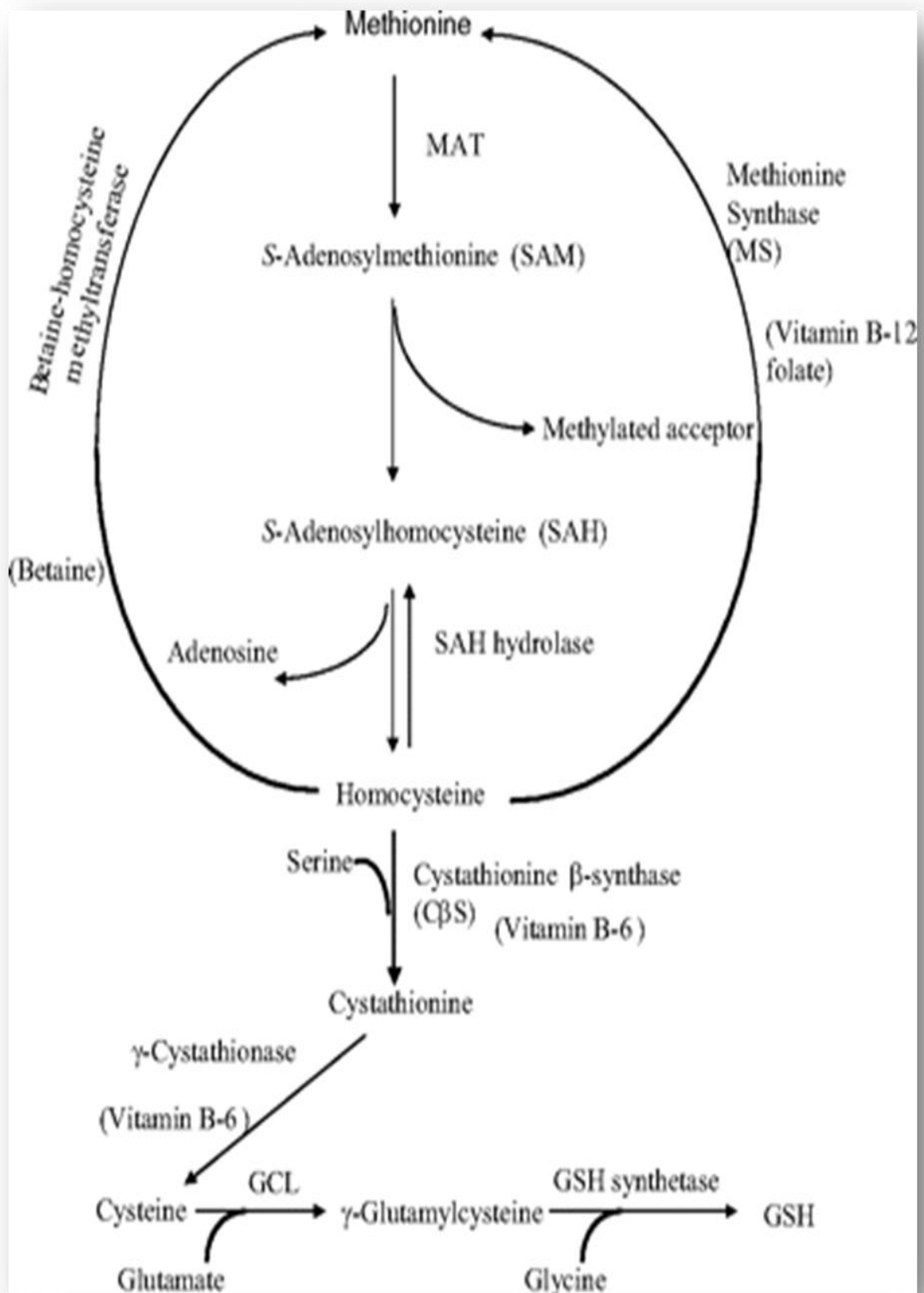
[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4326479/figure/Fig1/>].

მეთიონინის ციკლი

ჰომოცისტეინი გოგირდმემცველი ამინომჟავაა. იგი შუალედური პროდუქტია ამინომჟავა მეთიონინის და ცისტეინის ბიოსინთეზში. ჰომოცისტეინი განსაკუთრებულ ფუნქციას ასრულებს რემეთილირების პროცესში. მეთიონინი კონდენსირების გზით გარდაიქმნება S-ადენოზილმეთიონინად (SAM), რომელიც უჯრედში მიმდინარე მეთილირების პროცესში მეთილის დონორს წარმოადგენს. დემეთილირების რეაქციის საშუალებით S-ადენოზილჰომოცისტეინი (SAH) ფორმირდება. უჯრედში SAM-ისა და SAH-ის თანაფარდობა განსაზღვრავს მეთილირების პოტენციალს. SAH-ის ფორმირება ჰომოცისტეინად ჰიდროლიზის მეშვეობით ხორციელდება. წარმოქმნილი ჰომოცისტეინი ორგანიზმმა შეიძლება ორი გზით გამოიყენოს:

ა) მეთიონინის დეფიციტის დროს ჰომოცისტეინი რემეთილირდება მეთიონინად 5,10-მეთილენტეტრაჰიდროფოლატ რედუქტაზას საშუალებით;

ბ) ორგანიზმში საკმარისი მეთიონინის არსებობის დროს ჰომოცისტეინისაგან ცისტეინი ცისტატონ-β-სინთაზასა (ფ.კ.4.2.1.22), (<https://brenda-enzymes.org/enzyme.php?ecno=4.2.1.22>) და B₆ ვიტამინის მოქმედებით პროდუცირდება (P. Ganguly, S. F. Alam, 2015), (სურ.8).



სურ.8. მეთიონინის ციკლი

[<https://www.benbest.com/health/Meth.html#cycle>].

ჰიპერჰომოცისტინემია

ჰიპერჰომოცისტინემია არის მდგომარეობა, როდესაც სისხლში ამინომჟავა ჰომოცისტინის დონე მომატებულია. ჯანმრთელ ორგანიზმში ჰომოცისტინის კონცენტრაცია პლაზმაში 5.0-15 მკმ/ლ (HPLC-ით განსაზღვრის შემთხვევაში) ან 5.0-12 მკმ/ლ-ია (იმუნოლოგიური მეთოდით განსაზღვრის შემთხვევაში), 16-30 მკმ/ლ კლასიფიცირებულია ზომიერ, ხოლო 31-100 მკმ/ლ მიიჩნევა საშუალო მატებად, 100 მკმ/ლ და მეტი იწვევს ჰიპერჰომოცისტინემიას.

ჰომოცისტინის მატება ორგანიზმში, როგორც გენეტიკური, ისე გარემო ფაქტორების ზემოქმედებით ხდება. ჰიპერჰომოცისტინემია ვითარდება 5,10-მეთილენტეტრაჰიდროფლატ რედუქტაზას (ფ.კ.1.5.1.20) (https://www.genome.jp/db_get-bin/www_bget?ec:1.5.1.20), მეთიონინ სინთაზას (ფ.კ.1.16.1.8) (<https://enzyme.expasy.org/EC/1.16.1.8>) და ცისტატიონ β-სინთაზას მავიდირებელი გენების დეფექტის დროს. აღნიშნული მუტაციები ჰომოზიგოტურ მდგომარეობაში მძიმე ჰიპერჰომოცისტინემიის და კლასიკური ჰომოცისტინურიის საფუძველს წარმოადგენს. ჰიპერჰომოცისტინემია ვითარდება ფოლატების, ვიტამინ B₆ და ვიტამინ B₉ დეფიციტის დროს (P. Ganguly, 2015), აღნიშნული ვიტამინები (B₆, B₉, B₁₂ და B₂) ჰომოცისტინის მეტაბოლიზმში მოქმედებენ, როგორც კოფაქტორები (M.Hiraoka, 2017).

გსმდ-ის მქონე პაციენტებში ფოლატებსა და TT გენოტიპს (MTHFR გენის მიხედვით რეცესიული ჰომოზიგოტური მდგომარეობა/ორი მუტირებული ალელი ერთდროულად გენოტიპში) შორის შანსების შეფარდებამ (odds ratio) ფოლატების დეფიციტის დროს დაავადების 2.2-ჯერ გაზრდილი რისკი გამოავლინა, ხოლო ნორმალური ფოლატების სტატუსის მქონე პაციენტებში, რომლებიც ასევე TT გენოტიპის მატარებლები იყვნენ - 1.5-ჯერ (H.J. Huh, 2006).

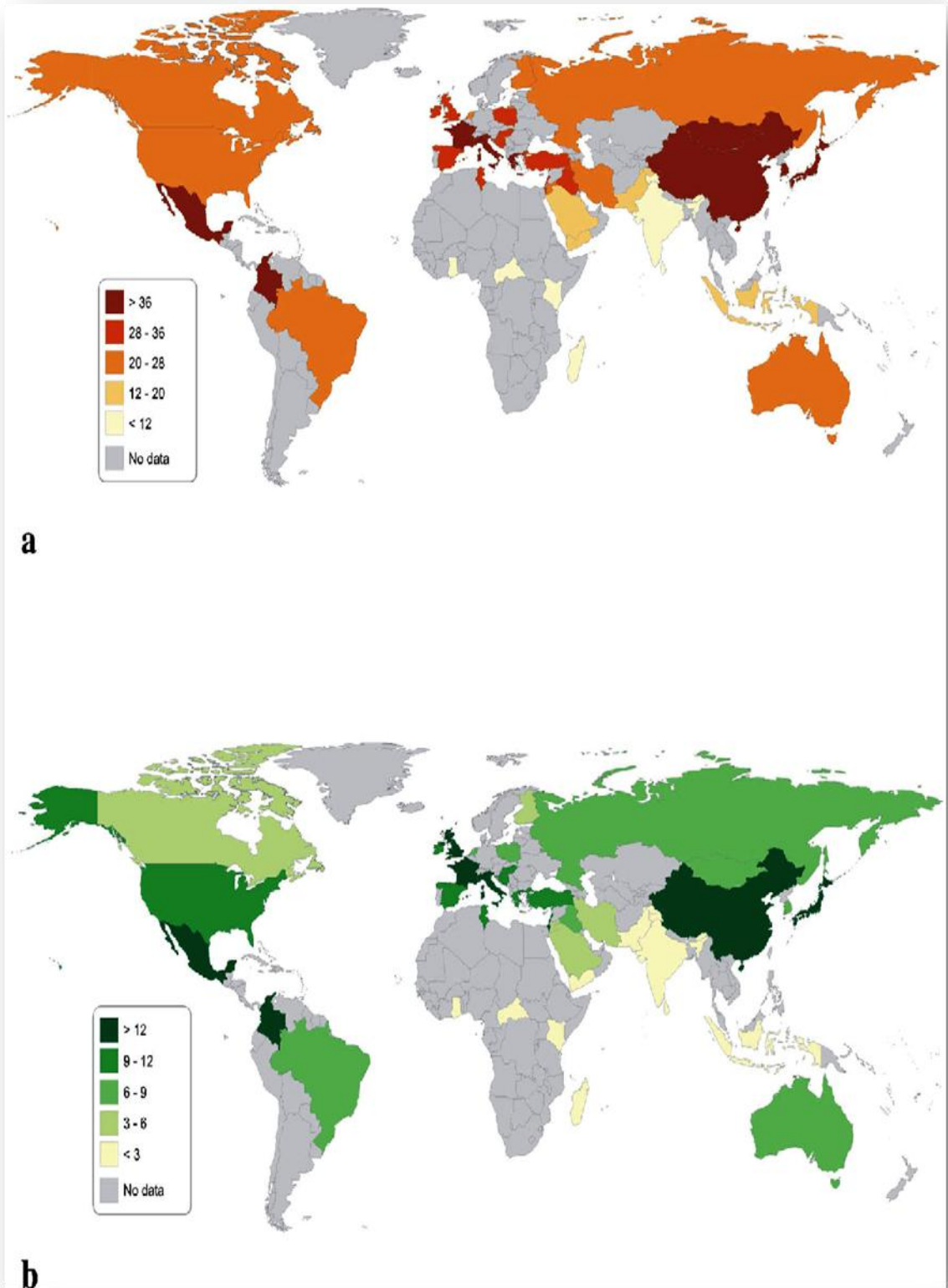
ამდენად, ჰიპერჰომოცისტინემიის დროს ეფექტიან საშუალებას წარმოადგენს ფოლატებით მკურნალობა, რომელიც მნიშვნელოვნად ამცირებს გსმდ-ის განვითარების რისკს (R. Rozen, 1997).

1969 წელს კილმერ მაკკელიმ (Kilmer McCully) გამოთქვა ვარაუდი ჰიპერჰომოცისტეინემიასა და სისხლძარღვოვან პათოლოგიებს შორის კავშირის შესახებ (G.S. Buchanan , 2003).

კვლევები ცხადყოფს, რომ ჰიპერჰომოცისტეინემია ათეროსკლეროზის, ვენური და არტერიული თრომბოზების (Kerkeni, 2006), პერიფერიული არტერიული დაავადებების განვითარებას იწვევს [J. I. Spark, 2003), (S, Bhargava, 2007) და გულსისხლძარღვთა დაავადებების წინმსწრები რიკსფაქტორია (P, Ganguly, 2015). პლაზმის ჰომცისტეინის მომატებული დონე მიიჩნევა ციტოტოქსიკურად და სისხლძარღვოვანი დაავადებების მქონე პაციენტების 40%-ის პლაზმაში ვლინდება (O. Stanger, 2004).

4.2 MTHFR გენის C677T მუტაციის ეპიდემიოლოგია

MTHFR C677T მუტაციის გავრცელების სიხშირე მსოფლიოს მასშტაბით: ერთ-ერთი მეტაანალიზური კვლევის მიხედვით, T ალელის და TT გენოტიპის სიხშირეები კონტინენტების მიხედვით ასე გამოიყურება: T ალელის სიხშირე შეადგენს 10.3% აფრიკის, 31.2% ჩრდილოეთ ამერიკის, 27.8% სამხრეთ ამერიკის, 19.7% აზიის, 20.5% ავსტრალიის და 34,1% ევროპის პოპულაციებში. TT გენოტიპის სიხშირე 2.4%-ია აფრიკელებში, 11.9% ჩრდილოეთ ამერიკელებში, 7.6% სამხრეთ ამერიკელებში, 5.5% აზიაში, 5.9% ავსტრალიაში და 11.6% ევროპაში. ამდენად, T ალელის და TT გენოტიპის სიხშირეები ყველაზე დაბალია აფრიკელებში და ყველაზე მაღალი - ევროპულ პოპულაციებში. ზოგადად, MTHFR C677T გენის პოლიმორფიზმის სიხშირე აღმოსავლეთ აზიის ქვეყნებში უფრო მაღალია (44.7% ჩინეთი, 40.3% კორეა, 39.9% იაპონია), ვიდრე სამხრეთ აზიის ქვეყნებში (11.4% ინდოეთი, 16% პაკისტანი, 4.5% შრი-ლანკა). T ალელის და TT გენოტიპის სიხშირეები ყველაზე მაღალია ჩინეთში, მექსიკისა და ევროპის პოპულაციებში (სურ.9), (U.Yadav, 2017).



სურ. 9 ა) T ალელის განაწილება მსოფლიოში; ბ) TT გენოტიპის განაწილება მსოფლიოში
 [https://www.semanticscholar.org/paper/Distribution-of-MTHFR-C677T-Gene-Polymorphism-in-an-Yadav-Kumar/b7cea97b340b5c1b6a7b4d726731517533d55f8f].

MTHFR C677T გენის მუტაციის ეპიდემიოლოგიის დასადგენად, ს. ჩ. ლიუმ (S.C Liew) სხვადასხვა ქვეყნის შედეგები გააანალიზა, რომლის მიხედვითაც TT გენოტიპისა და T ალელის სიხშირე მაღალია ჰისპანიკებსა (ლათინოამერიკელები) და იტალიელებში. ევროპელებს შორის მუტაციის ჰომოზიგოტური მდგომარეობა მაღალი პროცენტით იტალიელებში, ხოლო დაბალი პროცენტული მაჩვენებლით - გერმანიაში დაფიქსირდა. ბრიტანეთში ჰომოზიგოტების რაოდენობამ 13% შეადგინა; კანადის, ამერიკის, ბრაზილიისა და ავსტრალიის თეთრკანიანებში ჰომოზიგოტური გენოტიპი მერყეობს 10-14%-ის ფარგლებში; იაპონიაში TT გენოტიპი 11%-ია, ხოლო 0% - აფრიკის (საჰარა) პოპულაციაში. შავკანიან ამერიკელებსა და ბრაზილიელებში ჰომოზიგოტების რაოდენობა მცირეა და 2%-ს არ აღემატება (S.C. Liew, 2015).

4.3 MTHFR C677T მუტაციის ასოციაცია გულსისხლძარღვთა სისტემის დაავადებებთან

MTHFR C677T გენს, ჰიპერჰომოცისტეინემიასა და თრომბოზებს შორის კორელაციის დადგენისთვის არაერთი კვლევაა ჩატარებული, მიღებული შედეგები ადასტურებს ან გამორიცხვას მათ შორის კავშირს.

მნიშვნელოვანი ასოციაცია გამოვლინდა MTHFR C677T გენსა და გსძდ-ს შორის ინდოელ პაციენტებსა და საკონტროლო ჯგუფზე ჩატარებული კვლევით ($P = .0353$, OR: 2.105, 95% CI: 1.077-4.114) (P. Ramkaran, 2015). MI-ის მქონე 76 (73.6% მამაკაცი) პაციენტზე და 56 (67.8% მამაკაცი) საკონტროლო პირზე ჩატარებული კვლევის თანახმად, პლაზმის ჰომოცისტეინი მნიშვნელოვნად მაღალი აღმოჩნდა პაციენტებში, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში (O. Akyurek, 2014). MTHFR C677T გენსა და ჰომოცისტეინის კონცენტრაციას შორის ასოციაცია დადასტურდა გულსისხლძარღვთა დაავადებების მქონე პაციენტებში, რომელშიც ჩართული იყო

208 პაციენტი და 200 საკონტროლო პირი. საკვლევ კონტინგენტში ჰომოცისტეინის რაოდენობა მომატებული იყო გსმდ-ს მქონე პაციენტებში და ამასთან მნიშვნელოვნად იყო გაზრდილი CT და TT გენოტიპების რაოდენობა (Y.Y. Chen, 2016). მეტაანალიზის საფუძველზე, რომელშიც ჩართული იყო 2780 პაციენტი და 3022 საკონტროლო პირი, დასკვნის სახით ნათქვამია, რომ არსებობს კავშირი MTHFR C677CT პოლიმორფიზმსა და გულსისხლძარღვთა დაავადებებს შორის თურქეთის პოპულაციაში (V. Bozok, 2014). ირანის პოპულაციაში ათეროსკლეროზის მქონე პაციენტებსა და საკონტროლო ჯგუფში ჩატარებული კვლევის შედეგად MTHFR გენი და TT გენოტიპი გამოვლინდა პაციენტების 16,7%-ში, ხოლო საკონტროლო ჯგუფის - 2,2 %-ში. კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით გამოითქვა ვარაუდი, რომ MTHFR გენსა და ათეროსკლეროზულ დაზიანებას შორის არსებობს კავშირი, რომელიც შეიძლება იწვევდეს სისხლძარღვოვან დაზიანებას (M.M. Heidari, 2015). კორეის პოპულაციაში არტერიული თრომბოზების მქონე პაციენტებში TT გენოტიპის სიხშირემ 26% შეადგინა, ხოლო 18% საკონტროლო ჯგუფში. ამასთან, პირებს, რომლებიც TT (მუტირებული) გენოტიპის მატარებლები იყვნენ, ჰომოცისტეინის კონცენტრაცია სისხლში მნიშვნელოვნად გაზრდილი ჰქონდათ (H.J. Huh, 2006). პერიფერიული არტერიული დაავადების მქონე პაციენტებში (კვლევაში ჩართული იყო 133 პაციენტი და 457 ჯანმრთელი ადამიანი) MTHFR C677T გენის ჰომოზიგოტურ მდგომარეობაში (TT მუტირებული გენოტიპი) მატარებლობისას ჰომოცისტეინის კონცენტრაცია მომატებული იყო (N. Khandanpour, 2009).

MTHFR C677T გენის რეცესიული ჰომოზიგოტური მდგომარეობა (TT) შეიძლება იყოს მნიშვნელოვანი ფაქტორი ე.წ. H-ტიპის ჰიპერტენზიის (H-ჰიპერტენზია-ჰიპერტენზია მაღალი ჰომოციტეინის დონით) განვითარებაში. კვლევაში ჩართული იყო 100 ე.წ. H-ტიპის ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტი და 100 პაციენტი ჩვეულებრივი ჰიპერტენზიის ნიშნებით. კვლევის ფარგლებში პაციენტებს ჩაუტარდათ სხვადასხვა ლაბორატორიული კვლევა (პლაზმის ჰომოცისტეინი, ლიპიდური ცვლა, სისხლში გლუკოზის რაოდენობა და სხვა ბიოქიმიური პარამეტრები), შემდეგ კი განისაზღვრა MTHFR C677T მუტაცია. ჰომოცისტეინი, ურინული მჟავები და კრეატინინი მაღალი იყო ე.წ. H-ტიპის ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში, ვიდრე ჩვეულებრივი

ჰიპერტენზიის დროს; გენოტიპში T ალელის სიხშირე პრედომინანტი იყო H-ჰიპერტენზიის, ხოლო C ალელის სიხშირე სჭარბობდა ჩვეულებრივი ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში (Z. Tang, 2016). ასევე, ჰიპერტენზიისა და MTHFR C677T გენის კორელაცია დაადასტურა კვლევამ, რომელშიც მონაწილეობდა 174 პაციენტი და 634 ჯანმრთელი პირი. TT ალელური წყვილის შემთხვევაში საკვლევ კონტინგენტში მაღალი იყო ჰომოცისტეინის კონცენტრაცია, ვიდრე CC და CT გენოტიპის შემთხვევაში. TT (მუტირებული გენოტიპი) გენოტიპის და T (მუტირებული ალელი) ალელის სიხშირე მნიშვნელოვნად მაღალი იყო ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში (C. Wen , 2015).

არსებობს კვლევები, რომლებიც არ ადასტურებენ ასოციაციას MTHFR C677T გენსა და ჰომოცისტეინემიას შორის. მაგ., MTHFR C677T გენის გამოვლენის მიზნით 5370 გულსისხლძარღვთა დაავადების მქონე პაციენტსა და 4961 საკონტროლო ჯგუფის წევრს შორის ჩატარებული კვლევის შედეგად დიდი განსხვავება შედეგებს შორის არ დაფიქსირებულა (34.9% და 33.6%) (K.Nakai ,2001). ასევე, T ალელის და TT გენოტიპის სიხშირეები პაციენტებსა და საკონტროლო ჯგუფში თითქმის იდენტური იყო (51.7% და 56.6%). ანგიოგრაფიულად დადასტურებული გულსისხლძარღვთა დაავადების მქონე 120 პაციენტსა და 106 ჯანმრთელ მოხალისეზე ჩატარებული კვლევის შედეგად (MTHFR გენი იდენტიფიცირებულია პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციით, ხოლო ჰომოცისტეინის კონცენტრაცია განისაზღვრა HPLC მეთოდით (J.Kadziela, 2003).

ცნობილია, რომ მსუბუქი და საშუალო ხარისხის ჰიპერჰომოცისტეინემია ზრდის ვენური თრომბოემბოლიზმის განვითარების რისკს. კვლევის თანხმად, რომელშიც ჩართული იყო 440 პაციენტი და 440 საკონტროლო პირი, T ალელის და TT გენოტიპის სიხშირეები უფრო მაღალი იყო პაციენტებში, ვიდრე ჯანსაღ საკონტროლო პირებში. ასევე მაღალია ჰომოცისტეინის დონე ვენური თრომბოემბოლიზმის (VTE) მქონე პაციენტებში (13.05 ± 2.37 მკმ/ლ), ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში (11.94 ± 2.03 მკმ/ლ), ($P < 0.001$). აღნიშნული კვლევის შედეგები ცხადყოფს, რომ ჰიპერჰომოცისტეინემია და MTHFR 677TT ჰომოზიგოტური გენოტიპი არის VTE-ის (ვენური თრომბოემბოლიზმი)

განვითარების რისკფაქტორები (G.Yin, 2012). ჩინეთის ორ ეთნიკურ ჯგუფს შორის ჩატარებული კვლევის საფუძველზე გამოვლენილი შედეგები კი ასე გამოიყურება:

ა) უიღურების (Uyghur) ეთნიკური წარმომავლობის DVT-ის მქონე პაციენტები და საკონტროლო ჯგუფი - TT გენოტიპი: 27.91% vs. 12.29%; CT გენოტიპი: 41.86% vs. 52.46% და CC გენოტიპი: 30.23% vs. 35.25%;

ბ) ჰანის (Han) ეთნიკური წარმომავლობის DVT-ის მქონე პაციენტები და საკონტროლო ჯგუფი: TT გენოტიპი: 27.49% vs. 14.71%; CT გენოტიპი: 44.38% vs. 53.53%; CC გენოტიპი: 28.13% vs. 31.76%. პლაზმის ჰომოცისტეინის დონე გაცილებით მაღალი იყო TT გენოტიპის მქონე პირებში, ვიდრე CT და CC გენოტიპებს შორის ($P < 0.05$). აღნიშნული კვლევის ავტორები შედეგების გათვალისწინებით მხარს უჭერენ მოსაზრებას, რომლის მიხედვითაც MTHFR C677T გენი და ჰიპერჰომოცისტეინემია არის DVT-ის განვითარების მნიშვნელოვანი რისკფაქტორი (L. Zhao, 2015).

ქვეთავი V. თრომბოზების კლინიკური მახასიათებლები

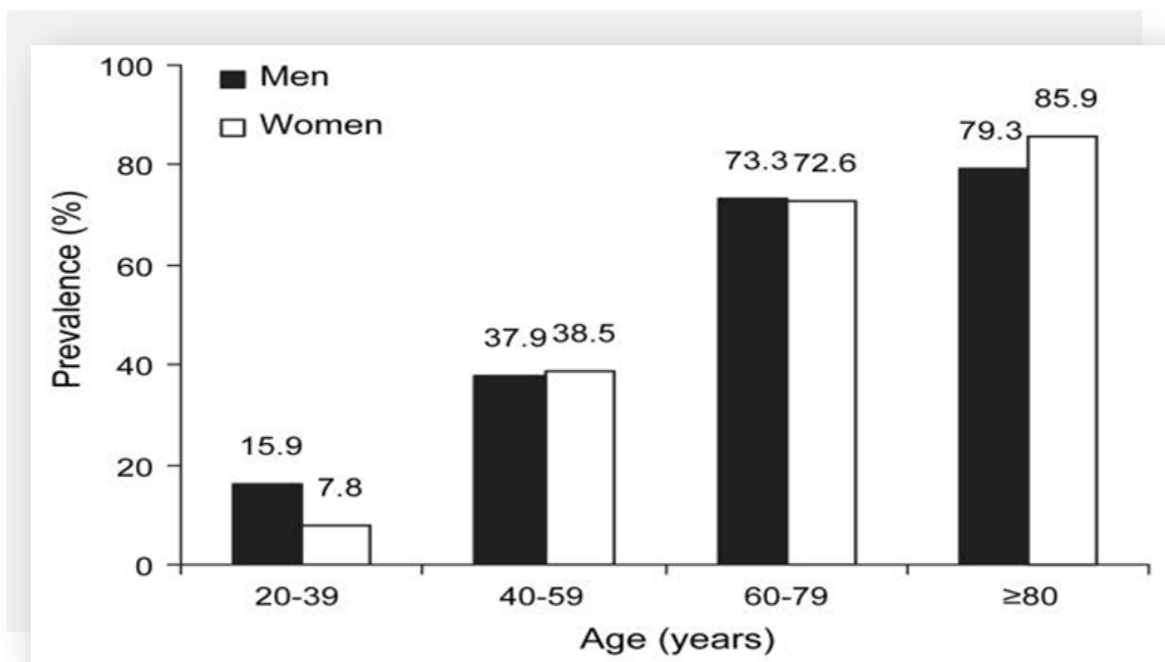
5.1 ასაკი და სქესი, როგორც თრომბოზების რისკფაქტორები

ასაკი ვენური და არტერიული თრომბოზების ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი რისკფაქტორია. თრომბოზული შემთხვევების რიცხვი ასაკის მატებასთან ერთად იზრდება, როგორც ქალებში, ასევე მამაკაცებში. შესაძლო მიზეზებს, რომლებიც ზრდის ვენური თრომბოზების განვითარების რისკს, მიეკუთვნება: უმოძრაობა, სიმსუქნე, ტრავმა, ქირურგიული ჩარევა და ჯანმთელობის სხვადასხვა პრობლემა, ხოლო ასაკის მატებასთან ერთად არტერიულ თრომბოზებს შესაძლოა განაპირობებდეს ათეროსკლეროზი და „კლასიკური“ რისკფაქტორები როგორებიცაა: ჰიპერტენზია, დისლიპიდემია და სისხლში გაზრდილი გლუკოზის დონე (G.D. Lowe, 2004).

გსძდ-ები 7-10 წლით გვიან ვითარდება ქალებში, ვიდრე მამაკაცებში. აღნიშნული დაავადებებით გამოწვეული გარდაცვალების შემთხვევები ქალებში ძირითად 65 წლის ზემოთ ფიქსირდება (A. Maas, 2010).

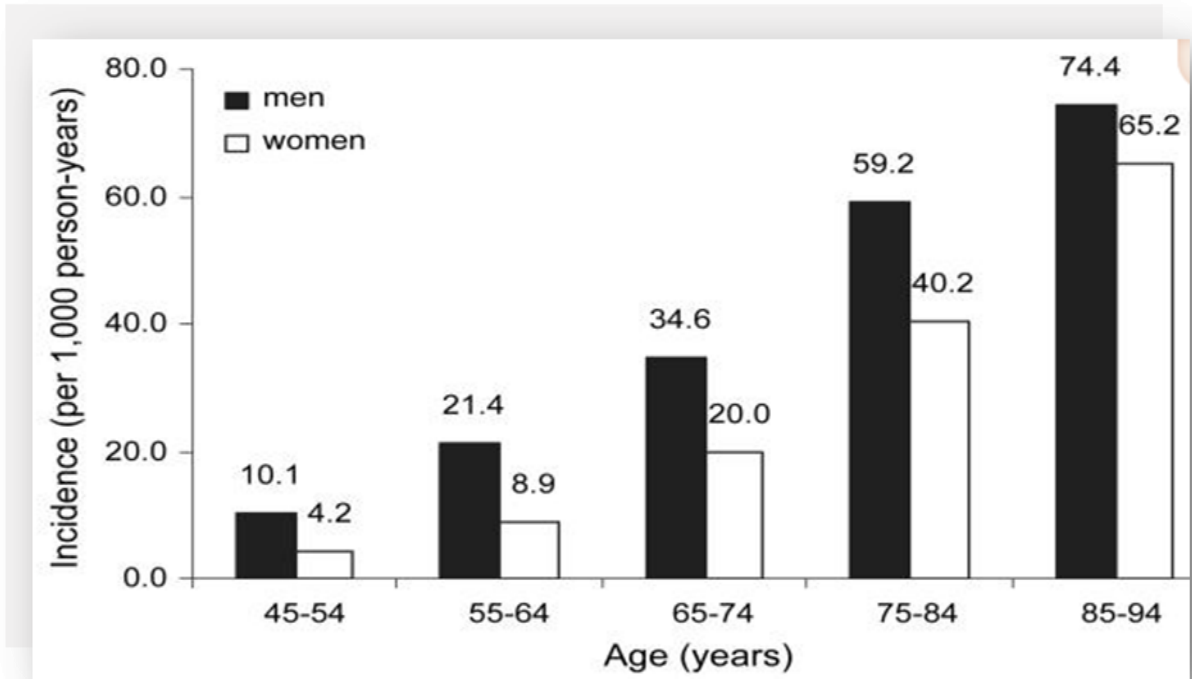
დაახლოებით 80 მილიონი ამერიკელი (იგულისხმება აშშ-ს მოსახლეობა) გსძდ-ის ერთი ფორმით მაინც არის დაავადებული და მათი ასაკი 60 წელი ან მეტია (≥ 60), რაც ადასტურებს გსძდ-ის სიხშირესა და ასაკს შორის კორელაციას.

ა. იაზდანიერის (Yazdanyar A.) კვლევის თანხმად, ქალებსა და მამაკაცებში გსძდ-ის (გსძდ მოიცავდა: ჰიპერტენზიას, გულის უკმარისობას, გულის კორონალურ დაავადებებსა და ინსულტს) 40% პრევალენტობა 40-59 წლის ასაკში დაფიქსირდება, 60-79 წლის ასაკზე დაავადების სიხშირე 70-75%, ხოლო 80 წელს ზემოთ მყოფ ადამიანებში დაავადებები 79-86% გამოვლინდა (დიაგრამა 1).



დიაგრამა 1. გსძდ-ის პრევალენტობა 20 წლის და უფროსი ასაკის პირებში
 [ClinGeriatrMed.2009Nov;25(4):563–vii. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2797320/>].

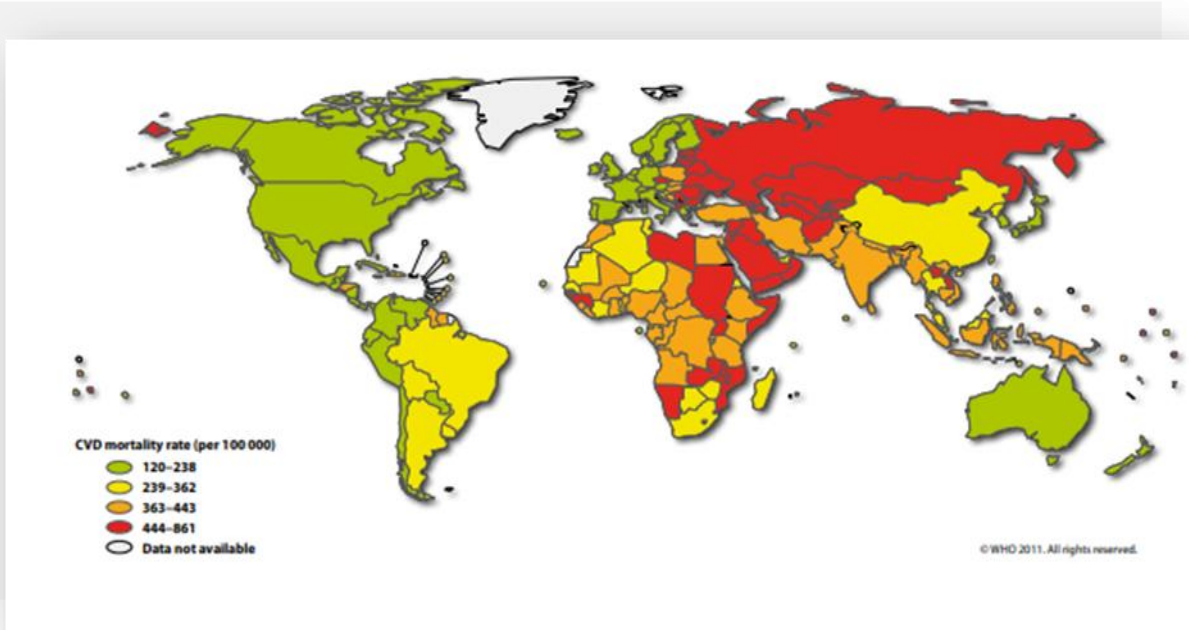
გსძდ-ის ინციდენტობა წლის განმავლობაში 4-დან 10-მდე მერყეობდა ყოველ 1000 ადამიანში სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფში (დიაგრამა 2) (A. Yazdanyar, 2009).



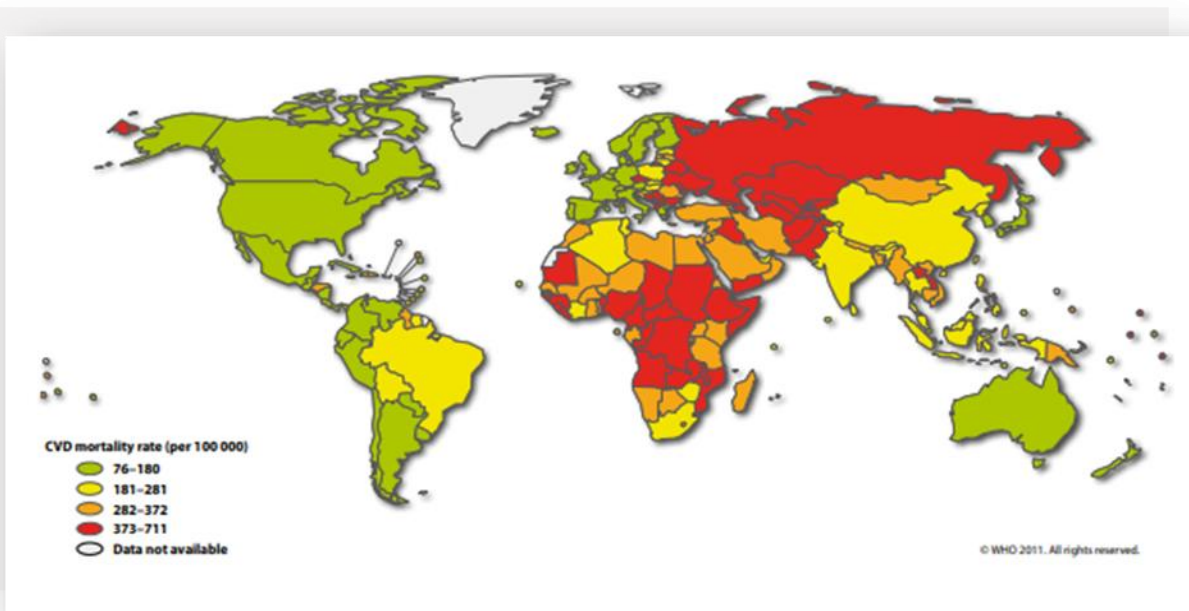
დიაგრამა 2. გსმდ-ის ინციდენტობა 45 წლის და უფროსი ასაკის პირებში
 [ClinGeriatrMed.2009Nov;25(4):563–vii. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2797320/>].

მსოფლიოს მასშტაბით გსმდ-ით გამოწვეული სიკვდილიანობის მაჩვენებელი სქესის მიხედვით განსხვავებულია, როგორც მამაკაცებში, ისე ქალებში. ყოველ 100 000 მოსახლეზე გარდაცვალების მაჩვენებელია მაღალია აზიისა და აფრიკის ქვეყნებში (სურ.10), (სურ.11) (<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/WHO-Global-Atlas-CVD-2011-eng.pdf>).

ექსპერიმენტული კვლევები ადასტურებს, რომ სქესს გსმდ-ის ფიზიოლოგიასა და პათოლოგიაში მნიშვნელოვანი როლი აკისრია და რომ გსმდ-ის სიხშირე მამაკაცებში უფრო მაღალია, ვიდრე იმავე ასაკის ქალებში, თუმცა M. Moshki-ის კვლევა ადასტურებს, რომ მწვავე მიოკარდიუმის ინფარქტის (AMI) სიხშირე მეტია ქალებში, ვიდრე მამაკაცებში (10.4% vs. 8.6%). AMI-ის შემდგომი პროგნოზიც ქალი პაციენტების შემთხვევაში ხშირად არასაიმედოა მამაკაცი პაციენტებისაგან განსხვავებით (I. Wakabayashi, 2017), (M. Moshki, 2015).



სურ.10. მსოფლიოში გსძდ-ით გამოწვეული სიკვდილიანობის განაწილება მამაკაცების მაგალითზე (ასაკ-სტანდარტიზებული, 100 000 მოსახლეზე) [https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/WHO-Global-Atlas-CVD-2011-eng.pdf].



სურ.11. მსოფლიოში გსძდ-ით გამოწვეული სიკვდილიანობის განაწილება ქალების მაგალითზე (ასაკ-სტანდარტიზებული, 100 000 მოსახლეზე) [https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/WHO-Global-Atlas-CVD-2011-eng.pdf].

გულის კორონალური დაავადებებით (CHD) გამოწვეული სიკვდილიანობის მაჩვენებელი მამაკაცებში ქალებისაგან განსხვავებით მაღალია ადრეულ ასაკში. იშემიური ინსულტი და მიოკარდიუმის ინფარქტი ქალებში ხანდაზმულ ასაკში მანიფესტირდება (H.S.Bots, 2017), (S. Omran, 2006), რაც მათ სიცოცხლის ხანგრძლივობას უკავშირდება. მეცნიერები ვარაუდობენ, რომ 2050 წლისათვის იშემიური ინსულტით გარდაცვალება 30%-ით მაღალი იქნება ქალებში, ვიდრე მამაკაცებში (G.Mercuro, 2010).

5.2 ჰიპერტენზია და არტერიული თრომბოზები

ეპიდემიოლოგიური, ექსპერიმენტული, პათოფიზიოლოგიური და კლინიკური კვლევებით დასტურდება (C. J. O' Donnell, 2002) , რომ ჰიპერტენზია მიოკარდიუმის ინფარქტისა და იშემიური ინსულტის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი რისკფაქტორია. ჰიპერტენზიის სიხშირე სხვადასხვა პოპულაციებში 3%-დან 70%-მდე ვარირებს (N.H. Zaki, 2011).

ჰიპერტენზია (140/90მმ.ვ.სვ), ათეროსკლეროზული ტიპის გულსისხლძარღვთა დაავადებების რისკს საშუალოდ ორ-სამჯერ ზრდის და CHD-ის განვითარებისათვის შესაძლო მიზეზს წარმოადგენს. საშუალო ხარისხის ჰიპერტენზიამ შეიძლება ტვინის ინფარქტი, ხოლო მძიმე ფორმის ჰიპერტენზიამ ინტრაცერებრალური ჰემორაგიის განვითარება გამოიწვიოს. ასევე, ჰიპერტენზიის ფონზე ხანდაზმულ ადამიანებში ხშირად სამიზნე ორგანოების დაზიანებაც ხდება (W. B. Kannel, 2009).

არტერიული თრომბოზის განვითარების რისკს, როგორც სისტოლური, ასევე დიასტოლური წნევის მატება წარმოადგენს. ანამნეზში იშემიური ინსულტის მქონე პაციენტების თითქმის 40%-ს ჰიპერტენზია აქვს, ხოლო მიოკარდიუმის ინფარქტის შემდეგ იზრდება ჰიპერტენზიით გამოწვეული სიკვდილიანობის მაჩვენებელი (F. G.Dunn, 1983).

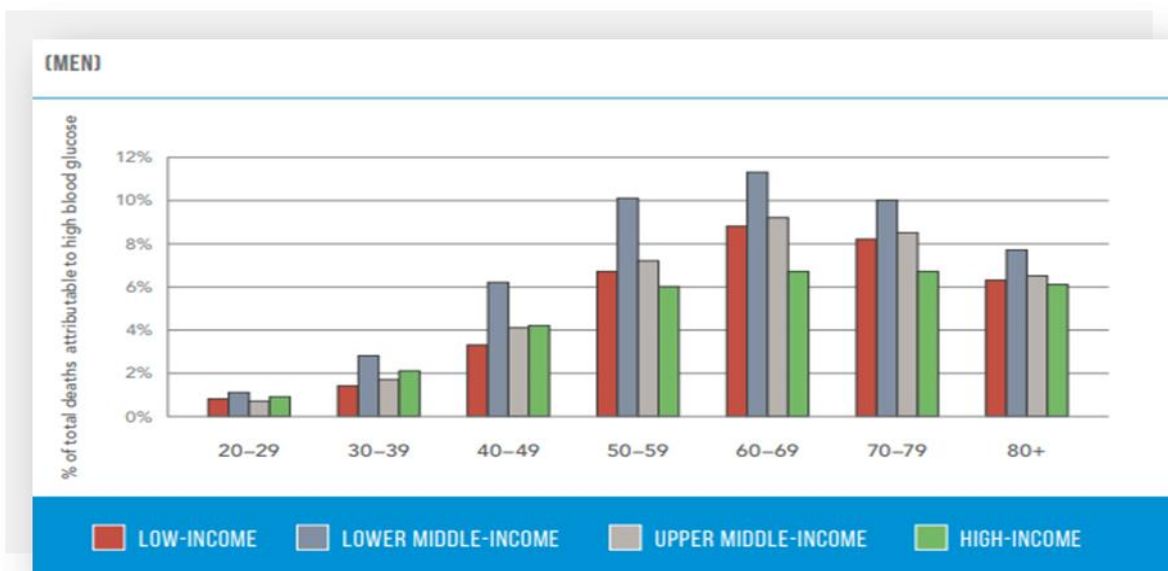
სამეცნიერო კვლევების თანხმად ჰიპერტენზია მაღალი სიხშირითაა დაფიქსირებული პაკისტანელ (86,8%) (Z. Basharat, 2012) და ჩინელ (55.5%) არტერიული თრომბოზების მქონე პაციენტებში (J. Wang, 2013) , ხოლო 2010- 2014 წლის მონაცემებით, საქართველოს მასშტაბით, ჰიპერტენზიის ასაკ-სტანდარტიზებული სიხშირე 18 წლის ზემოთ მყოფ ორივე სქესის ადამიანებში 27.5% - 27.6%-ია (<http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>).

კვლევებით დასტურდება, რომ სისხლის წნევის კონტროლითა და მკურნალობის სწორი ტაქტიკით შეიძლება შემცირდეს მიოკარდიუმის ინფარქტით გამოწვეული ავადობა და სიკვდილიანობა (R.C. Kaplan, 1999).

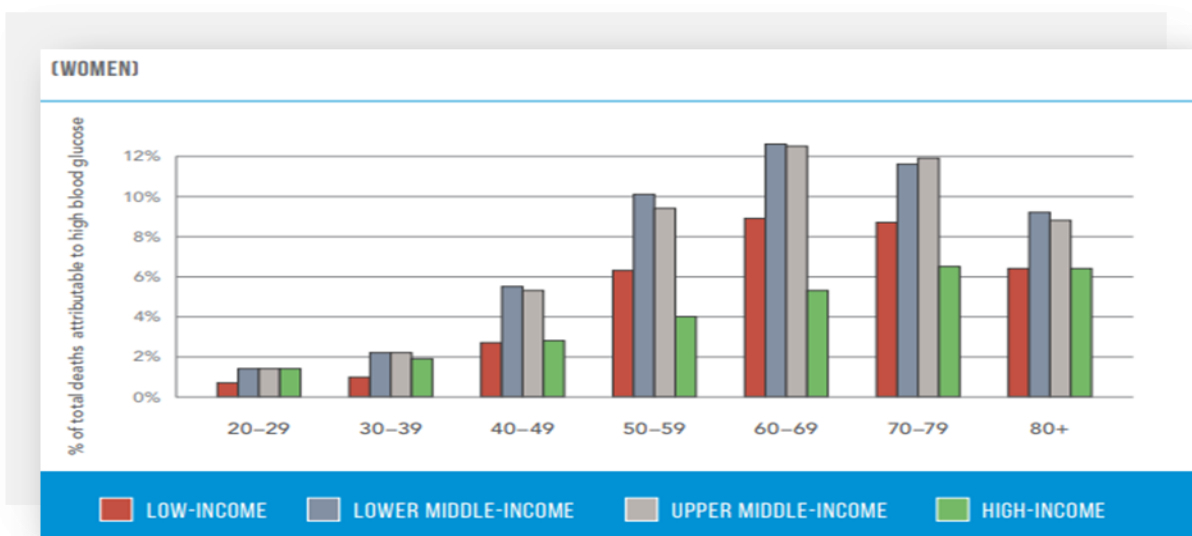
5.3 არტერიული თრომბოზები და დიაბეტი

დიაბეტი ავადობისა და ნაადრევი სიკვდილიანობის ერთ-ერთი მიზეზი (G. L. Booth, 2006) და არტერიული თრომბოზების მნიშვნელოვანი რისკფაქტორია. დიაბეტის მქონე პაციენტებს ენდოთელური დისფუნქცია და ათეროსკლეროზის გაზრდილი რისკი აქვთ (J.D Roberts, 2009), (M. M. Al-Nozha, 2016). დიაბეტის ორივე ფორმა (ტიპი 1 და ტიპი 2) ადამიანის ჯანმრთელობას საფრთხეს უქმნის. ტიპი 2 დიაბეტის გავრცელების სიხშირე 85 %-ზე მეტია. ორივე ტიპის დიაბეტი ორგანიზმში მულტისისტემურ გართულებებს იწვევს. დიაბეტი ავადობის და სამედიცინო დანახარჯების თვალსაზრისით საზოგადოებრივი ჯანდაცვის სფეროსთვის მნიშვნელოვან გამოწვევას წარმოადგენს (N.G. Forouh, 2014)

2012 წლის მონაცემებით, გლუკოზის მაღალი დონით გამოწვეული სიკვდილიანობა საშუალო შემოსავლების ქვეყანებში 50 წლის ზემოთ მყოფ მამაკაცებსა და ქალებში, ხოლო საშუალოზე მაღალი შემოსავლების ქვეყნებში 60-69 წლის მამაკაცებსა და ქალებშია დაფიქსირებული (დიაგრამა 3), (დიაგრამა 4), (WHO 2016).



დიაგრამა. 3 მამაკაცებში გლუკოზის მაღალი დონით გამოწვეული სიკვდილიანობის მაჩვენებელი (ქვეყნების გათვალისწინებით) [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf?sequence=1].



დიაგრამა 4. ქალებში გლუკოზის მაღალი დონით გამოწვეული სიკვდილიანობის მაჩვენებელი(ქვეყნების გათვალისწინებით) [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf?sequence=1].

ეპიდემიოლოგიური კვლევები ცხადყოფს, რომ გულის კორონარული დაავადებებით (CHD) გარადაცვალების რისკი შაქრიანი დიაბეტის მქონე მამაკაცებსა და ქალებში 2-3 ჯერ იზრდება. დიაბეტის და მიოკარდიუმის ინფარქტის

თანაარსებობის დროს გსმდ-ით გამოწვეული სიკვდილიანობის მაჩვენებელი განსაკურებულად მაღალია (E. Cho, 2002), რაც კვლევებით დადასტურებული ფაქტია. ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტის მოქმე პაციენტების თითქმის 70%-ის გარდაცვალების მიზეზი გსმდ-ბი გახდა (M. Laakso, 2010).

გსმდ-თან ასოცირებულია ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტი, რადგან იგი სისხლში შედედების ფაქტორების კონცენტრაციის მატებას და ანტიკოაგულაციური მექანიზმის შესუსტებას იწვევს. აღნიშნული ტიპის დიაბეტის დროს სისხლში იზრდება: ფონ ვილბრანდის, ფიბრინოგენის, VII, IX , VIII, XII და XIII ფაქტორების კონცენტრაცია (D.J. Schneider , 2005), (B.B. Dokken, 2008).

გსმდ-ის სიხშირე დიაბეტის მქონე ადამიანებში შეიძლება შემცირდეს ნაკლები რაოდენობის შაქრის, მარილისა და ცხიმის მოხმარებით, ასევე ფიზიკური აქტივობის გაზრდით, მოწვევის შემცირებითა და ალკოჰოლის მოხმარებაზე უარის თქმით (International Diabetes Federation, 2016).

5.4 არტერიული თრომბოზები და ოჯახური ისტორია

თრომბოზების ოჯახური ისტორიის შესწავლის დროს მკვლევრებმა სწორი დასკვნების გამოსატანად უნდა გაითვალისწინონ როგორც გენეტიკური, ასევე გარემო ფაქტორების გავლენა ორგანიზმზე, რადგან MI-ს და IS-ს ორივე ფაქტორის ერთობლივი მოქმედება განაპირობებს (R.E. Kennedy, 2012).

კვლევების თანხმად, არსებობს კორელაცია სხვადასხვა პოლიმორფიზმებსა და გარემოს ფაქტორებს შორის, მაგ.,ათეროთრომბოზის რისკი FVL G1691A -სა და PT G20210A გენების მიერ იზრდება სიგარეტის მწვეველ ქალებში, ხოლო MTHFR 677TT გენოტიპის მოქმედებას სინერგული ეფექტი აქვს მწვეველ და ჰიპერტენიზიის მქონე ადამიანებს შორის. ორგანიზმში სხვადასხვა პოლიმორფიზმის არსებობისას, რამდენიმე მუტაციის ერთდროული მოქმედების შედეგად წარმოიქმნება

პროდუქტები, რომლებიც ჰემოსტაზის რეგულირებაზე ახდენენ გავლენას (B.Voetsch, 2004).

მეცნიერული კვლევებით დადასტურებულია, რომ არტერიული თრომბოზების მქონე პაციენტებს თრომბოზების ოჯახური ისტორია აქვთ. მაგ., IS-ის მქონე პაციენტების 19% -ს დედის, ხოლო 11%-ს და-ძმების ხაზით განპირობებული წინასწარგანწყობა ჰქონდათ (A.Kulshreshtha, 2015). ასევე, კვლევა ადასტურებს MI-სა და მემკვიდრულ თრომბოფილიას შორის ასოციაციას, მაგ., გსმდ-ის მქონე პაციენტებში 54%-ით ინფარქტის გაზრდილი რისკი დაფიქსირდა (C. Lind, 2014).

დაავადებების პრევენციის თვალსაზრისით, მემკვიდრული თრომბოფილის მქონე ადამიანებმა უნდა შეცვალონ ცხოვრების წესი, რათა თავიდან აიცილიონ თრომბოზებით გამოწვეული უარყოფითი შედეგები (N.E. Berentzen, 2016).

5.5 არტერიული თრომბოზები, მოწვევა და ალკოჰოლი

ავადობისა და ნაადრევი სიკვდილიანობის თვალსაზრისით მოწვევა მნიშვნელოვანი პრობლემაა მსოფლიოში. მოწვევით გამოწვეული დაავადებათა სპექტრი ფართოა, მათ შორის მნიშვნელოვანია IS, გულის ქრონიკული და პერიფერიული სისხლძარღვოვანი დაავადებები (K. Fagerstrom, 2002).

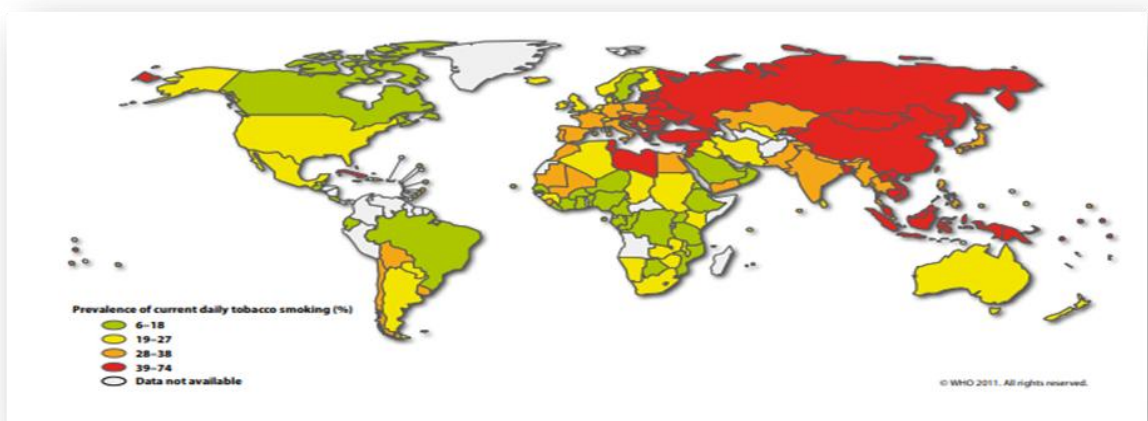
ეპიდემიოლოგიური კვლევები ამტკიცებს, რომ, როგორც მამაკაცებში, ასევე ქალებში სიგარეტის მოწვევა ზრდის MI-სა და ფატალური რისკის შემცველი კორონარული არტერიული დაავადებების განვითარების რისკს. გარდა ამისა პასიური მოწვევა საფრთხეს უქმნის არა მწვეველ ადამიანებსაც და 30 %-ით ზრდის გსმდ-ის განვითარების ალბათობას (J.A. Ambrose, 2004],

ევროპის გსმდ-ის სტატისტიკური მონაცემების თანახმად მამაკაცებს შორის მოწვევის სიხშირე მაღალი იყო დასავლეთ ევროპისა და ყოფილი საბჭოთა კავშირის ქვეყნებში. ყოფილი საბჭოთა კავშირის ოთხი ქვეყნიდან მამაკაცი მწვეველების რაოდენობა 50%-ზე მეტი (საქართველო (51%), მოლდოვა (51%), ლატვია (52%) და რუსეთი (55%), ხოლო დასავლეთ და ჩრდილოეთ ევროპაში 30 %-ზე ნაკლები იყო.

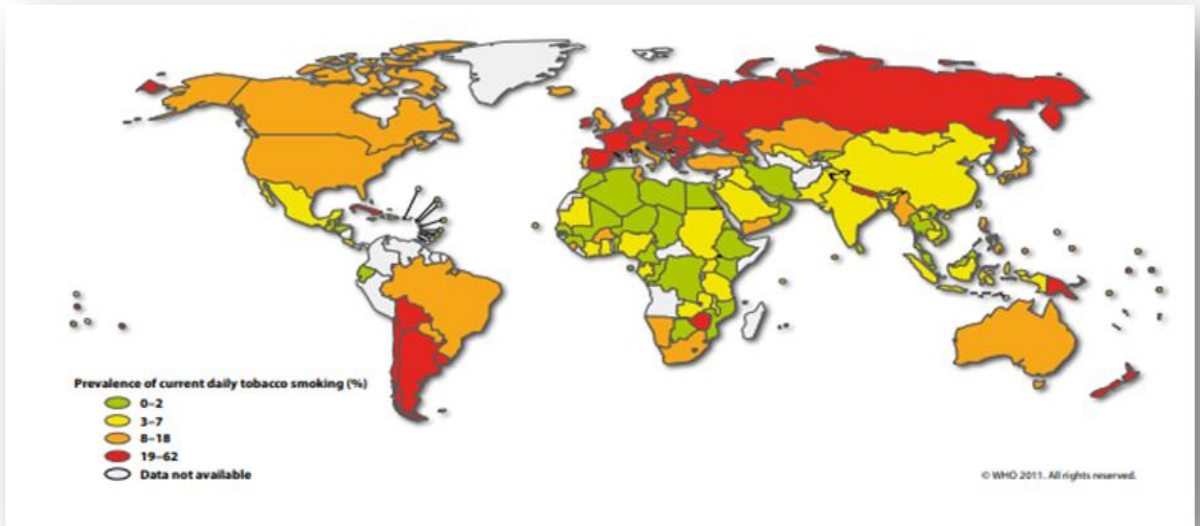
საპირისპირო მონაცემებია დაფიქსირებული ყოფილი საბჭოთა კავშირის ქვეყნებსა (აზერბაიჯანი <0.1%, თურქმენეთი 0,5%, უზბეკეთი 0.9%, სომხეთი 1.3%, ყირგიზეთი -1.7%) და ჩრდილოეთ, დასავლეთ და სამხრეთ ევროპის ქვეყნებში (გაერთიანებული სამეფო-17%, საფრანგეთი 25%, საბერძნეთი 26%) ქალი მწვევლების მონაცემების მიხედვით. 2010 წლის მონაცემებით საქართველოში მამაკაცთა 51.1% და ქალთა 4% მწვევლია (European Cardiovascular Disease Statistics 2017. <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>).

მამაკაცებსა და ქალებში თამბაქოს ყოველდღიური მოხმარება ქვეყნების მიხედვით განსხვავდება, თამბაქოს ყოველდღიური მოხმარება ყველაზე მაღალი აზიის ქვეყნებსა და ინდონეზიის კუნძულების მოსახლეობაშია (სურ.12), ხოლო ქალი მწვევლების რაოდენობა ყველაზე მაღალია, როგორც აზიის, ასევე ევროპისა და სამხრეთ ამერიკის ქვეყნებში (სურ.13). ვარაუდობენ, რომ 2030 წლისათვის თამბაქოს მოხმარებით გამოწვეული სიკვდილიანობა გაიზრდება და 8 მილიონს მიაღწევს წლის განმავლობაში (<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/WHO-Global-Atlas-CVD-2011-eng.pdf>).

თამბაქოს მოხმარების მსგავსად, გსმდ-ის განვითარების რისკი იზრდება დიდი რაოდენობით ალკოჰოლის მიღების შედეგად, მაშინ როცა ალკოჰოლის ზომიერი მიღება განსაკუთრებულ საფრთხეს არ ქმნის გსმდ-ის თვალსზრისით (E. Mostofsky, 2015).

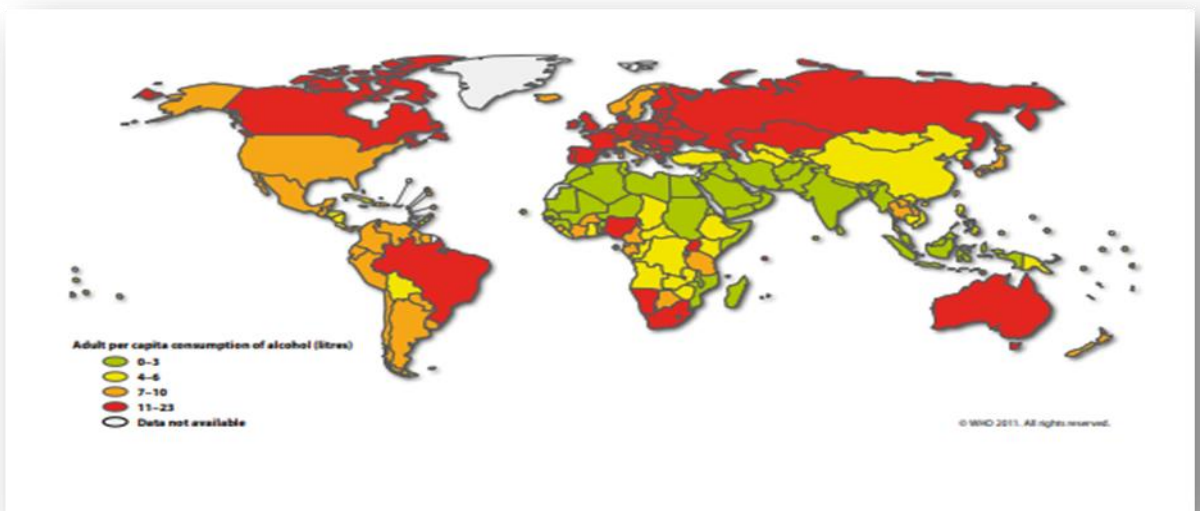


სურ.12. ყოველდღიური თამბაქოს მოხმარების სიხშირე მამაკაცებში მსოფლიოს მასშტაბით [<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/WHO-Global-Atlas-CVD-2011-eng.pdf>].



სურ.13. ყოველდღიური თამბაქოს მოხმარების სიხშირე ქალებში მსოფლიოს მასშტაბით [https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/WHO-Global-Atlas-CVD-2011-eng.pdf].

ალკოჰოლის ყოველდღიური მოხმარების მაღალი მაჩვენებლით, როგორც მამაკაცების, ასევე ქალების მიხედვით გამოირჩევა ევროპისა და აზიის, ავსტრალიის ჩრდილოეთ და სამხრეთ ამერიკის ქვეყნები (სურ.14) (https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/WHO-Global-Atlas-CVD-2011-eng.pdf).



სურ.14. ზრდასრულ ერთ სულ მოსახლეზე ალკოჰოლის ყოველდღიური მოხმარება ქალებსა და მამაკაცებში მსოფლიოს მასშტაბით [https://www.paho.org/hq/dmdocuments /2013/WHO-Global-Atlas-CVD-2011-eng.pdf].

ევროპის გსძდ-ის სტატისტიკური მონაცემების მიხედვით, საქართველოში 2010 წელს, ალკოჰოლური სასმელების მოხმარება საშუალოდ ერთ ადამიანზე წლის განმავლობაში 6.1 ლიტრი, 2014 წელს ევროპის მასშტაბით 8.6 ლიტრი, ხოლო ევროკავშირის ქვეყნებში ალკოჰოლის მოხმარება 10.2 ლიტრია დაფიქსირებული წლის განმავლობაში (European Cardiovascular Disease Statistics 2017.<http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>).

იაპონელ მამაკაცებსა და ქალებზე ჩატარებული კვლევის თანხმად დიდი რაოდენობით ალკოჰოლური სასმელის მოხმარება მამაკაცებში იწვევდა IS-სა და სხვა გსძდ-ით გამოწვეულ სიკვდილიანობას, ხოლო ქალებში სიკვდილიანობის მიზეზი გულის ქრონიკული დაავადებები იყო (S. Ikehara, 2008).

ქ.ჯ.მუკამალისა (K.J.Mukamal) და თანაავტორების მიერ მამაკაცებზე ჩატარებული კვლევის მიხედვით ალკოჰოლის მცირე რაოდენობით ან ზომიერად მიღება არ ზრდიდა IS-ის განვითარების რისკს, თუმცა ვარაუდი გამოითქვა დღის განმავლობაში ორზე მეტი ტიპის სასმელის მიღებასა და IS-ის განვითარებას შორის ასოციაციის არსებობაზე (K.J. Mukamal, 2005).

სამეცნიერო კვლევების თანხმად, დღეში 60 გ-ზე მეტი სპირტიანი სასმელის მიღება 64%-ით ზრდიდა, ხოლო 12 გრ ალკოჰოლის მიღება პირიქით, ამცირებდა IS-ის განვითარების რისკს. მიუხედავად ალკოჰოლის ანტიკოაგულანტური ეფექტისა, რომელიც სასარგებლოა IS-ის პრევენციისთვის, ასევე იგი შეიძლება ჰემორაგიული IS-ის მიზეზი გახდეს. დიდი რაოდენობით ალკოჰოლის მიღება გავლენას ახდენს, როგორც სისტოლურ, ასევე დიასტოლურ წნევაზე, მაგ., 25-100 გრ ალკოჰოლური სასმელის მიღება დღის განმავლობაში 1.43-4.15-ჯერ ზრდის ჰიპერტენზიას განვითარების ალბათობას, რომელიც ასოცირებულია გსძდ-თან (J. R. Emberson, 2006).

თავი II. კვლევის მასალა და მეთოდები

ქვეთავი I. კვლევის მასალა

კვლევის ფარგლებში აჭარის ავტონომიური რესპუბლიკის ბათუმის რეფერალური საავადმყოფოს კარდიოლოგიურ და თერაპიულ განყოფილებებში არტერიული თრომბოზების (84 - MI-ის მქონე, 17 - IS-ის მქონე) დიაგნოზით ჰოსპიტალიზებული პაციენტებსა და საკონტროლო პირებში დავგეგმეთ შეგვესწავლა არტერიული თრომბოზების მარკერებად მიჩნეული FVL G1691A, PT G20210A და MTHFR C677T გენების პოლიმორფიზმი.

კვლევის მასალად გამოვიყენეთ ვატმანის ქალაქში დატანილი სისხლის მშრალი ნიმუში, საიდანაც გამოვყავით პაციენტებისა და საკონტროლო პირების დნმ (დეზოქსირიბონუკლეინის მჟავა) შემდგომი გენეტიკური კვლევისთვის.

ზემოთ დასახელებულ გენებზე გენეტიკური კვლევა PCR-მეთოდით ვაწარმოეთ პორტოს უნივერსიტეტის ფარმაციის ფაკულტეტის ქიმია-ბიოლოგიის ლაბორატორიაში.

ქვეთავი II. კვლევის მეთოდები

2.1. დნმ-ის ექსტრაქცია

ბიოლოგიური მასალიდან ნუკლეინის მჟავების გამოსაყოფად აუცილებელია მოხდეს უჯრედის ლიზისი, უჯრედული ნუკლეაზების ინაქტივირება და საჭირო ნუკლეინის მჟავას დანარჩენი უჯრედული მასისგან იზოლირება.

უჯრედული ექსტრაქტებიდან ნუკლეინის მჟავების გასუფთავება, ჩვეულებრივ, ორ ან მეტ მეთოდს აერთიანებს. ესენია: გამოყოფა/დალექვა, ქრომატოგრაფია, ცენტრიფუგირება, აფინური დაყოფა (დ. ძნელაძე, 2011).

ჩვენი კვლევის ფარგლებში დნმ-ის ექსტრაქცია მოხდა ვატმანის ქალაქში დატანილი სისხლის მშრალი ნიმუშებიდან KAPA Express Extract კომპლექტის საშუალებით. კვლევაში მონაწილე თითოეული პირის დნმ-ის გამოსაყოფად საჭირო იყო სარეაქციო რეაგენტების შერევა საერთო მოცულობით 100 მკლ შემდეგ თანაფარდობით: 88 მკლ - PCR-grade water, 10 მკლ - 10x KAPA Express Extract Buffer, 2 მკლ - KAPA Express Extract Enzyme და საკვლევი ნიმუში - ვატმანის ქალაქში დატანილი სისხლის მშრალი წვეთი 2მმ² ის მოცულობით.

დნმ-ის გამოსაყოფად სინჯარებში მოვათავსეთ ვატმანის ქალაქში დატანილი სისხლის მშრალი ნიმუშის 2მმ², რომელსაც დავამატეთ ზემოთ ხსენებული რეაგენტები. დნმ-ის გამოყოფის პირველ ეტაპზე 75°C -ზე 10 წუთის განმავლობაში მიმდინარეობდა ლიზისი, ხოლო მომდევნო 5 წუთის განმავლობაში 95°C-ზე მოხდა ენზიმის ინაქტივაცია. მიღებული მასის ცენტრიფუგირების შემდეგ გამოყოფილი დნმ-ის მასალა პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის ჩატარებამდე ინახებოდა -20 °C -ზე.

2.2 PCR (პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია)

1983 წელს კერი მულისის მიერ მოწოდებულია პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის პრინციპები. მისი თეორიის მიხედვით, შესაძლებელი იყო დნმ-ს საკვლევი უბნის ამპლიფიკაცია მისი მრავალჯერადი გაორმაგებით ფერმენტ დნმ-პოლიმერაზას მეშვეობით. პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის (PCR) მეთოდი დაფუძნებულია დნმ-ს კონკრეტული უბნის ამპლიფიკაციაზე, რომელსაც ფერმენტ დნმ-პოლიმერაზა უზრუნველყოფს. კერი მულისის ამ აღმოჩენისათვის 1993 წელს ნობელის პრემია მიენიჭა (დ. ძნელაძე, 2011).

PCR-ის სარეაქციო კომპონენტები. PCR-ის ჩატარებისთვის სარეაქციო არეში საჭიროა შემდეგი კომპონენტები: პრაიმერები ხელოვნურად სინთეზირებული ოლიგონუკლეოტიდები, ფერმენტი Taq-პოლიმერაზა, რომელიც დნმ-პოლიმერაზას

ანალოგიურია. დეზოქსინუკლეოტიდების ნარევი, რომელიც შეიცავს დეზოქსიადენოზინტრი-ფოსფატს (dATP), დეზოქსიგუანოზინტრიფოსფატს (dGTP), დეზოქსიციტოზინტრი-ფოსფატს, (dCTP) და დეზოქსითიმიდინტრიფოსფატს (dTTP), Mg²⁺-ს იონები, რომელიც საჭიროა taq – პოლიმერაზას მუშაობისთვის, ბუფერი, რომელიც ქმნის PCR რეაქციის მიმდინარეობისათვის ხელსაყრელ პირობებს, დნმ-მატრიცა, რომელიც შეიცავს დნმ-ს იმ უბანს, რომლის ამპლიფიკაციაც უნდა მოხდეს.

PCR-სთვის საჭირო ტემპერატურული რეჟიმები იყოფა საფეხურებად:

1. დენატურაციის ეტაპზე ახდენენ სარეაქციო არეში არსებული დნმ-ის ორმაგი ჯაჭვის დაცალკევებას. ამ პროცესისათვის საჭიროა მაღალი ტემპერატურა 94-96°C;

2. გამოწვის (ანელინგი) სტადიაზე მიღებული დნმ-ის ერთმაგ ჯაჭვებს პრაიმერები უკავშირდება. ერთი პრაიმერი უერთდება ერთჯაჭვიანი დნმ-ის შესაბამის უბანს, ხოლო მეორე პრაიმერი - მეორე ერთჯაჭვიანი დნმ-ის შესაბამის უბანს. ამგვარად პრაიმერები შემოსაზღვრავენ დნმ-ის ამპლიფიცირებად მონაკვეთს. უკავშირდებიან კომპლემენტარულად, ჩარგაფის წესის მიხედვით;

3. ელონგაციის საფეხურზე მიერთებული პრაიმერებიდან დაწყებული დნმ-ს ჯაჭვის კომპლემენტარული დაგრძელება ხდება, რომელიც მიმდინარეობს 5' ბოლოდან 3' ბოლოს მიმართულებით. სინთეზი ფერმენტ Taq-პოლიმერაზას მეშვეობით ხორციელდება 70-72°C ტემპერატურაზე.

ამპლიფიკაციის პირველი ციკლის შემდეგ წარმოქმნილი დნმ-ს ახალი ჯაჭვები ემსახურებიან ამპლიფიკაციის მეორე ციკლს, როგორც დნმ - მატრიცები. ამ დროს წარმოიქმნება დნმ-ს სპეციფიკური ფრაგმენტი – ამპლიკონი. ყოველი შემდგომი ციკლისათვის აღნიშნული ამპლიკონები წარმოადგენენ მატრიცას დნმ-ს ახალი ჯაჭვების სინთეზისათვის (დ. ძნელაძე, 2011).

PCR-თვის ვამზადებთ სარეაქციო არეს 20 მკლ მოცულობით. სარეაქციო არე შეიცავდა:

1. PT G20210A გენის მუტაციის აღმოჩენისთვის - PCR-grade water-ს, სპეციალურ ნარევის (KAPA2G Robust, Hotstart ReadyMix²) 10მკლ-ს (ნარევის შემადგენლობაში შედის 2 მმოლ MgCl₂, 5% DMSO-დიმეთილსულფოქსიდი), 0,5 მკმლ - F (forward)

პრაიმერს, 0,5 მკმლ R (Reverse) - პრაიმერს და საკვლევ დნმ-ს პროტოკოლის შესაბამისად;

2. FVL G1691A -სა და MTHFR C677T გენების აღმოჩენისთვის - PCR-grade water-ს, სპეციალურ ნარევეს (KAPA SYBR, Fast qPCR master mix (2X) universal) 10მკლ, 0,4 მკლ - F პრაიმერს, 0,4 მკლ - R პრაიმერს და საკვლევ დნმ-ს პროტოკოლის შესაბამისად.

სამივე გენის (FVL G1691A, PT G20210A და MTHFR C677T) განსაზღვრისათვის გამოვიყენეთ პრაიმერები, რომლებიც ნაჩვენებია ცხრილში (ცხრილი 1).

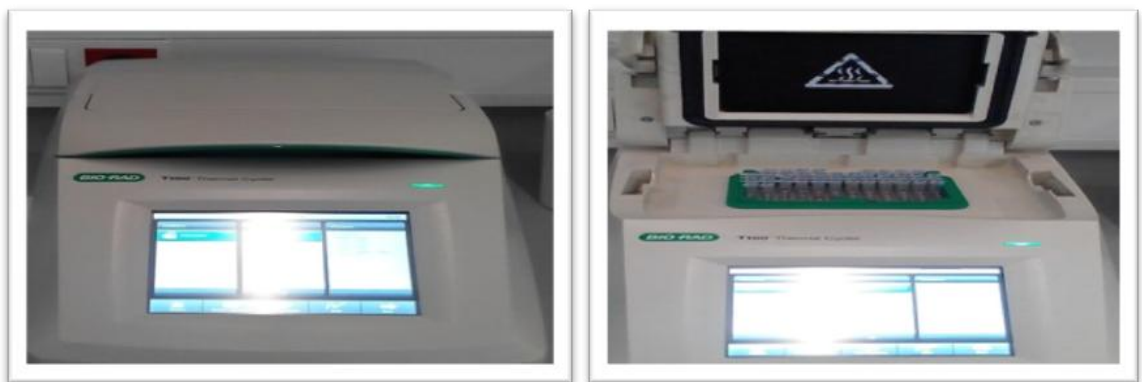
ცხრილი 1. PCR-ანალიზისთვის გამოყენებული პრაიმერები

გენები	პრაიმერები
FVL G1691A	F: 5'-TGTTATCACACTGGTGCTTAA-3'
	R-N: 5'-CAGATCCCTGGACAGACG -3'
	R-M: 5'-CAGATCCCTGGACAGACA-3'
PT G20210A	F: 5'-TCTAGAAACAGTTGCCTGGC-3'
	R-N: 5'-CACTGGGAGCATTGAGGATC-3'
	R-M: 5'-CACTGGGAGCATTGAGGATT-3'
MTHFR C677T	F: 5'-AAGATCCCAGGGGACGATGGGG-3'
	R-N: 5'AAGGAGAAGGTGTCTGCGGGCGC-3'
	R-M: 5'-AAGGAGAAGGTGTCTGCGGG-CGT- 3'

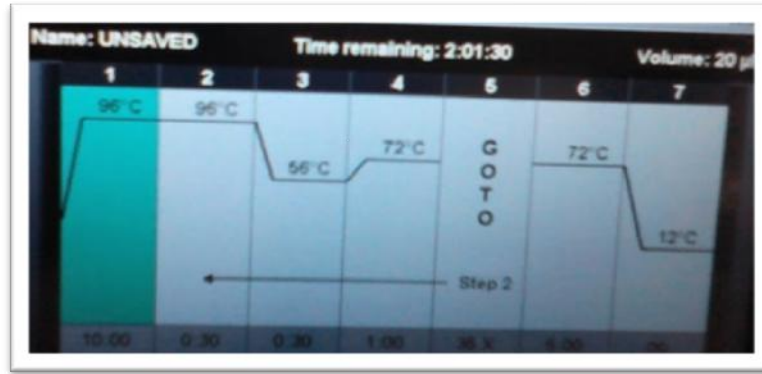
F: ფორვარდი პრაიმერი; R-N: ნორმალური რევერსი პრაიმერი; R-M: მუტაციური რევერსი პრაიმერი;

მაგ., FVL G1691A მუტაციის აღმომჩენი R-M :5'-CAGATCCCTGGACAGACA-3' პრაიმერიდან ჩანს, რომ 3'- ბოლოსთან ნუკლეოტიდი გუანინი (G) შეცვლილია ადენინით (A) (მუტაციის გამომწვევი ნუკლეოტიდი). PT G20210A მუტაციის დროს გუანინი (G) ადენინით (A) იცვლება, ამიტომ R-M:5'-CACTGGGAGCATTGAGGATT - 3' პრაიმერის 3' ბოლოში ნუკლეოტიდი ციტოზინი (C) თიმინითაა (T) ჩანაცვლებული, რაც მიგვანიშნებს, რომ PCR-ის მიმდინარეობის პროცესში მუტირებული ალელის მქონე დნმ-ის ნიმუშში არსებული ადენინი (A) (მუტირებული) კომპლემენტარულია R-M პრაიმერში 3' ბოლოსთან არსებული თიმინის (T), ხოლო ნორმალურ R - N პრაიმერში არსებული ციტოზინი (C) დაუწყვილდება პაციენტის ან საკონტროლო პირის დნმ-ის ჯაჭვში გუანინს (G). MTHFR C677T გენის მუტაციის აღმოჩენისთვის საჭირო R -M -5'-AAGGAGAAGGTGTCTGCGGGCGT-3' პრაიმერში R-N- ნორმალური ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობის მქონე პრაიმერისაგან განსხვავებით 3' ბოლოში ციტოზინი (C) იცვლება თიმინით (T) (მუტირებული), რომელიც საკვლევი დნმ-ის ნიმუშში არსებული ნუკლეოტიდ ციტოზინის (C) კომპლემენტურია.

ნარევის მომზადებამდე ლაბორატორიული ხელსაწყოების და სინჯარების სტერილიზაციისთვის ვიყენებდით ე.წ. ლამინარ-ბოქსს. ნარევი გადაგვექონდა სინჯარებში, რომელსაც ვათავსებდით თერმოციკლერში ე.წ. ამპლიფიკატორში (სურ.15) განსაზღვრულ ტემპერატურულ რეჟიმზე (სურ.16)



სურ.15. BIO- RAD -თერმოციკლერი



სურ. 16. PT G20210A გენის ამპლიფიკაციისთვის საჭირო ტემპერატურული პირობები

1. FVL G1691A გენისთვის ტემპერატურული პირობები: ენზიმის აქტივაცია 95°C (3 წუთი), დენატურაცია 95°C (1-3 წამი), ანელინგი 58°C(30 წამი), ციკლი-39, 12°C- ∞;
2. PT G20210A გენისთვის ტემპერატურული პირობები: საწყისი დენატურაცია 96°C 10 წუთის განმავლობაში, დენატურაცია 96°C 30 წამი, ანელინგი - 56 °C 30 წამი, ელონგაცია - 72°C - 1 წუთი, საბოლოო დენატურაცია - 72°C - 5 წუთი , ციკლი - 35, 12°C ∞;
3. MTHFR C677T გენისთვის ტემპერატურული პირობები: 1. ენზიმის აქტივაცია 95°C (3 წუთი) 2. დენატურაცია 95°C (3 წამი) 3. ანელინგი 67°C (30 წამი), ციკლი-39, 12°C ∞. ამპლიფიკაციის შემდეგ ვიღებდით PCR- პროდუქტს.

2.3 ელექტროფორეზი აგაროზას გელში

დნმ-ის სპეციფიკური ფრაგმენტი ელექტროფორეზით აგაროზას გელში გამოვლინდება ეთიდიუმბრომიდის მეშვეობით, რომელიც უკავშირდება დნმ-ს ფრაგმენტებს და ულტრაიისფერი სპექტრის 290-330 ნმ-ში იძლევა ზოლოვან ნათებას. გელის კონცენტრაციაა 1% - 3%-ის ფარგლებში უნდა იყოს. აგაროზას გელის მისაღებად შესაძლებელია გამოვიყენოთ სხვადასვა სახის ბუფერი (ტბე, ტაე და ა.შ.). გელი ღღვება მიკროტალღურ ღუმელში ან წყლის აბაზანაზე; აგაროზას სრული გაღობის შემდეგ ცივდება დაახლოებით 60 გრადუსამდე, დაემატება

ეთიდიუმბრომიდის ხსნარი 3-5 მკლ-ის ოდენობით. აღნიშნული ხსნარის შემადგენლობა ასეთია: 0.25% ბრომფენოლის ლურჯი, 0,25% ქსილენციანოლი და 40% საქაროზა. ამ ხსნარის შეტანა რეკომენდებულია: 1 მოცულობა ხსნარი 3-4 მოცულობა საკვლევი ნიმუშზე. საკვლევი ნიმუშებთან ერთად აუცილებელია ერთ-ერთ ღრმულში შევიტანოთ დნმ-ის სხვადასხვა ზომის ფრაგმენტების ნარევი – ე.წ. ლადერი (DNA Ladder), რომელიც განსზღვრავს ამპლიფიკატების სიდიდეს. ლადერის შემადგენლობაში შედის 10 დნმ-ს ფრაგმენტი, რომელიც შედგება 20-100-დან 1000-1500-მდე ფუძე-წყვილისგან.

გელიანი ჭურჭელი უერთდება მუდმივი დენის წყაროს (10-15 ვოლტი/სმ). ელექტროფორეზი მიმდინარეობს 20-40 წთ-ის განმავლობაში. მას შემდეგ, რაც დასრულდება ელექტროფორეზი, გელი უნდა მოთავსდეს ტრანსილუმინატორის მინაზე ულტრაიისფერ სხივების (312 – 345 ნმ) ზემოქმედების ქვეშ. სხივების გელში გავლისას დნმ-ეთიდიუმბრომიდის კომპლექსი იწყებს ნათებას. გელის ფოტოსურათის კომპიუტერში გადატანის შემდეგ მიღებული შედეგები მუშავდება (დ. ძნელაძე, 2011).

ელექტროფორეზის მიმდინარეობა: ზემოთ განხილული მეთოდის თანხმად, ამპლიფიცირების შემდეგ დნმ-ის მონაცემების აღრიცხვისათვის გამოვიყენეთ აგაროზას გელი, ეთიდიუმბრომიდი, ტბე (TBE) ბუფერი და ელექტროფორეზის აპარატი. აგაროზას გელის კონტენტრაციამ შეადგინა 2%. გელს ვამზადებდით ტბე-ბუფერზე და ვალღობდით მიკროტალღულ ლუმელში. აგაროზას სრული გალღობის შემდეგ ვამატებდით 3 მკლ ეთიდიუმბრომიდს და სპეციალურ ყალიბში ვაცივებდით, ხოლო გაცივებულ გელს ვათავსებდით ტბე-ბუფერში. გელის ღრმულეებში შეგვქონდა PCR-პროდუქტი, რომელსაც დამატებული ჰქონდა 4 მკლ-მოცულობით სპეციალური ნივთიერება ნიმუშის ღრმულეებში დალექვისა და დნმ-ის მოძრაობის კონტროლისათვის. გელის პირველ ღრმულეში შეგვქონდა ე.წ. დნმ-ლადერი, ხოლო მომდევნო ორ ღრმულეში უარყოფითი კონტროლისთვის - PCR -ის სარეცეიო ნარევი დნმ-ის ნიმუშის გარეშე. გელიან ჭურჭელს ვუერთებდით დენის წყაროს. ელექტროფორეზი მიმდინარეობდა 30 წუთის განმავლობაში 100 ვოლტზე.

ელექტროფორეზის დასრულების შემდეგ გელს ვათავსებდით ტრანსილუმინატორის მინაზე ულტრაიისფერი სხივების ზემოქმედების ქვეშ. გელის ფოტოსურათებს ვაანალიზებდით კომპიუტერში.

2.4 გენეტიკური შედეგების და კლინიკური მონაცემების ბიოსტატისტიკური დამუშავება

გენეტიკური და კლინიკური მონაცემების ბიოსტატისტიკური დამუშავებისთვის გამოვიყენეთ სტატისტიკული პაკეტი (SPSS, version 21.0) (Windows - SPSS Inc, Armonk, New York). ყველა მონაცემი დამუშავებული და წარმოდგენილია პროპორციის წესით, ხოლო ცვლადებს შორის ასოციაცია გაანალიზებულია ხი კვადრატით (χ^2) და Fisher-ის ზუსტი ტესტით. პაციენტებსა და საკონტროლო ჯგუფში გენების პოლიმორფიზმი შეფასდა ჰარდი-ვაინბერგის კანონით, რომლის ელექტრონული ვერსია ხელმისაწვდომია საიტზე: www.oege.org/software/hardy-weinberg.html, $p < 0.05$.

პაციენტების კლინიკური მონაცემების დამუშავებისთვის გამოვიყენეთ Student's t და Mann-Whitney ტესტები. P -ის მნიშვნელობა უნდა იყოს < 0.05 -ზე.

თავი III. კვლევის შედეგების ანალიზი

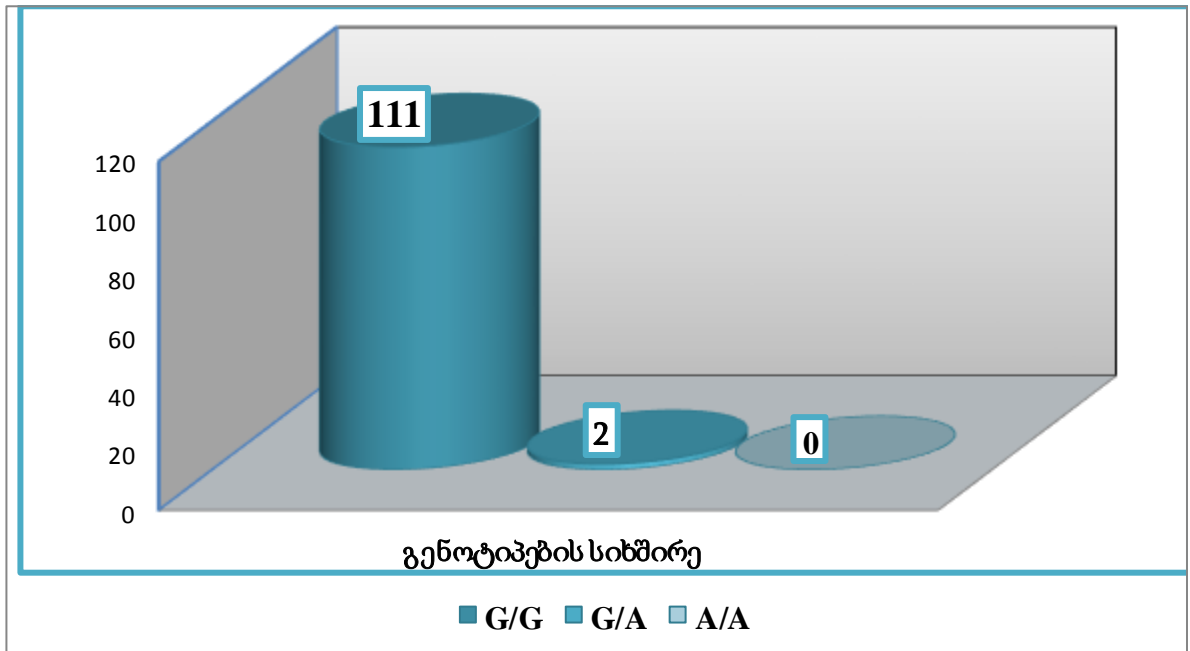
3.1 ლეიდენის V ფაქტორის (FVL G1691A) პოლიმორფიზმის დროს გენოტიპებისა და ალელთა სიხშირეები პაციენტებსა და საკონტროლო ჯგუფში

FVL G1691A ვენური თრომბოზების მარკერად მიიჩნევა, თუმცა FVL G1691A -სა და არტერიულ თრომბოზებს შორის ასოციაციის დადგენის მიზნით არაერთი კვლევაა ჩატარებული. რადგან კვლევის შედეგები ამტკიცებს ან გამორცხავს მათ შორის კორელაციას, გადავწყვიტეთ, შეგვესწავლა აჭარის პოპულაციაში FVL G1691A-ის პოლიმორფიზმი არტერიული თრომბოზების (MI და IS) მქონე პაციენტებსა და საკონტროლო პირებში.

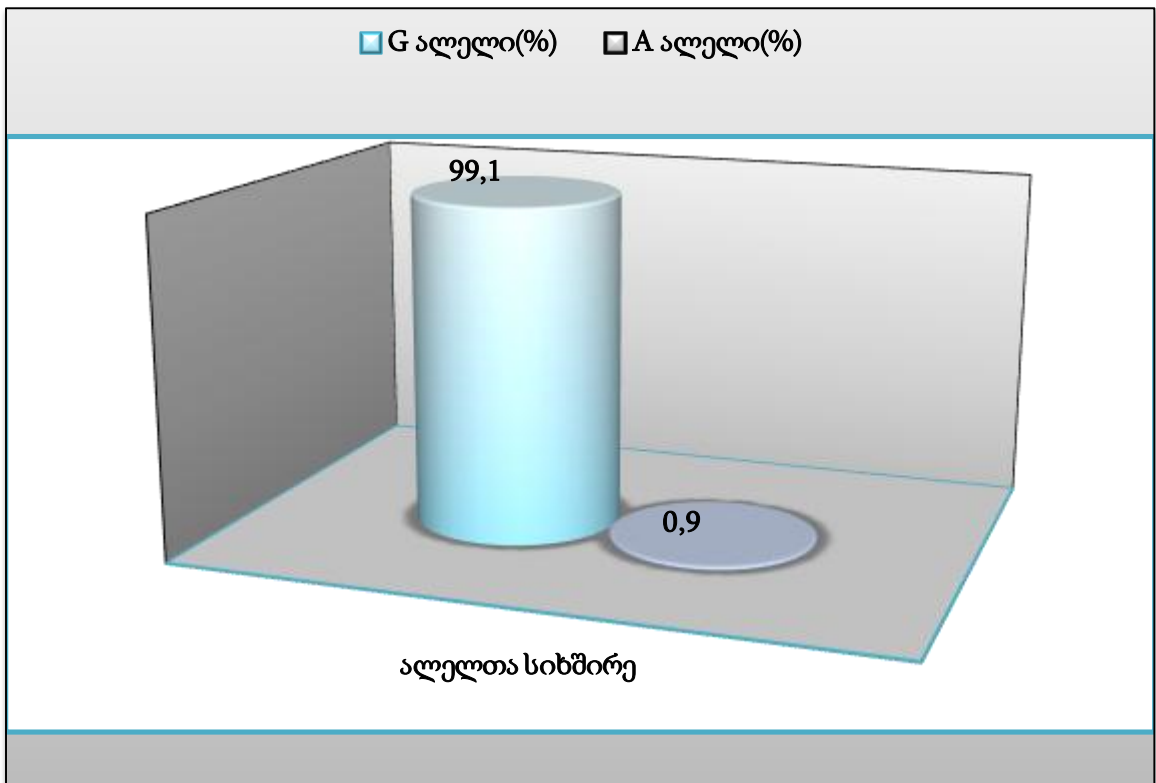
ბათუმის რეფერალურ საავადმყოფოში MI-ისა და IS-ის დიაგნოზით ჰოსპიტალიზებული 101 პაციენტისა და 113 საკონტროლო პირის ნიმუშში PCR -ის საშუალებით განვსაზღვრეთ FVL G1691A-ს როგორც გენოტიპების, ასევე ალელთა სიხშირეები.

სისხლის შედედების V ფაქტორის ნორმალურად ფუნქციონირებას განაპირობებს G/G-გენოტიპი, რომელიც მაღალი სიხშირით - 98.2% (n=111) გამოვლინდა 113 საკონტროლო პირის ნიმუშში. შესაბამისად, საკონტროლო პირების 1.8% (n=2) FVL G1691A განმაპირობებელ გენს ჰეტეროზიგოტურ (G/A) მდგომარეობაში ატარებდა (გენოტიპში არის, როგორც ნორმალური - G, ასევე მუტირებული A - ალელი), ხოლო A/A გენოტიპი (მუტირებული) არ აღმოჩნდა არცერთი საკონტროლო პირის ნიმუშში (n=0) (დიაგრამა 5).

საკონტროლო ჯგუფში G-ალელის სიხშირე 99.1%, ხოლო A-ალელის სიხშირე 0.9 %-ის ტოლი აღმოჩნდა (დიაგრამა 6). აღნიშნული ალელის სიხშირემ განაპირობა საკონტროლო პირების 1.8 %-ის ჰეტერეზიგოტურობა FVL G1691A-ის მიხედვით (დიაგრამა 6).

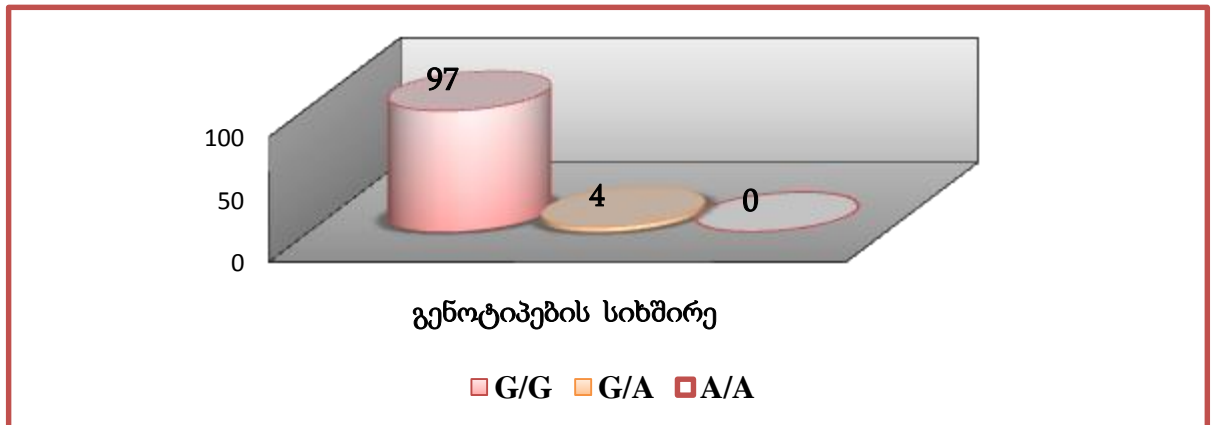


დიაგრამა 5. საკონტროლო ჯგუფში FVL G1691A მუტაციის დროს გენოტიპების სიხშირის განაწილება



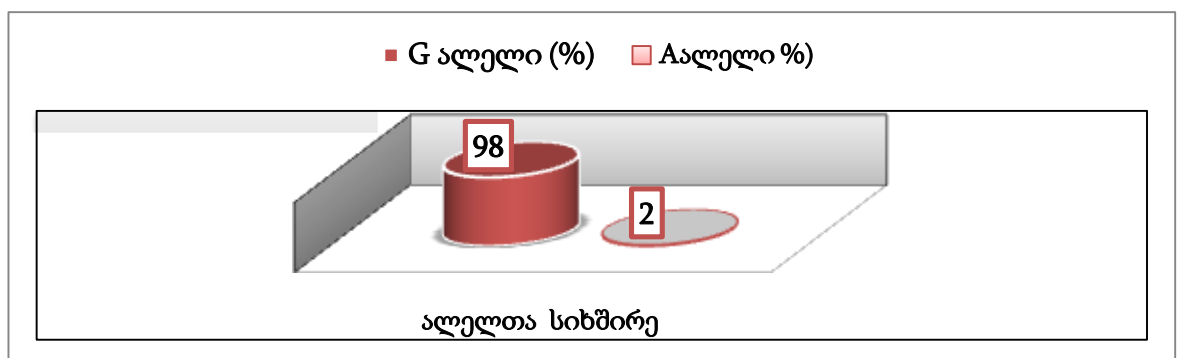
დიაგრამა 6. საკონტროლო ჯგუფში FVL G1691A მუტაციის დროს ალელთა სიხშირის განაწილება

101 პაციენტში FVL G1691A-ის პოლიმორფიზის დროს გენოტიპის სიხშირე ასე გადანაწილდა: G/G (ნორმალური გენოტიპი) პაციენტების 96%-ში (n=97) გამოვლინდა, G/A გენოტიპის მატარებელი პაციენტები მხოლოდ 4% (n=4) აღმოჩნდა და იგი საკონტროლო პირებში ჰეტეროზოგოტების რაოდენობაზე 2,2%-ით მეტია. A/A გენოტიპი MI-ის და IS-ის მქონე პაციენტებში საკონტროლო ჯგუფის მსგავსად არ გამოვლენილა (დიაგრამა 7).



დიაგრამა 7. პაციენტებში FVL G1691A მუტაციის დროს გენოტიპების სიხშირის განაწილება

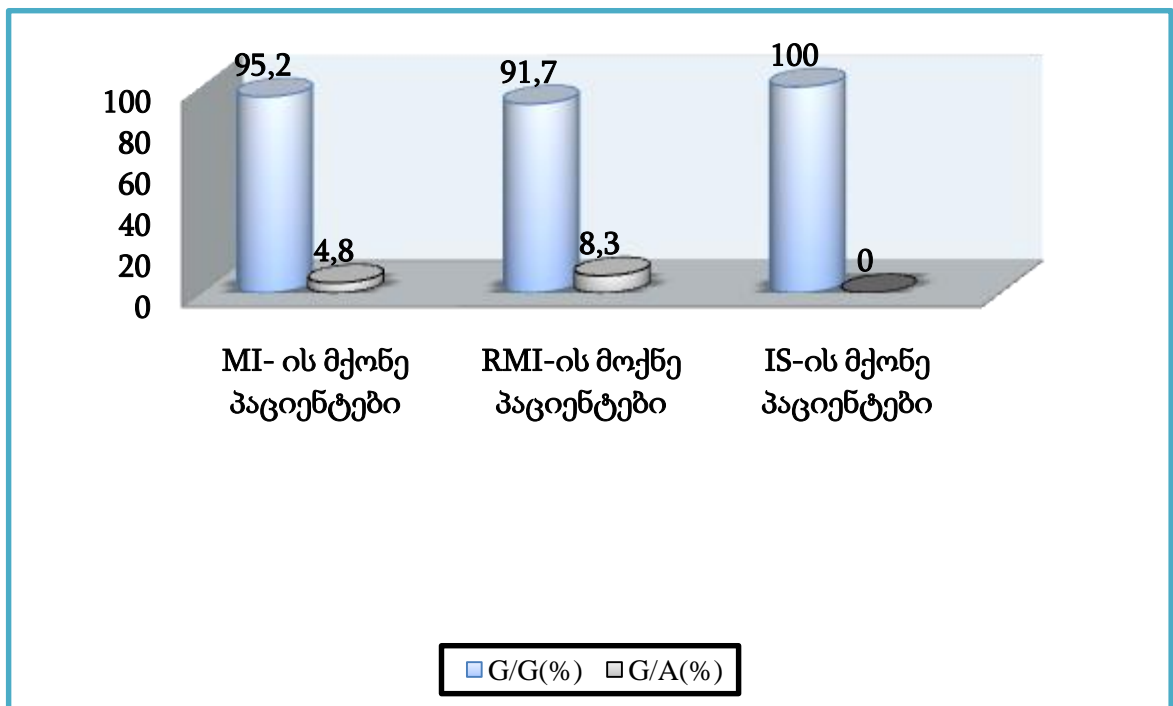
პაციენტებში FVL G1691A-ის G ალელის სიხშირე 98 %-ს შეადგენს, ხოლო A ალელი 2 %-ია (დიაგრამა 8), რაც შეესაბამება ჰეტეროზიგოტურ მდგომარეობაში მუტაციის მატარებელი პაციენტების 4 %-ს.



დიაგრამა 8. პაციენტებში FVL G1691A მუტაციის დროს ალელთა სიხშირის განაწილება

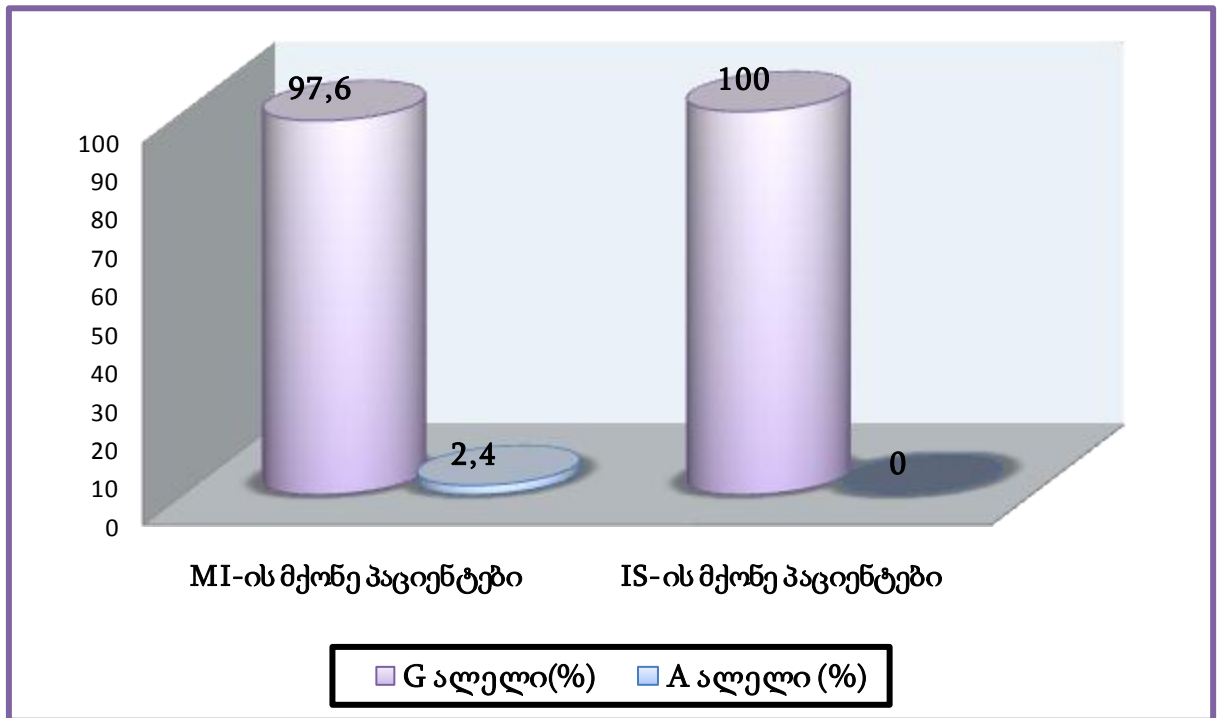
კვლევის ფარგლებში დავინტერესდით FVL G1691A უფრო მეტად ხომ არ კორელირებდა MI-თან, RMI-თან ან IS -თან. აღნიშნულის გასარკვევად არტერიული თრომბოზის დიაგნოზის მქონე პაციენტები სტრატეფიცირებულია სამ ჯგუფში: MI-ის (n=84), RMI-ისა (n=12) და IS-ის (n=17) დიაგნოზის მქონე პაციენტებად.

ზემოთ დასახელებულ ჯგუფებში გენოტიპების და ალელთა სიხშირეები შემდგენიარად არის გადანაწილებული: MI-ის მქონე პაციენტებში G/G გენოტიპის სიხშირე 95.2%-ია (n=80), ხოლო G/A - ჰეტეროზიგოტური გენოტიპი MI პაციენტების 4.8%-ში (n=4) გამოჩნდა. RMI-ის მქონე პაციენტებში კი G/G გენოტიპი 91.7%-ს (n=11) შეადგენს და G/A გენოტიპი 8.3 %-ია (n=1). რაც შეეხება მესამე ჯგუფს IS-ის მქონე პაციენტებს, 100% ნორმალური G/G გენოტიპის მატარებელი აღმოჩნდა (დიაგრამა 9).



დიაგრამა 9. FVL G1691A -ის გენოტიპების სიხშირის განაწილება MI-ის , RMI-ის და IS-ის მქონე პაციენტებში

G და A ალელთა სიხშირეები MI-ის მქონე პაციენტებში შეადგენს 97.6 %-სა და 2.4 %-ს. IS-პაციენტებში ნორმალური ალელის სიხშირე 100%-ის ტოლია გენოტიპის სიხშირის შესაბამისად (დიაგრამა 10).

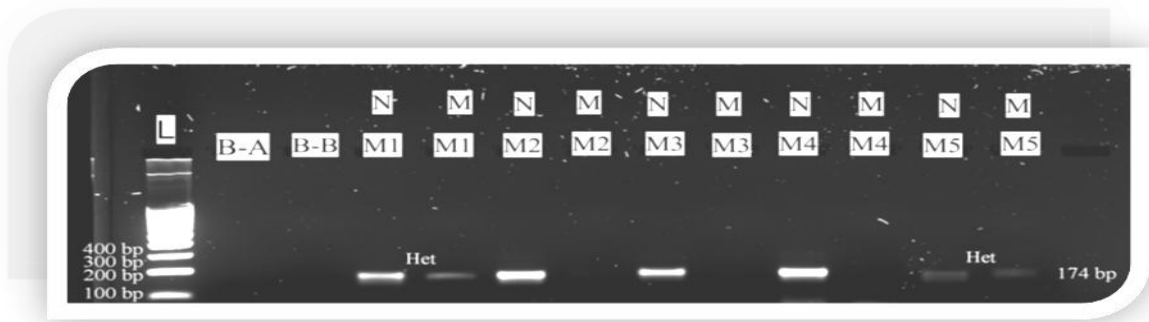


დიაგრამა 10. G და A ალელთა სიხშირის განაწილება MI-ისა და IS-ის მქონე პაციენტებში

სტარტიფიცირებული ჯგუფების მონაცემების ბიოსტატისტიკური დამუშავების საფუძველზე ვასკნით, რომ FVL G1691A მიხედვით გამოვლენილი ჰეტეროზიგოტური გენოტიპის მქონე ყველა პაციენტი MI -ის დიაგნოზის მქონეა, ხოლო MI-ისა და RMI-ის მქონე პაციენტთა შედეგების შედარებით აღმოჩნდა, რომ G/A ჰეტეროზიგოტური გენოტიპი 3.5 %-ით მეტია RMI-ის მქონე პაციენტებში.

ჩატარებული გენეტიკური ანალიზის საილუსტრაციოდ მოვიყვანთ ელექტროფორეზის რამდენიმე სურათს, რომლებიც შესაძლებლობას იძლევა, ნათლად დავინახოთ FVL G1691A-ს ნორმალური G/G და G/A ჰეტეროზიგოტური გენოტიპები პაციენტთა დნმ-ის ნიმუშებში.

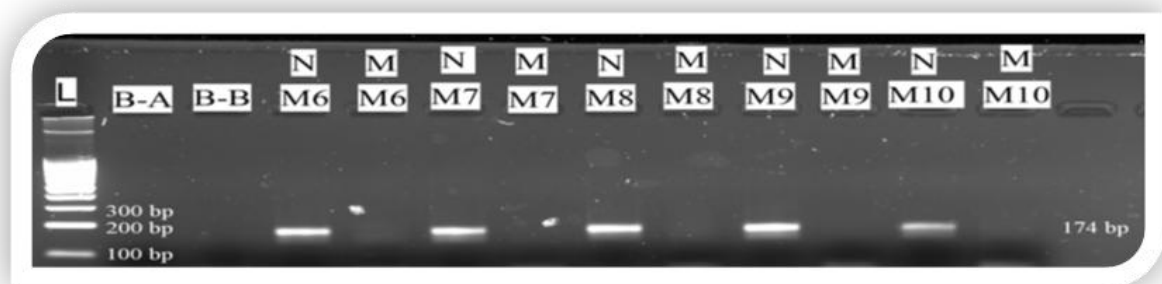
მე-17 სურათი ასახავს სისხლის შედეგების V ფაქტორის ნორმალურ და მუტირებულ გენოტიპებს პაციენტებში. M1 და M5 პაციენტები FVL G1691A გენს ჰეტეროზიგოტურ - G/A მდგომარეობაში ატარებს, ხოლო M2, M3 და M4 პაციენტები ნორმალური - G/G გენოტიპის მატარებლები აღმოჩნდნენ. ამპლიფიკატის სიდიდე 174 bp -ნუკლეოტიდური წყვლია.



სურ. 17. პაციენტების ნიმუშები FVL G1691A-თვის

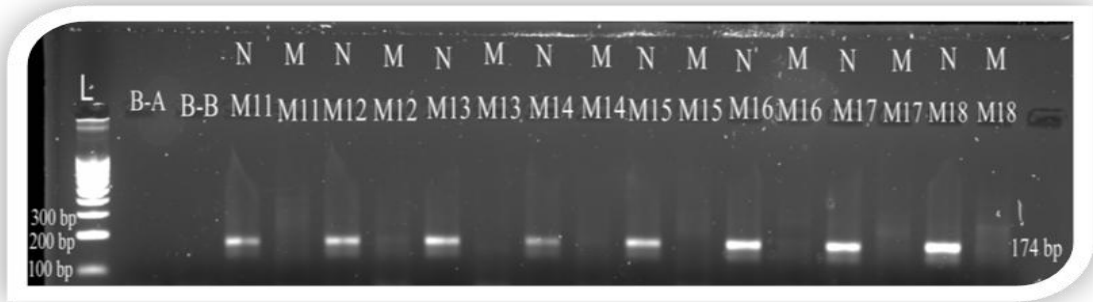
სურათზე მოცემულია M1, M2, M3, M4 და M5 არტერიული თრომბოზის მქონე პაციენტების დნმ-ის ნიმუშები FVL G1691A-თვის. L ხაზი არის დნმ-ლაიდერი (მარკერი). B-A და B-B- უარყოფითი კონტროლი. N - ნორმალური ალელი, M - მუტირებული ალელი. Het- ჰეტეროზიგოტა. FVL G1691A-თვის ამპლიფიკატის სიდიდე 174 bp -ნუკლეოტიდური წყვლია.

მე-18 და მე-19 სურათები გვიჩვენებს, რომ M6, M7, M8, M9 , M10 და M11, M12, M13, M14, M15, M16, M17 და M18 დნმ-ის ნიმუშების მქონე პაციენტები შედეგების V ფაქტორის განმაპირობებელი, ნორმალური G/G გენოტიპის მატარებლები არიან. ამპლიფიკატის სიდიდე 174 bp- ნუკლეოტიდური წყვლია. B-A და B-B- უარყოფითი კონტროლი.



სურ.18. პაციენტების ნიმუშები FVL G1691A-თვის

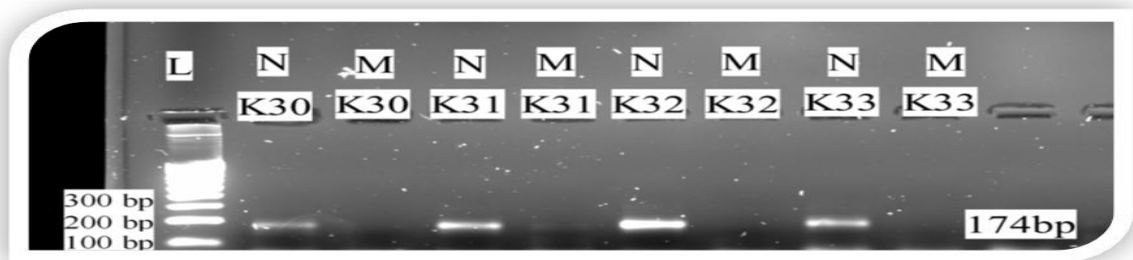
სურათზე მოცემულია M6, M7, M8, M9 და M10 არტერიული თრომბოზის მქონე პაციენტების დნმ-ის ნიმუშები FVL G1691A-თვის. L - ხაზი არის დნმ-ლაიდერი (მარკერი). B-A და B-B - უარყოფითი კონტროლი. N- ნორმალური ალელი, M - მუტირებული ალელი. FVL G1691A-თვის ამპლიფიკატის სიდიდე შეადგენს 174 bp - ნუკლეოტიდური წყვლია.



სურ.19. პაციენტების ნიმუშები FVL G1691A-თვის

სურათზე მოცემულია M1, M12, M13, M14, M15 M16 M17 და M18 არტერიული თრომბოზის მქონე პაციენტების დნმ-ის ნიმუშები FVL G1691A-თვის. L- ხაზი არის დნმ-ლადერი (მარკერი). B-A და B-B- უარყოფითი კონტროლი. N - ნორმალური ალელი, M - მუტირებული ალელი. FVL G1691A-თვის ამპლიფიკატის სიდიდე შეადგენს 174 bp- ნუკლეოტიდური წყვილია.

20-ე და 21-ე სურათებზე მოცემულია საკონტროლო პირების დნმ-ის ნიმუშები (K30, K31, K32 K33 და K108, K109, K110) FVL G1691A-თვის. ამპლიფიკატის სიდიდე შეადგენს 174 bp-ს (ნუკლეოტიდური წყვილი). FVL G1691A-ს ჰეტეროზიგოტურ მდგომარეობაში ატარებს მხოლოდ K110 პირი, სხვა დანარჩენი პირები ნორმალური ალელს შეიცავს გენოტიპში (G/G).



სურ. 20. საკონტროლო პირების ნიმუშები FVL G1691A-თვის

სურათზე მოცემულია K30, K31 K32 და K33 საკონტროლო პირების დნმ-ის ნიმუშები FVL G1691A-თვის. L-ხაზი არის დნმ-ლადერი (მარკერი). B-A და B-B- უარყოფითი კონტროლი. N - ნორმალური ალელი, M - მუტირებული ალელი. FVL G1691A-თვის ამპლიფიკატის სიდიდე 174 bp- ნუკლეოტიდური წყვილია.



სურ.21. საკონტროლო პირების გენოტიპები FVL G1691A-თვის

სურათზე მოცემულია K108, K109 და K110 საკონტროლო პირების დნმ-ის ნიმუშები FVL G1691A-თვის. L-ხაზი არის დნმ-ლადერი (მარკერი). B-A და B-B- უარყოფითი კონტროლი. N- ნორმალური ალელი, M- მუტირებული ალელი. Het-ჰეტეროზიგოტი. FVL G1691A-თვის ამპლიფიკატის სიდიდე 174 bp- ნუკლეოტიდური წყვილია.

FVL G1691A პოლიმორფიზმის დროს გენოტიპების და ალელთა სიხშირეები და *p*-ის მნიშვნელობა პაციენტებსა და საკონტროლო პირებში ერთად მოცემულია ცხრილში (ცხრილი 2).

ცხრილი 2. ლეიდენის Vფაქტორის (FVL G1691A) დროს გენოტიპების და ალელთა სიხშირეები პაციენტებსა და საკონტროლო პირებში

საკვლევი კონტინგენტი	N	გენოტიპის სიხშირე			<i>p</i> -ის მნიშვნელობა*	ალელთა სიხშირე	
		G/G n (%)	G/A n (%)	A/A n (%)		G (%)	A (%)
საკონტროლო ჯგუფი	113	111 (98.2)	2 (1.8)	0	-	99.1	0.9

პაციენტები	101	97 (96)	4 (4)	0	0.424*	98	2
მიოკარდიუმის ინფარქტის მქონე პაციენტები (MI)	84	80 (95.2)	4 (4.8)	0	0.405*	97.6	2.4
განმეორებითი მიოკარდიუმის მქონე პაციენტები (RMI)	12	11 (91.7)	1 (8.3)	0	0.263*		
იშემიური ინსულტის მქონე პაციენტები (IS)	17	17	0	0	-	100	0

FVL G1691A -ს G/G - ნორმალური გენოტიპი; FVL G1691A -ს G/A - ჰეტეროზიგოტური გენოტიპი; FVL G1691A -ს A/A - მუტირებული გენოტიპი; G - ნორმალური ალელი; A - მუტირებული ალელი; *p value vs.Controls - p-ის მნიშვნელობა საკონტროლო პირებთან მიმართებით;

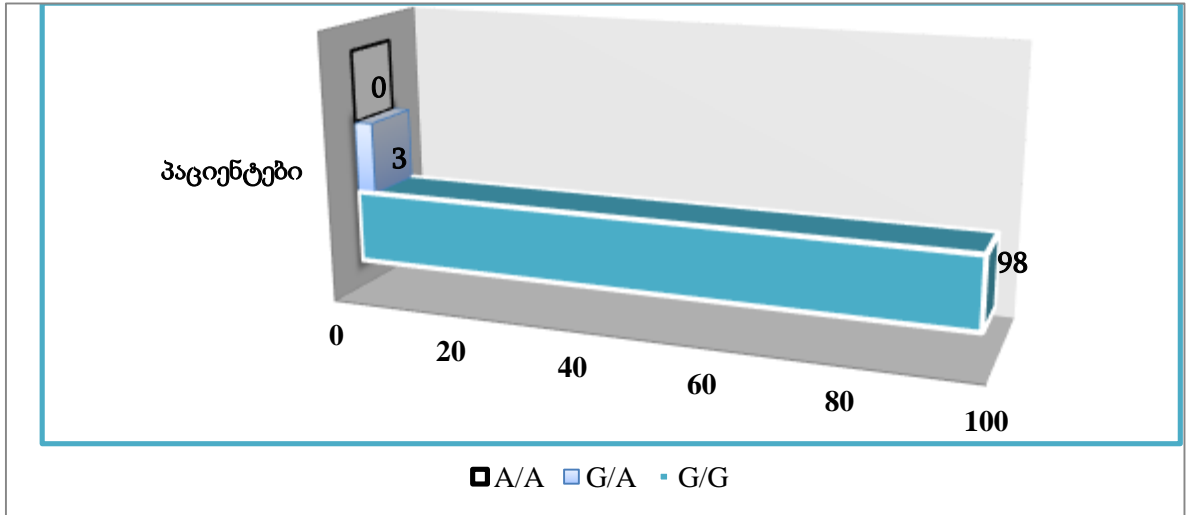
ამრიგად, აჭარის პოპულაციაში არტერიული თრომბოზების მქონე პაციენტების კვლევის პროცესში განსაკუთრებული კავშირი არ გამოიკვეთა ლეიდენის V ფაქტორსა და არტერიულ თრომბოზებს შორის ისევე, როგორც ს. ლოპიეშკის (Lopaciuk S.), მ. ს. ჯოდასა (Gowda M. S), ს. მ. ბოქოლტის (Boekholdt S. M), მ. ბეიქენის (Baykan M), ი. ფონგრეჩისა (E. Pongracz) და მ. ფერჰუშიორენის (M. Pirhoushiaran) კვლევის შედეგებით არ არის ნაპოვნი ასოციაცია არტერიულ თრომბოზებსა და აღნიშნულ პოლიმორფიზმს შორის (იხ. ქვეთავი II, გვ. 25-26). ჩვენ მიერ FVL G1691A-ზე ჩატარებული გენეტიკური ანალიზის შედეგების მიხედვით, მუტაციის ორმაგი პრევალენტობა არტერიული თრომბოზების მქონე პაციენტებში

საკონტროლო პირებთან შედარებით მხოლოდ ნაწილობრივ გვადლევს საფუძველს, ვივარაუდოთ ასოციაცია FVL G1691A -სა არტერიულ თრომბოზებს შორის აჭარის პოპულაციაში.

FVL G1691A-ს მუტაცია ევოლუციის ჭრილშიც შეიძლება განვიხილოთ. როგორც ლიტერატურულ ნაწილში აღვწერეთ, მუტაცია უფრო ევროპეიდული რასისთვის არის დამახასიათებელი (იხ. ქვეთავი II, გვ. 23), თუმცა მსოფლიოში ხალხთა მიგრაციის ტენდენცია შეინიშნება, რაც, სავარაუდოდ, გამოიწვევს ალელთა სიხშირის ცვლილებას სხვადასხვა პოპულაციაში და მუტაციის გავრცელების არეალის ცვლილებას.

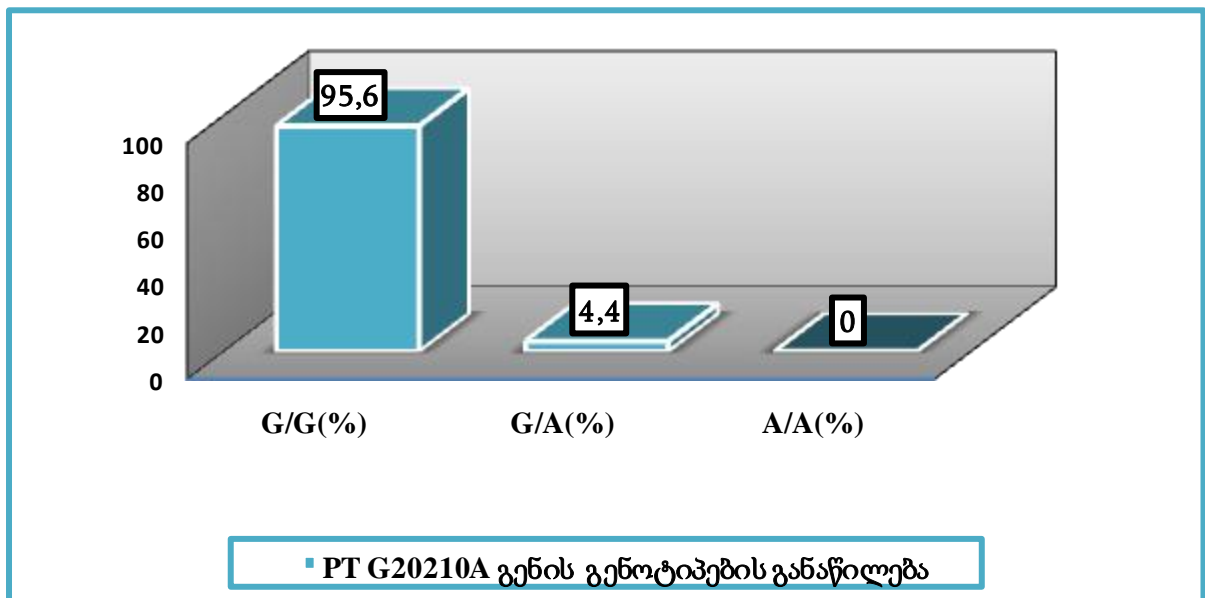
3.2 PT G20210A გენის პოლიმორფიზმის დროს გენოტიპების და ალელთა სიხშირეები პაციენტებსა და საკონტროლო ჯგუფში

აჭარის პოპულაციაში არტერიული თრომბოზების (MI და IS) მქონე პაციენტებსა და საკონტროლო ჯგუფში პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციით (PCR) შევისწავლეთ პროთრომბინის G20210A გენის პოლიმორფიზმის გავრცელების სიხშირე. G/G გენოტიპის სიხშირე, რომელიც სისხლის შედედების სისტემაში მე-2 ფაქტორის (პროთრომბინის) ნორმალურ ფუნქციონირებას უზრუნველყოფს, 101 პაციენტიდან 97%-შია (n=98) იდენტიფიცირებული, ჰეტეროზიგოტური G/A გენოტიპის (გენოტიპში ნორმალური - G და მუტირებული - A ალელების არსებობა) სიხშირე 3%-ს (n=3) შეადგენს, ხოლო PT G20210A გენის A/A მუტირებული (გენოტიპში ორივე მუტირებული ალელის არსებობა) გენოტიპი არცერთ პაციენტში არ გამოვლინდა (დიაგრამა 11).



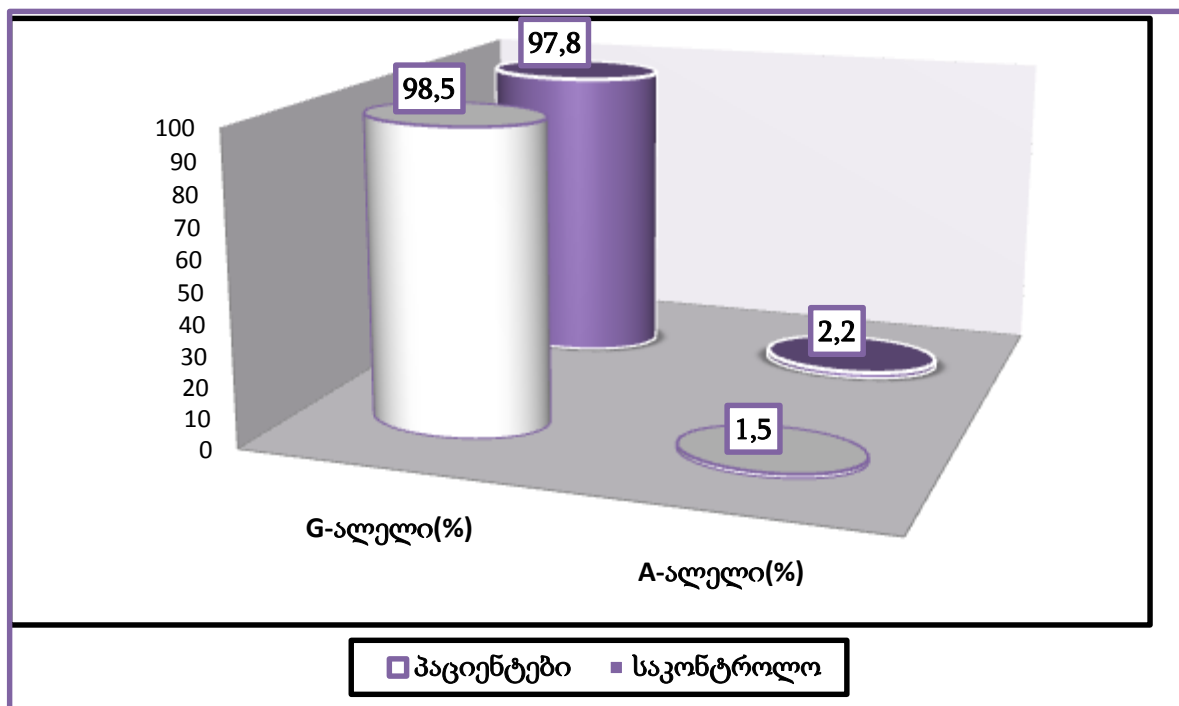
დიაგრამა 11. პაციენტებში პროთრომბინის G20210A გენის პოლიმორფიზმის დროს გენოტიპების სიხშირე

მონაცემების შედარების მიზნით არტერიული თრომბოზების მქონე პაციენტების პარალელურად PT G20210A პოლიმორფიზმის გავრცელების სიხშირე საკონტროლო ჯგუფშიც შევისწავლეთ. G/G გენოტიპი 95.6% (n=108), G/A - ჰეტეროზიგოტური გენოტიპი 4.4% (n=5), ხოლო A/A - მუტირებული გენოტიპი პაციენტების მსგავსად არ გამოვლენილა საკონტროლო პირებში (დიაგრამა 12).



დიაგრამა 12. საკონტროლო პირებში PT G20210A პოლიმორფიზმის დროს გენოტიპების სიხშირის განაწილება

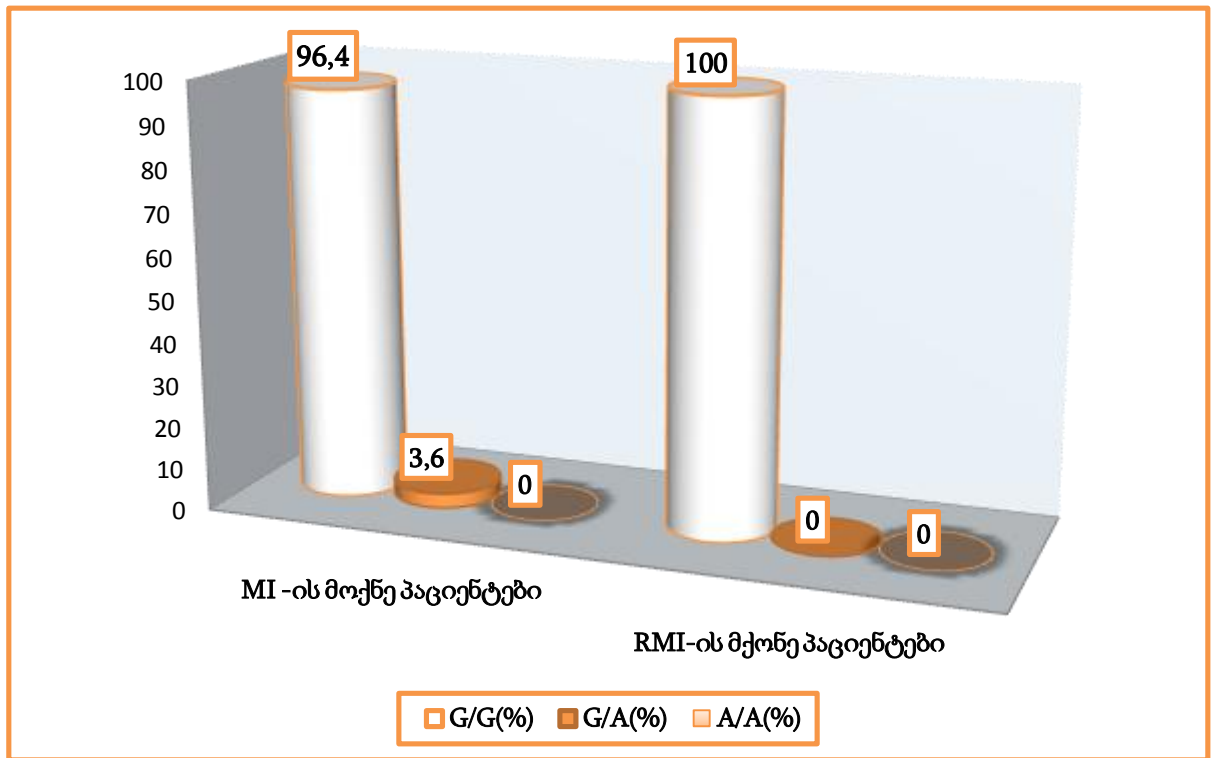
რაც შეეხება პაციენტებში G და A ალელთა სიხშირეს, ისინი ასე გადაწილდა: 95.5% G -ალელი და 1.5% A-ალელი, ხოლო საკონტროლო პირებში: G-ალელი 97.8 % და A-ალელი 2.2% (დიაგრამა 13).



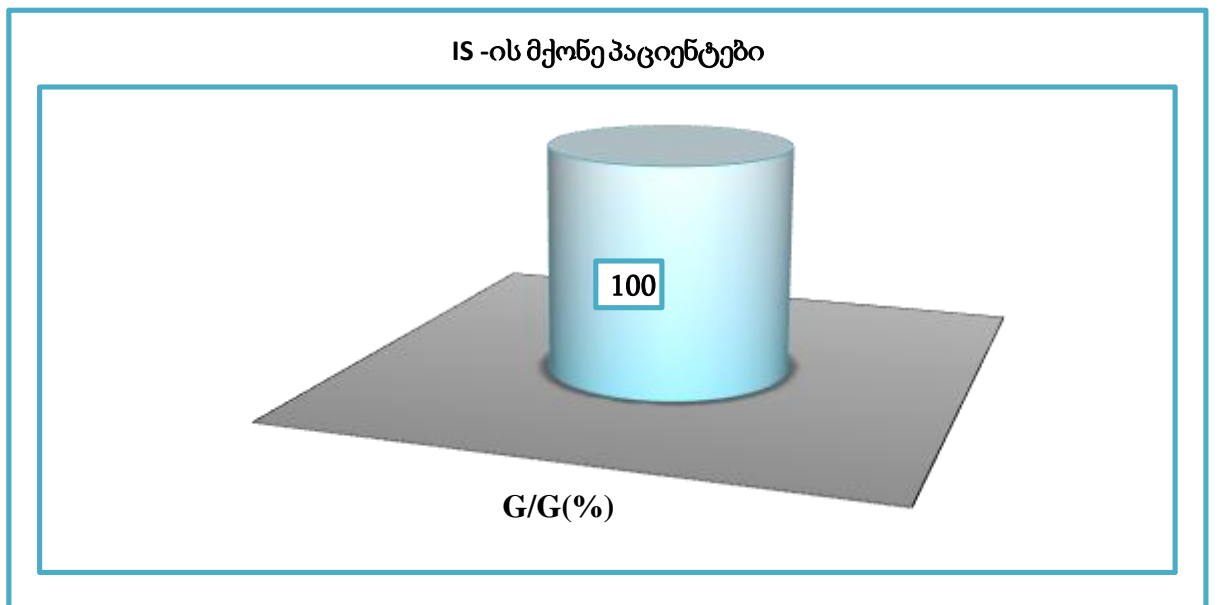
დიაგრამა 13. პაციენტებსა და საკონტროლო პირებში PT G20210A პოლიმორფიზმის დროს G და A ალელთა სიხშირის განაწილება

101 არტერიული თრომბოზის მქონე (MI და IS) პაციენტიდან, უშუალოდ MI- ის დიაგნოზით ჰოსპიტალიზებულია 84 პაციენტი. G/G გენოტიპი 96.4 %-ს (n=81), ხოლო G/A 3.6%-ს (n=3) აღმოაჩნდა, როგორც პაციენტთა საერთო რაოდენობაში აღვწერეთ, A/A გენოტიპი არ გამოვლენილა. RMI-ის მქონე პაციენტების 100% G/G გენოტიპს ატარებდა, შესაბამისად G/A გენოტიპი არ დაფიქსირებულა (დიაგრამა 14).

IS-ის დიაგნოზის მქონე პაციენტებში PT G20210A მუტაცია არ გამოვლინდა, ამდენად ყველა პაციენტს სისხლის შედედების სიტემაში ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ფაქტორის, პროთრომბინის განმაპირობებელი ნორმალური G/G გენოტიპი აღმოაჩნდა (დიაგრამა 15).

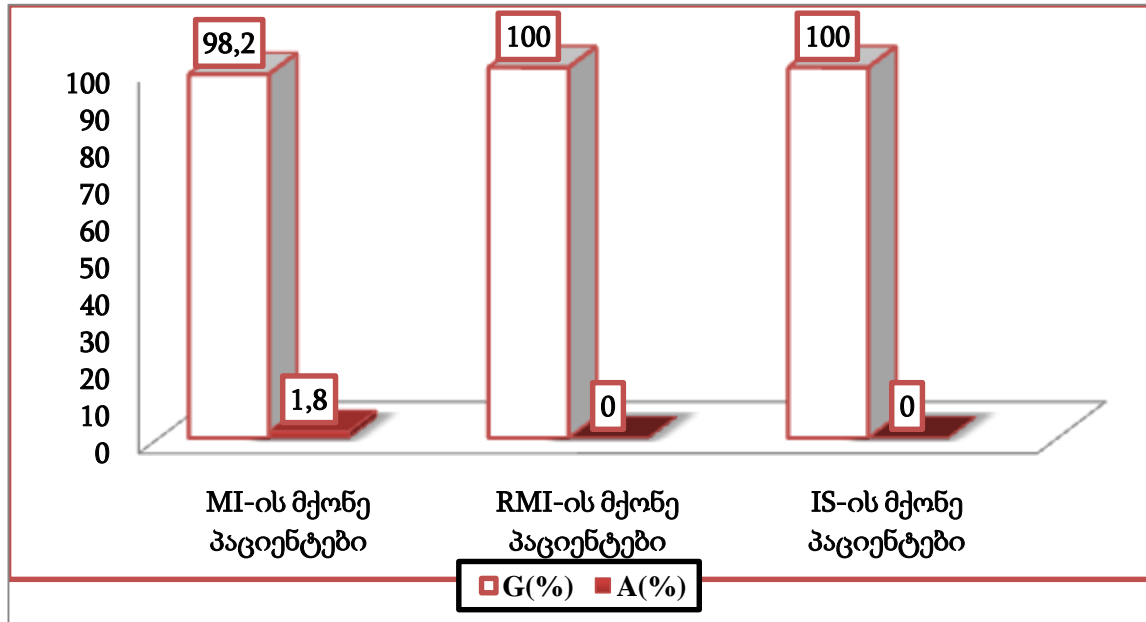


დიაგრამა 14. MI-ის და RMI-ის მქონე პაციენტებში PT G20210A მუტაციის დროს გენოტიპების სიხშირის განაწილება



დიაგრამა 15. პროთრომბინის G/G გენოტიპი IS-ის მქონე პაციენტებში

MI-ის, RMI-ისა და IS-ის მოქნე პაციენტებში ალელთა სიხშირე შემდეგია: G ალელი 98.2 % MI-ის , 100% -RMI -ის და 100 % IS-ის მქონე პაციენტებში, ხოლო A ალელი 1.8%-ია MI-ის დიაგნოზით იდენტიფიცირებულ პაციენტებში (დიაგრამა16).

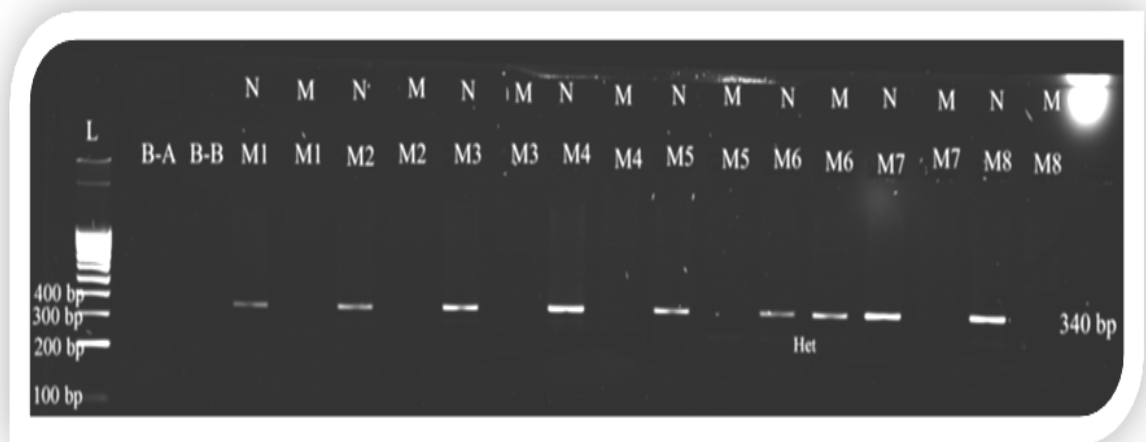


დიაგრამა 16. MI-ის, RMI -ისა და IS ის მოქნე პაციენტებში PT G20210A პოლიმორფიზმის დროს G და A ალელის განაწილება

პროთრომბინის გენის ნორმალური - G/G და ჰეტეროზიგოტური - G/A (მუტაციური) გენოტიპები წარმოდგენილია ქვემოთ მოცემულ ელექტროფორეზის სურათებში, როგორც პაციენტებისთვის, ასევე საკონტროლო პირთათვის.

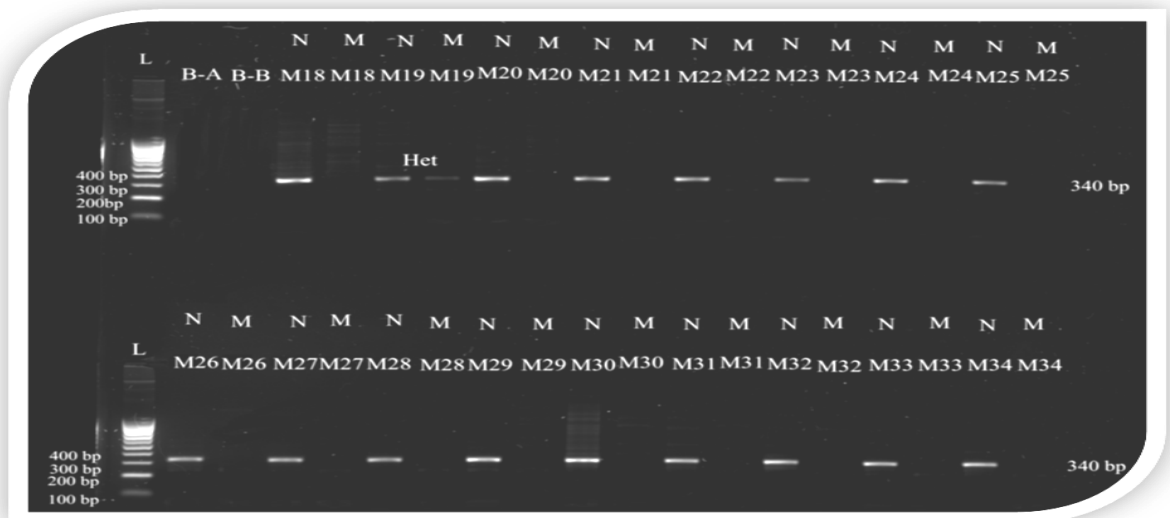
სურათ 22-ზე მოცემულია M1, M2,M3, M4, M5, M6, M7 და M8 პაციენტების გენოტიპები. მათ შორის PT G20210A მუტაცია ჰეტეროზიგოტურ მდგომარეობაში M6 პაციენტს აღმოაჩნდა, ხოლო ყველა სხვა პაციენტი ნორმალური G/G გენოტიპის მატარებელია.

23-ე სურათი ასახავს პროთრომბინის გენის ნორმალურ და მუტაციურ გენოტიპებს. ამპლიფიკატის სიდიდე 340 bp-ნუკლეოტიდური წყვლია. M18 - M34 პაციენტების ნიმუშებიდან ჩანს, რომ ყველა ნორმალური გენოტიპის მატარებელია, გარდა M19 პაციენტისა, მის ნიმუშში ნორმალური ალელის გარდა მუტირებული ალელიცაა, ამდენად იგი ჰეტეროზიგოტური გენოტიპის მქონეა.



სურ.22. პაციენტების გენოტიპები PT G20210A გენისთვის

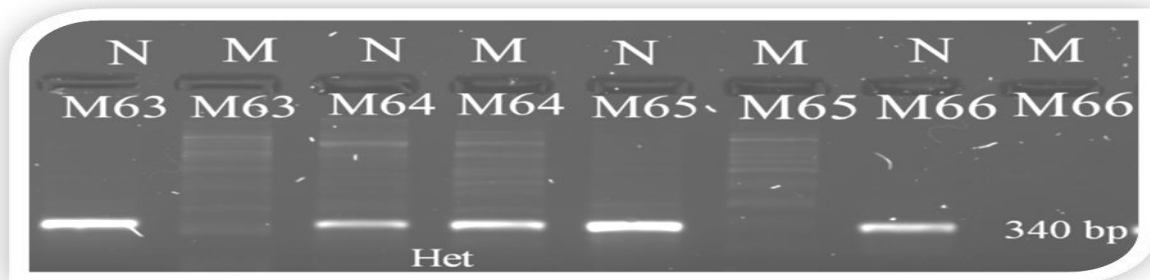
სურათზე მოცემულია M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7 და M8 პაციენტების გენოტიპები PT G20210A-გენისთვის. L-ხაზი არის დნმ-ლადერი (მარკერი). B-A და B-B- უარყოფითი კონტროლი. N - ნორმალური ალელი, M - მუტირებული ალელი. Het - ჰეტეროზიგოტა. PT G20210A -თვის ამპლიფიკატის სიდიდე 340 bp-ნუკლეოტიდური წყველია.



სურ.23. პაციენტების გენოტიპები PT G20210A გენისთვის

სურათზე მოცემულია M18-დან M34 -ის ჩათვლით პაციენტების გენოტიპები PT G20210A-გენისთვის. L-ხაზი არის დნმ-ლადერი (მარკერი). B-A და B-B- უარყოფითი კონტროლი. N- ნორმალური ალელი, M- მუტირებული ალელი. Het-ჰეტეროზიგოტა. PT G20210A -თვის ამპლიფიკატის სიდიდე 340 bp- ნუკლეოტიდური წყველია.

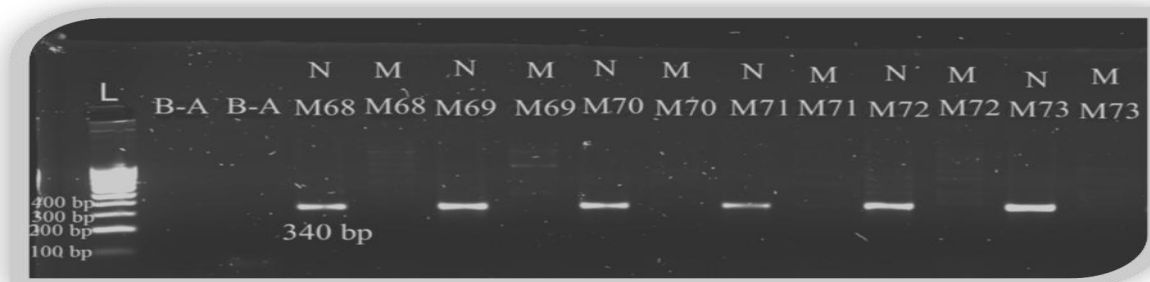
სურათ 24-ზე მოცემულ პაციენტთა ნიმუშებში (M63, M64, M65 და M66) მხოლოდ M64-ია ჰეტეროზიგოტული, ხოლო დანარჩენი სამი პაციენტი ნორმალურ G/G გენოტიპს ატარებს.



სურ.24. პაციენტების გენოტიპები PT G20210A გენისთვის

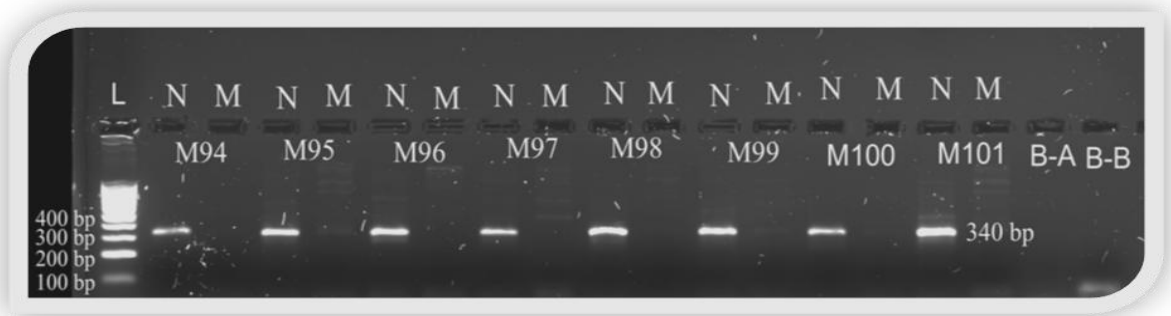
სურათზე მოცემულია M63-დან M66 -ის ჩათვლით პაციენტების გენოტიპები PT G20210A-გენისთვის. L-ხაზი არის დნმ-ლადერი (მარკერი). N - ნორმალური ალელი, M - მუტირებული ალელი. Het-ჰეტეროზიგოტი. PT G20210A -თვის ამპლიფიკატის სიდიდე 340 bp- ნუკლეოტიდური წყვლია.

25-ე (M68, M69, M70, M71, M72, M73) და 26-ე სურათების (M94, M95, M96, M97, M98, M99, M100, M101) გაანალიზებამ აჩვენა, რომ ყველა ნორმალურ გენოტიპს ატარებს.



სურ.25. პაციენტების გენოტიპები PT G20210A გენისთვის

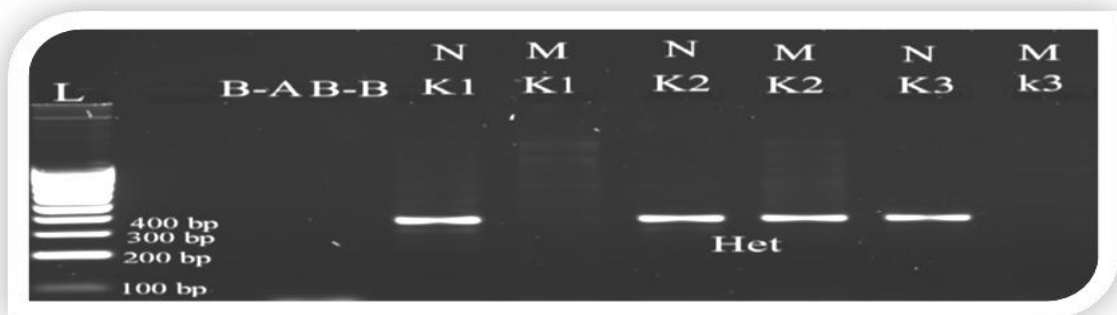
სურათზე მოცემულია M68-დან M73 -ის ჩათვლით პაციენტების გენოტიპები PT G20210A-გენისთვის. L-ხაზი არის დნმ-ლადერი (მარკერი). B-A და B-B უარყოფითი კონტროლი. N- ნორმალური ალელი, M- მუტირებული ალელი. Het-ჰეტეროზიგოტი. PT G20210A -თვის ამპლიფიკატის სიდიდე 340 bp- ნუკლეოტიდური წყვლია.



სურ. 26. პაციენტების გენოტიპები PT G20210A გენისთვის

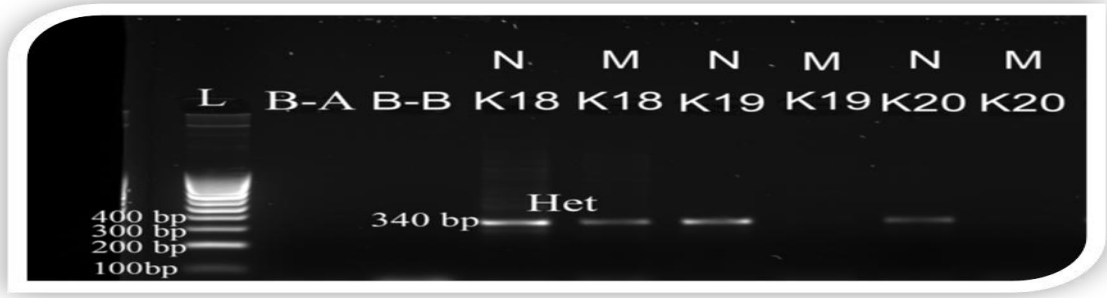
სურათზე მოცემულია M94-დან M101 -ის ჩათვლით პაციენტების გენოტიპები PT G20210A-გენისთვის. L-ხაზი არის დნმ-ლადერი (მარკერი). B-A და B-B უარყოფითი კონტროლი. N - ნორმალური ალელი, M - მუტირებული ალელი. Het -ჰეტეროზიგოტა. PT G20210A -თვის ამპლიფიკატის სიდიდე 340 bp - ნუკლეოტიდური წყვილია.

27-ე და 28-ე სურათები ასახვს, როგორც ნორმალურ G/G, ასევე მუტაციის შემცველ G/A გენოტიპებს. მაგ., K2 და K18 გენოტიპის მატარებელი საკონტროლო პირები PT G20210A გენის მიხედვით ჰეტეროზიგოტურები არიან, ხოლო K1, K3, K19 და K20 სისხლის შედედების მე-2 ფაქტორის, პროთრომბინის ნორმალურ გენოტიპს ატარებენ.



სურ.27. საკონტროლო პირების გენოტიპები PT G20210A გენისთვის

სურათზე მოცემულია K1, K2 და K3 საკონტროლო პირების გენოტიპები PT G20210A-გენისთვის. L-ხაზი არის დნმ-ლადერი (მარკერი).B-A და B-B უარყოფითი კონტროლი. N- ნორმალური ალელი, M- მუტირებული ალელი. Het-ჰეტეროზიგოტა. PT G20210A -თვის ამპლიფიკატის სიდიდე 340 bp- ნუკლეოტიდური წყვილია.



სურ.28. საკონტროლო პირების გენოტიპები PT G20210A გენისთვის

სურათზე მოცემულია K18, K19 და K20 საკონტროლო პირების გენოტიპები PT G20210A-გენისთვის. L - ხაზი არის დნმ-ლადერი (მარკერი). B-A და B-B უარყოფითი კონტროლი. N - ნორმალური ალელი, M - მუტირებული ალელი. Het - ჰეტეროზიგოტა. PT G20210A - თვის ამპლიფიკატის სიდიდე 340 bp - ნუკლეოტიდური წყვლია.

PT G20210A პოლიმორფიზმის დროს გენოტიპების და ალელთა სიხშირეები და *p* - ის მნიშვნელობა პაციენტებსა და საკონტროლო პირებში ერთად მოცემულია ცხრილში (ცხრილი 3).

ცხრილი 3. PT G20210A მუტაციის დროს გენოტიპებისა და ალელთა სიხშირეები პაციენტებსა და საკონტროლო პირებში

საკვლევი კონტინგენტი	N	გენოტიპის სიხშირე			<i>p</i> -ის მნიშვნელობა	ალელთა სიხშირე	
		G/G n (%)	G/A n (%)	A/A n (%)		G (%)	A (%)
საკონტროლო პირები	113	108 (95.6)	5 (4.4)	0	-	97.8	2.2

არტერიული თრომბოზების მქონე პაციენტები	101	98 (97)	3 (3)	0	0.725*	98.5	1.5
მიოკარდიუმის ინფარქტის მქონე პაციენტები (MI)	84	81 (96.4)	3 (3.6)	0	0.532*	98.2	1.8
განმეორებითი ინფარქტის მქონე პაციენტები (RMI)	12	12 (100)	0	0	-	100	0
იშემიური ინსულტის მქონე პაციენტები (IS)	17	17	0	0	-	100	0

PT G20210A გენის G/G - ნორმალური გენოტიპი; PT G20210A გენის G/A - ჰეტეროზიგოტური გენოტიპი; PT G20210A გენის A/A - მუტირებული გენოტიპი; G - ნორმალური ალელი; A - მუტირებული ალელი; *p value vs.Controls - p-ის მნიშვნელობა საკონტროლო პირებთან მიმართებით;

ამრიგად, ჩვენი კვლევის თანახმად, PT G20210A გენის მუტაციის ჰეტეროზიგოტური მდგომარეობა 1.4%-ით მეტია საკონტროლო პირებში პაციენტებთან შედარებით, ამიტომ სისხლის შედედების II ფაქტორის (პროთრომბინის) მუტაცია არ შეგვიძლია მივიჩნიოთ არტერიული თრომბოზების გამომწვევ მიზეზად საკვლევ კონტინგენტში, ისე როგორც PT G20210A მუტაციასა და არტერიულ თრომბოზებს (MI და IS) შორის არ დადასტურდა ასოციაცია ს.მ.

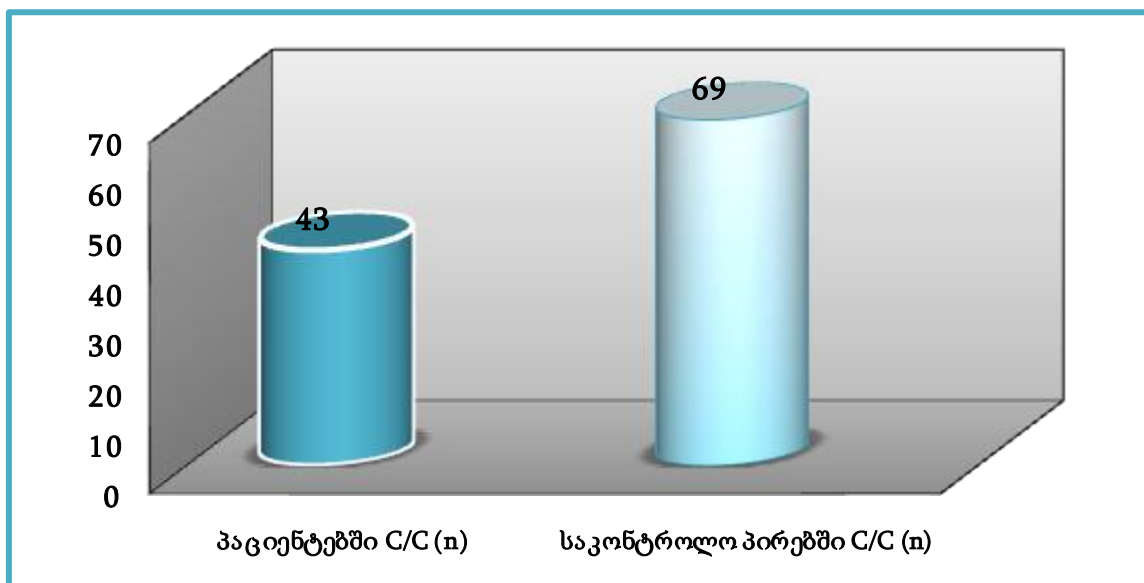
ბოქოლტის (S.M. Boekholdt) , ს. ლოპიეშკის (S. Lopaciuk). მ. ფერჰუმიორენისა (M. Pirhoushiaran) და ბ.ს. თანისის (B.C. Tanis , 2003) კვლევის შედეგებით.

მიგვაჩნია, რომ აჭარის პოპულაციაში PT G20210A გენის მუტაციის შესწავლა ეპიდემიოლოგიური თვალსაზრისით მნიშვნელოვანი ფაქტია. ჯანმრთელ საკონტროლო პირებში მივიღეთ შედეგი (ჰეტეროზიგოტების რაოდენობა - 4.4%), რომელიც ახლოსაა სამხრეთ ევროპის ჯანმრთელ პოპულაციაში გამოვლენილ მუტაციის სიხშირესთან (3%), თუმცა კავშირი არ იკვეთება ისეთ აზიურ ქვეყნებთან, როგორებიცაა: იაპონია, სინგაპური, ომანი, ჩინეთი , სამხრეთ კორეა და დასავლეთ და სამხრეთ აფრიკის ქვეყნები, სადაც PT G20210A გენის გავრცელების სიხშირე 0%-ია (M. Dziadosz , 2016), (იხ. ქვეთავი III, გვ. 29).

3.3 MTHFR C677T გენის პოლიმორფიზმის დროს გენოტიპებისა და ალელთა

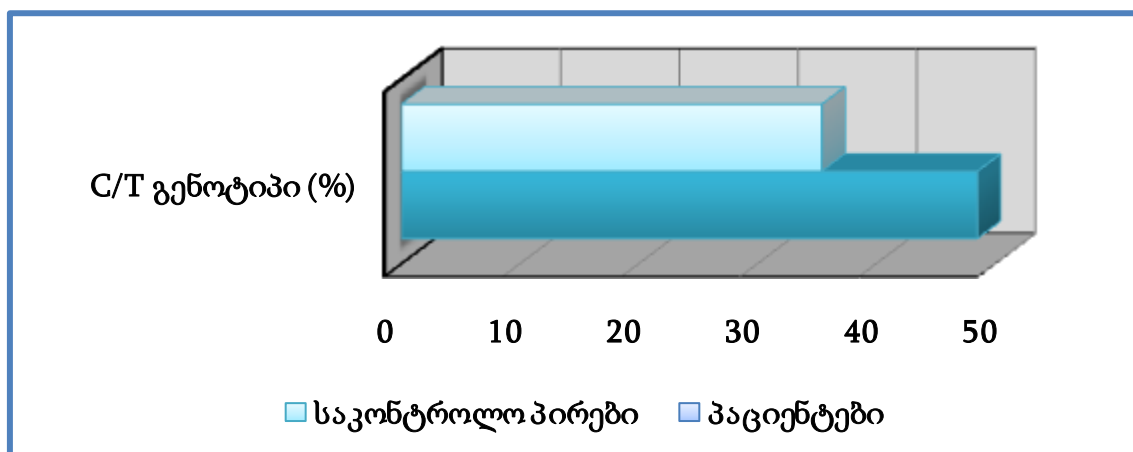
სიხშირეები პაციენტებსა და საკონტროლო ჯგუფში

აჭარის პოპულაციაში MTHFR C677T მუტაციის დეტექციის მიზნით, PCR-ანალიზი ჩავატარეთ მიოკარდიუმის ინფარქტისა (MI) და იშემიური ინსულტის (IS) მქონე 101 პაციენტსა და 113 საკონტროლო პირზე. C/C გენოტიპი, რომელიც უზრუნველყოფს ორგანიზმში MTHFR-გენის ნორმალურ ფუნქციონირებას, პაციენტებსა და საკონტროლო ჯგუფში გადანაწილებულია შემდეგნაირად: პაციენტებში C/C გენოტიპი 42.6 % (n=43), ხოლო საკონტროლო პირებში 61.1 % -ს შეადგენს (n=69), აღნიშნული მონაცემები ამტკიცებს, რომ საკონტროლო პირებთან შეადრებით პაციენტებში ნაკლებია ნორმალური გენოტიპის რაოდენობა (დიაგრამა 17).



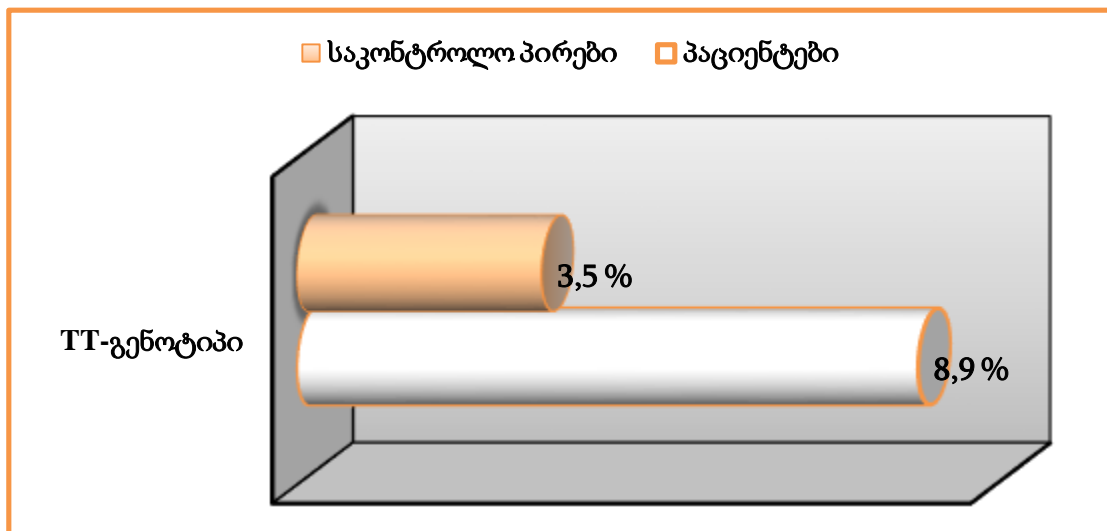
დიაგრამა 17. C/C გენოტიპის განაწილება პაციენტებსა და საკონტროლო პირებში

საკვლევ კონტინგენტში ჰეტეროზიგოტური C/T გენოტიპის სიხშირე განსხვავებულია: საკონტროლო პირებში 35.4 % (n=40) და გაცილებით მაღალი - 1.2-ჯერ მეტი - 48.5 % (n=49) პაციენტებში დაფიქსირდა (დიაგრამა 18).



დიაგრამა 18. C/T გენოტიპის განაწილება პაციენტებსა და საკონტროლო პირებში

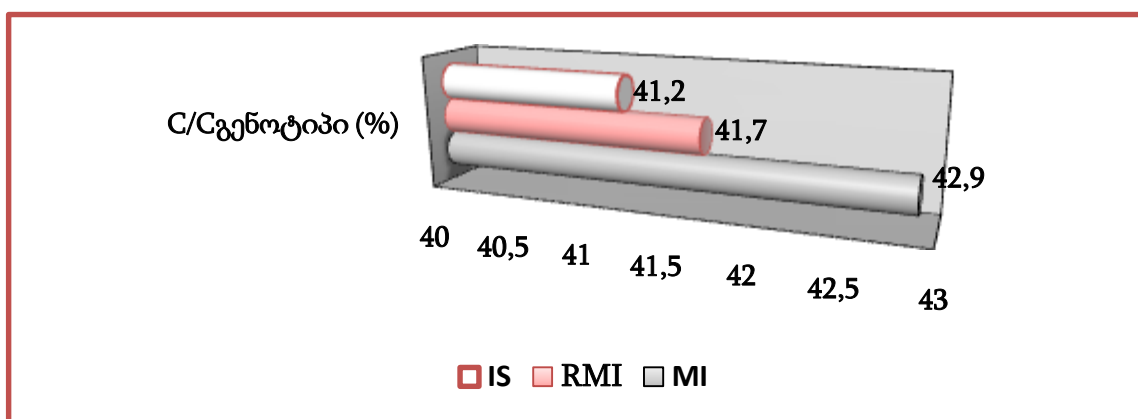
მნიშვნელოვანი შედეგი დაფიქსირდა TT გენოტიპის სიხშირის მიხედვით პაციენტებსა და საკონტროლო ჯგუფში. TT გენოტიპის სიხშირე 2.5-ჯერ მეტი ანუ 8.9 % (n=9) დაფიქსირდა პაციენტებში, ვიდრე ჯანმრთელ საკონტროლო პირებში, რომლებშიც მუტირებული გენოტიპის სიხშირემ 3.5% (n=4) შეადგინა (დიაგრამა 19).



დიაგრამა 19. TT გენოტიპის განაწილება პაციენტებსა და საკონტროლო პირებში

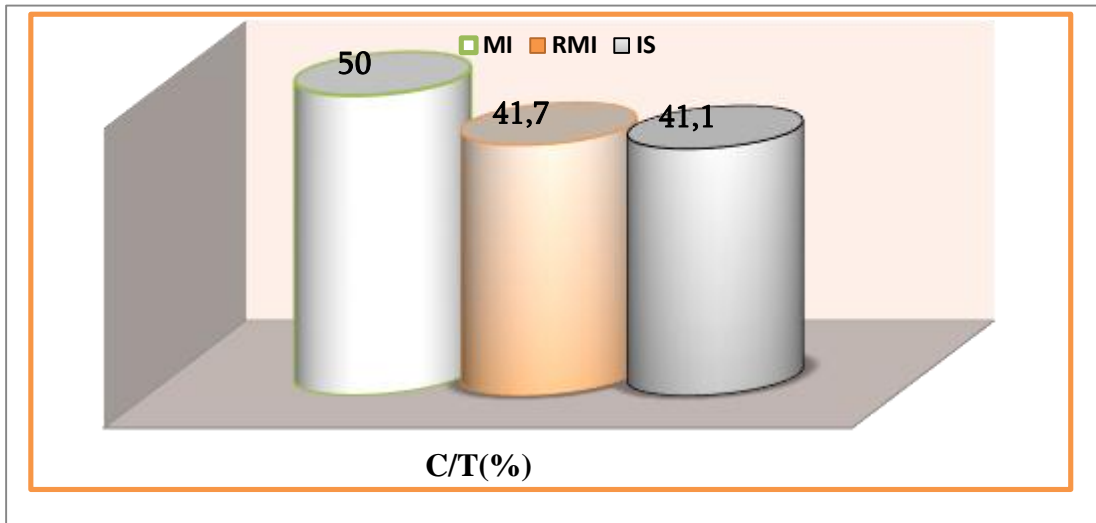
MTHFR C677T მუტაციის სიხშირე განსხვავებულია MI-ის, RMI-სა და IS-ის მქონე პაციენტებში. პაციენტების აღნიშნულ ჯგუფებში სტრატეგიცირების მიზანია დავადგინოთ MTHFR C677T მუტაცია რომელიმე დაავადებასთან (MI, RMI, IS) უფრო მეტად ხომ არ კორელირებს.

როგორც დიაგრამიდან ჩანს, C/C გენოტიპის სიხშირე MI-ის მქონე პაციენტებში შედარებს 42.9%-ს (n=36), ხოლო RMI-სა და IS-ის მქონე პაციენტებში თითქმის ერთნაირია: RMI – 41.7 % (n=5) და IS – 41.2 % (n=7), (დიაგრამა 20).



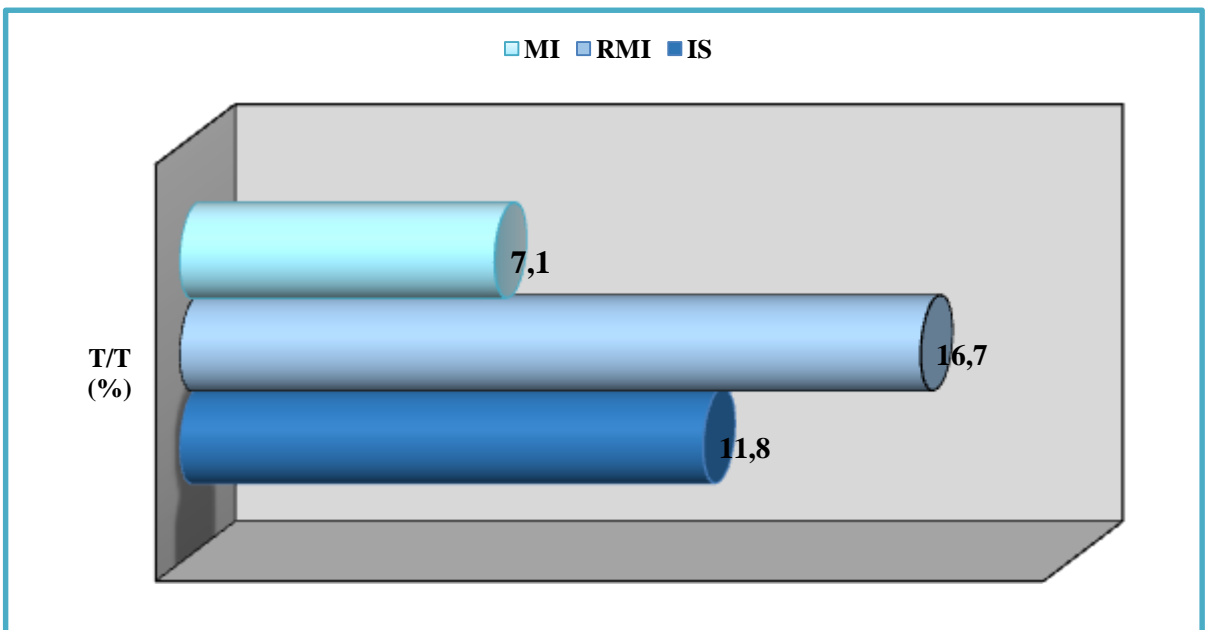
დიაგრამა 20. C/C გენოტიპის განაწილება MI-ის, RMI-ისა და IS-ის მქონე პაციენტებში

ზემოთ დასახელებულ სამ ჯგუფში C/T-ჰეტეროზიგოტური გენოტიპი კი ასე გადანაწილდა: MI - 50.0% (n=42), RMI - 41.7% (n=5) და IS - 47.1% (n=8) (დიაგრამა 21).



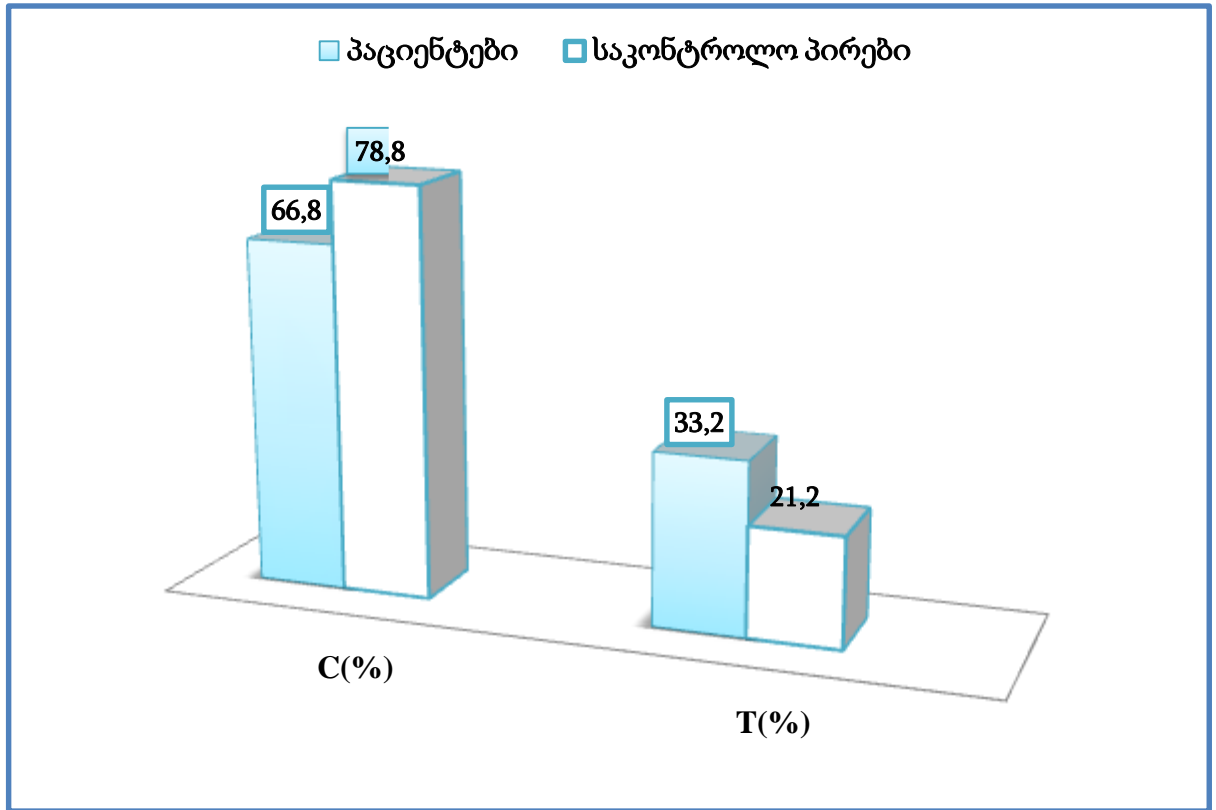
დიაგრამა 21. C/T გენოტიპის განაწილება MI-ის, RMI-ისა და IS-ის მქონე პაციენტებში

TT მუტირებული გენოტიპის ყველაზე მაღალი სიხშირე 16.7% (n=2) სამი ჯგუფიდან აღმოჩნდა RMI-ის მქონე პაციენტებში, განსხვავებით C/T ჰეტეროზიგოტური გენოტიპებისაგან, სადაც მაღალი გენოტიპური სიხშირე MI-პაციენტებში გამოქვამდა. IS -პაციენტებში TT -გენოტიპის სიხშირე 11.8% (n=2), ხოლო 7.1% (n=6) MI-ის მქონე პაციენტებში დაფიქსირდა (დიაგრამა 22).



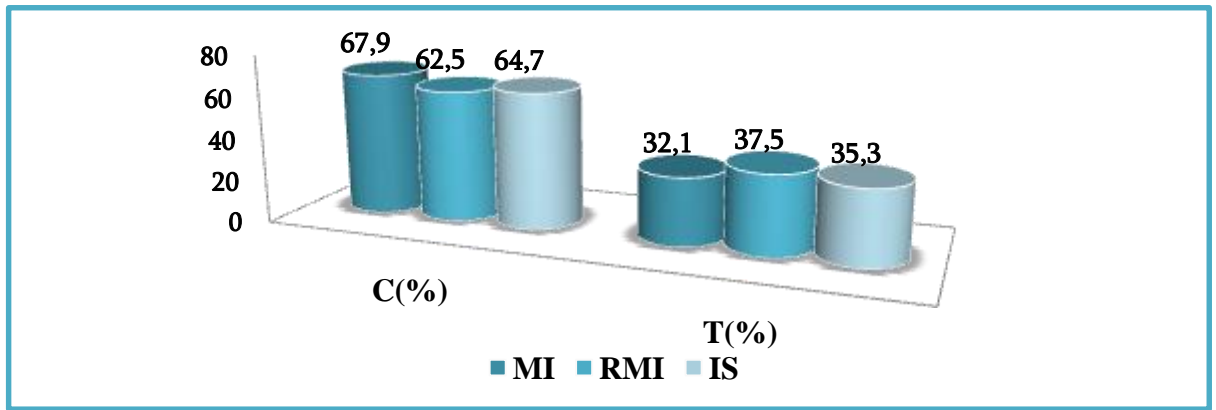
დიაგრამა 22. T/T გენოტიპის განაწილება MI-ის , RMI-ისა და IS-ის მქონე პაციენტებში

ზემოთ განხილული გენოტიპის სიხშირეებიდან გამომდინარე, პაციენტებსა და საკონტროლო პირებში C და T ალელთა განაწილებისას T ალელის სიხშირე მაღალია პაციენტებში და შეადგენს 33.2%-ს, ხოლო 1.5-ჯერ ნაკლები - 21.2 % საკონტროლო ჯგუფში. C ალელი კი 66,8%-ია პაციენტებში და 78.8% - კონტროლში (დიაგრამა 23).



დიაგრამა 23. C და T ალელის განაწილება პაციენტებსა და საკონტროლო პირებში

პაციენტების MI-ის, RMI-ისა და IS-ის მიხედვით სტრატეფიცირების შედეგად C და T ალელთა სიხშირეების მიმართულებით განსხვავებული შედეგები მივიღეთ. როგორც გენოტიპების სიხშირეების დახასიათებისას აღვნიშნეთ, RMI-ის მქონე პაციენტებში მაღალია TT გენოტიპი, შესაბამისად მაღალია T ალელის სიხშირეც და შეადგენს 37.5%-ს, ხოლო ამავე ჯგუფში C ალელის სიხშირე 62.5%-ია. IS-პაციენტებში T ალელი 35.3 %-ია, ხოლო C ალელი 64.7 %-ის ტოლია, MI-პაციენტებში კი T და C ალელთა სიხშირე 32.1%-ს და 67. 9%-ს უდრის (დიაგრამა 24).



დიაგრამა 24. C და T ალელთა განაწილება MI-ის , RMI-სა და IS-ის მქონე პაციენტებში

პაციენტების და საკონტროლო პირების MTHFR C677T გენის ნორმალური C/C, ჰეტეროზიგოტური C/T და რეცესიული ჰომოზიგოტური T/T (მუტირებული) გენოტიპები წარმოდგენილია ქვემოთ მოცემულ ელექტროფორეზის სურათებში.

29-ე სურათი ასახავს M27, M28, M29, M30, M31, M32 და M33 პაციენტების გენოტიპებს. MTHFR გენის ნორმალური C/C გენოტიპი აღმოჩნდა M28 და M30 პაციენტების ნიმუშებში, M27, M29 და M31 პაციენტები კი ნორმალური და მუტირებული ალელის მატარებლები არიან და მათი გენოტიპი ჰეტეროზიგოტურია (C/T), ხოლო M33 პაციენტი ორი მუტირებული ალელის შემცველ გენოტიპს და არტერიული თრომბოზის გაზრდილ რისკს ატარებს. ამპლიფიკატის სიდიდე 127 bp- ნუკლეოტიდური წყვლია.

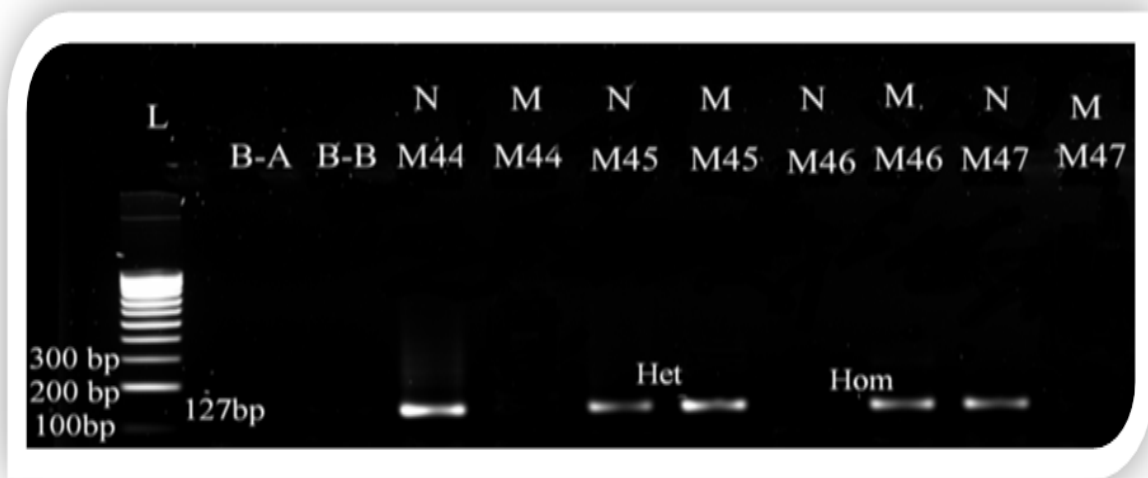


სურ. 29. პაციენტების გენოტიპები MTHFR C677T გენისთვის

სურათზე მოცემულია M27, M28, M29, M30, M31, M32 და M33 პაციენტების გენოტიპები MTHFR C677T გენისთვის. L-ხაზი არის დნმ-ლადერი (მარკერი). N-ნორმალური ალელი, M-მუტირებული ალელი. Het-ჰეტეროზიგოტა. Hom-ჰომოზიგოტა. MTHFR C677T -თვის. ამპლიფიკატის სიდიდე 127bp- ნუკლეოტიდური წყვლია.

30-ე სურათის გაანალიზების შედეგად გამოვლინდა, რომ M44 და M47 პაციენტები MTHFR გენის ნორმალური C/C გენოტიპის მატარებლები არიან, ხოლო M45 პაციენტი გენს C/T - ჰეტეროზიგოტურ მდგომარეობაში ატარებს, რაც შეეხება M46 პაციენტს, იგი ორივე მუტირებული ალელს შეიცავს გენოტიპში (T/T) და სავარაუდოდ, აქვს არტერიული თრომბოზის განვითარების გაზრდილი რისკი (ამპლიფიკატის სიდიდე 127 bp-ნუკლეოტიდური წყვლია. B-A და B-B უარყოფითი კონტროლია).

სურათი 31 ასახავს M52, M53, M54, M55 და M56 პაციენტების გენოტიპებს MTHFR C677T-გენისთვის. M55 და M56 პაციენტები აღნიშნული გენის მიხედვით ჰეტეროზიგოტურები არიან, მათ გენოტიპში მუტირებული ალელის პარალელურად არსებობს ნორმალური ალელიც, რომელიც ფერმენტის ნორმალურად ფუნქციონირების შესაძლებლობას ქმნის (მეთილენტეტრაჰიდროფოლატ რედუქტაზა), ხოლო M52, M53 და M54 ნორმალურ გენოტიპს ატარებენ.



სურ.30. პაციენტების გენოტიპები MTHFR C677T გენისთვის

სურათზე მოცემულია M44, M45, M46 და M47 პაციენტების გენოტიპები MTHFR C677T გენისთვის. L-ხაზი არის დნმ-ლადერი (მარკერი). B-A და B-B უარყოფითი კონტროლი. N- ნორმალური ალელი, M- მუტირებული ალელი. Het-ჰეტეროზიგოტა. Hom-ჰომოზიგოტა. MTHFR C677T -თვის. ამპლიფიკატის სიდიდე 127bp- ნუკლეოტიდური წყვლია.



სურ.31. პაციენტების გენოტიპები MTHFR C677T გენისთვის

სურათზე მოცემულია M52, M53, M54, M55 და M56 პაციენტების გენოტიპები MTHFR C677T გენისთვის. L-ხაზი არის დნმ-ლადერი (მარკერი). N- ნორმალური ალელი, M- მუტირებული ალელი. Het-ჰეტეროზიგოტა. Hom-ჰომოზიგოტა. MTHFR C677T -თვის. ამპლიფიკატის სიდიდე 127bp- ნუკლეოტიდური წყვლია.

სურათი 32-ზე მოცემული გენოტიპები ეკუთვნის M61, M62, M63, M64 და M65 პაციენტებს. M61, M63, M64 და M65 პაციენტები ჰეტეროზიგოტურები არიან MTHFR C677T გენის მიხედვით, ხოლო M62 პაციენტი გენს რეცესიულ ჰომოზიგოტურ მდგომარეობაში ატარებს, რაც ადასტურებს, რომ მას ფერმენტ მეთილენტეტრაჰიდროფოლატ რედუქტაზას ნორმალურად ფუნქციონირება შუზღუდული აქვს.

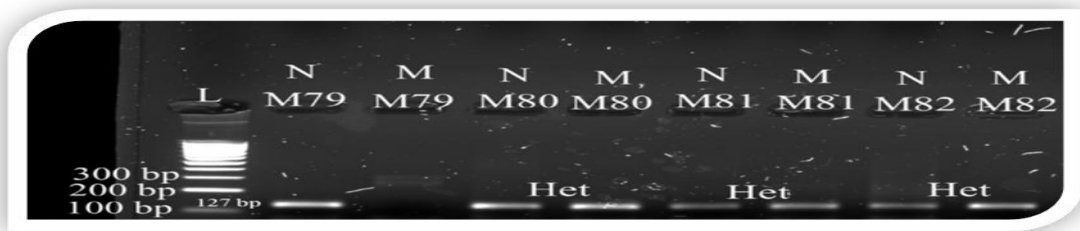


სურ.32. პაციენტების გენოტიპები MTHFR C677T გენისთვის

სურათზე მოცემულია M61, M62, M63, M64 და M65 პაციენტების გენოტიპები MTHFR C677T გენისთვის. L - ხაზი არის დნმ - ლადერი (მარკერი). N - ნორმალური ალელი, M - მუტირებული ალელი. Het - ჰეტეროზიგოტა. Hom - ჰომოზიგოტა. MTHFR C677T -თვის. ამპლიფიკატის სიდიდე 127bp - ნუკლეოტიდური წყვლია.

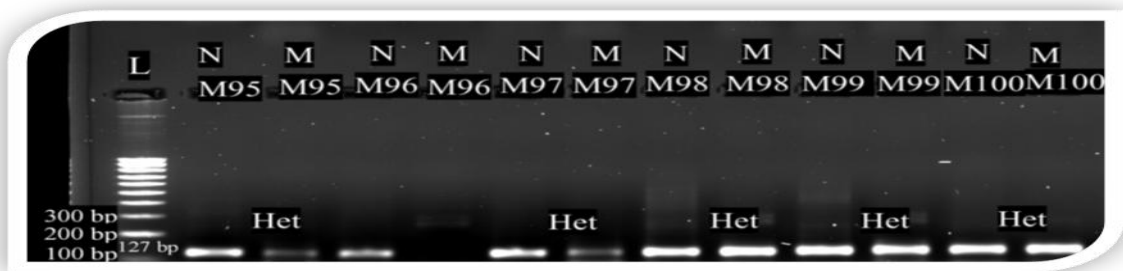
33-ე სურათზე მოცემულია M79, M80, M81 და M82 პაციენტების გენოტიპები MTHFR C677T გენის მიხედვით. M79 პაციენტი ნორმალურ გენოტიპს ატარებს, ხოლო M80, M81 და M82 პაციენტები გენის ჰეტეროზიგოტურ მდგომარეობაში მატარებლები არიან.

სურათ 34-ზე, M95, M96, M97 და M98 ,M99 და M100 პაციენტების გენოტიპებია წარმოდგენილი, მათგან მხოლოდ M96 პაციენტი ატარებს MTHFR გენის ნორმალურ გენოტიპს, სხვა ნიმუშებიდან ჩანს, რომ პაციენტები გენის ჰეტეროზიგოტურ მდგომარეობაში მატარებლები არიან.



სურ. 33. პაციენტების გენოტიპები MTHFR C677T გენისთვის

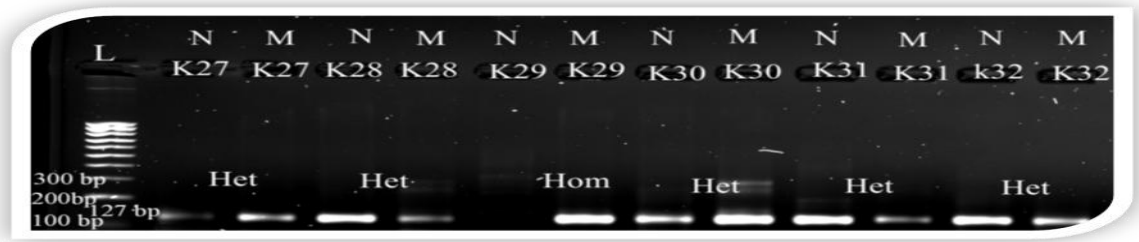
სურათზე მოცემულია M79, M80, M81 და M82 პაციენტების გენოტიპები MTHFR C677T გენისთვის. L-ხაზი არის დნმ-ლადერი (მარკერი). N-ნორმალური ალელი, M- მუტირებული ალელი. Het-ჰეტეროზიგოტი. MTHFR C677T -თვის. ამპლიფიკატის სიდიდე 127bp- ნუკლეოტიდური წყვლია.



სურ.34. პაციენტების გენოტიპები MTHFR C677T გენისთვის

სურათზე მოცემულია M95, M96, M97 და M98 ,M99 და M100 პაციენტების გენოტიპები MTHFR C677T გენისთვის . L-ხაზი არის დნმ-ლადერი (მარკერი). N- ნორმალური ალელი, M- მუტირებული ალელი. Het-ჰეტეროზიგოტი. MTHFR C677T -თვის. ამპლიფიკატის სიდიდე 127bp- ნუკლეოტიდური წყვლია.

35-ე და 36-ე სურათები ასახავს K27, K28, K29, K30, K31, K32, K99, K100, K101, K102, K103, K104, K105, K106 და K107 საკონტროლო პირების გენოტიპებს MTHFR C677T გენისთვის. K100, K102, K103, K104, K105 და K106 აღნიშნული გენის მიხედვით ნორმალური გენოტიპის მატარებლები არიან, K29 პირი კი ორ მუტირებულ ალელს ატარებს გენოტიპში. სხვა დანარჩენი საკონტროლო პირები კი ჰეტეროზიგოტურები აღმოჩნდნენ.



სურ. 35. საკონტროლო პირების გენოტიპები MTHFR C677T გენისთვის

სურათზე მოცემულია K27, K28, K29, K30, K31 და K32 საკონტროლო პირების გენოტიპები MTHFR C677T გენისთვის. L - ხაზი არის დნმ - ლადერი (მარკერი). N - ნორმალური ალელი, M - მუტირებული ალელი. Het - ჰეტეროზიგოტა. Hom - ჰომოზიგოტა. MTHFR C677T - თვის ამპლიფიკატის სიდიდე 127bp - ნუკლეოტიდური წყვილია.



სურ.36. საკონტროლო პირების გენოტიპები MTHFR C677T გენისთვის

სურათზე მოცემულია K99, K100, K101, K102, K103, K104, K105, K106 და K107 საკონტროლო პირების გენოტიპები MTHFR C677T გენისთვის. L - ხაზი არის დნმ - ლადერი (მარკერი). N - ნორმალური ალელი, M - მუტირებული ალელი. Het - ჰეტეროზიგოტა. MTHFR C677T - თვის ამპლიფიკატის სიდიდე 127bp - ნუკლეოტიდური წყვილია.

MTHFR C677T გენის პოლიმორფიზმის დროს გენოტიპების და ალელთა სიხშირეები და *p* -ის მნიშვნელობა პაციენტებსა და საკონტროლო პირებში ერთად მოცემულია ცხრილში (ცხრილი 4).

ცხრილი 4. MTHFR C677T მუტაციის დროს გენოტიპების და ალელთა სიხშირეები პაციენტებსა და საკონტროლო პირებში

საკვლევი კონტინგენტი	N	გენოტიპის სიხშირე			p-ის მნიშვნელობა*	ალელთა სიხშირე			p-ის მნიშვნელობა*
		C/C n (%)	C/T n (%)	T/T n (%)		C (%)	T (%)	Odd-ratio (95% CI)	
საკონტროლო პირები	113	69 (61.1)	40 (35.4)	4 (3.5)	-	78.8	21.2	-	-
პაციენტები	101	43 (42.6)	49 (48.5)	9 (8.9)	0.016	66.8	33.2	1.84 (1.19-2.84)	0.0057
მიოკარდიუმის ინფარქტის მქონე პაციენტები (MI)	84	36 (42.9)	42 (50.0)	6 (7.1)	0.040	67.9	32.1	1.76 (1.12-2.77)	0.0151
განმეორებითი მიოკარდიუმის ინფარქტის მქონე პაციენტები (RMI)	12	5 (41.7)	5 (41.7)	2 (16.7)	0.147	62.5	37.5	2.23 (0.92-5.40)	0.0768
იშემიური ინსულტის მქონე პაციენტები (IS)	17	7 (41.2)	8 (47.1)	2 (11.8)	0.210	64.7	35.3	2.02 (0.71-5.75)	0.1862

MTHFR გენის C/C- ნორმალური გენოტიპი, MTHFR გენის C/T - ჰეტეროზიგოტური გენოტიპი, MTHFR გენის T/T - მუტირებული გენოტიპი; C - ნორმალური ალელი; T - მუტირებული ალელი; odd ratio - შანსების შეფარდება; CI - სარწმუნოების ინტერვალი;

*p value vs.Controls - p -ის მნიშვნელობა საკონტროლო პირებთან მიმართებით;

საბოლოოდ ვასკვნით, რომ MTHFR C677T გენის მუტაციის ჰეტეროზიგოტური მდგომარეობა ორგანიზმში ფერმენტის (მეთილენტეტრაჰიდროფოლატ რედუქტაზა) აქტიურობაზე გავლენას ვერ ახდენს და მის ნორმალურად ფუნქციონირებას თავის თავზე გენოტიპში არსებული ნორმალური ალელი იღებს, მაგრამ თუ გავითვალისწინებთ მომავალში გენების დრეიფის ალბათობას სხვა პოპულაციებიდან ან პოპულაციის შიგნით აღნიშნული გენის მიხედვით, ჰეტეროზიგოტურ მდგომარეობაში გენის მატარებლების ქორწინებას, ნათელია, რომ გაიზრდება MTHFR გენის (TT) მუტირებული გენოტიპის მქონე ადამიანთა დაბადების ალბათობა. მით უფრო, რომ ჩვენი კვლევის შედეგად რეცესიულ ჰომოზიგოტურ მდგომარეობასთან ერთად ჰეტეროზიგოტური გენოტიპი მაღალი სიხშირით წარმოდგენილია, როგორც პაციენტებში, ასევე საკონტროლო პირებში.

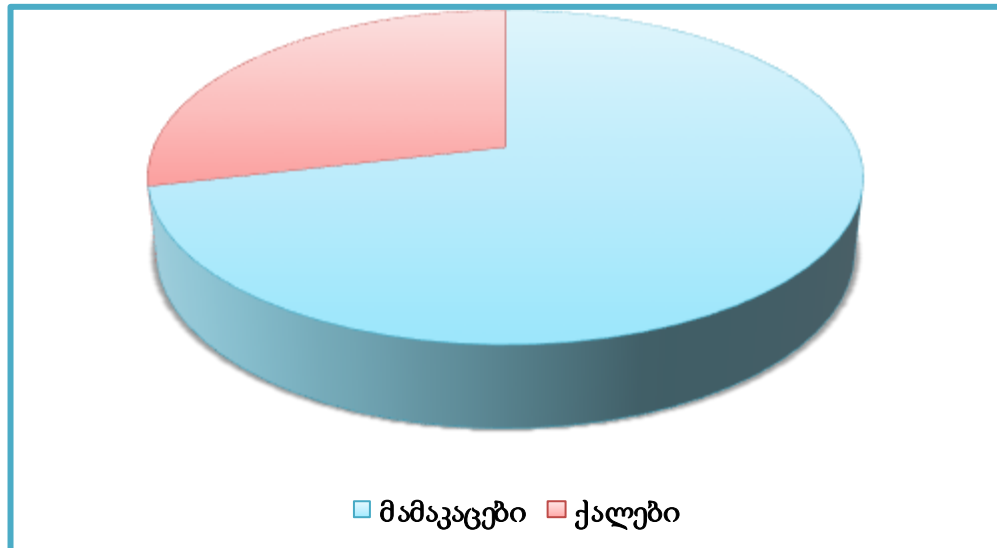
ზემოთ თქმული მოსაზრების განამტკიცებას შევეცდებით ა. მაქაცარიას მიერ ესპანური კვლევის შედეგზე დაყრდნობით გაკეთებული დასკვნით, რომლის მიხედვითაც ბოლო პერიოდში ესპანელ მოზარდებს შორის MTHFR გენის რეცესიული ჰომოზიგოტური გენოტიპის სიხშირე გაზრდილია, რაც ფოლატების აქტიურ გამოყენებას და სპონტანური აბორტების შემცირებას უკავშირდება (ა. მაქაცარია, 2014:393).

3.4 არტერიული თრომბოზების მქონე პაციენტების კლინიკური მონაცემების დახასიათება

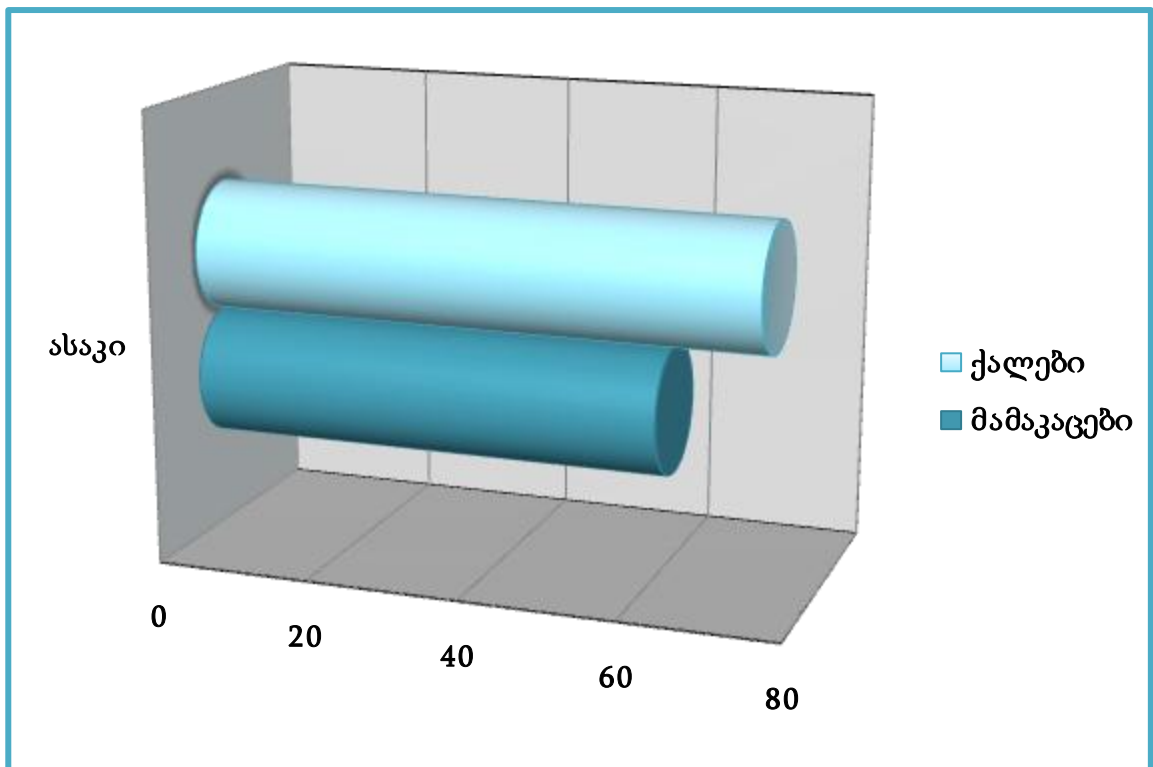
არტერიული თრომბოზების მქონე 89 პაციენტის კლინიკური (ანკეტური) მონაცემები ბიოსტატისტიკურად დავამუშავეთ. კვლევაში ჩართული მამაკაცების რაოდენობა 71.3%-ს, ხოლო ქალების - 28.7 %-ს შეადგენს (დიაგრამა 25).

საკვლევი კონტინგენტის საშუალო ასაკი 66.3 +/- 12.1 წელია. არტერიული თრომბოზების დიაგნოზის დასმა სქესის მიხედვით სხვადასხვა ასაკში (საშუალო

ასაკი) მოხდა. მაგ., მამაკაცებში იგი 60.9 +/- 12.1 წელია, ხოლო ქალებში 73.7 +/- 10.2 წელს შეადგენს (დიაგრამა 26), ($p < 0.001$).

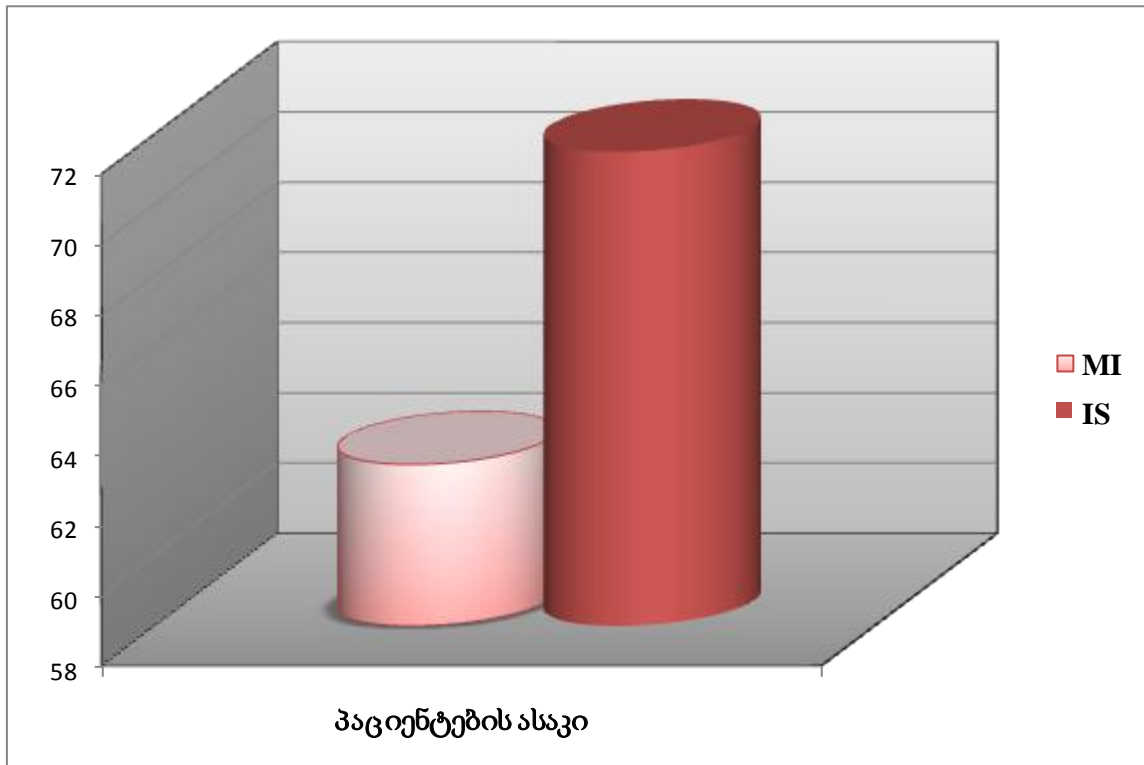


დიაგრამა 25. სქესის განაწილება არტერიული თრომბოზების მქონე პაციენტებში



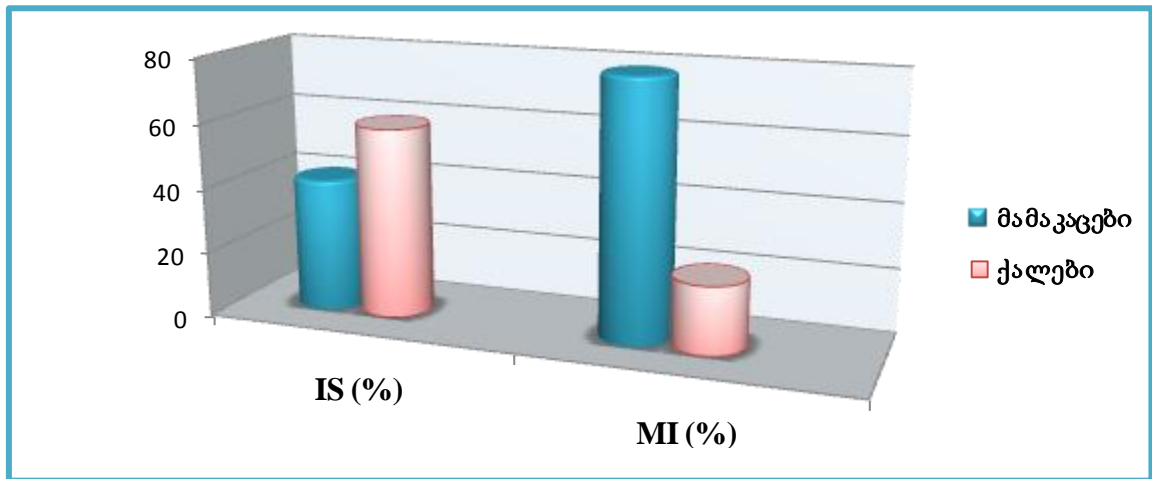
დიაგრამა 26 . არტერიული თრომბოზების მქონე პაციენტებში დიაგნოზის დასმის ასაკი სქესის მიხედვით

ასევე მიოკრადიუმის ინფარქტი (MI) და იშემიური ინსულტი (IS) პაციენტებში სხვადასხვა ასაკშია იდენტიფიცირებული და განსხვავება მნიშვნელოვანია. მაგ., პაციენტების საშუალო ასაკი MI -ის შემთხვევაში 62.6 +/- 12.9-ია, ხოლო პაციენტებს IS -ის დიაგნოზი 71.5 +/- 11.7 წლის ასაკში დაუსვეს (დიაგრამა 27), ($p=0.013$).



დიაგრამა 27. MI -ისა და IS-ის მქონე პაციენტებში დიაგნოზის დასმის ასაკს შორის განსხვავება

არტერიულ თრომბოზებსა და სქესს შორის კორელაცია მეცნიერულად დადასტურებული ფაქტია. ჩვენი კვლევის ფარგლებშიც MI-სა და IS-ის მქონე პაციენტებს შორის განსხვავება ვიპოვეთ სქესის მიხედვით, მაგ., MI მამაკაც პაციენტებში 3.8-ჯერ მეტია, ვიდრე ქალებში და შეადგენს 79.2 %-ს, ხოლო ქალებში 20,8%-ს. IS-ის შემთხვევაში შედეგი განსხვავებულია: IS-ის დიაგნოზით იდენტიფიცირებულია ქალი პაციენტების 58.8%, ხოლო მამაკაცების 41.2% ე.ი. IS-ის დიაგნოზის მქონე ქალი პაციენტი 1.4-ჯერ მეტია, ვიდრე მამაკაცი ($p=0.005$) (დიაგრამა 28), (ცხრილი5).



დიაგრამა 28. MI -სა და IS-ის განაწილება სქესის მიხედვით

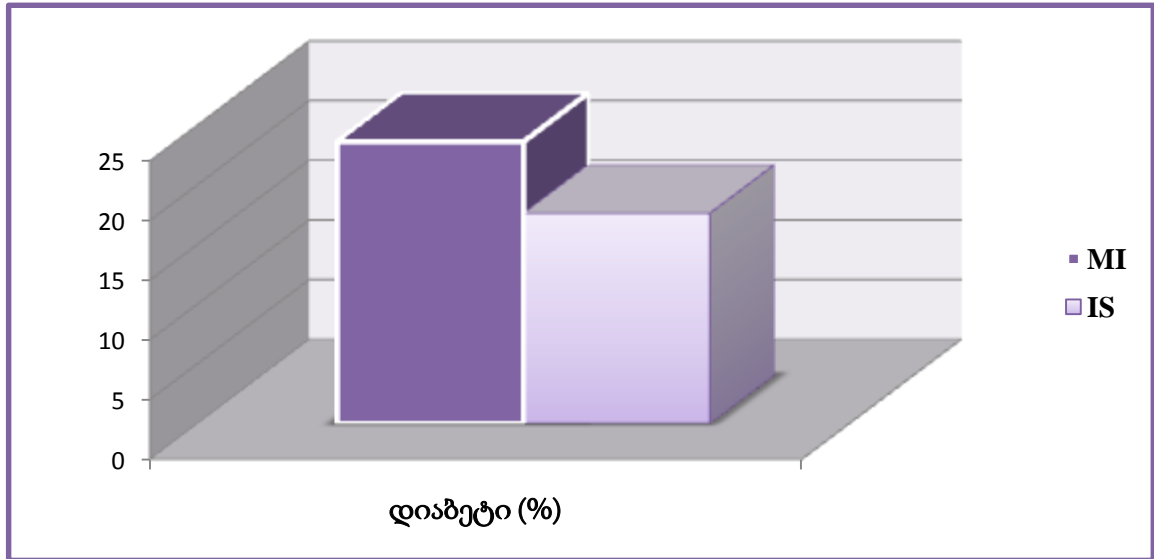
ასევე მნიშვნელოვანია, რომ RMI-ის მქონე პაციენტებიდან თერთმეტი მამაკაცია, ხოლო ერთი - ქალი.

ცხრილი 5. MI -სა და IS-ის სქესის მიხედვით განაწილება

საკვლევი კონტინგენტი	მამაკაცი n (%)	ქალი n (%)	საერთო რაოდენობა	p-ის მნიშვნელობა
მიოკარდიუმის ინფარქტი (MI)	57 (79.2)	15 (20.8)	72	0.005
იშემიური ინსულტი (IS)	7 (41.2)	10 (58.8)	17	
საერთო რაოდენობა	64(72)	25(28.0)	89	

არტერიულ თრომბოზებსა და დიაბეტს შორის ასოციაციის დადგენის მიზნით MI და IS პაციენტების მონაცემები სტატისტიკურად დავამუშავეთ. MI-პაციენტების 23,6% და IS-პაციენტების 17,6% დიაბეტური სტატუსის მქონეა (დიაგრამა 29), ხოლო

დიაბეტი არ აქვს MI-ის მქონე პაციენტების 76,4%-ს და IS-ის მქონე პაციენტების 82,4%-ს. MI-სა და IS-ის ჯგუფებს შორის დიაბეტის სტატუსის მიხედვით მნიშვნელოვანი განსხვავება ვერ აღმოვაჩინეთ ($p=0.433$), (ცხრილი 6).



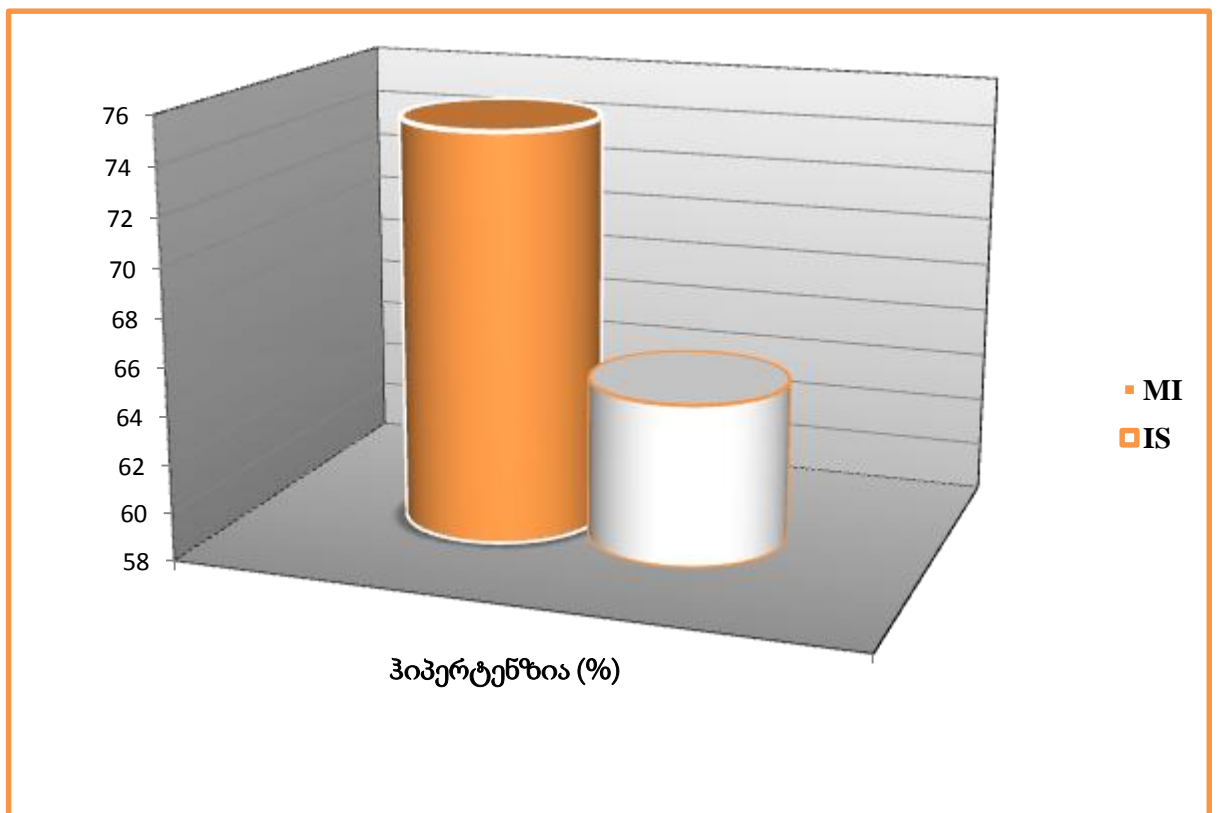
დიაგრამა 29. MI -სა და IS-ის მქონე პაციენტებში დიაბეტის სტატუსის განაწილება

ცხრილი 6 . MI -სა და IS-ის მქონე პაციენტები დიაბეტის სტატუსით და მის გარეშე

საკვლევი კონტინგენტი	დიაბეტი n (%)	დიაბეტის გარეშე n (%)	საერთო რაოდენობა	p-ის მნიშვნელობა
მიოკარდიუმის ინფარქტი (MI)	17(23.6)	55 (76.4)	72	0.433
იშემიური ინსულტი (IS)	3 (17.6)	14 (82.4)	17	
საერთო რაოდენობა	20(22.5)	69(77.5)	89	

არტერიულ თრომბოზებსა (MI და IS) და ჰიპერტენზიას შორის კორელაციის დასადგენად შევისწავლეთ MI-ისა და IS-ის მქონე 89 პაციენტის მონაცემი. საკვლევი კონტინგენტი სტრატეფიცირებულია ჰიპერტენზიის მქონე და მის გარეშე პაციენტებად. MI-პაციენტების 75%, ხოლო IS-ის მქონე პაციენტების 64.7% მაღალ არტერიულ წნევას ატარებს (დიაგარმა 30), MI-პაციენტების 25%-ს და IS-ის დიაგნოზის მქონე პაციენტების 35.3 %-ს ჰიპერტენზია არ აქვს.

საერთო ჯამში, პაციენტების 73%(n=65) ჰიპერტენზიითაა დაავადებული. მაღალი სიხშირით დაფიქსირებული ჰიპერტენზიის საფუძველზე ვვარაუდობთ ასოციაციას არტერიულ თრომბოზებსა და მაღალ არტერიულ წნევას შორის, თუმცა კვლევის ფარგლებში მნიშვნელოვანი განსხვავება MI-ისა და IS-ის მქონე პაციენტებში ჰიპერტენზიის თვალსაზრისით არ დაფიქსირდა ($p=0.283$). ამდენად, გამოგვაქვს დასკვნა, რომ საკვლევ პირებში არტერიული ჰიპერტენზია შეიძლება იყოს ორივე (MI და IS) დაავადების განვითარების რისკფაქტორი (ცხრილი 7).



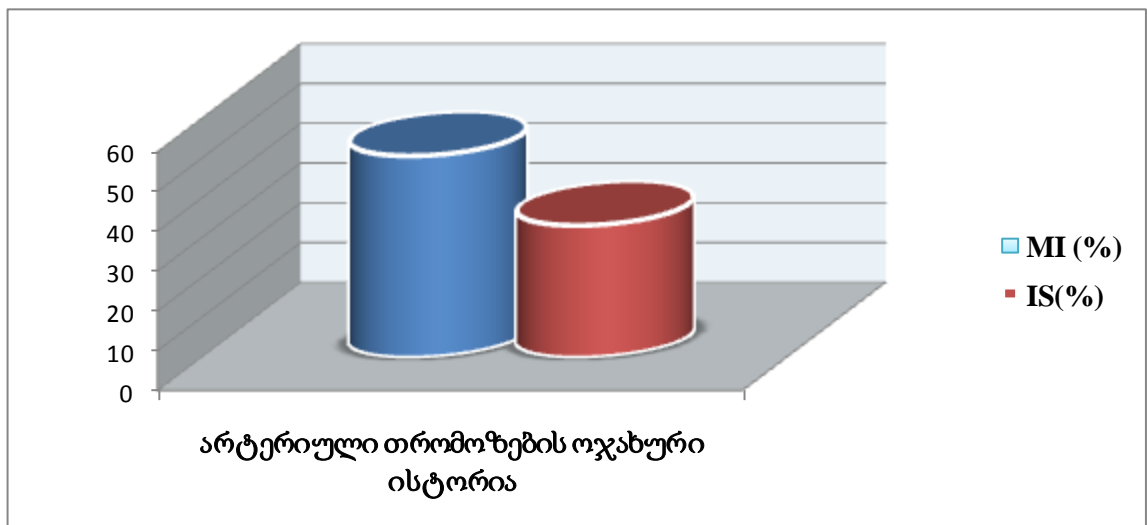
დიაგრამა 30. ჰიპერტენზიის სიხშირე MI -ისა და IS-ის მქონე პაციენტებში

ცხრილი 7. MI -ისა და IS-ის მქონე პაციენტები ჰიპერტენზიით და მის გარეშე

საკვლევი კონტინგენტი	ჰიპერტენზია		საერთო რაოდენობა	p-ის მნიშვნელობა
	ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტები n (%)	ჰიპერტენზიის გარეშე პაციენტები n (%)		
მიოკარდიუმის ინფარქტი (MI)	54 (75.0)	18 (25.0)	72	0.283
იშემიური ინსულტი (IS)	11 (64.7)	6 (35.3)	17	
საერთო რაოდენობა	65 (73.0)	24 (27.0)	89	

კლინიკური მონაცემების კვლევისას ყურადღება გავამახვილეთ თრომბოზების ოჯახური ისტორიის მქონე პაციენტებზეც. სულ პაციენტთა რაოდენობა 69-ის ტოლია (n=69).

პაციენტების 49,3%-ის სამედიცინო ანკეტაში მითითებულია, რომ არტერიული თრომბოზებით დატვირთული მემკვიდრეობა აქვთ, მათგან თრომბოზების ოჯახური ისტორია MI-პაციენტების 50,8%-ს აქვს და IS-ის მქონე პაციენტების - 33,3 %-ს (დიაგრამა 31).



დიაგრამა 31. MI და IS პაციენტებში არტერიული თრომბოზების ოჯახური ისტორია

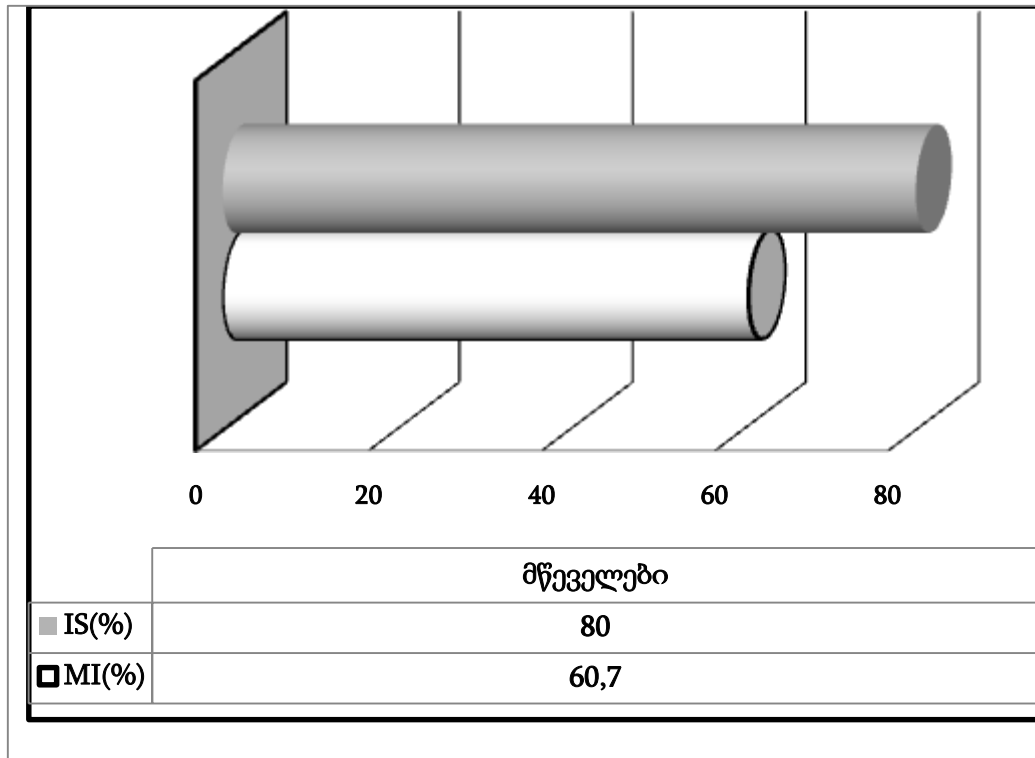
მიღებული შედეგების მიხედვით ორ ჯგუფს შორის (MI და IS) მნიშვნელოვანი განსხვავება არ დაფიქსირდა ($p=0.673$), (ცხრილი 8).

ცხრილი 8. MI -ისა და IS-ის მქონე პაციენტები არტერიული თრომბოზების ოჯახური ისტორიით და მის გარეშე

საკვლევი კონტინგენტი	თრომბოზების ოჯახური ისტორია		საერთო რაოდენობა	<i>p</i> -ის მნიშვნელობა
	პაციენტები ოჯახური ისტორიით n (%)	პაციენტები ოჯახური ისტორიის გარეშე n (%)		
მიოკარდიუმის ინფარქტი (MI)	32 (50.8)	31 (49.2)	63	0.673
იშემიური ინსულტი (IS)	2 (33.3)	4 (66.7)	6	
საერთო რაოდენობა	34 (49.3)	35 (50.7)	69	

MI და IS პაციენტებში მოწევასა და არტერიულ თრომბოზებს შორის ასოციაციის დადგენის მიზნით საკვლევ კონტინგენტში მწვეველი და არამწვეველი პაციენტების რაოდენობა დავითვალეთ.

სულ 71 პაციენტის მონაცემი დავამუშავეთ სტატისტიკურად თამბაქოს მომხარებასთან მიმართებით. MI -პაციენტების 60,7 % მწვეველია და 39,3 % არ ეწევა, ხოლო IS-პაციენტებში 80% თამბაქოს მომხმარებელი და 20% არამწვეველი აღმოჩნდა. აღნიშნული კვლევით მცირე განსხვავება ვიპოვეთ MI-ისა და IS-ის მქონე მწვეველ პაციენტებს შორის ($p=0.209$), (ცხრილი 9).



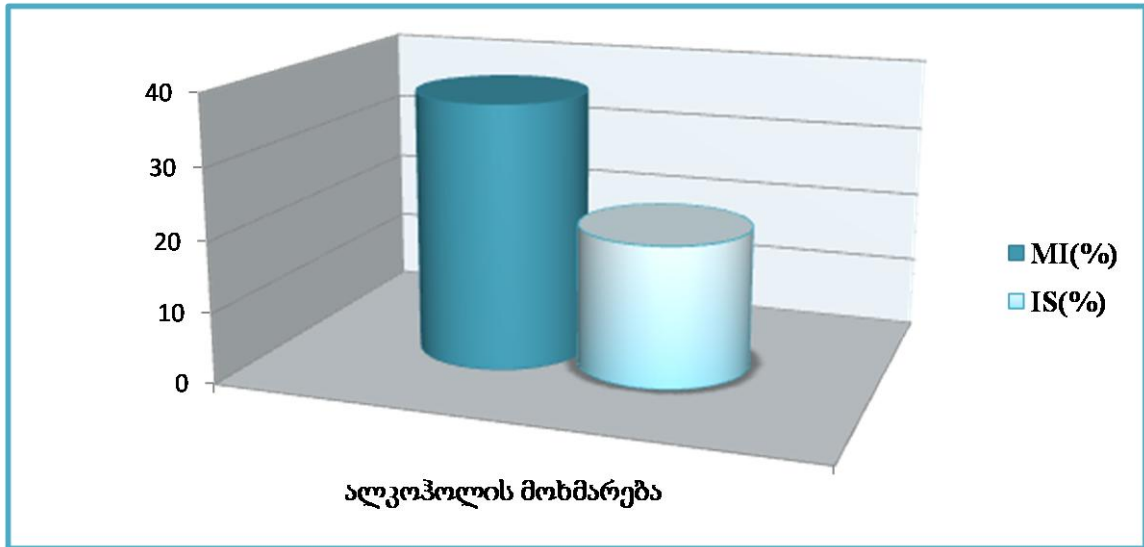
დიაგრამა 32. მწვევლების სიხშირე MI -ისა და IS-ის მქონე პაციენტებში

ცხრილი 9. მწვევლების და არამწვევლების სიხშირე MI -ისა და IS-ის მქონე პაციენტებში

საკვლევი კონტინგენტი	თამბაქოს მოხმარება		საერთო რაოდენობა	p-ის მნიშვნელობა
	მწვევლები n (%)	არამწვევლები n (%)		
მიოკარდიუმის ინფარქტი (MI)	37 (60.7)	24 (39.3)	61	0.209
იშემიური ინსულტი (IS)	8 (80.0)	2 (20.0)	10	
საერთო რაოდენობა	45 (63.4)	26 (36.6)	71	

კვლევის ფარგლებში შევისწავლეთ ალკოჰოლის მოხმარების სიხშირე არტერიული თრომბოზების მქონე 66 პაციენტში. უნდა აღინიშნოს, რომ 66 პაციენტიდან ყველა მამაკაცია და მათი რაოდენობა 34.8 % შეადგენს. MI პაციენტებში

37.5% ალკოჰოლის მომხმარებელი იყო და 62.5 % არ მოიხმარდა ალკოჰოლს, ხოლო IS -ის მქონე პაციენტების 20% ალკოჰოლს იღებდა და 80 % არ მოიხმარდა სპირტიან სასმელს. ამრიგად, MI და IS პაციენტებში მნიშვნელოვანი განსხვავება ალკოჰოლის მომხმარებასთან მიმართებით არ გამოიკვეთა ($p=0.474$), (დიაგრამა 33), (ცხრილი 10).



დიაგრამა 33. ალკოჰოლის მომხმარებელი MI -ისა და IS-ის მქონე პაციენტები

ცხრილი 10. მსმელი და არამსმელი MI -ისა და IS-ის მქონე პაციენტების სიხშირე

საკვლევი კონტინგენტი	ალკოჰოლის მოხმარება		საერთო რაოდენობა	p-ის მნიშვნელობა
	მსმელები n (%)	არამსმელები n (%)		
მიოკარდიუმის ინფარქტი (MI)	21 (37.5)	35 (62.5)	56	0.474
იშემიური ინსულტი (IS)	2 (20.0)	8 (80.0)	10	
საერთო რაოდენობა	23 (34.8)	43 (65.2)	66	

აჭარის პოპულაციაში არტერიული თრომბოზების მქონე პაციენტების კლინიკური მონაცემების სტატისტიკური ანალიზის საფუძველზე გამოგვაქვს დასკვნა, რომლის მიხედვითაც კვლევაში ჩართული მამაკაცების რაოდენობა 2.5-ჯერ მეტია ქალ პაციენტებთან შედარებით, იგივეს ადასტურებს სხვა ექსპერიმენტული კვლევაც, მაგ., ი. ვაკაბაიაშის (I. Wakabayashi), მიხედვით გსმდ-ის სიხშირე მამაკაცებში უფრო მაღალია ვიდრე ქალებში (I. Wakabayashi, 2017). MI-ის შემთხვევაში ასაკი საშუალოდ 62 წელია, ხოლო IS-ის დიაგნოზი 71 წლის ზემოთ პაციენტებში დაისვა ($p=0.013$). ასევე განსხვავებლია შედეგი სქესის მიხედვით დიაგნოზის დასმის ასაკს შორის, მაგ., მამაკაცებში ასაკი 60 წელზე მეტია, ხოლო ქალებში 73 წელზე მეტი ($p<0.001$), პარალელს ვავლენთ ლიტერატურულ ნაწილში განხილულ კვლევასთან, რომლის თანხმადაც გსმდ-ები 7-10 წლით გვიან ვითარდება ქალებში, ვიდრე მამაკაცებში (A. Maas, 2010)., ასევე ჰ.ს. ბოტის (H.S.Bots) მიხედვით იშემიური ინსულტი და მიოკარდიუმის ინფარქტი ქალებში ხანდაზმულ ასაკში მანიფესტირდება (H.S.Bots, 2017). MI მამაკაც პაციენტებში 3.8-ჯერ მეტია, ვიდრე ქალებში, ხოლო IS-ის დიაგნოზის მქონე ქალი პაციენტების რაოდენობა 1.4-ჯერ მეტია მამაკაცებზე ($p=0.005$).

დიაბეტის სტატუსის, ჰიპერტენზიის, თრომბოზების ოჯახური ისტორიის, თამბაქოსა და ალკოჰოლის მოხმარების სტატისტიკური ანალიზიდან გამომდინარე მნიშვნელოვანი განსხვავება არ დაფიქსირდა ორ ჯგუფს (MI და IS) შორის. ამდენად, მივიჩნევთ, რომ გაცილებით მეტი პაციენტის მონაცემის დამუშავებაა საჭირო, რათა მივიღოთ სარწმუნო შედეგები.

დასკვნები

1. აჭარის პოპულაციაში პირველად იქნა შესწავლილი MTHFR C677T, FVL G1691A და PT G20210A გენების პოლიმორფიზმი;
2. საკვლევ კონტინგენტში დაფიქსირდა მეთილენტეტრაჰიდროფოლატ რედუქტაზას MTHFR C677T - ჰომოცისტეინის მეტაბოლიზმის მარეგულირებელი ფერმენტის მავალი გენის მუტაცია;
3. MTHFR C677T გენის პოლიმორფიზმი გამოვლინდა, როგორც ჰეტეროზიგოტურ, ასევე ჰომოზიგოტურ მდგომარეობაში;
4. MTHFR C677T მუტაციის მქონე პირებში არტერიული თრომბოზების განვითარების მიზეზად შესაძლებელია ჩათვალოს ჰომოცისტეინის დარღვეული მეტაბოლიზმი;
5. კვლევის შედეგებით გამოვლინდა ლეიდენის V ფაქტორის ორმაგი პრევალენტობა პაციენტებში საკონტროლო პირებთან შედარებით;
6. საკვლევ კონტინგენტში არ გამოვლინდა კავშირი PT G20210A მუტაციასა და არტერიულ თრომბოზებს შორის;
7. დადგინდა მნიშვნელოვანი განსხვავება არტერიული თრომბოზების გამოვლენის საშუალო ასაკსა და სქესს შორის (მამაკაცები - 60.9 +/- 12.1 წელი, ხოლო ქალები 73.7 +/- 10.2 წელი);
8. ნაპოვნია მნიშვნელოვანი განსხვავება პაციენტებში მიოკარდიუმის ინფარქტისა და იშემიური ინსულტის გამოვლენასა და ასაკს შორის (მიოკარდიუმის ინფარქტი - MI - 62.6 +/- 12.9 წელი, ხოლო იშემიური ინსულტი - IS - 71.5 +/- 11.7 წელი);
9. დაფიქსირდა მნიშვნელოვანი განსხვავება მიოკარდიუმის ინფარქტისა და იშემიური ინსულტის მქონე პაციენტების რაოდენობასა და სქესს შორის (მიოკარდიუმის ინფარქტი - MI - მამაკაცები - 79,2 %, ხოლო ქალები - 20,8 %) ;
10. კვლევის შედეგად სტრატეფიცირებულ ჯგუფებში (მიოკარდიუმის ინფარქტი და იშემიური ინსულტი) თითქმის თანაბარი სიხშირით დაფიქსირდა შემდეგი მახასიათებლები: დიაბეტი, ჰიპერტენზია, თრომბოზების ოჯახური ისტორია, ალკოჰოლისა და თამბაქოს მოხმარება;

გამოყენებული ლიტერატურა

1. გოგიჩაძე გ, კადელაკი გ, გოგიჩაძე თ. (2011), ლექსიკონი - ბიოლოგიური და სამედიცინო ტერმინები და ცნებები. თბილისი, გვ.442, გამომცემლობა მერიდიანი.
2. მაქაცარია ა, ბიწაძე ვ, ჯანგიძე მ. თრომბოფილია. გამომცემლობა ლოგოსი, თბილისი, 2014.
3. სარჯველაძე ნ. (2006), თრომბოფილების მკურნალობა ენდოთელიუმის უჯრედების გამოყენებით. თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სადოქტორო დისერტაცია. (მოდებულია, 18 ივლისი,2018), <http://www.nplg.gov.ge/dlibrary/collect/0002/000207/DISERTACIA.pdf>.
4. ძნელაძე დ. (2011) ბიოტექნოლოგიის კვლევის თანამედროვე მეთოდები და აპარატურა. თბილისი.
5. Abhinand P.A, Manikandan M, Mahalakshmi R ,Ragunath P.K. (2017) Meta-analysis study to evaluate the association of MTHFR C677T polymorphism with risk of ischemic stroke. *Bioinformation*.13(6): 214–219.
6. Aihara K. (2010, Aug) Heparin cofactor II attenuates vascular remodeling in humans and mice. *Circ J*. 74(8):1518-23. Epub 2010 Jul 17.
7. Akyurek O. Akbal E. Guneş F. (2014 Aug). Increase in the risk of ST elevation myocardial infarction is associated with homocysteine level. *Arch Med Res*. 45(6):501-6.
8. Al-Nozha M.M, Ismail HM, Al Nozha OM (2016). Coronary artery disease and diabetes mellitus. *J Taibah Univ Med Sci*.11(4):330-338
9. Ambrose J.A, Barua RS. (2004, May 19) The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol*. 43(10):1731-7
10. Arboix A. (2015, May16) Cardiovascular riskfactors for acutestroke: Risk profiles inthe different subtypes of ischemicstroke. *orld J Clin Cases*. 3 (5):418-29
11. Arruda V. R, Annichino-Bizzacchi J. M, Goncalves M.S, Costa F. F. (1997, Dec). Prevalence of the prothrombin gene variant (nt20210A) in venous thrombosis and arterial disease. *Thromb Haemost.* ; 78 (6):1430-3.
12. Baranovskaya S, Kudinov S, Fomicheva E, Vasina V, Solovieva D, Khavinson V, Schwartz E. (1998 Jun), Age as a risk factor for myocardial infarction in Leiden mutation carriers. *Mol Genet Metab*. 64(2):155-7.

13. Basharat Z, Mumtaz S, Rashid F, Rashid S, Mallam SA, Diljan A, Iftikhar-Maken N, Zafar S, Rehman I. (2012, Oct) Prevalence of risk factors of ischemic stroke in a local Pakistani population. High density lipoproteins, an emerging risk factor. *Neurosciences (Riyadh)*. 17(4):357-62.
14. Baykan M, Celik S, Ucar F, Kaplan S, Ovali E, Erdöl C. (2001, Dec). [Effects of factor V Leiden mutations on prognosis in patients with acute myocardial infarction]. *Anadolu Kardiyol Derg*. 1(4):242-5; AXIV.
15. Benjamin E.J. Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association. published online ahead of print January 25, 2017. (მოდოგულოა 29 ივნისი, 2018, https://healthmetrics.heart.org/wp-content/uploads/2017/06/Heart-Disease-and-Stroke-Statistics-2017-ucm_491265.pdf)
16. Berentzen N.E, Wijga AH, van Rossem L, Koppelman GH, van Nieuwenhuizen B, Gehring U, et al. (2016) Family history of myocardial infarction, stroke and diabetes and cardiometabolic markers in children. *Diabetologia*. 59(8): 1666-74.
17. Bertina R. M, Koeleman B.P, Koster T, Rosendaal F. R, Dirven R. J, de Ronde H, van der Velden P. A, Reitsma P. H. (1994 May 5) Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 369 (6475):64-7
18. Bhargava, S, Parakh, R, Manocha, A, Ali, A, Srivastava, LM. (2007). Prevalence of hyperhomocysteinemia in vascular disease: comparative study of thrombotic venous disease vis-a-vis occlusive arterial disease. *Vascular*. 15(3):149–153.
19. Bhopale G M, Nanda R K. (2003). Blood coagulation factor VIII: An overview; *J. Biosci*. 28 783–789.
20. Boekholdt S. M, Bijsterveld N. R, Moons A. H, Levi M, Büller H. R, Peters R. J. (2001 Dec, 18). Genetic variation in coagulation and fibrinolytic proteins and their relation with acute myocardial infarction: a systematic review. *Circulation*. 104 (25):3063-8.
21. Booth G. L, Kapral M. K, Fung K, Tu J.V. (2006 Jul 1). Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 368(9529):29-36
22. Boroumand M, Pourgholi L, Ziaee S, Anvari MS, Jalali A Goodarzynejad H. (2014 Apr). The association between Factor V Leiden with the presence and severity of coronary artery disease. *Clin Biochem*. 47(6):356-60.
23. Bots S.H, Peters SAE, Woodward M. (2017). Sex differences in coronary heart disease and stroke mortality: a global assessment of the effect of ageing between 1980 and 2010. *BMJ Glob Health*. 2(2): e000298.

24. Bozok Cetintas V, Gunduz C. (2014 Jan). Association between polymorphism of MTHFR c.677C>T and risk of cardiovascular disease in Turkish population: a meta-analysis for 2.780 cases and 3.022 controls. *Mol Biol Rep.* 41(1):397-409.
25. Buchanan G. S, Rodgers G. M, Ware Branch D. (2003 Jun). The inherited thrombophilias: genetics, epidemiology, and laboratory evaluation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 17(3):397-411.
26. Burzotta F, Paciaroni K, De Stefano V, Crea F, Maseri A, Leone G, Andreotti F. (2004 Jan). G20210A prothrombin gene polymorphism and coronary ischaemic syndromes: a phenotype-specific meta-analysis of 12 034 subjects. *Heart.* 90(1): 82–86.
27. Cattaneo M, Chantarangkul V, Taioli E, Santos J.H, Tagliabue L. (1999 Jan 1). The G20210A mutation of the prothrombin gene in patients with previous first episodes of deep-vein thrombosis: prevalence and association with factor V G1691A, methylenetetrahydrofolate reductase C677T and plasma prothrombin levels. *Thromb Res.* 93(1):1-8.
28. Chatterjee T, Philip J , Nair Velu , Mallhi R.S , Sharma Hemant , Ganguly P , Biswas A.K. (2015 Jul). Inherited Factor X (Stuart–Prower Factor) deficiency and its management. *Med J Armed Forces India.*71(Suppl 1): S184–S186.
29. Chen K. D , Huang KT , Tsai MC , Wu CH , Kuo IY , Chen LY , Hu TH , Chen CL, Lin CC. (2016 Feb 25). Coagulation factor VII and malignant progression of hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis.* 7:e2110
30. Chen Y. Y, Wang B. N, Yu X. P. (2016, Mar 28). Correlation between the 677C>T polymorphism in the methylene tetrahydrofolate reductase gene and serum homocysteine levels in coronary heart disease. *Genet Mol Res.* 15(1).
31. Cho E, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. (2002). The impact of diabetes mellitus and prior myocardial infarction on mortality from all causes and from coronary heart disease in men. *J Am Coll Cardiol.* 40(5):954-60.
32. Cugno M. , Alberto Tedeschi, in *Autoantibodies (Third Edition)*, 2014 Coagulation Factor Autoantibodies. (მოდებულის, 27 ივლისი, 2018 <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/factor-v>).
33. Dahlback B, Hildebrand B. (1994, Feb 15). Inherited resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be a property of factor V. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 91(4):1396-400.
34. Dahlback B. (1991, Jul 12.) Protein S and C4b-binding protein: components involved in the regulation of the protein C anticoagulant system. *Thromb Haemost.* 66(1):49-61.

35. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, Leone G. (1998), Epidemiology of factor V Leiden: clinical implications. *Semin Thromb Hemost.* 24(4):367-79
36. Dimmeler S. (2011 Dec). Cardiovascular disease review series. *EMBO Mol Med.* 3(12): 697doi: 10.1002/emmm.201100182
37. Dokken B.B. (2008). The Pathophysiology of Cardiovascular Disease and Diabetes: Beyond Blood Pressure and Lipids. *Diabetes Spectrum.* 21(3): 160-165
38. Dunn FG. (1983). Hypertension and Myocardial Infarction. *J AmCollCardiol.* 1(2):528-32.
39. Dziadosz M, Baxi LV (2016 Jul). Global prevalence of prothrombin gene mutation G20210A and implications in women's health: a systematic review. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 27(5): 481-9
40. Ekim.M, Ekim.H, Yilmaz . YK. (2015 Oct-Dec). The prevalence of Factor V Leiden, prothrombin G20210A, MTHFR C677T and MTHFR A1298C mutations in healthy Turkish population.. *Hippokratia;* 19(4): 309–313.
41. Emberson J.R , D.A. (2006 Sep). Effect of Alcohol on Risk of Coronary Heart Disease and Stroke: Causality, Bias, or a Bit of Both? *Vasc Health Risk Manag.* 2(3): 239–249.
42. Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, Margaglione M, De Stefano V, Cumming T, Arruda V, Hillarp A, Reny J L. (2001 Sep). Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism--pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost.* 86(3):809-16.
43. Fagerstrom K. (2002). The epidemiology of smoking: health consequences and benefits of cessation. *Drugs.* 62 Suppl 2:1-9
44. Forouhi N.G, Wareham J.N . (2014 Dec). Epidemiology of diabetes. *Medicine (Abingdon).* 42(12): 698–702.
45. Ganguly P, Sreyoshi Fatima Alam.(2015). Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J.* 14: 6.
46. Ganguly, P, Alam, SF. (2015). Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J.* 14:6.
47. Gowda M. S, Zucker M. L, Vacek J. L, Carriger W. L, Van Laeys DL, Rachel J. M, Strobe BD. (2000 Jan). Incidence of factor V Leiden in patients with acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis.* 9(1):43-5.
48. Gregory A. Roth. (2017 Jul).Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol.* 4;70(1): 1–25.

49. Hasan Z.N, MousaQasim Hussein, and Ghazi Farhan Haji (2011). Hypertension as a Risk Factor: Is It Different in Ischemic Stroke and Acute Myocardial Infarction Comparative Cross-Sectional Study? *Int J Hypertens*. 2011: 701029.
50. He R, Chen D, He S.(2012 May). Factor XI: hemostasis, thrombosis, and antithrombosis. *Thromb Res*. 129(5): 541-50
51. Heidari M. M, Khatami M, Hadadzadeh M, Kazemi M, Mahamed S, Malekzadeh P, Mirjalili M. (2015 Dec). Polymorphisms in NOS3, MTHFR, APOB and TNF- α Genes and Risk of Coronary Atherosclerotic Lesions in Iranian Patients. *Res Cardiovasc Med*. 23;5(1): e29134.
52. Hiraoka M, Kagawa Y.(2017 Sep). Genetic polymorphisms and folate status. *Congenit Anom (Kyoto)*. 57(5): 142–149.
53. Hobikoglu G. F, Akyuz U, Akyuz F, Ozer O, Guney D, Narin A, Unaltuna N. (2004 Dec). Factor V Leiden is a risk factor for myocardial infarction in young Turkish men. *Acta Cardiol*. 59(6):594-7.
54. Hotoleanu C, Popp R, Trifa A. (2014). Factor V Leiden, prothrombin G20210A and MTHFR C677T mutations in Romanian patients with deep venous thrombosis. *HVM Bioflux*. Vol.6 No.1 pp.15-19 ref.36
55. Huh H.J, Chi H. S, Shim E.H, Jang S, Park C. J. (2006). Gene--nutrition interactions in coronary artery disease: correlation between the MTHFR C677T polymorphism and folate and homocysteine status in a Korean population. *Thromb Res*. 117(5):501-6.
56. Jadaon, M. M, (2011). Epidemiology of activated protein C resistance and factor V Leiden mutation in the Mediterranean region. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 3, e2011037
57. Jun Z. J, Ping T, Lei Y, Li L, Ming S. Y, Jing W. (2006 Apr). Prevalence of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in Chinese patients with deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Clin Lab Haematol*. 28(2):111-6.
58. Kadziela J, Janas J, Dzielińska Z, Szperl M, Gaździk D, Chotkowska E, Piotrowski W, Ruzylło W. (2003 Jul). The C677T mutation in methylenetetrahydrofolate reductase gene, plasma homocysteine concentration and the risk of coronary artery disease. *Kardiol Pol*. ;59(7):17-26; discussion 26.
59. Kamath S, Lip G.Y.H. (2003,1 October). Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. *An International Journal of Medicine*, Volume 96, Issue 10, Pages 711–729.
60. Kannel W. B. (2009 May). Hypertension: Reflections on Risks and Prognostication. *Med Clin North Am*. 93(3): 541–Contents.

61. Kaplan R. C, Psaty B. M, Heckbert S. R, Smith N. L, and emaitre R. N. L. (1999 September). Blood pressure level and incidence of myocardial infarction among patients treated for hypertension. *Am J Public Health*.89(9): 1414–1417
62. Kennedy R. E, Howard G, Go R. C, Rothwell P. M, Tiwari H. K, Feng R, et al. (2012). Association between family risk of stroke and myocardial infarction with prevalent risk factors and coexisting diseases.*Stroke*. 43(4):974-9.
63. Kenneth G Mann, Michael Kalafatis (2003). Factor V: a combination of Dr Jekyll and Mr Hyde. *Blood*, 101:20-30
64. Kerkeni M, Addad F, Chauffert, M. (2006). Hyperhomocysteinaemia, methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and risk of coronary artery disease. *Ann Clin Biochem*. 43 (pt 3): 200–206
65. Khandanpour N, Willis G, Meyer FJ, Armon MP, Loke YK, Wright AJ, Finglas PM, Jennings BA. (2009, Mar). Peripheral arterial disease and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutations: A case-control study and meta-analysis. *J Vasc Surg*. 49 (3): 711-8
66. Kulshreshtha A, Vaccarino V², Goyal A, McClellan W, Nahab F, Howard VJ, Judd SE. (2015 Feb). Family History of Stroke and Cardiovascular Health in a National Cohort. *J StrokeCerebrovascDis*. 24(2): 447–454.
67. Laakso M. (2010 Feb). Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes From Population to Man to Mechanisms. *Diabetes Care*. 33(2): 442–449.
68. Larry B. Goldstein (2014 Apr-Jun). Modern Medical Management of Acute Ischemic Stroke. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 10(2): 99–104.
69. Lee M. S. (2012, Sep). Andreas J. Flammer, Lilach O. Lerman, Amir Lerman. Personalized Medicine in Cardiovascular Diseases. *Korean Circ J*. 42(9): 583–591.
70. Li Zhao, Umesh Yadav, Ailiman Mahemuti, Bao-Peng Tang, Halmurat Upur. (2015). Association of MTHFR genetic polymorphisms with venous thromboembolism in Uyghur population in Xinjiang, China. *Int J Clin Exp Med*.; 8(10): 17703–17711.
71. Liew S. C, Gupta E D. (2015, Jan). Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Genet*. 58(1):1-10. doi: 10.1016/j.ejmg.2014.10.004. Epub 2014 Nov 4.
72. Lind C, Enga KF, Mathiesen EB, Njølstad I, Brækkan SK, Hansen JB (2014 Oct). Family History of Myocardial Infarction and Cause-Specific Risk of Myocardial Infarction and Venous Thromboembolism. the Tromso Study.*Circ Cardiovasc Genet*. 7(5):684-91

73. Lopaciuk S, Bykowska K, Kwiecinski H, Mickielewicz A, Czlonkowska A, Mendel T, Kuczynska-Zardzewialy A, Szelagowska D, Windyga J, Schröder W, Herrmann FH, Jedrzejowska H. (2001, Oct). Factor V Leiden, prothrombin gene G20210A variant, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype in young adults with ischemic stroke. *Clin Appl Thromb Hemost.* 7(4):346-50
74. Lowe G.D. (2004). Venous and arterial thrombosis: epidemiology and risk factors at various ages. *Maturitas.* 47(4):259-63.
75. Maas AH, Appelman YE. (2010). Gender differences in coronary heart disease. *Neth Heart J.* 18(12):598–602
76. Mehrez M. Jadaon. (2011). Epidemiology of Prothrombin G20210A Mutation in the Mediterranean Region. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 3(1): e2011054
77. Mercurio G, Deidda M, Piras A, Dessalvi CC, Maffei S, Rosano GM. (2010, Mar). Gender determinants of cardiovascular risk factors and diseases. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 11(3):207-20
78. Middendorf K, Göhring P, Huehns TY, Seidel D, Steinbeck G, Nikol S. (2004, May). Prevalence of resistance against activated protein C resulting from factor V Leiden is significantly increased in myocardial infarction: investigation of 507 patients with myocardial infarction. *Am Heart J.* 147(5):897-904.
79. Moshki M, Zareie M, Hashemizadeh H. (2015, Mar). Sex differences in Acute Myocardial Infarction. *Nurs Midwifery Stud.* 4(1): e22395
80. Mostofsky E, van der Bom JG, Mukamal KJ, Maclure M, Tofler GH, Muller JE, et al. (2015). Risk of myocardial infarction immediately after alcohol consumption. *Epidemiology.* 26(2):143–150.
81. Mourey L, Samama JP, Delarue M, Choay J, Lormeau JC, Petitou M, Moras D. (1990 Aug). Antithrombin III: structural and functional aspects. *Biochimie.* 72(8):599-608.
82. Mukamal KJ, Ascherio A, Mittleman MA, Conigrave KM, Camargo CA Jr, Kawachi I, Stampfer MJ, Willett WC, Rimm EB.(2005 Jan 4). Alcohol and risk for ischemic stroke in men: the role of drinking patterns and usual beverage. *Ann Intern Med.* 142(1):11-9.
83. Nakai K, Itoh C, Nakai K, Habano W, Gurwitz D. (2001), Correlation between C677T MTHFR gene polymorphism, plasma homocysteine levels and the incidence of CAD. *Am J Cardiovasc Drugs.* 1(5):353-61.
84. Nason E. An overview of cardiovascular disease and research. Santa Monica, CA: RAND Corporation, 2007. https://www.rand.org/pubs/working_papers/WR467.html.

85. Norris LA. (2003 Jun). Blood coagulation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 17(3):369-83.
86. O'Donnell CJ, Kannel WB. (2002 Mar-Apr). Epidemiologic appraisal of hypertension as a coronary risk factor in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol.* 11(2):86-92.
87. Omran S, Al-Hassan M. (2006, Aug). Gender differences in signs and symptoms presentation and treatment of Jordanian myocardial infarction patients. *Int J Nurs Pract.* 12(4):198-204.
88. Orlova N. A, Kovnir S. V., Vorobiev I. I., Gabibov A. G, and . Vorobiev A. I. (2013 Apr-Jun). Blood Clotting Factor VIII: From Evolution to Therapy. *Acta Naturae.* 5(2): 19–39.
89. Palomo I, Pereira J, Alarcón M, Pinochet C, Vélez MT, Hidalgo P, Skagerberg K, Poblete F. (2005 Dec). Factor V Leiden and prothrombin G20210A among Chilean patients with venous and arterial thrombosis. *Rev Med Chil.* 133(12):1425-33.
90. Pathak M, Wilmann P, Awford J, Li C , Hamad BK, Fischer PM, Dreveny I, Dekker LV, Emsley J. (2015 Apr). Coagulation factor XII protease domain crystal structure. *J Thromb Haemost.* 13(4): 580–591.
91. Paula Sabino A, Ribeiro DD, Carvalho Md, Cardoso J, Dusse LM, Fernandes AP. (2006 Jun). Factor V Leiden and increased risk for arterial thrombotic disease in young Brazilian patients. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 17(4):271-5.
92. Perez-Pujol Silvia , Omer Aras, Gines Escolar (2012). Factor V Leiden and Inflammation. *Thrombosis.* 2012: 594986.
93. Peyvandi F, Garagiola I, Baronciani L. (2011 May). Role of von Willebrand factor in the haemostasis. *Blood Transfus.* 9(Suppl 2): s3–s8.
94. Pirhoushiaran Maryam , Ghasemi Mohammad Reza , Hami Javad , Zargari Peyman , Sasan Payam Nezhad, Azarpazhooh Mahmood Reza , Nabavi Ariane Sadr. (2014 Nov). The Association of Coagulation Factor V (Leiden) and Factor II (Prothrombin) Mutations With Stroke. *Iran Red Crescent Med J.* 16(11): e11548.
95. Pirtskhelani N, Kochiashvili N, Makhaldiani L, Pargalava N, Gaprindashvili E, Kartvelishvili K. (2014 Feb). The role of point mutations in the genes, predisposing inherited thrombophilia in the pathogenesis of proximal and distal deep vein thrombosis in Georgian population. *Georgian Med News.* (227):98-102.
96. Pongracz E, Tordai A, Csornai M, Bela Z, Nagy Z. (2003, May 20) [Significance of Factor V gene A506G mutation (Leiden) in the pathogenesis of ischemic stroke]. *Ideggyogy Sz.* 56 (5-6):157-64.

97. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina R.MA. (1996, Nov 15). common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 88(10):3698-703.
98. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti S.M, Martinelli I. (2011 Apr). Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus*. 9(2): 120–138
99. Price DT, Ridker PM. (1997, Nov 15). Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective. *Ann Intern Med*. 127(10):895-903
100. Raheel Chaudhry; HaniM. Babiker. *Physiology, Coagulation Pathways*. 2017, Dec 31. (მოდულებულია 28 ივლისი, 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482253/>)
101. Ramkaran P, Phulukdaree A, Khan S, Moodley D, Chuturgoon AA.(2015). Methylenetetrahydro-folate reductase C677T polymorphism is associated with increased risk of coronary artery disease in young South African Indians. *Gene*. 571(1):28–32
102. Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. (2017 Jan 14). Acute myocardial infarction. *Lancet*. 389(10065):197-210.
103. Roberts JD, Oudit GY, Fitchett DH. (2009). Acute coronary thrombosis in a patient with diabetes and severe hyperglycemia. *Can J Cardiol*. 25(6):e217–e219
104. Rosen SB, Sturk A. (1997, Jul). Activated protein C resistance--a major risk factor for thrombosis *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 35(7):501-16.
105. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, Siscovick DS, Hillarp A, Watzke HH, Bernardi F, Cumming AM, Preston FE, Reitsma PH. (1998 Apr), Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost*. 79(4):706-8.
106. Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, Psaty BM, Raghunathan TE, Vos HL (1997, Sep). A common prothrombin variant (20210 G to A) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood*. 1; 90(5):1747-50.
107. Rozen R. (1997). Genetic predisposition to hyperhomocysteinaemia: deficiency of methylenetetra-hydrofolate reductase (MTHFR). *Thromb Haemost*. ;78(1):523–526
108. Sacher R.A. (1999). Thrombophilia: a genetic predisposition to thrombosis. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 110: 51–61
109. Sahin S, Benlii, Aydogan L. (2012). Distribution of prothrombin G20210A, factor V Leiden, and MTHFR C677T mutations in the middle Black Sea area (Tokat) of Turkey. *Turk J Med Sci*; 42 (6): 1093-1097

110. Sanjeev Palta, Richa Saroa, and Anshu Palta. (2014 Sep-Oct). Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth.* 58(5): 515–523.
111. Schneider DJ. (2005). Abnormalities of coagulation, platelet function, and fibrinolysis associated with syndromes of insulin resistance. *Coron Artery Dis.* 16(8):473-6.
112. Shimura M¹, Wada H, Wakita Y, Nakase T, Hiyoyama K, Nagaya S, Mori Y, Shiku H. Plasma Tissue Factor and Tissue Shimura M , Wada H, Wakita Y, Nakase T, Hiyoyama K, Nagaya S, Mori Y, Shiku H. (1997 Aug). Plasma tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels in patients with disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol.* 55(4):169-74.
113. Spark, JI, Laws, P, Fitridge, R. (2003). The incidence of hyperhomocysteinaemia in vascular patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 26(5):558–561.
114. Stanger, O, Herrman, W, Pietrzik, K. (2004). Clinical use and rational management of homocysteine, folic acid, and B vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases. *Z Kardiol.* 93(6):439–453.
115. Stephanie A. Smith, Richard J. Travers, and James H. Morrissey. (2015). How it all starts: initiation of the clotting cascade. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 50(4): 326–336.
116. Tahlan A, Ahluwalia J. (2014 Feb). Factor XIII: congenital deficiency factor XIII, acquired deficiency, factor XIII A-subunit, and factor XIII B-subunit. *Arch Pathol Lab Med.* 138(2): 278-81
117. Tang Z, Xiao L, Wang JQ, Zhang T. (2017 Apr). Analysis of metabolism-related indicators and MTHFR gene polymorphism in patients with H-type hypertension. *Minerva Med.* 108(2):103-107.
118. Tanis BC, Bloemenkamp DG, van den Bosch MA, Kemmeren JM, Algra A, van de Graaf Y, Rosendaal FR. (2003, Aug). Prothrombotic coagulation defects and cardiovascular risk factors in young women with acute myocardial infarction. *Br J Haematol.* 122(3):471-8.
119. Taran LD. (1997, Jul). Factor IX of the blood coagulation system: a review. *Biochemistry (Mosc).* 62(7): 685-93
120. Voetsch B, Loscalzo J. (2004, Feb). Genetic determinants of arterial thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 24(2):216-29.
121. Wakabayashi I. (2017, May). Gender differences in cardiovascular risk factors in patients with coronary artery disease and those with type 2 diabetes. *J Thorac Dis.* 9(5): E503–E506.

122. Wang J, Yang YM², Zhu J³, Zhang H, Shao XH, Tian L, Huang B. (2013, Nov). The impact of hypertension history and baseline blood pressure levels on the cardiovascular outcomes in Chinese emergency atrial fibrillation patients. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 41(11):911-5
123. Wen C, Lv JF, Wang L, Zhu WF, Wan FS, Wang XZ. (2015, Jan). Association of a methylene tetrahydrofolate reductase C677T polymorphism with several blood chemical levels in a Chinese population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 19(1):24-9.
124. Xing C, Arai K, Lo EH, Hommel M. (2012, Jul). Pathophysiologic cascades in [ischemic stroke. *Int J Stroke*. 7(5):378-85.
125. Yadav U, Kumar P, Gupta S, Rai V. (2017, Oct). Distribution of MTHFR C677T Gene Polymorphism in Healthy North Indian Population and an Updated Meta-analysis. *Indian J Clin Biochem*. 32(4):399-410
126. Yazdanyar A, Newman A. B. (2009, Nov). The Burden of Cardiovascular Disease in the Elderly: Morbidity, Mortality, and Costs. *Clin Geriatr Med*. 25(4): 563–vii.
127. Yin G, Yan L, Zhang Z, Chen K, Jin X. (2012, Dec). C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism as a risk factor involved in venous thromboembolism: a population-based case-control study. *Mol Med Rep*. 6(6):1271-5.
128. Zalavras ChG, Giotopoulou S, Dokou E, Mitsis M, Ioannou HV, Tsaousi C, Tzolou A, Kolaitis N, Vartholomatos G. (2003, Mar); Prevalence of the G20210A prothrombin gene mutation in Northwestern Greece and association with venous thromboembolism. *Int Angiol*. 22(1):55-7.
129. International Diabetes Federation. *Diabetes and cardiovascular disease* . Brussels – Belgium.2016
130. World Health Organization. *GLOBAL REPORT ON DIABETES*. WHO Press. Geneva, Switzerland :WHO ,2016.

ინტერნეტ მასალები:

https://ka.wikipedia.org/wiki/კავკასიური_რასა

<http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>

<http://www.moh.gov.ge/uploads/files/2017/angarishebi/moxsenebebi>

<http://www.nplg.gov.ge/gwdict/index.php?a=term&d=12&t=13001>

<http://www.nplg.gov.ge/gwdict/index.php?a=term&d=3&t=16562>

<http://www.nplg.gov.ge/gwdict/index.php?a=term&d=12&t=13573>

[<http://www.nplg.gov.ge/gwdict/index.php?a=term&d=12&t=1432>]

[<http://www.nplg.gov.ge/gwdict/index.php?a=term&d=12&t=13292>]

https://www.ebi.ac.uk/interpro/potm/2006_3/Page2.htm

<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/F5#location>

<http://bio.dict.ge/ka/word/71160/single-nucleotide+polymorphism/>

http://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/en/

<http://www.pathology.vcu.edu/media/pathology/clinical/coag/Thrombophilia.pdf>

(<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/MTHFR>)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1148/>

<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/F2#location>

<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/MTHFR#location>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4326479/figure/Fig1/>

<https://www.benbest.com/health/Meth.html#cycle>

<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/WHO-Global-Atlas-CVD-2011-eng.pdf>

https://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?ec:1.5.1.20

<https://brenda-enzymes.org/enzyme.php?ecno=4.2.1.22>

<https://enzyme.expasy.org/EC/1.16.1.8>

<https://enzyme.Expasy.org/EC/1.16.1.8>

სურათების ჩამონათვალი:

- სურ. 1. მსოფლიოს მასშტაბით გსმდ-ით გამოწვეული სიკვდილიანობა ყოველ 100, 000 მოსახლეზე ,2015 წელი
- სურ. 2. სისხლის კოაგულაციური კასკადი
- სურ. 3. სისხლის შედედების V ფაქტორის ციტოგენეტიკური ლოკაცია ქრომოსომაში
- სურ. 4. APC-ის მოქმედება V ფაქტორის ინაქტივაციის დროს არგინინის 506 პოზიციაში
- სურ. 5. სისხლის შედედების II ფაქტორის (პროთრომბინის) განმსაზღვრელი გენის ციტოგენეტიკური ლოკაცია ქრომოსომაში
- სურ. 6. MTHFR გენის ციტოგენეტიკური ლოკაცია ქრომოსომაში
- სურ. 7 ჰომოცისტეინის ქიმიური სტრუქტურა
- სურ . 8. მეთიონინის ციკლი
- სურ. 9 a) T ალელის განაწილება მსოფლიოში; b) TT გენოტიპის განაწილება მსოფლიოში
- სურ.10. მსოფლიოში გსმდ-თ გამოწვეული სიკვდილიანობის განაწილება მამაკაცების მაგალითზე (ასაკ-სტანდარტიზებული, 100 000 მოსახლეზე)
- სურ.11. მსოფლიოში გსმდ-თ გამოწვეული სიკვდილიანობის განაწილება ქალების მაგალითზე (ასაკ-სტანდარტიზებული, 100 000 მოსახლეზე)
- სურ.12. ყოველდღიური თამბაქოს მოხმარების სიხშირე მამაკაცებში მსოფლიოს მასშტაბით
- სურ.13. ყოველდღიური თამბაქოს მოხმარების სიხშირე ქალებში მსოფლიოს მასშტაბით
- სურ.14. ზრდასრულ ერთ სულ მოსახლეზე ალკოჰოლის ყოველდღიური მოხმარება ქალებსა და მამაკაცებში მსოფლიოს მასშტაბით
- სურ.15. BIO- RAD თერმოციკლერი
- სურ.16. PT G20210A გენის ამპლიფიკაციისთვის საჭირო ტემპერატურული პირობები

- სურ.17. პაციენტების ნიმუშები FVL G1691A-თვის
- სურ.18. პაციენტების ნიმუშები FVL G1691A-თვის
- სურ.19. პაციენტების ნიმუშები FVL G1691A-თვის
- სურ.20. საკონტროლო პირების ნიმუშები FVL G1691A-თვის
- სურ.21. საკონტროლო პირების გენოტიპები FVL G1691A-თვის
- სურ. 22. პაციენტების გენოტიპები PT G20210A გენისთვის
- სურ.23. პაციენტების გენოტიპები PT G20210A გენისთვის
- სურ.24. პაციენტების გენოტიპები PT G20210A გენისთვის
- სურ.25. პაციენტების გენოტიპები PT G20210A გენისთვის
- სურ. 26. პაციენტების გენოტიპები PT G20210A გენისთვის
- სურ.27. საკონტროლო პირების გენოტიპები PT G20210A გენისთვის
- სურ.28. საკონტროლო პირების გენოტიპები PT G20210A გენისთვის
- სურ.29. პაციენტების გენოტიპები MTHFR C677T გენისთვის
- სურ.30. პაციენტების გენოტიპები MTHFR C677T-გენისთვის
- სურ. 31. პაციენტების გენოტიპები MTHFR C677T გენისთვის
- სურ.32. პაციენტების გენოტიპები MTHFR C677T გენისთვის
- სურ. 33. პაციენტების გენოტიპები MTHFR C677T გენისთვის
- სურ. 34. პაციენტების გენოტიპები MTHFR C677T გენისთვის
- სურ.35. საკონტროლო პირების გენოტიპები MTHFR C677T გენისთვის
- სურ.36. საკონტროლო პირების გენოტიპები MTHFR C677T გენისთვის

ცხრილების ჩამონათვალი:

- ცხრილი 1. PCR-ანალიზისთვის გამოყენებული პარიმერები
- ცხრილი 2. ლეიდენის V ფაქტორის (FVL G1691A) დროს გენოტიპების და ალელთა სიხშირეები პაციენტებსა და საკონტროლო პირებში

- ცხრილი 3. PT G20210A მუტაციის დროს გენოტიპებისა და ალელთა სიხშირეები პაციენტებსა და საკონტროლო პირებში
- ცხრილი 4. MTHFR C677T მუტაციის დროს გენოტიპების და ალელთა სიხშირეები პაციენტებსა და საკონტროლო პირებში
- ცხრილი 5. MI -სა და IS-ის სქესის მიხედვით განაწილება
- ცხრილი 6 . MI -სა და IS-ის მქონე პაციენტები დიაბეტის სტატუსით და მის გარეშე
- ცხრილი 7. MI -ისა და IS-ის მქონე პაციენტები ჰიპერტენზიით და მის გარეშე
- ცხრილი 8. MI -ისა და IS-ის მქონე პაციენტები არტერიული თრომბოზების ოჯახური ისტორიით და მის გარეშე
- ცხრილი 9. მწვევლების და არამწვევლების სიხშირე MI -ისა და IS-ის მქონე პაციენტებში
- ცხრილი 10. მსმელი და არამსმელი MI -ისა და IS-ის მქონე პაციენტების სიხშირე

დიაგრამების ჩამონათვალი:

- დიაგრამა 1. გსმდ-ის პრევალენტობა 20 წლის და უფროსი ასაკის პირებში
- დიაგრამა 2. გსმდ-ის ინციდენტობა 45 წლის და უფროსი ასაკის პირებში
- დიაგრამა. 3. მამაკაცებში გლუკოზის მაღალი დონით გამოწვეული სიკვდილიანობის მაჩვენებელი (ქვეყნების გათვალისწინებით)
- დიაგრამა 4. ქალებში გლუკოზის მაღალი დონით გამოწვეული სიკვდილიანობის მაჩვენებელი (ქვეყნების გათვალისწინებით)
- დიაგრამა 5. საკონტროლო ჯგუფში FVL G1691A მუტაციის დროს გენოტიპების სიხშირის განაწილება
- დიაგრამა 6. საკონტროლო ჯგუფში FVL G1691A მუტაციის დროს ალელთა სიხშირის განაწილება

- დიაგრამა 7. პაციენტებში FVL G1691A მუტაციის დროს გენოტიპების სიხშირის განაწილება
- დიაგრამა 8. პაციენტებში FVL G1691A მუტაციის დროს ალელთა სიხშირის განაწილება
- დიაგრამა 10. G და A ალელთა სიხშირის განაწილება MI-ისა და IS-ის მქონე პაციენტებში
- დიაგრამა 11. პაციენტებში პროთრომბინის G20210A გენის პოლიმორფიზმის დროს გენოტიპების სიხშირე
- დიაგრამა 12. საკონტროლო პირებში PT G20210A პოლიმორფიზმის დროს გენოტიპების სიხშირის განაწილება
- დიაგრამა 13. პაციენტებსა და საკონტროლო პირებში PT G20210A პოლიმორფიზმის დროს G და A ალელთა სიხშირის განაწილება
- დიაგრამა 14. MI-ის და RMI-ის მქონე პაციენტებში PT G20210A მუტაციის დროს გენოტიპების სიხშირის განაწილება
- დიაგრამა 15. პროთრომბინის G/G გენოტიპი IS-ის მქონე პაციენტებში
- დიაგრამა 16. MI-ის, RMI -ისა და IS ის მქონე პაციენტებში PT G20210A პოლიმორფიზმის დროს G და A ალელების განაწილება
- დიაგრამა 17. C/C გენოტიპის განაწილება პაციენტებსა და საკონტროლო პირებში
- დიაგრამა 18. C/T გენოტიპის განაწილება პაციენტებსა და საკონტროლო პირებში
- დიაგრამა 19. TT გენოტიპის განაწილება პაციენტებსა და საკონტროლო პირებში
- დიაგრამა 20. C/C გენოტიპის განაწილება MI-ის, RMI-ისა და IS-ის მქონე პაციენტებში
- დიაგრამა 21. C/T გენოტიპის განაწილება MI-ის, RMI-ისა და IS-ის მქონე პაციენტებში
- დიაგრამა 22. T/T გენოტიპის განაწილება MI-ის, RMI-ისა და IS-ის მქონე პაციენტებში

- დიაგრამა 23. C და T ალელების განაწილება პაციენტებსა და საკონტროლო პირებში
- დიაგრამა 24. C და T ალელთა განაწილება MI-ის , RMI-სა და IS-ის მქონე პაციენტებში
- დიაგრამა 25. სქესის განაწილება არტერიული თრომბოზების მქონე პაციენტებში
- დიაგრამა 26 . არტერიული თრომბოზების მქონე პაციენტებში დიაგნოზის დასმის ასაკი სქესის მიხედვით
- დიაგრამა 27. MI -ისა და IS-ის მქონე პაციენტებში დიაგნოზის დასმის ასაკს შორის გასხვავება
- დიაგრამა 28. MI -სა და IS-ის განაწილება სქესის მიხედვით
- დიაგრამა 29. MI -სა და IS-ის მქონე პაციენტებში დიაბეტის სტატუსის განაწილება
- დიაგრამა 30. ჰიპერტენზიის სიხშირე MI -ისა და IS-ის მქონე პაციენტებში
- დიაგრამა 31. MI და IS პაციენტებში არტერიული თრომბოზების ოჯახური ისტორია
- დიაგრამა 32. მწევლეების სიხშირე MI -ისა და IS-ის მქონე პაციენტებში
- დიაგრამა 33. ალკოჰოლის მომხმარებელი MI -ისა და IS-ის მქონე პაციენტები