TIBBIYOT
TA'LIMI & INNOVATSIYALARI

TOSHKENT DAVLAT TIBBIYOT UNIVERSITETI
TASHKENT STATE MEDICAL UNIVERSITY
19 20



- 14.00.00 - Tibbiyot fanlari;
- 14.00.01 - Akusherlik va ginekologiya;
- 14.00.02 - Morfologiya;
- 14.00.03 - Endokrinologiya;
- 14.00.04 - Otorinolaringologiya;
- 14.00.05 - Ichki kasalliklar;
- 14.00.06 - Kardiologiya;
- 14.00.07 - Gigiena;
- 14.00.08 - Oftal'mologiya;
- 14.00.09 - Pediatriya;
- 14.00.10 - Yuqumli kasalliklar;
- 14.00.11 - Dermatologiya va venerologiya;
- 14.00.12 - Tibbiy reabilitologiya;
- 14.00.13 - Nevrologiya;
- 14.00.14 - Onkologiya;
- 14.00.15 - Patologik anatomiya;
- 14.00.16 - Normal va patologik fiziologiya;
- 14.00.17 - Farmakologiya va klinik farmakologiya;
- 14.00.18 - Psixiatriya va narkologiya;
- 14.00.19 - Klinik radiologiya;
- 14.00.20 - Tibbiy genetika;
- 14.00.21 - Stomatologiya;
- 14.00.22 - Travmatologiya va ortopediya;
- 14.00.23 - Hamshiralik ishini tashkil etish;
- 14.00.24 - Sud tibbiyoti;
- 14.00.27 - Xirurgiya;
- 14.00.28 - Neyroxirurgiya;
- 14.00.41 - Xalq tabobati;
- 14.00.35 - Bolalar xirurgiyasi;
- 14.00.34 - Yurak-qon tomir xirurgiyasi

№1-SON

2026-yil, yanvar

tibbiyot-talimi-va-innovatsiyalari.uz

https://t.me/tibbbiyot_2100

Litsenziya raqami: №745444





BOSH MUHARRIR:
Shuhrat Baymuradov Abdujalilovich
tibbiyot fanlari doktori (DSc), professor



BOSH MUHARRIR O‘RINBOSARI:
Iminov Komiljon Odiljonovich
tibbiyot fanlari bo‘yicha falsafa doktori

MUHARRIR:
Sherzod Qurbonov

"TIBBIYOT TA’LIMI VA INNOVATSIYALARI"
ilmiy elektron jurnali O‘zbekiston Respublikasi Axborot va ommaviy kommunikatsiyalar agentligi (AOKA) tomonidan 2024-yil 9-oktabrdan boshlab c-5669651 raqami ostida rasmiy ro‘yxatdan o‘tkazilgan.

Murojaat uchun telefon:
+998 97 748 70 03
Email: @munis_sm

Tahrir hay’ati a’zolari:



Sharipov Kongratbay Avezimbetovich
Texnika fanlari doktori (DSc), professor



Ishanqulov Artiqboy Eshboyevich
Biologiya fanlari doktori (DSc), professor



Otamuradov Furqat Abdukarimovich
tibbiyot fanlari doktori (DSc), dotsent.



Shuxrat Jumayevich Teshayev
tibbiyot fanlari doktori (DSc), professor



Oral Aminovna Ataniyazova
tibbiyot fanlari doktori (DSc), professor



Jalolova Feruza Maxamatjanovna
Tibbiyot fanlari bo‘yicha falsafa doktori (DSc), dotsent



Uraqov Shokir Ulashovich
tibbiyot fanlari doktori doktori (DSc)

MUNDARIJA

Остеоинтеграция дентальных имплантов при остеопорозе в климактерическом периоде 14
Ачилова Нодира Ғаниевна

Корреляционный анализ клинико-лабораторных показателей у пациентов с ревматоидным артритом при дентальной имплантации 19
Сарбоев Эркин Рахимбоевич

Characteristics of oral fluid biochemistry and physical chemistry in children with abnormalities following uranoplasty 25
Anvarova Muhtasar Anvarovna

Morphological and morphometric changes in the myocardium of the heart under conditions of experimental hyperparathyroidism 29
Gulnoza Khidirova

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК В ПАТОГЕНЕЗЕ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА 35
Сулайманкулова Бибихожар Эркиновна
Муратова Шахло Тахиржановна

РОЛЬ АКАДЕМИЧЕСКОЙ МОБИЛЬНОСТИ В ПОВЫШЕНИИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ 35
Азизова Ф.Х., Ергазина М.Ж., Молдакарызова А.Ж., Раимкулов К.М., Шигакова Л.А.

TUXUMDON POLIKISTOZI SINDROMIDA NOANDOGEN FENOTIP KLINIK BELGILARINING O‘ZIGA XOSLIGI 40
Gulammaxmudova Dilobar Valijanovna

CLINICAL CHARACTERISTICS OF BORDERLINE MENTAL DISORDERS IN MOTHERS OF CHILDREN WITH INTELLECTUAL DISABILITIES 45
Mirzaliyeva S.A.

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК В ПАТОГЕНЕЗЕ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА



Сулайманкулова Бибихожар Эркиновна
Клинический ординатор 2 курса РСНПМЦЭ имени академика Ё.Х.Туракулова МЗ РУз
ORCID: 0009-0003-8962-3385

Муратова Шахло Тахиржановна
д.м.н., РСНПМЦЭ имени академика Ё.Х.Туракулова МЗ РУз
ORCID: 0000-0001-7736-7319

Аннотация. Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) относится к наиболее распространённым аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы и формируется в результате сложного взаимодействия генетических, средовых и эпигенетических факторов. В последние годы особое внимание уделяется нарушению метилирования ДНК, тесно связанному с обменом фолатов и метаболизмом гомоцистеина, ключевым звеном которого является фермент метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR). Целью настоящего обзора явился анализ роли полиморфизмов гена MTHFR и ассоциированных с ними эпигенетических и метаболических нарушений в патогенезе АИТ. Обзор основан на данных систематических обзоров, мета-анализов и оригинальных клинико-лабораторных исследований, опубликованных в ведущих международных базах данных. Установлено, что при АИТ выявляются глобальное гипометилирование ДНК и дифференциальные изменения метилирования иммунорегуляторных генов, включая NOTCH1, HLA-DRB1, TNF и ICAM1. Полиморфизмы MTHFR C677T и A1298C ассоциированы с изменением активности фермента, повышением уровня гомоцистеина и риском развития гипотиреоза. Показано, что гипергомоцистеинемия, дефицит фолатов и витаминов группы В, а также повышение уровня ТТГ и наличие АТ-ТПО у эутиреоидных пациентов могут быть взаимосвязанными звеньями ранних метаболических и эпигенетических сдвигов при АИТ. Полученные данные подтверждают потенциальную роль нарушений метилирования в патогенезе АИТ, однако для установления причинно-следственных связей необходимы дальнейшие проспективные исследования.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, полиморфизм, метилирование, гипометилирование, гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, гипотиреоз, эутиреоз

Abstract. Autoimmune thyroiditis (AIT) is one of the most common autoimmune diseases of the thyroid gland and develops as a result of a complex interplay between genetic, environmental, and epigenetic factors. In recent years, particular attention has been paid to disturbances in DNA methylation, which are closely linked to folate metabolism and homocysteine turnover, with methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) being a key enzyme in this pathway. The aim of this review was to analyze the role of MTHFR gene polymorphisms and the associated epigenetic and metabolic alterations in the pathogenesis of AIT. The review is based on data from systematic reviews, meta-analyses, and original clinical and laboratory studies published in leading international databases. It has been established that AIT is characterized by global DNA hypomethylation and differential methylation changes in key immunoregulatory genes, including NOTCH1, HLA-DRB1, TNF, and ICAM1. The MTHFR C677T and A1298C polymorphisms are associated with altered enzyme activity, elevated homocysteine levels, and an increased risk of hypothyroidism. Hyperhomocysteinemia, folate and B-vitamin deficiencies, as well as elevated thyroid-stimulating hormone (TSH) levels and positive anti–thyroid peroxidase antibodies (TPOAb) in euthyroid patients are shown to be interrelated components of early metabolic and epigenetic alterations in AIT. These findings support a potential role of methylation disturbances in the pathogenesis of AIT; however, further prospective studies are required to establish causal relationships.

Keywords: autoimmune thyroiditis, polymorphism, methylation, hypomethylation, homocysteine, hyperhomocysteinemia, hypothyroidism, euthyroidism.

Annotatsiya. Autoimmun tireoidit (AIT) qalqonsimon bezning eng keng tarqalgan autoimmun kasalliklaridan biri bo‘lib, u genetik, atrof-muhit va epigenetik omillarning murakkab o‘zaro ta’siri natijasida shakllanadi. So‘nggi yillarda DNK metillanishi buzilishlariga alohida e’tibor qaratilmoqda, u folat almashinuvi va gomotsistein metabolizmi bilan uzviy bog‘liq bo‘lib, mazkur jarayonning asosiy fermenti metilentrofolat reduktaza (MTHFR) hisoblanadi. Ushbu sharhning maqsadi AIT patogenezida MTHFR geni polimorfizmlari hamda ular bilan bog‘liq epigenetik va metabolik buzilishlarning rolini tahlil qilishdan iborat. Sharh

yetakchi xalqaro ma'lumotlar bazalarida chop etilgan tizimli sharhlar, meta-tahlillar va original klinik-laborator tadqiqotlar ma'lumotlariga asoslangan. AITda DNKning global gipometillanishi va immunoregulyator genlar, jumladan NOTCH1, HLA-DRB1, TNF va ICAM1 genlarida metillanishning differensial o'zgarishlari aniqlangan. MTHFR C677T va A1298C polimorfizmlari ferment faolligining o'zgarishi, gomotsistein darajasining oshishi va gipotiroidizm rivojlanish xavfi bilan bog'liq. Shuningdek, gipergomotsisteinemiya, folatlar va B guruhi vitaminlari tanqisligi, shuningdek, eutireoid bemorlarda tireotrop gormon (TTG) darajasining oshishi va AT-TPO ning ijobiyligi AITdagi erta metabolik va epigenetik siljishlarning o'zaro bog'liq bo'g'inlari bo'lishi mumkinligi ko'rsatilgan. Olingan natijalar AIT patogenezida metillanish buzilishlarining potensial rolini tasdiqlaydi, biroq sabab-oqibat bog'liqligini aniqlash uchun qo'shimcha prospektiv tadqiqotlar zarur.

Kalit so'zlar: autoimmun tireoidit, polimorfizm, metillanish, gipometillanish, gomotsistein, gipergomotsisteinemiya, gipotiroidizm, eutireoz

ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунный тиреоидит является одним из наиболее распространённых заболеваний щитовидной железы и развивается в результате сложного взаимодействия генетических, иммунных и средовых факторов [1]. В последние годы всё большее значение в патогенезе АИТ придаётся эпигенетическим механизмам, в частности нарушениям метилирования ДНК, способным модифицировать экспрессию иммунорегуляторных генов без изменения нуклеотидной последовательности. Изучение роли нарушений метилирования ДНК открывает новые возможности для понимания молекулярных основ АИТ, а также для разработки ранних диагностических и персонализированных профилактических подходов [2]. Метилирование ДНК (ДНКм), представляющее собой присоединение метильной группы к цитозиновым остаткам, является наиболее изученным эпигенетическим процессом, который может служить связующим звеном между воздействием окружающей среды, экспрессией генов и аутоиммунитетом щитовидной железы [3]. Нарушение этого цикла, в частности, посредством полиморфизмов гена MTHFR и накопления гомоцистеина (ГМЦ), признано важным фактором в патогенезе ряда аутоиммунных заболеваний [4].

Гомоцистеин (ГМЦ) является продуктом деметилирования в процессе метионинового цикла, который представляет собой единственный источник его образования. Основные пути метаболизма гомоцистеина — реметилирование и транссульфурация. Эти два метаболических пути взаимодополняют друг друга, однако не способны полностью компенсировать нарушение одного из них. Только при сбалансированной работе обеих систем уровень гомоцистеина может оставаться в пределах физиологической нормы [5] (Рис.1**).**

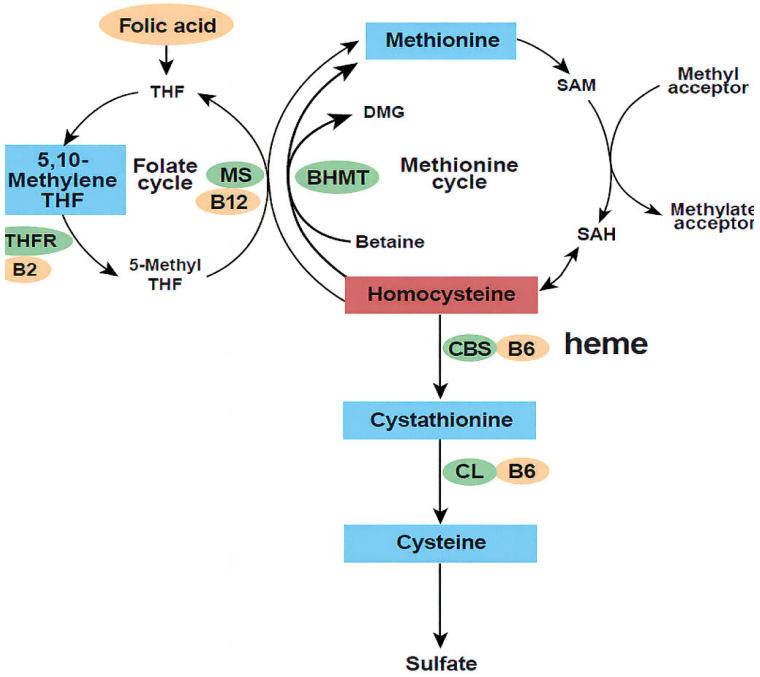


Рисунок 1. Обмен гомоцистеина [DOI:10.1080/17474124.2022.2110469]

Сокращения: B_2 — рибофлавин, BHMT — бетаин-гомоцистеин-метилтрансфераза, CBS — цистатионин-β-синтаза, CL (или CGL) — цистатионин-γ-лиаза, DMG — диметилглицин, 5-methyl THF — 5-метилтетрагидрофолат, 5,10-methylene THF — 5,10-метилентетрагидрофолат, MS — метионинсинтаза, SAH — S-аденозилгомоцистеин, SAM — S-аденозилметионин, THF — тетрагидрофолат

MTHFR (занимает центральное место в одно-углеродном метаболизме, направляя фолатный поток к образованию 5-метилтетрагидрофолата (5-МТГФ) — единственного внутриклеточного донора метильных групп, используемого метионин-синтазой (МС) для реметилирования ГМЦ в метионин. Основным кофактором данной реакции является витамин B12. Метионин далее служит предшественником S-аденозилметионина (SAM) — универсального донора метильных групп для ДНК- и белковых метилтрансфераз (DNMTs, HMTs и др.). Таким образом, поток метильных групп по оси фолаты → 5-MTHF → метионин → SAM прямо определяет метилирующий потенциал клетки и состояние эпигенетического гомеостаза. (Рис.2)

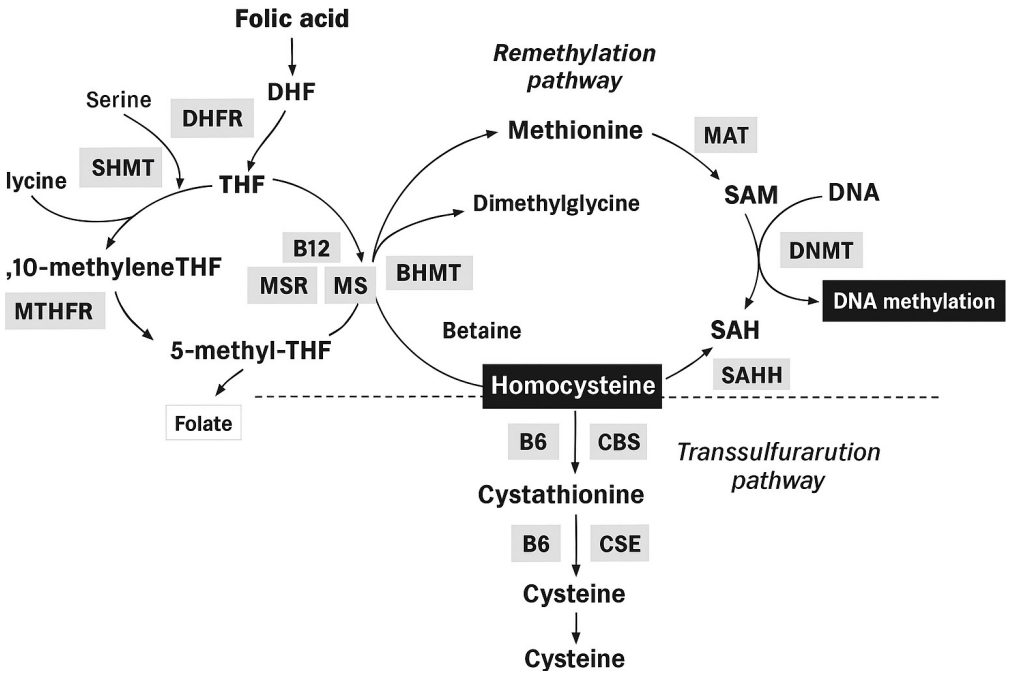


Рисунок 2. Связь MTHFR с обменом гомоцистеина в метиониновом цикле и метилированием ДНК [DOI .org/10.1016/j.ymgme.2014.10.006]

Сокращения: Фолатный цикл (Folate cycle): FA / Folic acid — фолиевая кислота, DHF — дигидрофолат, THF — тетрагидрофолат, 5,10-methyleneTHF — 5,10-метилентетрагидрофолат, 5-methyl-THF — 5-метилтетрагидрофолат, SHMT — серин-гидроксиметилтрансфераза, DHFR — дигидрофолатредуктаза, Путь реметилирования: MS / MTR — метионин-синтаза (methionine synthase, витамин B_{12}-зависимая), MSR / MTRR — метионин-синтаза-редуктаза (methionine synthase reductase), B12 — кобаламин (витамин B_{12}), BHMT — бетаин-гомоцистеин-метилтрансфераза, Methionine (Met) — метионин, SAM — S-аденозилметионин, SAH — S-аденозилгомоцистеин, MAT — метионин-аденозилтрансфераза, SAHH — S-аденозилгомоцистеин-гидролаза, DNMT — ДНК-метилтрансфераза. Путь транссульфурации (Transsulfuration pathway): Hcy — гомоцистеин, CBS — цистатионин-β-синтаза, CSE — цистатионин-γ-лиаза, Cystathionine — цистатионин, Cysteine — цистеин, B6 — пиридоксин (витамин B_6)

Снижение активности MTHFR — вследствие функциональных полиморфизмов (C677T, A1298C), дефицита фолатов или витамина B_{12} — приводит к уменьшению образования 5-MTHF, снижению реметилирования ГМЦ и его накоплению. Повышенный уровень ГМЦ сопровождается увеличением концентрации S-аденозилгомоцистеина (SAH), который является мощным конкурентным ингибитором метилтрансфераз. Возрастающее соотношение SAH/SAM нарушает донорство метильных групп, что проявляется глобальным гипометилированием ДНК, изменением метилирования промоторных участков генов и дестабилизацией транскрипционного профиля. Частично компенсировать дефект реметилирования способны альтернативные пути — бетаин-зависимое реметилирование гомоцистеина (через фермент BHMT) и транссульфурация – реакция превращения ГМЦ в цистеин с дальнейшим образованием глутатиона, с помощью ферментов цистатионин-β-синтазы (CBS) и цистатионин-γ-лиазы (CGL). Однако данная реакция осуществима только с помощью кофактора витамина B6. Популяционные и клинические исследования подтверждают связь между полиморфизмами MTHFR, гипергомоцистеинемией и нарушениями метилирования; при этом адекватное обеспечение фолатами, витаминами B_6 и B_{12} частично нормализует показатели SAM/SAH и эпигенетический статус клетки [6].

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ПО ТЕМЕ

В последние годы значительное внимание исследователей уделяется изучению роли эпигенетических механизмов в развитии аутоиммунного тиреоидита (АИТ). Традиционно патогенез заболевания связывали с сочетанием генетической предрасположенности и факторов окружающей среды, однако современные исследования свидетельствуют о важной роли эпигенетических изменений, включая метилирование ДНК, модификацию гистонов и регуляцию экспрессии генов микроРНК. Среди зарубежных исследователей существенный вклад в изучение молекулярных механизмов АИТ внесли Hu и соавт. (2022), которые показали, что развитие заболевания сопровождается нарушением экспрессии генов иммунного ответа и изменением профиля метилирования ДНК. Авторы установили связь между эпигенетическими изменениями и активацией аутоиммунного воспаления в ткани щитовидной железы. Аналогичные результаты были получены Wang и соавт., выявившими дифференциальное метилирование ряда иммунорегуляторных генов, включая HLA-DRB1, NOTCH1 и ICAM1, у пациентов с АИТ. Отдельное направление исследований посвящено изучению роли фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) в процессах метилирования. Согласно данным Frosst и соавт., полиморфизм C677T приводит к значительному снижению активности фермента и нарушению обмена фолатов. В дальнейшем многочисленные исследования подтвердили связь данного полиморфизма с гипергомоцистеинемией, сердечно-сосудистыми заболеваниями и различными аутоиммунными состояниями. Ряд зарубежных авторов изучал возможную взаимосвязь между полиморфизмами MTHFR и патологией щитовидной железы. Было показано, что носительство вариантов C677T и A1298C может сопровождаться повышением уровня гомоцистеина, изменением концентрации тиреотропного гормона и повышенным риском развития гипотиреоза. Однако результаты исследований остаются противоречивыми и зависят от этнических особенностей изучаемых популяций. В странах Центральной Азии и Узбекистане исследования АИТ преимущественно посвящены вопросам распространённости заболевания, особенностям клинического течения, гормональных нарушений и диагностике аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Работы отечественных исследователей позволили определить региональные особенности тиреоидной патологии, влияние йодного обеспечения населения и значение иммунологических маркеров в диагностике АИТ. Вместе с тем молекулярно-генетические и эпигенетические механизмы заболевания остаются недостаточно изученными. Анализ доступной литературы показывает, что большинство исследований рассматривают либо эпигенетические изменения при АИТ, либо влияние полиморфизмов MTHFR на фолатный обмен и уровень гомоцистеина. Однако комплексная оценка взаимосвязи полиморфизмов MTHFR, нарушений метилирования ДНК и патогенеза аутоиммунного тиреоидита представлена в литературе ограниченно. Кроме того, данные о роли указанных механизмов в популяциях Центральной Азии практически отсутствуют. Таким образом, отличительной особенностью настоящей работы является комплексный анализ современных представлений о роли полиморфизмов гена MTHFR в развитии аутоиммунного тиреоидита через механизмы нарушения метилирования ДНК и метаболизма гомоцистеина. В отличие от большинства ранее опубликованных исследований, в работе рассматривается единая патогенетическая цепь «полиморфизм MTHFR — нарушение фолатного цикла — изменение метилирования ДНК — аутоиммунное воспаление щитовидной железы», что позволяет более полно оценить значение эпигенетических факторов в развитии АИТ и определить перспективные направления дальнейших исследований.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск литературы осуществлялся в базах данных PubMed, ScienceDirect, Elsevier, ResearchGate, Google Scholar, Cyberleninka, РИНЦ и Medscape. (период 2010–2024 гг.):

1. Молекулярно-генетические и мета-аналитические исследования: Систематические обзоры и мета-анализы, оценивающие связь полиморфизмов MTHFR C677T и A1298C с риском развития заболеваний щитовидной железы (гипотиреоз, гипертиреоз/БГ) и других аутоиммунных заболеваний [2].

2. Клинико-лабораторные исследования: Ретроспективные поперечные исследования, изучающие корреляцию между показателями функции щитовидной железы (ТТГ, АТТПО, АТТГ) и уровнем гипергомоцистеинемии (ГГМЦ) у эутиреоидных субъектов [7].

3. Нутрициологические и эпигенетические исследования: Анализы, посвященные роли потребления пищевого фолата как фактора риска АИТ, а также обзоры, суммирующие роль ДНК-метилирования в АИЗЩЖ [8].

4. Специализированные исследования: Оригинальное исследование «случай-контроль» о распространенности полиморфизма *MTHFR* C677T у детей и подростков с ТХ [9].

- Оцениваемые параметры и критерии:

- Генетические факторы: Полиморфизмы *MTHFR* 677 C/T (rs1801133) и 1298 A/C (rs1801131).
- Метаболические факторы: Уровень гомоцистеина (ГМЦ) и гипергомоцистеинемия (ГГМЦ, ГМЦ > 15 мкмоль/л или ГМЦ > 10 мкмоль/л) [10; 11].
- Функциональные и аутоиммунные показатели: Уровень тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (сТ4), свободного трийодтиронина (Т3св), антител к тиреоидной пероксидазе (АТТПО), антител к тиреоглобулину (АТТГ) [12].
- Эпигенетические механизмы: Нарушения метилирования ДНК и его связь с экспрессией иммунорегуляторных генов [13].
- Критерии диагностики АИТ: Положительные титры АТТПО(≥ 9 МЕ/мл) или АТТГ(≥ 4 МЕ/мл) [14].

АНАЛИЗ И РЕЗУЛЬТАТЫ

I. Эпигенетические факторы

1. Метилирование ДНК

1.1. Общее метилирование: отмечается глобальное гипометилирование ДНК лейкоцитов при аутоиммунных заболеваниях.

1.2.Дифференциальное метилирование: выявлены изменения метилирования в промоторных областях генов, вовлечённых в патогенез АИТ — *NOTCH1, HLA-DRB1, TNF, ICAM1* [15].

1.3.Влияние гомоцистеина на эпигенетику: гипергомоцистеинемия (ГГМЦ) способна изменять эпигенетическую регуляцию, повышая уровень модифицированного гистона H3K79ГМЦ, что влияет на экспрессию генов *NOTCH1* и *CTNNB1*, связанных с аутоиммунными и неопластическими процессами [16].

2. Полиморфизмы гена MTHFR(C677T и A1298C)

MTHFR ключевой фермент метилирования, изменения которого нарушают фолатный цикл и повышают уровень гомоцистеина.

2.1. MTHFR C677T (rs1801133): Мета-анализ, включавший восемь исследований, показал, что генотип TT (рецессивная модель) ассоциирован с повышенным риском гипотиреоза (OR = 2.07, 95% CI: 1.02–4.20, P = 0.04) по сравнению с генотипами CC+CT. Однако анализ последовательности исследований (TSA) показал, что этот результат может быть ложноположительным и требует проведения более масштабных исследований для получения окончательного вывода [17].

В исследовании «случай-контроль» с участием детей и подростков с ТХ, Т-аллельные последовательности (CT и TT варианты) встречались в 2,5 раза чаще по сравнению со здоровым контролем (OR: 2.56, CI: 1.53–4.21) [18].

2.2. MTHFR A1298C (rs1801131): Этот полиморфизм (замена A на C) также снижает ферментативную активность MTHFR. Мета-анализ показал, что данный полиморфизм связан со сниженным риском гипотиреоза. Генотип CC (рецессивная модель) был связан со снижением риска (OR = 0.42, 95% CI: 0.22–0.79, P = 0.007). Результаты, касающиеся A1298C и гипотиреоза, были признаны окончательными на основании анализа TSA [19].

II. Метаболические факторы.

Низкое потребление фолата с пищей является независимым фактором риска развития АИТ. Участники с высоким потреблением пищевого фолата имели на 53% более низкий риск АИТ по сравнению с группой низкого потребления (скорректированный OR = 0.53, 95% CI: 0.35–0.80). Фолат необходим для функции регуляторных Т-клеток (Treg) и может влиять на состав микробиоты кишечника, тем самым регулируя аутоиммунитет.

III. Клинические факторы

1. Связь функции щитовидной железы и уровня гомоцистеина: Нарушение функции щитовидной железы напрямую влияет на метаболизм ГМЦ, но метаболические нарушения начинаются еще до развития явного гипотиреоза.

2. Манифестный и субклинический гипотиреоз связаны со значительно повышенным уровнем ГМЦ. Повышение ГМЦ в этом случае объясняется снижением активности ключевых метаболических ферментов (включая MTHFR). Заместительная терапия левотироксином (L-T4) способствует снижению уровня ГМЦ.

3. Эутиреоз (АИТ) и ГГМЦ**:** В исследовании эутиреоидных субъектов (ТТГ и сТ4 в пределах нормы) было установлено, что пациенты с ГГМЦ (ГМЦ > 15 мкмоль/л) имели значительно более высокие уровни ТТГ (2.10 ± 1.06 мМЕ/л против 1.65 ± 0.90 мМЕ/л, p < 0.05).

4. ТТГ и АТТПО как независимые факторы риска ГГМЦ у эутиреоидных лиц [20]: уровень ГМЦ демонстрировал значимый восходящий тренд с увеличением ТТГ в пределах референсного интервала

(Q1 по сравнению с Q4: 9.81 ± 3.59 против 13.49 ± 7.78 мкмоль/л, p < 0.01). Повышенный ТТГ (в пределах нормы) являлся независимым фактором риска повышения ГМЦ и ГГМЦ (OR: 3.440 для Q4 по сравнению с Q1) (Таблица 1).

Таблица 1. Уровни ГМЦ (мкмоль/л) в подгруппах с различными квартилями (Q1-Q4) ТТГ, свободного Т4, свободного Т3, а также с положительными или отрицательными титрами АТТПО и АТТГ у 98 пациентов, M±SD [20].

	Q1	Q2	Q3	Q4	P-значение
ТТГ (мМЕ/л)	9.81±3.59	11.96±5.88	11.77±5.45	13.49±7.78	<0.01
Т4 св.(ммоль/л)	11.90±6.60	12.21±6.29	11.79±6.17	11.16±4.80	0.17
Т3 св.(ммоль/л)	11.77±6.86	12.07±6.11	11.30±5.15	11.92±5.82	0.86
	негативный		позитивный		
АТТПО	11.48±5.47		14.06±8.89		<0.01
АТТГ	11.59±5.63		12.63±7.55		0.12

5. Положительный статус АТТПО также был независимым фактором риска повышенного ГМЦ/ГГМЦ (OR: 2.380). У АТТПО-позитивных субъектов уровень ГМЦ был значительно выше, чем у АТТПО-негативных (14.06 ± 8.89 против 11.48 ± 5.47 мкмоль/л, p < 0.01).

6. Нелинейная связь: однако не было обнаружено значимой линейной корреляции между повышением титров АТТПО и концентрацией ГМЦ или риском ГГМЦ. Предполагается, что АТТПО может действовать по допустимому принципу: корреляция проявляется только при достижении титров определенного уровня.

Полученные данные исследований подтверждают, что нарушения в цикле метилирования, вызванные генетическими полиморфизмами *MTHFR* и/или недостатком фолата, играют значимую роль в патогенезе АИТ, особенно в развитии гипотиреоза.

1. Генетическая уязвимость и фолатный статус: Полиморфизм *MTHFR* C677T, ассоциированный с повышенным риском гипотиреоза, приводит к снижению активности фермента и, как следствие, к накоплению ГМЦ. Этот эффект усиливается при низких концентрациях тиреоидных гормонов, рибофлавина или фолата. Тот факт, что низкое потребление фолата является независимым фактором риска АИТ, подчеркивает важность приема его дополнительно в качестве нутрицевтика.

2. Эпигенетические механизмы ГМЦ: Накопление ГМЦ не просто маркер, но и потенциальный медиатор патогенеза. ГМЦ может напрямую влиять на метилирование ДНК и гистонов, что ведет к дисрегуляции иммунных генов (*NOTCH1*, *TNF*), способствуя аутоиммунному повреждению.

3. Связь между эутиреозом, ТТГ/АТТПО и ГМЦ: Обнаруженная корреляция между высоким ТТГ (даже в пределах нормы) и ГГМЦ у эутиреоидных лиц указывает на то, что нарушение чувствительности к тиреоидным гормонам, которое часто наблюдается при повышении ТТГ при нормальном Т4св/Т3св, может быть ранним механизмом, вызывающим нарушение метаболизма ГМЦ. Позитивность АТТПО, как независимый фактор риска ГГМЦ, свидетельствует о том, что активный аутоиммунный процесс сам по себе, даже без явной дисфункции щитовидной железы, стимулирует воспаление и, возможно, потребляет ресурсы, необходимые для метаболизма ГМЦ (фолат), усугубляя ГГМЦ.

4. Сравнение с другими исследованиями:

Имеются противоречивые данные, в которых связь нарушений метилирования и развития АИТ не подтверждена исследованиями или неоднозначна. В обзоре *"DNA Methylation in Autoimmune Thyroid Disease"* отмечается, что многие выявленные различия метилирования в АИТ пока не воспроизведены и не подтверждены как причинно значимые, отсутствуют данные о том, что эти изменения влияют на экспрессию генов или функцию иммунитета. Кроме того, авторы предупреждают о возможности обратной причинности: изменение метилирования может быть следствием болезни (воспаления, гормональных сдвигов), а не её причиной [21]. Некоторые метаанализы и исследования указывают, что ассоциации между MTHFR C677T / A1298C и аутоиммунным тиреоидитом слабые или неустойчивые. Например, метаанализ Yang et al. (2022) рассматривает связь MTHFR и дисфункции щитовидной железы, но не доказывает прямую связь с метилированием ДНК [22]. Несмотря на то, что некоторые исследования показывают ассоциацию между MTHFR C677T и гипотиреозом, общие мета-анализы демонстрируют отсутствие значимой связи между C677T и тиреоидной дисфункцией в целом или у всех типов АИТ. Таким образом, связь остаётся спорной и вероятно зависит от этнической принадлежности, субтипа заболевания и контекста (гипо- vs гипертиреоз, уровень коферментов) [23; 22].

5. Этнические различия в ассоциации MTHFR C677T с АИТ: В зависимости от этнической принадлежности, связь MTHFR C677T и АИТ варьируется. В азиатских популяциях, характеризующихся высокой частотой аллеля T (30-40%) и дефицитом фолатов в пище, наблюдается значимая связь с повышенным риском АИТ, тогда как в европейских(15-20%) и африканских (1-5%) когортах, особенно при достаточном обеспечении фолатами, статистическая значимость связи теряется. Эти расхождения отражают взаимодействие генетических и средовых факторов, определяющих метилирующий потенциал клетки [24].

ВЫВОДЫ И ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Аутоиммунный тиреоидит представляет собой многофакторное заболевание, в развитии которого взаимодействуют генетические, эпигенетические и метаболические механизмы. Нарушения метилирования ДНК занимают ключевое место среди эпигенетических факторов, связывающих генетическую предрасположенность, влияние внешней среды и аутоиммунный ответ. Совокупность данных современной литературы свидетельствует, что полиморфизмы гена MTHFR (особенно C677T и A1298C) изменяют активность фермента метилентетрагидрофолатредуктазы, приводя к нарушению фолатного цикла, накоплению гомоцистеина и развитию ГГМЦ. Последняя, в свою очередь, может выступать как метаболический медиатор эпигенетических изменений — снижая уровень мети лирования промоторных областей иммунорегуляторных генов (например, NOTCH1, HLA-DRB1, TNF, ICAM1) и способствуя утрате иммунной толерантности к антигенам щитовидной железы.

Нарушения метилирования и связанные с ними изменения экспрессии генов формируют эпигенетическую основу патогенеза АИТ, проявляясь как в гипотиреоидной, так и в эутиреоидной фазе заболевания. В последней повышение уровня ТТГ (в пределах нормы) и наличие антител к тиреоид ной пероксидазе ассоциируются с гипергомоцистеинемией, что отражает субклиническую активацию аутоиммунного процесса и ранние метаболические сдвиги. Таким образом, сочетание генетических полиморфизмов, ГГМЦ и фолатного дефицита формирует комплекс эпигенетических нарушений, способствующих развитию и прогрессированию аутоиммунного тиреоидита. Исходя из этого можно сделать данные выводы:

1. Нарушения эпигенетической регуляции, прежде всего глобальное гипометилирование ДНК, играют значимую роль в патогенезе аутоиммунного тиреоидита, опосредуя взаимодействие генетической предрасположенности и иммунного воспаления.
2. Полиморфизм гена MTHFR C677T ассоциирован с повышенным риском развития гипотиреоза, особенно в детской и подростковой популяции, тогда как аллель A1298C демонстрирует потенциальный защитный эффект, что подтверждается мета-аналитическими и TSA-данными.
3. Гипергомоцистеинемия рассматривается не только как метаболическое следствие тиреоидной дисфункции, но и как возможный патогенетический медиатор аутоиммунных процессов через влияние на метилирование ДНК и гистонов.
4. Повышение ТТГ в пределах референсных значений и позитивный статус АТ-ТПО у эутиреоидных пациентов являются независимыми предикторами гипергомоцистеинемии, отражая ранние субклинические метаболические и эпигенетические нарушения при АИТ.
5. Комплексная оценка генетических, нутритивных и биохимических факторов (полиморфизмы MTHFR, уровень гомоцистеина, фолатный статус, ТТГ, АТ-ТПО) обеспечивает основу для более точной стратификации риска АИТ; при этом дальнейшее уточнение патогенетических механизмов требует проведения крупных многоцентровых исследований с эпигеномным и multi-omics-профилированием.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chorąży, M., Wawrusiewicz-Kurylonek, N., Gościk, J., et al. Association between polymorphisms of a folate - homocysteine - methionine - SAM metabolising enzyme gene and multiple sclerosis in a polish population. Neurologia I Neurochirurgia Polska, 2019;53(3):194-198. DOI: 10.5603/PJNNS.a2019.0019.
2. Fekih Mrissa, N., Mrad, M., Klai, S., et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase A1298C polymorphism but not of C677T with multiple sclerosis in Tunisian patients. Clinical Neurology and Neurosurgery, 2013 Sep;115(9):1657-60. DOI: 10.1016/j.clineuro.2013.02.025.
3. Cicone, F., Santaguida, M. G., My, G., Mancuso, G., Papa, A., Persechino, R., et al. Hyperhomocysteinemia in acute iatrogenic hypothyroidism: the relevance of thyroid autoimmunity. J Endocrinol Invest, 2018 Jul;41(7):831-837. DOI:10.1007/s40618-017-0811-y. Epub 2017 Dec 29.
4. Czarnocka, B., Janota-Bzowski, M., McIntosh, R. S., Asghar, M. S., Watson, P. F., Kemp, E. H., et al. Immunoglobulin G kappa antithyroid peroxidase antibodies in Hashimoto's thyroiditis: epitope-mapping analysis. J Clin Endocrinol Metab, 1997 Aug;82(8):2639-44. DOI:10.1210/jcem.82.8.4124.

5. Cui, L., Wang, F., Li, C., Liu, F., Wang, H., Zhao, J. Homocysteine and thyroid diseases. Front. Endocrinol., 2025 Jul 10:16:1572997. DOI: 10.3389/fendo.2025.1572997

6. Zhao L., Li T., Dang M., Li Y., Fan H., Hao Q., Song D., Lu J., Lu Z., Jian Y., Wang H., Wang X., Wu Y., Zhang G. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) rs1801133 (677C>T) gene polymorphism with ischemic stroke risk in different populations: An updated meta-analysis. 2023 DOI:org/10.3389/fgene.2022.1021423

7. Ibrahim, W., Tousson, E., Ali, E. M. M., Mansour, M. A. (2011). Folic acid alleviates oxidative stress and hyperhomocysteinemia involved in testicular dysfunction of hypothyroid rats. Gen Comp Endocrinol, 174, 143–9. DOI: 10.1016/j.ygcen.2011.08.012

8. Kvaratskhelia, T., Abzianidze, E., Asatiani, K., Kvintradze, M., Surmava, S., Kvaratskhelia, E. (2020). Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) C677T and A1298C Polymorphisms in Georgian Females with Hypothyroidism. Glob Med Genet, 7(2), 47–50. DOI: 10.1055/s-0040-1714091

9. Wang, B., Fu, S., Zhang, G., Li, P. (2000). Study of the relationship between psoriasis and the polymorphic site C677T of methylenetetrahydrofolate reductase. Chinese medical sciences journal, 15(2), 119-120, PMID: 12901638 \

10. Wu, J., Li, Y., Ma, H., Bai, J., Chen, F., Fu, S. (2007). Association between single nucleotide polymorphisms of MTHFR gene and susceptibility of psoriasis. International Journal of Genetics, 30, 173–177. DOI: 10.3760/CMA.J.ISSN.1673-4386.2007.03.004

11. Klotz, L., Farkas, M., Bain, N., et al. (2010). The variant methylenetetrahydrofolate reductase c.1298A > C (p.E429A) is associated with multiple sclerosis in a German case-control study. Neuroscience Letters, 468, 183–185. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.10.057

12. Zhang, Q., Bai, B., Mei, X., Wan, C., Cao, H., Dan, L., et al. (2018). Elevated H3k79 homocysteinylation causes abnormal gene expression during neural development and subsequent neural tube defects. Nat Commun,9:3436. DOI: 10.1038/s41467-018-05451-7

13. Koubaa, N., Hammami, S., Nakbi, A., et al. (2008). Relationship between thiolactonase activity and hyperhomocysteinemia according to MTHFR gene polymorphism in Tunisian Behçet's disease patients. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 46(2), 187–192. DOI: 10.1515/CCLM.2008.046

14. Diekman, M. J., van der Put, N. M., Blom, H. J., Tijssen, J. G., Wiersinga, W. M. Determinants of changes in plasma homocysteine in hyperthyroidism and hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf), 2001 Feb;54(2):197-204. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2001.01170.x

15. Kilic, S., Ozdemir, O., Silan, F., et al. (2017). Possible association between germline methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and psoriasis risk in a Turkish population. Clinical and Experimental Dermatology, 42(1), 8–13. DOI: 10.1111/ced.12909

16. Wang Y, Zhou F, Yi Z. Serum hcy, D-D, Fib, Pai-1 and t-Pa levels and clinical significance in Sch patients. J J Mol Diagnosis Ther. (2022) 14(11):1946–9. DOI: 10.19930/j.cnki.jmdt.2022.11.040

17. Chen, L., Yan, C., Lin, Y., Huang, L., Huang, C., Wei, Z., Lin, H., Wu, X., Lin, R., Jiang, Z., Huang, H. Lower dietary folate intake increases the risk of autoimmune thyroiditis. Frontiers in Nutrition, 2025 DOI: 10.3389/fnut.2025.1595825

18. Li, F., Aji, G., Wang, Y., Lu, Z., Ling, Y. (2020). Thyroid peroxidase antibody is associated with plasma homocysteine levels in patients with Graves' disease. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 128(1), 8–14. DOI: 10.1055/a-0643-4692

19. Zhang, Q., Bai, B., Mei, X., Wan, C., Cao, H., Dan, L., et al. (2018). Elevated H3k79 homocysteinylation causes abnormal gene expression during neural development and subsequent neural tube defects. Nat Commun, 9:3436. DOI: 10.1038/s41467-018-05451-7

20. Zou, J., Wang, Y. (2023). Measurements and Hyperhomocysteinemia in Euthyroid Subjects: A Retrospective Cross-Sectional Study. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, 16, 3425–3433. DOI: 10.2147/DMSO.S436381

21. Lafontaine, N., Wilson, S. G., Walsh, J. P. (2023). DNA Methylation in Autoimmune Thyroid Disease. J Clin Endocrinol Metab, 108(3), 604–613. DOI: 10.1210/clinem/dgac664

22. Yang, R., Pu, D., Tan, R., Wu, J. (2022). Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms (C677T and A1298C) with thyroid dysfunction: A meta-analysis and trial sequential analysis. Arch Endocrinol Metab, 66(4), 551–581. DOI: 10.20945/2359-3997000000471

23. Mao, R., Fan, Y., Chen, F., Sun, D., Bai, J., Fu, S. (2008). Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in 13 Chinese ethnic populations. Cell Biochem Funct, 26(3), 352–358. DOI: 10.1002/cbf.1450

24. Lin H., Liao Ch., Zhang R. Regional distribution of the MTHFR C677T polymorphism in Chinese females. 2023, DOI: 10.3389/fgene.2023.1139124

TIBBIYOT
TA'LIMI & INNOVATSIYALARI

2026. № 1

Muharrir: Sherzod Qurbonov

Mas’ul kotib: Surmaniso Mirzaliyeva

Dizayner: Zokir Alibekov

© Materiallar ko‘chirib bosilganda “Tibbiyot ta'limi va innovasiyalari” ilmi elektron jurnali manba sifatida ko‘rsatilishi shart. Jurnalda bosilgan material va reklamalardagi dalillarning aniqligiga mualliflar ma’sul. Tahririyat fikri har vaqt ham mualliflar fikriga mos kelamasligi mumkin. Tahririyatga yuborilgan materiallar qaytarilmaydi.

Jurnalga istalgan payt quyidagi rekvizitlar orqali obuna bo‘lishingiz mumkin. Obuna bo‘lgach, @iqtisodiyot_77 telegram sahifamizga to‘lov haqidagi ma’lumotni skrinshot yoki foto shaklida jo‘natishingizni so‘raymiz. Shu asosda har oygi jurnal yangi sonini manzilingizga jo‘natamiz.

Mazkur jurnalda maqolalar chop etish uchun quyidagi havolalarga
maqola, reklama, hikoya va boshqa ijodiy materiallar yuborishingiz mumkin.
Materiallar va reklamalar pullik asosda chop etiladi.
El.Pochta: sq143235@gmail.com
Bot: @munis_sm
Tel.: 97 748 70 03

“Tibbiyot ta'limi va innovasiyalari” ilmi elektron jurnali 29.04.2025-yildan
O‘zbekiston Respublikasi Prezidenti Adminstratsiyasi huzuridagi
Axborot va ommaviy kommunikatsiyalar agentligi tomonidan
C-5669801 reyestr raqami tartibi bo‘yicha ro‘yxatdan o‘tkazilgan.
Litsenziya raqami: №745444.





tibbiyot-talimi-va-innovatsiyalari.uz https://t.me/tibbiyot_2100 Litsenziya raqami: №745444