

- 115–124. – DOI 10.2217/ije-2023-0014. Kitahara C.M. et al. Thyroid function and breast-related outcomes. 2023.
2. Prudhvini, P. A prospective observational study of hypothyroidism in benign breast disease in a tertiary care hospital / P. Prudhvini, Y. Chirimala, G. Kavitha, P. Meenakshi // International Journal of Academic Medicine and Pharmacy. – 2024. – Vol. 6, № 1. – P. 721–727. – DOI 10.47009/jamp.2024.6.1.142.
3. Tang et al. Association between thyroid dysfunction and breast tissue changes. 2024.
4. Zheng Y. et al. Thyroid status and proliferative changes in breast tissue. 2024.

УДК 616.441-002:577.21

ГОМОЦИСТЕИН И МИКРОРНК ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ: ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕТАБОЛИЗМА И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ

Муратова Ш.Т., Сулайманкулова Б.Э.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова, г. Ташкент

XULOSA

Autoimmun tireoidit (AIT) – ko‘p omilli organospetsifik autoimmun kasallik. Sharhning maqsadi AITda gomosistein (GMC) va mikroRNK (miRNA) ning roli hamda ularning ehtimoliy o‘zaro ta’siri haqidagi ma’lumotlarni umumlashtirishdir. Eng ko‘p takrorlanuvchi o‘zgarishlar miR-146a, miR-142 va miR-301 uchun, funktsional ma’lumotlar esa miR-125a-5p, miR-326 va let-7e uchun olingan. GMC oshishi manifest gipotireoz bilan eng izchil bog‘liq bo‘lib, eutireoz tiklangach pasayadi. GMCning SAM/SAHga bog‘liq metillanish bilan aloqasi bir uglerodli metabolizm va epigenetik regulatsiya o‘rtasidagi bog‘liqlikni asoslaydi, biroq «gipergomosisteinemiya – muayyan miRNA o‘zgarishi – AIT» zanjiri hozircha isbotlanmagan.

Kalit so‘zlar: autoimmun tireoidit, Hashimoto tireoiditi, gomosistein, mikroRNK, miRNA, epigenetika, metillanish, bir uglerodli metabolizm.

SUMMARY

Autoimmune thyroiditis (AIT) is a multifactorial organ-specific autoimmune disorder. This review summarizes evidence on homocysteine (Hcy) and microRNAs (miRNAs) in AIT and their potential interaction. The most consistent alterations involve miR-146a, miR-142, and miR-301; functional evidence is also available for miR-125a-5p, miR-326, and let-7e. Elevated Hcy is most consistently associated with overt hypothyroidism and decreases after restoration of euthyroidism. Its relationship with SAM/SAH-dependent methylation supports a link between one-carbon metabolism and epigenetic regulation; however, a direct sequence linking hyperhomocysteinemia, specific miRNA alterations, and AIT has not been established.

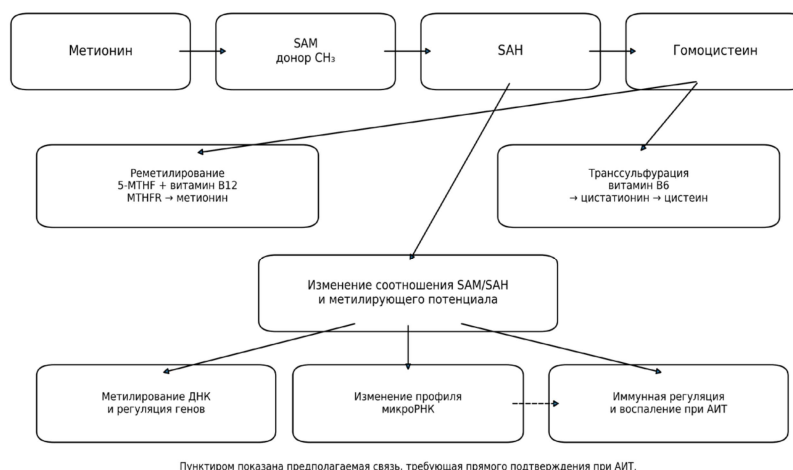
Keywords: autoimmune thyroiditis, Hashimoto’s thyroiditis, homocysteine, microRNA, miRNA, epigenetics, methylation, one-carbon metabolism.

Аутоиммунный тиреоидит остается одной из наиболее частых причин приобретенного первичного гипотиреоза. Заболевание связано с утратой иммунологической толерантности к антигенам щитовидной железы, лимфоцитарной инфильтрацией, продукцией АТ-ТПО и антител к тиреоглобулину, а при прогрессировании – повреждением тиреоцитов и снижением функционального резерва железы [1]. Современная модель патогенеза АИТ включает взаимодействие генетической предрасположенности, факторов внешней среды и эпигенетической регуляции.

К эпигенетическим механизмам относят метилирование ДНК, модификации гистонов и действие некодирующих РНК. МикроРНК – короткие некодирующие РНК, регулирующие стабильность и трансляцию мРНК; они участвуют в дифференцировке лимфоцитов, цитокиновом ответе и апоптозе. Систематический обзор 2024 г. выявил 33 дифферен-

циально экспрессируемые микроРНК при АИТ, наиболее воспроизводимые – miR-146a, miR-142 и miR-301 [12]. Другой значимый компонент – гомоцистеин (ГЦ), промежуточный продукт обмена метионина, уровень которого зависит от реметилирования и транссульфурации, обеспеченности фолатами, витаминами В12 и В6, функции почек и тиреоидного статуса [3]. Интерес к совместному рассмотрению ГЦ и микроРНК (miRNA) связан с метиониновым циклом: S-аденозилметионин (SAM) служит донором метильных групп, а S-аденозилгомоцистеин (SAH) – продуктом метилирования и предшественником ГЦ. Поэтому нарушения одноуглеродного обмена потенциально способны менять метилирующий потенциал клетки. Прямых исследований ГЦ и профиля miRNA при АИТ пока недостаточно, и предполагаемая связь остается рабочей гипотезой [8,10].

Гомоцистеин, одноуглеродный обмен и эпигенетическая регуляция



Предполагаемая взаимосвязь метаболизма ГЦ, метилирования и микроРНК при АИТ. Пунктиром обозначена связь, требующая прямого подтверждения при АИТ [3,8,10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обобщить современные данные о роли ГЦ и микроРНК в патогенезе АИТ и оценить возможные точки взаимодействия метаболических и эпигенетических механизмов заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен нарративный обзор научной литературы с приоритетным включением систематических обзоров, метаанализов и оригинальных клинических и экспериментальных исследований. Поиск выполнялся по базам PubMed/MEDLINE, Scopus и Web of Science; дополнительно анализировались библиографические списки ключевых публикаций.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ГЦ является промежуточным продуктом метаболизма метионина. Его концентрация зависит от реметилирования и транссульфурации, обеспеченности фолатами, витаминами B12 и B6, функции почек и тиреоидного статуса [3,8,10]. Поэтому ГЦ при АИТ следует интерпретировать с учетом этих факторов.

Catargi и соавт. выявили повышение ГЦ при гипотиреозе и его снижение после заместительной терапии [2]; сходные результаты получили Hussein и соавт. [5]. Метаанализ Zhou и соавт. подтвердил, что наиболее отчетливое повышение ГЦ характерно для манифестного гипотиреоза, тогда как при субклиническом гипотиреозе различия менее убедительны; лечение L-T4 сопровождалось снижением ГЦ [13]. Вместе с тем данные непосредственно при хроническом аутоиммунном тиреоидите неоднородны: связь ГЦ с гипотиреозом воспроизводится лучше, чем с самим аутоиммунным процессом [3]. Расхождения могут объясняться тиреоидным статусом, обеспеченностью фолатами и B12, функцией почек и применением левотироксина. Поэтому ГЦ корректнее рассматривать как метаболический показатель, особенно значимый при развитии гипотиреоза, а не как

специфический маркер АИТ.

МикроРНК в патогенезе аутоиммунного тиреоидита

Исследования микроРНК при АИТ указывают на их связь с иммунными и эпигенетическими механизмами заболевания. В систематический обзор Zadeh-Vakili и соавт. было включено 16 исследований, в которых авторы выявили 33 дифференциально экспрессируемые микроРНК.; только miR-146a, miR-142 и miR-301 показали значимые результаты более чем в двух независимых работах [12], что одновременно подтверждает перспективность направления и неоднородность доказательной базы.

Zhu и соавт. обнаружили повышение miR-142-5p, miR-142-3p и miR-146a в ткани щитовидной железы; для miR-142-5p подтверждена мишень CLDN1, связанная с нарушением барьерной функции тироцитов [14]. Liu и соавт. показали связь miR-125a-5p с Th1-ответом и АТ-ТПО, подтвердив MAF как прямую мишень [7], а miR-326 – с осью IL-23/Th17 через ADAM17 [6]. Таким образом, разные miRNA могут участвовать как в повреждении тироцитов, так и в регуляции Th1/Th17-ответа.

Kagawa и соавт. выявили повышение let-7e в PBMC и обратную связь с IL-10 [4], а Yamada и соавт. – повышение сывороточных miR-22, miR-375 и miR-451 [11]. Различия профилей могут отражать использование разных биоматериалов – ткани щитовидной железы, PBMC и сыворотки, а также методы нормализации и неоднородность групп. Циркулирующие микроРНК перспективны как биомаркеры, но требуют стандартизации и независимой валидации [9,12].

Связующим звеном между ГЦ и эпигенетикой является метиониновый цикл. SAM служит донором метильных групп, а SAH образуется после реакций метилирования и далее превращается в гомоцистеин. Соотношение SAM/SAH способно влиять на актив-

ность метилтрансфераз и метилирование ДНК [8,10]. Изменения ГЦ могут сопровождаться изменениями метилирования ДНК, причем направление эффекта зависит от ткани и метаболического контекста [8]; к возможным последствиям ГГЦ относят также модификации гистонов и некодирующих РНК [10]. Однако исследования ГЦ при АИТ преимущественно оценивают тиреоидную функцию, а исследования микроРНК – иммунную регуляцию и повреждение тироцитов. Прямых клинических работ с одновре-

менным определением Нсу, SAM/SAH и микроРНК недостаточно. Поэтому цепь «гипергомоцистеинемия → изменение конкретных miRNA → АИТ» остается биологически обоснованной, но не доказанной гипотезой. Перспективно сравнение эутиреоидного АИТ, АИТ с субклиническим и манифестным гипотиреозом и здорового контроля с одновременной оценкой ТТГ, свободного Т4, АТ-ТПО, АТ-ТГ, ГЦ, фолатов, В12 и ключевых микроРНК.

Сопоставление ключевых исследований микроРНК при аутоиммунном тиреоидите

Авторы / miRNA	Материал	Основной результат	Источник
Zhu et al.; miR-142-5p/-3p, miR-146a	Ткань ЩЖ	↑; miR-142-5p → CLDN1, нарушение барьера	[14]
Liu et al.; miR-125a-5p	Кровь/CD4+	MAF, Th1, IFN-γ; связь с АТ-ТПО	[7]
Liu et al.; miR-326	Иммунные клетки	ADAM17; ось IL-23/Th17	[6]
Kagawa et al.; let-7e	РВМС	↑; обратная связь с IL-10	[4]
Yamada et al.; miR-22/-375/-451	Сыворотка	↑ циркулирующих miRNA	[11]
Zadeh-Vakili et al.	Систематический обзор	Наиболее воспроизводимы miR-146a, miR-142, miR-301	[12]

ВЫВОДЫ

1. АИТ является многофакторным заболеванием, в патогенезе которого наряду с генетическими и иммунологическими факторами участвуют эпигенетические механизмы.

2. Дисрегуляция микроРНК представляет одно из наиболее активно изучаемых направлений при АИТ. Наиболее воспроизводимые данные получены для miR-146a, miR-142 и miR-301; функциональные исследования также подтверждают значение miR-125a-5p, miR-326 и let-7e.

3. Повышение концентрации ГЦ наиболее убедительно связано с манифестным гипотиреозом и может уменьшаться после восстановления эутиреоза; его самостоятельная роль именно в аутоиммунном воспалении остается недостаточно определенной.

4. Связь ГЦ с метиониновым циклом и соотношением SAM/SAH создает биологические предпосылки для взаимодействия одноуглеродного обмена с эпигенетической регуляцией, однако прямая связь между ГГЦ и изменением специфических микроРНК при АИТ пока не доказана.

5. Перспективным направлением является одновременная оценка тиреоидного статуса, ГЦ, фолатов, витамина В12, показателей метилирующего потенциала и профиля микроРНК у пациентов с различными функциональными стадиями АИТ.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность директору РСНПМЦЭ им. Ё.Х. Туракулова профессору А.В. Алимову.

ЛИТЕРАТУРА

1. Казакова М.П. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2023;19(4):4–12. DOI: 10.14341/ket12781.
2. Catargi B. Thyroid. 1999;9(12):1163–1166. DOI: 10.1089/thy.1999.9.1163.
3. Cui L. Front Endocrinol (Lausanne). 2025;16:1572997. DOI: 10.3389/fendo.2025.1572997.
4. Kagawa T. Endocr J. 2016;63(4):375–380. DOI: 10.1507/endocrj.EJ15-0577.
5. Hussein. Ann Intern Med. 1999;131(5):348–351. DOI: 10.7326/0003-4819-131-5-199909070-00005.
6. Liu Y. Thyroid. 2020;30(9):1327–1337. DOI: 10.1089/thy.2019.0552.
7. Liu Y. Front Immunol. 2020;11:1195. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01195.
8. Mandaviya P.R. Mol Genet Metab. 2014;113(4):243–252. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.10.006.
9. Martínez-Hernández R. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2023;37(2):101741. DOI: 10.1016/j.beem.2023.101741.
10. Perla-Kaján J. Int J Mol Sci. 2019;20(13):3140. DOI: 10.3390/ijms20133140.
11. Yamada H. Clin Endocrinol (Oxf). 2014;81(2):276–281. DOI: 10.1111/cen.12432.
12. Zadeh-Vakili A. Endocrine. 2024;84(3):800–811. DOI: 10.1007/s12020-023-03673-7.
13. Zhou Y. Int J Clin Exp Med. 2014;7(11):4544–4553. PMID: 25550985.
14. Zhu J. J Transl Med. 2016;14:166. DOI: 10.1186/s12967-016-0917-6.