

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА MTHFR C677T И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОДНОУГЛЕРОДНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ПАЦИЕНТОВ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

Муратова Шахло Тахиржановна - д.м.н., с.н.с.

Сулайманкулова Бибихожар Эркиновна - клинический ординатор

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр

эндокринологии им. акад. Ё.Х. Туракулова, Ташкент, 100125, Узбекистан

mail: sulaymankulovab@gmail.com ORCID: 0009-0003-8962-3385

Аннотация. Аутоиммунный тиреоидит является одним из наиболее распространённых аутоиммунных заболеваний эндокринной системы. Полиморфизм гена MTHFR C677T ассоциирован со снижением активности фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), что способствует накоплению гомоцистеина и развитию оксидативного стресса. Целью исследования явилось изучение особенности фолатного обмена и распространенность полиморфизма MTHFR C677T у пациентов с АИТ. В исследование были включены 19 пациентов с АИТ. Всем обследуемым проводились клинические, лабораторные и молекулярно-генетические исследования: ТТГ, свТ4, свТ3, АТ к тиреопероксидазе, АТ к тиреоглобулину, ГМЦ, витамина В12, фолиевой кислоты, витамина D и липидного спектра. Генотипирование MTHFR C677T выполнялось методом PCR-RFLP. Средний уровень ГМЦ составил $15,2 \pm 2,8$ мкмоль/л, что соответствовало гипергомоцистеинемии. Генотипы распределились следующим образом: CC - 52,7%, CT - 36,8%, TT - 10,5%. У обследованных пациентов также выявлены недостаточность витамина D, дислипидемия и высокая частота избыточной массы тела. Полученные результаты свидетельствуют о возможной роли нарушений фолатного обмена и полиморфизма MTHFR C677T в патогенезе аутоиммунного тиреоидита.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, MTHFR C677T, гомоцистеин, фолатный цикл, витамин В12, витамин D, гипотиреоз

Annotatsiya. Autoimmun tireoidit endokrin tizimning eng keng tarqalgan autoimmun kasalliklaridan biri hisoblanadi. **MTHFR C677T** geni polimorfizmi metilentetragidrofolatreduktaza (MTHFR) fermenti faolligining pasayishi bilan bog'liq bo'lib, bu esa gomosisteinning to'planishiga va oksidativ stress rivojlanishiga sabab bo'ladi. Tadqiqotning maqsadi autoimmun tireoidit (AIT) bilan og'rigan bemorlarda folat almashinuvi xususiyatlari hamda **MTHFR C677T** polimorfizmining tarqalishini o'rganishdan iborat bo'ldi. Tadqiqotga AIT tashxisi qo'yilgan 19 nafar bemor jalb qilindi. Barcha ishtirokchilarda klinik, laborator va molekulyar-genetik tekshiruvlar o'tkazildi: tireotrop gormon (TTG), erkin tiroksin (T4er), erkin triyodtironin (T3er), tireoperoksidazaga qarshi antitanalar, tireoglobulina qarshi antitanalar, gomosistein (GMTS), B12 vitamini, foliy kislotasi, D vitamini hamda lipid spektri ko'rsatkichlari aniqlandi. **MTHFR C677T** genotiplash PCR-RFLP usuli yordamida amalga oshirildi. O'rtacha gomosistein darajasi $15,2 \pm 2,8$ mkmol/l ni tashkil etib, bu giperhomosisteinemiya holatiga mos keldi. Genotiplar quyidagicha taqsimlandi: CC – 52,7 %, CT – 36,8 %, TT – 10,5 %. Tekshirilgan bemorlarda, shuningdek, D vitamini yetishmovchiligi, dislipidemiya va ortiqcha tana vaznining yuqori uchrash chastotasi aniqlandi. Olingan natijalar folat almashinuvi buzilishlari hamda **MTHFR C677T** polimorfizmi autoimmun tireoidit patogeneza muhim rol o'ynashi mumkinligini ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: autoimmun tireoidit, MTHFR C677T, gomosistein, folat sikli, B12 vitamini, D vitamini, gipotireoz.

Abstract. Autoimmune thyroiditis (AIT) is one of the most common autoimmune disorders of the endocrine system. The **MTHFR C677T** gene polymorphism is associated with reduced activity of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) enzyme, which contributes to homocysteine accumulation and the development of oxidative stress. The aim of this study was to investigate the characteristics of folate metabolism and the prevalence of the **MTHFR C677T** polymorphism in patients with AIT. The study included 19 patients diagnosed with autoimmune thyroiditis. All participants underwent clinical, laboratory, and molecular genetic assessments, including measurements of thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (fT4), free triiodothyronine (fT3), anti-thyroid peroxidase antibodies (anti-TPO), anti-thyroglobulin antibodies (anti-Tg), homocysteine (Hcy), vitamin B12, folic acid, vitamin D, and lipid profile parameters. Genotyping of the **MTHFR C677T** polymorphism was performed using the polymerase chain reaction–restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method. The mean homocysteine level was $15.2 \pm 2.8 \mu\text{mol/L}$, corresponding to hyperhomocysteinemia. The distribution of genotypes was as follows: CC – 52.7%, CT – 36.8%, and TT – 10.5%. In addition, vitamin D deficiency, dyslipidemia, and a high prevalence of overweight status were identified among the examined patients. The obtained results suggest a possible role of folate metabolism disorders and the **MTHFR C677T** polymorphism in the pathogenesis of autoimmune thyroiditis.

Keywords: autoimmune thyroiditis, MTHFR C677T, homocysteine, folate cycle, vitamin B12, vitamin D, hypothyroidism.

Введение. Аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото, АИТ) представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание щитовидной железы, сопровождающееся лимфоцитарной инфильтрацией ткани железы и постепенным развитием гипотиреоза. Заболевание является наиболее распространённой причиной первичного гипотиреоза в популяции [1]. В основе патогенеза АИТ лежит сложное взаимодействие генетических, иммунологических, а именно нарушение иммунной толерантности, активация Т- и В-лимфоцитов, а также избыточная продукция аутоантител к тиреоидным антигенам, в частности к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину (АТ-ТГ), и эпигенетических факторов. В последние годы особый интерес вызывает участие нарушений метаболизма гомоцистеина (ГМЦ) и фолатного цикла в развитии аутоиммунного воспаления. ГМЦ является серосодержащей аминокислотой, образующейся в процессе метаболизма метионина. В физиологических условиях ГМЦ подвергается реметилированию при участии фолиевой кислоты и витамина В12. Нарушение данных процессов приводит к накоплению ГМЦ и развитию гипергомоцистеинемии (ГГМЦ) [2]. Его повышенный уровень ассоциирован с эндотелиальной дисфункцией, оксидативным стрессом и хроническим воспалением (Рис.1) [3]. Нарушение реметилирования ГМЦ может быть связано с дефицитом фолиевой кислоты, витамина В12 и снижением активности фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Наиболее изученным вариантом гена MTHFR является полиморфизм C677T, приводящий к снижению активности фермента и накоплению ГМЦ [4]. ГГМЦ рассматривается как важный фактор развития оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и хронического воспаления. Избыточное накопление активных форм кислорода способствует повреждению клеточных мембран, нарушению функции митохондрий и активации провоспалительных цитокинов. Данные процессы могут играть существенную роль в поддержании хронического аутоиммунного воспаления при АИТ [5]. Кроме того, нарушения фолатного цикла способны оказывать влияние на эпигенетическую регуляцию иммунного ответа посредством изменения процессов метилирования ДНК. Известно, что эпигенетические механизмы принимают участие в регуляции экспрессии

генов, ответственных за иммунную толерантность и воспалительную реакцию [6].

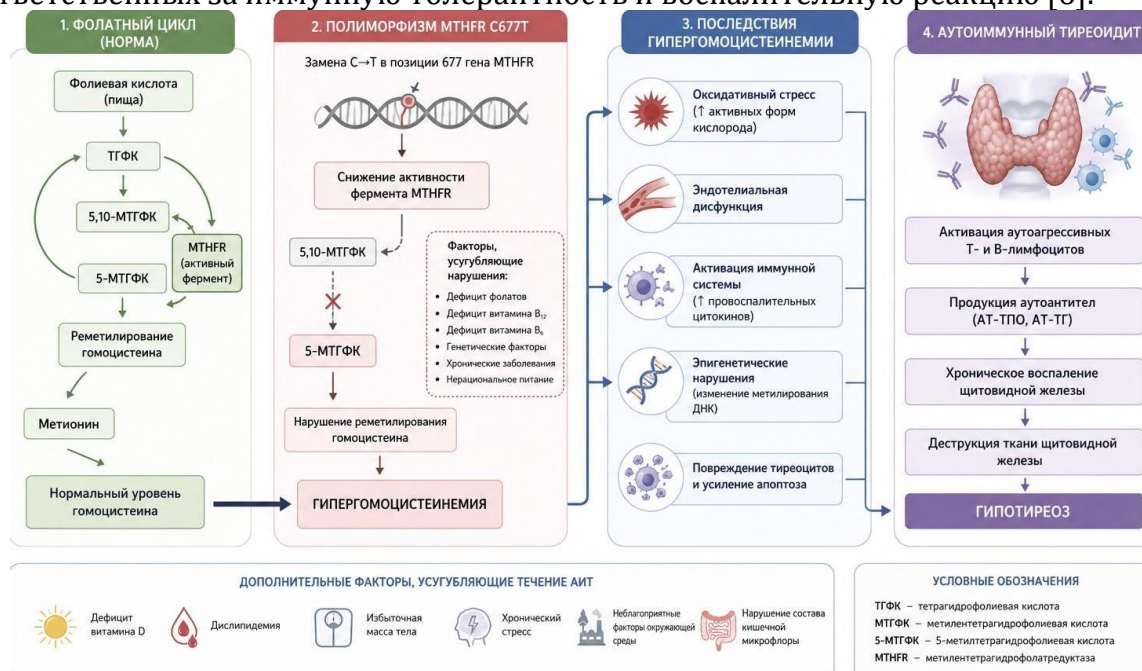


Рис.1 Роль полиморфизма MTHFR C677T и нарушений фолатного цикла в патогенезе АИТ

Ряд исследований демонстрирует возможную связь полиморфизма MTHFR C677T с аутоиммунными заболеваниями, включая аутоиммунные поражения щитовидной железы. Дополнительный интерес представляет сочетание ГГМЦ с другими метаболическими нарушениями, часто встречающимися у пациентов с АИТ, включая дефицит витамина D, дислипидемию и избыточную массу тела. Витамин D обладает иммуномодулирующим действием и участвует в регуляции активности Т-лимфоцитов, а его дефицит ассоциирован с повышенным риском развития аутоиммунных заболеваний [7]. Нарушения липидного обмена при гипотиреозе и АИТ также имеют важное клиническое значение, поскольку способствуют повышению сердечно-сосудистого риска. Повышение уровня общего холестерина и триглицеридов у пациентов с гипотиреозом связано как со снижением активности тиреоидных гормонов, так и с хроническим воспалительным процессом [8].

Цель исследования. Изучение особенностей фолатного обмена и распространённости полиморфизма MTHFR C677T у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе РСНПМЦЭ им.акад.Ё.Х.Туракулова и частной клиники «NAFIS MED». В исследование были включены 19 пациентов с установленным диагнозом АИТ. Материалом исследования являлась венозная кровь, собранная в вакуумные пробирки. Для иммунологических исследований использовались сывороточные пробирки, для молекулярно-генетического анализа — пробирки с EDTA. Клиническое обследование включало сбор анамнеза, оценку антропометрических показателей и определение индекса массы тела (ИМТ).

Лабораторные методы включали определение: тиреотропного гормона (ТТГ); свободного тироксина (Т₄св); свободного трийодтиронина (Т₃св); антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО); антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ); общего холестерина; липопротеидов высокой и низкой плотности; триглицеридов; ферритина; гомоцистеина; витамина В₁₂; фолиевой кислоты; витамина D.

Исследования выполнялись методами хемилюминесцентного иммуноанализа

(CLIA) и иммуноферментного анализа (ELISA). Молекулярно-генетическое исследование проводилось методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом (PCR-RFLP) для выявления полиморфизма MTHFR C677T. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием методов описательной статистики. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$).

Среди обследованных пациентов женщины составили 89,5%, мужчины — 10,5%. Средний возраст пациентов составил 35,2 года.

Результаты. Анализ антропометрических показателей выявил высокую распространённость избыточной массы тела среди пациентов с АИТ. Нормальный индекс массы тела зарегистрирован у 36,8% обследованных, избыточная масса тела у 36,8%, ожирение I степени у 10,5%, ожирение II степени у 15,8%. При исследовании тиреоидного профиля средний уровень ТТГ составил $6,5 \pm 1,9$ мМЕ/мл, свободного Т4 — $1,1 \pm 0,3$ нг/дл, свободного Т3 — $2,6 \pm 0,8$ пг/мл. Концентрация АТ-ТПО достигала $283,7 \pm 24,8$ МЕ/мл, АТ-ТГ — $310,7 \pm 45,6$ МЕ/мл (Табл.1).

Таблица 1. Результаты исследования тиреоидного профиля

ТТГ, мМЕ/мл	Т4св, нг/дл	Т3св, пг/мл	АТ-ТПО, МЕ/мл	АТ-ТГ, МЕ/мл
$6,5 \pm 1,9$	$1,1 \pm 0,3$	$2,6 \pm 0,8$	$283,7 \pm 24,8$	$310,7 \pm 45,6$

Среди обследованных пациентов эутиреоз был выявлен у 63%; субклинический гипотиреоз - у 16% и манифестный гипотиреоз - у 21%. (Рисунок 2).

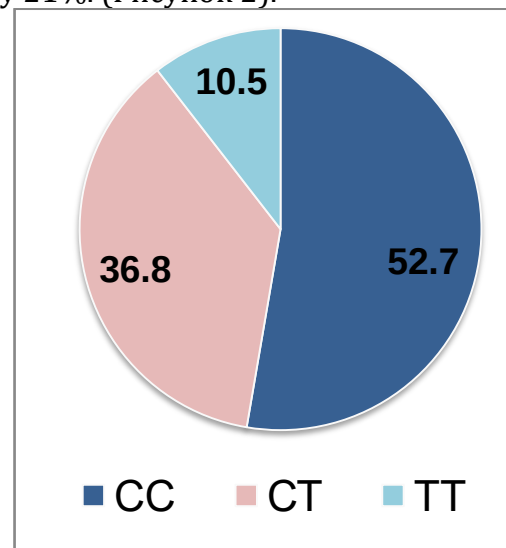


Рисунок 2: Тиреоидный статус пациентов, %: эутиреоз-63%, манифест гипотиреоз - 21%, субклинический гипотиреоз-16% **Рисунок 3:** Распространенность генотипа MTHFR C677T, %: 52,7% - CC, CT - 36,8, TT-10,5%

Исследование показателей фолатного обмена выявило ГГМЦ у большинства пациентов с АИТ. Средний уровень ГМЦ составил $15,2 \pm 2,8$ мкмоль/л. Средняя концентрация витамина В12 составила $294,4 \pm 43,1$ пг/мл, уровень фолиевой кислоты - $8,0 \pm 1,9$ нг/мл. У пациентов с аутоиммунным тиреоидитом средний уровень витамина D составил $24,2 \pm 3,2$ нг/мл, что соответствует недостаточной обеспеченности витамином D и может рассматриваться как один из факторов, способствующих поддержанию хронического аутоиммунного воспаления (Табл. 2). Анализ показателей липидного спектра выявил признаки атерогенной дислипидемии. Так, уровень общего холестерина составил $5,7 \pm 0,3$ ммоль/л, что превышает рекомендуемые значения. Концентрация

липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) находилась на уровне $1,2 \pm 0,4$ ммоль/л, тогда как уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) достигал $2,8 \pm 0,3$ ммоль/л. Среднее значение липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) составило $0,6 \pm 0,1$ ед., а уровень триглицеридов - $2,3 \pm 0,1$ ммоль/л, что свидетельствует о наличии нарушений липидного обмена преимущественно за счёт гипертриглицеридемии. Гипертриглицеридемия зарегистрирована у 68,4% обследованных. Полученные данные указывают на сочетание недостаточности витамина D и дислипидемических изменений у пациентов с АИТ на фоне ГГМЦ что подтверждает наличие комплексных метаболических нарушений, способных оказывать влияние на течение заболевания и повышать риск сердечно-сосудистых осложнений.

Таблица 2. Показатели уровня витамина D и липидного спектра у пациентов с АИТ

Витамин Д, нг/	Холестерин общ, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ЛПОНП, ед	Триглицериды, ммоль/л
$24,2 \pm 3,2$	$5,7 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,4$	$2,8 \pm 0,3$	$0,6 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,1$

Молекулярно-генетический анализ полиморфизма MTHFR C677T показал, что среди обследованных пациентов с аутоиммунным тиреоидитом наиболее часто встречался нормальный генотип CC, который был выявлен у 52,7% пациентов (Рисунок 3). Гетерозиготный вариант CT зарегистрирован у 36,8% обследованных, тогда как мутантный гомозиготный генотип TT встречался в 10,5% случаев. Таким образом, носительство полиморфного аллеля T (генотипы CT и TT) было выявлено практически у половины пациентов и составило 47,3%. Полученные данные свидетельствуют о высокой распространённости генетических вариантов, ассоциированных со снижением активности фермента MTHFR, среди больных АИТ. Известно, что наличие аллеля T может сопровождаться нарушением фолатного обмена, снижением эффективности процессов реметилирования гомоцистеина и развитием гипергомоцистеинемии. Учитывая значительную частоту выявления полиморфных вариантов гена MTHFR, можно предположить их возможное участие в формировании метаболических нарушений и иммуновоспалительных процессов, лежащих в основе патогенеза аутоиммунного тиреоидита.

Обсуждение. Полученные результаты демонстрируют наличие комплекса метаболических нарушений у пациентов с АИТ, включающего ГГМЦ, недостаточность витамина D, нарушения липидного обмена и наличие полиморфизма MTHFR C677T. Известно, что полиморфизм MTHFR C677T сопровождается снижением активности фермента MTHFR, нарушением реметилирования ГМЦ и повышением его концентрации в крови. Повышение уровня ГМЦ рассматривается как фактор развития оксидативного стресса и хронического воспаления. Это особенно важно при аутоиммунных заболеваниях, поскольку оксидативный стресс играет важную роль в повреждении тиреоцитов и поддержании хронического воспаления в ткани щитовидной железы [9]. Активные формы кислорода способствуют апоптозу клеток, изменению антигенной структуры тиреоидных белков и усилению аутоиммунной агрессии [10]. Согласно современным данным, нарушения метилирования ДНК, связанные с MTHFR-полиморфизмами, могут участвовать в эпигенетической регуляции аутоиммунных процессов. Снижение активности MTHFR нарушает превращение 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат — основной донор метильных групп для реметилирования ГМЦ в метионин. В результате развивается накопление ГМЦ и нарушение процессов клеточного метилирования. Нарушение процессов метилирования представляет особый интерес в контексте аутоиммунных заболеваний. Современные исследования указывают на важную роль эпигенетических механизмов в

регуляции иммунного ответа. Изменения метилирования ДНК способны влиять на экспрессию генов, контролирующих иммунную толерантность, продукцию цитокинов и активность Т-лимфоцитов [11]. Таким образом, полиморфизм MTHFR C677T может рассматриваться не только как причина ГГМЦ, но и как потенциальный фактор эпигенетической предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям. В проведённом исследовании СТ- и ТТ-варианты полиморфизма MTHFR C677T были выявлены у 47,3% обследованных пациентов, что может свидетельствовать о значимой распространенности генетических нарушений фолатного цикла среди пациентов с АИТ. Выявленная недостаточность витамина D также представляет интерес, поскольку витамин D участвует в иммунорегуляции и влияет на активность Т-лимфоцитов и продукцию провоспалительных цитокинов [12]. Нарушения липидного обмена, обнаруженные у пациентов с АИТ, вероятно, связаны как с гипотиреозом, так и с хроническим воспалительным процессом. Вероятно, сочетание ожирения, дислипидемии, ГГМЦ и нарушений фолатного обмена формирует дополнительный метаболический фон, способствующий прогрессированию аутоиммунного поражения щитовидной железы.

Выводы.

1. У пациентов с аутоиммунным тиреоидитом выявлены нарушения фолатного обмена, характеризующиеся повышением уровня гомоцистеина и высокой распространённостью полиморфизма MTHFR C677T, что указывает на возможное участие дефектов метаболизма фолатов в патогенезе заболевания.

2. У обследованных пациентов наряду с гипергомоцистеинемией часто выявлялись дефицит витамина D и нарушения липидного обмена, что свидетельствует о комплексном характере метаболических изменений при аутоиммунном тиреоидите.

3. Полученные результаты подтверждают потенциальную роль гипергомоцистеинемии как дополнительного патогенетического фактора аутоиммунного тиреоидита, способного способствовать развитию оксидативного стресса, нарушению процессов клеточного метилирования и активации иммунновоспалительных механизмов.

4. Впервые в условиях Республики Узбекистан проведена комплексная оценка тиреоидного статуса, показателей фолатного обмена, обеспеченности витамином D и распространённости полиморфизма MTHFR C677T у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, что расширяет представления о генетических и метаболических механизмах заболевания в данной популяции.

5. Определение показателей фолатного обмена и носительства полиморфизма MTHFR C677T может рассматриваться как дополнительный инструмент оценки метаболического риска у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и служить основой для разработки персонализированных подходов к диагностике, профилактике и коррекции выявленных нарушений.

6. Для уточнения роли генетических факторов фолатного цикла в развитии и клиническом течении аутоиммунного тиреоидита необходимы дальнейшие крупномасштабные исследования с включением контрольных групп и оценкой долгосрочных клинических исходов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akamizu T, Jonklaas J. Hypothyroidism and thyroiditis. In: Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Rosen CJ, Kopp PA, editors. Williams Textbook of Endocrinology. 15th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2025. Chapter 11.
2. Moll S, Varga EA. Homocysteine and MTHFR mutations. Circulation. 2015;132(1)-e9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013311.

3. Wang M, et al. MTHFR polymorphisms, homocysteine elevation, and ischemic stroke susceptibility in East Asian and European populations. *Neurology*. 2025;104(3). doi:10.1212/WNL.0000000000210245.
4. Kolanis S, Georgiou E, et al. Study of the MTHFR 677C>T polymorphism in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis: an original case-control study. *Diagnostics*. 2025;15(11):1310. doi:10.3390/diagnostics15111310.
5. Cui L, et al. Homocysteine and thyroid diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1572997. doi:10.3389/fendo.2025.1572997.
6. Sun T, et al. MTHFR polymorphisms in autoimmune diseases: mechanistic and clinical perspectives. *Autoimmun Rev*. 2025. doi:10.1016/j.autrev.2025.103939.
7. Bendotti G, et al. The role of vitamin D in autoimmune thyroid diseases: from immunomodulation to clinical implications. *Nutrients*. 2026;18(2):217. doi:10.3390/nu18020217.
8. Bolal M, et al. The relationship between homocysteine and autoimmune subclinical hypothyroidism. *Int J Med Biochem*. 2020;3(1):1–7. doi:10.14744/ijmb.2019.13008.
9. Owecki M, Nikisch E, Sowinski J. Serum homocysteine levels are decreased in levothyroxine-treated women with autoimmune thyroiditis. *BMC Endocr Disord*. 2014;14:18. doi:10.1186/1472-6823-14-18.
10. Ruggeri RM, Campennì A, Giuffrida G, Casciaro M, Barbalace MC, Hrelia S, et al. Oxidative stress as a key feature of autoimmune thyroiditis: an update. *Minerva Endocrinol*. 2021;46(4):326–343.