



ISSN: 2181-3426  
Journal DOI: 10.26739/2181-3426



# MARKAZIY OSIYO ENDOKRINOLOGIK JURNALI

ЦЕНТРАЛЬНО АЗИАТСКИЙ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

CENTRAL ASIAN ENDOCRINOLOGICAL JOURNAL

VOLUME 6

ISSUE 2

# 2026

# MARKAZIY OSIYO ENDOKRINOLOGIK JURNALI

6 ЖИЛД, 2 СОН

ЦЕНТРАЛЬНО АЗИАТСКИЙ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
ТОМ 6, НОМЕР 2

CENTRAL ASIAN ENDOCRINOLOGICAL JOURNAL  
VOLUME 6, ISSUE 2

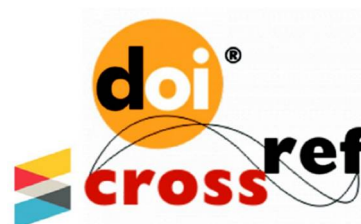
Учредитель:

Национальная  
Ассоциация  
эндокринологов  
Узбекистана.

Tadqiqot.uz



ТОШКЕНТ-2026



# MARKAZIY OSIYO ENDOKRINOLOGIK JURNALI

ЦЕНТРАЛЬНО АЗИАТСКИЙ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ | CENTRAL ASIAN ENDOCRINOLOGICAL JOURNAL  
№2 (2026) DOI <http://dx.doi.org/10.26739/2181-3426-2026-2>

**Бош мухаррир:**  
**Главный редактор:**  
**Chief Editor:**

**Хайдарова Ф. А.**  
Заместитель директора РСНПМЦ  
Эндокринологии по лечебной работе, главный  
эндокринолог РУз, д.м.н., профессор

**Бош мухаррир ўринбосари:**  
**Заместитель главного редактора:**  
**Deputy Chief Editor:**

**Халимова З. Ю.**  
Заместитель директора РСНПМЦ  
Эндокринологии по науке, д.м.н.,  
профессор

**Маъсул котиб:**  
**Ответственный секретарь:**  
**Executive Secretary:**

**Каланходжаева Ш. Б.**  
Заведующая Учебного центра при  
РСНПМЦ Эндокринологии, к.м.н.

**Техник котиб:**  
**Технический секретарь:**  
**Technical Secretary:**

**Сиддиқов А.А.**  
РСНПМЦ Эндокринологии

## ТАХРИРИЙ МАСЛАХАТ КЕНГАШИ | РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ | EDITORIAL BOARD

**Т. Камалов**

Заведующий Отделением гнойные осложнения  
сахарного диабета, Республиканского  
Специализированного Научно-Практического  
Медицинского Центра Эндокринологии имени  
академика Ё. Х. Туракулова  
д.м.н.

**М. Каримов**

ГУ “РСНПМЦТ и МР”, руководитель  
отдела гастроэнтерологии, д.м.н.,  
Профессор

**Д. Набиева**

Ташкентская медицинская академия,  
заведующая кафедрой факультетской и  
госпитальной терапии №1 с курсом  
профессиональных заболеваний, д.м.н.,  
доцент

**Н. Алиханова**

Заведующая научного отдела Диабетологии  
РСНПМЦ Эндокринологии, д.м.н.

**Г. Наримова**

Заведующая отделением Тиреоидной патологии  
РСНПМЦ Эндокринологии, д.м.н.

**Н. Юлдашева**

Руководитель отдела патологии сетчатки и  
зрительного нерва РСНПМЦ  
Эндокринологии, д.м.н.

**Л. Аббосхужаева** - старший научный  
сотрудник, к.м.н. РСНПМЦЭ Председатель  
Эндокринологической и Диабетической  
Ассоциации Узбекистана

**Ю. Урманова**

Доцент кафедры эндокринологии с детской  
эндокринологией ТашПМИ, д.м.н.

**Н. Алимова**

С.н.с. Отдела детской эндокринологии  
РСНПМЦ Эндокринологии. Главный педиатр  
эндокринолог МЗ РУз к.м.н

**А. Садыкова**

Учёный секретарь, к.м.н.

**А. Холикова**

Заведующая отделением нейроэндокринологии  
РСНПМЦ Эндокринологии, д.м.н.

**А. Алиева**

Заместитель главного врача по стационару  
Республиканского специализированного научно-  
практического медицинского центра  
эндокринологии МЗ РУз имени академика  
Я.Х.Туракулова, к.м.н.

**Н. Садикова**

Ташкентская медицинская академия,  
доцент кафедры Внутренние болезни  
№2, к.м.н.

**А. Каримов**

Руководитель отделения нейрохирургии  
РСНПМЦ Эндокринологии, директор РСНПМЦ  
Неврологии и Инсульта, к.м.н.

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

**А. Алимов** - Заместитель министра здравоохранения начальник Главного управления здравоохранения, д.м.н., профессор

**Д. Нажмутдинова** - Ташкентская медицинская академия, профессор кафедры Внутренние болезни №2, д.м.н., профессор

**Ж. Аканов** - ОФ “Казахстанское общество по изучению диабета”, Президент, к.м.н., главный внештатный эндокринолог г. Алматы, главный врач Центра Диабета МК “AAA”, член AASD, ISE

**Ф. Бахритдинова** - Ташкентская медицинская академия, профессор кафедры Офтальмологии, д.м.н., профессор

**М. Каттаходжаева** - Ташкентский Государственный Стоматологический Институт, профессор кафедры акушерства-гинекологии, д.м.н., профессор

**В. Мирзазаде** - Председатель Азербайджанской Ассоциации Эндокринологии, Диабетологии и Терапевтического Обучения, Заведующий кафедрой терапии Азербайджанского государственного Института совершенствования врачей им. А. Алиева, Председатель Научного Общества Эндокринологов Азербайджана, Пожизненный член Международной Диабетической Федерации, д.м.н., профессор

**З. Камалов** - Институт иммунологии и геномики человека АН РУз, заместитель директора по научной работе, заведующий лабораторией иммунорегуляции, д.м.н., профессор;

**Э. Гроссман** - Член академии медицинских наук Великобритании, Заслуженный профессор эндокринологии Оксфордского университета, Старший научный сотрудник Колледжа Грин Темплтон, профессор нейроэндокринологии Барт и Лондонской школы медицины, Консультант эндокринолог Лондонского клинического центра эндокринологии

**А. Шек** - Руководитель лаборатории ИБС и атеросклероза РСНПМЦ Кардиологии МЗ РУз, д.м.н., профессор

**Ф. Тураев** - директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова, д.м.н.

**Б. Шагазатова** - Ташкентская медицинская академия, профессор кафедры внутренних болезней №2, д.м.н.

**М. Пауэлл** - Старший консультант нейрохирург Национальной больницы неврологии и нейрохирургии, Директор по образованию нейрохирургии в Великобритании, член комитета и экзаменатор Межвузовского совета по нейрохирургии Королевского хирургического колледжа

**В. Панькив** - Заведующий отделом профилактики, лечения сахарного диабета и его осложнений Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, эксперт МЗ Украины по эндокринологии, Заслуженный врач Украины д.м.н., профессор

**Б. Даминов** - Ректор Ташкентского Педиатрического Медицинского Института, д.м.н., Профессор

**Т. Хегай** - Заведующая лабораторией геномно-клеточных технологий Института иммунологии и геномики человека АН РУз, д.м.н.

**Е. Георгадзе** - Профессор Национального института эндокринологии Тбилиси MD, PhD

**Т. Саатов** - Институт Биофизики и биохимии при НУ Уз, заведующий лабораторией Метаболимики, доктор биологических наук, профессор, академик АН РУз.

**Р. Базарбекова** - Председатель РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана», заведующий кафедрой эндокринологии КазМУНО, д.м.н., профессор

**Л. Туйчиев** - Ташкентская медицинская академия, заведующий кафедрой инфекционных и детских инфекционных болезней, д.м.н., профессор

**А. Гадаев** - Профессор кафедры внутренних болезней 3 Ташкентской медицинской академии, д.м.н.

**Г. Рахимова** - Заведующая кафедрой эндокринологии Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников, д.м.н., профессор


**Ш. Зуфарова** - директор Республиканского центра репродуктивного здоровья населения, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии

<b>1. Teshayev Oktyabr Ruxillayevich, O'ktamova Dinora Zafar qizi, Eshnazarov Shoxzodbek Odil o'g'li</b> 2-TOIFA QANDLI DIABET BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA IKKI YO'LLI TRANZIT BILAN SLEEVE GASTREKTOMIYA OPERATSIYASINING GLYUKEMIK NAZORATGA TA'SIRI.....	6
<b>2. Муратова Шахло Тахиржановна, Алимов Анвар Валиевич, Сулайманкулова Бибихожар Эркиновна, Иминов Исмаил Шухратович</b> РОЛЬ НАРУШЕНИЙ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК В ПАТОГЕНЕЗЕ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА.....	13
<b>3. Юсупова Ирода Мухаммадрахимовна, Нарбутаева Дилдора Абдусаматовна, Арипова Салима Фазыловна, Артикова Дилфуза Махаматовна, Исламова Жаннат Икрамовна</b> МОДУЛИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА <i>SRAMBE KOTSCHYANA</i> НА МЕТАБОЛИЧЕСКИ-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ТИРЕОТОКСИКОЗОМ.....	23
<b>4. Тожиева Ирода Мирсоли кизи</b> ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ СТРАТИФИКАЦИЯ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МАРКЁРЫ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ.....	31
<b>5. Муратова Шахло Тахиржановна, Турсунов Хусан Фуркат огли, Умарова Хушноза Сардор кизи, Холмуродова Гулноза Арзимурод кизи</b> ТИРЕОИДИТ РИДЕЛЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА РЕДКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	38
<b>6. Муратова Шахло Тахиржановна, Алимов Анвар Валиевич, Чекманов Владимир Николаевич, Ли Виктория Афанасьевна</b> ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЙОДОДЕФИЦИТНОМ РЕГИОНЕ.....	46
<b>7. Файзуллаев Бахром Рустамович, Исломов Иномжон Исломович, Хусайнов Адхам Шухратович, Норматова Умида Юлдашевна</b> ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ПРЕПАРАТОМ САКУБИТРИЛ/ВАЛСАРТАН (САВЕСТО) НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА .....	53
<b>8. Наджимитдинова Зухра Зокировна, Хакназарова Азиза Абдусамад кизи, Насырова Хуршидахон Кудратуллаевна</b> КЛИНИКО-ГОРМОНАЛЬНОЕ ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ 6–12 ЛЕТ, РОЖДЁННЫХ ОТ БЕРЕМЕННОСТЕЙ, ИНДУЦИРОВАННЫХ АГОНИСТАМИ ДОПАМИНА.....	64
<b>9. Тригулова Раиса Хусайновна, Мухтарова Шахноза Шокиржоновна, Ходжаева Феруза Садыковна, Ганижоннова Мохларойим Алишер кизи</b> ВЛИЯНИЕ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ЭНДОКРИННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ.....	74
<b>10. Надырханова Наталья Суратовна, Каримова Лutfия Азизовна, Нишанова Фируза Пулатовна, Тожиева Ирода Мирсоли кизи</b> ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И СУБКЛИНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ ПРИ ГЕСТАЦИОННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ: АССОЦИАЦИЯ С РАЗВИТИЕМ ПРЕЭКЛАМПСИИ.....	82
<b>11. Халимова Замира Юсуфовна, Дадаханова Марямхон Бахтиер кизи</b> УЗЛЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ГЛОБАЛЬНОЕ, ЭКОНОМИЧЕСКОЕ И ЛИЧНОЕ БРЕМЯ.....	91



**Муратова Шахло Тахиржановна,**  
 доктор медицинских наук, старший научный сотрудник,  
**Алимов Анвар Валиевич,**  
 доктор медицинских наук, профессор,  
**Сулайманкулова Бибиhoжар Эркиновна,**  
**Иминов Исмаил Шухратович**  
 Республиканский Специализированный  
 Научно-Практический Медицинский Центр  
 Эндокринологии, Ташкент, Узбекистан

## РОЛЬ НАРУШЕНИЙ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК В ПАТОГЕНЕЗЕ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА

 <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.20848358>

### 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 (МТНFR). Целью настоящего обзора явился анализ роли полиморфизмов гена МТНFR 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 МТНFR 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.

**Muratova Shakhlo Takhirjanovna,**  
 doctor of medical sciences, senior research scientist,  
**Alimov Anvar Valievich,**  
 doctor of medical sciences, professor,

**Sulaymankulova Bibikhojar Erkinovna,  
Iminov Ismail Shukhratovich.**

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center  
of Endocrinology named after Academician Yo.Kh. Turakulov,  
Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

## THE ROLE OF DNA METHYLATION DISORDERS IN THE PATHOGENESIS OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS

### 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.

**Muratova Shahlo Tahirjanovna,**  
tibbiyot fanlar doktori, katta ilmiy rahbar,

**Alimov Anvar Valievich,**

tibbiyot fanlar doktori, professor,

**Sulaymankulova Bibihojar Erkinovna,**

**Iminov Ismail Shukhratovich**

**Akademik Yo.X.Turakulov nomidagi**

Respublika ixtisoslashtirilgan ilmiy-amaliy

endokrinologiya tibbiyot markazi, Toshkent, O'zbekiston

## DNK METILLANISHI BUZILISHLARINING AUTOIMMUN TIREOIDIT PATOGENEZIDAGI O'RNI

### 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 ijobiyliqi AITdagi erda 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 [2]. 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 [7]. 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 [5].

**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 [4] (Рис.1).

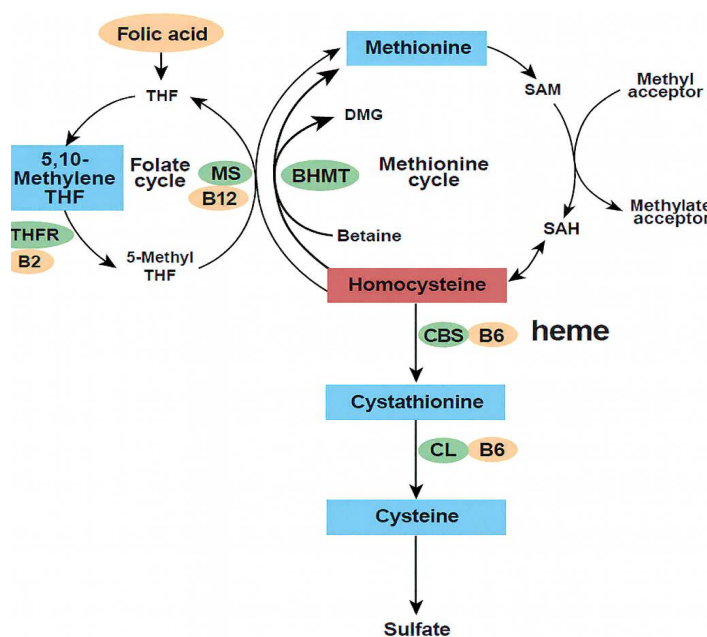


Рисунок 1. Обмен гомоцистеина [DOI:10.1080/17474124.2022.2110469]  
 Сокращения: B<sub>2</sub> — рибофлавин, BHMT — бетаин-гомоцистеин-метилтрансфераза,

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 В12. 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-МТГФ → метионин → SAM прямо определяет метилирующий потенциал клетки и состояние эпигенетического гомеостаза. (Рис.2)

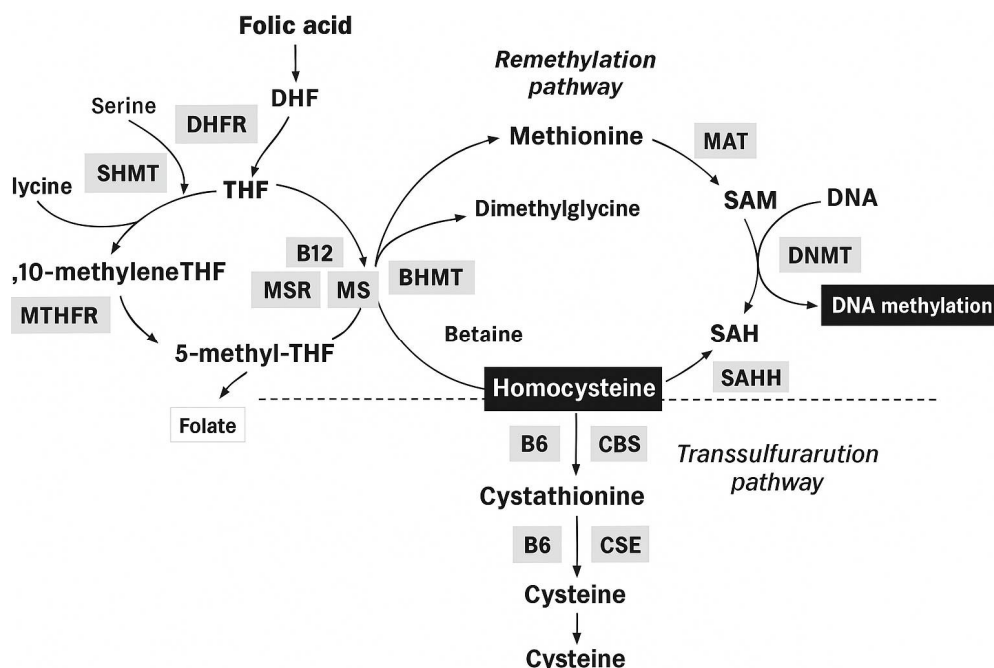


Рисунок 2. Связь MTHFR с обменом гомоцистеина в метиониновом цикле и метилированием ДНК [DOI .org/10.1016/j.ymgme.2014.10.006]

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 В<sub>12</sub>-зависимая), MSR / MTRR — метионин-синтаза-редуктаза (methionine synthase reductase), В12 — кобаламин (витамин В<sub>12</sub>), 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, В6 — пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>)

Снижение активности MTHFR — вследствие функциональных полиморфизмов (С677Т, А1298С), дефицита фолатов или витамина В<sub>12</sub> — приводит к уменьшению образования 5-МТГФ, 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 ВНМТ) 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 В6. Популяционные и клинические исследования подтверждают связь между полиморфизмами MTHFR, гипергомоцистеинемией и нарушениями метилирования; при этом адекватное обеспечение фолатами, витаминами В6 и В12 частично нормализует показатели SAM/SAH и эпигенетический статус клетки [23].

**Материалы и методы:** 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 [7].

2. Клинико-лабораторные исследования: Ретроспективные поперечные исследования, изучающие корреляцию между показателями функции щитовидной железы (ТТГ, АТТПО, АТТГ) и уровнем гипергомоцистеинемии (ГГМЦ) у эутиреоидных субъектов [8].

3. Нутрициологические и эпигенетические исследования: Анализы, посвященные роли потребления пищевого фолата как фактора риска АИТ, а также обзоры, суммирующие роль ДНК-метилирования в АИЗЩЖ [12].

4. Специализированные исследования: Оригинальное исследование «случай-контроль» о распространенности полиморфизма MTHFR C677T у детей и подростков с ТХ [19].

- 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) [21; 10].

- Функциональные и аутоиммунные показатели: Уровень тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (сТ4), свободного трийодтиронина (Т3св), антител к тиреоидной пероксидазе (АТТПО), антител к тиреоглобулину (АТТГ) [17].

- Эпигенетические механизмы: Нарушения метилирования ДНК и его связь с экспрессией иммунорегуляторных генов [11].

- Критерии диагностики АИТ: Положительные титры АТТПО (≥ 9 МЕ/мл) или АТТГ (≥ 4 МЕ/мл) [6].

**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* [9].

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 ТТ (рецессивная модель) ассоциирован с повышенным риском гипотиреоза (OR = 2.07, 95% CI: 1.02–4.20, P = 0.04) по сравнению с генотипами СС+СТ. Однако анализ последовательности исследований (TSA) показал, что этот результат может быть ложноположительным и требует проведения более масштабных исследований для получения окончательного вывода [1].

В исследовании «случай-контроль» с участием детей и подростков с ТХ, Т-аллельные последовательности (СТ и ТТ варианты) встречались в 2,5 раза чаще по сравнению со здоровым контролем (OR: 2.56, CI: 1.53–4.21) [14].

2.2. MTHFR A1298C (rs1801131): Этот полиморфизм (замена А на С) также снижает ферментативную активность MTHFR. Мета-анализ показал, что данный полиморфизм связан со сниженным риском гипотиреоза. Генотип СС (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 [18].

*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 [24]: 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 [24].

1.	2.	3.	4.	5.	6.
	1	2	3	4	-значение
7. ТГ (мМЕ/л)	8. .81±3.59	9. 1.96±5.88	10. 1.77±5.45	11. 3.49±7.78	12. 0.01
13. 4 св.(ммоль/л)	14. 1.90±6.60	15. 2.21±6.29	16. 1.79±6.17	17. 1.16±4.80	18. .17
19. 3 св.(ммоль/л)	20. 1.77±6.86	21. 2.07±6.11	22. 1.30±5.15	23. 1.92±5.82	24. .86

25.	26. егативный	27. озитивный	
28. ТТПО	29. 1.48±5.47	30. 4.06±8.89	31. 0.01
32. ТТГ	33. 1.59±5.63	34. 12.63±7.55	35. .12

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

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

**Обсуждение:** 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/АТПО 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 АТПО, 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 [13]. 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) [16; 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 [15].

**Заключение.** Аутоиммунный тиреодит 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 метилирования 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 тиреоидной 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 тиреодита.

#### **Выводы:**

1. Нарушения эпигенетической регуляции, прежде всего глобальное гипометилирование ДНК, играют значимую роль в патогенезе аутоиммунного тиреодита, 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.

---

**Литература**

---

1. 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
2. Choraży, 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
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;41(7):831–837. DOI: 10.1007/s40618-017-0811-y
4. Cui, L., Wang, F., Li, C., Liu, F., Wang, H., Zhao, J. Homocysteine and thyroid diseases. *Front Endocrinol*, 2025;16:1572997. DOI: 10.3389/fendo.2025.1572997
5. 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;82(8):2639–2644. DOI: 10.1210/jcem.82.8.4124
6. 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;54(2):197–204. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2001.01170.x
7. Fekih Mrissa, N., Mrad, M., Klai, S., et al. Association of MTHFR A1298C polymorphism but not C677T with multiple sclerosis in Tunisian patients. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013;115(9):1657–1660. DOI: 10.1016/j.clineuro.2013.02.025
8. Ibrahim, W., Tousson, E., Ali, E. M. M., Mansour, M. A. Folic acid alleviates oxidative stress and hyperhomocysteinemia involved in testicular dysfunction of hypothyroid rats. *Gen Comp Endocrinol*, 2011;174:143–149. DOI: 10.1016/j.ygcen.2011.08.012
9. Kilic, S., Ozdemir, O., Silan, F., et al. Possible association between germline MTHFR polymorphisms and psoriasis risk in a Turkish population. *Clin Exp Dermatol*, 2017;42(1):8–13. DOI: 10.1111/ced.12909
10. Klotz, L., Farkas, M., Bain, N., et al. The MTHFR c.1298A>C (p.E429A) variant is associated with multiple sclerosis in Germans. *Neurosci Lett*, 2010;468:183–185. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.10.057
11. Koubaa, N., Hammami, S., Nakbi, A., et al. Relationship between thiolactonase activity and hyperhomocysteinemia by MTHFR polymorphism in Behçet's disease. *Clin Chem Lab Med*, 2008;46(2):187–192. DOI: 10.1515/CCLM.2008.046
12. Kvaratskhelia, T., Abzianidze, E., Asatiani, K., et al. MTHFR C677T and A1298C polymorphisms in Georgian females with hypothyroidism. *Glob Med Genet*, 2020;7(2):47–50. DOI: 10.1055/s-0040-1714091
13. Lafontaine, N., Wilson, S. G., Walsh, J. P. DNA Methylation in Autoimmune Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023;108(3):604–613. DOI: 10.1210/clinem/dgac664
14. Li, F., Aji, G., Wang, Y., Lu, Z., Ling, Y. Thyroid peroxidase antibody is associated with plasma homocysteine in Graves' disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2020;128(1):8–14. DOI: 10.1055/a-0643-4692
15. Lin, H., Liao Ch., Zhang R. Regional distribution of MTHFR C677T polymorphism in Chinese females. 2023. DOI: 10.3389/fgene.2023.1139124
16. Mao, R., Fan, Y., Chen, F., Sun, D., Bai, J., Fu, S. MTHFR polymorphisms in 13 Chinese ethnic populations. *Cell Biochem Funct*, 2008;26(3):352–358. DOI: 10.1002/cbf.1450
17. Zhang, Q., Bai, B., Mei, X., Wan, C., Cao, H., Dan, L., et al. Elevated H3K79 homocysteinylation causes abnormal gene expression and neural tube defects. *Nat Commun*, 2018;9:3436. DOI: 10.1038/s41467-018-05451-7

18. Zhang, Q., Bai, B., Mei, X., Wan, C., Cao, H., Dan, L., et al. (Дубликат записи №17; сохранён по вашему списку) Elevated H3K79 homocysteinylation causes abnormal gene expression and neural tube defects. *Nat Commun*, 2018;9:3436. DOI: 10.1038/s41467-018-05451-7
19. Wang, B., Fu, S., Zhang, G., Li, P. Psoriasis and the MTHFR C677T polymorphism. *Chinese Medical Sciences Journal*, 2000;15(2):119–120. PMID: 12901638
20. Wang, Y., Zhou, F., Yi, Z. Serum hcy, D-D, Fib, Pai-1 and t-Pa in Sch patients. *J Mol Diagnosis Ther*, 2022;14(11):1946–1949. DOI: 10.19930/j.cnki.jmtd.2022.11.040
21. Wu, J., Li, Y., Ma, H., Bai, J., Chen, F., Fu, S. MTHFR SNPs and psoriasis susceptibility. *Int J Genetics*, 2007;30:173–177. DOI: 10.3760/CMA.J.ISSN.1673-4386.2007.03.004
22. Yang, R., Pu, D., Tan, R., Wu, J. MTHFR C677T/A1298C polymorphisms and thyroid dysfunction: meta-analysis. *Arch Endocrinol Metab*, 2022;66(4):551–581. DOI: 10.20945/2359-3997000000471
23. 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 MTHFR 677C>T with ischemic stroke: meta-analysis. 2023. DOI: 10.3389/fgene.2022.1021423
24. Zou, J., Wang, Y. Measurements and Hyperhomocysteinemia in Euthyroid Subjects. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 2023;16:3425–3433. DOI: 10.2147/DMSO.S436381



ISSN 2181-3426

Journal DOI: 10.26739/2181-3426

# MARKAZIY OSIYO ENDOKRINOLOGIK JURNALI

ЦЕНТРАЛЬНО АЗИАТСКИЙ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
CENTRAL ASIAN ENDOCRINOLOGICAL JOURNAL

**Editorial staff of the journals of [www.tadqiqot.uz](http://www.tadqiqot.uz)**

Tadqiqot LLC the city of Tashkent,  
Amir Temur Street pr.1, House 2.

Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; Email: [info@tadqiqot.uz](mailto:info@tadqiqot.uz)

Phone: (+998-94) 404-0000

**Контакт редакций журналов. [www.tadqiqot.uz](http://www.tadqiqot.uz)**

ООО Тадқиқот город Ташкент,  
улица Амира Темура пр.1, дом-2.

Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; Email: [info@tadqiqot.uz](mailto:info@tadqiqot.uz)

Тел: (+998-94) 404-0000