

В. М. Нечипорук¹, Н. В. Заїчко¹, А. В. Мельник¹, М. М. Корда²
 ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ М. І. ПИРОГОВА¹
 ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО²

РОЛЬ ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ В ОБМІНІ ГОМОЦИСТЕЇНУ

В огляді наведено дані щодо впливу йодовмісних гормонів щитоподібної залози на метаболізм гомоцистеїну. Показано, що більшість літературних даних свідчить про підвищення рівня гомоцистеїну в сироватці крові при гіпотиреоїдизмі, це може бути наслідком як порушення функціонування ферментів метаболізму гомоцистеїну, так і пригнічення клубочкової фільтрації нирок, що призводить до зменшення елімінації гомоцистеїну з плазми крові. Продемонстровано, що при гіпотиреоїдизмі гіпергомоцистеїнемія асоціюється з гіперхолестеролемією і така асоціація може бути важливим фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань у пацієнтів з гіпотиреозом. У більшості робіт зафіксовано зниження рівня гомоцистеїну в сироватці крові при гіпертиреоїдному стані, проте механізм такого зниження залишається незрозумілим. Зроблено висновок, що наявні в літературі дані не дозволяють скласти єдиної схеми щодо впливу тиреоїдних гормонів на процеси метаболізму гомоцистеїну в організмі. Подальші дослідження впливу тироксину і трийодтироніну на обмін сірковмісних амінокислот дадуть можливість покращити розуміння механізмів формування патологічних станів, асоційованих з порушеннями їх обміну, та оптимізувати підходи до фармакотерапії таких станів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: тиреоїдні гормони, сірковмісні амінокислоти, гомоцистеїн, метаболізм.

Метаболізм сірковмісних амінокислот усе більше привертає увагу спеціалістів, що пов'язано з їх істотним внеском у підтримання цілісності клітинних систем і редокс-потенціалу клітини, знешкодження ксенобіотиків, забезпечення пулу органічних сульфатів у клітинах і процесів метилування. Особливого значення набуває порушення обміну гомоцистеїну, оскільки підвищення в крові його концентрації є серйозним фактором ризику розвитку ряду захворювань серцево-судинної системи, як-от атеросклерозу, гіпертонії чи венозного тромбозу [1, 3, 4, 7, 55].

Відомо також, що гіпотиреоїдизм, який характеризується недостатньою кількістю йодтиронінів, і гіпертиреоїдизм, при якому відбувається посилене продукування йодтиронінів, можуть супроводжуватися судинними розладами, розвитком атеросклерозу, тромбофіліями [6, 36, 42, 48, 52, 54]. Закономірно виникає питання, чи кардіоваскулярні розлади, що мають місце при гіпо- та гіперпродукції гормонів щитоподібної залози, не зумовлені, хоча б частково, порушенням обміну гомоцистеїну в орга-

© В. М. Нечипорук, Н. В. Заїчко, А. В. Мельник, М. М. Корда, 2014.

нізмі. В даній статті проведено огляд опублікованих на сьогодні результатів досліджень, присвячених вивченню проблеми метаболізму гомоцистеїну при гіпо- і гіпертиреоїдизмі.

Гомоцистеїн – сірковмісна амінокислота, що утворюється в організмі людини в результаті метаболізму незамінної амінокислоти метіоніну, джерелом якого є білки їжі. При взаємодії метіоніну з АТФ під впливом ферменту S-аденозилметіонінсинтетази утворюється його похідне – S-аденозилметіонін, який, втрачаючи метильну групу, перетворюється на S-аденозилгомоцистеїн, що, у свою чергу, під впливом ферменту S-аденозилгомоцистеїнгідролази розщеплюється на аденозин і гомоцистеїн. Гомоцистеїн метаболізується одним із двох шляхів – реметилуванням або транссульфуванням. У циклі реметилування гомоцистеїн перетворюється до метіоніну ферментом бетаїнгомоцистеїнметилтрансферазою, яка як донор метильних груп використовує бетаїн, або ферментом гомоцистеїнметилтрансферазою, донором метильних груп для якої є N₅-метилтетрагідрофолієва кислота, а коферментом – похідне вітаміну B₁₂ метилкобаламін. Шлях транссульфування гомоцис-

теїну призводить до утворення цистеїну. Коферментом ферментів транссульфування гомоцистеїну і десульфурування цистеїну (цистатіонін- β -синтази, цистатіонін- γ -ліази і цистеїнамінотрансферази) є похідне вітаміну B_6 – піридоксальфосфат.

Набуті чи спадкові розлади діяльності ферментів, які забезпечують процеси реметилування та транссульфування, призводять до порушень обміну сірковмісних амінокислот, збільшення чи зменшення вмісту в крові й клітинах гомоцистеїну [22, 24, 25, 56]. Серед набутих причин розвитку гіпергомоцистеїнемії виділяють малорухомий спосіб життя та наявність шкідливих звичок. Виражено впливає на рівень гомоцистеїну в організмі також недостатнє надходження вітамінів з їжею, оскільки перетворення гомоцистеїну до метіоніну потребує метилкобаламіну та метилфолату, а утилізація гомоцистеїну, яка відбувається через шлях транссульфування, вимагає наявності піридоксальфосфату. На вміст гомоцистеїну впливає також недостатня забезпеченість організму рибофлавіном, оскільки фермент метилентетрагідрофолатредуктаза є ФАД-залежним. Вагомим доказом причетності вітамінів B_2 , B_6 , B_9 , B_{12} до регуляції гомеостазу гомоцистеїну є факт їх використання для попередження гіпергомоцистеїнемії та лікування і профілактики захворювань, що з нею патогенетично пов'язані [1, 37]. Застосування антагоністів даних вітамінів призводить до транзитного підвищення рівня гомоцистеїну. Зокрема, гіпергомоцистеїнемічний ефект притаманний антиепілептичним засобам, які є антагоністами фолієвої кислоти [14], речовинам, що структурно подібні до фенобарбіталу і метаболізм яких потребує метилування [11], імунодепресантам, конкурентним інгібіторам фосфодіестерази, які викликають порушення метаболізму вітаміну B_6 [12].

Останнім часом усе більше уваги приділяють вивченню регуляторної ролі гормонів у обміні сірковмісних амінокислот і власне в обміні гомоцистеїну. Зокрема, встановлено, що на метаболізм гомоцистеїну впливають інсулін, глюкагон, глюкокортикоїди і статеві гормони [2, 5, 13, 26, 44, 51]. Показано, що дефіцит інсуліну, індукований введенням щурам стрептозотозину, призводить до зниження рівня гомоцистеїну в сироватці крові та зменшення активності цистатіонін- β -синтази в печінці, тоді як введення інсуліну викликає нормалізацію цих показників [15, 27, 34]. Виявлено, що в людей при цукровому діабеті 1 та 2 типів рівень гомоцистеїну в крові є нижчим порівняно зі здоровими особами [19, 39]. Обговорюється роль

мелатоніну в регуляції метаболізму гомоцистеїну. В роботах [16, 32] показано, що введення щурам мелатоніну призводить до зниження рівня даної амінокислоти в плазмі крові, проте механізм такого феномена залишається невідомим. Доведено вплив глюкокортикоїдів на обмін сірковмісних амінокислот. Виявлено, що в сироватці крові щурів після адреналектомії концентрація гомоцистеїну підвищується, тоді як замісна терапія дексаметазоном сприяє нормалізації рівня цієї амінокислоти [51]. Такий ефект автори пояснюють активацією під впливом дексаметазону метаболізму гомоцистеїну, зокрема посиленням його катаболізму в шляхах транссульфування. Виявлено також, що рівень гомоцистеїну може як підвищуватися, так і знижуватися при довготривалому лікуванні пацієнтів з автоімунними захворюваннями із використанням глюкокортикоїдів [21, 33]. Рівень гомоцистеїну зменшується при овариєктомії, при цьому замісна гормональна терапія естрогенами практично відновлює даний показник до рівня інтактних самок. При кастрації самців було виявлено результати, що свідчать про достовірне зростання активності ферменту цистатіонін- β -синтази, тоді як при замісній терапії тестостероном його активність зменшується [2, 9, 17, 20].

Одними з найважливіших гормонів, які регулюють усі види метаболізму в організмі, є гормони щитоподібної залози. Було показано причетність тиреоїдних гормонів до обміну гомоцистеїну. Виявлено, що в пацієнтів із гіпотиреозом має місце зростання вмісту гомоцистеїну, а при замісній терапії тироксином настає нормалізація даного показника до рівня здорових осіб [10]. Автори навели декілька доказів, що гіпотиреоз є незалежним фактором, який призводить до гіпергомоцистеїнемії: 1) пацієнти з гіпотиреозом мають нижчий рівень фолату порівняно з контрольними особами; 2) негативні зміни в клубочковій фільтрації, які виникають внаслідок порушення функцій щитоподібної залози при гіпотиреозі, можуть викликати зменшення елімінації гомоцистеїну з плазми крові. Подібні результати отримали також F. Varbe та ін. (2001) [31], які продемонстрували, що гіпотиреоз у людей призводить до зростання концентрації гомоцистеїну в крові в середньому на 27 %, холестеролу – на 100 % та креатиніну – на 37 %. Автори дійшли висновку, що тимчасове підвищення у плазмі крові вмісту гомоцистеїну і холестеролу при гіпотиреозі є наслідком пригніченої клубочкової фільтрації нирок і таке підвищення може спричиняти зростання ризику розвитку серцево-судинних захворювань у пацієнтів з гіпотиреозом [47].

Дослідження, проведене за програмою "National Health and Nutrition Examination Survey" в 2001 р. серед загальної чисельності населення США, показало позитивний взаємозв'язок між гіпотиреозом та гіперхолестеролемією і гіпергомоцистеїнемією [41]. Майже у 90 % хворих на гіпотиреоз було виявлено збільшення вмісту холестеролу і гомоцистеїну в сироватці крові. Така висока поширеність гіперхолестеролемії і гіпергомоцистеїнемії при гіпотиреозі є доказом асоціації гіпотиреозу й атеросклеротичних захворювань. Автори припускають, що поряд зі зниженням клубочкової фільтрації нирок, доказом чого було зростання рівня креатиніну в сироватці крові, важливою причиною підвищення концентрації гомоцистеїну при гіпотиреозі є пригнічення активності флавопротеїну метилентетрагідрофолатредуктази, що каталізує реакцію реметилювання гомоцистеїну до метіоніну.

М. Christ-Crain та ін. (2003) [18] досліджували рівні С-реактивного протеїну і гомоцистеїну в людей з гіпотиреозом та оцінювали ефективність замісної терапії L-тироксином. Результати дослідження показали, що концентрація гомоцистеїну достовірно корелювала з вільним тироксином, вітаміном В₁₂, фолієвою кислотою і креатиніном у крові. Встановлено, що замісна терапія L-тироксином не справила істотного впливу на концентрацію гомоцистеїну або С-реактивного протеїну. Автори стверджують, що високі концентрації гомоцистеїну та С-реактивного протеїну можуть бути додатковими факторами, які пояснюють появу серцево-судинних захворювань при гіпотиреозі. Подібний взаємозв'язок досліджено також у роботі [50], де показано, що в пацієнтів з найбільш низькими значеннями тироксину мають місце значно вищі рівні С-реактивного білка і гомоцистеїну в сироватці крові. Крім того, виявлено, що високі рівні С-реактивного білка призводять до зменшення товщини інтими артеріальних судин. Результати даного дослідження дають змогу стверджувати, що рівні тироксину та С-реактивного білка в крові є факторами ризику розвитку серцево-судинних патологій у пацієнтів з гіпотиреозом.

S. Hustad та ін. (2004) [43] досліджували взаємозв'язок між фенотиповою експресією гена метилентетрагідрофолатредуктази (677Ц→Т поліморфізм) та концентрацією гомоцистеїну в плазмі пацієнтів із дисфункцією щитоподібної залози. Точкова мутація, що пов'язана із заміною цитозину на тимін у нуклеотиді 677 (677Ц→Т) в гені метилентетрагідрофолатредуктази, є найбільш частим генетичним дефектом, який виявляють при гіпергомо-

цистеїнемії. Було встановлено, що пацієнти з гіпертиреозом мають низьку концентрацію гомоцистеїну. Загальне підвищення рівня гомоцистеїну було найбільшим у пацієнтів з алелем Т, особливо при низькій концентрації рибофлавіну. Під час антитиреоїдного лікування концентрація флавінових кофакторів ФАД і ФМН у плазмі знизилася, а гомоцистеїну – зросла. Автори припускають, що тиреоїдні гормони можуть впливати на експресію генів ферментів рибофлавінкінази та рибофлавінсинтази і таким чином впливають на активність ФАД-залежного ферменту метилентетрагідрофолатредуктази.

О. Jr. Mayer та ін. (2006) [35] досліджували поширеність гіпотиреозу в пацієнтів з вираженою ішемічною хворобою серця. За результатами дослідження встановлено, що гіпотиреоз у 4 рази частіше зустрічається в жінок, ніж у чоловіків. Було виявлено, що гіпотиреоз у чоловіків і жінок супроводжується значно вищою концентрацією гомоцистеїну (на 4–5 мкмоль/л). Таке зростання концентрації гомоцистеїну підвищує ризик розвитку коронарних хвороб серця на 32 %, а інсульту – на 59 %. Автори зробили висновок, що причиною підвищення гомоцистеїну при гіпотиреозі є скорочення швидкості клубочкової фільтрації або зниження активності метилентетрагідрофолатредуктази – ключового ферменту реметилювання гомоцистеїну до метіоніну. Подібний результат отримали й інші автори. Зокрема, В. Sakal та ін. (2007) [28] оцінювали концентрації гомоцистеїну та фібриногену в сироватці крові хворих на гіпотиреоз. Показано, що при даній патології рівень гомоцистеїну та фібриногену був значно вищим, ніж у здорових людей. Встановлено негативну кореляцію між рівнями гомоцистеїну, фолату та вітаміну В₁₂ у пацієнтів з гіпотиреозом. Автори дійшли висновку, що патогенез підвищення концентрації гомоцистеїну при гіпотиреозі може бути спричинений пригніченням процесу його реметилювання внаслідок зниження концентрацій фолієвої кислоти і вітаміну В₁₂.

Збільшення вмісту гомоцистеїну в сироватці крові при гіпотиреозі було також показано А. Orzechowska-Pawilojc та ін. (2007) [30]. Автори встановили зростання рівня фолієвої кислоти з одночасним зниженням концентрації ціанокобаламіну в крові жінок, хворих на гіпотиреоз. Такий ефект вони пояснюють порушенням всмоктування вітаміну В₁₂ в кишковому тракті з одночасним виснаженням пулу вітаміну В₁₂ у печінці. Було показано, що концентрація В₁₂ негативно корелює з рівнем гомоцистеїну при гіпотиреозі до та після замісної терапії тироксином. Автори

підтвердили попередні спостереження, що стан щитоподібної залози визначає обмін гомоцистеїну як за рахунок впливу на утворення даної амінокислоти, так і внаслідок впливу на її виведення з організму. Факт тісного взаємозв'язку між рівнем гомоцистеїну в сироватці крові й гіпотиреозом підтверджено в роботі [49]. Концентрація гомоцистеїну на 113 % вища в пацієнтів з гіпотиреозом порівняно з контрольною групою. Вміст гомоцистеїну позитивно корелює з рівнями тиреотропного гормону, креатиніну та віком і негативно – з рівнем вільного тироксину в крові. Автори навели декілька доказів, що збільшення вмісту гомоцистеїну може бути результатом впливу двох механізмів, а саме: посилення синтезу або зменшення кліренсу гомоцистеїну та зниження швидкості клубочкової фільтрації. Це підтверджується тим фактом, що зниження синтезу гормонів щитоподібної залози призводить, з одного боку, до зменшення активності ферменту реметилювання гомоцистеїну в печінці – метилентетрагідрофолатредуктази, а з іншого – до підвищення (на 54 % порівняно з контрольною групою) вмісту сироваткового креатиніну (проведений кореляційний аналіз показав позитивний зв'язок між гомоцистеїном і рівнем сироваткового креатиніну в пацієнтів з гіпотиреозом).

Рівень гомоцистеїну в крові змінюється не тільки при гіпо-, але й при гіпертиреоїдному стані. У роботах [29, 45] показано, що у хворих на гіпертиреоз концентрація загального гомоцистеїну в плазмі крові є низькою, а рівні фолієвої кислоти, рибофлавіну і кобаламіну підвищені й корелюють з креатиніном сироватки крові. Після антитиреоїдної терапії концентрація загального гомоцистеїну збільшується, а вміст фолієвої кислоти, кобаламіну, рибофлавіну, флавінмононуклеотиду і флавінаденіндинуклеотиду значно зменшується.

К. М. Colleran та ін. (2005) [40], досліджуючи пацієнтів з короточасним гіпертиреозом, показали, що короткостроковий субклінічний гіпертиреоз, індукований введенням метимазолу, призводить до зниження рівня гомоцистеїну в крові. Механізм такого впливу залишився невідомим. Автори припускають, що введення метимазолу індукує підвищення концентрації кофакторів та ферментів, які беруть участь у метаболізмі гомоцистеїну. Було встановлено збільшення концентрації фолієвої кислоти, яке компенсувалося незначним зменшенням рівня вітаміну B₆, необхідного кофактора шляху транссульфування гомоцистеїну. Автори дійшли висновку, що метимазол може запобігати розвитку гіпотиреозіндукованої гіпергомоцистеїнемії.

В. G. Nedrebo та ін. (2001) [46] досліджували пацієнтів з гіпер- та гіпотиреозом до і після лікування протягом 12 місяців. Отримані авторами результати дозволили їм зробити такі висновки: 1) концентрація гомоцистеїну в крові підвищується при гіпотиреозі й знижується при гіпертиреозі; 2) під час антитиреоїдного лікування концентрація гомоцистеїну поступово наближається до відповідних показників пацієнтів контрольних груп; 3) паралельні зміни вмісту в сироватці крові креатиніну та гомоцистеїну можуть свідчити про нирковий механізм елімінації гомоцистеїну; 4) сильні коваріації між рівнями гомоцистеїну і холестеролу в сироватці крові можуть збільшити ризик появи серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з гіпотиреозом.

В експериментальних роботах на щурах було зафіксовано суперечливі дані щодо впливу тиреоїдних гормонів на вміст гомоцистеїну в сироватці крові [8]. Рівень гомоцистеїну в плазмі крові тварин з гіпотиреозом практично не відрізнявся від такого в контрольній групі й був значно вищим, ніж у групі з гіпертиреозом. Встановлено тісну кореляцію між рівнем загального гомоцистеїну плазми і рівнем гормонів щитоподібної залози. Результати дослідження не виявили значимого зв'язку між загальним вмістом гомоцистеїну в плазмі крові й рівнями фолієвої кислоти і вітаміну B₁₂.

W. Ibrahim та ін. (2011) [23] досліджували вплив постпубертатного гіпотиреозу на біохімічні зміни в щурів-самців та його вплив на функцію яєчок. Моделювали гіпотиреоз шляхом введення хімічної речовини пропілтіоурацилу. Автори спостерігали зниження концентрацій трийодтироніну та тиреотропного гормону в крові тварин з гіпотиреозом, що супроводжувалося достовірним підвищенням концентрацій гомоцистеїну, загальних метаболітів NO, малонового діальдегіду і збільшенням кількісного співвідношення GSSG/GSH. Використання фолієвої кислоти призвело до підвищення сперматогенезу та зниження рівня гомоцистеїну і малонового діальдегіду. Автори зробили висновок, що постпубертатний гіпотиреоз у щурів-самців пов'язаний із розвитком гіпергомоцистеїнемії та активацією оксидативного стресу, а використання фолієвої кислоти запобігає розвитку даних порушень.

Дослідження впливу трийодтироніну та ретиноевої кислоти на активність гліцин-N-метилтрансферази і концентрацію гомоцистеїну в щурів показало, що існує зв'язок між ретиноевою кислотою, тиреоїдним статусом організму й активністю гліцин-N-метилтрансферази – одного з ключових ферментів мета-

болізму гомоцистеїну [53]. Введення ретиноєвої кислоти призводило до зростання активності гліцин-N-метилтрансферази у печінці здорових тварин на 72 % і у печінці щурів з гіпотиреозом – на 69 %. Рівень гомоцистеїну в плазмі крові при гіпотиреозі був більшим на 77 % від аналогічного показника у контрольній групі тварин. Введення ретиноєвої кислоти при гіпотиреозі також призвело до підвищення на 57 % активності метіонінсинтази. У свою чергу, замісна терапія трийодтироніном викликала зниження активності бетаїногмоцистеїнметилтрансферази на 70 % в обох групах незалежно від введення ретиноєвої кислоти. Автори дійшли висновку, що тиреоїдний статус організму впливає на метаболізм гомоцистеїну в щурів через модулювання активностей гліцин-N-метилтрансферази, метіонінсинтази і бетаїно-

гомоцистеїнметилтрансферази, проте можливість екстраполяції цих висновків на організм людини потребує подальших досліджень.

Таким чином, наявні в літературі дані не дозволяють скласти єдиної схеми щодо впливу тиреоїдних гормонів на процеси метаболізму сірковмісних амінокислот в організмі, зокрема на рівень гомоцистеїну в сироватці крові. Практично недослідженим залишається функціональний стан ферментів, що забезпечують процеси метилування і транссульфування гомоцистеїну, а також десульфуровування цистеїну при гіпо- та гіпертиреоїдизмі. Подальші дослідження впливу тиреоїдних гормонів на обмін сірковмісних амінокислот дозволять покращити розуміння механізмів формування патологічних станів, асоційованих з порушеннями їх обміну, та оптимізувати підходи до фармакотерапії таких станів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гіпергомоцистеїнемія, поширеність серед здорових та хворих на судинні ураження, зв'язок зі станом вітамінів В₂, В₆ та В₁₂ та поліморфізмом за геном метилентетрагідрофолатредуктази / О. О. Пентюк, М. Б. Луцюк, І. І. Андрушко [та ін.] // Буковин. мед. вісник. – 2005. – **9**, № 2. – С. 189–192.
2. Мельник А. В. Статеві відмінності метаболізму гомоцистеїну в печінці щурів / А. В. Мельник, Н. В. Заїчко, Н. І. Волощук // Мед. хімія. – 2013. – **15**, № 1 (54). – С. 20–25.
3. Метаболізм гомоцистеїну та його роль у патології / О. О. Пентюк, М. Б. Луцюк, І. І. Андрушко [та ін.] // Укр. біохім. журн. – 2003. – **75**, № 1. – С. 5–17.
4. Навчальні таблиці по метаболізму сірковмісних амінокислот / О. О. Пентюк, А. В. Мельник, Н. В. Заїчко, М. Б. Луцюк // Мед. хімія. – 2010. – **12**, № 3. – С. 134–139.
5. Нечипорук В. М. Вплив глюкокортикоїдів на вміст гомоцистеїну в крові / В. М. Нечипорук, М. М. Корда // Мед. хімія. – 2010. – **12**, № 3. – С. 35–38.
6. Biondi B. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease / B. Biondi, I. Klein // *Endocrinol.* – 2004. – **24**, № 1. – P. 1–13.
7. Brosnan J. T. The sulfur-containing amino acids: an overview / J. T. Brosnan, M. E. Brosnan // *J. Nutr.* – 2006. – **136**, № 6. – P. 1636–1640.
8. Changes in plasma homocysteine levels of rats with experimentally induced hypothyroidism and hyperthyroidism / Y. Ozkan, E. Donder, H. Guney [et al.] // *Neuro Endocrinol. Lett.* – 2005. – **26**, № 5. – P. 536–540.
9. Consumption of repeatedly heated soy oil increases the serum parameters related to atherosclerosis in ovariectomized rats / S. K. Adam, S. Das, I. N. Soelaiman [et al.] // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2008. – **215**, № 3. – P. 219–226.
10. Determinants of changes in plasma homocysteine in hyperthyroidism and hypothyroidism / M. J. Diekmann, N. M. van der Put, H. J. Blom [et al.] // *Clin. Endocrinol (Oxf)*. – 2001. – **54**, № 2. – P. 197–204.
11. Dierkes J. Fenofibrate-induced hyperhomocysteinaemia: clinical implications and management / J. Dierkes // *Drug. Saf.* – 2003. – **26**, № 2. – P. 81–91.
12. Effect of cyclosporine A on total homocysteine level in a rabbit model / M. H. Sipahioğlu, E. Sağlam, O. Oymak [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2005. – **37**, № 5. – P. 2371–2374.
13. Effects of certain micronutrients and melatonin on plasma lipid, lipid peroxidation, and homocysteine levels in rats / G. Baydas, O. Yılmaz, S. Celik [et al.] // *Arch. Med. Res.* – 2002. – **33**, № 6. – P. 515–519.
14. Effects of common anti-epileptic drugs on the serum levels of homocysteine and folic acid / Z. Paknahad, A. Chitsaz, A. H. Zadeh [et al.] // *Int. J. Prev. Med.* – 2012. – **3** (Suppl 1). – P. 186–190.
15. Effects of diabetes and insulin on betaine-homocysteine S-methyltransferase expression in rat liver / S. Ratnam, E. P. Wijekoon, B. Hall [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2006. – **290**, № 5. – P. 933–939.
16. Effects of prostaglandin E1, melatonin, and oxytetracycline on lipid peroxidation, antioxidant defense system, paraoxonase (PON1) activities, and homo-

- cysteine levels in an animal model of spinal cord injury / C. Topsakal, N. Kilic, F. Ozveren [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2003. – **28**, № 15. – P. 1643–1652.
17. Effects of repeatedly heated palm oil on serum lipid profile, lipid peroxidation and homocysteine levels in a post-menopausal rat model / S. K. Adam, I. N. Soelaiman, N. A. Umar [et al.] // *McGill. J. Med.* – 2008. – **11**, № 2. – P. 145–151.
18. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial / M. Christ-Crain, C. Meier, M. Guglielmetti [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2003. – **166**, № 2. – P. 379–386.
19. Elevated plasma adiponectin and decreased plasma homocysteine and asymmetric dimethylarginine in children with type 1 diabetes / K. Heilman, M. Zilmer, K. Zilmer [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2009. – **69**, № 1. – P. 85–91.
20. El-Sweify S. E. A novel concept to preserve the beneficial effects of hormone replacement therapy in bilaterally female ovariectomized rats: role of lovastatin therapy / S. E. El-Sweify, M. E. Asker, S. I. Ali // *Pharmacol. Res.* – 2002. – **45**, № 3. – P. 167–173.
21. Erb N. Homocysteine modulation as a reason for continuous folic acid supplementation in methotrexate-treated rheumatoid arthritis patients / N. Erb, G. D. Kitas // *Rheumatology*. – 2001. – **40**. – P. 715–716.
22. Ferechide D. Hyperhomocysteinemia in renal diseases / D. Ferechide, D. Radulescu // *J. Med. Life*. – 2009. – **2**, № 1. – P. 53–59.
23. Folic acid alleviates oxidative stress and hyperhomocysteinemia involved in testicular dysfunction of hypothyroid rats / W. Ibrahim, E. Tousson, E. M. Ali, [et al.] // *Gen. Comp. Endocrinol.* – 2011. – **174**, № 2. – P. 143–149.
24. Functional consequences of homocysteinylolation of the elastic fiber proteins fibrillin-1 and tropoelastin / D. Hubmacher, J. T. Cirulis, M. Miao [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2010. – **285**, № 2. – P. 1188–1198.
25. Gene-environment and gene-gene interaction in the determination of plasma homocysteine levels in healthy middle-aged men / V. Dekou, V. Gudnason, E. Hawe [et al.] // *Thromb. Haemost.* 2001. – **85**, № 1. – P. 67–74.
26. Glueck C. J. Thrombotic events after starting exogenous testosterone in men with previously undiagnosed familial thrombophilia / C. J. Glueck, N. Goldenberg, S. Budhani // *Transl. Res.* – 2011. – **158**, № 4. – P. 225–234.
27. Gursu M. F. Insulin increases homocysteine levels in a dose-dependent manner in diabetic rats / M. F. Gursu, G. Baydas, G. Cikim // *Arch. Med. Res.* – 2002. – **33**, № 3. – P. 305–307.
28. Homocysteine and fibrinogen changes with L-thyroxine in subclinical hypothyroid patients / B. Cakal, E. Cakal, B. Demirbas [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* – 2007. – **22**, № 3. – P. 431–435.
29. Homocysteine and its relation to B-vitamins in Graves' disease before and after treatment: effect modification by smoking // B. G. Nedrebo, S. Hustad, J. Schneede [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2003. – **254**, № 5. – P. 504–512.
30. Homocysteine, folate and cobalamin levels in hypothyroid women before and after treatment / A. Orzechowska-Pawilojc, K. Sworzczak, A. Lewczuk [et al.] // *Endocr. J.* – 2007. – **54**, № 3. – P. 471–476.
31. Homocysteine, folate, vitamin B₁₂, and transcobalamins in patients undergoing successive hypo- and hyperthyroid states / F. Barbe, M. Klein, A. Chango [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – **86**, № 4. – P. 1845–1846.
32. Homocysteine levels are increased due to lack of melatonin in pinealectomized rats: is there a link between melatonin and homocysteine? / G. Baydas, M. F. Gursu, G. Cikim [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 2002. – **32**, № 1. – P. 63–64.
33. Homocysteine levels in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: influence of corticosteroid therapy / V. M. Martinez-Taboada, M. J. Bartolome, M. D. Fernandez-Gonzalez [et al.] // *Rheumatology*. – 2003. – **42**. – P. 1055–1061.
34. Homocysteine metabolism in ZDF (type 2) diabetic rats / E. P. Wijekoon, B. Hall, S. Ratnam [et al.] // *Diabetes*. – 2005. – **54**, № 11. – P. 3245–3251.
35. Hypothyroidism in coronary heart disease and its relation to selected risk factors / O. Jr. Mayer, J. Simon, J. Filipovsky [et al.] // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2006. – **2** № 4. – P. 499–506.
36. Ischemia-modified albumin in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism / S. G. Ma, L. X. Yang, F. Bai [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* – 2012. – **23**, № 6. – P. 136–140.
37. Kohlman-Trigoboff D. Hyperhomocysteinemia and vascular disease / D. Kohlman-Trigoboff // *J. Vasc. Nurs.* – 2003. – **21**, № 1. – P. 30–32.
38. Lazzarini P. E. Reduction in plasma homocysteine level in patients with rheumatoid arthritis given pulsed glucocorticoid treatment / P. E. Lazzarini, P. L. Capocchi, S. Bisogno // *Ann. Rheum. Dis.* – 2003. – **62**. – P. 694–695.
39. Luo D. Levels of homocysteine and polymorphisms of homocysteine metabolism-related enzymes in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease / D. Luo, S. Yan, X. Cheng // *Wei. Sheng. Yan. Jiu.* – 2009. – **38**, № 1. – P. 39–42.
40. Methimazole-induced hypothyroidism paradoxically decreases homocysteine / K. M. Colleran, L. A. Romero, D. A. Upton [et al.] // *Metabolism*. – 2005. – **54**, № 4. – P. 460–465.
41. Morris M. S. Hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia associated with hypothyroidism in the third US National Health and Nutrition Examination Survey / M. S. Morris, A. G. Bostom, P. F. Jacques // *Atherosclerosis*. – 2001. – **155**, № 1. – P. 195–200.
42. Peralta A. R. Hypothyroidism and cerebral vein thrombosis – a possible association / A. R. Peralta, P. Canhao // *J. Neurol.* – 2008. – **255**, № 7. – P. 962–966.
43. Phenotypic expression of the methylenetetrahydrofolate reductase 677C→T polymorphism and flavin cofactor availability in thyroid dysfunction / S. Hustad, B. G. Nedrebo, P. M. Ueland [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2004. – **80**, № 4. – P. 1050–1057.

44. Plasma homocysteine levels are independently associated with the severity of peripheral polyneuropathy in type 2 diabetic subjects / R. Gonzalez, T. Pedro, S. Martinez-Hervas [et al.] // J. Peripher. Nerv. Syst. – 2012. – **17**, № 2. – P. 191–196.
45. Plasma homocysteine levels in hyperthyroid patients / B. Demirbas, M. Ozkaya, E. Cakal [et al.] // Endocr. J. – 2004. – **51**, №1. – P. 121–125.
46. Plasma total homocysteine in hyper- and hypothyroid patients before and during 12 months of treatment / B. G. Nedrebo, O. Nygard, P. M. Ueland [et al.] // Clin. Chem. – 2001. – **47**, № 9. – P. 1738–1741.
47. Plasma total homocysteine levels during short-term iatrogenic hypothyroidism / E. A. Lien, B. G. Nedrebo, J. E. Varhaug [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – **85**, № 3. – P. 1049–1053.
48. Relationship between total homocysteine, total cholesterol and creatinine levels in overt hypothyroid patients / S. A. Bamashmoos, M. A. Al-Nuzaily, A. M. Al-Meeri [et al.] // Springerplus. – 2013. – **423**. – P. 499–506.
49. Relationship between total homocysteine, total cholesterol and creatinine levels in overt hypothyroid patients / S. A. Bamashmoos, M. A. Al-Nuzaily, A. M. Al-Meeri [et al.] // Springerplus. – 2013. – **30**, № 2. – P. 423–425.
50. Relationship of circulating C-reactive protein levels to thyroid status and cardiovascular risk in hyperlipidemic euthyroid subjects: low free thyroxine is associated with elevated hsCRP / C. Jublanc, E. Bruckert, P. Giral [et al.] // Atherosclerosis. – 2004. – **172**, № 1. – P. 7–11.
51. Retinoic acid and glucocorticoid treatment induce hepatic glycine N-methyltransferase and lower plasma homocysteine concentrations in rats and rat hepatoma cells / M. J. Rowling, K. L. Schalinske // J. Nutr. – 2003. – **133**, №11. – P. 3392–3398.
52. Subclinical hyperthyroidism and cardiovascular manifestations: a reevaluation of the association / A. Carpi, G. Cini, M. Russo [et al.] // Intern. Emerg. Med. – 2013. – **1**. – P. 75–77.
53. Tanghe K. A. Triiodothyronine treatment attenuates the induction of hepatic glycine N-methyltransferase by retinoic acid and elevates plasma homocysteine concentrations in rats / K. A. Tanghe, T. A. Garrow, K. L. Schalinske // J. Nutr. – 2004. – **134** – № 11. – P. 2913–2918.
54. Thyroid function influences serum apolipoprotein B-48 levels in patients with thyroid disease / S. Mugii, H. Hanada, M. Okubo [et al.] // J. Atheroscler. Thromb. – 2012. – **19**, № 10. – P. 890–896.
55. Townsend D. M. Sulfur containing amino acids and human disease / D. M. Townsend, K. D. Tew, H. Tapiero // Biomed. Pharmacother. – 2004. – **58**. – P.47–55.
56. Update on cobalamin, folate, and homocysteine / R. Carmel, R. Green, D. S. Rosenblatt [et al.] // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. – 2003. – P.62–81.

В. М. Нечипорук¹, Н. В. Заичко¹, А. В. Мельник¹, М. М. Корда²
 ВИННИЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. И. ПИРОГОВА¹
 ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО²

РОЛЬ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ В ОБМЕНЕ ГОМОЦИСТЕИНА

Резюме

В обзоре представлены данные о влиянии йодсодержащих гормонов щитовидной железы на метаболизм гомоцистеина. Показано, что большинство литературных данных свидетельствует о повышении уровня гомоцистеина в сыворотке крови при гипотиреозидизме, это может быть следствием как нарушения функционирования ферментов метаболизма гомоцистеина, так и угнетения клубочковой фильтрации почек, что приводит к уменьшению элиминации гомоцистеина из плазмы крови. Продемонстрировано, что при гипотиреозидизме гипергомоцистеинемия ассоциируется с гиперхолестеролемией и такая ассоциация может быть важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с гипотиреозом. В большинстве работ зафиксировано снижение уровня гомоцистеина в сыворотке крови при гипертиреозидном состоянии, однако механизм такого снижения остается непонятным. Сделан вывод, что имеющиеся в литературе данные не позволяют составить единой схемы относительно влияния тиреоидных гормонов на процессы метаболизма гомоцистеина в организме. Дальнейшие исследования влияния тироксина и трийодтиронина на обмен

серосодержащих аминокислот дадут возможность улучшить понимание механизмов формирования патологических состояний, ассоциированных с нарушениями их обмена, и оптимизировать подходы к фармакотерапии таких состояний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тиреоидные гормоны, серосодержащие аминокислоты, гомоцистеин, метаболизм.

V. M. Nechyporuk¹, N. V. Zaichko¹, A. V. Melnyk¹, M. M. Korda²
M. I. PYROHOV VINNYTSIA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY¹
I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY²

ROLE OF THYROID HORMONES IN HOMOCYSTEINE METABOLISM

Summary

This review presents data on the effect of iodine containing thyroid hormones on the metabolism of homocysteine. The majority of published data indicates an increase in serum homocysteine levels in hypothyroidism, which may be due to both disorders of homocysteine metabolism enzymes functioning and inhibition of renal glomerular filtration rate resulting in the inhibition of homocysteine elimination from plasma was shown. It has been demonstrated that hyperhomocysteinemia in hypothyroidism is associated with hypercholesterolemia and such association may be an important risk factor for cardiovascular diseases in patients with hypothyroidism. In most studies the reduction in serum homocysteine level in hyperthyroid conditions was observed, but the mechanism of this decrease is unclear. It has been concluded that the available literature data do not allow to make a unified scheme regarding the effect of thyroid hormones on the homocysteine metabolism in the body. Further study of the thyroxine and triiodothyronine effect on the sulfur amino acids metabolism will improve understanding of the mechanisms of pathological states formation associated with disorders of their metabolism and optimize pharmacotherapy approaches to such states.

KEY WORDS: thyroid hormones, sulfur-containing amino acids, homocysteine, metabolism.

Отримано 09.01.14

Адреса для листування: В. М. Нечипорук, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна.