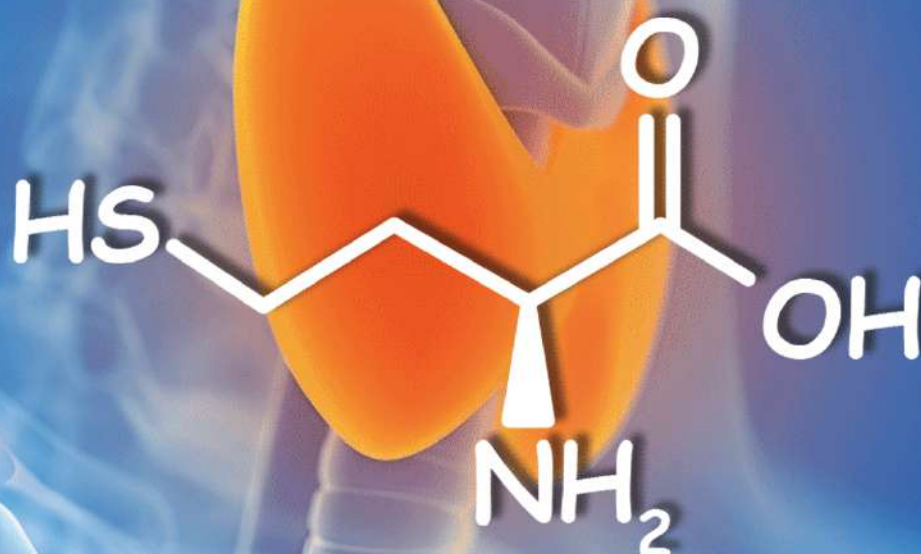


Бандажевський Ю. І., Дубова Н. Ф.

РЕГУЛЯЦІЯ ФУНКЦІЇ  
ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ У ДІТЕЙ,  
ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ В РАЙОНАХ,  
ЩО ПОСТРАЖДАЛИ ВІД АВАРІЇ  
НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АТОМНІЙ  
ЕЛЕКТРОСТАНЦІЇ



Координаційний аналітичний центр  
«Екологія і здоров'я»

**Бандажевський Ю.І., Дубова Н.Ф.**

РЕГУЛЯЦІЯ ФУНКЦІЇ  
ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ У ДІТЕЙ,  
ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ В РАЙОНАХ,  
ЩО ПОСТРАЖДАЛИ ВІД АВАРІЇ  
НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АТОМНІЙ  
ЕЛЕКТРОСТАНЦІЇ

УДК 616-053.2:616.44+614.876

Б 19

*Бандажевський Ю. І., Дубова Н. Ф.*

**Б19 Регуляція функції щитовидної залози у дітей, які проживають в районах, що постраждали від аварії на Чорнобильській атомній електростанції.** Іванків: ПУ Координаційний аналітичний центр «Екологія і здоров'я», — Київ, ФОП Самченко А.М., 2025. 80 с.  
**ISBN 978-617-8413-18-7**

Книга присвячена питанням регуляції функції щитовидної залози у дітей, які мешкають поблизу Чорнобильської зони відчуження.

Представлено наукову концепцію, що відображає регуляторні зв'язки сірковмісних амінокислот та тиреоїдних гормонів в умовах радіаційного впливу.

Книга призначена для лікарів усіх спеціальностей, екологів, науковців, спеціалістів у галузі протирадіаційного захисту, всіх, хто пов'язаний із наслідками аварії на Чорнобильській атомній електростанції.

**ISBN 978-617-8413-18-7**

УДК 616-053.2:616.44+614.876

#### **Автори**

**Ю. І. Бандажевський** — доктор медичних наук, професор, ключовий експерт проекту Європейської Комісії в Україні «Оздоровчі та екологічні програми, пов'язані з Чорнобильською зоною відчуження. Підготовка, навчання і координація проектів з охорони здоров'я», голова правління ПУ «Координаційний аналітичний центр «Екологія і здоров'я», Україна.

**Н. Ф. Дубова** — кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, експерт проекту Європейської Комісії в Україні «Оздоровчі та екологічні програми, пов'язані з Чорнобильською зоною відчуження. Підготовка, навчання і координація проектів з охорони здоров'я», заступник голови правління ПУ Координаційний аналітичний центр «Екологія і здоров'я», Україна.

# ЗМІСТ

|                                                                                                                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Передмова</b> .....                                                                                                                                                          | 4  |
| <b>Розділ I.</b> Чорнобильська катастрофа та щитовидна залоза .....                                                                                                             | 5  |
| <b>Розділ II.</b> Класичні уявлення про регулювання обміну тиреоїдних гормонів .....                                                                                            | 9  |
| <b>Розділ III.</b> Гомоцистеїн та його роль у функціонуванні організму .....                                                                                                    | 12 |
| а). Обмін сірковмісних амінокислот метіоніну та гомоцистеїну в організмі .....                                                                                                  | 12 |
| б). Гіпергомоцистеїнемія та її зв'язок з патологічними процесами .....                                                                                                          | 14 |
| в). Гіпергомоцистеїнемія в українських дітей, які мешкають поблизу Чорнобильської зони відчуження .....                                                                         | 16 |
| <b>Розділ IV.</b> Регуляторні зв'язки між гомоцистеїном, вітамінами групи В та гормонами гіпофізарно-тиреоїдної осі у дітей в умовах радіаційного впливу .....                  | 30 |
| а). Гомоцистеїн та вітаміни групи В .....                                                                                                                                       | 32 |
| б). Гормони гіпофізарно-тиреоїдної осі та вітаміни групи В .....                                                                                                                | 34 |
| в). Гомоцистеїн та гормони гіпофізарно-тиреоїдної осі .....                                                                                                                     | 36 |
| г). Комбінації кореляційних зв'язків гомоцистеїну, гормонів гіпофізарно-тиреоїдної осі та вітамінів у генетичних підгрупах .....                                                | 42 |
| д). Гендерні відмінності кореляційних зв'язків .....                                                                                                                            | 54 |
| е). Комплексна оцінка .....                                                                                                                                                     | 55 |
| <b>Розділ V.</b> Наукова концепція про регуляторні зв'язки фолатного циклу та гіпофізарно-тиреоїдної осі. Її значення захисту здоров'я людей в умовах радіаційного впливу ..... | 64 |
| <b>Література</b> .....                                                                                                                                                         | 70 |
| <b>Перелік скорочень</b> .....                                                                                                                                                  | 78 |

# Передмова

Книга, яку ми представляємо читачам, містить інформацію, отриману внаслідок багаторічних досліджень, проведених у районах, що межують із Чорнобильською зоною відчуження.

Офіційно територія цих районів не є небезпечною для проживання населення.

Проте в ході реалізації проекту Європейської Комісії у 2013-2016 роках було встановлено те, що ґрунти поблизу населених пунктів містять у великій кількості радіоактивні елементи, які по харчових ланцюжках проникають в організм місцевих жителів.

При цьому виникають структурно-функціональні зміни в життєво важливих органах і системах організму.

Важливо визначити характер цих змін, виділивши елементи ушкодження та компенсаторно-приспосувальних процесів.

Враховуючи одночасну інкорпорацію у внутрішні органи та головний мозок радіонуклідів  $^{137}\text{Cs}$ , при оцінці метаболічних змін, що виникли, був використаний комплексний підхід.

Проведена оцінка участі гомоцистеїну в обміні гормонів щитовидної залози має наукову та практичну значимість.

Результати багаторічної праці дозволили сформулювати наукову концепцію, яка, на думку авторів, відображає регуляторні зв'язки сірковмісних амінокислот та тиреоїдних гормонів в організмі дітей та дорослих.

Сподіваємося, що отримана інформація буде використана в практичній охороні здоров'я при наданні допомоги людям, які страждають від радіаційного впливу.

Ми висловлюємо щиро вдячність французькому народу.

З найкращими побажаннями та вдячністю за увагу,  
професор Ю. І. Бандажевський,  
старший науковий співробітник Н. Ф. Дубова.

# Розділ І.

## Чорнобильська катастрофа та щитовидна залоза

Щитовидна залоза (ЩЗ) належить до життєво важливих органів людського організму. Пов'язані з нею патологічні процеси призводять до смертельних наслідків та інвалідності.

Гормони, які продукує ЩЗ, беруть участь в організмі людини в основних циклах обміну речовин, координуючи діяльність багатьох органів та систем.

Їх утворення та метаболічна трансформація залежать від надходження в організм йоду та селену.

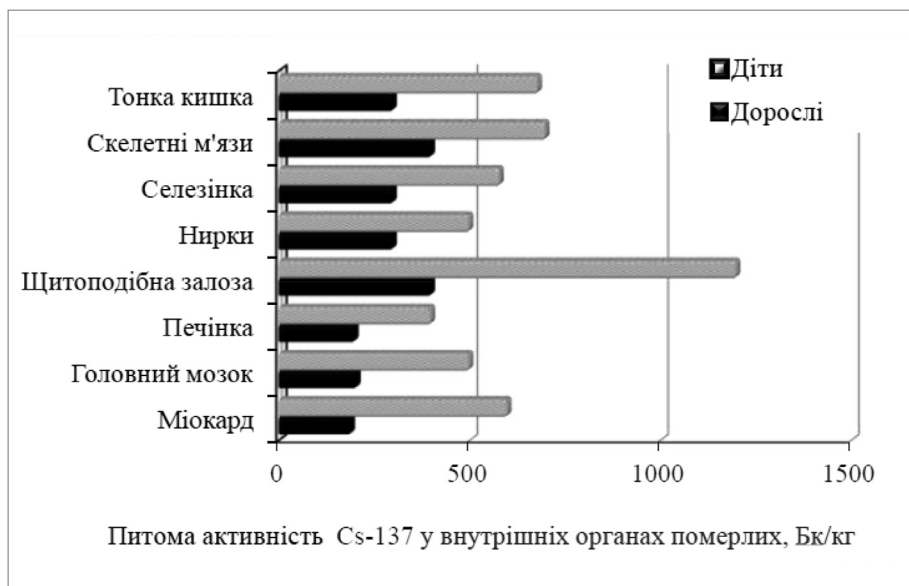
Аварія на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) в 1986 році сприяла забрудненню навколишнього середовища короткоживучими радіоактивними ізотопами І:  $^{131}\text{I}$ ,  $^{132}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{126}\text{I}$ ,  $^{130}\text{I}$ ,  $^{135}\text{I}$ , що сформували, як вважають деякі дослідники, сумарну дозу опромінення ЩЗ. Цьому сприяла ситуація дефіциту йоду [1].

Згідно з офіційним висновком Всесвітньої організації охорони здоров'я, саме радіоактивний йод —  $^{131}\text{I}$ , який опинився у навколишньому середовищі після аварії на ЧАЕС у квітні 1986 року, є основною причиною виникнення злоякісних новоутворень ЩЗ у дорослих та дітей, які проживають в Україні та інших країнах колишнього СРСР [2].

Однак через 35 років після аварії на ЧАЕС було зроблено висновки про те, що ранжування районів з урахуванням дози опромінення ЩЗ за рахунок  $^{131}\text{I}$  не збігається з результатами ранжування за рівнем захворюваності на рак ЩЗ [3].

У зв'язку з цим слід звернути увагу на те, що в результаті вибуху на 4-му реакторі ЧАЕС в довкілля було викинуто величезну кількість довгоживучих радіонуклідів, у тому числі  $^{137}\text{Cs}$  і  $^{90}\text{Sr}$  [4].

Результати радіометричних досліджень, виконаних при проведенні аутопсії дорослих та дітей, які проживали у Гомельській області Республіки Білорусь, у перше десятиріччя після аварії на ЧАЕС свідчать про те, що ЩЗ дітей активно інкорпорує  $^{137}\text{Cs}$  (рис. 1) [5].



**Рис. 1.** Накопичення радіонуклідів  $^{137}\text{Cs}$  (Бк/кг) у внутрішніх органах дорослих та дітей — жителів Гомельської області Республіки Білорусь у 1997 р. [5].

Згодом експерименти на лабораторних тваринах підтвердили здатність ЩЗ концентрувати  $^{137}\text{Cs}$  [6].

Виходячи з цього, слід звернути увагу на участь  $^{137}\text{Cs}$  в онкопроцесах ЩЗ.

В Україні зростання захворюваності на рак ЩЗ, переважно серед жіночого населення, відзначається через багато років після трагічної дати 26 квітня 1986 року [7].

При цьому найбільший показник зареєстрований у районах з високим рівнем забруднення ґрунту довгоживучими радіоактивними елементами — у Поліському та Іванківському районах Київської області [3].

У районах, які постраждали від аварії на ЧАЕС, також відмічено збільшення непухлинних захворювань ЩЗ, переважно серед жіночого населення [8].

У дітей, які проживають поблизу Чорнобильської зони відчуження (ЧЗВ), в Іванківському та Поліському районах у 2013-2017 роках



реєструвалися структурні зміни у ЩЗ у 5,6% випадків, порушення продукції тиреоїдних гормонів — у 35,5% випадків [9].

З огляду на це, можна зробити висновок про те, що навіть через багато років після аварії на ЧАЕС існує реальна небезпека виникнення патологічних процесів у ЩЗ.

Особливо це стосується дітей та дорослих осіб, антенатальний та постнатальний розвиток яких відбувався в умовах постійного радіаційного впливу.

Збільшення тиреоїдної патології після аварії на ЧАЕС зареєстроване і в районах, які офіційно не були визнані постраждалими.

Зокрема, зростання захворюваності на рак ЩЗ відзначається у 21 столітті на значній відстані від місця Чорнобильської трагедії, у Запорізькій області [7].

Аналізуючи причини цього явища, необхідно звернути увагу на міграцію населення з чорнобильських районів у більш чисті в радіаційному плані райони.

Варто також враховувати поширення  $^{137}\text{Cs}$  на великі відстані від початкових джерел радіації у складі продуктів харчування, лісових ягід і грибів, деревини, повітряних потоків.

У зв'язку з цим, як джерело радіації, що існує в даний час, слід відзначити ЧЗВ, в якій часто трапляються пожежі радіоактивного лісу [10].

Як причини тиреоїдної патології відзначають недостатнє надходження в організм йоду та селену [1].

На території українсько-білоруського Полісся відзначається йодний дефіцит легкого та середнього ступенів [1, 11], який, безперечно, сприяв негативному впливу  $^{131}\text{I}$  на ЩЗ місцевих жителів у перші дні після аварії на ЧАЕС.

Однак слід звернути увагу на те, що сильно забруднена радіоактивними елементами Гомельська область має нижчий рівень йодної недостатності порівняно з іншими областями Республіки Білорусь. У той же час у Гомельській області зареєстровано найбільшу кількість випадків раку ЩЗ [11].

Ми пояснюємо це впливом радіонуклідів  $^{137}\text{Cs}$  на популяцію жителів цієї області, починаючи з 60-х років минулого століття [12].

Протягом багатьох років робилися спроби корекції йододефіциту населення за допомогою йодування продуктів харчування, у тому числі харчової солі, хліба та хлібобулочних виробів, а також вживання морепродуктів, зокрема морських водоростей [13].



Однак слід визнати те, що незважаючи на велику увагу до ЩЗ після аварії на ЧАЕС, етіопатогенез тиреоїдної патології вивчений недостатньо.

Це не дозволяє повною мірою здійснювати ефективні профілактичні та лікувальні заходи.

## Розділ II.

### Класичні уявлення про регуляцію обміну тиреоїдних гормонів

Тиреоїдними гормонами є йодовані амінокислоти L-тироксин ( $T_4$ ) та 3,5,3'-трийод-L-тиронін ( $T_3$ ) [14].

ЩЗ продукує переважно прогормон  $T_4$ .

Близько 80%  $T_3$  — активної форми тиреоїдних гормонів, що утворюється в периферичних тканинах внаслідок ферментативного дейодування зовнішнього кільця  $T_4$ , так званого 5'-монодейодування [15].

Процес дейодування  $T_4$  каталізують ферменти, що отримали назву йодтиронін-дейодиназ, або дейодиназ. Виділено дейодинази 1 (D1), 2 (D2) та 3 (D3) типів [16, 17].

У своєму складі ці ферменти включають 250-280 амінокислот, а також розташоване в центрі з'єднання селену і цистеїну [17].

Дейодинази D1 та D2 здійснюють дейодування зовнішнього кільця  $T_4$ .

Дейодиназа D1 локалізована на плазматичній мембрані клітин печінки, проксимальних каналців нирок та фолікулярних клітин ЩЗ.

Дейодиназа D2 виявлена в ендоплазматичній мережі клітин головного мозку, передньої долі гіпофіза, ЩЗ, скелетної мускулатури, серця.

Дейодиназа D3 каталізує процес перетворення  $T_4$  на зворотний  $rT_3$  шляхом дейодування його внутрішнього кільця.

Виявлено дейодиназу D3 у клітинах головного мозку, шкіри, печінки, кишечника, плоду та плаценти, а також пухлин, у тому числі і злоякісних [16].

Дейодинази утворюють динамічну систему, їх активність змінюється залежно від того, які функції виконують клітини різних тканин [17].

Відзначено збільшення активності дейодинази D1 при гіпертиреозі та дейодинази D2 при гіпотиреозі [16].

$T_3$ , впливаючи на плазматичні мембрани, регулює проникнення іонів кальцію в клітину та з неї [14].

Через клітинну мембрану  $T_3$  транспортується специфічними переносниками, зокрема монокарбоксилатним переносником 8 (MCT8) [18].

Впливу  $T_3$  піддаються мітохондріальні структури, внаслідок чого відбувається зміна енергетичного обміну [14].

На рівні клітинного ядра  $T_3$  модифікує експресію генів, впливаючи на ядерні рецептори [16].

Прийнято вважати те, що регуляція функціонування ЩЗ здійснюється структурами центральної нервової системи, зокрема гіпоталамусом та аденогіпофізом (АГ).

Основним діючим елементом системи регуляції функції ЩЗ є тиреотропний гормон гіпофіза (ТТГ), що виробляється в передній долі гіпофіза.

По структурі ТТГ — глікопротеїд, що складається з альфа і бета ланцюгів, з молекулярної масою близько 28 000 Да [15].

У загальноновизначеній регуляторній схемі гіпоталамічний тиреотропін-релізінг гормон стимулює продукцію ТТГ в АГ, який, у свою чергу, стимулює продукцію тиреоїдних гормонів у ЩЗ у разі зниження концентрації останніх у крові.

Вважається, що основним механізмом тиреоїдного гомеостазу є петля негативного зворотного зв'язку між циркулюючим гормоном ЩЗ та нейроендокринною системою.

Одним із пускових механізмів, що запускають процес активізації синтезу гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі є дефіцит йоду в організмі [19].

ТТГ впливає на специфічні рецептори на мембрані тиреоїдних клітин, стимулюючи секрецію переважно  $T_4$  [15].

У свою чергу, збільшення вмісту гормонів ЩЗ у крові є блокуючим фактором продукції ТТГ в АГ [20].

Проте існує нюанс, на який слід звернути увагу.

Зниження секреції ТТГ відзначено при високому рівні співвідношення  $T_3/T_4$ , тоді як при низькому рівні співвідношення  $T_3/T_4$  відбувається збільшення секреції ТТГ [15].

Відмічено те, що постійний рівень гормонів ЩЗ у крові залежить від стану гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі, а також від активності тканинних дейодиназ [21].

Подана схема не відображає всіх елементів регуляторного процесу у системі гіпофіз-ЩЗ.

В ній точно не визначено, які інші гормони та метаболіти беруть участь у регуляції гормоногенезу гіпофізарно-тиреоїдної осі.

Можливо, тому існують проблеми у клініці під час надання медичної допомоги особам, у яких змінено тиреоїдний статус.

### РОЗДІЛ III.

## ГОМОЦИСТЕЇН ТА ЙОГО РОЛЬ У ФУНКЦІОНУВАННІ ОРГАНІЗМУ

У ході реалізації в Україні у 2013-2017 роках проектів Європейської Комісії «Програми охорони здоров'я та екології навколо Чорнобильської зони відчуження: розробка, навчання та координація проектів, пов'язаних зі здоров'ям» та Регіональної ради Рон Альп (Франція) у багатьох дітей підліткового віку з Іванківського та Поліського районів Київської області було виявлено підвищений вміст у крові сірковмісної амінокислоти гомоцистеїну ( $H_{cy}$ ) — основного учасника обміну незамінної амінокислоти метіоніну (Met) в організмі [11].

#### а). Обмін сірковмісних амінокислот метіоніну та гомоцистеїну в організмі.

Met, що надходить в організм ззовні, є джерелом метильних груп, що використовуються в реакціях метилювання, у процесі синтезу білків, фосфоліпідів, біогенних амінів.

Однак для цього він повинен перетворитися на активну форму — S-аденозилметіонін (SAM).

Процес утворення сульфонієвої форми цієї амінокислоти відбувається під впливом метіонін-аденозилтрансферази в ході приєднання до молекули аденозину, джерелом якого є АТФ.

В ході реакції, що каталізується метилтрансферазою, SAM віддає метильну групу і перетворюється на S-аденозилгомоцистеїн (SAH).

Потенціал метилювання визначає співвідношення SAM та SAH.

Під впливом гідролази SAH розпадається на  $H_{cy}$  та аденозин.

Зворотне метилювання  $H_{cy}$  здійснюється за участю ферментів фолатного циклу (ФЦ) та активних форм вітамінів  $B_9$  ( $B_9$ ) та  $B_{12}$  ( $B_{12}$ ) [22-25].

Молекула фолієвої кислоти (фолата) включає птеринову похідну, параамінобензойну та глутамінову кислоти.

Цей комплекс перетворюється у печінці під впливом фолатредуктази та дигідрофолатредуктази на тетрагідрофолат, який здатний у реакціях з серином та гліцином бути акцептором одновуглецевих фрагментів і трансформуватися у 5,10 метилентетрагідрофолат.

Під впливом метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) відбувається перетворення 5,10 метилентетрагідрофолату на 5 метилтетрагідрофолат (5-MTHF), здатний транспортувати метильну групу до ферментного комплексу під назвою  $B_{12}$ -метіонін синтаза (MS).

5-MTHF є активною формою  $B_9$ , що передає метильну групу  $B_{12}$ , який безпосередньо взаємодіє з молекулою  $H_{cy}$ .

Внаслідок цієї взаємодії утворюється внутрішній Met.

Ця реакція протікає у всіх тканинах.

Крім 5-MTHF, джерелом метильної групи для утворення внутрішнього Met є бетаїн, який синтезується з холіну за допомогою бетаїн-гомоцистеїн-S-метилтрансферази в печінці, нирках та кришталику.

У фізіологічному стані близько 50%  $H_{cy}$  метилюється з утворенням Met.

У печінці, нирках, тонкій кишці, підшлунковій залозі та кришталику  $H_{cy}$  може також утилізуватися в циклі реакцій транссульфурації [22].

Існує думка, що внутрішньоклітинний рівень SAM впливає на те, яким шляхом відбуватимуться метаболічні перетворення  $H_{cy}$ .

SAM відводять роль алостеричного активатора цистатіонін- $\beta$ -синтази (CBS) та алостеричного інгібітора MTHFR, що продукує 5-MTHF [23].

У циклі реакцій транссульфурації  $H_{cy}$  конденсується із серином, унаслідок чого утворюється цистатіонін (Cyst).

Ця незворотна реакція каталізується CBS, коферментом якої є вітамін  $B_6$  ( $B_6$ ).

Цистатіонін перетворюється на цистеїн (Cys) під дією  $\gamma$ -цистатіонази (CSE).

Cys, взаємодіючи з селеном, утворює селеноцистеїн — коферментну форму дейодинази — ферменту, що каталізує процес дейодинації  $T_4$ .

Крім цього, Cys бере участь в утворенні білкових молекул, коферменту А, сульфатів і глутатіону, що є трипептидом L- $\gamma$ -глутаміл-L-цистеїнілгліцин.

Відзначено антиоксидантні властивості глутатіону. Він бере участь у реакціях, спрямованих на запобігання дії активних форм кисню та вільних радикалів [22].

Надлишок  $\text{Cys}$  піддається окисленню до таурину, а також може виводитися з організму з сечею.

Каталіз  $\text{H}_{\text{cy}}$  та/або  $\text{Cys}$  призводить до утворення  $\text{H}_2\text{S}$  — газотрансмітера, одного з основних регуляторів фізіологічних процесів в організмі [22].

Таким чином, сірковмісна амінокислота  $\text{H}_{\text{cy}}$  є основною ланкою в метаболічних процесах організму.

#### б). Гіпергомоцистеїнемія та її зв'язок з патологічними процесами.

На підставі результатів численних досліджень, для кожної вікової групи визначено рівень  $\text{H}_{\text{cy}}$  у крові, перевищення якого характеризується як стан гіпергомоцистеїнемії.

В наших дослідженнях стан гіпергомоцистеїнемії у дітей підліткового віку реєструвався у разі, якщо рівень  $\text{H}_{\text{cy}}$  у їхній крові перевищував 10,0 мкмоль/л.

Гіпергомоцистеїнемія — це патологічний стан чи елемент/маркер адаптаційних можливостей організму до певних умов довкілля?

Відповісти на це питання не так просто, незважаючи на те, що було проведено величезну кількість досліджень, пов'язаних з визначенням  $\text{H}_{\text{cy}}$  в крові.

Здебільшого це були дослідження, коли стан гіпергомоцистеїнемії був прив'язаний до конкретного захворювання, або до патологічного стану, що вже розвинувся.

При цьому  $\text{H}_{\text{cy}}$  розглядався як складовий елемент патологічного процесу.

Клінічні та експериментальні дослідження дозволили виділити гіпергомоцистеїнемію як фактор ризику серцево-судинних захворювань, інсульту та порушення згортання крові, з виникненням тромбозу та оклюзії периферичних судин [26, 27, 28].

Ці патологічні процеси пов'язані з токсичним впливом  $\text{H}_{\text{cy}}$  на організм.



Токсичність  $H_{cy}$  виникає у разі ковалентного з'єднання з білками, в результаті якого відбуваються структурно-функціональні зміни останніх.

Процес, за якого виникає нова посттрансляційна модифікація білкових молекул, отримав назву N-гомоцистеїнілювання [22].

При цьому комплекси, що утворюються, набувають цитотоксичних, протизапальних, проатеротромботичних і пронеуропатичних властивостей [29].

$H_{cy}$  перетворюється на  $H_{cy}$ -тіолактон, який здійснює N-гомоцистеїнілювання білкових молекул.

За своєю хімічною структурою  $H_{cy}$  — тіолактон — п'ятичленна форма конденсованого кільця  $H_{cy}$ .

При розвитку атеросклерозу цей реактивний ангідрид- $H_{cy}$  взаємодіє з ліпопротеїнами низької щільності, що, зрештою, призводить до відкладення холестерину та інших жирів в атеросклеротичних судинних бляшках [30].

Взаємодія  $H_{cy}$ -тіолактону з білками сироватки крові сприяє утворенню нових білкових антигенів та аутоімунних антитіл [29].

Токсична дія  $H_{cy}$  на клітини головного мозку пов'язана з окислювальним стресом, надактивацією рецепторів глутамату, мітохондріальною дисфункцією, внаслідок чого відбувається дегенерація та загибель нервових клітин [31, 32, 33].

$H_{cy}$  може не тільки проникати в центральну нервову систему через пошкоджений гематоенцефалічний бар'єр, а й виробляти нервові клітини [34].

Нейротоксичні властивості  $H_{cy}$  ґрунтуються на його здатності реагувати з підтипом рецептора глутамату — N-метил-D-аспартату (NMDA) [33].

При цьому виділяють його окислену форму — гомоцистеїнову кислоту, що виробляється клітинами головного мозку і є збуджувачим нейромедіатором NMDA рецепторів [35, 36].

Підвищений рівень  $H_{cy}$  у крові дуже часто реєструється серед людей похилого віку.

При цьому  $H_{cy}$  в концентраціях, що перевищують фізіологічний рівень (15,0 мкмоль/л), спричиняє порушення функціонування гематологічного бар'єру головного мозку та сітківки, що сприяє розвитку нейродегенеративних захворювань та втраті зору [31, 36].

Індукуючи дегенерацію нейронів,  $H_{cy}$  викликає погіршення когнітивних функцій та пам'яті.

Встановлено зв'язок гіпергомоцистеїнемії з інсультом, хворобами Паркінсона та Альцгеймера [37].

Вегетативна нервова система також уражається при гіпергомоцистеїнемії.

Відзначено кореляційний зв'язок між рівнем  $H_{cy}$  у плазмі та порушеннями функції вегетативної нервової системи серця у пацієнтів із синдромом абструктивного апное уві сні [38].

У людей похилого віку високі рівні  $H_{cy}$  в крові пов'язані з низькою мінеральною щільністю кісткової тканини і високим ризиком переломів [39].

Внаслідок цього існує думка про те, що  $H_{cy}$  є предиктором переломів кісток у людей похилого віку [40].

Відзначено підвищення рівня  $H_{cy}$  у крові при гіпотиреозі [41].

У ході експериментальних досліджень встановлено те, що в крові при гіпертиреозі відбувається зниження концентрації  $H_{cy}$ , тоді як при гіпотиреозі реєструється її збільшення [42].

Досліджень, основою яких покладено визначення  $H_{cy}$  у крові осіб (дорослих та дітей), з відсутністю вираженої патології, проведено дуже мало.

Це не дозволяє оцінити повною мірою роль  $H_{cy}$  як учасника фізіологічних процесів або процесів адаптації до зовнішньосередовищних умов.

в). Гіпергомоцистеїнемія в українських дітей, які мешкають поблизу Чорнобильської зони відчуження.

Проекти Європейської Комісії та регіональної Ради Рон-Альп (Франція), проведені в Україні у квітні 2015 року, дозволили провести визначення рівня  $H_{cy}$  у крові підлітків з Іванківського та Поліського районів Київської області та виявити стан гіпергомоцистеїнемії у 48,8% випадків.

У грудні 2015 року стан гіпергомоцистеїнемії у дітей із цих районів визначався значно частіше, у 75,3% випадків [11].

У січні 2022 року лабораторно-генетичне дослідження, проведене за фінансової підтримки французької громадської організації «Діти Чорнобиля», виявило стан гіпергомоцистемії у групі дітей з Іванківського району у 65,44% випадків [43].

Безперечно, ця інформація змушує шукати причини гіпергомоцистемії у дітей, які проживають поблизу ЧЗВ.

Відома участь  $B_9$  та  $B_{12}$  у процесах метилювання  $H_{cy}$  та синтезі Met [44].

У зв'язку з цим, при з'ясуванні причин гіпергомоцистемії у дітей, які проживають поблизу ЧЗВ, досліджено генетичні поліморфізми ФЦ, що впливають на утворення активних форм  $B_9$  та  $B_{12}$  та процеси метилювання  $H_{cy}$ .

У загальній групі дітей, а також у групах хлопчиків і дівчаток, більшою мірою були представлені випадки гомозиготного варіанта нейтральної алелі AMTR:2756, пов'язаної з ферментом MS, що забезпечує передачу метильної групи з  $B_9$  на  $B_{12}$  і  $B_{12}$  на  $H_{cy}$ .

У той же час значно менша кількість дітей містила у своєму геномі гомозиготний варіант нейтральних алелей поліморфізмів AMTHFR:1298, CMTHFR:677 та AMTRR:66.

Більшою мірою представлені випадки з алелями ризику CMTHFR: 1298 та TMTHFR: 677 (табл. 1, 2, 3) [45].

Поліморфізми MTHFR: A1298C та MTHFR: C677T впливають на активність ферменту MTHFR, що каталізує процес утворення активної форми вітаміну  $B_9$ -5-MTHF.

Показники поширеності алелі TMTHFR:677 у групі дітей Іванківського та Поліського районів відповідали показникам європейської популяції [46], проте питома вага варіантів з алеллю GMTRR: 66 була значно більшою, ніж в європейській популяції [47].

При цьому питома вага випадків з гомозиготним варіантом нейтральної алелі AMTRR:66 була значно меншою, ніж питома вага випадків з гомозиготним варіантом алелі ризику GMTRR:66 (табл. 1, 2, 3).

Поліморфізм MTRR: A66G пов'язаний з метіонін-синтазою редуктазою (MSR), що входить до складу мультибілкового комплексу, що забезпечує відновлення активності MS та синтез метилкобаламіну.

Питома вага випадків гіпергомоцистемії у загальній групі обстежених дітей становила 62,46% (431 із 690 осіб), у групі хлопчиків — 72,36% (233 із 322 осіб), у групі дівчаток — 53,80% (198 із 368 осіб).

Таблиця 1

**Питома вага алелей генетичних поліморфізмів ФЦ  
у групі дітей, які мешкають поблизу ЧЗВ**

| Ген,<br>поліморфізм | Алель<br>«нейтральний»<br>гомозиготний<br>варіант |       | Алель<br>«ризик»<br>гетерозиготний<br>варіант |       | Алель<br>«ризик»<br>гомозиготний<br>варіант |       |
|---------------------|---------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------|-------|---------------------------------------------|-------|
|                     | п                                                 | %     | п                                             | %     | п                                           | %     |
| MTR: A2756G         | 427                                               | 61,88 | 226                                           | 32,76 | 37                                          | 5,36  |
| MTHFR: A1298C       | 328                                               | 47,54 | 297                                           | 43,04 | 65                                          | 9,42  |
| MTHFR: C677T        | 320                                               | 46,38 | 311                                           | 45,07 | 59                                          | 8,55  |
| MTRR: A66G          | 132                                               | 19,13 | 328                                           | 47,54 | 230                                         | 33,33 |

Примітка. п — число випадків; % — питома вага випадків.

Таблиця 2

**Питома вага алелей генетичних поліморфізмів ФЦ  
у групі хлопчиків, які мешкають поблизу ЧЗВ**

| Ген,<br>поліморфізм | Алель<br>«нейтральний»<br>гомозиготний<br>варіант |       | Алель<br>«ризик»<br>гетерозиготний<br>варіант |       | Алель<br>«ризик»<br>гомозиготний<br>варіант |       |
|---------------------|---------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------|-------|---------------------------------------------|-------|
|                     | п                                                 | %     | п                                             | %     | п                                           | %     |
| MTR: A2756G         | 193                                               | 59,94 | 111                                           | 34,47 | 18                                          | 5,59  |
| MTHFR: A1298C       | 152                                               | 47,20 | 133                                           | 41,30 | 37                                          | 11,50 |
| MTHFR: C677T        | 154                                               | 47,83 | 141                                           | 43,79 | 27                                          | 8,38  |
| MTRR: A66G          | 58                                                | 18,01 | 157                                           | 48,76 | 107                                         | 33,23 |
| MTRR: A66G          | 132                                               | 19,13 | 328                                           | 47,54 | 230                                         | 33,33 |

Примітка. п — число випадків; % — питома вага випадків.

Таблиця 3

**Питома вага алелей генетичних поліморфізмів ФЦ  
у групі дівчаток, які мешкають поблизу ЧЗВ**

| Ген,<br>поліморфізм | Алель<br>«нейтральний»<br>гомозиготний<br>варіант |       | Алель<br>«ризик»<br>гетерозиготний<br>варіант |       | Алель<br>«ризик»<br>гомозиготний<br>варіант |       |
|---------------------|---------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------|-------|---------------------------------------------|-------|
|                     | n                                                 | %     | n                                             | %     | n                                           | %     |
| MTR: A2756G         | 234                                               | 63,59 | 115                                           | 31,25 | 19                                          | 5,16  |
| MTHFR: A1298C       | 176                                               | 47,83 | 164                                           | 44,56 | 28                                          | 7,61  |
| MTHFR: C677T        | 166                                               | 45,11 | 170                                           | 46,19 | 32                                          | 8,70  |
| MTRR: A66G          | 74                                                | 20,11 | 171                                           | 46,47 | 123                                         | 33,42 |

Примітка. n — число випадків; % — питома вага випадків.

Найбільша питома вага випадків гіпергомоцистемії реєструвалася в підгрупі з основним генотипом Т/ТМТНFR:677, найменша — у підгрупі з основним генотипом С/СМТНFR:1298.

У решті генетичних підгруп його значення не мали істотних відмінностей (табл. 4, 5, 6).

Таблиця 4

**Питома вага випадків гіпергомоцистемії  
у загальній групі дітей із генетичними поліморфізмами ФЦ**

| Ген,<br>поліморфізм | Гіпергомоцистемія                                 |       |                                            |       |                                             |       |
|---------------------|---------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------|-------|---------------------------------------------|-------|
|                     | Алель<br>«нейтральний»<br>гомозиготний<br>варіант |       | Алель «ризик»<br>гетерозиготний<br>варіант |       | Алель<br>«ризик»<br>гомозиготний<br>варіант |       |
|                     | n                                                 | %     | n                                          | %     | n                                           | %     |
| MTR: A2756G         | 271                                               | 63,47 | 137                                        | 60,62 | 23                                          | 62,16 |
| MTHFR: A1298C       | 209                                               | 63,72 | 191                                        | 64,31 | 31                                          | 47,69 |
| MTHFR: C677T        | 187                                               | 58,44 | 199                                        | 63,99 | 45                                          | 76,27 |
| MTRR: A66G          | 75                                                | 56,82 | 209                                        | 63,72 | 147                                         | 63,91 |

Примітка. n — число випадків; % — питома вага випадків.

У більшості генетичних підгруп хлопчиків значення частки випадків гіпергомоцистемії були більшими, ніж в аналогічних генетичних підгрупах дівчаток (табл. 5, 6).

Таблиця 5

**Питома вага випадків гіпергомоцистемії  
у підгрупах хлопчиків із генетичними поліморфізмами ФЦ**

| Ген,<br>поліморфізм | Гіпергомоцистемія                                 |       |                                            |       |                                          |       |
|---------------------|---------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------|-------|------------------------------------------|-------|
|                     | Алель<br>«нейтральний»<br>гомозиготний<br>варіант |       | Алель «ризик»<br>гетерозиготний<br>варіант |       | Алель «ризик»<br>гомозиготний<br>варіант |       |
|                     | п                                                 | %     | п                                          | %     | п                                        | %     |
| MTR: A2756G         | 141                                               | 73,06 | 79                                         | 71,17 | 13                                       | 72,22 |
| MTHFR: A1298C       | 112                                               | 73,68 | 100                                        | 75,19 | 21                                       | 56,76 |
| MTHFR: C677T        | 104                                               | 67,53 | 107                                        | 75,89 | 22                                       | 81,48 |
| MTRR: A66G          | 34                                                | 58,62 | 117                                        | 74,52 | 82                                       | 76,63 |

Примітка. п — число випадків; % — питома вага випадків.

Таблиця 6

**Питома вага випадків гіпергомоцистемії  
у підгрупах дівчаток із генетичними поліморфізмами ФЦ**

| Ген,<br>поліморфізм | Гіпергомоцистемія                                 |       |                                            |       |                                          |       |
|---------------------|---------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------|-------|------------------------------------------|-------|
|                     | Алель<br>«нейтральний»<br>гомозиготний<br>варіант |       | Алель «ризик»<br>гетерозиготний<br>варіант |       | Алель «ризик»<br>гомозиготний<br>варіант |       |
|                     | п                                                 | %     | п                                          | %     | п                                        | %     |
| MTR: A2756G         | 130                                               | 55,55 | 58                                         | 50,43 | 10                                       | 52,63 |
| MTHFR: A1298C       | 97                                                | 55,11 | 91                                         | 55,49 | 10                                       | 35,71 |
| MTHFR: C677T        | 83                                                | 50,00 | 92                                         | 54,12 | 23                                       | 71,87 |
| MTRR: A66G          | 41                                                | 55,40 | 92                                         | 53,80 | 65                                       | 52,84 |

Примітка. п — число випадків; % — питома вага випадків.

Виняток склали підгрупи G/GMTR:2756, C/CMTHFR:1298, T/TMTHFR:677 та A/AMTRR:66 [45].

Діапазон значень  $H_{cy}$  у загальній групі дітей становив 5,05-77,21 мкмоль/л, при цьому найбільша кількість випадків була пов'язана з рівнем  $H_{cy} > 10,0$  мкмоль/л. Значно менше дітей мали рівень  $H_{cy}$  в крові більше 20,0 мкмоль/л.

Найбільша кількість випадків з рівнем  $H_{cy}$  більше 10,0 і 20,0 мкмоль/л було виявлено у групі дітей з генотипом T/T MTHFR:677 (табл. 7).

Таблиця 7

**Діапазон значень  $H_{cy}$  та розподіл випадків гіпергомоцистемії в аналізованих групах дітей**

| Аналізована група | $N_1$ | $N_2$      | $H_{cy} > 10,0$<br>мкмоль/л |       | $H_{cy} > 20,0$<br>мкмоль/л |       |
|-------------------|-------|------------|-----------------------------|-------|-----------------------------|-------|
|                   |       |            | n                           | %     | n                           | %     |
| Загальна          | 690   | 5,05-77,21 | 431                         | 62,46 | 20                          | 4,49  |
| C/C MTHFR:677     | 320   | 5,05-43,03 | 167                         | 52,19 | 8                           | 2,50  |
| C/T MTHFR:677     | 311   | 5,81-71,27 | 199                         | 63,99 | 8                           | 2,57  |
| T/T MTHFR:677     | 59    | 7,10-77,21 | 45                          | 76,27 | 15                          | 25,42 |

Примітка.  $N_1$  — кількість випадків в групі;  $N_2$  — діапазон значень  $H_{cy}$  в аналізованій групі (мкмоль/л); n — кількість випадків; % — питома вага випадків.

Першорядну роль генетичного поліморфізму MTHFR: C677T в контролі за рівнем  $H_{cy}$  у крові підтверджує прямий кореляційний зв'язок між значеннями  $H_{cy}$  у крові та індексом генетичного ризику у дітей із сільських населених пунктів Поліського та Іванківського районів (табл. 8, 9) [48], а також із населеного пункту Іванків (табл. 10, 11) [43].

У зв'язку з цим логічним є зворотний кореляційний зв'язок між показниками, що відображають вміст вітаміну  $B_9$  у сироватці крові та показниками генетичного ризику (Ризик), пов'язаного з поліморфізмом MTHFR: C677T (табл. 12) [49]. Він свідчить про участь MTHFR в утворенні активної форми  $B_9$ .

Таблиця 8

**Кореляції між  $H_{cy}$  та індексом генетичного ризику (Ризик) аналізованих поліморфізмів у групі дітей Поліського району (квітень 2015 р.) [48].**

| Параметр | Коефіцієнт кореляції       | Параметри                             |                                        |                                      |                                     |
|----------|----------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
|          |                            | <sup>1</sup> Ризик<br>MTHFR:<br>C677T | <sup>2</sup> Ризик<br>MTHFR:<br>A1298C | <sup>3</sup> Ризик<br>MTR:<br>A2756G | <sup>4</sup> Ризик<br>MTRR:<br>A66G |
| $H_{cy}$ | Спірмена                   | 0,283**                               | 0,040                                  | - 0,109                              | 0,170*                              |
|          | Значення р<br>(2-стороннє) | 0,0001                                | 0,615                                  | 0,174                                | 0,033                               |
|          | N                          | 158                                   | 158                                    | 158                                  | 158                                 |

Примітка. \* — кореляція значуща лише на рівні 0,05 (двостороння).

\*\* — кореляція значуща лише на рівні 0,01 (двостороння). <sup>1</sup>Ризик MTHFR:677 — CC, CT, TT; <sup>2</sup>Ризик MTHFR:1298 — AA, AC, CC; <sup>3</sup>Ризик MTR:2756 — AA, AG, GG; <sup>4</sup>Ризик MTRR:66 — AA, AG, GG.

Таблиця 9

**Кореляції між  $H_{cy}$  та індексом генетичного ризику (Ризик) аналізованих поліморфізмів у групі дітей Іванківського району (грудень 2015 р.) [48].**

| Параметр | Коефіцієнт кореляції       | Параметри                             |                                        |                                      |                                     |
|----------|----------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
|          |                            | <sup>1</sup> Ризик<br>MTHFR:<br>C677T | <sup>2</sup> Ризик<br>MTHFR:<br>A1298C | <sup>3</sup> Ризик<br>MTR:<br>A2756G | <sup>4</sup> Ризик<br>MTRR:<br>A66G |
| $H_{cy}$ | Спірмена                   | 0,201**                               | - 0,026                                | - 0,108                              | 0,177*                              |
|          | Значення р<br>(2-стороннє) | 0,007                                 | 0,728                                  | 0,151                                | 0,018                               |
|          | N                          | 178                                   | 178                                    | 178                                  | 178                                 |

Примітка. \* — кореляція значуща лише на рівні 0,05 (двостороння).

\*\* — кореляція значуща лише на рівні 0,01 (двостороння). <sup>1</sup>Ризик MTHFR:677 — CC, CT, TT; <sup>2</sup>Ризик MTHFR:1298 — AA, AC, CC; <sup>3</sup>Ризик MTR:2756 — AA, AG, GG; <sup>4</sup>Ризик MTRR:66 — AA, AG, GG.



Таблиця 10

**Кореляції між  $H_{cy}$  та індексом генетичного ризику (Ризик) аналізованих поліморфізмів у групі дітей з Іванкова (січень 2022 р.) [43].**

| Параметр | Коефіцієнт кореляції       | Параметри                             |                                        |                                      |                                     |
|----------|----------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
|          |                            | <sup>1</sup> Ризик<br>MTHFR:<br>C677T | <sup>2</sup> Ризик<br>MTHFR:<br>A1298C | <sup>3</sup> Ризик<br>MTR:<br>A2756G | <sup>4</sup> Ризик<br>MTRR:<br>A66G |
| $H_{cy}$ | Спірмена                   | 0,206**                               | - 0,165*                               | - 0,034                              | 0,093                               |
|          | Значення р<br>(2-стороннє) | 0,002                                 | 0,015                                  | 0,618                                | 0,172                               |
|          | N                          | 217                                   | 217                                    | 217                                  | 217                                 |

Примітка. \* — кореляція значуща лише на рівні 0,05 (двостороння).

\*\* — кореляція значуща лише на рівні 0,01 (двостороння). <sup>1</sup>Ризик MTHFR:677 — CC, CT, TT; <sup>2</sup>Ризик MTHFR:1298 — AA, AC, CC; <sup>3</sup>Ризик MTR:2756 — AA, AG, GG; <sup>4</sup>Ризик MTRR:66 — AA, AG, GG.

Таблиця 11

**Кореляції між  $H_{cy}$  та індексом генетичного ризику (Ризик) аналізованих поліморфізмів у групі дітей із гіпергомоцистеїнемією з Іванкова (січень 2022 р.) [43].**

| Параметр | Коефіцієнт кореляції       | Параметри                             |                                        |                                      |                                     |
|----------|----------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
|          |                            | <sup>1</sup> Ризик<br>MTHFR:<br>C677T | <sup>2</sup> Ризик<br>MTHFR:<br>A1298C | <sup>3</sup> Ризик<br>MTR:<br>A2756G | <sup>4</sup> Ризик<br>MTRR:<br>A66G |
| $H_{cy}$ | Спірмена                   | 0,308**                               | - 0,161                                | 0,098                                | 0,146                               |
|          | Значення р<br>(2-стороннє) | 0,000                                 | 0,056                                  | 0,244                                | 0,083                               |
|          | N                          | 142                                   | 142                                    | 142                                  | 142                                 |

Примітка. \*\* — кореляція значуща лише на рівні 0,01 (двостороння).

<sup>1</sup>Ризик MTHFR:677 — CC, CT, TT; <sup>2</sup>Ризик MTHFR:1298 — AA, AC, CC; <sup>3</sup>Ризик MTR:2756 — AA, AG, GG; <sup>4</sup>Ризик MTRR:66 — AA, AG, GG.

Таблиця 12

**Кореляційні зв'язки  $H_{cy}$ ,  $B_6$ ,  $B_9$  та  $B_{12}$  та показника генетичного ризику (Ризик) поліморфізму MTHFR: C677T у загальній групі дітей [49].**

| Параметр           | Коефіцієнт кореляції      | Параметри |       |           |          |
|--------------------|---------------------------|-----------|-------|-----------|----------|
|                    |                           | $H_{cy}$  | $B_6$ | $B_9$     | $B_{12}$ |
| Ризик MTHFR: C677T | Спірмена                  | 0,201**   | 0,060 | - 0,218** | - 0,005  |
|                    | Значення (2-сторон.)<br>p | 0,007     | 0,428 | 0,004     | 0,952    |
|                    | N                         | 178       | 178   | 178       | 178      |

Примітка. \*\* — кореляція значуща лише на рівні 0,01 (двостороння); ризик MTHFR: C677T: CC, CT, TT.

При дослідженні причин гіпергомоцистемії проводилася оцінка зв'язку між числом поліморфізмів з алелями ризику та питоною вагою випадків гіпергомоцистемії.

Популяція дітей, яка мешкає поблизу ЧЗВ, характеризується великою кількістю випадків з алелями ризику поліморфізмів ФЦ.

Тільки 2,2% дітей не були носіями алелей ризику досліджуваних поліморфізмів.

Найбільша кількість дітей містила у своєму геномі алелі ризику двох і трьох поліморфізмів ФЦ (табл. 13, 14) [50].

При цьому у групі хлопчиків питома вага випадків з алелями ризику 3-х поліморфізмів була достовірно більшою, ніж у групі дівчаток (табл. 14).

Питома вага випадків гіпергомоцистемії мала найменші значення у підгрупі з відсутністю алелей ризику всіх 4-х поліморфізмів ФЦ (табл. 13).

При цьому у групі хлопчиків випадки підвищення рівня  $H_{cy}$  понад фізіологічний рівень були відсутні, тоді як у групі дівчаток вони зустрічалися у 6 випадках (табл. 14).

Питома вага випадків гіпергомоцистемії в інших підгрупах не була пов'язана з кількістю поліморфізмів ФЦ, що містять алелі ризику.

У загальній групі цей показник перевищував 60%, у групі хлопчиків — 70%, у групі дівчаток — 50%.

Таблиця 13

**Питома вага випадків з алелями ризику генетичних поліморфізмів ФЦ та гіпергомоцистемії у загальній групі дітей, що обстежуються [50].**

| № підгрупи  | N | Алель ризику |      | Гіпергомоцистемія |      |
|-------------|---|--------------|------|-------------------|------|
|             |   | n            | %    | n                 | %    |
| 1           | 0 | 15           | 2,2  | 6                 | 40,0 |
| 2           | 1 | 103          | 14,9 | 66                | 64,1 |
| 3           | 2 | 313          | 45,4 | 193               | 61,7 |
| 4           | 3 | 209          | 30,3 | 132               | 63,2 |
| 5           | 4 | 50           | 7,2  | 34                | 70,8 |
| Усі випадки |   | 690          | 100  | 431               | 62,5 |

Примітка. N — кількість поліморфізмів; n — кількість випадків. % — питома вага випадків.

Таблиця 14

**Питома вага випадків з алелями ризику генетичних поліморфізмів ФЦ та гіпергомоцистемії у групах хлопчиків та дівчаток [50].**

| № підгрупи  | N | Алель ризику |      |         |       | Гіпергомоцистемія |      |         |      |
|-------------|---|--------------|------|---------|-------|-------------------|------|---------|------|
|             |   | Хлопчики     |      | Дівчата |       | Хлопчики          |      | Дівчата |      |
|             |   | n            | %    | n       | %     | n                 | %    | n       | %    |
| 1           | 0 | 5            | 1,5  | 10      | 2,7   | 0                 | 0    | 6       | 60,0 |
| 2           | 1 | 50           | 15,5 | 53      | 14,4  | 38                | 76,0 | 28      | 52,8 |
| 3           | 2 | 138          | 42,9 | 175     | 47,6  | 98                | 71,0 | 95      | 54,3 |
| 4           | 3 | 111          | 34,5 | 98      | 26,6* | 81                | 73,0 | 51      | 52,0 |
| 5           | 4 | 18           | 5,6  | 32      | 8,7   | 16                | 88,9 | 18      | 56,3 |
| Усі випадки |   | 322          | 100  | 368     | 100   | 233               | 72,4 | 198     | 53,8 |

Примітка. N — кількість поліморфізмів. n — кількість випадків. % — питома вага випадків. \*Статистичні відмінності між хлопчиками і дівчатками у підгрупі № 4 ( $t = 2,25$ ;  $p = 0,025415$ ).

Генотипи з алеллю ризику одного поліморфізму реєструвалися в 15% випадків.

Вони представляють науковий та практичний інтерес в плані оцінки ролі одного конкретного елементу ферментної системи ФЦ в етіопатогенезі гіпергомоцистемії.

У підгрупі хлопчиків з генотипом T/TMTNFR:677 питома вага випадків гіпергомоцистемії склала 100%, у підгрупі дівчаток з аналогічним генотипом — 80%.

Однак навіть з відсутністю алелі ризику генетичного поліморфізму MTHFR: C677T (генотип C/CMTHFR: 677) питома вага випадків гіпергомоцистемії в підгрупі хлопчиків склала 67,53%, у підгрупі дівчаток — 50,0% [45].

Найбільша питома вага випадків гіпергомоцистемії реєструвалася серед усіх дітей та хлопчиків у підгрупі з алелями ризику всіх чотирьох поліморфізмів ФЦ [50].

Цьому сприяла компаунд гетерозиготність A/CMTHFR:1298 та C/TMTNFR:677 у поєднанні з генотипами A/G MTR: A2756G та G/G A66G.

Присутність у геномі у дітей алелей ризику поліморфізмів ФЦ не завжди була пов'язана з підвищенням рівня  $H_{cy}$  у крові.

У 37% випадків з алелями ризику поліморфізмів ФЦ в геномі рівень  $H_{cy}$  в крові не виходив за межі фізіологічних параметрів [50].

Цей факт, а також відсутність достовірних статистичних відмінностей питокої ваги випадків гіпергомоцистемії в більшості генетичних підгруп хлопчиків і дівчаток, з різним числом поліморфізмів ФЦ, і виникнення гіпергомоцистемії у дітей, геном яких не містив алелі ризику цих поліморфізмів, вказує на значну роль зовнішньосередовищного фактора в контролі за функціонуванням ФЦ.

Вплив зовнішньосередовищного радіаційного чинника на організм дітей підтверджують результати дослідження стану серцево-судинної системи.

Питома активність радіонуклідів  $^{137}\text{Cs}$  в організмі дітей віком 6,0-18,0 років, які мешкали у 2014-2016 роках поблизу ЧЗВ, визначалася в діапазоні 1,1-199,0 Бк/кг.

При цьому реєструвалася обернено пропорційна залежність між значеннями питокої активності  $^{137}\text{Cs}$ , систолічного, діастолічного та пульсового артеріального тиску (табл. 15) [11].

Таблиця 15

**Кореляційні зв'язки між показниками питомої активності  $^{137}\text{Cs}$  (Бк/кг), артеріального тиску групи обстежуваних дітей віком 12,0-18,0 років [11].**

| Параметр                                    | Коефіцієнт кореляції, $r_{xy}$ | Параметри           |                     |                     |
|---------------------------------------------|--------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                                             |                                | САТ,<br>мм. рт. ст. | ДАТ,<br>мм. рт. ст. | ПАТ,<br>мм. рт. ст. |
| Питома активність $^{137}\text{Cs}$ , Бк/кг | Спірмена                       | - 0,318**           | - 0,098**           | - 0,228**           |
|                                             | Знач. (2-х стороння), p        | 0,0001              | 0,008               | 0,0001              |
|                                             | N                              | 719                 | 719                 | 719                 |

Примітка. n — число випадків; \*\* — кореляція значуща лише на рівні 0,01 (двостороння); САТ — систолічний артеріальний тиск; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск; ПАТ — пульсовий артеріальний тиск.

Про пошкодження мітохондрій клітин серця та порушення енергетичного потенціалу у обстежених дітей свідчив прямий кореляційний зв'язок між значеннями питомої активності  $^{137}\text{Cs}$  та активності сироваткової аспартатамінотрансферази (АСТ), питомої активності  $^{137}\text{Cs}$  та коефіцієнту де Рітиса.

У той же час цей зв'язок був відсутній між значеннями питомої активності  $^{137}\text{Cs}$  та активності сироваткової аланінамінотрансферази (АЛТ) (табл. 16) [11].

Перевищення значень сироваткової АСТ референтних значень реєструвалося в 37,5% випадків, тоді як сироваткової АЛТ — 1,2% випадків.

Перевищення значень коефіцієнта де Рітиса значень 2,0 (верхня фізіологічна межа) реєструвалося у 26,29% випадків [11].

Підвищення рівня  $\text{H}_{cy}$  у крові відбулося у більшості дітей із села Радинка Поліського району після лісових пожеж у ЧЗВ навесні та влітку 2015 року [10].

При цьому був відсутній кореляційний зв'язок між концентрацією  $\text{H}_{cy}$  в крові та числом поліморфізмів з алелями ризику (рис. 2а) [11].

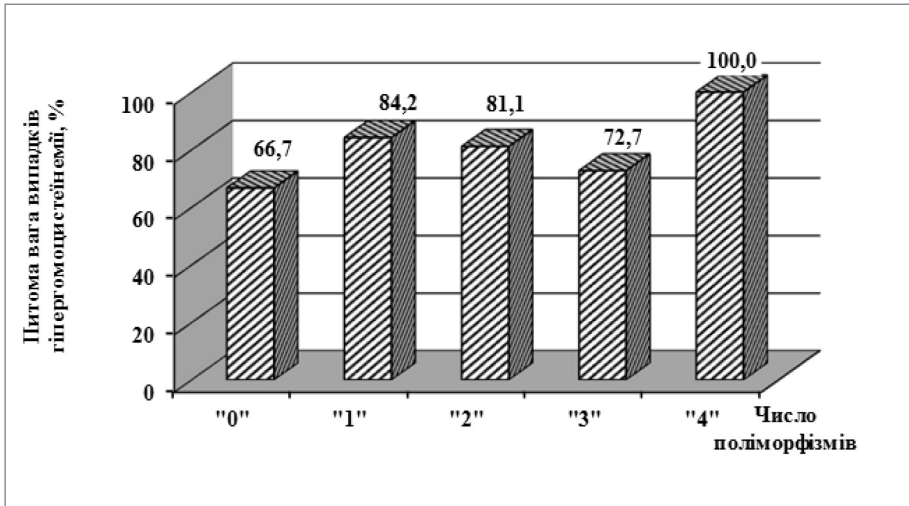
У той же час у матерів цих дітей реєструвався прямий зв'язок між числом генетичних поліморфізмів ФЦ з алелями ризику та показниками, що відображають вміст  $\text{H}_{cy}$  в крові ( $r = 0,336^*$ ,  $p = 0,006$ ,  $n = 66$ ), а також питомою вагою випадків гіпергомоцистемії (рис. 2б) [11].

Таблиця 16

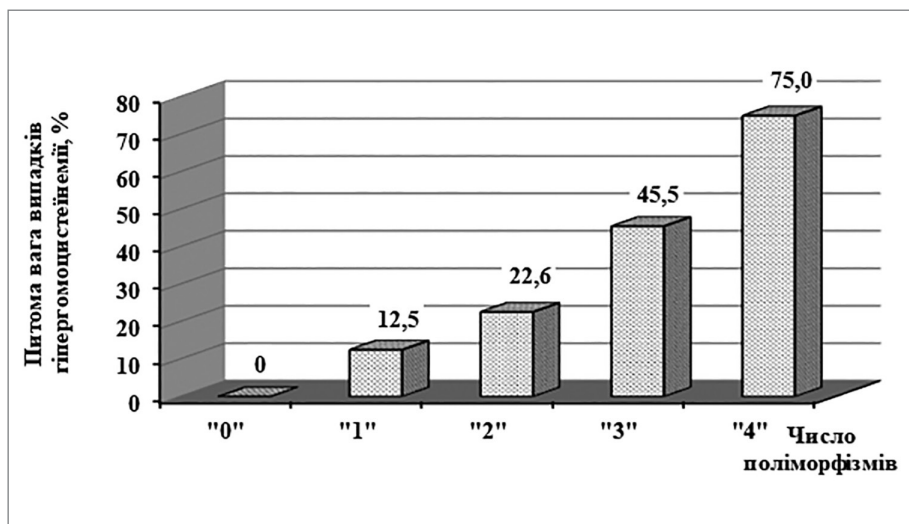
**Кореляційні зв'язки між значеннями питомої активності  $^{137}\text{Cs}$  (Бк/кг) та активності трансаміназ сироватки крові дітей, що обстежуються [11].**

| Параметр                                    | Коефіцієнт кореляції, $r_{xy}$ | Параметри |         |         |
|---------------------------------------------|--------------------------------|-----------|---------|---------|
|                                             |                                | АСТ       | АЛТ     | АСТ/АЛТ |
| Питома активність $^{137}\text{Cs}$ , Бк/кг | Спірмена                       | 0,295**   | - 0,027 | 0,285** |
|                                             | Знач. (2-х стороння), p        | 0,0001    | 0,328   | 0,0001  |
|                                             | N                              | 1320      | 1320    | 1320    |

Примечание. N — число випадків; \*\* — кореляція значуща лише на рівні 0,01 (двостороння); АСТ — аспартатамінотрансфераза; АЛТ — аланінамінотрансфераза; АСТ/АЛТ — коефіцієнт де Рітиса.



**Рис. 2а.** Питома вага випадків гіпергомоцистемії залежно від кількості генетичних поліморфізмів з алелями ризику у підгрупах дітей із Поліського району [11].



**Рис. 26.** Питома вага випадків гіпергомоцистеїнемії у підгрупах з алелями ризику генетичних поліморфізмів в групі матерів обстежених дітей із Поліського району [11].

Можна обґрунтовано стверджувати про те, що у дітей другого чорнобильського покоління, які постійно проживають на території, що постраждала від аварії на ЧАЕС, підвищення рівня  $H_{cy}$  в крові пов'язане з порушенням реалізації генів ФЦ в умовах постійного зовнішнього радіаційного впливу.

## Розділ IV.

### Регуляторні зв'язки між гомоцистеїном, вітамінами групи В і гормонами гіпофізарно- тиреоїдної осі у дітей в умовах радіаційного впливу

Для з'ясування причинно-наслідкових зв'язків між ФЦ,  $H_{cy}$  та гіпофізарно-тиреоїдною віссю в умовах радіаційного впливу були проведені статистичні дослідження в генетичних підгрупах дітей, які проживають у районах, розташованих поблизу ЧАЕС.

Важливим елементом цих досліджень став аналіз кореляційних зв'язків між  $H_{cy}$  та метаболічними показниками, що відображають функціонування ФЦ, АГ, циклу реакцій транссульфурації, процесу дейодинації  $T_4$  з утворенням  $T_3$ .

При цьому враховувався зовнішньосередовищний радіаційний вплив, викликаний пожежами лісу в ЧЗВ.

Варіанти кореляцій метаболічних показників у генетичних підгрупах дітей Іванківського району представлені у таблиці 17.

Таблиця 17

#### Варіанти кореляцій метаболічних показників у генетичних підгрупах дітей Іванківського району

| Генотип<br>основний | Кореляції                                  |                                      |
|---------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------|
|                     | а                                          | б                                    |
| A/AMTR:2756         | $-B_{12}-H_{cy}, -B_9-H_{cy}, +B_9-B_{12}$ | $+B_9-T_4, +B_{12}-T_4$              |
| A/GMTR:2756         | $-B_{12}-H_{cy}, -B_9-H_{cy}, -B_{12}-B_6$ | $+T_3-B_9, +B_{12}-T_4, -B_{12}-TTT$ |
| G/GMTR:2756         | $-B_{12}-H_{cy}, +H_{cy}-B_6$              | -                                    |
| A/AMTHFR:1298       | $-B_{12}-H_{cy}, -B_9-H_{cy}, +B_9-B_{12}$ | $+B_{12}-T_4$                        |
| A/C MTHFR:1298      | $-B_{12}-H_{cy}, -B_9-H_{cy}, -B_{12}-B_6$ | $+T_3-B_9, +B_9-T_4$                 |



Закінчення табл 17

| Генотип<br>основний | Кореляції                                                                                               |                                                                                                                                 |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     | а                                                                                                       | б                                                                                                                               |
| C/C MTHFR:1298      | -                                                                                                       | +B <sub>12</sub> -T <sub>4</sub>                                                                                                |
| C/C MTHFR:677       | -B <sub>12</sub> -H <sub>cy</sub> , -B <sub>9</sub> -H <sub>cy</sub>                                    | -                                                                                                                               |
| C/T MTHFR:677       | -B <sub>12</sub> -H <sub>cy</sub> , -B <sub>9</sub> -H <sub>cy</sub> , +B <sub>9</sub> -B <sub>12</sub> | +T <sub>3</sub> -B <sub>9</sub> , +B <sub>9</sub> -T <sub>4</sub> , +B <sub>12</sub> -T <sub>4</sub> ,<br>-B <sub>12</sub> -TTG |
| T/T MTHFR:677       | -B <sub>9</sub> -H <sub>cy</sub>                                                                        | +B <sub>6</sub> -T <sub>4</sub>                                                                                                 |
| A/AMTRR:66          | -B <sub>12</sub> -H <sub>cy</sub>                                                                       | -                                                                                                                               |
| A/G MTRR:66         | -B <sub>12</sub> -H <sub>cy</sub> , -B <sub>9</sub> -H <sub>cy</sub> , +B <sub>9</sub> -B <sub>12</sub> | +B <sub>9</sub> -T <sub>4</sub> , +B <sub>12</sub> -T <sub>4</sub>                                                              |
| G/G MTRR:66         | -B <sub>12</sub> -H <sub>cy</sub> , -B <sub>9</sub> -H <sub>cy</sub>                                    | -                                                                                                                               |
| Загальна група      | -B <sub>12</sub> -H <sub>cy</sub> , -B <sub>9</sub> -H <sub>cy</sub> , +B <sub>9</sub> -B <sub>12</sub> | +T <sub>3</sub> -B <sub>9</sub> , +B <sub>9</sub> -T <sub>4</sub> , +B <sub>12</sub> -T <sub>4</sub>                            |

Примітка. «+» — прямий кореляційний зв'язок; «-» — зворотний кореляційний зв'язок; «а» — гомоцистеїн та вітаміни групи В; «б» — гормони гіпофізарно-тиреоїдної осі та вітаміни групи В.

Таблиця 18

**Питома вага випадків з алеллю TMTNFR:677  
та алеллю GMTR:2756 у генетичних підгрупах дітей  
Іванківського району**

| Генотип<br>основний | N <sub>1</sub> | Алель ризику<br>TMTNFR:677 |      | Алель ризику<br>GMTR:2756 |      |
|---------------------|----------------|----------------------------|------|---------------------------|------|
|                     |                | N <sub>2</sub>             | %    | N <sub>2</sub>            | %    |
| A/A MTR:2756        | 106            | 61                         | 57,6 | 0                         | 0    |
| A/G MTR:2756        | 61             | 32                         | 52,5 | 61                        | 100  |
| G/G MTR:2756        | 11             | 5                          | 45,5 | 11                        | 100  |
| A/AMTHFR:1298       | 89             | 60                         | 67,4 | 33                        | 37,1 |
| A/CMTHFR:1298       | 80             | 38                         | 47,5 | 35                        | 43,8 |
| C/C MTHFR:1298      | 9              | 0                          | 0    | 4                         | 44,4 |
| C/C MTHFR:677       | 80             | 0                          | 0    | 35                        | 43,8 |
| C/T MTHFR:677       | 83             | 83                         | 100  | 32                        | 38,6 |
| T/T MTHFR:677       | 15             | 15                         | 100  | 5                         | 33,3 |

Закінчення табл 18

| Генотип<br>основний | N <sub>1</sub> | Алель ризику<br>TMTHFR:677 |      | Алель ризику<br>GMTR:2756 |      |
|---------------------|----------------|----------------------------|------|---------------------------|------|
|                     |                | N <sub>2</sub>             | %    | N <sub>2</sub>            | %    |
| A/A MTRR:66         | 27             | 14                         | 51,9 | 14                        | 51,9 |
| A/G MTRR:66         | 93             | 53                         | 57,0 | 39                        | 41,9 |
| G/G MTRR:66         | 58             | 31                         | 53,5 | 19                        | 32,8 |
| Загальна група      | 178            | 98                         | 55,1 | 72                        | 40,5 |
| Група хлопчиків     | 86             | 42                         | 48,8 | 35                        | 40,7 |
| Група дівчаток      | 92             | 56                         | 60,9 | 37                        | 40,2 |

Примітка. N<sub>1</sub> — кількість дітей у підгрупі чи групі; N<sub>2</sub> — кількість випадків з алеллю ризику.

#### а). Гомоцистеїн та вітаміни групи В.

Кореляційні зв'язки між H<sub>cy</sub>, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub> досліджувалися з урахуванням генетичних поліморфізмів ФЦ.

У зв'язку з цим були виділені підгрупи дітей, у яких один з алельних варіантів генетичних поліморфізмів ФЦ був представлений у 100% випадків.

Характер розподілу кореляцій у генетичних підгрупах не дозволяє зробити висновок про переважний вплив певних генетичних поліморфізмів ФЦ на процес метилювання H<sub>cy</sub>.

У більшості аналізованих підгруп зустрічалися поєднання зворотних кореляцій B<sub>9</sub>-H<sub>cy</sub> та B<sub>12</sub>-H<sub>cy</sub> (табл. 17), що свідчить про недостатню продукцію активних форм B<sub>9</sub> та B<sub>12</sub> — основних учасників процесу метилювання H<sub>cy</sub> та утворення внутрішнього Met.

Причиною цього є зниження функціонування MTHFR — творця активної форми B<sub>9</sub>, а також MS, що забезпечує утворення активної форми B<sub>12</sub> та передачу метильної групи на H<sub>cy</sub>.

Найбільш виражене зниження активності MTHFR (близько 80%) відбувається при гомозиготному варіанті алелі TMTHFR:677.

У підгрупі з основним генотипом T/TMTHFR:677 рееструвався єдиний зворотний зв'язок B<sub>9</sub>-H<sub>cy</sub> (r<sub>xy</sub> = -0,674\*\*, p = 0,006, n = 15), що

відображає першорядну значимість MTHFR для процесу метилювання  $H_{cy}$ .

Пряма кореляція  $B_9$ - $B_{12}$ , що реєструється в загальній групі та низці генетичних підгруп, відображає залежність утворення активної форми  $B_{12}$  від активної форми  $B_9$ , і, в цілому, від функціонування MTHFR.

Вплив MTHFR на процес метилювання  $H_{cy}$  простежується у більшості генетичних груп, враховуючи питому вагу представництва у них алелі TMTHFR:677 (табл. 18).

Часткове порушення функції MS при генотипі A/GMTR:2756 призводить до зменшення утворення активної форми  $B_{12}$ , внаслідок чого прямий зв'язок  $B_9$ - $B_{12}$  зникає.

У той же час з'являється зворотний зв'язок  $B_{12}$ - $B_6$ , що свідчить про збільшення активності ферменту CBS, коферментом якого є  $B_6$ .

Ситуація ускладнюється при генотипі G/GMTR:2756, коли блокується близько 80% активності MS.

При цьому  $H_{cy}$  майже не піддається метилюванню, тому що відсутня достатня кількість  $B_{12}$ , про що свідчить зворотний зв'язок  $B_{12}$ - $H_{cy}$  ( $r_{xy} = -0,918^{**}$ ,  $p = 0,0001$ ;  $n = 11$ ).

Утилізація  $H_{cy}$  у цьому випадку здійснюється у циклі реакцій транссульфурації з утворенням  $Cys$  та глутатіону.

Це наочно ілюструє прямий зв'язок  $H_{cy}$ - $B_6$ .

Зникнення зворотного зв'язку  $B_9$ - $H_{cy}$  — свідчить про втрату впливу MTHFR на процес метилювання  $H_{cy}$ .

У підгрупі з комбінацією гомозиготних варіантів нейтральних алелів AMTR:2756-CMTHFR:677, поєднання прямої  $B_9$ - $B_{12}$  ( $r_{xy} = 0,328^*$ ,  $p = 0,028$ ,  $n = 45$ ) та зворотної  $B_{12}$ - $H_{cy}$  ( $r_{xy} = -0,536^{**}$ ,  $p = 0,0001$ ,  $n = 45$ ) кореляцій відображає участь  $B_9$  та  $B_{12}$  у процесі метилювання  $H_{cy}$ .

Отримані результати свідчать, що формування кореляційних зв'язків між  $H_{cy}$ ,  $B_9$ ,  $B_{12}$ ,  $B_6$  відбувається під впливом генів ФЦ і зовнішнього впливу, що включає радіаційний фактор.

Як приклад представлена підгрупа хлопчиків з комбінацією генотипів, що включають тільки нейтральні алелі — A/AMTR:2756-C/CMTHFR:677-A/AMTRR:66, в якій реєструвався зворотний кореляційний зв'язок між  $B_{12}$  і  $H_{cy}$  ( $r_{xy} = -0,857^*$ ,  $p = 0,014$ ,  $n = 7$ ) [51].

Висока питома вага випадків гіпергомоцистемії в загальній групі та окремих генетичних підгрупах дозволяє обґрунтовано

стверджувати про функціональну недостатність ферментів ФЦ, пов'язану із зовнішнім радіаційним впливом.

При цьому генетичний чинник не має першорядного значення.

#### б). Гормони гіпофізарно-тиреоїдної осі та вітаміни групи В.

У досліджуваній групі дітей були зареєстровані прямі зв'язки між вітамінами та гормонами  $B_9$ - $T_4$ ,  $B_{12}$ - $T_4$ ,  $T_3$ - $B_9$ ,  $B_6$ - $T_4$ , зворотний зв'язок  $B_{12}$ -ТТГ.

У підгрупах з основними генотипами G/GMTR:2756, C/CMTHFR:677, T/TMTHFR:677, G/GMTRR:66 зазначені кореляційні зв'язки були відсутні (табл. 17).

У загальній групі та більшості аналізованих підгруп були присутні прямі кореляційні зв'язки  $B_9$ - $T_4$  та  $B_{12}$ - $T_4$ .

Зворотний зв'язок  $B_{12}$ -ТТГ у підгрупах з основними генотипами A/GMTR:2756 та C/TMTHFR:677 (табл. 17) свідчить про те, що метилювання кобаламіну сприяє зменшенню утворення ТТГ.

Відповідно не відбувається стимуляції дейодинації  $T_4$  та утворення  $T_3$ .

Крім цього,  $B_9$  і  $B_{12}$ , посилюючи метилювання  $H_{cy}$ , зменшують його утилізацію в циклі реакцій транссульфурації, що також сприяє зниженню дейодування  $T_4$  з утворенням  $T_3$ .

Слід звернути увагу на пряму кореляцію  $T_3$ - $B_9$  у загальній групі та підгрупах з гетерозиготними варіантами алелей ризику GMTR:2756, CMTHFR:1298, TMTHFR:677 (табл. 17) [52].

При поєднанні генотипів, що включають алелі ризику поліморфізмів ФЦ, також реєструвалася пряма кореляція  $T_3$ - $B_9$ .

У той же час, ця кореляція була відсутня в підгрупах з поєднанням генотипів, що включають гомозиготні варіанти нейтральних алелей зазначених поліморфізмів (табл. 19).

Кореляція  $T_3$ - $B_9$  у всіх випадках, незалежно від генотипів ФЦ, була пряма (табл. 17, 19), що свідчить про вплив  $T_3$  на продукцію активної форми  $B_9$ .

Чим більше у процесі дейодинації  $T_4$  утворюється  $T_3$ , тим більше синтезується 5-MTHF — активної форми  $B_9$ .

Таблиця 19

**Кореляційний зв'язок  $T_3$ - $B_9$  у підгрупах дітей Іванківського району із поєднанням генотипів ФЦ [52].**

| N | Комбінації генотипів                                            | Коефіцієнт кореляції      | $T_3$ - $B_9$ |
|---|-----------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------|
| 1 | A/CMTHFR:1298- C/TMTHFR:677                                     | Спірмена                  | 0,429**       |
|   |                                                                 | Значення р (2-х стороннє) | 0,007         |
|   |                                                                 | n                         | 38            |
| 2 | A/AMTHFR:1298- C/CMTHFR:677                                     | Спірмена                  | 0,186         |
|   |                                                                 | Значення р (2-х стороннє) | 0,335         |
|   |                                                                 | n                         | 29            |
| 3 | A/G, G/GMTR:2756- A/G, G/G MTRR:66                              | Спірмена                  | 0,343**       |
|   |                                                                 | Значення р (2-х стороннє) | 0,008         |
|   |                                                                 | n                         | 58            |
| 4 | A/AMTR:2756- A/A MTRR:66                                        | Спірмена                  | 0,398         |
|   |                                                                 | Значення р (2-х стороннє) | 0,178         |
|   |                                                                 | n                         | 13            |
| 5 | A/G, G/GMTR:2756- A/CMTHFR:1298- C/TMTHFR:677- A/G, G/G MTRR:66 | Спірмена                  | 0,649**       |
|   |                                                                 | Значення р (2-х стороннє) | 0,009         |
|   |                                                                 | n                         | 15            |
| 6 | A/GMTR:2756- A/CMTHFR:1298- C/TMTHFR:677- A/G, G/G MTRR:66      | Спірмена                  | 0,594*        |
|   |                                                                 | Значення р (2-х стороннє) | 0,032         |
|   |                                                                 | n                         | 13            |

Примітка. n — номер генетичної підгрупи; \* — кореляція значуща лише на рівні 0,05 (двостороння); \*\* — кореляція значуща лише на рівні 0,01 (двостороння).

Інакше цей зв'язок не можна трактувати, оскільки  $B_9$  перебуває у прямому зв'язку з  $T_4$  і може стимулювати  $T_3$ .

У той же час  $T_4$  має зворотний зв'язок із  $T_3$ .

Враховуючи те, що активна форма  $B_9$  є продуктом реакції, що здійснюється за участю MTHFR, можна обґрунтовано стверджувати про те, що  $T_3$  стимулює вплив на цей фермент.

Це призводить до посилення метилювання  $H_{cy}$  та збільшення утворення внутрішнього Met.

Таким чином,  $T_3$  можна розглядати як елемент компенсаторно-приспосувального процесу в умовах гіпергомоцистемії, обумовленої генетичними порушеннями ФЦ та лісовими пожежами у ЧЗВ.

#### в). Гомоцистеїн та гормони гіпофізарно-тиреоїдної осі.

Кореляційні зв'язки  $H_{cy}$  та гормонів гіпофізарно-тиреоїдної осі у підгрупах з різним числом генетичних поліморфізмів ФЦ ілюструють процес взаємовідносин ФЦ та ендокринної системи (табл. 20).

Зокрема, за відсутності в геномі алелей ризику поліморфізмів ФЦ реєструвався зворотний кореляційний зв'язок  $T_3$ - $H_{cy}$  (табл. 20) [50].

Таким чином, чим більше утворюється  $T_3$ , тим менше рівень  $H_{cy}$  в крові.

Процес утворення  $T_3$  відбувається в основному в периферичних тканинах за рахунок дейодування  $T_4$ , концентрація якого в крові зменшується.

Зворотний зв'язок  $H_{cy}$ - $T_3/T_4$ , що підтверджує це, був виявлений в групі хлопчиків з Поліського (табл. 21) та дівчаток з Поліського та Іванківського районів (табл. 22).

З появою в геномі алелей ризику 3-х генетичних поліморфізмів ФЦ виявлено прямий кореляційний зв'язок  $H_{cy}$ - $T_3$ , що свідчить про стимуляцію  $H_{cy}$  процесу утворення  $T_3$  (табл. 20).

Той самий зв'язок реєструвався в групах і генетичних підгрупах хлопчиків і дівчаток (табл. 21, 22).

Прямий зв'язок ТТГ- $T_3$  і зворотні ТТГ- $T_4$ ,  $T_4$ - $T_3$  з'являлися при алелях ризику поліморфізмів ФЦ і відображали участь ТТГ у процесі дейодинації  $T_4$  та утворення  $T_3$  (табл. 21, 22).

Зв'язок ТТГ- $T_3$  був найбільш виражений у підгрупі дітей Іванківського району з основним генотипом Т/ТМТНFR:677 ( $r_{xy} = 0,693^{**}$ ,  $p = 0,004$ ,  $n = 15$ ).

Сильний зворотний зв'язок ТТГ- $T_4$  реєструвався у підгрупі дітей Поліського району з основним генотипом С/СМТНFR:1298 ( $r_{xy} = -0,781^{**}$ ,  $p = 0,0001$ ,  $n = 16$ ).

При алелях ризику 4-х поліморфізмів була зворотна кореляція  $T_4$ - $T_3$ , що відображає процес дейодинації  $T_4$  і утворення  $T_3$  (табл. 20).

Таблиця 20

**Кореляційні зв'язки гормонів гіпофізарно-тиреоїдної осі та  $H_{cy}$  у підгрупах дітей з різним числом поліморфізмів ФЦ з алелями ризику**

| Група дітей | N | Кореляції                        | Спірмена ( $r_{xy}$ ) | Значення р (2-х стороннє) | n  |
|-------------|---|----------------------------------|-----------------------|---------------------------|----|
| 1           | 0 | $T_3$ - $H_{cy}$                 | - 0,900*              | 0,037                     | 5  |
| 1           | 1 | ТТГ- $T_3$                       | + 0,347*              | 0,048                     | 33 |
| 1           | 2 | ТТГ- $T_4$                       | - 0,336**             | 0,007                     | 64 |
| 1           | 3 | $H_{cy}$ - $T_3$ ,<br>ТТГ- $T_4$ | + 0,391**<br>-0,305*  | 0,005<br>0,031            | 50 |
| 1           | 4 | $T_3$ - $T_4$                    | - 0,829*              | 0,042                     | 6  |
| 2           | 2 | $H_{cy}$ -ТТГ,<br>ТТГ- $T_3$     | + 0,266*<br>+ 0,371** | 0,016<br>0,001            | 82 |
| 2           | 4 | $H_{cy}$ -ТТГ                    | + 0,771**             | 0,001                     | 14 |

Примітка. Група дітей «1» — діти з Поліського району; група дітей «2» — діти із Іванківського району. N — число поліморфізмів з алелями ризику; «+» — прямий кореляційний зв'язок; «-» — зворотний кореляційний зв'язок.

Той самий зв'язок  $T_4$ - $T_3$  реєструвався в підгрупі дітей Іванківського району з основним генотипом С/СМТНFR:1298 ( $r_{xy} = -0,977^{**}$ ,  $p = 0,001$ ,  $n = 9$ ).

Після лісових пожеж у ЧЗВ у підгрупах дітей Іванківського району з алелями ризику 2-х та 4-х поліморфізмів ФЦ було виявлено прямий кореляційний зв'язок  $H_{cy}$ -ТТГ, що підтверджує стимулюючий вплив  $H_{cy}$  на АГ та продукцію ТТГ.

Особливо виражена вона при наявності алелів ризику 4-х поліморфізмів ФЦ (табл. 20).

Найбільш виражена стимуляція  $H_{cy}$  продукції ТТГ була виявлена у підгрупі дітей Іванківського району при поєднанні генотипів A/G, G/G MTR:2756-A/CMTHFR:1298-C/TMTHFR:677-A/G, G/GMTRR:66 ( $r_{xy} = 0,768^{**}$ ,  $p = 0,001$ ,  $n = 15$ ).

У генетичних підгрупах хлопчиків Поліського району з основними генотипами A/AMTR:2756, A/C, C/CMTHFR:1298, C/CMTHFR:677 та A/AMTRR:66 та рівнем  $H_{cy} \leq 10,0$  мкмоль/л, був виявлений прямий кореляційний зв'язок  $H_{cy}$ - $T_4$  (табл. 21), який може бути оцінений як ілюстрація фізіологічного процесу взаємовідносин  $H_{cy}$  та  $T_4$  [53].

У цих же підгрупах, коли рівень  $H_{cy}$  в крові був більше 10,0 мкмоль/л, реєструвався зворотний кореляційний зв'язок ТТГ- $T_4$ , що відображає участь ТТГ у процесі дейодинації  $T_4$  та утворення  $T_3$  (табл. 21).

Присутність у геномі дітей алелі ризику TMTHFR:677 може цьому сприяти (табл. 23).

Підвищення рівня  $H_{cy}$  в крові  $> 10,0$  мкмоль/л у дітей, які мешкають поблизу ЧЗВ, виявлялося також при гомозиготному варіанті нейтральної алелі CMTHFR: 677, що може вказувати на зовнішньосередовищний вплив (табл. 24).

Таблиця 21

**Варіанти кореляцій у генетичних підгрупах хлопчиків**

| Генотип<br>основний | Рівень $H_{cy}$ ,<br>мкмоль/л | Кореляції        |                      |
|---------------------|-------------------------------|------------------|----------------------|
|                     |                               | Група 1          | Група 2              |
| A/AMTR:2756         | $\leq 10,0$                   | $+ H_{cy} - T_4$ | -                    |
|                     | $> 10,0$                      | $- TTT - T_4$    | -                    |
| A/G, G/GMTR:2756    | $\leq 10,0$                   | -                | -                    |
|                     | $> 10,0$                      | -                | $+ TTT - T_3/T_4$    |
| A/AMTHFR:1298       | $\leq 10,0$                   | -                | -                    |
|                     | $> 10,0$                      | -                | -                    |
| A/C, C/CMTHFR:1298  | $\leq 10,0$                   | $+ H_{cy} - T_4$ | $+ H_{cy} - T_3/T_4$ |
|                     | $> 10,0$                      | $- TTT - T_4$    | -                    |



Закінчення табл 21

| Генотип<br>основний | Рівень $H_{cy}$ ,<br>мкмоль/л | Кореляції                           |                               |
|---------------------|-------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
|                     |                               | Група 1                             | Група 2                       |
| C/C MTHFR:677       | $\leq 10,0$                   | $+H_{cy}-T_4,$<br>$-H_{cy}-T_3/T_4$ | -                             |
|                     | $> 10,0$                      | $-TTG-T_4$                          | $-TTG-T_4,$<br>$+TTG-T_3/T_4$ |
| C/T, T/T MTHFR:677  | $\leq 10,0$                   | $+TTG-T_3/T_4$                      | -                             |
|                     | $> 10,0$                      | -                                   | -                             |
| A/AMTRR:66          | $\leq 10,0$                   | $+H_{cy}-T_4$                       | -                             |
|                     | $> 10,0$                      | -                                   | -                             |
| A/G, G/G MTRR:66    | $\leq 10,0$                   | -                                   | $-TTG-T_3$                    |
|                     | $> 10,0$                      | -                                   | -                             |
| Загальна група      | $\leq 10,0$                   | $+H_{cy}-T_4,$<br>$-H_{cy}-T_3/T_4$ | -                             |
|                     | $> 10,0$                      | -                                   | -                             |

Примітка. Група «1» — хлопчики Поліського району, які обстежені 02.04.2015 р.; група «2» — хлопчики Іванківського району, які обстежені 18.12.2015 р.; «+» — прямий кореляційний зв'язок; «-» — зворотний кореляційний зв'язок.

Таблиця 22

### Варіанти кореляцій у генетичних підгрупах дівчаток

| Генотип<br>основний | Рівень $H_{cy}$ ,<br>мкмоль/л | Кореляції                        |                               |
|---------------------|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
|                     |                               | Група 1                          | Група 2                       |
| A/AMTR:2756         | $\leq 10,0$                   | $-H_{cy}-T_3/T_4,$<br>$+T_3-T_4$ | -                             |
|                     | $> 10,0$                      | -                                | $+TTG-T_3,$<br>$+TTG-T_3/T_4$ |
| A/G, G/GMTR:2756    | $\leq 10,0$                   | -                                | -                             |
|                     | $> 10,0$                      | -                                | $-H_{cy}-T_3/T_4$             |

Закінчення табл 22

| Генотип<br>основний | Рівень $H_{cy}$ ,<br>мкмоль/л | Кореляції                                  |                                                            |
|---------------------|-------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
|                     |                               | Група 1                                    | Група 2                                                    |
| A/AMTHFR:1298       | $\leq 10,0$                   | - $H_{cy} - T_3$ ,<br>- $H_{cy} - T_3/T_4$ | -                                                          |
|                     | $> 10,0$                      | -                                          | + $TTG - T_3$ ,<br>+ $TTG - T_3/T_4$                       |
| A/C, C/CMTHFR:1298  | $\leq 10,0$                   | -                                          | -                                                          |
|                     | $> 10,0$                      | -                                          | + $H_{cy} - T_4$ ,<br>- $H_{cy} - T_3/T_4$                 |
| C/C MTHFR:677       | $\leq 10,0$                   | -                                          | - $H_{cy} - T_3/T_4$                                       |
|                     | $> 10,0$                      | -                                          | + $H_{cy} - T_4$ ,<br>- $TTG - T_4$ ,<br>+ $TTG - T_3/T_4$ |
| C/T, T/T MTHFR:677  | $\leq 10,0$                   | - $H_{cy} - T_3/T_4$                       | - $TTG - T_4$                                              |
|                     | $> 10,0$                      | -                                          | -                                                          |
| A/AMTRR:66          | $\leq 10,0$                   | - $H_{cy} - T_3$ ,<br>- $H_{cy} - T_3/T_4$ | -                                                          |
|                     | $> 10,0$                      | -                                          | + $H_{cy} - T_4$                                           |
| A/G, G/G MTRR:66    | $\leq 10,0$                   | - $H_{cy} - T_3/T_4$                       | -                                                          |
|                     | $> 10,0$                      | -                                          | + $H_{cy} - T_4$ ,<br>$H_{cy} - T_3/T_4$                   |
| Загальна група      | $\leq 10,0$                   | - $H_{cy} - T_3/T_4$                       | -                                                          |
|                     | $> 10,0$                      | -                                          | + $TTG - T_3$ ,<br>+ $TTG - T_3/T_4$                       |

Примітка. Група 1 — дівчатка Поліського району, які обстежені 02.04.2015 р.; група 2 — дівчатка Іванківського району, які обстежені 18.12.2015 р. «+» — прямий кореляційний зв'язок; «-» — зворотний кореляційний зв'язок.

Таблиця 23

**Кореляції та питома вага алелі TMTNFR:677 у генетичних підгрупах хлопчиків**

| Генотип основний    | Рівень $H_{cy}$ , мкмоль/л | Кореляції        | Питома вага алелі TMTNFR:677, % |
|---------------------|----------------------------|------------------|---------------------------------|
| A/A MTR:2756        | $\leq 10,0$                | $+ H_{cy} - T_4$ | 28,6                            |
|                     | $> 10,0$                   | $- TTT - T_4$    | 60,0                            |
| A/C, C/C MTHFR:1298 | $\leq 10,0$                | $+ H_{cy} - T_4$ | 7,1                             |
|                     | $> 10,0$                   | $- TTT - T_4$    | 39,3                            |
| A/A MTRR:66         | $\leq 10,0$                | $+ H_{cy} - T_4$ | 25,0                            |
|                     | $> 10,0$                   | -                | 37,5                            |

Примітка. «+» — прямий кореляційний зв'язок; «-» — зворотний кореляційний зв'язок.

Таблиця 24

**Питома вага випадків гіпергомоцистемії у генетичних підгрупах при дослідженні у квітні та грудні 2015 року**

| Підгрупа, основний генотип | Питома вага випадків гіпергомоцистемії |       |       |         |       |       |
|----------------------------|----------------------------------------|-------|-------|---------|-------|-------|
|                            | Група 1                                |       |       | Група 2 |       |       |
|                            | $N_1$                                  | $N_2$ | %     | $N_1$   | $N_2$ | %     |
| G/G MTR:2756               | 9                                      | 8     | 88,89 | 11      | 5     | 45,45 |
| A/G MTR:2756               | 45                                     | 18    | 40,00 | 61      | 47    | 77,05 |
| A/A MTR:2756               | 104                                    | 58    | 55,77 | 106     | 78    | 73,58 |
| C/C MTHFR:1298             | 16                                     | 9     | 56,25 | 9       | 4     | 44,44 |
| A/C MTHFR:1298             | 60                                     | 33    | 55,00 | 80      | 63    | 78,75 |
| A/A MTHFR:1298             | 82                                     | 42    | 51,22 | 89      | 63    | 70,79 |
| T/T MTHFR:677              | 19                                     | 15    | 78,95 | 15      | 12    | 80,00 |
| C/T MTHFR:677              | 60                                     | 35    | 58,33 | 83      | 62    | 74,70 |
| C/C MTHFR:677              | 79                                     | 34    | 43,04 | 80      | 56    | 70,00 |
| G/G MTRR:66                | 54                                     | 35    | 64,81 | 58      | 45    | 77,59 |

Закінчення табл 24

|                            |    |    |       |    |    |       |
|----------------------------|----|----|-------|----|----|-------|
| A/G MTRR:66                | 72 | 37 | 51,39 | 93 | 68 | 73,12 |
| A/A MTRR:66                | 32 | 12 | 37,50 | 27 | 17 | 62,96 |
| A/CMTHFR:1298-C/TMTHFR:677 | 25 | 10 | 40,00 | 38 | 31 | 81,58 |
| A/AMTHFR:1298-C/CMTHFR:677 | 28 | 10 | 35,71 | 29 | 20 | 68,97 |

Примітка. Група 1 — діти Поліського району, які обстежені 02.04.2015 р.; група 2 — діти Іванківського району, які обстежені 18.12.2015 р.  $N_1$  — число дітей у підгрупі;  $N_2$  — кількість випадків гіпергомоцистемії.

г). Комбінації кореляційних зв'язків гомоцистеїну, гормонів гіпофізарно-тиреоїдної осі та вітамінів у генетичних підгрупах.

У загальній групі є складні поєднання кореляційних зв'язків окремих метаболічних показників (рис. 3).

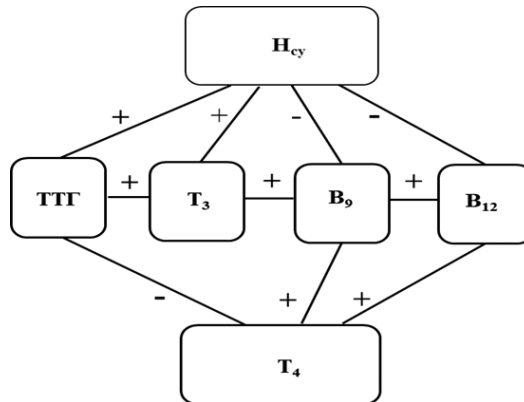


Рис. 3. Кореляційні зв'язки у загальній групі.

Формування комбінацій кореляційних зв'язків доцільно розглянути в підгрупах, складених з урахуванням певних генотипів ФЦ.

У підгрупі з основним генотипом A/AMTR:2756 (рис. 4) є комбінація кореляційних зв'язків, що відображають значення  $B_9$  і  $B_{12}$  для метилювання  $H_{cy}$  та утворення внутрішнього Met.

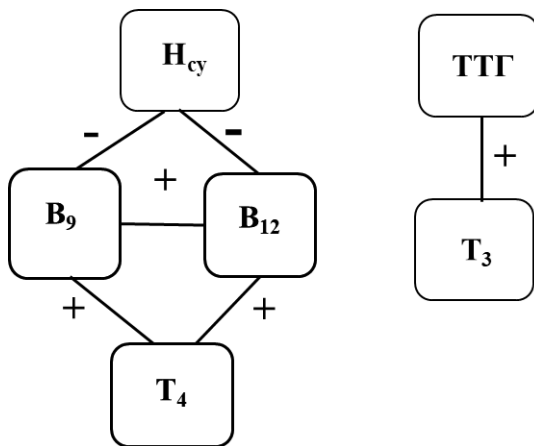


Рис. 4. Кореляційні зв'язки у підгрупі з генотипом A/AMTR:2756.

Ці вітаміни підтримують концентрацію  $T_4$  на фізіологічному рівні.

Прямий зв'язок  $B_9$ - $B_{12}$  відображає процес передачі метильної групи з  $B_9$  на  $B_{12}$ .

Прямий зв'язок  $TTG$ - $T_3$  свідчить про вплив  $TTG$  на процес деїодинації  $T_4$  та утворення  $T_3$ .

У підгрупі з основним генотипом A/GMTR:2756 (рис. 5) є комбінація кореляційних зв'язків аналізованих показників, в якій можна виділити два цикли за участю  $H_{cy}$  і  $TTG$  (рис. 5а, 5б).

Зменшення утворення активної форми  $B_{12}$ , індуковане зниженням активності MS, призводить до збільшення рівня  $H_{cy}$  у крові та активації процесу утворення  $TTG$ . При цьому в крові знижується вміст  $T_4$ .

Одночасно, відбувається збільшення активності ферментів циклу реакцій транссульфурації, про що свідчить зворотний  $B_{12}$ - $B_6$ .

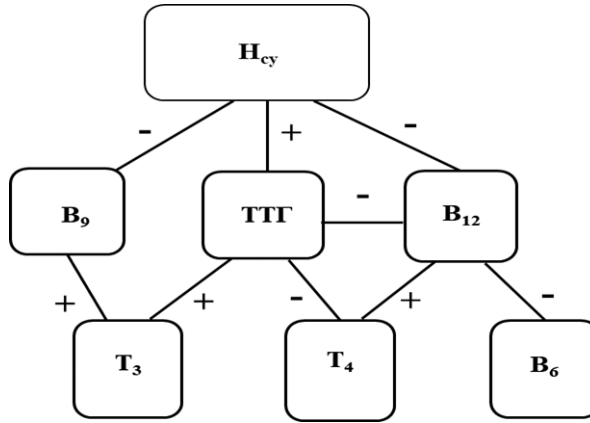


Рис. 5. Кореляційні зв'язки у підгрупі з генотипом A/GMTR:2756.

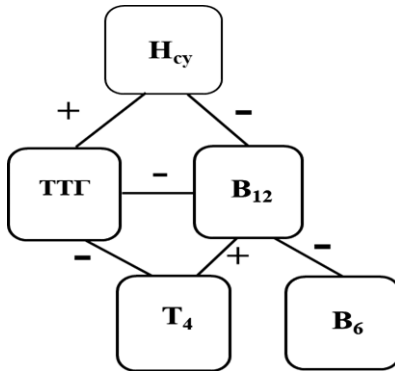


Рис. 5а. Цикл кореляційних зв'язків, в основі яких лежить активна форма  $B_{12}$ .

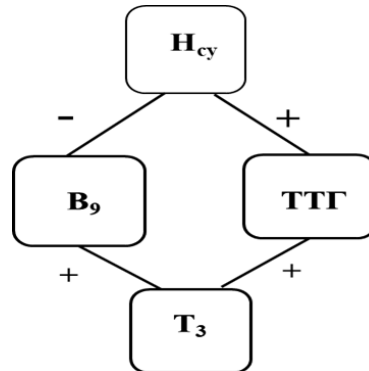


Рис. 5б. Цикл кореляційних зв'язків за участю  $H_{cy}$  в утворенні ТТГ та  $T_3$ . У свою чергу  $T_3$  сприяє утворенню активної форми  $B_9$ , що знижує рівень  $H_{cy}$  в крові.

У підгрупі з основним генотипом G/GMTR:2756 (рис. 6) представлені кореляції, що відображають вплив MS на процес метилювання  $H_{cy}$  та цикл реакцій транссульфурації. Зниження активності MS при генотипі G/GMTR:2756 призводить до зменшення утворення активних форм  $B_{12}$  та збільшення рівня  $H_{cy}$  у крові. Внаслідок цього

відбувається активація циклу реакцій транссульфурації, про що свідчить прямий зв'язок  $H_{cy}-B_6$ .

Прямий зв'язок  $T_3-B_9$  ілюструє вплив  $T_3$  на процес утворення активної форми  $B_9$ .

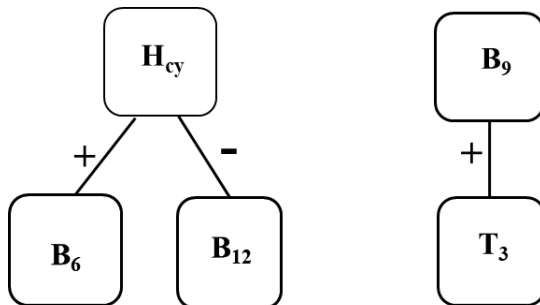


Рис. 6. Кореляційні зв'язки у підгрупі з генотипом G/GMTR:2756.

У підгрупі з основним генотипом A/A MTHFR:1298 (рис. 7) присутні два цикли кореляційних зв'язків за участю  $H_{cy}$ :

а) зворотні кореляції  $B_9-H_{cy}$  та  $B_{12}-H_{cy}$ , що відображають вплив ФЦ на процес метилювання  $H_{cy}$ ;

б) прямі кореляції  $H_{cy}-TTG$ ,  $H_{cy}-T_3$ ,  $TTG-T_3$  відображають стимуляцію  $H_{cy}$  процесів утворення  $TTG$  та  $T_3$ .

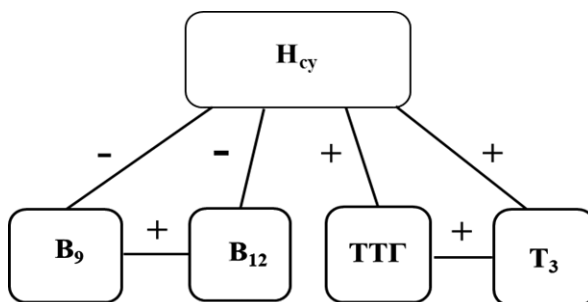
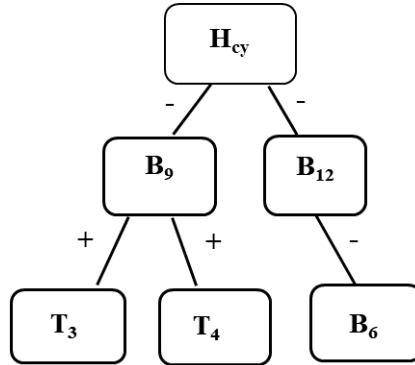


Рис. 7. Кореляційні зв'язки у підгрупі з генотипом A/A MTHFR:1298.

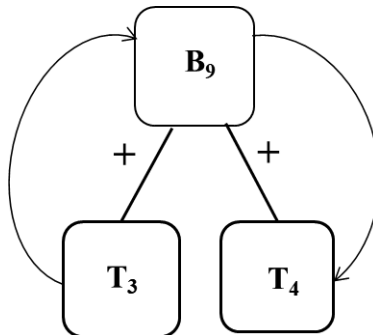
У підгрупі з основним генотипом A/C MTHFR:1298 (рис. 8) представлені зв'язки, що характеризують участь  $B_9$  та  $B_{12}$  у метилюванні  $H_{cy}$ .

При цьому відбувається активація циклу реакцій транссульфурації, про що свідчить зворотний  $B_{12}$ - $B_6$ .



**Рис. 8.** Кореляційні зв'язки у підгрупі з генотипом A/C MTHFR:1298.

Прямі зв'язки  $T_3$ - $B_9$  та  $B_9$ - $T_4$  відображають стимулюючий вплив  $T_3$  на синтез активної форми  $B_9$ , що сприяє підтримці фізіологічного рівня  $T_4$  (рис. 8a).



**Рис. 8a.** Взаємний вплив гормонів та вітамінів у підгрупі з генотипом A/C MTHFR:1298.

$T_3$  стимулює продукцію активних форм  $B_9$ , внаслідок чого посилюється метилювання  $H_{cy}$ , знижується активність ферментів циклу транссульфурації та дейодиназ, що сприяє збереженню  $T_4$ .



У підгрупі з основним генотипом **C/C MTHFR:1298** (рис. 9) представлений прямий зв'язок  $H_{cy}$ -ТТГ, що свідчить про участь  $H_{cy}$  в активації синтезу ТТГ.

Комплекс кореляційних зв'язків прямої  $B_{12}$ - $T_4$  та зворотної  $T_3/T_4$  ілюструє роль  $B_{12}$  у процесах обміну тиреоїдних гормонів, поєднуючи ФЦ, цикли транссульфурації та дейодинації.

Нестача  $B_{12}$  сприяє дейодинації  $T_4$  та утворення  $T_3$  у периферичних тканинах.

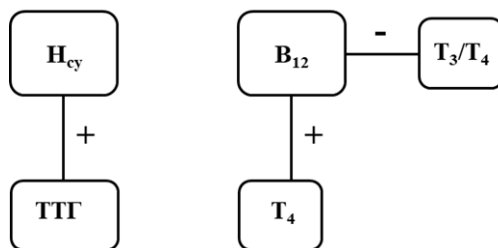


Рис. 9. Кореляційні зв'язки у підгрупі з генотипом C/C MTHFR:1298.

У підгрупі з основним генотипом **C/C MTHFR:677** (рис. 10) присутні кореляційні зв'язки, що відображають вплив  $B_9$  і  $B_{12}$  на процес метилювання  $H_{cy}$ , а також стимулюючу дію  $H_{cy}$  і ТТГ щодо процесу дейодинації  $T_4$  та утворення  $T_3$ .

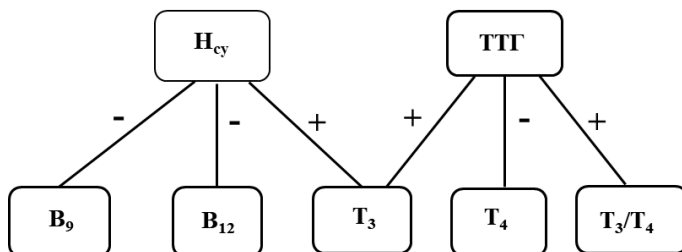


Рис. 10. Кореляційні зв'язки у підгрупі з генотипом C/C MTHFR:677.

У підгрупі з основним генотипом **C/T MTHFR:677** (рис. 11) комплекс кореляцій відображає участь  $B_9$  та  $B_{12}$  у процесах метилювання  $H_{cy}$ , а також у регуляції обміну тиреоїдних гормонів.

Прямі зв'язки  $T_3$ - $B_9$  та  $B_9$ - $T_4$  відображають стимулюючий вплив  $T_3$  на процес утворення активної форми  $B_9$ , що сприяє підтримці фізіологічного рівня  $T_4$ .

Також є зв'язки, що відображають роль  $B_{12}$  і  $H_{cy}$  в утворенні ТТГ.

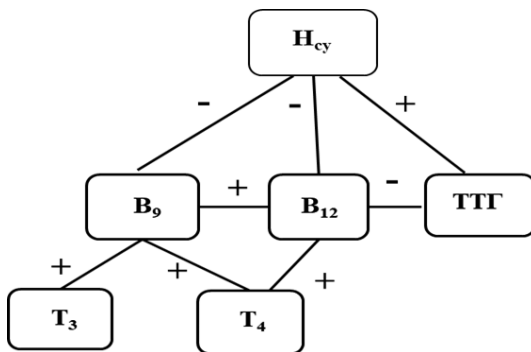


Рис. 11. Кореляційні зв'язки у підгрупі з генотипом С/Т МТНFR:677.

У підгрупі з основним генотипом Т/Т МТНFR:677 (рис. 12) кореляція  $B_9$ - $H_{cy}$  відображає залежність процесу метилювання  $H_{cy}$  від активності МТНFR та  $B_9$ . При цьому присутній прямий зв'язок ТТГ- $T_3$ , що свідчить про важливу роль ТТГ для процесу утворення  $T_3$ .

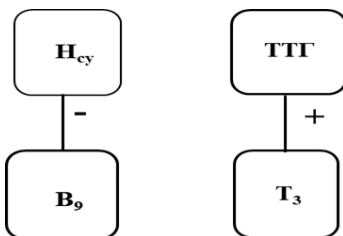


Рис. 12. Кореляційні зв'язки у підгрупі з генотипом Т/Т МТНFR:677.

У підгрупі з основним генотипом А/АМTRR:66 (рис. 13) є прямий зв'язок  $T_4$ - $B_6$ , що свідчить про зв'язок циклів транссульфурації та дейодинації  $T_4$ .  $T_3$ , що утворюється в ході дейодинації  $T_4$ , знижує рівень  $H_{cy}$  та його утилізацію у циклі реакцій транссульфурації. У зв'язку з цим, активність ферментів цього циклу знижується та

зменшується вміст  $B_6$  у крові. Таким чином, збільшення утилізації  $T_4$  у ході дейодинації викликає зменшення вмісту  $B_6$  у крові, про що свідчить прямий зв'язок  $T_4$ - $B_6$ .

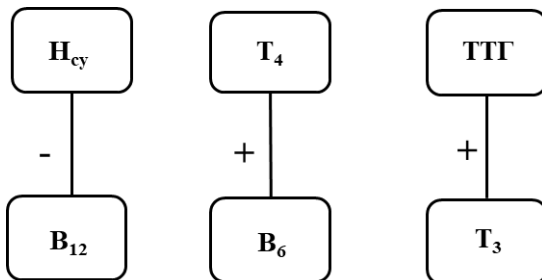


Рис. 13. Кореляційні зв'язки у підгрупі з генотипом A/AMTRR:66.

У підгрупі з основним генотипом A/GMTRR:66 (рис. 14) є елементи зв'язків, представлених у попередніх підгрупах.

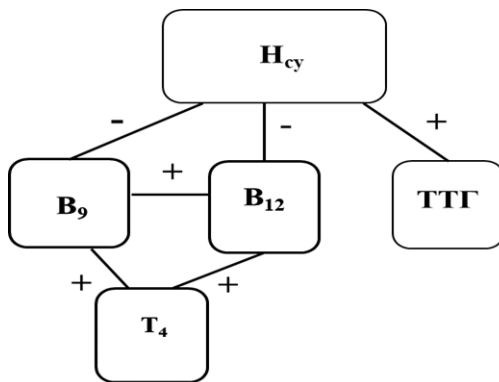
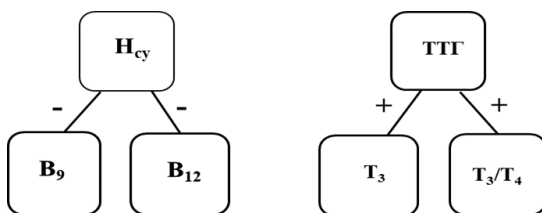


Рис. 14. Кореляційні зв'язки у підгрупі з генотипом A/GMTRR:66.

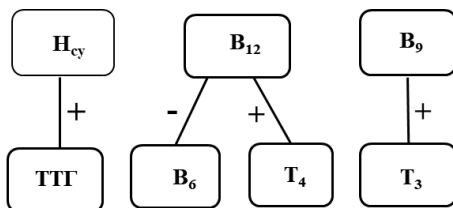
У підгрупі з основним генотипом G/GMTRR:66 (рис. 15) є кореляційні зв'язки, що характеризують:

- залежність метилювання  $H_{cy}$  від вмісту активних форм  $B_9$  та  $B_{12}$ ;
- роль TTH у процесі дейодинації  $T_4$  та утворення  $T_3$ .



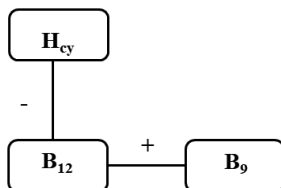
**Рис. 15.** Кореляційні зв'язки у підгрупі з генотипом G/GMTR:66.

У підгрупі з поєднанням генотипів A/GMTR:2756-C/TMTHFR:677 (рис. 16), що надають одночасний негативний вплив на активність MTNFR і MS, представлені зв'язки, що відображають участь  $H_{cy}$  в утворенні TTT, а також  $B_{12}$  у функціонуванні циклу реакцій транссульфурації та вмісту  $T_4$  у крові. Пряма кореляція  $T_3$ - $B_9$  відображає стимуляцію утворення активної форми  $B_9$  під впливом  $T_3$ .



**Рис. 16.** Кореляційні зв'язки в підгрупі з поєднанням генотипів A/GMTR:2756-C/TMTHFR:677.

У підгрупі з поєднанням генотипів A/AMTR:2756-C/SMTHFR:677 (рис. 17) прямий  $B_9$ - $B_{12}$  і зворотний  $B_{12}$ - $H_{cy}$  кореляційні зв'язки відображають участь  $B_9$  і  $B_{12}$  у процесі метилювання  $H_{cy}$ . Тиреоїдні гормони та TTT не мали кореляційних зв'язків.



**Рис. 17.** Кореляційні зв'язки в підгрупі з поєднанням генотипів A/AMTR:2756-C/SMTHFR:677.

У підгрупі з поєднанням генотипів (компаунд-гетерозиготність) A/CMTHFR:1298-C/TMTHFR:677 (рис. 18) представлені зв'язки, що характеризують:

- активацію циклу реакцій транссульфурації збільшення рівня  $H_{cy}$  при нестачі  $B_{12}$ ;
- стимулюючий вплив  $T_3$  на синтез активної форми  $B_9$ ;
- участь  $B_9$  у підтримці фізіологічного рівня  $T_4$  у крові.

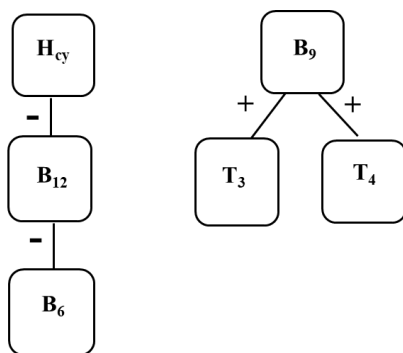


Рис. 18. Кореляційні зв'язки у підгрупі з поєднанням генотипів A/CMTHFR:1298-C/TMTHFR:677.

У підгрупі з поєднанням генотипів A/AMTHFR:1298-C/CMTHFR:677 (рис. 19) присутні зв'язки, що характеризують:

- залежність метилювання  $H_{cy}$  від активних форм  $B_9$  та  $B_{12}$ ;
- стимуляцію  $H_{cy}$  процесу утворення  $T_3$ .

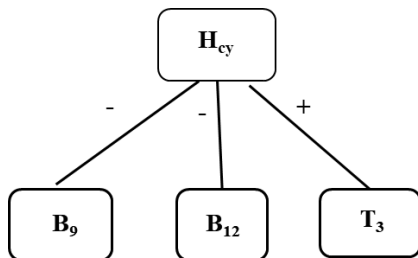
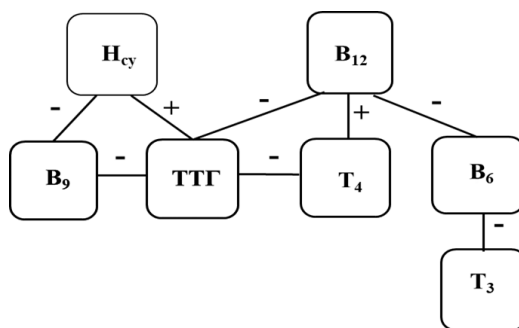


Рис. 19. Кореляційні зв'язки у підгрупі з поєднанням генотипів A/AMTHFR:1298-C/CMTHFR:677.

**У підгрупі з поєднанням генотипів A/GMTR:2756-A/GMTRR:66** (рис. 20) присутні кореляції, що характеризують:

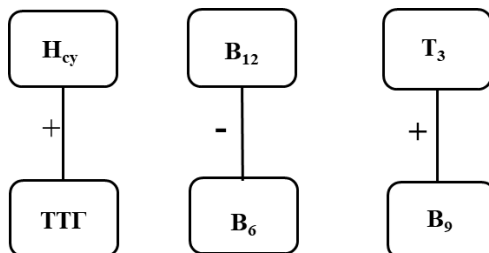
- а) вплив  $B_9$  на процеси метилювання  $H_{cy}$  та утворення ТТГ;
- б) вплив  $H_{cy}$  та  $B_{12}$  на процеси утворення ТТГ;
- в) вплив  $B_{12}$  та ТТГ на рівень  $T_4$  у крові;
- г) активацію циклу реакцій транссульфурації при нестачі  $B_{12}$ ;
- д) блокування  $T_3$  активності реакцій транссульфурації через вплив ФЦ.



**Рис. 20.** Кореляційні зв'язки у підгрупі з поєднанням генотипів A/GMTR:2756-A/GMTRR:66.

**У підгрупі з поєднанням генотипів A/G, G/GMTR:2756-A/C MTHFR:1298-C/TMTHFR:677-A/G, G/G MTRR:66** (рис. 21) присутні зв'язки, що характеризують:

- а) вплив  $H_{cy}$  на процес утворення ТТГ;
- б) вплив  $B_{12}$  на цикл реакцій транссульфурації;
- в) вплив  $T_3$  на утворення активної форми  $B_9$ .



**Рис. 21.** Кореляційні зв'язки у підгрупі з поєднанням генотипів A/G, G/GMTR:2756-A/C MTHFR:1298-C/TMTHFR:677-A/G, G/G MTRR:66.

У підгрупі з поєднанням генотипів A/G, G/GMTR:2756-A/A MTHFR:1298-C/CMTHFR:677-A/G, G/G MTRR:66 (рис. 22) представлений єдиний зв'язок, що характеризує вплив  $B_{12}$  на процес метилювання  $H_{cy}$ . При цьому не відбувається порушення утворення активної форми  $B_9$ .

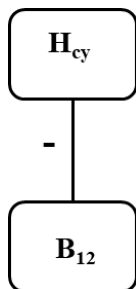


Рис. 22. Кореляційні зв'язки в підгрупі з поєднанням генотипів A/G, G/GMTR:2756-A/A MTHFR:1298-C/CMTHFR:677-A/G, G/G MTRR:66.

У підгрупі з поєднанням генотипів A/AMTR:2756-A/CMTHFR:1298-C/TMTHFR:677-A/G, G/G MTRR:66 (рис. 23) представлені зв'язки, що характеризують:

- а) вплив  $B_{12}$  на процес метилювання  $H_{cy}$ ;
- б) залежність концентрації  $T_4$  у крові від утворення активної форми  $B_9$ .

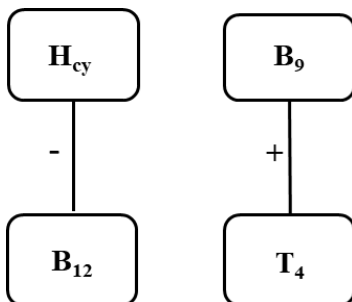


Рис. 23. Кореляційні зв'язки у підгрупі з поєднанням генотипів A/AMTR:2756-A/CMTHFR:1298-C/TMTHFR:677-A/G, G/G MTRR:66.

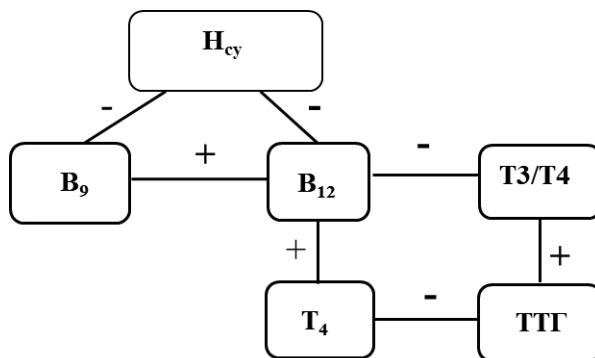
Д). Гендерні відмінності кореляційних зв'язків.

Одним із прикладів гендерної відмінності метаболічних перетворень  $H_{cy}$  стала підгрупа з основним генотипом **C/C MTHFR:677**.

**У підгрупі хлопчиків** з основним генотипом **C/C MTHFR:677** (рис. 24) реєструвалися зворотні кореляційні зв'язки  $B_9-H_{cy}$ ,  $B_{12}-H_{cy}$ , а також прямий зв'язок  $B_9-B_{12}$ , що відображають зв'язок ФЦ з метилюванням  $H_{cy}$ .

Блокування  $B_{12}$  процесу дейодинації  $T_4$  відображають прямий зв'язок  $B_{12}-T_4$  і зворотний  $B_{12}-T_3/T_4$ .

Протилежну дію щодо процесу дейодинації має ТТГ. Кореляційні зв'язки: зворотний  $ТТГ-T_4$  та прямий  $ТТГ-T_3/T_4$  свідчать про стимуляцію ТТГ процесу дейодинації  $T_4$  та утворення  $T_3$ .



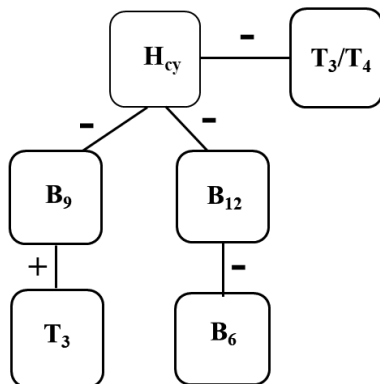
**Рис. 24.** Кореляційні зв'язки у підгрупі хлопчиків з генотипом **C/C MTHFR:677**.

**У підгрупі дівчаток** з основним генотипом **C/C MTHFR:677** також виявлені зворотні кореляційні зв'язки  $B_9-H_{cy}$ ,  $B_{12}-H_{cy}$  (рис. 25).

Зворотний зв'язок  $B_{12}-B_6$  відображає процес стимуляції циклу реакцій транссульфурації. Прямий зв'язок  $T_3-B_9$ , а також зворотний  $T_3/T_4-H_{cy}$  свідчать про стимуляцію процесу метилювання  $H_{cy}$ .

Таким чином, у дівчаток, які мешкають на території України, поблизу ЧЗВ, більш виражений у порівнянні з хлопчиками механізм впливу тиреоїдних гормонів на процес метилювання  $H_{cy}$ .





**Рис. 25.** Кореляційні зв'язки у підгрупі дівчаток з генотипом C/C MTHFR:677.

#### е). Комплексна оцінка.

Проведені дослідження встановили те, що у регуляції функціонування ЩЗ та обміні тиреоїдних гормонів беруть участь:

- сірковмісна амінокислота  $H_{cy}$ ;
- активні форми  $B_9$ ,  $B_{12}$ ,  $B_6$ ;
- ферменти ФЦ, що беруть участь у продукції та утилізації активних форм  $B_9$  та  $B_{12}$ ;
- ферменти циклу реакцій транссульфурації, у яких коферментом є  $B_6$ ;
- дейодиназа — селеномісткий фермент, який здійснює процес дейодинації  $T_4$  та утворення  $T_3$ ;
- ТТГ, гіпоталамус та АГ, що продукує ТТГ.

Встановлено те, що процес метилювання  $H_{cy}$  з утворенням внутрішнього Met пов'язаний з обміном гормонів ЩЗ.

Ключову роль у процесі метилювання  $H_{cy}$  грає МТНFR ФЦ, що каталізує реакцію утворення активної форми  $B_9$ -5-MTHF.

Зниження функціонування МТНFR призводить до зменшення утворення 5-MTHF та підвищення рівня  $H_{cy}$  у крові.

5-MTHF індукує за допомогою MS утворення активної форми  $B_{12}$  — метилкобаламіну, про що свідчить прямий кореляційний зв'язок  $B_9$ - $B_{12}$ .

Зниження активності MS призводить до того, що утилізація  $H_{cy}$  відбувається у циклі реакцій транссульфурації.

В ході реакцій транссульфурації  $H_{cy}$  зв'язується з серином і утворює за допомогою CBS, Cyst, а потім і Cys.

Cys є складовою глутатіону.

Також Cys, з'єднуючись з селеном, є коферментом дейодинази 5-Ді, що каталізує процес перетворення  $T_4$  у  $T_3$  поза ЩЗ в периферичних тканинах.

Зворотні кореляційні зв'язки  $B_{12}$ - $H_{cy}$ ,  $B_9$ - $H_{cy}$ , що реєструються в більшості генетичних підгруп дітей з чорнобильських районів, свідчать про недостатнє утворення для процесу метилювання  $H_{cy}$  активних форм  $B_9$  та  $B_{12}$ .

Зменшення продукції та утилізації  $B_9$  та  $B_{12}$  у процесі метилювання  $H_{cy}$  призводить до гіпергомоцистемії, і відповідно, до зміни функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-тиреοїдної системи.

Прямі зв'язки  $B_9$ - $T_4$ ,  $B_{12}$ - $T_4$  можуть свідчити про залежність утворення  $T_4$  у ЩЗ від активних форм  $B_9$  та  $B_{12}$ .

Крім цього, слід розглянути процеси обміну тиреоїдних гормонів за участю  $H_{cy}$  в периферичних тканинах.

Активні форми  $B_9$  та  $B_{12}$  сприяють метилюванню  $H_{cy}$ , що обмежує його використання в циклі транссульфурації.

Наслідком цього є зменшення утворення Cys та зниження активності дейодинази, що каталізує процес дейодинації  $T_4$ .

Таким чином,  $B_9$  і  $B_{12}$  сприяють збереженню  $T_4$ , перешкоджаючи його перетворенню на  $T_3$ .

При зменшенні утворення активних форм  $B_9$  та  $B_{12}$  рівень  $H_{cy}$  у крові підвищується.

У цьому випадку  $H_{cy}$  за певних умов утилізується в циклі реакцій транссульфурації, що в кінцевому підсумку призводить до зменшення вмісту  $T_4$  та збільшення утворення  $T_3$ .

Це підтверджує прямий кореляційний зв'язок  $H_{cy}$ - $T_4$ , що реєструється в підгрупах хлопчиків Поліського району з основними генотипами A/AMTR:2756, A/C, C/CMTHFR:1298, C/C MTHFR:677, A/AMTRR:66 при рівні  $H_{cy}$  у крові  $\leq 10,0$  мкмоль/л.

Таким чином, між  $H_{cy}$  та тиреоїдними гормонами існує фізіологічний паритет.

Він обумовлений тісним зв'язком між циклом реакцій транссульфурації, у якому утилізується  $H_{cy}$ , та циклом дейодинації  $T_4$ , у якому утворюється  $T_3$ . Збільшення вмісту крові  $H_{cy}$  створює умови для утворення  $T_3$ .

При цьому під впливом  $H_{cy}$  посилюється синтез ТТГ, участь якого в процесі дейодинації відображає послідовність прямих зв'язків  $H_{cy}$ -ТТГ та ТТГ- $T_3$ .

Зменшення вмісту крові  $H_{cy}$  призводить до зменшення утворення ТТГ.

Зворотна кореляція між  $B_{12}$  та ТТГ підтверджує залежність утворення ТТГ від ФЦ.

Підвищення утворення ТТГ, пов'язане зі збільшенням рівня  $H_{cy}$  в крові, виникає при порушенні метилювання  $B_{12}$  через брак 5-МТНФ, а також функціонування MS, роль коферменту якої виконує  $B_{12}$ .

Цей негативний зв'язок між концентрацією у крові ТТГ та фолатів простежено у хворих на цукровий діабет [54].

Під впливом ТТГ відбувається дейодинація  $T_4$  та утворення  $T_3$ , про що свідчать кореляції: прямі ТТГ- $T_3$ , ТТГ- $T_3/T_4$  та зворотна ТТГ- $T_4$ .

Доведено здатність ТТГ впливати на продукцію гормонів у ЩЗ через спеціальний рецепторний апарат на мембрані тиреоцитів.

Існує думка про те, що ТТГ регулює утворення гормонів у ЩЗ, стимулюючи активність дейодинази D1, за допомогою цАМФ [16].

Також встановлена здатність ТТГ підвищувати активність дейодинази в багатьох видах клітинних експериментів, збільшуючи утворення  $T_3$ .

При цьому, в межах еутироїдного діапазону встановлений прямий зв'язок між ТТГ та індексом  $T_3/T_4$ .

Таким чином, ТТГ посилює переважно продукцію  $T_3$  і зменшує пропорційно  $T_4$ , що є підтвердженням його здатності стимулювати активність дейодинази D2 [55].

Це одна з його основних функцій.

Зіставлення кореляцій в окремих генетичних групах дозволило зробити висновок про те, що утворення  $T_3$  пов'язане з активацією циклу реакцій транссульфурації.

У цьому циклі відбувається інтенсивне перетворення  $H_{cy}$  в Cys, який разом з селеном утворює кофактор ферменту дейодинази, що перетворює  $T_4$  на  $T_3$ .

Найбільш виражена активація циклу реакцій транссульфурації відбувається за порушення функціонування MS.

Утворення активної форми тиреоїдних гормонів посилюється при одночасному порушенні функціонування MTHFR та MS.

Сильний зворотний зв'язок  $T_4$ - $T_3$  реєструвався в підгрупі, що включає випадки з алелями ризику всіх 4-х аналізованих поліморфізмів в геномі.

Відомо, що  $T_3$ , впливаючи на мітохондрії, є активним стимулятором утворення клітинних енергетичних носіїв [14].

Наші дослідження показали, що  $T_3$ , впливаючи на ферментні системи ФЦ, в першу чергу на MTHFR, стимулює процес метилювання  $H_{cy}$  (пряма кореляція  $T_3$  -  $B_9$ , і зворотна кореляція  $T_3$  -  $H_{cy}$ ).

Зменшення рівня  $H_{cy}$  у крові призводить до уповільнення процесу дейодинації  $T_4$ , у результаті концентрація у крові  $T_3$  зменшується.

Наслідком є збільшення вмісту в організмі  $H_{cy}$ , що сприяє утворенню ТТГ, який стимулює дейодинацію  $T_4$  і утворення  $T_3$ . При цьому відбувається утилізація  $H_{cy}$  у циклі реакцій транссульфурації.

Таким чином, метаболічний цикл, що включає ФЦ та гіпофізарно-тиреоїдну вісь, повторюється знову.

Виходячи з отриманих результатів, можна констатувати участь  $T_3$  у контролі за утилізацією  $H_{cy}$ .

Забезпечуючи процес метилювання  $H_{cy}$ ,  $T_3$  активує ФЦ та продукцію 5-MTHF, а отже, і метилкобаламіну.

Зменшення вмісту  $H_{cy}$  у крові призводить до зменшення утилізації їх у циклі реакцій транссульфурації.

При підвищенні вмісту у крові  $T_3$  відбувається зменшення активності CBS, отже, і використання  $B_6$  як коферменту, про що свідчить зворотний  $T_3$  -  $B_6$ .

Таким чином, за допомогою  $T_3$  у крові підтримується концентрація  $H_{cy}$ , що забезпечує фізіологічний рівень метаболічних процесів в організмі.

Підтвердженням участі  $T_3$  у регуляції обміну  $H_{cy}$  є те, що при стані гіпертиреозу (збільшення утворення  $T_3$ ) у крові зменшується рівень  $H_{cy}$  та збільшується вміст вітамінів групи B, що беруть участь у його метилюванні [56, 57].

У зв'язку з цим, логічною є інформація про те, що активність MTHFR знижується при гіпотиреозі та підвищується при гіперти-

реозі, у той час, як активність MS підвищується при гіпотиреозі та знижується при гіпертиреозі [58].

При цьому, стан гіпотиреозу супроводжується зменшенням вмісту в крові фолатів та  $B_{12}$  [59].

$T_3$  безпосередньо впливає на процес утилізації  $T_4$ .

Якщо утворюється багато  $T_3$ , посилюється метилювання  $H_{cy}$ , знижується рівень ТТГ у крові, зменшується активність циклу транссульфурації та зменшується дейодинація  $T_4$ .

При зменшенні утворення  $T_3$  слабшає метилювання  $H_{cy}$ , підвищується рівень ТТГ у крові, збільшується утилізація  $H_{cy}$  у циклі реакцій транссульфурації, що призводить до збільшення дейодинації  $T_4$ .

### **Генетичний фактор у регуляції обміну гормонів ЩЗ.**

Гени ФЦ відіграють важливу роль у процесі метилювання  $H_{cy}$ , впливаючи на процеси синтезу активних форм  $B_9$  та  $B_{12}$ .

Насамперед, це стосується поліморфізму МТНFR: С677Т, що впливає на активність МТНFR — ферменту, що забезпечує організм активною формою  $B_9$ -5-МТНF.

Таким чином, рівень активних форм фолієвої кислоти у крові визначається станом генів МТНFR.

Алель Т МТНFR:677 зменшує утворення активних форм  $B_9$ , і тим самим збільшує вміст  $H_{cy}$  в крові.

В обстеженій групі дітей ця алель рееструвалася у 53,62% випадків.

Присутність у геномі алелі ризику ТМТНFR:677 викликає збільшення рівня  $H_{cy}$  у крові та стимулює участь ТТГ у процесі дейодинації  $T_4$  та утворення  $T_3$ .

Генотип Т/ТМТНFR:677 зустрічався у 8,55% випадків, у тому числі, у 8,7% випадків в підгрупі хлопчиків та в 8,39% випадків у підгрупі дівчаток.

У 81,4% випадків генотип Т/ТМТНFR:677 асоційований з генотипами G/GMTRR:66 та A/GMTRR:66, що підсилюють його негативну дію щодо процесу метилювання  $H_{cy}$  [51].

Гетерозиготний варіант алелі ТМТНFR:677 у популяції дітей, які мешкають поблизу ЧАЕС, зустрічався у 45,1% випадків.

У підгрупі дітей, де генотип С/ТМТНFR:677 був основним, простежувалися прямі зв'язки  $T_3$ - $B_9$ ,  $H_{cy}$ -ТТГ,  $B_9$ - $T_4$ ,  $B_{12}$ - $T_4$ ,  $B_9$ - $B_{12}$ , а також зворотні зв'язки  $B_9$ - $H_{cy}$ ,  $B_{12}$ - $H_{cy}$ ,  $B_{12}$ -ТТГ (рис. 11).

Таким чином, у цьому випадку існує можливість впливу  $T_3$  на MTHFR та утворення  $B_9$ .

Присутність в геномі алелі GMTR:2756 пригнічує активність MS і зменшує утворення активної форми  $B_{12}$ , внаслідок чого в процес утилізації  $H_{cy}$  включаються ферменти циклу транссульфурації.

Маркером є зворотний зв'язок  $B_{12}$ - $B_6$  (рис. 5a).

Рівень  $H_{cy}$  у крові знижувався у разі гомозиготного варіанта алелі GMTR:2756.

У цьому випадку, а також при асоціації G/G MTR:2756 + A/G, G/G MTRR:66, з'являвся прямий зв'язок  $H_{cy}$ - $B_6$  (рис. 6).

$T_3$  блокує активність ферментів циклу транссульфурації при поєднанні генотипів A/G MTR:2756 та A/G MTRR:66, про що свідчить зворотний  $T_3$ - $B_6$  (рис. 20).

Компаунд-гетерозиготність A/CMTHFR:1298-C/TMTHFR:677, у поєднанні з генотипами A/G, G/G MTR:2756 та A/G, G/G MTRR:66, є яскравим прикладом активації в умовах гіпергомоцистемії продукції ТТГ, циклу транссульфурації та стимулюючої дії  $T_3$  на MTHFR (рис. 21, табл. 25) [52].

Якщо компаунд-гетерозиготність A/CMTHFR:1298-C/TMTHFR:677 була відсутня, то зв'язки, що підтверджують ці процеси, не виявлялися (рис. 22).

Якщо в групі дітей були випадки з відсутністю алелей ризику G поліморфізму MTR: A2756G, при поєднанні генотипів A/AMTR:2756-A/C MTHFR:1298-C/TMTHFR:677-A/G, G/G MTRR:66, кореляційні зв'язки, подані у таблиці 25, також були відсутні (рис. 23).

Таблиця 25

**Кореляції в підгрупі дітей з поєднанням генотипів A/G, G/G MTR:2756-A/C MTHFR:1298-C/T MTHFR:677-A/G, G/G MTRR:66**

| Коефіцієнт кореляції, значимість p | Параметр      |                  |               |
|------------------------------------|---------------|------------------|---------------|
|                                    | $H_{cy}$ -ТТГ | $B_{12}$ - $B_6$ | $T_3$ - $B_9$ |
| Спірмена ( $r_{xy}$ )              | 0,768**       | - 0,711**        | 0,649**       |
| Значення p (2-стороннє)            | 0,001         | 0,003            | 0,009         |
| N                                  | 15            | 15               | 15            |

Примітка. \*\* — кореляція значуща лише на рівні 0,01 (двостороння).

Проведені дослідження показали, що вплив  $T_3$  на ФЦ та МТНFR буде ефективним при гетерозиготних варіантах алелей ризику аналізованих поліморфізмів ФЦ.

Однак прямий зв'язок  $T_3$ - $B_9$  був присутній і в підгрупі дівчаток з генотипом С/С МТНFR:677 (рис. 25).

При цьому включався також цикл реакцій транссульфурації з утилізацією  $H_{cy}$  і дейодинацією  $T_4$  (рис. 25).

У підгрупі хлопчиків з генотипом С/С МТНFR:677 цього не відбувалося (рис. 24), у зв'язку з чим рівень  $H_{cy}$  у крові був вищим, ніж у дівчаток з однойменної підгрупи [45].

### **Зовнішньосередовищний фактор як причина порушення обміну $H_{cy}$ та тиреоїдних гормонів.**

Порушення процесів метилювання  $H_{cy}$  та зміна обміну тиреоїдних гормонів у дітей, які проживають у районах, що постраждали від аварії на ЧАЕС, пов'язане із зовнішньосередовищним впливом.

Аварія на ЧАЕС 1986 року призвела до радіоактивного забруднення навколишнього середовища.

Навіть через багато років ґрунти та лісові дерева у ЧЗВ, а також на прилеглих до неї територіях Іванківського та Поліського районів Київської області України, містять величезні кількості  $^{137}\text{Cs}$  та інших довгоживучих радіонуклідів [10, 11].

Внаслідок цього населення, яке проживає поблизу ЧЗВ, перебуває в умовах постійного ризику радіаційного впливу.

По харчових ланцюжках, з повітряними потоками та водою, радіоактивні елементи проникають в організм дорослих та дітей.

Інкорпорація  $^{137}\text{Cs}$  у клітини життєво важливих органів [5] спричиняє пошкодження мітохондріальних структур та енергетичний дефіцит [11].

Наслідком цього є зменшення утворення активних форм  $B_9$  та  $B_{12}$ , що призводить до стану гіпергомоцистемії.

Радіаційний фактор у вигляді інкорпорованих в організм радіонуклідів викликав стан гіпергомоцистемії у дітей підліткового віку, які мешкають поблизу ЧЗВ, незалежно від генів ФЦ.

У разі лісових пожеж жертвами радіаційного впливу, що посилюється, стають люди, які проживають в населених пунктах, розташованих поблизу ЧЗВ.

Після лісових пожеж у ЧЗВ влітку 2015 року питома вага випадків гіпергомоцистемії суттєво зросла у більшості аналізованих генетичних підгруп дітей Поліського району, у тому числі у підгрупах з нейтральними алелями генетичних поліморфізмів ФЦ [10].

У підгрупі дітей Іванківського району з асоціацією гомозигот нейтральних алелей АМТНFR:1298 та СМТНFR:677 питома вага випадків гіпергомоцистемії становила 69% [52].

Гіпергомоцистемія є стресорним фактором для організму і здатна викликати реакцію з боку центральної нервової та ендокринної систем.

В результаті цього збільшується продукція ТТГ, який впливає на синтез тиреоїдних гормонів у ЩЗ та їх обмін у периферичних органах, посилюючи утворення  $T_3$ .

У свою чергу  $T_3$ , впливаючи на МТНFR, стимулює утворення активної форми  $B_9$ , що призводить до зниження вмісту  $H_{cy}$  в крові.

Підвищена продукція  $T_3$  — це адаптаційна реакція організму, спрямована на збільшення енергетичних можливостей та формування неспецифічних та специфічних захисних реакцій.

Отримані результати свідчать про те, що зовнішньосередовищна радіаційна дія індукує в організмі дітей, які проживають поблизу ЧЗВ, порушення процесу метилювання  $H_{cy}$  та активацію ТТГ, що впливає на обмін тиреоїдних гормонів.

Підвищений рівень  $H_{cy}$  у крові реєструється в осіб із гіпотиреозом [41].

У районах, що постраждали від аварії на ЧАЕС, виникнення гіпотиреозу може бути пов'язане з радіаційним фактором.

Крім  $^{131}I$ , що становить небезпеку для людей у перші дні після аварії на ЧАЕС,  $^{137}Cs$  упродовж усіх чорнобильських десятиліть інкорпорується життєво важливими органами, у тому числі ЩЗ [5].

І це може бути причиною зменшення продукції тиреоїдних гормонів, що визначається як гіпотиреоз.

Поширеність клінічного гіпотиреозу у світовій популяції становить 0,5-5%, тоді як субклінічний гіпотиреоз трапляється значно частіше — 5-20% [60, 61].

На жаль, наразі відсутня можливість отримання об'єктивної статистичної інформації про поширеність гіпотиреозу на пострадянському просторі, у тому числі в районах, що постраждали від аварії на ЧАЕС.



При гіпотиреозі в крові знижується рівень гормонів ЩЗ як  $T_4$ , так і  $T_3$ .

Таким чином, зменшується стимулюючий вплив  $T_3$  на ферментні системи ФЦ, насамперед на МТНFR.

Наслідком цього є зменшення утворення активних форм  $B_9$  та  $B_{12}$  та збільшення вмісту  $H_{cy}$  у крові.

Підвищена концентрація  $H_{cy}$  у крові сприяє збільшенню ТТГ у сироватці крові.

У фізіологічних умовах ТТГ викликає посилення процесу деїодинації  $T_4$  та збільшення утворення  $T_3$ , здатного впливати на ферменти ФЦ, стимулюючи процес метилювання  $H_{cy}$ .

Однак в умовах вираженого впливу  $^{137}\text{Cs}$  на клітини ЩЗ [5] цього не відбувається, оскільки утворення  $T_4$  знижено, що не дозволяє формувати регуляторний цикл за участю  $T_3$  та  $H_{cy}$ .

При цьому в периферичній крові реєструється підвищений рівень ТТГ, що негативно впливає на метаболічні процеси в організмі.

## Розділ V.

# Наукова концепція про регуляторні зв'язки фолатного циклу і гіпофізарно-тиреоїдної осі. Її значення для захисту здоров'я людей в умовах радіаційного впливу.

Аналіз кореляцій між  $H_{cy}$ ,  $B_9$ ,  $B_{12}$ ,  $B_6$ , ТТГ,  $T_4$ ,  $T_3$ , з урахуванням стану генів ФЦ, у групах дітей, які мешкають поблизу ЧЗВ, дозволив сформулювати наукову концепцію про регуляторні зв'язки ФЦ та гіпофізарно-тиреоїдної осі в умовах постійного радіаційного впливу.

Відповідно до цієї концепції  $H_{cy}$  є регулятором обміну гормонів гіпофізарно-тиреоїдної осі.

Від його концентрації у крові залежить інтенсивність продукції ТТГ та інших гормонів, що регулюють діяльність ендокринних органів.

Рівень  $H_{cy}$  у крові дітей із районів, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, безпосередньо пов'язаний з функціонуванням ферментів ФЦ та утворенням активних форм  $B_9$  та  $B_{12}$ .

Активність ферментів ФЦ залежить від стану їх генів.

Відомі генетичні поліморфізми, які істотно змінюють рівень  $H_{cy}$  в крові.

Найбільш важливим у цьому плані є генетичний поліморфізм МТНFR: С677Т, що впливає на активність МТНFR-ферменту, що каталізує процес утворення активної форми  $B_9$ -5-МТНF.

Гомозиготний варіант алелі ТМТНFR:677 характеризується підвищеним рівнем  $H_{cy}$  в крові при зниженні рівня  $B_9$ .

Гетерозиготний варіант цієї алелі може бути причиною гіпергомоцистеїнемії при поєднанні з алеллю GMTRR:66 [62].

Однак після лісових пожеж у ЧЗВ навесні та влітку 2015 року підвищення рівня  $H_{cy}$  в крові реєструвалося у більшості дітей, незалежно від стану їх генетичного апарату ФЦ.

Таким чином, підвищення рівня  $H_{cy}$  у крові дітей, які мешкають поблизу ЧЗВ, пов'язане з генетичними поліморфізмами ФЦ, а також з впливом зовнішньосередовищного радіаційного фактора, що викликає стан енергетичного дефіциту у високодиференційованих клітинах життєво важливих органів [11].

Збільшення вмісту  $H_{cy}$  у крові понад фізіологічний рівень стимулює синтез ТТГ у клітинах АГ [10, 11, 48, 63, 64].

Кореляційний аналіз показує участь ТТГ у процесі дейодинації  $T_4$  та утворення  $T_3$ .

Стимуляція процесу утворення  $T_3$  — одна із найважливіших функцій ТТГ.

В організмі дітей з алеллю GMTR:2756 в геномі відбувається активація реакцій транссульфурації, в яких відбувається перетворення  $H_{cy}$  в цистеїн, з подальшою активацією процесу дейодинації  $T_4$  з утворенням  $T_3$  [11, 49].

У групі дітей з алеллю ризику GMTR:2756 питома вага випадків підвищеного вмісту в крові трийодтироніну вірогідно більша, ніж у групі дітей, які не мають цієї алелі в геномі (генотип A/AMTR:2756) [65].

Зв'язок між циклом реакцій транссульфурації та процесом дейодинації  $T_4$  забезпечує участь  $H_{cy}$  в утворенні  $T_3$  — активної форми тиреоїдних гормонів.

$T_3$  стимулює процеси клітинного енергозабезпечення, що призводить до посилення активності MTHFR та збільшення синтезу 5-MTHF [52].

В результаті збільшується метилювання  $H_{cy}$  та утворення внутрішнього Met.

Пряма кореляція  $T_3$ - $B_9$ , а також зворотні кореляції  $T_3$ -ТТГ і  $T_3$ - $H_{cy}$ , підтверджують участь  $T_3$  у цьому процесі та блокуванні продукції ТТГ [53].

Але це буває за умов збалансованого обміну речовин, тоді, коли ферменти ФЦ, зокрема MTHFR, здатні реагувати на вплив  $T_3$  [53].

У разі виражених генетичних порушень ФЦ, зокрема гомозиготних варіантів алелі TMTHFR:677,  $T_3$  не впливає на процес метилювання  $H_{cy}$ .

Найбільш ефективний вплив  $T_3$  на ФЦ та MTHFR відбувається при гетерозиготному варіанті алелі TMTHFR:677.

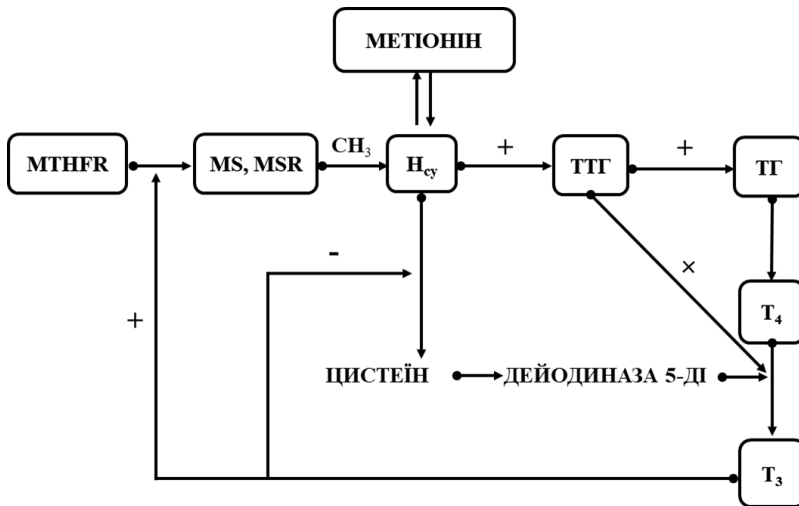
$T_3$  зменшує вміст  $H_{cy}$  в крові та знижує його вплив на гіпофізарно-тиреоїдну вісь, що призводить, зрештою, до зменшення утворення самого  $T_3$  [53].

Зниження стимулюючої дії  $T_3$  на ФЦ призводить до збільшення рівнів  $H_{cy}$ , сприяючи активації процесу перетворення  $T_4$  у  $T_3$ .

Дія  $T_3$  на MTHFR краще виражена у дівчаток, порівняно з хлопчиками.

Є підстави вважати, що це є однією з основних причин нижчого рівня  $H_{cy}$  в крові у них.

Виходячи із запропонованої схеми (рис. 26) [66] можна зробити висновок про те, що  $T_3$  є стимулятором ФЦ, сприяючи метилюванню  $H_{cy}$  та утворенню внутрішнього Met.



**Рис. 26.** Регуляторні зв'язки між ФЦ,  $H_{cy}$  та гіпофізарно-тиреоїдною віссю [66].

У той же час  $H_{cy}$ , впливаючи на гормоногенез гіпофізарно-тиреоїдної осі, регулює обмін  $T_4$ .

У фізіологічних концентраціях  $H_{cy}$  підтримує необхідний рівень  $T_4$  у крові.

У концентраціях, що перевищують фізіологічний бар'єр,  $H_{cy}$  стимулює синтез ТТГ, процес дейодинації  $T_4$  та утворення  $T_3$ .

Рівень  $T_4$  в крові залежить від того, як використовується цей метаболіт периферичними органами та тканинами, і свідчить, зокрема, про те, які енергетичні потреби організму.

Саме периферичні органи, у тому числі печінка та нирки, відповідають за утилізацію  $T_4$  та утворення  $T_3$  — активної форми тиреоїдних гормонів.

У районах, які постраждали від аварії на ЧАЕС, у цей процес втручаються радіаційні агенти, суттєво порушуючи клітинну енергетику [11].

У перше десятиліття після аварії на ЧАЕС до організму жителів постраждалих територій надходили значні кількості радіоактивних елементів.

Особливо вираженою інкорпорація  $^{137}\text{Cs}$  відбувалася у клітинах ЩЗ [5], що могло бути однією з основних причин зниження продукції тиреоїдних гормонів з клінічними проявами гіпотиреозу.

У наступні десятиліття після аварії на ЧАЕС надходження до організму дорослих та дітей радіоактивних елементів зменшилося.

Однак при цьому не зменшилася небезпека радіаційного впливу для дітей другого чорнобильського покоління.

За даними лабораторного обстеження у підлітків Іванківського та Поліського районів пошкодження клітин серця реєструвалося у 2015 році у 37,5% випадків [11].

Це пов'язано не тільки з прямим впливом  $^{137}\text{Cs}$  на міокард та ЩЗ [5], але й з порушенням регуляторних механізмів обміну  $\text{H}_{\text{cy}}$  та тиреоїдних гормонів, що виникли в період антенатального та раннього постанатального онтогенезу.

В умовах постійного зовнішнього радіаційного впливу слід звертати увагу на те, як організм використовує  $T_4$ , тоді як зазвичай звертають увагу тільки на те, як ЩЗ продукує цей гормон.

Підвищена концентрація  $\text{H}_{\text{cy}}$  у крові чорнобильських дітей індукує хронічний гормональний стрес, пов'язаний із продукцією  $T_3$  та кортизолу [53].

Наслідком цього є порушення функції серцево-судинної системи.

В наших дослідженнях, у більшості обстежених дітей було виявлено порушення ритму серцевих скорочень [11], а також зниження функціональних резервів та адаптаційно-приспосувальних можливостей системи кровообігу [67, 68].

Зниження артеріального тиску та аритмії, що реєструються у дітей при інкорпорації радіонуклідів  $^{137}\text{Cs}$  у їхній організм [11, 69], можуть бути пов'язані з  $T_3$  з урахуванням його впливу на клітинні елементи серця та судин [70].

Порушення процесів метилювання  $H_{cy}$ , обумовлене генетичними мутаціями ФЦ та зовнішньосередовищним радіаційним впливом [51], може створювати хибне уявлення про існування гіпотиреозу.

У цьому випадку, для встановлення правильного діагнозу, слід оцінювати не тільки вміст у крові ТТГ і гормонів ЩЗ ( $T_4$ ,  $T_3$ ), але і  $H_{cy}$ , а також стан генетичного апарату ФЦ.

При цьому обов'язково необхідно проводити визначення вмісту радіонуклідів в організмі дітей.

Слід бути обережним із застосуванням гормонів ЩЗ як лікувальних засобів, оскільки в організмі може бути присутня в достатній кількості їхня активна форма —  $T_3$ .

У дітей, які піддаються впливу радіаційних агентів, на клітинному, тканинному та органному рівнях реєструються елементи ушкодження та компенсаторно-приспосувальних процесів.

Іноді їх важко розрізнити і це створює труднощі в організації лікувально-профілактичних заходів.

У зв'язку з цим може бути корисною запропонована наукова концепція, заснована на аналізі результатів кореляційного аналізу показників обміну речовин з урахуванням стану генів ФЦ у дітей, які проживають після аварії на ЧАЕС в умовах постійного радіаційного впливу.

Сутність цієї концепції полягає в тому, що зворотний регуляторний зв'язок між гормонами гіпофізарно-тиреоїдної осі функціонує за участю  $H_{cy}$  та ферментів ФЦ.

Найбільш яскраво це проявляється у несприятливих для організму умовах, у тому числі при радіаційній експансії.

Вплив  $^{137}\text{Cs}$  призводить до порушення клітинного метаболізму та зменшення утворення активних форм вітамінів  $B_9$  та  $B_{12}$ .

Гіпергомоцистеїнемія, що виникла внаслідок цього, стимулює гормоногенез у гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі.

При цьому в периферичних тканинах (печінка, нирки) збільшується утворення  $T_3$ , здатного стимулювати клітинну енергетику та синтез активних форм  $B_9$ .

Наслідком є посилення процесів метилювання  $H_{cy}$ .

Отже, у даному випадку  $T_3$  захищає організм від руйнівної дії радіаційного чинника.

При цьому,  $H_{cy}$  — учасник системи адаптації організму до зовнішньосередовищного впливу.

Однак при високих концентраціях в організмі, генетично обумовлених або пов'язаних з вираженим зовнішньосередовищним впливом,  $H_{cy}$  порушує обмін речовин в організмі, викликаючи структурно-функціональні зміни в клітинах життєво важливих органів.

# Література

1. Кравченко В. І. Чорнобильська аварія та йодна недостатність як фактори ризику тиреоїдної патології у населення постраждалих регіонів України. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2016. № 2(74). С. 13-20.
2. Health consequences of the Chernobyl accident and special health programs: Reports of the expert group "Health" of the UN Chernobyl Forum. Geneva, 2006. 182 p.
3. Prysazhnyuk A. Ye., Fuzik M. M., Gudzenko N. A., Bazyka D. A. et al. Incidence of malignant neoplasms among residents of small radionuclide-contaminated Chornobyl districts in a post-accident period. *Problems of Radiation Medicine and Radiobiology*. 2020. Вип. 25. Р. 265-284. DOI:10.33145/2304-8336-2020-25-265-284
4. 25 років Чорнобильської катастрофи. Безпека майбутнього : Національна доповідь України. К. : KIM, 2011. 356 с.
5. Bandazhevsky Yu. I. Chronic Cs-137 incorporation in children's organs. *Swiss Medical Weekly*. 2003. Vol. 133. P. 488 - 490. <https://doi.org/10.4414/smw.2003.10226>
6. Tournalias E, Bertho JM, Gurriaran R, Voisin P, Paquet F. Distribution of <sup>137</sup>Cs in rat tissues after various schedules of chronic ingestion. *Health Phys*. 2010 Jul;99(1):39-48. doi: 10.1097/HP.0b013e3181d4f00e. PMID: 20539123.
7. Сидоренко О. М., Сидоренко М. О., Тимошев М. П. Епідеміологія раку щитовидної залози наприкінці ХХ та на початку ХХІ століття в Україні та Запорізькій області. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 3(28). С. 322-325.
8. Ткаченко В. І., Максимець Я. А., Видиборець Н. В., Коваленко О.Ф. Аналіз поширеності тиреоїдної патології та захворюваності на неї серед населення Київської області та України за 2007-2017 рр. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018. Т. 14, № 3. С. 272-277. DOI: 10.22141/2224-0721.14.3.2018.136426
9. Bandazhevsky Yu. I., Dubova N. F. Hyperhomocysteinemia in Ukrainian children living near the Chernobyl Exclusion Zone: International scientific conference "New trends and unsolved issues in medicine": conference proceedings (July 29-30, 2022. Riga, the Republic of Latvia). Riga, Latvia :



- “Baltija Publishing”, 2022. P. 263-266. DOI <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-226-5-69>.
10. Bandazhevsky Yu. I., Dubovaya N. F. Forest fires in the Chernobyl exclusion zone and children's health. Ivankov : PI Coordination and Analytical Center «Ecology and health», - Kyiv : «Aliant» LLC. 2021. 44 p. ISBN978-617-7819-10-2
  11. Bandazhevsky Yu. I., Dubovaya N. F. Chernobyl catastrophe and childrens health. 35 years of world tragedy. Ivankov: PI Coordination and Analytical Center «Ecology and health», - Kyiv: «Alyant» LLC, 2022. 158 p. ISBN 978-617-7819-29-4
  12. Марей А. Н., Бархударов Р. М., Новикова Н. Я. Глобальные выпадения Cs-137 и человек. М. : Атомиздат, 1974. 168 с.
  13. Корзун В. Н., Воронцова Т. О., Антонюк І. Ю. Екологія і захворювання щитоподібної залози. К.: Міжрегіональний видавничий центр «Медінформ», 2018. 743 с.
  14. Louzada RA, Carvalho DP. Similarities and Differences in the Peripheral Actions of Thyroid Hormones and Their Metabolites. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Jul 19;9:394. doi: 10.3389/fendo.2018.00394. PMID: 30072951; PMCID: PMC6060242.
  15. Pirahanchi Y, Toro F, Jialal I. Physiology, Thyroid Stimulating Hormone. [Updated 2023 May 1]. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499850/>
  16. Peeters RP, Visser TJ. Metabolism of Thyroid Hormone. [Updated 2017 Jan 1]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285545/>
  17. Sabatino L, Vassalle C, Del Seppia C, Iervasi G. Deiodinases and the Three Types of Thyroid Hormone Deiodination Reactions. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021 Oct;36(5):952-964. doi: 10.3803/EnM.2021.1198. Epub 2021 Oct 21. PMID: 34674502; PMCID: PMC8566136.
  18. Mebis L, van den Berghe G. The hypothalamus-pituitary-thyroid axis in critical illness. *Neth J Med*. 2009 Nov;67(10):332-40. PMID: 19915227.
  19. Fonseca TL, Correa-Medina M, Campos MP, Wittmann G, Werneck-de-Castro JP, Arrojo e Drigo R, Mora-Garzon M, Ueta CB, Caicedo A, Fekete C, Gereben B, Lechan RM, Bianco AC. Coordination of hypothalamic and pituitary T<sub>3</sub> production regulates TSH expression. *J Clin Invest*. 2013

- Apr;123(4):1492-500. doi: 10.1172/JCI61231. Epub 2013 Mar 25. PMID: 23524969; PMCID: PMC3613903.
20. Ortiga-Carvalho TM, Chiamolera MI, Pazos-Moura CC, Wondisford FE. Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. *Compr Physiol*. 2016 Jun 13;6(3):1387-428. doi: 10.1002/cphy.c150027. PMID: 27347897.
  21. Luongo C, Trivisano L, Alfano F and Salvatore D (2013) Type 3 deiodinase and consumptive hypothyroidism: a common mechanism for a rare disease. *Front. Endocrinol*. 4:115. doi: 10.3389/fendo.2013.0011
  22. Škovierová H., Vidomanová E., Mahmood S. et al. The molecular and cellular Effect of homocysteine metabolism imbalance on human health. *Int J Mol Sci*. 2016 Oct 20; 17(10): 1710 - 1733. doi: 10.3390/ijms17101733
  23. McCaddon A and Miller JW (2023) Homocysteine — a retrospective and prospective appraisal. *Front. Nutr*. 10:1179807. doi: 10.3389/fnut.2023.1179807
  24. Moretti, R.; Giuffré, M.; Caruso, P.; Gazzin, S.; Tiribelli, C. Homocysteine in Neurology: A Possible Contributing Factor to Small Vessel Disease. *Int. J. Mol. Sci*. 2021, 22, 2051. <https://doi.org/10.3390/ijms22042051>
  25. Koklesova L, Mazurakova A, Samec M, Biringer K, Samuel SM, Büsselberg D, Kubatka P, Golubnitschaja O. Homocysteine metabolism as the target for predictive medical approach, disease prevention, prognosis, and treatments tailored to the person. *EPMA J*. 2021 Nov 11;12(4):477-505. doi: 10.1007/s13167-021-00263-0. PMID: 34786033; PMCID: PMC8581606.
  26. Ganguly, P., Alam, S.F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J* 14, 6 (2015). <https://doi.org/10.1186/1475-2891-14-6>
  27. Gupta S.K., Kotwal J., Kotwal A., Dhall A., Garg S. Role of homocysteine & MTHFR C677T gene polymorphism as risk factors for coronary artery disease in young Indians. *Indian J Med Res*. 2012;135(4): P. 506-512.
  28. Kolling J., Scherer E., da Cunha A. A., da Cunha M. J., Wyse A.T.S. Homocysteine Induces Oxidative-Nitrative Stress in Heart of Rats: Prevention by Folic Acid. *Cardiovasc. Toxicol*. 2011. Vol. 11, № 1. P. 67-73.
  29. Jakubowski H. Homocysteine Modification in Protein Structure/Function and Human Disease. *Physiol Rev*. 2019 Jan 1;99(1):555-604. doi: 10.1152/physrev.00003.2018. PMID: 30427275
  30. Yilmaz N. Relationship between paraoxonase and homocysteine: crossroads of oxidative diseases. *Arch Med Sci*. 2012 Feb 29;8(1):138-53. doi: 10.5114/aoms.2012.27294. PMID: 22457688; PMCID: PMC3309450.

31. Tawfik A, Elsherbiny NM, Zaidi Y, Rajpurohit P. Homocysteine and Age-Related Central Nervous System Diseases: Role of Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 10;22(12):6259. doi: 10.3390/ijms22126259. PMID: 34200792; PMCID: PMC8230490.
32. Shi Q, Savage JE, Hufeisen SJ, Rauser L, Grajkowska E, Ernsberger P, Wroblewski JT, Nadeau JH, Roth BL. L-homocysteine sulfinic acid and other acidic homocysteine derivatives are potent and selective metabotropic glutamate receptor agonists. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003 Apr;305(1):131-42. doi: 10.1124/jpet.102.047092. PMID: 12649361.
33. Zieminska E, Stafiej A, Lazarewicz JW. (2003) Role of group I metabotropic glutamate receptors and NMDA receptors in homocysteine-evoked acute neurodegeneration of cultured cerebellar granule neurons. *Neurochem. Int.*, 43(4-5), 481-492.
34. Ho P.I., Ashline D., Dhitavat S., Ortiz D., Collins S.C., Shea T.B. and Rogers E. (2003). Folate deprivation induces neurodegeneration: roles of oxidative stress and increased homocysteine. *Neurobiol. Dis.* 14, 32-42.
35. James SJ, Cutler P, Melnyk S, Jernigan S, Janak L, Gaylor DW, Neubrandner JA. Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. *Am J Clin Nutr.* 2004 Dec;80(6):1611-7. doi: 10.1093/ajcn/80.6.1611. PMID: 15585776
36. Obeid R, Herrmann W. Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia. *FEBS Lett.* 2006 May 29;580(13):2994-3005. doi: 10.1016/j.febslet.2006.04.088. Epub 2006 May 6. PMID: 16697371.
37. Sibarov DA, Giniatullin R, Antonov SM. High sensitivity of cerebellar neurons to homocysteine is determined by expression of GluN2C and GluN2D subunits of NMDA receptors. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018 Nov 30;506(3):648-652. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.10.140. Epub 2018 Oct 27. PMID: 30454701
38. Liu L, Wu Q, Yan H, Zheng X, Zhou Q. Plasma Homocysteine and Autonomic Nervous Dysfunction: Association and Clinical Relevance in OSAS. *Dis Markers.* 2020 Jul 8;2020: 4378505. doi: 10.1155/2020/4378505. PMID: 32695242; PMCID: PMC7368224.
39. Fratoni V, Brandi ML. B vitamins, homocysteine and bone health. *Nutrients.* 2015 Mar 30;7(4):2176-92. doi: 10.3390/nu7042176. PMID: 25830943; PMCID: PMC4425139.

40. McLean R. R., Jacques P. F., Selhub J. and al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med*. 2004 May 13 ; 350 (20) : 2042 - 2049. doi: 10.1056/NEJMoa032739.
41. Catargi B., Parrot-Roulaud F., Cochet C., et al. Homocysteine, hypothyroidism, and effect of thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 1999. Vol. 9(12). P. 1163-1166.
42. Nechyporuk V. M., Zaichenko N. V., Korda M. M. Effect of thyroid gland functional state on the functioning of homocysteine remethylation cycle in rat organs. *Deutscher Wissenschafts Herold • German Science Herald*, N 4/2016. P. 45-48
43. Bandazhevskiy Yu. I., Dubova N. F. Genetic control of homocysteine metabolism in children living near the Chernobyl exclusion zone. *Environment & Health*. 2022. № 2 (103). P. 10-15. <https://doi.org/10.32402/dovkil2022.02.010>
44. Froese D. S., Fowler B., Baumgartner M. R. Vitamin B<sub>12</sub>, folate, and the methionine remethylation cycle — biochemistry, pathways, and regulation. *J Inherit Metab Dis*. 2019 ; 42(4) : 673-685. <https://doi.org/10.1002/jimd.12009>.
45. Bandazheuski Yu., Dubovaya N. Hyperhomocysteinemia and folate cycle genes in girls and boys living near the Chernobyl Exclusion Zone // Traditional and innovative approaches to scientific research: theory, methodology, practice: Scientific monograph. Riga, Latvia: Baltija Publishing, 2022. P. 268-282. DOI: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-241-8-12> (ISBN: 978-9934-26-241-8).
46. Yang B, Liu Y, Li Y, Fan S, Zhi X, Lu X, Wang D, Zheng Q, Wang Y, Wang Y, Sun G. Geographical distribution of MTHFR C677T, A1298C and MTRR A66G gene polymorphisms in China: findings from 15357 adults of Han nationality. *PLoS One*. 2013;8(3):e57917. doi: 10.1371/journal.pone.0057917. Epub 2013 Mar 5. PMID: 23472119; PMCID: PMC3589470
47. Rady PL, Szucs S, Grady J, Hudnall SD, Kellner LH, Nitowsky H, Tying SK, Matalon RK. Genetic polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and methionine synthase reductase (MTRR) in ethnic populations in Texas; a report of a novel MTHFR polymorphic site, G1793A. *Am J Med Genet*. 2002 Jan 15;107(2):162-8. doi: 10.1002/ajmg.10122. PMID: 11807892.
48. Bandazhevsky Yu. I., Dubova N. F. The state of folate metabolism and its link with thyroid system in children after forest fires in the Chornobyl

- exclusion zone. *Environment&Health*. 2019. № 2(91). P. 10-16. DOI: <https://doi.org/10.32402/dovkil2019.02.010>
49. Bandazheuski Yu., Dubovaya N. Genetic regulation of the metabolism of methionine, homocysteine and vitamins B9, B12 in children living near the Chernobyl Exclusion zone // Theoretical and practical aspects of the development of modern scientific research: Scientific monograph. Part 2. Riga, Latvia: Baltija Publishing, 2022. P. 180-193. DOI: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-195-4>
50. Bandazhevskiy Yu. I., Dubova N. F. Genetic polymorphisms of the folate cycle and hyperhomocysteinemia in children from areas bordering the Chernobyl exclusion zone. *Environment&Health*. 2023. No. 3. P. 11-19. <https://doi.org/10.32402/dovkil2023.03.011>
51. Bandazheuski Yu., Dubovaya N. Elements of etio-pathogenesis of hyperhomocysteinemia in children living in the regions affected from the accident at the Chernobyl nuclear power plant // The scientific paradigm in the context of technological development and social change: Scientific monograph. Part 2. Riga, Latvia: Baltija Publishing, 2023. P. 140-163. DOI: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-297-5-25>
52. Bandazheuski Yu., Dubovaya N. Hyperhomocysteinemia and pituitary-thyroid axis among children living near the Chornobyl exclusion zone // Theoretical and practical aspects of science development : Scientific monograph. Part 2. Riga, Latvia : Baltija Publishing, 2023. P. 368-390. DOI: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-355-2>
53. Bandazheuski Yu., Dubovaya N. Folate cycle genes and the endocrine system in children living in the territory affected by the accident at the Chernobyl nuclear power plant //Science, technology and innovation in the modern world : Scientific monograph. Riga, Latvia : Baltija Publishing, 2023. P. 188-210. DOI: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-364-4>
54. Lin, L., Du, Y., Niu, G. et al. Folate deficiency may increase the risk for elevated TSH in patients with type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord* 23, 169 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01422-2>
55. So Young Park, Song Vogue Ahn, Hyun Seok Jin, Hyun-Jung An, Se Eun Park and Sihoon Lee. SUN-269: Increases in Thyrotropin Are Associated with Increased Triiodothyronine/Thyroxine Ratio in the Korean Healthy Adult Group. Endocrine Society's 98th Annual Meeting and Expo. Boston. 2016.April 1-4.
56. Nedrebø BG, Hustad S, Schneede J, Ueland PM, Vollset SE, Holm PI, Aanderud S, Lien EA. Homocysteine and its relation to B-vitamins

- in Graves' disease before and after treatment: effect modification by smoking. *J Intern Med.* 2003 Nov;254(5):504-12. doi: 10.1046/j.1365-2796.2003.01222.x.PMID: 14535973.
57. Demirbas B, Ozkaya M, Cakal E, Culha C, Gulcelik N, Koc G, Serter R, Aral Y. Plasma homocysteine levels in hyperthyroid patients. *Endocr J.* 2004 Feb;51(1):121-5. Doi: 10.1507/endocrj.51.121. PMID: 15004418.
58. Nair CP, Viswanathan G, Noronha JM. Folate-mediated incorporation of ring-2-carbon of histidine into nucleic acids: influence of thyroid hormone. *Metabolism.* 1994 Dec;43(12):1575-8. doi: 10.1016/0026-0495(94)90019-1. PMID: 7990714.
59. Tripathi Prashant, Saxena Nivedita, Verma Manish Kumar, Singh Anand Narayan. Association of Vitamin B<sub>12</sub>, Folate and Ferritin with Thyroid Hormones in Hypothyroidism. *Annals of International medical and Dental Research.* 2019 Jan; 5(1): 1-6
60. Juárez-Cedillo T, Basurto-Acevedo L, Vega-García S, Sánchez-Rodríguez Martha A, Retana-Ugalde R, Juárez-Cedillo E, Gonzalez-Melendez Roberto C, Escobedo-de-la-Peña J. Prevalence of thyroid dysfunction and its impact on cognition in older mexican adults: (SADEM study). *J Endocrinol Invest.* 2017 Sep;40(9):945-952. doi: 10.1007/s40618-017-0654-6. Epub 2017 Mar 25. PMID: 28343318.
61. Ferreira-Hermosillo A, Toledo J.O and Cordoba K (2024) Evaluation of the risk of hypothyroidism and its clinical manifestations using the Zulewski scale. *Front. Endocrinol.* 15:1416663. doi: 10.3389/fendo.2024.1416663
62. Bandazheuski Yu., Dubovaya N. The combination of folate cycle genotypes and hyperhomocysteinemia in children living near the Chernobyl Exclusion zone // Scientific space in the conditions of global transformations of the modern world: Scientific monograph. Riga, Latvia: Baltija Publishing, 2022. P. 21-37. DOI: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-195-4-22>
63. Bandazhevsky Yu. I., Dubovaya N. F. Associations between thyroid hormones and homocysteine in children living in areas affected by the Chernobyl nuclear power plant accident. *Гігієна населених місць.* 2018. Вип. 68. С. 177-183. <https://doi.org/10.32402/hygiene2018.68.177>
64. Bandazhevskiy Yu. I., Dubovaya N. F. Hyperhomocysteinemia in children and forest fires in the Chornobyl exclusion zone. *Environment&Health.* 2020. № 4(97). P. 21-26. DOI: <https://doi.org/10.32402/dovkil2020.04.021>
65. Bandazhevsky Yu.I., Dubovaya N.F. The role of folate metabolism genome in the formation of triiodothyronine in children living in areas

- affected by the Chernobyl nuclear power plant accident. Фактори експериментальної еволюції організмів: зб. наук. пр. / Національна академія наук України, Інститут молекулярної біології і генетики, Укр. т-во генетиків і селекціонерів ім. М.І. Вавилова; редкол.: В.А. Кунах (голов. ред.) [та ін.]. - К.: Укр. т-во генетиків і селекціонерів ім. М.І. Вавилова, 2019. - Т. 24. - С. 197-201. DOI: <https://doi.org/10.7124/FEEO.v24.1101>
66. Bandazhevsky Yu., Dubovaya N. The concept of regulatory connections of the folate cycle and the pituitary-thyroid axis in children from areas affected by the accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant // International Scientific Conference Science in the Modern World: Prospects and Directions of Development: Conference Proceedings, May 17-18, 2024. Riga, Latvia : Baltija Publishing, pp. 15-18. DOI: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-438-2-4> pp/ 15-18
67. Dubovaya N., Bandazheuski Yu. Adaptation resources of the cardiovascular system of schoolchildren living near the Chernobyl nuclear power plant // Scientific space: integration of traditional and innovative processes: Scientific monograph. Riga, Latvia: Baltija Publishing, 2023. P. 147-170. DOI: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-310-1-5>.
68. Дубова Н. Ф., Бандажевський Ю. І. Оцінка адаптаційних можливостей серцево-судинної системи школярів, які мешкають поблизу Чорнобильської зони відчуження. *Environment&Health*. 2023. № 2 (107). P. 24-30. DOI: <https://doi.org/10.32402/dovkil2023.02.024>
69. Bandajevsky Y. I., Bandajevskaya G. Cardiomyopathies on cesium 137. *Cardinale. revue de cardiologie*. 2003. Vol. 15. № 8. P. 40-42.
70. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation*. 2007 Oct 9;116(15):1725-35. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678326. Erratum in: *Circulation*. 2008 Jan 22;117(3): e18. PMID: 17923583.

## Перелік скорочень

|                        |   |                                                           |
|------------------------|---|-----------------------------------------------------------|
| ЧАЭС                   | — | Чорнобильська атомна електростанція                       |
| ЧЗВ                    | — | Чорнобильська зона відчуження                             |
| $^{137}\text{Cs}$      | — | радіоактивний ізотоп цезію                                |
| $^{90}\text{Sr}$       | — | радіоактивний ізотоп стронцію                             |
| ЩЗ                     | — | щитовидна залоза                                          |
| АГ                     | — | аденогіпофіз                                              |
| ТТГ                    | — | тиреотропний гормон гіпофіза                              |
| $\text{T}_3$           | — | трийодтиронін                                             |
| $\text{T}_4$           | — | тироксин                                                  |
| АТФ                    | — | аденозинтрифосфорна кислота                               |
| АМФ                    | — | аденозинмонофосфорна кислота                              |
| СІДР                   | — | синдром інкорпорованих довгоіснуючих<br>радіонуклідів     |
| АСТ                    | — | аспартатамінотрансфераза                                  |
| АЛТ                    | — | аланінамінотрансфераза                                    |
| АСТ/АЛТ                | — | коефіцієнт де Рітиса                                      |
| $\text{H}_{\text{cy}}$ | — | гомоцистеїн                                               |
| Met                    | — | метіонін                                                  |
| Cyst                   | — | цистатіонін                                               |
| Cys                    | — | цистеїн                                                   |
| ФЦ                     | — | фолатний цикл                                             |
| MTHFR                  | — | метилентетрагідрофолатредуктаза                           |
| MS                     | — | $\text{B}_{12}$ метіонін-синтаза                          |
| MSR                    | — | метіонін-синтаза редуктаза                                |
| CBS                    | — | цистатіонін- $\beta$ -синтаза                             |
| SAM                    | — | S-аденозилметіонін                                        |
| SAH                    | — | S-аденозилгомоцистеїн                                     |
| Алень С                | — | нейтральна алель генетичного поліморфізму<br>MTHFR C677T  |
| Алень Т                | — | алель ризику генетичного поліморфізму<br>MTHFR C677T      |
| Алень А                | — | нейтральна алель генетичного поліморфізму<br>MTHFR A1298C |



|           |   |                                                         |
|-----------|---|---------------------------------------------------------|
| Алель С   | — | алель ризику генетичного поліморфізму<br>MTHFR A1298C   |
| Алель А   | — | нейтральна алель генетичного поліморфізму<br>MTR A2756G |
| Алель G   | — | алель ризику генетичного поліморфізму<br>MTR A2756G     |
| Алель А   | — | нейтральна алель генетичного поліморфізму<br>MTRR A66G  |
| Алель G   | — | алель ризику генетичного поліморфізму<br>MTRR A66G      |
| 5-MTHF    | — | 5-метилтетрагідрофолат                                  |
| 5,10 MTHF | — | 5,10 метилентетрагідрофолат                             |
| NMDA      | — | N-метил-D-аспартат                                      |

*Наукове видання*

**Бандажевський Ю.І., Дубова Н.Ф.**

РЕГУЛЯЦІЯ ФУНКЦІЇ  
ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ У ДІТЕЙ,  
ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ В РАЙОНАХ,  
ЩО ПОСТРАЖДАЛИ ВІД АВАРІЇ  
НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АТОМНІЙ  
ЕЛЕКТРОСТАНЦІЇ

Редагування та випуск О. С. Дубова  
Комп'ютерна верстка А. М. Самченко

Підписано до друку 25.02.2025.  
Формат 60×84 1/16. Папір офсетний  
Умовн. друк. арк. 9,0.  
Наклад 300 прим.

ФОП Самченко Анастасія Михайлівна  
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи  
до державного реєстру видавців, виготівників  
і розповсюджувачів видавничої продукції  
ДК №7906 від 03.08.2023 р.  
Тел. (093) 860-62-21.