

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

ВПЛИВ ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ НА ПРОЦЕСИ РЕМЕТИЛУВАННЯ ТА ТРАНССУЛЬФУВАННЯ СІРКОВМІСНИХ АМІНОКИСЛОТ В ОРГАНАХ ЩУРІВ

Вступ. Сірковмісні амінокислоти забезпечують процеси життєдіяльності клітини і процеси метилування, підтримують редокс-потенціал та цілісність клітинних систем, знешкоджують токсичні агенти і вільні радикали. Порушення їх обміну асоціюються з рядом патологій, включаючи хворобу Альцгеймера, розвитком злоякісних пухлин, дефектами невральної трубки, хворобами нирок. Підвищення в крові концентрації сірковмісної амінокислоти гомоцистеїну (ГЦ) є серйозним фактором розвитку захворювань серцево-судинної системи, як-от атеросклерозу, гіпертонії, венозного тромбозу. Регуляція метаболізму сірковмісних амінокислот здійснюється на різних рівнях, у тому числі й тиреоїдними гормонами. Встановлено, що гіпотиреоз є незалежним фактором, який призводить до збільшення концентрації ГЦ у крові та ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Проте конкретні молекулярні механізми впливу тиреоїдних гормонів на обмін сірковмісних амінокислот залишаються невідомими.

Мета дослідження – вивчити в експерименті вплив тиреоїдних гормонів на процеси реметилювання та транссульфування в печінці й нирках, вміст ГЦ, цистеїну і гідроген сульфїду в сироватці крові експериментальних тварин.

Методи дослідження. Щурам вводили L-тироксин і мерказоліл для моделювання станів гіпер- та гіпотиреозу, які підтверджували за вмістом вільного тироксину, вільного трийодтироніну і тиреотропного гормону в сироватці крові.

Результати й обговорення. У печінці й нирках тварин з гіпотиреозом спостерігали зниження активності ферментів циклу реметилювання – S-аденозилметіонінсинтетази, S-аденозилгомоцистеїн-гідролази, бетаїнгомоцистеїнметилтрансферази та ферментів транссульфування – цистатіонін-β-синтази, цистатіонін-γ-ліази і цистеїнамінотрансферази. При моделюванні гіпертиреозу активність даних ферментів у досліджуваних органах підвищувалася. Гіпертиреоз супроводжувався зниженням концентрації ГЦ, а гіпотиреоз – зростанням концентрації ГЦ, цистеїну та зменшенням вмісту гідроген сульфїду в крові тварин.

Висновок. Вагомими факторами ризику розвитку атеросклерозу, ендотеліальної дисфункції та гіперкоагуляції при гіпотиреоїдних станах можуть бути порушення процесів реметилювання і транссульфування сірковмісних амінокислот в органах.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: тиреоїдні гормони; сірковмісні амінокислоти; цикл реметилювання; шлях транссульфування; гомоцистеїн; цистеїн; гідроген сульфїд.

ВСТУП. Сірковмісні амінокислоти забезпечують процеси життєдіяльності клітини і процеси метилування, підтримують редокс-потенціал та цілісність клітинних систем, знешкоджують токсичні агенти і вільні радикали. Особливу увагу приділяють обміну гомоцистеїну (ГЦ) і цистеїну. Підвищення в крові концентрації ГЦ є серйозним фактором ризику розвитку ряду захворювань, зокрема атеросклерозу, венозного тромбозу, гіпертонії [3]. З десульфуразним шляхом обміну цистеїну асоціюється продукція важливої регуляторної газової молекули гідроген

сульфїду (H₂S). На сьогодні встановлено, що H₂S відіграє важливу роль в агрегації тромбоцитів та регуляції судинного тону, скоротливості міокарда, нейротрансмісії, секреції інсуліну [4, 9, 13, 14].

Регуляція метаболізму сірковмісних амінокислот здійснюється на різних рівнях, у тому числі й ендокринною системою. Одними з ключових гормонів, що регулюють усі види метаболізму в організмі, є тиреоїдні гормони. Було встановлено, що у хворих на гіпотиреоз зростає вміст ГЦ, а замісна терапія тироксином нормалізує даний показник до рівня здорових осіб [10]. К. М. Colleran та ін. [12], досліджуючи пацієнтів

із короткочасним гіпертиреозом, показали, що короткостроковий субклінічний гіпертиреоз, індукований введенням метімазолу, спричиняє зниження рівня ГЦ у крові. У роботі [5] було показано, що гіпотиреоз є незалежним фактором, що призводить до збільшення концентрації ГЦ у крові та ризику розвитку серцево-судинних захворювань у хворих з даною патологією. Проте конкретні молекулярні механізми впливу тиреоїдних гормонів на підвищення чи зниження рівня ГЦ залишаються невідомими. Невивченими є процеси обміну цистеїну при гіпер- або гіпотиреозі.

Мета дослідження – вивчити в експерименті вплив тиреоїдних гормонів на процеси ремітилування та транссульфування в печінці й нирках, вміст ГЦ, цистеїну і H_2S у сироватці крові експериментальних тварин.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Для дослідження використано 40 безпородних щурів-самців масою 150–180 г, яких утримували на стандартному раціоні. Усіх тварин поділили на 5 груп: 1-ша – інтактні щури, яким вводили інтрагастрально розчин 1 % крохмалю; 2-га – тварини з гіпертиреозом, яким щоденно протягом 14-ти днів вводили інтрагастрально L-тироксин на 1 % розчині крохмалю по 200 мкг/добу на 1 кг маси; 3-тя – тварини з гіпертиреозом, яким щоденно протягом 21-го дня вводили інтрагастрально L-тироксин на 1 % розчині крохмалю по 200 мкг/добу на 1 кг маси; 4-та – тварини з гіпотиреозом, яким щоденно протягом 14-ти днів вводили інтрагастрально мерказоліл на 1 % розчині крохмалю по 10 мг/добу на 1 кг маси; 5-та – тварини з гіпотиреозом, яким щоденно протягом 21-го дня вводили інтрагастрально мерказоліл на 1 % розчині крохмалю по 10 мг/добу на 1 кг маси. З досліду тварин виводили на 15-й і 22-й дні методом цервікальної дислокації. Для експерименту використовували плазму крові, тканину печінки та нирок. Дослідження проведено згідно із загальними етичними принципами експериментів на тваринах.

Печінку та нирки перфузували холодним 1,15 % розчином калію хлориду і гомогенізували

при 3000 об./хв у середовищі 1,15 % калію хлориду (співвідношення 1:3). Гомогенати центрифугували впродовж 30 хв при 1500 g та +4 °C. У печінці та нирках визначали активність S-аденозилметіонінсинтетази (S-АМС) [6], S-аденозилгомоцистеїнгідролази (S-АГГ) [11], бетаїноггомоцистеїнметилтрансферази (БГМТ) [8], цистатіонін- β -синтази (ЦБС), цистатіонін- γ -ліази (ЦГЛ) і цистеїнамінотрансферази (ЦАТ) [1, 7]. Для підтвердження станів гіпер- та гіпотиреозу в сироватці крові визначали вміст вільного тироксину (FT_4), вільного трийодтироніну (FT_3) і тиреотропного гормону (ТТГ) імуноферментним методом з використанням наборів фірми “Диагностические системы” (Російська Федерація). У сироватці крові визначали загальний вміст ГЦ імуноферментним методом із застосуванням набору фірми “Axis-Shield” (Велика Британія). Вміст H_2S у сироватці крові визначали за реакцією утворення тіоніну з використанням N,N-диметил-п-фенілендіаміну [2].

Результати виражали як середнє \pm SEM із 8 експериментів. Зміни $p < 0,05$ розглядали як статистично достовірні. Статистичний аналіз виконували, використовуючи стандартні статистичні програми і t-критерій Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Щоденне введення тваринам L-тироксину протягом 14-ти і 21-го днів викликало стан постійного гіпертиреозу (табл. 1), що підтверджувалося збільшенням концентрації FT_4 у крові щурів (на 14-й день – на 83 %, на 21-й – на 136 %). Концентрація ТТГ при цьому достовірно зменшувалася (на 14-й день – на 56 %, на 21-й – на 76 %). Рівень FT_3 не змінювався достовірно в обидва терміни дослідження.

Для пригнічення продукції синтезу тиреоїдних гормонів використовували препарат “Мерказоліл”, який блокує фермент пероксидазу, що бере участь у йодуванні тироніну в щитоподібній залозі до трийод- і тетраїодтироніну та знижує інкрецію тироксину. Введення щурам мерказолілу протягом 14-ти днів викликало зниження вмісту FT_4 у сироватці крові на 38 %, а подальше введення препарату протягом 21-го дня призвело до зменшення FT_4 на 62 %. На відміну від

Таблиця 1 – Вміст вільного тироксину, трийодтироніну (пмоль/л) та тиреотропного гормону (мМО/л) у сироватці крові щурів, яким вводили L-тироксин і мерказоліл ($M \pm m$, $n=8$)

| Показник | Група тварин | | | | |
|----------|------------------|--|-------------------|------------------|------------------|
| | інтактні | L-тироксин | | мерказоліл | |
| | | час від початку введення препаратів, дні | | | |
| | | 14 | 21 | 14 | 21 |
| ТТГ | 0,34 \pm 0,03 | 0,15 \pm 0,02* | 0,08 \pm 0,01* | 0,54 \pm 0,05* | 2,21 \pm 0,16* |
| FT_4 | 11,07 \pm 0,47 | 20,23 \pm 2,10* | 26,12 \pm 1,85* | 6,84 \pm 0,27* | 4,25 \pm 0,42* |
| FT_3 | 2,58 \pm 0,24 | 2,70 \pm 0,18 | 2,88 \pm 0,21 | 0,87 \pm 0,06* | 0,67 \pm 0,04* |

Примітка. Тут і в таблицях 2, 3: * – зміни достовірні відносно показників групи інтактних тварин.

L-тироксину, щоденне введення тваринам мерказолілу протягом 14-ти і 21-го днів спричинило зростання рівня ТТГ на 56 та 550 %. Концентрація VT_3 при введенні мерказолілу зменшилась у сироватці крові в обидва терміни дослідження, відповідно, на 66 і 74 %.

Гомоцистеїн метаболізується одним із двох шляхів – реметилюванням або транссульфуванням. У нормі ГЦ реметилюється до метіоніну двома шляхами. Перша реакція каталізується V_{12} -залежним ферментом метіонінсинтетазою, донором метильної групи для якої є N-5-метилтетрагідрофолат, процес утворення якого відбувається в циклі активного фолату. Альтернативна реакція утворення метіоніну з ГЦ каталізується фолатнезалежним ферментом БГМТ, що присутній у печінці й нирках і донором метильних груп для якого є бетаїн. У реакціях метилювання безпосереднім донором метильних груп є не метіонін, а його похідне – S-аденозилметіонін, який утворюється при взаємодії метіоніну з АТФ під впливом ферменту S-АМС. S-аденозилметіонін, втрачаючи метильну групу, перетворюється в S-аденозилгомоцистеїн, який під впливом ферменту S-АГГ розщеплюється на аденозин і ГЦ.

Ми встановили, що експериментальний гіпертиреоз супроводжувався зростанням активності ферментів циклу реметилювання – БГМТ, S-АМС та S-АГГ (табл. 2). В обидва терміни дослідження під впливом L-тироксину активність БГМТ підвищувалася як у тканині печінки (на 38

та 45 %), так і в нирках (на 35 та 47 %). Активність S-АМС і S-АГГ достовірно зростала в печінці та нирках лише на 21-й день дослідження (відповідно, на 34 і 63 % та 35 і 59 %).

На відміну від L-тироксину, застосування мерказолілу супроводжувалось пригніченням активності ферментів циклу метилювання в печінці й нирках (табл. 2). Зокрема, у тканині печінки активність БГМТ знизилась в обидва терміни дослідження, відповідно, на 35 і 45 %, у тканині нирок – на 35 і 47 %. Моделювання гіпотиреозу також викликало пригнічення функціональної активності S-АМС, яка в печінці на 14-й день дослідження зменшилась на 27 %, на 21-й – на 31 %, а в нирках – на 33 і 40 % відповідно. Що стосується S-АГГ, то тільки тривале введення мерказолілу (протягом 21-го дня) призводило до зниження (на 24 %) її активності у тканині печінки, тоді як у нирках активність ферменту пригнічувалась і на 14-й, і на 21-й дні дослідження (відповідно, на 39 та 46 %).

Активність H_2S -синтезувальних ферментів ЦБС і ЦГЛ достовірно зростала при моделюванні гіпертиреозу, проте тільки в нирках і лише в разі тривалого (протягом 21-го дня) введення L-тироксину (табл. 3). Водночас при моделюванні гіпотиреозу десульфуразна активність ЦБС і ЦГЛ знижувалась на 21-й день дослідження (на 33 %), а активність ЦАТ – як на 14-й, так і на 21-й дні (відповідно, на 36 та 38 %). У нирках під впливом мерказолілу достовірно зменшувалась

Таблиця 2 – Активність (нмоль/хв·мг білка) ферментів циклу метилювання в печінці й нирках щурів з моделлю гіпер- та гіпотиреозу ($M \pm m$, $n=8$)

| Показник | Об'єкт дослідження | інтактні | Група тварин | | | |
|----------|--------------------|-----------|---|-------------|---|------------|
| | | | модель гіпертиреозу | | модель гіпотиреозу | |
| | | | час від початку введення L-тироксину, дні | | час від початку введення мерказолілу, дні | |
| | | 14 | 21 | 14 | 21 | |
| S-АМС | Печінка | 5,84±0,43 | 6,08±0,59 | 7,85±0,48* | 4,25±0,29* | 4,02±0,43* |
| | Нирки | 3,04±0,27 | 3,93±0,36 | 4,96±0,28* | 2,03±0,14* | 1,82±0,26* |
| S-АГГ | Печінка | 5,66±0,30 | 5,91±0,48 | 7,66±0,53* | 4,80±0,42 | 4,28±0,32* |
| | Нирки | 3,83±0,36 | 5,18±0,59 | 6,08±0,50* | 2,32±0,17* | 2,08±0,18* |
| БГМТ | Печінка | 8,65±0,50 | 11,90±0,78* | 12,50±0,89* | 5,60±0,43* | 4,95±0,27* |
| | Нирки | 3,33±0,17 | 4,48±0,21* | 4,90±0,33* | 2,15±0,19* | 1,76±0,14* |

Таблиця 3 – Активність (нмоль/хв·мг білка) ферментів синтезу H_2S у печінці й нирках щурів з моделлю гіпер- та гіпотиреозу ($M \pm m$, $n=8$)

| Показник | Об'єкт дослідження | інтактні | Група тварин | | | |
|----------|--------------------|-----------|---|------------|---|------------|
| | | | модель гіпертиреозу | | модель гіпотиреозу | |
| | | | час від початку введення L-тироксину, дні | | час від початку введення мерказолілу, дні | |
| | | 14 | 21 | 14 | 21 | |
| ЦБС | Печінка | 4,04±0,34 | 4,38±0,45 | 4,65±0,37 | 3,28±0,22 | 2,72±0,27* |
| | Нирки | 3,31±0,10 | 3,33±0,22 | 4,01±0,20* | 2,70±0,18* | 2,37±0,25* |
| ЦГЛ | Печінка | 4,01±0,20 | 4,17±0,23 | 4,30±0,16 | 3,06±0,31 | 2,70±0,21* |
| | Нирки | 0,92±0,04 | 1,29±0,14 | 1,84±0,15* | 0,58±0,03* | 0,56±0,03* |
| ЦАТ | Печінка | 1,67±0,12 | 1,41±0,20 | 1,80±0,29 | 1,07±0,14* | 1,03±0,12* |
| | Нирки | 1,28±0,03 | 1,44±0,08 | 1,43±0,10 | 1,20±0,10 | 1,04±0,07* |

активність усіх ферментів процесу транссульфування (ЦБС – на 18 і 28 %, ЦГЛ – 37 та 39 %, відповідно, на 14-й і 21-й дні, ЦАТ – лише на 21-й день дослідження на 19 %).

Таким чином, можемо констатувати, що при експериментальному гіпотиреозі пригнічуються шляхи десульфування цистеїну, що призводить до зменшення кількості утвореного в печінці й нирках гідроген сульфїду. Встановлено, що введення щурам протягом 14-ти днів мерказолїлу зумовило зниження H_2S у крові на 17 %, а протягом 21-го дня – на 24 % (рис. 1). Оскільки на сьогодні відомо, що H_2S , як і NO , має вазодилатційні властивості й запобігає посиленому тромбоутворенню, то таке зменшення його вмісту при зниженій продукції тиреоїдних гормонів є несприятливим. Можливо, цей факт і пояснює виникнення ендотеліальної дисфункції і

кардіоваскулярних розладів, що виникають у хворих на гіпотиреоз.

Очевидно, сповільнення шляхів утилізації цистеїну за умов гіпотиреозу призвело до зростання його рівня в сироватці крові. Так, на 14-й день після введення мерказолїлу вміст цистеїну підвищився на 24 %, а на 21-й – на 39 % (рис. 2).

Нагромадження цистеїну призведе до збільшення вмісту в крові ГЦ, який у нормі перетворюється до цистеїну у двох реакціях. Такому накопиченню сприятиме також пригнічення активності БГМТ, яке ми спостерігали в щурів з гіпотиреозом, внаслідок гальмування процесів реметилювання ГЦ назад до метіонїну. В нашому досліді на 14-й день при застосуванні мерказолїлу вміст ГЦ збільшився на 98 %, а на 21-й – на 160 % (рис. 3). Як і зниження рівня H_2S , таке

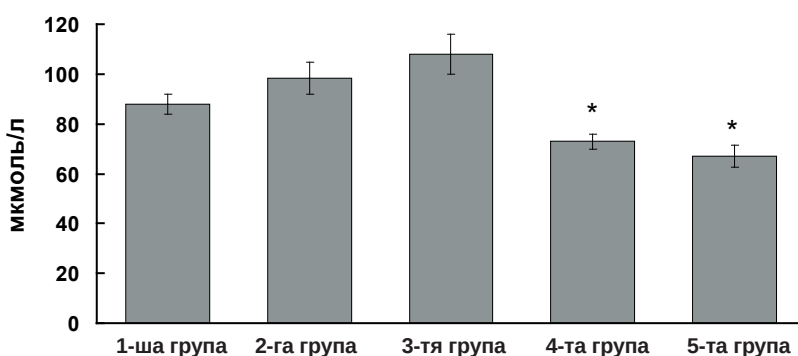


Рис. 1. Концентрація (мкмоль/л) H_2S у сироватці крові щурів з моделлю гіпер- та гіпотиреозу (n=8). Примітка. Тут і на рисунках 2, 3: * – зміни достовірні відносно показників групи інтактних тварин.

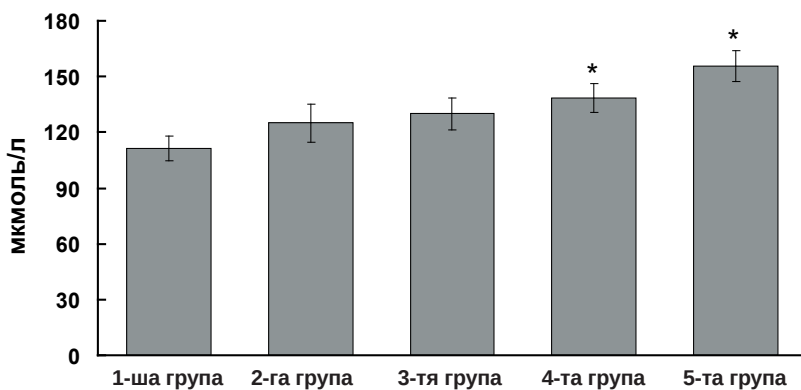


Рис. 2. Вміст (мкмоль/л) цистеїну в сироватці крові щурів з моделлю гіпер- та гіпотиреозу (n=8).

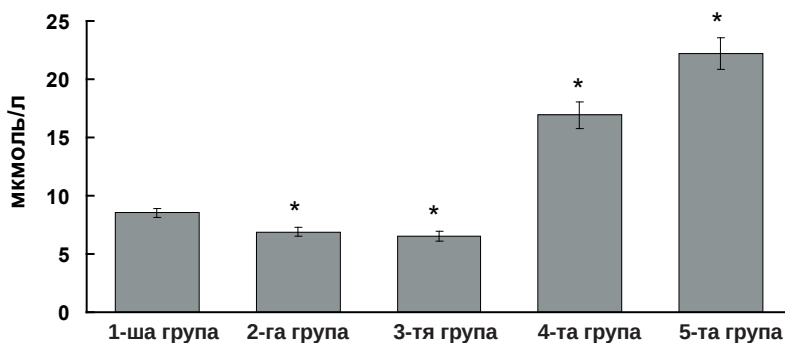


Рис. 3. Вміст (мкмоль/л) гомоцистеїну в сироватці крові щурів з моделлю гіпер- та гіпотиреозу (n=8).

підвищення вмісту ГЦ у крові може бути важливим фактором ризику розвитку кардіоваскулярної патології при гіпотиреоїдних станах.

ВИСНОВКИ. 1. Стан гіпертиреозу супроводжується підвищенням активності ферментів циклу реметилювання в печінці й нирках та процесів транссульфування в нирках і зниженням рівня ГЦ у крові.

2. Стан гіпотиреозу призводить до зниження активності ферментів циклу реметилювання і

процесів транссульфування в печінці й нирках, що супроводжується збільшенням рівня ГЦ і цистеїну та зменшенням концентрації гідроген сульфїду в крові.

3. Збільшення вмісту ГЦ і цистеїну, зменшення рівня H_2S при гіпотиреозі можуть бути важливими факторами ризику розвитку атеросклерозу, ендотеліальної дисфункції та гіперкоагуляції при хворобах, що супроводжуються зниженням рівня тиреоїдних гормонів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Пат. України на корисну модель № 45018 У МПК (2009) G01N 33/00. Спосіб визначення продукції гідроген сульфїду в органах щурів / Заїчко Н. В., Пентюк Н. О., Мельник А. В., Штатко О. І. ; заявник і патентовласник Науково-дослідний інститут реабілітації інвалідів (навчально-лікувальний комплекс) Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова. – № у 2009 04434 ; заявл. 05.05.09 ; опубл. 26.10.09, Бюл. № 20.

2. Пат. України на корисну модель № 52136 У МПК (2009) G01N 33/68. Спосіб визначення вмісту гідроген сульфїду в плазмі крові / Заїчко Н. В., Пентюк Н. О., Мельник А. В. ; заявник і патентовласник НДІ реабілітації інвалідів н.н.л.к. Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова. – № у 201003158 ; заявл. 19.03.10; опубл. 10.08.10, Бюл. № 15.

3. Brosnan J. T. The sulfur-containing amino acids: an overview / J. T. Brosnan, M. E. Brosnan // J. Nutr. – 2006. – **136**, № 6. – P. 1636–1640.

4. A novel hydrogen sulfide prodrug, SG1002, promotes hydrogen sulfide and nitric oxide bioavailability in heart failure patients / D. J. Polhemus, Z. Li, C. B. Pattillo [et. al.] // Cardiovasc. Ther. – 2015. – **33** (4). – P. 216–226.

5. Association between plasma homocysteine status and hypothyroidism: a meta-analysis / Y. Zhou, Y. Chen, X. Cao [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2014 – **15**, № 7 (11). – P. 4544–4553.

6. Chiang P. K. Activation of methionin for transmethylation. Purification of the S-adenosylmethionine synthetase of bakers' yeast and its separation into two forms / P. K. Chiang, G. L. Cantoni // J. Biol. Chem. – 1977. – **252**, № 13. – P. 4506–4513.

7. Dombkowski R. A. Hydrogen sulfide as an endogenous regulator of vascular smooth muscle tone in trout / R. A. Dombkowski, M. J. Russell, K. R. Olson // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2004. – **286**, № 4. – P. 678–685.

8. Ericson L. E. Betaine-homocysteine methyltransferases. III. The methyl donor specificity of the transferase isolated from pig liver / L. E. Ericson // Acta. Chem. Scand. – 1960. – **14**. – P. 2127–2134.

9. Gadalla M.M. Hydrogen sulfide as a gasotransmitter / M. M. Gadalla, S. H. Snyder // Neurochem. – 2010. – **113**. – P. 14–26.

10. Homocysteine, folate, and cobalamin levels in hyperthyroid women before and after treatment / A. Orzechowska-Pawilojc, M. Siekierska-Hellmann, A. Syrenicz [et al.] // Endokrynol. Pol. – 2009. – **60**, № 6. – P. 443–448.

11. Isa Y. Effect of vitamin B6 deficiency on S-adenosylhomocysteine hydrolase activity as a target point for methionine metabolic regulation / Y. Isa, H. Tsuge, T. Hayakawa // J. Nutr. Sci. Vitaminol. – 2006. – **52**, № 5. – P. 302–306.

12. Methimazole-induced hypothyroidism paradoxically decreases homocysteine / K. M. Colleran, L. A. Romero, D. A. Upton [et al.] // Metabolism. – 2005. – **54**, № 4. – P. 460–465.

13. Stein A. Redox biology of hydrogen sulfide: Implications for physiology, pathophysiology, and pharmacology / A. Stein, Sh.M. Bailey // Redox. Biology. – 2013. – **1**. – P. 32–39.

14. Urinary sulphate excretion and progression of diabetic nephropathy in Type 1 diabetes / G. Andrésdóttir, S. J. Bakker, H. P. Hansen [et al.] // Diabet. Med. – 2013. – **30**, № 5. – P. 563–566.

REFERENCES

1. Zaichko, N.V., Pentiuk, N.O., Melnyk, A.V., Shtatko, O.I. (2009). *Sposib vyznachennia produktsii hidrogen sulfidu v orhanakh shchuriv* [Method for determination of production of hydrogen-sulfide in animal organs] Patent UA, no. 45018 [in Ukrainian].

2. Zaichko, N.V., Melnyk, A.V., Pentiuk, N.O. (2010). *Sposib vyznachennia vmistu hidrogen sulfidu plazmy*

krovi [Method for determination of content of hydrogen-sulfide in blood serum] Patent UA, no. 52136 [in Ukrainian].

3. Brosnan, J.T., Brosnan, M.E. (2006) The sulfur-containing amino acids: an overview. *Journal of Nutrition*, **136** (6), 1636-1640.

4. Polhemus, D.J., Li, Z., Pattillo, C.B., Gojon, G.Sr., Gojon, G.Jr., Giordano. T. & Krum, H. (2015). A novel

hydrogen sulfide prodrug, SG1002, promotes hydrogen sulfide and nitric oxide bioavailability in heart failure patients. *Cardiovascular Therapeutics*, 33(4), 216-226. doi: 10.1111/1755-5922.12128.

5. Zhou, Y., Chen, Y., Cao, X., Liu, C., & Xie, Y. (2014). Association between plasma homocysteine status and hypothyroidism: a meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 15, 7 (11), 4544-4553.

6. Chiang, P.K. & Cantoni, G.L. (1977). Activation of methionin for transmethylation. Purification of the S-adenosylmethionine synthetase of bakers' yeast and its separation into two forms. *The Journal of Biological Chemistry*, 252 (13), 4506-4513.

7. Dombkowski, R.A., Russell, M.J., & Olson, K.R. (2004). Hydrogen sulfide as an endogenous regulator of vascular smooth muscle tone in trout. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 286 (4), 678-685. doi:10.1152/ajpregu.00419.2003.

8. Ericson, L.E. (1960). Betaine-homocysteine methyltransferases. III. The methyl donor specificity of the transferase isolated from pig liver. *Acta. Chemica Scandinavica*, 14, 2127-2134.

9. Gadalla, M.M., & Snyder, S.H. (2010). Hydrogen sulfide as a gasotransmitter. *Journal of Neurochemistry*, 113, 14-26. doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.06580.x

10. Orzechowska-Pawilojc, A., Siekierska-Helmann, M., Syrenicz, A., Sworcza, K. (2009). Homocysteine, folate, and cobalamin levels in hyperthyroid women before and after treatment. *Endokrynologia Polska*, 60 (6), 443-448.

11. Isa, Y., Tsuge, H., & Hayakawa, T. (2006). Effect of vitamin B6 deficiency on S-adenosylhomocysteine hydrolase activity as a target point for methionine metabolic regulation. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 52 (5), 302-306.

12. Colleran, K.M., Romero, L.A., Upton, D.A., & Burge, M.R. (2005). Methimazole-induced hypothyroidism paradoxically decreases homocysteine. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 54 (4), 460-465. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2004.10.013

13. Stein, A., & Bailey, S.M. (2013) Redox biology of hydrogen sulfide: Implications for physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Redox. Biology*, 1, 32-39. doi:10.1016/j.redox.2012.11.006

14. Andrésdóttir, G., Bakker, S.J., Hansen, H.P., Parving, H.H., Rossing, P. (2013). Urinary sulphate excretion and progression of diabetic nephropathy in Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine: a Journal of the British Diabetic Association*, 30 (5), 563-566. doi: 10.1111/dme.12131. Epub 2013 Mar 7.

В. М. Нечипорук¹, Н. В. Заичко¹, М. М. Корда²

ВИННИЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н. И. ПИРОГОВА¹
ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО²

ВЛИЯНИЕ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ НА ПРОЦЕССЫ РЕМЕТИЛИРОВАНИЯ И ТРАНССУЛЬФУРИРОВАНИЯ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ В ОРГАНАХ КРЫС

Резюме

Вступление. Серосодержащие аминокислоты обеспечивают процессы жизнедеятельности клетки и процессы метилирования, поддерживают редокс-потенциал и целостность клеточных систем, обезвреживают токсичные агенты и свободные радикалы. Нарушения их обмена ассоциируются с рядом патологий, включая болезнь Альцгеймера, развитием злокачественных опухолей, дефектами нервной трубки, болезнями почек. Повышение в крови концентрации серосодержащей аминокислоты гомоцистеина (ГЦ) является серьезным фактором развития заболеваний сердечно-сосудистой системы: атеросклероза, гипертонии, венозного тромбоза. Регуляция метаболизма серосодержащих аминокислот осуществляется на разных уровнях, в том числе и тиреоидными гормонами. Установлено, что гипотиреоз является независимым фактором, который приводит к увеличению концентрации ГЦ в крови и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Однако конкретные молекулярные механизмы влияния тиреоидных гормонов на обмен серосодержащих аминокислот остаются неизвестными.

Цель исследования – изучить в эксперименте влияние тиреоидных гормонов на процессы реметилирования и транссульфурирования в печени и почках, содержание ГЦ, цистеина и гидроген сульфида в сыворотке крови экспериментальных животных.

Методы исследования. Крысам вводили L-тироксин и мерказолил для моделирования состояний гипер- и гипотиреоза, которые подтверждали по содержанию свободного тироксина, свободного трийодтиронина и тиреотропного гормона в сыворотке крови.

Результаты о обсуждение. В печени и почках животных с гипотиреозом наблюдали снижение активности ферментов цикла реметилирования – S-аденозилметионинсинтетазы, S-аденозилгомо-

цистеингидролазы, бетаингомоцистеинметилтрансферазы и ферментов транссульфурирования – цистатионин-β-синтазы, цистатионин-γ-лиазы и цистеинаминотрансферазы. При моделировании гипертиреоза активность данных ферментов в исследуемых органах повышалась. Гипертиреоз сопровождался снижением концентрации ГЦ, а гипотиреоз – возрастанием концентрации ГЦ, цистеина и уменьшением содержания гидроген сульфида в крови животных.

Вывод. Весомыми факторами риска развития атеросклероза, эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции при гипотиреодных состояниях могут быть нарушения процессов реметилирования и транссульфурирования серосодержащих аминокислот в органах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тиреоидные гормоны; серосодержащие аминокислоты; цикл реметилирования; путь транссульфурирования; гомоцистеин; цистеин; гидроген сульфид.

V. M. Nechyporuk¹, N. V. Zaichko¹, M. M. Korda²

M. PYROHOV VINNYTSIA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, VINNYTSIA¹

I. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY²

EFFECT OF THYROID HORMONES ON THE SULFUR-CONTAINING AMINO ACIDS REMETHYLATION AND TRANSSULFURATION PATHWAYS IN RATS' ORGANS

Summary

Introduction. Sulfur-containing amino acids affect the vital processes of cells and methylation processes support the redox potential and integrity of cellular systems, incapacitate toxicants and free radicals. Disorder of sulfur-containing amino acids metabolism is associated with different pathologies, including Alzheimer's disease, malignant tumors, neural tube defects, kidneys diseases. The increase of sulfur-containing amino acid homocysteine in the blood is a serious risk factor of cardiovascular diseases such as atherosclerosis, hypertension, venous thrombosis. Regulation of sulfur-containing amino acids metabolism is carried out at different levels, including thyroid hormones. It was shown that hypothyroidism is an independent factor leading to an increase in the concentration of homocysteine in the blood and the risk of cardiovascular diseases development. However, specific molecular mechanisms of the effect of thyroid hormones on sulfur-containing amino acids metabolism are still unknown.

The aim of the study – to investigate experimentally the effect of thyroid hormones on remethylation and transsulfuration pathways in the liver and kidneys, homocysteine, cysteine and hydrogen sulfide contents in the blood serum of experimental animals.

Methods of the research. L-thyroxine and Mercazolil were used for the modeling of hyper- and hypothyroidism, which were confirmed by the content of free thyroxine, free triiodo thyronine, thyroid-stimulating hormone in serum.

Results and Discussion. A decrease in the activity of remethylation cycle enzymes (S-adenosylmethionine synthetase, S-adenosylhomocysteine hydrolase and betaine-homocysteine methyltransferase), as well as transsulfuration pathway enzymes (cystathionine β-synthase, cystathionine γ-lyase, cysteine transaminase) in the liver and kidneys of animals with hypothyroidism was observed. At the same time, introduction of L-thyroxine increased the activity of these enzymes in the liver and kidney tissues. Hyperthyroidism caused the decrease of homocysteine concentration whereas hypothyroidism increased the levels of homocysteine, cysteine and decreased the hydrogen sulfide content in blood.

Conclusions. Disorders of remethylation and transsulfuration of sulfur-containing amino acids in organs might be important risk factors of atherosclerosis, endothelial dysfunction, and hypercoagulation development.

KEY WORDS: thyroid hormones; sulfur-containing amino acids; remethylation cycle; transsulfuration pathway; homocysteine; cysteine; hydrogen sulfide.

Отримано 12.01.17

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