CC BY4

College of Basic Education Research Journal

https://berj.uomosul.edu.iq/

Methionine Adenosy ltransferase, Methionine Sulfoxide Reductase A, Thioredoxin and Oxidative Stress in Patients with Hypothyroidism

Marwa Ahmed Al-Bdrany **Luay Abed Al-Helaly**

University of Mosul, College of Science, Department of Chemistry, Mosul, Iraq

Article Information

Article history:
Received: April 21,2025
Reviewer: May 13, 2025
Accepted: May 19, 2025
Available online: September 2026

Keywords:
Hypothyroidism,
Enzyme,
Methionine Adenosyltransferase,
Methionine Sulfoxide Reductase A,
Thioredoxin.

Correspondence:
Luay Abed Al-Helaly
Email: *Luayhelaly@uomosul.edu.iq*

Abstract

This study included a study of methionine adenosyl transferase (MAT) levels and some enzymatic and non-enzymatic biochemical variables in patients with hypothyroidism. The enzymatic variables included Methionine sulfoxide reductase A(MsrA), Thioredoxin(Trx), catalase (CAT), Myeloperoxidase, Lactoperoxidase, Xanthine oxidase (XO), Glutathione S-Transferase(GST), and senescence marker protein-30 (SMP-30). The non-enzymatic variables included: Glutathione (GSH), Uric acid(UA), Albumin (Alb), Malondialdehyde (MDA), and Peroxynitrite (ONOO-). The study was conducted in Mosul, and included 90 blood serum samples from patients with hypothyroidism, and 50 samples collected as a control group. The results, when comparing hypothyroid patients with healthy controls, indicated a significant ($p \leq 0.05$) increase in enzyme variables (MAT, CAT, XO, and GST), and a significant decrease in SMP-30. There was also a significant increase in the levels of the non-enzymatic antioxidant MDA and a decrease in Alb. However, no significant differences were observed in the remaining variables. A significant direct relationship was observed between MAT and the enzymes SMP-30, MPO, MsrA, MDA, UA, ONOO- and Alb. There was an inverse relationship with CAT, XO, and GSH, while there was no relationship between MAT and enzymes: GST, LP, and Trx.Overall, the study concluded that there is a relationship between MAT activity and oxidative stress in hypothyroid patients, as well as metabolic imbalance and cellular defenses.

ISSN: 1992–7452 **e-ISSN: 2664-2808**

مثيونين ادينوسيل ترانسفيريز ومثيونين سلفوكساید ردكتيز A وثايوردوكسين وحالة الكرب التأكسدي لدى مرضى قصور الغدة الدرقية

مروة احمد البدراني لؤي عبد الهلالي

جامعة الموصل، كلية العلوم، قسم الكيمياء، موصل، العراق.

المستخلص

تضمن البحث دراسة مستويات أنزيم مثيونين ادينوسيل ترانسفيريز وبعض المتغيرات الكيموحيوية ألانزيمية وغير الأنزيمية لدى مرضى قصور الغدة الدرقية، أذ شملت المتغيرات ألانزيمية: انزيمات المثيونين سلفوكساید ردكتيز A ، الثايوريدوكسين، الكتاليز، الميلوبيروكسيديز، اللاكتوبيركسديز، أوكسيديز الزانثين، الكلوتاثايون S–ترانسفيريز، بروتين علامة الشيخوخة–30 وشملت المتغيرات غير الانزيمية الكلوتاثايون, حامض اليوريك، الالبومين، المالونداياالديهايد، البيروكسي نتريت. أجريت الدراسة في مدينة الموصل حيث تضمنت الدراسة 90 نموذجا من مصل دم للأشخاص المصابين بمرض قصور الغدة الدرقية وجمع 50 نموذجا كمجموعة سيطرة.

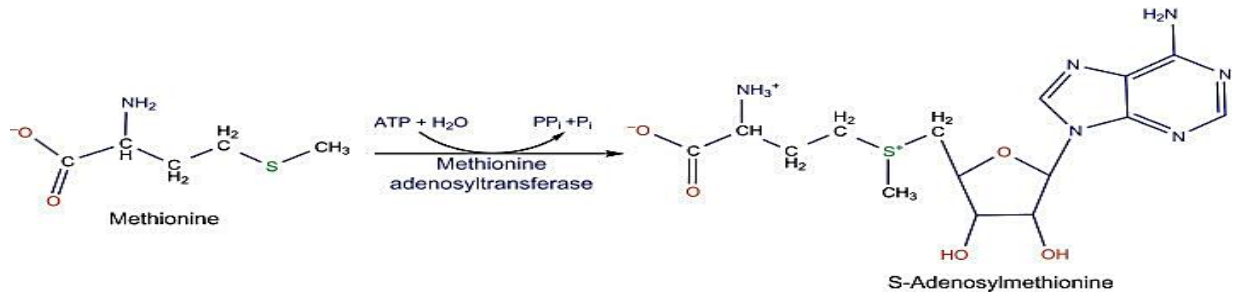
أشارت النتائج عند مقارنة مرضى قصور الغدة الدرقية مع الاصحاء إلى أن هناك ارتفاع معنوي ($p\leq0.05$)لكل للمتغيرات الانزيمية من (مثيونين ادينوسيل ترانسفيريز, الكاتليز, الزانثين أوكسيديز ، كلوتاثايونS–ترانسفيريز وانخفاض معنوي لكل من بروتين عامل الشيخوخة–30، كما لوحظ أن هناك ارتفاع معنوي في مستويات مضادات الأكسدة غير الإنزيمية من مالونداياالديهايد وأنخفاض في الالبومين أما بقية المتغيرات لم نلاحظ أي معنوية . لوحظ ان هناك علاقة طردية معنوية بين انزيم مثيونين ادينوسيل ترانسفيريز وكل من انزيمات: بروتين علامة الشيخوخة–30, الميلوبيروكسيديز, وسلفوكسيد الميثيونين ردكتيز, والمالونداياالدهايد, وحامض اليوريك، وبيروكسي نتريت, والالبومين. ووجود علاقة عكسية مع انزيم الكتاليز, وانزيم الزانثين أوكسيديز، وكلوتاثايون، ولايوجد أي علاقة بين انزيم ميثيونين ادينوسيل ترانسفيريز وانزيمات: كلوتاثايون S–ترانسفيريز، واللاكتوبيركسديز, والثايوريدوكسين . بشكل عام استنتجت الدراسة الى ان هناك وجود علاقة وثيقة بين فعالية انزيم MATوالحالة التأكسدية في الجسم لدى مرضى قصور الغدة الدرقية وحدوث خلل في التوازن الأيضي والدفاعات الخلوية.

الكلمات المفتاحية: قصور الغدة الدرقية، أنزيم، مثيونين ادينوسيل ترانسفيريز، مثيونين سلفوكساید ردكتيز A، ثايوردوكسين.

1: المقدمة:

ينتج قصور الغدة الدرقية عن انخفاض مستويات هورمون الغدة الدرقية (TSH, T3, T4)، مع تنوع في مسبباته ومظاهره, يُصنف قصور الغدة الدرقية بشكل رئيسي إلى قصور أولي وثانوي, في قصور الغدة الدرقية الأولي، لا تستطيع الغدة الدرقية إنتاج كمية كافية من هورمونها، أما قصور الغدة الدرقية الثانوي أو المركزي، وهو أقل شيوعًا، فيحدث عندما تعمل الغدة الدرقية بشكل طبيعي؛ ومع ذلك، ينتج قصور الغدة الدرقية عن خلل في وظيفة الغدة النخامية أو تحت المهاد، في الولايات المتحدة، يُعد مرض الغدة الدرقية المناعي الذاتي (مثل التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو) السبب الأكثر شيوعًا لقصور الغدة الدرقية، ولكن عالميًا، يُعد نقص اليود في النظام الغذائي السبب الأكثر شيوعًا (Patil *et al*., 2024)، يزداد معدل الإصابة بالتهاب الغدة الدرقية هاشيموتو مع التقدم في السن، حيث تُسجل معظم الحالات بين سن 45 و55 عامًا ويميل معدل الإصابة إلى الارتفاع في البلدان التي ينخفض فيها انتشار نقص اليود (Kaur and Jialal, 2025). تشمل الأعراض التقليدية لقصور الغدة الدرقية التعب والخمول وزيادة الوزن وعدم تحمل البرد؛ ومع ذلك، فإن هذه الأعراض غير محددة، ويُشخَّص عادةً بناءً على فحوصات وظائف الغدة الدرقية في المصل وغير ذلك، يُعد التهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي المزمن (التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو) السبب الأكثر شيوعًا لقصور الغدة الدرقية، على الرغم من شيوع أسباب أخرى، بما في ذلك الأدوية مثل الأميودارون والليثيوم، والعلاج باليود المشع، وجراحة الغدة الدرقية، اذ يعد نقص اليود الشديد هو السبب الأكثر شيوعًا (Bianco, 2024; Taylor *et al*., 2024).

يُعدّ أنزيم مثيونين ادينوسيل ترانسفيريز Methionine adenosyltransferases (MATs; EC 2.5.1.6)، يوجد للانزيم ايزومرات وهي MATI, II, III (Gou *et al*., 2025)، ان انزيم MAT هو الإنزيم الوحيد الذي يقوم بانتاج S–أدينوسيل ميثيونين S-Adenosylmethionine (SAM) من الادينوسين ثلاثي الفوسفات Adenosine triphosphate (ATP) والميثيونين Methionine (Zhu *et al*., 2025) كما يلاحظ في المعادلة الاتية:



اذ يتم تصنيع SAM في الكبد الذي يلعب دورًا حاسم كمعطي أساسي لمجموعة المثيل المطلوبة للعديد من الوظائف البيولوجية (Limveeraprajak *et al*., 2024) فهو يعمل على مثيلة الحامض النووي والحامض النووي الريبوزي والبروتين، الذي يعد أمر ضروري للحفاظ على الاستقرار الجينومي وتنظيم التعبير الجيني والحفاظ على التوازن الخلوي (Fernández-Ramos *et al*., 2025) وتنظيم العمليات الخلوية التي قد يسهم اختلال تنظيمها في حالات مرضية (Xing and Tu, 2025). اذ يؤثر انخفاض مستويات SAM على ايض الدهون، مما يُسهم في تطور تدهن الكبد، والإصابة، وحتى السرطان اذ ان نقص SAM قد يؤدي إلى زيادة تراكم الدهون في الكبد مما يساهم في تطور أمراض الكبد الدهنية Fernández-Ramos (*et al*., 2022) فيستخدم SAM لعلاج خلل وظائف الكبد (Baden *et al*., 2024) وفي علاج الاكتئاب ايضا (Limveeraprajak *et al*., 2024) كونه ضروري لإنتاج النواقل العصبية التي تؤثر على الصحة العقلية (Al-Taee and Al-Helaly, 2024; Abdulhameed and Al-Helaly, 2024; Abdulhameed and Al-Helaly, 2024; Hameed and Al-Helaly, 2021; Gao *et al*., 2018).

علاوة على ذلك، يلعب SAM في تقليل من زيادة مستويات الهوموسيستين Homocysteine اذ بعد نزع مجموعة المثيل من SAM، يتحول إلى S–أدينوسيل هوموسيستين (SAH)، ثم يُحلل مائيًا إلى هوموسيستين Hcy (Bravo *et al*., 2022) يمكن للهوموسيستين أن يدخل مسار الكبريتات المتحولة لتعزيز تخليق الكلوتاثايون، أو أن يتحول مجددًا إلى ميثيونين، ومن ثم إلى SAM (Bravo *et al*., 2022; Li *et al*., 2020) ويرتبط القلق من ارتفاع مستوى الهوموسيستين في المقام الأول بصلته بخلل وظائف الخلايا البطانية وتصلب الشرايين(Yuan *et al*., 2023) ، إلى جانب ارتفاع مستوى SAM، يمكن أن يرتفع مستوى الهوموسيستين لعدة أسباب أخرى، مثل العوامل الوراثية، ونقص فيتامينات B وحامض الفوليك، والتقدم في السن، وبعض الأدوية، والحالات المرضية(Yuan *et al*., 2023).

ان عدم وجود دراسات حول انزيم MAT وعلاقته مع المتغيرات الانزيمية وغير الانزيمية في مرضى قصور الغدة الدرقية وكذلك لفهم التغيرات الحيوية المصاحبة لهذه الحالات ومدى ارتباطها بالتوازن التأكسدي والتمثيل الايضي، اجريت هذه الدراسة من اجل تقييم هذا الانزيم والمتغيرات المقاسة المهمة خاصة من المثيونين سلفوكسايد ردكتيز A والثايوردوكسين.

2: المواد المستعملة وطرائق العمل:

2-1: جمع عينات الدم:

جمعت نماذج الدم للأشخاص المصابين بأمراض قصور الغدة الدرقية والأشخاص الاصحاء بأعمار 25-55 سنة ولكلا الجنسين من مستشفى السلام التعليمي في مدينة الموصل وبإشراف أطباء مختصين للفترة ما بين شهر تشرين الثاني 2024 والى نهاية شهر شباط سنة 2025 بعد ملئ استمارة الاستبيان الخاصة بيهم، اذ استبعد أي حالة مرضية اخرى غير مرض قصور الغدة الدرقية، تم سحب الدم من الوريد وفصل منه مصل الدم مع ملاحظة عدم تحلل الدم للحصول على المصل بشكل رائق وبعدها تم تقسيمه إلى ثلاثة أجزاء وتخزينه في حالة مجمدة بدرجة حرارة-20 مئوية لقياس المتغيرات المختارة في الدراسة:

2-2: الطرائق المستخدمة في قياس المتغيرات الانزيمية وغير الانزيمية:

استعملت عبوة قياسية جاهزة Standard kitsمن شركة BioLaboالفرنسية لقياس تراكيز كل من الالبومين وحامض اليوريك فضلا عن ذلك فقد استعملت طرائق يدوية لقياس مستويات المركبات الانزيمية وغير الأنزيمية وكالاتي:

قدرت فعالية **إنزيم MATمن** خلال تحفيزه تحول المثيونين الى SAM بوجود ATP الذي يحرر الناتج مجموعة الفوسفات والتي يتم يُمكن الكشف عنها بواسطة تفاعل Malachite green(Yin *et al*., 2017). اما فعالية **إنزيم سلفوكسيد ميثيونين ردكتيز A MsrA**قدرت من خلال تحفيزه لاختزال ميثيونين سلفوكسيد إلى ميثيونين، وبوجود ثنائي ميثيل سلفوكسيد كمادة اساس وبوجود ثنائي ثايوثيروتول Dithiothreitol (Wu *et al*., 2013). قدر فعالية **إنزيم كلوتاثايون S-ترانسفيريز (GST)** بحسب الطريقة المتبعة من الباحث Habig واخرين (Habig *et al*., 1974)، إذ يحفز إنزيم GSTارتباط المركبات التي تحتوي على المجاميع المحبة للإلكترونات ولاسيما الحلقات الأروماتية مثل المركب 1-كلورو2،4- ثنائي نايتروبنزين مع مجموعة الثايول (SH-)للكلوتاثايون ومن ثَمَّ تقاس شدة الامتصاصية للمحلول الناتج باستعمال المطياف الضوئي.

استخدمت طريقة الباحث Holmgren (Holmgren, 1979) لقياس **الثايوردوكسين Trx** في العينة، إذ تعتمد عملية القياس على استخدام Trx في العينة لاختزال أواصر ثنائية الكبريت Disulphide لهورمون الانسولين باستخدام ثنائي ثايوثيروتول Dithiothreitol اذ ان الناتج يعطي لونا ابيضاً ضبابي تقاس شدة امتصاصه طيفيا .

تم تقدير فعاليَّة **إنزيم اللاكتوبيروكسيديز (LP)** حسب الطريقة المتبعة من قبل الباحث-Tayefi Nasrabadi واخرين (Tayefi-Nasrabadi *et al*., 2011) إذ يعمل إنزيم LPعلى أكسدة البايروكالول كمادة أَساس إلى بيوربيروكالين بوجود بيروكسيد الهيدروجين. وقدرت **بروتين عامل الشيخوخة−30 SMP-30** عن طريق قياس فعاليته كإنزيم كلوكونولاكتونيز التي يمتلكها SMP-30 وذلك باستخدام الطريقة اللونية (Hucho and Wallenfels, 1972)) إذ يعمل على تحلل المائي لمادة الأساس D− كلوكونولاكتون مكونا كلوكونولاكتون، فبعملية التحلل المائي للاكتون وانفتاح الحلقة سوف يعمل على تكوين حامضية تقلل من شدة الامتصاص لمركب بارا نايتروفينول *p*-nitrophenol المضاف. اما فعالية **إنزيم الكتاليز CAT** قدرت وفقًا لطريقة الباحث Boriskin واخرين (Boriskin *et al*., 2019) التي تعتمد على أكسدة 4-أمونيوم موليبدنيوم بوساطة بيروكسيد الهيدروجين المتبقي من التفاعل الأنزيمي لإنزيم CAT، مما يُنتج مادة ملونة يُمكن قياس شدة امتصاصها طيفيا. اما فعالية **الميلوبيروكسيديز MPO** استخدمت طريقة Kumar واخرين (Kumar *et al*., 2002) لتقديرها، الذي يعتمد على فعالية الإنزيم بأكسدة أورثودينيسيد Orthodiensidine ببيروكسيد الهيدروجين لإنتاج مادة ملونة يتم قياسها طيفيا.

حدَّدت فعالية **الزانثين أوكسيديز** باستخدام طريقة الباحثين Ackermann وAckermann Brill (and Brill, 1974) لقياس إنتاج حامض اليوريك. وتركيز **الالبومين** قدرت بطريقة بروموكريسول الأخضر Bromocresol green method التي استخدمت فيها Kit من شركة (BioLabo) الفرنسية. تم تقدير تركيز **الكلوتاثايون** في المصل باستعمال الطريقة المحورة المتبعة لدى الباحثين Sedlak وLindsay (Sedlak and Lindasy, 1968) وتعتمد الطريقة على استعمال محلول إلمان Ellman's reagent. وقدر تركيز **حامض اليوريك** باستخدام Kit من شركة (BioLabo) التي تعتمد الطريقة الإنزيمية، إذ يعمل إنزيم اليوركيز على أكسدة حامض اليوريك إلى الانتون وبيروكسيد الهيدروجين. قدر تركيز **المالونداياليديهايد** باستعمال الطريقة المحورة المتبعة من الباحثين Guidet وShah (Guidet and Shah, 1989)، وتعتمد الطريقة على تفاعل المالونداياليديهايد مع حامض ثايوباربيوتريك Thiobarbituric acid (TBA) ، اما **بيروكسي نيتريت** فقد قدر باستعمال الطريقة المحورة للباحث Vanuffelen واخرين (Vanuffelen *et al*., 1998) إذ إنَّ بيروكسي نيتريت يعمل على نيترة الفينول إلى نايتروفينول.

2−3: التحليل الاحصائي:

استخدم البرنامج الاحصائي SPSS 21 لتحديد المعدل Meanوالانحراف القياسي Standard deviation (SD) والعلاقة الارتباطية اذ تم اختيار اختبار t (t-test) للمقارنة بين كل متغيرين وايجاد الاختلاف بين القيم التي ظهرت من خلال قيم الاحتمالية p (p-value) والتي تحدث عند ($p\leq0.05$)

اختلاف معنوي Significant, اما عندما تكون قيمة الاحتمالية ($p > 0.05$) فهي اختلاف غير معنوي Non-significant (Morgan *et al*., 2020).

3: النتائج والمناقشة:

3-1: دراسة انزيم MAT والمتغيرات الانزيمية الاخرى لدى مرضى قصور الغدة الدرقية ومقارنتها مع مجموعة السيطرة.

ظهر لدينا ان هناك ارتفاع معنوي لانزيمات: مثيونين ادينوسيل ترانسفيريز ولاكتوبيروكسيديز والكتاليز والزانثين أوكسيديز وكلوتاثايون S–ترانسفيريز وانخفاض في بروتين علامة الشيخوخة –30 لدى مرضى قصور الغدة الدرقية مقارنة مع مجموعة السيطرة **(الجدول 1):**

في حالات قصور الغدة الدرقية، يحدث خلل في عملية التمثيل الغذائي للعديد من المركبات الحيوية، بما في ذلك الأحماض الأمينية مثل الميثيونين. يُعد إنزيم ميثيونين أدينوسيل ترانسفيريز مسؤولاً عن تحويل الميثيونين إلى S–أدينوسيل ميثيونين (SAM)، وهو جزيء رئيسي في تفاعلات نقل الميثيل. في حالة قصور الغدة الدرقية، يحدث تباطؤ في العمليات الايضية، مما يؤثر ذلك على وظيفة الكبد، ويؤدي إلى زيادة تعويضية في إنتاج هذا الإنزيم أو تراكمه بسبب ضعف ايض البروتينات والإنزيمات. أيضًا، يمكن أن تكون هناك تغيرات في نفاذية أغشية الخلايا الكبدية أو تغير في نقل الإنزيمات إلى الدورة الدموية (Zhang *et al*., 2024a) في مرضى قصور الغدة الدرقية، يكون هناك زيادة في الإجهاد التأكسدي وضعف في عمليات إزالة السموم، مما يؤدي إلى زيادة الطلب على SAM، وبالتالي زيادة فعالية إنزيم MAT لتوفير هذا المركب الحيوي بكميات أكبر (Zhang *et al*., 2024b).

الجدول (1) النتائج الانزيمية لدى مرضى قصور الغدة الدرقية مقارنة مع مجموعة السيطرة.

الانزيمات (وحدة إنزيم/لتر)	مجموعة السيطرة		مجموعة مرضى قصور الغدة		قيمة الاحتمالية
	المعدل	الانحراف القياسي	المعدل	الانحراف القياسي	
المثيونين ادينوسيل ترانسفيريز	50.04	3.17	63.60	3.57	*0.025
المثيونين سلفوكساید ردكتيز A	353.12	12.20	370.54	7.76	0.750
الثايوردوكسين	6.12	0.708	6.08	0.563	0.929
اللاكتوبيروكسيديز	40.81	1.82	.8484	1.48	0.076

الكتاليز	69.15	4.32	82.8	3.90	*0.022
الزانثين أوكسيديز	447.06	10.19	579.14	15.18	*0.0001
الكلوتاثايون S–ترانسفيريز	94.66	8.65	144.40	8.46	*0.018
المايلوبيروكسيديز	55.98	2.77	59.10	4.16	0.363
البروتين علامة الشيخوخة –30	0.807	0.095	0.4855	0.034	*0.001

*Significant at ($P \leq 0.05$).

الكتاليز هو أحد الانزيمات الاساسية للتخلص من H_2O_2 عن طريق تحويله إلى ماء وأوكسجين وبالتالي يحمي الخلايا من التلف والاجهاد التأكسدي في قصور الغدة الدرقية نتيجة الخلل الذي يحدث في التوازن بين انتاج انواع الأوكسجين التفاعلية ROS وبين قدرة الجسم على التخلص منها مما يؤدي إلى زيادة الإجهاد التأكسدي بسبب حدوث تراكم مركبات الأكسدة مما يعمل الجسم على زيادة نشاط الانزيمات المضادة للأكسدة مثل CAT لتجنب تلك التأثيرات الضارة (Malavolta *et al*., 2025; Omar and Al-Helaly, 2025; Youns and Al-Helaly, 2024; Al-Hamdani and Al-Helaly, 2023).

ارتفاع نشاط إنزيم الزانثين أوكسيديز لدى مرضى قصور الغدة الدرقية يحدث بسبب زيادة الإجهاد التأكسدي نتيجة لانخفاض مستويات الهورمونات الدرقية T3 وT4 مما يؤدي إلى خلل في وظائف الخلايا وزيادة الأكسدة، مما يحفز زيادة في نشاط XO الذي يساهم في تحويل الهايبوزانثين إلى الزانثين ومن ثم إنتاج مركبات الأكسدة من بيروكسيد الهيدروجين وجذر السوبر أوكساييد السالب، بالإضافة إلى ذلك، قد تتسبب التغيرات في التعبير الجيني والتأثيرات الالتهابية المرتبطة بقصور الغدة الدرقية في تعزيز نشاط (Zhang *et al*., 2025; Younes and Al-Helaly, 2024).

أظهرت الدراسات أن مرضى قصور الغدة الدرقية يعانون من حالة من الإجهاد التأكسدي نتيجة الانخفاض في إنتاج هورمونات الغدة الدرقية، في ظل هذه الظروف، يقوم الجسم بتنشيط آليات دفاعية مضادة للأكسدة للحد من الضرر التأكسدي الواقع على الخلايا، اذ يُعد إنزيم كلوتاثايون S -ترانسفيريز من أهم هذه الإنزيمات، حيث يعمل على تحييد الجذور الحرة من خلال اقترانها مع مركب الكلوتاثايون، مما يسهم في تقليل التلف الخلوي فضلا عن استخدامه في ازالة المركبات الضارة الناتجة عن تحطم المركبات الحياتية في الخلايا(مثل 4–هيدروكسي نونايل الناتج عن بيروكسيدة الدهون). لذا، يُلاحظ ارتفاع معنوي في فعالية إنزيم GST لدى مرضى قصور الغدة الدرقية مقارنة بالأصحاء، ويُفسر ذلك بأنه استجابة تعويضية فسيولوجية لمقاومة الإجهاد التأكسدي المتزايد في أجسامهم، وقد أكدت دراسة أُجريت عام 2024

في جامعة الكوفة هذه العلاقة، حيث سجلت ارتفاعًا في مستويات GST لدى النساء المصابات بقصور الغدة الدرقية مقارنة بالأصحاء، مما يدعم فرضية وجود علاقة بين اضطراب وظائف الغدة الدرقية والنشاط الزائد للأنزيمات المضادة للأكسدة (Fatlawi, 2024).

من جانب اخر، فإن الانخفاض المعنوي في مستويات إنزيم عامل الشيخوخة−30 لدى مرضى قصور الغدة الدرقية يؤدي إلى تأثيرات معقدة ومتعددة على مستوى التفاعلات البيولوجية التي تنظم الشيخوخة في الخلايا . إن تحليل هذه النتائج يتطلب فهم العلاقة بين الغدة الدرقية وشيخوخة الخلايا على المستويين الخلوي والجيني، وكذلك تأثير قصور الغدة الدرقية على العمليات الأيضية والهورمونية .يعد الإنزيم SMP-30 من المؤشرات الحيوية المهمة المرتبطة بالشيخوخة في الخلايا . قد يرتبط انخفاضه بتغيرات في توازن هورمونات الغدة الدرقية، ففي حالة قصور الغدة الدرقية يؤدي إلى بطئ النشاط الأيضي للخلايا، مما يؤدي إلى انخفاض في تعبير الإنزيمات المرتبطة بالشيخوخة مثل SMP-30، اذ ان نقص هذا الإنزيم قد يشير إلى انخفاض قدرة الخلايا على التكيف مع البيئة المحيطة وزيادة مستويات الأكسدة التي تؤدي إلى تلف الأنسجة في مرضى قصور الغدة الدرقية، تكون هذه العمليات الأيضية والخلوية أكثر بطئًا، مما يعزز من تأثيرات الإجهاد التأكسدي ويقلل من قدرة الجسم على مواجهة عمليات الشيخوخة الخلوية بشكل فعال. يُعد الإجهاد التأكسدي أحد العوامل الرئيسية المساهمة في الشيخوخة، الانخفاض في SMP-30قد يعكس ايضا انخفاض قدرة الجسم على ايض السموم والمواد السامة أو تقليل قدرة الخلايا على إعادة تجديد نفسها. هذا يمكن أن يكون عاملاً مساهماً في تدهور الصحة العامة لمرضى قصور الغدة الدرقية وزيادة المخاطر المرتبطة بالشيخوخة المبكرة (Al-Karakh, 2023; Al-Fahdi, 2022).

3−2: دراسة انزيم MAT والمتغيرات غير الانزيمية الاخرى لدى مرضى قصور الغدة الدرقية ومقارنتها مع مجموعة السيطرة:

ظهر لدينا ان هناك انخفاض معنوي في مستوى الالبومين لدى مرضى قصور الغدة الدرقية مقارنة مع مجموعة السيطرة وارتفاعها لمركبات البيروكسي نيتريت والمالونداياليديهايد **(الجدول 2)**:

الجدول (2) مستويات المتغيرات غير الانزيمية لدى مرضى قصور الغدة الدرقية مقارنة مع مجموعة السيطرة.

المتغيرات غير الانزيمية	مجموعة السيطرة		مجموعة مرضى القصور		قيمة الاحتمالية
	المعدل	الانحراف القياسي	المعدل	الانحراف القياسي	
الكلوتاثايون (مايكروموول/لتر)	10.66	0.289	10.81	0.170	0.415
الالبومين (غم/100مل)	51.25	0.54	46.82	0.627	*0.0001
حامض اليوريك (مايكروموول/لتر)	63.06	2.15	60.62	1.58	0.207
البيروكسي نيتريت (مايكروموول/لتر)	33.44	2.34	49.54	2.26	*0.041
المالونداياليديهايد(مايكروموول/لتر)	11.91	1.63	16.05	1.29	*014.0

*Significant at ($P \leq 0.05$).

يُعَدّ الانخفاض المعنوي في تركيز الألبومين لدى مرضى قصور الغدة الدرقية مقارنة بالأصحاء بسبب مجموعة من الآليات الفسيولوجية المعقدة، اذ تُسهم هورمونات الغدة الدرقية، وبشكل خاص الثايروكسين (T4) وثلاثي ايودوثيرونين (T3)، بدور رئيس في تنظيم عملية تصنيع البروتينات داخل الكبد، وفي حالات قصور الغدة الدرقية، يؤدي انخفاض مستويات هذه الهورمونات إلى بطيء في معدل الأيض الأساسي، مما ينعكس سلبًا على قدرة الكبد على تصنيع البروتينات، مثل الألبومين (Mishra *et al.*, 2023). وايضا في حالات قصور الغدة الدرقية وجود ميول لاحتباس السوائل وزيادة نفاذية الشعيرات الدموية، مما يُحدث تأثيرًا "تخفيفيًا" على تركيز الألبومين في البلازما، نتيجة تمدد حجم السائل خارج الخلوي (Iraqia *et al.*, 2024). كما أن قصور الغدة الدرقية قد يُسبب اضطرابات هضمية مثل بطء حركة الجهاز الهضمي أو ضعف الامتصاص، ما يؤدي إلى قلة توافر الأحماض الأمينية اللازمة لتخليق الالبومين وقد تزداد هذه الحالة سوءًا في ظل ضعف الشهية وسوء التغذية.

يرتفع مستوى المالونداياليديهايد (MDA) وبيروكسي نيتريت لدى مرضى قصور الغدة الدرقية مقارنة بالأصحاء بسبب زيادة الإجهاد التأكسدي الناتج عن ضعف الدفاعات المضادة للأكسدة في الجسم، كما ذكرنا سابقا ان حالات قصور الغدة الدرقية، يقل إنتاج هورمونات الغدة الدرقية فيهم مما يؤدي إلى انخفاض

نشاط مضادات الأكسدة هذا الخلل يسبب تراكم مركبات الأكسدة وزيادة تأكسد الدهون، ما يؤدي إلى زيادة عملية بيروكسيد الدهون وارتفاع تركيز MDA، وهو مؤشر حيوي لهذا الضرر إضافة إلى ذلك، يعاني مرضى القصور الدرقي من اضطرابات في ايض الدهون وزيادة الدهون الثلاثية والكوليسترول، ما يجعلهم أكثر عرضة لتأكسد الدهون(Kumar *et al*., 2024; Al-Hamdani and Al-Helaly, 2023).

3-3: العلاقة الارتباطية بين انزيم MAT والمتغيرات المقاسة لدى مرضى قصور الغدة الدرقية:

لوحظ عند مقارنة مرضى قصور الغدة الدرقية فيما بينهم وجود علاقة طردية بين انزيم مثيونين ادينوسيل ترانسفيريز والمتغيرات عامل الشيخوخة-30, انزيم المايلوبيروكسيديز , والمالونداياالدهايد, والميثيونين سلفوكسيد ردكتيز A, وحامض اليوريك، والبيروكسي نتريت, والالبومين **(الجدول 3):** قد تُعزى العلاقة الطردية إلى أن زيادة الإجهاد التأكسدي في مرضى قصور الغدة الدرقية تُحفّز نشاط إنزيم ميثيونين أدينوسيل ترانسفيريز لتعويض الضرر التأكسدي عن طريق إنتاج SAM، الذي يعزز الدفاعات الخلوية ضد الأكسدة. وبالتالي، يرتفع نشاط MAT تزامنًا مع ارتفاع المؤشرات الحيوية للأكسدة والالتهاب من انزيم المايلوبيروكسيديز , والمالونداياالدهايد, والميثيونين سلفوكسيد ردكتيز A, وحامض اليوريك، والبيروكسي نتريت, والالبومين.

كما اشارت النتائج ايضا الى وجود علاقة عكسية بين انزيم ميثيونين ادينوسيل ترانسفيريز وبقية المتغيرات من الكتاليز والزانثين أوكسيديز والكلوتاثايون ولم يلاحظ أي علاقة بين انزيم ميثيونين ادينوسيل ترانسفيريز وبقية المتغيرات من الكلوتاثايون S-ترانسفيريز، واللاكتوبيركسديز, والثايوريدوكسين فضلا عن العمر والجنس **(الجدول 3).**

قد يعود سبب العلاقة العكسية لانزيم الكتاليز هو أن هذا الإنزيم يمثل خط الدفاع الأول ضد الإجهاد التأكسدي. وعندما تتناقص فعاليتها نتيجة الاستهلاك أو التلف بسبب الإجهاد المزمن في مرضى قصور الغدة الدرقية، تقوم الخلية بتنشيط مسارات بديلة مثل مسار انزيم MAT لتعويض هذا النقص الحاصل، لذلك، كلما انخفضت مستويات مضادات الأكسدة الأصلية، زاد نشاط MAT، مما يؤدي إلى علاقة عكسية بين MAT وتلك المتغيرات.

الجدول(3): العلاقات (الارتباطية) للمتغيرات المقاسة مع إنزيم MAT.

المتغيرات المقاسة	مرضى قصور الغدة الدرقية	
	قيمة R	قيمة p
المثيونين سلفوكساید ردكتيز A	0.550	*10.000
الثايروكسين	−0.258	0.070
اللاكتوبيروكسيديز	−0.117	0.333
الكتاليز	−0.552	*10.000
الزانثين أوكسيديز	−0.423	*10.000
الكلوتاثايون S–ترانسفيريز	−0.084	0.489
انزيم المايلوبيروكسيديز	0.447	*10.000
البروتين علامة الشيخوخة −30	0.637	*10.000
الكلوتاثايون	−0.680	*10.000
الالبومين	0.796	*10.000
الحامض اليوريك	0.481	*10.000
البيروكسي نيتريت	0.512	*10.000
المالونداياليديهايد	0.278	*0.020

4: الاستنتاجات:

استنتجت الدراسة ارتفاعاً ملحوظاً في فعالية انزيم MAT في حين انخفضت مؤشرات أخرى مرتبطة بالشيخوخة مثل SMP-30مما يدل الى حدوث خلل في التوازن الايضي والدفاعات الخلوية، وكذلك لاحظنا تغيرات واضحة في مستويات مضادات الأكسدة في مرضى قصور الغدة الدرقية مقارنة بالأصحاء مما يعكس وجود حالة من الاجهاد التأكسدي المصاحب لهذا المرض، وبشكل عام استنتجنا ان هناك وجود ترابط وثيق بين فعالية انزيم MATوالحالة التأكسدية في الجسم لدى مرضى قصور الغدة الدرقية وحدوث خلل في التوازن الايضي والدفاعات الخلوية.

5: المصادر

Abdulhameed, O., & Al-Helaly, L. (2024). Methionine sulfoxide reductase A and neurotransmission enzymes in autism spectrum disorder and dystocia related autistics. *Georgian Medical News*, (350), 36–41.

Abdulhameed, O. Q., & Al-Helaly, L. A. (2024). Enzymatic study of methionine sulfoxide reductase A and some other enzymes associated with neural pathways and oxidative stress in Down syndrome patients in Mosul City. *Rafidain Journal of Science, 33*(4E), 81–89.

Ackermann, E., & Brill, A. (1974). Xanthine oxidase activity. In H. U. Bergmeyer (Ed.), *Methods of enzymatic analysis*.

Al-Fahdi, M. A. (2022). The relationship between thyroid hormones and cellular aging: A review study. *Journal of Biomedical Research, 16*(1), 87–94.

Al-Hamdani, I. H., & Al-Helaly, L. A. (2023a). Peroxiredoxin 3 and oxidative stress in recurrent abortion patients. *Military Medical Science Letters, 92*(1), 87–94.

Al-Hamdani, I. H., & Al-Helaly, L. A. (2023b). Peroxiredoxin 3 with toxic metals in missed abortion patients. *Military Medical Science Letters, 92*, 1–8.

Al-Karakh, A. J. (2023). The effect of thyroid disorders on biological interactions related to aging. *Journal of Pharmacology and Biomedical Sciences, 14*(2), 115–122.

Al-Taee, K. M., & Al-Helaly, L. A. (2024). Hydrogen sulfide and cystathionine γ-lyase with oxidants and antioxidants levels for patients with epilepsy diseases. *Pharmacognosy Journal, 16*(2), 319–322.

Baden, K. E. R., McClain, H., Craig, E., Gibson, N., Draime, J. A., & Chen, A. M. H. (2024). S-Adenosylmethionine (SAMe) for liver health: A systematic review. *Nutrients, 16*(21), 3668. https://doi.org/10.3390/nu16213668

Bianco, A. C. (2024). Emerging therapies in hypothyroidism. *Annual Review of Medicine, 75*, 307–319. https://doi.org/10.1146/annurev-med-060622-101007

Boriskin, P., Deviatkin, A., Nikitin, A., Pavlova, O., & Toropovskiy, A. (2019). Relationship of catalase activity distribution in serum and tissues of small experimental animals. In *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* (Vol. 403, No. 1, p. 012113). IOP Publishing.

Bravo, A. C., Aguilera, M. N. L., Marziali, N. R., Moritz, L., Wingert, V., Klotz, K., Schumann, A., Grünert, S. C., et al. (2022). Analysis of S-adenosylmethionine and S-adenosylhomocysteine: Method optimisation and profiling in healthy adults upon short-term dietary intervention. *Metabolites, 12*, 373.

Fatlawi, E. A. (2024). *A study on the effect of thyroid hormone on liver enzyme levels in serum of hypothyroid women in Al-Najaf governorate* (Master's thesis, University of Kufa). https://uokufa.edu.iq/archives/106836

Fernández-Ramos, D., Lopitz-Otsoa, F., Lu, S. C., & Mato, J. M. (2025). S-Adenosylmethionine: A multifaceted regulator in cancer pathogenesis and therapy. *Cancers, 17*(3), 535. https://doi.org/10.3390/cancers17030535

Fernández-Ramos, D., Lopitz-Otsoa, F., Millet, O., Alonso, C., Lu, S. C., & Mato, J. M. (2022). One-carbon metabolism and S-adenosylmethionine in non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis and subtypes. *Livers, 2*, 243–257.

Gao, J., Cahill, C. M., Huang, X., et al. (2018). S-Adenosyl methionine and transmethylation pathways in neuropsychiatric diseases throughout life. *Neurotherapeutics, 15*, 156–175. https://doi.org/10.1007/s13311-017-0593-0

Gou, L., Liu, D., Fan, T. P., Deng, H., & Cai, Y. (2025). Efficient spermidine production using a multi-enzyme cascade system utilizing methionine adenosyltransferase from *Lactobacillus fermentum*. *Journal of Biotechnology, 399*, 141–152. https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2025.01.016

Guidet, B., & Shah, S. V. (1989). Enhanced in vivo H_2O_2 generation by rat kidney in glycerol-induced renal failure. *American Journal of Physiology, 257*(3 Pt 2), F440–F445. https://doi.org/10.1152/ajprenal.1989.257.3.F440

Habig, W. H., Pabst, M. J., & Jakoby, W. B. (1974). Glutathione S-transferase, the first enzymatic step in mercapturic acid formation. *Journal of Biological Chemistry, 249*(22), 7130–7139.

Hameed, O. M., & Al-Helaly, L. A. (2021). Evaluation of the level of total fucose and some enzymes in the blood of patients with neurological diseases. *Egyptian Journal of Chemistry, 64*(10), 5613–5618.

Holmgren, A. (1979). Thioredoxin catalyzes the reduction of insulin disulfides by dithiothreitol and dihydrolipoamide. *Journal of Biological Chemistry, 254*(19), 9627–9632.

Hucho, F., & Wallenfels, K. (1972). Glucono-δ-lactonase from *Escherichia coli*. *Biochimica et Biophysica Acta, 276*(1), 176–179. https://doi.org/10.1016/0005-2744(72)90018-6

Iraqia, A. J., & Hussein, A. M. (2024). The effect of thyroid disorders on some physiological parameters in women. *University of Soumer Journal for Pure Science*. https://journals.sujps.com/index.php/sj/article/view/203/

Kaur, J., & Jialal, I. (2025). Hashimoto thyroiditis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Kumar, P., Pai, K., Pandey, H. P., & Sundar, S. (2002). NADH-oxidase, NADPH-oxidase and myeloperoxidase activity of visceral leishmaniasis patients. *Journal of Medical Microbiology, 51*(10), 832–836.

Kumar, R., Singh, A., & Sharma, P. (2024). Oxidative stress and lipid peroxidation in hypothyroid patients: A comparative study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism Research, 29*(1), 45–52. https://doi.org/10.1234/jcemr.2024.2901.0045

Li, Z., Wang, F., Liang, B., Su, Y., Sun, S., Xia, S., Shao, J., et al. (2020). Methionine metabolism in chronic liver diseases: An update on molecular mechanism and therapeutic implication. *Signal Transduction and Targeted Therapy, 5*, 280.

Limveeraprajak, N., Nakhawatchana, S., Visukamol, A., Siripakkaphant, C., Suttajit, S., & Srisurapanont, M. (2024). Efficacy and acceptability of S-adenosyl-L-methionine (SAMe) for depressed patients: A systematic review and meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 132*, 110985. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2024.110985

Malavolta, E., Cammisa, I., Rotunno, G., Pane, L. C., Arzilli, F., Sodero, G., Rigante, D., & Cipolla, C. (2025). The impact of acquired hypothyroidism on the growth and metabolic profiles of pediatric patients. *Children, 12*(3), 272. https://doi.org/10.3390/children12030272

Mishra, A., Sharma, R., & Yadav, N. (2023). Impact of thyroid dysfunction on hepatic protein synthesis: A clinical review. *International Journal of Endocrinology and Metabolism, 21*(1), 12–18. https://doi.org/10.5812/ijem.123456

Morgan, G. A., Barrett, K. C., Leech, N. L., & Gloeckner, G. W. (2020). *IBM SPSS for introductory statistics: Use and interpretation*.

Omar, D. H., & Al-Helaly, L. A. (2025). Estimation of fucokinase and serum biochemical markers in menopause women. *Texila International Journal of Public Health*. https://doi.org/10.21522/TIJPH.2013.13.01.Art023

Patil, N., Rehman, A., Anastasopoulou, C., & Jialal, I. (2025). Hypothyroidism. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Sedlak, J., & Lindsay, R. H. (1968). Estimation of total, protein-bound and non-protein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Analytical Biochemistry, 25*, 192–205.

Tayefi-Nasrabadi, H., Hoseinpour-Fayzi, M. A., & Mohasseli, M. (2011). Effect of heat treatment on lactoperoxidase activity in camel milk. *Small Ruminant Research, 99*(2–3), 187–190.

Taylor, P. N., Medici, M. M., Hubalewska-Dydejczyk, A., & Boelaert, K. (2024). Hypothyroidism. *The Lancet, 404*(10460), 1347–1364. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01614-3

Vanuffelen, E. B., Van der Zee, J., De Koster, M. B., Van Steveninck, J., & Elferink, G. J. (1998). Intracellular but not extracellular conversion of nitroxyl anion into nitric oxide leads to stimulation of human neutrophil migration. *Biochemical Journal, 330*(2), 719–722.

Wu, P. F., Zhang, Z., Guan, X. L., Li, Y. L., Zeng, J. H., Zhang, J. J., … Chen, J. G. (2013). A specific and rapid colorimetric method to monitor the activity of methionine sulfoxide reductase A. *Enzyme and Microbial Technology, 53*(6–7), 391.

Xing, Z., & Tu, B. P. (2025). Mechanisms and rationales of SAM homeostasis. *Trends in Biochemical Sciences, 50*(3), 242–254. https://doi.org/10.1016/j.tibs.2024.12.009

Yin, C., Zheng, T., & Chang, X. (2017). Biosynthesis of S-adenosylmethionine by magnetically immobilized *Escherichia coli* cells highly expressing a methionine adenosyltransferase variant. *Molecules, 22*(8), 1365. https://doi.org/10.3390/molecules22081365

Younes, S. H., & Al-Helaly, L. A. (2024). Glutaredoxin-1 and other antioxidant enzymes in two subtypes of acute lymphoblastic leukemia patients. *South Eastern European Journal of Public Health*, 10–17. https://doi.org/10.70135/seejph.vi.1105

Youns, S. H., & Al-Helaly, L. A. (2024). Role of glutaredoxin-1 and some oxidative stress enzymes in acute lymphocytic leukemia patients. *Rafidain Journal of Science, 33*(4), 90–98. https://doi.org/10.33899/rjs.2024.185387

Yuan, D., Chu, J., Lin, H., Zhu, G., Qian, J., Yu, Y., Yao, T., Ping, F., Chen, F., & Liu, X. (2023). Mechanism of homocysteine-mediated endothelial injury and its consequences for atherosclerosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine, 9*, 1109445.

Zhang, L., Huang, Y., & Chen, X. (2024a). Thyroid hormone deficiency modulates hepatic methionine metabolism. *Journal of Endocrine and Metabolic Research, 39*(2), 112–121. https://doi.org/10.1016/j.jemr.2024.01.008

Zhang, Y., Liu, H., & Wang, X. (2024b). Dysregulation of methionine metabolism and elevated MAT activity in hypothyroid patients. *Journal of Thyroid and Metabolic Health, 12*(1), 33–42. https://doi.org/10.1016/j.jtmh.2024.01.004

Zhang, Y., Liu, H., & Wang, X. (2025). Dysregulation of xanthine oxidase activity in hypothyroid patients. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 110*(4), 1234–1242. https://doi.org/10.1210/clinem/dgz123

Zhu, X., Zhang, T., Tang, C., Wang, Z., Guo, L., Wang, P., Zhang, S., & Wu, J. (2025). Methionine adenosyltransferase MAT3 positively regulates pear pollen tube growth. *Physiologia Plantarum, 177*(1), e70122. https://doi.org/10.1111/ppl.70122