

2 | 2010

Thyroid International

редактор: Питер Смит (Дублин)

издатель: компания Мерк KGaA, Дармштадт, Германия
В России при поддержке компании «Никомед»



3-йодтиронамин (T₁AM): НОВЫЙ ГОРМОН ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ?

Барбара Хеттингер, Катрин Шуфф, Томас Сканлан

3-йодтиронамин (T₁AM): новый гормон щитовидной железы?

Барбара Хеттингер, Катрин Шуфф, Томас Сканлан

Перевод В.В. Фадеева

Адреса для корреспонденции:

Division of Endocrinology,
Oregon Health and Science University,
Portland, Oregon 97239

Department of Physiology and Pharmacology,
School of Medicine,
Oregon Health and Science University,
Portland, Oregon 97239

Barbara Hettinger защитила диссертацию по молекулярной и клеточной биологии в университете штата Орегон в лаборатории Thomas Murray. До этого три года после университета проработала в лаборатории Joel Linden, изучая рецепторы адеинозина и допамина. Основными интересами д-ра Хеттингер являются сигнальные пути тиреоидных гормонов, функция тиронаминов, включая фармакологические эффекты и молекулярные мишени.



Kathryn Schuff получила диплом врача в университете Нью-Мексико, после чего закончила резидентуру по внутренним болезням и эндокринологии в университете Орегона. В настоящее время является адъюнкт-профессором по внутренним болезням и эндокринологии в клинике университета Орегона. Научными интересами являются исследования влияния нарушений функции щитовидной железы на нейрокогнитивные и метаболические процессы, изучение физиологической роли новых метаболитов тиреоидных гормонов и их значения в диагностике рака щитовидной железы. Является сопредседателем программного комитета Американской Тиреоидной Ассоциации.

Tom Scanlan защитил диссертацию по химии в Стэнфордском университете в 1987 году, после чего зани-

мался исследованиями в области онкологии в университете Калифорния-Беркли. С 1991 года занимается самостоятельными исследованиями в качестве доцента кафедры фармацевтической химии в университете Калифорнии-Сан-Франциско. С 1995 года начал заниматься молекулярной эндокринологией и механизмом действия тиреоидных гормонов. В лаборатор-

ии д-ра Scanlan были синтезированы и охарактеризованы аналоги тиреоидных гормонов, которые селективно связываются с β -подтипом рецепторов. Это соединение, названное GC-1, практически лишено сердечно-сосудистых эффектов тиреоидных гормонов, но сохраняет их влияние на уровень холестерина. GC-1, которое теперь названо собетиром, в настоящее время проходит клинические испытания как гиполипидемическое средство. Кроме того, недавно д-р Scanlan обнаружил новый класс биогенных аминов, происходящих из тиреоидных гормонов, которые были названы тиронаминами, биологические эффекты которых отличаются от T_4 и T_3 . С 2006 года д-р Scanlan работает в университете Орегона в Портланде, являясь директором программы по биохимии. Среди премий, которые были получены д-ром Scanlan, следует отметить Премию Национального Научного Фонда (National Science Foundation Career Award), премию Alfred P. Sloan, а также премию Arthur C. Cope Американского Химического Общества.

Thyroid International

Редактор: Питер Смит (Дублин)

В России издается при поддержке компании «Никомед».

Серия публикаций компании Мерк KGaA, Дармштадт, Германия.

В серии публикуются работы крупных международных экспертов в области тиреоидологии с целью передачи обширного опыта, накопленного авторами в их области, широкому кругу врачей, сталкивающимися с проблемами диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы.

Ответственная за издание со стороны фирмы Мерк KGaA, Дармштадт, Германия:

Зигрид Бутц (Sigrid Butz, M.D.).

Thyroid international 2 – 2010,
Merck KGaA, Darmstadt, Germany – D-64271
Darmstadt

В России при поддержке компании «Никомед»
ISSN 0946-5464

Thyroid International (на русском языке)

В России – под редакцией профессора В.В. Фадеева
Ответственная за издание от компании «Никомед»:
менеджер по эндокринологии И.Р. Федак

Thyroid International (на русском языке)

В России – под редакцией профессора
В.В. Фадеева.

Ответственная за издание от компании
«Никомед»:

менеджер по эндокринологии И.Р. Федак.

Фотография на обложке: Река Вилламет в Портланде (Орегон)

Введение

Тиронамины – эндогенные соединения, предположительно являющиеся продуктом декарбоксилирования и дейодирования тиронинов – тиреоидных гормонов тироксина (T₄) и трийодтиронина (T₃), были синтезированы в 30-70 годы XX века рядом исследователей, изучавших тиреоидные гормоны [1-3]. В ранних исследованиях, кроме того, были получены данные о том, что тиронамины сами по себе имеют некоторые фармакологические эффекты как на гладкую мускулатуру, так и на миокард. Так продолжали считать до 2004 года, ког-

да Scanlan и соавт. [4] на моделях грызунов показали, что тиронамины являются эндогенными соединениями и что 3-йодтиронамин (T₃AM) и другие тиронамины имеют весьма интересные гипометаболические эффекты. В этом обзоре мы представляем некоторые исторические эксперименты с тиронаминами и современное виденье фармакологии T₃AM. Хотя физиология тиронаминов ещё не охарактеризована полностью, к настоящему времени получены важные данные об их эффектах на сердечную деятельность и метаболизм.

Исходные данные

Классические тиреоидные гормоны обладают плеiotропными эффектами, которые варьируют от стимуляции метаморфоза головастиков до регуляции метаболизма, сердечной деятельности, утилизации энергии и развития ЦНС у человека [5]. Механизм действия тиреоидных гормонов достаточно хорошо изучен, особенно то, что касается классических эффектов, опосредованных ядерными рецепторами гормонов, в основе которых лежит регуляция транскрипции. Кроме того, для тиреоидных гормонов описаны быстрые и долгосрочные негеномные эффекты, которые охарактеризованы недостаточно полно [6, 7]. Происходя из аминокислоты тирозина, тиронины тоже являются аминокис-

лотами и, как и другие аминокислоты, могут подвергаться декарбоксилированию, за которым следует или которому предшествует различная степень дейодирования, что приводит к образованию нового класса соединений – тиронаминов [1-3]. Различные метаболические преобразования, благодаря которым из тиронинов образуются тиронамины, представлены на рис. 1. Ранние исследования метаболизма тиреоидных гормонов были ограничены невозможностью определения эндогенных тиронаминов. Некоторым группам исследователей удалось синтезировать тиронамины, что позволило охарактеризовать их некоторые фармакологические свойства [8-11].

Ранние работы

Интерес к тиронаминам впервые возник в 60-х годах, хотя в то время возможности их изучения были значительно лимитированы. В 1966 году Вuu-Noi и соавт. [9] сделали сообщение о методике синтеза тиронаминов и использовали нейодированные тиронамины (T₀AM) для изучения влияния этих соединений на гладкие мышцы: тонкую кишку кро-

лика, двенадцатиперстную кишку морской свинки и матку крысы. T₀AM вызывал обратимую релаксацию, которая подавляла гистаминергические и серотонинергические эффекты. Кроме того, T₀AM оказывал антагонистическое с окситоцитом действие на матку крысы. В последующем исследовании Вuu-Noi и соавторы [10] продемонстрировали, что T₀AM

вызывает дозозависимое повышение силы сокращения сердца, не оказывая значимого влияния на артериальное давление, что позволило назвать этот эффект «чистым положительным инотропным». В исследовании Boissier и соавторов [8] также было показано, что тиронамины (T_0AM) обуславливают дозозависимое повышение силы сокращения миокарда. Кроме того, возрастал и сердечный выброс и функция левого желудочка, при этом ЧСС не менялась. Было высказано предположение, что эти эффекты тиронаминов опосредованы выделением эндогенных катехоламинов и их воздействием на бета-адренорецепторы. В подтверждение этой теории на модели собак T_0AM первично оказывал эффект как симпатомиметик, воздействуя через высвобождение катехоламинов, вначале без выраженного специфического для тиронаминов инотроп-

ного влияния, которое сохранялось, несмотря на блокаду альфа- и бета-адренергических, а также парасимпатических влияний [11].

Таким образом оказалось, что тиронамины (по меньшей мере, T_0AM) оказывали быстрый эффект на работу сердца, короче того, которое необходимо для развития транскрипционных эффектов тиреоидных гормонов – предполагаемых предшественников этих соединений. В 1974 году Dratman [12] описал механизм действия тироксина и предположил, что его метаболиты оказывают транзиторный быстрый эффект, сходный с таковым для биогенных аминов, которые сходны с ними по структуре. Несмотря на ранние теории, убедительные данные о существовании эндогенных тиронаминов были получены только в начале 2000-х годов.

Определение эндогенных тиронаминов и идентификация связывания с рецепторами

В 2004 году Scanlan и соавторы впервые доказали, что тиронамины являются эндогенными соединениями у грызунов, а в дальнейшем – у человека [13, 14]. Тиреоидные гормоны, T_3 и T_4 , по структуре сходны с ароматическими аминокислотами, которые декарбоксилируются аминокислот-декарбоксилазой, в результате чего образуются биогенные амины, такие как серотонин и допамин [4, 13]. Это приводит к мысли о том, что эндогенные тиронамины могут являться продуктами декарбоксилирования тиреоидных гормонов, а также о том, что G-белок, связанный с рецепторами (GPCR) серотонина и допамина, может опосредовать эффекты тиронаминов [4]. При проверке ряда орфанных GPCR оказалось, что некоторые тиронамины могут специфически связываться с представителями семейства аминокислотных следовых рецепторов (TAAR) [4, 14].

Наибольший интерес вызвали два тиронамина: йодированный 3-йодтиронамин (T_1AM) и нейодированный (T_0AM). T_1AM оказался наи-

более сильным агонистом рецептора TAAR1 у мышей и крыс и приводил к дозозависимому повышению продукции цАМФ [4]. T_0AM оказался менее сильным агонистом TAAR1 у крыс и не взаимодействовал с рецепторами мышей. По силе воздействия на TAAR1, T_1AM оказался аналогичным по силе другим биогенным аминам. В контрольных исследованиях ни T_1AM , ни T_0AM не проявляли аффинности к ядерным рецепторам тиреоидных гормонов (TR α и TR β), что свидетельствует о разных механизмах действия этих соединений.

Развитие жидкостной хроматографии, тандемной масс-спектрографии и метода жидкостной экстракции биогенных аминов позволили обнаружить T_1AM и T_0AM в сыворотке и тканях грызунов [4]. После того, как появилась возможность синтезировать и определять эндогенные тиронамины, оказалось возможным изучение их фармакологических влияний на различных моделях. Дальнейшие исследования в первую очередь были сконцентрированы на изучении эф-

фактов T₁AM, поскольку он показал себя как наиболее активный в описанных выше исследованиях *in vitro*. Кроме того, то, что касается TAAR1, есть данные о том, что тиронамины могут воздействовать и через другие сигнальные пути. Так, Regard и соавторы [15] показали, что T₁AM воздействуют на αAM-адренергические рецепторы панкреатических β-клеток, в результате чего развивается гипергликемия и гипoinsулинемия. Было показано, что T₁AM специфически связывается с αAM-адренорецептором. Кроме того, у мышей, лишенных αAM-адренорецептора не развивается T₁AM-индуцированная гипергликемия, что свидетельствует о том, что физиологические эффекты T₁AM, как минимум, отчасти опосредованы адренергическими сигнальными путями.

Предполагается, что тиронамины модулируют функцию других нейротрансмиттеров. Sneed и соавторы с использованием синаптосомальных препаратов и гетерологичных систем показали, что тиронамины действуют как специфические ингибиторы транспортеров обратного захвата дофамина и норадреналина, а также как ингибиторы захвата моноаминов в синаптических пузырьках 2-ым везикулярным транспортером моноаминов [16].

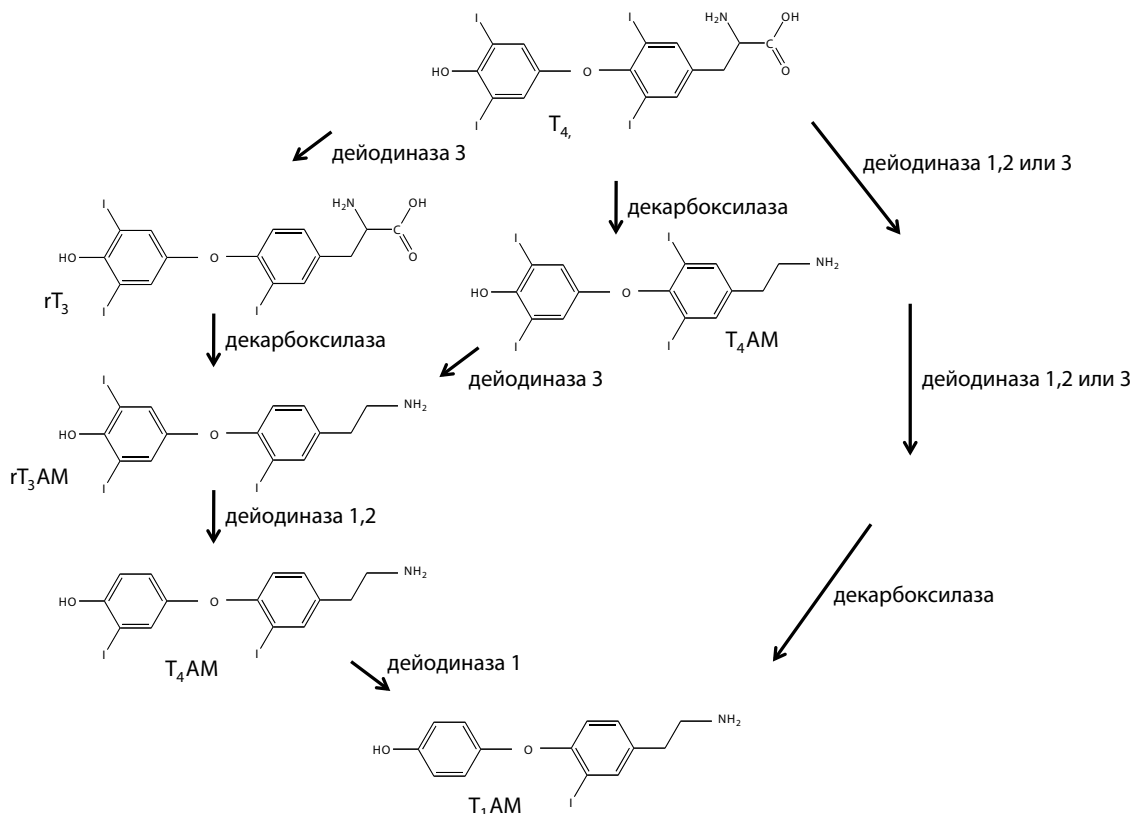
Все эти транспортеры имеют несколько отличающуюся чувствительность к разным тиронаминам. Остается непонятным, обусловлены ли эффекты тиронаминов их прямым влиянием на TAAR1 или на αAM-адренорецепторы путем модулирования высвобождения нейротрансмиттеров катехоламинов или это происходит по каким-то альтернативным, не описанным до сих пор механизмам.

Кроме того, хотя T₁AM не связывается с ядерными рецепторами тиреоидных гормонов [4], есть основание полагать, что они транспортируются внутрь клетки. Ianculescu и соавторы описали транспортный механизм, который специфичен для тиронаминов, но отличается от такового для тиреоидных гормонов, классических ароматических аминокислотных нейротрансмиттеров и других органических ионов [17]. Исследователи инкубировали различные клеточные линии, происходящие из разных тканей, с T₁AM, меченым I¹²⁵, и продемонстрировали, что его захват в клетку подавлялся различными тиронаминами. В дальнейшем изучались библиотеки потенциальных транспортеров и был отобран список кандидатов на транспорт T₁AM. Тем не менее, в прямом исследовании транспортер тиронаминов в клетку пока не обнаружен.

Предполагаемые пути синтеза и метаболизма тиронаминов

Хотя пути биосинтеза эндогенных тиронаминов ещё предстоит точно определить, очень привлекательно предположение о том, что тиронамины образуются из тиронинов путем серии дейодирования и декарбоксилирований. Было показано, что дейодиназы осуществляют тонкий контроль уровня тироксина и потенциально могут контролировать и уровень тиронаминов на тканевом уровне на различных этапах развития и при различных заболеваниях, а также в норме. Было опубликовано много прекрасных обзоров, посвященных роли дейодиназ в регуляции обмена тиреоидных гормонов [18-21], а также их возможной роли в регуляции продукции и деградации тиронаминов.

В одном достаточно элегантном исследовании, изучавшем предположение о том, что биосинтез тиронаминов из тиронинов происходит путем декарбоксилирования и дейодирования [22], различные тиронамины были инкубированы с дейодиназами 1, 2 и 3 типов. После этого при помощи жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии анализировались продукты дейодирования. Этой же группой было выполнено аналогичное исследование по изучению дейодирования тиронинов [23]. В результате была выявлена специфичность дейодиназ по отношению к отдельным тиронаминам и продемонстрировано последовательное дейодирование T₄AM до T₀AM, что предполагает участие

Рис. 1. Потенциальные пути биосинтеза 3-йодтиронамина (T_1AM)

Потенциальные пути биосинтеза 3-йодтиронамина (T_1AM).

На основании исследований, продемонстрировавших специфичность дейодиназ по отношению к тиронаминам и отсутствие такой специфичности у декарбоксилаз, можно выделить несколько потенциальных путей биосинтеза эндогенного T_1AM . Тироксин (T_4) синтезируется в щитовидной железе и может конвертироваться в реверсивный T_3 (rT_3) при помощи дейодиназы 3 типа. В свою очередь, rT_3 может декарбоксилироваться с образованием реверсивного трийодтиронамина (rT_3AM), который впоследствии дейодируется дейодиназами 1 или 2 типа с образованием 3,3'-дйодтиронамина (T_2AM), а впоследствии – 3-йодтиронамина (T_1AM) при помощи дейодиназы 1 типа. Альтернативным вариантом может быть исходное декарбоксилирование, приводящее к образованию T_4 -амина (T_4AM) с последующим дейодированием при помощи дейодиназы 3 типа с образованием rT_3AM и дальнейшими превращениями, как описано выше. Кроме того, декарбоксилирование может быть последним этапом синтеза, следуя за серией дейодирований (показано справа).

дейодиназ в синтезе T_1AM и других тиронаминов. Так, T_4AM специфически дейодируется дейодиназой 3 типа, в результате чего образуется реверсивный rT_3AM , но не сам T_3AM , в то же время rT_3AM может дейодироваться или до 3',5'- T_2AM при помощи дейодиназы 3 типа, либо до 3,3'- T_2AM при помощи дейодиназ 1 или 2 типа. Остается непонятным, на каком этапе происходит декарбоксилирование тиронинов до тиронаминов, тем не менее предполагаемые пути метаболизма представлены на рисунке 1.

Тиронины, помимо дейодирования, подвергаются и другой химической модификации, которая может обеспечивать моделирование их эффектов. Обзоры Wu [24] и Moreno

[25] обсуждают ряд путей метаболизма и модификации эффектов тироксина помимо его дейодирования. Это может быть сульфатирование, глюкоронирование, дезаминирование и декарбоксилирование. Сходным изменениям могут подвергаться и тиронамины. Например, было показано, что тиронамины могут быть субстратом для сульфотрансферазы [26] и деаминаз [27]. Цитозольные сульфотрансферазы играют определенное значение в регуляции обмена и других моноаминовых нейротрансмиттеров, и Pietsch [26] показал, что печеночная сульфотрансфераза 1A3 (SULT1A3) специфична по отношению к T_0AM , T_1AM и T_3AM . Кроме того, было показано, что SULT1A3 первично активна в отношении T_3AM , тогда как другие сульфотрансфе-

разы лишь минимально специфичны в отношении тиронаминов. Дезаминирование превращает тиронамины в их функциональные метаболиты – 3,3',5,5'-тетрайодтироуксусная кислота (Тэтрак) и 3,3',5-трийодтироуксусная кислота (Триаак) [24]. Это еще один путь метаболизации тиронаминов. На клетках и тканевых экстрактах было показано, что Т₁АМ и Т₃АМ подвергаются дезаминированию, в результате чего образуются йодтироуксусные кислоты [27]. Это дезаминирование подавлялось моноамин-оксидазой. Продукт дезаминирования Т₂АМ – 3-йодтироуксусная кислота (ТА1), была обнаружена в сыворотке у человека, и ее уровень повышается у крыс при

назначении им Т₁АМ [27]. Это позволяет предположить, что дезаминирование является эндогенным путем метаболизма Т₁АМ.

Хотя в изучении тиронаминов был достигнут значительный прогресс и были охарактеризованы различные пути их биосинтеза и метаболизма Т₁АМ, их эндогенный синтез в достаточной мере пока неизвестен. Т₁АМ присутствует в организме и определяется в значимом количестве в тканях человека и грызунов, при этом обнаружены его потенциальные рецепторы. Тем не менее, остается не до конца понятным, является ли Т₁АМ функционирующим эндогенным гормоном.

Фармакологические эффекты тиронаминов

Сердечные эффекты

Тиронины оказывают выраженные эффекты на сердечно-сосудистую систему, включая повышение ЧСС и сократимости миокарда, которые являются результатом как классических ядерных рецепторных механизмов, так и негеномных эффектов тиреоидных гормонов [6, 7]. Эти, как правило, быстрые эффекты, имеют несколько механизмов, включая прямое воздействие на мембранные рецепторы. Кроме того, метаболит тиронинов Тетрак, как ранее было показано, подавляет ряд негеномных эффектов тиронинов, вероятно, за счет подавления связывания тиронинов с мембранными рецепторами [7].

С учетом способности метаболитов регулировать обмен их исходных соединений предполагается, что тиронамины могут модифицировать сердечные эффекты тиреоидных гормонов, в частности, они могут локально синтезироваться и разрушаться в ткани миокарда [28]. В соответствии с этой гипотезой, интраоперационное введение Т₁АМ приводит к быстрому дозозависимому снижению ЧСС, а в функционирующих препаратах сердца *ex vivo* Т₁АМ обуславливает снижение сердечного выброса и систолического давления в аорте [4]. Т₀АМ также приводит к снижению сердеч-

ного выброса, при этом не вызывает положительный инотропный эффект [8-11].

На протяжении последних нескольких лет механизмы действия тиронаминов на сердце стали более понятными. В начале предполагалось, что тиронамины действуют через рецепторы семейства TAAR. Некоторые члены семейства TAAR экспрессированы в сердце и некоторые амины (включая октопамин, фенилэтиламин, триптамин, Т₀АМ и Т₁АМ) оказывают дозозависимое уменьшение сердечного выброса в изолированных препаратах сердца крыс [29]. Этот эффект был наиболее выражен для Т₁АМ (IC₅₀ > 27 мкМоль) и Т₀АМ (IC₅₀ > 94 мкМоль). При этом последовательность связывания свидетельствует о том, что их эффекты опосредованы не TAAR₁ или TAAR₄, а другими членами семейства TAAR, которые более специфичны для миокарда [29]. Кроме того, помимо этих специфических фармакологических эффектов, выявленных на изолированном сердце крыс, там была обнаружена экспрессия мРНК ряда подтипов TAAR, а также места связывания для Т₁АМ на клеточных мембранах миокардиоцитов [30]. При введении Т₁АМ живым крысам было обнаружено быстрое дозозависимое снижение сердечного выброса, что не происходило при введении Т₃. Систолическое давление и ЧСС также

повышались при введении T_1AM [30], что подтверждает отрицательное инотропное и хронотропное действие T_1AM , которое развивается быстро и обратимо. Эти эффекты противоположны как классическим геномным, так и негеномным эффектам тиреоидных гормонов, что позволяет предположить модель, в соответствии с которой T_1AM модулирует влияние тиреоидных гормонов на сердце.

С целью дальнейшего изучения сигнальных путей влияния T_1AM на сердце, Chiellini и соавторы изучали влияние ингибиторов различных киназ и фосфатаз на функционирующие препараты сердца [30, 31]. T_1AM опосредованное снижение сердечного выброса было нивелировано при добавлении ингибитора тирозин-киназы – генестеина, тогда как добавление ингибитора тирозин-фосфатазы – ванадата, приводило к противоположному эффекту, в связи с чем можно предположить, что T_1AM оказывает свои эффекты через процессы фосфорилирования – дефосфорилирования. Ингибиторы киназы А, протеинкиназы С, фосфатидилинозитол-3-киназы, кальций-кальмодулин-киназы, MAP-киназы и ингибиторных G-белков не изменяли эффектов T_1AM на сердце [30].

В недавнем исследовании Ghelardoni и соавторы изучали влияние T_1AM на ионные каналы в сердце. Как указывалось ранее, на изолированном сердце крыс было показано, что T_1AM оказывает отрицательный инотропный эффект, который развивается еще до какого-либо снижения потребления кислорода или глюкозы миокардом [30, 32]. В кардиомиоцитах этот негативный инотропный эффект T_1AM выражается в снижении сокращения клеток, что гипотетически предполагает его связь с уменьшением внутриклеточных запасов кальция. В противоположность этому отрицательный хронотропный эффект T_1AM предположительно опосредован удлинением потенциала действия, что может объясняться подавляющим влиянием T_1AM на специфические калиевые каналы в кардиомиоците [32].

Имеющиеся данные позволяют предположить, что эндогенный T_1AM присутствует в ткани миокарда и там есть специфические места для его связывания, и что там экспресси-

руются TAAR и другие потенциальные мишени для T_1AM , а также что эффекты T_1AM остаются не вполне понятными, хотя более или менее ясно, что они опосредованы фосфорилированием тирозина и влиянием на различные ионные каналы. Очень интригует гипотеза о том, что эндогенный T_1AM физиологически действует в гомеостатической взаимосвязи с тиреоидными гормонами, моделируя эффекты последних на сердце.

Метаболические эффекты

Помимо влияния на сердце T_1AM оказывает существенные эффекты на обмен веществ. Однократное интраперитонеальное введение T_1AM мышам [4, 33] и хомячкам [33] приводит к быстрому дозозависимому снижению температуры тела и уровню их активности. Базальная температура тела снижается после инъекции примерно на 20% на 1-2 часа и возвращается к норме, как и уровень активности животного, через 6-8 часов [4]. Максимальное снижение температуры без развития побочных эффектов происходило при введении T_1AM в дозе 50 мг/кг веса, при этом эффект при введении T_1AM был значительно более выражен по сравнению с T_0AM (более выраженное снижение большей длительности) [4]. Этот феномен, вначале продемонстрированный на мышах, в дальнейшем был повторен на хомячках *Phodopus sungorus*, которые используются в качестве модели состояния временной гибернации [33]. Эти животные во время оцепенения обычно впадают в гипометаболическое состояние, в результате которого снижается базальная температура тела, ЧСС, объем потребляемого кислорода (VO_2), который отражает общее снижение уровня метаболизма и изменение его направленности с преимущественно углеводного или смешанного на жировой. Инъекция этим хомячкам T_1AM приводит к быстрому транзиторному изменению респираторного коэффициента (RQ) с 1,0 (первично углеводный метаболизм) на 0,7 (преимущественно жировой метаболизм), что свидетельствует об изменении утилизации субстрата, сходном с состоянием гибернации у животных [33]. Сходное влияние на RQ было выявлено у животных, которым не свойственна гибернация, в частности, у мышей C57BL/6 [33].

Кроме того, о способности T₁AM усиливать процессы утилизации жиров у хомячков свидетельствует корреляция степени изменения RQ с уровнем его экскреции с мочой. Кроме того, у хомячков после введения T₁AM одновременно происходило снижение массы тела с ее постепенным возвращением к исходной в течение нескольких дней. При помощи DEXA было показано, что это происходило за счет уменьшения объема жировой ткани, без изменения общей массы тела, то есть изменения состава тела были сходны с таковыми в состоянии гибернации [33]. Сходство изменений обмена веществ и состава тела, которые индуцируются введением T₁AM, с изменениями, происходящими во время гибернации, позволяют предположить, что T₁AM является физиологическим триггером этого состояния. Помимо изменения направления метаболизма в сторону утилизации жиров Regard и соавт. [15] показали, что T₁AM оказывает существенное влияние на обмен глюкозы. В этом исследовании использовался метод определения рецепторов, связанных с G-белками (GPCR), которые, в свою очередь, связаны с ингибиторными G-белками, играющими большую роль в регуляции секреции инсулина. Авторы предположили, что в этом процессе определенное значение имеет недавно описанный рецептор аминокислот TAAR₁, лигандом которого может быть T₁AM. Интраперитонеальное введение T₁AM в дозе 50 мг/кг приводило к увеличению гликемии и снижению уровня инсулина. По времени этот эффект развивался так же, как и другие эффекты T₁AM (гипонатриемия, снижение сердечного выброса) – по времени он достигал максимума спустя два часа после инъекции с постепенным его прекращением спустя 8 часов. Кроме того, было обнаружено одновременное повышение уровня глюкагона, что предполагает повышение печеночной продукции глюкозы в качестве механизма развития гипергликемии [15]. Это влияние на уровень инсулина и глюкозы отсутствовало у животных с гиперэкспрессией коклюшного токсина (который блокирует функцию ингибиторного G-белка), что предполагает именно такой механизм действия T₁AM. Тем не менее, *in vitro* введение T₁AM в клетку приводит к увеличению продукции цАМФ [4]. Возможно, это противоречие отражает отличие рецепторного связывания *in vivo* и *in vitro*, вовлеченность промежу-

точных сигнальных путей или тканевую специфичность эффектов T₁AM.

Кроме того, ранее было показано, что T₁AM воздействует на панкреатические бета-клетки не через TAAR₁, а, скорее, через альфа2-адренорецепторы [15].

При дальнейшем изучении влияния T₁AM на углеводный обмен и продукцию инсулина Klieverik и соавт. [34] показали, что интрацеребровентрикулярное введение T₁AM и других тиронаминов оказывает аналогичные эффекты, как после их интраперитонеального введения, с повышением уровня гликемии и уровня глюкагона в сочетании со снижением уровня инсулина. T₀AM оказывает менее выраженные эффекты на обмен веществ.

Та же самая группа исследователей ранее продемонстрировала, что тиреоидные гормоны могут модулировать продукцию глюкозы печенью, что потенциально опосредовано симпатическими гипоталамическими путями, которые начинаются в паравентрикулярных ядрах [35]. Была высказана гипотеза, что тиронамины оказывают свои метаболические эффекты и через центральные механизмы, предположительно, гипоталамические [34].

На основании экспериментальных данных была сформулирована современная теория, в соответствии с которой многие эффекты T₁AM опосредованы центральными механизмами.

Кроме того, пример центральной опосредованности эффектов T₁AM был представлен в исследовании Dhillon и соавт. [36], где малые дозы T₁AM вызывали орексигенный эффект, предположительно, через аркуатное ядро гипоталамуса. Интраперитонеальное введение T₁AM приводило к увеличению объема потребляемой пищи, причем в той дозе (4 пмоль/кг), которая не приводила к изменению основного обмена и физической активности. Как интрацеребровентрикулярное введение T₁AM, так и его введение в аркуатное ядро сопровождается увеличением объема потребляемой пищи, что позволяет предположить центральный механизм его орексигенного эффекта, тем не менее, его зависимости от дозы T₁AM не было выявлено.

Потенциально возможное клиническое значение

Поскольку T_1AM влияет на мобилизацию кальция и активность ионных каналов, он изучался на мышинной модели ишемии миокарда и инсульта. В работе, представленной Frascarelli и соавт. [37], был выявлен прямой кардиопротективный эффект T_1AM , который не был связан с гипотермическим действием. Аналогичным образом, на мышинной модели инсульта было показано, что T_1AM обладает нейропротективным эффектом [38]. В противоположность этому, протективный эффект T_1AM не был обнаружен на первичной культуре мозговых кортикальных клеток мышей, когда был исключен гипотермический эффект T_1AM . Интересно, что кардиопротективный эффект T_1AM является прямым, а его нейропротектив-

ный эффект, вероятно, вторичен по отношению к гипотермическому [37, 38].

Клинические перспективы использования T_1AM подкрепляются интересными данными о том, что его нейропротективный эффект проявлялся, даже когда он назначался спустя час после развития инсульта [38]. Таким образом, тиронамины в перспективе могут развиваться как кардиопротективные и нейропротективные препараты. Наконец глубокие метаболические сдвиги, которые вызывает T_1AM , а именно изменение утилизации субстрата, регуляция массы тела и углеводного обмена, в перспективе могут быть использованы в области лечения ожирения.

Заключение

Тиронамины являются биологически активными метаболитами гормонов ЩЖ, которые могут играть роль в модуляции эффектов тиреоидных гормонов или могут действовать как эндогенные регуляторы других обменных процессов. Получены данные о том, что T_1AM (в меньшей степени T_0AM) оказывают влияние на сердечно-сосудистую и центральную нервную системы, а также обмен веществ. Однако следует заметить, что во всех опубликованных исследованиях T_1AM использовался в фармакологических дозах, в связи с чем роль эндогенного T_1AM остается невыясненной. Гипометаболические эффекты T_1AM , которые сходны с изменениями, происходящими у живот-

ных при оцепенении и спячке, могут быть использованы для минимизации повреждения тканей при ишемии. Тиронамины также могут быть вовлечены в регуляцию деятельности сердца тиреоидными гормонами за счет локального модулирования эффектов последних или опосредованно другими нейротрансмиттерами. Новые исследования должны быть направлены на изучение потенциальной роли T_1AM в развитии ожирения. В обсуждаемой области остается много принципиальных вопросов, в частности, остается непонятным физиологическое значение и механизм действия эндогенного T_1AM , а также пути биосинтеза и деградации всего семейства тиронаминов.

Список литературы

- Meyer T, Hesch RD. Triiodothyronamine - α betaadrenergic metabolite of triiodothyronine? *Horm Metab Res.* 1983 -15 (12): 602-6.
- Tomita K, Lardy HA. Synthesis and biological activity of some triiodinated analogues of thyroxine. *J Biol Chem.* 1956 – 219 (2): 595-604.
- Han SY, Gordon JT, Bhat K, et al. Synthesis of side chain-modified iodothyronines. *Int J Pept Protein Res.* 1987 – 30 (5): 652-61.
- Scanlan TS, Suchland KL, Hart ME, et al. 3-Iodothyronamine is an endogenous and rapid-acting derivative of thyroid hormone. *Nat Med.* 2004 – 10 (6): 638-42.
- Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev.* 2001 – 81 (3): 1097-142.
- Davis PJ, Davis FB. Nongenomic actions of thyroid hormone on the heart. *Thyroid.* 2002 – 12 (6): 459-66.
- Davis PJ, Leonard JL, Davis FB. Mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone. *Front Neuroendocrinol.* 2008 – 29 (2): 211-8.
- Boissier JR, Giudicelli JF, Larno S, Advenier C. Differential inotropic--chronotropic action of thyronamine. *Eur J Pharmacol.* 1973 – 22 (2): 141-9.
- Buu-Hoi NP, Pham Huu C, Petit L. Some biological effects of thyronamine. *Med Pharmacol Exp Int J Exp Med.* – 1966 – 15 (1): 17-23.
- Buu-Hoi NP, Pham Huu C, Petit L. Thyronamine, a new substance with longacting positive inotropic effect. *Pharmacology.* 1969; 2 (5): 281-7.
- Cote P, Polumbo RA, Harrison DC. Thyronamine, a new inotropic agent: its cardiovascular effects and mechanism of action. *Cardiovasc Res.* – 1974 – 8 (6): 721-30.
- Dratman MB. On the mechanism of action of thyroxin, an amino acid analog of tyrosine. *J Theor Biol.* 1974 – 46 (1): 255-70.
- Scanlan TS. Minireview: 3-Iodothyronamine (T₃AM): a new player on the thyroid endocrine team? *Endocrinology.* 2009 – 150 (3): 1108-11.
- Zucchi R, Chiellini G, Scanlan TS, Grandy DK. Trace amine-associated receptors and their ligands. *Br J Pharmacol.* 2006 – 149 (8): 967-78.
- Regard JB, Kataoka H, Cano DA, et al. Probing cell type-specific functions of Gi in vivo identifies GPCR regulators of insulin secretion. *J Clin Invest.* 2007 – 117 (12): 4034-43.
- Snead AN, Santos MS, Seal RP, et al. Thyronamines inhibit plasma membrane and vesicular monoamine transport. *ACS Chem Biol.* 2007 - 15; 2 (6): 390-8.
- Ianculescu AG, Giacomini KM, Scanlan TS. Identification and characterization of 3-iodothyronamine intracellular transport. *Endocrinology.* 2009 – 150 (4): 1991-9.
- Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest.* 2006 – 116 (10): 2571-9.
- Bianco AC, Larsen PR. Cellular and structural biology of the deiodinases. *Thyroid.* 2005 – 15 (8): 777-86.
- Huang SA. Physiology and pathophysiology of type 3 deiodinase in humans. *Thyroid.* 2005 – 15 (8): 875-81.
- Kuiper GG, Kester MH, Peeters RP, Visser TJ. Biochemical mechanisms of thyroid hormone deiodination. *Thyroid.* 2005 – 15 (8): 787-98.
- Piehl S, Heberer T, Balizs G, et al. Thyronamines are isozyme-specific substrates of deiodinases. *Endocrinology.* 2008 – 149 (6): 3037-45.
- Piehl S, Heberer T, Balizs G, et al. Development of a validated liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for the distinction of thyronine and thyronamine constitutional isomers and for the identification of new deiodinase substrates. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2008 – 22 (20): 3286-96.
- Wu SY, Green WL, Huang WS, et al. Alternate pathways of thyroid hormone metabolism. *Thyroid.* 2005 – 15 (8): 943-58.
- Moreno M, de Lange P, Lombardi A, et al. Metabolic effects of thyroid hormone derivatives. *Thyroid.* 2008 – 18 (2): 239-53.
- Pietsch CA, Scanlan TS, Anderson RJ. Thyronamines are substrates for human liver sulfotransferases. *Endocrinology.* 2007 – 148 (4): 1921-7.
- Wood WJ, Geraci T, Nilsen A, et al. Iodothyronamines are oxidatively deaminated to iodothyroacetic acids in vivo. *Chembiochem.* 2009 – 26; 10 (2): 361-5.
- Zucchi R, Ghelardoni S, Chiellini G. Cardiac effects of thyronamines. *Heart Fail Rev.* - 2008 Nov 19.
- Frascarelli S, Ghelardoni S, Chiellini G, et al. Cardiac effects of trace amines: pharmacological characterization of trace amine-associated receptors. *Eur J Pharmacol.* 2008 – 587 (1-3): 231-6.
- Chiellini G, Frascarelli S, Ghelardoni S, et al. Cardiac effects of 3-iodothyronamine: a new aminergic system modulating cardiac function. *FASEB J.* 2007 – 21 (7): 1597-608.
- Chiellini G, Ghelardoni S, Frascarelli S, et al. 3-Iodothyronamine (T₃AM) induces variation in phosphorylation pattern of tyrosine residues in rat heart. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.* [Abstract]. 2008; 44:7 73-4.
- Ghelardoni S, Suffredini S, Frascarelli S, et al. Modulation of Cardiac Ionic Homeostasis by 3-Iodothyronamine. *J Cell Mol Med.* 2009.
- Braulke IJ, Klingenspor M, DeBarber A, et al. 3-Iodothyronamine: a novel hormone controlling the balance between glucose and lipid utilisation. *J Comp Physiol [B].* 2008 – 178 (2): 167-77.
- Klieverik LP, Foppen E, Ackermans MT, et al. Central effects of thyronamines on glucose metabolism in rats. *J Endocrinol.* 2009 – 201 (3): 377-86.
- Klieverik LP, Janssen SF, van Riel A, et al. Thyroid hormone modulates glucose production via a sympathetic pathway from the hypothalamic paraventricular nucleus to the liver. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 – 106 (14): 5966-71.
- Dhillon WS, Bewick GA, White NE, et al. The thyroid hormone derivative 3-iodothyronamine increases food intake in rodents. *Diabetes Obes Metab.* 2009 – 11 (3): 251-60.
- Frascarelli S, Chiellini G, Ghelardoni S, et al. Cardioprotection by 3-iodothyronamine, a new endogenous chemical messenger. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.* [Abstract]. 2008; 44: 773.
- Doyle KP, Suchland KL, Ciesielski TM, et al. Novel thyroxine derivatives, thyronamine and 3-iodothyronamine, induce transient hypothermia and marked neuroprotection against stroke injury. *Stroke.* 2007 – 38 (9): 2569-76.

Предыдущие номера журнала *Thyroid International*, переведенные на русский язык:

- N 1 – 2010** Материалы 34-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
- N 5 – 2009** Факторы, влияющие на абсорбцию тиреоидных гормонов в желудочно-кишечном тракте (Кеннет Бурман)
- N 4 – 2009** Йододефицитные заболевания: скрытая пандемия (Ферейдан Азизи)
- N 3 – 2009** Материалы 79-го ежегодного съезда Американской Тиреологической Ассоциации
- N 2 – 2009** Эпидемиология нарушений функции щитовидной железы: гипо- и гипертиреоз (Марк Вандерпамп)
- N 1 – 2009** Материалы 33-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
- N 4 – 2008** Аутоиммунная патология щитовидной железы и бесплодие у женщин (Крис Поп, Даниэль Глино, Бриджит Велкеньер)
- N 3 – 2008** Новый референсный интервал для ТТГ? (Георг Брабант)
- N 2 – 2008** Материалы 78-го ежегодного съезда Американской Тиреологической Ассоциации
- N 1 – 2008** Материалы 31-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
- N 4 – 2007** Близнецовые исследования в изучении заболеваний щитовидной железы (Пиа Сков Хансен, Томас Хайберг Брикс, Ласло Хегедюс)
- N 3 – 2007** Клинические аспекты заболеваний щитовидной железы у лиц пожилого возраста (В.В. Фадеев)
- N 2 – 2007** Материалы 31-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
- N 1 – 2007** История ТироМобила (Деланж Ф., Истман С., Хосталек У., Бутц З., Смит П.)
- N 3 – 2006** Тиреоидная пероксидаза – фермент и антиген (Барбара Чарнока)
- N 2 – 2006** Генетика доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы (Дагмар Фюрер)
- N 1 – 2006** Материалы 13-го Международного тиреологического конгресса
- N 4 – 2005** Современные концепции диагностики и лечения эндокринной офтальмопатии (Герасимос Крассас, Вильмар Вирсинга)
- N 3 – 2005** Клинические проявления мутаций рецептора ТТГ: патология рецептора ТТГ (Дэвид Калебири, Лука Перзани, Паоло Бэк-Пэкос)
- N 2 – 2005** Транзиторная гипотироксинемия и развитие головного мозга у недоношенных новорожденных (Роберт Хьюм, Фиона Уильямс, Тео Виссер)
- N 1 – 2005** Сопутствующая аутоиммунная патология при заболеваниях щитовидной железы (Энтони Уитман)
- N 5 – 2004** Послеродовый тиреоидит (Кувера Е. Премавардана, Джон Лазарус)
- N 4 – 2004** Материалы 29-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
- N 3 – 2004** Аутоиммунный тиреоидит и беременность (Алекс Ф. Мулер и Ари Бергхаут)
- N 2 – 2004** Материалы 75-го ежегодного съезда Американской Тиреологической Ассоциации
- N 1 – 2004** Щитовидная железа и липиды: современные представления (Леонидас Дунтас)
- N 5 – 2003** Использование рекомбинантного человеческого ТТГ при заболеваниях щитовидной железы (Сара Толаней и Пол Ладенсон)
- N 4 – 2003** Современные принципы оценки уровня тиреоглобулина при наблюдении пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы (Кэрол Энн Спенсер)
- N 3 – 2003** Исследование антител к щитовидной железе в клинической практике (Альдо Пинкера, Михель Мариньо, Эмилио Фиорэ)
- N 2 – 2003** Этиология, диагностика и лечение болезни Грейвса (Энтони Уитман)
- N 1 – 2003** Материалы 74-го ежегодного съезда Американской Тиреологической Ассоциации
- N 6 – 2002** Материалы 28-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
- N 5 – 2002** Йодный дефицит в Европе – состояние проблемы на 2002 год (Франсуа Деланж)
- N 4 – 2002** Исследование щитовидной железы в ядерной медицине (Дик Квеккебум, Эрик Креннинг)
- N 3 – 2002** Врожденный гипотиреоз (Дельберт Фишер)
- N 2 – 2002** Тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы (Антонино Бельфиоре)
- N 1 – 2002** Материалы 73-го ежегодного съезда Американской Тиреологической Ассоциации
- N 6 – 2001** Материалы 27-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации в Варшаве
- N 5 – 2001** Субклинический тиреотоксикоз (Э. Пирс, Л. Бравеман)
- N 4 – 2001** Терапия препаратами тиреоидных гормонов. Как и когда? (А.Д. Тофт)
- N 3 – 2001** Резистентность к тиреоидным гормонам (О. Баккер, В.М. Версинга)
- N 1/2–2001** Материалы 12-го Международного тиреологического конгресса 22–27 октября, Киото (Япония)
- N 5 – 2000** Чрескожные инъекции этанола в лечении заболеваний щитовидной железы (Энио Мартино, Фаусто Богацци, Альдо Пинкера)
- N 4 – 2000** Наследственные формы рака щитовидной железы (Мартин Шлумбергер)
- N 3 – 2000** Многоузловой зоб (Петер Лаурберг)
- N 2 – 2000** Влияние лекарственных препаратов на функцию щитовидной железы (Джан Р. Стокигт)

Полнотекстовые варианты предыдущих выпусков *"Thyroid International"* на английском языке Вы можете найти в интернете: <http://www.thyrolink.com>

Полный текст русских переводов *"Thyroid International"*, а также другую информацию по тиреологии Вы можете найти в интернете на сервере ТИРОНЕТ: www.thyronet.ru

ЭУТИРОКС®

левотироксин

Просто дозировать, легко компенсировать



Гибкий подбор дозировки – залог успеха терапии

25 мкг • 50 мкг • 75 мкг • 100 мкг • 125 мкг • 150 мкг



ЭУТИРОКС®

- Точность подбора дозы
- Индивидуальный подход к лечению
- Высокая биодоступность
- Отличная переносимость
- Удобство для врача и пациентов

NYCOMED

ООО «Никомед
Дистрибьюшн Сентэ»:
119048, Москва,
ул. Усачева, 2, стр. 1,
тел.: (495) 933 5511,
факс: (495) 50 1625,
www.thyronet.ru,
www.nycomed.ru.