

Кардиопротективные механизмы гормонов щитовидной железы

Сердечная недостаточность — конечный этап многих сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на значительные достижения терапии, заболеваемость и смертность от данной патологии остаются высокими. Заболеванию предшествует и поддерживает его структурное ремоделирование сердца. Предотвращение или замедление ремоделирования на ранних стадиях является важным шагом улучшения прогноза пациента. Понимание новых патофизиологических механизмов ремоделирования сердца поможет в разработке более эффективных терапевтических стратегий. Предполагается, что среди всех нейроэндокринных систем гормоны щитовидной железы играют важную роль в гомеостазе сердечно-сосудистой системы. В последние годы накоплено много данных, демонстрирующих, что синдром «низкого трийодотиронина» является сильным и независимым предиктором смерти больных с острой и хронической сердечной недостаточностью. В обзоре освещены новые механизмы кардиопротективных эффектов гормонов щитовидной железы, влияющих на патологические звенья ремоделирования миокарда, апоптоза, неоваскуляризации.

Ключевые слова:

сердечная недостаточность, гормоны щитовидной железы, ремоделирование сердца, апоптоз.

В физиологических условиях функция сердца определяется скоординированными взаимодействиями между несколькими типами клеток и различными компонентами внеклеточного матрикса. В условиях патологического процесса (острая ишемия, перегрузка давлением или объемом, врожденные или приобретенные пороки и т. д.) развиваются сложные изменения в кардиомиоцитах, кардиофибробластах, структурных компонентах внеклеточного матрикса, а также и во взаимодействиях этих компонентов. Подобные изменения захватывают не только сам миокард, но и коронарные артерии. Эти изменения в литературе обозначаются как ремоделирование. Процесс включает в себя апоптоз/некроз кардиомиоцитов, пролиферацию кардиофибробластов, уменьшение плотности капиллярной сети коронарного русла. В конечном счете, ремоделирование приводит к сердечной недостаточности (СН), ассоциированной с плохим прогнозом. Лечение иАПФ/сартанами, β -адреноблокаторами и антагонистами минералокортикоидами привело к отсрочке манифестации заболевания, замедлению его прогрессирования, снижению летальности. Тем не менее, связанная с этим заболеванием смертность остается катастрофически высокой. Поэтому изучение новых высокоэффективных мероприятий, способных противостоять прогрессированию СН, остается актуальной задачей современной кардиологии. Однако дорогое лечение, влияющее на фундаментальные механизмы ремоделирования миокарда, является также привлекательным.

Как и в случае аспирина и β -адреноблокаторов, применение существующих препаратов для новой цели (расширение показаний) может быть альтернативой разработке новых лекарственных средств и фар-



**Ю.С. Рудык¹,
С.Н. Пивовар¹,
О.М. Белецкая²**

¹ ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

² Харьковская медицинская академия последипломного образования

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Пивовар Сергій Миколайович
к. мед. н., ст. наук. співр. відділу
клінічної фармакології
та фармакотерапії

61039, м. Харків, просп. Постишева, 2а
E-mail: sn_p@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
2 вересня 2013 р.

мацевтических формул. За последние несколько лет произошел виртуальный «взрыв» новых знаний во многих биомедицинских областях. Среди них важное место занимают данные о физиологических/патофизиологических отношениях, которые существуют между щитовидной железой и сердечно-сосудистой системой (ССС) и включают в себя регулирование ключевых процессов, связанных с поддержанием сократительной способности миокарда, электрофизиологических функций и структуры сердца [13].

Основной продукт щитовидной железы тироксин (T_4) для реализации своего биологического эффекта должен быть преобразован в его активную форму трийодотиронин (T_3) при помощи фермента дейодиназы 1 и 2 типов в периферических тканях. Имеющиеся данные показывают, что уровень T_3 значительно снижается после инфаркта миокарда (ИМ) и в модели у животных, и у людей в связи с уменьшением превращения T_4 в T_3 и увеличением конверсии T_4 в «реверсивный» rT_3 с помощью третьего типа дейодиназы.

Хотя синдром «низкого трийодотиронина» долгое время считался полезным адаптивным механизмом, активирующимся в условиях стресса, некоторые исследования показали, что низкий уровень T_3 за счет избыточного превращения T_4 в rT_3 может оказывать неблагоприятное прогностическое влияние на различные острые и хронические нарушения ССС [23, 50]. Важно отметить, что многие изменения функции ССС, наблюдающиеся при субклиническом гипотиреозе, регрессируют при нормализации тиреоидного статуса [42].

На основании доказательств, полученных на клеточной модели (from cells), на модели у животных и у людей, кажется вероятным, что своевременное применение тиреоидных гормонов может способствовать регенерации поврежденного миокарда [41]. Гормоны щитовидной железы (ГЩЖ) играют важную роль в пренатальном развитии миокарда [39]. В неонатальном периоде повышение плазменного уровня T_3 модулирует трансформацию фетальных миокардиальных белков (тяжелые цепи миозина) в зрелую форму (изоформы α и β). На ранних этапах поражения миокарда происходит активация генов, ответственных за синтез фетальных протеинов, предлагающая дифференциацию клеток [39]. В этом контексте, на раннем этапе патологии, синдром «низкого трийодотиронина» может способствовать репарации миокарда, однако в долгосрочной перспективе способен привести к непоправимому повреждению.

Существует гипотеза, согласно которой низкий уровень T_3 , развивающийся вскоре после ишемии

миокарда (т. е. гипотиреоз сердца), и заместительная терапия трийодотиронином может противодействовать прогрессированию патологического ремоделирования миокарда, благотворно влияя на выживаемость миоцитов, уменьшение выраженности интерстициального фиброза в ишемизированном миокарде, предотвращение микрососудистых потерь и замедление патологической гипертрофии.

Митохондрии как посредники влияния тиреоидных гормонов на миокард

Гибель миоцитов в настоящее время признается в качестве важнейшего фактора в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [16, 17, 36]. Апоптоз миоцитов является важным событием после острого ИМ и может быть ответственным за гибель большей части миоцитов во время острой ишемии, а также за прогрессирующее уменьшение числа миоцитов на протяжении подострой и хронической стадии. Апоптоз был выявлен в перинфарктной зоне. Ингибирование апоптоза миоцитов улучшает функцию левого желудочка (ЛЖ).

Трийодотиронин приводит к активации внутриклеточных сигнальных киназ. В эксперименте было продемонстрировано, что трийодотиронин уменьшает апоптоз клеток в условиях стресса. Один из основных механизмов кардиопротективного эффекта включает активацию фосфатидилинозитол-3-киназы/протеинкиназы В (PI3K/Akt) и внеклеточной регулируемой киназы 1 и 2 типов (ERK1/2). Добавление T_3 в суспензию культуры миоцитов предотвращало ишемически-индуцированный апоптоз через Akt-опосредованный механизм. Соответственно, T_3 может подавлять апоптоз кардиомиоцитов после острого ИМ. В модели ишемии-реперфузии сердца крыс Лангендорфа использование T_3 значительно усиливало восстановление функции и снижение апоптоза миоцитов посредством активации PI3K/Akt и ERK1/2.

Предполагается, что кардиопротективный эффект ГЩЖ осуществляется через регулирование функции митохондрий. Их вклад в биоэнергетические функции митохондрий осуществляется за счет непосредственного участия в регулировании потока кальция в ишемизированном миоците, синтеза активных форм кислорода и антиоксидантных реакций [22]. Неудивительно, что митохондриальная дисфункция играет решающую роль в возникновении и развитии СН [1, 22]. Эти данные показывают важность новых терапевтических подходов, направленных на поддержание функционирования митохондрий.

ГЩЖ известны как модуляторы митохондриального биогенеза. Изменения статуса ЩЖ ассоциируется с биоэнергетическим ремоделированием миокардиальных митохондрий и глубокими изменениями в биохимических процессах кардиомиоцитов, что, в конечном счете, отражается на морфофункциональном состоянии миокарда в целом. Недавнее исследование показало, что раннее применение T_3 предотвращает ремоделирование сердца и уменьшает интенсивность апоптоза кардиомиоцитов посредством восстановления функций митохондрий в модели постишемической СН. Предложенные механизмы, лежащие в основе этого кардиопротективного эффекта T_3 , обусловлены регуляцией митохондриального транскрипционного фактора (mtTFA) и пролиферации пероксисом через активацию γ -рецепторов ко-активатора 1α (PGC- 1α) и открытия защитных митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов (mitoK-АТФ) [17].

Было продемонстрировано, что СН может также быть вызвана перегрузкой митохондрий кальцием во время ишемии [36]. Нарушение гомеостаза Ca^{2+} является универсальным механизмом СН у человека и других млекопитающих и в значительной степени зависит от снижения экспрессии кальциевой АТФазы саркоплазматического ретикулума (SERCA) или ее ингибированием фосфолаббаном (PLB). Снижение активности SERCA при заболеваниях сердца приводит к перегрузке цитозоля кальцием с последующим снижением сократимости миоцитов, митохондриальной дисфункцией и, в конечном счете, приводит к гибели клетки.

В настоящее время установлено, что ГЩЖ являются мощными регуляторами экспрессии SERCA2a-помпы и сократимости кардиомиоцитов. Существует тесная корреляция между скоростью поглощения кальция саркоплазматическим ретикуломом и соотношением PLB к SERCA2a в миоцитах при гипотиреозе, эутиреозе, что определяет инотропную функцию сердца. При этом низкая экспрессия SERCA при гипотиреозе может быть восстановлена коррекцией гормонального статуса посредством применения ГЩЖ. Более того, исследования, проведенные с участием людей (биопсия миокарда), показали, что применение T_3 в физиологических дозах в острый период ИМ приводило к восстановлению уровня кальция в ишемизированной зоне, в отличие от пациентов, которые не получали экзогенный T_3 [17].

Вполне вероятно, что синдром «низкого трийодотиронина», наблюдающийся в ходе эволюции заболевания сердца, может способствовать

патологическому ремоделированию миокарда за счет нарушения функционирования митохондрий и их кальциевой перегрузки.

В последнее время была доказана важная роль микроРНК в ингибировании митохондриально-опосредованного пути апоптоза кардиомиоцитов [49]. В частности, микроРНК-30 активно экспрессируется в кардиомиоците, однако ее уровень значительно снижается в ответ на окислительный стресс или во время ишемии/реперфузии [21, 30, 47]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что в модели ишемии/реперфузии миокарда у крыс в трехдневное применение физиологических доз T_3 способно поддерживать сократительную способность миокарда и функцию митохондрий в приграничной области ишемического повреждения и что этот эффект связан с поддержанием уровней микроРНК-30а.

ГЩЖ и интерстиций миокарда и сосудов

Наряду с кардиомиоцитами сердце содержит много других «немиокардиальных» клеток, таких как фибробласты, эндотелиоциты, гладкомышечные миоциты и клетки иммунной системы, которые играют важную роль как в физиологическом, так и патологическом состоянии.

Во время повреждения миокарда кардиофибробласты подвергаются преобразованию от клеток покоя, в первую очередь, участвующих в поддержании внеклеточного матричного гомеостаза, в активные клетки, играющие центральную и динамическую роль в репарации зоны некроза. Этот метаморфоз кардиофибробластов ассоциируется с несколькими различными фенотипическими стадиями, включающими пролиферацию клеток, хемотактическую миграцию, ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса. Эти процессы координируются продукцией специфических цитокинов: интерлейкинов (например, IL-1 и IL-6), хемокинов и факторов роста (например, TNF α и TGF- β) [5, 12, 43, 45].

Среди основных эффектов репарации экстрацеллюлярного матрикса выделяют непрерывный синтез и депонирование интерстициального коллагена, связанного с дерегулированием матричных металлопротеиназ (ММП) и тканевых ингибиторов (TIMPs). Эти изменения ухудшают диастолическую функцию миокарда, что наряду со снижением сократительной способности ведет к прогрессированию СН [5, 7, 46]. Предполагается, что ГЩЖ играют важную роль в гомеостазе экстрацеллюлярного матрикса. Это было доказано в моделях с гипо/гипертиреозом. Сообщалось, что синтез мРНК коллагена типа I, основного фибриллярного коллагена в сердце, подавляется ГЩЖ. В аналогичных опытах с

индуцированной ГЩЖ миокардиальной гипертрофии было обнаружено увеличение активности MMP1, MMP2 и TIMP2 без признаков миокардиального фиброза или воспалительной реакции [24]. Т₃ также может подавлять активацию некоторых факторов транскрипции, таких как активаторные протеины-1 (AP-1), которые индуцируют ММП и экспрессию гена коллагена. Гипотиреодное состояние приводит к экспрессии предшественников коллагена в культуре кардиофибробластов крыс. Применение ГЩЖ инвертирует этот эффект только в присутствии рецепторов к тиреоидным гормонам α и β (TR β и TR α) [59]. В целом, экспериментальные данные показывают, что ГЩЖ могут избирательно подавлять кардиофиброз и играют важную роль в регрессии фиброза. Однако эффект клинического применения физиологических доз ГЩЖ на ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса в условиях окислительного стресса никогда не сообщался. G. Nicolini и соавт. (2013) предполагают, что изучение этого важного вопроса может иметь решающее значение в аспекте нового терапевтического подхода в лечении СН ГЩЖ [38].

Недавние исследования продемонстрировали, что экспрессия некоторых типов микроРНК, которые играют прямую или косвенную роль в регуляции сердечного фиброза, меняется после ИМ или других патологий [47]. Так, семейство микроРНК-29 играет важную антифибротическую роль. Однако ее экспрессия снижается в условиях модели ишемии и гипертрофии миокарда [21]. Эта микроРНК-29 состоит из микроРНК-29a, 29b и 29c, которые преимущественно экспрессируются в кардиофибробластах. Блокирование микроРНК-29 приводит к повышению фибризации. Эти данные предполагают, что микроРНК-29 является ингибирующим фактором миокардиофиброза. Применение Т₃ в модели ишемии/реперфузии миоцитов крыс индуцировало экспрессию микроРНК-29c [38].

Влияние ГЩЖ на коронарные артерии

Кроме миокардиоцитов и кардиофибробластов, эндотелиальные клетки микрососудов играют важную роль в регуляции и поддержании функции сердца. Недостаточность ангиогенеза является одной из причин дисфункции миокарда. Об этом свидетельствует уменьшение плотности капилляров в миокарде при таких заболеваниях человека, как аортальный стеноз, дилатационная и ишемическая кардиомиопатия [28]. Документирован эффект ангиогенеза ГЩЖ [11, 35, 44]. Индуцированное ГЩЖ-прорастание эндотелиальных клеток было описано в различ-

ных моделях: на хорионалантоической мембране и в культуре ткани левого желудочка [8]. Молекулярные механизмы проангиогенного действия ГЩЖ обусловлены негеномным трансмембранным взаимодействием с интегрином $\alpha\beta 3$. Трансдукция сигналов ГЩЖ опосредована митогенактивированной протеинкиназой ERK1/2, что приводит к потоку транскрипций нескольких ответственных за ангиогенез генов, таких как основной фактор роста фибробластов (bFGF) и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) [2]. Этот проангиогенный эффект может быть усилен при помощи перекрестного взаимодействия интегринов между рецептором ГЩЖ и рецепторами сосудистого эндотелиального ростового фактора (VEGF), а также основного фактора роста фибробластов (bFGF) [32]. Предполагается, что йодотиронины способны стимулировать ангиогенез через усиление экспрессии фактора, индуцируемого гипоксией 1 α (HIF-1 α), транскрипционного фактора, играющего важную роль для развития коллатералей в условиях ишемии [15, 17]. Предлагаемый механизм включает взаимодействие гормона с TR β в цитозоле и активацию сигнальной фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) [19].

ГЩЖ также оказывают влияние на сосудистые миоциты. Предполагается, что Т₃-индуцированная дилатация артериол негеномна и, очевидно, связана с повышением синтеза оксида азота. Локальное преобразование Т₄ в Т₃, по-видимому, основной вазодилатирующий механизм тироксина [9]. Продemonстрировано, что ГЩЖ также обладают TR α -зависимым релаксационным механизмом. Генетическая линия мышей с заблокированным TR α -фактором демонстрирует повышенный коронарный тонус. *In vitro* во время ишемии гладкого миоцита мыши с заблокированным TR α -фактором применение ГЩЖ приводило к снижению сократимости за счет повышения активности K⁺-каналов [34]. Кроме того, применение Т₃ сопровождалось подавлением экспрессии цитокинов и пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток в экспериментальной модели коронарного атеросклероза. Этот эффект, по крайней мере частично, зависит от ингибирования ангиотензина II [18].

Важную роль ГЩЖ в регуляции ССС подтверждается нарушениями коронарного кровотока, уменьшением плотности артериол и изменением параметров эхокардиографии при гипотиреозе [31].

ГЩЖ и гипертрофия левого желудочка

Ремоделирование сердца прослеживается во время прогрессирования сердечно-сосудистых

заболеваний, включающих гипертрофию оставшихся миоцитов. Патологическая гипертрофия сердца описана как один из наиболее важных независимых факторов повышения смертности. Гипертрофия миокарда развивается как общий адаптивный ответ на стрессовое состояние. Сигнальные пути гипертрофии (например, нейрогормональная стимуляция и окислительный стресс) жестко регулируются для поддержания кардиального гомеостаза и предотвращения патологического ремоделирования сердца.

Патологическая гипертрофия ассоциируется с нарушением роста капилляров в миокарде, неблагоприятными изменениями в экстрамиокардиальном матриксе, развитием фиброза. Данное состояние поддерживается высокими уровнями ангиотензина II, TNF- α и катехоламинов в плазме и, возможно, связано со снижением активности C-Jun киназы и p38. Напротив, физиологическая гипертрофия миокарда характеризуется параллельным ростом сосудистой сети, отсутствием фиброза и отсутствием перепрограммирования генов на фетальный путь метаболизма [33].

ГЩЖ индуцируют многие сигнальные пути, активирующиеся во время физиологической гипертрофии, в том числе и такие, как PI3K/AKT/mTOR и GSK3 β оси. Доказано, что ГЩЖ вызывают физиологическую гипертрофию миокарда посредством регуляции специфических генов, кодирующих структурные и функциональные белки. В кардиомиоцитах ГЩЖ активируют кальциевую АТФазу 2 типа саркоплазматического ретикулума (SERCA2), α -МНС, Na/K-АТФазы; подавляют активность K⁺-каналов, β -МНС, PLB, TR α 1 и Na/Ca потоки [29].

Таким образом, ГЩЖ регулируют экспрессию специфических генов, оказывающих существенное влияние на сократительную функцию миокарда и предотвращающих активацию фетальных генов, ответственных за патологическую гипертрофию.

Регулирование гена тяжелых цепей альфа-миозина (ТЦМ- α)

Механизм, при помощи которого ГЩЖ регулируют активность гена ТЦМ- α , интенсивно изучался. Было установлено, что трийодотиронин влияет на данный ген через эпигеномные факторы и микроРНК. В модели гипотиреоза крыс применение трихостатина (ингибитор гистоновой деацетиляции) в сочетании с ТЗ значительно увеличивало транскрипцию ТЦМ- α , тем самым демонстрируя потенциальную роль гистонов как ко-факторов трийодотиронина в регуляции транскрипции кардиальных ТЦМ- α [10].

Недавно было выявлено, что представители семейства микроРНК (микроРНК-208a, микроРНК-208b, и микроРНК-499), локализованного в локусах генов тяжелых цепей β -миозина, образуют сложную регуляторную сеть, ответственную за гипертрофию миокарда. Физиологические уровни микроРНК-208a необходимы для правильной электрической проводимости в миокарде. Четырехкратное увеличение микроРНК-208a ассоциируется с гипертрофией сердца у мышей, подавляя экспрессию белка миостатина-1, связывающегося с трийодотиронином. Миостатин-1 подавляет гипертрофические процессы [6]. Дерегулирование сигналов ГЩЖ при заболеваниях сердца приводит к снижению соотношения β -МНС/miRNA-208a. Данная величина нормализуется во время применения ГЩЖ *in vitro* [6].

Эти данные демонстрируют, что физиологические концентрации ГЩЖ необходимы для поддержания оптимальных уровней микроРНК и тяжелых цепей миозина. Трийодотиронин ассоциируется с физиологической гипертрофией миокарда и, возможно, будет положительно влиять на постинфарктное ремоделирование миокарда и течение ИМ [20].

Классическая нейрогормональная модель СН базируется на теории сверхэкспрессии нейрогормональных молекул. В дополнение к этой парадигме появляется все больше доказательств того, что уровень различных гормонов и метаболических сигналов может снижаться при этой патологии. Список гормонов, уровень которых снижается при СН, включает гормон роста, его тканевый посредник — инсулиноподобный фактор роста-1, ГЩЖ (в частности, синдром «низкого трийодотиронина») и анаболические стероиды. Кроме того, СН часто осложняется инсулинорезистентностью [14].

Клиническое значение синдрома «низкого трийодотиронина» при сердечной недостаточности

У больных с СН может быть снижен уровень Т₃ одновременно с нормальными или почти нормальными значениями Т₄ и ТТГ. Предполагается, что данное состояние обусловлено дефектом конверсионного механизма Т₄ в Т₃. В условиях экспериментальной СН активность кардиальной дейодиназы 3 типа, конвертирующей Т₄ в обратный (реверсивный) rТ₃ и Т₃ в Т₂, была повышена в 5 раз.

Из 199 пациентов с тяжелой СН 31 % имели синдром «низкого трийодотиронина», определяемый как уровень общего Т₃ < 80 нг/дл. С такой же частотой этот синдром был зарегистрирован

(34 %) в другом исследовании 132 больных с СН. В выборке из 573 пациентов с СН (основной этиологический фактор — ИБС) синдром «низкого трийодотиронина», определяемый как уровень свободного $T_3 < 2$ пг/мл, был выявлен в 30 %. На протяжении 12-месячного наблюдения кардиальная и общая смертность была выше в группе больных с синдромом «низкого трийодотиронина». Уровень свободного T_3 был самым сильным и независимым предиктором смерти в многофакторном анализе. Значение низкого T_3 как предсказателя неблагоприятного прогноза было подтверждено в более позднем исследовании с участием 311 пациентов с СН. Уровень T_3 также коррелирует с максимальным потреблением O_2 и величиной фракции выброса ЛЖ.

23 пациента с СН (ФВ = 22 %) получали T_3 инфузионно от 6 до 12 ч. Основным предполагаемым результатом этого исследования было снижение периферического сосудистого сопротивления и увеличение сердечного выброса.

Было проведено контролируемое исследование, целью которого была оценка 3-дневной инфузии T_3 в группе пациентов с СН с синдромом «низкого T_3 » (базальный уровень свободного $T_3 = 1,74$ пг/мл) [40]. Инфузия T_3 привела к нормализации уровня трийодотиронина и к значимому увеличению ударного объема. Применение T_3 приводило к снижению уровней циркулирующих нейrogормонов, таких как норадреналин, альдостерон и натрийуретический пептид. На сегодняшний день исследований с применением T_3 у больных с СН очень мало и они краткосрочны. Сдерживающим фактором для проведения таких исследований является опасение, что трийодотиронин может быть вредным у больных с СН из-за (1) увеличения ЧСС, (2) аритмогенного воздействия и (3) повышение энергозатрат. Эти опасения основаны на знании, что T_3 действует на клетки синусового узла и приводит к активации β -адренорецепторов. На самом деле ни увеличения ЧСС, ни признаков ишемии или клинически значимых аритмий не наблюдалось ни в одном исследовании, в которой пациенты с СН получали T_3 или T_4 . Это касалось и случаев, когда уровень T_3 был выше верхней границы нормы. Напротив, эти исследования продемонстрировали снижение ЧСС и уровня норадреналина, возможно, за счет улучшения гемодинамики [40]. Краткосрочное применение T_3 увеличивает ударный объем, но не инотропную функцию сердца. Предполагается, что T_3

действует главным образом на периферическое сосудистое сопротивление и постнагрузку. При этом трийодотиронин не повышал работу сердца и потребление энергии миокардом [40]. При эмиссионно-позиционной томографии было доказано, что у больных с гипотиреозом периферическое сосудистое сопротивление и постнагрузка увеличены, в то время как функция сердца снижена.

В экспериментальной модели изолированного перфузированного сердца использование T_3 улучшало работу сердца без повышения потребления кислорода. Способность T_3 уменьшать кислородную ценность каждого сокращения миокарда является важным клиническим аспектом взаимоотношения трийодотиронина и СН, учитывая, что энергетика миоцита играет важную роль в прогрессировании данной патологии. Этот своеобразный эффект T_3 является еще одним убедительных аргументов в пользу использования трийодотиронина при синдроме низкого T_3 у больных с СН.

Альтернативный подход — использование аналогов трийодотиронина [4]. Один из них — 3,5-дийодотиропропионовая кислота (DITPA), имеющая многие эффекты трийодотиронина на миокард, в том числе генный эффект (например, оба активируют саркоплазматическую кальциевую АТФазу 2 типа (SERCA2)), не влияя на ЧСС. В исследовании с участием 19 пациентов с умеренно тяжелой СН применение DITPA на протяжении 4 нед улучшало функцию сердца и уменьшало ОПСС. Однако результаты исследования II фазы применения DITPA были разочаровывающими, поскольку препарат ухудшал симптомы СН [25]. Причиной этого может быть высокая доза DITPA.

Заключение

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что ГЩЖ играют фундаментальную роль в обеспечении сердечно-сосудистого гомеостаза как в физиологических, так и в патологических условиях. Низкие уровни ГЩЖ ассоциируются с патологическим ремоделированием сердца и СН. Восстановление нормального уровня трийодотиронина может противодействовать прогрессированию патологического ремоделирования сердца, ингибировать апоптоз кардиомиоцитов, улучшать инотропную функцию и перфузию миокарда.

Список литературы

- Baines C.P. The cardiac mitochondrion: nexus of stress // *Annual Review of Physiology*.— 2009.— Vol. 72.— P. 61—80.
- Bergh J.J., Lin H.Y., Lansing L. et al. Integrin contains a cell surface receptor site for thyroid hormone that is linked to activation of mitogen-activated protein kinase and induction of angiogenesis // *Endocrinology*.— 2005.— Vol. 146, N 7.— P. 2864—2871.
- Bers D.M., Despa S., Bossuyt J. Regulation of Ca^{2+} and Na^{+} in normal and failing cardiac myocytes // *Annals of the New York Academy of Sciences*.— 2006.— Vol. 1080.— P. 165—177.
- Brenta G., Danzi S., Klein I. Potential therapeutic applications of thyroid hormone analogs // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*— 2007.— Vol. 3.— P. 632—640.
- Brown R.D., Ambler S.K., Mitchell M.D., Long C.S. The cardiac fibroblast: therapeutic target in myocardial remodeling and failure // *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*.— 2005.— Vol. 45.— P. 657—687.
- Callis T.E., Pandya K., Hee Y.S. et al. MicroRNA-208a is a regulator of cardiac hypertrophy and conduction in mice // *Journal of Clinical Investigation*.— 2009.— Vol. 119, N 9.— P. 2772—2786.
- Camelliti P., Borg T.K., Kohl P. Structural and functional characterisation of cardiac fibroblasts // *Cardiovascular Research*.— 2005.— Vol. 65.— P. 40—51.
- Chen J., Ortmeier S.B., Savinova O.V. et al. Thyroid hormone induces sprouting angiogenesis in adult heart of hypothyroid mice through the PDGF-Akt pathway // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*.— 2012.— Vol. 16, N 11.— P. 2726—2735.
- Colantuoni A., Marchiafava P.L., Lapi D. et al. Effects of tetraiodothyronine and triiodothyronine on hamster cheek pouch microcirculation // *American Journal of Physiology*.— 2005.— Vol. 288, N 4.— P. H1931—H1936.
- Danzi S., Dubon P., Klein I. Effect of serum triiodothyronine on regulation of cardiac gene expression: role of histone acetylation // *American Journal of Physiology*.— 2005.— Vol. 289, N 4.— P. H1506—H1511.
- Davis P.J., Davis F.B., Mousa S.A. Thyroid hormone induced angiogenesis // *Current Cardiology Reviews*.— 2009.— Vol. 5, N 1.— P. 12—16.
- Deschamps A.M., Spinale F.G. Matrix modulation and heart failure: new concepts question old beliefs // *Current Opinion in Cardiology*.— 2005.— Vol. 20, N 3.— P. 211—216.
- Dillmann W. Cardiac hypertrophy and thyroid hormone signaling // *Heart Failure Reviews*.— 2010.— Vol. 15, N 2.— P. 125—132.
- Doehner W., Rauchhaus M., Ponikowski P. et al. Impaired insulin sensitivity as an independent risk factor for mortality in patients with stable chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2005.— Vol. 46.— P. 1019—1026.
- Eckle T., Kohler D., Lehmann R. et al. Hypoxia-inducible factor-1 is central to cardioprotection: a new paradigm for ischemic preconditioning // *Circulation*.— 2008.— Vol. 118, N 2.— P. 166—175.
- Foo R.S.Y., Mani K., Kitsis R.N. Death begets failure in the heart // *Journal of Clinical Investigation*.— 2005.— Vol. 115, N 3.— P. 565—571.
- Forini F., Lionetti V., Ardehali H. et al. Early long-term LT3 replacement rescues mitochondria and prevents ischemic cardiac remodeling in rats // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*.— 2011.— Vol. 15.— P. 514—524.
- Fukuyama K., Ichiki T., Imayama I. et al. Thyroid hormone inhibits vascular remodeling through suppression of Camp response element binding protein activity // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*.— 2006.— Vol. 26, N 9.— P. 2049—2055.
- Furuya F., Hanover J.A., Cheng S.Y. Activation of phosphatidylinositol 3-kinase signaling by a mutant thyroid hormone receptor // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.— 2006.— Vol. 103, N 6.— P. 1780—1785.
- Galli E., Pingitore A., Iervasi G. The role of thyroid hormone in the pathophysiology of heart failure: clinical evidence // *Heart Failure Reviews*.— 2010.— Vol. 15, N 2.— P. 155—169.
- Gambaccini C., Chiavacci E., Evangelista M. et al. miR-29 and miR-30 are involved in cardiac epigenetic reprogramming after myocardial infarction and ischemia // *Cardiovascular Research*.— 2012.— Vol. 93, N 1.— P. S54.
- Garcia J.M., Goldenthal M.J. Mitochondrial centrality in heart failure // *Heart Failure Reviews*.— 2008.— Vol. 13.— P. 137—150.
- Gerdes A.M., Iervasi G. Thyroid replacement therapy and heart failure // *Circulation*.— 2010.— Vol. 122, N 4.— P. 385—393.
- Ghose R.S., Mishra S., Ghosh G., Bandyopadhyay A. Thyroid hormone induces myocardial matrix degradation by activating matrix metalloproteinase-1 // *Matrix Biology*.— 2007.— Vol. 26, N 4.— P. 269—279.
- Goldman S. DITPA. A thyroid hormone analog to treat heart failure: a phase II trial VA cooperative study. HFSA 12th Annual Scientific Meeting, Toronto, September 21—24, 2008. Abstract.
- Hiroi Y., Kim H.H., Ying H. et al. Rapid nongenomic actions of thyroid hormone // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.— 2006.— Vol. 103.— P. 14104—14109.
- Jankowska E.A., Biel B., Majda J. et al. Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: prevalence and detrimental impact on survival // *Circulation*.— 2006.— Vol. 114.— P. 1829—1837.
- Karch R., Neumann F., Ullrich R. et al. The spatial pattern of coronary capillaries in patients with dilated, ischemic, or inflammatory cardiomyopathy // *Cardiovascular Pathology*.— 2005.— Vol. 14, N 3.— P. 135—144.
- Klein I., Danzi S. Thyroid disease and the heart // *Circulation*.— 2007.— Vol. 116, N 15.— P. 1725—1735.
- Li P., Jiao J., Gao G., Prabhakar B.S. Control of mitochondrial activity by miRNAs // *Journal of Cellular Biochemistry*.— 2012.— Vol. 113.— P. 1104—1110.
- Liu Y., Sherer B.A., Redetzke R.A., Gerdes A.M. Regulation of arteriolar density in adult myocardium during low thyroid conditions // *Vascular Pharmacology*.— 2010.— Vol. 52, N 3—4.— P. 146—150.
- Luidens M.K., Mousa S.A., Davis F.B. et al. Thyroid hormone and angiogenesis // *Vascular Pharmacology*.— 2010.— Vol. 52, N 3—4.— P. 142—145.
- Maillet M., van Berlo J.H., Molkentin J.D. Molecular basis of physiological heart growth: fundamental concepts and new players // *Nature Reviews*.— 2013.— Vol. 14.— P. 38—48.
- Makino A., Wang H., Scott B.T., Yuan J.X., Dillmann W.H. Thyroid hormone receptor- α and vascular function // *American Journal of Physiology*.— 2012.— Vol. 302, N 9.— P. C1346—C1352.
- Moeller L.C., Broecker-Preuss M. Transcriptional regulation by nonclassical action of thyroid hormone // *Thyroid Research*.— 2011.— Vol. 4, supplement 1, article S6.
- Nakayama H., Chen X., Baines C.P. et al. Ca^{2+} - and mitochondrial-dependent cardiomyocyte necrosis as a primary mediator of heart failure // *Journal of Clinical Investigation*.— 2007.— Vol. 117, N 9.— P. 2431—2444.
- Napoli R., Guardasole V., Angelini V. et al. Acute effects of triiodothyronine on endothelial function in human subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2007.— Vol. 92.— P. 250—254.
- Nicolini G., Pitto L., Kusmic C. et al. New insights into mechanisms of cardioprotection mediated by thyroid hormones // *Journal of Thyroid Research*.— 2013.— Article ID 264387, 9 pages: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/264387>
- Pantos C., Mourouzis I., Cokkinos D.V. Thyroid hormone and cardiac repair/regeneration: from Prometheus myth to reality? // *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*.— 2012.— Vol. 90, N 8.— P. 977—987.
- Pingitore A., Galli E., Barison A. et al. Acute effects of triiodothyronine (T3) replacement therapy in patients with chronic heart failure and low-T3 syndrome: a randomized, placebo-controlled study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2008.— Vol. 93.— P. 1351—1358.
- Ranasinghe A.M., Bonser R.S. Thyroid hormone in cardiac surgery // *Vascular Pharmacology*.— 2010.— Vol. 52, N 3—4.— P. 131—137.
- Razvi S., Ingole L., Keeka G. et al. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.— 2007.— Vol. 92, N 5.— P. 1715—1723.
- Rutshaw S., Li J., Schultheiss H.P., Pauschinger M. Myocardial proteases and matrix remodeling in inflammatory heart disease // *Cardiovascular Research*.— 2006.— Vol. 69, N 3.— P. 646—656.
- Savinova O.V., Liu Y., Aasen G.A. et al. Thyroid hormone promotes remodeling of coronary resistance vessels // *PLoS One*.— 2011.— Vol. 6, N 9, Article ID e25054.
- Spinale F.G. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function // *Physiological Reviews*.— 2007.— Vol. 87, N 4.— P. 1285—1342.
- Takeda N., Manabe I., Uchino Y. et al. Cardiac fibroblasts are essential for the adaptive response of the murine heart to pressure overload // *Journal of Clinical Investigation*.— 2010.— Vol. 120.— P. 254—265.

47. Topkara V.K., Mann D.L. Role of microRNAs in cardiac remodeling and heart failure // *Cardiovascular Drugs and Therapy*.— 2011.— Vol. 25, N 2.— P. 171—182.
48. van Rooij E., Quat D., Johnson B.A. et al. A family of microRNAs encoded by myosin genes governs myosin expression and muscle performance // *Developmental Cell*.— 2009.— Vol. 17, N 5.— P. 662—673.
49. Wang J.X., Jiao J.Q., Li Q. et al. MiR-499 regulates mitochondrial dynamics by targeting calcineurin and dynamin-related protein-1 // *Nature Medicine*.— 2011.— Vol. 17, N 1.— P. 71—78.
50. Zhang B., Peng W., Wang C., Li W., Xu Y. A low fT3 level as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarctions // *Internal Medicine*.— 2012.— Vol. 51, N 21.— P. 3009—3015.

Ю.С. Рудик¹, С.М. Пивовар¹, О.М. Білецька²

¹ ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

² Харківська медична академія післядипломної освіти

Кардіопротективні механізми гормонів щитоподібної залози

Серцева недостатність — кінцевий етап багатьох серцево-судинних захворювань. Незважаючи на значні досягнення терапії, захворюваність і смертність від цієї патології залишаються високими. Захворюванню передують та підтримує його структурне ремоделювання серця. Запобігання або уповільнення ремоделювання на ранніх стадіях є важливим кроком до поліпшення прогнозу пацієнта. Розуміння нових патофізіологічних механізмів ремоделювання серця допоможе в розробці ефективніших терапевтичних стратегій. Передбачається, що серед усіх нейроендокринних систем гормони щитоподібної залози відіграють важливу роль у гомеостазі серцево-судинної системи. Останніми роками накопичено багато даних, які демонструють, що синдром «низького трийодотироніну» виступає сильним і незалежним предиктором смерті хворих з гострою та хронічною серцевою недостатністю. В огляді висвітлено нові механізми кардіопротективних ефектів гормонів щитоподібної залози, що впливають на патологічні ланки ремоделювання міокарда, апоптозу, неоваскуляризації.

Ключові слова: серцева недостатність, гормони щитоподібної залози, ремоделювання серця, апоптоз.

Yu.S. Rudyk¹, S.N. Pyvovar¹, O.M. Beletskaja²

¹ SI «National Institute of Therapy named after L.T. Malaya of NAMS of Ukraine», Kharkiv

² Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

The cardioprotective mechanisms of thyroid hormones

The heart failure represents the final common outcome in cardiovascular diseases. Despite significant therapeutic advances, morbidity and mortality due to heart failure remain unacceptably high. Heart failure is preceded and sustained by a process of structural remodeling of the entire cardiac tissue architecture. Prevention or limitation of cardiac remodeling in the early stages of the process is a crucial step in order to ameliorate patient prognosis. Acquisition of novel pathophysiological mechanisms of cardiac remodeling is therefore required to develop more efficacious therapeutic strategies. Among all neuroendocrine systems, thyroid hormone seems to play a major homeostatic role in cardiovascular system. In these years, accumulating evidence shows that the «low triiodothyronine» syndrome is a strong prognostic, independent predictor of death in patients affected by both acute and chronic heart disease. In experimental models of cardiac hypertrophy or myocardial infarction, alterations in the thyroid hormone signaling, concerning cardiac mitochondrion, cardiac interstitium, and vasculature, have been suggested to be related to heart dysfunction. The aim of this review is to highlight new developments in understanding the cardioprotective role of thyroid hormone in reverting regulatory networks involved in adverse cardiac remodeling. Furthermore, new recent advances on the role of specific miRNAs in thyroid hormone regulation at mitochondrion and interstitial level are also discussed.

Key words: heart failure, thyroid hormones, heart remodeling, apoptosis.