

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-9-26-35

СЕЛЕКТИВНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Е. Н. Карева^{1, 2}, С. Ю. Сереброва^{1, 5}, В. А. Булгакова³,
И. Н. Кононова⁴, О. М. Олейникова², М. И. Мазитова⁶, В. П. Фисенко¹

Гормоны щитовидной железы имеют широкий спектр действия, который обеспечивает тканеспецифическую локализацией разных подтипов тиреоидных рецепторов (ядерных, мембранных) и клеточно-специфическим набором корегуляторов транскрипции. Наряду с эндокринными, существует целый ряд соматических заболеваний, развитие которых сопровождается нарушением тиреоидной функции. В первую очередь, это касается патологии печени, метаболического синдрома и сахарного диабета. Поэтому тиромиметики с их способностью регулировать метаболизм, в том числе липидный обмен, обладают терапевтическим потенциалом в качестве средств профилактики хронических заболеваний печени и, например, при сердечной недостаточности. Наличие в спектре активности T_3 таких эффектов как повышение частоты сокращений сердца, активация катаболизма мышечной ткани и нарушение метаболизма костной ткани, ограничивает возможность клинического применения тиреоимитетиков. Разделение функций гормонов с помощью избирательных лигандов отдельных типов рецепторов является перспективным направлением фармакологии. В обзоре приведены современные представления о молекулярных механизмах действия тиреоидных гормонов, а также о результатах и дальнейшего поиска избирательных модуляторов рецепторов тиреоидных гормонов.

Ключевые слова: тиреоидные гормоны; рецепторы; модуляторы рецепторов; хронические заболевания печени.

ВВЕДЕНИЕ

Гормоны щитовидной железы обладают широким спектром действия, который включает влияние на клеточный метаболизм, функции сердца, органов пищеварения, мышечной системы, на развитие головного мозга (ГМ) и регуляцию минерального обмена костной ткани [33]. Из-за глубокой вовлеченности тиреоидных гормонов (ТГ) в процессы метаболизма и решающей роли в поддержании клеточного гомеостаза, ТГ за пределами физиологических концентраций могут вызывать множественные нарушения деятельности внутренних органов, приводящие к сердечно-сосуди-

стым заболеваниям [69], сахарному диабету и заболеваниям печени [14]. Более того, снижение уровня ТГ в крови в настоящее время рекомендуется оценивать как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [46].

Эффекты тиреоидных гормонов

Щитовидная железа продуцирует две основные формы ТГ: T_4 (3,5,3',5'-тетрайодо-L-тиронин) и T_3 (3,5,3'-трийодо-L-тиронин). Тироксин (T_4), основной продукт щитовидной железы, проявляет меньшую биологическую активность, но более длительный период полужизни по сравнению с T_3 . Следует отметить, что T_4 функционирует не только как депо-форма для T_3 , у этого гормона есть собственная активность. В частности, T_4 непосредственно ингибирует активность дейодиназы типа II, способствует полимеризации актина в астроцитах, аксональному транспорту и формированию межклеточных контактов (нейропластичность) во время развития ЦНС [64]. Кроме того, T_4 связывается с мембранным тиреоидным рецептором (ТР) и запускает цепочку митоген-активируемая протеинкиназа/внеклеточная сигнальная киназа (MAPK/ERK 1/2), регулирующую целый ряд клеточных эффектов [6]. Тем не менее T_3 несет на себе максимальную функциональную нагрузку. Щитовидная железа является единственным местом в организме,

¹ ФГАОУ ВО “Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет)”, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

² ФГБОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ”, Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

³ ФГАУ “НМИЦ здоровья детей” Минздрава РФ, Россия, 119296, Москва, Ломоносовский просп. 2, с. 1.

⁴ ФГБУ “Уральский НИИ охраны материнства и младенчества” МЗ РФ, Россия, 620028, Екатеринбург, Репина, 1.

⁵ ФГБУ “Научный центр экспертизы средств медицинского применения” Минздрава РФ, Россия, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.

⁶ Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36.

где вырабатывается T_4 и только около 20 % T_3 , более активного варианта гормона.

В плазме крови ТГ связаны с разными белками — транстиретином, сывороточным альбумином и тироксин-связывающим глобулином [52]. Захват ТГ в тканях-мишенях (ТР есть практически во всех клетках организма) происходит с помощью переносчиков монокарбоксилат-анионов МСТ8 и МСТ10, и переносчика органических анионов Ic [70]. Большая часть T_3 образуется в периферических тканях в результате ферментативной модификации T_4 селенопротеинами — дейодиназами. Дейодиназы I и II типа (DIO1 и DIO2) отщепляют один атом йода на внешнем кольце T_4 , образуя T_3 . Третий тип дейодиназы, DIO3, образует инвертированный неактивный (reverse triiodothyronine rT_3) за счет дейодирования внутреннего кольца 3,3'-дийодтиронин (T_2). Функция этого фермента — сдерживание чрезмерной тиреоидной активности [24]. DIO1 может действовать как на внутреннее, так и на внешнее кольцо [27]. Дейодиназы имеют различное распределение в тканях. DIO1 экспрессируется, главным образом, в периферических органах, включая печень и почки, DIO2 присутствует в различных тканях с высокой экспрессией в гипофизе, ГМ и бурой жировой ткани, DIO3 в наибольших количествах находится в плаценте, ГМ и коже. Таким образом, эти ферменты регулируют локальный и системный уровень ТГ. Другой способ контроля — сульфирование и глюкуронизация — печеночными ферментами.

Иерархически более высокий уровень контроля уровня ТГ представлен классической осью гипоталамус — гипофиз — щитовидная железа. Тиреотропин-рилизинг-гормон, вырабатываемый в гипоталамусе, индуцирует экспрессию тиреотропного гормона (ТТГ или тиреотропина) в аденогипофизе. Затем ТТГ активирует продукцию ТГ в фолликулярных клетках щитовидной железы. ТГ по принципу отрицательной обратной связи подавляет продукцию ТТГ. ТТГ имеет циркадный профиль секреции с пиком в вечернее время (19.00 ч) [37].

Суммарный физиологический эффект ТГ — повышение скорости всех видов обмена веществ, активация развития и функционирования сердечно-сосудистой системы [39], нейрогенеза и глиогенеза в эмбриональном, постнатальном и зрелом ГМ [28], известна облигатная роль ТГ в стимуляции адаптивного термогенеза (бурая жировая ткань). Транспортёры, белки-носители, дейодиназы и рецепторы участвуют в тонкой настройке регуляции внутриклеточных уровней ТГ.

Когда содержание ТГ в организме и клетках-мишенях невелико, то проявляются симптомы гипотиреоза — снижение метаболического профиля с увеличением массы, снижением температуры тела, снижением толерантности к холоду, задержкой умственного развития, расстройствами настроения, диареей, микседемой, дислипидемией и, как следствие, — повышением рис-

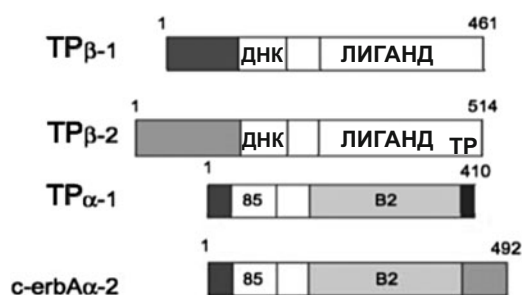


Рис. 1. Изоформы тиреоидных рецепторов — доменная структура [3]; гомология с TRβ-2; справа сверху — количество аминокислотных остатков.

ка сердечно-сосудистых заболеваний [13]. У людей с гипертиреозом, в основном, возникают симптомы, противоположные симптомам гипотиреоза, с потерей массы тела, непереносимостью тепла, диареей, усталостью, беспокойством, тахикардией и остеопорозом [63].

Молекулярные механизмы действия ТГ

ТГ имеют собственные рецепторы — TRα и TRβ, относящиеся к суперсемейству ядерных рецепторов — лиганд-активируемых транскрипционных факторов. Эти рецепторы связываются с активирующим (enhancer) элементом (небольшой участок ДНК, который после связывания с ним факторов транскрипции стимулирует транскрипцию с основных промоторов гена или группы генов) в промоторах генов-мишеней тиреоидных гормонов и стимулируют или тормозят их транскрипцию. ТР имеют типичную функционально-доменную организацию молекулы ядерного рецептора, где гормон-связывающий E/F-домен расположен в C-терминали. ДНК-связывающий C-домен расположен в центре молекулы рецептора, а участки связывания корегуляторов транскрипции в N-концевой домене A/B. Все ТР обладают высокой степенью гомологии, при этом наибольшая вариативность обнаружена в области A/B [55].

Ген рецептора TRα (THRA), расположенный на хромосоме 17, клонирован и идентифицирован как клеточный гомолог онкогена v-erbA, c-erbA (рис. 1) [62]. У человека данный ген кодирует 3 рецептора TRα1, TRα2 и TRα3, которые образуются в результате альтернативного сплайсинга. Только один из этих генных продуктов, TRα1, проявляет T_3 -связывающую активность. Биологическое значение белков TRα, не обладающих ДНК- или гормон-связывающей активностью, нуждается в уточнении [3].

Ген рецептора TRβ (THRB или ERBAβ или NR1B1) расположен на хромосоме 3 и кодирует изоформы TRβ1, TRβ2 и TRβ3 [18]. Все 3 имеют ДНК- и гормон-связывающую последовательности и различаются только по аминоконцевым участкам. Укороченный вариант TRβ, TRβ3, лишен ДНК-связывающего домена, но сохраняет активность связывания T_3 и действует как доми-

нантно-негативный антагонист тиреоидной функции (табл. 1) [74]. Еще один сплайс вариант — TR β 1, который не обладает способностью связывать T₃ и действует как доминантно-негативная изоформа, обозначен как TR β 4 [67].

ТГ оказывают прямое влияние на митохондрии, в которых найдены 2 усеченные изоформы TR α 1 — p43 и p28. p43 связывается с гормон-чувствительными элементами митохондриальной ДНК и активирует митохондриальные гены в ответ на ТГ [15]. У p28 отсутствует ДНК-связывающий домен, поэтому он в ответ на T₃ импортируется во внутреннюю мембрану митохондрий, где взаимодействует с аденин-транслоказой, стимулирует окислительное фосфорилирование, генерируют быстрый термогенный ответ (рис. 2).

Транскрипционная активность T₃/TRs

TR могут связываться со своими сайтами связывания на ДНК в генах-мишенях в виде гомодимеров, мономеров или гетеродимеров с другими ядерными рецепторами — RXR [76], другими подтипами рецепторов ретиноевой кислоты, а также рецепторами витамина D (VDR). RXR является генеральным партнером нескольких ядерных рецепторов в регуляции генов-мишеней [59]. Гетеродимер TR/RXR проявляет самую высокую аффинность к ДНК.

Принципиальное отличие TR от всех остальных представителей суперсемейства ядерных рецепторов заключается в том, что в отсутствие гормона TR обычно действуют как репрессоры транскрипции. Поэтому при низких концентрациях гормонов (гипотиреоз) свободный рецептор будет подавлять экспрессию генов-мишеней, а не просто существовать как неактивная форма рецептора!

Связывание гормона с рецептором вызывает конформационные изменения в лиганд-связывающем домене (LBD), особенно в спирали 12, что приводит к изменениям взаимодействия TR с коактиваторами и корепрессорами. Чаще всего происходит диссоциация корепрессоров, таких как корепрессор ядерных рецепторов (NCoR) или молчаливый медиатор ретиноидного и тиреоидного рецептора (SMRT), что растормаживает экспрессию целевого гена. NCoR и SMRT связаны с гистондеацетилазой 3 (HDAC3) и другими белками, такими как трансдуцин-подобный белок (TBL1) [17], которые образуют крупные репрессорные комплексы, и тем самым подавляют транскрипцию.

Конформационная перестройка молекулы TR, вызванная присоединением T₃, приводит к демаскированию участков связывания для корегуляторов транскрипции и привлечению последних для формирования большой транскрипционной системы (машины). Среди коактиваторов наиболее хорошо изучены коактиватор рецепторов стероидных гормонов (SRC/p300) и члены семейства p160, семейство TR-ассоциированных белков (TRAP) [49]. SRC-1 за счет собственной гистон-ацетилтрансферазной активности способны трансактивировать ядерные рецепторы. Комбинация разных корегуляторов в конкретной клетке-мишени обеспечивает широкий спектр ответов разных клеток и тканей на ТГ. Следует учесть, что набор корегуляторов транскрипции в ядре клетки зависит как от ее тканевой принадлежности, так и от степени дифференцировки клетки и эндокринного фона организма в целом.

В качестве генов-мишеней ТГ, участвующих в контроле скорости и эффективности метаболизма, можно привести гены рецепторов пролифераторов пероксисом — PPAR α , PPAR γ и PPAR δ — которые, в свою оче-

Таблица 1. Изоформы тиреоидных рецепторов с предполагаемой функцией [3]

Рецептор	Локализация в клетке	Гипотетическая функция
TR α (NR1A1)		
TR α 1		
p46 (полный размер)	Ядро	Активация/репрессия транскрипции
p43	Митохондрия — матрикс	-«-
p33	NA	NA
p30	Плазматическая мембрана	Каскад сигналов
p28	Внутренняя мембрана митохондрии	-«-
TR α 2	Ядро	Возможный антагонизм ТГ действия
TR α 3	Ядро	-«-
TR $\Delta\alpha$ 1	NA	-«-
TR $\Delta\alpha$ 2	NA	-«-
TR $\Delta\alpha$ E6	Цитоплазма	Ингибитор ТГ активности
TR β (NR1a2)		
TR β 1	Ядро	Активация/репрессия транскрипции
TR β 2	-«-	-«-
TR β 2 Δ	-«-	Возможная транскрипционная регуляция
TR β 3	-«-	Активация/репрессия транскрипции
TR $\Delta\beta$ 3	-«-	Доминантный отрицательный антагонист
TR β 4	-«-	Слабый антагонист ТГ действия

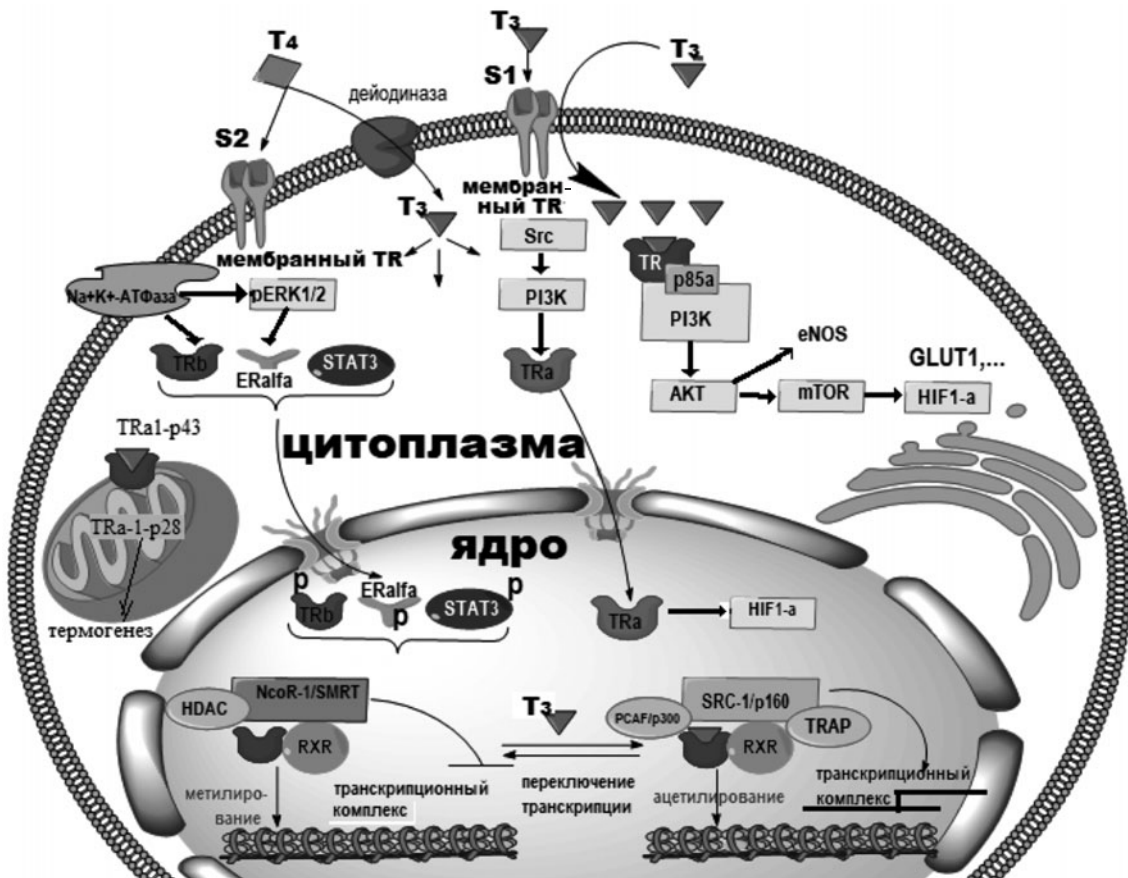


Рис. 2. Молекулярный механизм действия ТГ [15, 21].

T_3 , T_4 — йодтиронины, S1, S2 — участки связывания для ТГ в молекуле мембранного тиреоидного рецептора, TR — тиреоидный рецептор, p — остаток фосфорной кислоты, ERα — эстрогеновый рецептор альфа, остальные сокращения — классические внутриклеточные передатчики сигнала, а также корегуляторы транскрипции (коактиваторы и корепрессоры). Наличие мембранных тиреоидных рецепторов обеспечивает быстрые эффекты гормона и подготовку клетки к полноценному транскрипционному ответу клетки-мишени, за которые отвечают ядерные рецепторы.

редь, регулируют активность генов ключевых белков метаболизма липидов, таких как аполипопротеин В, ацил-КоА-оксидаза, стеарил-КоА и жировая триацилглицерид-липаза (табл. 2). В целом, ТГ не только стимулируют катаболизм липидов, но и подавляют накопление липидов в клетках, способствуя их мобилизации и секреции в виде ЛПОНП [29]. Еще она известная мишень ТГ — ген фактора роста фибробластов 21 (FGF-21), участие в регуляции липидного метаболизма которого доказано [38].

В отличие от положительно регулируемых генов-мишеней, транскрипционная активность отрицательно регулируемых генов может быть активирована как в отсутствие, так и в присутствии ТГ.

Негеномные эффекты ТГ

ТГ также вызывают “быстрые” эффекты, которые на первых этапах не требуют транскрипции. Это может происходить через TR или другие клеточные белки и обычно происходит вне ядра. Например, TR, как и другие члены суперсемейства ядерных рецепторов, могут влиять на уровни мРНК, регулируя их стабильность. Белок плазматической мембраны интегрин $\alpha\beta 3$ был идентифицирован как мембранный TR, кото-

рый имеет участок связывания для йодтиронина [23]. Этот рецептор содержит последовательность Arg-Gly-Asp, ответственную за взаимодействие с лигандами внеклеточного матрикса (МКМ).

Мембранный рецептор $\alpha\beta 3$ распознает как T_3 , так и T_4 . T_3 через домен S1 интегрин $\alpha\beta 3$ активирует сигнальный путь фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K)/Akt/протеинкиназа В (PKB) [8]. Далее запускаются сигналы mTOR/p70S6K и eNOS, это, кроме всего прочего, приводит к переносу TRα из цитоплазмы в ядро и увеличивает экспрессию HIF-1α (рис. 2). Кроме того, при стимуляции сигналов PI3K происходит торможение дезактивации потенциалзависимого калиевого канала KCNH2 в плазматической мембране питуцитов [42]. Активируются нескольких целевых генов, включая гены транспортера глюкозы 1 (GLUT1), фосфофруктокиназы тромбоцитов (PFKP) и монокарбоксилатного транспортера 4 (MCT 4) [50]. В эндотелиальных клетках ТГ-опосредованное фосфорилирование Akt индуцирует активность эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и тем самым регулирует функцию сосудов [31].

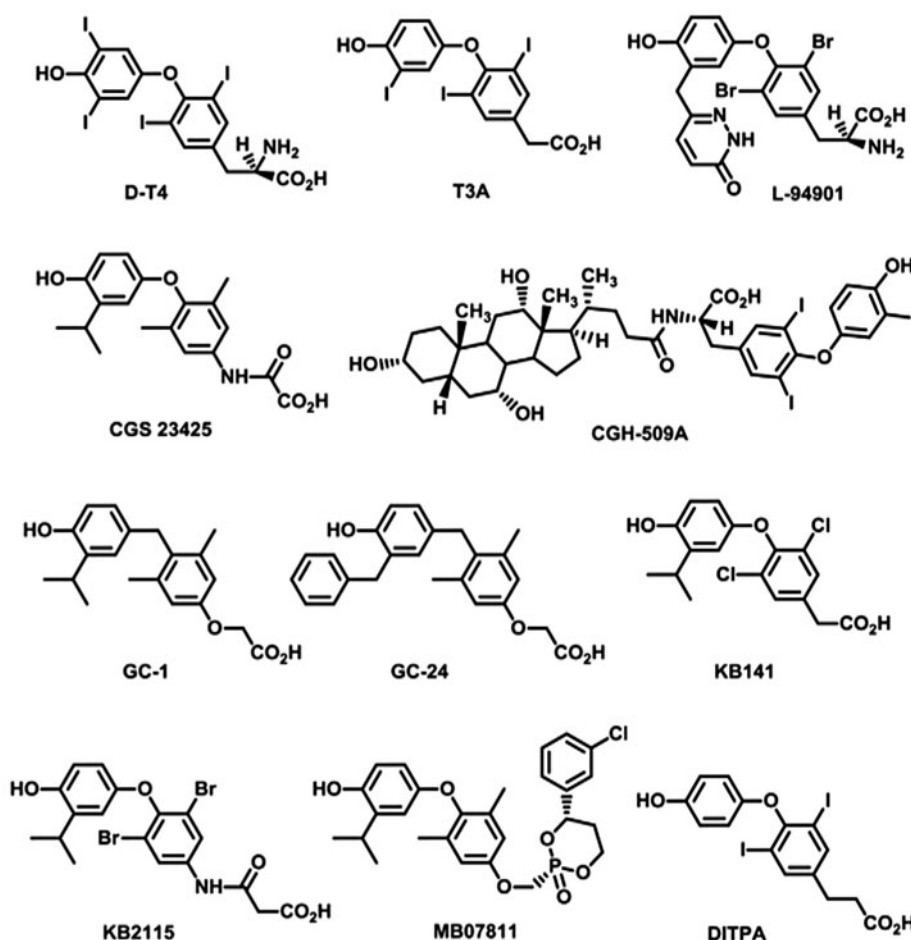


Рис. 3. Структура тиромиметиков (селективные модуляторы тиреоидных рецепторов).

Множественные функции T_3/TP запускаются дополнительно через посттрансляционную модификацию TP и/или их корегуляторов в ответ на внешние раздражители [76].

Таблица 2. Гены-мишени и сигнальные каскады геномного и негеномного действия T_3 [20]

Молекулярная функция, мишень	Ген/сигнальный путь
НЕГЕНОМНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ	
Мембранные рецепторы T_3	Интегрин $\alpha v\beta 3$
Трансдукторы сигналов	Src-киназа, PI3K/Akt, p-ERK1/2, mTOR/p70S6K, eNOS
Транскрипционные факторы	Эстрогеновый рецептор, STAT5, HIF1- α , β -катенин
Регуляторы метаболизма	GLUT1, PFKF, MCT 4
Na-K-АТФаза	KCNH2
Апоптоз	FOXO1, BCL2L11
ГЕНОМНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ	
Корегуляторы транскрипции	SP1, p53, Oct-1, GHF-1, CTCF, LCOR
Регуляторы аутофагии	DAPK2, бетатропин
Регуляторы клеточного цикла	UHRF1, STMN1, Mir-214, BC200
Апоптоз	TRAIL

T_4 через домен S2 интегрин $\alpha v\beta 3$ запускает цепь митоген-активируемая протеинкиназа/внеклеточная сигнальная киназа (MAPK/ERK 1/2), которая запускает целый ряд клеточных эффектов [6]. В частности, активируются фосфолипаза C (ФЛ-C) и протеинкиназа *Calpha* (ПК-*Calpha*), которые модулируют внутриклеточный перенос белка рецептора эстрогена альфа ($ER\alpha$) и $TP\beta 1$ из цитоплазмы в ядро. Кроме того, ERK 1/2 активирует натриево-водородный обменник (Na^+/H^+) и повышает активность Na^+ , K^+ -АТФазы [20].

Локализация подтипов тиреоидных рецепторов

Практически все клетки организма имеют TP , но уровни конкретного варианта рецептора зависят от типа ткани и стадии дифференцировки клеток. $TP\alpha 1$ и $TP\alpha 2$ высоко экспрессированы в ГМ, и несколько меньше в почках, скелетных мышцах, легких, сердце и тестикулах. $TP\alpha 1$ обнаруживается в самых высоких количествах в скелетных мышцах и коричневой жировой ткани. $TP\beta 1$ широко экспрессируется во всех тканях, но является преобладающей изоформой в ткани печени и почек, а также в мозге и клетках щитовидной железы. $TP\beta 2$ преимущественно определяется в гипоталамусе, аденогипофизе, внутреннем ухе, развиваю-

щемся мозге и сетчатке [18]. TR β 3 преимущественно экспрессируется в печени, почках и легких [76]. TR β 4 широко представлен во всех тканях человека, но максимално обнаружен в тестикулах и скелетных мышцах [67].

Функциональная роль изоформ TR

Большой объем информации о функциональной роли изоформ TR получен в экспериментах на мышцах с отсутствием или измененными вариантами TR [48]. В настоящее время описаны по меньшей мере 7 мутантных аллелей для TR α и 9 для TR β . Показано, что одна изоформа TR активирует специфические гены при связывании с лигандом, тогда как другой вариант TR будет репрессировать те же гены в тех же условиях [73]. Как и другие ядерные рецепторы, TR могут также регулировать экспрессию генов в свободном от лиганда состоянии.

Мыши, у которых отсутствует TR α 1, имеют брадикардию и проблемы с поддержанием стабильной температуры тела. Мыши с дефектным TR α 1 и TR α 2 имеют низкий уровень сывороточного ТГ, замедленный рост и дефекты ЖКТ.

Среди мышей с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) животные с отсутствием TR α имеют меньшую массу тела и большую чувствительность к инсулину, чем мыши дикого типа. Следовательно, утрата TR α защищает от стеатоза печени, поэтому ингибирование TR α представляет собой новую возможность фармакологического воздействия при НАЖБП, ожирении и сахарном диабете 2 типа [36].

У мышей с дефицитом TR β нарушен контроль обратной связи в оси гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа, они имеют высокие уровни TRГ и ТТГ и, как следствие, повышенные уровни ТГ в крови. У мышей с дефицитом TR β также наблюдаются слуховые и зрительные дефекты, в том числе глухота и дальтонизм, зоб и нарушенная реакция печени на Т₃, включая неспособность регулировать расход холестерина на синтез желчных кислот.

Многие неврологические функции и поведенческие паттерны, как было показано, являются аберрантными как у TR α , так и у TR β мутантных мышей [60]. Это подтверждает роль ТГ в развитии и функционировании нервной ткани.

ТГ и печень

Печень является типичным органом-мишенью ТГ. Примерно равные количества TR α 1 и TR β 1 экспрессируются в гепатоцитах человека [16]. Ранее сообщалось, что лечение аналогами Т₃ предотвращает развитие стеатогепатоза и стеатогепатита [61]. Кроме того, ТГ активны при гепатите В и С [47]. Т₃ и TR также играют важную роль в патогенезе гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Например, активация v-erbA (мутантная форма TR, лишенная лиганд-связывающей области) запускает развитие ГЦК у мышей [4]. Сове-

менные данные свидетельствуют о том, что Т₃ и TR влияют на рост клеток гепатомы, метаболизм, апоптоз и метастазирование измененных гепатоцитов, поэтому имеют терапевтический потенциал [43].

Существуют доказательства и косвенного действия ТГ на обменные процессы в печени. Так, Т₃ стимулирует паравентрикулярное ядро гипоталамуса с активацией симпатической иннервации печени, что отражается на синтезе глюкозы и чувствительности гепатоцитов к инсулину. С другой стороны, Т₃, влияя на вентромедиальное ядро гипоталамуса, активирует бурую жировую ткань за счет активации симпатической нервной системы [75].

Мутации в гене TR β связаны с патологическим состоянием, называемым синдромом резистентности к гормонам щитовидной железы [56]. RTH имеет несколько общих черт с гипотиреозом, но отличается высоким уровнем ТГ. У большинства пациентов с синдромом RTH наблюдаются мутации в лиганд-связывающем домене TR β с пониженной аффинностью к Т₃. Субъекты с RTH часто имеют большую жировую массу, резистентность к инсулину и более низкие уровни ЛПВП, по сравнению с нормальными субъектами; однако синдром RTH можно подразделить на несколько разных категорий.

Болезни печени и ТГ

Субклинический гипотиреоз, даже при нормальных уровнях ТТГ дозозависимо связан с НАЖБП, независимо от известных факторов метаболического риска [22]. Уровень Т₃ в сыворотке коррелирует с уровнем билирубина, альбумина и протромбина у пациентов с циррозом печени и хроническим гепатитом [9], тогда как концентрация свободного Т₄ в сыворотке крови обратно связана со стеатозом печени [34].

Алкогольная жировая болезнь печени (АЖБП)

Заболевания печени, связанные с злоупотреблением алкоголя, подразделяются на 3 категории: ожирение печени, алкогольный гепатит и цирроз печени. При этом печень является органом-мишенью ТГ, и клеточные уровни этих гормонов тесно связаны с АЖБП [58]. У пациентов с АЖБП отмечено значительное уменьшение объема щитовидной железы, а при алкогольном гепатите и циррозе печени отмечено снижение свободного Т₃ (free — fT₃) в крови. Предполагается, что изменения концентрации fT₃ отражают тяжесть основного заболевания печени [11]. В дополнение к этому, острая алкогольная абстиненция или длительные периоды воздержания на фоне алкогольной зависимости сопровождаются снижением уровня ТГ [45], что может служить маркером алкоголизма [58].

Неалкогольная жировая болезнь печени

В 1981 г. впервые была описана неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), представляющая спектр заболеваний печени, начиная от простого стеатоза до стеатогепатита, прогрессирующего фиброза и цирроза печени. Неалкогольный стеатогепатит — это

заболевание печени, гистологически сходное с алкогольным гепатитом, которое развивается без злоупотребления алкоголем [57]. Несмотря на высокую распространенность НАЖБП и вероятность ее серьезных осложнений, этиологические факторы, определяющие прогрессирование заболевания, остаются недостаточно изученными. Известна тесная связь НАЖБП с инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом. Более 90 % пациентов с НАЖБП имеют как минимум один из маркеров метаболического синдрома, а сахарный диабет или резистентность к инсулину могут ускорять течение патологического процесса [57]. НАЖБП может быть ассоциирована с побочными эффектами лекарственных средств (кортикостероиды, тамоксифен), быстрой потерей массы тела или метаболическими нарушениями (например, липодистрофия или дислипидемия) [2]. ТГ, являясь мощным регулятором клеточного метаболизма, имеют потенциальное терапевтическое применение для профилактики НАЖБП.

Разработаны экспериментальные модели для исследования биохимических изменений при НАЖБП и НАСГ [61]. Моделирование дислипидемии (СМД) проводили с помощью корма с высоким содержанием жира и дефицитом холина-метионина. В результате у грызунов на фоне дислипидемии развивались повреждения гепатоцитов, фиброз, цирроз печени, окислительное повреждение ДНК [77]. У крыс после 10 недель СМД корма введение T_3 или его аналога всего лишь в течение 1 недели приводило к резкому снижению накопления триацилглицеридов (ТАГ) в печени, подавлению провоспалительной активности (STAT3 и ЦОГ-2), уменьшению тяжести повреждения печени (трансаминазы крови). Применение селективного модулятора рецепторов тиреоидных гормонов (СМТР) GC-1 у животных с СМД вызывает еще более выраженное снижение уровня ТАГ, по сравнению с эквивалентными дозами T_3 . Кроме того, использованные дозы тиромиметика не вызывали повышения частоты сердечных сокращений, потери мышечной массы или активации общего катаболизма [35]. Эти данные подтверждают потенциальное терапевтическое применение СМТР в профилактике стеатоза.

Рак печени

Влияние ТГ на развитие и метастазирование ГЦК – вопрос, требующий отдельного рассмотрения, однако можно сказать, что если СМТР потенциально могут сдерживать появление карциномы, то при наличии уже готовой неоплазии эти препараты усугубляют состояние, увеличивая активность метастазирования измененных клеток [17].

Селективные модуляторы рецепторов гормонов щитовидной железы

ТГ имеют целый набор эффектов, не все из которых могут быть использованы в качестве желаемых (терапевтических), поэтому существует интерес к отделе-

нию полезных и снижению побочных эффектов ТГ. Синтетические лиганды ТР не должны вызывать увеличения частоты сердечных сокращений, нарушения минерального обмена костной ткани или гипотрофии мышц. Преимущественная локализация и дифференцированные ответы разных типов рецепторов на лиганды позволили выделить в качестве потенциальной мишени лекарственных препаратов ТР β , поскольку он отвечает за полезные эффекты ТГ, такие как улучшение липидного профиля крови, тогда как ТР α преимущественно локализуется в сердце и несет ответственность за нежелательные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС). Сложность создания селективных лигандов объясняется практически полной (за исключением одного аминокислотного остатка) идентичностью первичной структуры 2 типов рецепторов [72]. Тем не менее такие лиганды были созданы, и их селективность в отношении ТР β почти в 5 раз (для GC-1), в 40 раз (для GC-24), в 14 – 15 раз (для KB141) и в 10 раз (для MB07811) выше, чем для ТР α [51].

Первым аналогом ТГ, который был использован для снижения уровня холестерина, является D-тироксин (D- T_4) (рис. 3), однако он увеличивал уровень смертности у пациентов (повышение ЧСС). Один из натуральных метаболитов ТГ — 3,5,3'-трийодтироуксусная кислота (T_3A или триак) также был опробован для ТГ-терапии, но и его испытание было прекращено из-за побочных эффектов — нарушения костно-минерального обмена и слишком узкого терапевтического окна.

Синтетические аналоги ТГ способны снижать уровень холестерина в сыворотке без неблагоприятных последствий на ССС (рис. 3):

L-94901 = 3,5-дибром-3-пиридазинон-L-тиронин [5];

CGH 509A = конъюгат желчной кислоты с T_3 [65];

CGS 23425 = N-[3,5-диметил-4-(4'-гидрокси-3'-изопропилфенокси)фенил]оксамовая кислота [71];

GC-1 = 3,5-диметил-4-(4'-гидрокси-3'-изопропилбензил)феноксиуксусная кислота, также известный как собетиром или QRX-431 [12];

KB141 = 3,5-дихлор-4-[4-гидрокси-3-(пропан-2-ил)фенокси]фенилуксусная кислота [30];

MB07811 = (2R,4S)-4-(3-хлорфенил)-2-[(3,5-диметил-4-(4'-гидрокси-3'-изопропилбензил)фенокси)метил]-2-оксидо[1,3,2]диоксафосфонан — является пролекарством, селективным для печени, в которой подвергается ферментативной активации в агонист ТР β — MB07344 [25];

T-0681 — натрий; 3-[4-[3-[(4-фторфенил)гидрокси-метил]-4-гидроксифенокси]3,5-диметиланилино]-3-оксопропаноат (также известный как КАТ-681) [68];

DITPA = 3,5-дийодтиропропионовая кислота [53];

без особого названия = конъюгат глюкагона и T_3 [26];

KB2115 = 3-[[3,5-дибром-4-[4-гидрокси-3-(1-метилэтил)фенокси]фенил]амино]-3-оксoproпановая кислота, также называемая эпротиром [7].

Было предложено несколько механизмов, объясняющих положительное действие тиромиметиков на липидный обмен. Подобно ТГ, KB141 и MB07811 индуцируют экспрессию рецепторов ЛПНП в печени и, следовательно, увеличивают поглощение ЛПНП из сыворотки крови [25]. GC-1 ингибирует транскрипцию белка, связывающего регуляторный элемент стерола 1 (SREBP1), который контролирует гены, участвующие в синтезе жирных кислот и в сборке ЛПОНП [35]. СМТР также увеличивают экспрессию CYP7A1 и повышают расход холестерина на синтез желчных кислот [25]. DITPA, соединение с низкой метаболической активностью и малым сродством к ядерным ТР ($K_d 10^{-7}$ М) [53], снижает концентрацию ЛПНП в крови почти на 30 % после недельного применения [41], увеличивает силу сокращений сердца и периферическое кровообращение без значительного влияния на частоту сердечных сокращений в исследованиях на животных. Кроме того, DITPA улучшает показатели гемодинамики на экспериментальных моделях застойной сердечной недостаточности после инфаркта миокарда. Недавно было показано, что DITPA связывается с $\alpha V\beta 3$ и активирует MAPK, то есть реализует свою активность через мембранные рецепторы ТГ [54]. Дальнейшего развития препарат не получил из-за значительной потери массы и нарушения костно-минерального обмена у экспериментальных животных.

GC-1 усиливает экспрессию рецептора B1 (SRB1), снижает уровень ЛПВП в крови у здоровых и гиперхолестеринемических мышей [35]. GC-1 снижает уровни ТАГ в плазме на 50 – 60 % у здоровых грызунов и на модели гипотиреоза. KB141 и MB07811 также снижали уровни ТАГ в крови у мышей с дислипидемией [10]. GC-1, KB141 и MB07811 снижают уровни ТТГ, ТГ и, следовательно, являются причиной дефицита ТГ, однако KB2115 не вызывает такого эффекта.

Дополнительно положительные эффекты T_3 - и ТР β -специфических агонистов на обмен липидов в условиях дислипидемии обусловлены, по меньшей мере частично, индукцией фактора роста фибробластов 21 (FGF21) в печени [1]. FGF21 повышает чувствительность клеток к инсулину и клиренс глюкозы, снижает концентрации ТАГ в плазме и предотвращает увеличение массы животных, находящихся на диете с высоким содержанием жира [38].

Практически все лиганды ТР исследованы в экспериментальных условиях и только GC-1 (собетиром или QRX-431, лицензированный QuatRx Pharmaceuticals, Ann Arbor, MI) и KB2115 были изучены в клинических испытаниях. Собетиром — в исследовании фазы I, которое было проведено в 2008 г. [44], показало хороший профиль безопасности при всех испытанных дозах. В частности, при ежедневном введении в суточной дозе 100 мг внутрь GC-1 снижал уровни ЛПНП в сыворотке примерно на 41 % у здоровых доб-

ровольцев, не влияя на частоту сердечных сокращений или эндокринную ось гипоталамус — гипофиз — щитовидная железа.

KB2115 или 3-[[3,5-дибром-4-[4-гидрокси-3-(1-метилэтил)фенокси]фенил]амино]-3-оксoproпановая кислота, также называемая эпротиром (рис. 3) [7], вводили в дозах 100 и 200 мг внутрь 14 дней добровольцам в возрасте 18 – 60 лет с индексом массы тела 25 – 35 и средним общим уровнем холестерина в крови 0,5 мМ. Показано снижение общего холестерина, а также ЛПНП на 40 %. Препарат в использованных дозах не оказывал неблагоприятного действия на скелетные мышцы, сердце, не влиял на массу тела или активность потребления кислорода.

KB2115 в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом клиническом исследовании (фаза II) [40] вводили пациентам, которые получали симвастатин или аторвастатин в течение не менее 3 мес до начала исследования и имели уровень ЛПНП в сыворотке крови 0,3 мМ. У больных на фоне статинов и KB2115 в дозе 100 мг в сутки внутрь в течение 12 недель наблюдали снижение уровня ЛПНП в сыворотке приблизительно на 30 %. Монотерапия KB2115 была столь же успешна, что и в комбинации со статинами. В ходе исследования не было выявлено побочных эффектов в отношении костно-минерального обмена и деятельности ССС. Тем не менее отмечено снижение уровня T_4 (но не T_3 или ТТГ) в крови у пациентов, получавших KB2115.

Несмотря на очевидный успех СМТР в снижении уровня циркулирующего ЛПНП в моделях на животных, ни один из ТР β -агонистов первого поколения, достигших клинических исследований, не был предложен в качестве лекарственного средства. Исследование KB2115 было прекращено, так как в эксперименте длительное (12 мес) назначение животным сопровождалось неблагоприятным влиянием на хрящевую ткань. GC-1 не дошел до фазы II клинических исследований, вероятно, из-за наблюдаемых побочных эффектов в отношении сердца, связанных с длительным применением в эксперименте. По нераскрытым причинам фаза II клинического исследования MB07344 также была остановлена. Тем не менее, направление поиска СМТР для клинической практики остается актуальным.

Таким образом, селективные модуляторы тиреоидных рецепторов могут представлять инновационную стратегию для лечения дислипидемии и заболеваний печени, таких как метаболические заболевания и гепатостеатоз, однако для этого необходимо дальнейшее более глубокое изучение механизмов прямого и косвенного терапевтических и побочных эффектов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТГ необходимы для нормального роста и пролиферации практически всех тканей организма, чем объясняется присутствие их рецепторов практически во многих клетках. Нарушение передачи сигналов ТГ вы-

зывает дисфункцию в большинстве органов и тесно связано с разными заболеваниями. Печень является одним из хорошо изученных органов-мишеней ТГ, и уровни ТГ тесно связаны с хроническими заболеваниями печени в спектре от стеатоза до гепатоцеллюлярной карциномы. Разработан ряд СМТР, селективных к ТРβ, которые потенциально полезны для лечения и профилактики дислипидемии, метаболического синдрома и хронических заболеваний печени. Однако даже отлично зарекомендовавшие себя в эксперименте и первых фазах клинических исследований СМТР не получили дальнейшего внедрения в практику в связи с неблагоприятными побочными эффектами, проявляющимися при длительном применении препаратов. Это свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения молекулярных механизмов действия ТГ. В частности, недавние исследования показали, что необходимо расширить представления о действии ТГ, изучив не-транскрипционные эффекты, опосредованные мембранными рецепторами. Дальнейшие исследования обеспечат лучшее понимание патогенеза заболеваний, вызванных аномалиями тиреоидной сигнализации, а также приведут к разработке селективных агонистов и антагонистов ядерных и мембранных ТР, которые нацелены на конкретные механизмы действия ТГ и, тем самым, несут ценный терапевтический потенциал.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. C. Adams, I. Astapova, F. M. Fisher, et al., *J. Biol. Chem.*, **285**(19), 14078–14082 (2010); doi: 10.1074 / jbc. C110.107375.
2. L. A. Adams, P. Angulo, K. D. Lindor, *Canad. Med. Assoc. J.*, **172**(7), 899–905 (2005); doi: 10.1503 / cmaj.045232.
3. C. S. Anyetee-Anum, V. R. Roggero, L. A. Allison, *J. Endocrinol.*, **237**(1), R19–R34 (2018); doi: 10.1530 / JOE-17–0708.
4. C. Barlow, B. Meister, M. Lardelli, et al., *EMBO J.*, **13**(18), 4241–4250 (1994); PMID: PMC395351.
5. J. W. Barlow, L. E. Raggatt, C. F. Lim, et al., *Clin. Sci. (Lond.)*, **76**(5), 495–501 (1989); PMID: 2721116.
6. J. J. Bergh, H.-Y. Lin, L. Lansing, et al., *Endocrinology*, **146**(7), 2864–2871 (2005); doi: 10.1210/en.2005-0102.
7. A. Berkenstam, J. Kristensen, K. Mellström, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**(2), 663–667 (2008); doi: 10.1073 / pnas.0705286104.
8. M. Bhargava, J. Lei, D. H. Ingbar, *Am. J. Physiol.*, **296**(5), C977–C979 (2009); doi: 10.1152/ajpcell.00116.2009.
9. M. Borzio, R. Caldara, F. Borzio, *Gut.*, **24**(7), 631–636 (1983); doi: 10.1136 / gut.24.7.631.
10. G. Bryzgalova, S. Effendic, A. Khan, et al., *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **111**(3–5), 262–267 (2008); doi: 10.1016 / j.jsmb. 2008.06.010.
11. P. Burra, J. A. Franklyn, D. B. Ramsden, et al., *Postgrad. Med. J.*, **68**(804), 804–810 (1992); doi: 10.1136/pgmj.68.804.804.
12. Th. P. Burris, L. A. Solt, Y. Wang, et al., *Pharmacol. Rev.*, **65**(2), 710–778 (2013); doi: 10.1124/pr.112.006833.
13. A. R. Cappola and P. W. Ladenson, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **88**(6), 2438–2444 (2003); doi: 10.1210/jc.2003-030398.
14. L. Carulli, S. Ballestri, A. Lonardo, et al., *Int. Emerg. Med.*, **8**(4), 297–305 (2011); doi: 10.1007/s11739-011-0609-4.
15. F. Casas, L. Daury, S. Grandemange, et al., *FASEB J.*, **17**(3), 426–436 (2003); doi: 10.1096/fj.02-0732com.
16. A. Chamba, J. Neuberger, A. Strain, et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **81**(1), 360–367(1996); doi: 10.1210/jcem.81.1. 8550778.
17. G.-Y. Chen, L.-M. Chi, H.-C. Chi, et al., *Mol. Cell. Proteomics.*, **11**(4) M111.011270 (2012); doi: 10.1074/mcp. M111.011270.
18. S. Y. Cheng, J. L. Leonard, and P. J. Davis, *Endocr. Rev.*, **31**(2), 139–170 (2010); doi: 10.1210/er.2009-0007.
19. S.-Y. Cheng, *Rev. Endocr. Metab. Dis.*, **1**(1–2), 9–18 (2000); PMID: 11704997.
20. H.-Ch. Chi, Ch.-Y. Tsai, M.-M. Tsai, et al., *J. Biomed. Sci.*, **26**, 24; doi: 10.1186/s12929-019-0517-x (2019).
21. H.-Ch. Chi, Ch.-Yi Chen, M.-M. Tsai, et al., *Biomed. Res. Int.*, **2013**, 601361; doi: 10.1155/2013/601361 (2013).
22. G. E. Chung, D. Kim, W. Kim, et al., *J. Hepatol.*, **57**(1), 150–156, (2012); doi: 10.1016/j.jhep. 2012.02.027.
23. F. B. Davis, H.-Y. Tang, A. Shih, et al., *Cancer Research.*, **66**(14), 7270–7275 (2006); doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4365.
24. C. M. Dayan, V. Panicker, *Nat. Rev. Endocrin.*, **5**(4), 211–218 (2009); doi: 10.1038/nrendo.2009.19.
25. M. D. Erion, E. E. Cable, B. R. Ito, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, **104**(39), 15490–15495 (2007); doi: 10.1073/pnas. 0702759104.
26. B. Finan, C. Clemmensen, Z. Zhu, et al., *Cell*, **167**(3), 843–857 (2016); doi: 10.1016/j.cell.2016.09.014.
27. B. Gereben, A. Zeöld, M. Dentice, et al., *Cell Mol. Life Sci.*, **65**(4), 570–590 (2008); doi: 10.1007/s00018-007-7396-0.
28. J.-D. Gothié, P. Vancamp, B. Demeneix, S. Remaud, *Acta Physiol. (Oxf.)*, May 23:e13316 (2019); doi: 10.1111/ apha.13316.
29. E. Grasselli, A. Voci, I. Demori, et al., *J. Endocrinol.*, **212**(2), 149–158 (2012); doi: 10.1530/JOE-11-0288.
30. G. J. Grover, K. Mellstrom, L. Ye, et al., *Proc. Nat. Acad. Sci USA*, **100**(17), 10067–10072 (2003); doi: 10.1073/ pnas.1633737100.
31. Y. Hiroi, H. H. Kim, H. Ying, et al., *Proc. Nat. Acad. Sci USA*, **103**(38), 14104–14109(2006); doi: 10.1073/pnas.0601600103.
32. P. Huang, V. Chandra, and F. Rastinejad, *Annu. Rev. Physiol.*, **72**, 247–272 (2010); doi: 10.1146/annurev-physiol-021909-135917.
33. Y.-H. Huang, M.-M. Tsai, K.-H. Lin, *Chang Gung Med. J.*, **31**(4), 325–334 (2008); PMID: 18935790.
34. T. Itermann, R. Haring, H. Wallaschofski, et al., *Thyroid.*, **22**(6), 568–574 (2012); doi: 10.1089/thy.2011.0279.
35. L. Johansson, M. Rudling, T. S. Scanlan, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **102**(29), 10297–10302 (2005); doi: 10.1073/ pnas.0504379102.
36. F. R. Jornayvaz, H.-Y. Lee, M. J. Jurczak, et al., *Endocrinology*, **153**(2), 583–591 (2012); doi: 10.1210/en.2011-1793.
37. L. Kessler, A. Nedeltcheva, J. Imperial, and P. D. Penev, *Sleep*, **33**(8), 1115–1118 (2010); doi: 10.1093/sleep/33.8.1115.
38. A. Kharitonov, T. L. Shiyanova, A. Koester, et al., *J. Clin. Invest.*, **115**(6), 1627–1635 (2005); doi: 10.1172/JCI23606.
39. I. Klein, K. Ojamaa, *N. Engl. J. Med.*, **344**(7), 501–509 (2001); doi: 10.1056/NEJM200102153440707.
40. P. W. Ladenson, J. D. Kristensen, E. C. Ridgway, et al., *N. Engl. J. Med.*, **362**(10), 906–916 (2010); doi: 10.1056/ NEJMoa0905633.
41. P. W. Ladenson, M. McCarren, E. Morkin, et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **95**, 1349e1354; http: // dx.doi.org/ 10.1210/jc.2009-1209.
42. J. Lei, C. N. Mariash, M. Bhargava, et al., *Am. J. Physiol.*, **294**(4), L749–L754 (2008); doi: 10.1152/ajplung.00335.2007.
43. C.-H. Liao, C.-T. Yeh, Y.-H. Huang, et al., *Hepatology*, **55**(3), 910–920 (2012); doi: 10.1002/hep. 24740.
44. J. L. Lindemann, P. Webb, *Expert. Opin. Ther. Targets*, **20**(2), 145–149 (2016); doi: 10.1517/14728222.2016.1090429.

45. P. T. Loosen, I. C. Wilson, B. W. Dew, A. Tipermas, *Am. J. Psychiatry*, **140**(9), 1145 – 1149 (1983); doi: 10.1176/ajp.140.9.1145.
46. M. von Hafe, J. S. Neves, C. Vale, et al., *Endocr. Connect.*, **8**(5), R76 – R90 (2019); doi:10.1530/EC-19-0096.
47. F. Mansour-Ghanaei, M. Mehrdad, S. Mortazavi, et al., *Ann. Hepatol.*, **11**(5), 667 – 671(2012); PMID: 22947527.
48. H. Marris, A. Schifman, Z. Stepanyan, et al., *Endocrinology*, **146**(7), 2872 – 2884 (2005); doi: 10.1210/en.2004 – 1544.
49. N. J. McKenna, B. W. O'Malley, *Cell.*, **108**(4), 465 – 474 (2002); doi: 10.1016/s0092-8674(02)00641-4.
50. L. C. Moeller, X. Cao, A. M. Dumitrescu, et al., *Nuclear Receptor Signaling*, **4**, e020 (2006); doi:10.1621/nrs.04020.
51. S. Mondal, G. Mugesh, *Mol. Cell. Endocrinol.*, **458**, 91 – 104 (2017); doi: 10.1016/j.mce.2017.04.006.
52. M. Moreno, P. de Lange, A. Lombardi, et al., *Thyroid*, **18**(2), 239 – 253 (2008); doi: 10.1089/thy.2007.0248.
53. E. Morkin, P. Ladenson, S. Goldman, et al., *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **37**(6), 1137 – 1146 (2004); doi: 10.1016/j.yjmcc.2004.09.013.
54. S. A. Mousa, L. O'Connor, F. B. Davis, et al., *Endocrinology*, **147**(4), 1602 – 1607 (2006); doi: 10.1210/en.2005-1390.
55. A. Oetting, *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, **21**(2), 193 – 208 (2007); doi: 10.1016/j.beem.2007.04.004.
56. T. O. Olateju and M. P. J. Vanderpump, *Ann. Clin. Biochem.*, **43**(6), 431 – 440 (2006); doi: 10.1258/000456306778904678.
57. T. Ota, T. Takamura, S. Kurita, et al., *Gastroenterology*, **132**(1), 282 – 293 (2007); doi: 10.1053/j.gastro.2006.10.014.
58. S. Ozsoy, E. Esel, H. B. Izgi, S. Sofuoglu, *Alcohol Alcoholism*, **41**(5), 515 – 521 (2006); doi: 10.1093/alcalc/agl056.
59. A. Pascual, A. Aranda, *Biochim. Biophys. Acta*, **1830**(7), 3908 – 3916 (2013); doi: 10.1016/j.bbagen.2012.03.012.
60. J. Patel, K. Landers, H. Li, et al., *J. Endocrinol.*, **209**(1), 1 – 8 (2011); doi: 10.1530/JOE-10-0444.
61. A. Perra, G. Simbula, M. Simbula, et al., *FASEB J.*, **22**(8), 2981 – 2989 (2008); doi: 10.1096/fj.08-108464.
62. J. Sap, A. Muñoz, K. Damm, et al., *Nature*, **324**(6098), 635 – 640 (1986); doi: 10.1038/324635a0.
63. M. Sharma, W. S. Aronow, L. Patel, et al., *Med. Sci. Monit.*, **17**(4), RA85 – RA91 (2011); doi: 10.12659/msm.881705.
64. C. A. Siegrist-Kaiser, C. Juge-Aubry, M. P. Tranter, et al., *J. Biol. Chem.*, **265**(9), 5296 – 5302 (1990); PMID: 2156867.
65. Z. F. Stephan, E. C. Yurachek, R. Sharif, et al., *Biochem. Pharmacol.*, **43**(9), 1969 – 1974 (1992); doi: 10.1016/0006-2952(92)90640-5.
66. B. K. Stepien, W. B. Huttner, *Front Endocrinol (Lausanne)*, **10**, 209; doi: 10.3389/fendo.2019.00209 (2019).
67. T. Tagami, H. Yamamoto, K. Moriyama, et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **396**(4), 983 – 988 (2010); doi: 10.1016/j.bbrc.2010.05.038.
68. I. Tancevski, A. Wehinger, E. Demetz, et al., *J. Lipid. Res.*, **50**(5), 938 – 944 (2009); doi: 10.1194/jlr.M800553-JLR200.
69. E. Tatar, D. M. Sezis, F. Kircelli, et al., *Int. Urol. Nephrol.*, **44**(2), 601 – 606 (2011); doi: 10.1007/s11255-011-0034-7.
70. W. M. van der Deure, R. P. Peeters, and T. J. Visser, *J. Mol. Endocrinol.*, **44**(1), 1 – 11 (2010); doi: 10.1677/JME-09 – 0042.
71. Y. Wada, S. Matsubara, J. Dufresne, *J. Mol. Endocrinol.*, **25**(3), 299 – 308 (2000); PMID: 11116209.
72. R. L. Wagner, B. R. Huber, A. K. Shiao, *Mol. Endocrinol.*, **15**(3), 398 – 410 (2001); doi: 10.1210/mend.15.3.0608.
73. W. Wan, B. Farhoud, and M. L. Privalsky, *Mol. Endocrinol.*, **19**(6), 1529 – 1542 (2005); doi: 10.1210/me.2005-0014.
74. G. R. Williams, *Mol. Cell. Biol.*, **20**(22), 8329 – 8342 (2000); doi: 10.1128/mcb.20.22.8329-8342.2000.
75. S. Yavuz, S. S. N. del Prado, and F. S. Celi, *J. Endocr. Soc.*, **3**(7), 1345 – 1356 (2019); doi: 10.1210/js.2018-00423.
76. P. M. Yen, *Physiol. Rev.*, **81**(3), 1097 – 1142 (2001); doi: 10.1152/physrev.2001.81.3.1097.
77. S. H. Zeisel, *J. Nutr. Biochem.*, **1**(7), 332 – 349 (1990); PMID: 15539223.

Поступила 02.08.19

SELECTIVE MODULATORS OF THYROID HORMONE RECEPTORS

E. N. Kareva^{1,2}, S. Yu. Serebrova^{1,5}, V. A. Bulgakova³, I. N. Kononova⁴, O. M. Oleinikova², M. I. Mazitjva⁶ and V. P. Fisenko¹

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, ul. Trubetskaya 8/1, Moscow, 119991 Russia

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997 Russia

³ National Medical Research Center of Children's Health, prosp. Lomonosovskii 2/1, Moscow, 119296 Russia

⁴ Ural Research Institute for Mother and Child Care, Ministry of Health of the Russian Federation, ul. Repina 1, Yekaterinburg, 620028 Russia

⁵ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovskii bul. 8/2, Moscow, 127051 Russia

⁶ Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia 420012 Kazan, st. Butlerov, 36

Thyroid hormones have the widest range of control activities, including embryonic development, cell differentiation, metabolism, and cell growth. This diversity of effects is explained by the cellular and tissue context, which is provided by the tissue-specific localization of various types of receptors with different spectrum of activity (nuclear, membrane), and cell-specific set of transcription co-regulators. An excess or deficiency of the thyroid signal in hyper- and hypothyroidism is well studied and successful schemes of therapy have been developed. Along with endocrine, there are a number of somatic diseases, the development of which is accompanied by violation of the thyroid function. First of all, it concerns liver diseases, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus (DM2). Therefore, thyroid hormone analogs have therapeutic potential for the normalization of, e.g., lipid metabolism and prevention of chronic liver diseases and heart failure. However, The presence of side effects such as increase in the heart rate, activation of catabolism of muscle tissue, and impaired bone-mineral metabolism in the T3 activity spectrum severely limits the possibility of clinical use of thyromimetics. The separation of hormone functions using selective ligands of individual receptor types is a promising fundamental and practical direction of pharmacology. The present review considers modern notions about molecular mechanisms of the action of thyroid hormones, as well as recent results and future prospects for the search for selective modulators of thyroid hormone receptors.

Keywords: thyroid hormones, receptors, receptor modulators, chronic liver diseases.