

МЕХАНИЗМ ВЛИЯНИЯ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ НА ОБМЕН ХОЛЕСТЕРИНА

Е. Попова¹, кандидат медицинских наук,
А. Тиньков^{1,2}, кандидат медицинских наук,
А. Якубовская¹,
А. Никоноров¹, доктор медицинских наук, профессор
¹Оренбургский государственный медицинский университет
²Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова
E-mail: elizabeth_p@bk.ru

Представлены главные механизмы влияния тиреоидных гормонов на обмен холестерина; указаны возможные причины формирования дислипидемии у пациентов с гипотиреозом.

Ключевые слова: эндокринология, тиреоидные гормоны, рецепторы к тиреоидным гормонам, дейодиназы, перекрестное реагирование, метаболизм холестерина, метаболизм липопротеидов.

Гипотиреоз — одна из причин дислипидемий, являющихся фактором риска развития атеросклероза [1]. Интеграция различных метаболических путей, направленных на поддержание гомеостаза липидов и регулируемых тиреоидными гормонами (ТГ), остается довольно спорным вопросом.

ТГ обладают широким спектром метаболических эффектов. Являясь анаболическими, они абсолютно необходимы для нормального роста и развития, непосредственно регулируя массу тела, выработку энергии и влияя главным образом на головной мозг, белый и бурый жир, скелетную мускулатуру, печень и поджелудочную железу [2]. Ответная реакция на действие ТГ комплексная; она осуществляется за счет экспрессии на клетках-мишенях специфических транспортеров для ТГ, наличия множества изоформ рецепторов к ТГ, взаимодействия с корепрессорами и коактиваторами [3] и в конечном итоге зависит от последовательности и локализации чувствительного к ТГ элемента ДНК. Более того, во многих случаях сигналы от ТГ вовлечены в перекрестное реагирование (cross-talk) с большим количеством других сигнальных путей [4]. По-видимому, действие через сигнальные пути обеспечивает более быстрый ответ клеток-мишеней на влияние ТГ, так как результат их воздействия на геном клетки проявляется лишь через несколько часов и выражается в усилении или торможении синтеза структурных белков и белков-ферментов, в то время как эффект через транскрипционные пути проявляется достаточно быстро и выражается в регуляции клеточного дыхания, тонуса сосудов, гомеостаза ионов [5], клеточной пролиферации и канцерогенеза [3].

Долго считалось, что ТГ, будучи гидрофобными по химической природе, поступают в клетку путем пассивной диффузии. Однако в последние годы показано, что транспортерами для ТГ служат семейство монокарбоксилатных транспортеров (МСТ), одним из которых является МСТ8, переносящий ТГ в специфические ткани (например, головной мозг), а также семейство органических транспортеров

для анионов (ОАТР), которые вначале были идентифицированы в моделях *in vitro*.

В экспериментальных моделях *in vivo* установлено, что МСТ8 важен и для секреции ТГ [6]. При помощи ОАТР1 ТГ через сосудистое сплетение транспортируются в мозг [7].

Образование активного Т3 из прогормона Т4 в тканях — важный механизм регуляции действия ТГ под влиянием дейодиназ. Известно 3 типа дейодиназ; селен является кофактором всех этих 3 типов. Дейодиназа 1-го типа (Д1) изначально была обнаружена у грызунов, в более поздних сообщениях указывается на возможность экспрессии Д1 в печени, почках, щитовидной железе (ЩЖ) [2]. Причем локализована Д1 на клеточной мембране; по-видимому, она играет важную роль в процессе адаптации к дефициту йода и смягчает влияние повышенного уровня ТГ при гипертиреозе [2].

Дейодиназа 2-го типа (Д2) экспрессируется у человека в эндоплазматическом ретикулуме ключевых к ТГ тканях-мишенях, главным образом — в головном мозге, гипофизе, ЩЖ, бурой жировой ткани, скелетных мышцах. Д2 очень быстро инактивируется путем убиквитинации и протеасомной деградации [8]. Причем увеличение активности Д2 после деубиквитинизации стимулируется при низкой концентрации Т4 или путем адренергической активации [8], что играет критическую роль в регуляции термогенеза в бурой жировой ткани. Желчные кислоты (ЖК) могут стимулировать активность Д2 главным образом в бурой жировой ткани и мышцах. В экспериментальных моделях на мышах при применении ЖК увеличивалась выработка энергии в бурой жировой ткани; это также предохраняло от развития ожирения, восстанавливало чувствительность к инсулину [9]. Некоторые авторы [10] указывают на связь полиморфизма Д2 с инсулинорезистентностью, ожирением и сахарным диабетом типа 2.

Дейодиназа 3-го типа (Д3) инактивирует Т4, превращая его в неактивный реверс Т3 (рис. 1). Д3 экспрессируется на поверхности клеток кожи, сосудов, плаценты, что важно для регуляции уровня активного Т3 в тканях. При гипоксии активность Д3 увеличивается [11].

Известно 2 типа генов, кодирующих рецепторы к ТГ (ТР): ТР α и ТР β . ТР α 1 имеет один участок для связывания с

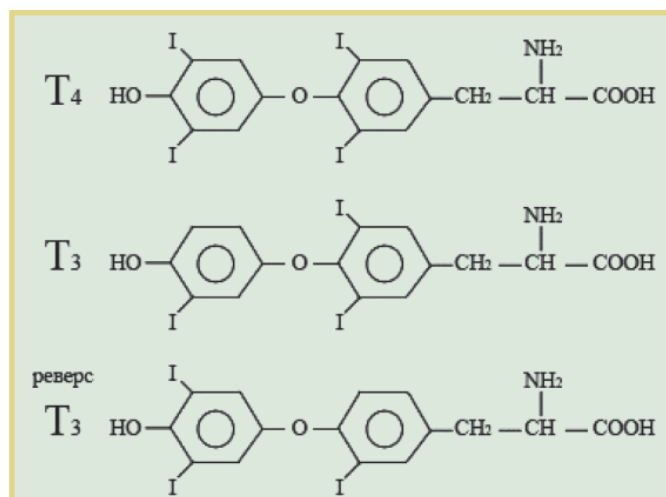


Рис. 1. Структура тиреоидных гормонов: Т4 — тироксина, Т3 — трийодтиронина, а также реверса Т3

T3 и экспрессируется в головном мозге, сердце, скелетной мышце. TR α 2 и TR α 3 представлены усеченными неактивными формами. TR β имеет 3 разновидности, причем TR β 1 характеризуется широкой экспрессией, TR β 2 экспрессируется преимущественно в головном мозге, роговице и внутреннем ухе, TR β 3 – в почках, печени и легких [3]. Мутации гена, кодирующего TR α и TR β , приводят к формированию резистентности к ТГ [12]. Кроме того, идентифицирован мембранный рецептор, в составе которого есть интегрин α v/ β 3, обнаруженный в кровеносных сосудах и сердце [13].

После взаимодействия с ядерным рецептором (рис. 2) комплекс TR/T3 формирует гетеродимер с ретиноидным ядерным рецептором X (RXR), связывающийся с тиреоидчувствительным элементом ДНК (TRE). Образование гетеродимера приводит к удалению репрессоров и сопровождается рекрутированием коактиваторов [12]. Следует отметить, что рецепторы к ретиноевой кислоте, печеночный рецептор X (LXR), рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом (PPAR), имеют схожую конфигурацию чувствительного элемента с TRE [2]. Указанное сходство проявляется перекрестной (*cross-talk*) реакцией или конкуренцией за связывание с гормон-чувствительным элементом ДНК.

Соотношение между уровнями сывороточного Т4 и тиреотропного гормона (ТТГ), называемое контрольной точкой (*setpoint*), является стабильным для каждого индивидуума, но может значительно варьировать в популяции, что подтверждает предположение о вовлечении в метаболизм ТГ \geq 1 гена [12].

Широкий спектр генов, которые экспрессируются под действием ТГ, делает изучение влияния ТГ на клетки-мишени довольно сложным и разнонаправленным процессом. Регулируя метаболизм, ТГ потенцируют адреnergические сигналы [4], напрямую взаимодействуют с ядерными рецепторами, проявляют *cross-talk*-эффект.

Кроме того, действие ТГ не ограничивается влиянием Т3 на ядерные рецепторы, но включает и негеномные эффекты [3]. Последние, как показано в моделях *in vivo* и *in vitro*, проявляются взаимодействием с мембранными интегринами рецепторами и усилением других сигнальных путей. Через негеномные механизмы ТГ регулируют рост, развитие и метаболизм путем активации киназных путей, в частности фосфатидилинозитол-3-киназы. Другой механизм негеномного действия ТГ – взаимодействие с плазматическим мембранным белком интегрином α v/ β 3, который был идентифицирован как рецептор к ТГ, активирующий киназный путь [2]. Оба негеномных пути в конечном итоге приводят к стимуляции транскрипции генов, одним из которых является гипоксия-индуцируемый фактор-1 α (HIF1 α) [2]. Известно, что HIF1 является ключевым медиатором ангиогенеза и адаптации опухолевых клеток к гипоксии [13]. Кроме того, показано [11], что HIF1, возможно, является активатором для Д3. Другой

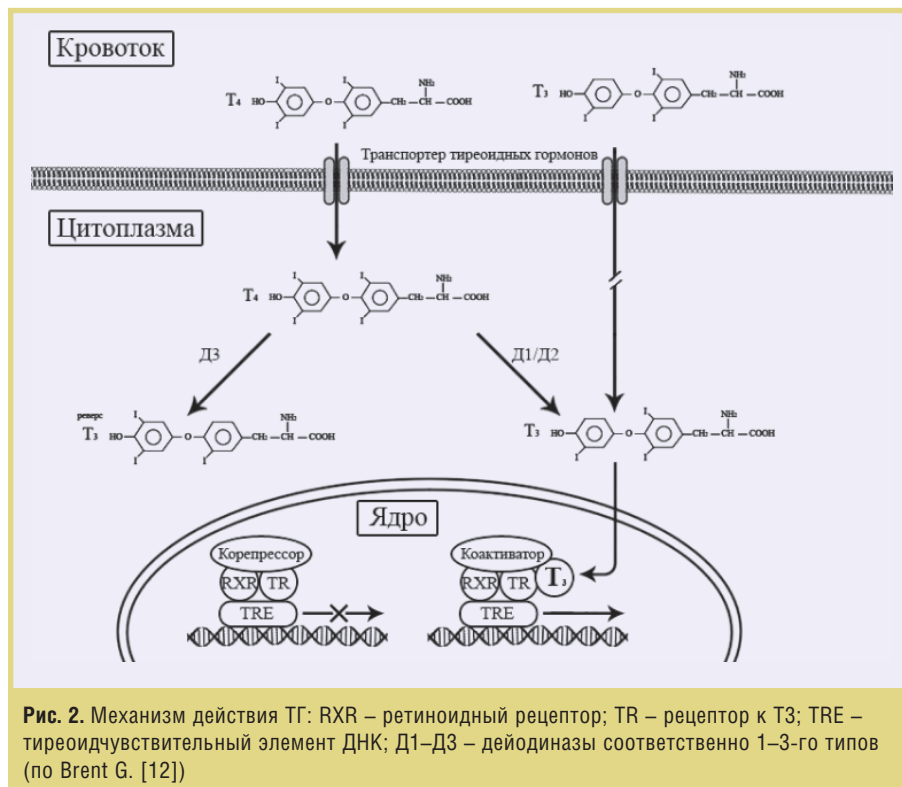
киназой, активируемой при негеномном действии Т3, является киназа p38, которая способствует формированию гипертрофии миокарда, биогенезу митохондрий, активирует остеобласты [2]. Более того, активированные под влиянием Т3 АМФ-зависимые протеинкиназы обладают широким спектром действия, включая противовоспалительный эффект и ингибирование оксидативного стресса, стимуляцию окисления высших жирных кислот, что влияет на чувствительность к инсулину [14].

Вследствие прямых и опосредованных эффектов (воздействие по *cross-talk*-механизму) влияние ТГ на органы-мишени может быть диаметрально противоположным. Так, ТГ могут стимулировать как липолиз, так и липогенез; как синтез холестерина (ХС), так и его деградацию, т.е. образование ЖК. Однако известно, что гипертиреоз сопровождается гиперметаболическим состоянием с увеличением выработки свободной энергии, потерей массы тела, гипохолестеринемией, ускорением липолиза и глюконеогенеза [2]. Гипотиреоз, напротив, приводит к гипометаболическому состоянию, при котором отмечаются снижение выработки свободной энергии, повышение массы тела, гиперхолестеринемия, редукция липолиза и глюконеогенеза [12].

ТГ могут оказывать прямое и опосредованное влияние на регуляцию синтеза ХС, его транспорт и обратный отток из клеток [4] (рис. 3).

Непрямое влияние включает перекрестное действие через другие ядерные рецепторы – LXR, PPAR, печеночный ядерный фактор-4 (HNF4) и, возможно, другие [4].

В печени Т3 стимулирует ГМГ-КоА-редуктазу – скоростылимитирующий фермент синтеза ХС и белок, связывающий стеролрегуляторные элементы ДНК (SREBP2). В свою очередь ХС по механизму обратной связи ингибирует ГМГ-КоА-редуктазу. SREBP2 и LXR регулируют внутриклеточный уровень стеролов (на рис. 3 не показано). При понижении



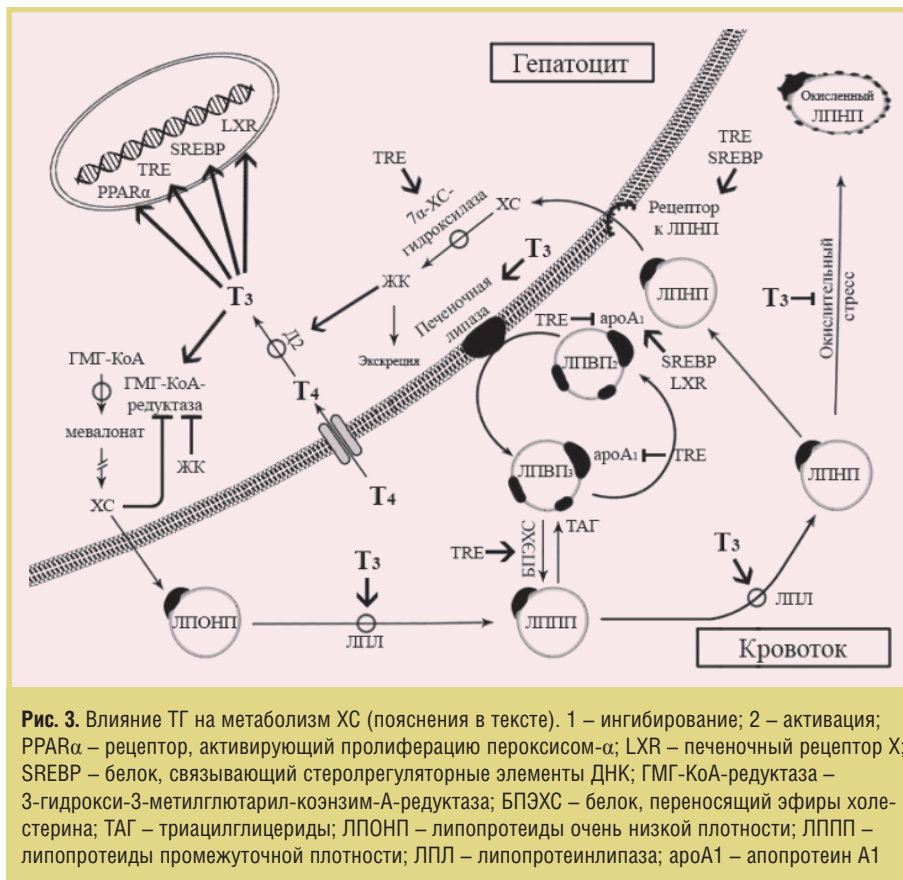


Рис. 3. Влияние ТГ на метаболизм XС (пояснения в тексте). 1 – ингибирование; 2 – активация; PPAR α – рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом- α ; LXR – печеночный рецептор XС; SREBP – белок, связывающий стеролрегуляторные элементы ДНК; ГМГ-КоА-редуктаза – 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктаза; БПЭХС – белок, переносящий эфиры холестерина; ТАГ – триацилглицериды; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды промежуточной плотности; ЛПЛ – липопротеинлипаза; apoA1 – апопротеин A1

большим количеством ядерных рецепторов, контролирующих экспрессию 7 α -гидроксилазы (XС7 α Г) – фермента, катализирующего скоростьлимитирующую реакцию синтеза ЖК. В печени человека T3 напрямую активирует XС7 α Г. В экспрессии XС7 α Г важную роль играет также печеночный ядерный фактор-4 (HNF4), усиливающий экспрессию (на рис. 3 не показано). PPAR может ингибировать HNF4, снижая экспрессию гена XС7 α Г. Кроме того, ЖК способны напрямую стимулировать D2, что приводит к увеличению локальной продукции T3, более выраженной в бурой жировой ткани и мышцах [2].

Таким образом, ТГ оказывают значительное влияние на синтез, мобилизацию и метаболизм XС. При гипертиреозе у пациентов отмечалось снижение содержания общего XС и XС ЛПНП, но не ЛПВП [16]. У пациентов с гипотиреозом, несмотря на пониженную активность ГМГ-КоА-редуктазы, концентрация сывороточного XС часто увеличена, главным образом за счет повышения уровня XС ЛПНП и ЛППП [1]. Основной причиной гиперхолестеринемии является уменьшение числа рецепторов к ЛПНП, что сопровождается торможением захвата печенью ЛПНП и ЛППП, уменьшением скорости экскреции XС

уровня XС, LXR опосредованно активирует SREBP2, что приводит к индукции транскрипции гена ГМГ-КоА-редуктазы. При высоком уровне XС, LXR инактивирует SREBP2, что обуславливает катаболизм ГМГ-КоА-редуктазы и снижение синтеза XС.

И SREBP2, и T3 стимулируют транскрипцию гена рецептора к липопротеидам низкой плотности – ЛПНП (РЛПНП), что приводит к увеличению захвата XС [2]. И это главный путь снижения уровня XС после назначения терапии T4 пациентам с гипотиреозом. В то же время, влияя через PPAR α , ТГ тормозят синтез XС и РЛПНП [2]. По данным [15], T3 также защищают ЛПНП от окисления.

Обратный транспорт XС является комплексным процессом, в ходе которого XС поступает в печень с целью элиминации и деградации с образованием ЖК или нейтральных стеролов. Обратный транспорт осуществляют липопротеиды высокой плотности (ЛПВП). Для оттока XС из тканей, т.е. ЛХАТ-реакции, а также поступления этерифицированного XС (ЭХС) обратно в печень необходим апопротеин А1 (apoA1). Его транскрипция увеличивается под влиянием LXR и PPAR α . TГР и LXR конкурируют за связывание, в результате чего T3 приводит к ингибированию транскрипции apoA1 [2]. ТГ также могут влиять на метаболизм ЛПВП путем увеличения активности белка, переносящего ЭХС из ЛПВП2 в ЛПОНП и ТАГ в обратном направлении [1]. Кроме того, ТГ стимулируют ЛПЛ, которая осуществляет гидролиз липопротеидов, богатых ТАГ, и печеночную липазу, которая гидролизует ЛПВП2 до ЛПВП3 и вносит свой вклад в превращение ЛППП в ЛПНП [1].

Превращение XС в ЖК необходимо для поддержания гомеостаза XС. Этот путь деградации XС регулируется

с желчью. Гипертриглицеридемия при гипотиреозе является следствием снижения активности ЛПЛ, что приводит к уменьшению клиренса липопротеидов, богатых ТАГ. Данные об изменении уровня XС ЛПВП противоречивы. Так, одними авторами [17] отмечено снижение уровня XС ЛПВП у пациентов с гипотиреозом, в то время как в других работах – его повышение. Спорным остается вопрос о действии ТГ на apoA – в одних работах сообщается о его понижении, другие авторы не нашли изменений в его уровне [16]; указанные разногласия являются главным образом следствием полиморфизма apoA и обусловлены различиями в методиках его определения.

Изменение липидного спектра у пациентов с субклиническим гипотиреозом (СГ) носят неоднозначный характер. Так, одни исследователи указывают на наличие у пациентов с СГ признаков вторичной дислипидемии [18], другими [19] не выявлено различий в параметрах липидного спектра (общий XС, XС ЛПНП и ЛПВП, уровень ТАГ) у пациентов с СГ по сравнению с больными при эутиреоидном состоянии.

Вместе с тем обнаруживаемая при гипотиреозе гиперхолестеринемия, уменьшение периферической резистентности сосудов, снижение сократительной способности сердца в сочетании с дислипидемией в условиях наличия субстратов для окислительного стресса создают все предпосылки для формирования атеросклероза [16]. Причем риск атеросклероза увеличивается пропорционально уровню гиперхолестеринемии и особенно – увеличению соотношения XС общего и ЛПВП. Заместительная терапия L-тироксинном в ТТГ-супрессивных дозах обычно приводит к значительной нормализации липидного профиля.

Литература

1. Rizos C., Elisaf M., Liberopoulos E. Effects of Thyroid Dysfunction on Lipid Profile // *Open Cardiovasc. Med. J.* – 2011; 5: 76–84.
2. Mullur R., Liu Y., Brent G. Thyroid hormone regulation of metabolism // *Physiol. Rev.* – 2014; 94: 355–82.
3. Cheng S., Leonard J., Davis P. Molecular aspects of thyroid hormone actions // *Endocr. Rev.* – 2010; 31 (2): 139–70.
4. Liu Y., Brent G. Thyroid hormone crosstalk with nuclear signaling in metabolic regulation // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2010; 21: 166–73.
5. Considine R. Thyroid hormone, Synthesis, Secretion and Metabolism. Medical physiology: Principles for Clinical Medicine. Fourth Edition, edited by R. Rhoades, D. Bell: Wolters Kluwer / Lippincott Williams and Wilkins, 2013; 626 p.
6. Di Cosmo C., Liao X., Dumitrescu A. et al. Mice deficient in MCT8 reveal a mechanism regulating thyroid hormone secretion // *J. Clin. Invest.* – 2010; 120 (9): 3377–88.
7. Mayerl S., Visser T., Darras V. et al. Impact of Oatp1c1 deficiency on thyroid hormone metabolism and action in the mouse brain // *Endocrinology.* – 2012; 153 (3): 1528–37.
8. Gereben B., Zavacki A., Ribich S. et al. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling // *Endocr. Rev.* – 2008; 29 (7): 898–938.
9. Watanabe M., Houten S., Matakci C. et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation // *Nature.* – 2006; 439: 484–9.
10. Leiria L., Dora J., Wajner S. et al. The rs225017 Polymorphism in the 3'UTR of the Human DIO2 Gene Is Associated with Increased Insulin Resistance // *PLoS One.* – 2014; 9 (8): e103960. DOI:10.1371/journal.pone.0103960.
11. Simonides W., Mulcahey M., Redout E. et al. Hypoxia-inducible factor induces local thyroid hormone inactivation during hypoxic-ischemic disease in rats // *J. Clin. Invest.* – 2008; 118: 975–83.
12. Brent G. Mechanism of thyroid hormone action // *J. Clin. Invest.* – 2012; 122 (9): 3035–43.
13. Semenza G. Defining the role of hypoxia-inducible factor 1 in cancer biology and therapeutics // *Oncogene.* – 2010; 29: 625–34.
14. Ruderman N., Carling D., Prentki M. et al. AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome // *J. Clin. Invest.* – 2013; 123: 2764–71.
15. Faure P., Oziol L., Artur Y. et al. Thyroid hormone (T3) and its acetic derivative (TA3) protect low-density lipoproteins from oxidation by different mechanisms // *Biochimie.* – 2004; 86: 411–8.
16. Duntas L. Thyroid disease and lipids // *Thyroid.* – 2002; 2 (4): 287–93.
17. Mushtaq S., Sheikh I., Rashid T. et al. Dyslipidemia in Thyroid Disorders // *Indo Am. J. Pharmac. Res.* – 2015; 5 (11): 3439–43.
18. Kahaly G. Cardiovascular and Atherogenic Aspects of Subclinical Hypothyroidism // *Thyroid.* – 2000; 10 (8): 665–79.
19. Diez J., Iglesias P. Serum cholesterol and triglyceride levels in diabetic patients with subclinical hypothyroidism // *Orig. Res. Ar. Endocrinología y Nutrición (English Edition).* – 2014; 61 (8): 419–25.

THE MECHANISM OF THYROID HORMONE ACTION ON CHOLESTEROL METABOLISM

E. Popova¹, Candidate of Medical Sciences; **A. Tinkov**^{1,2}, Candidate of Medical Sciences; **A. Yakubovskaya**¹; Professor **A. Nikonov**¹, MD

¹Orenburg State Medical University

²P.G. Demidov Yaroslavl State University

The paper describes the main mechanisms of thyroid hormone actions on cholesterol metabolism and indicates the possible causes of dyslipidemia in patients with hypothyroidism.

Key words: thyroid hormones, thyroid hormone receptors, deiodinases, cross reaction, cholesterol metabolism, lipoprotein metabolism.