

ОБЗОР

УДК 577.175.44

Негеномное действие тиреоидных гормонов: роль в регуляции сосудистой системы

Е.К. Селиванова^{1,*} , О.С. Тарасова^{1,2} 

¹Кафедра физиологии человека и животных, биологический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Россия, 119234, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12;

²Лаборатория физиологии мышечной деятельности, Институт медико-биологических проблем, РАН, Россия, 123007, г. Москва, Хорошевское ш., 76А

*e-mail: selivanova@mail.bio.msu.ru

Негеномное действие тиреоидных гормонов (ТГ) проявляется в течение нескольких минут или часов и не зависит от связывания гормона с транскрипционно активными ядерными рецепторами TR α и TR β . Такое действие характеризуется разнообразием задействованных рецепторов и сигнальных путей, которые могут различаться в разных типах клеток. Тироксин и трийодтиронин способны оказывать негеномное влияние при взаимодействии с транскрипционно неактивными TR α и TR β в цитоплазме клетки, их укороченными изоформами или интегрином $\alpha\text{v}\beta 3$. При негеномном действии ТГ также могут изменять транскрипцию генов, но в этом случае их влияние распространяется на более широкий спектр генов, чем при геномном действии. Негеномное действие ТГ часто дополняет геномное, вызывая сходные изменения активности клеток, или же усиливает его, обеспечивая транслокацию TR α и TR β в ядро или их посттрансляционную модификацию. В сосудистом русле ТГ оказывают негеномное регуляторное влияние на ангиогенез и тонус сосудов (вызывают быструю вазодилатацию). Ключевой сигнальный каскад, опосредующий ангиогенез, включает интегрин $\alpha\text{v}\beta 3$, протеинкиназу D и деацетилазу гистонов 5. Механизмы быстрой вазодилатации пока изучены недостаточно и могут различаться в разных регионах сосудистого русла. В цитоплазме эндотелиальных клеток негеномное влияние ТГ реализуется с участием рецептора TR $\alpha 1$, фосфоинозитид-3-киназы и NO-синтазы, однако такой механизм не является универсальным. ТГ также могут вызывать вазодилатацию артерий скелетных мышц при взаимодействии с интегрином $\alpha\text{v}\beta 3$, расположенным в гладкомышечных клетках, однако запускаемые им сигнальные каскады пока не изучены. Знание молекулярных механизмов негеномного влияния ТГ важно для разработки новых способов фармакологической коррекции сосудистых патологий, развитие которых связано с нарушениями тиреоидного статуса.

Ключевые слова: тиреоидные гормоны, негеномное влияние, ангиогенез, тонус сосудов, тетрак, интегрин $\alpha\text{v}\beta 3$

1. Геномное и негеномное действие тиреоидных гормонов

Тиреоидные гормоны (ТГ) — тироксин (Т₄) и трийодтиронин (Т₃), — регулируют работу практически всех клеток организма, при этом их влияние может быть реализовано по двум механизмам: геномному и негеномному. При геномном («классическом») действии ТГ взаимодействуют с ядерными рецепторами — лиганд-зависимыми транскрипционными факторами, модулирующими экспрессию генов, содержащих тиреоид-чувствительные элементы [1]. Кроме того, комплексы ТГ с ядерными рецепторами могут модулировать транскрипцию генов, не содержащих тиреоид-чувствительные элементы, путем образования

комплексов с транскрипционными факторами в ядре [2].

Негеномный механизм действия ТГ изначально определили как быстрый (развивающийся в течение нескольких минут или часов) и не зависящий от транскрипции генов и синтеза белка [1, 3]. Впоследствии выяснилось, что термин «негеномное действие» является несколько парадоксальным, поскольку в результате негеномного действия может изменяться экспрессия определенных генов [4, 5]. В связи с этим некоторые исследователи предлагают иную классификацию механизмов действия ТГ, без использования терминов «геномный» и «негеномный» [6], хотя она еще не заменила прежнюю общепринятую классификацию, используемую нами в данном обзоре.

2. Молекулярные механизмы негеномного действия тиреоидных гормонов

Негеномное действие ТГ на клетки одной и той же ткани могут опосредовать рецепторы, локализованные в разных компартментах клетки — наружной мембране, цитоплазме или митохондриях [4, 7, 8]. В этом разделе будут рассмотрены известные на данный момент рецепторы и сигнальные пути, обеспечивающие негеномное действие ТГ (рис. 1).

2.1. Эффекты связывания T_3 и T_4 с цитоплазматическими белками

Негеномное действие ТГ может быть опосредовано функциональными ядерными рецептора-

ми (TR α 1 и TR β 1), локализованными в цитоплазме клетки. Эффекты, инициированные ядерными рецепторами, относятся к негеномным, если комплекс гормон-рецептор образуется вне ядра и не оказывает прямого влияния на экспрессию генов за счет связывания с тиреоид-чувствительными элементами или другими транскрипционными факторами [6]. Поскольку ядерные рецепторы обладают более высоким сродством к T_3 , чем к T_4 , данный вид негеномных влияний инициирует преимущественно T_3 [9].

Механизм негеномного действия ТГ, опосредованного TR β 1, включает образование комплекса с p85 α , регуляторной субъединицей фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), в цитоплазме клетки («1» на рис. 1).

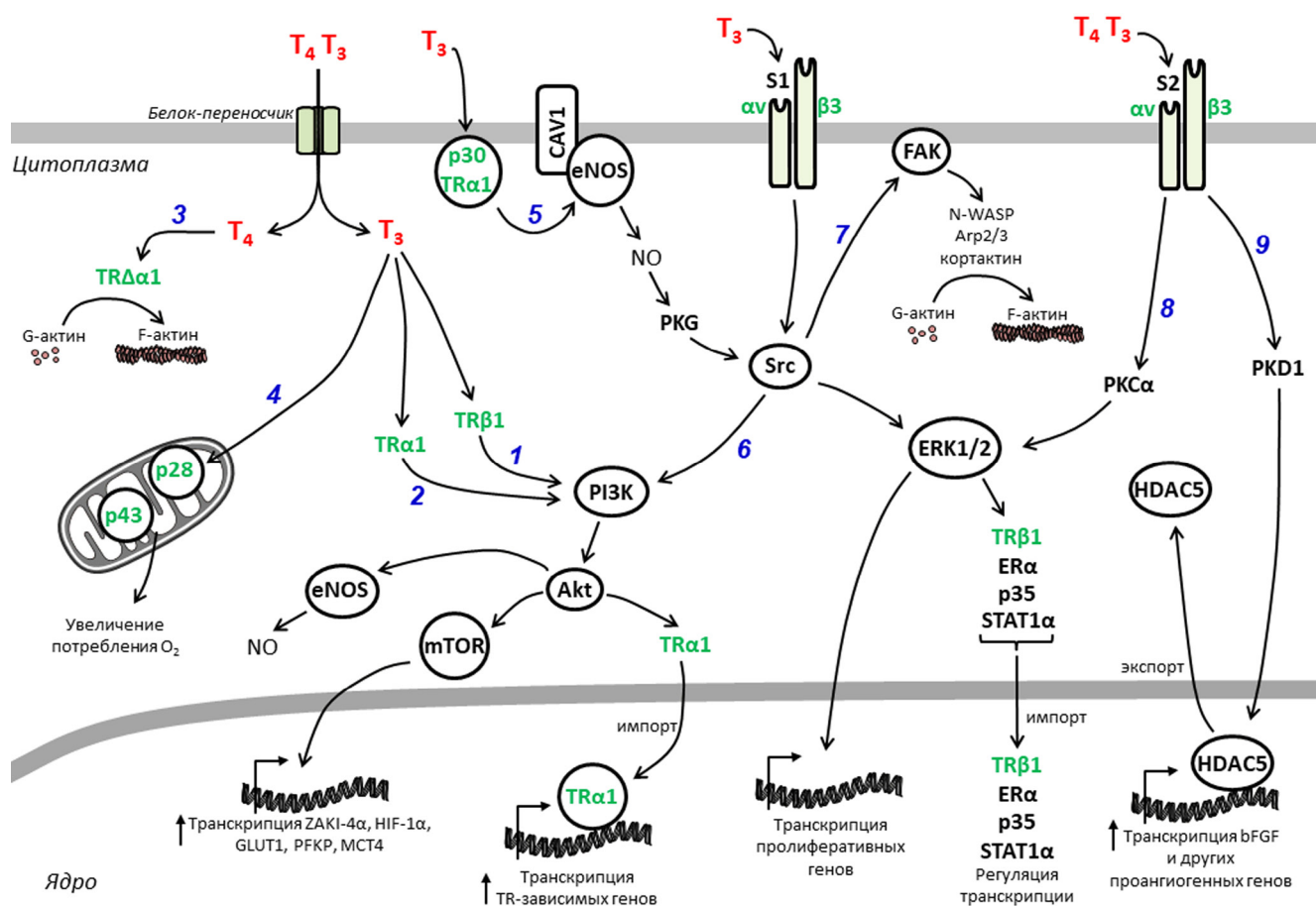


Рис. 1. Основные механизмы негеномного действия тиреоидных гормонов.

1 — T_3 через рецептор TR β 1 активирует каскад PI3K/Akt/mTOR, что приводит к повышению экспрессии генов HIF-1 α и белков, регулирующих углеводный обмен клетки; 2 — T_3 через рецептор TR α 1 активирует каскад PI3K/Akt и увеличивает активность eNOS, а также продукцию NO; 3 — T_4 через рецептор TR $\Delta\alpha$ 1 (укороченная изоформа TR α 1) стимулирует полимеризацию актина; 4 — T_3 связывается с митохондриальными белками p28 и p43 (укороченные изоформы TR α 1) и стимулирует окислительное фосфорилирование; 5 — T_3 связывается с p30 TR α 1 (укороченная изоформа TR α 1), последовательно активирует eNOS, Src-киназу и ERK1/2 и в итоге — усиливает пролиферацию клеток; 6 — T_3 связывается с сайтом S1 интегрин α v β 3 и через Src-киназу запускает каскад PI3K/Akt, стимулирующий импорт TR α 1 в ядро и экспрессию HIF-1 α ; 7 — T_3 связывается с сайтом S1 интегрин α v β 3 и через Src-киназу активирует FAK, стимулируя полимеризацию актина; 8 — T_3 и T_4 связываются с сайтом S2 интегрин α v β 3, что стимулирует транскрипцию «пролиферативных» генов и импорт транскрипционных факторов в ядро; 9 — T_3 и T_4 связываются с сайтом S2 интегрин α v β 3 и активируют PKD1, которая стимулирует экспорт HDAC5 из ядра, увеличивая транскрипцию проангиогенных генов.

Обозначения: α v и β 3 — субъединицы интегрин α v β 3, CAV1 — кавеолин-1, eNOS — эндотелиальная NO-синтаза, ER α — рецептор эстрогенов, FAK — киназа фокальных контактов, F-актин — фибриллярный актин, G-актин — глобулярный актин, GLUT1 — глюкозный транспортер 1, HDAC5 — деацетилаза гистонов 5, PFKF — фосфофруктокиназа, PKC α — протеинкиназа α , PKD1 — протеинкиназа D1, PKG — протеинкиназа G, STAT1 α — транскрипционный фактор, ZAKI-4 α — эндогенный ингибитор кальцинеина. Стрелками указано активирующее влияние на мишени, если не помечено иное (импорт белков в ядро или их экспорт из ядра).

Например, добавление T_3 к культуре фибробластов кожи человека активирует PI3K и запускает каскад, в ходе которого происходят последовательная активация протеинкиназы Akt, активация комплекса mTOR и увеличение экспрессии фактора ZAKI-4 α , эндогенного ингибитора кальцинейрина, который является важным участником Ca^{2+} -сигналикации в различных клетках [10]. Аналогичным образом T_3 способен усиливать экспрессию некоторых других генов, включая гены индуцируемого гипоксией фактора HIF-1 α и его мишеней, регулирующих углеводный обмен клетки (глюкозный транспортер GLUT1, фосфофруктокиназа, монокарбоксилатный транспортер MCT4), что обеспечивает активацию гликолиза и может играть важную роль в адаптации клеток к гипоксии [11].

Рецептор TR α 1 также способен образовывать комплекс с p85 α в цитоплазме и активировать PI3K/Akt-каскад («2» на рис. 1). В культуре эндотелиальных клеток сосудов человека T_3 запускает данный каскад с последующим фосфорилированием эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в течение 10–20 мин [12]. Такая негеномная активация eNOS может объяснять быстрое падение артериального давления, наблюдающееся у мышей в ответ на внутривенное введение T_3 [12].

Укороченные изоформы ядерных рецепторов — TR $\Delta\alpha$ 1 и TR $\Delta\alpha$ 2, которые, в отличие от TR α 1 и TR α 2, не обладают транскрипционной активностью, также опосредуют негеномное действие ТГ («3» на рис. 1) [13]. Они широко представлены в цитоплазме клеток мозга, кишечника и легких крысы [14]. Интересно, что обе изоформы (TR $\Delta\alpha$ 1 и TR $\Delta\alpha$ 2) обладают более высокой аффинностью к T_4 и rT_3 (транскрипционно неактивный метаболит ТГ), чем к T_3 . Рецептор TR $\Delta\alpha$ 1 опосредует быстрое увеличение содержания полимеризованного актина при добавлении T_4 или rT_3 к культуре астроцитов [15, 16]. Этот эффект не связан с изменением содержания мРНК или белка актина в клетках, то есть не зависит от транскрипции. У мышей с нокаутом всех изоформ TR α (TR $\alpha^{0/0}$), но не с нокаутом только TR α 2 и TR $\Delta\alpha$ 2 (TR α 2 $^{-/-}$) нарушается формирование актинового цитоскелета в астроцитах [17]. Так как T_3 не влияет на полимеризацию актина в астроцитах, этот эффект, по всей видимости, опосредован не высокоаффинной к T_3 изоформой TR α 1, а именно TR $\Delta\alpha$ 1.

2.2. Действие T_3 и T_4 на митохондрии

Негеномное действие ТГ, как и геномное, приводит к увеличению потребления кислорода и скорости окислительного фосфорилирования в митохондриях [18]. В митохондриях, выделенных из печени крыс, были обнаружены две укороченные изоформы TR α 1: p43 (43 кДа), которая расположена в матриксе и имеет ДНК-связывающий домен, аналогичный таковому у TR α 1, и p28 (28 кДа), которая локализована во внутрен-

ней мембране и не имеет ДНК-связывающего домена («4» на рис. 1) [18–20]. Эффекты, инициируемые p28, могут вносить значительный вклад в тиреоидную регуляцию работы митохондрий, так как аффинность p28 к T_3 выше, чем p43 и полноразмерного TR α 1 [20].

2.3. Эффекты связывания T_3 и T_4 с мембранными белками

Почти 40 лет назад были обнаружены места связывания ТГ на мембране эритроцитов [21]. Впоследствии наличие мембранного рецептора ТГ было доказано путем использования конъюгата T_4 с агарозой, который не проникал внутрь клетки, но вызывал такие же эффекты, как и свободный T_4 [22].

Мембранными посредниками негеномного действия ТГ могут служить укороченные изоформы ядерных рецепторов. В экспериментах на культурах первичных остеобластов человека (hPOBs) и остеобласт-подобных клеток мыши (MC3T3) T_3 уже через несколько минут повышал уровень фосфорилирования и активности киназы Src, митоген-активируемых протеинкиназ ERK1/2 и киназы Akt. Анализ клеток с флуксированным геном TR α , а также генномодифицированных клеток, экспрессирующих разные изоформы TR α 1, показал, что для проявления данного эффекта необходима изоформа p30 TR α 1 (30 кДа), которая связана с липидными рафтами мембраны вместе с caveолином-1 и eNOS. Связывание T_3 с p30 TR α 1 сопровождается повышением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и активацией eNOS, а далее — растворимой гуанилатциклазы и протеинкиназ G, Src, ERK1/2 и Akt («5» на рис. 1) [23]. Негеномные эффекты T_3 , опосредуемые p30 TR α 1, могут играть важную роль в созревании и росте кости.

Важную роль в мембранной рецепции ТГ играет интегрин $\alpha\beta$ 3 [24]. Интегрины — это трансмембранные белки, обеспечивающие взаимодействие клеток с внеклеточным матриксом и передачу сигналов к цитоскелету клетки. Они состоят из двух субъединиц — α и β [25, 26]. Интегрин $\alpha\beta$ 3 — самый распространенный у млекопитающих, он экспрессируется практически на всех типах клеток. Это один из 8 интегринов, содержащих сайт узнавания последовательности Arg-Gly-Asp (RGD), с этим сайтом связываются коллаген, витронектин, фибронектин и остеопонтин [24, 27]. Именно вблизи сайта узнавания RGD расположены идентифицированные при помощи кристаллографического и компьютерного анализа сайты связывания ТГ — S1 и S2 [28]. Взаимодействие T_3 и T_4 с этими сайтами блокируется пептидом RGD или веществом тетрак (дезаминированный аналог тироксина), использование этих блокаторов позволяет подтвердить роль интегрин $\alpha\beta$ 3 как посредника негеномных влияний ТГ [29].

Домен S1 специфически связывает T_3 и активирует ассоциированную с внутриклеточной петлей интегрина Src-киназу («6» на рис. 1), как было показано в экспериментах на клеточной линии глиомы человека U-87 MG [29]. Src-киназа активирует каскад PI3K/Akt, в итоге происходит перемещение ядерных рецепторов TR α 1 из цитоплазмы в ядро, а также увеличение экспрессии гена HIF-1 α и, следовательно, устойчивости клеток к гипоксии [29]. Помимо этого, в результате связывания T_3 с интегрином и последующей активации Src-киназы и PI3K может происходить активация киназы фокальных контактов (ФАК) и белков, регулирующих полимеризацию актина, в частности, кортактина, N-WASP и Atp2/3 («7» на рис. 1). В клеточной линии рака молочной железы T-47D это приводит к реорганизации актинового цитоскелета, а также к усилению адгезии и миграции клеток [30].

Домен S2 способен связывать и T_3 , и T_4 , однако обладает более высоким сродством к T_4 [29]. Присоединение T_4 к домену S2 приводит к активации фосфолипазы C и далее протеинкиназы C α , которая фосфорилирует и активирует ERK1/2 («8» на рис. 1) [29]. ERK1/2 перемещаются в ядро, где фосфорилируют TR β 1, в результате чего увеличивается количество рекрутированных ядерным рецептором коактиваторов транскрипции [31]. Кроме того, ERK1/2 могут фосфорилировать в цитоплазме такие белки, как TR β 1, рецептор эстрогенов ER α , транскрипционный фактор STAT1 α и белок p35 (активатор циклин-зависимой киназы 5), стимулируя их транслокацию в ядро [29, 32, 33].

Помимо сигнального пути ERK1/2, связывание T_4 с интегрином может активировать еще один сигнальный каскад, впервые выявленный в эндотелиальных клетках пупочной вены человека (HUVCE) [34]. В ходе него происходит активация протеинкиназы D1 (прежнее название — C μ), которая фосфорилирует деацетилазу гистонов IIa-класса (HDAC5) («9» на рис. 1). HDAC5 подвергается экспорту из ядра, благодаря этому происходит усиление транскрипции генов-мишеней, отвечающих за ангиогенез, в том числе основного фактора роста фибробластов (bFGF). В итоге T_4 стимулирует миграцию эндотелиальных клеток и образование капилляроподобных трубочек — предшественников сосудов [34].

Нужно отметить, что на данный момент не для всех известных негеномных эффектов ТГ установлены опосредующие их рецепторы и сопряженные с ними сигнальные каскады. Например, T_3 стимулирует встраивание в мембрану и активность Na,K-АТФазы в альвеолярных клетках легких крыс за счет активации Src-киназы, PI3K и ERK1/2, однако до сих пор неизвестно, какой тип рецепторов опосредует эти эффекты [35]. Часть негеномных действий ТГ изучена лишь на

феноменологическом уровне, в том числе — механизмы их быстрого влияния на тонус кровеносных сосудов [36].

3. Взаимодействие негеномного и геномного действия тиреоидных гормонов

Негеномное действие ТГ может реализовываться независимо от геномного. Например, именно за счет негеномного действия T_4 вызывает реорганизацию актинового цитоскелета и усиление миграции гранулярных клеток в эксплантате мозжечка [37]. Вместе с тем, негеномное влияние ТГ может дополнять, усиливать или подавлять эффекты их связывания с транскрипционно активными ядерными рецепторами в ходе геномного действия.

Дополнение наблюдается в том случае, когда негеномное действие качественно схоже с геномным, но предшествует ему. В качестве примера можно привести увеличение количества β_1 - и β_2 -адренорецепторов в мембране кардиомиоцитов куриных эмбрионов. При добавлении T_3 плотность рецепторов значительно увеличивалась уже в течение 2 ч, причем этот эффект наблюдался и в присутствии ингибитора синтеза белка. Дальнейшее, уже зависимое от синтеза белка, увеличение плотности рецепторов наблюдалось через сутки после добавления T_3 , то есть негеномное и геномное влияния T_3 были качественно сходными, но проявлялись через разные временные интервалы [3].

Усиление геномного действия негеномным обычно происходит за счет увеличения количества или активности ядерных рецепторов ТГ в клетке. Например, показано, что связывание T_4 с интегрином $\alpha v \beta 3$ стимулирует интернализацию интегрин в клетках рака легких (H522) и опухоли яичников человека (OVCAR-3). В цитоплазме интегрин распадается на две субъединицы (αv и $\beta 3$), после чего субъединица αv транспортируется в ядро и образует комплекс с белками p300 и STAT1, который усиливает транскрипцию гена, кодирующего рецептор TR β 1 [38]. В дополнение к этому, активация каскада PI3K под действием T_3 в течение часа приводит к увеличению содержания в клетках мРНК ядерного рецептора TR α 1 [39].

Увеличение активности ядерных рецепторов ТГ связано с посттрансляционными модификациями или с изменением их клеточной локализации. Показано, что T_4 вызывает увеличение ERK-зависимого фосфорилирования рецептора TR β 1 в ядерной фракции клеток линии 293T, в результате TR β 1 диссоциирует от своего корепрессора SMRT, становится способным рекрутировать коактиваторы и усиливать транскрипцию генов-мишеней [31]. В экспериментах на этой же клеточной линии связывание T_4 или T_3 с интегрином $\alpha v \beta 3$ приводило к активации ERK1/2 и затем — к ацетилированию TR β 1 и его транс-

порту из цитоплазмы в ядро (рис. 1) [32, 40]. В экспериментах на клеточной линии GH4C1 для T_3 показана способность увеличивать ацетилирование $TR\alpha 1$, что повышает аффинность этого рецептора к гормону, а также рекрутирование коактиваторов, хотя точный механизм такого влияния пока неизвестен [41]. Помимо этого, связывание T_3 с интегрином $\alpha v\beta 3$ в клеточной линии U-87 MG потенцировало PI3K-зависимый транспорт $TR\alpha 1$ в ядро, что обеспечивало усиление геномного сигнала («6» на рис. 1) [29].

Подавление геномных влияний негеномными связано с конкуренцией за гормон между транскрипционно активными и неактивными изоформами ядерных рецепторов. У мышей с мутацией в гене $TR\alpha$ ($TR\alpha^{7/7}$), подавляющей экспрессию $TR\Delta\alpha 1$ и $TR\Delta\alpha 2$, но не влияющей на уровень белка $TR\alpha 1$ и $TR\alpha 2$, наблюдалось более сильное увеличение пролиферации клеток в криптах тонкого кишечника в ответ на введение T_3 по сравнению с диким типом, то есть $TR\Delta\alpha 1$ и $TR\Delta\alpha 2$ негативно регулировали чувствительность клеток к ТГ [13].

Наиболее распространенными типами взаимодействия быстрого негеномного и отложенного по времени геномного действия ТГ, по всей видимости, являются дополнение и усиление, обеспечивающие эффективную тиреоидную регуляцию клеточных процессов [42].

4. Негеномное действие тиреоидных гормонов на сосудистую систему

4.1. Общая характеристика тиреоидной регуляции сосудистой системы

ТГ играют важную роль в регуляции тонуса сосудов, что подтверждается выраженными изменениями гемодинамики при нарушениях тиреоидного статуса: при гипертиреозе наблюдается снижение сопротивления сосудов кровотоку, а при гипотиреозе, напротив, его увеличение [43, 44]. Это связано с непосредственным влиянием ТГ на рост, ветвление и функционирование сосудистой системы.

Стимуляция ангиогенеза — один из однозначно установленных негеномных эффектов ТГ в сосудистой системе [34]. Как при неонатальном гипертиреозе, так и при развитии гипертиреоза во взрослом возрасте наблюдается увеличение длины артериол и увеличение плотности капиллярной сети, в том числе в таких важных органах, как сердце и почки [45, 46]. Напротив, недостаток тиреоидного влияния замедляет развитие сосудистого русла, причем такие изменения носят долговременный характер и могут сохраняться во взрослом возрасте [45, 47]. В регуляции развития органов проявляется взаимодействие геномных и негеномных влияний ТГ [42].

Кроме того, ТГ могут снижать тонус кровеносных сосудов [48]. При использовании экспери-

ментальных моделей гипертиреоза показано, что ТГ могут уменьшать адренореактивность артерий [49, 50], усиливать их эндотелий-зависимое и эндотелий-независимое расслабление [51, 52]. Напротив, хронический недостаток ТГ вызывает увеличение тонуса артерий [53]. Сходные изменения тонуса артерий при остром и хроническом гипертиреозе [52, 54], а также быстрая динамика сосудоэксциаторных реакций на T_3 или T_4 [55] предполагают, что вклад негеномных механизмов в тиреоидную регуляцию тонуса сосудов может быть весьма значительным.

4.2 Негеномная тиреоидная регуляция ангиогенеза

В регуляции ангиогенеза участвуют как T_4 , так и T_3 , молекулярные механизмы влияния которых на рост сосудов уже рассматривались выше (см. раздел 2.3). T_4 инициирует ангиогенез путем связывания с сайтом S2 интегрин $\alpha v\beta 3$ [34]. В результате активации каскада $\alpha v\beta 3$ /PKD/HDAC5 в эндотелиальных клетках происходит увеличение экспрессии проангиогенных генов, в том числе гена bFGF [34]. Важно, что T_4 способен вызывать ангиогенный эффект в концентрациях 10–100 нМ [24], что соответствует его физиологическим концентрациям в крови [56].

Кроме того, ТГ способны вызывать ангиогенез через увеличение экспрессии HIF-1 α . Индукция транскрипции этого гена происходит при связывании T_3 с S1-сайтом интегрин $\alpha v\beta 3$ [29]. Именно увеличение экспрессии HIF-1 α опосредует стимуляцию ангиогенеза при гипоксии [57].

Тетрак (ингибитор интегрин $\alpha v\beta 3$) подавляет влияние ТГ на ангиогенез [58]. Вместе с тем показано, что тетрак может ингибировать ангиогенез и в отсутствие ТГ. По всей видимости, это связано с влиянием тетрака на взаимодействие между интегрином $\alpha v\beta 3$ и рецепторами ангиогенных факторов роста VEGF и bFGF [57, 59]. Тетрак и другие ингибиторы интегрин $\alpha v\beta 3$ имеют большой терапевтический потенциал в предотвращении васкуляризации опухолей [60].

4.3. Негеномная тиреоидная регуляция тонуса сосудов

Наиболее явным и известным уже продолжительное время негеномным влиянием ТГ на сосуды является быстрое расширение сосудов (вазодилатация), которое развивается в течение нескольких минут после добавления гормона [61, 62]. Такой эффект обнаружен у крысы [63], мыши [64], хомяка [65], кролика [66] и человека [67, 68]. Быстрая вазодилатация наблюдается как в артериях эластического типа, таких как аорта [63] или бедренная артерия [69], так и в более мелких артериях мышечного типа, например, в коронарных артериях [61], артериях тонкого кишечника [70], внутренней грудной артерии [67] и артериях скелетных мышц [71, 72]. Обобщение данных о бы-

строй вазодилатации под действием ТГ приведено в таблице.

В большинстве экспериментов исследовали сосудорасширяющее действие только одной формы ТГ — T_3 , однако в ряде работ проведено сравнение влияния T_3 и T_4 . Было показано, что в коронарных артериях крысы T_3 и T_4 вызывают сопоставимые по величине реакции расслабления [61], тогда как в артериях тонкого кишечника крысы T_4 обладает более выраженным эффектом, чем T_3 [55]. В мелких артериях, приносящих кровь к скелетной мышце крысы, T_4 оказывает более мощное сосудорасширяющее влияние по сравнению с T_3 [72], но в артериолах скелетных мышц крысы, напротив, более выражено влияние T_3 [71]. Такая неоднозначность экспериментальных данных предполагает, что в сосудах разных органов, а также на разных участках сосудистого русла негеномные эффекты ТГ могут быть опосредованы рецепторами, различающимися по аффинности к T_3 и T_4 (цитоплазматические или мембранные рецепторы или же разные сайты связывания интегрин $\alpha v \beta 3$ (рис. 1)).

Нужно отметить, что концентрации, в которых T_4 или T_3 вызывают расширение сравнительно крупных сосудов, как правило, превышают концентрации этих гормонов в крови. Например, у крыс концентрация общего T_3 в сыворотке крови составляет несколько нМ [56], а быстрая вазодилатация наблюдается при использовании концентрации 100 нМ [63, 67, 69, 73]. Концентрация общего T_4 составляет около 100 нМ [56], а расслабление артерий крысы он вызывает в концентрации более 1 мкМ [55, 72]. Вместе с тем, для расслабления

дистальных участков сосудистого русла достаточно концентрации несколько нМ для T_3 и 150 нМ — для T_4 [65, 71], что почти не выходит за рамки физиологического диапазона. Таким образом, прямое негеномное действие ТГ на сосуды может быть одним из физиологических механизмов регуляции их тонуса и сопротивления кровотоку.

Мишенью ТГ могут являться как эндотелиальные, так и гладкомышечные клетки сосудистой стенки. В экспериментах на препаратах аорты крысы расслабление в ответ на T_3 исчезало после удаления эндотелия [63]. В опытах на артериолах скелетных мышц было обнаружено, что удаление эндотелия ослабляет, но не предотвращает вазодилатацию в ответ на T_3 , то есть гормон способен воздействовать как на эндотелий, так и на гладкую мышцу [71]. Вместе с тем в бедренных артериях была показана эндотелий-независимая природа индуцированного T_3 расслабления [69]. Расслабление артерий икроножной мышцы в ответ на T_4 также не изменялось после удаления эндотелия, то есть было обусловлено влиянием T_4 на гладкомышечные клетки [72].

Наиболее функционально значимый механизм участия эндотелия в расширении сосудов связан с продукцией им NO за счет активности eNOS [74]. В аорте крысы расслабление в ответ на T_3 исчезало как под действием ингибиторов NO-синтазы или растворимой гуанилатциклазы (основная мишень NO в гладкомышечных клетках), так и при полном удалении эндотелия [63]. В артериях тонкого кишечника и артериолах скелетных мышц крысы, где расслабление в ответ на T_3 частично зависит от эндотелия, ингибирование син-

Таблица

Механизмы негеномного влияния тиреоидных гормонов в артериях разных органов, а также в культуре гладкомышечных или эндотелиальных клеток сосудов

Объект исследования	Исследованные гормоны и сравнение их эффектов	Участие эндотелия	Механизм вазодилатации
Аорта крысы и мыши	T_3 ; T_4 не исследован	Эндотелий участвует [63]. Эндотелий не участвует [73]	Продукция NO в эндотелии [63]. Продукция NO в ГМК [73]
Коронарные сосуды крысы	$T_3 = T_4$	Не исследовано	Не связан с продукцией NO [61]
Бедренная артерия крысы	T_3 ; T_4 не исследован	Эндотелий не участвует [69]	Не исследован
Артерии скелетных мышц крысы	$T_4 > T_3$	Эндотелий не участвует	Опосредован интегрином $\alpha v \beta 3$ и не связан с продукцией NO [72]
Артериолы скелетных мышц крысы	$T_3 > T_4$	Эндотелий участвует наравне с гладкой мышцей	Связан с продукцией NO и простаглицлина эндотелием [71]
Артерии тонкого кишечника крысы	T_3 [69]; $T_4 > T_3$ [55]	Эндотелий не участвует [69]. Эндотелий участвует наравне с гладкой мышцей [55]	Не связан с продукцией NO [69]. Связан с продукцией NO [55]
Культура эндотелиальных клеток сосудов	T_3 [12]; $T_3 > T_4$ [77]	Эндотелий участвует	Связан с активацией сигнального пути $TR\alpha 1/PI3K/Akt$ [12, 77] и увеличением продукции NO в результате активности eNOS [12]
Культура гладкомышечных клеток сосудов	T_3 ; T_4 не исследован	Эндотелий не участвует	Не связан с продукцией NO [75]. Связан с опосредованной $PI3K/Akt$ продукцией NO в результате активности nNOS и iNOS [73]

Примечание: eNOS, nNOS и iNOS — эндотелиальная, нейрональная и индуцибельная изоформы NO-синтазы, соответственно; ГМК — гладкомышечные клетки сосудов.

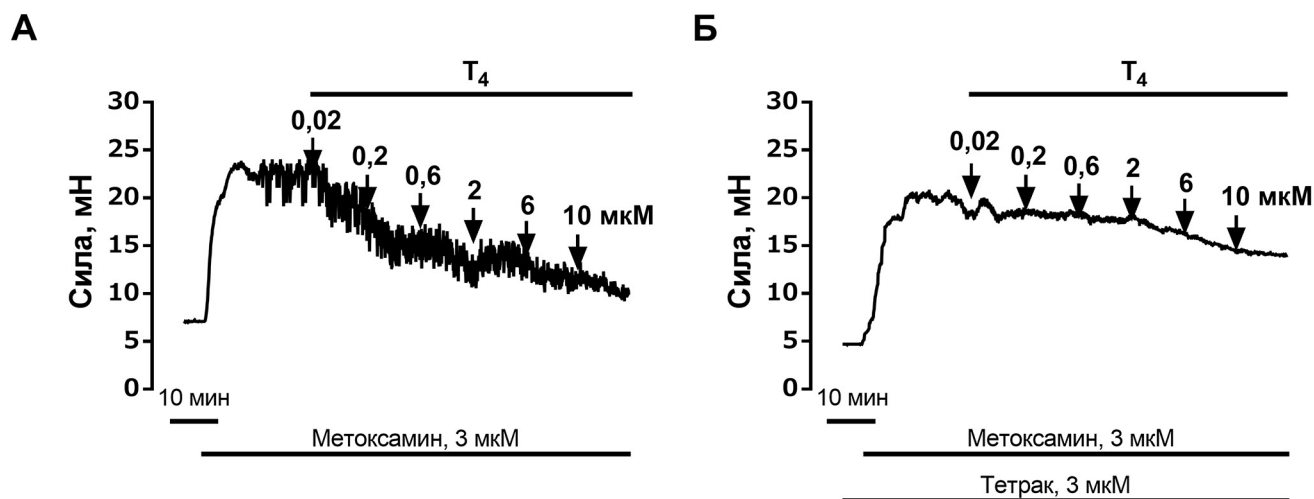


Рис. 2. Реакции артерий икроножной мышцы крысы с предварительно удаленным эндотелием на T_4 (постепенное повышение концентрации от 0,02 до 10 мкМ с 10-минутными интервалами). Добавление T_4 проводится на фоне предварительного сокращения препаратов метоксалином (агонист α_1 -адренорецепторов). **А:** T_4 вызывает дозозависимое расслабление артерии; **Б:** Ингибитор интегрин $\alpha_v\beta_3$ тетрак (3 мкМ, инкубация в течение 30 мин) значительно уменьшает реакции артерии на T_4 . Запись получена авторами обзора.

теза NO приводило к ослаблению вызванной T_3 или T_4 вазодилатации, но не подавляло ее полностью [55, 71]. Тогда как в артериях, которые расслабляются под действием ТГ независимо от эндотелия (бедренная артерия и артерии икроножной мышцы), ингибирование синтеза NO не влияло на вазодилатацию [69, 72]. Расслабление коронарных артерий в ответ на ТГ также не зависело от продукции NO [61].

ТГ могут повышать синтез NO и в гладкомышечных клетках сосудов: ингибирование синтеза NO может ослаблять релаксирующее влияние T_3 на препараты аорты с удаленным эндотелием [73]. В этой же работе было показано повышение экспрессии нейрональной и индуцибельной изоформ NO-синтазы в культуре гладкомышечных клеток аорты крысы уже после 30-минутной инкубации с T_3 [73]. Однако в экспериментах другой научной группы, также выполненных на культуре гладкомышечных клеток аорты крысы, вызванное T_3 ослабление сокращения клеток (регистрируемое по изменению натяжения подложки) не было связано с влиянием NO [75].

Посредником негеномного влияния ТГ на эндотелий является ядерный рецептор $TR\alpha_1$. Эксперименты на культуре HUVEC и аорты быка показали, что в цитоплазме клетки T_3 связывается с комплексом $TR\alpha_1$ и регуляторной субъединицы р85 PI3K, что приводит к активации PI3K и Akt, фосфорилированию eNOS и повышению ее активности [12]. Артерии мышей с нокаутом гена $TR\alpha_1$ ($TR\alpha^{0/0}$) не расслабляются в ответ на T_3 [70]. Нужно отметить, что у мышей с генотипом $TR\alpha^{0/0}$ не образуются все изоформы ядерных рецепторов $TR\alpha$, в том числе и укороченные, которые также могут опосредовать негеномные эффекты T_3 [23, 76] (рис. 1).

Увеличение уровня NO в культуре гладкомышечных клеток также может быть связано с активацией сигнального пути PI3K/Akt [73]. Вместе с тем, наши эксперименты показали, что ингибитор интегрин $\alpha_v\beta_3$ тетрак подавляет вызванную T_4 вазодилатацию артерий икроножной мышцы крысы [72], оригинальная запись репрезентативного эксперимента приведена на рис. 2. Это означает, что интегрин $\alpha_v\beta_3$, расположенный в гладкомышечных клетках, участвует в негеномной тиреоидной регуляции тонуса артерий скелетных мышц.

В заключение отметим, что негеномное действие ТГ — это важный аспект их регуляторного влияния в организме. Молекулярные механизмы негеномного влияния ТГ на сосудистую систему требуют дальнейшего изучения, при этом необходимо учитывать, что рецепторы и участники индуцируемых гормонами сигнальных каскадов могут различаться в сосудах разных органов или же в сосудах, расположенных на разных порядках ветвления сосудистого русла в одном органе. В том числе, разнообразие молекулярных механизмов, опосредующих негеномное действие ТГ, может объяснить неодинаковые изменения регуляции кровотока в разных органах при гипо- или гипертиреозе. Поскольку негеномное действие ТГ может быть задействовано в развитии сердечно-сосудистых патологий, связанных с нарушениями тиреоидного статуса, изучение их механизмов позволит выявить новые мишени для терапии сердечно-сосудистых расстройств, а также расширит диапазон терапевтического применения ТГ и их производных.

Обзор написан при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 19-315-90027). Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Hulbert A.J.* Thyroid hormones and their effects: a new perspective // *Biol. Rev.* 2000. Vol. 75. N 4. P. 519–631.
2. *Vasudevan N., Ogawa S., Pfaff D.* Estrogen and thyroid hormone receptor interactions: physiological flexibility by molecular specificity // *Physiol. Rev.* 2002. Vol. 82. N 4. P. 923–944.
3. *Vassy R., Nicolas P., Yin Y.L., Perret G.Y.* Nongenomic effect of triiodothyronine on cell surface beta-adrenoceptors in cultured embryonic cardiac myocytes // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1997. Vol. 214. N 4. P. 352–358.
4. *Hammes S.R., Davis P.J.* Overlapping nongenomic and genomic actions of thyroid hormone and steroids // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 29. N 4. P. 581–593.
5. *Davis P.J., Davis F.B., Lin H.Y., Mousa S.A., Zhou M., Luidens M.K.* Translational implications of nongenomic actions of thyroid hormone initiated at its integrin receptor // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 297. N 6. P. E1238–E1246.
6. *Flamant F., Cheng S., Hollenberg A., Moeller L.C., Samarut J., Wondisford F.E., Yen P.M., Refetoff S.* Thyroid hormone signaling pathways: Time for a more precise nomenclature // *Endocrinology.* 2017. Vol. 158. N 7. P. 2052–2057.
7. *Davis P.J., Leonard J.L., Lin H.Y., Leinung M., Mousa S.A.* Molecular basis of nongenomic actions of thyroid hormone // *Vitam. Horm.* 2018. Vol. 106. P. 67–96.
8. *Louzada R.A., Carvalho D.P.* Similarities and differences in the peripheral actions of thyroid hormones and their metabolites // *Front. Endocrinol.* 2018. Vol. 9: 394
9. *Schroeder A., Jimenez R., Young B., Privalsky M.L.* The ability of thyroid hormone receptors to sense T4 as an agonist depends on receptor isoform and on cellular cofactors // *Mol. Endocrinol.* 2014. Vol. 28. N 5. P. 745–757.
10. *Cao X., Kambe F., Moeller L.C., Refetoff S., Seo H.* Thyroid hormone induces rapid activation of Akt/protein kinase B-mammalian target of rapamycin-p70S6K cascade through phosphatidylinositol 3-kinase in human fibroblasts // *Mol. Endocrinol.* 2005. Vol. 19. N 1. P. 102–112.
11. *Moeller L.C., Dumitrescu A.M., Refetoff S.* Cytosolic action of thyroid hormone leads to induction of hypoxia-inducible factor-1 α and glycolytic genes // *Mol. Endocrinol.* 2005. Vol. 19. N 12. P. 2955–2963.
12. *Hiroi Y., Kim H.H., Ying H., Furuya F., Huang Z., Simoncini T., Noma K., Ueki K., Nguyen N., Scanlan T.S., Moskowitz M.A., Cheng S.Y., Liao J.K.* Rapid nongenomic actions of thyroid hormone // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2006. Vol. 103. N 38. P. 14104–14109.
13. *Plateroti M., Gauthier K., Domon-Dell C., Freund J., Samarut J., Chassande O.* Functional interference between thyroid hormone receptor alpha (TR α) and natural truncated TR Δ alpha isoforms in the control of intestine development // *Mol. Cell. Biol.* 2001. Vol. 21. N 14. P. 4761–4772.
14. *Chassande O., Fraichard A., Gauthier K., Flamant F., Legrand C., Savatier P., Laudet V., Samarut J.* Identification of transcripts initiated from an internal promoter in the c-erbA α locus that encode inhibitors of retinoic acid receptor- α and triiodothyronine receptor activities // *Mol. Endocrinol.* 1997. Vol. 11. N 9. P. 1278–1290.
15. *Siegrist-Kaiser C.A., Juge-Aubry C., Tranter M.P., Ekenbarger D.M., Leonard J.L.* Thyroxine-dependent modulation of actin polymerization in cultured astrocytes. A novel, extranuclear action of thyroid hormone // *J. Biol. Chem.* 1990. Vol. 265. N 9. P. 5296–5302.
16. *Davis P.J., Leonard J.L., Davis F.B.* Mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone // *Front. Neuroendocrinol.* 2008. Vol. 29. N 2. P. 211–218.
17. *Cheng S.Y., Leonard J.L., Davis P.J.* Molecular aspects of thyroid hormone actions // *Endocr. Rev.* 2010. Vol. 31. N 2. P. 139–170.
18. *Lanni A., Moreno M., Goglia F.* Mitochondrial actions of thyroid hormone // *Compr. Physiol.* 2016. Vol. 6. N 4. P. 1591–1607.
19. *Wrutniak C., Cassar-Malek I., Marchal S., Rasche A., Heusser S., Keller J., Flechon J., Dauca M., Samarut J., Ghysdael J., Cabello G.* A 43-kDa protein related to c-Erb A α 1 is located in the mitochondrial matrix of rat liver // *J. Biol. Chem.* 1995. Vol. 270. N 27. P. 16347–16354.
20. *Pessemesse L., Lepourry L., Bouton K., Levin J., Cabello G., Wrutniak-Cabello C., Casas F.* P28, a truncated form of TR α 1 regulates mitochondrial physiology // *FEBS Lett.* 2014. Vol. 588. N 21. P. 4037–4043.
21. *Botta J., Mendoza D., Morero R.D., Farias R.N.* High affinity L-triiodothyronine binding sites on washed rat erythrocyte membranes // *J. Biol. Chem.* 1983. Vol. 258. N 11. P. 6690–6692.
22. *Lin H.Y., Davis F.B., Gordinier J.K., Martion L.J., Davis P.J.* Thyroid hormone induces activation of mitogen-activated protein kinase in cultured cells // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 1999. Vol. 276. N 5. P. C1014–C1024.
23. *Kalyanaraman H., Schwappacher R., Joshua J., Zhuang S., Scott B.T., Klos M., Casteel D.E., Frangos J.A., Dillmann W., Boss G.R., Pilz R.B.* Nongenomic thyroid hormone signaling occurs through a plasma membrane-localized receptor // *Sci. Signal.* 2014. Vol. 7. N 326: ra48.
24. *Bergh J.J., Lin H., Lansing L., Mohamed S.N., Davis F.B., Mousa S., Davis P.J.* Integrin $\alpha_v\beta_3$ 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.
25. *LaFoya B., Munroe J.A., Miyamoto A., Detweiler M.A., Crow J.J., Gazdik T., Albright A.R.* Beyond the matrix: The many non-ECM ligands for integrins // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19. N 2: 449.
26. *Hynes R.O.* Integrins: Versatility, modulation, and signaling in cell adhesion // *Cell.* 1992. Vol. 69. N 1. P. 11–25.
27. *Xiong J.-P., Stehle T., Zhang R., Joachimiak A., Frech M., Goodman S.L., Arnaout M.A.* Crystal structure of the extracellular segment of integrin $\alpha_v\beta_3$ in complex with an Arg-Gly-Asp ligand // *Science.* 2002. Vol. 296. N 5565. P. 151–155.

28. Freindorf M., Furlani T.R., Kong J., Cody V., Davis F.B., Davis P.J. Combined QM/MM study of thyroid and steroid hormone analogue interactions with integrin // *J. Biomed. Biotechnol.* 2012. Vol. 2012: 959057.
29. Lin H.Y., Sun M., Tang H., Lin C., Luidens M.K., Mousa S.A., Incerpi S., Drusano G.L., Davis F.B., Davis P.J. L-thyroxine vs. 3,5,3'-triiodo-L-thyronine and cell proliferation: Activation of mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2009. Vol. 296. N 5. P. C980–C991.
30. Uzair I.D., Grand J.C., Flamini M.I., Sanchez A.M. Molecular actions of thyroid hormone on breast cancer cell migration and invasion via contactin/N-WASP // *Front. Endocrinol.* 2019. Vol. 10: 139.
31. Davis P.J., Shih A., Lin H., Martino L.J., Davis F.B. Thyroxine promotes association of mitogen-activated protein kinase and nuclear thyroid hormone receptor (TR) and causes serine phosphorylation of TR // *J. Biol. Chem.* 2000. Vol. 275. N 48. P. 38032–38039.
32. Cao H.J., Lin H., Luidens M.K., Davis F.B., Davis P.J. Cytoplasm-to-nucleus shuttling of thyroid hormone receptor- β 1 (Tr β 1) is directed from a plasma membrane integrin receptor by thyroid hormone // *Endocr. Res.* 2009. Vol. 34. N 1–2. P. 31–42.
33. Lin H., Shih A., Davis F.B., Davis P.J. Thyroid hormone promotes the phosphorylation of STAT3 and potentiates the action of epidermal growth factor in cultured cells // *Biochemistry.* 1999. Vol. 338. N 2. P. 427–432.
34. Liu X., Zheng N., Shi Y., Yuan J., Lanying L. Thyroid hormone induced angiogenesis through the integrin $\alpha\beta$ 3/protein kinase D/histone deacetylase 5 signaling pathway // *J. Mol. Endocrinol.* 2014. Vol. 52. N 3. P. 245–254.
35. Lei J., Ingbar D.H. Src kinase integrates PI3K/Akt and MAPK/ERK1/2 pathways in T3-induced Na-K-ATPase activity in adult rat alveolar cells // *Am. J. Physiol. Cell Mol. Physiol.* 2011. Vol. 301. N 5. P. L765–L771.
36. Axelband F., Dias J., Ferrão F.M., Einicker-Lamas M. Nongenomic signaling pathways triggered by thyroid hormones and their metabolite 3-iodothyronamine on the cardiovascular system // *J. Cell. Physiol.* 2010. Vol. 226. N 1. P. 21–28.
37. Farwell A.P., Dubord-Tomasetti S.A., Pietrzykowski A.Z., Stachelek S.J., Leonard J.L. Regulation of cerebellar neuronal migration and neurite outgrowth by thyroxine and 3,3',5'-triiodothyronine // *Dev. Brain Res.* 2005. Vol. 154. N 1. P. 121–135.
38. Lin H., Su Y., Hsieh M., Lin S., Meng R., London D., Lin C., Tang H., Hwang J., Davis F.B., Mousa S.A., Davis P.J. Nuclear monomeric integrin α in cancer cells is a coactivator regulated by thyroid hormone // *FASEB J.* 2013. Vol. 27. N 8. P. 3209–3216.
39. Oliveira M., Olimpio R.M.C., Sibio M.T., Moretto F.C.F., Luvizotto R.A.M., Nogueira C.R. Short-term effects of triiodothyronine on thyroid hormone receptor alpha by PI3K pathway in adipocytes, 3T3-L1 // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2014. Vol. 58. N 8. P. 833–837.
40. Lin H.-Y., Hopkins R., Cao H.J., Tang H., Alexander C., Davis F.B., Davis P.J. Acetylation of nuclear hormone receptor superfamily members: thyroid hormone causes acetylation of its own receptor by a mitogen-activated protein kinase-dependent mechanism // *Steroids.* 2005. Vol. 70. N 5–7. P. 444–449.
41. Sánchez-Pacheco A., Martínez-Iglesias O., Méndez-Pertuz M., Aranda A. Residues K128, 132, and 134 in the thyroid hormone receptor- α are essential for receptor acetylation and activity // *Endocrinology.* 2009. Vol. 150. N 11. P. 5143–5152.
42. Scapin S., Leoni S., Spagnuolo S., Gnocchi D., De Vito P., Luly P., Pedersen J.Z., Incerpi S. Short-term effects of thyroid hormones during development: Focus on signal transduction // *Steroids.* 2010. Vol. 75. N 8–9. P. 576–584.
43. Danzi S., Klein I. Thyroid disease and the cardiovascular system // *Endocrinol. Metab. Clin.* 2014. Vol. 43. N 2. P. 517–528.
44. Vargas F., Moreno J.M., Rodríguez-Gómez I., Wangenstein R., Osuna A., Álvarez-Guerra M., Garcis-Están J. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders // *Eur. J. Endocrinol.* 2006. Vol. 154. N 2. P. 197–212.
45. Heron M.I., Rakusan K. Short- and long-term effects of neonatal hypo- and hyperthyroidism on coronary arterioles in rat // *Am. J. Physiol.* 1996. Vol. 271. N 5. P. H1746–H1754.
46. Rodríguez-Gómez I., Banegas I., Wangenstein R., Quesada A., Jiménez R., Gómez-Morales M., Francisco O'Valle, Duarte J., Vargas F. Influence of thyroid state on cardiac and renal capillary density and glomerular morphology in rats // *J. Endocrinol.* 2013. Vol. 216. N 1. P. 43–51.
47. Селиванова Е.К., Тарасова О.С. Программирующее влияние тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему // *Валеология.* 2016. № 4. С. 60–67.
48. Тарасова О.С., Софронова С.И., Гайнуллина Д.Г., Борзых А.А., Мартынов А.А. Регуляция продукции оксида азота эндотелием сосудов при физической нагрузке: роль тиреоидных гормонов // *Авиакосм. эколог. мед.* 2015. Т. 49. № 2. С. 55–62.
49. McAllister R.M., Grossenburg V. D., Delp M.D., Laughlin M.H. Effects of hyperthyroidism on vascular contractile and relaxation responses // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 274. N 5. P. E946–E953.
50. Khorshidi-Behzadi M., Alimoradi H., Haghjoo-Javanmard S., Sharifi M.R., Rahimi N., Dehpour A.R. The effect of chronic hyperthyroidism and restored euthyroid state by methimazole therapy in rat small mesenteric arteries // *Eur. J. Pharmacol.* 2013. Vol. 701. N 1–3. P. 20–26.
51. Honda H., Iwata T., Mochizuki T., Kogo H. Changes in vascular reactivity induced by acute hyperthyroidism in isolated rat aortae // *Gen. Pharmacol. Vasc. Syst.* 2000. Vol. 34. N 6. P. 429–434.
52. Deng J., Zhao R., Zhang Z., Wang J. Changes in vasoreactivity of rat large- and medium-sized arteries induced by hyperthyroidism // *Exp. Toxicol. Pathol.* 2010. Vol. 62. N 3. P. 317–322.
53. Гайнуллина Д.К., Селиванова Е.К., Шарова А.П., Тарасова О.С. Повышение констрикторного влияния

Rho-киназы в артериях скелетных мышц и сердца при хроническом гипотиреозе у крыс // Бюлл. сиб. мед. 2018. Т. 17. № 4. С. 23–32.

54. Iwata T., Honda H. Acute hyperthyroidism alters adrenoceptor- and muscarinic receptor-mediated responses in isolated rat renal and femoral arteries // Eur. J. Pharmacol. 2004. Vol. 493. N 1–3. P. 191–199.

55. Zwaveling J., Pfaffendorf M., van Zwieten P.A. The direct effects of thyroid hormones on rat mesenteric resistance arteries // Fundam. Clin. Pharmacol. 1997. Vol. 11. N 1. P. 41–46.

56. Gaynullina D.K., Sofronova S.I., Selivanova E.K., Shvetsova A.A., Borzykh A.A., Sharova A.P., Kostyunina D.S., Martyanov A.A., Tarasova O.S. NO-mediated anticontractile effect of the endothelium is abolished in coronary arteries of adult rats with antenatal/early postnatal hypothyroidism // Nitric Oxide. 2017. Vol. 63. P. 21–28.

57. Luidens M.K., Mousa S.A., Davis F.B., Lin H.Y., Davis P.J. Thyroid hormone and angiogenesis // Vasc. Pharmacol. 2010. Vol. 52. N 3–4. P. 142–145.

58. Yoshida T., Gong J., Xu Z., Wei Y., Duh E.J. Inhibition of pathological retinal angiogenesis by the integrin $\alpha\beta 3$ antagonist tetraiodothyroacetic acid (tetrac) // Exp. Eye Res. 2012. Vol. 94. N 1. P. 41–48.

59. Mousa S.A., Bergh J.J., Dier E., Rebbaa A., O'Connor L.J., Yalcin M., Alfada A., Dyskin E., Davis F.B., Lin H., Davis P.J. Tetraiodothyroacetic acid, a small molecule integrin ligand, blocks angiogenesis induced by vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor // Angiogenesis. 2008. Vol. 11. N 2. P. 183–190.

60. Millard M., Odde S., Neamati N. Integrin targeted therapeutics // Theranostics. 2012. Vol. 1. P. 154–188.

61. Yoneda K., Takasu N., Higa S., Oshiro C., Oshiro Y., Shimabukuro M., Asahi T. Direct effects of thyroid hormones on rat coronary artery: nongenomic effects of triiodothyronine and thyroxine // Thyroid. 1998. Vol. 8. N 7. P. 609–613.

62. Barreto-Chaves M.L., De Souza Monteiro P., Fürstenau C.R. Acute actions of thyroid hormone on blood vessel biochemistry and physiology // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2011. Vol. 18. N 5. P. 300–303.

63. Lozano-Cuenca J., Lopez-Canales O.A., Aguilar-Carrasco J.C., Villagrana-Zesati J.R., Lopez-Mayorga R.M., Castillo-Henkel E.F., Lopez-Canales J.S. Pharmacological study of the mechanisms involved in the vasodilator effect produced by the acute application of triiodothyronine to rat aortic rings // Brazilian J. Med. Biol. Res. 2016. Vol. 49. N 8. P. 1–9.

64. Gachkar S., Nock S., Geissler C., Oelkrug R., Johann K., Resch J., Rahman A., Arner A., Kirchner H., Mittag J. Aortic effects of thyroid hormone in male mice // J. Mol. Endocrinol. 2019. Vol. 62. N 3. P. 91–99.

65. Colantuoni A., Marchiafava P.L., Lapi D., Forini F.S., Iervasi G. Effects of tetraiodothyronine and triiodothyronine on hamster cheek pouch microcirculation // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2005. Vol. 288. N 4. P. H1931–H1936.

66. Kimura K., Shirozaki Y., Jujo S., Shizuma T., Fukuyama N., Nakazawa H. Triiodothyronine acutely increases blood flow in the ventricles and kidneys of anesthetized rabbits // Thyroid. 2006. Vol. 16. N 4. P. 357–360.

67. Krasner J.L., Wendling W.W., Cooper S.C., Chen D., Hellman S.K., Eldridge C.J., McClurken J.B., Jeevanandam V., Carlsson C. Direct effects of triiodothyronine on human internal mammary artery and saphenous veins // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 1997. Vol. 11. N 4. P. 463–466.

68. Schmidt B.M.W., Martin N., Georgens A.C., Tillman H., Feuring M., Christ M., Wehling M. Nongenomic cardiovascular effects of triiodothyronine in euthyroid male volunteers // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. N 4. P. 1681–1686.

69. Cai Y., Manio M.M., Leung G.P.H., Xu A., Tang E.H.C., Vanhoutte P.M. Thyroid hormone affects both endothelial and vascular smooth muscle cells in rat arteries // Eur. J. Pharmacol. 2015. Vol. 747. P. 18–28.

70. Liu K.L., Lo M., Canaple L., Gauthier K., Carmine P., Beylot M. Vascular function of the mesenteric artery isolated from thyroid hormone receptor- α knockout mice // J. Vasc. Res. 2014. Vol. 51. N 5. P. 350–359.

71. Park K.W., Dai H.B., Ojamaa K., Lowenstein E., Klein I., Sellke F.W. The direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries // Anesth. Analg. 1997. Vol. 85. N 4. P. 734–738.

72. Selivanova E., Gaynullina D., Tarasova O. Endothelium and Rho-kinase are not essential for nongenomic relaxatory effects of thyroxine in rat skeletal muscle arteries // Acta Physiol. (Oxf.). 2019. Vol. 227. N S721. P. 119.

73. Carrillo-Sepulveda M.A., Ceravolo G.S., Fortes Z.B., Carvalho M.H., Tostes R.C., Laurindo F.R., Webb R.C., Barreto-Chaves M.L.M. Thyroid hormone stimulates NO production via activation of the PI3K/Akt pathway in vascular myocytes // Cardiovasc. Res. 2010. Vol. 85. N 3. P. 560–570.

74. Гайнулина Д.К., Кирюхина О.О., Тарасова О.С. Оксид азота в эндотелии сосудов: регуляция продукции и механизмы действия // Усп. физиол. наук. 2013. Т. 44. № 4. С. 88–102.

75. Ojamaa K., Klemperer J.D., Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle // Thyroid. 1996. Vol. 6. N 5. P. 505–512.

76. Flamant F., Samarut J. Thyroid hormone receptors: Lessons from knockout and knock-in mutant mice // Trends Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 14. N 2. P. 85–90.

77. Aoki T., Tsunekawa K., Araki O., Ogiwara T., Nara M., Sumino H., Kimura T., Murakami M. Type 2 iodothyronine deiodinase activity is required for rapid stimulation of PI3K by thyroxine in human umbilical vein endothelial cells // Endocrinology. 2015. Vol. 156. N 11. P. 4312–4324.

Поступила в редакцию 17.08.2020 г.

После доработки 05.10.2020 г.

Принята в печать 12.10.2020 г.

REVIEW

Nongenomic effects of thyroid hormones: role in regulation of the vascular system

E.K. Selivanova^{1,*} , O.S. Tarasova^{1,2} 

¹*Department of Human and Animal Physiology, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Leninskiye gory 1–12, Moscow, 119234, Russia;*

²*Laboratory of Exercise Physiology, Institute for Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Khoroshevskoye shosse 76A, Moscow, 123007, Russia*

*e-mail: selivanova@mail.bio.msu.ru

The nongenomic effects of thyroid hormones develop within minutes or hours and do not depend on the binding of the hormone to the transcriptionally active nuclear receptors TR α and TR β . These effects are characterized by a variety of receptors and signaling pathways involved, which may be distinct in different cell types. T₃ or T₄ can induce nongenomic effect by association with transcriptionally inactive TR α and TR β in the cytoplasm of the cell, their truncated isoforms or integrin $\alpha\text{v}\beta 3$. With nongenomic action, as well as with genomic action, T₃ and T₄ can alter gene transcription, but in this case, their influence is extended to wider spectrum of genes. The nongenomic effects of thyroid hormones often complement the genomic ones, causing similar changes in cell activity, or enhance them by providing TR α and TR β translocation into the nucleus or their post-translational modification. The nongenomic effects of thyroid hormones on the vasculature include angiogenesis and rapid vasodilation. The key signaling cascade mediating angiogenesis includes integrin $\alpha\text{v}\beta 3$, protein kinase D, and histone deacetylase 5. The mechanisms of rapid vasodilation are still poorly understood and may vary in different regions of the vascular bed. In cytoplasm of endothelial cells, the nongenomic effect of thyroid hormones is mediated by TR $\alpha 1$, PI3K, and NO synthase, but this mechanism is not universal. Thyroid hormones-induced vasodilation of skeletal muscle arteries includes the participation of $\alpha\text{v}\beta 3$ integrin located in smooth muscle cells, but the signaling cascades triggered by it have not yet been studied. Knowledge of the molecular mechanisms of the nongenomic effect of thyroid hormones is important for the development of new methods of pharmacological correction of vascular pathologies, which are usually associated with thyroid disorders.

Keywords: *thyroid hormones, nongenomic effects, angiogenesis, vascular tone, tetrac, integrin $\alpha\text{v}\beta 3$*

Сведения об авторах

Селиванова Екатерина Константиновна — аспирант, мл. науч. сотр. кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-14-16; e-mail: selivanova@mail.bio.msu.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2732-3726>

Тарасова Ольга Сергеевна — докт. биол. наук, проф. кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ, вед. науч. сотр. лаб. физиологии мышечной деятельности ГНЦ РФ ИМБП РАН. Тел.: 8-495-939-14-16; e-mail: ost.msu@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4230-3849>