

©Шпаков

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ДИСФУНКЦИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ САХАРНОГО ДИАБЕТА

А.О. Шпаков

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,
194223 Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44; тел.: (812)552-31-17; факс: (812)552-30-12;
эл. почта: alex_shpakov@list.ru

Заболевания щитовидной железы тесно связаны с развитием сахарного диабета (СД) 1-го и 2-го типа, вследствие чего одной из актуальных проблем эндокринологии является разработка эффективных подходов для своевременного их лечения. Традиционно для коррекции функций тиреоидной системы используют тиреоидные гормоны (ТГ). Однако им присущи многие побочные эффекты, связанные с негативным воздействием на сердечно-сосудистую систему, а также с их способностью усиливать инсулиновую резистентность и нарушать инсулинпродуцирующую функцию поджелудочной железы, что усугубляет течение СД. В связи с этим в последние годы разрабатываются аналоги ТГ, селективные по отношению к определенным типам рецепторов ТГ, лишённые этих побочных эффектов. Создаются пептидные и низкомолекулярные регуляторы рецептора тиреотропного гормона, позволяющие регулировать активность тиреоидной оси на этапе синтеза и секреции ТГ в тироцитах. Эффективными для лечения тиреоидной патологии при СД 1-го и 2-го типа являются системное и интраназальное введение инсулина, метформинотерапия, препараты с антиоксидантной активностью. В обзоре суммированы и проанализированы данные литературы и результаты собственных исследований по фармакологическим подходам, направленным на лечение и предотвращение заболеваний щитовидной железы у пациентов с СД 1-го и 2-го типа.

Ключевые слова: тиреоидная патология, сахарный диабет, тиреоидные гормоны, низкомолекулярные регуляторы, интраназально вводимый инсулин, инсулиновая резистентность

DOI 10.18097/PBMC20176303219

ВВЕДЕНИЕ

У пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов (СД1 и СД2) в значительной степени нарушаются функции тиреоидной системы, что приводит к повышению встречаемости заболеваний щитовидной железы (ЩЖ). В среднем треть пациентов с длительно текущим СД1 имеют клинически выраженные и субклинические формы гипотиреоза и гипертиреоза, причем у женщин и детей встречаемость патологии тиреоидной системы выше [1, 2]. У пациентов с СД2 встречаемость заболеваний ЩЖ также повышена, хотя и в меньшей степени в сравнении с СД1 [1, 3].

В связи с этим одной из актуальных проблем современной эндокринологии и фармакологии является разработка и оптимизация подходов для фармакологической коррекции функций тиреоидной системы при СД1 и СД2. Сложности в разработке таких подходов обусловлены следующими обстоятельствами. Во-первых, длительный избыток тиреоидных гормонов (ТГ), который отмечается при тиреотоксикозе или в условиях неадекватной заместительной терапии препаратами ТГ, наряду с подавлением функций гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, интенсифицирует глюконеогенез и β -окисление жирных кислот в печени и ослабляет чувствительность тканей к инсулину, результатом чего является усиление характерных для диабетической патологии гипергликемии, кетоацидоза и инсулиновой резистентности (ИР) [4-6]. Во-вторых, избыток ТГ усиливает воспалительные и апоптотические процессы в поджелудочной железе, что влечёт за собой снижение секреции инсулина и является причиной

инсулинового дефицита [7, 8]. В то же время лечение пациентов с СД2 с выраженным гипотиреозом с помощью ТГ и их аналогов – селективных агонистов рецепторов тиреоидных гормонов (ТР), напротив, улучшает чувствительность к инсулину и повышает утилизацию глюкозы тканями, ослабляя, таким образом, ИР и постпрандиальную гипергликемию [9, 10]. Вследствие этого использование ТГ и других агонистов ТР может оказывать как антидиабетические эффекты, так и усиливать диабетическую патологию, способствуя переходу предиабета в тяжёлые формы СД2. Поэтому исключительно важным является правильный выбор стратегии применения ТГ и синтетических агонистов ТР, а также мониторинг функционального состояния их молекулярных мишеней.

Наряду с терапией ТГ имеются и другие подходы для коррекции тиреоидной патологии, ассоциированной с СД1 и СД2, среди которых важное место занимают регуляторы функциональной активности рецептора тиреотропного гормона (ТТГ), причем наибольший интерес здесь представляют антагонисты рецептора ТТГ, которые подавляют выработку ТГ в условиях тиреотоксикоза, характерного для диабетической патологии. Поскольку компоненты гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси в гипоталамусе, гипофизе и ЩЖ тесно взаимодействуют с рядом гормональных и нейромедиаторных систем, то регуляторы их активности также могут рассматриваться как препараты, влияющие на функционирование тиреоидной системы. Наибольший интерес здесь представляет интраназально вводимый инсулин,

который стимулирует активность инсулиновой системы в гипоталамических нейронах и вызывает активацию тиреоидной оси, в том числе в условиях диабетической патологии. Современному состоянию проблемы фармакологической коррекции дисфункций тиреоидной системы в условиях СД1 и СД2 и посвящён настоящий обзор.

1. АГОНИСТЫ ТИРЕОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

При воздействии ТТГ на тироциты ЩЖ в них стимулируется синтез и секреция тироксина (T_4). После отщепления атома йода T_4 превращается в 3,5,3'-трийодтиронин (T_3), основной эффекторный гормон тиреоидной оси, и эта реакция катализируется D1- и D2-дейодиназами. Регуляторные эффекты T_3 на ткани-мишени реализуется через посредство специфических к нему ТР, относящихся к семейству ядерных рецепторов и функционирующих как T_3 -зависимые транскрипционные факторы. T_4 также активирует ТР, но аффинность его связывания с ними в 10–15 раз ниже, вследствие чего конверсия T_4 в T_3 необходима для повышения эффективности действия ТГ на зависимые от них гены и клеточные процессы. ТР кодируются двумя генами, первый из которых расположен в третьей хромосоме и кодирует три изоформы ТРβ – β1, β2 и β3, способные специфично связывать T_3 , в то время как второй ген локализован в 17-й хромосоме и кодирует изоформу ТРα1, которая активируется при связывании T_3 (рис. 1). В результате альтернативного сплайсинга из ТРα1 генерируются еще две изоформы ТРα2 и ТРα3, которые отличаются от ТРα1 по длине и аминокислотной последовательности С-концевого домена и не способны связывать T_3 [11]. Специфическое связывание ТР с T_3 осуществляется с помощью лиганд-связывающего домена рецептора,

который также взаимодействует с коактиваторами и корепрессорами транскрипции, регулирующими активность ТР, и участвует в формировании димерных комплексов, как между различными изоформами ТР, так и между ТР и другими ядерными рецепторами, в первую очередь рецептором ретиноида X (RXR). При связывании ТГ с локализованным в ядре гомо- или гетеродимерным ТР повышается сродство рецептора к коактиваторам транскрипции (p300-белок) и, напротив, снижается его ассоциация с корепрессорами транскрипции (NCoR-белок) (рис. 2). Специфическое связывание ТГ с гетеродимерным комплексом ТР–RXR обеспечивает максимальный ответ клетки на эти гормоны и активирует транскрипцию наибольшего числа зависимых от них генов [12]. Наряду с геномными механизмами, включающими транслокацию ТГ в ядро, большое значение имеют и негеномные механизмы

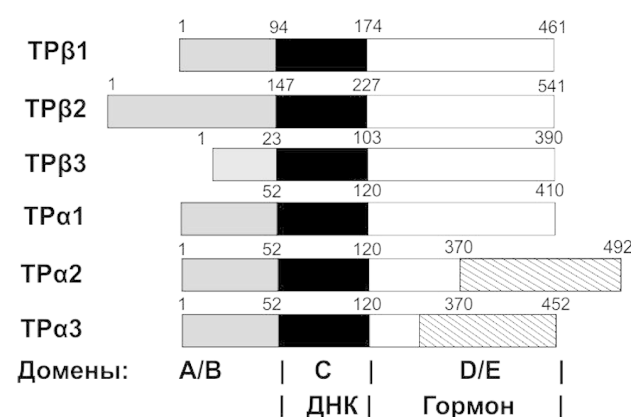


Рисунок 1. Структура тиреоидных рецепторов ТРα и ТРβ. N-концевой активационный A/B-домен выделен серым цветом, ДНК-связывающий C-домен выделен чёрным цветом, лиганд-связывающий D/E-домен не закрашен, C-концевой домен в ТРα2 и ТРα3 выделен штриховкой.

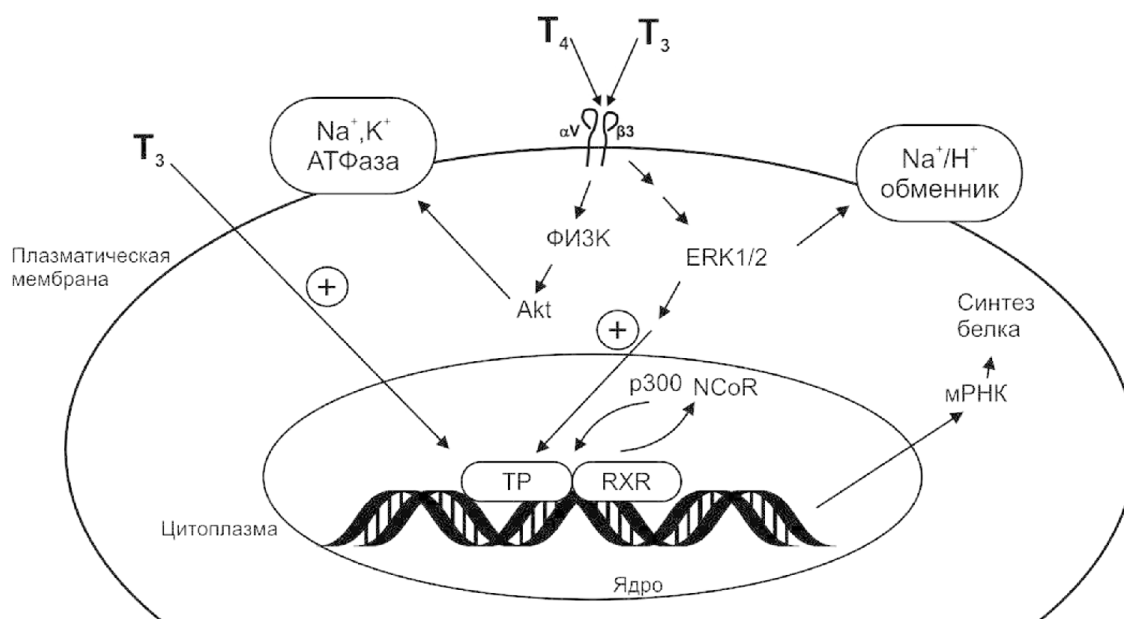


Рисунок 2. Молекулярные механизмы действия тиреоидных гормонов на клетку. ТР - тиреоидные рецепторы; RXR - рецептор ретиноида X; $\alpha v \beta 3$ - расположенный на поверхности клетки интегрин; ERK1/2 - митогенактивируемые протеинкиназы ERK1/2; ФИЗК - фосфатидилинозитол-3-киназа; Akt - серин/треониновая Akt-киназа; p300 - коактиватор ТР; NCoR - корепрессор ТР.

действия ТГ, которые реализуются преимущественно через расположенные на поверхности клетки $\alpha\text{v}\beta 3$ -интегрины [13]. При связывании с ними ТГ активируют фосфатидилинозитол-3-киназу (ФИЗК) и зависимые от неё 3-фосфоинозитидные пути, вовлеченные в регуляцию апоптотических процессов и контролирующие активность Na^+, K^+ -АТФазы. Через посредство $\alpha\text{v}\beta 3$ -интегринов ТГ также стимулируют митогенактивируемые протеинкиназы ERK1/2, которые регулируют клеточный рост и дифференцировку и опосредуют ТГ-зависимую активацию Na^+/H^+ -обменника (рис. 2).

Экспрессия различных изоформ ТР характеризуется тканевой специфичностью и сильно варьирует на различных стадиях онтогенеза, что указывает на исключительно важную роль изоформ ТР в специфичной регуляции биохимических процессов в органах и тканях, а также в их формировании в ходе индивидуального развития [11]. Гены, кодирующие $\text{TR}\alpha 1$ и $\text{TR}\alpha 2$, с высокой интенсивностью экспрессируются в эмбриональной кортикальной пластинке, где происходит дифференцировка кортикальных нейронов. Ген, кодирующий $\text{TR}\beta 2$, в основном экспрессируется в развивающемся гиппокампе и стриатуме [14]. Мыши, лишённые гена, кодирующего $\text{TR}\alpha 1$, имеют сниженную скорость сердечных сокращений и другие нарушения сердечно-сосудистой системы, а также сниженную температуру тела [15]. Мыши, нокаутные сразу по двум генам, кодирующим $\text{TR}\alpha 1$ и $\text{TR}\alpha 2$, характеризуются нарушенным постнатальным развитием и высоким уровнем постнатальной смертности [16]. Мыши, лишённые генов для $\text{TR}\beta$, характеризуются умеренно выраженными нарушениями тиреоидной системы, но при этом имеют дефицит слуха и нарушения развития глаз [14]. При одновременной инактивации генов, кодирующих изоформы $\text{TR}\alpha$ и $\text{TR}\beta$, выявляются тяжелые дисфункции тиреоидной системы, задержка роста, нарушается формирование костной системы. В печени мышей, нокаутных по гену для $\text{TR}\beta 1$, T_3 регулирует только 84 гена, в то время как в норме – 155 генов, что свидетельствует о специфичности экспрессии T_3 -зависимых генов в гепатоцитах при активации различных изоформ ТР [17]. Все это указывает на важность выбора селективных агонистов ТР, что позволяет осуществлять направленную регуляцию зависимых от ТГ физиологических и биохимических процессов.

2. ЛЕЧЕНИЕ ГИПОТИРЕОИДНЫХ СОСТОЯНИЙ ТИРЕОИДНЫМИ ГОРМОНАМИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1-ГО ТИПА

Большинство исследований по изучению терапевтического эффекта ТГ при лечении сочетанного гипотиреоза и СД1 выполнены на экспериментальных моделях СД1, которые характеризуется системным гипотиреозом и снижением уровня ТГ в отдельных органах и тканях, например, в миокарде. При этом в основном использовали препараты T_3 и левотироксина, в то время как данные

о механизмах действия и эффектах селективных агонистов ТР в этом случае немногочисленны.

Обработка T_3 (15 мкг/кг/сут) в течение 4 недель самцов крыс Wistar с аллоксановой моделью СД1 с острым дефицитом ТГ снижала продукцию глюкозы печенью и ее реабсорбцию в почечных канальцах, что ослабляло гипергликемию. Причиной подавления синтеза глюкозы в печени было снижение экспрессии ключевых ферментов глюконеогенеза – фосфоенолпируваткарбоксилазы и глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназы, в то время как причиной ослабления реабсорбции глюкозы в почках было снижение экспрессии глюкозного транспортера SGLT2, осуществляющего обратный захват глюкозы проксимальными извитыми канальцами нефронов [18]. Следует отметить, что экспрессия генов, кодирующих ферменты глюконеогенеза и транспортер SGLT2, у крыс с аллоксановым СД1 существенно повышена [18, 19]. Несмотря на снижение уровня глюкозы в крови, обработка диабетических крыс T_3 увеличивала объём мочи и выраженность глюкозурии. Это обусловлено ингибированием реабсорбции глюкозы в почках и типично для использования ингибиторов транспортера SGLT2 [18]. Необходимо подчеркнуть, что ингибиторы транспортера SGLT2 в настоящее время предлагаются для терапии СД1 [20]. Обработка крыс с аллоксановым СД1 с помощью T_3 также снижала активность провоспалительных цитокинов. В камбаловидной мышце и эпидидимальном жире диабетических крыс, леченных T_3 , отмечали снижение уровня таких факторов воспаления, как фактор- α некроза опухолей и интерлейкин-6. В эпидидимальном жире подавлялись процессы клеточной воспалительной инфильтрации [21].

Обработка ТГ была эффективной и в случае наиболее распространенной стрептозотоциновой модели СД1 у крыс [22]. Обработка T_3 предотвращала вызываемое стрептозотоцином (СТЗ) нарушение функций панкреатических островков, обеспечивая сохранность их размеров, структуры и консистенции. Если у крыс, обработанных только одним СТЗ, отмечали сильно выраженное снижение числа островков и продуцирующих инсулин β -клеток, то у животных, которых одновременно обрабатывали СТЗ и T_3 , морфология островков, число и распределение в них клеток, секретирующих инсулин и глюкагон, были близки к таковым у контрольных крыс. Сохранение морфологии островков было подтверждено на ультраструктурном уровне по отсутствию у обработанных совместно СТЗ и T_3 крыс таких типичных для обработки СТЗ повреждений β -клеток, как слипание хроматина, нарушение структуры содержащих инсулин гранул, патологические изменения морфологии митохондрий, эндоплазматического ретикулума и вакуолярного аппарата. Защитное действие T_3 обусловлено его способностью подавлять апоптотические каскады, которые запускаются при попадании СТЗ внутрь β -клеток, на что указывает ингибирование активности каспаз, ключевых компонентов этих каскадов, в панкреатических островках крыс, обработанных совместно T_3 и СТЗ. Основным механизмом

ингибирования апоптотических каскадов в β -клетках является опосредуемая T_3 активация эффекторного звена 3-фосфоинозитидного пути – фермента Akt-киназы. В пользу этого свидетельствуют данные о способности ТГ и агонистов ТР стимулировать фосфорилирование Akt-киназ как в панкреатических β -клетках [23], так и в других типах клеток, включая нейроны и миоциты [24, 25]. Установлено, что после первичного поражения СТЗ β -клеток, уже на более поздних стадиях развития СД1, главным диабетогенным фактором является выработка специфичных к β -клеткам аутоантител и их аутоиммунная атака на панкреатические островки, приводящая к острому дефициту инсулина. В этом состоит сходство стрептозотоцинового СД1 у грызунов и СД1 у человека. Следовательно, антиапоптотический эффект ТГ, предотвращающий образование аутоантител к β -клеткам, может играть важную роль и в предотвращении СД1 у человека.

Обработка крыс с СД1, индуцированным средней дозой СТЗ (45 мг/кг), с помощью T_3 (8–10 мкг/кг/сут) восстанавливала гемодинамические показатели, предотвращала брадикардию и депрессорные реакции, снижала смертность, вызванную нарушениями в сердечно-сосудистой системе [26]. Следует, однако, отметить, что используемые дозы T_3 приводили к потере массы тела и развитию кахексии у диабетических животных. В дальнейшем использовали более низкие дозы T_3 , которые не приводили к негативным эффектам, характерным для гипертиреоза, но положительно влияли на функции миокарда и коронарное кровообращение. Крысы с СД1, вызванным обработкой никотинамидом (200 мг/кг) и СТЗ (65 мг/кг), в течение двух месяцев с питьевой водой получали T_3 (0,03 мкг/мл). Такое лечение восстанавливало уровень ТГ в ткани миокарда, который в отсутствии терапии T_3 был снижен. Так в группе диабетических крыс без лечения концентрация T_3 в миокарде была на 39% ниже, чем в контроле, в то время как лечение T_3 приводило к её повышению на 43%. Таким образом, лечение T_3 нормализовало уровень ТГ в сердечной мышце и предупреждало пагубные последствия развития миокардиального гипотиреоза, основными причинами которого являются локальное повышение активности D3-дейодиназы, вызывающей деградацию активных форм ТГ, и изменение экспрессии транспортеров ТГ. Восстановление тиреоидного статуса миокарда при лечении диабетических крыс T_3 улучшало функции сердечно-сосудистой системы, предотвращало экспрессию зародышевых генов, продукты которых негативно влияют на зрелую сердечную мышцу, предотвращало повышение тонуса периферических артериол [27]. Важно отметить, что на фоне миокардиального гипотиреоза уровень ТГ в крови крыс с СД1 менялся слабо.

В настоящее время установлена важная роль ТГ в восстановлении функций миокарда у крыс со стрептозотоциновым СД1 после острого инфаркта миокарда, что во многом определяется способностью этих гормонов запускать процессы структурного ремоделирования в миокарде

в условиях его постишемической дисфункции [28, 29]. При этом положительный эффект достигался как при повышении экспрессии обеих форм ТР в миокарде диабетических крыс, так и при обработке животных левотироксином или T_3 . ТГ предотвращали потерю кардиомиоцитов в областях миокарда, подвергнутых ишемическому воздействию, и улучшали гемодинамические показатели [28]. Своё действие на кардиомиоциты ТГ оказывали, воздействуя на компоненты инсулинового сигнального пути и других путей, включающих в качестве эффекторного компонента Akt-киназу. Так при обработке ТГ крыс с СД1 отмечали повышение в 2 и 2,7 раза соотношения фосфорилированных и нефосфорилированных форм Akt-киназ и её субстрата – mTOR-комплекса, а также повышение в 1,6 раза соотношения фосфорилированных и нефосфорилированных форм АМФ-активируемой протеинкиназы, которая является энергетическим сенсором клетки и функционально связана с mTOR-комплексом [30]. Подводя итоги, необходимо отметить, что восстановление антиапоптотических путей в кардиомиоцитах и усиление процесса ремоделирования сосудов в условиях ишемических воздействий представляют собой важнейшие механизмы, лежащие в основе кардиопротекторного действия ТГ при СД1, для которого характерны сильно выраженные дисфункции сердечно-сосудистой системы.

3. ЛЕЧЕНИЕ ГИПОТИРЕОИДНЫХ СОСТОЯНИЙ ТИРЕОИДНЫМИ ГОРМОНАМИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

Еще в 1982 году было показано, что добавки высушенного порошка тканей ЩЖ в количестве, эквивалентном дозе T_3 25 мкг/кг/сут, в пищу самцам Zucker *fa/fa* крыс с ожирением и СД2 приводили к снижению массы тела и жировой ткани, нормализации уровня глюкозы и улучшению показателей липидного обмена [31]. Эти данные стали первым свидетельством того, что терапия ТГ является эффективным подходом для нормализации глюкозного гомеостаза при СД2.

У *db/db* мышей, широко используемой генетической модели ожирения и ИР, достоверно снижен уровень ТГ, что свидетельствует о развитии у них гипотиреоидного состояния. Однократная инъекция T_3 в дозе 7 мкг/кг *db/db* мышам приводила к быстрому и значительному по величине снижению уровня глюкозы, причем это снижение сохранялось на протяжении 2 ч после такой обработки. Более продолжительное, на протяжении 18 дней, лечение T_3 (14 мкг/кг/сут) приводило к восстановлению тиреоидного статуса, повышению инсулиновой чувствительности и ослаблению гипергликемии. Лечение *ob/ob* мышей более высокой дозой T_3 (28 мкг/кг/сут) не вызывало улучшения глюкозного гомеостаза [32]. Это указывает на необходимость тщательного подбора дозы ТГ при коррекции гипотиреоидных состояний в условиях СД2.

Свои эффекты ТГ оказывали через посредство 3-фосфоинозитидного пути. Обработка *db/db* мышей

ингибиторами ФИЗК, ключевого фермента этого пути, блокировала эффект T_3 на гипергликемию и ИР. В свою очередь, лечение T_3 повышало сниженную при СД2 активность ФИЗК в скелетных мышцах и жировой ткани диабетических мышей. При этом обработка леченных T_3 *db/db* мышей ингибиторами ФИЗК не усугубляла гипергликемию, как это происходило у диабетических мышей, которые не получали ТГ, что указывает на защитную функцию ТГ, предохраняющих *db/db* мышей от последствий острого ингибирования 3-фосфоинозитидного пути [32].

В пользу вовлечения 3-фосфоинозитидного пути в механизмы действия ТГ свидетельствуют данные о влиянии T_3 на культуру 3T3-L1-преадипоцитов. Их обработка T_3 усиливала стимулирующее влияние инсулина на активность ФИЗК и фосфорилирование белков – субстратов-1 инсулинового рецептора (ИРС-1), которые опосредуют передачу инсулинового сигнала к SH2-доменсодержащим белкам, в том числе к ФИЗК. Обработка адипоцитов с помощью T_3 в отсутствие инсулина не влияла на фосфорилирование ИРС1 и активность ФИЗК, что может указывать на опосредованное действие ТГ в этих клетках на 3-фосфоинозитидный путь. Нокаут гена для $TR\alpha 1$ блокировал стимулирующее влияние T_3 на активность ИРС1-белков и ФИЗК. Вызываемое T_3 потенцирование эффекта инсулина на активность 3-фосфоинозитидного пути в адипоцитах приводило к усилению захвата глюкозы, стимулировало транслокацию глюкозного транспортера GLUT4 в плазматическую мембрану и повышало экспрессию генов, кодирующих зависимые (GLUT4) и независимые (GLUT1) от инсулина глюкозные транспортеры [33].

Характерной чертой длительно текущего СД2 являются дисфункции β -клеток поджелудочной железы, что выражается в нарушении синтеза и секреции инсулина и приводит к гипергликемии [34, 35]. У *db/db* мышей также отмечается снижение содержания инсулина и числа инсулинпродуцирующих клеток, уменьшаются размеры панкреатических островков. Лечение мышей T_3 восстанавливает эти показатели и нормализует как базальный, так и стимулированный глюкозой уровень инсулина в крови [32]. Необходимо отметить, что у людей также отмечены положительные корреляции между концентрацией в крови инсулина и T_3 . При обследовании 55 эутиреоидных пациентов с нормальной толерантностью к глюкозе была установлена прямая взаимосвязь между повышением уровня свободного T_3 и концентрацией инсулина [36].

Среди молекулярных механизмов, лежащих в основе восстанавливающего действия T_3 на функции β -клеток и секрецию инсулина, ключевую роль отводят транскрипционному фактору NeuroD, который контролирует процессы дифференцировки и созревания β -клеток, связываясь с промоторным участком гена, кодирующего инсулин [37]. Повышение экспрессии этого фактора и стимуляция его активности приводят к улучшению гликемического контроля и ослабляют гипергликемию даже при тяжелых формах СД1 [38]. Длительное

лечение T_3 приводит к восстановлению экспрессии фактора NeuroD в панкреатических островках *db/db* мышей, которая существенно снижена у не леченных животных, и этот процесс зависит от активации ФИЗК [32].

Поскольку разные типы ТР могут по-разному влиять на инсулиновую чувствительность и метаболические процессы, нарушенные при СД2, то перспективным подходом для компенсации системного и локального гипотиреоза является использование селективных агонистов ТР. В экспериментах на животных с СД2 показана высокая эффективность агонистов ТР β [39-41]. Этот эффект во многом определяется активацией ТР β в гепатоцитах, где этот тип ТР преобладает. С другой стороны, ТР β -агонисты не действуют на ТР α , которые опосредуют эффекты ТГ на сердечно-сосудистую систему, мозг, костную систему, желудочно-кишечный тракт и ответственны за многие побочные эффекты ТГ, такие как миокардиальные дисфункции, нервозность, раздражительность, снижение минеральной плотности кости [42].

Показано, что при обработке крыс селективным ТР β -агонистом KB-141 повышалась на 5–10% скорость метаболизма и снижался уровень холестерина. KB-141, в отличие от T_3 , не вызывал тахикардии и других дисфункций со стороны сердечно-сосудистой системы, слабо влиял на поведенческие реакции [40]. Трехнедельное введение крысам Zucker *fa/fa* с ожирением KB-141 (0,167–0,547 мг/кг/сут) снижало массу тела и жировой ткани. Введение KB-141 мышам линии *ob/ob* (0,5 мг/кг/сут) в течение 7 дней снижало в среднем на 35% уровни холестерина и триглицеридов. Наряду с этим, в крови и печени на 18–20% снижалось содержание свободных жирных кислот. Двухнедельная обработка *ob/ob*-мышей KB-141 (0,328–0,0547 мг/кг/сут) улучшала толерантность к глюкозе и повышала чувствительность тканей к инсулину, но при этом практически не влияла на скорость сердечных сокращений [40].

При обработке мышей с ожирением другим селективным ТР β -агонистом MB07811, который специфично накапливается в печени, отмечали снижение уровня холестерина в крови, уменьшение концентрации триглицеридов в крови и печени, что указывает на восстановление липидного метаболизма, а также снижение уровня глюкозы и улучшение гликемического контроля. Однако, поскольку MB07811, в отличие от KB-141, действует преимущественно на гепатоциты, его эффект на массу тела и жировой ткани был выражен слабо. Предполагается, что в основе действия MB07811 лежит его способность предотвращать дислипидемию и жировое перерождение печени, результатом чего является повышение чувствительности гепатоцитов к инсулину, нормализация процессов глюконеогенеза и предотвращение системной гипергликемии [39].

Недавно было сообщено о выраженном терапевтическом эффекте ТР β -агонистов GC-1 и KB2115, которые восстанавливали функции гепатоцитов в условиях стеатоза печени

у *ob/ob*-мышей, вызванного высокожировой диетой [41]. Они также влияли на гликемию и чувствительность тканей к инсулину, но эти эффекты сильно зависели от продолжительности воздействия препаратов, их дозы и селективности, что было отчетливо продемонстрировано на примере GC-1. Его низкие дозы ухудшали гликемический контроль и инсулиновую чувствительность у *ob/ob*-мышей, в то время как высокие дозы улучшали эти показатели. Оба варианта обработки на раннем этапе повышали уровень глюкозы. У мышей, обработанных высокими дозами GC-1, после первоначального подъема отмечали значительное снижение уровня глюкозы. Первоначальное повышение было вызвано стимуляцией ТРβ-агонистами глюконеогенеза в гепатоцитах, основной причиной чего было повышение экспрессии гена *G6pc*, кодирующего глюкозо-6-фосфатазу [41, 43]. В пользу способности ТГ повышать экспрессию гена *G6pc* свидетельствуют данные, полученные при обработке гипотиреоидных мышей T_3 и в условиях *in vitro* при обработке НерG2-гепатоцитов с помощью GC-1 или T_3 [44, 45]. Высокие дозы GC-1, как и T_3 , активировали термогенез, что приводило к повышению температуры тела, и этот процесс сопровождался повышением чувствительности к инсулину и ослаблением гипергликемии у *ob/ob*-мышей. Данные о взаимосвязи термогенеза и глюкозного гомеостаза подтверждаются результатами исследований, в которых адаптивный термогенез у мышей с ожирением усиливал утилизацию глюкозы и улучшал гликемический контроль [46]. В пользу такой взаимосвязи свидетельствуют данные о том, что длительное лечение ТГ пациента с тяжелой формой СД2, вызванной мутацией в гене, кодирующем инсулиновый рецептор, приводило к усилению термогенеза в бурой жировой ткани и улучшало инсулиновую чувствительность и гликемический контроль [47]. Примечательно, что KB2115 и низкие дозы GC-1, не влияющие на термогенез, не улучшали и глюкозный гомеостаз. Неэффективность KB2115 в отношении термогенеза обусловлена тем, что он накапливается в печени и практически не поступает в другие ткани, в том числе в жировую ткань, где и осуществляется регуляция термогенеза. В низких, но не в высоких, дозах GC-1 также в основном депонируется в печени, чем и объясняется различие в действии различных его доз на глюкозный гомеостаз у *ob/ob*-мышей [41].

ТГ эффективны при лечении такого осложнения СД2, как диабетическая нефропатия, тяжесть которой в ряде случаев положительно коррелирует с дефицитом ТГ. При лечении *db/db*-мышей с диабетической нефропатией с помощью T_3 в течение 4 недель отмечали снижение альбуминурии, что свидетельствует об улучшении функций почек. Лечение T_3 снижало накопление коллагеновых компонентов в кортикальной интерстициальной ткани, предотвращало разрастание мезангиального матрикса, утолщение базальных мембран и склероз полулуний, приводящих к гломерулосклерозу. У леченных T_3 *db/db*-мышей отмечали сохранение клубочков, а ультраструктурные изменения в почечных канальцах

были выражены в существенно меньшей степени, чем у не леченных животных. При этом в почках восстанавливалась активность ФИЗК, сниженная при СД2 и снижалась повышенная у *db/db*-мышей экспрессия фактора TGF- β 1 (transforming growth factor β 1), что повышало чувствительность почек к инсулину. Эффекты T_3 полностью подавлялись ингибитором ФИЗК – соединением LY294002, что доказывает ключевую роль 3-фосфоинозитидного пути в механизмах действия ТГ в почках [48].

4. АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА

ТТГ, гликопротеиновый гормон, вырабатываемый тиреотрофами гипофиза, является эндогенным активатором синтеза и секреции ТГ в ЩЖ, специфически связываясь с рецепторами ТТГ в тироцитах. Однако он не используется, как лекарственный препарат, что обусловлено его онкогенным потенциалом и другими побочными эффектами, а также его низкой стабильностью и иммуногенностью. При СД2 и метаболическом синдроме, в зависимости от функционального состояния тиреоидной системы, целесообразно применение как агонистов рецептора ТТГ, так и его инверсионных агонистов и антагонистов, подавляющих соответственно базальную и стимулированную активность рецептора, которые могут быть использованы для коррекции аутоиммунных заболеваний ЩЖ, сопровождающихся выработкой стимулирующих антител к рецептору ТТГ.

В пользу перспективности разработки агонистов рецептора ТТГ для коррекции метаболических расстройств при СД2 свидетельствуют следующие данные. ТТГ улучшал толерантность к глюкозе и повышал чувствительность к инсулину в скелетных мышцах мышей, находящихся на высокожировой диете [49]. Эти эффекты ТТГ были обусловлены повышением экспрессии ИРС1-белка, компонента инсулиновой системы в скелетных мышцах. В экспериментах *in vitro* ТТГ повышал базальный и стимулированный инсулином транспорт глюкозы в L6 миобластах крысы, а также экспрессию и фосфорилирование ИРС1-белков. Повышение экспрессии гена *Irs1* было связано с активацией ТТГ-зависимого каскада, включающего протеинкиназу А и цАМФ-зависимый транскрипционный фактор CREB. Подавление активности протеинкиназы А с помощью ингибитора H89 и мутация в CREB-специфичном сайте, включающем промоторный участок (-1155)–(-875) гена *Irs1*, блокировали стимулирующий эффект ТТГ на экспрессию ИРС1-белка и ослабляли трансдукцию инсулинового сигнала в мышечных клетках [49].

Поскольку, как отмечалось выше, ТТГ не имеет практического значения для лечения дисфункций тиреоидной системы, ведутся работы по созданию регуляторов рецептора ТТГ на основе низкомолекулярных лигандов, специфически взаимодействующих с аллостерическим сайтом рецептора, локализованным в его трансмембранном

канале, а также на основе синтетических пептидов, соответствующих цитоплазматическим петлям рецептора ТТГ, которые формируют внутриклеточные аллостерические сайты [50, 51].

5. НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРА ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА

Рецептор ТТГ, относящийся к семейству сопряжённых с гетеротримерными G-белками рецепторов (GPCR), имеет значительный по размеру внеклеточный N-концевой домен и семь гидрофобных участков, пронизывающих плазматическую мембрану и образующих в ней трансмембранный канал. ТТГ с высокой аффинностью связывается с ортостерическим сайтом, расположенным в эктодомене рецептора, что вызывает волну конформационных перестроек, в которую вовлекаются трансмембранный канал с расположенным в нём аллостерическим сайтом (а не ортостерическим, как в большинстве других GPCR) и цитоплазматические участки, формирующие G-белок-активирующую поверхность рецептора [52, 53]. Необходимо отметить, что в активированном гормоном рецепторе ТТГ аллостерический сайт остается свободным. Однако связывание с этим сайтом низкомолекулярных лигандов может привести к аллостерической активации рецептора в отсутствие ТТГ или, напротив, подавить его базальную или стимулированную гормоном активность [51, 54, 55]. Эта парадигма легла в основу поиска и разработки низкомолекулярных аллостерических регуляторов рецептора ТТГ.

5.1. Низкомолекулярные агонисты рецептора ТТГ

Низкомолекулярные агонисты рецептора ТТГ могут быть полезны при лечении тиреоидных дисфункций, которые связаны с ослаблением продукции гипоталамическими нейронами тиролиберина (ТРГ), релизинг фактора ТТГ, а также с истощением секреторной функции тиреотрофов передней доли гипофиза, вырабатывающих ТТГ. Эти дисфункции характерны в основном для тяжёлых форм СД1.

В 2006 году при исследовании замещённых тиено[2,3-d]пиримидинов было показано, что соединение Org 41841 и его структурный аналог, *N*-трет-бутил-5-амино-4-(3-метоксифенил)-2-(метилтио)тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилат, способны активировать рецептор ТТГ, хотя и с низкой эффективностью [56]. Далее на основе данных о пространственной структуре аллостерического сайта рецептора ТТГ были разработаны более активные агонисты, в том числе соединение NCGC00165237-01, которое в наномолярных концентрациях стимулировало цАМФ-зависимые каскады в клетках с экспрессированным в них рецептором ТТГ [50, 57] (таблица). Соединение NCGC00165237-01 имитировало все эффекты ТТГ. Так, 24-х часовая инкубация тироцитов с 30 мкМ NCGC00165237-01 повышала экспрессию тиреоглобулина в той же степени, что и 18 нМ ТТГ. Соединение NCGC00165237-01 повышало экспрессию других зависимых от ТТГ генов,

кодирующих тиреопероксидазу, Na^+/I^- -симпортер и D2-дейодиназу. В случае D2-дейодиназы повышалась не только экспрессия гена, но и активность фермента, что усиливало конверсию T_4 в T_3 . При введении мышам NCGC00165237-01 (в/б, 0,5 мг/животное, или перорально, 2,5 мг/животное) наблюдали повышение уровня общего T_4 , сопоставимое с таковым при введении ТТГ, а также отмечали повышение поглощения радиоактивного йода ЩЖ, что связано со стимуляцией экспрессии генов, кодирующих предшественник ТГ тиреоглобулин и тиреопероксидазу, катализирующую связывание йода с остатками тирозина в тиреоглобулине [57].

5.2. Низкомолекулярные антагонисты и инверсионные агонисты рецептора ТТГ

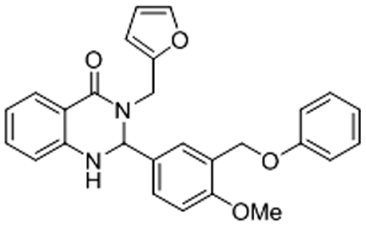
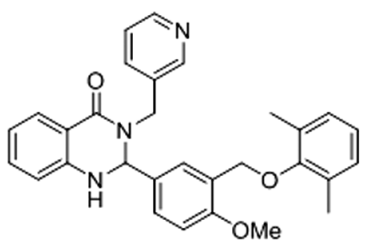
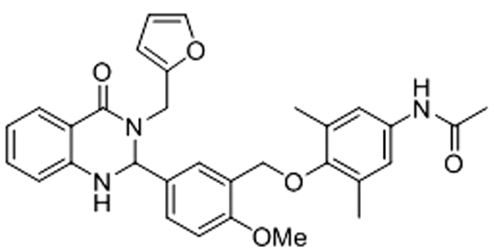
Разработка низкомолекулярных антагонистов и инверсионных агонистов рецептора ТТГ может иметь большое значение для коррекции тиреотоксикоза, характерного для диабетической патологии. Необходимо отметить, что в настоящее время эффективные способы лечения тиреотоксикоза отсутствуют, а применяемые для этого подходы являются, как правило, инвазивными и направлены на лечение последствий заболевания, а не на его предупреждение [58].

В 2010 году было синтезировано соединение NCGC00161856 с активностью инверсионного агониста рецептора ТТГ, которое на 58% снижало базальную активность рецептора ТТГ ($\text{IC}_{50}=3$ мкМ) и на 86% ингибировало повышение уровня цАМФ, вызываемое ТТГ ($\text{IC}_{50}=0,78$ мкМ) [59]. Дальнейшие исследования привели к созданию ещё более эффективного инверсионного агониста NCGC00229600, который на 30–75% снижал стимулирующий эффект стимулирующих рецептор ТТГ антител на активность аденилатциклазы (АЦ) в тироцитах человека [60] (таблица). Соединение NCGC00229600 снижало вызываемую ТТГ и антителами стимуляцию АЦ в культуре фибробластов, полученных из ретроорбитальной области пациентов с болезнью Грейвса и имеющих высокий уровень экспрессии рецептора ТТГ [61]. Способность NCGC00229600 подавлять активность рецептора ТТГ в ретроорбитальных фибробластах очень важна для клинической эндокринологии, поскольку вызываемая в них стимулирующими антителами гиперстимуляция АЦ – одна из главных причин офтальмопатии, одного из грозных симптомов болезни Грейвса [62].

Среди антагонистов рецептора ТТГ наиболее эффективным было соединение NCGC00242364, при обработке которым мышей BALB/c, которые в течение трёх дней получали ТРГ, уровень свободного T_4 снижался на 44%, а экспрессия генов для Na^+/I^- -котранспортера и тиреопероксидазы – на 75% и 83% [54] (таблица). Обработка им мышей, которым вводили стимулирующие рецептор ТТГ антитела, снижала уровень T_4 на 38%, экспрессию генов Na^+/I^- -котранспортера и тиреопероксидазы – на 73% и 40%. Эти данные указывают на высокую эффективность NCGC00242364 и его аналогов

ПОДХОДЫ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Таблица. Пептидные и низкомолекулярные регуляторы рецептора ТТГ с активностью полных агонистов, антагонистов и инверсионных агонистов

Соединение	Биологическая активность
 NCGC00165237-01	Агонист, стимулировал цАМФ-зависимые каскады в клетках с экспрессированным рецептором ТТГ, повышал экспрессию зависимых от ТТГ генов, повышал уровень тироксина и усиливал поглощение радиоактивного йода ЩЖ.
 NCGC00229600	Инверсионный агонист, снижал активирующий АЦ эффект ТТГ и стимулирующих антител в тироцитах, а также в ретроорбитальных фибробластах с высоким уровнем экспрессии рецептора ТТГ, полученных от пациентов с болезнью Грейвса.
 NCGC00242364	Нейтральный антагонист, при введении мышам предотвращал эффекты ТТГ и стимулирующих антител на уровне ТГ и на экспрессию ТТГ-зависимых генов, кодирующих Na ⁺ /I ⁻ -котранспортер и тиропероксидазу.
Пептид Gln-Tyr-Asn-Pro-Arg-Asp-Lys-Asp-Thr-Lys-Ile-Ala-Lys-Arg-Nle-Ala ⁶¹²⁻⁶²⁷ -Lys(Pal)-Ala-амид	Агонист, стимулирует базальную активность АЦ в тироцитах, повышает уровень ТГ в крови крыс при интраназальном способе введения.

при лечении болезни Грейвса. Исключительно важным является то обстоятельство, что антагонисты рецептора ТТГ не влияют на базальную активность рецептора. Это позволяет избежать развития гипотиреоза, что возможно при использовании инверсионных агонистов, которые в большей степени пригодны для лечения неаутоиммунных гипертиреоидных состояний, вызванных активирующими мутациями в рецепторе ТТГ [50, 54].

6. ПЕПТИДНЫЕ АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ РЕГУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРА ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА

Одним из перспективных направлений разработки аллостерических регуляторов рецептора ТТГ является синтез пептидов, соответствующих цитоплазматическим участкам, формирующим внутриклеточные аллостерические сайты рецептора. Стратегия разработки таких регуляторов успешно апробирована для большого числа GPCR [63–65]. Активность GPCR-пептидов в значительной степени повышается при их модификации гидрофобными радикалами, как правило, остатками пальмитиновой кислоты – такие GPCR-пептиды называют

пептудинами [66–69]. Благодаря наличию гидрофобных радикалов пептудины эффективно проникают через плазматическую мембрану и взаимодействуют с внутриклеточными аллостерическими сайтами рецептора.

Нами синтезирован пальмитоилированный пептид 612-627(Pal), соответствующий С-концевому участку третьей цитоплазматической петли рецептора ТТГ, который стимулировал активность АЦ, чувствительной к ТТГ, в мембранах ЩЖ крыс. Его действие было специфичным по отношению к рецептору ТТГ [70–72] (таблица). При интраназальном введении крысам пептида 612–627(Pal) в дозах 450 и 900 мкг/кг максимальное повышение уровней свободного Т₄ и общего Т₃ отмечали через 2 ч после введения пептида. Значения ED₅₀ для его стимулирующего эффекта на уровни свободного Т₄ и общего Т₃ составили 87 и 78 мкг/кг, соответственно [73, 74]. При внутримышечном способе введения эффект пептида 612–627(Pal) на уровень ТГ был выражен слабее. Уровень свободного Т₄ в этом случае достоверно повышался только при использовании доз 900 и 1350 мкг/кг, в то время как уровень общего Т₃ статистически значимо от контроля не отличался. Таким образом,

пептид 612–627(Pal) функционирует, как агонист рецептора ТТГ, и может быть использован для разработки препаратов, стимулирующих продукцию ТГ, в том числе при СД1.

7. ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНОВОЙ ТЕРАПИИ НА ФУНКЦИИ ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СД1

Инсулин является основным препаратом для коррекции гликемии и метаболических нарушений при СД1 и широко используется для лечения пациентов с декомпенсированными формами СД2. Лечение инсулином пациентов с СД1 препятствует развитию нарушений тиреоидной оси [1]. Эффективность инсулиновой терапии при восстановлении функций тиреоидной системы продемонстрирована и у животных с экспериментальным СД1 [75, 76]. Обработка крыс с СД1 даже низкими дозами инсулина (1 ЕД/крысу/сут) приводила к восстановлению сниженных уровней общего и свободного T_4 и общего T_3 , хотя такое лечение не приводило к нормализации уровня глюкозы [75]. Полученные данные указывают на то, что активация инсулиновых каскадов, даже на фоне умеренной гипергликемии, существенно улучшает функции тиреоидной системы. Основными мишенями инсулина в тиреоидной системе являются гипофизотропные нейроны гипоталамуса, секретирующие ТРГ [77].

Изучение механизмов действия инсулина на гипоталамические ТРГ-нейроны показало, что важную роль в них играют сигнальные каскады, регулируемые соматостатином, нейропептидом Y, лептином, меланокортинами, рилизинг-фактором гормона роста [78]. Установлено, что соматостатин – важнейший негативный регулятор тиреоидной оси, который, действуя на ТРГ-нейроны, снижает продукцию ТРГ и ТТГ [79]. Уровень соматостатина повышается как у пациентов с СД1, так и у мышей с СД1, что может указывать на усиление ингибирующего влияния соматостатина на начальные звенья тиреоидной системы при СД1 [80, 81]. Поскольку инсулин в ЦНС влияет на активность соматостатинергических нейронов [82], то снижение уровня инсулина в мозге при СД1, а также его повышение при инсулиновой терапии самым непосредственным образом влияют на сигнальные пути соматостатина и модулируют его влияние на тиреоидную систему.

Всё вышесказанное указывает на то, что повышение уровня инсулина в ЦНС может рассматриваться, как один из путей восстановления активности тиреоидной системы при СД1. Несмотря на это, до недавнего времени имелось лишь одно исследование, в котором было показано, что повышение концентрации инсулина в ЦНС стимулирует гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось у голодающих крыс [83]. Однако в мозге в условиях голодания сильно снижены уровни инсулина, лептина и глюкозы, что, безусловно, влияет на эффекты экзогенного инсулина на ТРГ-нейроны и не позволяет экстраполировать полученные данные на диабетических животных.

В 2015 году нами было изучено влияние лечения интраназально вводимым инсулином (ИИ) крыс с СД1 на их тиреоидную систему [84]. Выбор интраназального способа введения был обусловлен тем, что в этом случае инсулин легко проникает через обонятельный эпителий и через аксональные пути достигает чувствительных к инсулину гипоталамических нейронов. Следует отметить, что при лечении ИИ крыс с СД1 и СД2 улучшается гликемический контроль без повышения уровня инсулина в периферическом кровотоке, нормализуются метаболические показатели, когнитивные функции, восстанавливаются гормональные каскады в ЦНС и на периферии [85–88].

Лечение ИИ (4 недели, 0,6 ЕД/крысу/сут) крыс с тяжелой формой СД1 частично восстанавливало уровни ТГ, вызывая повышение уровней свободного и общего T_4 и общего T_3 на 38%, 15% и 50% и уровня ТТГ в два раза. В значительной степени при лечении ИИ восстанавливалась чувствительность тиреоидной оси к ТРГ. Так вызванный обработкой ТРГ прирост концентрации свободного T_4 и общего T_3 у диабетических животных, леченных ИИ в суточных дозах 0,6 и 1,5 ЕД/крысу, был на 87% и 94% выше, чем у не леченных диабетических крыс. Прирост концентрации общего T_3 превосходил таковой у не леченных животных на 86% и 43% [84].

Длительное лечение ИИ (0,45 ЕД/крысу/сут) крыс с моделью мягкого СД1 приводило к восстановлению у них уровня ТГ, делая его сопоставимым с таковым в контрольной группе. Однако при этом заметно повышался уровень ТТГ, который после лечения продолжительностью 75 и 135 суток был на 135% и 197% выше такового в контроле [84]. Полученные данные, с одной стороны, указывают на перспективность применения ИИ для компенсации тиреоидного дефицита при СД1, и, с другой, свидетельствует о необходимости мониторинга уровня ТТГ, который может повышаться при такой терапии.

8. ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА НА ФУНКЦИИ ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СД2

Метформин (МФ) является одним из наиболее широко применяемых препаратов для лечения СД2. Лечение МФ пациентов с СД2 ослабляет чувствительность к инсулину, вызывает гипергликемию, вызывая снижение продукции глюкозы гепатоцитами [89]. В основе этого лежит способность МФ стимулировать АМФ-активируемую протеинкиназу, основной энергетический сенсор клетки [90]. После того, как начались работы по изучению влияния МФ на тиреоидную систему, была установлена взаимосвязь между МФ терапией и функциональным состоянием ЩЖ в условиях СД [91, 92].

Лечение МФ пациентов с гипотиреозом в сочетании с СД2 или с синдромом поликистоза яичников снижало уровень ТТГ [93–96]. Этот эффект МФ позволяет предупредить онкогенное воздействие ТТГ на ЩЖ и нетиреоидные ткани. Применение МФ

для предотвращения рака ЩЖ имеет ряд преимуществ перед ТГ, поскольку не вызывает аритмию и другие дисфункции сердечно-сосудистой системы, характерные для терапии ТГ. Следует отметить, что применение МФ для лечения пациентов с СД2 снижает вероятность развития у них и других форм онкологических заболеваний [97, 98].

Показано, что уже на начальных стадиях лечения МФ пациентов с СД2 и гипотиреозом уровень ТТГ, повышенный в условиях диабетической патологии, снижается до его уровня в контроле без проявления клинических признаков гипертиреоза [93]. Сходный эффект отмечали у женщин с СД2, ожирением и первичным гипотиреозом, которые на фоне терапии Т₄ в течение 3 месяцев получали МФ в суточной дозе 1,7 г [94]. Уровень ТТГ в крови снижался с 3,1 до 1,2 мкЕД/мл, при том, что уровень свободного Т₄ менялся слабо – повышался с 1,23 до 1,32 нг/дл.

Обследование пациентов с СД и гипотиреозом показало, что комбинированное лечение МФ и левотироксином снижало уровень ТТГ как в группе с нормальным (<2,5 мкЕД/мл), так и с повышенным (>2,5 мкЕД/мл) уровнем гормона. Лечение одним МФ снижало уровень ТТГ только в группе с высокой его концентрацией. Таким образом, МФ монотерапия обладает супрессорным эффектом на продукцию ТТГ у гипотиреоидных пациентов с СД и усиливает супрессорный эффект ТГ [95]. Комбинация МФ и ТГ эффективна при лечении различных форм рака ЩЖ с сильно повышенным уровнем ТТГ [99, 100]. Необходимо отметить, что супрессорный эффект МФ на уровень ТТГ у гипотиреоидных диабетических пациентов не вызывал нарушений миокардиальной функции, что типично для гипертиреоза, спровоцированного лечением ТГ [96].

У пациентов с СД2, получавших МФ, снижались объем долей ЩЖ и встречаемость узлового зоба. Ключевую роль здесь играет вызываемое МФ повышение чувствительности тканей к инсулину, поскольку выявлена положительная корреляция между степенью ИР, с одной стороны, и развитием зоба и увеличенным размером ЩЖ, с другой [91].

Одним из механизмов ингибирующего влияния МФ на развитие зоба при СД2 является вызываемое им подавление глюконеогенеза в печени [101], что ослабляет гипергликемию и снижает интенсивность ростовых процессов в ткани ЩЖ, которые во многом зависят от концентрации глюкозы. Другой механизм состоит в непосредственном воздействии МФ на ростовые и апоптотические процессы в тироцитах, в основе чего лежит активация им АМФ-активируемой протеинкиназы и функционально связанного с ней mTOR(mammalian target of rapamycin)-комплекса, а также ингибирование каскада митогенактивируемых протеинкиназ, вовлеченного в митогенные эффекты инсулина [102].

Недавно было изучено влияние МФ на уровень ТТГ и функции тиреоидной системы у пациентов с СД2 и субклиническим гипертиреозом. Несмотря на то, что МФ в этом случае ослаблял ИР и снижал гипергликемию, в отличие от гипотиреоидных

состояний, он слабо влиял на уровень ТТГ и активность тиреоидной системы [103]. Сравнительно слабо было выражено влияние МФ на уровень ТТГ и тиреоидную систему и у эутиреоидных пациентов с СД2 [104]. При этом у эутиреоидных диабетических пациентов со сниженным базальным уровнем ТТГ лечение МФ даже немного повышало уровень гормона, в то время как при повышенном уровне ТТГ – снижало его. Таким образом, лечение МФ оказывает на продукцию ТТГ в условиях эутиреоза “буферный эффект”, стабилизируя концентрацию гормона вблизи его средних значений [105].

9. ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ НА ФУНКЦИИ ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СД2

Взаимосвязь между окислительно-восстановительным балансом и концентрацией активных форм кислорода и функциональным состоянием тиреоидной системы указывает на то, что антиоксиданты и соединения, регулирующие окислительный стресс, могут быть эффективны при лечении дисфункций тиреоидной системы, ассоциированных с СД2. В пользу этого свидетельствуют следующие данные.

Обработка крыс со стрептозотоциновым СД1 с помощью S-аллицистеина, серосодержащей аминокислоты с выраженными антиоксидантными свойствами, улучшала гликемический контроль, снижала концентрацию гидропероксидов и тиобарбитурат-реактивных веществ, повышала активность ферментов антиоксидантной защиты. Результатом восстановления окислительно-восстановительного баланса было улучшение функций тиреоидной оси, о чем свидетельствует повышение уровней ТТГ и ТГ, сниженных при СД. Наряду с S-аллицистеином, функции тиреоидной системы у крыс с СД1 восстанавливались с помощью хорошо известного антиоксиданта гликлазида [106]. Обработка антиоксидантом апигенином крыс с аллоксановым СД1 не только улучшала углеводный и липидный метаболизм, но и повышала уровни Т₃ и Т₄ [107]. К сходному результату приводило лечение крыс с СД2, вызванного дексаметазоном, с помощью экстракта из *Anethum graveolens* L., обладающего антиоксидантными свойствами [108], а также мышей с дексаметазоновой моделью СД2 с помощью акарбозы – соединения с выраженными антиоксидантными и антигипергликемическими свойствами [109].

Выявлена функциональная взаимосвязь между содержанием билирубина – мощного антиоксиданта, защищающего сердечно-сосудистую систему от активных форм кислорода, и развитием диабетической и тиреоидной патологии. Дисфункции тиреоидной системы при СД2 со сниженным уровнем Т₄ сопровождаются снижением уровня билирубина и ослаблением его антиоксидантного потенциала. Положительная корреляция между свободным Т₄ и билирубином наблюдается у пациентов с СД2, но не выявлена у пациентов со сниженным уровнем Т₄ без диабетической

патологии [110]. Соотношение между билирубином и свободным T_4 определяется степенью ИР [111]. Эти данные свидетельствуют о согласованности и взаимозависимости изменений тиреоидного и антиоксидантного статуса при диабетической патологии, и об эффективности антиоксидантов для лечения СД и его осложнений со стороны тиреоидной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что в настоящее время основным фармакологическим подходом для коррекции тиреоидной патологии у пациентов с СД1 и СД2 является использование препаратов ТГ, существует острая необходимость разработки и внедрения новых подходов. Это обусловлено целым рядом побочных эффектов ТГ терапии. Транзиторный гипертиреоз, вызываемый несбалансированным приёмом препаратов ТГ, не только усугубляет уже имеющуюся диабетическую патологию вследствие усиления ИР, повышения продукции глюкозы и ослабления инсулинпродуцирующей функции β -клеток, но и способствует переходу предиабетических состояний в явные формы СД2. Хорошей альтернативой ТГ являются разрабатываемые в последние годы селективные агонисты ТР β , которые лишены многих побочных эффектов, характерных для ТГ, но они до сих пор не используются в медицине, хотя, как показывают экспериментальные исследования, могут быть эффективными при восстановлении дефицита ТГ при диабетической патологии. Сходная картина и в отношении низкомолекулярных и пептидных регуляторов рецептора ТТГ, которые могут быть эффективны при различных формах тиреоидной патологии – аутоиммунном тиреоидите и тиреотоксикозе. Другим перспективным подходом для нормализации функций тиреоидной системы в условиях диабетической патологии является коррекция гормональных и метаболических нарушений, которые характерны для СД и влияют на активность гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси. Среди таких нарушений инсулиновый дефицит (СД1) и ИР (СД2), ведущие к гипергликемии, дислипидемии и окислительному стрессу, а также дисбаланс гипоталамических сигнальных путей, включая регулируемые инсулином, ответственных за центральную регуляцию энергетического гомеостаза. Вследствие этого традиционная инсулиновая терапия, использование антидиабетического препарата МФ, восстанавливающего энергетический обмен в периферических органах и тканях, применение антиоксидантов, защищающих клетки от окислительного стресса, а также использование гормональных агентов, восстанавливающих интегративную сеть гипоталамических систем, представляют большую практическую ценность для лечения заболеваний ЩЖ в условиях СД1 и СД2, тем более что в отличие от регуляторов ТР и рецептора ТТГ, инсулин, МФ и антиоксиданты длительное время применяются в медицине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kadiyala R., Peter R., Okosieme O.E. (2010) *Int. J. Clin. Pract.*, **64**, 1130-1139.
2. Palma C.C., Pavesi M., Nogueira V.G., Clemente E.L., Vasconcellos Mde F., Pereira L.C. Júnior, Pacheco F.F., Braga T.G., Bello Lde F., Soares J.O., Dos Santos S.C., Campos V.P., Gomes M.B. (2013) *Diabetol. Metab. Syndr.*, **5**, 58.
3. Duntas L.H., Orgiazzi J., Brabant G. (2011) *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, **75**, 1-9.
4. Potenza M., Via M.A., Yanagisawa R.T. (2009) *Endocr. Pract.*, **15**, 254-262.
5. Lambadiari V., Mitrou P., Maratou E., Raptis A.E., Tountas N., Raptis S.A., Dimitriadis G. (2011) *Endocrine*, **39**, 28-32.
6. Medina M.C., Fonesca T.L., Molina J., Fachado A., Castillo M., Dong L., Soares R., Hernández A., Caicedo A., Bianco A.C. (2014) *Endocrinology*, **155**, 3160-3171.
7. Ximenes H.M., Lortz S., Jörns A., Lenzen S. (2007) *Life Sci.*, **80**, 2045-2050.
8. Brenta G. (2011) *J. Thyroid Res.*, **2011**, 152850.
9. Stanicka S., Vondra K., Pelikanova T., Vlcek P., Hill M., Zamrazil V. (2005) *Clin. Chem. Lab. Med.*, **43**, 715-720.
10. Handisurya A., Pacini G., Tura A., Gessl A., Kautzky-Willer A. (2008) *Clin. Endocrinol.*, **69**, 963-969.
11. Cheng S.Y., Leonard J.L., Davis P.J. (2010) *Endocr. Rev.*, **31**, 139-170.
12. Zhang X.K., Kahl M. (1993) *Trends Endocrinol. Metab.*, **4**, 156-162.
13. Hammes S.R., Davis P.J. (2015) *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, **29**, 581-593.
14. Jones I., Ng L., Liu H., Forrest D. (2007) *Mol. Endocrinol.*, **21**, 1108-1119.
15. Wikström L., Johansson C., Saltó C., Barlow C., Campos Barros A., Baas F., Forrest D., Thorén P., Vennström B. (1998) *EMBO J.*, **17**, 455-461.
16. Fraichard A., Chassande O., Plateroti M., Roux J.P., Trouillas J., Dehay C., Legrand C., Gauthier K., Kedingier M., Malaval L., Rousset B., Samarut J. (1997) *EMBO J.*, **16**, 4412-4420.
17. Flores-Morales A., Gullberg H., Fernandez L., Ståhlberg N., Lee N.H., Vennström B., Norstedt G. (2002) *Mol. Endocrinol.*, **16**, 1257-1268.
18. Teixeira S.D., Panveloski-Costa A.C., Carvalho A., Monteiro Schiavon F.P., Ruiz Marque A.C., Campello R.S., Bazotte R.B., Nunes M.T. (2016) *Physiol. Rep.*, **4**, e12961.
19. Santer R., Calado J. (2010) *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, **5**, 133-141.
20. White J.R. (2015) *Ann. Pharmacother.*, **49**, 582-598.
21. Panveloski Costa A.C., Teixeira S. da S., Ribeiro I.M.R., Serrano Nascimento C., das Neves R.X., Favaro R.R., Seelaender M., Antunes V.R., Nunes M.T. (2016) *Acta Physiol. Oxf. Engl.*, **217**, 130-140.
22. Verga Falzacappa C., Mangialardo C., Madaro L., Ranieri D., Lupoi L., Stigliano A., Torrisi M.R., Bouchè M., Toscano V., Misiti S. (2011) *PLoS One*, **6**, e19839.
23. Verga Falzacappa C., Petrucci E., Patriarca V., Michienzi S., Stigliano A., Brunetti E., Toscano V., Misiti S. (2007) *J. Mol. Endocrinol.*, **38**, 221-233.
24. Cao X., Kambe F., Yamauchi M., Seo H. (2009) *Biochem. J.*, **424**, 201-209.
25. Carrillo-Sepúlveda M.A., Ceravolo G.S., Fortes Z.B., Carvalho M.H., Tostes R.C., Laurindo F.R., Webb R.C., Barreto-Chaves M.L. (2010) *Cardiovasc. Res.*, **85**, 560-570.

26. Davidoff A., Rodgers R. (1990) Hypertension, **15**, 633-642.
27. Weltman N.Y., Ojamaa K., Schlenker E.H., Chen Y.F., Zucchi R., Saba A., Colligiani D., Rajagopalan V., Pol C.J., Gerdes A.M. (2014) Mol. Med., **20**, 302-312.
28. Furuya F., Shimura H., Yamashita S., Endo T., Kobayashi T. (2010) J. Biol. Chem., **285**, 24477-24486.
29. Kalofoutis C., Mourouzis I., Galanopoulos G., Dimopoulos A., Perimenis P., Spanou D., Cokkinos D.V., Singh J., Pantos C. (2010) Mol. Cell. Biochem., **345**, 161-169.
30. Mourouzis I., Giagourta I., Galanopoulos G., Mantzouratou P., Kostakou E., Kokkinos A.D., Tentolouris N., Pantos C. (2013) Metabolism, **62**, 1387-1393.
31. Levin B.E., Triscari J., Sullivan A.C. (1982) Am. J. Physiol., **243**, R170-R178.
32. Lin Y., Sun Z. (2011) Br. J. Pharmacol., **162**, 597-610.
33. Romero R., Casanova B., Pulido N., Suarez A.I., Rodriguez E., Rovira A. (2000) J. Endocrinol., **164**, 187-195.
34. Ferrannini E., Mari A. (2004) Diabetologia, **47**, 943-956.
35. Marchetti P., Dotta F., Lauro D., Purrello F. (2008) Regul. Pept., **146**, 4-11.
36. Ortega E., Koska J., Pannacciulli N., Bunt J.C., Krakoff J. (2008) Eur. J. Endocrinol., **158**, 217-221.
37. Kaneto H., Matsuoka T.A., Katakami N., Matsuhisa M. (2009) Curr. Med. Chem., **16**, 3144-3151.
38. Huang Y., Chen J., Li G., Cheng T.Y., Jiang M.H., Zhang S.Y., Lu J., Yan S., Fan W.W., Lu D.R. (2007) Acta Pharmacol. Sin., **28**, 1181-1188.
39. Erion M.D., Cable E.E., Ito B.R., Jiang H., Fujitaki J.M., Finn P.D., Zhang B.H., Hou J., Boyer S.H., van Poelje P.D., Linemeyer D.L. (2007) Proc. Natl. Acad. Sci., **104**, 15490-15495.
40. Bryzgalova G., Effendic S., Khan A., Rehnmark S., Barbounis P., Boulet J., Dong G., Singh R., Shapses S., Malm J., Webb P., Baxter J.D., Grover G.J. (2008) J. Steroid Biochem. Mol. Biol., **111**, 262-267.
41. Martagón A.J., Lin J.Z., Cimini S.L., Webb P., Phillips K.J. (2015) PLoS One, **10**, e0122987.
42. Baxter J.D., Webb P. (2009) Nat. Rev. Drug Discov., **8**, 308-320.
43. Vatner D.F., Weismann D., Beddow S.A., Kumashiro N., Erion D.M., Liao X.-H., Grover G.J., Webb P., Phillips K.J., Weiss R.E., Bogan J.S., Baxter J., Shulman G.I., Samuel V.T. (2013) Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., **305**, 89-100.
44. Feng X., Jiang Y., Meltzer P., Yen P.M. (2000) Mol. Endocrinol., **14**, 947-955.
45. Yuan C., Lin J.Z.H., Sieglaff D.H., Ayers S.D., DeNoto-Reynolds F., Baxter J.D., Webb P. (2011) Endocrinology, **153**, 501-511.
46. Nedergaard J., Bengtsson T., Cannon B. (2011) Cell. Metab., **13**, 238-240.
47. Skarulis M.C., Celi F.S., Mueller E., Zemskova M., Malek R., Hugendubler L., Cochran C., Solomon J., Chen C., Gorden P. (2009) J. Clin. Endocrinol. Metab., **95**, 256-262.
48. Lin Y., Sun Z. (2011) J. Endocrinol., **209**, 185-191.
49. Moon M.K., Kang G.H., Kim H.H., Han S.K., Koo Y.D., Cho S.W., Kim Y.A., Oh B.C., Park D.J., Chung S.S., Park K.S., Park Y.J. (2016) Mol. Cell. Endocrinol., **436**, 50-58.
50. Neumann S., Gershengorn M.C. (2011) Ann. Endocrinol. (Paris), **72**, 74-76.
51. Шнаков А.О. (2015) Цитология, **57**, 167-176.
52. Kleinau G., Krause G. (2009) Endocr. Rev., **30**, 133-151.
53. Troppmann B., Kleinau G., Krause G., Gromoll J. (2013) Hum. Reprod. Update, **19**, 583-602.
54. Neumann S., Nir E.A., Eliseeva E., Huang W., Marugan J., Xiao J., Dulcey A.E., Gershengorn M.C. (2014) Endocrinology, **155**, 310-314.
55. Neumann S., Padia U., Cullen M.J., Eliseeva E., Nir E.A., Place R.F., Morgan S.J., Gershengorn M.C. (2016) Front. Endocrinol. (Lausanne), **7**, 105.
56. Moore S., Jaeschke H., Kleinau G., Neumann S., Costanzi S., Jiang J.K., Childress J., Raaka B.M., Colson A., Paschke R., Krause G., Thomas C.J., Gershengorn M.C. (2006) J. Med. Chem., **49**, 3888-3896.
57. Neumann S., Huang W., Titus S., Krause G., Kleinau G., Alberobello A.T., Zheng W., Southall N.T., Inglese J., Austin C.P., Celi F.S., Gavrilova O., Thomas C.J., Raaka B.M., Gershengorn M.C. (2009) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **106**, 12471-12476.
58. Bahn R.S. (2012) Clin. Pharmacol. Ther., **91**, 577-579.
59. Neumann S., Huang W., Eliseeva E., Titus S., Thomas C.J., Gershengorn M.C. (2010) Endocrinology, **151**, 3454-3459.
60. Neumann S., Eliseeva E., McCoy J.G., Napolitano G., Giuliani C., Monaco F., Huang W., Gershengorn M.C. (2011) J. Clin. Endocrinol. Metab., **96**, 548-554.
61. Neumann S., Pope A., Geras-Raaka E., Raaka B.M., Bahn R.S., Gershengorn M.C. (2012) Thyroid, **22**, 839-843.
62. Wiersinga W.M. (2011) J. Clin. Endocrinol. Metab., **96**, 2386-2394.
63. Shpakov A.O., Pertseva M.N. (2007) in: Signal Transduction Research Trends (N.O. Grachevsky, ed.) Nova Science Publishers, Inc., N.Y. pp. 45-93.
64. O'Callaghan K., Kuliopulos A., Covic L. (2012) J. Biol. Chem., **287**, 12787-12796.
65. Shpakov A.O., Shpakova E.A. (2014) Biochemistry (Moscow). Suppl. Ser. B: Biomedical Chemistry, **8**, 19-26.
66. Covic L., Gresser A.L., Talavera J., Swift S., Kuliopulos A. (2002) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **99**, 643-648.
67. Shpakov A.O., Shpakova E.A., Tarasenko I.I., Derkach K.V., Vlasov G.P. (2010) Int. J. Pept. Res. Ther., **16**, 95-105.
68. Shpakov A.O. (2011) J. Amino Acids, **2011**, 656051.
69. Tressel S.L., Koukos G., Tchernychev B., Jacques S.L., Covic L., Kuliopulos A. (2011) Methods Mol. Biol., **683**, 259-275.
70. Shpakova E.A., Shpakov A.O., Chistyakova O.V., Moyseyuk I.V., Derkach K.V. (2012) Dokl. Biochem. Biophys., **433**, 64-67.
71. Shpakov A.O., Shpakova E.A., Derkach K.V. (2012) Cur. Top. Pept. Prot. Res., **13**, 61-73.
72. Shpakov A.O., Shpakova E.A., Tarasenko I.I., Derkach K.V. (2014) Cell Tissue Biol., **8**, 488-498.
73. Деркач К.В., Шпакова Е.А., Бондарева В.М., Шнаков А.О. (2015) Трансляционная медицина, **30**, 15-21.
74. Derkach K.V., Shpakova E.A., Titov A.M., Shpakov A.O. (2015) Int. J. Pept. Res. Ther., **21**, 249-260.
75. Katovich M.J., Marks K.S., Sninsky C.A. (1993) Can. J. Physiol. Pharmacol., **71**, 568-575.
76. Santos M.C., Louzada R.A., Souza E.C., Fortunato R.S., Vasconcelos A.L., Souza K.L., Castro J.P., Carvalho D.P., Ferreira A.C. (2013) Endocrinology, **154**, 1361-1372.
77. van Haasteren G.A., Sleddens-Linkels E., van Toor H., Klootwijk W., de Jong F.H., Visser T.J., de Greef W.J. (1997) J. Endocrinol., **153**, 259-267.
78. Nillni E.A. (2010) Front. Neuroendocrinol., **31**, 134-156.
79. Grimberg A. (2004) Cancer Biol. Ther., **3**, 731-733.
80. Orskov H., Flyvbjerg A., Frydystyk J., Ledet T., Møller N., Christensen S.E., Harris A.G. (1992) Metabolism, **41**, 66-71.
81. El-Salhy M., Spångéus A. (2002) Ups. J. Med. Sci., **107**, 89-99.

82. Caruso M.A., Sheridan M.A. (2014) *Mol. Cell. Endocrinol.*, **384**, 126-133.
83. Fekete C., Singru P.S., Sanchez E., Sarkar S., Christoffolete M.A., Riberio R.S., Rand W.M., Emerson C.H., Bianco A.C., Lechan R.M. (2006) *Endocrinology*, **147**, 520-529.
84. Derkach K.V., Bogush I.V., Berstein L.M., Shpakov A.O. (2015) *Horm. Metab. Res.*, **47**, 916-924.
85. Shpakov A.O., Chistyakova O.V., Derkach K.V., Moiseyuk I.V., Bondareva V.M. (2012) *Central Eur. J. Biol.*, **7**, 33-47.
86. Shpakov A.O., Derkach K.V., Berstein L.M. (2015) *Future Science OA (FSO)*, **1**, FSO25.
87. Сухов И.Б., Шупилов В.Н., Чистякова О.В., Трост А.М., Шпак А.О. (2013) *Доклады Академии наук*, **453**, 577-580.
88. Sukhov I.B., Derkach K.V., Chistyakova O.V., Bondareva V.M., Shpakov A.O. (2016) *J. Evol. Biochem. Physiol.*, **52**, 204-216.
89. Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R. (2002) *Ann. Intern. Med.*, **137**, 25-33.
90. Zhou G., Myers R., Li Y., Chen Y., Shen X., Fenyk-Melody J., Wu M., Ventre J., Doebber T., Fujii N., Musi N., Hirshman M.F., Goodyear L.J., Moller D.E. (2011) *J. Clin. Invest.*, **108**, 1167-1174.
91. Ittermann T., Markus M.R., Schipf S., Derwahl M., Meisinger C., Völzke H. (2013) *Eur. J. Endocrinol.*, **169**, 9-15.
92. Pappa T., Alevizaki M. (2013) *Eur. Thyroid J.*, **2**, 22-28.
93. Vigersky R.A., Filmore-Nassar A., Glass A.R. (2006) *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **91**, 225-227.
94. Isidro M.L., Penín M.A., Nemiña R., Cordido F. (2007) *Endocrine*, **32**, 79-82.
95. Cappelli C., Rotondi M., Pirola I., Agosti B., Formenti A., Zarra E., Valentini U., Leporati P., Chiovato L., Castellano M. (2012) *Eur. J. Endocrinol.*, **167**, 261-265.
96. Cappelli C., Rotondi M., Pirola I., Agosti B., Formenti A.M., De Cata P., Salvetti M., Chiovato L., Castellano M. (2014) *Hormones (Athens)*, **13**, 252-258.
97. Col N.F., Ochs L., Springmann V., Aragaki A.K., Chlebowski R.T. (2012) *Breast Cancer Res. Treat.*, **135**, 639-646.
98. Noto H., Goto A., Tsujimoto T., Noda M. (2012) *PLoS One*, **7**, e33411.
99. Casteras A., Zafon C., Ciudin A., Mesa J. (2013) *Thyroid*, **23**, 1510-1513.
100. Mousavi Z., Dourandish L., Rokni H., Sadeghi R., Rasoul Zakavi S. (2014) *Minerva Endocrinol.*, **39**, 59-65.
101. Shaw R.J., Lamia K.A., Vasquez D., Koo S.H., Bardeesy N., Depinho R.A., Montminy M., Cantley L.C. (2005) *Science*, **310**, 1642-1646.
102. Chen G., Xu S., Renko K., Derwahl M. (2012) *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **97**, 510-520.
103. Krysiak R., Szkrobka W., Okopien B. (2015) *Exp. Clin. Endocrinol. Diab.*, **123**, 205-208.
104. Díez J.J., Iglesias P. (2013) *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, **78**, 505-511.
105. Santos-Palacios S., Brugos-Larumbe A., Guillén-Grima F., Garmendia-Madariaga A., Galofré J.C. (2015) *Hormones (Athens)*, **14**, 280-285.
106. Saravanan G., Ponmurugan P. (2012) *J. Diabetes Complications*, **26**, 280-285.
107. Panda S., Kar A. (2007) *J. Pharm. Pharmacol.*, **59**, 1543-1548.
108. Panda S. (2008) *Phytother. Res.*, **22**, 1695-1697.
109. Rameshwar J., Anand K. (2006) *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **33**, 1104-1106.
110. Deetman P.E., Kwakernaak A.J., Bakker S.J., Dullaart R.P. (2013) *Thyroid*, **23**, 1367-1373.
111. Deetman P.E., Bakker S.J., Kwakernaak A.J., Navis G., Dullaart R.P.; PREVEND Study Group. (2014) *PLoS One*, **9**, e90886.

Поступила: 22. 03. 2017.
Принята к печати: 27. 04. 2017.

PHARMACOLOGICAL APPROACHES FOR CORRECTION OF THYROID DYSFUNCTIONS IN DIABETES MELLITUS

A.O. Shpakov

I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences,
44 Toreza av., St. Petersburg, 194223 Russia; tel.: (812)552-31-17; fax: (812)552-30-12; e-mail: alex_shpakov@list.ru

Thyroid diseases are closely associated with the development of types 1 and 2 diabetes mellitus (DM), and as a consequence, the development of effective approaches for their treatment is one of the urgent problems of endocrinology. Traditionally, thyroid hormones (TH) are used to correct functions of the thyroid system. However, they are characterized by many side effects, such as their negative effect on the cardiovascular system as well as the ability of TH to enhance insulin resistance and to disturb insulin-producing function of pancreas, exacerbating thereby diabetic pathology. Therefore, the analogues of TH, selective for certain types of TH receptors, that do not have these side effects, are being developed. The peptide and low-molecular weight regulators of thyroid-stimulating hormone receptor, which regulate the activity of the thyroid axis at the stage of TH synthesis and secretion in thyrocytes, are being created. Systemic and intranasal administration of insulin, metformin therapy and drugs with antioxidant activity are effective for the treatment of thyroid pathology in types 1 and 2 DM. In the review, the literature data and the results of own investigations on pharmacological approaches for the treatment and prevention of thyroid diseases in patients with types 1 and 2 DM are summarized and analyzed.

Key words: thyroid pathology, diabetes mellitus, thyroid hormones, low-molecular regulators, intranasally administered insulin, insulin resistance