

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА БІОСИНТЕЗ І МЕХАНІЗМ ДІЇ ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ

З усіх відомих гормонів, що синтезуються в організмі, гормони щитоподібної залози проявляють найширший спектр дії. Їх вплив спрямований не на певні органи-мішені, а поширюється на всі клітини організму та субклітинні органели (ядра, мітохондрії, рибосоми, клітинні мембрани). Вони впливають на експресію певних генів та здійснюють регуляцію швидкості обміну речовин. Захворювання, пов'язані з функцією щитоподібної залози, належать до найбільш поширених у клінічній практиці ендокринних розладів, що надає їм загальномедичного і соціального значення. У цьому огляді літератури наведено сучасні дані досліджень механізмів регуляції функції щитоподібної залози, а також біосинтезу, секреції і механізмів дії тиреоїдних гормонів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: тиреоїдні гормони, тиреоглобулін, тиреотропний гормон, рецептори.

У 1888 році Лондонська спілка лікарів-клініцистів оприлюднила результати досліджень, які свідчили про те, що причиною появи гіпотиреозу була атрофія щитоподібної залози [5]. Незабаром після цього екстракти щитоподібної залози овець використали для лікування гіпотиреозу. Вже у 1919 році Кендаллом з екстрактів щитоподібної залози був виділений 3,5,3'5'-тетрайодтиронін (тироксин, T_4), а в 1926 році даний гормон синтезований Харінгтоном [22]. Тільки через 40 років Роше і Пітт-Ріверс майже одночасно ідентифікували в лабораторіях 3,5,3'-трийодтиронін (T_3), встановили його наявність у плазмі крові людини і здатність гормону запобігати появі зоба в щурів [16].

У 60-х роках ХХ століття Тата й ін. [39] припустили, що тиреоїдні гормони можуть бути причетні до регуляції транскрипції відповідних генів-мішеней. Встановлено, що лікування гіпотиреозу в щурів за допомогою T_3 викликало швидке збільшення синтезу мРНК у печінці, що передувало формуванню нового білка і посиленню мітохондріального окиснення.

У 1974 році групи Оппенгеймера та Семюелса, використовуючи радіоактивні мітки, виявили конкретні ядерні сайти зв'язування T_3 в різних чутливих до нього тканинах, і таким чином було отримано перші дані про рецептори тиреоїдних гормонів. Головним досягненням у розумінні біохімічної і молекулярної дії тиреоїдних

© В. М. Нечипорук, М. М. Корда, 2015.

гормонів стали ідентифікація, клонування і характеристика відповідних рецепторів у 1986 році в лабораторіях Веннстром та ін. [40]. Було встановлено, що ці рецептори є членами великого мультигенного сімейства транскрипційних факторів, які активуються гормонами або іншими сигнальними молекулами. Виявлено, що рецептори тиреоїдних гормонів – невід'ємні хромосомні білки, структура і хімічна природа яких модифікується виключно даними гормонами. Ліганди тиреоїдних рецепторів можуть змінювати взаємодію між рецептором і його генами-мішенями, що опосередковується прямою або побічною фізіологічною дією гормонів.

Значного прогресу було досягнуто в останні 20 років. Детально досліджено будову хромосом, що дозволило встановити структурні та біохімічні зміни хроматину внаслідок дії гормонів щитоподібної залози. Власне, завдяки результатам цих досліджень, як і останнім сучасним досягненням у галузі генетики, стали інтенсивно вивчати біохімічні процеси всередині клітини, що дало змогу виявити більш широкі системні зміни і механізми дії тиреоїдних гормонів. Встановлено, що тиреоїдні рецептори мають декілька ізоформ, які можуть різним чином взаємодіяти з іншими ядерними білками як корепресори чи коактиватори. Саме це дозволило стверджувати, що тиреоїдні гормони можуть впливати на процес транскрипції генів, та сприяло новому розумінню

молекулярних механізмів дії тиреоїдних гормонів як у нормі, так і при патології.

Біосинтез та секреція тиреоглобуліну і тиреоїдних гормонів

Щитоподібна залоза складається з фолікул, в яких відбувається синтез йодтиронінів шляхом йодування залишків амінокислоти тирозину в складі глікопротеїну тиреоглобуліну. До йодтиронінів належать 3,5,3'-трийодтиронін (трийодтиронін, T_3) і 3,5,3'5'-тетрайодтиронін (тироксин, T_4) (рис.).

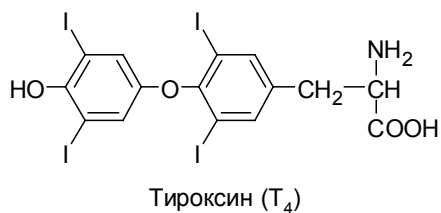
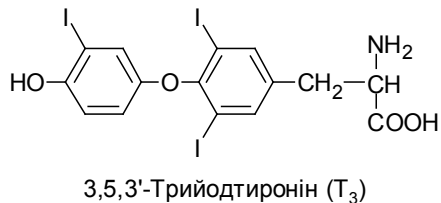


Рис. Структурні формули йодтиронінів.

Йодид активно транспортується і концентрується в щитоподібній залозі за допомогою транспортного білка $Na^+, K^+/I^-$ -симпортера [9]. Захоплений йодид окиснюється тиреопероксидазою при наявності перекису водню, що забезпечує йодування залишків тирозину в молекулі тиреоглобуліну. Утворення перекису водню в тиреоцитах відбувається з участю НАДФ·Н-цитохром С-редуктази [18]. Під дією тиреопероксидази окиснений йод реагує із залишками тирозину з утворенням монойодтирозинів і дийодтирозинів. Внаслідок реакції конденсації двох молекул дийодтирозину утворюється йодтиронін T_4 , а при конденсації молекул монойодтирозину і дийодтирозину – йодтиронін T_3 .

Йодований тиреоглобулін, що містить монойодтирозин, дийодтирозин, T_4 , і T_3 , зберігається у вигляді колоїду в просвіті фолікулярних клітин щитоподібної залози. Було встановлено, що власне генетичні дефекти, які виникають у процесі синтезу тиреоїдних гормонів у людини, є основною причиною виникнення уроджених гіпотиреозів за нормальних умов [15].

У фолікулярні клітини з колоїду йодтиреоглобулін транспортується шляхом ендоцитозу. Вивільнення з йодтиреоглобуліну T_3 і T_4 відбувається шляхом гідролізу ферментами лізосом. За нормальних умов щитоподібна залоза секретує у кров T_4 в 40 разів більше, ніж T_3 [29]. Потрапляючи в кров, тиреоїдні гормони утворюють комплекс із глікопротеїном – тироксиназв'язувальним глобуліном, що синтезується в печінці. Він зв'язує в плазмі приблизно 70 % T_4 і 50 % T_3 . Лише невелика частка тиреоїдних гормонів може зв'язуватись із транстиретином (тироксиназв'язувальний преальбумін) і альбуміном. Тільки 0,03 % T_4 і 0,3 % T_3 містяться в крові у вільному стані. Біологічно активними є тільки вільні гормони, тоді як гормони, зв'язані з білками, забезпечують їх резерв і вивільняються при зменшенні концентрації вільних [42]. Регуляція концентрації вільних тиреоїдних гормонів відбувається за механізмом зворотного зв'язку через збільшення їх власної секреції (через посилення продукування тиреотропного гормону), що дозволяє підтримувати концентрацію гормонів на постійному рівні.

Подальша регуляція концентрації тиреоїдних гормонів у крові здійснюється периферичними тканинами. При багатьох хворобах, а також при голодуванні клітини периферичних тканин утворюють меншу кількість T_3 з T_4 [44]. Цілком імовірно, що зниження рівня T_3 за таких умов являє собою компенсаторну реакцію, спрямовану на зменшення енерговитрат та заощадження субстратів окиснення. Концентрація загального T_4 у сироватці в нормі становить 51–154 нмоль/л, а вільного T_4 – 7,7–25,7 пмоль/л. Рівень загального T_3 складає 1,2–3,5 нмоль/л. Основним шляхом синтезу T_3 в периферичних тканинах є 5'-дейодування зовнішнього кільця T_4 5'-дейодиназою. Активним центром дейодиназ йодтиронінів є селен цистеїну [8]. Таким чином, селен бере непряму участь у регуляції функцій організму. Встановлено декілька типів 5'-дейодиназ [1]: I тип міститься в печінці та нирках і перетворює більшість T_4 у вільний T_3 ; II тип міститься в мозку, гіпофізі й жировій тканині та перетворює T_4 в T_3 для внутрішньоклітинних потреб; III тип, що міститься в основному в плаценті, мозку та шкірі, призводить до утворення "реверсної" форми T_3 (рис.), яка повністю позбавлена біологічної активності, що є ключовим кроком в інактивації тиреоїдних гормонів. Тому на даний час істинним тиреоїдним гормоном вважають саме T_3 , тоді як T_4 відводять роль прогормону [43].

Клітинна мембрана містить ряд енергозалежних транспортних систем для тиреоїдних гормонів [2], причому їх проникнення в клітини

пов'язане з перенесенням деяких амінокислот і обміном Na^+ та H^+ [33].

Головна особливість щитоподібної залози полягає в тому, що тільки в ній йод використовується в процесі синтезу гормонів. Участь у синтезі тиреоїдних гормонів – єдина відома фізіологічна роль йоду. Відомо, що власне цей мікроелемент поглинається з крові багатьма органами (слинними і молочними залозами, слизовою оболонкою шлунково-кишкового тракту, нирками та ін.), але тільки в щитоподібній залозі він входить до складу біологічно активних сполук. Для нормального продукування тиреоїдних гормонів діти грудного віку повинні отримувати не менше 30 мкг/кг йоду на добу, а підлітки та дорослі – 150 мкг [21].

Хоча тиреоїдні гормони можуть впливати на ряд внутрішньоклітинних локусів, їх основною функцією є регуляція транскрипції відповідних генів-мішеней. Дослідження останніх років показали, що головний ефект йодтиронинів є результатом їх взаємодії з високоспецифічними білками-рецепторами, які вступають у комплекс із тиреоїдними гормонами. Як і стероїдні гормони, які також зв'язуються з відповідними ядерними рецепторами, тиреоїдні гормони проникають у клітину і переходять до ядра. Потім зв'язуються з тиреоїдними рецепторами, що призводить до конформаційних змін і утворення комплексів гормон–рецептор. Утворення таких комплексів є важливим кроком у позитивній або негативній регуляції синтезу білка.

Біосинтез і секреція тиреотропного гормону гіпофіза, взаємодія з рецепторами

Синтез і секреція йодтиронинів регулюються гіпоталамо-гіпофізарною системою, яка, у свою чергу, регулюється за принципом негативного зворотного зв'язку. Стимулом для підвищення секреції тиреоліберину і тиреотропіну є зниження концентрації тиреоїдних гормонів у крові. Проте в регуляції активності щитоподібної залози бере участь ряд інших факторів (йод, катехоламіни, простагландини, інсулін). Клітини щитоподібної залози інтегрують різноманітні сигнали в єдиний координований процес біосинтезу та секреції тиреоїдних гормонів [6].

Нейрогормон тиреоліберин являє собою трипептид Глю-Гіс-Про. Синтез тиреоліберину здійснюється шляхом посттрансляційного відщеплення від молекули-попередника дев'ятичленного пептидного ланцюга. З преоптичної ділянки гіпоталамуса він надходить до гіпофіза по порталній системі судин. Хоча концентрація тиреоліберину в гіпоталамусі досить висока, більше 80 % його міститься в позагіпоталамічних відділах головного мозку, де він відіграє роль нейротрансмітера, що регулює

поведінкові та електрофізіологічні процеси [32]. Стимуляція секреції тиреотропного гормону (ТТГ) тиреоліберином опосередковується специфічними рецепторами на тиреотропних клітинах аденогіпофіза, що супроводжується зростанням внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію.

Тиреотропний гормон являє собою глікопротеїн з молекулярною масою 28 кДа, що складається з α - і β -субодиниць, з'єднаних між собою нековалентним зв'язком. Біологічну роль відіграє лише β -субодиниця, проте окремо від α -субодиниці вона не взаємодіє з рецепторами на тиреоцитах і не стимулює секреції тиреоїдних гормонів. Сама по собі α -субодиниця також є біологічно неактивною. Субодиниці об'єднуються внаслідок реакції глікозилювання [19].

Тиреотропний гормон зв'язується зі специфічним рецептором (рТТГ), що зв'язаний з G-білком, розташованим на поверхні епітеліальних клітин тиреоцитів. Взаємодія ТТГ із власним рецептором призводить до активації аденілатциклази та збільшення внутрішньоклітинної концентрації циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) і кальцію [38]. Далі відбуваються активація протеїнкінази і фосфорилування серинових і треонінових залишків багатьох внутрішньоклітинних пептидів, що завершуються прискоренням захоплення йодиду, синтезу, екзо- й ендоцитозу тиреоглобуліну, його протеолізу та секреції тиреоїдних гормонів. Власне, конкретні фосфорильовані білки, що визначають інші ефекти ТТГ у щитоподібній залозі, не встановлено, проте практично всі вони імітуються аналогами цАМФ [12]. Нормальна концентрація ТТГ у сироватці периферичної крові, залежно від методу визначення, коливається в межах 0,5–10 мкЕ/мл і залишається постійною протягом доби. рТТГ і його мРНК виявлено не тільки в щитоподібній залозі, але і в деяких інших тканинах, хоча їх роль у них залишається не встановленою [23].

ТТГ також викликає деякі тривалі ефекти, для прояву яких потрібно кілька днів (синтез білків, нуклеїнових кислот, фосфоліпідів, збільшення кількості та розмірів тиреоїдних клітин). Між концентраціями вільного T_4 і ТТГ у крові існує обернена залежність. ТТГ, впливаючи на периферичні рТТГ, також підвищує активність селенозалежної монодейодинази периферичних тканин і чутливість тиреоїдних рецепторів тканин до тиреоїдних гормонів. Секреція тиреоліберину і тиреотропного гормону регулюється тиреоїдними гормонами за принципом зворотного зв'язку. Крім того, соматостатин і дофамін гіпоталамуса можуть негативно регулювати секрецію тиреотропного гормону [34].

Взаємодія тиреоїдних гормонів із внутрішньоядерними рецепторами

У 1986 році в лабораторіях Веннстром і Еванс незалежно один від одного встановили два гени тиреоїдних рецепторів T_3 (TR) α та β на хромосомах 17 і 3 відповідно. З'ясовано, що тиреоїдні рецептори є клітинними гомологами вірусного протоонкогена *c-erbA*, а власне амінокислотний аналіз послідовностей рецепторів показав їх приналежність до суперсімейства ядерних рецепторів стероїдних гормонів. Пізніше було виявлено, що тиреоїдні рецептори T_3 є членами великого сімейства ядерних гормональних рецепторів, які включають вітамін D (стероїдний), ретиноеву кислоту, рецептори, що активуються пероксисомним проліфератором, а також «сирітський» рецептор, для якого ліганд не встановлено. Ядерні рецептори T_3 міцно асоціюються з хроматином і додатковими ядерними білками, що утворюють з ними гетеродимери. Останні зв'язуються з «чутливими» до тиреоїдних гормонів ділянками ДНК. Встановлено, що саме ці послідовності ДНК відіграють визначальну роль у позитивному або негативному впливі T_3 на експресію генів [35].

Тиреоїдні рецептори T_3 мають центральний ДНК-зв'язувальний домен, який містить два «цинкові пальці» для зв'язку з відповідною ділянкою ДНК, і С-кінець, що містить ділянку для зв'язування з лігандом. Шарнірна ділянка між цими двома доменами містить ділянку з кількох залишків амінокислоти лізину, які необхідні для ядерної транслокації рецептора. Як показав рентгеноструктурний аналіз, T_3 поміщається в гідрофобну «кишеню», утворену окремими амінокислотними ланцюгами [30].

У результаті альтернативного сплайсингу мРНК тиреоїдних рецепторів утворюється ряд специфічних білків – $TR\alpha_1$, $TR\alpha_2$ і $TR\beta_1$, $TR\beta_2$. Встановлено, що $TR\alpha_1$, $TR\beta_1$ і $TR\beta_2$ можуть зв'язуватися з T_3 і впливають на «чутливі» до тиреоїдних гормонів ділянки генів-мішеней. Було доведено, що співвідношення рецепторних ізоформ є різним і залежить від періоду розвитку та виду тканини організму. $TR\alpha_1$ експресується в серцевому і скелетних м'язах, а також у жировій тканині. У печінці, нирках та мозку переважає $TR\beta_1$, а в передній частці гіпофіза – $TR\beta_2$. Такий розподіл створює можливість тонкої регуляції біологічних ефектів тиреоїдних гормонів залежно від конкретних умов [37].

Завдяки впливу тиреоїдних гормонів зростає загальний вміст мРНК у тканинах, але біологічні ефекти T_3 визначаються вибірковою регуляцією експресії окремих генів. Доказом прямого впливу T_3 на гени є не тільки час збільшення (чи зменшення) кількості специфічних мРНК, а й

наявність у даному гені «чутливих» до тиреоїдних гормонів ділянок, необхідних для прояву біологічного ефекту гормону. Характерною особливістю наявності цих ділянок є наявність відповідних повторів послідовностей ДНК – AGGTCA [24]. Ділянки з «позитивним» ефектом найчастіше мають прямі повтори, розділені чотирма нуклеотидами, а потім інвертований паліндром, що розділений шістьма нуклеотидами, і рідше – паліндром. «Чутливі» ділянки TR активні лише при певному положенні відносно промотора гена [26]. Тиреоїдні гормони за фізіологічних концентрацій знижують швидкість зв'язування гомодимерів TR із «чутливими» ділянками. За присутності T_3 комплекс гомодимеру TR із ДНК швидко дисоціює протягом декількох хвилин [4, 36], що призводить до транскрипції. Встановлено, що за відсутності лігандів гомодимери TR відіграють роль «сайленсерів» в експресії генів; за присутності T_3 дія «сайленсерів» втрачається.

В ядрі клітин присутні білки, які за відсутності T_3 зв'язані з TR (TR-асоційовані корепресори). Наявність T_3 призводить до відщеплення корепресора від TR і приєднання інших ядерних білків – коактиваторів. Було встановлено, що коактиватором TR може бути CREB-зв'язувальний білок [17]. Завдяки цій взаємодії відбувається конвергенція основних сигнальних систем цАМФ/CREB і TR на процес транскрипції, одна з них «запускається» через рецептори клітинної мембрани, а друга – ядерними рецепторами.

Серед генів найбільш вивчено ген гіпофізарного гормону росту, що безпосередньо контролюється T_3 . Дослідження на тваринах показали, що продукція гормону росту під впливом T_3 збільшується як у статевозрілих, так і новонароджених тварин. Автори зробили висновок, що навіть наявність специфічних «чутливих» ділянок не гарантує чутливості гена-мішені до гормону [7].

Особливу увагу привертає регуляція T_3 гіпофізарних генів, що кодують субодиниці ТТГ. Відомо, що тиреоїдні гормони не стимулюють, а інгібують продукцію ТТГ (за принципом негативного зворотного зв'язку). Було встановлено присутність у генах ТТГ «чутливих» ділянок, що призводять до інгібування транскрипції β -субодиниці ТТГ [27]. Таким чином, характер дії гормону визначається не тільки на рівні рецепторів, але і на рівні ДНК. Доведено існування взаємозв'язку між тканинною і генною специфічністю дії тиреоїдних гормонів [10].

Під впливом тиреоїдних гормонів на 8 % зростає кількість мРНК у печінці. Цей ефект частково опосередковується впливом T_3 на продукцію гормону росту. На сьогодні встановлено, що близько 5 % генів у печінці регулюються

безпосередньо тиреоїдними гормонами. Особливий інтерес серед них викликає ген білка S14. Він експресується переважно в печінці, де перебігають реакції ліпогенезу. Вміст мРНК цього білка швидко зростає при введенні T_3 та вуглеводів і знижується при голодуванні чи діабеті. Передбачається, що білок S14 полегшує транскрипцію генів ферментів ліпогенезу [14].

Відомо, що тиреоїдні гормони різко змінюють функціональний стан міокарда, що проявляється зростанням хвилинного об'єму серця. Механізм такого феномену не відомий [20]. Під дією T_3 посилюється експресія гена важкого ланцюга α -міозину, який має АТФ-азну активність, що, можливо, є причиною посилення скоротливості міокарда. Крім цього, T_3 стимулює синтез Ca^{2+} -АТФази в міокарді, яка прискорює зменшення концентрації кальцію в цитоплазмі й тим самим збільшує швидкість діастолічного розслаблення міокарда. Безпосередньо було встановлено і ряд інших генів, які регулює T_3 , – гени малатдегідрогенази, Na^+/K^+ -АТФази, передсердний натрійуретичний пептид [31].

Взаємодія тиреоїдних гормонів з по-заядерними рецепторами

Існує загальна думка, що більшість ефектів T_3 опосередкована регуляцією транскрипції генів в ядрі. Однак існують літературні дані про негеномні ефекти T_3 і T_4 [28]. До них належать регуляція внутрішньоклітинного вмісту і розподілу деяких іонів та глюкози, зміна кількості адренорецепторів, транспортних функцій клітинної мембрани, стану цитоскелета [4]. В основі таких ефектів може лежати активація відомих шляхів проведення сигналів у клітину через фосфоліпідкінази чи протеїнкінази, інозитолфосфат або кальмодулін. Механізми більшості негеномних ефектів йодтиронінів досліджено недостатньо. У деяких випадках не встановлено навіть специфічних "рецепторів" таких ефектів.

Було показано, що T_3 зв'язується з деякими білками цитозолу, зокрема з мономером піруваткінази, перешкоджаючи асоціації мономерів в активний тетрамер [11]. Зменшення активності піруваткінази знижує утворення АТФ під час гліколізу, що підвищує доступність

АДФ для процесу окисного фосфорилування. Недавно було отримано докази про вплив тиреоїдних гормонів на структуру клітинних білків. Йодтироніни змінюють кількість 5'-монодейодинази II на клітинній мембрані через полімеризацію актину мікрофіламентів, а саме впливають на перенесення ферменту в клітинну мембрану [3]. T_3 в перші хвилини своєї дії збільшує кількість β -адренорецепторів на поверхні клітин міокарда, що відбувається за рахунок негеномного шляху. Можливо, різка зміна кількості цих рецепторів відіграє роль у характерному для гіпертиреозу підвищенні хвилинного об'єму серця.

Негеномний ефект T_3 встановлено і щодо Na -каналів клітин міокарда, що опосередковується інотропною дією тиреоїдних гормонів. Місця зв'язування T_3 виявлено на поверхні нервових синапсів у мозку. Дані "рецептори" сполучені з G-білком [25]. Можливо, саме цей механізм лежить в основі зміни нервової провідності під дією тиреоїдних гормонів.

Встановлено, що тиреоїдні гормони стимулюють процеси окиснення в ізольованих мітохондріях [41]. Запропоновано декілька можливих механізмів посилення мітохондріального окиснення під дією тиреоїдних гормонів [13], таких, як: 1) підвищення активності аденинуклеотидтранслокази, яка прискорює перенесення АДФ у мітохондрії; 2) стимуляція циклу трикарбонових кислот внаслідок збільшення кількості донорів електронів; 3) посилення поглинання фосфату; 4) стимуляція АТФ-синтази і мітохондріального ланцюга транспорту електронів.

У даному огляді літератури обговорено найбільш критичні й не до кінця вивчені питання метаболізму тиреоїдних гормонів. На сьогодні досить детально досліджено молекулярні механізми, за допомогою яких тиреоїдні гормони регулюють транскрипції генів-мішеней, а також негеномні ефекти дії тиреоїдних гормонів. Подальші дослідження метаболізму тиреоїдних гормонів дозволять покращити розуміння механізмів формування патологічних станів, асоційованих з порушеннями їх обміну, та оптимізувати підходи до їх фармакотерапії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Activation and inactivation of thyroid hormone by deiodinases: local action with general consequences / B. Gereben, A. Zeöld, M. Dentice [et al.] // *Cell Mol. Life Sci.* – 2008. – **65**, № 4. – P. 570–590.
2. Alternate pathways of thyroid hormone metabolism / S. Y. Wu, W. L. Green, W. S. Huang [et al.] // *Thyroid.* – 2005. – **15**, № 8. – P. 943–958.

3. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling / B. Gereben, A. M. Zavacki, S. Ribich [et al.] // *Endocr. Rev.* – 2008. – **29**, № 7. – P. 898–938.
4. Cheng Sheue-Yann. Molecular Aspects of Thyroid Hormone Actions / Cheng Sheue-Yann, L. Jack Leod-

nard, J. Paul Davis // *Endocr Rev.* – 2010. – **31**, № 2. – P. 139–170.

5. Committee of the Clinical Society of London. Report of a committee of the Clinical Society of London nominated December 1883, to investigate the subject of myxoedema // *Trans. Clin. Soc. Lond.* – 1883. – 21 Suppl. – P. 1888.

6. Coordinated regulation of transcription and alternative splicing by the thyroid hormone receptor and its associating coregulators / T. Satoh, A. Katano-Toki, T. Tomaru [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2014. – **451**, № 1. – P. 24–29.

7. CREB Binding Protein (CBP) Activation Is Required for Luteinizing Hormone Beta Expression and Normal Fertility in Mice / S. Ryan Miller, Andrew Wolfe, Ling He [et al.] // *Mol Cell Biol.* – 2012. – **32**, № 13. – P. 2349–2358.

8. Crystal structure of iodotyrosine deiodinase, a novel flavoprotein responsible for iodide salvage in thyroid glands / S. R. Thomas, P. M. McTamney, J. M. Adler [et al.] // *Biol. Chem.* – 2009. – **284**, № 29. – P. 19659–19667.

9. Decreased Expression of Thyroglobulin and Sodium Iodide Symporter Genes in Hashimoto's Thyroiditis / A. Poplawska-Kita, B. Telejko, K. Siewko [et al.] // *Int. J. Endocrinol.* – 2014. – P. 690–704.

10. Effects of Clofibrate on Salt Loading-Induced Hypertension in Rats / Antonio Cruz, Isabel Rodríguez-Gómez, Rocío Pérez-Abud, Miguel Ángel Vargas // *J. Biomed. Biotechnol.* – 2011. – P. 469–481.

11. Effects of iodothyronines on the hepatic outer-ring deiodinating pathway in killifish / G. C. Garcia, M. C. Jeziorski, R. C. Valverde [et al.] // *General and Comparative Endocrinology.* – 2004. – **135**. – P. 201–209.

12. European thyroid association guidelines for the management of familial and persistent sporadic non-autoimmune hyperthyroidism caused by thyroid-stimulating hormone receptor germline mutations / R. Paschke, M. Niedziela, B. Vaidya [et al.] // *J. Eur. Thyroid. J.* – 2012. – **1**, № 3. – P. 142–147.

13. Evidence for site-specific occupancy of the mitochondrial genome by nuclear transcription factors / G. K. Marinov, Y. E. Wang, D. Chan, B. J. Wold // *PLoS One.* – 2014. – **9**, № 1. – P. 84713.

14. Expression, purification and preliminary crystallographic analysis of human thyroid hormone responsive protein / Wenzheng Zhang, Wei Peng, Mingzhuo Zhao [et al.] // *Acta Crystallogr. Sect. F. Struct. Biol. Cryst. Commun.* – 2011. – **67**, № 8. – P. 941–946.

15. Grani G. Thyroglobulin in Lymph Node Fine-Needle Aspiration Washout: A Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy / G. Grani, A. Fumarola // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* – 2014. – **99**, № 6. – P. 1970–1982.

16. Gross J. Triiodothyronine in relation to thyroid physiology / J. Gross, R. Pitt-Rivers // *Rec. Prog. Horm. Res.* – 1959. – **10**. – P. 109–128.

17. Haack Karla K. V. NF- κ B and CREB Are Required for Angiotensin II Type 1 Receptor Upregulation in Neurons / Karla K. V. Haack, Amit K. Mitra, Irving H. Zucker // *PLoS One.* – 2013. – **8**, № 11. – P. 786–795.

18. Heuer H. Minireview: Pathophysiological importance of thyroid hormone transporters / H. Heuer, T. J. Visser // *Endocrinology.* – 2009. – **150**. – P. 1078.

19. Hyperthyroidism and human chorionic gonadotrophin production in gestational trophoblastic disease / L. Walkington, J. Webster, B. W. Hancock [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2011. – **104**, № 11. – P. 1665–1669.

20. Hypothalamic effects of thyroid hormones on metabolism / N. Martínez-Sánchez, C. V. Alvarez, J. Fernø [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – **28**, № 5. – P. 703–712.

21. Iodine deficiency in 2007: global progress since 2003 / B. de Benoist, E. McLean, M. Andersson [et al.] // *Food Nutr Bull.* – 2008. – **29**, № 3. – P. 195–202.

22. Kendall E. C. The isolation in crystalline form of the compound containing iodine which occurs in the thyroid: its chemical nature and physiological activity / E. C. Kendall // *Trans. Assoc. Am. Physicians.* – 1915. – **30**. – P. 420–449.

23. Khandelwal D. Overt and subclinical hypothyroidism: who to treat and how / D. Khandelwal, N. Tandon // *Drugs.* – 2012. – **72**, № 1. – P. 17–33.

24. Ligand binding shifts highly mobile retinoid X receptor to the chromatin-bound state in a coactivator-dependent manner, as revealed by single-cell imaging / P. Brazda, J. Krieger, B. Daniel [et al.] // *Mol. Cell Biol.* – 2014. – **34**, № 7. – P. 1234–1245.

25. Mitochondrial calcium uniporter MCU supports cytoplasmic Ca²⁺ oscillations, store-operated Ca²⁺ entry and Ca²⁺-dependent gene expression in response to receptor stimulation / K. Samanta, S. Douglas, A. B. Parekh [et al.] // *PLoS. One.* – 2014. – **9**, № 7. – P. 101–188.

26. Molecular and genetic studies suggest that thyroid hormone receptor is both necessary and sufficient to mediate the developmental effects of thyroid hormone / B. Das, H. Matsuda, K. Fujimoto [et al.] // *Gen. Comp. Endocrinol.* – 2010. – **168**, № 2. – P. 174–180.

27. Molecular mechanisms of corticosteroid synergy with thyroid hormone during tadpole metamorphosis / Ronald M. Bonett, Eric D. Hooper, Robert J. Denver [et al.] // *Gen. Comp. Endocrinol.* – 2010. – **168**, № 2. – P. 209–219.

28. Non-classic thyroid hormone signalling involved in hepatic lipid metabolism / A. Cordeiro, L. L. Souza, M. Einicker-Lamas [et al.] // *J. Endocrinol.* – 2013. – **216**, № 3. – P. 47–57.

29. Paul Yen M. Physiological and Molecular Basis of Thyroid Hormone Action / M. Paul Yen // *Physiological Reviews.* – 2001. – **81**, № 3. – P. 1097–1142.

30. Physiopathological aspects of the subclinical alterations of thyroid function associated with acute coronary syndromes / C. S. Stamate, A. M. Andronescu, A. C. Nechita [et al.] // *J. Med. Life.* – 2013. – **6**, № 4. – P. 409–413.

31. Pitting type of pretibial edema in a patient with silent thyroiditis successfully treated by angiotensin ii receptor blockade / I. Kazama, Y. Mori, A. Baba, T. Nakajima // *Am. J. Case. Rep.* – 2014. – **15**. – P. 111–114.

32. Pituitary-thyroid setpoint and thyrotropin receptor expression in consomic rats / L. C. Moeller, M. Alonso, X. Liao [et al.] // *Endocrinology.* – 2007. – **148**, № 10. – P. 4727–4733.

33. Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability / G. Hennemann, R. Docter, E. C. Friesema [et al.] // *Endocr. Rev.* – 2001. – **22**, № 4. – P. 3451–3476.

34. Saaresranta T. Hormones and breathing / T. Saaresranta, O. Polo // *Chest.* – 2002. – **122**, № 6. – P. 2165–2182.

35. Selective estrogen receptor modulators: tissue specificity and clinical utility / S. Martinkovich, D. Shah, S. L. Planey [et al.] // *Clin. Interv. Aging.* – 2014. – **28**, № 9. – P. 1437–1452.

36. Simonides W. S. Hypoxia-inducible factor induces local thyroid hormone inactivation during hypoxic-ischemic disease in rats / W. S. Simonides, M. A. Mulcahey, E. M. Redout // J. Clin. Invest. – 2008. – **118**, № 3. – P. 975–983.
37. Stable isotope labeling with amino acids in cell culture (SILAC)-based quantitative proteomics study of a thyroid hormone-regulated secretome in human hepatoma cells / C. Y. Chen, L. M. Chi, H. C. Chi [et al.] // Mol. Cell Proteomics. – 2012. – **11**, № 4. – P. 111–127.
38. Tao Y. X. Constitutive activation of G protein-coupled receptors and diseases: insights into mechanisms of activation and therapeutics / Y. X. Tao // Pharmacol. Ther. – 2008. – **120**, № 2. – P. 129–148.
39. Tata J. R. Ribonucleic acid synthesis during the early action of thyroid hormones / J. R. Tata, C. C. Widnell // Biochem. J. – 1966. – **98**. – P. 604–629.
40. The c-erbA protein is a high affinity receptor for thyroid hormone / B. Vennstrom, J. Sap, A. Munoz [et al.] // Nature. – 1986. – **324**. – P. 635–640.
41. The Trifunctional Protein Mediates Thyroid Hormone Receptor-Dependent Stimulation of Mitochondria Metabolism / Sandra Chocron, Naomi L. Sayre, Deborah Holstein [et al.] // Mol. Endocrinol. – 2012. – **26**, № 7. – P. 1117–1128.
42. Thyroid function during critical illness / F. Economidou, E. Douka, M. Tzanela [et al.] // Hormones (Athens). – 2011. – **10**, № 2. – P. 117–124.
43. Thyroid hormones and thyroid hormone receptors: effects of thyromimetics on reverse cholesterol transport / M. Pedrelli, C. Pramfalk, P. Parini [et al.] // Gastroenterol. – 2010. – **16**, № 47. – P. 5958–5964.
44. Thyroid stimulating hormone levels rise after assisted reproductive technology / S. Reinblatt, B. Herrero, J. A. Correa [et al.] // J. Assist. Reprod. Genet. – 2013. – **30**, № 10. – P. 1347–1352.

В. М. Нечипорук¹, М. М. Корда²

ВИННИЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. И. ПИРОГОВА¹
ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО²

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА БИОСИНТЕЗ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Резюме

Из всех известных гормонов, синтезируемых в организме, гормоны щитовидной железы обладают наиболее широким спектром действия. Их влияние направлено не на определенные органы-мишени, а распространяется на все клетки организма и субклеточные органеллы (ядра, митохондрии, рибосомы, клеточные мембраны). Они влияют на экспрессию определенных генов и осуществляют регуляцию скорости обмена веществ. Заболевания, связанные с функцией щитовидной железы, относятся к наиболее распространенным в клинической практике эндокринным расстройствам, что придает им общемедицинского и социального значения. В этом обзоре литературы приведены современные данные исследований механизмов регуляции функции щитовидной железы, а также биосинтеза, секреции и механизмов действия тиреоидных гормонов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тиреоидные гормоны, тиреоглобулин, тиреотропный гормон, рецепторы.

V. M. Nechyporuk¹, M. M. Korda²

M. I. PYROHOV VINNYTSIA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY¹
I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPII STATE MEDICAL UNIVERSITY²

MODERN VIEWS ON THE BIOSYNTHESIS AND MECHANISM OF ACTION OF THYROID HORMONES

Summary

Among all hormones, which are synthesized in the human body, thyroid hormones have the widest spectrum of activity. Their effect is not directed at specific target organs but applies to all body's cells and subcellular organelles (nucleus, mitochondria, ribosomes, cell membranes). They affect the expression of certain genes and regulation of metabolic rate. Diseases associated with thyroid function are among the most common in clinical practice of endocrine disorders. At this review the modern data of studies of thyroid function mechanisms regulation, as well as biosynthesis, secretion and the mechanisms of action of thyroid hormones are shown.

KEY WORDS: thyroid hormones, thyroglobulin, thyrotropic hormone, receptors.

Отримано 03.03.15

Адреса для листування: В. М. Нечипорук, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна.