

Молекулярные механизмы нейропротекторных эффектов тиреоидных гормонов и их метаболитов при острой ишемии головного мозга

Д.А. Филимонов¹, С.К. Евтушенко², А.А. Федорова¹

¹Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк, Россия;

²ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Россия

Аннотация

С развитием эндоваскулярных реперфузионных технологий и внедрением мультимодальных методов нейровизуализации принцип нейропротекции при ишемическом инсульте проходит новый этап развития. В течение последних лет вектор исследований в области нейропротекции постепенно смещается в сторону изучения эндогенных субстанций и их синтетических аналогов. Согласно накопленным данным, тиреоидные гормоны (ТГ) и их метаболиты представляются потенциально эффективными нейропротекторами при ишемии головного мозга.

Цель исследования: идентификация и систематизация нейропротекторных эффектов ТГ при острой ишемии головного мозга путём анализа современных данных, представленных в базах PubMed, SciElo, ScienceDirect, Scopus, Biomedical Data Journal, eLibrary.

Молекулярную основу действия ТГ представляют геномные и негеномные механизмы, направленные на регуляцию работы митохондрий, нейро- и ангиогенез, ионные каналы, аксональный транспорт, поддержание цитоскелета, активацию и экспрессию специфических белков. Эффекты ТГ в центральной нервной системе можно систематизировать по следующим кластерам: влияние на метаболизм в нейронах и глии, модуляция апоптоза, нейропластичность и ангиогенез, воздействие на гемостаз, локальный и системный иммунный ответ.

Заключение. ТГ представляются мультимодальными и селективными регуляторами клеточных процессов, влияющими на механизмы нейропластичности и нейрореинтеграции как в зоне ишемии мозга, так и за её пределами. Перспективными являются дальнейшие исследования возможности применения ТГ и их метаболитов как церебральных цитопротекторов для улучшения функциональных исходов ишемического инсульта.

Ключевые слова: тиреоидные гормоны; тиронамины; нейропротекция; ишемия головного мозга; ишемический инсульт; молекулярные механизмы

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 283045, Донецк, Ленинский просп., д. 47. Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака. E-mail: neuro.dnmu@gmail.com. Филимонов Д.А.

Для цитирования: Филимонов Д.А., Евтушенко С.К., Федорова А.А. Молекулярные механизмы нейропротекторных эффектов тиреоидных гормонов и их метаболитов при острой ишемии головного мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2023; 17(1): 43–54.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.1.6>

Поступила 19.10.2022 / Принята в печать 21.11.2022 / Опубликовано 25.03.2023

Molecular mechanisms of neuroprotective effects of thyroid hormones and their metabolites in acute brain ischemia

Dmitry A. Filimonov¹, Stanislav K. Evtushenko², Anna A. Fedorova¹

¹V.K. Gusak Institute of Urgent and Reconstructive Surgery, Donetsk, Russia;

²M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Russia

Abstract

As endovascular reperfusion advances and multimodal neuroimaging is implemented, neuroprotection in ischemic stroke progresses to the next level. In the recent years, the focus of neuroprotection research has been gradually shifting towards the research of endogenous substances and their synthetic analogs. According to the available evidence, thyroid hormones (THs) and their metabolites are potentially effective neuroprotectors in brain ischemia.

Objective. To identify and classify TH neuroprotective effects in acute brain ischemia by analyzing contemporary data.

We studied and analyzed publications indexed in PubMed, SciElo, ScienceDirect, Scopus, Biomedical Data Journal, and eLibrary.

The molecular basis of TH effects includes genomic and non-genomic mechanisms aimed at mitochondrial activity regulation, neuro- and angiogenesis, axonal transport, cytoskeleton maintenance, and impact on ion channels as well as activation and expression of specific proteins. TH effects on the central nervous system can be classified into following clusters: influence on neuronal and glial metabolism, apoptosis modulation, neuroplasticity and angiogenesis, impact on hemostasis, and local and systemic immune response.

Conclusion. THs are multimodal and selective regulators of cellular processes that affect neuroplasticity and neuro-reintegration both in the brain ischemic zone and beyond it. Therefore, a promising research can cover THs and their metabolites as cerebral cytoprotectors to improve functional outcomes of ischemic strokes.

Keywords: thyroid hormones; thyronamines; neuroprotection; brain ischemia; ischemic stroke; molecular mechanisms

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 283045, Russian Federation, Donetsk, Leninsky Prosp., 47. V.K. Gusak Institute of Urgent and Reconstructive Surgery. E-mail: neuro.dnmu@gmail.com. Filimonov D.A.

For citation: Filimonov D.A., Evtushenko S.K., Fedorova A.A. Molecular mechanisms of neuroprotective effects of thyroid hormones and their metabolites in acute brain ischemia. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023; 17(1): 36–54. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.1.6>

Received 19.10.2022 / Accepted 21.11.2022 / Published 25.03.2023

Введение

Инсульт и его последствия представляют собой глобальную медицинскую, социальную и экономическую проблему. Согласно результатам эпидемиологических исследований, каждый четвёртый человек в мире в возрасте старше 25 лет перенёс или перенесёт инсульт [1]. Число преждевременно утраченных лет полноценной жизни вследствие инсульта, по данным 2015 г., в мировом масштабе составило 113 млн лет [2]. Несмотря на стабилизацию заболеваемости инсультом в странах с высоким уровнем доходов, в целом абсолютная заболеваемость в мире продолжает увеличиваться.

Последние десятилетия знаменуются существенным прорывом в развитии реперфузионных методов лечения при ишемическом инсульте (ИИ). Результаты большого числа рандомизированных клинических исследований и их мета-анализов последовательно демонстрируют эффективность системного тромболизиса, проведённого в течение первых 3 ч от развития симптомов ИИ. Тем не менее за пределами терапевтического «окна» в 4,5 ч эффективность системного тромболизиса резко снижается. Механическая тромбэктомия позволяет преодолеть временные ограничения системного тромболизиса и добиться успешной реперфузии в пределах 6–24 ч от дебюта ИИ. Однако результаты сравнительных исследований, таких как DIFFUSE-MT, SKIP, изучавших влияние тромбэктомии без системного тромболизиса на долгосрочные исходы инсульта по сравнению с комбинированным подходом, противоречивы [3].

В целом, применение реперфузионных технологий по-прежнему сопряжено с техническими, организационными сложностями и рядом противопоказаний. В этой связи использование нейропротекции для улучшения исходов ИИ вызывает большой интерес. Принцип нейропротекции в настоящее время проходит новый этап развития [4]. Всё более возрастающая роль эндоваскулярных реперфузионных методик, внедрение мультимодальных методов нейровизуализации ставят перед нейропротекцией новые задачи — ограничение распространения ядра ишемии и зоны пенумбры перед проведением реперфузионной терапии для улучшения её эффективности и расширения терапев-

тического окна, а также уменьшение реперфузионного повреждения и постишемического ремоделирования после успешной реперфузии. Кроме того, в течение последних лет отмечается рост заболеваемости инсультом у лиц молодого возраста в развивающихся странах, где доступность реперфузионных методов ограничена, и нейропротекция является практически единственным методом лечения инсульта в острой фазу.

При анализе основных векторов развития фармакологической нейропротекции в течение последних 15 лет отмечается смещение акцента в сторону различных эндогенных субстанций и их синтетических аналогов, в том числе структурно модифицированных. Головной мозг является наиболее чувствительным к ишемии органом, и многочисленные эндогенные противоишемические механизмы были сформированы в ходе филогенеза. Несмотря на то, что большинство данных механизмов активируются при инсульте естественным путём, их активность, вероятно, можно потенцировать искусственно.

Важнейшими эндогенными регуляторами клеточных процессов в большинстве органов и тканей, включая головной мозг, являются тиреоидные гормоны (ТГ). Их центральная роль в морфогенезе нервной системы давно известна. Накоплены данные о влиянии тиреоидного статуса на риск развития и исходы сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель исследования: идентификация и систематизация нейропротекторных эффектов ТГ при острой ишемии мозга путём анализа литературных данных о молекулярных механизмах действия ТГ и их метаболитов, представляющих интерес в рамках нейропротекции при ИИ.

В ходе исследования были проведены отбор и анализ 156 литературных источников, опубликованных с 2000 по 2022 г. и индексированных в базах данных PubMed, SciElo, ScienceDirect, Scopus, EMBASE, Biomedical Data Journal, eLibrary по ключевым словам: «stroke», «cerebral ischemia», «brain ischemia», «cerebral infarction», «cerebrovascular», «T4», «T3», «thyroid», «thyroxine», «thyroxin», «triiodothyronine», «thyronamine», «T0AM», «T1AM», «neuroprotection», «recovery». В исследование включены ли-

Таблица 1. Клинико-генетические ассоциации, сопровождающиеся неврологическими проявлениями, при различных типах врождённого гипотиреоза [4, 7]

Table 1. Clinical and genetic associations with neurological manifestations in various types of congenital hypothyroidism [4, 7]

Тип гипотиреоза Hypothyroidism type	Мутация гена Gene mutation	Неврологические проявления Neurological manifestations
Первичный врождённый гипотиреоз Primary congenital hypothyroidism	<i>NKX2-1</i>	Хорея, мышечная гипотония Chorea, muscular hypotonia
	<i>GLIS3</i>	Задержка психомоторного развития Psychomotor development retardation
	<i>SLC26A4</i>	Сенсоневральная тугоухость Sensorineural hearing loss
	<i>TBL1X</i>	Нарушения слуха Hearing disorders
Центральный врождённый гипотиреоз Central congenital hypothyroidism	<i>HESX1</i>	Гипоплазия зрительного нерва Optic nerve hypoplasia
	<i>LHX3</i>	Сенсоневральная тугоухость, аномалии шейного отдела позвоночника Sensorineural hearing loss, cervical spine disorders
	<i>LHX4</i>	Аномалии развития мозжечка Developmental cerebellar anomalies
	<i>OTX2</i>	Микро- или анофтальмия, судороги Microphthalmia/anophthalmia, seizures
Тиреоидный дисгормоногенез Thyroid dysmorphogenesis	<i>Pendrin</i>	Нарушения слуха, увеличенный вестибулярный акведук Hearing disorders, enlarged vestibular aqueduct
	<i>NIS, IYD</i>	Задержка психомоторного развития Psychomotor development retardation

тературные обзоры, клинические и экспериментальные исследования, метаанализы, опубликованные на русском и английском языках.

Роль тиреоидных гормонов в развитии головного мозга

Ключевая роль ТГ в развитии и функционировании центральной нервной системы (ЦНС) была продемонстрирована в ходе многочисленных исследований. При изучении пациентов с врождённым гипотиреозом и далее в ходе экспериментальных работ показана особая чувствительность фетальной нервной системы к ТГ [5]. Во время формирования головного мозга гормоны щитовидной железы влияют на широкий спектр процессов развития, таких как миелинизация, дифференцировка, миграция нейронов и глиальных клеток. Установлено, что гены, участвующие в этих процессах, регулируются ТГ.

ТГ влияют на нейрогенез преимущественно через механизм активации ядерных рецепторов ТГ (ЯРТГ). Экспрессия ЯРТГ отличается в различные гестационные периоды. α -ЯРТГ экспрессируются практически в 80% ткани фетального головного мозга начиная с 8-й до 10-й недели гестационного развития, однако на более поздних стадиях развития мозга экспрессия снижается. β 1-ЯРТГ экспрессируются в более поздние периоды гестационного развития, при этом экспрессия стабильная [6].

Совершенствование диагностических подходов привело к увеличению выявляемости врождённого гипотиреоза до 1 случая на 2000 новорождённых в течение последних десятилетий [7]. В большинстве случаев врождённый гипотиреоз вызывается поражением самой щитовидной железы (первичный гипотиреоз). Генетически обусловленные ва-

рианты врождённого гипотиреоза, ассоциированные с неврологическими синдромами, представлены в табл. 1.

Транспорт тиреоидных гормонов в ЦНС

Биодоступность ТГ для головного мозга зависит от ряда факторов: регуляции их фракций, связанных с белками плазмы, активности переносчиков ТГ через гематоэнцефалический барьер, активности специфических мембранных переносчиков в нейронах и нейроглии, активности процессов внутриклеточной дейодинации. Транспорт ТГ через гематоэнцефалический барьер регулируется рядом белков, наибольшее значение из которых имеют монокарбоксилатные транспортёры-8 и -10 (MCT-8, MCT-10), а также белки семейства органических анион-транспортирующих пептидов, преимущественно OATP1A2 и OATP1C1 [9]. Мутации гена *MCT-8* проявляются мышечной гипотонией, нистагмом, нарушением слуха, а также задержкой психомоторного развития (синдром Аллана–Герндона–Дадли).

Основные механизмы действия тиреоидных гормонов в ЦНС

Согласно современным представлениям, основные биологические эффекты ТГ реализуются через активацию ЯРТГ, подобно действию стероидных гормонов. Гены *THRA* и *THRB* кодируют α - и β -ЯРТГ, в результате альтернативного сплайсинга формируется ряд изоформ ЯРТГ, из которых α 1, β 1, β 2 и β 3-изоформы функционально активны в отношении ТГ как лигандов.

Действие ЯРТГ обусловлено их связью с элементами системы ответа на действие гормона — специальными последовательностями в ДНК, которые присутствуют в боль-

Таблица 2. Гены и соответствующие биологические процессы в клетках головного мозга, регулируемые ТГ [12, 13]

Table 2: Genes and corresponding TH regulated biological processes in the brain cells [12, 13]

Биологические процессы Biological processes	Гены* Genes*
Активность транскрипционных факторов Transcription factor activity	<i>RORa, Krox-24, hairless, THRP, Oct-1, TR-b, bZIP, GR, BTEB, c-myc</i>
Внутриклеточные сигнальные молекулы Intracellular signaling molecules	<i>CaMKIV, RC3, Rhes</i>
Внеклеточные сигнальные молекулы Extracellular signaling molecules	<i>angiotensinogen, VIP, galanin, enkephalin, dynorphin, oxytocin</i>
Синтез нейротрофинов и экспрессия рецепторов к нейротрофинам Neurotrophin synthesis and neurotrophin receptor expression	<i>BDNF, NT-3, NGF, p75NGFR, trk C</i>
Синтез нейротрансмиттеров Neurotransmitter synthesis	<i>ChAT, GS, prostaglandin D synthase, Na, K-ATPase, Srgl</i>
Процессы миелинизации Myelination processes	<i>MBP, PLP, MAG, CNP, MAL</i>
Процессы в митохондриях Mitochondrial processes	<i>ND3, ND4, COXI, COXII, cytochrome oxidase subunits IV, Vlc, KIAA0179, 125 rRNA, 165 rRNA, apocytochrome b</i>
Синтез белков аксонов и дендритов Axonal and dendritic protein synthesis	<i>GAP-43, actin, tubulin, tau, neurofilaments, NACM, tenscin-C, laminin, reelin, dab1</i>
Выживание нейронов, нейрогенез Neuronal survival, neurogenesis	<i>BCL-2</i>
Ангиогенез Angiogenesis	<i>VEGF</i>
Синаптическая пластичность Synaptic plasticity	<i>neurogranin</i>
Процессы в клетках Пуркинью Processes in Purkinje cells	<i>PCP-2, calbindin, IP3 receptor</i>
Другие гены Other genes	<i>creatine kinase B, protein disulfide isomerase, NAT-1, GLUT-1, type 2 deiodinase</i>

Примечание. *Названия генов приведены согласно Комитету по номенклатуре генов HUGO.

Note. *Genes are named in accordance with HUGO.

шинстве регуляторных генов и состоят из двух полусайтов, каждый из которых сформирован консенсусным мотивом AGGTCA. Большинство элементов системы ответа на действие ТГ являются прямыми повторами этой консенсусной последовательности [10]. В основном элементы этой системы являются «положительными» регуляторами, в которых транскрипция активируется ЯРТГ, соединёнными с трийодтиронином (ТЗ), и подавляется рецепторами, свободными от ТЗ. Транскрипционная активность ЯРТГ также регулируется коактиваторами и корепрессорами. Большинство коактиваторов способны соединяться не только с различными ядерными рецепторами, но и с другими транскрипционными факторами, что вызывает большое разнообразие биологических эффектов, зачастую противоположной направленности. Неактивированные ЯРТГ, связанные с «положительными» элементами системы ответа на гормоны, входят в состав белковых комплексов, включающих корепрессоры, такие как ядерный корепрессор (NCoR) и сайленсинг-медиатор (SMRT). Репрессия ядерных рецепторов данными медиаторами является критически важной для эмбрионального развития головного мозга [11].

F. Chantonnnet и соавт. на основании метаанализа большого количества экспериментальных исследований разработали обширный компендиум генов, включающий 734 гена

в головном мозге, регулируемых ТГ [12]. Согласно другому исследованию, из 15 000 генов, экспрессируемых в кортикоцеребральных клетках мышей, ТГ регулируют экспрессию 1145 генов [13]. Анализ онтологии идентифицированных генов показал, что ТЗ увеличивает экспрессию генов, участвующих в мембранных процессах, таких как активность G-протеинов, передача сигналов нейротрансмиттеров и модуляция рецепторов эфрина (табл. 2). Таким образом, ТЗ регулирует процессы, связанные с клеточной дифференцировкой, миграцией и коммуникацией, тогда как негативная регуляция связана с ядерными процессами, вовлечёнными в митоз и конденсацию хромосом.

Транскрипционные (геномные) механизмы действия ТГ более изучены, однако негеномные механизмы также имеют важнейшее биологическое значение. Эффекты ТГ, не затрагивающие клеточное ядро, транскрипцию и трансляцию генов, реализуются в течение нескольких минут после активации рецепторов, расположенных на клеточной мембране, в цитоплазме или в митохондриях. Данные рецепторы могут иметь гомологичное сходство с ЯРТГ или существенно отличаются, например, как интегрин- $\alpha\beta3$. Биологические процессы, регулируемые геномными и негеномными механизмами, могут совпадать, в частности, активация рецепторов интегрин- $\alpha\beta3$ ассоциирована

с увеличением экспрессии генов, ответственных за клеточную пролиферацию и ангиогенез. Рецептор интегрин- $\alpha\beta 3$ состоит из 2 доменов: S1-домен связывается исключительно с T3 и активирует сигнальный путь фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), тогда как S2-домен связывается как с T3, так и с тироксином (T4) с большей аффинностью и активирует сигнальный путь митогенассоциированной протеинкиназы (МАРК). Данные домены регулируют активность важнейших белков, таких как натрий-водородный антипортер-1 (регулятор внутриклеточного рН), Ca^{2+} -АТФазу, Na, K-АТФазу, а в нейронах - трансмембранный ток натрия [16].

Большинство транскрипционных эффектов ТГ реализуются через T3, транскрипция лишь небольшого количества генов регулируется T4. Негеномные механизмы активируются как T3, так и T4, а также другими формами ТГ. В отличие от T3, реверсивный T3 и T4 обладают способностью модулировать полимеризацию актина и внеклеточное расположение ламинина — белка внеклеточного матрикса, играющего основную роль в миграции нервных клеток [17].

В экспериментальных исследованиях J.V. Martin и соавт. показали, что T3 обладает способностью напрямую связываться с ионотропными GABA-рецепторами, обеспечивая бифазную модуляцию тока хлоридов в синаптеросомах [18]. Локальное введение T4 приводило к ингибированию возбуждающих потенциалов в зубчатой извилине и активации перфорантного пути — одного из важнейших компонентов формирования долговременной памяти. Кроме того, Н.Д. Сао и соавт. продемонстрировали быстрый электрофизиологический ответ пирамидных нейронов на действие T3 [19]. ТГ также модулируют активность AMPA-рецепторов, каинатных рецепторов глутамата, ионотропных рецепторов ГАМК — основного тормозного нейротрансммиттера ЦНС. Данная модуляция осуществляется разными механизмами, в частности, через регуляцию уровня глутамата, активности процессов синтеза и деградации ГАМК, её высвобождение и обратный захват нейронами [20].

Нейропротекторное действие йодтиронинов

Первые сообщения о выраженном падении уровней общего и свободного T3 в сыворотке крови при критических состояниях у пациентов, ранее не страдавших заболеваниями щитовидной железы, стали появляться несколько десятилетий назад. При этом концентрация T4 и тиреотропного гормона оставалась в пределах нормы или изменялась незначительно. Для выявленного нейроэндокринного нарушения было предложено несколько терминов, наиболее признанным из которых считается «синдром нетиреоидных заболеваний» [21]. В течение последующих лет были опубликованы фундаментальные исследования, поддерживающие теорию регуляции йодтиронинов ионных каналов на плазматической мембране клеток большинства тканей [22]. Накопленные данные свидетельствуют о наличии у ТГ эффектов, часть из которых можно интерпретировать как нейропротекторные.

Влияние йодтиронинов на окислительный стресс при острой ишемии мозга

Одним из главных эффектов ТГ является относительное ускорение основного обмена, что приводит к интенсификации как анаболических, так и катаболических реакций.

Данный процесс сопровождается увеличением продукции активных форм кислорода, однако эта взаимосвязь имеет нелинейный и органоспецифический характер. С одной стороны, стимуляция ТГ способствует возрастанию коэффициента фосфорилирования за счёт увеличения расщепления АТФ различными энергозатратами, при этом увеличивается доступность АДФ и снижается продукция активных форм кислорода. В то же время ТГ стимулируют синтез компонентов дыхательной цепи, что усиливает редокс-потенциал и увеличивает продукцию активных форм кислорода. Кроме того, повышение уровней ТГ модифицирует состав мембранных фосфолипидов, увеличивая степень ненасыщенности, особенно в митохондриальных мембранах, что делает их более восприимчивыми к атаке свободных радикалов [23].

Разнонаправленное действие ТГ на окислительный стресс нашло отражение в результатах экспериментальных исследований. В литературе опубликованы данные о том, что гипотиреоз способствует как увеличению окислительного повреждения кислород-чувствительных клеток, так и защите от окислительного стресса [24]. Имеются предположения, что гипертиреоз приводит к увеличению продукции активных форм кислорода, а гипотиреоз — к уменьшению их продукции, но вместе с тем и к снижению антиоксидантной активности [25].

Многие механизмы поражения тканей-мишеней при тиреотоксикозе связывают с окислительным стрессом. ТГ, являясь окислителями благодаря наличию фенольной группы, могут непосредственно вызывать повреждение ДНК. С другой стороны, механизмы, управляемые ТГ, осуществляют регуляцию окислительного статуса посредством обратной связи. Среди данных механизмов подчёркивается роль разобщающих белков 2 и 3 (IUC-2 и UCP-3), обладающих антиоксидантными свойствами. Однако, по-видимому, только T3 обладает способностью регулировать активность белков UCP [23].

Головной мозг имеет наиболее высокую активность окислительного фосфорилирования по сравнению с другими метаболически активными органами. Исследования показывают, что индукция гипотиреоза оказывает депрессивное влияние на различные аспекты метаболизма головного мозга [26, 27]. У крыс со сниженной активностью щитовидной железы снижаются утилизация глюкозы и активность Na^+/K^+ -АТФазы в различных областях мозга [28]. В то же время большое количество исследований демонстрируют влияние гипотиреоза на активность антиоксидантных систем в головном мозге [29]. В научном анализе экспериментальных исследований, проведенном I. Villanueva и соавт., показано снижение уровней супероксиддисмутазы, каталазы, а также повышение концентрации реактивных соединений тиобарбитуровой кислоты в митохондриях коры, ствола головного мозга и мозжечка в экспериментальной модели гипотиреоза у новорождённых и взрослых особей крыс [25].

Митохондрии нейронов являются одной из мишеней для ТГ. Данные экспериментальных исследований демонстрируют, что достаточные уровни йодтиронинов поддерживают целостность митохондрий [30]. Известно, что при гипотиреозе изменяется морфология митохондрий, происходит их увеличение, повышение вакуолизации, уменьшение количества крист и потеря трансмембранного потенциала [31].

В течение последних лет появляется всё больше данных о существовании различных фракций митохондрий в головном мозге, обладающих разной чувствительностью к йодтиронином. Полученные данные позволяют чётко дифференцировать две фракции митохондрий: в телах нейрональных, глиальных клеток и в синапсах. По данным Е. Zhuravliova и соавт., при гипотиреозе в митохондриях нейронов и глии усиливался аэробный гликолиз, связанный с активностью гексокиназы, при этом адаптивная активация распада глюкозы в синаптических митохондриях не наблюдалась [32]. Т3 может противодействовать неблагоприятным изменениям, наблюдаемым в митохондриях нейронов головного мозга при гипотиреозе, путём нормализации дыхательных процессов и регуляции транскрипции митохондриальных генов (*ND4*, *12S pPHK*, *16S pPHK* и *Cox III*) [33].

Кроме влияния на митохондрии и процессы тканевого дыхания доказанной считается ключевая роль йодтиронинов в экспрессии синтеза и стимуляции работы ионно-обменных насосов. Так, Т3 активирует экспрессию гена натрий/водородного обменника, который, в свою очередь, отвечает за выведение избытка протонов и нормализацию внутриклеточного рН. Под действием Т3 увеличивается количество интегрированных в мембраны Na/K-АТФаз, усиливается функционирование Ca²⁺-АТФазы, что в итоге способствует нормализации ионного баланса нейронов [34].

Нормальная работа ионных насосов невозможна в условиях истощения пула АТФ в клетках в условиях ишемии. При изучении действия Т3 на культуры астроцитов в условиях ишемии было зарегистрировано возрастание экспрессии ферментов бета-окисления пальмитата в митохондриях: бета-оксиацил-КоА-дегидрогеназы, бета-тиолазы и еноил-КоА-гидратазы [35]. Данные процессы приводили к увеличению в астроцитах количества АТФ. Поскольку защитная роль астроцитов при инсульте считается доказанной, то авторы исследования пришли к выводу, что именно нормализация энергообмена под действием Т3 в астроцитах способствовала достоверному уменьшению зоны поражения в экспериментальных моделях транзиторной церебральной ишемии.

В модели ИИ с транзиторной окклюзией средней мозговой артерии была выявлена ещё одна важная особенность нейротропного действия Т3 — угнетение синтеза белка аквапорина-4 [36]. В результате лечения экспериментальных животных препаратами Т3 наблюдалось уменьшение отёка головного мозга.

Влияние йодтиронинов на процессы апоптоза и постинсультную нейропластичность

В первые часы после нарушения мозгового кровотока в нейронах в зоне поражения наблюдаются истощение пула АТФ, ингибирование синтеза белка и смещение внутриклеточного рН в кислую сторону. Избыточное высвобождение возбуждающих и тормозных нейромедиаторов, особенно глутамата, приводит к развитию процесса эксайтотоксичности. Активация ионотропных рецепторов к глутамату способствует повышению цитозольного уровня ионов кальция. В свою очередь, избыток ионов кальция нарушает работу ионных насосов и одновременно активирует множество катаболических ферментов, в результате чего происходят деполяризация и дезинтеграция клеточных мембран. Разрушение митохондриальных мембран инициирует про-

цессы апоптоза путём высвобождения проапоптотических белков.

В ходе экспериментов было обнаружено, что после добавления препаратов Т3 в культуре астроцитов *in vitro* возрастало количество белков — переносчиков глутамата GLT-1 и GLAST [37]. Активация поглощения глутамата астроцитами достоверно снижала «глиотоксичный» эффект этого нейромедиатора для нейронов. В другом эксперименте выявлено, что Т3 снижал активность NMDA-рецепторов в нейронах гиппокампа, что, по мнению авторов, предотвращало глутамат-индуцированную гибель клеток [38].

Йодтиронины регулируют процессы метаболизма путём связывания не только с ядерными рецепторами (классический геномный механизм), но и с мембранными рецепторами, локализованными на белке-интегрине $\alpha V\beta 3$ (негеномный механизм). После связывания гормона с рецептором на поверхности интегрин сигнал передаётся на фермент из семейства митоген-активируемых протеинкиназ — МАП-киназу ERK2 (extracellular signal-regulated kinase). Далее происходит активация ряда белков, в том числе секреция основного фактора роста фибробластов bFGF. Инъекции bFGF подавляли процессы аутофагии нейронов и снижали скорость апоптоза путём ингибирования транслокации в митохондриях белка p53, в результате чего увеличивалось число выживших нейронов гиппокампа [39]. Следствием активации Т3 секреции bFGF через рецепторы интегрин $\alpha V\beta 3$, которые расположены в головном мозге и эндотелии церебральных сосудов, также может иметь нейротропное действие [40].

Несмотря на то, что влияние ТГ на процессы клеточного апоптоза изучается достаточно длительно, опубликовано лишь небольшое число работ, посвящённых исследованию данного вопроса в контексте ишемии мозга. Т. Genovese и соавт. в модели ИИ путём окклюзии средней мозговой артерии продемонстрировали, что внутрибрюшинное введение Т4 (11 мкг/кг через 1 ч после ишемии и через 6 ч после реперфузии) ассоциировано с уменьшением объёма инфаркта в области коры и полосатого тела [41]. Кроме того, введение Т4 приводило к снижению экспрессии проапоптотического гена *Bax* и повышению уровня антиапоптотического белка Bcl-2. Т4 подавлял активацию астроцитов и микроглии, увеличивал экспрессию нейротрофических факторов. Более того, Т4 подавлял фосфорилирование белка p38 и предотвращал индуцированное повреждением увеличение уровня δ -изоформы протеинкиназы С. Полученные результаты демонстрируют, что нейротропное действие Т4, вероятно, опосредовано через воздействие на апоптогенные сигнальные пути p38 MAPK и PKC- δ .

В экспериментальной модели гипоксического повреждения кортикальных нейронов (инкубирование нейронов первичной коры головного мозга мышей в условиях 0,2% концентрации кислорода в течение 7 ч) введение Т3 повышало в молекулах ДНК уровень 5-гидроксиметилирования цитидиновых нуклеотидов и снижало в них степень метилирования [42]. В присутствии Т3 экспрессия мРНК генов семейства Tet увеличивалась, а ДНК-метилтрансферазы (Dnmt) 3a и Dnmt3b — подавлялась. Эти изменения, вызванные введением Т3, препятствовали индуцированному гипоксией метилированию ДНК *de novo*, что уменьшало повреждение нейронов и апоптоз. Метод РНК-секвенирования показал, что введение Т3 в условиях

гипоксии приводило к значительной активации Krüppel-подобного фактора 9 (KLF9) — многофункционального фактора транскрипции, играющего ключевую роль в развитии ЦНС. Выключение гена *KLF9* приводило к раннему апоптозу и нивелировало полезные эффекты Т3 для выживания нейронов [43].

Несмотря на малое количество проведённых исследований, все они указывают на участие Т3 в сигнальных путях, способствующих защите и восстановлению нейронов при острой ишемии мозга посредством геномных или негеномных механизмов.

Процессы восстановления интегративных нейрональных связей, происходящие после очагового повреждения мозга, по своим физиологическим механизмам совпадают с процессами во время развития головного мозга. Потеря актинового цитоскелета в конусе роста нейронов непосредственно влияет на их миграцию. Экспериментальные исследования, проведённые на эксплантатах мозжечка, показали, что зависимые от гормонов щитовидной железы изменения актинового цитоскелета модулируют формирование нейронных отростков. Данные процессы зависят от уровней Т4 и rT3, однако, по-видимому, не контролируются Т3 [44]. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что прямая Т4-зависимая регуляция актинового цитоскелета в астроцитах и нейронах, вероятно, модулирует распознавание внеклеточных управляющих сигналов, необходимых для формирования новых синаптических связей. Ранее в ряде исследований продемонстрирована роль реорганизации актинового цитоскелета в восстановлении нейронов после ишемии, а также в развитии нейродегенеративных заболеваний [45]. Влияние на подобные процессы представляет собой перспективный подход для стимуляции постинсультной нейропластичности и улучшения функциональных исходов инсульта.

D. Talhada и соавт. в ходе комплексного исследования влияния Т3 на ряд биохимических и патоморфологических показателей в модели церебральной ишемии методом фототромбоза продемонстрировали, что Т3 модулирует несколько механизмов пластичности, которые могут действовать компенсаторно для обеспечения соответствующей синаптической нейротрансмиссии [46]. Длительное введение Т3 после ишемии мозга значительно улучшало утраченные сенсомоторные функции, приводило к увеличению уровней синаптоагминов и постсинаптической субъединицы GluR2 в AMPA-рецепторах в перинфарктной области, увеличивало плотность дендритных спинов в перинфарктной и контралатеральной областях, уменьшало тоническую ГАМКергическую активность. В условиях нехватки кислорода и глюкозы Т3, напротив, снижал уровень белка синаптоагмина. Синаптоагмин является кальциевым сенсором в синапсах центральной нервной системы. При поступлении ионов кальция в пресинаптическую активную зону синаптоагмин меняет свою конформационную структуру, что приводит к активации комплекса SNARE и других белков пресинаптической активной зоны, слиянию синаптических везикул с пресинаптической мембраной и высвобождению нейромедиатора [47]. Полученные данные свидетельствуют о том, что Т3 обладает способностью модулировать оптимальную активность нейротрансмиссии в зависимости от фазы ишемии и степени вовлечённости ткани в ишемический процесс.

Влияние йодтиронинов на ангиогенез и тромбоцитарный гемостаз

Ряд экспериментальных исследований демонстрируют способность йодтиронинов стимулировать ангиогенез. Несмотря на то, что в большей части из них изучалось влияние йодтиронинов на процессы ангиогенеза в сердце и других органах, имеются и работы, подтверждающие способность йодтиронинов влиять на ангиогенез в головном мозге. В 2009 г. L. Zhang и соавт. показали, что у крыс, получавших после рождения пропилиптоурацил — обратимый блокатор синтеза Т3, наблюдался изменённый церебральный ангиогенез в виде снижения плотности и нарушения целостности микрососудов. Эти процессы сопровождался изменённой экспрессией фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF-A) и фактора роста фибробластов (FGF2). На этапе *in vitro* данного исследования на культуре эндотелиальных клеток головного мозга крыс RBE4 авторы показали, что физиологические концентрации Т3 и Т4 стимулировали пролиферацию эндотелия и тубулогенез. Уровни белков и мРНК VEGF-A и FGF-2 повышались после стимуляции Т3 клеток RBE4. Гормоны щитовидной железы ингибировали апоптоз в клетках RBE4 и изменяли уровни мРНК генов, связанных с апоптозом, в частности, Bcl2 и Bad [48].

F.V. Davis и соавт. продемонстрировали ангиогенную активность ТГ в дермальных микроваскулярных эндотелиальных клетках человека [49]. В ходе исследования действие Т4 в Т3 было заблокировано с использованием пропилиптоурацила. Исследование показало, что проангиогенный эффект Т4 инициируется на рецепторе Т4 плазматической мембраны. Ангиогенный ответ зависит от активации MAPK (ERK1/2) комплексом гормон-интегрин. Кроме того, воздействие ТГ на клетки приводит к высвобождению bFGF, что, по-видимому, аутокринным образом способствует пролиферации эндотелиальных клеток. Добавление антител к bFGF в исследуемой модели блокировало ангиогенный ответ на гормон.

Существующие клинические данные свидетельствуют о том, что гипертиреоз усиливает коагуляцию и увеличивает риск тромбоза [50]. Результаты *in vitro* и клинических исследований указывают на несколько механизмов реализации данного риска [51–53]. Физиологические концентрации Т4 активируют тромбоциты, что приводит к высвобождению (дегрануляции) АТФ и их агрегации. Гормональное действие инициируется негеномными механизмами через интегрин $\alpha\beta3$ — структурный белок, экспрессируемый тромбоцитами, который содержит рецептор гормона щитовидной железы. При этом Т3 не приводит к активации тромбоцитов. Данные наблюдения свидетельствуют о том, что высокие уровни циркулирующего Т4 могут поддерживать патологическую агрегацию тромбоцитов и способствовать повышенному риску коагуляции, наблюдаемому при гипертиреозе [54].

M. Pietzner и соавт. представили данные об активности факторов свёртывания крови у 16 здоровых мужчин с фармакологически индуцированным гипертиреозом путём перорального приёма Т4 в течение 8 нед. Факторы свёртывания с наибольшим повышением концентрации под воздействием Т4 включали фактор XIII, субъединицу В, фактор IX, ингибитор активированного белка С, SERPIN A5 и α_2 -антиплазмин. При этом наблюдалась отрицательная корреляция содержания в сыворотке Т4 с уровнем плазминогена — предшественника фибринолиза [55].

Роль ТГ в развитии тромбоза мозговых сосудов в настоящий момент не установлена. Однако некоторые виды опухолей мозга, такие как мультиформная глиобластома, экспрессируют большое количество тропных к Т4 рецепторов интегрин- $\alpha\upsilon\beta3$ и в то же время особо склонны к тромбообразованию, что может свидетельствовать о способности Т4 поддерживать в головном мозге гиперкоагуляционное состояние [54].

Влияние йодтиронинов на процессы воспаления в ЦНС

Данные о роли ТГ в обеспечении взаимодействия между иммунной и эндокринной системами получены в ходе ряда экспериментальных и клинических исследований. Центральная роль ТГ в модуляции иммунной системы подтверждается доказанным влиянием Т3 и Т4 на процесс фосфорилирования белка-преобразователя сигнала и активатора транскрипции 1 α (STAT1 α), что приводит к активации MAPK и потенцированию синтеза и высвобождения цитокинов [56].

Нарушение секреции тиреотропного гормона, гипертиреоз, аутоиммунный тиреоидит и гипотиреоз могут влиять на иммунные функции. Установлено, что гипертиреоз коррелирует с усилением гуморального и клеточного иммунного ответа, в то время как при гипотиреозе обнаружены противоположные эффекты. Т3 увеличивает количество Т-лимфоцитов, экспрессирующих интерлейкин (ИЛ)-17 путём активации дендритных клеток *in vitro*. Кроме того, Т- и В-лимфоциты способны самостоятельно синтезировать и высвобождать тиреотропный гормон. Данный негипофизарный источник тиреотропного гормона также может иметь влияние на иммунный ответ при хроническом воспалении [57].

Тем не менее в течение последних лет получены многочисленные данные, подтверждающие противовоспалительное действие ТГ. В клиническом исследовании, включавшем 17 пациентов с гипотиреозом вследствие болезни Хашимото, показано, что назначение L-тироксина ассоциировано со снижением провоспалительных факторов, таких как интерферон-гамма, ИЛ-1, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли- α , а также с повышением уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [58]. В модели ишемии миокарда была показана способность Т4 уменьшать активность сигнального пути TLR4/Nf- κ B [59]. Рецепторы TLR4/Nf- κ B экспрессируются в нейронах головного мозга, подавление их активности считается перспективной мишенью при лечении ИИ.

Молекулярные механизмы действия тиронаминов

Биогенный амин 3-йодтироамин (Т₃АМ) был открыт в 2004 г. [60]. Он присутствует во многих органах и тканях и при повышенном содержании оказывает эффект, противоположный наблюдаемому при избытке Т3, что позволяет рассматривать тиронамины как значимое звено эндокринной регуляции ТГ. Предполагается, что Т₃АМ, как и Т3, способен проникать через гематоэнцефалический барьер [61]. Механизмы, посредством которых Т₃АМ реализует свои эффекты, до сих пор неясны. Согласно данным М. Cöster и соавт. [62], Т₃АМ не взаимодействует с рецепторами к ТГ, но обладает высокой аффинностью к рецептору, ассоциированному со следовыми аминами-1 (TAAR1). TAAR1 расположен на поверхности клеточной мембраны и относится к группе рецепторов, сопряжённых с G-белком (GPCR).

При интрацеребровентрикулярном введении у мышей (3,3–10,2 нмоль/кг) Т₃АМ индуцирует антиамнестический эффект и стимулирует процессы, связанные с обучением [63]. Исследование С. Musilli и соавт. показало, что основной продукт окисления Т₃АМ — 3-йодтироуксусная кислота также может участвовать в процессах запоминания, возможно, за счёт активации гистаминергической системы [64].

Согласно проведённым экспериментальным исследованиям тиронамины Т₀АМ и Т₁АМ обладают способностью индуцировать гипотермию, не вызывая при этом компенсаторных реакций в виде озноба и пилоэрекции [65]. Гипотермический эффект тиронамина Т₀АМ сохраняется даже на фоне действия других индукторов гипотермии, таких как галоган, что подтверждено в наших исследованиях [66]. Вероятно, гипотермический эффект тиронаминов связан с их способностью изменять установочную точку термогенеза. Предполагается, что использование гипотермии может увеличить терапевтическое окно для проведения реперфузионной терапии, кроме того, гипотермия обладает самостоятельным нейропротекторным эффектом. Попытки применения гипотермии для улучшения исходов инсульта предпринимались в ходе многочисленных пилотных исследований (COOL-AID, EuroHup и др.), однако реализация данного подхода на практике сопряжена с рядом трудностей [67]. Тиронамины, являясь регуляторами термогенеза, лишены данных недостатков, что открывает широкие перспективы к их применению в качестве фармакологических индукторов гипотермии.

К настоящему времени накоплены немногочисленные данные о способности тиронаминов влиять на тяжесть и исход экспериментальной ишемии мозга. В исследовании К.Р. Doyle и соавт. было продемонстрировано, что инъекция Т₁АМ после транзиторной окклюзии средней мозговой артерии приводит к уменьшению площади инфаркта на 36% [65]. В ходе недавно проведённого *in vitro* исследования установлено, что в модели кислородно-глюкозной депривации энторинальной коры добавление к срезам Т₁АМ в дозе 5 мкМ предотвращало вызванную ишемией синаптическую депрессию. Выявленный эффект был связан с активацией тиронаминами сигнального пути BDNF-TrkB [68].

Клинические исследования влияния тиреоидного профиля на исход ишемического инсульта

Гипотиреоз и синдром нетиреоидных заболеваний известны как предикторы летальности у пациентов реанимационного профиля. Тем не менее в клинических исследованиях, изучавших влияние тиреоидного профиля на тяжесть и исход ИИ, получены противоречивые данные. В 2006 г. М. Avelizaki и соавт. в ходе ретроспективного исследования данных 744 пациентов с ИИ показали, что гипотиреоз (определяемый как повышение тиреотропного гормона выше 10 мкМЕ/мл) ассоциирован с менее тяжёлым неврологическим дефицитом (45–58 баллов по Скандинавской шкале), более высоким уровнем сознания (14–15 баллов по шкале Глазго) и более благоприятным исходом ИИ [69]. Однако группа пациентов с гипотиреозом включала лишь 13 больных. Авторы исследования выдвинули гипотезу, что более благоприятное течение ИИ может быть обусловлено эндогенным прекодиционированием, тем более что в гипотиреоидной группе чаще отмечались транзиторные ише-

мические атаки в анамнезе. Аналогичные данные получены О. Oshinaike и соавт. и F.H. Akhouni и соавт.: значительно большее число пациентов в группе с субклиническим гипотиреозом имели при поступлении в неврологический стационар лёгкий неврологический дефицит по сравнению с эутиреоидной группой [52, 53]. В исследовании 756 случаев ИИ, проведённом J.H. Baek и соавт., благоприятный функциональный исход определялся как 0–1 балл по шкале mRs (при базисных баллах NIHSS 8–14) или 0–2 балла по шкале mRs (при базисных баллах NIHSS более 14). В качестве критерия гипотиреоза использовался уровень тиротропного гормона более 5 мкМЕ/мл. В группе пациентов с гипотиреозом отмечено большее число больных с исходом 0–1 балл по шкале mRs на 30-й день и с исходом 0–2 балла на 30-й и 90-й дни [72].

Несмотря на противоречивые данные работ прошлых лет, ряд исследований и их метаанализов, проведённых в течение последних 10 лет, достаточно убедительно демонстрируют ассоциацию низкого уровня свободного Т3 и неблагоприятного функционального исхода ИИ. Следует отметить постепенное смещение акцента от изучения роли гипо- и гипертиреоза как предикторов исхода ИИ в сторону анализа влияния содержания ТГ в сыворотке в момент развития ИИ на его функциональные исходы. W. Ambrosius и соавт. представили результаты исследования 387 пациентов с ИИ [73]. У пациентов с уровнем свободного Т3 ниже 1-го тертиля отмечались более высокие баллы по шкале NIHSS, чаще встречалась компрессия желудочковой системы по данным компьютерной томографии, а также был выше риск смерти в течение года. Согласно данным L.M. O'Keefe и соавт., низкие уровни ТГ и свободного Т3 ассоциировались с неблагоприятным исходом через 3 мес и с высоким риском внутрибольничной смерти [74].

В 2017 г. были опубликованы результаты сразу двух метаанализов влияния тиреоидного профиля на функциональный исход ИИ. Согласно данным X. Jiang и соавт., пациенты с неблагоприятным исходом имели более низкие уровни свободного Т3, при этом выявлена статистически значимая отрицательная взаимосвязь между уровнем свободного Т3 и риском неблагоприятного исхода инсульта (ОШ = 0,58; 95% ДИ 0,42–0,79; $p = 0,0007$) [75]. Примечательно, что в данном исследовании было продемонстрировано противоположное влияние уровня свободного Т4 на риск неблагоприятного исхода ИИ. Результаты другого метаанализа также имеют существенный практический и научный интерес. R. Dhital и соавт. проанализировали данные 12 клинических исследований, включающих 5218 пациентов, и пришли к выводу, что пациенты с благоприятным исходом ИИ имели более высокий уровень свободного Т3, при этом наличие субклинического гипотиреоза также было ассоциировано с более высокими шансами благоприятного исхода [76]. Существует несколько гипотез для объяснения выявленного противоречия. Вероятно, Т3 обладает независимым влиянием на исход ИИ благодаря нейропротекторным эффектам, при этом наличие субклинического гипотиреоза способствует ишемическому прекондиционированию и развитию коллатерального кровоснабжения [72].

Несмотря на данные экспериментальных исследований, подтверждающих способность ТГ улучшать исходы ишемии мозга, клинические исследования эффективности такого подхода в контексте ИИ не проводились. Тем не менее в последние годы опубликованы исследования фазы

I/II применения синтетического аналога Т3 (лиотиронина) при других заболеваниях, связанных с процессами ишемии. В ходе исследования ThyRepair пациентам с острым инфарктом миокарда после коронарного стентирования вводился лиотиронин болюсно в дозе 0,8 мкг/кг с дальнейшей продлённой инфузией 0,113 мкг/кг/ч в течение 48 ч [77]. Через 6 мес пациенты, получавшие лиотиронин, имели более высокие показатели фракции выброса левого желудочка по данным МРТ сердца по сравнению с группой контроля (53,6% против 48,6%).

Большинство накопленных данных касаются применения аналогов Т3 в лечении инфаркта миокарда, к настоящему времени опубликовано лишь одно исследование возможности применения синтетического аналога Т3 в терапии неврологических заболеваний. В 2020 г. были представлены результаты исследования фазы I, подтверждающие безопасность применения лиотиронина у пациентов с рассеянным склерозом с целью стимуляции ремиелинизации зрительных трактов [78].

В целом, исследования последних лет и их метаанализы демонстрируют ассоциацию низкого уровня Т3 и неблагоприятного функционального исхода ИИ. До сих пор отсутствуют данные об опыте применения синтетических аналогов Т3 у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, однако накоплены сведения о безопасности и потенциальной эффективности аналогов Т3 у больных с острым инфарктом миокарда. Учитывая патофизиологические параллели между инфарктом миокарда и ИИ, в определённой степени данные, полученные в клинических исследованиях применения аналогов Т3 в лечении кардиальной патологии, могут быть транслированы и на пациентов с ИИ. Данные многочисленных фундаментальных и обсервационных клинических исследований, а также относительно высокий профиль безопасности аналогов Т3 являются основанием для инициации пилотных исследований возможности применения синтетических аналогов Т3 для улучшения исходов ИИ.

Заключение

Анализ данных литературы позволил идентифицировать широкий спектр механизмов воздействия ТГ на ЦНС, начиная от их влияния на процессы морфогенеза и дифференцировки нервных структур и заканчивая защитой от ишемического и реперфузионного повреждения. Молекулярная основа действия ТГ представлена обилием геномных и негеномных механизмов, направленных на регуляцию работы митохондрий, нейро- и ангиогенез, аксональный транспорт и поддержание цитоскелета, влияние на ионные каналы, активацию и экспрессию специфических белков. Эффекты ТГ в ЦНС могут быть систематизированы по следующим кластерам: влияние на метаболизм в нейронах и глии, модуляцию апоптоза, нейропластичность и ангиогенез, воздействие на гемостаз, локальный и системный иммунный ответ.

Вместе с тем некоторые экспериментальные и клинические исследования демонстрируют противоречивые данные о влиянии ТГ на тяжесть острого ИИ. Вероятно, это связано с разнонаправленными биологическими эффектами Т4, Т3 и тиронаминов в острой фазе ишемии. Анализ доклинических данных позволяет выделить Т3 и тиронамины как более перспективные мишени для терапевтического

воздействия с целью улучшения функциональных исходов ИИ. При этом высокий уровень Т4 обладает неблагоприятными эффектами в острой стадии ишемии мозга, вероятно, вследствие его способности ускорять основной обмен и увеличивать продукцию активных форм кислорода.

Обсервационные исследования последних лет и их метаанализы убедительно демонстрируют влияние уровня Т3 на функциональный исход ИИ, что согласуется с результатами экспериментальных исследований. В сочетании с определёнными успехами в применении синтетических аналогов

Т3 для улучшения исходов инфаркта миокарда возникают существенные предпосылки к изучению возможности их применения при ИИ. Дейодированные формы ТГ, такие как тиронамины, могут представлять собой новый класс нейропротекторов, действующих как локально в зоне ишемии, так и на весь мозг, являясь церебральными цитопротекторами. Представляются необходимыми дальнейшие экспериментальные исследования, а также инициация пилотных исследований по изучению возможности применения аналогов Т3 для улучшения функционального исхода ИИ.

Список источников / References

- Feigin V.L., Nguyen G., Cercy K. et al. Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379(25): 2429–2437. doi: 10.1056/nejmoa1804492
- Kassebaum N.J., Arora M., Barber R.M. et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016; 388(10053): 1603–1658. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31460-X
- Nogueira R.G., Tsvigoulis G. Large vessel occlusion strokes after the DIRECT-MT and SKIP trials: is the alteplase syringe half empty or half full? *Stroke.* 2020; 51(10): 3182–3186. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030796
- Яхно Н.Н., Ткачева О.Н., Гаврилова С.И. и др. Комплексная междисциплинарная и межведомственная программа профилактики, раннего выявления, диагностики и лечения когнитивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста. *Российский журнал гериатрической медицины.* 2022; (1): 6–16.
- Yakhno N.N., Tkacheva O.N., Gavrilova S.I. et al. Comprehensive interdisciplinary and interdepartmental program for prevention, early detection, diagnosis and treatment of cognitive disorders in older and senile people. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2022; (1): 6–16. (In Russ.) doi: 10.37586/2686-8636-1-2022-6-16
- Prezioso G., Giannini C., Chiarelli F. Effect of thyroid hormones on neurons and neurodevelopment. *Horm. Res. Paediatr.* 2018; 90(2): 73–81. doi: 10.1159/000492129
- Bradley D.J., Towle H.C., Young W.S. Spatial and temporal expression of alpha- and beta-thyroid hormone receptor mRNAs, including the beta 2-subtype, in the developing mammalian nervous system. *J. Neurosci.* 1992; 12(6): 2288–2302. doi: 10.1523/JNEUROSCI.12-06-02288.1992
- Wassner A.J., Brown R.S. Congenital hypothyroidism: recent advances. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2015; 22(5): 407–412. doi: 10.1097/MED.000000000000181
- Van Trotsenburg P., Stoupa A., Léger J. et al. Congenital hypothyroidism: a 2020–2021 Consensus Guidelines Update – An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid.* 2021; 31(3): 387–419. doi: 10.1089/THY.2020.0333
- Di Liegro I. Thyroid hormones and the central nervous system of mammals (Review). *Mol. Med. Rep.* 2008; 1(3): 279–295. doi: 10.3892/mmr.1.3.279
- Wahlström G.M., Sjöberg M., Andersson M. et al. Binding characteristics of the thyroid hormone receptor homo- and heterodimers to consensus AGGTCA repeat motifs. *Mol. Endocrinol.* 1992; 6(7): 1013–1022. doi: 10.1210/MEND.6.7.1324417
- Jepsen K., Hermanson O., Onami T.M. et al. Combinatorial roles of the nuclear receptor corepressor in transcription and development. *Cell.* 2000; 102(6): 753–763. doi: 10.1016/S0092-8674(00)00064-7
- Chatonnet F., Flamant F., Morte B. A temporary compendium of thyroid hormone target genes in brain. *Biochim. Biophys. Acta — Gene Regul. Mech.* 2015; 1849(2): 122–129. doi: 10.1016/J.BBAGRM.2014.05.023
- Bernal J. Thyroid hormone regulated genes in cerebral cortex development. *J. Endocrinol.* 2017; 232(2): R83–R97. doi: 10.1530/JOE-16-0424
- Anderson G.W., Mariash C.N. Molecular aspects of thyroid hormone-regulated behavior. *Horm. Brain Behav.* 2017; 3: 111–129. doi: 10.1016/B978-0-12-803592-4.00048-1
- Talhada D., Santos C.R.A., Gonçalves I., Ruscher K. Thyroid hormones in the brain and their impact in recovery mechanisms after stroke. *Front. Neurol.* 2019; 10(OCT): 1103. doi: 10.3389/FNEUR.2019.01103/BIBTEX
- Yonkers M.A., Ribera A.B. Sensory neuron sodium current requires nongenomic actions of thyroid hormone during development. *J. Neurophysiol.* 2008; 100(5): 2719–2725. doi: 10.1152/jn.90801.2008
- Davis P.J., Mousa S.A., Lin H.Y. Nongenomic actions of thyroid hormone: The integrin component. *Physiol. Rev.* 2021; 101(1): 319–352. doi: 10.1152/PHYSREV.00038.2019/ASSET/IMAGES/LARGE/AJ-PREV200003F010.JPEG
- Martin J.V., Williams D.B., Fitzgerald R.M. et al. Thyroid hormonal modulation of the binding and activity of the GABAA receptor complex of brain. *Neuroscience.* 1996; 73(3): 705–713. doi: 10.1016/0306-4522(96)00052-8
- Cao J., Pan J., Lin H.Y. et al. L-thyroxine attenuates pyramidal neuron excitability in rat acute prefrontal cortex slices. *Immunol. Endocr. Metab. Agents Med. Chem.* 2012; 11(3): 152–156. doi: 10.2174/187152211796642828
- Liu B., Wang Z., Lin L. et al. Brain GABA+ changes in primary hypothyroidism patients before and after levothyroxine treatment: A longitudinal magnetic resonance spectroscopy study. *NeuroImage Clin.* 2020; 28: 102473. doi: 10.1016/J.NICL.2020.102473
- Wajner S.M., Maia A.L. New insights toward the acute non-thyroidal illness syndrome. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2012; 3(JAN): 1–7. doi: 10.3389/fendo.2012.00008
- Lin H.Y., Tang H.Y., Davis F.B. et al. Nongenomic regulation by thyroid hormone of plasma membrane ion and small molecule pumps. *Discov. Med.* 2012; 14(76): 199–206.
- Mancini A., Di Segni C., Raimondo S. et al. Thyroid hormones, oxidative stress, and inflammation. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016:6757154. doi: 10.1155/2016/6757154
- Araujo A.S.R., Seibel F.E.R., Oliveira U.O. et al. Thyroid hormone-induced haemoglobin changes and antioxidant enzymes response in erythrocytes. *Cell Biochem. Funct.* 2011; 29(5): 408–413. doi: 10.1002/cbf.1765
- Villanueva I., Alva-Sánchez C., Pacheco-Rosado J. The role of thyroid hormones as inductors of oxidative stress and neurodegeneration. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2013; 2013: 218145. doi: 10.1155/2013/218145
- Glombik K., Detka J., Kurek A., Budziszewska B. Impaired brain energy metabolism: involvement in depression and hypothyroidism. *Front. Neurosci.* 2020; 14: 1239. doi: 10.3389/FNINS.2020.586939/BIBTEX
- Bauer M., Silverman D.H.S., Schlagenhauf F. et al. Brain glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study before and after thyroid hormone replacement therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94(8): 2922–2929. doi: 10.1210/JC.2008-2235
- Sundaram S.M., Marx R., Lesslich H.M., Dietzel I.D. Deficiency of thyroid hormone reduces voltage-gated Na⁺ currents as well as expression of Na⁺/K⁺-ATPase in the mouse hippocampus. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(8): 4133. doi: 10.3390/IJMS23084133
- Baghcheghi Y., Salmani H., Beheshti F., Hosseini M. Contribution of brain tissue oxidative damage in hypothyroidism-associated learning and memory impairments. *Adv. Biomed. Res.* 2017; 6(1): 59. doi: 10.4103/2277-9175.206699
- Forini F., Nicolini G., Kusmic C. et al. Integrative analysis of differentially expressed genes and miRNAs predicts complex T3-mediated protective circuits in a rat model of cardiac ischemia reperfusion. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 1–16. doi: 10.1038/s41598-018-32237-0
- Singh R., Upadhyay G., Godbole M.M. Hypothyroidism alters mitochondrial morphology and induces release of apoptogenic proteins during rat cerebellar development. *J. Endocrinol.* 2003; 176(3): 321–329. doi: 10.1677/JOE.0.1760321

32. Zhuravliova E., Barbakadze T., Jojua N. et al. Synaptic and non-synaptic mitochondria in hippocampus of adult rats differ in their sensitivity to hypothyroidism. *Cell Mol. Neurobiol.* 2012; 32(8): 1311–1321. doi: 10.1007/S10571-012-9857-8
33. Vega-Núñez E., Menéndez-Hurtado A., Garesse R. et al. Thyroid hormone-regulated brain mitochondrial genes revealed by differential cDNA cloning. *J. Clin. Invest.* 1995; 96(2): 893–899. doi: 10.1172/JCI118136
34. Lin H.Y., Davis F.B., Luidens M.K. et al. Molecular basis for certain neuroprotective effects of thyroid hormone. *Front. Mol. Neurosci.* 2011; 4: 29. doi: 10.3389/fnmol.2011.00029
35. Sayre N.L., Sifuentes M., Holstein D. et al. Stimulation of astrocyte fatty acid oxidation by thyroid hormone is protective against ischemic stroke-induced damage. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2017; 37(2): 514–527. doi: 10.1177/0271678X16629153
36. Sadana P., Coughlin L., Burke J. et al. Anti-edema action of thyroid hormone in MCAO model of ischemic brain stroke: possible association with AQP4 modulation. *J. Neurol. Sci.* 2015; 354(1–2): 37–45. doi: 10.1016/j.jns.2015.04.042
37. Mendes-de-Aguar C.B.N., Alchini R., Decker H. et al. Thyroid hormone increases astrocytic glutamate uptake and protects astrocytes and neurons against glutamate toxicity. *J. Neurosci. Res.* 2008; 86(14): 3117–3125. doi: 10.1002/jnr.21755
38. Losi G., Garzon G., Puia G. Nongenomic regulation of glutamatergic neurotransmission in hippocampus by thyroid hormones. *Neuroscience.* 2008; 151(1): 155–163. doi: 10.1016/j.neuroscience.2007.09.064
39. Sun D., Wang W., Wang X. et al. BFGF plays a neuroprotective role by suppressing excessive autophagy and apoptosis after transient global cerebral ischemia in rats. *Cell Death Dis.* 2018; 9(2). doi: 10.1038/s41419-017-0229-7
40. Wu X., Reddy D.S. Integrins as receptor targets for neurological disorders. *Pharmacol. Ther.* 2012; 134(1): 68–81. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.12.008
41. Genovese T., Impellizzeri D., Ahmad A. et al. Post-ischaemic thyroid hormone treatment in a rat model of acute stroke. *Brain Res.* 2013; 1513: 92–102. doi: 10.1016/j.brainres.2013.03.001
42. Li J., Abe K., Milanesi A., Liu Y.Y., Brent G.A. Thyroid hormone protects primary cortical neurons exposed to hypoxia by reducing DNA methylation and apoptosis. *Endocrinology.* 2019; 160(10): 2243–2256. doi: 10.1210/EN.2019-00125
43. Hu F., Knoedler J.R., Denver R.J. A mechanism to enhance cellular responsiveness to hormone action: Krüppel-like factor 9 promotes thyroid hormone receptor- β autoinduction during postembryonic brain development. *Endocrinology.* 2016; 157(4): 1683–1693. doi: 10.1210/EN.2015-1980/SUPPL_FILE/EN-15-1980.PDF
44. Farwell A.P., Dubord-Tomasetti S.A., Pietrzykowski A.Z. et al. Regulation of cerebellar neuronal migration and neurite outgrowth by thyroxine and 3,3',5'-triiodothyronine. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 2005; 154(1): 121–135. doi: 10.1016/j.devbrainres.2004.07.016
45. Oliveira da Silva M.I., Liz M.A. Linking alpha-synuclein to the actin cytoskeleton: consequences to neuronal function. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020; 8: 787. doi: 10.3389/fcell.2020.00787/BIBTEX
46. Talhada D., Feiteiro J., Costa A.R. et al. Triiodothyronine modulates neuronal plasticity mechanisms to enhance functional outcome after stroke. *Acta Neuropathol. Commun.* 2019; 7(1): 1–18. doi: 10.1186/S40478-019-0866-4/FIGURES/7
47. Bornschein G., Schmidt H. Synaptotagmin ca 2+ sensors and their spatial coupling to presynaptic ca v channels in central cortical synapses. *Front. Mol. Neurosci.* 2019; 11: 494. doi: 10.3389/fnmol.2018.00494/BIBTEX
48. Zhang L., Cooper-Kuhn C.M., Nannmark U. et al. Stimulatory effects of thyroid hormone on brain angiogenesis in vivo and in vitro. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2010; 30(2): 323. doi: 10.1038/JCBFM.2009.216
49. Davis F.B., Mousa S.A., O'Connor L. et al. Proangiogenic action of thyroid hormone is fibroblast growth factor-dependent and is initiated at the cell surface. *Circ. Res.* 2004; 94(11): 1500–1506. doi: 10.1161/01.RES.0000130784.90237.4A
50. Elbers L.P.B., Fliers E., Cannegieter S.C. The influence of thyroid function on the coagulation system and its clinical consequences. *J. Thromb. Haemost.* 2018; 16(4): 634–645. doi: 10.1111/JTH.13970
51. Hieber M., von Kagenec C., Weiller C., Lambeck J. Thyroid diseases are an underestimated risk factor for cerebral venous sinus thrombosis. *Front. Neurol.* 2020; 11: 1245. doi: 10.3389/fneur.2020.561656/BIBTEX
52. Stuijver D.J.F., van Zaane B., Romualdi E. et al. The effect of hyperthyroidism on procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic factors: a systematic review and meta-analysis. *Thromb. Haemost.* 2012; 108(6): 1077–1088. doi: 10.1160/TH12-07-0496
53. Horacek J., Maly J., Svilius I. et al. Prothrombotic changes due to an increase in thyroid hormone levels. *Eur. J. Endocrinol.* 2015; 172(5): 537–542. doi: 10.1530/EJE-14-0801
54. Davis P.J., Mousa S.A., Schechter G.P. New interfaces of thyroid hormone actions with blood coagulation and thrombosis. *Clin. Appl. Thromb.* 2018; 24(7): 1014–1019. doi: 10.1177/1076029618774150
55. Pietzner M., Engelmann B., Kacprowski T. et al. Plasma proteome and metabolome characterization of an experimental human thyrotoxicosis model. *BMC Med.* 2017; 15(1): 1–18. doi: 10.1186/S12916-016-0770-8/PEER-REVIEW
56. Shih A., Zhang S., Cao H.J. et al. Disparate effects of thyroid hormone on actions of epidermal growth factor and transforming growth factor- α are mediated by 3',5'-cyclic adenosine 5'-monophosphate-dependent protein kinase II. *Endocrinology.* 2004; 145(4): 1708–1717. doi: 10.1210/EN.2003-0742
57. Klein J.R. The immune system as a regulator of thyroid hormone activity. *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2006; 231(3): 229–236. doi: 10.1177/153537020623100301
58. Marchiori R.C., Pereira L.A.F., Naujorks A.A. et al. Improvement of blood inflammatory marker levels in patients with hypothyroidism under levothyroxine treatment. *BMC Endocr. Disord.* 2015; 15(1): 1–9. doi: 10.1186/S12902-015-0032-3/FIGURES/1
59. de Castro A.L., Fernandes R.O., Ortiz V.D. et al. Thyroid hormones decrease the proinflammatory TLR4/NF- κ B pathway and improve functional parameters of the left ventricle of infarcted rats. *Mol. Cell Endocrinol.* 2018; 461: 132–142. doi: 10.1016/j.mce.2017.09.003
60. Scanlan T.S., Suchland K.L., Hart M.E. et al. 3-Iodothyronamine is an endogenous and rapid-acting derivative of thyroid hormone. *Nat. Med.* 2004; 10(6): 638–642. doi: 10.1038/nm1051
61. di Leo N., Moscato S., Borso' M. et al. Delivery of thyronamines (TAMs) to the brain: a preliminary study. *Molecules.* 2021; 26(6): 1616. doi: 10.3390/molecules26061616
62. Cöster M., Biebermann H., Schöneberg T., Stäubert C. Evolutionary conservation of 3-iodothyronamine as an agonist at the trace amine-associated receptor 1. *Eur. Thyroid J.* 2015; 4(1): 9–20. doi: 10.1159/000430839
63. Manni M.E., De Siena G., Saba A. et al. Pharmacological effects of 3-iodothyronamine (TIAM) in mice include facilitation of memory acquisition and retention and reduction of pain threshold. *Br. J. Pharmacol.* 2013; 168(2): 354–362. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.02137.x
64. Musilli C., De Siena G., Manni M.E. et al. Histamine mediates behavioural and metabolic effects of 3-iodothyroacetic acid, an endogenous end product of thyroid hormone metabolism. *Br. J. Pharmacol.* 2014; 171(14): 3476–3484. doi: 10.1111/bph.12697
65. Doyle K.P., Suchland K.L., Ciesielski T.M.P. et al. Affiliations expand et al. Novel thyroxine derivatives, thyronamine and 3-iodothyronamine, induce transient hypothermia and marked neuroprotection against stroke injury. *Stroke.* 2007; 38(9): 2569–2576. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.480277
66. Филимонов Д.А., Трубникова Н.Н., Белоцерковская М.А. и др. Терморегуляторные эффекты производных трийодтиронина: in vivo исследование и обзор потенциальных нейропротекторных свойств. *Международный неврологический журнал.* 2020; 16(1): 65–71. Filimonov D.A., Trubnikova N.N., Belotserkovskaya M.A. et al. Thermoregulatory effects of triiodothyronine derivatives: in vivo study and review of potential neuroprotective effects. *International Neurological Journal.* 2020; 16(1): 65–71. (In Russ.) doi: 10.22141/2224-0713.16.1.2020.197333
67. You J.S., Kim J.Y., Yenari M.A. Therapeutic hypothermia for stroke: unique challenges at the bedside. *Front. Neurol.* 2022; 13: 2221. doi: 10.3389/fneur.2022.951586/BIBTEX
68. Tozzi F., Rutigliano G., Borsò M. et al. TIAM-TAAR1 signalling protects against OGD-induced synaptic dysfunction in the entorhinal cortex. *Neurobiol. Dis.* 2021; 151: 105271. doi: 10.1016/j.nbd.2021.105271
69. Alevizaki M., Syntou M., Xynos K. et al. Hypothyroidism as a protective factor in acute stroke patients. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2006; 65(3): 369–372. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02606.x
70. Oshinaik O., Ogbera A., Azenabor A. et al. Effect of sub-clinical hypothyroidism on clinical severity in first-ever acute ischemic stroke. *Nig. Q. J. Hosp. Med.* 2015; 25(2): 95–98.
71. Akhondji F.H., Ghorbani A., Soltani A., Meysamie A. Favorable functional outcomes in acute ischemic stroke patients with subclinical hypothyroidism. *Neurology.* 2011; 77(4): 349–354. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182267ba0
72. Baek J.H., Chung P.W., Kim Y.B. et al. Favorable influence of subclinical hypothyroidism on the functional outcomes in stroke patients. *Endocr. J.* 2010; 57(1): 23–29. doi: 10.1507/ENDOCRJ.K09E-206
73. Ambrosius W., Kazmierski R., Gupta V. et al. Low free triiodothyronine levels are related to poor prognosis in acute ischemic stroke. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2011; 119(3): 139–143. doi: 10.1055/S-0030-1267918

74. O'Keefe L.M., Conway S.E., Czap A. et al. Thyroid hormones and functional outcomes after ischemic stroke. *Thyroid Res.* 2015; 8(1): 9.
doi: 10.1186/s13044-015-0021-7
75. Jiang X., Xing H., Wu J. et al. Prognostic value of thyroid hormones in acute ischemic stroke — a meta analysis. *Sci. Reports.* 2017; 7(1): 1–8.
doi: 10.1038/s41598-017-16564-2
76. Dhital R., Poudel D.R., Tachamo N. et al. Ischemic stroke and impact of thyroid profile at presentation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2017; 26(12): 2926–2934.
doi: 10.1016/J.JSTROKECEREBROVASDIS.2017.07.015

77. Pantos C.I., Trikas A.G., Pisimisis E.G. et al. Effects of acute triiodothyronine treatment in patients with anterior myocardial infarction undergoing primary angioplasty: evidence from a pilot randomized clinical trial (ThyRepair Study). *Thyroid.* 2022. 32(6): 714–724.
doi: 10.1089/THY.2021.0596
78. Wooliscroft L., Altowaijri G., Hildebrand A. et al. Phase I randomized trial of liothyronine for remyelination in multiple sclerosis: a dose-ranging study with assessment of reliability of visual outcomes. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020; 41: 102015.
doi: 10.1016/J.MSARD.2020.102015

Информация об авторах

Филимонов Дмитрий Алексеевич — к.м.н., доцент, зав. отделом экспериментальной хирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4542-6860>

Евтушенко Станислав Константинович — д.м.н., профессор каф. детской и общей неврологии ФИПО ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5916-7970>

Федорова Анна Александровна — к.б.н., с.н.с. отдела экспериментальной хирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0937-328X>

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Dmitry A. Filimonov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Experimental surgery department, V.K. Gusak Institute of Urgent and Reparative Surgery, Donetsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4542-6860>

Stanislav K. Yevtushenko — D. Sci. (Med.), Professor, Department of child and general neurology, M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5916-7970>

Anna A. Fedorova — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Department of experimental surgery, V.K. Gusak Institute of Urgent and Reparative Surgery, Donetsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0937-328X>

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.