

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2023-86-4-38-43

ПРОРЕГЕНЕРАТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЙОДОТИРОНИНОВ: ЕСТЬ ЛИ ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ ЛОКАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ?

А. А. Минченко¹, Н. Д. Прохорова¹, Н. В. Белый¹, А. А. Кокорина^{1,2},
Н. И. Тапильская^{2,3}, Р. И. Глушаков^{1,2*}

В настоящее время определены морфофункциональные, клеточные и молекулярно-генетические механизмы регенерации, при этом местное лечение ран различной этиологии продолжает оставаться проблемной областью здравоохранения, что определяет актуальность поиска лекарственных средств для стимуляции процессов регенерации (репарации) тканей. Молекулярный механизм действия тиреоидных гормонов относительно недавно был дополнен негеномными эффектами, заключающимися в воздействии йодотиронинов на интегрин $\alpha_v\beta_3$ (CD51/CD61), что приводит к активации митоген-активируемой протеинкиназы, фосфатидилинозитол-3-киназы и Src-киназы. Мембрано-инициируемые эффекты тиреоидных гормонов активируют клеточную пролиферацию, ангиогенез и миграцию клеток, включая мезенхимальные стволовые клетки, что имеет ключевое значение для репаративной регенерации. Гормоны щитовидной железы также оказывают влияние на физиологию эпидермиса и волосных фолликулов, пигментацию, экспрессию кератина. Местная гормональная терапия йодотиронинами и/или синтетическими лигандами ядерных или мембранных рецепторов тиреоидных гормонов имеет широкий потенциал для клинического применения. В настоящем обзоре представлены экспериментальные данные о лечении ран йодотиронинами, что заслуживает дальнейшего доклинического и клинического изучения для использования в качестве недорогого, эффективного и широко доступного лекарственного средства.

Ключевые слова: гормоны щитовидной железы; тироксин; интегрин $\alpha_v\beta_3$ (CD51/CD61); регенерация; ангиогенез; пролиферация; заживление ран; местное лечение.

ВВЕДЕНИЕ

Процесс регенерации тканей является предметом многочисленных исследований и в силу высокой социальной значимости, особенно в период локальных конфликтов и боевых действий, вызывает нескончаемый интерес [48]. Практически все тканевые структуры организма имеют способность к регенерации, что определяет актуальность изучения факторов, стимулирующих репаративные процессы [14]. Как посттравматическая регенерация, так и восстановление тканей после ишемических повреждений включают в себя практически одинаковые молекулярно-клеточные механизмы, при этом вопросы лечения длительно незаживающих ран находятся на острие научного поиска.

Классический процесс заживления ран включает три ассоциированных с воспалением фазы: экссудативную или воспалительную, пролиферативную и заключительную фазу ремоделирования (эпителизации) [17]. Воспалительная фаза заключается в повышении экспрессии тканеспецифичных провоспалительных генов, что активирует ангиогенез и миграцию клеток, а на тканевом уровне проявляется ростом новых сосудов и изменением локальной микроциркуляции в тканях. Иммунокомпетентные клетки устраняют некротизированные ткани и секретируют ростовые факторы и цитокины, стимулирующие пролиферацию и миграцию клеток [15]. Следующую за ней пролиферативную фазу можно охарактеризовать как этап накопления и формирования внеклеточного матрикса (ВКМ) в области повреждения, при этом каркас белков внеклеточного матрикса является направляющим каркасом для миграции фибробластов и других клеточных элементов [13]. Гиалуроновая кислота и другие гликозаминогликаны, кроме структурной функции, регулируют синтез и секрецию фибробластами и эндотелиальными клетками необходимых для дальнейшего восстановления ткани факторов роста и цитокинов. Ангио- и лимфоангиогенез, наиболее активные в области краев раны, обеспечивают поступление питательных ве-

¹ ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова Минобороны России, Россия, 192242, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.

² ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2.

³ ФГБНУ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта, Россия, 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3.

* e-mail: glushakoffruslan@yandex.ru

ществ и доставку клеток иммунной системы. В итоге, иммунные клетки регулируют активность эндотелиоцитов и фибробластов, основной функцией последних является выработка коллагена и других белков ВКМ [21]. Одновременно факторы роста и матриксные металлопротеиназы формируют пространственные границы регенерации, обеспечивая миграцию клеток в рамках динамичной среды ВКМ. Фаза эпителизации начинается с уменьшения количества сосудистых коллатералей, снижения пролиферативного потенциала фибробластов и равновесного ремоделирования ВКМ. После формирования рубца происходит его перестройка ввиду образования эластических волокон. Непосредственно эпителизация раны на клеточном уровне заключается в миграции кератоцитов, которая происходит со скоростью 1 – 2 мм сутки [18].

Каждая из этих стадий опосредована действиями биологически активных веществ, регулирующих пролиферацию, дифференцировку, миграцию клеток, а также их синтетическую функцию. Ключевыми эндокринными регуляторами развития и регенерации кожи являются гормоны щитовидной железы (ЩЖ) [24], однако в настоящее время остается множество “белых пятен” в понимании механизмов их репаративного действия. Несомненно, накопление информации о роли тиреоидных гормонов (ТГ) будет способствовать прогрессу в сфере лечения кожных ран и восстановления тканей после ишемических повреждений.

Дифференцированные эффекты различных йодотиронинов

Гормоны ЩЖ имеют классические ядерные рецепторы, а также мембранный рецептор, которым является интегрин $\alpha_v\beta_3$ (по номенклатуре антигенов/кластеров дифференцировки — CD51/CD61), экспрессирующийся прежде всего на эндотелиоцитах, клетках иммунной системы, тромбоцитах, а также на большинстве типов эпителиальных клеток [26]. Основным лигандом ядерных рецепторов является трийодтиронин (Т3), в то время как основные лиганды мембранных рецепторов — тироксин (Т4) и, в меньшей степени, реверсивный (обратный) Т3 (rТ3, 3,3',5'-три-

йод-L-тиронин), у которого атом йода представлен в положении 5 внутреннего кольца [44]. Однако Т3 также имеет отличный от Т4 и rТ3 сайт связывания с интегрином $\alpha_v\beta_3$, который имеет дозозависимые эффекты взаимодействия с Т3: связывание с лигандом происходит только при супрафизиологических концентрациях последнего [30]. Связывание с ядерными рецепторами ТГ (TR) приводит к изменению экспрессии тиреоид-зависимых генов, воздействие же Т4 на сайт связывания интегрин приводит к активации следующих сигнальных путей: митоген-активируемой протеинкиназы, фосфатидилинозитол-3-киназы и одной из нерецепторных тирозинкиназ — Src-киназы [41]. Т3-зависимый мембрано-опосредованный внутриклеточный сигналинг не приводит к активации семейства Src-киназ. Следует отметить, что также имеется пул цитоплазматических рецепторов TR α 1 (p46) и несколько вариантов расположенных на митохондриях рецепторов для Т2-йодотиронинов, однако описание их функциональной роли находится на этапе накопления научных знаний [37].

Примером различия в эффектах йодотиронинов служит экспериментальное исследование с блокированием функциональной активности дейодиназы 2 типа (DIO2), осуществляющей конверсию Т4 в Т3, на модели иммортализованной клеточной линии мышечных миобластов C2C12 [22]. Потеря активности DIO2 приводит к нарушению взаимодействия на тканевом уровне между мышечными и эндотелиальными клетками с последующим нарушением функции эндотелиальных клеток за счет снижения экспрессии рецепторов А-изоформы сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGFRA, vascular endothelial growth factor A receptor) [27]. Введение Т3 в культуру клеток линии C2C12 (*in vitro*) и/или системно лабораторным животным (мышам), перевитым данной клеточной линией, одновременно с использованием антител против TR α , продемонстрировало на основании снижения количества эндотелиальных клеток, что VEGFRA является прямой геномной мишенью Т3 [3]. В целом, все клетки, обладающие в определенной степени свойствами стволовых, особенно клетки нейронального генеза, яв-

Рецепторы тиреоидных гормонов и их лиганды

Вид рецепторов	Наименование рецепторов	Локализация	Основной лиганд	Взаимодействие с ДНК
Ядерные	TR α и TR β	Ядро	Т3	TRE
Внеядерные	TR α 1 (p46)	Цитоплазма	Т3	
	p43/p33/p30/p38	Митохондрии	Т2	Митохондриальные TRE
Мембранные	Интегрин $\alpha_v\beta_3$ (CD51/CD61)	Внеклеточная часть цитоплазматической мембраны	Т4, rТ3	Интегрин-опосредованная экспрессия генов

Примечание: TR — рецепторы тиреоидных гормонов; TRE — тиреоид-чувствительные элементы (от англ. thyroid response elements) — специфическая последовательность ДНК, локализованная в промоторном регионе Т3-чувствительных генов; p30 — белок, ингибирует продуктивный цикл репликации за счет удержания в ядре мРНК, в клинической онкологии получил название простат-специфического антигена (ПСА); p33 — РНК-связывающий белок, также являющийся структурным белком внутренней мембраны митохондрий; p38 — белок, относящийся к семейству митоген-активируемых протеинкиназ, участвующий в фосфорилировании цитоплазматических белков и делении митохондрий; p43 — ассоциированный с теломеразой белок, являющийся укороченной формой ядерного рецептора TR α 1, кодируемый геном *TRHA*; p46 — белок, являющейся полноценной формой ядерного рецептора TR β 1 и кодируемый геном *TRHA*.

ляются мишенью в большей степени для Т3, так как внутриклеточные мембрано-индуцированные пути Т3 пересекаются с сигнальными путями Shh¹ (sonic hedgehog pathway, сигнальный путь “ежа Соника”), отвечающими за правильную дифференцировку клеток и участвующих в регенерации тканей [30].

Роль тиреоидных гормонов в регенерации

ТГ влияют на экспрессию более 100 генов человека практически всех тканей и клеток, многие из которых регулируют клеточный метаболизм, пролиферацию и миграцию клеток. Негеномные эффекты, начало которым дают мембранные рецепторы йодотиронинов, заключаются в активации ангиогенеза [20], сопоставимой с действием основных регуляторов ангиогенеза: VEGF и основного фактора роста фибробластов (bFGF, basic fibroblast growth factor), а также селективных иммуномодулирующих эффектах. Последние проявляются в системном ингибирующем действии на иммунную систему: подавляется хемотаксис, фагоцитоз, синтез цитокинов и активных форм кислорода в моноцитах, макрофагах, лейкоцитах, лимфоцитах и других иммунокомпетентных клетках. При этом в соматических клетках активируется синтез тканеспецифичных провоспалительных генов, что, например, при длительно протекающем гипертиреозе обеспечивает фибротические изменения тканей.

Большинство исследований, описывающих регенераторные эффекты йодотиронинов, касаются влияния на миокард, где плотность капиллярной сети миокарда прямо коррелирует с локальным уровнем ТГ [5]. Имеются экспериментальные данные, демонстрирующие Т4- и Т3-зависимый ангиогенез в ткани миокарда, при этом ингибиторы рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGFR, platelet-derived growth factor receptor) способны блокировать действие Т3 [10]. Современные представления не включают использование синтетических йодотиронинов при ишемии миокарда, так как имеется гипотеза, постулирующая, что низкий уровень Т3 в тканях может первоначально обеспечить метаболическую пользу для поврежденных клеток, которые находятся в условиях гипоксии или ишемии. Далее приведены тканеспецифичные прорегенераторные эффекты йодотиронинов.

¹ Сигнальный путь hh (англ. hedgehog) получил такое название в связи с тем, что при наличии характерной мутации, ведущей к постоянной активации пути, личинки плодовой мушки начинали напоминать ежа. У млекопитающих есть три гомолога Hedgehog: Desert (DHH), Indian (IHH) и Sonic (SHH), при этом последний получил своё название в честь героя компьютерной игры сверхзвукового антропоморфного ежика Соника.

² Wnt — филогенетически древний сигнальный путь поддержания гомеостаза тканей за счет контроля пролиферации, дифференциации, миграции и апоптоза клеток, получивший свое название от Wg (англ. wingless) и Int (от integration), так как первоначально был идентифицирован по рецессивной мутации, подавляющей развитие крыльев дрозофилы.

На модели экспериментальной гастроэктомии однократное введение в высоких дозах Т3 (400 мг/100 г) в 1 день послеоперационного периода сопровождалось более выраженной регенерацией подслизистого и мышечного слоя, более высокой скоростью пролиферации фибробластов, выраженным неоангиогенезом и формированием коллагена [29]. На модели лабораторных животных (мыши) с инактивированным геном, кодирующим TR β , в ответ на введение Т3 в высоких дозах вместо активации сигнального пути Wnt²/ β -катенин происходила стимуляция одного из регуляторов митоза циклина D1, что проявлялось усилением пролиферации. Однако в сравнении с лабораторными животными, имеющими широко распространенный генетический вариант (“дикий” тип) рецептора TR β , количественный уровень экспрессии маркера пролиферации Ki-67 был в 10 раз меньше, чем при активации классического Wnt-сигнального пути [16]. При экспериментальном исследовании экспрессии Notch- и Wnt-сигнальных внутриклеточных путей в острой фазе у крыс с тяжелым повреждением головного мозга в ответ на введение тироксина было установлено, что Т4 стимулирует экспрессию нейротрофического фактора мозга (BDNF — brain-derived neurotrophic factor) и фактора роста нервов (NGF — nerve growth factor) и снижает выраженность апоптоза в нейральных клетках в головном мозге [46]. В экспериментальном исследовании введение Т3 ускорило созревание олигодендроцитов, при этом наибольшие эффекты проявлялись при комбинированном применении апотрансферина с Т3, что выражалось как в усилении экспрессии основного белка миелина (MBP, myelin basic protein), так и в виде значимых морфологических изменений, которые заключались в увеличении отложения миелина и количестве зрелых ремиелинизированных олигодендроцитов [35]. При изучении постранивого восстановления роговицы у мышей линии C57BL/6J было установлено, что у тиреоидэктомированных животных было зарегистрировано замедленное заживление ран роговицы и усиление воспалительной реакции после “истирания” роговицы, уменьшение толщины эпителия роговицы после восстановления, подавление путей репликации актинового скелета, снижение экспрессии ассоциированных с репликацией ДНК генов при усилении экспрессии провоспалительных генов. При этом отмечалось восстановление динамики заживления ран роговицы и ингибирование чрезмерного воспаления после местного введения Т3 [19].

В тканях кожи тиреоид-зависимая передача сигналов регулирует экспрессию кератинов и стимулирует пролиферацию кератиноцитов матрикса волос [47, 31]. Воздействие ТГ способствует пролиферации человеческих эпидермальных кератиноцитов и дермальных фибробластов [12].

Роль ядерных рецепторов тиреоидных гормонов (ТГ)

Имеется несколько изоформ ядерных рецепторов ТГ: TR β 1, TR β 1, TR β 1 и TR β 2, — при этом в отличие от всех остальных вариантов TR β 2 является неактивной изоформой рецептора и не связывается с Т3. Изоформы TR β и TR β кодируются разными генами TRHA и TRHB, что в определенной степени является основой для различных эффектов, возникающих при стимуляции отдельных изоформ рецепторов. Однако изолированные эффекты продемонстрированы только на определенных биологических моделях, так как уровни экспрессии различных изоформ ядерных рецепторов и их конечное соотношение является тканеспецифичным.

На модели головастика *Xenopus tropicalis* (*X. tropicalis*) с инактивирующей мутацией в гене TRHA, кодирующем альфа-изоформу рецептора тиреоидного гормона, было установлено, что Т3-зависимая пролиферация клеток значительно снижалась. Авторами был сделан вывод о том, что TR α отвечает за 95 % ответов регуляции гена в ответ на стимуляцию Т3 [48]. На модели мышей с поочередной инактивацией генов, кодирующих TR α 1 и TR β изоформы рецепторов, было установлено, что TR α 1 играют решающую роль в пролиферации эпидермиса, цикле роста волос, заживлении ран, функции стволовых клеток и развитии опухолей, причем все процессы изменяются в отсутствие TR. Кожа мышей с инактивацией TR α 1/TR β демонстрирует измененные уровни экспрессии более 50 микроРНК, при этом выраженная экспрессия отмечается у следующих микроРНК: miR-21, miR-31, miR-34 и miR-203 [36]. У мышей с дефицитом TR α , получавших корм с высоким содержанием жиров в течение 30 недель, не происходила активация фактора транскрипции ATF4 (activating transcription factor 4), при этом имело место усиление апоптоза в сравнении с тем, что отмечали у лабораторных животных контрольной группы. Кроме того, уровни маркеров окислительного стресса были повышены в β -клетках поджелудочной железы мышей с дефицитом TR β [40]. На мышинной модели было установлено, что мутация в гене TRHA ассоциирована с ускоренной атрофией скелетных мышц при старении и нарушением регенерации после травмы [1]. Данные экспериментального наблюдения свидетельствуют о влиянии ТГ на постнатальный миогенез и активацию регенераторного потенциала [9]. На модели клеточной линии миобластов скелетных мышц C2C12 при инактивации гена TRHA было установлено, что TR β играет важную роль в нормальной пролиферации и дифференцировке миобластов, при этом клеточные эффекты опосредуются через сигнальный путь Wnt/ β -катенин. Данная клеточная линия демонстрировала снижение пролиферации и миогенной дифференцировки. В то время как клетки, полученные от мышей с мутацией в рецепторе TR β , не имели нарушения

пролиферации, миогенной дифференцировки или реакции на повреждение в сравнении с контролем. Также было установлено, что Т3 увеличивал дифференцировку миобластов, тогда как субстанция GC1, являющаяся селективным агонистом TR β , практически не оказывала эффекта в сравнении с контролем [39]. В лабораторных условиях с использованием мышинной модели с частичной инактивацией гена *MKI67*, кодирующего известный как маркер клеточной пролиферации белок Ki-67, клетки альвеолярного эпителия 2 типа (AT2) после повреждения, вызванного инфекцией *Streptococcus pneumoniae*, демонстрировали отличающуюся от стандартной программу регенеративной транскрипции, которая не реализуется без наличия двух внутриклеточных протеинов: активирующего фактора транскрипции 3 типа (ATF3, activating transcription factor 3) и TR α . Повышенная экспрессия TR α при регенерации легочного эпителия необходима для обеспечения быстрой пролиферации клеток AT2 для восстановления эпителиальной выстилки слизистой, чего не происходит при снижении экспрессии TR α [2]. Таким образом, большинство экспериментальных данных подтверждают, что основные пролиферативные эффекты ТГ связаны с их активацией TR α , при этом некоторые данные демонстрируют роль TR α в реализации программы клеточной дифференцировки. Данные различия являются теоретическим обоснованием для создания высокоспецифичных лигандов для определенных изоформ рецепторов ТГ с целью воздействия на клеточную пролиферацию и дифференцировку. Однако основные проангиогенные эффекты йодотиронинов являются интегрин-опосредованными [8], что при терапевтических стратегиях может предполагать одновременное применение Т4 и Т3 в различных соотношениях [11]. Отдельная позиция, связанная с регулированием митохондриального дыхания, предполагает использование Т2-йодотиронинов или возможных антагонистов рецепторов для Т2 [37].

Топическое применение йодотиронинов

При выраженном дозозависимом проангиогенном и пролиферативном действии гормонов ЩЖ их неблагоприятные эффекты ограничивают системное применение йодотиронинов в клинической практике, что прежде всего обусловлено транзиторным гипертиреозом: кардиотоксические (тахикардия, аритмия), катаболические (потеря массы тела, остеопороз, общая слабость), нейротропные (эмоциональная лабильность, гиперактивность, раздражительность) эффекты, дисфункция ЩЖ. Так как особенности тканевого метаболизма гормонов ЩЖ обеспечивают их минимальную резорбцию с поверхности кожи и раны в системный кровоток, то топическое применение йодотиронинов позволяет избежать данных системных эффектов, обусловленных транзиторным гипертиреозом.

Топическое применение йодотиронинов являются перспективным вариантом активации ранозаживле-

ния, прежде всего, кожи и мышечной ткани [6], так как местные аппликации не влияют на концентрацию йодотиронинов в сыворотке крови [9]. Кроме активации пролиферации, ангиогенеза, влияния на внутриклеточный энергетический обмен и миграционную способность клеток, тканевые эффекты йодотиронинов заключаются в активации активности некоторых матриксных металлопротеиназ, белка теплового шока и экспрессии цитокератина 15 типа [7]. Было продемонстрировано, что терапия, направленная на мобилизацию стволовых клеток, способствует более быстрому заживлению кожных ран у лабораторных животных с экспериментальным сахарным диабетом [34]. Показано, что ТГ не только регулируют экспрессию, апоптоз и дифференцировку в человеческих эпителиальных стволовых клетках *in situ* и *in vitro* [43], но также аналоги гормонов ЩЖ продлевают фазу анагена цикла активного роста волос [4, 28]. Помимо активации пролиферации миоцитов поперечнополосатой мышечной ткани, ТГ активируют миграционную способность расположенных там стволовых клеток [25].

На культурах клеток кератиноцитов, выделенных как от раненых, так и от здоровых людей, введение Т4 в среду было достаточно для восстановления пролиферативной активности эпидермальных кератиноцитов и повышения экспрессии факторов, активирующих ангиогенез [33]. Поликапролактоновые нановолокна, импрегнированные Т3, демонстрировали проангиогенный потенциал в месте аппликации на модели хориоаллантоической мембраны куриного эмбриона (ХМКЭ) и кольца аорты крысы, что проявлялось в увеличении площади прорастания как эндотелиальных клеток, так и сосудов [38]. Укороченная форма ядерного рецептора TR β 1 (ассоциированный с теломеразой белок p43) является стимулятором митохондриальной активности и регулирует регенераторный потенциал скелетных мышц. На модели острого повреждения мышц кардиотоксином у большеберцовой кости мышцей на двух моделях мышцей, различающихся по экспрессии p43, было установлено, что сателлитные клетки, полученные от мышцей p43-Tg, демонстрируют более высокие скорости пролиферации при культивировании *in vitro* в сравнении с контрольными миобластами, тогда как сателлитные клетки с полной инактивацией генов TRNA демонстрируют пониженную способность к пролиферации [32]. Хлопковые раневые повязки с тироксином и гепарином демонстрируют проангиогенную и ранозаживляющую способность на модели ХМКЭ, а также при заживлении экспериментальных кожных ран у лабораторных животных (крыс). Четырехслойные ватные повязки (5 × 5 см²) погружали в растворы тироксина (1 мкг/мл) и гепарина (1 мг/мл) по отдельности на 24 ч для достижения максимального впитывания. В группах лабораторных животных с нанесенными ранами диаметром 20 мм, получавшим топические повязки с тироксином, была продемонстрирована полная эпителизация ран в

течение 23 дней. Добавление гепарина к тироксину достоверно не увеличивало результаты лечения. Авторы исследования сделали предположение, что тироксин обладает высоким ранозаживляющим потенциалом и в силу невысокой стоимости может быть экономически эффективным вариантом лечения хронических ран [45]. В экспериментальном исследовании были созданы гидрогели на основе хитозана/карбоксиметилцеллюлозы/гидроксиапатита с разными концентрациями тироксина: 0,1, 0,5 и 1 мкг/мл. На модели ХМКЭ было установлено, что гидрогели демонстрировали проангиогенную активность в дозозависимой манере: содержащий 1 мкг/мл тироксина гель, продемонстрировал максимальную неоваскуляризацию. Выживаемость преостеобластных клеток (МС3Т3-E1) в растворе гидрогелей определили отсутствие цитотоксичности исследуемых субстанций [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты экспериментальных наблюдений и клинических исследований свидетельствуют о том, что ТГ являются важными активаторами клеточной пролиферации и ангиогенеза, при этом эффекты отличаются в зависимости от вида йодотиронина и особенностей воздействия на определенные типы рецепторов. Данные отличия диктуют необходимость разработки селективных агонистов и/или антагонистов различных изоформ ядерных рецепторов ТГ: TR α 1 и TR β . Системное введение аналогов йодотиронинов (Т4 и/или Т3) ограничено кардиотоксическими и неблагоприятными метаболическими эффектами. Однако особенности тканевого метаболизма ТГ делают возможным их топическое применение, что может способствовать активации ангиогенеза и клеточной пролиферации. Наряду с иммуномодулирующими эффектами синтетических аналогов ТГ, данные свойства позволяют их использовать в области регенеративной медицины для ускорения динамики репаративных процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. P. Aguiari, Y. Y. Liu, A. Petrosyan, et al., *Sci Rep.*, **11**(1), 4601 (2021); doi: 10.1038 / s41598-021-84080-5
2. M. Ali, R. LaCanna, Z. Lian, et al., *iScience*, **25**(8), 104843 (2022); doi: 10.1016 / j.isci.2022.104843
3. X. An, A. Ogawa-Wong, C. Carmody, et al., *Thyroid.*, **31**(1), 115 – 127 (2021); doi: 10.1089 / thy.2020.0291
4. D. M. Ansell, J. E. Kloepper, H. A. Thomason, et al., *J. Invest. Dermatol.*, **131**(2), 518 – 528 (2011); doi: 10.1038 / jid.2010.291
5. M. L. Barreiro Arcos, *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.*, **1866**(12), 130239 (2022); doi: 10.1016 / j.bbagen.2022.130239
6. B. Biondi, L. Wartofsky, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **97**(7), 2256 – 2271 (2012); doi: 10.1210 / jc.2011-3399
7. E. Candelotti, R. De Luca, R. Megna, et al., *Front. Cell Dev. Biol.*, **9**, 651492 (2021); doi: 10.3389 / fcell.2021.651492
8. F. Cayrol, H. A. Sterle, M. C. Díaz Flaqué, et al., *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, **10**, 63 (2019); doi: 10.3389 / fendo.2019.00063

9. D. Certan, V. Righini, M. Oliva, et al., *Ital. Dermatol. Venereol.*, **148**(3), 287 – 292 (2013).
10. J. Chen, S. B. Ortmeier, O. V. Savinova, et al., *J. Cell Mol. Med.*, **16**(11), 2726 – 2735 (2012); doi: 10.1111 / j.1582-4934.2012. 01593.x
11. S. Y. Cheng, J. L. Leonard, P. J. Davis, *Endocr. Rev.*, **31**(2), 139 – 170 (2010); doi: 10.1210 / er.2009-0007
12. F. Cianfarani, E. Baldini, A. Cavalli, et al., *J. Invest. Dermatol.*, **130**(1), 93 – 101 (2010); doi: 10.1038 / jid.2009.180
13. T. N. Demidova-Rice, M. R. Hamblin, I. M. Herman, *Adv. Skin Wound Care*, **25**(7), 304 – 314 (2012); doi: 10.1097 / 01.ASW.0000416006. 55218.d0
14. X. Deng, M. Gould, M. A. Ali, *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.*, **110**(11), 2542 – 2573 (2022); doi: 10.1002 / jbm.b.35086
15. N. Deshayes, F. Bloas, F. Boissout, et al., *Exp. Dermatol.*, **27**(5), 460 – 462 (2018); doi: 10.1111 / exd.13390
16. G. S. Hönes, H. Kerp, C. Hoppe, et al., *Endocrinology*, **163**(3), bqac003 (2022); doi: 10.1210 / endocr / bqac003
17. G. Han, R. Ceilley, *Adv. Ther.*, **34**(3), 599 – 610 (2017); doi: 10.1007 / s12325-017-0478-y
18. A. Hassanshahi, M. Hassanshahi, S. Khabbazi, et al., *J. Cell Physiol.*, **234**(6), 7903 – 7914 (2019); doi: 10.1002 / jcp. 27922
19. Y. Huang, T. Fu, X. Jiao, et al., *Exp. Eye. Res.*, **220**, 109111 (2022); doi: 10.1016 / j.exer.2022.109111
20. S. Incerpi, F. Gionfra, R. De Luca, et al., *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, **13**, 961744 (2022); doi: 10.3389 / fendo.2022.961744
21. A. León-Sosa, V. Castañeda, R. Espinosa-Vallejo, et al., *Cytotherapy*, **24**(11), 1074 – 1086 (2022); doi: 10.1016 / j.jcyt. 2022.07.004
22. E. Major, I. Keller, D. Horváth, et al., *Int. J. Mol. Sci.*, **24**, 22(19), 10293 (2021); doi: 10.3390 / ijms221910293
23. M. H. Malik, L. Shahzadi, R. Batool, et al., *Int. J. Biol. Macromol.*, **145**, 1162 – 1170 (2020); doi: 10.1016 / j.ijbiomac. 2019.10.043
24. G. Mancino, C. Miro, E. Di Cicco, M. Dentice, *J. Endocrinol. Invest.*, **44**(8), 1571 – 1579 (2021); doi: 10.1007 / s40618-020- 01492-2
25. A. Milanesi, J. W. Lee, N. H. Kim, et al., *Endocrinology*, **157**, 4 – 15 (2016); doi: 10.1210 / en.2015-1443
26. I. Mourouzis, A. M. Lavecchia, C. Xinaris, *J. Mol. Evol.*, **88**(1), 88 – 103 (2020); doi: 10.1007 / s00239-019-09908-1
27. A. Ogawa-Wong, C. Carmody, K. Le, et al., *Metabolites*, **12**(7), 612 (2022); doi: 10.3390 / metabo12070612
28. A. Olah, J. Gherardini, M. Bertolini, et al., *J. Invest. Dermatol.*, **136**(8), 1711 – 1714 (2016); doi: 10.1016 / j.jid.2016.03.033
29. S. Orman, K. Karaman, B. I. Basok, et al., *J. Invest. Surg.*, **31**(2), 153 – 162 (2018); doi: 10.1080 / 08941939.2017. 1280566
30. P. Ostasov, J. Tuma, P. Pitule, et al., *Int. J. Mol. Sci.*, **21**(10), 3672 (2020); doi: 10.3390 / ijms21103672
31. R. Paus, *J. Invest. Dermatol.*, **130**(1), 7 – 10 (2010); doi: 10.1038 / jid.2009.359
32. L. Pessemesse, L. Tintignac, E. Blanchet, et al., *Sci. Rep.*, **9**(1), 12249 (2019); doi: 10.1038 / s41598-019-48703-2
33. H. Post, J. E. Hundt, G. Zhang, et al., *Arch. Dermatol. Res.*, **313**(3), 181 – 192 (2021); doi: 10.1007 / s00403-020-02092-z
34. L. Qi, A. R. Ahmadi, J. Huang, et al., *Diabetes*, **69**(4), 699 – 712 (2020); doi: 10.2337 / db19-0907
35. M. V. Rosato-Siri, L. N. Marziali, V. Mattera, et al., *Glia*, **69**(1), 151 – 164 (2021); doi: 10.1002 / glia.23891
36. L. Ruiz-Llorente, C. Contreras-Jurado, M. Martínez-Fernández, et al., *Thyroid.*, **28**(7), 921 – 932 (2018); doi: 10.1089 / thy.2017.0369
37. R. Sane, E. K. Wirth, J. Köhrle, *Metabolites*, **12**(7), 582 (2022); doi: 10.3390 / metabo12070582
38. A. Satish, P. S. Korrapati, *AAPS PharmSciTech.*, **20**(3), 110 (2019); doi: 10.1208 / s12249-019-1326-y
39. K. Takahashi, F. Furuya, H. Shimura, et al., *J. Biol. Chem.*, **289**, 12485 – 12493 (2014); doi: 10.1074 / jbc. M113.544122
40. E. Taylor, A. Heylan, *Mol. Cell Endocrinol.*, **539**, 111468 (2022); doi: 10.1016 / j.mce.2021.111468
41. L. Tedeschi, C. Vassalle, G. Iervasi, L. Sabatino, *Molecules*, **26**(23), 7337 (2021); doi: 10.3390 / molecules26237337
42. S. Tiede, K. Bohm, N. Meier, et al., *Eur. J. Cell Biol.*, **89**(10), 769 – 777 (2010); doi: 10.1016 / j.ejcb.2010.06.002
43. P. H. Wang, B. S. Huang, H. C. Horng, et al., *J. Chin. Med. Assoc.*, **81**(2), 94 – 101 (2018); doi: 10.1016 / j.jcma.2017. 11.002
44. T. S. Waris, S. T. A. Shah, A. Mehmood, et al., *J. Tissue Eng. Regen. Med.*, **16**(5), 460 – 471 (2022); doi: 10.1002 / term.3295
45. C. Wei, Y. Luo, L. Peng, et al., *Eur. J. Trauma. Emerg. Surg.*, **47**(6), 2001 – 2015 (2021); doi: 10.1007 / s00068-020-01359-4
46. J. Wen, X. Li, X. Leng, et al., *Exp. Dermatol.*, **26**(5), 433 – 435 (2017); doi: 10.1111 / exd.13258
47. L. Wen, C. He, C. J. Sifuentes, R. J. Denver, *Front. Endocrinol.*, **10**, 396 (2019); doi: 10.3389 / fendo.2019.00396

Поступила 18.11.22

PROREGENERATIVE EFFECTS OF IODOTHYRONINES: IS THERE A POSSIBILITY OF THEIR USE AS TOPICAL MEDICATION?

A. A. Minchenko¹, N. D. Prohorova¹, N. V. Belyi¹, A. A. Kokorina^{1,2}, N. I. Tapiiskaya^{2,3}, and R. I. Glushakov^{1,2*}

¹ Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, 192242, Russia

² St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, 194100, Russia

³ Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, 199034, Russia

* e-mail: glushakoffruslan@yandex.ru

Impaired cutaneous wound healing remains a major healthcare challenge. Regeneration of wounds is a finely tuned process dependent on the migration of stem cells and activation of cell proliferation and angiogenesis. The molecular mechanism of the action of thyroid hormones exhibits both nongenomic and genomic effects. The genomic mechanism of action suggests the activation of triiodothyronine (T3) nuclear receptors. A non-genomic signal is initiated by thyroxine (T4) on integrin $\alpha_v\beta_3$ (CD51/CD61) which leads to the activation of a mitogen-activated protein kinase (MAPK), phosphoinositide 3-kinase (PI3Ks) and Src-kinase. Membrane-initiated effects of thyroid hormones activate cell proliferation, angiogenesis and cell migration, including mesenchymal stem cells, which is of key importance for reparative regeneration. Thyroid hormones also affect the physiology of the epidermis and hair follicles, pigmentation, and keratin expression. Topical hormone therapy with iodothyronines and/or synthetic ligands of nuclear or membrane hormone receptors has a great potential for clinical use. In this review, we argue that topical wound treatment by iodothyronines deserves careful further preclinical and clinical exploration for repurposing as a low-cost, effective and widely available therapeutic.

Keywords: thyroid hormones; thyroxine; integrin $\alpha_v\beta_3$ (CD51/CD61); regeneration; angiogenesis; proliferation; wound healing; topical medication.