

зования реабилитационного потенциала в процессе реабилитации инвалидов [10], а следовательно, оп-ределения более эффективной интеграции данной категории граждан в семью и общество.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Андреева, О. С. Принципы формирования и реализации индивидуальной программы реабилитации инвалида / О. С. Андреева // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2000. – № 4. – С. 20-26.
2. Белов, В. П. Реабилитационный потенциал хронически больного: анализ, содержание, оценка / В. П. Белов, В. А. Вечканов, И. Н. Ефимов // Врачебно-трудова-я экспертиза. Социально-трудова-я реабилитация инвалидов. – М., 1975. – Вып. 2. – С. 26-31.
3. Войтенко, Р. М. Основы реабилитологии и социальная медицина: концепция и методология / Р. М. Войтенко – СПб.: «МЕДЕЯ», 2007. – С. 21-28.
4. Гольдблат, Ю. В. Медико-социальная реабилитация в неврологии / Ю. В. Гольдблат. – СПб.: Политехника, 2006. – С. 65-67.
5. Залученова, Е. А. Принципы оценки психологического компонента реабилитационного потенциала / Е. А. Залученова // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 1998. – № 2. – С. 29-32.
6. Коробов, М. В. Реабилитационный потенциал: вопросы теории и применения в практике медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов / М. В. Коробов // Врачебно-трудова-я экспертиза. Социально-трудова-я реабилитация инвалидов. – М., 1995. – Вып. 17.
7. Косичкин, М. М. Инвалидность вследствие поражения нервной системы как мультифакторная проблема

/ М. М. Косичкин, Л. П. Гришина // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 1998. – № 2. – С. 38-42.

8. Лаврова, Д. И. Оценка содержания и уровня реабилитационного потенциала при различных заболеваниях / Д. И. Лаврова, М. М. Косичкин, Андреева О. С. и др. // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2004. – № 93. – С. 10-14.

9. Маркин, С. П. Оценка психологического компонента реабилитационного потенциала постинсультных больных / С. П. Маркин, В. А. Маркина // Современные аспекты нейрореабилитации. Тез. докл науч.-практ. конф. – М.: 2007 – С. 81-82.

10. Основы медико-социальной экспертизы. / А. И. Осадчих, С. Н. Пузин, Д. И. Лаврова и др. – М.: Медицина, 2005. – С. 277-353.

11. Правовые, организационные и методические основы реабилитации инвалидов. Руководство. Том 1./ А. И. Осадчих, С. Н. Пузин, О. С. Андреева и др. – М.: Медицина, 2005. – С. 303-307.

12. Сагатов, А. Р. Оценка эффективности медико-социальной реабилитации инвалидов с последствиями инсульта / А. Р. Сагатов // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2004. – № 4. – С. 11-13.

13. Сивуха, Т. А. Методические подходы к определению реабилитационного потенциала и реабилитационного прогноза у инвалидов вследствие сосудистой патологии головного мозга / Т. А. Сивуха, А. А. Еникеева и др. // Медико-социальная экспертиза и реабилитация инвалидов. – М., 1997. – Вып. 21.

14. Федеральный закон от 24 ноября 1995 года № 181-ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации», ст. 11.

УДК 616.127-008.1-02:616.44.44(045)

РОЛЬ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕГУЛЯЦИИ ОБМЕННЫХ ПРОЦЕССОВ МИОКАРДА

Т.И. Родионова – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава, заведующая кафедрой эндокринологии, профессор, доктор медицинских наук; **В.В. Самитин** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава, аспирант кафедры эндокринологии. E-mail: smt@nm.ru

INFLUENCE OF THYROID HORMONES ON MYOCARDIAL METABOLIC PROCESSES

T.I. Rodionova – Saratov State Medical University, Department of Endocrinology, Professor, Doctor of Medical Science; **V.V. Samitin** – Saratov State Medical University, Department of Endocrinology, Post-graduate. E-mail: smt@nm.ru

Т.И. Родионова, В.В. Самитин, Саратовский научно-медицинский журнал, 2009, том 5, №1, с. 123-127.

В статье представлены современные сведения о механизмах действия тиреоидных гормонов на метаболизм миокарда. Основное внимание уделено негеномным эффектам тиреоидных гормонов, рассматриваются также нарушения энергетического обмена и структурные изменения миокарда, развивающиеся на фоне гипотиреоза.

Ключевые слова: тиреоидные гормоны, миокард, регуляция метаболических процессов.

T.I. Rodionova, V.V. Samitin, Saratov Journal of Medical Scientific Research, 2009, vol. 5, №1, p. 123-127.

The authors present contemporary data of mechanisms of thyroid hormones action on myocardial metabolism. Special attention was paid to non-genomic effects of thyroid hormones; the authors also discuss alterations in metabolic pathways and structural changes of myocardium which are developing in hypothyroid condition.

Key words: thyroid hormones, myocardium, regulation of metabolic processes.

Гормоны щитовидной железы (ЩЖ) оказывают регуляторный эффект на функции миокарда посредством связывания со своими ядерными рецепторами (рецепторы тиреоидных гормонов, РТГ). Классическое представление об этом процессе предусматривает взаимодействие лиганд-рецепторного комплекса с тиреоидными регуляторными элементами (thyroid receptor elements, участки ДНК, чувствительные к тиреоидным гормонам), влияющими на транскрипцию генов в ядрах кардиомиоцитов. Однако в настоящее время накопление новых данных позволило высказать предположение о других механизмах действия тиреоидных гормонов, называемых «негеномными», или «неядерными», эффектами трийодтиронина (T_3). Уменьшение стимулирующего действия T_3 на РТГ, что может наблюдаться, например, при манифестном гипотиреозе и синдромах резистентности к тиреоидным гормонам, значительно наруша-

ет функционирование миокарда. Более того, есть данные о нарушении лигандсвязывающей способности РТГ в кардиомиоцитах на фоне сердечной недостаточности; и хотя в данном случае генез дисфункции сердечной мышцы большей частью связан с нарушением в системе транспортных и сократительных белков, тиреоидные гормоны вносят вклад в нарушение энергетического обмена миокарда.

Рецепторы тиреоидных гормонов и сердечная недостаточность

Гормоны щитовидной железы обладают значимыми эффектами по отношению к сердечно-сосудистой системе (ССС), и изменение их концентрации может обуславливать развитие патологии ССС. Известна возможность развития как гипертрофической, так и дилатационной кардиомиопатии на фоне предшествующих заболеваний щитовидной железы, сопровождающихся изменением ее функции (ти-

реотоксикозом, гипотиреозом). Сниженные уровни тиреоидных гормонов определяют при хронических соматических заболеваниях, что носит название синдрома эутиреоидной патологии. В настоящее время нет единого мнения о влиянии на ССС субклинического гипотиреоза, который характеризуется повышенным уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) и нормальными величинами свободного тироксина (fT_4) и свободного T_3 [34]. Если ранее эти состояния рассматривались как адаптационная реакция с целью снижения активности метаболических процессов, не имеющие самостоятельного клинического значения, то в последующем было показано, что применение T_3 в этих случаях способствует обратному развитию ремоделирования миокарда, а также улучшает его насосную функцию. На этом основании были высказаны предположения [1, 28] о том, что нарушение функции ЩЖ способствует усугублению сердечной недостаточности, имеющей различную этиологическую природу. Изменения ядерных РТГ могут способствовать неадекватному ответу миокарда на регуляторное действие гормонов ЩЖ даже в условиях их нормального уровня [3]. Существуют различные доказательства роли патологии РТГ в развитии гипертрофии миокарда и сердечной недостаточности. В работе Р. Ladenson и соавт. [29] было показано, что изменение соотношений фракций миозина в кардиомиоцитах эутиреоидных пациентов с сердечной недостаточностью соответствовало таковому для миокарда пациента с манифестным гипотиреозом. Эти изменения выражаются в повышении содержания β -изоформы миозина, и были получены также на экспериментальных моделях гипотиреоза у грызунов. Кроме того, при сердечной недостаточности имеет место увеличение транскрипции гена РТГ типа $\alpha 2$ в сравнении с РТГ- $\alpha 1$ [32], и хотя эти изменения не подтверждены на уровне белковых продуктов, они дают основание говорить о возможной роли нарушения экспрессии РТГ в патогенезе сердечной недостаточности. Подтип РТГ- $\alpha 2$ не связывает лиганд и препятствует взаимодействию ДНК с другими РТГ, включая РТГ- $\alpha 1$ и РТГ- $\beta 1$. Таким образом, повышение количества РТГ- $\alpha 1$ в сравнении с РТГ- $\alpha 2$ при сердечной недостаточности является возможным механизмом, регулирующим соотношение изоформ миозина, что соответствует картине, наблюдаемой при гипотиреозе. В работе [3] Razos-Moura и соавт. выделили и встроили в геном мыши мутантный аллель человеческого РТГ- $\beta 1$, обеспечивающий резистентность к тиреоидным гормонам, добившись его селективной экспрессии в кардиомиоцитах встраиванием в промоторную зону гена α -миозина. При этом у мышечных носителей данного гена наблюдали измененное соотношение изоформ миозина в кардиомиоцитах, брадикардию в покое, снижение насосной функции сердца и тенденцию к развитию гипертрофии миокарда с течением времени. Таким образом, эта модель подтвердила гипотезу об участии мутантных РТГ в генезе патологического ремоделирования миокарда.

Исследованиями Rooij и соавт. [5] было установлено, что в развитии гипертрофии миокарда играет роль микро-РНК *miR-208*, которая экспрессируется одновременно с геном α -цепи миозина и ингибирует трансляцию кофактора РТГ *THRAP1*. В свою очередь, комплекс этого кофактора с РТГ репрессирует транскрипцию гена β -цепей миозина. У мышей с делецией гена *miR-208* была отмечена эффективная репрессия РТГ гена β -цепей миозина, что претворяло развитие гипертрофии миокарда.

Регуляция окислительных процессов в миокарде

В настоящее время получены данные [18, 23, 24] о том, что переключение путей окисления энергетических субстратов играет значительную роль в формировании гипертрофии миокарда и развитии ремоделирования после перенесенного инфаркта; но если

влияние гипотиреоза на миокард достаточно хорошо описано в отношении синтеза и функции сократительных белков, то работы по изучению активности метаболических процессов малочисленны [37, 41]. Глюкоза и лактат вместе со свободными жирными кислотами (СЖК) представляют основную часть потока субстратов, утилизируемых в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК). Тиреоидные гормоны оказывают влияние на процесс синтеза матричной РНК различных белков, участвующих в окислительных процессах [10, 39]. Гипертиреоз способствует изменению количества и модификации активности ферментов, участвующих в гликолизе и аэробном окислении глюкозы [15]. В частности, длительная передозировка тиреоидных гормонов снижает активность комплекса пируватдегидрогеназы (ПДГ) посредством повышения транскрипции и синтеза киназы ПДГ (ПДГ-К), которая фосфорилирует и тем самым инактивирует ПДГ [9]. На фоне избытка тиреоидных гормонов снижается поглощение глюкозы кардиомиоцитами *in vitro* [19]. Michael Portman и соавт. [25, 37] в опытах с изолированными сердцами крысы и применением соединений, меченных изотопом ^{13}C продемонстрировали, что тиреоидные гормоны влияют на обменные процессы миокарда как через геномный, так и через негеномный механизмы. При гипотиреозе у крыс было отмечено снижение интенсивности реакций цикла трикарбоновых кислот и окисления СЖК в связи со снижением концентрации ключевых ферментов, контролируемых эти процессы. Гипотиреоз сопровождается снижением уровня мышечной карнитин-пальмитоил трансферазы I (МКПТ-I), которая является ключевым регулятором процессов окисления СЖК; в то же время возрастает активность 2 типа киназы пируватдегидрогеназы (ПДГ-K2), ингибитора ПДГ. Наиболее значимые последствия гипотиреоза в отношении функции миокарда проявляются уменьшением частоты сердечных сокращений и развитием диастолической дисфункции. Изменение активности упомянутых ферментов позволяет предполагать наличие взаимосвязи между энергетическим метаболизмом, частотой сердечного ритма и диастолической функцией миокарда [31], в то время как ранее дисфункция миокарда при гипотиреозе связывалась исключительно с изменениями ионных каналов сократительных белков. В условиях гипотиреоза, вероятно, снижена способность миокарда увеличивать интенсивность окислительных реакций в ответ на нагрузку, поскольку повышение активности ПДГ ограничивает окисление углеводов, а повышение активности МКПТ-I ограничивает окисление СЖК.

Несмотря на то, что модели гипотиреоза на животных позволяют изучать системные эффекты этого состояния, их возможности в определении влияния РТГ на окислительные процессы ограничены. В работе Esaki и соавт. [4] было продемонстрировано снижение поглощения глюкозы кардиомиоцитами мыши, гетерозиготными по мутации PV гена РТГ- $\alpha 1$ (данная мутация обеспечивает полную потерю способности РТГ связываться с гормоном) и повышение поглощения глюкозы кардиомиоцитами, гомозиготными по PV-мутации РТГ- β . Однако эти исследования не позволяют полностью моделировать системные эффекты гипотиреоза, кроме того, был исследован только обмен глюкозы, представляющей лишь меньшую часть энергетических субстратов, используемых миокардом в физиологических условиях.

Геномные и негеномные эффекты тиреоидных гормонов

Большая часть экспериментальных исследований, направленных на изучение роли гормонов щитовидной железы в регуляции функций миокарда, основаны на предположении о ведущей роли прямого взаимодействия гормонов с рецептором и передачи сигнала на тиреоидные регуляторные элементы ДНК. Взаимодействие лиганда с рецептором освобождает корепрессоры и привлекает к рецептору коактивато-

ры. Активированные или инактивированные рецепторы, соответственно, либо активируют, либо ингибируют транскрипцию целевых генов. Текущие данные свидетельствуют о сложном воздействии тиреоидных гормонов на эти процессы. Индуцированная T_3 активация гена вызывает каскад последовательных реакций с участием коактиваторов, специфичный для данного гена и конкретной ткани [13]. Для миокарда эти реакции заключаются в ацелировании гистоновых белков, изменении конформации хроматина и привлечении коактиватора к тиреоидному регуляторному элементу ДНК [21], причем они варьируют в зависимости от типа тиреоидного регуляторного элемента [8]. Подобный механизм регуляции генов, ответственных за процессы метаболизма, отличается от описанного ранее влияния тиреоидных гормонов на транскрипцию генов, подобных SERCa2 [8] или гену тяжелых цепей миозина [6].

Как T_3 , так и T_4 способны оказывать очень быстрые эффекты на клеточном уровне [7], которые развиваются в течение нескольких минут или даже секунд с момента действия гормона и обозначаются как «негеномные» эффекты. Таким образом, биологический эффект тиреоидных гормонов обеспечивается сложным взаимодействием и дополнением геномных и негеномных эффектов. Работы М. Portman и соавт. продемонстрировали доказательство негеномных эффектов T_3 по отношению к метаболическим процессам миокарда *in vivo*: было отмечено быстрое увеличение активности процессов фосфорилирования у ягненка с гипотиреозом при введении T_3 [11], причем этот процесс не сопровождался активацией переносчика адениловых нуклеотидов, который является рецептором в митохондриях кардиомиоцитов [33]. Данный эффект был подтвержден магнитно-резонансной спектроскопией с использованием изотопа ^{31}P и не сопровождался изменением потребления кислорода митохондриями. From и соавт. продемонстрировали на изолированных сердцах крыс, что концентрация АДФ в цитоплазме и потенциал фосфорилирования при заданном уровне потребления кислорода зависят от вида окисляемых субстратов. Предполагается, что в основе этого явления лежит равновесие концентрации $[НАД-Н]/[НАД]$ в митохондриях и цитоплазме [27]. Соотношение концентраций $[АТФ]/[АДФ]*[P_4^{3-}]$ в цитоплазме равновесно связано с концентрациями $[НАД-Н]/[НАД]$; при окислении субстратов (таких как пировиноградная и каприловая кислоты), способствующих увеличению синтеза в митохондриях НАД-Н (митохондриальный восстановленный НАД, НАД-Нм), повышается концентрация АТФ в цитоплазме. Напротив, при окислении субстратов, приводящих к относительно меньшему образованию НАД-Нм (например, глюкозы), количество АТФ уменьшается [12]. Работа [37] была посвящена изучению быстрых эффектов T_3 по отношению к окислительным процессам в изолированных сердцах крыс. В миокарде эутиреоидных грызунов T_3 усиливал окисление СЖК при одновременном снижении утилизации лактата, однако последнее обстоятельство не оказывало влияния на активность ПДГ. В миокарде гипотиреоидных животных T_3 вызывал быстрое снижение окисления лактата с тенденцией к увеличению потребления СЖК. Далее авторы одномоментно определяли потребление перфузируемым сердцем СЖК, лактата и ацетоуксусной кислоты, меченных ^{13}C , с использованием ядерного магнитного резонанса. Было отмечено, что в условиях гипотиреоза количество ацетил-КоА, образуемого ПДГ из лактата и глюкозы и поступающего затем в цикл Кребса, увеличивается, тогда как потребление СЖК сокращается. Добавление в перфузионный раствор T_3 вызывало быстрое изменение фракционного потребления этих субстратов, приближая его к соотношениям, наблюдаемым при эутиреозе, что подтверждает ги-

потезу о негеномных эффектах тиреоидных гормонов в регуляции метаболизма миокарда. Однако негеномные механизмы контроля окислительных процессов обеспечиваются не только тиреоидными гормонами, поскольку только для молочной кислоты изменение потребления на фоне инфузии T_3 оказалось достоверным. В целом, молекулярные механизмы быстрого негеномного действия гормонов щитовидной железы в кардиомиоцитах нуждаются в дальнейшем уточнении.

Молочная кислота в норме обеспечивает около 25% энергетических потребностей миокарда [26]. Лактат, как и его окисленная форма — пировиноградная кислота — поступает в клетку при помощи монокарбоксилатного транспортера 1 типа (МКТ-1). Кардиомиоциты способны как продуцировать, так и параллельно окислять лактат, что объясняется активностью лактатдегидрогеназы митохондрий [2]. Имеются данные о том, что при введении лактата извне он представляет собой основной субстрат для ПДГ, уменьшая потребление глюкозы в ЦТК. В работе Chatham и соавт. [22] было показано, что в случае некоторых моделей сахарного диабета на крысах снижение общего потребления углеводов как энергетических субстратов было опосредовано селективным снижением окисления лактата; при дополнительном введении молочной кислоты извне окисление глюкозы на фоне сахарного диабета не страдало. Эти данные позволяют предположить, что сахарный диабет, как, вероятно, и тиреоидные гормоны, оказывает влияние на окисление отдельных субстратов путем прямого действия на поступление лактата в митохондрии. Плотность распределения МКТ-1 кардиомиоцитов зависит от различных стимулов (например, нагрузки объемом) и наличия патологических состояний. T_3 изменяет транспорт лактата через сарколемму поперечнополосатых мышц, этот процесс не сопровождается увеличением экспрессии МКТ-1 или МКТ-4, но, вероятно, увеличивает их активность [35]. В кардиомиоцитах МКТ-1 и его шаперон CD147, предположительно, контролируют двусторонний транспорт лактата в области вставочных дисков; не исключено, что T_3 изменяет внутриклеточную локализацию этих молекул, перераспределяя их между саркоплазматической сетью и митохондриями.

Одной из мишеней действия тиреоидных гормонов является кардиолипид. При гипертиреозе увеличивается активность синтазы кардиолипидина и его содержание в митохондриях, как и карнитин-ацилкарнитин-транслоказы (КАТ) [40]. КАТ обеспечивает перенос карнитина и ацилкарнитина через внутреннюю мембрану митохондрии, его роль как регулятора окисления жирных кислот нуждается в уточнении. Локализация КАТ на внутренней мембране митохондрии делает его менее вероятной мишенью для негеномного действия T_3 , чем все ранее упомянутые ферментные системы, однако он и кардиолипид-зависимые ферменты митохондрий могут играть роль в контроле окислительных процессов.

Действие тиреоидных гормонов на этапе транскрипции

Гормоны щитовидной железы оказывают действие на многие гены, ответственные за метаболические процессы, начиная с регуляции митохондриального транспорта АТФ и заканчивая окислением глюкозы и жирных кислот, однако их действие на транскрипцию существенно варьирует, что требует дальнейшего исследования влияния фенотипа на метаболизм [38]. Щитовидная железа активно участвует в метаболической адаптации миокарда на неонатальном этапе, стимулируя транскрипцию и трансляцию митохондриального переносчика адениловых нуклеотидов, что способствует изменению транспорта АТФ/АДФ через митохондриальную мембрану и соотношения концентрации АДФ и потребления миокардом кислорода [38]. Недостаток этого влияния ведет к нарушению дыхания на уровне митохондрий. Эутиреоидный статус в

момент рождения обеспечивает АДФ-независимый контроль дыхания, при котором увеличение работы сердца не сопровождается повышением уровня АДФ.

Наблюдаемые при гипотиреозе уменьшение окисления СЖК и активность ПДГ сопровождаются изменением экспрессии ферментов, регулирующих эти процессы: например, при гипотиреозе снижена экспрессия МКПТ-I и повышена – второй и третьей изоформ ПДГ. РТГ способны к перекрестному взаимодействию с некоторыми другими ядерными рецепторами, в частности, PPAR [17]. Как PPAR, так и РТГ могут активироваться при действии PGC-1 α (коактиватором рецепторов PPAR- λ). У мышей с кардиоселективной мутацией РТГ- β 1 было отмечено нарушение транскрипционного ответа миокарда на действие одного из агонистов PPAR- α [36], на фоне чего использование полимеразной цепной реакции выявило нарушение транскрипции ряда других генов.

Биогенез митохондрий предполагает контроль синтеза белков посредством совместного действия ядерного генома и генома митохондрии. Большинство генов белков дыхательной цепи и окислительного фосфорилирования закодировано в ядерной ДНК [30], ДНК митохондрий млекопитающих содержит только 13 генов белков дыхательного комплекса, то есть при изменении транскрипционной активности генетического аппарата митохондрии не наблюдается нарушения синтеза белков, ответственных за окислительные реакции. Взаимодействие геномов ядра и митохондрии частично проявляется через ядерный респираторный фактор-1 (NRF-1), стимулирующий синтез митохондриального транскрипционного фактора А. Т₃ координирует митохондриальную и ядерную транскрипцию кардиомиоцитов [16]. Есть данные [14] о наличии в митохондриях различных изоформ РТГ- α 1, которые могут обладать сниженной функциональностью (как, например, в гепатоцитах), но при этом сохраняют способность связываться со своим субстратом и активировать геном митохондрии. В митохондриях же кардиомиоцитов М. Portman и соавт. наряду с «укороченными» были идентифицированы нормальные РТГ- α 1. В митохондриях присутствуют также РТГ- α 2, которые, взаимодействуя с тиреоидными регуляторными элементами, обеспечивают отрицательную регуляцию эффектов Т₃ [20]. По-видимому, транскрипция митохондриальной ДНК определяется взаимодействием этих изоформ рецептора.

Таким образом, современные данные свидетельствуют в пользу того, что тиреоидные гормоны влияют на метаболизм миокарда не только посредством изменения транскрипции ядерной ДНК, но и путем взаимодействия их рецепторов с ядерными и цитоплазматическими белками, а возможно, и с геномом митохондрий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Ascheim, D.D. Thyroid hormone metabolism in patients with congestive heart failure: the low triiodothyronine state. // D.D. Ascheim, K. Hryniewicz // *Thyroid*. – 2002. – Vol. 12. – P. 511–515.
- Brooks, G.A. Lactate shuttles in nature / G.A. Brooks // *Biochem Soc Trans.* – 2002. – Vol. 30. – P. 258–264.
- Cardiac dysfunction caused by myocardium-specific expression of a mutant thyroid hormone receptor / C. Pazos-Moura, E.D. Abel, M.E. Boers et al. // *Circ Res.* – 2000. – Vol. 86. – P. 700–706.
- Cardiac glucose utilization in mice with mutated alpha and beta-thyroid hormone receptors / T. Esaki, H. Suzuki, M. Cook, et al. // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2004. – Vol. 287. – P. 1149–1153.
- Control of Stress-Dependent Cardiac Growth and Gene Expression by a MicroRNA / E. van Rooij, L.B. Sutherland, Q. Xiaoxia et al. // *Science*. – 2007. – Vol. 316. – P. 575–579.
- Danzi, S. Post-transcriptional regulation of myosin heavy chain expression in the heart by triiodothyronine / S. Danzi, I. Klein // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2005. – Vol. 288. – P. 455–460.
- Davis, P. Nongenomic actions of thyroid hormone on the heart / P. Davis, F. Davis // *Thyroid*. – 2002. – Vol. 12. – P. 459–466.
- Different configurations of specific thyroid hormone response elements mediate opposite effects of thyroid hormone and GC-1 on gene expression / B. Gloss, G. Giannocco, E. Swanson et al. // *Endocrinology*. – 2005. – Vol. 146. – P. 4926–4933.
- Different mechanisms underlie the long-term regulation of pyruvate dehydrogenase kinase (PDHK) by tri-iodothyronine in heart and liver / D. Priestman, E. Donald, M. Holness, M. Sugden // *FEBS Lett.* – 1997. – Vol. 419. – P. 55–57.
- Differential regulation of carnitine palmitoyltransferase-I gene isoforms (CPT-I alpha and CPT-I beta) in the rat heart / G. Cook, T. Edwards, M. Jansen et al. // *J Mol Cell Cardiol.* – 2001. – Vol. 33. – P. 317–329.
- Direct action of T3 on phosphorylation potential in the sheep heart *in vivo* / M. Portman, K. Qian, J. Krueger, X. Ning // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2005. – Vol. 288. – P. 2484–2490.
- Effect of substrate on mitochondrial NADH, cytosolic redox state, and phosphorylated compounds in isolated hearts / T. Scholz, M. Laughlin, R. Balaban et al. // *Am J Physiol.* – 1995. – Vol. 268. – P. 82–91.
- Enhanced coactivator binding and transcriptional activation of mutant vitamin D receptors from patients with hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets by phosphorylation and vitamin D analogs / Y. Liu, Q. Shen, P. Malloy et al. // *J Bone Miner Res.* – 2005. – Vol. 20. – P. 1680–1691.
- Endocrine regulation of mitochondrial activity: involvement of truncated RXRalpha and c-ErbAalpha1 proteins / F. Casas, L. Daury, S. Grandemange et al. // *FASEB J.* – 2003. – Vol. 17. – P. 426–436.
- Expression and regulation of pyruvate dehydrogenase kinase isoforms in the developing rat heart and in adulthood: role of TH status and lipid supply / M. Sugden, M. Langdown, R. Harris, M. Holness // *Biochem J.* – 2000. – Vol. 352. – P. 731–738.
- Goldenthal, M.J. Nuclear-mitochondrial cross-talk in cardiomyocyte T3 - signaling: a time-course analysis / M.J. Goldenthal, R. Ananthakrishnan, J. Marin-Garcia // *J Mol Cell Cardiol.* – 2005. – Vol. 39. – P. 319–326.
- Hyyti, O.M. Molecular mechanisms of cross-talk between thyroid hormone and peroxisome proliferators activated receptors: focus on the heart / O.M. Hyyti, M.A. Portman // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2006. – Vol. 20. – P. 463–469.
- Impaired myocardial fatty acid oxidation and reduced protein expression of retinoid X receptor-alpha in pacing-induced heart failure / J. Osorio, W. Stanley, A. Linke et al. // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 606–612.
- Interactive effects of insulin and triiodothyronine on pyruvate dehydrogenase kinase activity in cardiac myocytes / K. Orfali, L. Fryer, M. Holness, M. Sugden // *J Mol Cell Cardiol.* – 1995. – Vol. 27. – P. 901–908.
- Katz, D. Dominant negative activity of an endogenous thyroid hormone receptor variant (alpha 2) is due to competition for binding sites on target genes / D. Katz, M. Lazar // *J Biol Chem.* – 1993. – Vol. 268. – P. 20904–20910.
- Liu, Y. Thyroid hormoneregulated target genes have distinct patterns of coactivator recruitment and histone acetylation / Y. Liu, X. Xia, J. Fondell, P. Yen // *Mol Endocrinol.* – 2006. – Vol. 20. – P. 483–490.
- Lloyd, S. Differential modulation of glucose, lactate, and pyruvate oxidation by insulin and dichloroacetate in the rat heart / S. Lloyd, C. Brocks, J.C. Chatham // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2003. – Vol. 285. – P. 163–172.
- Myocardial substrate utilization and left ventricular function in adriamycin cardiomyopathy / S. Wakasugi, A. Fischman, J. Babich et al. // *J Nucl Med.* – 1993. – Vol. 34. – P. 1529–1535.
- Paradoxical downregulation of the glucose oxidation pathway despite enhanced flux in severe heart failure / B. Lei, V. Lionetti, M. Young et al. // *J Mol Cell Cardiol.* – 2004. – Vol. 36. – P. 567–576.
- Portman, M. Thyroid Hormone Regulation of Heart Metabolism / M. Portman // *Thyroid*. – 2008. – Vol. 18. – P. 217–225.
- Regulation of glycogen metabolism in canine myocardium: effects of insulin and epinephrine *in vivo* / M.R. Laughlin, J.F. Taylor, A.S. Chesnick, R.S. Balaban // *Am J Physiol.* – 1992. – Vol. 262. – P. 875–873.
- Regulation of oxidative phosphorylation in the intact cell / A. From, S. Zimmer, S. Michurski et al. // *Biochemistry*. – 1990. – Vol. 26. – P. 7501–7510.

28. Restoration of sarcoplasmic reticulum protein level by thyroid hormone contributes to partial improvement of myocardial function, but not to glucose metabolism in an early failing heart / M. Minakawa, K. Takeuchi, K. Ito et al. // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2003. – Vol. 24. – P. 493–501.
29. Reversible alterations in myocardial gene expression in a young man with dilated cardiomyopathy and hypothyroidism / P.W. Ladenson, S.I. Sherman, K.L. Baughman et al. // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1992. – Vol. 89. – P. 5251–5255.
30. Scarpulla, R.C. Nuclear control of respiratory gene expression in mammalian cells / R.C. Scarpulla // *J Cell Biochem.* – 2006. – Vol. 97. – P. 673–683.
31. Shifts in the myosin heavy chain isozymes in the mouse heart result in increased energy efficiency / K. Hoyer, M. Krenz, J. Robbins, J. Ingwall // *J Mol Cell Cardiol.* – 2007. – Vol. 42. – P. 214–221.
32. Signaling pathways responsible for fetal gene induction in the failing human heart: evidence for altered thyroid hormone receptor gene expression / K. Kinugawa, W.A. Minobe, W.M. Wood et al. // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 1089–1094.
33. Sterling, K. Thyroid hormone action: identification of the mitochondrial thyroid hormone receptor as adenine nucleotide translocase / K. Sterling // *Thyroid.* – 1991. – Vol. 1. – P. 167–171.
34. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death / N. Rodondi, A.B. Newman, E. Vittinghoff et al. // *Arch Intern Med.* – 2005. – Vol. 165. – P. 2460–2466.
35. T3 increases lactate transport and the expression of MCT4, but not MCT1, in rat skeletal muscle / Y. Wang, M. Tonouchi, D. Miskovic et al. // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2003. – Vol. 285. – P. 622–628.
36. The dominant negative thyroid hormone receptor beta-mutant D337T alters PPAR α signaling in heart / N.E. Buroker, M.E. Young, C. Wei et al. // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2007. – Vol. 292. – P. 453–460.
37. Thyroid hormone controls myocardial substrate metabolism through nuclear receptor-mediated and rapid posttranscriptional mechanisms / O. Hyyti, X. Ning, N. Buroker et al. // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2006. – Vol. 290. – P. 372–379.
38. Thyroid hormone coordinates respiratory control maturation and adenine nucleotide translocator expression in heart *in vivo* / M.A. Portman, Y. Xiao, K. Qian et al. // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 1323–1329.
39. Thyroid hormone regulates carnitine palmitoyltransferase I α gene expression through elements in the promoter and first intron / M. Jansen, G. Cook, S. Song, E. Park // *J Biol Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 34989–34997.
40. Thyroxine regulation of monolysocardiolipin acyltransferase activity in rat heart / T. Mutter, V.W. Dolinsky, B.J. Ma et al. // *Biochem J.* – 2000. – Vol. 346. – Pt. 2. – P. 403–406.
41. Triiodothyronine and epinephrine rapidly modify myocardial substrate selection: a ¹³C isotopomer analysis / J. Krueger, X. Ning, B. Argo et al. // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2001. – Vol. 281. – P. 983–990.

