

# ТИВОРЕЛЬ

## TIVOR-L®



ЛІВООБЕРТАЛЬНИЙ ДОНАТОР ОКСИДУ  
АЗОТУ, ПОСИЛЕНИЙ АНТИГІПОКСАНТОМ,  
ДЛЯ ЗАХИСТУ СЕРЦЯ ТА СУДИН

- Компенсує дефіцит оксиду азоту та відновлює функціональний стан ендотелію
- Запобігає апоптозу кардіоміоцитів
- Забезпечує антиаритмічний ефект
- Підвищує толерантність до фізичних навантажень
- Периферичний антагоніст дії тиреоїдних гормонів

**Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.** Тіворель. **Склад:** 1 мл розчину містить 42 мг аргініну гідрохлориду та 20 мг левокарнітину; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для інфузій. **Показання.** У складі комплексного лікування ішемічної хвороби серця. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до лікарського засобу. Тяжкі порушення функції нирок; гіперхлоремічний ацидоз; алергічні реакції в анамнезі; застосування калійзберігаючих діуретиків, а також спіронолактону. Інфаркт міокарда (у тому числі в анамнезі). Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також детальну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Тіворель (реєстраційне посвідчення № UA/15067/01/01). Виробник: ТОВ «Юрія-Фарм».

**ЮРІЯ-ФАРМ**

[www.uf.ua](http://www.uf.ua)



# Неохоплені механізми кардіопротекції при тиреоїдній дисфункції

О.В. Зінич

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», Київ, Україна

**Анотація.** Сьогодні патологію щитоподібної залози відмічають у понад 10% дорослого населення світу. У більшості пацієнтів із захворюванням щитоподібної залози виявляють зміни концентрації тиреоїдних гормонів, які беруть участь у регуляції метаболізму практично всіх органів та систем. Серцево-судинна система дуже чутливо реагує на коливання концентрації тиреоїдних гормонів, свідченням чого є зростання поширеності кардіальної патології та смертності у пацієнтів із тиреоїдною дисфункцією. У статті представлено різноманітні механізми, за допомогою яких здійснюється вплив тиреоїдних гормонів на серцево-судинну систему, описано гемодинамічні порушення, які відзначаються при гіпо- та гіпертиреозі. Показано, що своєчасне лікування навіть субклінічної патології щитоподібної залози та нормалізація показників тиреоїдних гормонів мають потенційну користь щодо попередження серцево-судинних ускладнень. Патолофізіологічно обґрунтованим є застосування комбінації двох біологічно активних речовин — L-карнітину та L-аргініну в якості додаткового засобу патогенетичної терапії обмінних порушень, пов'язаних із дисфункцією щитоподібної залози.

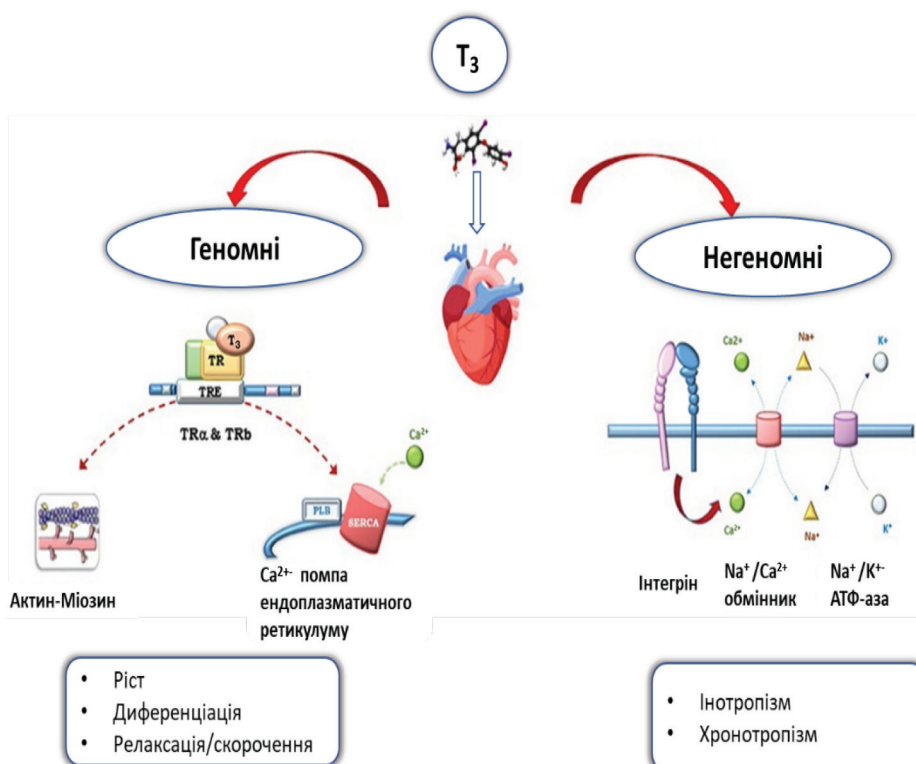
**Ключові слова:** щитоподібна залоза, тиреоїдні гормони, серцево-судинні захворювання, L-карнітин, L-аргінін.

## Вступ

Сьогодні патологію щитоподібної залози (ЩЗ) відмічають у понад 10% дорослого населення світу. За оцінками Американської тиреоїдної асоціації (American Thyroid Association, 2021), у 12% мешканців США протягом життя розвивається захворювання ЩЗ, яке у 5–8 разів частіше діагностують у жінок [1–3]. У більшості пацієнтів із захворюванням ЩЗ виявляють зміни концентрації тиреоїдних

гормонів (ТГ), які беруть участь у регуляції метаболізму практично всіх органів та систем. Серцево-судинна система (ССС) дуже чутливо реагує на коливання концентрації ТГ, свідченням чого є зростання поширеності кардіальної патології та смертності у пацієнтів із тиреоїдною дисфункцією. Результати останніх досліджень вказують на те, що навіть помірні зміни рівня ТГ зумовлюють підвищення смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ) з 20 до 80% та є незалежним фактором ризику атеросклерозу

**Рисунок 1** Множинні ефекти ТГ на серце, опосередковані різними сигнальними шляхами, згрупованими за геномною та негеномною дією (адаптовано з [7])



тичних ССЗ [3, 4]. Вплив тиреоїдної дисфункції на ССС здійснюється через різноманітні механізми, зокрема дисліпідемію, порушення енергетичного обміну, артеріальну гіпертензію, систолічну та діастолічну дисфункцію міокарда, порушення гемодинаміки [3, 5, 6]. Крім того, важливе значення мають ішемія і гіпоксія міокарда та порушення балансу між інтенсивністю вільнорадикального окиснення та антиоксидантним захистом, що піддається корекції відповідними лікарськими засобами.

## Вплив ТГ на ССС

Гормони ЩЗ мають широкий спектр дії щодо ССС та чинять свій вплив за допомогою цілої низки механізмів. Виокремлюють їх пряму геномну дію (зв'язування з ядерними рецепторами та регуляція експресії генів кардіоміоцитів), негеномну дію на іонні канали мембран кардіоміоцитів та вплив на периферичну циркуляцію (рис. 1).

**Геномний механізм** полягає в первинній взаємодії трийодтироніну ( $T_3$ ) з тиреоїдними рецепторами (TR) ( $THR-\alpha$  і  $THR-\beta$ ), утворенні внутрішньоядерних комплексів з коактиваторами або корепресорами, які через зв'язування з промоторними ділянками чутливих генів модулюють транскрипцію. Так, показано, що тканини міокарда й ендотелію судин мають TR, зміна концентрації яких впливає на метаболічну регуляцію і роботу ССС [3, 8].

**Негеномні механізми** можуть діяти на плазматичній мембрані, в цитоплазмі або у внутрішньоклітинних оргanelлах, зокрема в мітохондріях.  $T_3$  безпосередньо регулює судинний тонус через передачу сигналів, що включає залучення каскаду фосфатидилінозитол-3-кіназ (PI3K)/Akt і стимуляцію виробництва оксиду азоту (NO) синтазою NO в ендотеліальних клітинах (eNOS). Також  $T_3$  індукує вазорелаксацію через ендотелієнезалежний шлях, стимулюючи активацію передачі сигналу протеїнкіназа G/вазодилататорстимульованого фосфопротеїну у гладком'язових клітинах судин (рис. 2) [9]. Передача сигналів ТГ є локальним явищем, в якому ключового значення набувають клітини-мішені через вплив на експресію активуючих ( $D_1$ ,  $D_2$ ) або інактивуючих ( $D_3$ ) дейодиназ. Ця роль, яку відіграють

дейодинази, у налаштуванні передачі сигналів ТГ, є основним способом, завдяки якому останні виявляють свої метаболічні ефекти [7, 11].

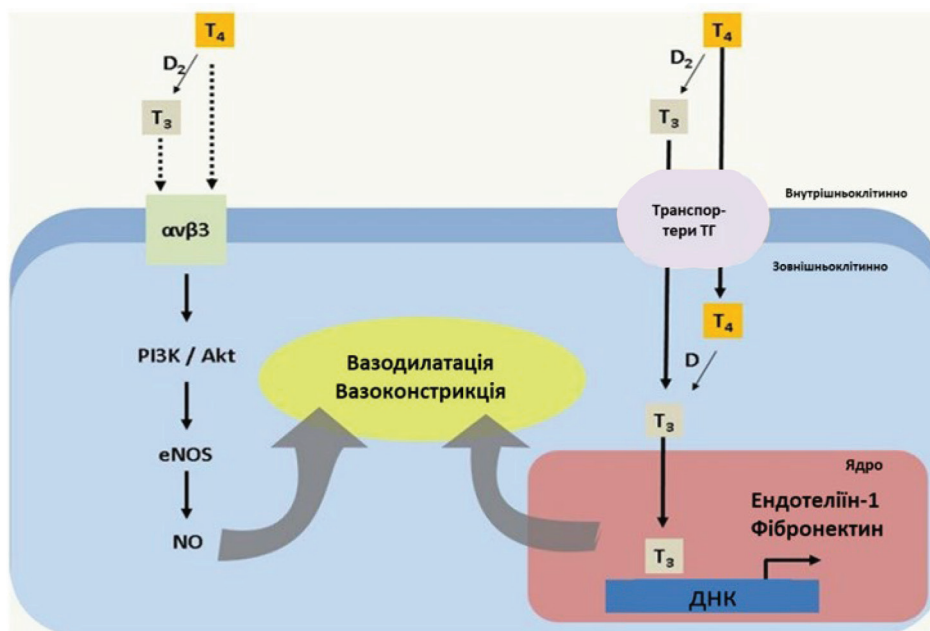
## Гемодинамічні порушення при гіпотиреозі

Встановлено, що гіпотиреоз супроводжується розвитком множинних судинних порушень, зокрема підвищення периферичного судинного опору, діастолічного артеріального тиску, після- та переднавантаження серця, зменшення об'єму циркулюючої крові, а також зниження серцевого викиду. Відмічаються брадикардія (пов'язана як зі зниженням рівня гормонів ЩЗ, так і з адренергічною стимуляцією), збільшення розмірів серця (частково через розширення, але переважно через перикардіальний випіт, який може викликати гемодинамічний дистрес). Поширеним клінічним проявом як явного, так і субклінічного гіпотиреозу є порушення систолічної скоротливості лівого шлуночка (принаймні під час фізичного навантаження) та затримка діастолічної релаксації лівого шлуночка (у спокої та під час фізичного навантаження). Гіпотиреоз також асоціюється з діастолічною серцевою недостатністю в осіб літнього віку [12, 13].

## Гемодинамічні порушення при гіпертиреозі

Гемодинамічні зміни при гіпертиреозі виникають переважно внаслідок підвищення  $\beta_1$ -адренергічної активності. Надлишок  $T_3$  зумовлює позитивний інотропний і хронотропний ефект, що призводить до посилення частоти серцевих скорочень (ЧСС) і систолічної скоротливості та, як наслідок, до збільшення серцевого викиду. Підвищений рівень  $T_3$  стимулює Ca-АТФазу саркоплазматичного ретикулу, що викликає систолічну та діастолічну дисфункцію. Крім того,  $T_3$  знижує периферичний судинний опір, викликаючи зниження діастолічного артеріального тиску і постнавантаження серця, що ще більше підвищує серцевий викид (табл. 1). Зниження судинного опору зумовлює активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що призводить до збільшення об'єму крові,

Рисунок 2 Вплив ТГ на ендотеліальні клітини (адаптовано з [10])



переднавантаження серця та серцевого викиду [1]. Доведено, що тиреотоксикоз (клінічний синдром надлишку циркулюючих гормонів ЩЗ) може призводити до розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН); викликати гіпердинамічний стан, пов'язаний з підвищенням ЧСС, гіпертрофією, порушенням скоротливості лівого шлуночка та систолічною гіпертензією, що також може ускладнюватися легеневою гіпертензією та фібриляцією передсердь [14].

**Таблиця** Ефекти гормонів ЩЗ на ССС

Гіпертиреоз	Гіпотиреоз
↑ Серцевий викид	↓ Серцевий викид
↑ ЧСС	↓ ЧСС
↑ Скоротливість	↓ Скоротливість
↓ Системний судинний опір	↑ Системний судинний опір
↑ Систолічний АТ	↑ Діастолічний АТ
Гіпертрофія міокарда	Фіброз міокарда
Підвищений ризик аритмій	Гіперхолестеринемія

### Комплексний підхід до лікування захворювань ЩЗ

Результати інтервенційних досліджень, проведених у різних популяціях, показали, що своєчасне лікування навіть субклінічної патології ЩЗ та нормалізація показників ТГ мають потенційну користь щодо попередження серцево-судинних ускладнень [15–18]. З Втім, з огляду на те, що відхилення в концентрації гормонів ЩЗ від фізіологічних рівнів призводить до численних порушень з боку багатьох органів і тканин, лікування не слід обмежувати лише впливом на основне захворювання (зокрема, корекцію рівнів  $T_4$  і  $T_3$ ). Доцільно одночасно вживати заходів щодо захисту найбільш уразливих органів та систем, спрямованих на покращання процесів енергетичного обміну (на протидію гіпоксії/ішемії міокарда та інших тканин, нормалізацію балансу між інтенсивністю вільнорадикального окиснення та антиоксидантним захистом) [19, 20].

Досягти перелічених цілей можна завдяки застосуванню комбінації двох біологічно активних речовин —

L-карнітину та L-аргініну, синергічна дія яких сприятиме поліпшенню енергозабезпечення серцевого м'яза, посиленню окиснення вуглеводів у циклі Кребса, забезпечуватиме антиоксидантні, цитопротекторні, антигіпоксичні ефекти та покращуватиме ендотеліальну функцію.

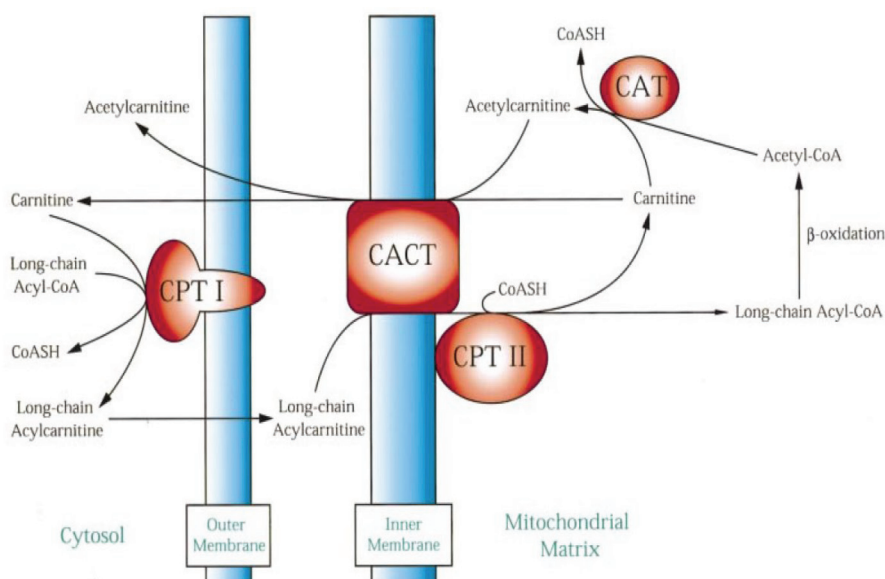
### Роль та досліджені ефекти L-карнітину і L-аргініну

**L-карнітин** — природна речовина, розгалужена похідна амінокислот, структурно споріднена з вітамінами групи В. У людини фізіологічні потреби в карнітині поповнюються за рахунок продуктів тваринного походження і шляхом ендогенного синтезу в печінці та нирках з незамінних амінокислот лізину і метіоніну, що вимагає участі вітамінів C, B<sub>3</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub>, а також заліза і низки ферментів. Карнітин майже цілком (95–99%) локалізований внутрішньоклітинно, його найвища концентрація визначається в м'язовій тканині і міокарді.

Карнітин є важливим ендогенним кофактором та регулятором, який відіграє вирішальну роль у забезпеченні клітин енергією шляхом транспортування довголанцюгових жирних кислот (у формі ацилкарнітинових ефірів) крізь внутрішню мембрану до матриксу мітохондрії для їх подальшого β-окиснення в циклі трикарбонових кислот з утворенням аденозинтрифосфату (АТФ). Наприклад, в міокарді β-окиснення жирних кислот забезпечує до 90% енергетичних потреб [21]. При цьому карнітин сприяє вивільненню внутрішньомітохондріального кофактору А (КоА), стабілізація рівня якого є життєво важливою для оптимізації енергетичного метаболізму (рис. 3) [22]. Крім того, карнітин забезпечує виведення з мітохондрій та клітин потенційно цитотоксичних коротко- і середньоланцюгових жирних кислот, метаболітів і ксенобіотиків. Сприяючи переміщенню жирних кислот до мітохондрій, L-карнітин здатен прискорювати метаболізм жирів в організмі.

Згідно з результатами обмеженої кількості наукових робіт визначено існування взаємозв'язку між гормонами ЩЗ та системою транспорту карнітину. Так, завдяки отри-

**Рисунок 3** Роль карнітину в транспорті мітохондріального довголанцюгового окиснення жирних кислот і регуляції внутрішньомітохондріального співвідношення ацил-КоА/КоА (адаптовано з [23])



CPT I — карнітин-пальмітоїлтрансфераза I, CACT — карнітин-ацилкарнітин транслоказа.



маним даним експериментальних досліджень на клітинах-мішенях до ТГ (нейронах, гепатоцитах і фібробластах) і клінічних досліджень ятрогенного гіпертиреозу підтверджено, що L-карнітин є периферичним антагоністом дії гормонів ЩЗ. Він пригнічував надходження  $T_3$  і  $T_4$  в ядра клітин, тим самим нівелюючи контакт ТГ зі специфічними ядерними рецепторами. Зазначений вплив може бути частиною інгібуючого ефекту за типом зворотного зв'язку між ТГ та карнітином [24, 25].

Також показано, що ТГ сприяють виведенню карнітину з сечею. За наявності гіпертиреозного стану відмічається збільшення екскреції карнітину з сечею, за гіпотиреозного, навпаки, — зниження. Відзначено значне зниження загального рівня карнітину в скелетних м'язах у пацієнтів з гіпертиреозом порівняно з особами з еутиреозом, а в осіб з гіпотиреозом показники були найнижчими [26]. Дефіцит карнітину при гіпертиреозі можна пояснити підвищеним окисненням жирних кислот через посилення транскрипції карнітин-ацилкарнітин-трансферази в печінці, а зниження рівня карнітину при гіпотиреозі пов'язують зі зменшенням його біосинтезу.

Варто згадати, що перші позитивні ефекти застосування L-карнітину в пацієнтів з гіпертиреозом були продемонстровані ще в середині 1960-х років у декількох клінічних спостереженнях [27]. Надалі опубліковані дані щодо успішного використання L-карнітину при тяжких формах гіпертиреозу (включно з тиреоїдним кризом), пов'язаного з хворобою Грейвса [28, 29]. Результати одного з пілотних досліджень довели сприятливий вплив комбінації L-карнітину та добавок селену при субклінічному гіпертиреозі [30]. Отримані також цікаві дані щодо впливу L-карнітину на остеобласти у жінок з гіпертиреозом: підвищення концентрації остеокальцину в сироватці крові та щільності кісток [31].

Незважаючи на те що L-карнітин є периферичним антагоністом дії ТГ, його застосування при гіпотиреозі також може бути доцільним з точки зору позитивного впливу на ССС. До кардіопротекторних ефектів карнітину, які переважно є опосередкованими, слід віднести зниження оксидативного стресу, зв'язування вільних радикалів і стабілізацію клітинних мембран, перешкоджання розвитку апоптозу, зумовлене передусім інгібуванням синтезу керамідів (потужних промоторів клітинного апоптозу) та активності каспаз (ключових медіаторів апоптозу), нівелювання запалення та некрозу серцевих міоцитів [22, 32]. Деякі автори припускають, що сприятливий вплив L-карнітину при ССЗ пов'язаний з відновленням нормального окисного метаболізму та енергетичних резервів міокарда [33, 34].

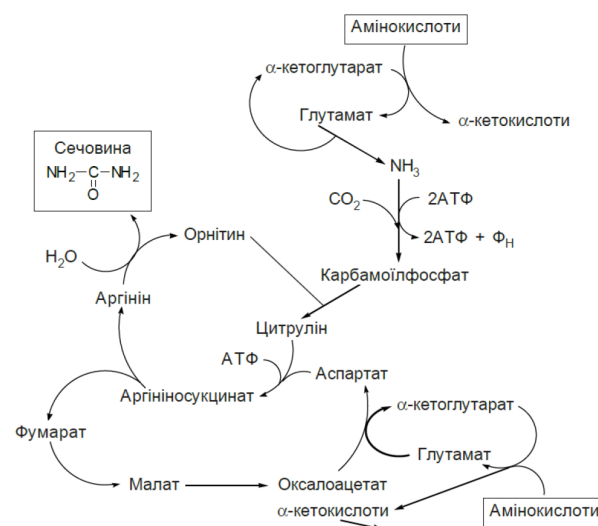
Результати клінічних та експериментальних досліджень свідчать, що екзогенне введення карнітину (перорально або внутрішньовенно) при ССЗ є потенційною захисною стратегією проти шлуночкової дисфункції, ушкодження при ішемії — реперфузії, серцевої аритмії, стенокардії навантаження, токсичного ураження міокарда, а також сприяє зменшенню вираженості артеріальної гіпертензії та дисліпідемії [32]. Так, за результатами метааналізу 55 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 3058 пацієнтів [35], зроблено висновки, що застосування L-карнітину сприяло значущому зниженню вмісту загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів, а також значущому підвищенню вмісту ліпопротеїнів

високої щільності. За наявності гіпотиреозу позитивні серцево-судинні ефекти L-карнітину пов'язують з тим, що його застосування допомагає усунути дефіцит карнітину та поліпшити енергоефективність мітохондрій у міокардіоцитах завдяки нормалізації активності ферментних систем, дія яких спрямована на утворення АТФ. Крім того, у рандомізованому плацебо-контрольованому подвійному сліпому дослідженні за участю хворих на гіпотиреоз, які приймали L-тироксин, продемонстровано, що додаткове призначення препаратів L-карнітину дозволяє досягти зменшення вираженості симптомів втоми та підвищення якості життя. Гіпотетично постійна втомлюваність може бути пов'язана з відносним дефіцитом карнітину. На думку авторів, прийом L-тироксину сприяє, з одного боку, синтезу карнітину, з іншого — прискоренню мітохондріального окиснення жирних кислот [25].

**Аргінін** (δ-гуанідин-α-аміновалеріанова кислота) — амінокислота, яка належить до умовно незамінних амінокислот і є активним регулятором багатьох життєво важливих функцій організму. Існує у вигляді L- і D-ізомерів. L-аргінін входить до складу пептидів і білків, особливо високий його вміст у гістонах та протамінах (до 85%). Біосинтез аргініну з цитруліну здійснюється в межах циклу сечовини (рис. 4). Його транспорт через клітинну мембрану здійснюють переважно катіонні амінокислотні транспортери CAT 1 і CAT 2, а також переносники амінокислот системи  $y^+L$  (SLC7A6 і SLC7A7), що експресуються в ендотеліальних та епітеліальних клітинах [37]. Цікавим є факт, що, згідно з даними досліджень *in vitro* стимуляція поглинання L-аргініну гормонами ЩЗ пов'язана саме із впливом на транспортери L-аргініну. Припускають, що цей ефект опосередковується активацією рецептора інтегрину  $\alpha v \beta 3$  і подальшими сигнальними шляхами PI3K, MAPK і внутрішньоклітинного  $Ca^{2+}$  [38].

Аргінін чинить гепатопротекторну дію завдяки антиоксидантній, антигіпоксичній і мембраностабілізуючій активності, позитивно впливає на процеси енергозбереження в клітинах печінки, сприяє виведенню надлишку аміаку з організму. Достатня забезпеченість аргініном є важливим чинником належної проліферації та функціону-

**Рисунок 4** Утворення аргініну в циклі сечовини [36]





вання Т-клітин імунної системи, а також він відіграє роль у синтезі низки гормонів, зокрема інсуліну, соматотропного гормону, глюкагону [39].

Відомо, що L-аргінін як донатор NH-груп є субстратом для NO-синтази — ферменту, що каталізує синтез найважливішого ендogenousного вазодилатора NO в ендотеліоцитах. З огляду на те, що надходження L-аргінину може бути лімітуючим фактором, що модулює утворення NO, його застосування в терапевтичних цілях з метою впливу на ендотеліальну дисфункцію при різних ССЗ, включаючи артеріальну гіпертензію, атеросклероз, рестеноз/посткоронарну ангіопластику та реперфузійне ушкодження, є вкрай доцільним [38]. Доведено також, що L-аргінін знижує активацію й адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію, пригнічує синтез білків адгезії, запобігаючи утворенню й розвитку атеросклеротичних бляшок, пригнічує синтез ендотеліну-1 — потужного вазоконстриктора і стимулятора проліферації й міграції гладких м'язів судинної стінки. Також L-аргінін пригнічує синтез асиметричного диметиларгінину — потужного ендogenousного стимулятора оксидативного стресу.

Встановлено, що вплив гормонів ЩЗ опосередковано пов'язаний з метаболізмом L-аргінину та синтезом NO, зокрема щодо забезпечення адаптивних можливостей ССС. Відомо, що NO є маркером оксидативного стресу, важливим чинником регуляції судинного тону та ниркової екскреції натрію, тому зміни його рівнів та активності NO-синтази можуть бути задіяні в розвитку серцево-судинних і ниркових порушень при тиреоїдній дисфункції, що підтверджено експериментальними і клінічними дослідженнями. У щурів з гіпотиреозом продемонстровано зниження ендотеліалізалежної вазодилатації в аорті та ниркових кровоносних судинах із супутнім зниженням активності eNOS. У дослідженні за участю 150 пацієнтів (50 пацієнтів з діагностованим гіпотиреозом, 50 з гіпертиреозом і 50 здорових осіб контрольної групи) продемонстровано, що концентрація NO була значно нижчою у пацієнтів з гіпертиреозом порівняно з контрольною групою ( $6,4 \pm 3,8$  і  $36,24 \pm 7,61$  мкмоль/л відповідно;  $p < 0,05$ ), тоді як у пацієнтів з гіпотиреозом, навпаки, — підвищена ( $57,6 \pm 15,8$  мкмоль/л;  $p < 0,001$ ). Згідно з даними іншої роботи моделі множинної лінійної регресії показали кореляцію між рівнями тиреотропного гормону і NO після поправки на інші фактори ризику ССЗ, що свідчить про те, що підвищений ТГ впливає на прогресування атеросклерозу у пацієнтів з гіпотиреозом [9, 40]. На сьогодні навіть існує думка, що рівень NO може бути потенційним біохімічним маркером захворювань ЩЗ.

В іншому дослідженні за участю 100 пацієнтів вивчали активність аргінази (фермент деградації аргініну), рівні марганцю (кофактор аргінази) та загального нітриту (метаболіт NO) у зразках плазми крові 50 пацієнтів з гіпертиреозом і 50 здорових контрольних осіб відповідного віку та статі. Виявлено, що активність аргінази значно нижча, а загальний рівень нітритів — вищий у пацієнтів з гіпертиреозом, ніж у контрольній групі. Автори дослідження припустили, що шлях аргінін — NO бере участь у серцево-судинних проявах гіпертиреозу, що може мати клінічне значення [41]. Отже, незважаючи на численні докази впливу незбалансованої дії гормонів ЩЗ на ризик виникнення ССЗ, молекулярні механізми цього взаємозв'язку продовжують вивчати і дотепер.

## Висновок

Вищезазначені властивості L-карнітину та L-аргінину надають патофізіологічне обґрунтування щодо застосування цієї комбінації (Тіворель, ТОВ «Юрія-Фарм», Україна) в якості додаткового засобу патогенетичної терапії обмінних порушень, пов'язаних із дисфункцією ЩЗ. Обидві речовини забезпечують синергічну дію щодо корекції факторів кардіоваскулярного ризику як при гіпо-, так і гіпертиреозі, забезпечуючи протидію гіпоксії та ішемії, підвищення життєздатності міокарда, толерантності до фізичних навантажень та покращання якості життя пацієнтів. Це має особливо важливе значення на етапі титрації/підбору дози L-тироксину або тиреостатиків — саме в той час, коли ССС найбільше потерпає від впливу надлишку або дефіциту ТГ.



## Список використаної літератури

- Chaker L., Razvi S., Bensenor I. et al. (2022) Hypothyroidism. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 8(30). doi.org/10.1038/s41572-022-00357-7.
- Mooij C., Cheetham T., Verburg F. et al. (2022) European Thyroid Association Guideline for the management of pediatric Graves' disease. *Eur. Thyroid. J.*, 11(1): e210073.
- Paschou S., Bletsas E., Stampouloglou P. et al. (2022) Thyroid disorders and cardiovascular manifestations: an update. *Endocrine*, 75(3): 672–683. doi: 10.1007/s12020-022-02982-4.
- Stojković M., Žarković M. (2020) Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Cardiovascular Disease. *Cur. Pharmaceut. Design*, 26(43): 5617–5627. doi.org/10.2174/1381612826666201118094747.
- Peppas M., Betsi G., Dimitriadis G. (2011) Lipid Abnormalities and Cardiometabolic Risk in Patients with Overt and Subclinical Thyroid Disease. *J. Lipids*, 2011: 575840. doi: 10.1155/2011/575840.
- Selmer C., Olesen J.B., Hansen M.L. et al. (2014) Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a large population study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 99(7): 2372–2382. doi: 10.1210/jc.2013-4184.
- Mastorci F., Sabatino L., Vassalle C., Pingitore A. (2020) Cardioprotection and Thyroid Hormones in the Clinical Setting of Heart Failure. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 10: 927. doi: 10.3389/fendo.2019.00927.
- Liu Y.Y., Brent G.A. (2010) Thyroid hormone crosstalk with nuclear receptor signaling in metabolic regulation. *Trends Endocrinol. Metab.*, 21(3): 166–173. dx.doi.org/10.1016/j.tem.2009.11.004.
- Glavic Z.M., Obradovic M.M., Sudar-Milovanovic E.M. et al. (2020) Regulation of nitric oxide production in hypothyroidism. *Biomed. Pharmacother.*, 124: 109881. doi: 10.1016/j.biopha.2020.109881.
- Guzmán-Gutiérrez E., Veas C., Leiva A. et al. (2014) Is a low level of free thyroxine in the maternal circulation associated with altered endothelial function in gestational diabetes? *Front. Pharmacol.*, 5: 136. doi: 10.3389/fphar.2014.00136.
- Hernando V., Eliana M. (2015) Role of thyroid hormones in different aspects of cardiovascular system. *Endocrinol. Metab. Syndr.*, 4(2): 1000166. DOI: 10.4172/2161-1017.1000166.
- Zheng Y.S., Dong S.Y., Gong Y. et al. (2022) Comparison of Five Different Criteria for Diagnosis of Subclinical Hypothyroidism in a Large-Scale Chinese Population. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 13: 820414. doi: 10.3389/fendo.2022.820414.
- Jonklaas J. (2022) Optimal Thyroid Hormone Replacement. *Endocr. Rev.*, 43(2): 366–404. doi: 10.1210/edrv/bnab031.
- Eom Y.S., Wilson J., Bernet V.J. (2022) Links between thyroid disorders and glucose homeostasis. *Diabetes Metab. J.*, 46(2): 239–256. doi.org/10.4093/dmj.2022.0013.
- Jabbar A., Pingitore A., Pearce S. et al. (2017) Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat. Rev. Cardiol.*, 14(1): 39–55. doi: 10.1038/nrcardio.2016.174.
- Manolis A.A., Manolis T.A., Melita H., Manolis A.S. (2020) Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular consequences: An alarming wake-up call? *Trends Cardiovasc. Med.*, 30(2): 57–69. doi: 10.1016/j.tcm.2019.02.011.

17. Tohidi M., Derakhshan A., Akbarpour S. et al. (2018) Thyroid Dysfunction States and Incident Cardiovascular Events: The Tehran Thyroid Study. *Horm. Metab. Res.* 50(1): 37–43. doi: 10.1055/s-0043-121031.
18. Yang G., Wang Y., Ma A., Wang T. (2019) Subclinical thyroid dysfunction is associated with adverse prognosis in heart failure patients with reduced ejection fraction. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 19(1): 83. doi: 10.1186/s12872-019-1055-x.
19. Житникова Л.М. (2012) Метаболическая терапия, или кардиоцитопротекция — как необходимый компонент комбинированной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *РМЖ (Русский медицинский журнал)*, 4: 137–143.
20. Возможности метаболической терапии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией (2018) *Укр. мед. часопис*, 2(1) (124): [www.umj.com.ua/article/123917](http://www.umj.com.ua/article/123917).
21. Longo N., Frigeni M., Pasquali M. (2016) Carnitine transport and fatty acid oxidation. *Biochim. Biophys. Acta*, 1863(10): 2422–2435. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.01.023 330.
22. Virmani M.A., Cirulli M. (2022) The Role of L-carnitine in mitochondria, prevention of metabolic inflexibility and disease initiation. *Intern. J. Molec. Sci.*, 23(5): 2717. DOI: 10.3390/ijms23052717.
23. Vaz F.M., Wanders R.J. (2002) Carnitine biosynthesis in mammals. *Biochem. J.*, 361(Pt 3): 417–429. doi: 10.1042/0264-6021:3610417.
24. Benveniste S., Amato A., Calvani M., Trimarchi F. (2004) Effects of carnitine on thyroid hormone action. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1033: 158–167. doi: 10.1196/annals.1320.015.
25. An J.H., Kim Y.J., Kim K.J. et al. (2016) L-carnitine supplementation for the management of fatigue in patients with hypothyroidism on levothyroxine treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Endocr. J.*, 63(10): 885–895.
26. Sinclair C., Gilchrist J., Hennessey J., Kandula M. (2005) Muscle carnitine in hypo- and hyperthyroidism. *Muscle Nerve*, 32: 357–359. doi: 10.1002/mus.20336.
27. De Felice S., Gilgore S. (1966) The antagonistic effect of carnitine in hyperthyroidism. Preliminary report. *J. N. Drugs*, 6: 351–353. doi: 10.1177/009127006600600607.
28. Benveniste S., Lakshmanan M., Trimarchi F. (2000) Carnitine is a naturally occurring inhibitor of thyroid hormone nuclear uptake. *Thyroid*, 12: 1043–1050. doi: 10.1089/thy.2000.10.1043.
29. Chee R., Agah R., Vita R., Benveniste S. (2014) Severe hyperthyroidism treated with L-carnitine, propranolol, and finally with thyroidectomy in a seriously ill cancer patient. *Hormones*, 13: 407–412.
30. Nordio M. (2017) A novel treatment for subclinical hyperthyroidism: A pilot study on the beneficial effects of L-carnitine and selenium. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 21: 2268–2273.
31. Benveniste S., Ruggeri R., Russo A. et al. (2001) Usefulness of L-carnitine, a naturally occurring peripheral antagonist of thyroid hormone action, in iatrogenic hyperthyroidism: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86: 3579–3594. doi: 10.1210/jcem.86.8.7747.
32. Wang Z.Y., Liu Y.Y., Liu G.H. et al. (2018) L-Carnitine and heart disease. *Life Sci.*, 194: 88–97. doi: 10.1016/j.lfs.2017.12.015.
33. Xue Y.Z., Wang L.X., Liu H.Z. et al. (2007) L-carnitine as an adjunct therapy to percutaneous coronary intervention for non-ST elevation myocardial infarction. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 21: 445–448. doi: 10.1007/s10557-007-6056-9.
34. Singh R.B., Niaz M.A., Agarwal P. et al. (1996) A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of L-carnitine in suspected acute myocardial infarction. *Postgrad. Med. J.*, 72: 45–50. doi: 10.1136/pgmj.72.843.45.
35. Askarpour M., Hadi A., Symonds M.E., Miraghajani M. (2019) Efficacy of L-carnitine supplementation for management of blood lipids: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*, 29(11). DOI: 10.1016/j.numecd.2019.07.012.
36. Гонський Я.І., Максимчук Т.П. (2001) Біохімія людини. Укрмедкнига, Тернопіль, 736 с.
37. Banjarnahor S., Rodionov R.N., König J., Maas R. (2020) Transport of L-Arginine Related Cardiovascular Risk Markers. *J. Clin. Med.*, 9(12): 3975. doi: 10.3390/jcm9123975.
38. Toral M., Jimenez R., Montoro-Molina S. et al. (2018) Thyroid hormones stimulate L-arginine transport in human endothelial cells. *J. Endocrinol.*, 239(1): 49–62. doi: 10.1530/JOE-18-0229.
39. Bronte V., Serafini P., Mazzoni A. et al. (2003) L-arginine metabolism in myeloid cells controls T-lymphocyte functions. *Trends Immunol.*, 24: 302–306.
40. Verma M., Dahiya K., Ghalaut V. et al. (2015) Thyroid disorders and nitric oxide levels. *J. Science*, 5(1): 4–8.
41. Huseyin V., Tamer M., Weiskirchen R. (2021) Evaluation of Arginine-Nitric Oxide Pathway in Patients with Hyperthyroidism. *Electronic J. General Med.*, 18(2): em278. DOI: 10.29333/ejgm/9696.

## Uncovered mechanisms of cardioprotection in thyroid dysfunction

**O.V. Zynych**

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

**Abstract.** Today, thyroid pathology affects more than 10% of the world's adult population. In most patients with thyroid disease, there is a change in the concentration of thyroid hormones, which are involved in the regulation of the metabolism of almost all organs and systems. The cardiovascular system is very sensitive to fluctuations in the concentration of thyroid hormones, as evidenced by the increased prevalence of cardiac pathology and mortality in patients with thyroid dysfunction. The article presents various mechanisms by which thyroid hormones affect the cardiovascular system, describes the hemodynamic disturbances observed in hypo- and hyperthyroidism. It has been shown that timely treatment of even subclinical thyroid pathology and normalization of thyroid hormone levels has a potential benefit in preventing cardiovascular complications. The use of a combination of two biologically active substances — L-carnitine and L-arginine as an additional means of pathogenetic therapy of metabolic disorders associated with thyroid gland dysfunction is pathophysiologically justified.

**Key words:** thyroid gland, thyroid hormones, cardiovascular system, L-carnitine, L-arginine.

### Інформація про автора:

Зінич Олеся Вадимівна — доктор медичних наук, керівник відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», Київ, Україна.

### Адреса для кореспонденції:

Зінич Олеся Вадимівна  
04114, Київ, вул. Вишгородська, 69  
E-mail: o.v.zynych@gmail.com

### Information about the author:

Zynych Olesya V. — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Age-Related Endocrinology and Clinical Pharmacology of the SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine.

### Address for correspondence:

Olesya Zynych  
04114, Kyiv, Vyshhorodska str., 69  
E-mail: o.v.zynych@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 02.02.2023

Прийнято до друку/Accepted: 16.02.2023