

Научная статья

<https://doi.org/10.55620/ujcr.3.3.2023.20>

Влияние синтетического аналога тиронамина на восстановление когнитивных функций в экспериментальной модели ишемии головного мозга

Филимонов Д.А.^{1,2}, Ереско А.Б.³, Трубникова Н.Н.¹,
Белоцерковская М.А.¹, Кисиленко И.А.¹, Шаймурзин М.Р.², Туруспекова С.Т.⁴

Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака, Донецк, Российская Федерация¹
Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Российская Федерация²
Институт физико-органической химии и углекислоты им. Л. М. Литвиненко, Донецк, Российская Федерация³
Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова, Алма-Ата, Казахстан⁴

Автор, ответственный за переписку: Филимонов Дмитрий Алексеевич, neuro.dnmu@gmail.com

Аннотация

Ишемический инсульт является одной из основных причин смертности и инвалидизации в мире. Вопросы эффективной терапии последствий этого заболевания, в том числе когнитивных нарушений, остаются открытыми. В данном направлении многообещающим является поиск нейротекторов, способных увеличить диапазон «терапевтического окна» и сохранить жизнеспособность нейронов зоны пенумбры. Одними из таких потенциальных нейротекторов являются производные тиреоидных гормонов – тиронамины и их синтетические аналоги.

Методы. Исследование проводили на 18 белых лабораторных крысах, разделенных на три группы: «Control» (модель ишемии путем перевязки правой общей сонной артерии без лечения), «T0AM» (модель ишемии с коррекцией состояния путем внутривенного введения синтетического аналога тиронамина), «Sham» (ложная операция). У животных регистрировали показатели прохождения Т-лабиринта до операции и на 7 сутки после нее. Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Microsoft Office Excel 2007 и MedCalc 14.1.

Результаты. Было выявлено, что у животных после операции (в том числе ложной) значительно увеличилось время прохождения Т-лабиринта, а в группе «Sham» возросло число ошибок. У животных, получавших лечение аналогом тиронамина, время прохождения Т-лабиринта сократилось даже в сравнении с предоперационными значениями, а число правильных вариантов выбора преобладало над ошибочными.

Дискуссия. Тиронамины, вероятно, реализуют свои физиологические эффекты через рецептор TAAR1, который рассматривают как физиологический регулятор моноаминергической нейротрансмиссии в ЦНС. Имеются данные о тесной взаимосвязи рецепторов TAAR1 и D2R – главной мишени ряда антипсихотических препаратов. Есть работы, показавшие снижение апоптоза при травмах спинного мозга в ответ на воздействие 3-йодотиронамином, а внутримозговое введение этого вещества в эксперименте улучшает обучаемость и память животных, что подтверждают и результаты нашего исследования с использованием аналога тиронамина.

Ключевые слова: тиронамин, ишемический инсульт, когнитивные нарушения.

Для цитирования: Филимонов Д.А., Ереско А.Б., Трубникова Н.Н., Белоцерковская М.А., Кисиленко И.А., Шаймурзин М.Р., Туруспекова С.Т. Влияние синтетического аналога тиронамина на восстановление когнитивных функций в экспериментальной модели ишемии головного мозга. Uzbek journal of case reports. 2023;3(3):91-97. <https://doi.org/10.55620/ujcr.3.3.2023.20>

Synthetic analogue of thyronamine influences on the cognitive functions recovery in the experimental model of brain ischemia

Filimonov D.A.^{1,2}, Eresko A.B.³, Trubnikova N.N.¹,
Belotserkovskaya M.A.¹, Kisilenko I.A.¹, Shaimurzin M.R.², Turuspekova S.T.⁴

V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery, Donetsk, Russian Federation¹
Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russian Federation²
Litvinenko Institute of Physico-Organic Chemistry and Carbon Chemistry, Donetsk, Russian Federation³
Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Alma-Ata, Kazakhstan⁴

Corresponding author: Filimonov D. Alekseevich, neuro.dnmu@gmail.com

Abstract

Ischemic stroke is one of the main causes of mortality and disability in the world. The issues of effective therapy of the consequences of this disease, including cognitive impairment, remain open. In this direction, the search for neuroprotectors capable of increasing the range of the «therapeutic window» and preserving the viability of penumbra zone neurons is promising. One of such potential neuroprotectors are thyroid hormone derivatives – thyronamines, as well as their synthetic analogues.

Methods. The study was performed on 18 white laboratory rats divided into three groups: “Control” (model of ischemia by ligation of the right common carotid artery without treatment), “T0AM” (model of ischemia with correction of the condition by intraperitoneal injection of a synthetic thyronamine analogue), “Sham” (false surgery). The animals were recorded the indices of T-labyrinth passage before the operation and on the 7th day after it. Statistical processing of the obtained data was performed using Microsoft Office Excel 2007 and MedCalc 14.1 programmes.

Results. It was found that animals after surgery (including false surgery) showed significantly extended time of T-labyrinth passing, and in the “Sham” group the number of errors increased. In animals treated with thyronamine analogue, the T-labyrinth passage time decreased even in comparison with preoperative values, and the number of correct choices prevailed over the erroneous ones.

Discussion. Thyronamines probably implement their physiological effects through the TAAR1 receptor, which is considered to be a physiological regulator of monoaminergic neurotransmission in the central nervous system. There is evidence of a close relationship between TAAR1 and D2R receptors, the main target for a number of antipsychotic drugs. There are studies showing a decrease in apoptosis in spinal cord injuries in response to exposure to 3-iodothyronamine, and intracerebral administration of this substance in experiments improves learning and memory of rodents, what the results of our study using the thyronamine analogue confirmed.

Key words: thyronamine, ischemic stroke, cognitive impairment.

For citation: Filimonov DA, Eresko AB, Trubnikova NN, Belotserkovskaya MA, Kisilenko IA, Shaimurzin MR, Turuspekova ST. Synthetic analogue of thyronamine influences on the cognitive functions recovery in the experimental model of brain ischemia. Uzbek Journal of Case Reports. 2023;3(3):91-97. <https://doi.org/10.55620/ujcr.3.3.2023.20> (In Russ)

Введение. Острые церебро- и кардиоваскулярные ишемические инсульты являются ведущей причиной смертности и инвалидизации в современном мире [1]. Несмотря на определенные успехи в профилактике данной пато-

логии, вопросы эффективной терапии ишемического инсульта (ИИ) остаются открытыми. В частности, до сих пор отсутствуют нейропротективные препараты, клиническая эффективность которых при ИИ была бы подтверждена многоцентровыми плацебо-контролируемыми исследованиями и данными мета-анализа [2, 3]. Тем не менее, разработки в данном перспективном направлении ведутся, и в последнее время в центре внимания исследователей оказались кардио- и нейропротективные свойства различных эндогенных субстанций (гормонов, нейропептидов, сигнальных молекул, факторов роста и др.) [4]. Учитывая концепцию «терапевтического окна», отсроченность необратимых повреждений головного мозга при ИИ считается доказанной, поэтому раннее назначение нейропротекторов в сочетании с реперфузией позволяет ожидать большего эффекта от терапии [5, 6].

Одним из наиболее многообещающих направлений в лечении ишемического и геморрагического инсультов является терапевтическая гипотермия [7]. Экспериментальные работы показали, что гипотермия уменьшает размер зоны инфаркта и снижает гибель клеток вследствие некроза и апоптоза, что может быть результатом ряда биологических процессов (снижения окислительного стресса, протеолиза, эксцитотоксичности) [8, 9]. Однако снижение температуры ядра тела потенциально связано с такими побочными эффектами, как сердечная аритмия, снижение сердечного выброса, дрожь, нарушение показателей свертываемости крови и повышенный риск инфекций (например, пневмонии). Ряд способов, разработанных в лабораторных условиях, являются клинически невыполнимыми при переносе на пациентов с ИИ. В связи с этим актуальность представляет поиск оптимальных методов индукции гипотермии путем введения фармакологических агентов, таких как, например, тиронамины [10].

Тиронамины (ТАМ) представляют собой эндогенные молекулы, образовавшиеся из гормонов щитовидной железы путем деиодирования и декарбокислирования [11]. Существование тиронаминов *in vivo* предсказывалось, начиная с 1950-х годов, однако пик исследования этих веществ начался в 2004 году, когда их стали рассматривать как потенциальные лиганды для нового класса G-белок-сопряженных рецепторов (GPCR), получивших название TAAR (Trace amine-associated receptors).

Физиологические функции тиронаминов остаются неясными. В некоторых аспектах метаболизма действие тиронаминов противоположно действию тиреоидных гормонов (ТГ), в других – синергично [12]. В 2004 году Scanlan et al. было продемонстрировано быстрое и мощное действие 3-йодтиронамина (Т1АМ) на термоэнергетический гомеостаз и метаболизм у крыс [13]. Внутривенное введение Т1АМ лабораторным животным вызывает такие эффекты, как гипотермия, гиподинамия, метаболическая депрессия, снижение частоты дыхания, уменьшение жировой массы, отрицательные хроно- и инотропный эффекты, кетонурия [14]. Гипотермическое действие тиронаминов и их синтетических аналогов было подтверждено целым рядом исследований [10, 15]. Введение препарата в физиологических дозах вызывает быстрое (в течение 30 минут) развитие гипотермии, которая протекает без видимых долговременных побочных эффектов и, что важно, без признаков дрожи или пилоэрекции, что свидетельствует об отсутствии компенсаторной реакции системы гомеостаза на снижение температуры тела.

Многочисленные исследования подтверждают влияние гипотермии на снижение нейротоксичности и выработки активных форм кислорода, уменьшение отека мозга и предотвращение разрушения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) за счет ингибирования матричных ме-

таллопротеиназ и защиты белков базальной мембраны после инсульта. Эффект гипотермии также коррелирует с благоприятными изменениями экспрессии генов, про- и противовоспалительными и антиапоптотическими эффектами, способствующими процессам восстановления ткани головного мозга.

Остаточные явления после перенесенного инсульта выявляются примерно у 2/3 больных, из них у 50% — постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН), которые ограничивают социальную адаптацию, в том числе трудовую деятельность и самообслуживание в быту, даже при отсутствии значительных двигательных нарушений. Под ПИКН понимают любые когнитивные расстройства, которые имеют временную связь с инсультом, т.е. выявляются в первые 3 месяца после инсульта или в более поздние сроки, но не позднее 1 года после инсульта. Чем позднее после перенесенного ИИ выявляются когнитивные нарушения, тем менее явной становится их прямая связь с заболеванием. В большинстве случаев речь идет о легком и умеренном дефиците, как правило, хорошо поддающемся коррекции и восстановлению при назначении соответствующей терапии [6, 16]. Своевременное применение нейропротекторов призвано сократить зону пенумбры и предотвратить развитие необратимых процессов, приводящих к гибели нейронов, результатом чего должно стать сохранение или более эффективное восстановление когнитивных функций у пациентов, перенесших ИИ. В данной работе мы исследовали влияние потенциального нейропротектора и агента-индуктора гипотермии - синтетического аналога тиронамина - на когнитивные функции белых крыс в экспериментальной модели острой цереброваскулярной патологии.

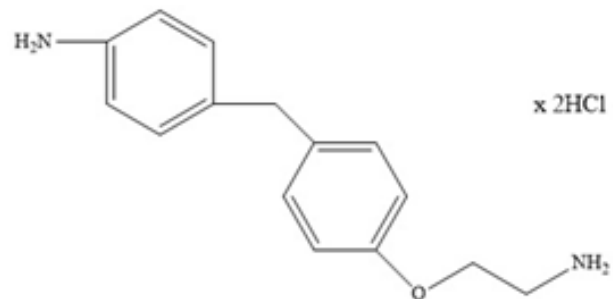


Рисунок 1. Химическая формула синтетического аналога тиронамина (CA-T0AM).

Материалы и методы. Синтетический аналог тиронамина T0AM (CA-T0AM) был синтезирован в ГУ «Институт физико-органической химии и углекислоты им. Л.М. Литвиненко» по технологии, описанной Chiellini G. et al. [17] с модификациями (рисунок 1).

Изучение когнитивных функций проводили на 18 особях белых нелинейных лабораторных крыс обоих полов массой 200-250 г, в возрасте 12-18 месяцев, которые содержались в виварии в стандартных условиях со свободным доступом к пище и воде. Животные были разделены на три группы: «Sham», «Control» и «T0AM» по 6 животных в каждой группе.

Животным из группы «T0AM» (эксперимент) под общей анестезией («Калипсол», 100 мг/кг внутривенно) проводили перманентную перевязку правой общей сонной артерии (пОСА) шелковой нитью (лигатурой). Через 10 минут после пережатия артерии животным внутривенно вводили исследуемый препарат – CA-T0AM в дозировке 75 мг/кг, растворенный в 0,5 мл «Димексид» и 0,5 мл раствора натрия хлорида 0,9%.

Животным из группы «Control» (контроль без лечения) также перманентно перевязывали пОСА; через 10 минут после операции животным вводили внутривенно

растворитель (0,5 мл «Димексида» и 0,5 мл раствора натрия хлорида 0,9%) без исследуемого вещества.

С животными из группы «Sham» (ложная операция) производили те же хирургические манипуляции, что и с двумя предыдущими группами, вплоть до подвода шелковой нити под пОСА. Однако крысам группы «Sham» не пережимали артерию, а через 10 минут после подвода лигатуры под пОСА ее концы аккуратно обрезали, и вводили животным растворитель без исследуемого вещества внутривенно.

В течение всей операции регистрировали ректальную температуру крыс с использованием цифрового термометра TFA с внешним проводным датчиком. Для поддержания постоянной температуры тела животного во время операции использовали подогрев с помощью медицинского рефлектора.

Для оценки когнитивного дефицита использовали тест в Т-образном лабиринте (далее – Т-лабиринт). Т-лабиринт представляет собой Т-образную установку с открытым верхом из черного светонепроницаемого пластика шириной 10 см со стенками высотой 20 см. Длина коротких рукавов – по 30 см, длинного – 50 см. Тест начинается с этапа «Обучение». Животное помещают в начало длинного рукава. Когда крыса поворачивает в один из коротких Т-рукавов, его закрывают перегородкой из черного светонепроницаемого пластика на 30 сек. Затем переходят к этапу «Опыт». Крысу снова помещают в начало длинного рукава и засекают время. Ожидается, что животное свернет в другой короткий Т-рукав, в котором ее не запирали. Считают время, потраченное на прохождение лабиринта, процент правильных решений и ошибок в трех повторах этапа «Опыт». Данные регистрировали до операции («N») и на 7 сутки после эксперимента.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ Microsoft Office Excel 2007 и MedCalc 14.1 (США). Исследуемые признаки не подчинялись нормальному распределению, поэтому при описании данных в качестве меры центральной тенденции определяли медиану (Me), в качестве меры рассеяния — интерквартильный размах — значение 25 и 75 квартиля. Данные представлены в виде Me (LQ, UQ), где LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль.

Результаты. Статистически значимых различий в базовых значениях ректальной температуры до применения общей анестезии между тремя экспериментальными группами не было. В течение операции нами были зафиксированы колебания этого показателя в пределах $\pm 0,5$ оС в группах «Sham» и «Control». В течение 240 минут с момента введения растворителя ректальная

температура в обеих группах достоверно не изменялась. В группе «Т0АМ» данный показатель снизился на 2,6 оС ($p=0,043$) к 90 минуте после введения препарата и оставался ниже исходных значений в течение еще 150 минут ($p\leq 0,05$), что подтверждает выраженный гипотермический эффект используемого синтетического аналога (рисунок 2).

Тест в Т-лабиринте выполняли в трех повторах. Нами было замечено, что с каждым повтором время прохождения установки увеличивалось, что мы объясняем повышенной утомляемостью крыс старшей возрастной категории, с которой мы работали. Поэтому было принято решение использовать только результаты первого успешного прохождения Т-лабиринта. Данные представлены в таблице 1 и отражены на рисунке 3-4. Число представляет собой количество секунд, затраченных на выполнения задания крысой, а знак показывает, правильным («+») или ошибочным («-») было решение, принятое животным.

До операции животные успешно справлялись с прохождением Т-лабиринта за 29 сек. После ложной операции время хождения возросло до 158 сек., а число ошибок стало преобладать над правильными решениями. У крыс контрольной группы правильных решений было больше, чем ошибок, но время прохождения задания у них также увеличилось – до 104 сек. Напротив, терапия СА-Т0АМ привела к тому, что правильные решения крысами принимались за 12 сек., что указывает на улучшение когнитивных способностей под влиянием синтетического аналога тиронамина Т0АМ даже в сравнении с предоперационными показателями.

Таким образом, можно предположить, что терапия аналогом Т0АМ приводит к улучшению показателей рабочей памяти и обучаемости, поскольку животные лучше ориентировались в установке и эффективнее использовали воспоминания о негативном опыте, полученном на этапе «Обучение», когда их запирали в одном из коротких рукавов Т-лабиринта [2].

Дискуссия. Гормоны щитовидной железы расщепляются на следовые амины (ТА), также называемые тиронаминами или эндогенными аминами. Фермент орнитиндекарбоксилаза (ODC), ограничивающий скорость биосинтеза полиаминов, вероятно, отвечает за превращение тиреоидных гормонов в эндогенные тиронамины 3-йодтиронамин (Т1АМ) и тиронамин (Т0АМ) посредством дейодирования и декарбоксилирования. По сравнению с гормонами щитовидной железы, которые действуют эпигенетически, их декарбоксилированные формы могут оказывать быстрое воздействие

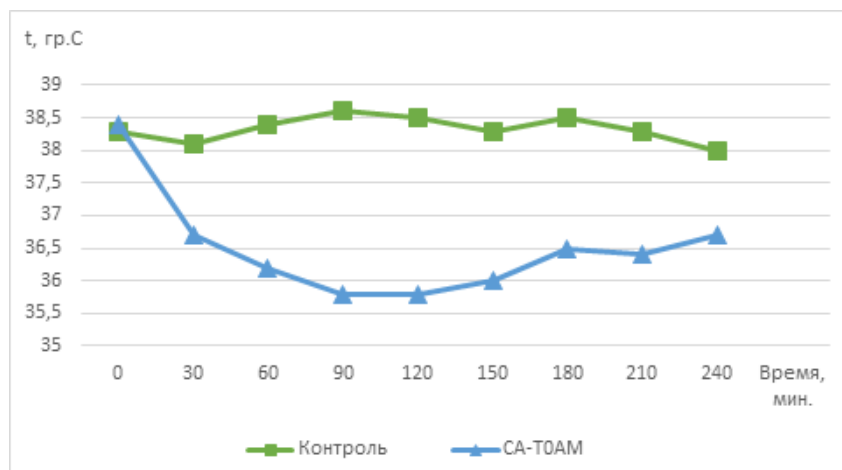


Рисунок 2. Динамика изменения ректальной температуры у белых крыс под влиянием синтетического аналога тиронамина (СА-Т0АМ)

Группы животных	N	Sham	Control	T0AM
Время, сек.	29 (LQ=14, UQ=87)	-158 (LQ=79, UQ=438)	104 (LQ=88, UQ=295)	12 (LQ=6, UQ=16)

Таблица 1. Показатели прохождения Т-лабиринта экспериментальными животными

на организм, например, вызывая развитие гипотермии или изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС). Тиронамины способны проникать через ГЭБ, что открывает доступ к головному и спинному мозгу их синтетическим аналогам, вводимым в системный кровоток или внутривенно.

Мембранный рецептор TAAR1, открытый в 2001 году, характеризуется высокой аффинностью к следовым аминам – β-фенилэтиламину, пара-тирамину, триптамину, октопамину. К настоящему моменту описано девять подтипов TAAR-рецепторов, все из которых широко представлены в различных тканях. Наибольшее внимание исследователей привлекают эффекты TAAR1 в ЦНС, поскольку данный рецептор рассматривают как физиологический регулятор моноаминергической нейротрансмиссии. TAAR1 экспрессируются в различных участках мозга, в частности, в лимбической системе и ядрах, содержащих моноаминергические клетки. По данным ряда авторов, этот рецептор является мишенью для амфетамина, метамфетамина, 3,4-метилен-

диоксиметамфетамина и диэтиламида d-лизергиновой кислоты, что указывает на его важную роль в патофизиологии нейропсихиатрических нарушений. Интересно, что у человека гены, кодирующие TAAR1, располагаются кластером на длинном плече хромосомы 6, в области, ассоциированной с шизофренией и биполярным аффективным расстройством. Кроме того, есть данные о тесной взаимосвязи рецепторов TAAR1 и D2R (главной мишени ряда антипсихотических препаратов, например, галоперидола), что позволяет рассматривать TAAR1 как терапевтическую мишень при некоторых дофамин-зависимых нарушениях [18-21].

В культуре ткани головного мозга Scanlan et al. [13] была показана активация рецептора TAAR1 в ответ на стимуляцию T1AM, причем T1AM оказался наиболее эффективным среди всех следовых аминов, использованных в эксперименте. Также наблюдалось взаимодействие T1AM с TAAR5 и TAAR8. J. Lv et al. [22] изучали влияние T1AM на апоптоз при спинномозговой травме у крыс. Поскольку при спинномозговой травме гибель

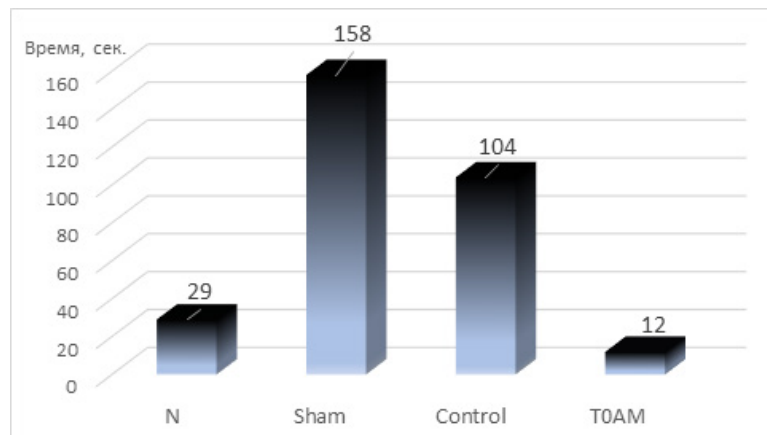


Рисунок 3. Время прохождения Т-лабиринта крысами разных экспериментальных групп

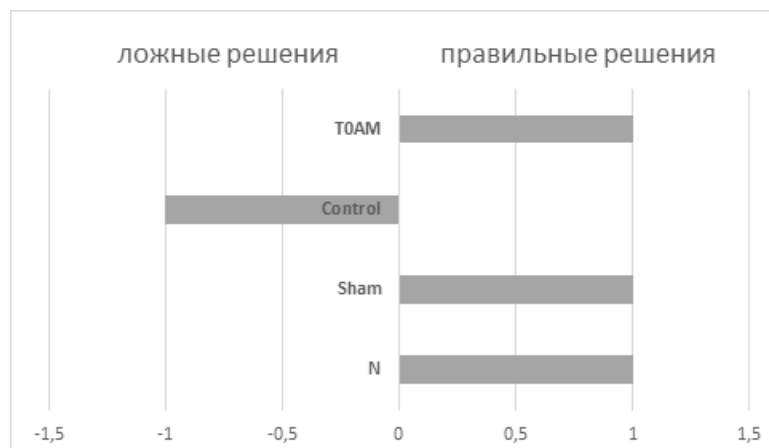


Рисунок 2. Принятие решений при прохождении Т-лабиринта крысами разных экспериментальных групп

нейронов является преимущественно следствием апоптоза, то именно на борьбу с ним авторы решили в первую очередь нацелить лечение. Они вводили одной группе животных внутрибрюшинно T1AM, другой – T1AM и его антагонист EPPTB (N-(3-этоксифенил)-4-пирролидин-1-ил-3-трифлуорометилбензамид); контрольная группа не получала лечения. Как результат, моторные функции по шкале BBB значительно лучше восстанавливались только в группе животных, получавших T1AM. Гистологически у них было выявлено большее число выживших нейронов, чем в двух других исследуемых группах. Уровень апоптоза также в этой группе был ниже, что дает авторам основание предполагать, что нейропротективный эффект, оказываемый T1AM на нейроны спинного мозга, опосредован через TAAR1.

В течение последних лет были начаты исследования различных аналогов тиронаминов в качестве агонистов TAAR1, а химики корпорации Hoffmann-La Roche разработали серию производных имидазола, также обладающих свойствами полных и частичных агонистов данного рецептора.

Тем не менее, TAAR1, вероятно, не является единственным рецептором, с которым взаимодействуют тиронамины. Во-первых, роль этих рецепторов в ответ на стимуляцию T1AM является неоднозначной, и пути реализации физиологического ответа до конца не изучены. Во-вторых, Chiellini et al. [23] выявили несоответствие между концентрацией T1AM в тканях и уровнем экспрессии TAAR1. Скорее всего, существуют еще рецепторы, являющиеся мишенями для тиронаминов. Например, другие GPCR также связываются с T1AM, хотя и с меньшей аффинностью, чем TAAR1. Плазменный белок апоВ-100 (компонент липопротеинов низкой и очень низкой плотности) также захватывает молекулы T1AM, с чем отчасти связаны сложности выделения тиронаминов из образцов крови. Физиологический смысл такого взаимодействия неясен, поскольку каких-либо модификаций липопротеинов, связавшихся с T1AM, пока не обнаружено. Еще одна молекулярная мишень для T1AM находится в митохондриях. Sumero et al. [24] сообщают, что тиронамин модулирует активность субмитохондриальных частиц и растворимой субъединицы F1 АТФазы, снижая потребление кислорода и усиливая продукцию перекиси водорода митохондриями клеток печени крыс. Предположительно, снижение температуры тела в ответ на введение тиронаминов реализуется именно посредством подавления митохондриальных функций. Также есть данные, что в микромолярных концентрациях T1AM взаимодействует с белками-переносчиками других моноаминов, а также с везикулярным переносчиком моноаминов, приводя к ингибированию обратного захвата и транспортировки норэпинефрина и дофамина в синаптические пузырьки [25]. В этих низких концентрациях T1AM также способен замещать T3 и T4 в их мембранных белках-переносчиках – транспортёре монокарбоксилата 8 (MCT8) и транспортёрах органических анионов 1A2 и 1C1 (OATP1A2 и OATP1C1) [26].

Сейчас роль TAAR1 в биологическом действии T1AM и T0AM считается доказанной, тогда как данные о влиянии тиронаминов на клетки путем связывания другими рецепторами еще предстоит исследовать. Также дальнейшего исследования требует вопрос идентификации трансмембранных переносчиков тиронаминов в клетки, поскольку пока они остаются неизвестными.

Внутриголовное введение T1AM в дозах, близких к его физиологическому уровню, улучшает способность к обучению, восстанавливает память при амнезии, модулирует сон и питание, снижает болевой порог к горячим раздражителям у мышей. Эти эффекты предотвращаются предварительным введением в организм клоргиллина – необратимого ингибитора моноаминоксидазы (MAO)-А, таким образом, можно предположить, что окислительное дезаминирование T1AM в 3-йодтироуксусную кислоту (TA1) может хотя бы частично отвечать за реализацию острых эффектов T1AM *in vivo*. Недавние результаты предоставили убедительные доказательства того, что TA1 синтезируется *in vivo* с непосредственным участием T1AM и играет значительную роль в поведенческих эффектах, индуцированных T1AM. Эти наблюдения свидетельствуют о перспективности применения T1AM и его метаболитов/аналогов для лечения эндокринных и нейродегенеративных расстройств, включая дисфункцию памяти [27-29]. Во Wei et al. указывают на ряд исследований с использованием аналога тиронамина SG2, обладающего широким полифармакологическим профилем. В частности, это вещество способно улучшать обучаемость и память у грызунов, что наблюдалось и в нашем исследовании с синтетическим аналогом T0AM [30].

Синтезированный в ГУ «Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко» аналог тиронамина (CA-T0AM) вызывает выраженное и устойчивое снижение ректальной температуры у белых лабораторных крыс при внутрибрюшинном введении в дозировке 75 мг/кг. Индуцированная таким способом гипотермия не сопровождалась компенсаторными реакциями, характерными для переохлаждения, что позволяет рассматривать полученный аналог в качестве адекватной альтернативы эндогенному тиронамину.

Выводы.

1. Внутрибрюшинное введение синтетического аналога тиронамина CA-T0AM белым лабораторным крысам в дозировке 75 мг/кг вызывает снижение ректальной температуры на 2,6 оС. Гипотермический эффект наблюдается в течение как минимум 240 минут с момента введения препарата.

2. Терапия синтетическим аналогом тиронамина CA-T0AM приводит к улучшению когнитивных способностей, что отражается в уменьшении количества времени, затраченного на прохождение Т-лабиринта, и сокращении числа ошибок.

3. Для уточнения клинического потенциала тиронаминов необходимы дальнейшие экспериментальные и клинические исследования.

REFERENCES

1. Stroke Association. State of the nation: Stroke statistics. Stroke Assoc. 2018; 46 p.
2. Powers WJ et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association. American Stroke Association. Stroke. 2018; 49 (3): 46-49. <https://doi.org/10.1161/STR.000000000000158>.
3. Vidale S, Romoli M, Consoli D, Agostoni EC. Bridging versus Direct Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: A Subgroup Pooled Meta-Analysis for Time of Intervention, Eligibility, and Study Design. Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland). 2020; 49(2): 223-232. <https://doi.org/10.1159/000507844>.
4. Hayashi H, Takagi N. Endogenous Neuroprotective Molecules and Their Mechanisms in the Central Nervous System. Biol. Pharm. Bull. 2015; 38 (8): 1104-1108. <https://doi.org/10.1248/bpb.b15-00361>.

5. Evzel'man MA, Aleksandrova NA. Cognitive disorders and their correction in patients with ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(10):36-39. (In Russ.)
6. Ghozy S, Reda A, Varney J et al. Neuroprotection in Acute Ischemic Stroke: A Battle Against the Biology of Nature. *Frontiers in neurology*. 2022; 13: 870141. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.870141>.
7. Kuczynski AM, Demchuk AM, Almekhlafi MA. Therapeutic hypothermia: Applications in adults with acute ischemic stroke. *Brain Circ*. 2019; 5(2): 43-54. https://doi.org/10.4103/bc.bc_5_19.
8. Lutz Y, Loewe A, Meckel S, Dössel O, Cattaneo G. Combined local hypothermia and recanalization therapy for acute ischemic stroke: Estimation of brain and systemic temperature using an energetic numerical model. *J. Therm. Biol*. 2019; 84: 316-322. <https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2019.06.011>.
9. Datta A, Sarmah D, Mounica L et al. Cell Death Pathways in Ischemic Stroke and Targeted Pharmacotherapy. *Translational Stroke Research*. 2020; 11(6):1185-1202. <https://doi.org/10.1007/s12975-020-00806-z>.
10. Zhao Y. et al. Pharmacological hypothermia induced neurovascular protection after severe stroke of transient middle cerebral artery occlusion in mice. *Exp. Neurol*. 2019; 23:113133. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.113133>.
11. Duan H, Huber M, Ding JN, Huber C, Geng X. Local endovascular infusion and hypothermia in stroke therapy: A systematic review. *Brain Circ*. 2019; 5(2): 68-73. doi: 10.4103/bc.bc_9_19.
12. Chiellini G. et al. Thyronamines and Analogues - The Route from Rediscovery to Translational Research on Thyronergic Amines. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2017; 458: 149-155. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.01.002>.
13. Scanlan TS et al. 3-Iodothyronamine is an endogenous and rapid-acting derivative of thyroid hormone. *Nat. Med*. 2004; 10(6): 638-642. <https://doi.org/10.1210/en.2008-1596>.
14. Zucchi R, Accorroni A, Chiellini G. Update on 3-iodothyronamine and its neurological and metabolic actions. *Frontiers in Physiology*. 2014; 5: 402. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00402>.
15. Homuth G, Lietzow J, Schanze N, Golchert J, Köhrle J. Endocrine, Metabolic and Pharmacological Effects of Thyronamines (TAM), Thyroacetic Acids (TA) and Thyroid Hormone Metabolites (THM) – Evidence from in vitro, Cellular, Experimental Animal and Human Studies. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2020; 128(06/07): 401-413. <https://doi.org/10.1055/a-1139-9200>.
16. Grefkes C, Fink GR. Recovery from stroke: current concepts and future perspectives. *Neurological Research and Practice*. 2020; 2(1): 1-10. <https://doi.org/10.1186/s42466-020-00060-6>.
17. Chiellini G. et al. Design, Synthesis, and Evaluation of Thyronamine Analogues as Novel Potent Mouse Trace Amine Associated Receptor 1 (m TAAR1) Agonists. *J. Med. Chem*. 2015; 58(12): 5096-5107. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00526>.
18. Runfola, M, Perni M, Yang X, Marchese M, Bacci A, Mero S, Santorelli FM, Polini B, Chiellini G, Giuliani D et al. Identification of a Thyroid Hormone Derivative as a Pleiotropic Agent for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Pharmaceuticals*. 2021; 14: 1330. <https://doi.org/10.3390/ph14121330>.
19. Alnefeesi Y, Tamura JK, Lui LMW, Jawad MY, Ceban F, Ling S, Nasri F, Rosenblat JD, McIntyre RS. Trace amine-associated receptor 1 (TAAR1): Potential application in mood disorders: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2021; 131: 192-210. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.09.020>.
20. Pandit R, Chen L, Götz J. The Blood-Brain Barrier: Physiology and Strategies for Drug Delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2020; 165(166): 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.11.009>.
21. Rutigliano G, Accorroni A, Zucchi R. The Case for TAAR1 as a Modulator of Central Nervous System Function. *Front. Pharmacol*. 2018; 8(987). <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00987>.
22. 3-Iodothyronamine acting through an anti-apoptotic mechanism is neuroprotective against spinal cord injury in rats. Lv J, Liao J, Tan J. *Annals of Clinical and Laboratory Science*. 2018; 48(6): 736-742.
23. Chiellini G, Erba P, Carnicelli V, Manfredi C, Frascarelli S, Ghelardoni S et al. Distribution of exogenous [125I]-3-iodothyronamine in mouse in vivo: relationship with trace amine-associated receptors. *J. Endocrinol*. 2012; 213: 223-230. <https://doi.org/10.1530/JOE-12-0055>.
24. Cumero S., Fogolari F., Domenis R. et al. Mitochondrial F0F1-ATP synthase is a molecular target of 3-iodothyronamine, an endogenous metabolite of thyroid hormone. *British Journal of Pharmacology*. 2012; 166 (8): 2331-2347. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01958.x>.
25. Cioffi F, Giacco A, Goglia F, Silvestri E. Bioenergetic Aspects of Mitochondrial Actions of Thyroid Hormones. *Cells*. 2022; 11(6): 997. <https://doi.org/10.3390/cells11060997>.
26. Ianculescu AG, Friesema ECH, Visser TJ, Giacomini KM, Scanlan TS Transport of thyroid hormones is selectively inhibited by 3-iodothyronamine. *Mol. Biosyst*. 2010; 6(8): 1403-1410. <https://doi.org/10.1039/b926588k>.
27. Bellusci L, Laurino A, Sabatini M, Sestito S, Lenzi P, Raimondi L, Rapposelli S, Biagioni F, Fornai F, Salvetti A, Rossi L, Zucchi R, Chiellini G. New Insights into the Potential Roles of 3-Iodothyronamine (T1AM) and Newly Developed Thyronamine-Like TAAR1 Agonists in Neuroprotection. *Front. Pharmacol*. 2017; 8(905). <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00905>.
28. Di Leo, N, Moscato S, Borso' M, Sestito S, Polini B, Bandini L, Grillone A, Battaglini M, Saba A, Mattii L et al. Delivery of Thyronamines (TAMs) to the Brain: A Preliminary Study. *Molecules*. 2021; 26(6): 1616. <https://doi.org/10.3390/molecules26061616>.
29. Homuth G, Lietzow J, Schanze N, Golchert J, Köhrle J. Endocrine, Metabolic and Pharmacological Effects of Thyronamines (TAM), Thyroacetic Acids (TA) and Thyroid Hormone Metabolites (THM)—Evidence from in Vitro, Cellular, Exp. Anim. and Human Studies. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2020; 128: 401-413. <https://doi.org/10.1055/a-1139-9200>.
30. Wei B, Zhao H, Hu B, Dai L, Zhang G, Mo L, Huang N, Zou C, Zhang B, Zhou H, Li W, Liu X. T1AM Attenuates the Hypoxia/Reoxygenation-Induced Necroptosis of H9C2 Cardiomyocytes via RIPK1/RIPK3 Pathway. *BioMed Research International Volume*. 2022; Article ID 4833791, 8 pages. <https://doi.org/10.1155/2022/4833791>.

Сведения об авторах:

Филимонов Дмитрий Алексеевич — к.мед.н., доцент, neuro.dnmu@gmail.com (автор, ответственный за переписку)

Трубникова Надежда Николаевна — orenaji3@bk.ru

Белоцерковская Маргарита Андреевна — margarita-amb@mail.ru

Кисиленко Ирина Александровна — irinka.dn.15@gmail.com

Вклад авторов:

Филимонов Д.А. — концепция и дизайн исследования; оценка результатов исследования;

Ереско А.Б. — написание статьи, внесение изменений в текст, обработка материалов;

Трубникова Н.Н. — написание статьи, внесение изменений в текст, обработка материалов.

Белоцерковская М.А. — написание статьи, внесение изменений в текст, обработка материалов.

Кисиленко И.А. — написание статьи, внесение изменений в текст, обработка материалов.

Шаймурзин М.Р. — написание статьи, внесение изменений в текст, обработка материалов.

Туруспекова С.Т. — написание статьи, внесение изменений в текст, обработка материалов.

Источники финансирования: Работа не имела специального финансирования.

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных

The article has been accepted and reviewed by the Organizing Committee of the International Scientific and Practical Conference «90th Anniversary of the Department of Neurology at SAMGMU: Successes, Achievements, Perspectives!» It has been accepted for publication on September 18, 2023.

Author contributions:

Filimonov D.A. — the concept and design of the study; evaluation of the results of the study;

Eresko A.B. — writing an article, making changes to the text, processing materials;

Trubnikova N.N. — writing an article, making changes to the text, processing materials;

Belotserkovskaya M.A. — writing an article, making changes to the text, processing materials;

Kisilenko I.A. — writing an article, making changes to the text, processing materials;

Shaimurzin M.R. — writing an article, making changes to the text, processing materials;

Turuspekova S.T. — writing an article, making changes to the text, processing materials.

Sources of funding: The work did not receive any specific funding.

Conflict of interest: The authors declare no explicit or potential conflicts of interest associated with the publication of this article.