

*Т.А. Бизунок,*

*Н.А. Бизунок*

## **Роль нейромедиаторов в регуляции функции щитовидной железы**

*Белорусский государственный медицинский университет*

Щитовидная железа, а также центральные и периферические механизмы, участвующие в регуляции ее структуры и функции, обеспечивают формирование и поддержание тиреоидного статуса. Особое место в тиреоидной регуляции занимают нейротрансмиттеры, среди которых ведущее значение имеют катехоламины, серотонин, гистамин, ацетилхолин и монооксид азота. Изучение механизмов нейромедиаторной регуляции тиреоидной функции дает возможность изыскания новых средств лечения тиреоидной патологии. Ключевые слова: щитовидная железа, катехоламины, серотонин, гистамин, ацетилхолин, монооксид азота.

В структуре эндокринной патологии Белоруссии заболевания щитовидной железы занимают лидирующее место. Территория республики относится к эндемичным регионам по йоду и селену, что приводит к их недостаточному поступлению в организм и является причиной развития эндемического зоба. Среди населения, подвергшегося "йодному удару" и проживающего в регионах зобной эндемии растет заболеваемость диффузной гиперплазией щитовидной железы, аутоиммунным тиреоидитом, смешанным и узловым зобом, раком щитовидной железы [8]. Таким образом, заболеваемость тиреопатиями, несмотря на предпринимаемые усилия по профилактике и лечению этих видов эндокринной патологии в республике Беларусь, остается высокой. В этих условиях разработка новых способов коррекции тиреоидной функции является актуальной задачей медицинской науки, а изучение механизмов тиреоидной продукции - необходимый этап создания тиреотропных средств.

В регуляции работы щитовидной железы ведущее значение имеет гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система, которая включает тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ), синтезируемый гипоталамусом, тиреотропный гормон гипофиза (ТТГ) и гормоны щитовидной железы - тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3) [18, 29, 30]. ТРГ стимулирует синтез и секрецию ТТГ независимо от наличия или отсутствия тиреоидных гормонов. Деструкция участка гипоталамуса, синтезирующего ТРГ, приводит к развитию гипотиреоза. В свою очередь, синтез ТРГ регулируется уровнем гормонов щитовидной железы в крови, омывающей гипоталамус по принципу "отрицательной обратной связи". Щитовидная железа в основном секретует Т4, практически весь пул (80%) циркулирующего в крови Т3 образуется за счет процессов тканевого деиодирования Т4 в печени и почках. Именно Т3 подавляет синтез и секрецию ТТГ. Двойственное влияние ТРГ и тиреоидных гормонов является основным механизмом управления концентрацией ТТГ в крови. ТТГ, в свою очередь, регулирует синтез тиреоидных гормонов, пролиферацию тироцитов, тиреоидный кровоток, что в совокупности обеспечивает поддержание концентрации гормонов щитовидной железы на необходимом для индивида уровне [18, 29].

Механизм гипоталамо-гипофизарной регуляции тиреоидной функции подвержен тонким модулирующим влияниям со стороны различных систем управления физиологическими процессами. В последние десятилетия, благодаря многочисленным исследованиям нейромедиаторной модуляции тиреоидной продукции, возрос интерес к этой группе биологических веществ как возможному источнику новых тиреотропных лекарственных средств [1, 3, 4, 12, 15, 17, 19, 26, 27].

Установлено, что нейромедиаторы модифицируют тиреоидную продукцию, как на уровне щитовидной железы, так и через гипоталамо-гипофизарные механизмы, изменяя процессы синтеза и секреции тиреоидных гормонов, органификацию йода [19, 21, 26, 27], тиреоидный кровоток, пролиферативную активность щитовидной железы [4, 5], тканевое деиодирование тиреоидных гормонов. Наибольшее значение в регуляции тиреоидной функции имеют серотонин, эпинефрин и норэпинефрин, дофамин, ацетилхолин, гистамин [5, 12, 17, 19, 27]. К основным источникам внутриорганного обеспечения щитовидной железы нейромедиаторами относят тиреоидные фолликулы, тканевые базофилы, макрофаги стромального микроокружения, периваскулярный и парафолликулярный симпатический нервный аппарат, приносящие артериолы, перифолликулярные гемокapилляры. Центральные и периферические отделы нервной и эндокринной систем, обеспечивающие щитовидную железу нейромедиаторными биоaminaми, включают гипоталамо-гипофизарный комплекс, эпифиз, верхние шейные симпатические ганглии, энтерохромаффинные клетки, мозговое вещество надпочечников, параганглии [4].

Серотонин. Еще в 60-х годах минувшего столетия в работах Фалька и соавторов прозвучало предположение о важной роли тучноклеточного серотонина в синтезе тиреоидных гормонов [5]. В результате автордиографических исследований с меченым серотонином (окситриптамином) и его предшественником - окситриптофаном, стало ясно, что тканевые базофилы щитовидной железы не синтезируют серотонин, а путем захвата его из окружающих тканей регулируют уровень биоаминов в микроокружении фолликулов, играя важную роль в гомеостазе органа. Скорости процессов накопления и выведения серотонина в интактной щитовидной железе уравновешены и зависят от концентрации его в тканевых базофилах. В эксперименте установлена последовательность обмена серотонина в фолликулах щитовидной железы: в первые шесть часов предшественник серотонина - окситриптофан поглощается С-клетками и декарбоксилируется, образовавшийся серотонин присоединяется к кальцитониновым гранулам и из С-клеток поступает в тироциты, которые переводят его в интрафолликулярный коллоид железы [4, 5].

Характер серотонинергической регуляции тиреоидной функции зависит от условий действия медиатора. В опытах на изолированных тироцитах показано, что присутствие серотонина в инкубационной среде оказывает подобно ТТГ прямое стимулирующее действие на тироциты. Участие серотонина в

стимуляции синтеза и секреции тиреоидных гормонов было подтверждено *in vivo* в условиях ингибирования секреции ТТГ с одновременной провокацией выброса серотонина в строму железы из тканевых базофилов. Результаты исследования позволили заключить, что серотонин повышает чувствительность тироцитов к ТТГ [4, 5, 31].

В тоже время при подкожном введении крысам серотонина происходило снижение йодпоглотительной способности щитовидной железы, имеются работы, в которых не обнаружено влияния экзогенного серотонина и 5-гидрокситриптофана на тиреоидную функцию [5, 20].

Предполагается, что серотониновая регуляция существенно модифицирует тиреоидный метаболизм при стрессовых состояниях. Так, показано, что введение серотонина в условиях теплового комфорта не изменяло активность дейодиназ в печени, сердце, мозге, почках, бурой жировой ткани животных, однако холодовой стресс приводил к снижению активности этих ферментов в сердце, мозге и бурой жировой ткани. Таким образом, серотонин может непосредственно воздействовать на активность 5'-дейодиназ II-ого типа, изменяя терморегуляцию [34]. Показано также, что серотонин стимулирует пролиферацию тироцитов, активируя анаболические процессы через гуанилатциклазные механизмы клеточной регуляции [4, 5, 19, 31].

Обмен серотонина в щитовидной железе может нарушаться при введении различных тиреостатиков (метилтиоурацила, мерказолила, пропилтиоурацила). Так, мерказолил повышал концентрацию серотонина в строме щитовидной железы, что сопровождалось расширением капиллярного русла, инвагинациями отдельных капилляров в стенку фолликула, а также увеличением числа микроворсинок на люминарной поверхности [9]. Последствия нарушения метаболизма серотонина пока не изучены.

Интересно, что обмен биоаминов головного мозга чувствителен к изменениям тиреоидного статуса. Так, установлено, что при гипертиреозе содержание серотонина в тканях головного мозга увеличивается, а при гипотиреозе - снижается [3, 4, 25]. Показано также, что существенное влияние на обмен биоаминов в головном мозге и щитовидной железе оказывают фотоадаптационные реакции эпифиза. Отмечен циркадный ритм изменения содержания 5-гидрокситриптамина в эпифизе: максимальная концентрация достигается в светлое время суток, а минимальная - в темное. Эпифизэктомия приводит к значительному снижению уровня серотонина в тканях головного мозга и усиливает высвобождение тиреолиберина и ТТГ [5].

Катехоламины. В экспериментах *in vitro* показано, что эпинефрин, норэпинефрин и дофамин стимулируют органификацию йода в щитовидной железе и ингибируют ТТГ-зависимую секрецию тиреоидных гормонов; в отсутствие ТТГ описанный эффект исчезал [19, 22, 25, 26]. Дальнейшие исследования показали, что ингибирующее действие эпинефрина и норэпинефрина на секрецию Т4 и Т3 связано с активацией  $\beta$ -адренорецепторов тироцитов. Установлено также, что

полное удаление из инкубационной среды ионов  $Ca^{2+}$  не изменяло действие норэпинефрина. Что касается ингибирующего влияния L-допамина на секрецию тиреоидных гормонов, то эффект, по-видимому, опосредуется активацией дофаминовых рецепторов тироцитов [25, 26, 27].

Интересны исследования о действии катехоламинов на процессы 5'-монодейодирования. Обнаружено, в частности, что эпинефрин ингибирует 5'-монодейодирование T4 в щитовидной железе, возможно через блокирование тиреотропных эффектов ТТГ [16].

Установлено, что содержание эпинефрина, норэпинефрина и дофамина в гипоталамусе зависит от уровня тиреоидных гормонов. Так, в лаборатории физиологии эндокринной системы Института экспериментальной эндокринологии и химии гормонов АМН было установлено, что при гипертиреозе происходит снижение концентрации дофамина в переднем и среднем гипоталамусе, а также в преоптической области; при гипотиреозе не было выявлено изменений концентрации катехоламинов ни в одном из исследованных фрагментов гипоталамуса. Описанные колебания гипоталамической концентрации дофамина позволяют предположить его ведущую роль в регуляции тиреотропной функции гипофиза [14].

Ацетилхолин и другие холиномиметики (пилокарпин, эзерин) угнетают функциональную активность тиреоидной паренхимы *in vitro* даже в случае предварительной стимуляции ТТГ [27, 28]. Ингибирующее действие ацетилхолина на секрецию T4 устранялось атропином, что свидетельствует о заинтересованности мускариновых рецепторов в тиреотропном действии агента. Интересно, что в условиях целостного организма стимулирующее воздействие на парасимпатический отдел нервной системы приводит к противоположным результатам. Установлено, что содержание ацетилхолина и ацетилхолинэстеразы в щитовидной железе и крови изменяется при тиреопатиях. В частности было отмечено, что при зобной болезни значительно увеличивается активность ацетилхолинэстеразы в тиреоидной паренхиме, в 2,3 раза превышая активность этого фермента при тиреотоксикозе. На основании описанных исследований сделан вывод о связи зобной болезни с холинергической медиацией, тогда как тиреотоксикозы сопровождаются снижением парасимпатического тонуса [17].

Гистаминовая регуляция тиреоидной функции менее изучена. Согласно данным научной периодики гистамин, выделяемый тиреоидными тучными клетками, регулирует интратиреоидный кровоток и специфическую функцию фолликулярного эпителия щитовидной железы. При исследовании влияния тиреоидного статуса на содержание гистамина в тканях различных видов млекопитающих обнаруживалась общая тенденция к снижению тканевой концентрации гистамина на фоне гипертиреозидизации. Авторы исследования полагают, что избыточная продукция глюкокортикоидов при гипертиреозидизации может быть причиной ускорения метаболизма гистамина в тканях и снижения его концентрации [12].

Окись азота (NO). Интересны исследования, посвященные роли NO, субстратов его синтеза и продуктов метаболизма в регуляции тиреоидной функции. Изучение экспрессии L-аргинин-NO-синтазы (NOS) в структурах головного мозга показало увеличение активности фермента в паравентрикулярных и супраоптических ядрах гипоталамуса при гипертиреозе и снижение при гипотиреозе. Авторы полагают, что NO вовлекается в регуляцию гипоталамического портального кровотока и, как следствие, модифицирует высвобождение рилизинг гормонов, в том числе TRГ [35].

Тиреоидные гормоны стимулируют окислительные процессы, поэтому модификация NO-зависимых механизмов управления может быть причиной изменения сосудистого тонуса при тиреоидных дисфункциях. В лаборатории физиологии института радиобиологии НАН РБ было установлено снижение у гипертиреоидных животных сократительных реакций аорты на норадреналин, что, вероятно, связано с повышенной продукцией NO в эндотелии [7]. Napoli и соавторами в клиническом исследовании [32] было обнаружено усиление кровотока в предплечье гипертиреоидных пациентов, который значительно замедлялся после введения ингибитора NOS - метилового эфира NG-нитро-L-аргинина (L-NAME).

Проведены исследования, касающиеся количественной оценки концентрации субстрата синтеза NO - L-аргинина, его аналогов, продуктов превращения самого NO (NO<sub>2</sub>-, NO<sub>3</sub>-) при дисфункции щитовидной железы. В работе, проведенной Hermenegildo и соавторами [23], у группы гипертиреоидных пациентов было установлено повышение уровней L-аргинина, ассиметричного и симметричного диметиларгинина и одновременное снижение концентрации продуктов метаболизма NO (NO<sub>2</sub>-, NO<sub>3</sub>-). В группе гипотиреоидных пациентов не наблюдалось изменений концентраций перечисленных веществ. До сих пор не ясно, какую роль играет ассиметричный диметиларгинин и NO в изменении сосудистой резистентности при гипертиреозе, однако, известно, что аналоги аргинина повышают тонус периферических сосудов за счет ингибирования NOS эндотелия. Поэтому авторы полагают, что повышение концентрации ассиметричного диметиларгинина при гипертиреозе представляет собой компенсаторный механизм, направленный на снижение продукции NO и уравнивание чрезмерной периферической вазодилатации [23].

Таким образом, нейромедиаторы модифицируют тиреоидную продукцию, с другой стороны синтез нейромедиаторов находится под контролем тиреоидных гормонов. Каково значение этих сложных регуляторных взаимодействий в реализации физиологических процессов и могут ли нейромедиаторы стать источником создания новых средств лечения тиреоидной дисфункции, покажут дальнейшие исследования.

## Литература

1. Алешин Б.В., Губский В.И. Гипоталамус и щитовидная железа. - М.: Медицина, 1983. - 184 ил.
2. Алешин Б.В., Ус Л.А. Влияние симпатических импульсов на парафолликулярные клетки (К-клетки) щитовидной железы.// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.-1981.-№6.-С.725-727.
3. Виноградов С.Ю. Биоамины симпатического нервного аппарата щитовидной железы крысы в норме и при действии мерказолила.// Архив анатомии, гистологии и эмбриологии.-1987.-№10.-С.57-61.
4. Виноградов С.Ю., Погорелов Ю.В. Нейромедиаторные биоамины щитовидной железы и структурно-функциональные аспекты ее гомеостаза. // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии.-1987.-№1.-С.12-22.
5. Виноградов С.Ю., Погорелова Ю.В. Серотонин и его участие в регуляции функции щитовидной железы.// Успехи современной биологии.-1984.-т.98.-№2.-С.206-218.
6. Лобанок Л.М., Лукша Л.С., Соловьева Н.Г., Крылова И.И. Роль эндотелия в регуляции сократительных и дилататорных реакций аорты при экспериментальном гипотиреозе у крыс.// Проблемы эндокринологии. - 2002.- №1. - С. 41-44.
7. Лукша Л.С., Багель И.М., Лобанок Л.М. Сократительные и эндотелийзависимые дилататорные реакции аорты при гипертиреозе.// Проблемы эндокринологии. - 2000.-№6. - С. 38-41.
8. Лягинская А.М., Василенко И.Я. Актуальные проблемы сочетанного действия на щитовидную железу радиации и эндемии.// Медицинская радиология и радиационная безопасность. - 1996. - Т.41, № 6. - С.57-63.
9. Одиноква В.А., Мравян С.Р. Катехоламины и тиреотоксикоз.// Советская медицина.-1991.-№2.-С.36-40.
10. Озерова М.Р., Натаров В.В., Ром-Бугославская Е.С. Некоторые стороны обмена серотонина при тиреотоксикозе.// Проблемы эндокринологии.-1981.-№1.-С.16-20.
11. Остроумова М.Н., Берштейн Л.М., Анисимова В.Н. Влияние тироксина на содержание биогенных аминов в гипоталамусе крыс различного возраста.// Физиологический журнал СССР им. Сеченова.-1978.-№10.-С.1382-1385.
12. Ром-Бугославская Е.С. Гистамин и щитовидная железа.// Патологическая физиология и экспериментальная терапия.-1984.-№6.-С.79-82.
13. Ром-Бугославская Е.С., Гальчинская В.Г., Озерова М.Р. Функциональное состояние серотонинергической системы тиреотоксической щитовидной

железы.// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.-1986.-№2.-С.161-163.

14. Сиднева Л.Н., Адамская Е.И. Изменение концентрации катехоламинов в гипоталамусе в зависимости от уровня тиреоидных гормонов в организме.// Проблемы эндокринологии.-1975.-№6.-С.84-87.

15. Туракулов Я.Х., Буриханов Р.Б. Участие норадреналина в регуляции функциональной активности щитовидной железы кроликов.// Проблемы эндокринологии. - 1993.-№4. - С. 45-48.

16. Туракулов Я.Х., Буриханов Р.Б., Ташкоджаева Т.П. и др. Изменение соотношения секретируемых тиреоидных гормонов под действием адреналина, пропранолола и тиреотропного гормона.//Проблемы эндокринологии.-1989.-№6.-С.76-78.

17. Шеститко И.И. Ацетилхолинэстераза щитовидной железы при тиреотоксикозе и зубной болезни.// Проблемы эндокринологии.-1982.-№4.-С.17-20.

18. Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты. // Ред. Кубарко А. И., Ямасита С. - Минск-Нагасаки, 1998. - 368 с.

19. Ahren B. Thyroid neuroendocrinology: neural regulation of thyroid hormone secretion.// *Endocr Rev.* - 1986. - №7.-P. 149-155.

20. Brizzi G., Carella C., Foglia MC., Frigino M. Thyroid hormone plasmatic levels in rats treated with serotonin in acute and chronic way.// *J Physiol Paris.* - 1997. - Vol. 91, №6. - P. 307-310.

21. Chen HJ., Meites J. Effects of biogenic amines and TRH on release of prolactin and TSH in the rat.// *Endocrinology.* - 1975. - Vol. 96. - P. 10-14.

22. Coulombe P., Dussault JH., Letarte J., Simmard SJ. Catecholamines metabolism in thyroid diseases. Epinephrine secretion rate in hyperthyroidism and hypothyroidism.// *J Clin Endocrinol Metab.* - 1976. - Vol. 42. - P. 125-131.

23. Hermenegildo C., Medina P., Peiro M., Segarra G., Vila JM., Orgeta J., Lluch S. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in hyperthyroid patients.// *J Clin Endocrinol Metab.* - 2002. - Vol. 87, №12. - P. 5636-5640.

24. Jacoby JH., Mueller G., Wurtman RJ. Thyroid state and brain monoamine metabolism.// *Endocrinology.* - 1975. - Vol. 97. - P. 1332-1335.

25. Krulich L. Neurotransmitter control of thyrotropin secretion.// *Neuroendocrinology.* - 1982. - Vol. 35, №2. - P. 139-147.

26. Maayan ML., Sellitto RV., Volpert EM. Dopamine and L-dopa: inhibition of thyrotropin-stimulated thyroidal thyroxine release.// *Endocrinology*. - 1986. - Vol. 118. - P. 632-636.
27. Maayan ML., Volpert EM., Debons AF. Neurotransmitter regulation of thyroid activity.// *Endocr Res*. - 1987. - Vol. 13, №2.-P. 199-212.
28. Maayan ML., Volpert EM., From A. Acetylcholine and norepinephrine: compared actions thyroid metabolism.// *Endocrinology*. - 1983. - Vol. 112. - P. 1358-1362.
29. Magner JA. Thyroid-stimulating hormone: biosynthesis, cell biology and bioactivity.// *Endocr Rev*. - 1990. - Vol. 11, № 2. - P. 354-385.
30. Menezes-Ferreira MM., Petrick PA., Weintraub BD. Regulation of thyrotropin (TSH) bioactivity by TSH-releasing hormone and thyroid hormone.// *Endocrinology*. - 1986. - Vol. 118, № 5. - P. 2125-2130.
31. Michale D. Gershon, Bruce E. Belshaw, Eladio A. Nunez. Biochemical, histochemical and ultrastructural studies of thyroid serotonin, parafollicular and follicular cells during development in the dog.// *American Journal of Anatomy*. - 2005. - Vol. 132, №1. - P. 5-19.
32. Napoli R., Biondi B., Guardasole V., Matarazzo M. Impact of hyperthyroidism and its correction on vascular reactivity in humans.// *Circulation*. - 2001. - Vol. 18, №25. - P. 3076-3080.
33. Singal RL., Rastogi RB., Hrdina PD. Brain biogenic amines and altered thyroid function.// *Life Sci*. - 1975. - Vol. 17, №11. - P. 1617-1626.
34. Sullo A., Brizzi G., Maffulli N. Serotonin effect on deiodinating activity in the rat.// *Can J Physiol Pharmacol*. - 2003. - Vol. 81, №7. - P. 747-751.
35. Ueta Y., Levy A., Chowdrey HS., Lightman SL. Hypothalamic Nitric Oxide Synthase gene expression is regulated by thyroid hormones.// *Endocrinology*. - 1995. - Vol. 136, №10. - P. 4182-4187.