

УДК 577.175.44+577.337.44

©Надольник

СТРЕСС И ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Л.И. Надольник

Институт фармакологии и биохимии НАН Беларуси, ул. БЛК-50, 230017 Гродно,
Республика Беларусь; тел: +375 521 437761; факс: +375 152 434121;
эл. почта: lnadolnik@tut.by

Проведён анализ работ по исследованию эффектов острого и хронического стресса на метаболизм щитовидной железы (ЩЖ). Подробно обсуждаются аспекты влияния стресса и непосредственно глюкокортикоидов на тиреоидный статус организма, активность процессов поглощения, окисления и органификации йода в тироцитах, а также периферический метаболизм тиреоидных гормонов (депонирование и транспорт тиреоидных гормонов; активность дейодиназ в различных тканях). Анализируется роль стресса в развитии тиреоидной патологии, установлены закономерности изменения функции ЩЖ при нарушении функции гипоталамо-гипофиз-адреналовой системы. Механизмы стресс-индуцированного нарушения функции ЩЖ представляют интерес для дальнейших исследований, учитывая серьёзные последствия для организма даже субклинических форм тиреоидной недостаточности.

Ключевые слова: стресс, глюкокортикоиды, щитовидная железа, тиреоидные гормоны, поглощение и органификация йода, дейодиназы.

ВВЕДЕНИЕ. В последние годы значительно выросло количество исследовательских работ, посвященных изучению эффектов стресса на функцию щитовидной железы (ЩЖ) и периферический метаболизм тиреоидных гормонов [1-4]. Это может быть обусловлено, по-видимому, несколькими составляющими. С одной стороны, ростом тиреоидной патологии во многих странах мира [5, 6] на фоне улучшения йодной профилактики и поиском факторов, модифицирующих метаболизм йода в ЩЖ [7]. С другой, - нельзя не отметить возросшую напряженность жизни индивидуума и общества в целом (психологический, социальный, экологический и другие виды стресса). Фактически общественное развитие создало новую среду обитания для человека с повышенным уровнем стрессогенных факторов. Следствиями её воздействия являются как адаптация организма, так и дезадаптация и необратимые патологические изменения. По определению основателя науки о стрессе (от англ. *stress* — напряжение) Ганса Селье, — “Стресс это неспецифическая реакция организма на любое сильное раздражение”. Именно следствием стрессорного воздействия является развитие общего адаптационного синдрома и устойчивости организма к стрессу.

Первые работы по изучению эффектов стресса на функцию ЩЖ датированы 50-ми годами прошлого века и посвящены влиянию стресса на морфологию ЩЖ [8], глюкокортикоидной регуляции ГГТ-оси на уровне гипоталамических и гипофизарных структур [9], исследованию тиреоидного статуса [10]. Сегодня остаётся актуальным исследование роли глюкокортикоидных гормонов в регуляции ключевых этапов метаболизма клеток ЩЖ, а также механизмов развития стресс-индуцированной патологии ЩЖ и её профилактики.

1. ВЛИЯНИЕ ОСТРОГО СТРЕССА НА ФУНКЦИЮ ЩЖ.

Эффекты острого стресса на функцию ЩЖ определяются, в первую очередь, продолжительностью стрессорного воздействия, и характеризуются двухфазностью [11]. При остром психогенном стрессе [12], после 2-минутной иммобилизации у крыс отмечено повышение в крови содержания T_4 и T_3 , при более продолжительном воздействии (5-240 минут) уровень тиреоидных гормонов [13] или только T_3 [14] снижается. Наряду со снижением содержания T_3 обнаружено повышение в сыворотке концентрации rT_3 , отсутствие изменения уровня T_4 на фоне снижения концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) [15]. Адреналэктомия (АЭ) и прием метирапона предотвращают изменения в метаболизме йодтиронинов, вызванные иммобилизацией животных. Введение тиреотропин-рилизинг гормона (ТРГ) после иммобилизации повышает уровень тиреоидных гормонов в крови [16]; по-видимому, стресс-индуцированное снижение тиреоидного статуса не является следствием истощения продукции гормонов ЩЖ, а скорее её ингибирования.

После 30-минутной иммобилизации не обнаружено изменения уровня тиреоидных гормонов у половозрелых и неполовозрелых самцов крыс в различное время суток [1], как и после плавания в холодной воде [17]. Хирургический стресс не оказывал влияния на уровень тиреоидных гормонов в крови и не влиял на метаболизм T_4 в ткани печени, почек и мозга [18].

Однократное введение стрессорных доз экзогенных глюкокортикоидов оказывает выраженный супрессивный эффект на уровень тиреоидных гормонов в крови [19]. Дексаметазон снижал концентрации T_4 и T_3 , но повышал уровень реверсивного T_3 (rT_3) в крови беременных овец; у плодов отмечено повышение уровня T_3 и rT_3 , но не T_4 [20]. У 18-дневных эмбрионов цыплят введение дексаметазона и кортикостерона повышало содержание в крови T_3 и индуцировало снижение T_4 и rT_3 [21].

2. ВЛИЯНИЕ МНОГОКРАТНО ПОВТОРЯЮЩЕГОСЯ И ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА НА ФУНКЦИЮ ЩЖ.

Эффекты многократно повторяющегося и хронического стресса на функцию ЩЖ во многом согласуются с эффектами острого стресса и характеризуются разнонаправленностью в отношении изменения уровней T_4 и T_3 в крови. 60-Дневный неизбегаемый стресс индуцировал у самцов крыс повышение концентрации T_3 и снижение T_4 [22], при хроническом стрессе было отмечено снижение концентрации T_3 и T_4 [23]. Содержание животных в условиях неизбегаемого, в отличие от избегаемого стресса [24], воздействие пролонгированного интенсивного стресса [25] явились причиной снижения уровня T_3 , что показано авторами с использованием морфометрических и биохимических методов анализа.

Активация функции ЩЖ (повышение концентрации T_4) отмечалась после ежедневной одночасовой иммобилизации котов в течение 7 суток [26], мягкого хронического стресса у крыс линий Sprague-Dawley и Wistar (повышение содержания общего T_4 и T_3 в сыворотке) [27], длительной транспортировки самцов крупного рогатого скота (увеличение содержания общих и свободных йодтиронинов [28]). Хронический стресс в течение беременности у крыс вызывал разнонаправленные изменения функции ЩЖ: снижение у матери и повышение тиреоидного статуса у потомства [29].

В исследованиях Servatius R.J., и др. [30] показано, что экзогенные глюкокортикоиды (введение 1 мл раствора, содержащего 10 мг/л кортикостерона) снижают уровень T_4 , тогда так эндогенные (2-часовой стресс в течение 7 дней) стойко не изменяли уровень тиреоидных гормонов у крыс. В более поздней работе [13] было установлено, что следствием 14-дневного неизбегаемого стресса у крыс является снижение сывороточных T_4 и T_3 , отсутствие изменений в уровне мРНК ТРГ в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса, повышение уровня мРНК регуляторного белка агутти гипоталамуса (agouti-related protein, AGRP).

Значительная корреляция между уровнем кортикостерона в сыворотке и уровнями общего T_3 и мРНК белка AGRP предполагает участие данного белка в стресс-индуцированной регуляции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси.

В исследованиях эффектов стресса на функцию ЩЖ у человека отмечается, как правило, дисрегуляция тиреоидного статуса. Влияние большой высоты и холодовой экспозиции на участников горной экспедиции на Аляску (стресс окружающей среды) характеризуется синдромом снижения T_3 и повышения rT_3 и кортизола [31]. У больных после тяжёлых внутрибрюшинных операций зарегистрировано снижение общего и свободного T_3 , повышение rT_3 , свободного T_4 и ТТГ, отмечается нарушение связывания T_4 с плазменными белками [32], отсутствует корреляция между изменением уровня тиреоидных гормонов и ТТГ. В пост-травматический период у пациентов с серьезными травмами отмечено нарушение периферической конверсии $T_4 \rightarrow T_3$, с повышением продукции неактивного rT_3 [33], дисрегуляция ГГА- и ГГТ-осей; снижение уровней кортизола, пролактина и ТТГ в сыворотке [34].

В условиях психологического стресса у эмигрантов с тревожно-депрессивным синдромом и бессонницей отмечается развитие гипотиреоза [35], о чём свидетельствует снижение концентрации ТТГ и тиреоидных гормонов (общий T_4 , свободный T_4 , общий T_3 и rT_3). Однако это состояние не диагностировалось другими клиническими исследованиями, не коррелировало с тяжестью психиатрических диагнозов. По мнению авторов, снижение тиреоидного статуса у этих пациентов является отражением тяжести хронического стресса, механизм которого требует дальнейшего изучения.

Изменение гормонального фона женского организма при беременности (физиологический стресс) характеризуется повышением продукции T_3 и T_4 , модуляцией метаболизма тиреоидных гормонов дейодиназами плаценты; у беременных с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) снижается титр антител, при гипотиреозе повышается потребность в L-тироксине [36]. Стресс в виде регулярных физических нагрузок (у хорошо тренированных атлетов) индуцирует супрессию периферического метаболизма тиреоидных гормонов со снижением T_3 и возрастанием rT_3 в сыворотке. Реализация данного эффекта обусловлена стресс-индуцированной активацией норэпинефрином NF-каппа В и последующим снижением активности и экспрессии 5'-дейодиназы ДП с подъёмом уровня противовоспалительных цитокинов TNF и IL-6, – которые, в свою очередь, повышают уровень кортизола, способного ингибировать NF-каппа В [37].

Эффекты стресса на ГГТ-ось исследованы не только у млекопитающих. Тиреоидный статус различался у аистов, проживающих на чистых и загрязнённых тяжёлыми металлами территориях [38], снижался при иммобилизации у домашних петушков [16]. В условиях гипоксии у особей тритона (*Triturus carnifex*) значительно возрастает концентрация ТТГ, тогда как уровни T_4 и T_3 снижаются [39]; у самок черепах кортикостерон, адреналин, норадреналин и инсулин ингибировали функцию ЩЖ [40]. У рыб (*Oreochromis niloticus*) снижение T_3 в крови после введения дексаметазона обусловлено снижением дейодирования в печени, но изменения активности дейодиназ в почках и мозге не было обнаружено [41].

Данные проведённых исследований свидетельствуют, что многократно повторяющийся или хронический стресс может значительно изменить тиреоидный статус организма, приводя к развитию синдрома снижения T_3 и повышения продукции неактивного rT_3 , индуцируя развитие гипотиреоза. Не исключено, что выраженный рост субклинических форм гипотиреоза, отмечающийся во многих странах мира, является следствием хронического стресса.

3. ВЗАИМОСВЯЗЬ ГИПОТАЛАМИЧЕСКИХ И ГИПОФИЗАРНЫХ ГОРМОНОВ АДРЕНАЛОВОЙ И ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМ.

Введение ТРГ сопровождалось снижением уровня АКТГ в сыворотке крови стрессированных крыс [42]. Кортикотропин-рилизинг гормон индуцирует повышение в плазме уровней ТТГ и T_4 [43]. В исследовании Banos С. и др. [44]

введение АКТГ в дозе 2 мг здоровым добровольцам снижало ТТГ-ответ на ТРГ. Представленные данные характеризуют антагонистические отношения между ТТГ и АКТГ.

4. ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ НА УРОВНИ ТРГ И ТТГ.

Синтез ТТГ определяется, в первую очередь, балансом положительной регуляции ТРГ и отрицательной T_3 , кроме этого, соматостатин и допамин выполняют ингибиторную функцию.

Глюкокортикоиды снижают содержание ТТГ в сыворотке крови животных и человека. При введении высокой дозы дексаметазона человеку отмечена не только супрессия ТТГ, но и снижение ответа ТТГ на введение ТРГ [45], супрессивное действие дексаметазона на ТТГ снижается у пожилых людей (68–75 лет) [46].

Однократное введение 500 мг гидрокортизона увеличивает как продукцию ТТГ, так и стимуляцию ТРГ [47]; только длительный гиперкортицизм (болезнь Кушинга) может быть причиной снижения уровня ТТГ. Более раннее восстановление до контрольных значений суточных ритмов ТТГ в сыворотке, по сравнению с кортизолом, после введения бетаметазона свидетельствует, что уровень ТТГ не находится под непосредственным контролем циркулирующего кортизола [48]. У АЭ крыс снижался уровень ТТГ в сыворотке, но не в гипофизе [49]. Глюкокортикоиды вызывали снижение ТТГ в крови. Введение дексаметазона крысам с гипотиреозом снижало уровень сывороточного ТТГ, дексаметазон усиливал снижение ТТГ, обусловленное введением T_3 . Но при этом не было обнаружено изменения ТТГ и мРНК α - и β -субъединиц ТТГ в гипофизе [50].

Более однозначные ответы о влиянии глюкокортикоидов на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось на уровне гипоталамических структур получены Kakucska I. и др. [51]. У АЭ крыс показано увеличение мРНК кортикотропин-рилизинг гормона и параллельное увеличение мРНК про-ТРГ (на 68,3%) в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса. В противоположность этому, введение кортикостерона и дексаметазона вызывало выраженное снижение мРНК кортикотропин-рилизинг гормона и мРНК про-ТРГ, соответственно на 43,2% и 73,2%. Незначительные изменения мРНК про-ТРГ отмечены в латеральном гипоталамусе.

Стресс вовлечен в механизм снижения ТРГ/ТТГ-секреции, возможно, через глюкокортикоиды, цитокины и опиоиды. Недавно предложен новый регуляторный механизм, – через продуцируемые гипофизом нейромедин В, гастрин-рилизинг пептид и гипофизарный лептин, которые действуют как локальные ингибиторы высвобождения ТТГ [52]. В исследованиях *in vitro* установлено, что белок липокортин-1 является медиатором глюкокортикоид-индуцированной супрессии секреции ТТГ передней долей гипофиза [53]. Обработка клеток передней доли гипофиза дексаметазоном (0,1 мкмоль/л) значительно увеличила количество липокортина-1 (ЛК-1), связанного с внешней поверхностью клеток, и вызвала снижение внутриклеточного ЛК-1. Добавление N-терминального фрагмента ЛК-1 (аминокислотные остатки 1-188) снижало индуцированное посредством вазоактивного интестинального полипептида и форсколина высвобождение ТТГ, но было недостаточно при воздействии стимулятора кальциевых каналов БАУК 8644 (10 микромоль/л). Ингибирующее действие дексаметазона изменилось на противоположное при добавлении моноклональных антител к ЛК-1 [53]. Ингибирующий эффект дексаметазона был использован для мониторинга субклинического гипотиреоза у тучных больных. Введение ТРГ на фоне дексаметазона повышает уровень ТТГ только у пациентов с гипотиреозом, но не с ожирением, на фоне эутиреоидного состояния [54].

5. ВЛИЯНИЕ СТРЕССА НА ПЕРИФЕРИЧЕСКИЙ МЕТАБОЛИЗМ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ (АКТИВНОСТЬ ДЕЙДИНАЗ В ТКАНЯХ-МИШЕНЯХ).

Важнейшими мишенями тиреоидных гормонов являются мозг, печень, почка, сердце, мышца, иммунная система. Возможно, глюкокортикоиды контролируют

уровень T_3 в тканях. При остром стрессе в мозге самцов и самок крыс содержание T_3 возрастает на 12-19% [55]. Стресс (лишение воды и пищи на 2 суток) повышал содержание T_3 в лимфоцитах тимуса у крысят-сосунков и у взрослых самок [56], которое нормализовалось через 48 часов [57].

Хорошо известно, что T_4 – основной гормон, продуцируемый ЩЖ, не проявляет биологической активности, его можно рассматривать как прогормон или плазменное депо тиреоидных гормонов, – что, по-видимому, имеет важную физиологическую роль. Основную функцию в активации T_4 играет семейство селеноцистеин-содержащих оксидоредуктаз, названных йодтиронин-дейодиназами. Идентифицированы 3 типа этих ферментов, активность которых во многом определяет реализацию гормонального эффекта тиреоидных гормонов. Локализация дейодиназ и их активность являются тканеспецифичными. 5'-дейодиназа I-го типа (ДИ) локализована в печени, почках, ЩЖ, лёгких, глазах и др.; 5'-дейодиназа II-го типа (ДИІ) определяется, в основном, в головном мозге, гипофизе, миокарде, скелетных мышцах, бурой жировой ткани [58]; 5'-дейодиназа III-го типа (ДИІІ) – в печени, коже, мозге, плаценте. ДІ и ДІІ катализируют образование T_3 из T_4 , ДІІІ дейодирует внутреннее тирозильное кольцо в положении 3 и 5, инактивируя T_3 и T_4 , и играет важную роль в регуляции биодоступности тиреоидных гормонов в течение эмбрионального развития.

Эффекты глюкокортикоидов на различные тканевые дейодиназы дифференцированы и связаны с типом ткани и с возрастом [21, 59], установлена их роль в регуляции дейодиназ в эмбриогенезе. Введение дексаметазона овцам на поздних сроках беременности индуцирует повышение у плодов активности ДІ в печени и снижение активности ДІІІ в почках [20]. У 20-дневных плодов крыс дексаметазон не влиял на уровень тиреоидных гормонов в крови, несмотря на снижение активности дейодиназ в печени, почке и повышение в мозге; – по-видимому, в этом возрасте тиреоидная секреция, а не периферическое дейодирование, определяет тиреоидный статус. Но у 5-дневных крысят дексаметазон повышал T_3 , T_4 в крови, как и активность ДІІІ, в печени, почке, но не в мозге; однако у 12-дневных крысят эффекты дексаметазона сохранялись только для ДІІІ печени и почек [60].

Эффекты стресса на активность дейодиназ в различных тканях окончательно не установлены. Глюкокортикоиды наиболее значимо влияют на активность ДІІ в мозге. Даже мягкий кратковременный стресс индуцировал значительное повышение активности 5'-йодтирониновой дейодиназы типа 2 в мозге [61], что сопровождалось повышением концентрации T_3 на 300%. Эти эффекты не были обнаружены в печени, не было обнаружено изменения активности 5'-йодтирониновой дейодиназы типа 1 в мозге и печени. Эффекты дексаметазона характеризуются “ап-регуляцией” активности ДІІ [62]. Введение ингибиторов стероидогенеза аминоглутетемид и метирапона ингибировало активность ДІІ в надпочечниках крыс как в условиях физиологического покоя, так и при стрессе [63], что предполагает необходимый нормальный уровень кортикостерона для реакции дейодиназы на стрессорное воздействие. Для ДІІ глюококортикоидная регуляция, по-видимому, наиболее дифференцирована. Недавно полученные *in vitro* данные с использованием клеток гипофиза крысы и мыши показывают увеличение активности фермента и её мРНК после добавления глюококортикоидов [64], тогда как эффект на эпителиальных клетках молочной железы мыши HC11 был противоположным [65]. В клетках опухоли гипофиза At-20 была идентифицирована ДІІ, активность которой и экспрессия мРНК стимулировались глюококортикоидами и КРГ [66]. Снижение уровня тиреоидных гормонов в крови и уровня мРНК ТРГ при голодании или пищевом ограничении сопровождается повышением активности ДІІ и мРНК ДІІ. Исследование механизмов активации ДІІ во время голодания позволило установить, что снижение уровня лептина играет перmissive роль при активации глюококортикоид-индуцированной регуляции ДІІ-типа [67].

Данные о влиянии глюкокортикоидов на активность ДІ в различных тканях не однозначны. Холодовой стресс у крыс продолжительностью 24 часа и 28 дней, как и сочетанный с иммобилизацией, снижал активность 5'-дейодиназы-1 в печени [68]. Иммобилизация крыс в течение 6-8 часов сопровождалась снижением активности ДІ в печени и почках, что обусловлено снижением активности фермента, а не снижением доступности субстрата, поскольку концентрация T_4 в сыворотке не изменялась [15]. У взрослых крыс глюкокортикоиды индуцируют снижение в печени активности ДІ [69]. В исследованиях *in vitro*, выполненных на культуре гепатоцитов крыс, показан противоположный эффект: глюкокортикоиды повышают активность ДІ и экспрессию мРНК ДІ [70]. Также в NRK 52E-клетках почек дексаметазон повышал активность и экспрессию мРНК ДІ, тогда как в культуре клеток опухоли гипофиза влияние глюкокортикоидов на ДІ и мРНК ДІ не обнаружено [71]. У рыб (*Nile tilapia*) дексаметазон нарушает периферическую дейодиназную активность (снижение ДІ и ДІІ в печени), а его длительное введение приводит к увеличению доступности циркулирующего T_3 [41].

Снижение в плазме концентрации T_3 и повышение уровня rT_3 при стрессе может быть обусловлено глюкокортикоидной стимуляцией ДІІІ [60]. Глюкокортикоиды снижают экспрессию ДІІІ в клетках бурой жировой ткани крыс [72]. При исследовании активности дейодиназ в линиях клеток человека было установлено, что эстрадиол повышал активность ДІІІ в линии клеток ECC-1, дексаметазон ингибировал ДІІІ в клетках WRL-68 только в присутствии эмбриональной телячьей сыворотки в среде [73]. Дексаметазон дозозависимо ингибирует стимулирующий эффект T_3 на экспрессию белка молекул межклеточной адгезии ICAM-1 в линии клеток человека ECV 304 [74].

Представленные данные свидетельствуют, что глюкокортикоиды модулируют эффекты тиреоидных гормонов, влияя на активность различных дейодиназ в тканях-мишенях. Наиболее значимо индуцируют активность ДІІ в мозге, значительно повышая уровень T_3 в мозге; в печени и почке отмечен ингибирующий эффект стресса на активность ДІ. Механизмы глюкокортикоидной регуляции дейодирования T_4 в клетках различных тканей требуют дальнейшего исследования.

6. ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ И СТРЕССА НА ДЕПОНИРОВАНИЕ И ТРАНСПОРТ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ В КРОВИ.

Глюкокортикоидные гормоны являются регуляторами концентрации сывороточного тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), однократное введение супрафизиологических доз глюкокортикоидов снижает содержание ТСГ в крови. АКТИГ-индуцированная гиперсекреция эндогенных глюкокортикоидов у здоровых женщин вызывала снижение уровня ТСГ в крови на протяжении 4 дней [44]. Длительный иммобилизационный стресс (8 часов) вызывал снижение концентрации ТСГ более чем на 50%, хотя концентрация T_4 при этом не изменялась [15]. После АЭ у крыс способность сыворотки крови связывать T_4 повысилась в 3 раза. Методом полимеразной цепной реакции установлено, что содержание мРНК ТСГ в печени крыс увеличивается более чем в 5 раз после АЭ и снижается ниже уровня интактного контроля на фоне введения заместительных доз кортикостерона [75]. По-видимому, глюкокортикоиды тонически регулируют уровень ТСГ в крови на уровне транскрипции.

7. ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ НА ПОГЛОЩЕНИЕ ЙОДИДА ЩЖ.

Поглощение йода является важнейшей функцией клеток ЩЖ и находится под контролем тиреотропного гормона; ТТГ стимулирует поглощение ^{131}I *in vivo* и *in vitro*, а также экспрессию натрий-йодидного симпортера (NIS) в культуре тироцитов человека [76]. Натрий-йодидный симпортер (NIS) локализован на апикальной мембране тироцитов, активность его сопряжена с активностью Na^+ , K^+ -аденозинтрифосфатазы. ТТГ влияет на уровень транскрипции гена NIS через Pax-8 и, по-видимому, факторы, которые активируются межклеточным взаимодействием в течение фолликулогенеза [77]. Высокие дозы йода

непосредственно ингибируют поглощение йодида, влияя на регуляцию экспрессии белка и мРНК NIS [78, 79].

Иммунизационный стресс, как и введение АКТГ гипопитуитаризированным крысам, повышали поглощение ^{131}I ЩЖ *in vitro* [80]. Культивирование FRTL-5 тироцитов в условиях гипоксии сопровождалось увеличением поглощения йодида [81], тепловой стресс (прогревание 15 минут при 45°C) отменял этот эффект. На культуре фолликулов ЩЖ овец установлено, что комбинация ТТГ и кортизола (10 нмоль/л) оптимально стимулирует поглощение йодида без аддитивных и синергических эффектов; этот же эффект воспроизводился комбинацией дексаметазона с ТТГ [82]. Кроме того, стимулирующий эффект ТТГ потенцировали физиологические концентрации инсулина и инсулиноподобные ростовые факторы (IGF I и IGF II). В дальнейших исследованиях показан двухуровневый непосредственный эффект гидрокортизона на метаболизм клеток ЩЖ. Гидрокортизон в физиологических концентрациях (1-1000 нмоль/л) дозозависимо стимулировал ТТГ- и 8-бром-сАМР индуцированное поглощение йодида, через увеличение продукции сАМР и активацию сАМР-зависимых метаболических путей в первичной культуре тироцитов свиньи [83]. Стимулирующее действие гидрокортизона в комбинации с ТТГ ингибировалось антагонистом глюкокортикоидов RU486, по-видимому, специфический эффект гидрокортизона опосредован через глюкокортикоидный рецептор тироцитов.

Стимулирующий эффект глюкокортикоидов на поглощение ^{131}I предполагается использовать как метод лечения рака молочной железы [84] и рака простаты [85]. После инкубации с дексаметазоном (в концентрации 10^{-8} – 10^{-6} М) NP-1 клеток поглощение йодида возросло в 1,5 раза, а экспрессия мРНК NIS и концентрация белка – в 1,7 раза; гибель клеток NP-1 увеличивалась от 55% до 95%, что свидетельствует о возрастании цитотоксичности ^{131}I . В этих же исследованиях с использованием метода клонирования и анализа клеточной пролиферации без использования радиоизотопов установлено, что обработка NP-1 клеток дексаметазоном снижала степень пролиферации клеток рака простаты. Таким образом, стрессорное воздействие может рассматриваться как фактор, активирующий повышение содержания йодида в ЩЖ, – по меньшей мере, острый стресс, однако для однозначного ответа необходимы дальнейшие исследования, учитывая многоуровневые эффекты глюкокортикоидных гормонов на тиреоидный гомеостаз.

8. ЭФФЕКТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ НА ОКИСЛЕНИЕ И ОРГАНИФИКАЦИЮ ЙОДИДА КЛЕТКАМИ ЩЖ.

Работы по изучению эффектов стресса или непосредственно глюкокортикоидов на окисление йодида тиропероксидазой (ТПО), йодирование тиреоглобулина и последующую секрецию тиреоидных гормонов в литературе единичны. Показано ингибирующее действие 10-кратного введения кортикостерона (25, 50, 100 мкг на 100 г массы тела) на ТПО ЩЖ самок молодых черепах [40], но механизм ингибирующего эффекта не изучен. Исследования в этом направлении представляются особо актуальными, учитывая ключевую роль тиропероксидазы в биосинтезе тиреоидных гормонов.

При электронно-микроскопическом изучении тироцитов выявлена аккумуляция коллоидных капель в цитоплазме фолликулов, что позволило постулировать положение о том, что преднизон может снижать базальную секрецию тиреоидных гормонов посредством ингибирования лизосомального гидролиза коллоида в фолликулярных клетках [86].

9. РОЛЬ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ В РЕГУЛЯЦИИ РЕЦЕПТОРОВ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ.

Хорошо известно, что T_3 проявляет большинство своих эффектов, связываясь с ядерными рецепторами тиреоидных гормонов. Установлено синергическое взаимодействие T_3 и глюкокортикоидных гормонов в синтезе гормона роста в клетках гипофиза крыс и в T_3 -индуцированном метаморфозе у амфибий.

Глюкокортикоидные гормоны усиливают метаболическое действие T_3 [87]. Дексаметазон увеличивает специфическую связывающую способность тиреоидных рецепторов в печени крыс. Введение дексаметазона адреналэктомизированным крысам увеличивает концентрацию белка и мРНК тиреоидного рецептора beta1 [87]. В молекулярных исследованиях с использованием метода трансфекции клеток COS-7 показано, что дексаметазон повышал транскрипционную активность промотора тиреоидного рецептора beta1 [87].

10. ФУНКЦИЯ ЩЖ ПРИ НАРУШЕНИИ ФУНКЦИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ.

Учитывая многоуровневые эффекты глюкокортикоидов на тиреоидный статус и периферический метаболизм тиреоидных гормонов, представляется важным исследование функциональной активности ЩЖ при нарушении функции адреналовых желез.

АЭ у крыс увеличивает стимуляцию ЩЖ ТТГ и усиливает её секреторную активность [88]. У пациентов с адреналовой недостаточностью отмена заместительной глюкокортикоидной терапии привела к возрастанию концентрации T_3 и снижению rT_3 , уровень T_4 и ТТГ при этом не изменялись [89].

В клинических исследованиях описаны случаи нарушения тиреоидной функции у больных с гиперкортицизмом до и после АЭ, и адреналовой недостаточностью. Состояние гипофиз-адреналовой оси определяет во многом тиреоидный статус человека. При гиперкортицизме у больных с синдромом Кушинга снижена концентрация тиреоидных гормонов и ТТГ в сыворотке; кроме того, у 56,2-66,6% пациентов обнаружен узловой зоб, что значительно выше, чем в контрольной группе [90]. Длительный гиперкортицизм у больных с синдромом Кушинга является причиной ингибирования базальной и ТРГ-стимулированной секреции ТТГ [47]. У этих больных ослаблен ответ со стороны гипофиза на введение ТРГ, обнаружена отрицательная корреляция между уровнем ТТГ и кортизола в плазме, но не T_3 ; после вылечения у пациентов нормализуется реакция на ТРГ [91]. Описан единичный случай, когда после успешной операции у пациента с синдромом Кушинга через 140 дней развилась болезнь Грейвса, характеризующаяся выраженным тиреотоксикозом [92]. Авторы полагают, что супрессия гиперкортицизма активирует латентно протекающие аутоиммунные процессы в ЩЖ. У женщины с синдромом Кушинга после односторонней адреналэктомии через 9 месяцев диагностирована болезнь Грейвса с проявлением гипертиреоза [93]. У некоторых пациентов следствием АЭ, обусловленной гиперкортицизмом, явилась транзиторная дисфункция ЩЖ с проявлением гипо- или гипертиреоза [94]. После удаления надпочечника у пациентки с синдромом Кушинга на фоне снижения заместительной терапии преднизолоном до 5 мг в день обнаружен “безмолвный тиреоидит”, характеризующийся низким ТТГ, повышением уровня тиреоидных гормонов, экстремально низким поглощением йода и повышенным титром антител к микросомальной фракции и тиреоглобулину [95]. В недавних исследованиях установлено, что следствием послеоперационного глюкокортикоидного дефицита после АЭ при синдроме Кушинга являются вторичный гипотиреоз и гиперкальциемия [96].

Murakami T. и др. [97] у 103 пациентов с дефицитом АКТГ обнаружены признаки гипотиреоза – снижение концентрации свободных T_3 и T_4 , высокий уровень ТТГ, отмечены характерные клинические проявления тиреоидной недостаточности (нетолерантность к холоду, мышечная ригидность, потеря интереса к жизни). После применения гидрокортизона все нарушения со стороны гипофиз-тиреоидной оси были устранены более чем в 70% случаев, что позволяет рассматривать глюкокортикоидную недостаточность как одну из причин тиреоидной дисфункции. Высокий уровень ТТГ отмечался у пациентов с болезнью Аддисона; введение глюкокортикоидов проявлялось дозозависимым ингибированием ТРГ-индуцированной стимуляции продукции тиреотропина, – вероятно, глюкокортикоиды осуществляют регуляцию чувствительности гипофиза к ТРГ [98].

Следствием выраженного экзогенного или эндогенного гиперкортицизма является умеренный гипотиреоз. У детей предпубертатного возраста с неклассической врожденной адреналовой гиперплазией секреция ТТГ и кортизола была пульсирующей и имела циркадный характер с четкой ночной волной, дневные уровни ТТГ были ниже у больных детей, по сравнению со здоровыми. Перекрестный корреляционный анализ в течение 24 часов обнаружил отрицательную корреляцию между ТТГ и кортизолом с 2,5-часовым лаг-периодом [99].

АЭ не только снижала уровень кортикостерона в плазме крови до нуля, но и уровни T_3 и T_4 в сыворотке, однако суточный ритм ГГТ-оси не зависел от ритма ГГА-оси [100]. У потомства АЭ на 8 сутки беременных самок крыс обнаружено снижение уровня мРНК ТРГ в гипофизе, повышение уровня ТТГ в сыворотке, снижение уровня T_3 только у самок [101]; по-видимому, материнские глюкокортикоиды определяют развитие гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси у потомства.

11. СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННАЯ ПАТОЛОГИЯ ЩЖ, ИССЛЕДОВАНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ.

На данном этапе исследований нет однозначных данных о роли стресса в индукции патологических изменений в ЩЖ, несмотря на установленную тесную взаимосвязь между адреналовой и тиреоидной осями. Описаны отдельные случаи развития аутоиммунной патологии ЩЖ после операционного лечения гиперкортицизма (синдрома Кушинга) [93, 92]. По мнению польских исследователей [102], вторичная адреналовая недостаточность может являться причиной аутоиммунных заболеваний ЩЖ у человека. При обследовании 176 пациентов с идиопатической изолированной вторичной адреналовой недостаточностью у 73% был определен сопутствующий АИТ.

Вместе с тем, стресс может вносить вклад в начало и течение аутоиммунных заболеваний, механизмы которого не совсем понятны. Сильное стрессорное воздействие может явиться началом болезни Грейвса [103, 104]; сообщалось о связи стресса и тиреоидита Хашимото [105]. Поскольку стресс оказывает выраженное влияние на иммунную систему, именно иммуномодуляции рассматриваются как фактор, индуцирующий АИТ у генетически предрасположенных людей [104]. Недавно установлено, что стрессорные гормоны, действующие на антиген-презентирующие иммунные клетки, могут оказывать влияние на дифференциацию биполярных Т-хелперов от Th1 к Th2 фенотипу, что приводит к супрессии клеточного и усилению гуморального иммунитета. Различная фенотипическая экспрессия аутоиммунных заболеваний ЩЖ в большой степени зависит от баланса Th1/Th2 иммунных реакций. Косвенные доказательства подтверждают гипотезу, что стресс может влиять на клиническую экспрессию аутоиммунных заболеваний ЩЖ у чувствительных людей, благоприятствуя развитию болезни Грейвса посредством сдвига Th1/Th2 баланса от Th1 к Th2. Напротив, восстановление после стресса или иммуносупрессивного эффекта беременности может индуцировать “обратный сдвиг” Th2 → Th1, приводя к аутоиммунному (спорадическому) тиреоидиту [106].

12. ВЛИЯНИЕ ЙОДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФУНКЦИЮ ГИПОФИЗ-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ.

Впервые установлено [107], что при хронической йодной недостаточности у крыс отсутствует нормальный суточный ритм секреции кортикостерона, а также ослаблен секреторный подъем уровня кортикостерона при стрессе, который оставался сниженным по амплитуде на протяжении месяца после восстановления йодного статуса организма. Таким образом, йодная недостаточность снижает активность ГГА-оси. Гипертиреоз вызывает более чем 3-кратное снижение содержания кортизола в крови рыб, уровня мРНК связывающего белка кортикотропин-рилизинг гормона в гипофизе [108], однако уровни АКТГ и рецептора КРГ не были изменены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Однозначно установлена тесная многоуровневая взаимосвязь гипофиз-адrenalовой и гипофиз-тиреоидной осей (рисунок). Эффекты стресса определяются его продолжительностью, характеризуясь активацией гипофиз-тиреоидной системы в острый период и супрессией – при длительном и хроническом стрессе. Стресс индуцирует снижение концентрации T_3 и повышение продукции rT_3 через активацию дейодиназы ДПТ. Глюкокортикоиды стимулируют ТТГ-опосредованную активацию поглощения йодида, ингибируют тиреопероксидазу в ЩЖ и, следовательно, органификацию йодида. Глюкокортикоиды увеличивают концентрацию белка и мРНК тиреоидного рецептора $\beta e t a 1$, ингибируют биосинтез тироксинасвязывающего глобулина в гепатоцитах. Представленные в обзоре данные обобщены в схеме, показанной на рисунке.

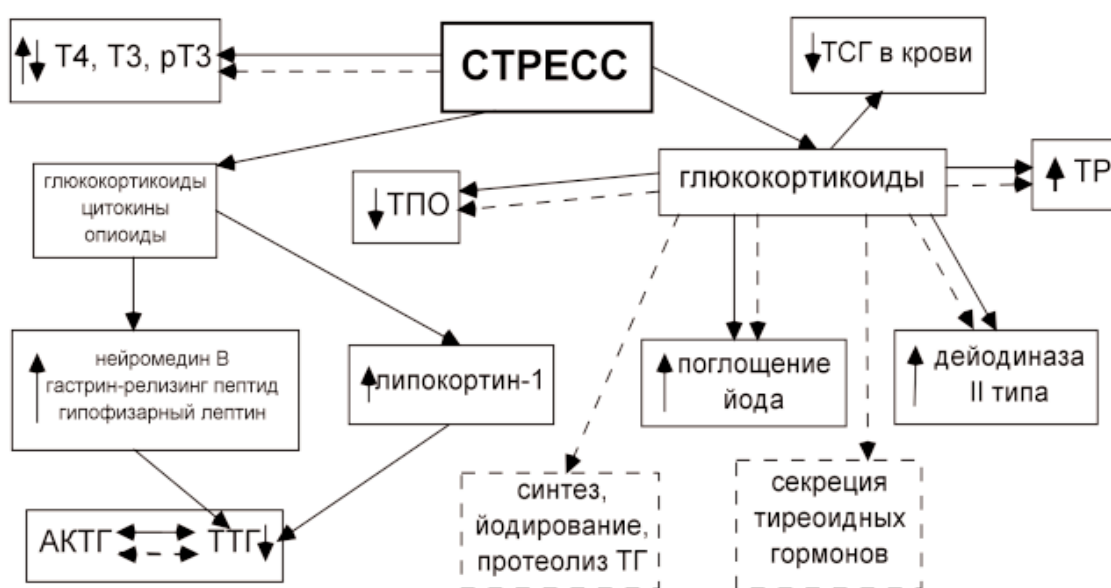


Рисунок.

Схема влияния стресса и глюкокортикоидных гормонов на функцию гипофиз-тиреоидной системы (подробное описание взаимосвязей в тексте статьи). ТПО - тиреопероксидаза, TR - тиреоидный рецептор, ТСГ - тироксинсвязывающий глобулин, ТТГ - тиреотропный гормон, АКТГ - аденокортикотропный гормон; (← — однозначно установлена взаимосвязь, ← — отсутствие однозначных данных или противоречивые данные), (↑↓ - повышение или снижение исследуемого показателя).

Роль стресса в развитии патологии ЩЖ однозначно не установлена, однако в единичных работах обсуждается вклад стрессорной составляющей и глюкокортикоидной недостаточности в развитие аутоиммунного тиреоидита через супрессию клеточного и усиление гуморального иммунитета. Механизмы стресс-индуцированного нарушения функции ЩЖ представляют интерес для дальнейших исследований, учитывая серьезные последствия для организма даже субклинических форм тиреоидной недостаточности [108, 110]. Нужны ли в настоящее время антистрессорные препараты, модулирующие амплитуду стресс-реакции организма на постоянное ежедневное воздействие стрессорных агентов? Этот вопрос пока остаётся открытым.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Romeo R.D., Karatsoreos I.N., Ali F.S., McEwen B.S.* (2007) *Stress*, **10**, 101-106.
2. *Bagnasco M., Bossert I., Pesce G.* (2006) *Neuroimmunomodulation*, **13**, 309-317.
3. *Kakourou T., Karachristou K., Chrousos G.* (2007) *Eur. Acad. Dermatol. Venerol.*, **21**, 56-59.
4. *Maralcan G., Erkol H., Erkol Z., Yanar F., Plevin R.* (2008) *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.*, **14**, 96-102.
5. *Дрозд В.М., Митюкова Н., Леонова Т.А., Луцук М.Л., Платонова Т.Ю.* (2006) *Вести НАН Беларуси*, **2**, 103-112.
6. *Delange F.* (2002) *Thyroid International*, **5**, 3-18.
7. *Poncin S., Gérard A.C., Boucquey M., Senou M., Calderon P.B., Knoops B., Lengelé B., Many M.C., Colin I.M.* (2008) *Endocrinology*, **1**, 424-433.
8. *Romani J.D.* (1952) *C. R. Seances Soc. Biol. Fil.*, **146**, 344-348.
9. *Badrick F.E., Brimblecombe R.W., Rriss J.M., Reiss M.* (1954) *J. Endocrinol.*, **11**, 305-313.
10. *Williams R.H., Jaffe H., Kemp C.* (1949) *Am. J. Physiol.*, **159**, 291-297.
11. *Белякова Е.И., Менджеруцкий А.М.* (2005) *Росс. физиол. ж. им. И.М. Сеченова*, **91**, 611-615.
12. *Armario A., Castellanos J.M., Balasch J.* (1984) *Horm. Res.*, **20**, 241-245.
13. *Helmreich D.L., Parffit D.B., Lu X.Y., Akil H., Watson S.J.* (2005) *Neuroendocrinology*, **81**, 183-192.
14. *Langer P., Vigas M.* (1983) *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, **104**, 443-449.
15. *Bianco A.C., Nunes M.T., Hell N.S., Maciel R.M.* (1987) *Endocrinology*, **120**, 1033-1038.
16. *Wodzicka-Tomaszewska M., Stelmasiak T.* (1982) *Aust. J. Biol. Sci.*, **35**, 393-401.
17. *Kioukia-Fougia N., Antoniou K., Bekris S., Liapi C., Christofidis I., Papadopoulou-Daifoti Z.* (2002) *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **26**, 823-830.
18. *Hintze G., Braverman L.E., Ingbar S.H.* (1991) *Endocrinology*, **128**, 146-152.
19. *Decuypere E., Scanes C.G., Kühn E.R.* (1983) *Horm. Metab. Res.*, **15**, 233-236.
20. *Forhead A.J., Jellyman J.K., Gardner D.S., Giussani D.A., Kaptein E., Visser T.J., Fowden A.L.* (2007) *Endocrinology*, **148**, 800-805.
21. *Darras V.M., Kotanen S.P., Geris K.L., Berghman L.R., Kühn E.R.* (1996) *Gen. Comp. Endocrinol.*, **104**, 203-212.
22. *Pollard I., Bassett J.R., Cairncross K.D.* (1979) *Aust. J. Biol. Sci.*, **32**, 237-242.
23. *Cremaschi G.A., Gorelik G., Klecha A.J., Lysionek A.E., Genaro A.M.* (2000) *Life Sci.*, **67**, 3171-3179.
24. *Helmreich D.L., Crouch M., Dorr N.P., Parfitt D.B.* (2006) *Physiol. Behav.*, **87**, 114-119.
25. *Красноперов Р.А., Глумова В.А., Трусев В.В., Рящиков С.Н., Волкова С.И., Абрамова Л.Г., Павлов А.В.* (1992) *Пробл. эндокринолог.*, **38**, 38-41.
26. *Amiragova M.G., Arkhangel'skaia M.I.* (1982) *Bull. Eksp. Biol. Med.*, **93**, 24-27.
27. *Kioukia N., Bekris S., Antoniou K., Papadopoulou-Daifoti Z., Christofidis I.* (2000) *Psychoneuroendocrinology*, **25**, 247-257.
28. *Fazio E., Medica P., Alberghina D., Cavaleri S., Ferlazzo A.* (2005) *Vet. Res. Commun.*, **29**, 713-719.
29. *Алиев М.Г., Ржаева Л.В., Рыбакова О.И. и др.* (1987) *Пробл. эндокринолог.*, **33**, 74-78.
30. *Servatius R.J., Ottenweller J.E., Natelson B.H.* (1994) *Life Sci.*, **55**, 1611-1617.
31. *Hackney A.C., Feith S., Pozos R., Seale J.* (1995) *Aviat. Space. Environ. Med.*, **66**, 325-329.
32. *Schlienger J.L., Kauffmann J.P., Bur F., Sapin R., Demangeat C., Hollender L.F.* (1982) *Ann. Endocrinol. (Paris)*, **43**, 259-268.

33. Aun F., Medeiros-Neto G.A., Younes R.N., Birolini D., de Oliveira M.R. (1983) J. Trauma, **23**, 1048-1051.
34. Olff M., Guzelcan Y., de Vries G.J., Assies J., Gersons B.P. (2006) Psychoneuroendocrinology, **31**, 1220-1230.
35. Bauer M., Priebe S., Kurten I., Graf K.J., Baumgartner A. (1994) Psychiatry. Res., **51**, 61-73.
36. Shah M.S., Davies T.F., Stagnaro-Green A. (2003) Minerva Endocrinol., **28**, 233-245.
37. Mastorakos G., Pavlatou M. (2005) Horm. Metab. Res., **37**, 577-584.
38. Baos R., Blas J., Bortolotti G.R., Marchant T.A., Hiraldo F. (2006) Environ. Health Perspect., **114**, 1497-1501.
39. Frangioni G., Atzori A., Balzi M., Fuzzi G., Ghinassi A., Pescosolido N., Bianchi S., Borgioli G. (2006) J. Exp. Zool. A Comp. Exp. Biol., **305**, 225-232.
40. Ray P.P., Sarkar S., Sengupta A., Chaudhuri-Sengupta S., Maiti B.R. (2006) Folia Biol. (Krakow), **54**, 93-102.
41. Walpita C.N., Grommen S.V., Darras V.M., Van der Geyten S. (2007) Gen. Comp. Endocrinol., **150**, 18-25.
42. Liu Z. (1992) Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao, **14**, 118-121.
43. Kühn E.R., Geris K.L., van der Geyten S., Mol K.A., Darras V.M. (1998) Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol., **120**, 169-174.
44. Bános C., Takó J., Salamon F., Györgyi S., Czikkely R. (1979) Acta Med. Acad. Sci. Hung., **36**, 381-394.
45. Re R.N., Kourides I.A., Ridgway E.C., Weintraub B.D., Maloof F. (1976) J. Clin. Endocrinol. Metab., **43**, 338-346.
46. Iovino M., Steardo L., Monteleone P. (1991) Psychopharmacology (Berl.), **1105**, 481-484.
47. Rubello D., Sonino N., Casara D., Girelli M.E., Busnardo B., Boscaro M. (1992) J. Endocrinol. Invest., **15**, 437-441.
48. Azukizawa M., Mori S., Ohta H., Matsumura S., Yoshimoto H., Uozumi T., Miyai K., Kumahara Y. (1979) Endocrinol. Jpn., **26**, 719-723.
49. Fang V.S., Shian L.R. (1981) Endocrinology, **108**, 1545-1551.
50. Ahlquist J.A., Franklyn J.A., Ramsden D.B., Sheppard M.C. (1989) Mol. Cell Endocrinol., **64**, 55-61.
51. Kakucska I., Qi Y., Lechan R.M. (1995) Endocrinology, **136**, 2795-2802.
52. Van der Geyten S., Byamungu N., Reyns G.E., Kühn E.R., Darras V.M. (2005) J. Endocrinol., **184**, 467-479.
53. Taylor A.D., Flower R.J., Buckingham J.C. (1995) J. Endocrinol., **147**, 533-544.
54. Coiro V., Volpi R., Capretti L., Speroni G., Pilla S., Cataldo S., Bianconcini M., Bazzani E., Chiodera P. (2001) J. Investig. Med., **49**, 330-334.
55. Friedman Y., Bacchus R., Raymond R., Joffe R.T., Nobrega J.N. (1999) Biol. Psychiatry, **2**, 234-237.
56. Csaba G., Kovacs P., Tothfalusi L., Pallinger E. (2005) Horm. Metab. Res., **37**, 711-715.
57. Pallinger E., Csaba G. (2005) Acta Physiol. Hung., **92**, 47-52.
58. McCann U.D., Shaw E.A., Kaplan M.M. (1984) Endocrinology, **114**, 1513-1521.
59. Van der Geyten S., Segers I., Gereben B., Bartha T., Rudas P., Larsen P.R., Kühn E.R., Darras V.M. (2001) Molecular and Cellular Endocrinology, **183**, 1-9.
60. Van der Geyten S., Darras V.M. (2005) J. Endocrinol., **185**, 327-336.
61. Baumgartner A., Hiedra L., Pinna G., Eravci M., Prengel H., Meinhold H. (1998) J. Neurochem., **71**, 817-826.
62. Verhoelst C.H., Van der Geyten S., Roelens S.A., Darras V.M. (2005) Ann. N.Y. Acad. Sci., **1040**, 501-503.
63. Anguiano B., Valverde C. (2001) Endocrine, **15**, 87-91.
64. Kim S.W., Harney J.W., Larsen P.R. (1998) Endocrinology, **139**, 4895-4905.
65. Song S., Oka T. (2003) Am. J. Physiol. Endocrin. Metab., **284**, E1119-E1124.

66. *Araki O., Morimura T., Ogiwara T., Mizuma H., Mori M., Murakami M.* (2003) *Endocrinology*, **144**, 4459-4465.
67. *Coppola A., Meli R., Diano S.* (2005) *Endocrinology*, **146**, 2827-2833.
68. *Brtko J., Macejova D., Knopp J., Kvetnansky R.* (2004) *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1018**, 219-223.
69. *Balsam A., Ingbar S.H.* (1978) *J. Clin. Invest.*, **62**, 415-424.
70. *Menjo M., Murata Y., Fujii T., Nimura Y., Seo H.* (1993) *Endocrinology*, **133**, 2984-2990.
71. *Maia A.L., Harney J.W., Larsen P.R.* (1995) *Endocrinology*, **136**, 1488-1494.
72. *Hernandez A., St Germain D.L.* (2002) *Endocrinology*, **143**, 2652-2658.
73. *Kester M.H., Kuiper G.G., Versteeg R., Visser T.J.* (2006) *Endocrinology*, **147**, 5845-5854.
74. *Dietrich J.B., Zaepfel M., Kuchler-Bopp S.* (1999) *Cell Biol. Toxicol.*, **15**, 269-277.
75. *Emerson C.H., Seiler C.M., Alex S., Fang S.L., Mori Y., DeVito W.J.* (1993) *Endocrinology*, **133**, 1192-1196.
76. *Saito T., Endo T., Kawaguchi A., Ikeda M., Nakazato M., Kogai T., Onaya T.* (1997) *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **82**, 3331-3336.
77. *Bernier-Valentin F., Troutet-Masson S., Rabilloud R., Selmi-Ruby S., Rousset B.* (2006) *Endocrinology*, **147**, 2035-2042.
78. *Ferreira A.C., Lima L.P., Araújo R.L., Müller G., Rocha R.P., Rosenthal D., Carvalho D.P.* (2005) *J. Endocrinol.*, **184**, 69-76.
79. *Tonacchera M., Pinchera A., Dimida A., Ferrarini E., Agretti P., Vitti P., Santini F., Crump K., Gibbs J.* (2004) *Thyroid*, **14**, 1012-1019.
80. *Knopp J., Kvetnansky R., Murgas M.* (1978) *Physiol. Bohemoslov.*, **27**, 329-332.
81. *Kiang J.G., Wang X.D., Ding X.Z., Gist I.D., Smallridge R.C.* (1996) *Thyroid*, **6**, 475-483.
82. *Becks G.P., Buckingham D.K., Wang J.F., Phillips I.D., Hill D.J.* (1992) *Endocrinology*, **130**, 2789-2794.
83. *Takiyama Y., Tanaka H., Makino I.* (1994) *Endocrinology*, **135**, 1972-1979.
84. *Unterholzner S., Willhauck M.J., Cengic N., Schütz M., Göke B., Morris J.C., Spitzweg C.* (2006) *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **91**, 69-78.
85. *Scholz I.V., Cengic N., Göke B., Morris J.C., Spitzweg C.* (2004) *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **89**, 1108-1116.
86. *Woltz H.H., Thompson F.N., Kemppainen R.J., Munnell J.F., Lorenz M.D.* (1983) *Am. J. Vet. Res.*, **44**, 2000-2003.
87. *Montesinos M.M., Pellizas C.G., Velez M.L., Susperregui S., Masini-Repiso A.M., Coleoni A.H.* (2006) *Life Sci.*, **78**, 2584-2594.
88. *Malendowicz L.K., Filipiak B.* (1975) *Endokrinologie*, **64**, 223-231.
89. *Grubeck-Loebenstein B., Vierhapper H., Vierhapper H., Waldhäusl W., Nowotny P.* (1983) *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, **103**, 254-258.
90. *Invitti C., Manfrini R., Romanini B.M., Cavagnini F.* (1995) *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, **43**, 359-363.
91. *Benker G., Raida M., Olbricht T., Wagner R., Reinhardt W., Reinwein D.* (1990) *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, **33**, 777-786.
92. *Morita H., Isaji M., Mune T., Daido H., Isomura Y., Sarui H., Tanahashi T., Takeda N., Ishizuka T., Yasuda K.* (2002) *Am. J. Med. Sci.*, **323**, 162-165.
93. *Arikan E., Guldiken S., Altun B.U., Kara M., Tugrul A.* (2004) *J. Endocrinol. Invest.*, **27**, 574-576.
94. *Takasu N., Ohara N., Yamada T., Komiya I.* (1993) *J. Endocrinol. Invest.*, **16**, 697-702.
95. *Yamakita N., Sakata S., Hayashi H., Maekawa H., Miura K.* (1993) *Am. J. Med. Sci.*, **305**, 304-306.
96. *Katahira M., Yamada T., Kawai M.* (2004) *Endocr. J.*, **51**, 105-113.
97. *Murakami T., Wada S., Katayama Y., Nemoto Y., Kugai N., Nagata N.* (1993) *Endocr. J.*, **40**, 473-478.

СТРЕСС И ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

98. *Hangaard J., Andersen M., Grodum E., Koldkjaer O., Hagen C.* (1996) *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **81**, 2502-2507.
99. *Ghizzoni L., Mastorakos G., Street M.E., Vottero A., Mazzardo G., Vanelli M., Chrousos G.P., Bernasconi S.* (1997) *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **82**, 3677-3683.
100. *Ooka-Souda S., Draves D.J., Timiras P.S.* (1979) *Endocr. Res. Commun.*, **6**, 43-56.
101. *Slone-Wilcoxon J., Redei E.E.* (2004) *Endocrinology*, **145**, 4068-4072.
102. *Kasperlik-Laluska A.A., Czarnocka B., Czech W.* (2003) *Autoimmunity*, **36**, 155-159.
103. *Fukao A., Takamatsu J., Murakami Y., Sakane S., Miyauchi A., Kuma K., Hayashi S., Hanafusa T.* (2003) *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, **58**, 550-555.
104. *Klecha A.J., Barreiro Arcos M.L., Frick L., Genaro A.M., Cremaschi G.* (2008) *Neuroimmunomodulation*, **15**, 68-75.
105. *Mizokami T., Wu Li A., El-Kaissi S., Wall J.R.* (2004) *Thyroid*, **14**, 1047-1055.
106. *Tsatsoulis A.* (2006) *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1088**, 382-395.
107. *Nolan L.A., Windle R.J., Wood S.A., Kershaw Y.M., Lunniss H.R., Lightman S.L., Ingram C.D., Levy A.* (2000) *J. Neuroendocrinol.*, **12**, 1149-1159.
108. *Geven E.J., Verkaar F., Flik G., Klaren P.H.* (2006) *J. Mol. Endocrinol.*, **37**, 443-452.
109. *Imaizumi M., Akahoshi M., Ichimaru S., Nakashima E., Hida A., Soda M., Usa T., Ashizawa K., Yokoyama N., Maeda R., Nagataki S., Eguchi K.* (2004) *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **89**, 3365-3370.
110. *Crunkhorn S., Patti M.E.* (2008) *Thyroid*, **18**, 227-237.

Поступила: 19. 01. 2009.

STRESS AND THYROID GLAND

L.I. Nadolnik

Institute Pharmacology of Biochemistry National Academy of Sciences of Belarus, BLK-50, Grodno, 230017 Belarus; tel.: +375 152 437761, fax: +375 152 434121, e-mail: lnadolnik@tut.by

The review highlights the effects of acute and chronic stress on thyroid metabolism. Special attention is paid to the influence of stress and the direct effects of glucocorticoids on the thyroid status, the activities of thyrocyte iodine uptake, oxidation and organification as well as peripheral metabolism of thyroid hormones (deposition and transport of thyroid hormones, deiodinase activities in different tissues). The role of stress in the development of thyroid pathology is analysed and characteristic features of thyroid function alterations during impaired functioning of the pituitary-adrenal system are established. The mechanisms of the stress-induced impairments in thyroid functions are of interest for further research, taking into consideration serious consequences of thyroid deficiency for the body, even in subclinical thyroid insufficiency.

Key words: stress, glucocorticoids, thyroid, iodine absorption and organification, deiodinases, stress-induced thyroid pathology.