А.Э. Лычкова

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва, Российская Федерация

Нервная регуляция функции щитовидной железы

В обзоре рассмотрены вопросы вегетативной регуляции функции щитовидной железы. Активация центральных α-адренергических механизмов увеличивает высвобождение тиреотропного гормона гипофиза преимущественно за счет стимуляции его секреции. Дофамин угнетает секрецию этого гормона, воздействуя на D_2-рецепторы тиреотропоцитов. Ацетилхолин и другие холиномиметики угнетают функциональную активность тиреоцитов при участии мускариновых рецепторов. Наряду с симпатическим и парасимпатическим отделом особое внимание уделено роли серотонинергического отдела вегетативной нервной системы. Серотонин может блокировать секрецию тиреотропина гипофизом, однако оказывает прямое стимулирующее влияние на тиреоциты. Этот стимуляторный эффект серотонина опосредован 5-HT_2-рецепторами. При гипотиреозе угнетен синтез и метаболизм серотонина в мозге. Депрессия сопровождается угнетением активности фермента дейодиназы типа 2, что способствует снижению содержания серотонина при депрессии. Активация 5-HT1-рецептора приводит к увеличению содержания внутриклеточного кальция, вызывая торможение активности промоутера кальцитонин-ген-ассоциированного пептида.

Ключевые слова: щитовидная железа, нервная регуляция.

Введение

Щитовидная железа (ЩЖ) — эндокринная железа позвоночных, депонирующая йод и вырабатывающая йодосодержащие гормоны (йодтиронины), участвующие в регуляции обмена веществ и росте отдельных клеток и организма в целом. Синтез тироксина (тетрайодтиронина, T_4) и трийодтиронина (T_3) происходит в эпителиальных фолликулярных клетках (тироцитах). Кальцитонин, пептидный гормон, синтезируется парафолликулярными С-клетками и регулирует уровень кальция в сыворотке. Транскрипты гена кальцитонина кодируют также пептид, известный как кокальцигенин (кальцитонин ген-ассоциированный пептид, CGRP).

Функция ЩЖ регулируется гипоталамо–гипофизарно–тиреоидной системой, в т.ч. тиреотропин-рилизинг гормоном (ТРГ), синтезируемым гипоталамусом, тиреотропным гормоном гипофиза (ТТГ). 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 ЩЖ в крови, омывающей гипоталамус, по принципу отрицательной обратной связи. ЩЖ в основном секретирует T_4. Практически весь пул (80%) циркулирующего в крови T_3 образуется за счет процессов тканевого дейодирования T_4 в печени и почках. Именно избыточное содержание T_3 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, кровоснабжение железы, что в совокупности обеспечивает поддержание концентрации гормонов ЩЖ на необходимом для индивида уровне [1].

Особое место в регуляции функции ЩЖ занимают нейротрансмиттеры, среди которых ведущее значение придают катехоламинам, серотонину, ацетилхолину, гистамину и оксиду азота. Механизмы нейромедиаторной регуляции тиреоидной функции изучены недостаточно.

A.E. Lychkova

Central Gastroenterology Research Institute, Moscow, Russian Federation

Nervous Regulation of Thyroid Function

Review examines the autonomic regulation of thyroid function. Review examines the issues of autonomic regulation of the thyroid gland. Activation of the central α-adrenergic mechanisms increases the release of thyroid-stimulating hormone of pituitary mainly due to the stimulation of its secretion. Dopamine inhibits the secretion of this hormone, acting on D2-receptors tireotropotsitov. Acetylcholine and other cholinomimetics inhibit the functional activity of thyrocitеы with the participation of muscarinic receptors. Along the sympathetic and parasympathetic special attention paid to the role of the serotonergic division of vegetative system. Serotonin can inhibit the secretion of thyrotropin by the pituitary gland, but has a direct stimulatory effect on thyrocytes. This stimulatory effect is mediated by the serotonin 5-HT2 receptors. In hypothyroidism synthesis and metabolism of serotonin in the brain are slowed down. Depression is accompanied by inhibition of the enzyme activity deiodinase type 2, thereby reducing the concentration of serotonin. Activation of 5-HT1 receptor lead to increased levels of intracellular calcium, causing inhibition of the promoter of calcitonin gene-associated peptide.

Key words: thyroid gland, nervous regulation.

К основным источникам внутриорганного обеспечения ЩЖ нейромедиаторами относят тиреоидные фолликулы, тканевые базофилы, макрофаги стромального происхождения, периваскулярный и парафолликулярный симпатический нервный аппарат, приносящие артериолы, перифолликулярные гемокапилляры. Парафолликулярные клетки способны секретировать простагландины и характеризуются высоким содержанием серотонина в гранулах, которые одновременно содержат кальцитонин. При дегрануляции в ответ на гиперкальциемию происходит одновременное выделение серотонина и кальцитонина. Следовательно, при преганглионарной стимуляции эти физиологически активные вещества могут одновременно выделяться в синаптическую щель, оказывая воздействие на специфические рецепторы.

Центральные и периферические отделы нервной и эндокринной системы, обеспечивающие ЩЖ регуляторными аминами, включают гипоталамо–гипофизарный комплекс, эпифиз, верхние шейные симпатические ганглии, энтерохромаффинные клетки, мозговое вещество надпочечников, параганглии.

В центральной нервной системе (ЦНС) тиреоидные гормоны влияют на экспрессию ряда нейрон-специфичных генов, контролируют синтез и метаболизм нейромедиаторов [2, 3]. Нейромедиаторы, в свою очередь, оказывают как прямое, так и опосредованное влияние на активность гипоталамо–гипофизарно–тиреоидной системы.

Вегетативная регуляция ЩЖ осуществляется при участии центральных ядер ЦНС. Визуализация нервных волокон с использованием вируса псевдобешенства (PRV) продемонстрировала существование мультсинаптических нейрональных путей, связывающих паравентрикулярное ядро (PVN) гипоталамуса с ЩЖ, вероятно, через симпатический и парасимпатический отдел вегетативной нервной системы [4].

ЩЖ имеет симпатическую и парасимпатическую иннервацию.

Симпатическая система

Ганглии ЩЖ и верхние шейные ганглии (SCG) вносят наибольший вклад в ее иннервацию, что показано с помощью флуоресцентного красителя True Blue [5]. ЩЖ также богата симпатическими нервными волокнами, но влияние прямых нервных импульсов на деятельность фолликулов существенно перекрывается гуморальными эффектами тиреотропина. Активация центральных α-адренергических механизмов увеличивает высвобождение ТТГ преимущественно за счет стимуляции его секреции [6].

Регуляторное воздействие симпатической системы на ЩЖ показано в экспериментальном исследовании, в котором электрическая стимуляция симпатического ствола вызвала появление норэпинефрина в вене ЩЖ и резкое снижение кровоснабжения ЩЖ у крыс. Как известно, интенсивность кровообращения в ЩЖ весьма высока: в пересчете на единицу веса ткани кровоток через ЩЖ значительно превышает таковой в миокарде, мозге и почках [7]. Это может свидетельствовать о том, что симпатическая система осуществляет не только прямую, но и опосредованную (путем модуляции кровоснабжения) регуляцию функции ЩЖ [8]. В частности, экзогенный норадреналин блокирует реакцию железы на ТТГ у мышей [9]. Функциональная роль симпатической иннервации ЩЖ следует из вызванного односторонней симпатэктомией верхних шейных ганглиев уменьшения массы ЩЖ [10].

Дофамин может ингибировать секрецию тиреотропина гипофизом. Базальный уровень секреции тиреотропина, равно как и уровень секреции, стимулируемый действием ТРГ, быстро уменьшаются под влиянием дофамина и его агониста бромокриптина. Тиреоидные гормоны в сочетании с адреналином и инсулином способны непосредственно повышать захват кальция клетками, увеличивать в них концентрацию цАМФ, а также интенсифицировать транспорт аминокислот и углеводов через клеточную мембрану.

В экспериментах *in vitro* доказано, что эпинефрин, норэпинефрин и дофамин стимулируют органификацию йода в ЩЖ и ингибируют ТТГ-зависимую секрецию тиреоидных гормонов; в отсутствие ТТГ описанный эффект исчезал. Дальнейшие исследования показали, что ингибирующее действие эпинефрина и норэпинефрина на секрецию T_4 и T_3 связано с активацией α-адренорецепторов тироцитов. Также установлено, что полное удаление из инкубационной среды ионов Ca^{2+} не изменяло действия норэпинефрина. Что касается ингибирующего влияния *L*-допамина на секрецию тиреоидных гормонов, то эффект, по-видимому, опосредуется активацией дофаминовых рецепторов тироцитов [11].

Нейромедиаторы оказывают как прямое, так и опосредованное влияние на активность гипоталамо–гипофизарно–тиреоидной системы. Так, дофамин угнетает секрецию ТТГ, воздействуя на D_2-рецепторы тиреотропоцитов [2]. Стимуляция D_2-рецепторов в стриатуме сопровождается снижением уровня ТРГ в этой структуре головного мозга [12]. Кроме того, указанный нейромедиатор повышает выброс соматостатина, угнетающего выделение ТТГ.

Влияние адренергической системы сказывается и на повышении активности 5-дейодиназы 2-го типа в ЦНС при стимуляции β-адренорецепторов [13]. Вследствие ингибирования 5-дейодиназы 2-го типа монодейодирование T_4 преимущественно осуществляется 5-дейодиназой 3-го типа, в результате чего образуются большие по сравнению с нормой количества ядерного рецептора rT_3 у крысы. При этом rT_3 сам по себе является мощным ингибитором 5-дейодиназы 2-го типа [2].

Обратное влияние гормонов щитовидной железы на симпатическую систему выражается в стимуляции транскрипции и экспрессии β-адренорецепторов. ТТГ усиливает экспрессию α_1-адренорецепторов на самих тироцитах.

Парасимпатическая система

ЩЖ хорошо иннервирована холинергическими нервными волокнами. Действие холинергической системы на парафолликулярные клетки является тормозным. ЩЖ получает парасимпатическую иннервацию ветвями блуждающего нерва, берущими начало в стволе головного мозга, а именно верхним гортанным и, в меньшей степени, возвратным гортанным нервом [5, 7]. Щитовидный нерв проецируется на щитовидный ганглий, главным образом содержащий нейроны, экспрессирующие вазоактивный кишечный пептид (VIP) и нейропептид Y (NPY).

Парасимпатическая нервная система угнетает функциональную активность тиреоцитов, однако ее тормозное влияние значительно слабее эффектов тиреостимулирующих аутоантител. Ацетилхолин и другие холиномиметики (пилокарпин, эзерин) угнетают функциональ-

ную активность тиреоидной паренхимы *in vitro* даже в случае предварительной стимуляции ТТГ [5]. Ингибирующее действие ацетилхолина на секрецию T_4 устранялось атропином, что свидетельствует об участии мускариновых рецепторов в тиреотропном действии нейротрансмиттера.

В условиях целостного организма стимуляция парасимпатического отдела вегетативной нервной системы при патологии ЩЖ приводит к противоположным результатам. Установлено, что содержание ацетилхолина и ацетилхолинэстеразы в ЩЖ и крови изменяется при тиреопатиях. Регуляторное влияние парасимпатической системы на ЩЖ осуществляется модуляцией кровотока в ней и возрастает при экспериментальном тиреотоксикозе у крыс [14]. При зобной болезни значительно увеличивается активность ацетилхолинэстеразы в паренхиме железы, превышающая активность этого фермента при тиреотоксикозе. Иными словами, зобная болезнь характеризуется активацией холинергической системы, тогда как тиреотоксикозы сопровождаются снижением парасимпатического тонуса.

Таким образом, оба отдела вегетативной нервной системы (ВНС), симпатический и парасимпатический, оказывают выраженное влияние на функцию ЩЖ. Это воздействие является прямым, направленным непосредственно на тиреоциты, а также модулирует кровоснабжение железы.

Пептидергическая система

Помимо классических нейромедиаторов ВНС, таких как норадреналин и ацетилхолин, нейроны ЩЖ содержат ряд нейропептидов, включая NPY и VIP.

NPY и VIP являются мощными вазоактивными пептидами. В изолированном кровеносном сосуде кролика NPY вызывает сужение сосудов и усиливает норадреналин-индуцированную вазоконстрикцию. Аналогичным образом *in vivo* экзогенное введение NPY сужает кровеносные сосуды ЩЖ крысы и потенцирует сходное действие норадреналина [15], что служит свидетельством непрямой регуляции функции ЩЖ за счет модуляции ее кровотока.

О самостоятельной роли регуляторных пептидов свидетельствует независимость от блокады адренергического и холинергического влияния стимулируемого пептидами накопления цАМФ клетками ЩЖ человека. VIP индуцирует высвобождение тироксина (T_4) дольками ЩЖ человека. Экзогенно вводимый VIP увеличивает поглощение йода ЩЖ, приток крови и секрецию гормонов железы крысы [16].

Насколько значима роль NPY и VIP по сравнению с нервной регуляцией функции ЩЖ? В физиологических условиях норадреналин (но не NPY) оказался основным медиатором быстрого ответа кровеносных сосудов ЩЖ на раздражение симпатического нерва [8].

Блокада VIP-ергической сигнализации не влияла на функцию ЩЖ или кровоток железы крысы [17], т.е. роль нейропептидов в регуляции ЩЖ не следует преувеличивать. Во всяком случае, она, вероятно, меньше, чем у классических нейромедиаторов.

Существует возможность взаимодействия адрен- и холинергической системы с регуляторными пептидами. Анатомической основой этого взаимодействия с нейропептидами является колокализация с ними нейротрансмиттеров. Регуляторные пептиды содержатся и высвобождаются одними и теми же нейронами, содержащими норадреналин и/или ацетилхолин. Например, NPY экспрессируется адренергическими нейронами; парасимпатические волокна щитовидного ганглия также содержат пептиды.

Серотонинергическая система и щитовидная железа в норме

Помимо адренергической и холинергической иннервации ЩЖ получает сигналы от разнообразных неадренергических нервных волокон центрального и периферического происхождения. Центральные волокна поступают от гипоталамуса и лимбических структур переднего и среднего мозга. Серотонинергические волокна, поступающие от ядер шва, участвуют в реакции нервной системы на воздействия стрессоров. Серотонин (5-НТ) играет важную роль в регуляции гипоталамо–гипофизарно–тиреоидной системы. Содержание серотонина в ЩЖ собаки составляет в среднем 0,03 мкг/г ткани, у кролика — 0,16 мкг/г, у крысы — 3,70 мкг/г [18]. Установлено, что с возрастом происходит снижение содержания серотонина в тканях мозга [19].

Тканевые базофилы ЩЖ не синтезируют серотонин, но путем захвата его из окружающих тканей регулируют уровень 5-НТ в микроокружении фолликулов, играя важную роль в гомеостазе органа. Скорость процессов накопления и выведения серотонина в интактной ЩЖ уравновешены и зависят от концентрации его в тканевых базофилах. В эксперименте установлена последовательность обмена серотонина в фолликулах ЩЖ. В первые 6 ч 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 [20].

Парафолликулярные клетки расположены на наружной поверхности фолликулов, являются нейроэндокринными клетками, не поглощают йод и относятся к APUD-системе. Кроме того, парафолликулярные клетки могут располагаться в межфолликулярных прослойках соединительной ткани. В отличие от тироцитов парафолликулярные клетки совмещают образование норадреналина и серотонина путем декарбоксилирования тирозина и 5-гидрокситриптофана, предшественников соответствующих нейроаминов, с биосинтезом белковых (олигопептидных) гормонов кальцитонина и соматостатина. Парафолликулярные клетки несколько крупнее фолликулярных, овальной или округлой формы, иногда отростчатые, содержащие большое ядро, митохондрии. Их цитоплазма заполнена белковыми секреторными гранулами, характеризующимися аргирофилией или осмиофилией. В связи с обильным образованием белкового секрета в парафолликулярных клетках хорошо развиты грануларная эндоплазматическая сеть и пластинчатый комплекс.

Серотонин может блокировать секрецию тиреотропина гипофизом. Введение антител к серотонину увеличивает базальный уровень тиреотропина и потенцирует ответную реакцию повышения уровня тиреотропина на холодовой стресс. 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 под-

твержденo *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 [21].

В то же время при подкожном введении крысам серотонина происходило снижение йодпоглотительной способности ЩЖ. Также имеются работы, в которых не обнаружено влияния экзогенного серотонина и 5-гидрокситриптофана на тиреоидную функцию [22]. Серотонин контролирует функцию гипоталамо–гипофизарно–тиреоидной системы на уровне гипоталамуса, ингибируя синтез ТРГ [23]. Экспериментально показана совместная регуляция мелатонином и серотонином функции ЩЖ. Стимуляторный эффект серотонина и блокирующее действие мелатонина на захват йода фолликулярными клетками ЩЖ выключались блокаторами 5-HT_2-рецепторов метисергидом и ципрогептадином. Это указывает на участие данных рецепторов в реализации эффекта серотонина. Серотонин и мелатонин могут взаимно предотвращать действие друг друга.

Взаимодействие серотонинергической и адренергической системы отмечено при регенерации парафолликулярных клеток, вырабатывающих кальцитонин, который находится вместе с серотонином в специфических внутриклеточных гранулах, причем клетки активируются также симпатической нервной системой. Представляется важным, что активация симпатической нервной системы и проходящих в симпатическом стволе серотонинергических волокон оказывает регуляторное влияние на функцию парафолликулярных клеток, включающую увеличение интенсивности выработки кальцитонина и рост насыщения кальцием костной ткани. Об однонаправленном влиянии серотонинергической и адренергической системы свидетельствуют результаты стимуляции верхнего шейного симпатического ганглия, которая способствовала увеличению числа и размера эпителиальных К-клеток ЩЖ и повышению содержания серотонина в ЩЖ самцов кроликов. Двусторонняя симпатэктомия привела к снижению уровня серотонина и размеров К-клеток.

Взаимодействие серотонинергической системы с регуляторными пептидами. Морфологическим субстратом данного взаимодействия является совместная локализация серотонина с пептидами (например, соматостатином) как в ЦНС, так и на периферии, в т.ч. в ЩЖ. Так, в ядрах шва и терминалях аксонов соматостатин колокализован с серотонином (а также с субстанцией Р, кальцитонин-ген-ассоциированным пептидом и энкефалинами). На локальном уровне для апудоцитов характерно сосуществование соматостатина с серотонином (и мелатонином) и рядом пептидных гормонов (субстанцией Р, мотилином, энкефалинами). Получены данные о совместной локализации мелатонина, эндотелина и кальретинина в париетальных клетках желудка; мелатонина и гистамина — в тучных клетках; мелатонина, соматостатина и β-эндорфинов — в естественных киллерах; мелатонина и простагландина $ПГF_2$ — в ретикулоэпителиальных клетках тимуса [24]. Соматостатин колокализован с серотонином, мелатонином и кальцитонином в С-клетках ЩЖ. Следовательно, при преганглионарной стимуляции эти физиологически активные вещества могут одновременно выделяться в синаптическую щель, оказывая воздействие на специфические рецепторы.

Серотонинергическая система и щитовидная железа при развитии патологии

Серотонин является патофизиологическим фактором заболеваний ЩЖ. При гипотиреозе угнетен синтез и метаболизм серотонина в мозге крыс. В экспериментах на животных снижение содержания серотонина в синапсах [25] и возбудимости серотониновых рецепторов при гипотиреозе компенсируется увеличением плотности 5HT1A-рецепторов. В свою очередь введение гормонов ЩЖ животным с моделью гипотиреоза повышает уровень серотонина в коре головного мозга и снижает чувствительность 5-HT_{1A}-ауторецепторов в ядрах шва, что интенсифицирует освобождение серотонина корой и гиппокампом [26]. Ускорение и, возможно, усиление терапевтического эффекта антидепрессантов при их сочетанном назначении с тиреоидными гормонами может быть связано с десенсибилизацией 5-HT1A-ауторецепторов в нейронах ядра шва головного мозга [27]. Как известно, в головном мозге млекопитающих существует 2 популяции 5-HT1A-рецепторов: 5-HT1A-рецепторы, расположенные пресинаптически в нейронах ядра шва среднего мозга (ауторецепторы), и постсинаптические 5-HT1A-рецепторы, преимущественно локализованные в нейронах коры и структур лимбической системы (гетерорецепторы). Активация 5-HT1A-рецепторов сопровождается повышением проницаемости мембраны для калия, что приводит к гиперполяризации мембраны серотонинергических и пирамидных нейронов коры и гиппокампа [28]. 5-HT1A-рецепторы играют важную роль в механизмах действия антидепрессантов. Терапевтический эффект большого числа антидепрессантов связан с активацией постсинаптических 5-HT-рецепторов. В то же время повышенный уровень серотонина в экстрацеллюлярном пространстве по принципу обратной связи активирует ауторегуляторные 5-HT1A-рецепторы, что приводит к снижению выброса серотонина из терминалей нейронов в коре и гиппокампе и ослабляет эффект антидепрессантов [29]. Таким образом, снижение чувствительности 5-HT1A-ауторецепторов при введении T_3 может приводить к потенцированию эффекта антидепрессантов. Повышение плотности 5-HT2-рецепторов, наблюдаемое в префронтальной коре при введении тиреоидных гормонов, также может играть роль в механизмах их антидепрессивного действия [30].

Серотонин при сочетанном поражении щитовидной железы и психики

Принято считать, что депрессия сопровождается блокированием активности фермента дейодиназы типа 2, что способствует снижению содержания серотонина при депрессии. Введение ингибиторов обратного захвата норадреналина и серотонина дезипрамина [31] и флуоксетина увеличивает активность D-2; в свою очередь флуоксетин [32] снижает активность D-3. Серотонин блокирует активность тиреолиберина и тем самым уменьшает уровень секреции тиреотропина.

Серотониновая недостаточность. Гипотеза дефицита серотонина может объяснить низкий уровень тиреотропина при депрессии и то, почему пациенты с постоянно низким содержанием тиреотропина после очевидного восстановления после депрессии были подвержены ран-

ним рецидивам [33]. По мнению C. Kirkegaard и J. Faber, серотониновая недостаточность является патогенным фактором депрессии и хорошо объясняет нарушения гипоталамо–гипофизарно–тиреоидной системы при депрессии [34].

Кальцитонин

Семейство кальцитонина включает группу пептидных гормонов, структурно схожих с кальцитонином: кокальцигенин (кальцитонин ген-ассоциированный пептид, CGRP), амилин, адреномедуллин и адреномедуллин 2 (интермедин). Эти гормоны синтезируются различными тканями: кальцитонин — С-клетками ЩЖ С, кокальцигенин-α — в других, преимущественно нервных тканях, амилин — В-клетками островков поджелудочной железы; адреномедуллин — во многих тканях и типах клеток. После транскрипции в разных эндокриноцитах одних и тех же генов гормонов возможен альтернативный сплайсинг гетерогенной ядерной РНК с образованием различных мРНК, которые в дальнейшем приводят к трансляции неидентичных гормонов в различных тканях. Так, в С-клетках ЩЖ формируется преимущественно кальцитонин, а в ЦНС — кокальцигенин (CGRP), связанный с геном кальцитонина, причем в обоих случаях — на основе общего транскрипта препрокальцитонина. Кокальцигенин — убиквитарный пептид, синтезируемый многими нейроэндокриноцитами разной локализации. В бронхах он участвует в спазме гладких мышц, в ЦНС считается активатором симпатических центров гипоталамуса, подавляет пищевое поведение и повышает кровяное давление [35].

Помимо паракринных и эндокринных факторов, на образование мРНК гена кальцитонина влияет прямой контакт парафолликулярных клеток с другими рядом расположенными клетками [36].

Костная ткань, по-видимому, является общей мишенью пептидов семейства кальцитонина, хотя специфические эффекты пептидов в этой ткани варьируют. Кальцитонин вызывает быстрое снижение концентрации кальция в сыворотке крови, в основном за счет ингибирования резорбции костной ткани остеокластами. *In vitro* у некоторых животных амилин и кокальцигенин также эффективны в ингибировании активности остеокластов и резорбции костной ткани. Амилин, адреномедуллин и кокальцигенин, кроме того, способствуют пролиферации и стимулируют формирование костной ткани.

Рецепторы пептидов семейства кальцитонина образуются путем гетеродимеризации рецептора кальцитонина (CTR) или кальцитонин рецептор-подобных рецепторов (CLR) с изменением активности рецепторных протеинов (RAMP). Анализ экспрессии рецепторов кальцитонина семьи в 16 образцах человеческих остеобластов показал высокий уровень CLR и RAMP1, низкий уровень RAMP2 и отсутствие экспрессии RAMP3 и CTR. Исследование костной ткани животных, нокаутных по гену кальцитонина, кокальцигенина-α или амилина, показало основную физиологическую роль амилина в ингибировании костной резорбции, кокальцигенина-α — в активации формирования костной ткани, а кальцитонина — в ингибировании образования кости, не затрагивающем резорбцию кости [37].

Кальцитонин снижает концентрацию кальция в плазме, уменьшая абсорбцию Ca^{2+} в кишечнике, тормозя активность остеокластов в костях, ослабляя реабсорбцию Ca^{2+} в канальцах почек. В остеокластах он ингибирует ферменты, разрушающие костную ткань, в клетках почечных канальцев кальцитонин вызывает повышенный клиренс и выделение Ca^{2+}, фосфатов, Mg^{2+}, K^+, Na^+ и тем самым способствует снижению концентрации Ca^{2+} в крови. Под влиянием кальцитонина активируется деятельность остеобластов. В силу этого тормозится резорбция костного минерала оксиапатита (фосфата кальция, соединенного с гидроксильными группами) и, наоборот, усиливается его отложение в органическом матриксе кости. Наряду с этим кальцитонин предохраняет от распада органическую основу костной ткани, коллаген, стимулируя его синтез. Особо значима регуляция кальцитонином транспорта кальция через клеточные мембраны. Транспорт кальция через мембраны осуществляется путем его пассивного притока и активного оттока. Кальцитонин снижает интенсивность активного транспорта кальция из клеток, переводя его в связанное состояние. Благодаря этому он осуществляет гормональный контроль кальциевой проницаемости клеточных мембран, содержания и внутриклеточного распределения кальция; в этих процессах кальцитонин взаимодействует с паратгормоном, являясь его антагонистом.

Серотонинергическая система регулирует активность кокальцигенина. Анатомическим субстратом этого взаимодействия является совместная локализация серотонина и кальцитонин ген-ассоциированного пептида как в ЦНС, так и на периферии. Так, в ядрах шва и их терминалях кальцитонин-ген-ассоциированный пептид колокализован с серотонином (а также с субстанцией Р и энкефалинами). В то же время кальцитонин колокализован с серотонином, мелатонином и соматостатином в С-клетках ЩЖ.

Место депонирования серотонина является видоспецифичным. У крыс серотонин накапливается тучными клетками. У овцы, лошади, козы, летучей мыши и некоторых приматов серотонин содержится в ЩЖ в парафолликулярных, но не в тучных клетках [38]. Активация 5-HT_{1Da}- и 5-HT_{1Db}-рецепторов человека блокирует выделение из периваскулярных волокон тройничного нерва кокальцигенина, субстанции Р, нейрокинина А и VIP, предотвращая развитие нейрогенного воспаления и вазодилатацию, которые являются важнейшими факторами патогенеза головной боли при мигрени [39]. Активация 5-HT1-рецептора приводит к увеличению содержания внутриклеточного Са, вызывая торможение активности промоутера кальцитонин-ген-ассоциированного пептида [40].

Регуляторное воздействие серотонина на функцию кокальцигенина обеспечивается их колокализацией в С-клетках, которая заложена еще в онтогенезе последних. С-клетки ЩЖ отличаются от фолликулярных клеток не только конечным продуктом секреции, но и происхождением. Парафолликулярные клетки относятся к клеткам APUD-системы, которые происходят из эктодермы нервного гребня. Клетки-предшественники, мигрируя из вагальной области нервного гребня (прилежащей 1–7-му сомитам), дают начало серотонинергическим клеткам кишечника и ЩЖ млекопитающих [41]. В кишечнике серотонинергические клетки — это нейроны, которые находятся в миентеральном сплетении; в ЩЖ они распо-

ложены в везикулах и приобретают статус эндокринных. В нейронах кишечника и парафолликулярных клеток ЩЖ имеется один и тот же тип серотонинсвязывающего протеина (SBP). Этот факт позволяет допустить, что парафолликулярные клетки имеют те же физиологические характеристики, что и нейроны кишечника. Они вырабатывают полипептидные гормоны, которые способны к активному накоплению предшественников моноаминов и их декарбоксилированию, что позволяет относить их к APUD-системе.

Увеличение концентрации внеклеточного Ca^{2+} стимулирует парафолликулярные клетки к освобождению не только кальцитонина, но и серотонина. Высвободившись, серотонин стимулирует парафолликулярные клетки. Введение кальцитонина и серотонина овариэктомированным крысам предотвращало развитие остеопороза [42]. В наших исследованиях на овариэктомированных крысах остеопороз развивался в течение полугода; последующее введение кальцийсодержащего препарата полностью восстановило структуру костной ткани и содержание в ней Ca^{2+}, P^{3-}, Mg^{2+} и фермента щелочной фосфатазы [43]. Парафолликулярные клетки экспрессируют и другой компонент серотонинергической системы — 5-НТ-рецепторы. Образуя комплексы с рецепторами, серотонин способен усиливать метаболизм фосфоинозитидов и способствовать росту содержания кальция в парафолликулярных клетках. Это подтверждено в экспериментах с использованием агонистов и блокаторов серотониновых рецепторов в парафолликулярных клетках [44]. Таким образом, чувствительность этих клеток к содержанию Ca^{2+} обеспечивает регуляцию гомеостаза кальция посредством секреции серотонина и гормонов. В парафолликулярных клетках имеется и серотониновый транспортер SERT. Иными словами, регуляция серотонином активности парафолликулярных клеток опирается на серотонинергический фенотип этих клеток.

Морфологическое исследование щитовидной железы при различных функциональных состояниях

Проведено морфологическое исследование ткани ЩЖ кроликов позднестарческого возраста, у которых ранее было показано возрастное снижение активности парасимпатической системы [45, 46]. Железу окружает плотная капсула с соединительнотканными септами. В отдельных участках расположены сосуды артериального и венозного типа. Артерии сужены, с мощной стенкой, в просвете — эритроциты и свернувшаяся плазма. Коллоид содержится в фолликулах, имеется незначительное число тиреоцитов. В перитиреоидной жировой ткани отмечаются явления отека и расширение сосудов. В мелких артериях — небольшое количество форменных элементов. В отдельных венозных сосудах наблюдается пристеночное стояние эритроцитов. Сосуды наполнены кровью. По-видимому, возрастными особенностями обусловлено увеличение содержания коллоида и уменьшение числа тиреоцитов в фолликулах. Возрастное увеличение содержания серотонина визуализируется прежде всего дилатацией и увеличением кровенаполнения сосудов ЩЖ и перитиреоидной области.

Морфологическое исследование ЩЖ в условиях двусторонней хирургической депарасимпатизации и введения серотонина было проведено на крысах. Отмечено небольшое количество коллоида в фолликулах и хорошо развитые фолликулярные эндокриноциты. Отмечается избыточное развитие перитиреоидной соединительной ткани. Показано, что серотонин, по-видимому, нормализует эндокринную функцию ЩЖ даже в условиях хронической депарасимпатизации. Кроме того, серотонин блокирует секрецию тиреотропина гипофизом, однако при гипо- и гипертиреозе содержание серотонина в мозге, соответственно, снижено или повышено с последующим увеличением или снижением плотности и чувствительности 5-НТ1-рецепторов.

Заключение

Таким образом, различные отделы ВНС регулируют функцию ЩЖ с участием разных механизмов. Симпатический отдел ВНС модулирует активность ЩЖ при активации α-адренорецепторов и D_2-рецепторов, а также тормозя кровоснабжение органа. Парасимпатический отдел ВНС несколько угнетает функциональную активность ЩЖ за счет возбуждения мускариновых М-рецепторов. Серотонинергический отдел ВНС стимулирует синтез и секрецию тиреоидных гормонов путем активации 5-НТ2-рецепторов; при гипотиреозе участие этого отдела ВНС выражается в увеличении плотности 5-НТ1А-ауторецепторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Magner J.A. Thyroid-stimulating hormone: biosynthesis, cell biology and bioactivity. *Endocr. Rev.* 1990; 11 (2): 354–385.
2. Сапронов Н.С., Федотова Ю.О. Гормоны гипоталамо–гипофизарно–тиреоидной системы и мозг. *С.Пб.: Лань.* 2002. — 184 с.
3. Федотова Ю.О., Сапронов Н.С. Эффекты тиреоидных гормонов в центральной нервной системе. Основы нейроэндокринологии. Под ред. В.Г. Шаляпина, П.Д. Шабанова. *С.Пб.: Элби-СПб.* 2005. С. 204–249.
4. Klieverik L., Kalsbeek A., Fliers E. Autonomic innervation of the rhyroid gland and its functional implications. *Hot Thyroidology*. 2005; 1: 3–4.
5. Sundler F., Grunditz T., Hakanson R., Uddman R. Innervation of the thyroid. A study of the rat using retrograde tracing and immunohistochemistry. *Acta Histochem*. 1989; Suppl.-Band XXXVII: 191–198.
6. Munoz-Cruzado Poce M.J., Garcia Navas A.J., Moreno Gomez M.L. Prevalence of thyroid disorders in patients diagnosed with depression. *Aten. Primaria.* 2000; 26 (3): 176–179.
7. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Марова Е.И. Болезни органов эндокринной системы. *М.: Медицина.* 2000. 568 с.
8. Michalkiewicz M., Dey M., Huffman L., Hedge G.A. The neuropeptides, VIP and NPY, that are present in the thyroid nerves are not released into the thyroid vein. *Thyroid.* 1998; 8 (11): 1071–1077.
9. Ahren B., Bengtsson H.I., Hedner P. Effects of norepinephrine on basal and thyrotropin-stimulated thyroid hormone secretion in the mouse. *Endocrinology.* 1986; 119 (3): 1058–1062.
10. Young J.B., Burgi-Saville M.E., Burgi U., Landsberg L. Sympathetic nervous system activity in rat thyroid: potential role in goitrogenesis. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2005; 288: 861–867.
11. Maayan M.L., Volpert E.M., Debons A.F. Neurotransmitter regulation of thyroid activity. *Endocr. Res.*1987; 13 (2): 199–212.
12. Rack S.K., Makela E.H. Hypothyroidism and depression: a therapeutic challenge. *Ann. Pharmacother.* 2000; 34 (10): 1142–1145.
13. Gur E., Lifschytz T., Lerer B., Newman M.E. Effects of triiodothyronine and imipramine on basal 5-HT levels and 5-HT(1)

autoreceptor activity in rat cortex. *Eur. J. Pharmacol*. 2002; 457 (1): 37–43.
14. Dey M., Michalkiewicz M., Huffman L.J., Hedge G.A. Thyroidal vascular responsiveness to parasympathetic stimulation is increased in hyperthyroidism. *Am. J. Physiol*. 1993; 264 (3 Pt. 1): 398–402.
15. Dey M., Michalkiewicz M., Dey M., Hedge G.A. NPY is not a primary regulator of the acute thyroid blood flow respons to sympathetic nerve stimulation. *Am. J. Physiol*. 1993; 265: 24–30.
16. Pietrzyk Z., Michalkiewicz M., Huffman L.J., Hedge G.A. Vasoactive intestinal peptide enhances thyroidal iodide uptake during dietary iodine deficiency. *Endocr. Res*. 1992; 18 (3): 213–228.
17. Michalkiewicz M., Huffman L.J., Dey M., Hedge G.A. Immunization against vasoactive intestinal peptide does not affect thyroid hormone secretion or thyroid blood flow. *Am. J. Physiol*. 1994; 266: 905–913.
18. Consolo S., Garattini S., Ghielmetti R. Morselli P., Valzelli L. The hydroxylation of tryptophan in vivo by brain. *Life Sci*. 1965; 4: 625–630.
19. Reiter R.J. The pineal gland and melatonin in relation to aging: a summary of the theories and of the data. *Exp. Gerontol*. 1995; 30 (3–4): 199–212.
20. Виноградов С.Ю., Погорелов Ю.В. Нейромедиаторные биоамины щитовидной железы и структурно-функциональные аспекты ее гомеостаза. *Архив анат. гистол. эмбриол*. 1987; 1: 12–22.
21. Gershon M.D., Belshaw B.E., Nunez E.A. Biochemical, histochemical and ultrastructural studies of thyroid serotonin, parafollicular and follicular cells during development in the dog. *Am. J. Anat*. 2005; 132 (1): 5–19.
22. Brizzi G., Carella C., Foglia M.C., Frigino M. Thyroid hormone plasmatic levels in rats treated with serotonin in acute and chronic way. *J. Physiol. Paris*. 1997; 91 (6): 307–310.
23. Broedel O., Eravci M., Fuxius S., Smolarz T., Jeitner A., Grau H., Stoltenburg-Didinger G., Plueckhan H., Meinhold H., Baumgartner A. Effects of hyper- and hypothyroidism on thyroid hormone concentrations in regions of the rat brain. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2003; 285 (3): 470–480.
24. Райхлин Н.Т., Кветной И.М. Диффузная эндокринная система (АПУД-система). *М.: Медицина*. 1992.
25. Tejani-Butt S.M., Yang J., Kaviani A. Time course of altered thyroid states on 5-HT1A receptors and 5-HT uptake sites in rat brain: An autoradiographic analysis. *Neuroendocrinology*. 1993; 57: 1011–1018.
26. Heal D.J., Smith S.L. The effects of acute and repeated administration of T3 to mice on 5-HT1 and 5-HT2 function in the brain and its influence on the actions of repeated eletroconvulsive shock. *Neuropharmacol*. 1998; 27: 1239–1248.
27. Haas M.J., Mreyoud A., Fishman M., Mooradian A.D. Microarray analysis of thyroid hormone-induced changes in mRNA expression in the adult rat brain .*Neurosci. Lett*. 2004; 365 (1):14–18.
28. Salvatore D., Low S.C., Berry M. Maia A.L., Harney J.W., Croteau W., St Germain D.L., Larsen P.R. Type 3 iodothyronine deiodinase: cloning, in vitro expression, and functional analysis of the placental selenoenzyme. *J. Clin. Invest*. 1995; 96: 2421–2430.
29. Crocker A.D., Overstreet D.H., Crocker J.M. Hypothyroidism leads to increased dopamine receptor sensitivity and concentration. *Pharmacol. Biochem. Behav*. 1986; 24 (6): 1593–1597.
30. Larisch R., Kley K., Nikolaus S., Franz M., Hautzel H., Tress W., Muller H.W. Depression and anxiety in different thyroid function states. *Horm. Metab. Res*. 2004; 36 (9): 650–653.
31. Campos-Barros A., Meinhold H., Stula M., Muller F., Kohler R., Eravci M., Putzien O., Baumgartner A. The influence of desipramine on thyroid hormone metabolism in rat brain. *J. Pharmacol. Exp. Therapeut*. 1994; 268: 1143–1152.
32. Baumgartner A., Dubeyko M., Campos-Barros A., Eravci M., Meinhold H. Subchronic administration on fluoxetine to rats affects triiodothyronine production and deiodination in regions of the cortex and in the limbic forebrain. *Brain Res*. 1994; 635: 68–74.
33. Hein M.D., Jackson I.M.D. Review: Thyroid Function in Psychiatric Illness. *Gen. Hosp. Psychiatry*. 1990; 12: 232–244.
34. Kirkegaard C. The thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in endogenous depression. *Psychoneuroendocrinol*. 1981; 6: 189–212.
35. Гнилорыбов М. Нейропептиды и нейрогенные механизмы артритов. *Укр. ревмат. журн*. 2004; 2: 8–16.
36. Zabel M., Dietel M., Gebarowska E., Michael R. Effect of follicular cells on calcitonin gene expression in thyroid parafollicular cells in cell culture. *Histochem J*. 1999; 31 (3): 175–180.
37. Naot D., Cornish J. The role of peptides and receptors of the calcitonin family in the regulation of bone metabolism. *Bone*. 2008; 43 (5): 813–818.
38. Falck B., Owman C. 5-hydroxytryptamine and related amines in endocrine cell systems. *Adv. Pharmacol*. 1968; 6 (Pt. A): 211–231.
39. Moskowitz M.A. Neurogenic versus vascular mechanism of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. *Trends Pharmacol. Sci*. 1992; 13: 307–311.
40. Durham P., Russo A. Stimulation of the calcitonin gene-related peptide enhancer by mitogen-activated protein kinases and repression by an antimigraine drug in trigeminal ganglia neurons. *J .Neurosci*. 2003; 23 (3): 807–815.
41. Russo A.F., Clark M.S., Durham P.L. Thyroid parafollicular cells. An accessible model for the study of serotonergic neurons. *Mol. Neurobiol*. 1996; 13 (3): 257–276.
42. Yoshimura M., Furue H., Ito A. Anti-nociceptive effect of calcitonin on chronic pain associated with osteoporosis. *Clin. Calcium*. 2001; 11 (9): 1153–1157.
43. Лычкова А.Э., Петраков А.В., Хомерики С.Г. К вопросу о моделировании остеопороза. *Вестник РАМН*. 2010; 4: 31–33.
44. Tamir H., Hsiung S.C., Yu P.Y., Liu K.P., Adlersberg M., Nunez E.A., Gershon M.D. Serotonergic signalling between thyroid cells: protein kinase C and 5-HT2 receptors in the secretion and action of serotonin. *Synapse*. 1992; 12 (2): 155–168.
45. Лычкова А.Э. Серотонинергическая нервная система: градиенты нервных влияний в норме и патологии. *Эксп. клин. гастроэнтерол*. 2003; 6: 114–120.
46. Лычкова А.Э. Механизмы синергизма отделов вегетативной нервной системы. *Усп. физиол. наук*. 2006; 37 (1): 50–67.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Лычкова Алла Эдуардовна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клинической физиологии ЦНИИ гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы

Адрес: 129343, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; **тел.:** (499) 180-41-12; **e-mail:** lychkova@mail.ru