

НЕКОТОРЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Александр КОРЛЭТЯНУ

Кафедра биологии человека и животных

În articol sunt prezentate date referitor la problema reglării neurohormonale și nervoase a funcției tiroidiene. Sunt generalizate unele rezultate experimentale care caracterizează esența mecanismului de reglare transhipofizară. Utilizarea metodei de denervare a glandei tiroide, elaborată de autor, prezintă posibilitatea cercetării mai adecvate a mecanismului parahipofizar.

The article presents the data concerning the problem of neurohormonal and neural regulation of functions of thyroid gland. Some experimental results which were generalized can characterize the essence of the mechanism of neurohormonal regulation. The usage of the method of denervation of thyroid gland elaborated by the author allows to make the investigation of neural mechanism more adequately.

Проблемы регуляции функции щитовидной железы, гормоны которой принимают участие в реализации важнейших метаболических процессов в онтогенезе [1,2,3], обеспечивая оптимальное приспособление организма к действиям факторов внешней среды [4,5,6], постоянно находятся в центре внимания экспериментальной [7,8] и клинической эндокринологии [9,10]. Стабильное функционирование регуляторных механизмов щитовидной железы является важным условием существования животного организма, обеспечивающим его адекватное приспособление к условиям внешней среды [11,12]. На исключительную важность изучения механизмов регуляции желез внутренней секреции указывает академик Ф.И. Фурдуй, обозначив одним из методологических принципов санокреатологии исследование механизмов регуляции функции щитовидной железы, обеспечивающей во взаимодействии с другими эндокринными железами, поддержание и сохранение здоровья [13,14].

Регуляцию функции щитовидной железы осуществляет ряд структур центральной нервной системы, координирующих и контролирующих синтез и секрецию гормонов, особое место среди которых занимает гипоталамус, где локализованы нейросекреторные ядра и центры, принимающие участие в регуляции синтеза и секреции гормонов аденогипофиза [15], формирующие трансгипофизарный механизм, а также нервные структуры, обеспечивающие нервный контроль посредством парагипофизарного механизма [16] (рис.).

Концепции биологической кибернетики [17] предусматривают, что контроль и управление деятельностью щитовидной железы осуществляется регуляторной системой, включающей следующие компоненты: 1) управляющее устройство, 2) датчики, воспринимающие информацию на входе (рецепторы тиреоидных гормонов, тиреотропина и тиреолиберина, расположенные на каждом из компонентов гипоталамо-гипофизарной системы) и выходе системы (рецепторы тиреотропина, ацетилхолина и катехоламинов), 3) входные и выходные каналы связи (кровь, лимфа и цереброспинальная жидкость, участвующие в реализации трансгипофизарного механизма, а также афферентные и эфферентные нервы автономной нервной системы, обеспечивающие парагипофизарный механизм регуляции [18].

Обращает на себя внимание сложность структуры управляющего устройства, включающего гипоталамические нейросекреторные нейроны, локализованные между задней дорсальной преоптической областью и аркуатным ядром, а также ядра передней и медиобазальной областей. Данную область называют тиреотропной зоной гипоталамуса [19], однако эту область, по нашему мнению, целесообразно называть тиреорегуляторной [20], поскольку, во-первых, она содержит нейросекреторные нейроны, не только стимулирующие (тиреолиберин) [21], но и тормозящие (соматостатин) [22] активность гипофизарно-тиреоидной системы, во-вторых, гипоталамус, являясь высшим центром автономной нервной системы, оказывает разнонаправленное действие на тиреоидную функцию [23].

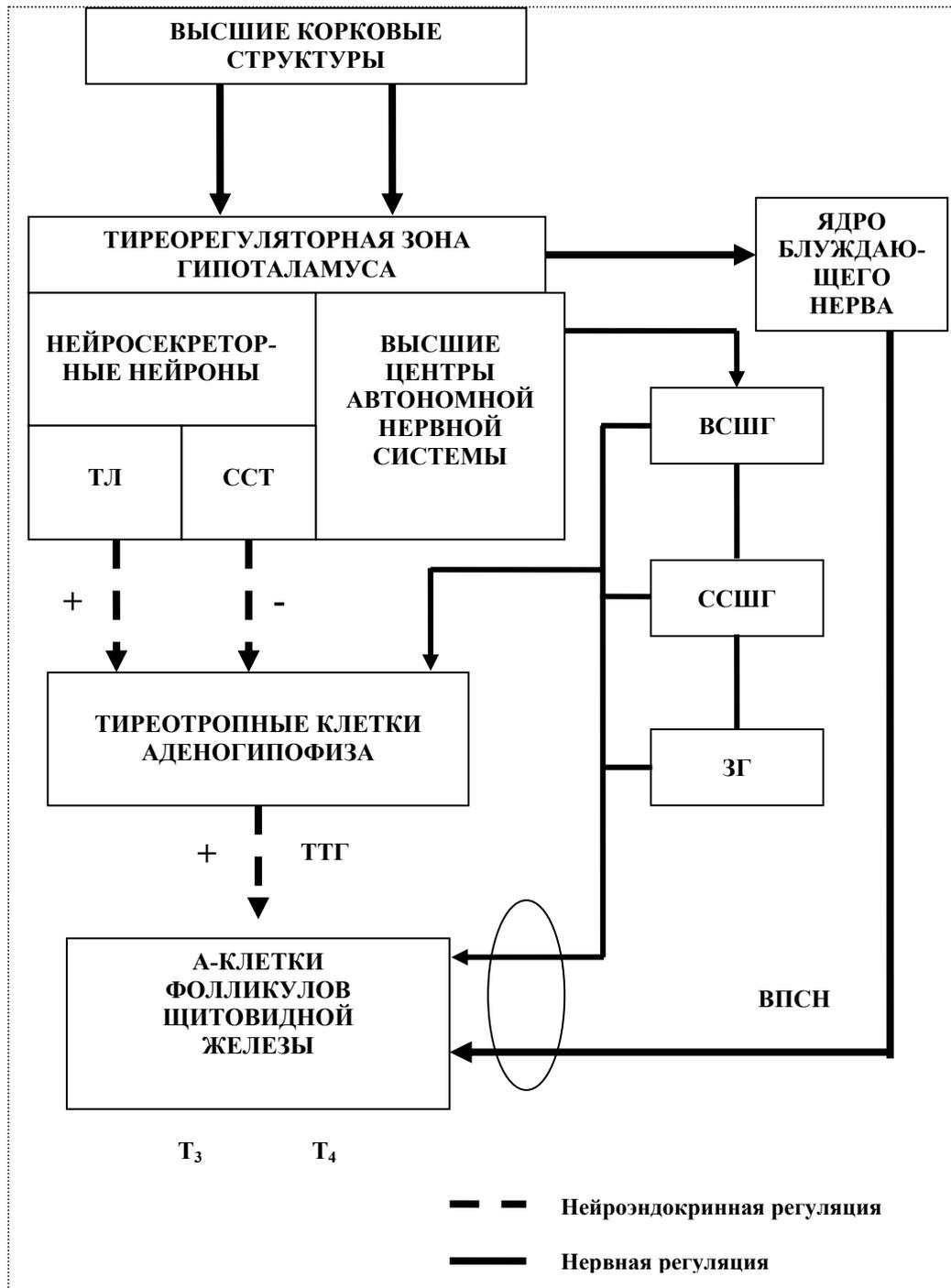


Рис. Схема нейроэндокринной и нервной регуляции секреции йодсодержащих гормонов щитовидной железы: ТЛ – тиреолиберин; ССТ – соматостатин; ТТГ – тиреотропный гормон гипофиза; Т₃ – трийодтиронин; Т₄ – тироксин; ВСШГ – верхний симпатический шейный ганглий; ССШГ – средний симпатический шейный ганглий; ЗГ – звездчатый ганглий; ВПСН – ветви парасимпатических нервов щитовидной железы.

Нормальная деятельность трансгипофизарного механизма регуляции невозможна без постоянного обмена информации по каналам прямой, а также петлям ультракороткой, короткой и длинной обратной связи [24]. Известно, что реализация биологического действия гормонов, а также регуляция их синтеза и секреции, осуществляется при их взаимодействии с соответствующими мембранными, цитоплазматическими или ядерными рецепторами – молекулами, трансформирующими гормональный

сигнал в гормональное действие [25]. Функциональная активность аденогипофизарных тиреотрофов обеспечивается благодаря взаимодействию тиреолиберина с его рецепторами на клетках данной группы. Тиреолиберин опосредует свое действие через внутриклеточный вторичный мессенджер, роль которого выполняют система фосфолипаза С, инозитол трифосфат, Ca^{2+} -зависимая протеинкиназа С [26,27]. Конечный биологический эффект, выражающийся в синтезе и секреции ТТГ, достигается посредством фосфорилирования ферментов специфическими протеинкиназами [26,27]. Плазматический рецептор ТТГ, находящийся на А-тиреоцитах, гипоталамических нейронах, а также на самих тиреотрофах аденогипофиза, состоит из семи трансмембранных фрагментов [28]. Стимуляция биосинтетической и секреторной активности щитовидной железы, а также регуляция эффекта тиреотропина, направляемого гипоталамическими нейронами, осуществляется с участием вторичного мессенджера – циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) при активировании рецептора посредством стимуляции системы аденилатциклаза – цАМФ х [28].

Гормоны гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы активируют вторичные мессенджеры через связывание с гуанилатнуклеотидными белками (G-белки), в структуру которых включены а-, b-, g-субъединицы, оказывающие разнонаправленные эффекты на аденилатциклазу, фосфолипазу С, фосфодиэстеразу, K^{+} - и Ca^{2+} - каналы [28,29].

Специфическое действие тиреоидных гормонов проявляется лишь после их комплексования с соответствующими рецепторами. При этом следует отметить, что T_3 оказывает своё физиологическое действие сразу [30,31], тогда как T_4 сначала подвергается деиодинации и затем ассоциирует с цитоплазматическими рецепторами, образуя тироидцитоплазматический комплекс [30,31]. После его диссоциации T_3 образует гормонально-рецепторный комплекс с ядерными рецепторами гипоталамических нейронов, тиреотрофов и тироцитов. Действие трийодтиронина и тироксина опосредуется гормонорецепторным комплексом, который, связываясь со специфическими областями ДНК, действует на специфические гены [31]. Механизм проникновения гормонов в клетки пока не выяснен окончательно. Существует мнение, что они легко диффундируют через липидную клеточную мембрану и связываются внутриклеточными белками [30,31]. По другим данным тиреоидные гормоны взаимодействуют сначала с рецептором на плазматической мембране, где комплексируются с белками, образуя внутриклеточный комплекс тиреоидных гормонов [2,6]. Биологическое действие, осуществляемое T_3 , происходит в результате взаимодействия T_3 с ядерными рецепторами, а также, обнаруженными недавно рецепторами митохондрий [31]. Тиреоидные гормоны регулируют синтез белка на уровне транскрипции, латентный период которой составляет 12-24 часа [9,11]. Помимо внутриклеточного действия, тиреоидные гормоны стимулируют транспорт глюкозы и аминокислот через клеточную мембрану, непосредственно влияя на активность некоторых локализованных в ней ферментов [15]. Следует обратить внимание, что комплексное применение адекватных методов исследования, используемых в классической эндокринологии, нейроэндокринологии, а также в молекулярной биологии, обеспечило более детальное понимание механизма трансгипофизарной регуляции по сравнению с нервной. По нашему мнению это обусловлено тем, что, во-первых, сравнительно недавно было установлено не только трофическое, но и секреторное влияние нервов щитовидной железы, во-вторых, методические приёмы, применяемые в экспериментальной практике, оказывают влияние не только на щитовидную железу, но и вызывают серьёзные нарушения жизненно важных функций (экстирпация шейных симпатических ганглиев), позволяют оценить вклад только одного из отделов автономной нервной системы (фармакологическая десимпатизация), не давая возможности для более детального выявления роли нервных механизмов [32]. Нами разработан метод денервации щитовидной железы у крыс [20], являющихся одним из основных объектов исследования в нейроэндокринологии [8], обеспечивающей полное исключение нервного механизма регуляции при минимальной травматизации животного. Обнаружено, что в отличие от электрокоагуляции паравентрикулярных ядер гипоталамуса [33], являющихся основными структурами, синтезирующими и секретирующими тиреолиберин [4,17], эффект разрушения которых проявляется уже через несколько часов, латентный период денервации составляет 60-90 дней [34]. Кроме того обнаружено, что дефицит тиреолиберина оказывает более выраженное тормозное действие на синтез и секрецию тиреоидных гормонов по сравнению с денервацией щитовидной железы, что позволяет предположить доминантную роль трансгипофизарного механизма. Вместе с тем денервация щитовидной железы вызывала уменьшение концентрации

йодсодержащих тиреоидных гормонов, сочетавшихся с изменениями структуры тиреоцитов, характерных для умеренной степени гипотиреозидизма, указывающих на комплементарный характер взаимодействия транс- и парагипофизарного механизмов регуляции.

Литература:

1. Фурдуй Ф. И. Физиологические механизмы стресса и адаптации при остром действии стресс-факторов. - Кишинёв: Штиинца, 1986. - 238 с.
2. Visser W.E., Friesema E.C., Jansen J., Visser T.J. Thyroid hormone transport in and out of cells // Trends Endocrinol Metab. - 2008. - Vol.19. - No2. - P. 50-56.
3. Heuer H. The importance of thyroid hormone transporters for brain development and function // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. - 2007. - Vol.21. - No2. - P.265-276.
4. Lechan R.M., Fekete C. The TRH neuron: a hypothalamic integrator of energy metabolism // Prog. - Brain Res. - 2006. - Vol.153. - P.209-235.
5. Эккерт Р. Физиология животных, т. 1. - М.: Мир, 1991. - 348 с.
6. Beck-Peccoz P., Persani L., Calebiro D., et al. Syndromes of hormone resistance in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. - 2006. - Vol.20. - No4. - P.529-546.
7. Мельник Б.Е., Робу А.И., Кривая А.П., Палади Е.С. Меланоцитстимулирующий гормон и адаптация. - Кишинёв: Штиинца, 1983. - 149 с.
8. Робу А.И. Стресс и гипоталамические гормоны. - Кишинёв: Штиинца, 1989. - 220 с.
9. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреоидология. - Москва: Медицина, 2007. - 816 с.
10. Кандрор В.И., Крюкова И.О., Крайнова С.И. Антитиреоидные антитела и аутоиммунные заболевания // Проблемы эндокринологии. - 1997. - Т. 43. - No3. - С.28-30.
11. Kim B. Thyroid hormone as a determinant of energy expenditure and the basal metabolic rate // Thyroid. - 2008. - Vol.18. - No2. - P.141-144.
12. Hollenberg A.N. The role of the thyrotropin-releasing hormone (TRH) neuron as a metabolic sensor // Thyroid. - 2008. - Vol.18. - No2. - P.131-139.
13. Furdui T. Sanocreatologia – direcție nouă în biomedicină. Scopul și sarcinile ei // Materialele Congresului V al Fiziologilor din Republica Moldova. - Chișinău, 1999, p.3-4.
14. Фурдуй Ф. И. Проблема стресса и преждевременной биологической деградации человека и санокреатология, их настоящее и будущее // În: Academicianul Teodor Furdui: savant, mentor, militant. - Alcăt. dr.șt. biol. Valentina Ciochină. - Chișinău: Tipogr. Academiei de Științe a Moldovei, 2006, p.13-32.
15. Fliers E., Alkemade A., Wiersinga W.M., Swaab D.F. Hypothalamic thyroid hormone feedback in health and disease // Prog Brain Res. - 2006. - Vol.153. - No1. - P.189-207.
16. Palkovits M. Interconnections between the neuroendocrine hypothalamus and the central autonomic system. Geoffrey Harris Memorial Lecture, Kitakyushu, Japan, October 1998 // Front Neuroendocrinol. - 1999. - Vol.20. - No4. - P.270-295.
17. Fekete C., Lechan R.M. Negative feedback regulation of hypophysiotropic thyrotropin-releasing hormone (TRH) synthesizing neurons: role of neuronal afferents and type 2 deiodinase // Front Neuroendocrinol. - 2007. - Vol. 28. - No2-3. - P.97-114.
18. Ноздрачёв А. Д., Буколова Р.П. Симпатический ганглий-периферический нейроэндокринный центр // Успехи физиологических наук. - 1993. - Т.24.- No 1. - С.80-89.
19. Ажипа Я. И. Нервы желез внутренней секреции и медиаторы в регуляции эндокринных функций. - Москва: Наука, 1981. - 503 с.
20. Корлэтяну А.Н., Тросиненко А.В. Денервация щитовидной железы как один из методов изучения ее регуляции // Analele Științifice ale Universității de Stat din Moldova. Seria „Științe chimico-biologice”. - Chișinău: CEP USM, 2002, p.36-37.
21. Alkemade A., Friesema E.C., Unmehopa U.A et al. Neuroanatomical pathways for thyroid hormone feedback in the human hypothalamus // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2005. - Vol.90. - No7. - P.4322-4334.
22. Gary K.A., Sevarino K.A., Yarbrough G.G. et al. The thyrotropin-releasing hormone (TRH) hypothesis of homeostatic regulation: implications for TRH-based therapeutics // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 2003. - Vol.305. - No2, p.410-416.
23. Shahar T., Palkovits M. Cross over of forebrain and brainstem neuronal projections to spinal cord sympathetic preganglionic neurons in the rat // Stress. - 2007. - Vol.10. - No2. - P.145-152.
24. Fliers E., Unmehopa U.A., Alkemade A. Functional neuroanatomy of thyroid hormone feedback in the human hypothalamus and pituitary gland // Mol. Cell. Endocrin. - 2006. - Vol.251. - No1-2. - P.1-8.

25. Köhrle J. Thyroid hormone transporters in health and disease: advances in thyroid hormone deiodination // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2007. - Vol.2. - No2. - P.173-191.
26. Yarbrough G.G., Kamath J., Winokur A., Prange A.J. Jr. Thyrotropin-releasing hormone (TRH) in the neuroaxis: therapeutic effects reflect physiological functions and molecular actions // *Medical Hypotheses.* - 2007. - Vol.69. - No6. - P.1249-1256.
27. Heuer H., Schäfer M.K., O'Donnell D., Walker P., Bauer K. Expression of thyrotropin-releasing hormone receptor 2 (TRH-R2) in the central nervous system of rats // *J. Comp. Neurol.* - 2000. - Vol.11. - No428 (2). - P.319-336.
28. Smith B.R., Sanders J., Furmaniak J. TSH receptor antibodies // *Thyroid.* - 2007. - Vol.17. - No10. - P. 923-938.
29. Rapoport B., McLachlan S.M. The thyrotropin receptor in Graves' disease // *Thyroid.*- 2007. - Vol.17. - No10. - P.911-922.
30. Dupré S.M., Guissouma H., Flamant F., et al. Both thyroid hormone receptor (TR) beta 1 and TR beta 2 isoforms contribute to the regulation of hypothalamic thyrotropin-releasing hormone // *Endocrinology.* - 2004. - Vol.145. - No5. - P.2337-2345.
31. Lechan RM, Fekete C. Role of thyroid hormone deiodination in the hypothalamus // *Thyroid.*- 2005. - Vol.15. - No8. - P. 883-897.
32. Corlăteanu A. Metoda experimentală de studiere a influenței sistemului nervos vegetativ asupra activității glandei tiroide // *Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.* - Vol.1: Probleme medico-biologice. Ediția VI. - Chișinău: CEP USMF, 2005, p.170-174.
33. Corlăteanu A. Importanța mecanismului parahipofizar în reglarea stării morfofuncționale a glandei tiroide // *Buletinul Academiei de Științe din Moldova. Seria „Științele vieții”.* - 2006. - Nr.2 (299). - P.15-20.
34. Corlăteanu A. Impactul mecanismului de reglare parahipofizară asupra stării morfofuncționale a glandei tiroide la influența diferitelor condiții termice // *Studia Universitatis. Revistă științifică a Universității de Stat din Moldova. Seria „Științe ale naturii ”.* - Chișinău: CEP USM, 2007. - Nr.1. - P.9-14.

Notă: Materialele au fost prezentate la Simpozionul Internațional *Mecanisme molecular-genetice ale proceselor metabolice*, 4 septembrie 2008, Chișinău, Moldova.