

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 612.018.2:577.175.44].06:612.751.1

Ж. Е. Белая, Л. Я. Рожинская, Г. А. Мельниченко

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДЕЙСТВИИ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ И ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА НА КОСТНУЮ ТКАНЬ

Отделение нейроэндокринологии и остеопатий (зав. — доктор мед. наук Л. Я. Рожинская) Института клинической эндокринологии (дир. — член-корр. РАМН Г. А. Мельниченко) ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Роль тиреоидных гормонов и ТТГ в метаболизме костной ткани

Взаимосвязь между патологией щитовидной железы и состоянием костной ткани впервые была замечена еще в 1891 г., когда Recklinghausen описал множественные переломы у пациента с нелеченым тиреотоксикозом [51]. Несмотря на то, что в современной этиологической и патогенетической классификации остеопороза тиреотоксикоз включен в группу вторичного остеопороза [1—3, 6], различные аспекты действия тиреоидных гормонов на костную ткань продолжают изучать до сегодняшнего дня [51].

Целью настоящего обзора является обсуждение механизмов влияния тиреоидных гормонов на кость и в большей степени анализ новой информации о биологическом и клиническом значении ТТГ для костной ткани. В обзоре также приведены сведения о физиологии костного ремоделирования и

механизмам активации рецепторов к тиреоидным гормонам и ТТГ, что необходимо для более цельного понимания гипотез, объясняющих возможные пути влияния ТТГ на костные клетки.

Физиология тиреоидных гормонов и механизм их действия на клеточном уровне

Прогормон 3,5,3',5'-L-тетрайодтиронин (T_4) синтезируется в щитовидной железе вместе с небольшим количеством активного гормона 3,5,3'-L-трийодтиронина (T_3). Ферменты йодтирониндейодирования (D) переводят T_4 в T_3 через 5'-модейодирование, при этом в тканях человека преобладает дейодиназа D2 [12]. Дейодиназа D3 (D3) инактивирует T_4 и T_3 через 5-модейодирование. Внутриклеточная концентрация T_3 зависит от относительной активности разных дейодиназ [14] (рис. 1).

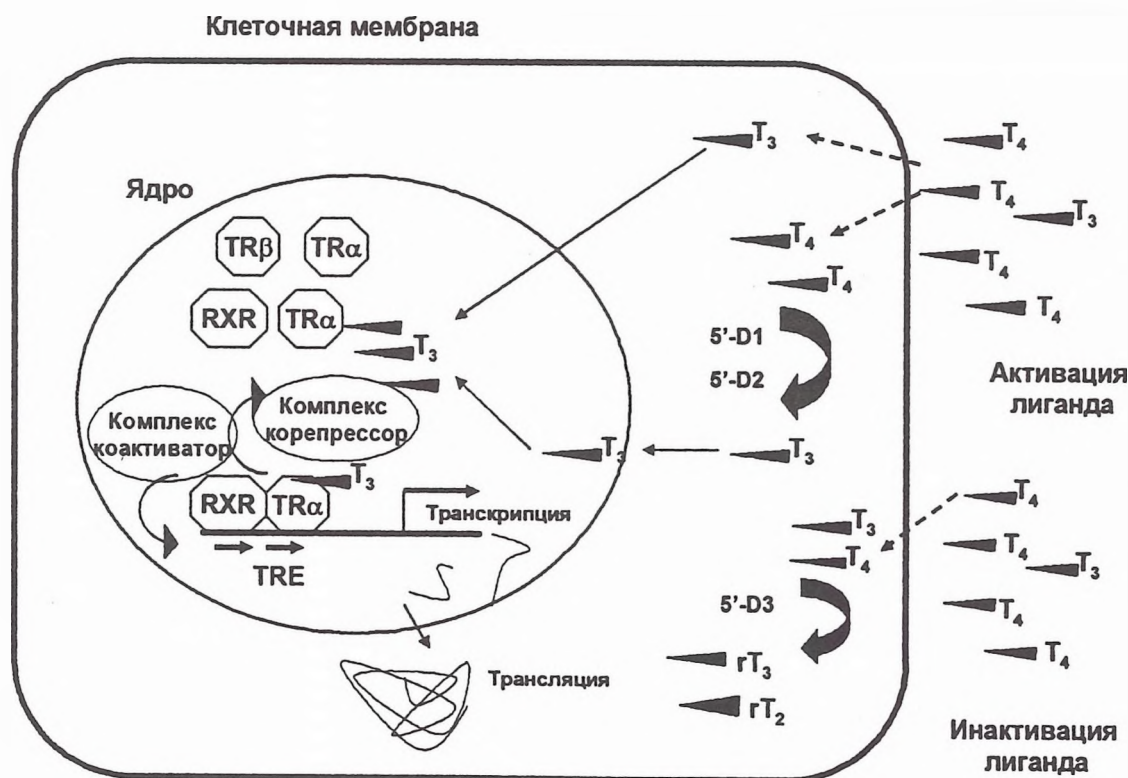


Рис. 1 [модифицировано из 51]. Механизм действия тиреоидных гормонов.

T_3 — 3,5,3'-L-трийодтиронин; T_4 — 3,5,3',5'-L-тетрайодтиронин; rT_3 , rT_2 — инактивированные тиреоидные гормоны; 5'-D1; 5'-D2; 5'-D3 — тиреоидные дейодиназы 1;2;3; TRE — специфические элементы генов, транскрипция которых активируется тиреоидными гормонами; TRα — тиреоидный рецептор α; TRβ — тиреоидный рецептор β; RXR — ретиноидный X-рецептор.

Клеточные влияния T_3 опосредуются через рецептор тиреоидных гормонов, который является членом семейства ядерных рецепторов и функционирует как индуцируемый T_3 фактор транскрипции (см. рис. 1) [42, 43]. T_3 обладает в 100 раз меньшей аффинностью к ядерным рецепторам по сравнению с T_4 и не вызывает активацию транскрипции [14]. T_3 -рецепторы α ($TR\alpha$) и β ($TR\beta$) кодируются двумя разделенными генами — $THRA$ (ген рецептора тиреоидных гормонов α) и $THRB$ (ген рецептора тиреоидных гормонов β), расположенными у человека на хромосомах 17 и 3 соответственно [29, 51, 71]. Как $THRA$ -, так и $THRB$ -гены транскрибируются как множественные РНК-изоформы [34, 42, 54, 73]. Внутри ядра рецепторы к T_3 связаны как гетеродимеры с ретиноидными X-рецепторами (RXR) для спецификации гормоночувствительных элементов в регионе промотора чувствительных генов [11, 74]. В отсутствие T_3 несвязанный RXR- TR гетеродимер присоединяется к элементам генов, транскрибируемых тиреоидными гормонами (thyroid-response elements — TRE), и таким образом опосредует подавление транскрипции. Связь T_3 приводит к диссоциации комплекса корепрессора, восстановлению комплекса коактиватора и, следовательно, активации транскрипции генов, чувствительных к тиреоидным гормонам (см. рис. 1) [11, 51, 73, 74].

Экспериментальные исследования на животных показали, что в костной ткани преобладает экспрессия рецептора к тиреоидным гормонам α ($TR\alpha$) [11, 54], тогда как рецептор к тиреоидным гормонам β ($TR\beta$) экспрессируется в костях в 10 раз меньше, чем $TR\alpha$. Функционально в скелете также доминирует $TR\alpha$ [53, 66]. У мышей $TR\alpha$ (0/0), лишенных всех изоформ рецептора $TR\alpha$, развивается задержка роста с отсроченной оксификацией костей и сниженной минерализацией, несмотря на эутиреоз [30]. Такие изменения скелета сходны с клинической картиной гипотиреоза у детей. В то же время у мышей $TR\beta$ (-/-), полностью лишенных $TR\beta$ -изоформ, наблюдалась клиническая картина резистентности к тиреоидным гормонам при нормальном развитии скелета [26, 29]. Однако мыши $TR\alpha$ (0/0) $TR\beta$ (-/-) имели более выраженные изменения со стороны костной системы, чем $TR\alpha$ (0/0), что показывает возможность частичной компенсации $TR\beta$ при отсутствии $TR\alpha$ в костях [29]. Кроме того, селективный агонист $TR\beta$, используемый у грызунов с врожденным гипотиреозом, позволяет частично восстановить развитие скелета и его созревание [27], хотя использование T_3 дает значительно лучшие результаты. Таким образом, преобладание функциональной активности различных изоформ тиреоидного рецептора в той или иной ткани может оказывать селективное влияние на органы и использоваться в терапии, а также для предотвращения побочных эффектов проводимой терапии тиреоидными гормонами [28, 72].

Физиология ремоделирования костной ткани у человека

У взрослых людей механизмы регенерации скелета поддерживаются благодаря костному ремоде-

лированию, которое заключается в локальном удалении старой костной ткани остеокластами и замещении этого участка новой тканью остеобластами [44]. Ремоделирование позволяет кости адаптироваться к механическим нагрузкам и восстанавливать микроповреждения, что поддерживает прочность кости.

До настоящего времени не совсем понятно, что инициирует ремоделирование в отдельном участке скелета, но наиболее вероятно, что регуляторами являются паракринные факторы, секретируемые остеокластами, когда последние подвергаются механическим стимулам [31]. Имеются доказательства, что 2 белка, вырабатываемых остеобластами, участвуют в регуляции ремоделирования кости [31]. Первый компонент этой системы — фактор дифференцировки остеокластов, называемый RANKL (лиганд рецептора — активатора ядерного фактора каппа бета), который присоединяется к своему рецептору — RANK (рецептор — активатор ядерного фактора каппа бета) на поверхности предшественников остеокластов, что активирует NF- κ B (ядерный фактор каппа бета) и напрямую стимулирует дифференцировку остеокластов. Вторым компонентом системы OPG (остеопротегерин) — растворимый белок, который связывается с RANKL и тем самым блокирует его способность к взаимодействию с RANK-рецептором [13, 31].

Активированные остеокласты приклеиваются к поверхности минерализации кости и секретируют ионы водорода через протонную помповую систему и лизосомальные ферменты, которые разрушают протеиновый матрикс кости при низком pH. Когда резорбция закончена, остеокласты подвергаются запрограммированной клеточной гибели (апоптозу) в течение реверсивной фазы [31, 44]. После апоптоза остеокластов начинается финальная фаза — костеобразование. Остеобласты вторгаются в область резорбции, секретируют новый матрикс, и начинается минерализация [31, 44]. Активность двух типов клеток — остеобластов и остеокластов, таким образом, тесно связана. Однако когда есть увеличение активности остеокластов или уменьшение активности остеобластов, каждая резорбтивная поверхность только частично заполнена, что приводит к снижению массы кости.

Влияние тиреоидных гормонов на костный метаболизм

T_3 способен влиять на функцию остеобластов как прямым воздействием через $TR\alpha$ -рецепторы, так и опосредованно. В частности, T_3 стимулирует синтез остеокальцина, коллагена 1-го типа и щелочной фосфатазы, а также индуцирует проангиогенный фактор коллагеназу-3/матрикс металлопротеиназы 13 (MMP13), желатиназу-B (MMP9) и тканевый ингибитор матрикса металлопротеиназы [55, 59]. Кроме того, T_3 опосредованно регулирует ответ остеобластов на паратиреоидный гормон через изменение синтеза рецепторов к паратгормону [32], увеличение скорости дифференцировки остеобластов и апоптоза и стимуляцию синтеза RANKL [46]. Также T_3 влияет на экспрес-

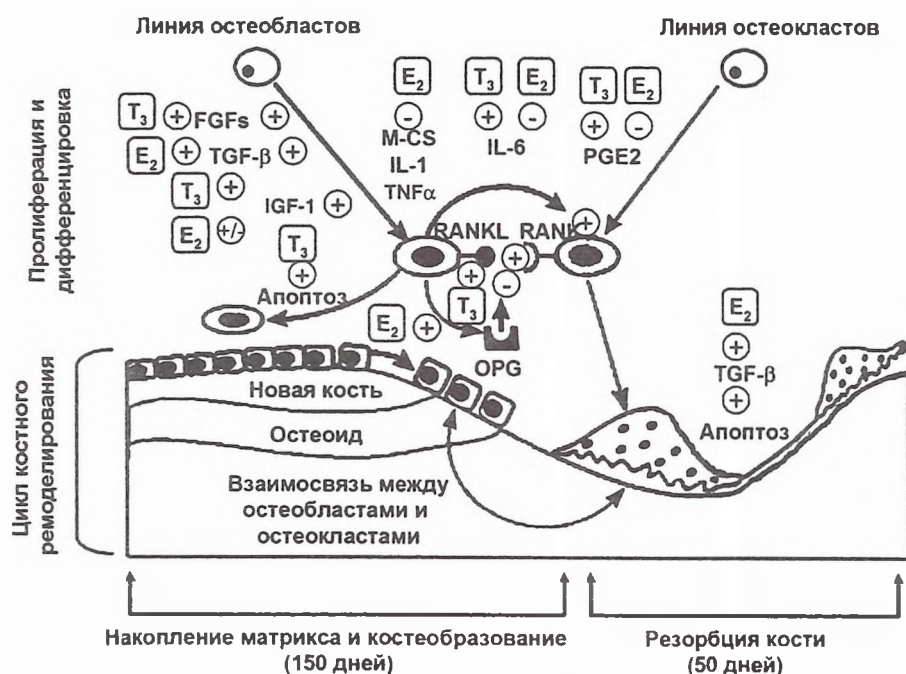


Рис. 2 [модифицировано из 12]. Роль тиреоидных гормонов и эстрогенов в цикле костного ремоделирования.

T₃ — 3,5,3'-L-трийодтиронин; E₂ — эстрадиол; OPG — остеопротегерин; RANKL — лиганд активатора ядерного фактора κB; RANK — активатор ядерного фактора κB; FGFs — факторы роста фибробластов; IGF-1 — инсулиноподобный фактор роста 1; TGF-β — трансформирующий фактор роста β; M-CSF — макрофаг-колониестимулирующий фактор; TNFα — фактор некроза опухолей α; IL-1 — интерлейкин-1; IL-6 — интерлейкин-6; PGE2 — простагландин E2.

сию гена рецептора фактора роста фибробластов 1 (FGFR1), что может иметь значение в пролиферативном и проапоптотическом действии T₃ [66]. Наиболее вероятно, что T₃ влияет на резорбцию костной ткани остеокластами опосредованно, через стимулирование интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8), простагландина E₂ и других цитокинов, вовлеченных в остеокластогенез [39, 62]. T₃ также стимулирует синтез инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) и его регуляторных связывающих протеинов (IGF-1 BP-2 и BP-4) [45, 63]. Эти наблюдения показывают, что T₃ прямо и косвенно способствует пролиферации остеобластов, их дифференцировке и апоптозу (рис. 2). В то же время стимуляция T₃ остеокластов приводит только к резорбции костной ткани и действие T₃ на остеокласты происходит через стимуляцию IGF-1, а также воздействие на фактор роста фибробластов (FGF), IL-6, простагландины и индукцию RANKL (см. рис. 2) [12]. Здесь же необходимо отметить протективный эффект эстрогенов на кость, отсутствие которого усугубляет потерю костной ткани у пациентов с избытком тиреоидных гормонов. Эстрогены уменьшают остеокластогенез через увеличение OPG и подавление синтеза интерлейкина-1 (IL-1), IL-6, фактора некроза опухолей α (TNFα) и макрофаг-колониестимулирующего фактора (M-CSF). Кроме того, эстрогены оказывают регулирующее влияние на IGF-1 (хотя ответ может зависеть от пола) и способны увеличивать трансформирующий фактор роста β (TGFβ), который снижает активность остеокластов и увеличивает их апоптоз (см. рис. 2) [12].

Таким образом, при увеличении концентрации тиреоидных гормонов сверх физиологической нормы время всех фаз костного ремоделирования уменьшается, а частота появления участков ремоделирования увеличивается, т. е. активность остеобластов и остеокластов увеличивается, а цикл ремоделирования уменьшается на 50%. Эти изменения непропорциональны (активность остеокластов и остеобластов увеличивается неодинаково), что приводит к потере 10% массы кости за один цикл ремоделирования и увеличению риска развития переломов [23, 48].

Тиреотропный гормон и механизм его влияния на клетки

В настоящее время есть основания предполагать, что не только тиреоидные гормоны, но и ТТГ оказывают прямое физиологическое влияние на костную ткань. ТТГ — это гликопротеиновый гормон передней доли гипофиза, состоящий из двух нековалентно связанных субъединиц — α и β [31]. Ген α-субъединицы локализован на хромосоме 6, и структурно эта часть одинакова у всех гликопротеидных гормонов гипофиза. Ген β-субъединицы локализован на хромосоме 1 и β-субъединица специфична для ТТГ [31]. ТТГ является основным гормоном, необходимым для развития щитовидной железы, синтеза и секреции тиреоидных гормонов [25]. Реализация эффектов ТТГ осуществляется через связь со специфическим рецептором к тиреотропному гормону (ТТГ-Р) [24]. ТТГ-Р представляет собой одноцепочечный гликопротеид, содержащий 764 аминокислоты, ген ТТГ-Р у человека локализован на хромосоме 14q3. Рецептор к тиреотропному гормону принадлежит к семейству рецепторов гликопротеиновых гормонов суперсемейства парных G-протеин-трансмембранных рецепторов [24, 36, 38]. Структурно ТТГ состоит из внешней части — эктодомена, или субъединицы А, которая вовлечена в связь с лигандом, и внутренней части — субъединицы В, включающей трансмембранную и внутриклеточную части [24, 31]. Через субъединицу В реализуются такие эффекты ТТГ, как развитие клеток щитовидной железы, синтез тиреоидных гормонов и их высвобождение [31].

Связь ТТГ с рецептором приводит к активации системы G-протеин-аденилатциклаза — циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), а также может быть активирована фосфатидилинозитолфосфатная система с увеличением концентрации внутриклеточного кальция [31] (рис. 3). В клетках щитовидной железы изменения уровня внутриклеточного кальция и фосфолипаза С регулируют расход йода, продукцию перекиси водорода и йодирование

тиреоглобулина, тогда как аденилат-циклаза и цАМФ регулируют поглощение йода и транскрипцию тиреоглобулина, тиреоидной пероксидазы и натрий-йодидного транспортера [18].

Многие исследования показали присутствие рецептора ТТГ не только в ткани щитовидной железы, но и в клетках других органов. В частности, экспрессия рецептора ТТГ была обнаружена в лимфоцитах [7, 16, 20, 40], тимусе [40, 49, 65], гипофизе [15, 56], яичках [19, 41], почках [60], головном мозге [17], жировой ткани и фибробластах [8, 22, 33, 70], сердце [21, 61], скелетной мускулатуре, в том числе экстраорбитальных мышцах [5], коже [5], кишечнике [5, 40], печени и поджелудочной железе [5] и костях [4, 37, 47, 52, 69].

Возможные механизмы воздействия ТТГ на костную ткань

Далеко не во всех тканях, где выявлена экспрессия рецептора ТТГ, показана его физиологическая роль. Недавнее фундаментальное исследование Е. Abe и соавт. продемонстрировало ключевую роль ТТГ в ремоделировании кости, которая не зависит от влияния циркулирующих тиреоидных гормонов [4]. Эксперименты проводились как *in vitro*, так и *in vivo* на культурах клеток остеосаркомы грызунов и живых грызунов (мыши), гомозиготных по отсутствию рецептора ТТГ (ТТГР -/-) и гетерозиготных (ТТГР +/-). Животным проводилась заместительная терапия тиреоидными гормонами. У гомозиготных особей на фоне достижения эутиреоза удалось нормализовать массу тела, но не массу и толщину костей, за исключением массы бедренных костей. У гетерозиготных особей уменьшение экспрессии даже 50% рецептора ТТГ привело к выраженному остеопорозу, который сочетался с остеосклерозом [4]. Особенно интересно, что рецептор ТТГ оказался способным независимо регулировать резорбцию и формирование кости. Например, при постменопаузальном остеопорозе наблюдается увеличение как костеобразования, так и в большей степени костной резорбции, что приводит к остеопорозу без фокального остеосклероза [58]. Наличие фокального склероза совместно с остеопорозом предполагает автономную активность остеобластов и остеокластов и как минимум пространственную диссоциацию формирования и резорбции, т. е. возможность повышения активности остеобластов и образование новой кости на участке, который не подвергался предварительной резорбции. На основании целого ряда экспериментов *in vivo* и *in vitro*, в том числе отдельно на культурах клеток остеокластов или остеобластов, авторы приходят к следующим выводам: *in vitro* ТТГ оказывает воздействие независимо как на остеобласты, так и на остеокласты; рецептор ТТГ представлен на обоих клеточных типах; фенотип остеокластов у му-

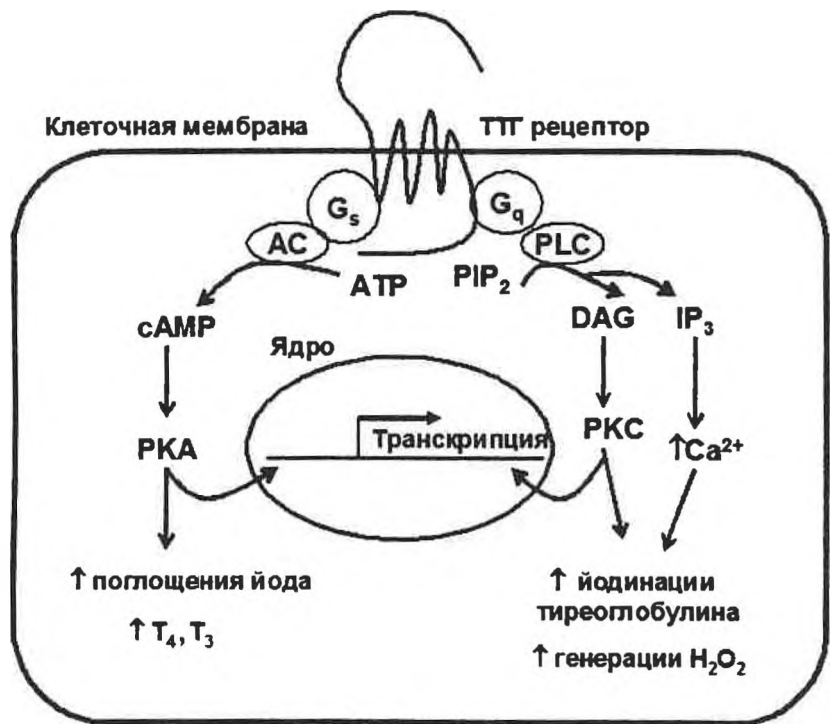


Рис. 3. Механизм активации рецептора ТТГ у человека на примере рецептора ТТГ тироцита.

G_s, G_q — две различные формы G-протеина, через которые активируется рецептор ТТГ; AC — аденилат-циклаза; АТФ — аденозинтрифосфат; сАМФ — циклический аденозинмонофосфат; PKA — протеинкиназа А; PLC — фосфолипаза С; PIP₂ — фосфатидилинозитолдифосфат; DAG — диацилглицерол; IP₃ — инозитолмонофосфат; Ca²⁺ — кальций ионизированный; PKC — фосфокиназа С; H₂O₂ — перекись водорода.

тантных животных не является результатом увеличения экспрессии остеобластами RANKL и M-CSF [4]. Вместо увеличения уровня RANKL и M-CSF у мышей наблюдалось увеличение TNFα — цитокина, который синергичен RANKL в процессе остеокластогенеза [4]. Таким образом, в нормальной клетке ТТГ подавляет дифференцировку остеокластов и остеобластов из их предшественников [4, 52]. В клетках ТТГР -/- это подавление смещено и наблюдается увеличение как костной формации, так и костной резорбции. На рис. 4 показан возможный механизм увеличения костного метаболизма в отсутствие рецептора к ТТГ на предшественниках остеокластов и остеобластов [52]. Предшественники остеобластов увеличивают экспрессию рецептора к фактору роста эндотелия сосудов 2 (Flk-1, или VEGFR2) и белков, относящихся к рецептору липопротеинов из низкой плотности (LRP-5), что ведет к увеличению количества остеобластов и соответственно увеличению костной формации. Также остеобласты повышают продукцию TNFα, что стимулирует дифференцировку остеокластов. Предшественники остеокластов в отсутствие рецептора к ТТГ увеличивают чувствительность к RANKL-опосредованной дифференцировке (без увеличения концентрации RANKL) с ростом фосфорилирования митогенактивированных протеинкиназ 8, 9, 10 (JNK-р MAPK, или JNK) и активации NF-κB (см. рис. 4) [4, 52]. На сегодняшний день сложно сказать, нашли ли авторы экспериментов исчерпывающую информацию о биологической роли ТТГ в костной ткани, но любопытно

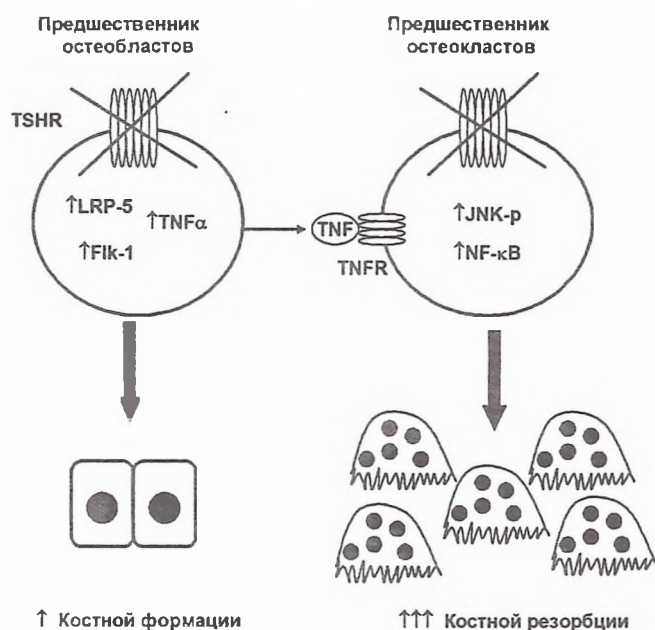


Рис. 4 [модифицировано из 52]. Схема увеличения костного метаболизма в отсутствие рецептора к ТТГ.

Fik-1, или VEGFR2 — рецептор к фактору роста эндотелия сосудов 2; LRP-5 — белок, относящийся к рецептору липопротеинов низкой плотности; TNFα — фактор некроза опухолей α; JNK-p — митогенактивируемые протеинкиназы 8, 9, 10; NF-κB — ядерный фактор каппа В; TSHR — рецептор к тиреотропному гормону; TNF — фактор некроза опухолей; TNFR — рецептор к фактору некроза опухолей.

отметить, что у мышей, лишенных рецептора к тиреоидным гормонам, как упоминалось выше, нарушался рост костей и созревание, т. е. минерализация костной ткани, без нарушений ремоделирования [30], тогда как мыши, лишенные рецептора ТТГ, при возмещении тиреоидных гормонов восстановили минерализацию кости, но не ремоделирование [4]. Однако при интерпретации результатов этого исследования необходимо учитывать некоторые отличия в физиологии костной системы грызунов и человека, в частности способность костей мыши к росту в течение всей жизни. В то же время экспериментальные модели грызунов широко используются в настоящее время для доклинических испытаний антиостеопоротических препаратов [68], моделирования остеопороза [57] и даже изучения особенностей ремоделирования кости [9, 64].

Эксперименты с рецептором к ТТГ проводили и на культурах клеток человека, полученных от здоровых доноров [69]. В культуре неизмененных остеобластов человека была обнаружена матричная рибонуклеиновая кислота (мРНК) рецептора к ТТГ. Связь с меченым ^{125}I ТТГ была ниже на нормальных остеобластах человека, чем на культуре костных клеток крысы, хотя наиболее высокая связь была в культуре клеток остеосаркомы человека с введенным рецептором к ТТГ [69]. Как уже упоминалось выше, связь ТТГ с рецептором сопровождается повышением в клетке уровня цАМФ и в меньшей степени кальция [31]. Сходный эффект наблюдается при взаимодействии с рецепторами к кальцитонину и паратиреоидному гормону — важными регуляторами костного метаболизма, также относящимися к семейству парных G-протеин-

трансмембранных рецепторов [52]. При стимуляции ТТГ культуры остеобластов человека отмечалось увеличение внутриклеточного уровня цАМФ на 282% и отсутствовало изменение уровня внутриклеточного кальция. При стимуляции ТТГ культуры клеток остеосаркомы человека с введенным рецептором ТТГ уровень цАМФ вырос на 3030% [69]. На основании полученных результатов авторы делают вывод о маловероятности значимого влияния ТТГ на метаболизм костной ткани [69], однако полностью исключить воздействие ТТГ на костную ткань по результатам данного исследования не представляется возможным.

В качестве гипотез о вероятном механизме действия ТТГ на костную ткань кажутся интересными недавние экспериментальные работы на культурах клеток щитовидной железы. Одно из исследований было посвящено функциональной роли системы костных морфогенетических протеинов (BMP) в тиреоидных клетках свиньи [67]. BMP относятся к группе трансформирующих факторов роста β и наиболее полно описаны как индукторы дифференцировки остеобластов и хондроцитов [10]. В исследовании на культуре клеток тироцитов свиньи показано, что BMP подавляют экспрессию мРНК рецептора ТТГ. ТТГ в свою очередь способен избирательно подавлять сигналы BMP [67]. В другом исследовании в культуре фолликулярных клеток щитовидной железы человека были обнаружены компоненты регуляции костного ремоделирования OPG и значительно меньшая концентрация RANKL [35]. Уровень мРНК OPG и секреция протеина положительно регулировались интерлейкином-1β (IL-1β) (увеличение в 33 раза), TNFα (увеличение в 8 раз) и ТТГ (увеличение в 3 раза). Уровень мРНК RANKL стимулировался цитокинами и подавлялся ТТГ. Функциональная роль OPG и RANKL в фолликулярных клетках щитовидной железы не вполне понятна; возможно, они являются локальными иммунорегуляторными факторами. В частности, в ткани щитовидных желез пациентов, прооперированных по поводу болезни Грейвса, концентрация OPG была в 3 раза выше, чем у пациентов, прооперированных по поводу неутоимной патологии щитовидной железы [35]. Возникает вопрос: можем ли мы предположить, что наличие рецептора ТТГ в костной ткани позволяет ТТГ оказывать подобные же эффекты на BMP в костных клетках (т. е. подавление дифференцировки остеобластов) и взаимодействие RANKL и OPG (т. е. подавление дифференцировки остеокластов)? Для подтверждения или опровержения этого, безусловно, требуются дополнительные исследования. Более традиционное объяснение физиологического значения рецептора ТТГ в костных клетках было предложено в экспериментальной работе на культурах клеток остеосаркомы человека и нормальных человеческих остеобластов [47]. Авторы определили экспрессию функционального рецептора ТТГ и йодтирониндейодиназы 2-го типа (D2) в обеих культурах клеток. Экспрессия D2 в клетках остеосаркомы человека была ниже, чем в культуре нормальных остеобластов, так же, как в культуре клеток папиллярной карциномы щитовидной железы экспрессия D2 ниже, чем в нормальной тиреоидной ткани

[50]. Экспрессия йодтирониндейодиназы 2-го типа в щитовидной железе человека позитивно регулируется через рецептор ТТГ — цАМФ-опосредованный механизм [50], а активность D2 находится в отрицательном взаимодействии с тиреоидными гормонами (в основном T_4 и реверсивным T_3 через активацию протеинов деградации D2) [14]. В эксперименте было показано, что в обеих культурах клеток ТТГ увеличивал концентрацию мРНК D2 и повышал уровень активности D2. Эти результаты предполагают, что D2 в остеобластах человека увеличивается в ответ на снижение уровня тиреоидных гормонов и дополнительно увеличивается при повышении уровня ТТГ. Таким образом, рецептор ТТГ может быть вовлечен в регуляцию концентрации T_3 в костной ткани через регуляцию экспрессии D2 [47].

Эффекты антител к рецептору ТТГ в костной ткани

Наличие рецептора ТТГ на костных клетках предполагает определение роли стимулирующих антител к рецептору ТТГ при болезни Грейвса. В то же время дефицит ТТГ, который, согласно мнению Е. Abe, приводит к увеличению как костеобразования, так и резорбции, мог бы парадоксально компенсироваться влиянием стимулирующих антител [51], однако степень стимуляции рецептора ТТГ должна зависеть от уровня антител и может быть весьма различной. Подавление костного метаболизма не обязательно должно приводить к увеличению прочности кости и соответственно снижению риска переломов. Если же за основу объяснения физиологической роли ТТГ в костной ткани взять его способность увеличивать экспрессию D2 [47], то получится, что антитела к рецептору ТТГ при болезни Грейвса могут увеличивать уровень локальной продукции T_3 и, следовательно, усиливать потерю костной массы у пациентов с диффузным токсическим зобом.

Таким образом, тиреоидные гормоны необходимы для нормального развития, роста и минерализации скелета. Повышение содержания тиреоидных гормонов приводит к повышению как костной резорбции, так и костеобразования, однако с преобладанием костной резорбции, которая становится более выраженной в отсутствие протективного действия эстрогенов.

Физиологическое значение экспрессии рецептора к ТТГ на костных клетках на сегодняшний день не до конца изучено. Предполагается, что ТТГ необходим для нормального ремоделирования костной ткани. Снижение уровня ТТГ приводит к активации как костной резорбции, так и костного формирования с преобладанием резорбции; кроме того, вероятно, происходит разобщение этих процессов и как следствие образование участков остеопороза и остеосклероза. Возможно также, что ТТГ способствует увеличению внутриклеточного содержания T_3 через активацию D2. Роль антител к рецептору ТТГ также не вполне изучена; существуют мнения как о их протективном эффекте на костную ткань, так и о негативном влиянии, что

должно стать более понятным после уточнения механизмов действия ТТГ на кость. Результаты недавно проведенных экспериментальных работ ставят новые вопросы в понимании механизмов повреждения костной ткани при тиреотоксикозе, в частности — является ли снижение минеральной плотности кости результатом только увеличения содержания тиреоидных гормонов, дефицита ТТГ, влияния антител к рецептору ТТГ или комбинацией этих факторов? Для уточнения клинического значения каждого фактора целесообразно обратиться к исследованиям у больных с неаутоиммунным субклиническим тиреотоксикозом или оценить состояние костной ткани у пациентов с медикаментозной компенсацией болезни Грейвса, что может позволить изолированно уточнить значение снижения уровня ТТГ или повышенного содержания антител к рецептору ТТГ для костной ткани взрослых лиц.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лавин Н. Эндокринология. — М., 1999. — С. 455—472.
2. Риззз Б. Л., Мелтон Л. Д. Остеопороз: этиология, диагностика, лечение. — СПб., 2000. — С. 209—210.
3. Розинская Л. Я. Системный остеопороз. — М., 2000.
4. Abe E., Marions R. C., Yu W. et al. // *Cell*. — 2003. — Vol. 115. — P. 151—162.
5. Agretti P., Chiovato L., Marco G. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2002. — Vol. 147. — P. 733—739.
6. American Association of Clinical Endocrinologists // *Endocr. Pract.* — 2003. — Vol. 9. — P. 544—564.
7. Bagriacik E. U., Klein J. R. // *J. Immunol.* — 2000. — Vol. 164. — P. 6158—6165.
8. Bahn R. S., Dutton C. M., Natt N. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83. — P. 998—1002.
9. Baiotto S., Zidi M. // *Biomech. Modeling Mechanobiol.* — 2004. — Vol. 3. — P. 6—16.
10. Baker J. C., Harland R. M. // *Curr. Opin. Genet. Dev.* — 1997. — Vol. 7. — P. 467—473.
11. Bassett J. H. D., Harvey C. B., Williams G. R. // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 213. — P. 1—11.
12. Bassett J. H. D., Williams G. R. // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 14. — P. 356—364.
13. Bell N. H. // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 111. — P. 1120—1122.
14. Bianco A. C., Salvatore D., Gereben B. // *Endocr. Rev.* — 2002. — Vol. 23. — P. 38—89.
15. Brakken I. J., Scheenhardt J. W., Wiersinga W. M., Prummel M. F. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 4814—4817.
16. Chabaud O., Lissitzky S. // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 1977. — Vol. 7. — P. 79—87.
17. Crisanti P., Omri B., Hughes E. et al. // *Endocrinology.* — 2001. — Vol. 142. — P. 812—822.
18. Davies T., Marions R., Latif R. // *J. Clin. Invest.* — 2002. — Vol. 110. — P. 161—164.
19. Davies T. F., Smith B. R., Hall R. // *Endocrinology.* — 1978. — Vol. 103. — P. 6—10.
20. Davies T. F., Teng C. S., McLachlan S. M. et al. // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 1978. — Vol. 9. — P. 303—310.
21. Drvota V., Janson A., Norman C. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1995. — Vol. 211. — P. 426—431.
22. Endo T., Ohta K., Haraguchi K., Onaya T. // *J. Biol. Chem.* — 1995. — Vol. 270. — P. 10833—10837.
23. Eriksen E. F., Mosekilde L., Melson F. // *Bone.* — 1985. — Vol. 6. — P. 421—428.
24. Farid N. R., Szkludinski M. W. // *Endocrinology.* — 2004. — Vol. 145. — P. 4048—4057.
25. Felice M., Postiglione M. P., Lauro R. // *Endocrinology.* — 2004. — Vol. 145. — P. 4062—4067.
26. Forrest D., Hanebuth E., Smeyne R. J. et al. // *Eur. Mol. Biol. Org. J.* — 1996. — Vol. 15. — P. 3006—3015.
27. Freitas F. R. S., Capelo L. P., O'Shea P. J. et al. // *Bone and Mineral Res.* — 2005. — Vol. 20. — P. 294—304.

28. Freitas F. R. S., Moriscot A. S., Jorgetti V. et al. // *Am. J. Physiol.* — 2003. — Vol. 285. — P. E1135—E1141.
29. Gauthier K., Chassande O., Plateroti M. et al. // *Eur. Mol. Biol. Org.* — 1999. — Vol. 18. — P. 623—631.
30. Gautier K., Plateroti M., Harvey C. B. et al. // *Mol. Cell Biol.* — 2001. — Vol. 21. — P. 4748—4760.
31. Greenspan F. S., Gardner D. G. Basic and Clinical Endocrinology. — 7-th Ed. — New York, 2001. — P. 330—335.
32. Gu W. X., Stern P. H., Madison L. D., Du G. G. // *Endocrinology.* — 2001. — Vol. 142. — P. 157—164.
33. Haraguchi K., Shimura H., Lin L. et al. // *Endocrinology.* — 1996. — Vol. 137. — P. 3200—3205.
34. Harvey C. B., O'Shea P. J., Scott A. J. et al. // *Mol. Genet. Metab.* — 2002. — Vol. 75. — P. 17—30.
35. Hofbauer L. C., Kluger S., Kuhne C. A. et al. // *J. Cell. Biochem.* — 2002. — Vol. 86. — P. 642—650.
36. Hsu S. Y., Hsueh A. J. W. // *J. Mol. Endocrinol.* — 2000. — Vol. 14. — P. 594—604.
37. Inoue M., Tawata M., Yokomori N. et al. // *Thyroid.* — 1998. — Vol. 8. — P. 1059—1064.
38. Kaczur V., Racz I., Szendroi A. et al. // *Endocr. Genet.* — 2002. — Vol. 3. — P. 46—54.
39. Kim I. S., Otto F., Zabel B., Mundlos S. // *Mech. Ageing Dev.* — 1999. — Vol. 80. — P. 159—170.
40. Klein J. R. // *Autoimmunity.* — 2003. — Vol. 36. — P. 417—421.
41. Kumar R. S., Ijiri S., Kight K. et al. // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2000. — Vol. 167. — P. 1—9.
42. Lazar M. A. // *Endocr. Rev.* — 1993. — Vol. 14. — P. 184—193.
43. Mangelsdorf D. J., Thummel C., Beato M. et al. // *Cell.* — 1995. — Vol. 83. — P. 835—839.
44. Manolagas S. C. // *Endocr. Rev.* — 2000. — Vol. 21. — P. 115—137.
45. Milne M., Quail J. M., Rosen C. J., Baran D. T. // *J. Cell. Biochem.* — 2001. — Vol. 81. — P. 229—240.
46. Miura M., Tanaka K., Komatsu Y. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2002. — Vol. 291. — P. 987—994.
47. Morimura T., Tsunekawa K., Kasahara T. et al. // *Endocrinology.* — 2005.
48. Mosekilde L., Eriksen E. F., Charles P. // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* — 1990. — Vol. 19. — P. 35—63.
49. Murakami M., Hosoi Y., Negishi T. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1996. — Vol. 98. — P. 2228—2234.
50. Murakami M., Kamiya Y., Morimura T. et al. // *Endocrinology.* — 2001. — Vol. 142. — P. 2961—2967.
51. Murphy E., Williams G. R. // *J. Clin. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 61. — P. 285—298.
52. Norvack D. V. // *Cell.* — 2003. — Vol. 115. — P. 129—130.
53. O'Shea P. J., Harvey C. B., Suzuki H. et al. // *J. Mol. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 17. — P. 1410—1424.
54. O'Shea P. J., Williams G. R. // *Endocrinology.* — 2002. — Vol. 175. — P. 553—570.
55. Pereira R. C., Jorgetti V., Canalis E. // *Am. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 277. — P. E496—E504.
56. Prummel M. F., Brokken L. J., Meduri G. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 4347—4353.
57. Pytlík M., Cegiela U., Folwarczna J. et al. // *Pol. J. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 56. — P. 345—352.
58. Riggs B. L., Khosla S., Melton L. J. // *Endocr. Rev.* — 2002. — Vol. 23. — P. 279—302.
59. Salto C., Kindblom J. M., Johansson C. et al. // *J. Mol. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 15. — P. 2115—2128.
60. Sellitti D. F., Akamizu T., Doi S. Q. et al. // *J. Exp. Nephrol.* — 2000. — Vol. 8. — P. 235—243.
61. Sellitti D. F., Hill R., Doi S. Q. et al. // *Thyroid.* — 1997. — Vol. 7. — P. 641—646.
62. Siddiqi A., Burrin J. M., Wood D. F., Monson J. P. // *J. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 157. — P. 453—461.
63. Simsek G., Karter Y., Aydin S., Uzun H. // *Chin. J. Physiol.* — 2003. — Vol. 46. — P. 181—186.
64. Singh R., Carvalho T., Gerstner G. E. // *Acta Astronautica.* — 2005. — Vol. 56. — P. 357—366.
65. Spitzweg C., Joba W., Heufelder A. E. // *Thyroid.* — 1999. — Vol. 9. — P. 133—141.
66. Stevens D. A., Harvey C. B., Scott A. J. et al. // *J. Mol. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 17. — P. 1751—1766.
67. Suzuki J., Otsuka F., Takeda M. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2005. — Vol. 327. — P. 1124—1130.
68. Tagil M., Astrand J., Westman L., Aspenberg P. // *Acta Orthopaed. Scand.* — 2004. — Vol. 75. — P. 756—761.
69. Tsai J. A., Janson A., Bucht E. et al. // *Calcif. Tiss. Int.* — 2004. — Vol. 74. — P. 486—491.
70. Valyasevi R. W., Erickson D. Z., Harteneck D. A. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84. — P. 2557—2562.
71. Vlaeminck-Guillem V., Wemeau J. L. // *Ann. D'Endocrinol.* — 2000. — Vol. 61. — P. 440—451.
72. Ye L., Li Y. L., Mellstrom K. et al. // *J. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 46. — P. 1580—1588.
73. Yen P. M. // *Physiol. Rev.* — 2001. — Vol. 81. — P. 1097—1142.
74. Zhang J., Lazar M. A. // *Ann. Rev. Physiol.* — 2000. — Vol. 62. — P. 439—466.

Поступила 23.05.05