

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 577.175.53:577.175.44

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-1-117-126>

Поступила в редакцию 05.02.2020

Received 05.02.2020

**Е. А. Гусакова, И. В. Городецкая**

*Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,  
Витебск, Республика Беларусь*

## **ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ ГОРМОНОВ НА ФУНКЦИЮ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**Аннотация.** На основании проведенного анализа данных литературы установлено, что введение экзогенных аналогов глюкокортикоидных гормонов (кортизона, гидрокортизона, кортикостерона, дексаметазона, бетаметазона и др.) приводит к изменению тиреоидной функции на всех уровнях (биосинтеза и секреции гормонов щитовидной железой, их транспорта, взаимодействия с рецепторами в органах-мишенях, биологического действия, метаболизма и экскреции), а также к влиянию на ее регуляцию как трансагипофизарно (блокирует секрецию тиреолиберина, тиреотропного гормона, кортиколиберина, соматотропного гормона и продукцию соматотропного гормона под влиянием последнего), так и парагипофизарно (стимулирует образование инсулина  $\beta$ -инсулоцитами поджелудочной железы).

**Ключевые слова:** стресс, йодсодержащие тиреоидные гормоны, регуляция функции щитовидной железы, глюкокортикоиды

**Для цитирования:** Гусакова, Е. А. Влияние глюкокортикоидных гормонов на функцию щитовидной железы / Е. А. Гусакова, И. В. Городецкая // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 117–126. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-1-117-126>

**Elena A. Gusakova, Irina V. Gorodetskaya**

*Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus*

## **INFLUENCE OF GLUCOCORTICOID HORMONES ON THE THYROID GLAND FUNCTION**

**Abstract.** The injection of exogenous analogues of glucocorticoid hormones (cortisone, hydrocortisone, corticosterone, dexamethasone, betamethasone, etc.) leads to a change in thyroid function at all levels (biosynthesis and secretion of hormones by the thyroid gland, the transport, interaction with receptors in target organs, biological action, their metabolism and excretion). Glucocorticoid hormones change regulation of the thyroid function: transhypophysially (glucocorticoids block the secretion of thyroliberin, thyroid stimulating hormone, corticotropin releasing hormone, somatoliberin and the production of somatotropin under the influence of the last one) and parahypophysially (glucocorticoids stimulate formation of insulin in  $\beta$ -cells of the pancreas).

**Keywords:** stress, iodine-containing thyroid hormones, regulation of thyroid function, glucocorticoids

**For citation:** Gusakova E. A., Gorodetskaya I. V. Influence of glucocorticoid hormones on the thyroid gland function. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2021, vol. 18, no. 1, pp. 117–126 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-1-117-126>

**Введение.** Проблема изучения механизмов развития стресса приобретает все большую научную и практическую значимость, обусловленную ростом социальной, экономической, экологической, техногенной напряженности. В развитии стресс-реакции участвуют три оси: гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная, соматотропная и тиреоидная. Однако вопрос об их взаимодействии не изучен.

В настоящее время одно из ведущих мест в структуре эндокринологической патологии занимает тиреоидная дисфункция, профилактика и лечение которой являются одними из приоритетов всех национальных систем здравоохранения [1]. С каждым годом увеличивается число пациентов, утративших трудоспособность вследствие данной патологии. По данным, полученным в последние годы, в формировании ответной реакции организма на действие экстремальных раздражителей важную роль играют йодсодержащие гормоны щитовидной железы (ЙТГ) [2], а в ее энергетическом обеспечении – глюкокортикоиды.

Цель исследования – на основании анализа данных литературы изучить влияние глюкокортикоидов на тиреоидную функцию.

**Материалы и методы исследования.** Для достижения поставленной цели нами был использован аналитический метод – анализ монографий, результатов, опубликованных в физиологических и медицинских журналах, а также представленных на интернет-ресурсах (использовали поисковые системы

Google, Pubmed, eLIBRARY с отбором литературных источников по ключевым словам – глюкокортикоиды, гормоны щитовидной железы).

**Результаты и их обсуждение.** Тиреоидная функция – это сложная система взаимосвязанных процессов, отражающих на разных уровнях как специфику и силу гормонального сигнала, так и чувствительность реагирующих тканей. На основании проведенного анализа литературных источников установлено, что глюкокортикоиды влияют на все звенья тиреоидной функции: 1) биосинтез и секрецию гормонов железой; 2) транспорт их кровью; 3) взаимодействие с органами-мишенями; 4) реализацию биологического действия; 5) метаболизм и экскрецию гормонов.

**Влияние глюкокортикоидов на тиреоидную функцию.**

**Биосинтез и секреция ЙТГ щитовидной железой:** гидрокортизон (внутрибрюшинно в дозе 10 мг/100 г) – через 5–60 мин после однократной инъекции морфология тироцитов и активность в них тиреопероксидазы, катализирующей йодирование тирозиновых остатков тиреоглобулина и слияние йодотирозинов в процессе синтеза тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3), не изменялись. Однако после 7-дневного введения активность тиреопероксидазы уменьшалась, как и количество секреторных элементов в эндокринной паренхиме щитовидной железы из-за трансформации тироцитов в нефункционирующие «светлые» клетки [3].

**Транспорт ЙТГ кровью:** гидрокортизон: 1) в опытах *in vitro* (инкубация клеточной линии и первичных культур эпителиальных клеток хориоидного сплетения крысы в 10, 100, 1000 нМ растворах) – увеличение экспрессии переносчика ЙТГ транстиретина через 12 и 18 ч во всех пробах, через 24 ч – только при использовании 100 нМ раствора. В клеточной линии эффект наблюдался и после 36 ч инкубации, но только при применении 10 и 100 нМ растворов. Эффект гидрокортизона (инкубация клеточной линии хориоидного сплетения в 100 нМ растворе в течение 12 ч) подавлялся антагонистами глюкокортикоидных (1,16 мкМ раствор мифепристона) и минералокортикоидных (1 мкМ раствор спиронолактона) рецепторов; 2) в опытах *in vivo* (для повышения уровня кортикостероидов в крови самцов и самок крыс подвергали воздействию острого (в течение 24 ч) (повышение приблизительно в 6 и 4 раза) и хронического (в течение 9 недель) (повышение в 2 и 2,5 раза) психосоциального стресса, помещая по 9 особей в полипропиленовые клетки размером 480×375×210 мм (площадь пола 166 см<sup>2</sup>/животное) – возрастание экспрессии транстиретина и его мРНК в печени и сосудистом сплетении, экспрессии транстиретина в спинномозговой жидкости [4];

метилпреднизолон (инкубация В-лимфоцитов, полученных от здоровых доноров, в 5,34 мкМ растворе в течение 4, 24 и 48 ч) – экспрессия иммуноглобулина М, относящегося к тироксинсвязывающим транспортным белкам плазмы крови [5], на поверхности указанных клеток снижалась на 16, 58 и 68 % [6].

**Взаимодействие ЙТГ с рецепторами в органах-мишенях:** гидрокортизон (инкубация смешанной (содержащей нейроны, олигодендроглию и астроглию) и нейронно-обогащенной культур клеток головного мозга крыс с 0,3 мкМ раствором гормона) – увеличение уровня мРНК TRα1 (TR – thyroid receptor: рецептор тиреоидных гормонов) в 5 раз на 13-е сутки инкубации [7];

дексаметазон (внутрибрюшинно 50, 125 и 250 мкг/100 г веса каждые 12 ч в течение 48 ч) – повышение уровня TRβ1 на 52 % в клетках печени адреналэктомированных крыс при использовании дозы 250 мкг/100 г, увеличение содержания мРНК TRβ1 на 43 и 74 % – при 125 и 250 мкг/100 г, рост скорости транскрипции на 255 % – при 250 мкг/100 г, связанный со стимуляцией транскрипционной активности промотора TRβ1, индуцирование связывания белков с последовательностью ДНК сайта промотора TRβ1 [8].

**Биологическое действие ЙТГ:** дексаматазон (инкубация эмбриональных цереброкортикальных клеток интактных мышей и мышей с дефицитом TRα1 рецептора тиреоидных гормонов в 10 нМ растворе гормона в течение 48 ч) – увеличение мРНК (полимеразная цепная реакция) генов, экспрессия которых в мозге регулируется тиреоидными гормонами, Klf9 (Krüppel-like transcription factor 9 или Basic Transcription Element Binding Protein) и Aldh1a1 (альдегиддегидрогеназа 1a1, ген, чувствительный к гипотиреозу, индуцированному блокадой образования гормонов щитовидной железы, но не к гипотиреозу в результате инактивации гена дейодиназы Dio2 и гена, кодирующего синтез переносчиков тиреоидных гормонов Mct8). Дексаматазон и Т3 (1 нМ раствор) оказывали синергический эффект на стимуляцию экспрессии указанных генов. Эти результаты свидетельствуют о взаимодействии гормонов щитовидной железы и глюкокортикоидов в процессе развития нервной системы [9].

**Метаболизм ЙТГ:** дексаматазон (через пупочную вену самкам крыс 1–5 мкг/г) – падение активности дейодиназы D1 (обеспечивает до 30–40 % быстрой внетиреоидной продукции Т3) в печени и почках 20-дневных плодов, а также активности дейодиназы D3 (дейодирует внутреннее кольцо и катализирует превращение Т4 в rT3 и Т3 в Т2 (оба – неактивные метаболиты), rT3 в rT2) в печени и в то же время увеличение активности дейодиназ D3 и D2 (последняя обеспечивает до 70 % медленной внетиреоидной продукции Т3) в мозге. У 5-дневных крысят активность дейодиназ D3 в печени и почках и D2 в мозге повысилась, тогда как активность дейодиназы D3 в мозге снизилась. У 12-дневных крысят, как и у 5-дневных,

активность дейодиназы D3 в печени и почках возросла, однако активность D2 в мозге уменьшилась. Таким образом, глюкокортикоиды стимулируют активность гормонов щитовидной железы в мозге только в течение короткого периода развития животных [10];

дексаметазон (внутримышечно 12 мг беременным овцам, дважды с 24-часовыми интервалами) – повышение активности дейодиназы D1 в печени и снижение активности D3 в почках плодов и в плаценте овец [11];

дексаметазон (инъекция 50 мкг эмбрионам цыплят на 18-й день) – увеличение экспрессии и активности мРНК дейодиназы D2 в мозге [12];

дексаметазон (инкубация стромально-сосудистой фракции клеток бурой жировой ткани крыс в 50 нМ растворе в течение ночи) – снижение активности и уровня мРНК дейодиназы D3 [13].

Вышеописанные изменения тиреоидной функции под влиянием глюкокортикоидов связаны с влиянием последних на ее регуляцию транс- и парагипофизарно.

**Влияние глюкокортикоидов на трансгипофизарную регуляцию функции щитовидной железы.**

На уровне тиреотропин-релизинг гормона (ТРГ): кортикостерон (перорально 200 мкг/мл в течение 11 дней) и дексаметазон (2,5 мкг/мл аналогичным образом) – снижение уровня мРНК про-ТРГ на 73 % в паравентрикулярном ядре гипоталамуса крыс. При адrenaлэктомии, напротив, – его увеличение на 68 %. Обнаруженные сдвиги концентрации мРНК про-ТРГ приводили к соответствующим изменениям биосинтеза и секреции ТРГ-высвобождающего фактора (релизинг-фактора), способствующего образованию и выделению тиреотропного гормона (ТТГ, специфического активатора биосинтеза  $T_3$  и  $T_4$ ) из гипофизотропных нейронов гипоталамуса [14];

кортикостероиды (в разных дозах в зависимости от типа заболевания пациентов) – снижение количества мРНК ТРГ в паравентрикулярном ядре гипоталамуса (гибридизация *in situ*), сопровождающееся уменьшением уровня ТТГ в сыворотке крови [15];

дексаметазон (добавление  $10^{-8}$  М раствора в культуру нейронов промежуточного мозга 17-дневных плодов крыс, инкубируемую в присутствии 5'-брома-2-дезоксигуанидина, клеточно-дифференцирующего агента, стимулирующего экспрессию гена ТРГ) – увеличение содержания ТРГ в 2,2 раза и мРНК ТРГ в 1,6 (неизотопная гибридизация *in situ*) и в 3 раза (Northern блот анализ с использованием меченого  $^{32}P$  комплементарного РНК-зонда), скорости транскрипции в 7,7 раза (ядерный run-on анализ). Следовательно, дексаметазон повышает экспрессию ТРГ и уровень мРНК ТРГ за счет стимуляции транскрипции [16]. Однако в зависимости от концентрации дексаметазона (инкубация клеток гипоталамуса в течение 1–3 ч) может проявляться и его ингибирующий эффект – через 1 ч инкубации дозозависимый бифазный эффект на уровень мРНК ТРГ (метод полимеразной цепной реакции): при использовании  $10^{-10}$  М раствора – снижение,  $10^{-8}$ – $10^{-6}$  М – увеличение,  $10^{-5}$ – $10^{-4}$  М – падение. Стимулирующее действие  $10^{-8}$  М раствора не зависело от синтеза белка, о чем свидетельствует предварительная обработка ингибитором синтеза белка циклогексимидом. Изменения уровня мРНК ТРГ коррелировали с изменением числа клеток, продуцирующих ТРГ. Инкубация с аналогом циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) 8-бром-цАМФ или с активатором протеинкиназы С 12-О-тетрадеканоилфорбол-13-ацетатом повышала концентрацию мРНК ТРГ через 1 и 2 ч соответственно. Методом гибридации *in situ* было обнаружено увеличение экспрессии мРНК ТРГ в клетках, обработанных либо дексаметазоном, либо 8Br-цАМФ. Установлено взаимодействие дексаметазона, сигнальных путей протеинкиназ С и А. Стимулирующий эффект  $10^{-7}$  М раствора активатора протеинкиназы С на уровень мРНК ТРГ был аддитивен таковому дексаметазона. Напротив, коинкубация с  $10^{-3}$  М раствором аналога цАМФ и дексаметазоном уменьшала стимулирующий эффект обоих препаратов. Ингибирование наблюдалось, когда аналог цАМФ коинкубировали с активатором протеинкиназы А или с ним и дексаметазоном. Эти результаты свидетельствуют о том, что дексаметазон может быстро регулировать биосинтез ТРГ, и указывают на взаимодействие между цАМФ, глюкокортикоидными рецепторами и сигнальными путями протеинкиназы С [17].

Несоответствие между описанными эффектами кортикостероидов на уровень мРНК ТРГ в гипоталамусе (ингибирующим *in vivo* и стимулирующим *in vitro*) может быть частично объяснено их прямым действием, учитывая отсутствие афферентных влияний на культивируемые нейроны.

Глюкокортикоиды влияют на уровень ТРГ не только в гипоталамусе, но и в других тканях, например в поджелудочной железе, в  $\beta$ -клетках которой наблюдается своеобразный онтогенетический паттерн изменения содержания ТРГ – быстрое увеличение с пиком на 3-й день после рождения:

дексаметазон (1 мкг/100 г в день) – прекращение роста концентрации ТРГ в поджелудочной железе на 2-й день развития без изменений в системе его разрушения. В плазме – значительное снижение уровня ТТГ в этот же период. Следовательно, дексаметазон влияет на содержание ТРГ в поджелудочной железе новорожденных крыс не через модуляцию активности системы метаболизма ТРГ [18].

На уровне ТТГ: дексаметазон (подкожно самкам крыс в дозе 1 мг/кг на 16-й день беременности, по 0,5 мг/кг на 17-й и 18-й дни) – уменьшение количества иммуногистохимически выявляемых клеток, секретирующих ТТГ, на единицу площади и их объемной плотности в гипофизе 19-дневных плодов [19];

гиперкортицизм – сниженный уровень ТТГ в сыворотке крови у 37 % пациентов, отрицательно коррелирующий с повышенным содержанием кортизола; гипотиреоз центрального генеза у 26 % пациентов до начала лечения (резекция аденомы гипофиза или бронхиального карциноида, адrenaлэктомия с последующей заместительной терапией преднизолоном) [20];

гиперкортицизм (гипофизарного или первично-надпочечникового происхождения) – уменьшение параметров, характеризующих «пульсации» ритма секреции ТТГ и среднюю его концентрацию в крови после «выброса» (mass secreted per burst). Суммарный суточный уровень ТТГ отрицательно коррелировал (линейно) с секрецией кортизола. Эти результаты указывают на индукцию дисрегуляции секреции ТТГ избыточными количествами глюкокортикоидов [21];

гиперкортицизм – высокая распространенность заболеваний щитовидной железы, определяемых по одному или более диагностическим критериям (зоб, наличие антитиреоидных антител и/или нарушения тиреоидной функции): у 21,2 % пациентов до постановки диагноза синдрома Кушинга, у 36,4 % – во время, у 42,4 % – после устранения симптомов гиперкортицизма (в результате удаления аденомы гипофиза или радиотерапевтического воздействия на нее, односторонней адrenaлэктомии или резекции карциноидной опухоли легких) [22].

Помимо блокирования продукции ТРГ паравентрикулярным ядром гипоталамуса и ТТГ тиреотрофами гипофиза существуют и другие возможности реализации регулирующей секреторную функцию щитовидной железы действия глюкокортикоидов:

I. Трансгипофизарно: угнетение образования кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ) гипоталамусом, вследствие чего:

1) подавляется секреция адренотропного гормона (АКТГ). С учетом реципрокных взаимоотношений между ним и ТТГ продукция последнего возрастает. Доказательства: 1) у более чем половины пациентов с дефицитом АКТГ в крови наблюдается высокий базальный и/или ТРГ-индуцированный уровень ТТГ в плазме. Указанный эффект устраняется заместительной терапией глюкокортикоидами [23]; 2) у пациентов с синдромом Кушинга (АКТГ-зависимым и АКТГ-независимым) существует отрицательная корреляция между уровнем кортизола и концентрацией ТТГ в крови [20];

2) КРГ через соматостатин ингибирует секрецию ТРГ и ТТГ, подавляя, таким образом, тиреоидную функцию [24].

Ингибирование продукции соматотропин-рилизинг-гормона (СРГ) гипоталамусом приводит к снижению образования соматотропного гормона (СТГ) соматотрофами гипофиза: введение дексаметазона крысам (внутрибрюшинно в дозе 40 мкг/кг) способствовало уменьшению роста секреции СТГ в ответ на введение СРГ (внутривенно 100 мкг) в течение 15 мин после инъекции дексаметазона. Введение последнего препарата в течение 35 дней значительно снижало вес тела животных. Указанные эффекты блокировали путем иммунизации крыс антисывороткой к соматостатину [25].

Подавление секреции СТГ может быть обусловлено действием КРГ через соматостатин [24].

В свою очередь СТГ угнетает тироксигенез, поскольку реципрокно тормозит секрецию ТТГ:

введение СТГ (подкожно по  $0,21 \pm 0,02$  мг/кг в неделю) – падение уровня ТТГ в сыворотке крови детей (возраст  $12,2 \pm 2,4$  года) с бионеактивным СТГ (после 1 года лечения), значительное снижение концентрации Т4св в указанной группе, как и у детей, имеющих либо нарушение секреции СТГ, либо нейросекреторную дисфункцию (после 3–6 мес. лечения). Секреция наиболее важного периферического медиатора активности СТГ – инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) и его биодоступность повышались во все периоды исследования во всех группах пациентов [26];

введение СТГ (подкожно по 0,2 мг/кг в неделю в течение 1 года) – уменьшение содержания ТТГ на 24 %, приводящее к снижению уровня Т4 на 10 % в крови детей и подростков (возраст 6–15 лет) с идиопатическим дефицитом СТГ на фоне повышения концентрации ИФР-1 в 2,3 раза, при этом объем щитовидной железы не изменялся [27].

Влияние СТГ на тироксигенез зависит от его дозы и возраста пациентов:

введение СТГ (подкожно в высоких (0,1 ед/кг) или низких (0,05 ед/кг) дозах в течение 1, 3 или 6 мес.) – после введения высоких доз СТГ: падение содержания ТТГ в крови детей с дефицитом СТГ (возраст 3,5–7,5 года) на 33 % только через 6 мес. лечения, снижение концентрации Т4 на 15, 9 и 8 %, повышение таковой Т3 на 7, 11 и 23 % на фоне увеличения уровня ИФР-1 на 14, 15 и 15 % через 1, 3 и 6 мес., повышение уровня ИФР-1, связанного с IGFBP-3, на 22 и 23 % после 3 и 6 мес. После введения низких доз СТГ:

отсутствие изменения содержания ТТГ, уменьшение концентрации Т4 на 11 % после 1 мес., возрастные уровни Т3 на 5 и 12 % после 3 и 6 мес., повышение уровня ИФР-1 на 9, 13 и 16 % после 1, 3 и 6 мес. и увеличение концентрации ИФР-1, связанного с IGFBR-3, на 19 и 20 % только в последние периоды лечения [28];

введение СТГ (подкожно по  $0,183 \pm 0,01$  мг/кг в неделю в течение 1-го года, по  $0,185 \pm 0,02$  в течение 2-го года, по  $0,185 \pm 0,02$  в течение 3-го года, по  $0,194 \pm 0,02$  в течение 4-го года) – снижение содержания Т4св в сыворотке крови детей и подростков (средний возраст  $9,8 \pm 3,5$  года) с наследственным изолированным дефицитом СТГ после 2-го года лечения, сохраняющимся до конца наблюдения, несмотря на отсутствие существенных колебаний уровня ТТГ. Однако у детей препубертатного возраста его концентрация повышалась на 12 % через 1 год после лечения [29].

II. Парагипофизарно – через активацию продукции  $\beta$ -клетками поджелудочной железы инсулина: дексаметазон (внутримышечно  $0,25$  мг/кг в течение 7 дней) – увеличение уровня инсулина и проинсулина в крови макак-резус: базального (натощак) (приблизительно в 9 и 2 раза) и индуцированного (через 60 мин после кормления) (примерно в 4 и 2 раза), снижение соотношения проинсулин/инсулин приблизительно в 1,8 и 2,2 раза соответственно [30].

Инсулин и ТТГ стимулируют пролиферацию клеток щитовидной железы. Установлены регуляторные механизмы накопления клеточной массы тироцитов под влиянием указанных факторов с использованием культуры клеток FRTL-5 (из щитовидной железы 3–4-недельных крыс) и, в меньшей степени, PC C13 (из щитовидной железы 18-месячных крыс) [31]. В первичных культурах клеток щитовидной железы собак инсулин индуцирует увеличение размеров тироцитов, тогда как ТТГ в присутствии инсулина «запускает» репликацию ДНК. В отсутствие инсулина ТТГ не влияет на рост клеток [32]. Далее было обнаружено, что инсулин и/или ТТГ модулируют рост клеточной массы и синтез ДНК различными способами. В клеточной линии FRTL-5 существуют два пути, которые регулируют увеличение размера тироцитов. Один «запускается» инсулином и чувствителен к ловастатину (блокирует 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А-редуктазу, участвующую в функционировании Ras-сигнального пути), другой активируется ТТГ и не чувствителен к ловастатину. Данный вывод был сделан на основании следующих результатов: инсулин (5 мкг/мл) и ТТГ (5 мЕд/мл) добавляли к инкубируемым клеткам (при 37 °С в течение 48 или 6 ч для исследования синтеза белка). В клеточной линии PC C13 инсулин активировал синтез ДНК (ауторадиографическое исследование количества меченых [<sup>3</sup>H] тимидином ядер), а также синтез (включение [<sup>35</sup>S] метионина) и накопление (по Лоури) белка. ТТГ оказывал аддитивный эффект. Такое же действие регистрировалось после введения форсколина (10 мкмоль/л), активирующего аденилатциклазу и повышающего вследствие этого уровень цАМФ в клетке. В FRTL-5 клетках были обнаружены подобные эффекты. Это свидетельствует о том, что инсулин и ТТГ модулируют как рост клеток, так и репликацию ДНК в них через цАМФ. Ловастатин (5 мкмоль/л) снижает индукцию синтеза ДНК, но не синтеза белка, индуцированного инсулином или ТТГ в клетках PC C13, а в клетках FRTL-5 уменьшает синтез белка и ДНК, стимулированный инсулином, но не влияет на синтез белка, индуцированный ТТГ. Таким образом, инсулин и ТТГ способствуют росту клеток линии PCC13 щитовидной железы крыс, возможно, через путь, отличный от синтеза ДНК [33].

Стимуляция пролиферации тироцитов может происходить и под влиянием ИФР-1, который синтезируется в органах-мишенях под влиянием СТГ [34]. Механизм – активация рецептора, ассоциированного с ферментом протеин-тирозин-киназа, результатом чего является ускорение фосфорилирования некоторых белков и протекания синтетических процессов в тироцитах [35];

Кроме того, для регуляции интенсивности тироксिनогенеза под влиянием ТТГ необходим кальций. В тироцитах существуют как минимум три митогенных пути, реализующихся с участием:

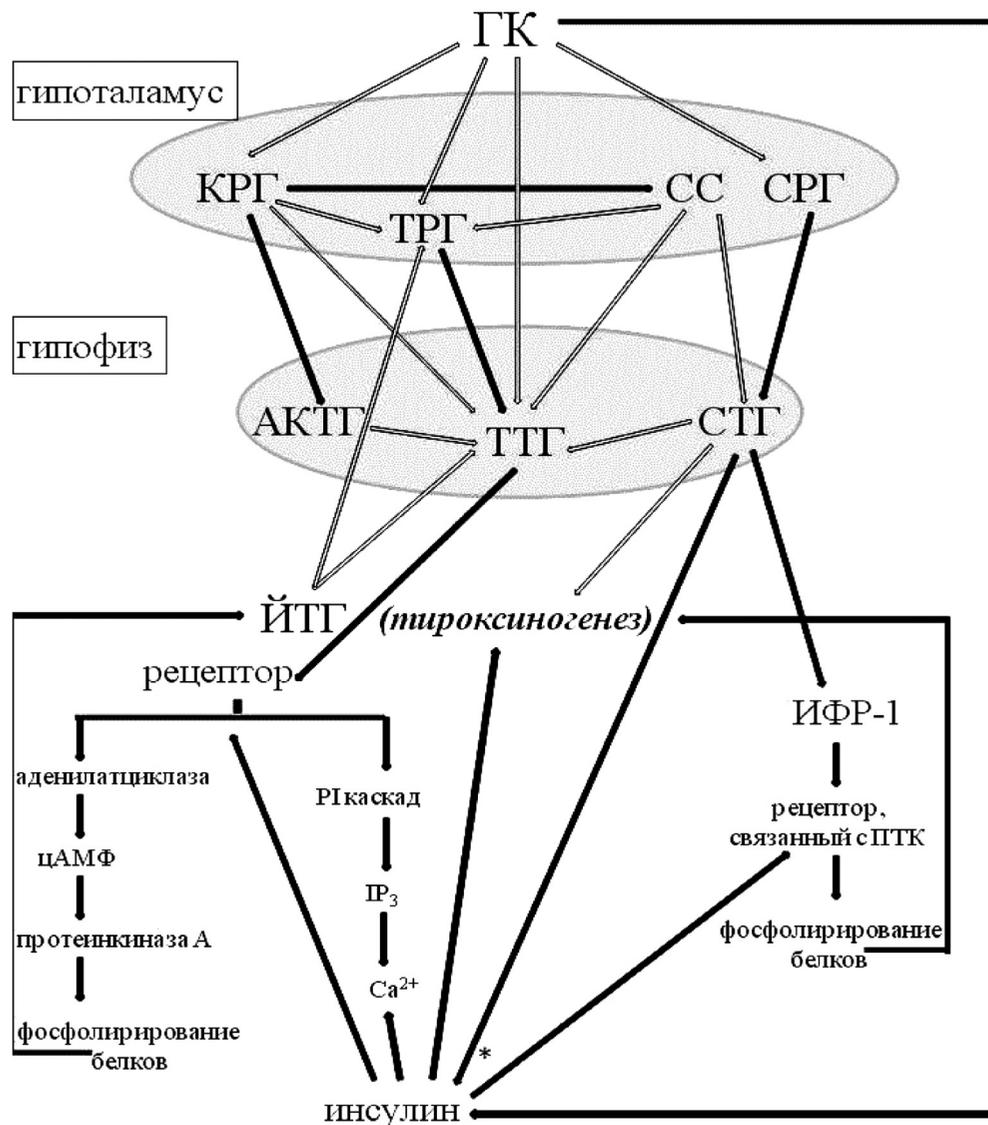
1) протеин-тирозин-киназы (активаторы: фактор роста фибробластов, ИФР-1, эпидермальный фактор роста);

2) протеинкиназы А (активаторы: ТТГ, тирод-стимулирующие иммуноглобулины);

3) протеинкиназы С (активаторы: аденозинтрифосфат, ТТГ, ацетилхолин).

Результаты проведенного нами анализа данных литературных источников о взаимодействии вышеперечисленных механизмов приведены на рисунке.

Кальций принимает участие в реализации эффекта последнего каскада – его инозитолтрифосфат регуляторного контура (компонент Ras-зависимого пути): после связывания указанного иона с кальмодулином активируется фосфодиэстераза циклических нуклеотидов [35], гидролизующая цАМФ. Имеются следующие данные о влиянии инсулина на транспорт указанного иона через клеточную мембрану. Инсулин увеличивает поступление кальция в клетки: инкубация линии клеток инсулиномы мышей MIN6 (концентрация гормона 10 нмоль/л, 30 мин) – индукция транслокации и «включение» одного из предста-



Механизмы влияния глюкокортикоидных гормонов на регуляцию тиреоидной функции. АКТГ – адренокортикотропный гормон; ГК – глюкокортикоиды; ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1; ЙТГ – йодсодержащие гормоны щитовидной железы; КРГ – кортикотропин-рилизинг гормон; ПТК – протеин-тирозин-киназа; СРГ – саркоплазматический ретикулум; СРГ – соматотропин-рилизинг-гормон; СС – соматостатин; СТГ – соматотропный гормон; ТРГ – тиреотропин-рилизинг гормон; ТТГ – тиреотропный гормон; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат; IP<sub>3</sub> – инозитолтрифосфат; PI каскад – фосфатидилинозитоловый каскад;  $\longrightarrow$  и  $\longleftarrow$  – стимулирующее и ингибирующее влияние соответственно; \* – влияние реализуется только в молодом возрасте

Mechanisms of the influence of glucocorticoid hormones on the regulation of the thyroid function. АКТГ – adrenocorticotrophic hormone; ГК – glucocorticoids; ИФР-1 – insulin-like growth factor-1; ЙТГ – iodine-containing thyroid hormones; КРГ – corticotropin-releasing hormone; ПТК – protein tyrosine kinase; СРГ – sarcoplasmic reticulum; СРГ – somatotropin-releasing hormone; СС – somatostatin; СТГ – growth hormone; ТРГ – thyrotropin-releasing hormone; ТТГ – thyroid-stimulating hormone; цАМФ – cyclic adenosine monophosphate; IP<sub>3</sub> – inositol triphosphate; PI cascade – phosphatidylinositol cascade;  $\longrightarrow$  and  $\longleftarrow$  – stimulating and inhibitory effect respectively; \* – the influence is realized only at young age

вителей кальциевых каналов – TRPV2 (vanilloid receptor channel) – в плазматическую мембрану. Ингибитор TRPV2 траниласт (75 мкмоль/л) или «нокаутирование» TRPV2 с использованием shRNA (short-hairpin RNA, короткие молекулы РНК, образующие во вторичной структуре «плотные шпильки» – структуры «стебель-петля») устраняют данный эффект. Однако в культуре β-клеток поджелудочной железы (инкубация с 10 нМ раствором в течение 10 мин), полученных от мышей с нокаутом гена специфического рецептора инсулина, расположенного на мембране бета-клеток, такой эффект инсулина отсутствовал [36].

ИФР-1 также увеличивает поступление кальция в клетки через другой тип кальциевых каналов, регулируемых ростовыми факторами (growth factor-regulated channel), относящихся к семейству

TRP-каналов (TRP-channel, transient receptor potential-channel). Исходно они локализируются в основном внутриклеточно, а при стимуляции клеток ИФР-1 транслоцируются к плазматической мембране [37].

С другой стороны, инсулин стимулирует образование инозитолтрифосфата (IP 3) в результате активации фосфолипазы С. После соединения со своим рецептором (IP3R) IP 3 активирует локальное высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума и стимулирует поступление этого иона в митохондрии [38].

В результате изменения тиреоидной функции на всех уровнях под влиянием глюкокортикоидов происходит *сдвиг концентрации ЙТГ в крови*:

гидрокортизон (внутрибрюшинно 10 мг/100 г) – снижение концентрации Т3 и Т4 в крови крыс через 5–60 мин после введения, уровня Т4 после 7-дневного введения в аналогичной дозе [3];

дексаметазон (через пупочную вену 1–5 мкг/г) – отсутствие изменения уровней Т3 и Т4 в крови плодов крыс на 20-й день внутриутробного развития, их увеличение у 5-дневных крысят и снижение содержания Т3 у 12-дневных [10];

дексаметазон (внутримышечно 12 мг на животное в 2 мл раствора NaCl дважды с 24-часовыми интервалами) – снижение концентрации Т4 и Т3, повышение уровня rТ3 в крови беременных овец (срок  $145 \pm 2$  дня), повышение содержания Т3 и rТ3 у плодов [11].

**Заключение.** Таким образом, проведенный анализ данных литературы свидетельствует об изменении тиреоидной функции под влиянием глюкокортикоидов за счет влияния на ее регуляцию как транс-, так и парагипофизарно. Введение экзогенных аналогов глюкокортикоидных гормонов изменяет функцию щитовидной железы на всех уровнях: биосинтеза и секреции гормонов, их транспорта, взаимодействия с рецепторами в органах-мишенях, биологического действия, метаболизма и экскреции. Основными механизмами влияния глюкокортикоидов на регуляцию тиреоидной функции являются: ингибирование продукции ТРГ паравентрикулярным ядром гипоталамуса и ТТГ тиреотрофами гипофиза, секреции КРГ, образования СРГ в гипоталамусе и стимуляции продукции СТГ соматотрофами под его влиянием, активация секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Благодарности.** Исследование выполнено в рамках задания темы ГПНИ Республики Беларусь на 2019–2020 гг. «Изучить возможность повышения устойчивости организма к стрессу за счет стимуляции центрального отдела антистресс-системы и снижения активности стресс-реализующей системы путем целенаправленной коррекции тиреоидного статуса (экспериментальное исследование)».

**Acknowledgements.** The study was carried out as part of the task of the topic of the State Program of Scientific Research of the Republic of Belarus for 2019–2020 “To study the possibility of increasing the body’s resistance to stress by stimulating the central section of the antistress system and reducing the activity of the stress-implementing system by purposefully correcting the thyroid status (experimental study)”.

### Список использованных источников

1. Эндокринные заболевания как медико-социальная проблема современности / Е. В. Кузнецов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 4. – С. 62.
2. Городецкая, И. В. Влияние йодсодержащих гормонов щитовидной железы на центральный отдел стресс-лимитирующей системы / И. В. Городецкая, Е. А. Гусакова // Вестн. ВГМУ. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 7–15.
3. Влияние глюкокортикоидов на морфологию и функцию щитовидной железы крыс / В. В. Виноградов [и др.] // Вест. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. біял. навук. – 2010. – № 3. – С. 87–93.
4. Stress and glucocorticoids increase transthyretin expression in rat choroid plexus via mineralocorticoid and glucocorticoid receptors / A. Martinho [et al.] // J. Mol. Neurosci. – 2012. – Vol. 48, N 1. – P. 1–13. <https://doi.org/10.1007/s12031-012-9715-7>
5. Sviridov, O. V. Interaction of thyroid hormones with immunoglobulins isolated from human blood serum. I. Parameters of complex formation and the nature of the binding reaction / O. V. Sviridov, M. N. Ermolenko // Biokhimiia. – 1994. – Vol. 59, N 1. – P. 78–87.
6. Immune regulation by glucocorticoids can be linked to cell type-dependent transcriptional responses / L. M. Franco // J. Exp. Med. – 2019. – Vol. 216, N 2. – P. 384–406. <https://doi.org/10.1084/jem.20180595>
7. Regulation of neuronal thyroid hormone receptor alpha 1 mRNA by hydrocortisone, thyroid hormone and retinoic acid / M. Satyanarayana [et al.] // Dev. Neurosci. – 1994. – Vol. 16, N 5–6. – P. 255–259. <https://doi.org/10.1159/000112117>
8. Thyroid hormone receptor beta1 gene expression is increased by dexamethasone at transcriptional level in rat liver / M. M. Montesinos [et al.] // Life Sci. – 2006. – Vol. 78, N 22. – P. 2584–2594. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.10.019>
9. Gil-Ibáñez, P. Hormone regulation of gene expression in primary cerebrocortical cells: Role of thyroid hormone receptor subtypes and interactions with retinoic acid and glucocorticoids / P. Gil-Ibáñez, J. Bernal, B. Morte // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9, N 3. – P. 91692. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091692>
10. van der Geyten, S. Developmentally defined regulation of thyroid hormone metabolism by glucocorticoids in the rat / S. van der Geyten, V. M. Darras // J. Endocrinol. – 2005. – Vol. 185, N 2. – P. 327–336. <https://doi.org/10.1677/joe.1.05974>

11. Differential effects of maternal dexamethasone treatment on circulating thyroid hormone concentrations and tissue deiodinase activity in the pregnant ewe and fetus / A. J. Forhead [et al.] // *Endocrinology*. – 2007. – Vol. 148, N 2. – P. 800–805. <https://doi.org/10.1210/en.2006-1194>
12. Regulation of thyroid hormone availability by iodothyronine deiodinases at the blood-brain barrier in birds / C. H. Verhoelst [et al.] // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2005. – Vol. 1040, N 1. – P. 501–503. <https://doi.org/10.1196/annals.1327.103>
13. Hernandez, A. Dexamethasone inhibits growth factor-induced type 3 deiodinase activity and mRNA expression in a cultured cell line derived from rat neonatal brown fat vascular-stromal cells / A. Hernandez, D. L. Germain // *Endocrinology*. – 2002. – Vol. 143, N 7. – P. 2652–2658. <https://doi.org/10.1210/endo.143.7.8923>
14. Kakucska, I. Qi. Changes in adrenal status affect hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in parallel with corticotropin-releasing hormone / I. Qi. Kakucska, R. M. Lechan // *Endocrinology*. – 1995. – Vol. 136, N 7. – P. 2795–2802. <https://doi.org/10.1210/endo.136.7.7789304>
15. Glucocorticoids decrease thyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid expression in the paraventricular nucleus of the human hypothalamus / A. Alkemade [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2005. – Vol. 90, N 1. – P. 323–327. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1430>
16. Luo, L. G. Glucocorticoids stimulate thyrotropin-releasing hormone gene expression in cultured hypothalamic neurons / L. G. Luo, T. Bruhn, I. M. Jackson // *Endocrinology*. – 1995. – Vol. 136, N 11. – P. 4945–4950. <https://doi.org/10.1210/endo.136.11.7588228>
17. Dexamethasone rapidly regulates TRH mRNA levels in hypothalamic cell cultures: interaction with the cAMP pathway / L. Perez-Martinez [et al.] // *Neuroendocrinology*. – 1998. – Vol. 68, N 5. – P. 345–354. <https://doi.org/10.1159/000054383>
18. Benický, J. Effects of dexamethasone on pancreatic growth and thyroliberin (TRH) content in neonatal rat pancreas / J. Benický, V. Strbák // *Physiol. Res.* – 1995. – Vol. 44, N 3. – P. 165–172.
19. Dexamethasone treatment during pregnancy influences the number of TSH cells in rat fetuses / M. Manojlovic-Stojanoski [et al.] // *Arch. Biol. Sci.* – 2009. – Vol. 60, N 4. – P. 555–560. <https://doi.org/10.2298/ABS0804555M>
20. Dynamic changes of central thyroid functions in the management of Cushing's syndrome / S. C. Dogansen [et al.] // *Arch. Endocrinol. Metab.* – 2018. – Vol. 62, N 2. – P. 164–171. <http://dx.doi.org/10.20945/2359-3997000000019>
21. Diminished and irregular TSH secretion with delayed acrophase in patients with Cushing's syndrome / F. Roelfsema [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 161, N 5. – P. 695–703. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0580>
22. Primary thyroid disorders in endogenous Cushing's syndrome / H. Niepomniszcze [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2002. – Vol. 147, N 3. – P. 305–311. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1470305>
23. Thyroid dysfunction in isolated adrenocorticotrophic hormone (ACTH) deficiency: case report and literature review / T. Murakami [et al.] // *Endocrinol. J.* – 1993. – Vol. 40, N 4. – P. 473–478. <https://doi.org/10.1507/endocrj.40.473>
24. Tsigos, C. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress / C. Tsigos, G. P. Chrousos // *J. Psychosom. Res.* – 2002. – Vol. 53, N 4. – P. 865–871. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(02\)00429-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(02)00429-4)
25. Giustina, A. The role of glucocorticoids in the regulation of growth hormone secretion. Mechanisms and clinical significance / A. Giustina, W. B. Wehrenberg // *Trends Endocrinol. Metabol.* – 1992. – Vol. 3, N 8. – P. 306–311. [https://doi.org/10.1016/1043-2760\(92\)90142-N](https://doi.org/10.1016/1043-2760(92)90142-N)
26. Thyroid function in children with growth hormone (GH) deficiency during the initial phase of GH replacement therapy – clinical implications / J. Smyczynska [at al.] // *Thyroid Res.* – 2010. – Vol. 3, N 1. – P. 2. <https://doi.org/10.1186/1756-6614-3-2>
27. Keskin, M. Effects of 1-year growth hormone replacement therapy on thyroid volume and function of the children and adolescents with idiopathic growth hormone deficiency / M. Keskin, E. Bayramoglu, Z. Aycan // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2017. – Vol. 30, N 11. – P. 1187–1190. <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0210>
28. An examination of the effects of different doses of recombinant human growth hormone on children with growth hormone deficiency / Y. Xue [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2016. – Vol. 11, N 5. – P. 1647–1652. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3091>
29. Thyroid function in children with growth hormone deficiency during long-term growth hormone replacement therapy / E. Witkowska-Sędek [et al.] // *Cent. Eur. J. Immunol.* – 2018. – Vol. 43, N 3. – P. 255–261. <https://doi.org/10.5114/cej.2018.80043>
30. Investigation of the mechanisms contributing to the compensatory increase in insulin secretion during dexamethasone-induced insulin resistance in rhesus macaques / B. P. Cummings [et al.] // *J. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 216, N 2. – P. 207–215. <https://doi.org/10.1530/JOE-12-0459>
31. Somatostatin inhibits PC Cl3 thyroid cell proliferation through the modulation of phosphotyrosine phosphatase activity / T. Florio [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1996. – Vol. 271, N 11. – P. 6129–6136. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.11.6129>
32. Taton, M. Dissociation of the stimuli for cell hypertrophy and cell division in the dog thyrocyte: insulin promotes protein accumulation while TSH triggers DNA synthesis / M. Taton, J. E. Dumont // *Exp. Cell Res.* – 1995. – Vol. 221, N 2. – P. 530–533. <https://doi.org/10.1006/excr.1995.1405>
33. Insulin and TSH promote growth in size of PC Cl3 rat thyroid cells, possibly via a pathway different from DNA synthesis: comparison with FRTL-5 cells / T. Kimura [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 1999. – Vol. 140, N 1. – P. 94–103. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1400094>
34. Roelfsema, V. The growth hormone and insulin-like growth factor axis: its manipulation for the benefit of growth disorders in renal failure / V. Roelfsema, R. G. Clark // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. – Vol. 12, N 6. – P. 1297–1300.
35. Physiological and pathological regulation of thyroid cell proliferation and differentiation by thyrotropin and other factors / J. E. Dumont [et al.] // *Physiol. Rev.* – 1992. – Vol. 72, N 3. – P. 667–697. <https://doi.org/10.1152/physrev.1992.72.3.667>
36. Regulation of calcium-permeable TRPV2 channel by insulin in pancreatic-cells / E. Hisanaga [et al.] // *Diabetes*. – 2009. – Vol. 58, N 1. – P. 174–184. <https://doi.org/10.2337/db08-0862>

37. Translocation of a calcium-permeable cation channel induced by insulin-like growth factor-I / M. Kanzaki [et al.] // *Nat. Cell Biol.* – 1999. – Vol. 1, N 3. – P. 165–170. <https://doi.org/10.1038/11086>
38. Insulin elicits a ROS-activated and an IP<sub>3</sub>-dependent Ca<sup>2+</sup> release, which both impinge on GLUT4 translocation / A. Contreras-Ferrat [et al.] // *J. Cell Sci.* – 2014. – Vol. 127, N 9. – P. 1911–1923. <https://doi.org/10.1242/jcs.138982>

## References

1. Kuznetsov E. V., Zhukova L. A., Pakhomova E. A., Gulamov A. A. Endocrine diseases as a medical-social problem of modernity. *Sovremennye problem nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education], 2017, no. 4, p. 62 (in Russian).
2. Gorodetskaya I. V., Guskova E. A. The effect of iodine-containing thyroid hormones on the central part of the stress-limiting system. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Bulletin of Vitebsk State Medical University], 2018, vol. 17, no. 3, pp. 7–15 (in Russian).
3. Vinogradov V. V., Golyshko P. V., Tumanov A. V., Andreev V. P., Nadol'nik L. I., Yarotskii Yu. V. The effect of glucocorticoids on the morphology and function of the thyroid gland of rats]. *Vestsi Natsyyanal' nai akademii navuk Belarusi. Seryya biyalagichnykh navuk= Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Biological series*, 2010, no. 3, pp. 87–93 (in Russian).
4. Martinho A., Gonçalves I., Costa M., Santos C. R. Stress and glucocorticoids increase transthyretin expression in rat choroid plexus via mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2012, vol. 48, no. 1, pp. 1–13. <https://doi.org/10.1007/s12031-012-9715-7>
5. Sviridov O. V., Ermolenko M. N. Interaction of thyroid hormones with immunoglobulins isolated from human blood serum. I. Parameters of complex formation and the nature of the binding reaction. *Biokhimiia*, 1994, vol. 59, no. 1, pp. 78–87.
6. Franco L. M., Gadkari M., How K. N., Sun J., Kardava L., Kumar P. [et al.]. Immune regulation by glucocorticoids can be linked to cell type-dependent transcriptional responses. *Journal of Experimental Medicine*, 2019, vol. 216, no. 2, pp. 384–406. <https://doi.org/10.1084/jem.20180595>
7. Satyanarayana M., Sarvesh A., Khadeer M. A., Ved H. S., Soprano D. R., Rajeswari M. R., Pieringer R. A. Regulation of neuronal thyroid hormone receptor alpha 1 mRNA by hydrocortisone, thyroid hormone and retinoic acid. *Developmental Neuroscience*, 1994, vol. 16, no. 5–6, pp. 255–259. <https://doi.org/10.1159/000112117>
8. Montesinos M. M., Pellizas C. G., Vélez M. L., Susperreguy S., Masini-Repiso A. M., Coleoni A. H. Thyroid hormone receptor beta1 gene expression is increased by Dexamethasone at transcriptional level in rat liver. *Life Science*, 2006, vol. 78, no. 22, pp. 2584–2594. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.10.019>
9. Gil-Ibáñez P., Bernal J., Morte B. Hormone regulation of gene expression in primary cerebrocortical cells: Role of thyroid hormone receptor subtypes and interactions with retinoic acid and glucocorticoids. *Public Library of Science One*, 2014, vol. 9, no. 3, p. 91692. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091692>
10. van der Geyten S., Darras V. M. Developmentally defined regulation of thyroid hormone metabolism by glucocorticoids in the rat. *Journal of Endocrinology*, 2005, vol. 185, no. 2, pp. 327–336. <https://doi.org/10.1677/joe.1.05974>
11. Forhead A. J., Jellyman J. K., Gardner D. S., Giussani D. A., Kaptein E., Visser T. J., Fowden A. L. Differential effects of maternal dexamethasone treatment on circulating thyroid hormone concentrations and tissue deiodinase activity in the pregnant ewe and fetus. *Endocrinology*, 2007, vol. 148, no. 2, pp. 800–805. <https://doi.org/10.1210/en.2006-1194>
12. Verhoelst C. H., van der Geyten S., Roelens S. A., Darras V. M. Regulation of thyroid hormone availability by iodothyronine deiodinases at the blood-brain barrier in birds. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2005, vol. 1040, no. 1, pp. 501–503. <https://doi.org/10.1196/annals.1327.103>
13. Hernandez A., Germain D. L. Dexamethasone inhibits growth factor-induced type 3 deiodinase activity and mRNA expression in a cultured cell line derived from rat neonatal brown fat vascular-stromal cells. *Endocrinology*, 2002, vol. 143, no. 7, pp. 2652–2658. <https://doi.org/10.1210/endo.143.7.8923>
14. Kakucska I. Qi., Lechan R. M. Changes in adrenal status affect hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in parallel with corticotropin-releasing hormone. *Endocrinology*, 1995, vol. 136, no. 7, pp. 2795–2802. <https://doi.org/10.1210/endo.136.7.7789304>
15. Alkemade A., Unmehopa U. A., Wiersinga W. M., Swaab D. F., Fliers E. Glucocorticoids decrease thyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid expression in the paraventricular nucleus of the human hypothalamus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2005, vol. 90, no. 1, pp. 323–327. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1430>
16. Luo L. G., Bruhn T., Jackson I. M. Glucocorticoids stimulate thyrotropin-releasing hormone gene expression in cultured hypothalamic neurons. *Endocrinology*, 1995, vol. 136, no. 11, pp. 4945–4950. <https://doi.org/10.1210/endo.136.11.7588228>
17. Pérez-Martínez L., Carreón-Rodríguez A., González-Alzati M. E., Morales C., Charli J. L., Joseph-Bravo P. Dexamethasone rapidly regulates TRH mRNA levels in hypothalamic cell cultures: interaction with the cAMP pathway. *Neuroendocrinology*, 1998, vol. 68, no. 5, pp. 345–354. <https://doi.org/10.1159/000054383>
18. Benický J., Strbák V. Effects of dexamethasone on pancreatic growth and thyroliberin (TRH) content in neonatal rat pancreas. *Physiological Research*, 1995, vol. 44, no. 3, pp. 165–172.
19. Manojlovic-Stojanoski M., Nestorović N., Trifunovic S., Šošić-Jurjević B., Milošević V., Sekulić M., Trifunović S., Negić N. Dexamethasone treatment during pregnancy influences the number of TSH cells in rat fetuses. *Archives Biological Sciences*, 2009, vol. 60, no. 4, pp. 555–560. <https://doi.org/10.2298/ABS0804555M>
20. Dogansen S. C., Yalin G. Y., Canbaz B., Tanrikulu S., Yarman S. Dynamic changes of central thyroid functions in the management of Cushing's syndrome. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 2018, vol. 62, no. 2, pp. 164–171. <http://dx.doi.org/10.20945/2359-3997000000019>

21. Roelfsema F., Pereira A. M., Biermasz N. R., Frolich M., Keenan D. M., Veldhuis J. D., Romijn J. A. Diminished and irregular TSH secretion with delayed acrophase in patients with Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 2009, vol. 161, no. 5, pp. 695–703. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0580>
22. Niepomniszcze H., Pitoia F., Katz S. B., Chervin R., Bruno O. D. Primary thyroid disorders in endogenous Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 2002, vol. 147, no. 3, pp. 305–311. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1470305>
23. Murakami T., Wada S., Katayama Y., Nemoto Y., Kugai N., Nagata N. Thyroid dysfunction in isolated adrenocorticotrophic hormone (ACTH) deficiency: case report and literature review. *Endocrine Journal*, 1993, vol. 40, no. 4, pp. 473–478. <https://doi.org/10.1507/endocrj.40.473>
24. Tsigos C., Chrousos G. P. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research*, 2002, vol. 53, no. 4, pp. 865–871. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(02\)00429-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(02)00429-4)
25. Giustina A., Wehrenberg W. B. The role of glucocorticoids in the regulation of growth hormone secretion. Mechanisms and clinical significance. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 1992, vol. 3, no. 8, pp. 306–311. [https://doi.org/10.1016/1043-2760\(92\)90142-N](https://doi.org/10.1016/1043-2760(92)90142-N)
26. Smyczynska J., Hilczer M., Stawarska R., Lewinski A. Thyroid function in children with growth hormone (GH) deficiency during the initial phase of GH replacement therapy – clinical implications. *Thyroid Research*, 2010, vol. 3, no. 1, p. 2. <https://doi.org/10.1186/1756-6614-3-2>
27. Keskin M., Bayramoglu E., Aycan Z. Effects of 1-year growth hormone replacement therapy on thyroid volume and function of the children and adolescents with idiopathic growth hormone deficiency. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 2017, vol. 30, no. 11, pp. 1187–1190. <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0210>
28. Xue Y., Gao Y., Wang S., Wang P. An examination of the effects of different doses of recombinant human growth hormone on children with growth hormone deficiency. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2016, no. 11, pp. 1647–1652. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3091>
29. Witkowska-Sędek E., Borowiec A., Majcher A., Sobol M., Rumińska M., Pyrzak B. Thyroid function in children with growth hormone deficiency during long-term growth hormone replacement therapy. *Central-European Journal of Immunology*, 2018, vol. 43, no. 3, pp. 255–261. <https://doi.org/10.5114/ceji.2018.80043>
30. Cummings B. P., Bremer A. A., Kieffer T. J., D'Alessio D., Havel P. J. Investigation of the mechanisms contributing to the compensatory increase in insulin secretion during dexamethasone-induced insulin resistance in rhesus macaques. *Journal of Endocrinology*, 2013, vol. 216, no. 2, pp. 207–215. <https://doi.org/10.1530/JOE-12-0459>
31. Florio T., Scorzello A., Fattore M., D'Alto V., Salzano S., Rossi G., Berlingieri M. T., Fusco A., Schettini G. Somatostatin inhibits PC C13 thyroid cell proliferation through the modulation of phosphotyrosine phosphatase activity. *Journal of Biological Chemistry*, 1996, vol. 271, no. 11, pp. 6129–6136. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.11.6129>
32. Taton M., Dumont J. E. Dissociation of the stimuli for cell hypertrophy and cell division in the dog thyrocyte: insulin promotes protein accumulation while TSH triggers DNA synthesis. *Experimental Cell Research*, 1995, vol. 221, no. 2, pp. 530–533. <https://doi.org/10.1006/excr.1995.1405>
33. Kimura T., Dumont J. E., Fusco A., Golstein J. Insulin and TSH promote growth in size of PC C13 rat thyroid cells, possibly via a pathway different from DNA synthesis: comparison with FRTL-5 cells. *European Journal of Endocrinology*, 1999, vol. 140, no. 1, pp. 94–103. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1400094>
34. Roelfsema V., Clark R. G. The growth hormone and insulin-like growth factor axis: its manipulation for the benefit of growth disorders in renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2001, vol. 12, no. 6, pp. 1297–1300.
35. Dumont J. E., Lamy F., Roger P., Maenhaut C. Physiological and pathological regulation of thyroid cell proliferation and differentiation by thyrotropin and other factors. *Physiological Reviews*, 1992, vol. 72, no. 3, pp. 667–697. <https://doi.org/10.1152/physrev.1992.72.3.667>
36. Hisanaga E., Nagasawa M., Ueki K., Kulkarni R. N., Mori M., Kojima I. Regulation of calcium-permeable TRPV2 channel by insulin in pancreatic-cells. *Diabetes*, 2009, vol. 58, no. 1, pp. 174–184. <https://doi.org/10.2337/db08-0862>
37. Kanzaki M., Zhang Y. Q., Mashima H., Li L., Shibata H., Kojima I. Translocation of a calcium-permeable cation channel induced by insulin-like growth factor-I. *Nature Cell Biology*, 1999, vol. 1, no. 3, pp. 165–170. <https://doi.org/10.1038/11086>
38. Contreras-Ferrat A., Llanos P., Vásquez C., Espinosa A., Osorio-Fuentealba C., Arias-Calderon M., Lavandero S., Klip A., Hidalgo C., Jaimovich E. Insulin elicits a ROS-activated and an IP3-dependent Ca<sup>2+</sup> release, which both impinge on GLUT4 translocation. *Journal of Cell Science*, 2014, vol. 127, no. 9, pp. 1911–1923. <https://doi.org/10.1242/jcs.138982>

### Информация об авторах

Гусакова Елена Анатольевна – канд. биол. наук, доцент. Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет (пр. Фрунзе, 27, 210017, г. Витебск, Республика Беларусь). E-mail: elenagusakova83@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9150-5685>

Городецкая Ирина Владимировна – д-р мед. наук, профессор, декан. Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет (пр. Фрунзе, 27, 210017, г. Витебск, Республика Беларусь). E-mail: gorodeckaya-iv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7388-4244>

### Information about the authors

Elena A. Gusakova – Ph. D. (Biol.), Associate Professor. Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (27, Frunze Ave., 210017, Vitebsk, Republic of Belarus). E-mail: elena-gusakova83@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9150-5685>

Irina V. Gorodetskaya – D. Sc. (Med.), Professor, Dean. Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (27, Frunze Ave., 210017, Vitebsk, Republic of Belarus). E-mail: gorodeckaya-iv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7388-4244>