

ЭФФЕКТЫ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ В РАЗВИТИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (обзор)

*Д.Б. Дёмин**

*Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики
имени академика Н.П. Лаверова РАН
(г. Архангельск)

Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система играет важную роль не только в регуляции развивающейся нервной системы ребенка, но и в функционировании нервных процессов у взрослого человека. При этом особую значимость приобретает сохранение функциональных возможностей щитовидной железы у людей, проживающих в неблагоприятных климатических условиях Европейского Севера России. Показан широкий спектр действия тиреоидных гормонов в антенатальный и постнатальный периоды развития организма: влияние на обмен веществ, формирование органов и систем; акцент сделан на физиологических реакциях со стороны сердечно-сосудистой системы. Рассмотрены особенности функционирования тиреоидной системы в неблагоприятных условиях Севера, указаны причины формирования зубной эндемии на данных территориях. Проанализированы нейрофизиологические эффекты тиреоидных гормонов, рассмотрены рецепторные механизмы их взаимодействия с определенными морфологическими структурами головного мозга, показано влияние гормонов на деление нейробластов, нейрональную миграцию, созревание и дифференциацию нейронов и т. п. Особый интерес представляют сведения о регулирующем влиянии тиреоидных гормонов на гены, контролирующие синтез белков в различных типах нервных клеток и областях мозга. Отдельно представлены литературные данные, описывающие влияние тиреоидных гормонов на интенсивность тканевого дыхания в клетках нервной ткани, осуществляемое через регуляцию активности многих ферментов дыхательной цепи, а также показано влияние этих гормонов на нейромедиаторную передачу. Приведены материалы, демонстрирующие изменения ауторегуляторных механизмов мозга при избытке или недостатке тиреоидных гормонов, а также описано участие гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы в механизмах развития нейрорегуляторных расстройств и депрессивных состояний.

Ключевые слова: тиреоидная система, нервная система, гипотиреоз, тироксин, трийодтиронин.

Ответственный за переписку: Дёмин Денис Борисович, адрес: 163000, г. Архангельск, просп. Ломоносова, д. 249; e-mail: denisdemin@mail.ru

Для цитирования: Дёмин Д.Б. Эффекты тиреоидных гормонов в развитии нервной системы (обзор) // Журн. мед.-биол. исследований. 2018. Т. 6, № 2. С. 115–127. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.2.115

Реактивность физиологических систем в условиях стресса, особенно острого, безусловно, в первую очередь предполагает изменения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе [1–3]. Однако в отношении индивидов, родившихся и проживающих в дискомфортной среде обитания, при постоянном действии ее неблагоприятных факторов, важно также рассмотреть эндокринных систем, ответственных за восстановление и поддержание энергетических и метаболических процессов клеток и тканей, особенно элементов нервной системы. Вследствие этого актуально изучение взаимосвязи тиреоидной системы с показателями нейрофизиологического статуса [4].

Роль гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы в организме. Тиреоидные гормоны обладают широким спектром действия – они участвуют в регуляции энергетического обмена, обмена белков, жиров, углеводов, кальция во всех клетках организма, в т. ч. и в нервной системе, регулируют уровень содержания сахара в крови. Гормоны щитовидной железы необходимы для контроля образования тепла, скорости поглощения кислорода клетками, участвуют в поддержании нормального функционирования дыхательного центра, иммунитета [5, 6].

Особую роль тиреоидные гормоны играют в период внутриутробной и ранней постнатальной жизни. Так, в период внутриутробной жизни тиреоидные гормоны ответственны за формирование церебральных функций. Кроме того, эти гормоны осуществляют процессы эмбриогенеза, роста плода, дифференцирования тканей, созревания кровяной иммунной и дыхательной систем [7]. При дефиците гормонов щитовидной железы мозг останавливается в развитии, подвергается дегенеративным изменениям, что резко ухудшает интеллектуальные и моторные функции человека. После рождения ребенка тиреоидные гормоны отвечают за созревание высших структур головного мозга и интеллектуальный потенциал, физическое развитие и линейный рост, запуск и нормальное протекание полового созревания [8, 9].

На протяжении всей жизни человека нормальный уровень тиреоидных гормонов является необходимым условием гармоничного функционирования организма. Сбой в работе щитовидной железы может привести не только к ее дисфункции, но и к функциональному нарушению других органов [6, 10].

Сердце является одним из основных органов-мишеней для действия гормонов щитовидной железы. Установлены прямые эффекты трийодтиронина на сердечную деятельность, которые могут быть нуклеарными или экстрануклеарными [1, 11]. Трийодтиронин способен увеличивать плотность β -адренорецепторов [12] на поверхности клеток сердечной мышцы как путем опосредованной геномом реакции, так и негеномным путем [13]. Тироксин избирательно может связываться с клетками проводящей системы сердца и, прежде всего, с клетками атриовентрикулярного узла [14]. Известно, что баланс тиреоидных гормонов формирует характер взаимоотношений между нервной и сердечно-сосудистой системами [1, 15]. В клинических исследованиях показаны прямые связи между увеличением секреции тиреоидных гормонов и повышением симпатического тонуса [16, 17]. Установлено, что тиреоидный статус определяет реактивность нейрогенных структур в ответ на различные виды нагрузок как в норме, так и при патологических состояниях [9, 18].

Существует мнение, что тиреотропин и тиролиберин, наряду с другими нейромодуляторами (норадреналин, ацетилхолин), являются регуляторами вегетативного тонуса, особенностей поведения и когнитивных процессов. Кроме того, они стимулируют дыхательную активность через действие на вегетативные структуры в головном мозге, в частности нейроны *nucleus tractus solitarius* [19]. Доказано прямое влияние уровня тиреотропина на показатели аналитико-синтетических процессов и усвоения новых навыков у школьников [9]. В то же время медиатор ацетилхолин повышает способность тиреоидных клеток концентрировать йод и образовывать йодтирозины [20],

а гормоны щитовидной железы способны повышать чувствительность адренорецепторов к адреналину [4]. Известно, что тиреотропин напрямую стимулирует активность вегетативных структур в продолговатом мозге, модулируя как дыхательную активность, так и барорефлекторные механизмы сердечной деятельности [19].

Особенности функционирования тиреоидной системы у жителей Севера. Территории Европейского Севера России относят к зобэндемичным регионам [21, 8]. Внутри этих территорий ряд районов, преимущественно удаленных от морского побережья, являются йоддефицитными биогеохимическими провинциями, в приморских же районах (относительно йодобеспеченных) определяющим фактором развития зобной эндемии может являться воздействие на организм детей и подростков различных природно-экологических струмогенов [8, 22–26]. Дефицит йода в окружающей природной среде приводит к уменьшению синтеза тиреоидных гормонов, т. е. является причиной снижения функциональной активности щитовидной железы [7].

Архангельская область также представляет собой очаг зобной эндемии. Эпидемиологическими исследованиями показана географическая дифференциация йодной обеспеченности пищевых цепей с выраженным йодным дефицитом на юге области и относительной йодной обеспеченностью на севере. Соответственно этому, распространенность зоба варьирует от 10 % на севере (побережье Белого моря) до 80–98 % на юге области [21]. В некоторых северных районах (г. Архангельск, г. Новодвинск, Ненецкий автономный округ) установлено несоответствие между степенью йодного дефицита и распространенностью зоба [8, 22, 25]. Это подтверждает известную точку зрения о смешанной природе эндемического зоба и свидетельствует о наличии на территории региона ряда струмогенных факторов [26].

Особое биологическое значение йода заключается в том, что он является составной частью молекул гормонов щитовидной железы:

тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3). Следовательно, достаточное его поступление является необходимым условием физиологического синтеза и секреции тиреоидных гормонов [7]. Совместное влияние струмогенных факторов нередко оказывается настолько существенным, что компенсаторное, иногда даже значительное, увеличение размеров щитовидной железы не в состоянии нормализовать ее функцию. При этом проявления гипотиреоза в организме человека постепенно нарастают, хотя в детском и подростковом возрасте клинически выраженные формы заболевания встречаются крайне редко [9]. В то же время при гормональном обследовании более чем у половины детей и подростков с увеличенной щитовидной железой выявляются признаки так называемого субклинического гипотиреоза: наблюдаются тенденция к снижению или низкий уровень T_4 , нормальные или несколько повышенные концентрации T_3 и увеличение уровня тиреотропина [7].

Влияние тиреоидных гормонов на процессы развития мозга. Тиреоидные гормоны принципиально важны для нормального развития ЦНС. Тироксин, а не трийодтиронин, является главной формой гормонов щитовидной железы, поглощаемой мозгом, и от его биодоступности зависит нормальное развитие ЦНС [20, 27]. Тироксин – своего рода «прогормон», и его дейодинация, происходящая в целом ряде тканей, является решающим моментом для поддержания локального уровня трийодтиронина – активной формы. Развитие мозга ребенка преимущественно зависит от уровня сыровоточного T_4 , поскольку нейроны коры головного мозга около 80 % необходимого им T_3 получают при дейодинации T_4 *in situ* 5'-дейодиназой 2-го типа (5'-ДП) в глиальных клетках, таниоцитах третьего желудочка и астроцитах, которые захватывают T_4 из крови и выделяют T_3 для использования его нейронами [28, 29]. Трийодтиронин связывается затем с β -формой ядерного рецептора (в ряде других тканей – с α -формой рецептора T_3). Комплекс T_3 – рецептор связывается с гормон-чувствительными элементами

(thyroid hormone responsive elements, TRE) генов-мишеней, влияя на их экспрессию [20].

Активность дейодиназы 5'-ДП является важным компонентом контроля над воздействиями T_4 , поскольку она возрастает в случае недостатка T_4 , поддерживая концентрацию T_3 в головном мозге [28]. По-видимому, в мозге имеется независимый ауторегуляторный механизм, поддерживающий концентрацию тиреоидных гормонов в более узком пределе колебаний, чем это имеет место в сыворотке крови и других органах. Но выход содержания тиреоидных гормонов за эти пределы приводит в мозге к большему, чем в любом другом органе, изменениям его метаболизма и функций.

В опытах на животных установлено, что, несмотря на значительные колебания уровней тиреоидных гормонов в крови, концентрация тироксина и трийодтиронина в мозге, образование в нем T_3 и скорость его оборота поддерживаются в достаточно узких пределах колебаний [30]. Возможно, что одной из причин поддержания на относительно постоянном уровне содержания тиреоидных гормонов в тканях мозга является выраженная зависимость активности дейодиназы 5'-ДП от содержания гормонов в сыворотке крови [20]. Концентрация мРНК к дейодиназе 5'-ДП у гипотиреоидных животных в постнатальном периоде возрастает в несколько раз по сравнению с нормальными значениями в релейных ядрах и корковых мишенях первичных соматосенсорных и аудиторных путей [31]. Возможно, эти пути специфически защищены от недостатка T_4 , что свидетельствует об участии T_3 в формировании данных структур.

Дефицит йода приводит к характерным изменениям гормонального профиля: прежде всего, отмечается снижение уровня T_4 , при этом уровень T_3 долгое время остается в пределах нормальных значений, так что клинически диагностируется эутиреоидное состояние. Только при тяжелом и длительном воздействии йодного дефицита наблюдается снижение T_3 [7]. Таким образом, поскольку достаточный уровень циркулирующего T_4 является решающим для

развития и функционирования нервной системы, в условиях умеренного йодного дефицита даже при отсутствии клинических признаков гипотиреоидного состояния ЦНС уже испытывает состояние «тиреоидного голода» [9].

Доказано влияние тиреоидных гормонов на деление нейробластов, нейрональную миграцию, созревание и дифференциацию нейронов, дифференциацию олигодендроцитов, пролиферацию нейрональных отростков, формирование цитоскелета астроцитов, выработку нейротрофинов и образование рецепторов к ним, дифференциацию питуитарных лактотрофов и соматотрофов, синаптогенез, миелинизацию, процессы апоптоза [30, 32, 33]. При гипотиреозе запаздывает накопление гликопротеина, связывающегося с миелином в ростральных отделах мозга, коре и гиппокампе. Известно, что ранее всего миелинизация начинается в каудальных отделах мозга и этот процесс распространяется в ростральном направлении [6, 20, 34]. Видимо, при дефиците тиреоидных гормонов в подростковом возрасте процессы миелинизации страдают в тех отделах мозга, в которых миелинизация осуществляется наиболее поздно, поэтому наибольшие ее изменения имеют место в коре головного мозга [35].

Тиреоидные гормоны участвуют также в регуляции активности генов, кодирующих синтез основного белка миелина на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях [28, 35]. Очевидно, что очень важным аспектом действия гормонов на процессы развития мозга является его своевременность: воздействие должно быть синхронизировано с периодом чувствительности специфических генов к этим гормонам. Тиреоидные гормоны оказывают комплексное синхронизирующее действие на одновременно протекающие в мозге процессы (например, рост аксонов и их миелинизацию) или последовательно осуществляемые в нервной системе процессы. Точками приложения действия гормонов являются не только ядерные процессы, но и эффекты факторов роста, нейромедиаторные процессы, активность дейодиназ и другие неядерные события [20].

Влияние тиреоидных гормонов на процессы энергетического метаболизма в ЦНС. Пока не существует единого мнения о том, могут ли тиреоидные гормоны существенно воздействовать на энергетический метаболизм мозга и потребление кислорода, но рядом исследователей показано [36, 37], что мозговой кровоток, потребление глюкозы и кислорода взрослым мозгом возрастают при гипертиреозе и уменьшаются при гипотиреозе.

Тиреоидные гормоны проникают в мозг через гематоэнцефалический барьер и обнаруживаются в сером веществе различных отделов мозга [20]. В состоянии гипотиреоза у людей замедляется скорость мыслительных процессов, снижаются эмоциональный тонус, память, возможности обучения. При гипертиреозе, наоборот, увеличиваются скорость и амплитуда рефлекторных реакций, возбудимость, скорость мыслительных процессов, улучшаются память и возможности обучения [38]. Возможно, ухудшение когнитивных и поведенческих функций является следствием гипометаболизма, характерного для гипотиреоза. Действительно, при гипотиреозе у взрослых людей мозговой кровоток может уменьшаться на величину до 38 % ниже нормальных значений [27], а потребление кислорода и глюкозы – до 27 % [37]; сопротивление кровотоку в сосудах мозга может возрастать до 2 раз [36].

На электроэнцефалограмме у большинства людей с повышенным уровнем тиреоидных гормонов (при тиреотоксикозе) обнаруживается увеличение частоты альфа-ритма, выше того уровня, который мог бы быть объяснен повышением температуры, имеющим место у этих людей. При пониженном уровне тиреоидных гормонов альфа-ритм может отсутствовать и характерным является исчезновение медленных волн частотой 3–6 Гц. Частоты альфа-ритма коррелируют с величиной основного обмена при гипо- и гипертиреозе, но эта корреляция нарушается при больших отклонениях в содержании тиреоидных гормонов [39].

Хорошо известные доказательства существования зависимости многих функций ЦНС

от наличия у людей гипо- или гипертиреоза, особенно тиреотоксикоза, дали основание предположить, что даже небольшие отклонения в содержании тиреоидных гормонов в мозге могут вызывать значительные изменения его функций [17, 35]. Возможно, что основой этих изменений, прежде всего, является нарушение активности ферментов окислительной цепи митохондрий мозга. Так, индуцируемые при гипотиреозе изменения содержания РНК митохондрий в развивающемся мозге сопровождаются понижением на 40 % оксидазной активности цитохрома-С. Дефицит содержания T_3 приводит к функциональной недостаточности митохондриальных процессов в период антенатального развития мозга, что может являться молекулярной основой специфического действия этого гормона на развивающийся мозг [14].

Тиреоидные гормоны оказывают влияние на интенсивность тканевого дыхания и тем самым – на величину энергообразования в клетках нервной ткани. Это влияние осуществляется через регуляцию активности многих ферментов дыхательной цепи [20]. При гипотиреозе понижается активность ферментов дегидрогеназ цикла Кребса, в т. ч. сукцинатдегидрогеназы, НАДН-зависимой дегидрогеназы, дегидрогеназ α -глицерофосфата и глюкозо-6-фосфата [40]. Введение тироксина, напротив, активизирует эти ферментные системы. Предполагается, что трийодтиронин в развивающемся мозге регулирует процессы внутриклеточной передачи сигналов и экспрессию генов, детерминирующих синтез белков митохондрий [35].

В состоянии гипотиреоза понижается активность аспаратаминотрансферазы, цереброзид-сульфотрансферазы, галактозилтрансферазы, трансферазы аминокислотной кислоты, тиамин-пирофосфатазы и инозитолфосфатазы, замедляется включение аминокислот в белки мозга [20]. Повышение уровня тиреоидных гормонов у взрослых животных сопровождается увеличением в коре мозга числа мест связывания агонистов β -адренорецепторов и снижением числа мест связывания γ -аминокислотной

кислоты; изменяется уровень содержания серотонина и субстанции Р [41, 42]. Практический интерес представляет факт увеличения при тиреотоксикозе числа опиатных рецепторов в мозге и соответствующее снижение порога болевой чувствительности [38].

Механизмы влияния дефицита гормонов при гипотиреозе на функции взрослого мозга остаются не совсем ясными. В настоящее время полагают, что основной эффект тиреоидных гормонов в ЦНС взрослых связан с их влиянием на нейромедиаторную передачу. Показано, что тиреоидный дисбаланс приводит к выраженным изменениям синтеза, скорости кругооборота различных нейромедиаторов и чувствительности к ним рецепторов [28, 35]. В частности, выявлено, что экспериментальный гипотиреоз у крыс сопровождается уменьшением концентрации серотонина в коре больших полушарий головного мозга и среднем мозге и увеличением его кругооборота в гиппокампе [38, 40]. Введение тиреоидных гормонов крысам с гипотиреозом и эутиреоидным животным приводит к повышению концентрации серотонина в коре [43]. Дефицит тиреоидных гормонов вызывает снижение концентрации дофамина в полушариях головного мозга, среднем мозге, мозжечке и в области моста, а в стриатуме при гипотиреозе уменьшается концентрация диоксифенилуксусной и гомованилиновой кислот [44]. При недостаточной функции щитовидной железы отмечается также снижение плотности D1-рецепторов в стриатуме [31].

Тиреоидные гормоны влияют на активность ферментов, ответственных за синтез и деградацию ГАМК: глутаматдекарбоксилазы, ГАМК-трансаминазы, хотя эти данные носят противоречивый характер [45]. Обнаружено также, что введение тиреоидных гормонов повышает высвобождение ГАМК из пресинаптических окончаний и снижает обратный захват этого нейромедиатора, что приводит к усилению действия ГАМК после высвобождения.

Как уже упоминалось, от уровня трийодтиронина в мозге зависит активность многих

ферментных систем. Ядерные рецепторы T_3 в высоких концентрациях представлены в нейронах амигдалы и гиппокампа, коре головного мозга, в низких концентрациях – в стволе мозга и мозжечке [46]. В экспериментах на животных установлено, что и в мозге взрослых организмов состояние ядерных рецепторов T_3 и дейодиназная активность фермента 5'-ДИ зависят от уровня тиреоидных гормонов [31]. Содержание различных субфракций внутриклеточных G-белков различается при гипо- и гипертиреозе, а активность протеинкиназ А и С по-разному регулируется при гипотиреозе в различных отделах мозга. В мозге таких животных изменяются активность лизосомальных кислых фосфатаз и арилсульфатазы А, метаболизм ряда ферментных нейромедиаторных и рецепторных систем, например обмен глутамата. Тиреоидные гормоны играют определяющую роль в регуляции синтеза многих белков и гликопротеинов мозга, регулируют поглощение нейронами и астроцитами аминокислот и 2-дезоксиглюкозы [20, 47].

Взаимосвязь тиреоидных гормонов и симпатoadреналовой системы. Одним из важных факторов, определяющих результаты влияния избытка или недостатка тиреоидных гормонов на функции мозга, является состояние активности симпатoadреналовой системы. Активность норадренергических нейронов находится в обратной зависимости от функции щитовидной железы. Тироксин угнетает активность дофамин- β -гидроксилазы; например, после введения в течение 10 дней тирокина синтез норадреналина уменьшается в сердце на 30 %, тогда как в мозге – на 15 % [10]. Одновременно изменяется реакция серотонинергических и норадренергических рецепторных систем мозга. Так, после тиреоидэктомии уменьшается связывание лигандов β - и α_2 -адренорецепторов нейронами лимбической системы и повышается связывание лигандов серотонинергическими рецепторами нейронов коры и гиппокампа [43]. Проведение после тиреоидэктомии заместительной терапии возвращает лиганд-связывающие свойства этих

рецепторов к исходному уровню. Отмечаемое понижение чувствительности некоторых типов нейронов к норадреналину при гипотиреозе возвращается к исходному уровню после введения экспериментальным животным трийодтиронина [48, 49].

Возможно, трийодтиронин оказывает свой терапевтический эффект при депрессиях за счет коррекции отклонения уровня тиреоидных гормонов мозга от нормы. Это отклонение может быть результатом неспособности ауторегуляторных механизмов мозга поддерживать уровень тиреоидных гормонов в мозге, когда уровень их в крови колеблется в широких пределах [50]. Мозг регулирует свой уровень тиреоидных гормонов отличающимся от других тканей образом. Если содержание тиреоидных гормонов в периферических тканях зависит от уровня трийодтиронина в плазме крови, то содержание этих гормонов в мозге зависит от уровня тироксина в плазме крови [20]. Из клинической практики известно, что назначение антидепрессантов приводит к понижению уровня T_4 в плазме крови и понижение обычно тем больше, чем более чувствителен пациент к антидепрессивной терапии. На этом основании был сделан вывод, что депрессия может быть следствием относительного избытка T_4 в мозге. Введение T_3 , уменьшая уровень T_4 в крови, приведет к его понижению и в мозге – этим и может объясняться один из механизмов его антидепрессивного действия [51].

Не только эндогенный, но и вводимый экзогенно трийодтиронин может оказывать эффект на норадренергическую и, возможно, на серотонинергическую системы, которые имеют от-

ношение к развитию депрессивных состояний. Трийодтиронин оказывает стимулирующее влияние на норадренергические процессы, увеличивая активность β -адренорецепторов, чем, вероятно, также достигается терапевтический эффект при депрессиях. Кроме того, T_3 может оказывать лечебный эффект у пациентов, которые имеют субклинические формы гипотиреоза, как средство заместительной гормональной терапии [20, 52].

Заключение. Очевидно, что тиреоидные гормоны могут непосредственно влиять на различные функции не только развивающейся нервной системы, но и на нервные процессы у взрослых животных и человека. Все это свидетельствует о том, что и в мозге взрослого организма тиреоидные гормоны играют определяющую роль в регуляции многих биохимических процессов, а нарушение содержания или метаболизма этих йодсодержащих гормонов в мозге может быть одной из причин, обуславливающих возникновение когнитивных, двигательных, нейровегетативных, сосудистых, психических и поведенческих расстройств.

Своевременное выявление и коррекция йоддефицитных нарушений и функциональных расстройств нервной системы не только создадут предпосылки для полноценного физического и умственного развития детей и подростков, но и позволят избежать многих проблем со здоровьем и трудоспособностью в зрелом возрасте, которые особенно прогрессируют у жителей северных территорий при комплексном воздействии сложных природно-климатических факторов и социально-бытовых условий.

Список литературы

1. Поскотинова Л.В., Кривоногова Е.В., Туписова Е.В. Эндокринное обеспечение вегетативной регуляции ритма сердца у подростков на Севере // Экология человека. 2006. № 7. С. 14–19.
2. Туписова Е.В., Молодовская И.Н., Осадчук Л.В. Возрастные аспекты изменения уровней гормонов системы гипофиз–щитовидная железа и гипофиз–гонады у жителей Архангельска // Клин. лаб. диагностика. 2011. № 11. С. 19–22.

3. Ткачев А.В., Бойко Е.Р., Губкина З.Д., Раменская Е.Б., Суханов С.Г. Эндокринная система и обмен веществ у человека на Севере. Сыктывкар, 1992. 156 с.
4. Кривоногова Е.В., Поскотинова Л.В. Соотношение уровня тиреоидных гормонов и показателей variability ритма сердца у подростков в контрастные сезоны года на Севере // Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. 2008. Т. 87, № 6. С. 149–152.
5. Кубасова Е.Д., Кубасов Р.В. Влияние микроэлементов на структурно-функциональное состояние щитовидной железы (обзор) // Гигиена и санитария. 2008. № 5. С. 79–81.
6. Семененя И.Н. Функциональное значение щитовидной железы // Успехи физиол. наук. 2004. Т. 35, № 2. С. 41–56.
7. Касаткина Э.П. Йоддефицитные заболевания у детей и подростков (пленарная лекция) // Проблемы эндокринологии. 1997. Т. 43, № 3. С. 3–7.
8. Сибилева Е.Н. Особенности зубной эндемии у детей в Архангельской области по данным ультразвукового исследования щитовидной железы // Экология человека. 2004. № 5. С. 44–46.
9. Щеплягина Л.А., Надеждин Д.С., Храмов П.И., Сотникова Е.Н., Сухарева Л.М., Павлович К.Э. Профилактика йодного дефицита у школьников // Consilium Medicum. Педиатрия (прил.). 2005. № 1. С. 51–53.
10. Туписова Е.В., Молодовская И.Н. Соотношение гормонов системы гипофиз-щитовидная железа с уровнем дофамина и циклического АМФ у мужчин Европейского Севера // Клин. лаб. диагностика. 2014. № 3. С. 52–56.
11. Kahaly G.J., Dillmann W.H. Thyroid Hormone Action in the Heart // Endocr. Rev. 2005. Vol. 26, № 5. P. 704–728.
12. Mirit E., Gross C., Hasin Y., Palmon A., Horowitz M. Changes in Cardiac Mechanics with Heat Acclimation: Adrenergic Signaling and SR-Ca Regulatory Proteins // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2000. Vol. 279, № 1. P. 77–85.
13. Vassy R., Nicolas P., Yin Y.-L., Perret G.-Y. Nongenomic Effect of Triiodothyronine on Cell Surface Beta-Adrenoceptors on Cultured Embryonic Cardiac Myocytes // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1997. Vol. 214, № 4. P. 352–358.
14. Рачев Р.Р., Ещенко Н.Д. Тиреоидные гормоны и субклеточные структуры. М.: Медицина, 1975. 294 с.
15. Mittag J., Lyons D.J., Sällström J., Vujovic M., Dudazy-Gralla S., Warner A., Wallis K., Alkemade A., Nordström K., Monyer H., Broberger C., Arner A., Vennström B. Thyroid Hormone Is Required for Hypothalamic Neurons Regulating Cardiovascular Functions // J. Clin. Invest. 2013. Vol. 123, № 1. P. 509–516.
16. Дзгоева З.Г., Брин В.Б., Дзихлова К.М., Дзгоева М.Г., Атаева М.В. Вегетативный гомеостаз и активность тиреоидных гормонов у пациентов с первичной артериальной гипотензией // Кубан. науч. мед. вестн. 2008. № 5(104). С. 55–59.
17. Burggraaf J., Tulen J., Lalezari S., Schoemaker R.C., De Meyer P.H., Meinders A.E., Cohen A.F., Pijl H. Sympathovagal Imbalance in Hyperthyroidism // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 281, № 1. P. 190–195.
18. Pharoah P., Connolly K. Iodine and Brain Development // Dev. Med. Child Neurol. 1995. Vol. 37, № 8. P. 744–748.
19. Nink M., Krause U., Lehnert H., Schulz V. Studies on the Influence of Releasing Hormones TRH and CRH on Respiratory Regulation // Pneumologie. 1991. Vol. 45, № 1. P. 246–248.
20. Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты / под ред. А.И. Кубарко, S. Yamashita. Минск; Нагасаки, 1998. 368 с.
21. Дедов И.И., Свириденко Н.Ю. Стратегия ликвидации йоддефицитных заболеваний в Российской Федерации // Проблемы эндокринологии. 2001. Т. 47, № 6. С. 3–12.
22. Сибилева Е.Н., Зубов Л.А. Особенности зубной эндемии у детей и подростков в Ненецком автономном округе // Экология человека. 2011. № 7. С. 10–14.
23. Кубасов Р.В., Горбачев А.Л., Кубасова Е.Д. Роль биоэлементов в увеличении объема щитовидной железы у детей, проживающих в Приморском регионе // Экология человека. 2007. № 6. С. 9–14.
24. Кубасов Р.В., Кубасова Е.Д., Горбачев А.Л. Элементный профиль у детей различных зубно-эндемичных районов Архангельской области // Гигиена и санитария. 2008. № 1. С. 27–29.
25. Кубасов Р.В., Кубасова Е.Д. Йодная обеспеченность населения в Архангельской области // Гигиена и санитария. 2008. № 3. С. 14–16.

26. Tedder Ю.Р., Гордиенко П.П. Современное состояние проблемы йодного дефицита в Архангельской области // Экология человека. 2002. № 2. С. 6–8.
27. Zoncu S., Pigliaru F., Putzu C., Pisano L., Vargiu S., Deidda M., Mariotti S., Mercurio G. Cardiac Function in Borderline Hypothyroidism: A Study by Pulsed Wave Tissue Doppler Imaging // Eur. J. Endocrinol. 2005. Vol. 152, № 4. P. 527–533.
28. Сапронов Н.С., Масалова О.О. Нейрофизиологические эффекты тиреоидных гормонов // Психофармакология и биол. наркология. 2007. Т. 7, № 2. С. 1533–1541.
29. Salvatore D., Tu H., Harney J.W., Larsen P.R. Type 2 Iodothyronine Deiodinase Is Highly Expressed in Human Thyroid // J. Clin. Invest. 1996. Vol. 98. P. 962–968.
30. Ambrogini P., Cuppini R., Ferri P., Mancini C., Ciaroni S., Voci A., Gerdoni E., Gallo G. Thyroid Hormones Affect Neurogenesis in the Dentate Gyrus of Adult Rat // Neuroendocrinology. 2005. Vol. 81, № 4. P. 244–253.
31. Bates J.M., St. Germain D.L., Galton V.A. Expression Profiles of the Three Iodothyronine Deiodinase, D1, D2, and D3, in the Developing Rat // Endocrinology. 1999. Vol. 140, № 2. P. 844–851.
32. Glinoe D., De Nayer P., Delange F., Lemone M., Toppet V., Spehl M., Grün J.P., Kinthaert J., Lejeune B. A Randomized Trial for the Treatment of Mild Iodine Deficiency During Pregnancy: Maternal and Neonatal Effects // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80, № 1. P. 258–269.
33. Moreau X., Jeanningros R., Mazzola-Pomietto P. Chronic Effects of Triiodothyronine in Combination with Imipramine on 5-HT Transporter, 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} Receptors in Adult Rat Brain // Neuropsychopharmacology. 2001. Vol. 24, № 6. P. 652–662.
34. Bernal J., Nunez J. Thyroid Hormones and Brain Development // Eur. J. Endocrinology. 1995. Vol. 133, № 4. P. 390–398.
35. Федотова Ю.О., Сапронов Н.С. Эффекты тиреоидных гормонов в центральной нервной системе // Основы нейроэндокринологии / под ред. В.Г. Шаляпиной, П.Д. Шабанова. СПб., 2005. С. 204–249.
36. Marangell L.B., Ketter T.A., George M.S., Pazzaglia P.J., Callahan A.M., Parekh P., Andreason P.J., Horwitz B., Herscovitch P., Post R.M. Inverse Relationship of Peripheral Thyrotropin-Stimulating Hormone Levels to Brain Activity in Mood Disorders // Am. J. Psychiatry. 1997. Vol. 154, № 2. P. 224–230.
37. Schwartz J.M., Baxter L.R. Jr., Mazziotta J.C., Gerner R.H., Phelps M.E. The Differential Diagnosis of Depression: Relevance of Positron Emission Tomography Studies of Cerebral Glucose Metabolism to the Bipolar-Unipolar Dichotomy // JAMA. 1987. Vol. 258, № 10. P. 1368–1374.
38. Bauer M., Szuba M.P., Whybrow P.C. Psychiatric and Behavioral Manifestation of Hyperthyroidism and Hypothyroidism // Psychoneuroendocrinology: The Scientific Basis of Clinical Practice. Washington: American Psychiatric, 2003. P. 419–444.
39. Френкель Г.М. Электрическая активность головного мозга при эндокринных нарушениях и ее возрастные особенности. М., 1994. 360 с.
40. Bauer M., Whybrow P.C. Thyroid Hormone, Neural Tissue and Mood Modulation // World J. Biol. Psychiatry. 2001. Vol. 2, № 2. P. 59–69.
41. Haas M.J., Mreyoud A., Fishman M., Mooradian A.D. Microarray Analysis of Thyroid Hormone-Induced Changes in mRNA Expression in the Adult Rat Brain // Neurosci. Lett. 2004. Vol. 365, № 1. P. 14–18.
42. Wiens S.C., Trudeau V.L. Thyroid Hormone and Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) Interactions in Neuroendocrine Systems // Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol. 2006. Vol. 144, № 3. P. 332–344.
43. Sintzel F., Mallaret M., Bougerol T. Potentializing of Tricyclics and Serotonergics by Thyroid Hormones in Resistant Depressive Disorders // Encephale. 2004. Vol. 30, № 3. P. 267–275.
44. Shimokawa N., Yousefi B., Morioka S., Yamaguchi S., Ohsawa A., Hayashi H., Azuma A., Mizuno H., Kasagi M., Masuda H., Jingu H., Furudate S.I., Haijima A., Takatsuru Y., Iwasaki T., Umezu M., Koibuchi N. Altered Cerebellum Development and Dopamine Distribution in a Rat Genetic Model with Congenital Hypothyroidism // J. Neuroendocrinol. 2014. Vol. 26, № 3. P. 164–175.
45. Liu B., Yang H., Gao F., Wang Q., Zhao B., Gong T., Wang Z., Chen W., Wang G., Edden R.A. Investigation of Brain GABA+ in Primary Hypothyroidism Using Edited Proton MR Spectroscopy // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2017. Vol. 86, № 2. P. 256–262.
46. Brent G.A. Mechanisms of Thyroid Hormone Action // J. Clin. Invest. 2012. Vol. 122, № 9. P. 3035–3043.

47. Báñez-López S., Guadaño-Ferraz A. Thyroid Hormone Availability and Action During Brain Development in Rodents // *Front. Cell. Neurosci.* 2017. Vol. 11. Art. № 240.

48. Broedel O., Eravci M., Fuxius S., Smolarz T., Jeitner A., Grau H., Stoltenburg-Didinger G., Plueckhan H., Meinhold H., Baumgartner A. Effects of Hyper- and Hypothyroidism on Thyroid Hormone Concentrations in Regions of the Rat Brain // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 285, № 3. P. E470–E480.

49. Freitas B.C.G., Gereben B., Castillo M., Kalló I., Zeöld A., Egri P., Liposits Z., Zavacki A.M., Maciel R.M., Jo S., Singru P., Sanchez E., Lechan R.M., Bianco A.C. Paracrine Signaling by Glial Cell-Derived Triiodothyronine Activates Neuronal Gene Expression in the Rodent Brain and Human Cells // *J. Clin. Invest.* 2010. Vol. 120, № 6. P. 2206–2217.

50. Muñoz-Cruzado Poce M.J., García Navas A.J., Moreno Gómez M.L., Garratón Juliá R., Marcelo Martínez A., Madueño Caro A.J. Prevalence of Thyroid Disorders in Patients Diagnosed with Depression // *Aten. Primaria.* 2000. Vol. 26, № 3. P. 176–179.

51. Garbutt J.C., Mayo J.P. Jr., Gillette G.M., Little K.Y., Mason G.A. Lithium Potentiation of Tricyclic Antidepressants Following Lack of T3 Potentiation // *Am. J. Psychiatry.* 1986. Vol. 143, № 8. P. 1038–1039.

52. Kalra S., Balhara Y.P. Euthyroid Depression: The Role of Thyroid Hormone // *Recent Pat. Endocr. Metab. Immune Drug Discov.* 2014. Vol. 8, № 1. P. 38–41.

References

1. Poskotinova L.V., Krivonogova E.V., Tipisova E.V. Endokrinnoe obespechenie vegetativnoy regulyatsii ritma serdtsa u podrostkov na Severe [Endocrine Provision of Autonomic Regulation of Cardiac Rhythm in Northern Adolescents]. *Ekologiya cheloveka*, 2006, no. 7, pp. 14–19.

2. Tipisova E.V., Molodovskaya I.N., Osadchuk L.V. Vozrastnye aspekty izmeneniya urovney gormonov sistemy gipofiz–shchitovidnaya zheleza i gipofiz–gonady u zhiteley Arkhangel'ska [The Age-Related Aspects of Changes in Hormones' Level in Hypophysis-Thyroid and Hypophysis-Gonads Systems in Residents of Arkhangelsk]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 2011, no. 11, pp. 19–22.

3. Tkachev A.V., Boyko E.R., Gubkina Z.D., Ramenskaya E.B., Sukhanov S.G. *Endokrinnyaya sistema i obmen veshchestv u cheloveka na Severe* [The Endocrine System and Metabolism in Humans Living in the North]. Syktyvkar, 1992. 156 p.

4. Krivonogova E.V., Poskotinova L.V. Sootnoshenie urovnya tireoidnykh gormonov i pokazateley variabel'nosti ritma serdtsa u podrostkov v kontrastnye sezony goda na Severe [Ratio of Thyroid Hormone Levels and Heart Rate Variability in Adolescents in Different Seasons of the Year in the North]. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*, 2008, vol. 87, no. 6, pp. 149–152.

5. Kubasova E.D., Kubasov R.V. Vliyanie mikroelementov na strukturno-funktsional'noe sostoyanie shchitovidnoy zhelezy (obzor) [Effect of Trace Elements on Thyroid Structural and Functional State (a Review)]. *Gigiena i sanitariya*, 2008, no. 5, pp. 79–81.

6. Semeneyna I.N. Funktsional'noe znachenie shchitovidnoy zhelezy [Functional Significance of the Thyroid Gland]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*, 2004, vol. 35, no. 2, pp. 41–56.

7. Kasatkina E.P. Yoddefitsitnye zabolevaniya u detey i podrostkov (plenarnaya lektsiya) [Iodine Deficiency Disorders in Children and Adolescents (a Plenary Lecture)]. *Problemy endokrinologii*, 1997, vol. 43, no. 3, pp. 3–7.

8. Sibileva E.N. Osobennosti zobnoy endemii u detey v Arkhangel'skoy oblasti po dannym ul'trazvukovogo issledovaniya shchitovidnoy zhelezy [Peculiarities of Strumous Endemia in the Arkhangelsk Region According to the Data of the Thyroid Gland Ultrasound Examination]. *Ekologiya cheloveka*, 2004, no. 5, pp. 44–46.

9. Shcheplyagina L.A., Nadezhdin D.S., Khramtsov P.I., Sotnikova E.N., Sukhareva L.M., Pavlovich K.E. Profilaktika yodnogo defitsita u shkol'nikov [Prevention of Iodine Deficiency in Schoolchildren]. *Consilium Medicum. Pediatrics (suppl.)*, 2005, no. 1, pp. 51–53.

10. Tipisova E.V., Molodovskaya I.N. Sootnoshenie gormonov sistemy gipofiz-shchitovidnaya zheleza s urovnem dopamina i tsiklicheskogo AMF u muzhchin Evropeyskogo Severa [The Ratio of Hormones of System "Hypophysis-Thyroid" with Level of Dopamine and Cyclic Adenosine Monophosphate of Males in European North]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 2014, no. 3, pp. 52–56.

11. Kahaly G.J., Dillmann W.H. Thyroid Hormone Action in the Heart. *Endocr. Rev.*, 2005, vol. 26, no. 5, pp. 704–728.
12. Mirit E., Gross C., Hasin Y., Palmon A., Horowitz M. Changes in Cardiac Mechanics with Heat Acclimation: Adrenergic Signaling and SR-Ca Regulatory Proteins. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2000, vol. 279, no. 1, pp. 77–85.
13. Vassy R., Nicolas P., Yin Y.-L., Perret G.-Y. Nongenomic Effect of Triiodothyronine on Cell Surface Beta-Adrenoceptors on Cultured Embryonic Cardiac Myocytes. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1997, vol. 214, no. 4, pp. 352–358.
14. Rachev R.R., Eshchenko N.D. *Tireoidnye gormony i subkлетochnye struktury* [Thyroid Hormones and Subcellular Structures]. Moscow, 1975. 294 p.
15. Mittag J., Lyons D.J., Sällström J., Vujovic M., Dudazy-Gralla S., Warner A., Wallis K., Alkemade A., Nordström K., Monyer H., Broberger C., Arner A., Vennström B. Thyroid Hormone Is Required for Hypothalamic Neurons Regulating Cardiovascular Functions. *J. Clin. Invest.*, 2013, vol. 123, no. 1, pp. 509–516.
16. Dzgoeva Z.G., Brin V.B., Dzilikhova K.M., Dzgoeva M.G., Ataeva M.V. Vegetativnyy gomeostaz i aktivnost' tireoidnykh gormonov u patsientov s pervichnoy arterial'noy gipotenziey [Autonomic Homeostasis and Activity of Thyroid Hormones in Patients with Primary Arterial Hypotension]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*, 2008, no. 5, pp. 55–59.
17. Burggraaf J., Tulen J., Lalezari S., Schoemaker R.C., De Meyer P.H., Meinders A.E., Cohen A.F., Pijl H. Sympathovagal Imbalance in Hyperthyroidism. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2001, vol. 281, no. 1, pp. 190–195.
18. Pharoah P., Connolly K. Iodine and Brain Development. *Dev. Med. Child Neurol.*, 1995, vol. 37, no. 8, pp. 744–748.
19. Nink M., Krause U., Lehnert H., Schulz V., Schulz R., Beyer J. Studies on the Influence of Releasing Hormones TRH and CRH on Respiratory Regulation. *Pneumologie*, 1991, vol. 45, no. 1, pp. 246–248.
20. Kubarko A.I., Yamashita S. (eds.). *Shchitovidnaya zheleza. Fundamental'nye aspekty* [Thyroid Gland. Fundamental Aspects]. Minsk, 1998. 368 p.
21. Dedov I.I., Sviridenko N.Yu. Strategiya likvidatsii yoddefitsitnykh zabolevaniy v Rossiyskoy Federatsii [Strategy of Elimination of Iodine Deficiency Disorders in the Russian Federation]. *Problemy endokrinologii*, 2001, vol. 47, no. 6, pp. 3–12.
22. Sibileva E.N., Zubov L.A. Osobennosti zobnoy endemii u detey i podrostkov v Nenetskom avtonomnom okruge [Peculiarities of Goitrous Endemy in Children and Adolescents of Nenets Autonomous Area]. *Ekologiya cheloveka*, 2011, no. 7, pp. 10–14.
23. Kubasov R.V., Gorbachev A.L., Kubasova E.D. Rol' bioelementov v uvelichenii ob'ema shchitovidnoy zhelezy u detey, prozhivayushchikh v Primorskoy oblasti [Role of Bioelements in Increase of Thyroid Gland Volume in Children Living in Coastal Districts]. *Ekologiya cheloveka*, 2007, no. 6, pp. 9–14.
24. Kubasov R.V., Kubasova E.D., Gorbachev A.L. Elementnyy profil' u detey razlichnykh zobno-endemichnykh rayonov Arkhangel'skoy oblasti [The Trace Element Profile in Children from Various Goiter-Endemic Areas of the Arkhangelsk Region]. *Gigiena i sanitariya*, 2008, no. 1, pp. 27–29.
25. Kubasov R.V., Kubasova E.D. Yodnaya obespechennost' naseleniya v Arkhangel'skoy oblasti [Iodine Provision in the Arkhangelsk Region]. *Gigiena i sanitariya*, 2008, no. 3, pp. 14–16.
26. Tedder Yu.R., Gordienko P.P. Sovremennoe sostoyaniye problemy yodnogo defitsita v Arkhangel'skoy oblasti [The Current State of the Problem of Iodine Deficiency in the Arkhangelsk Region]. *Ekologiya cheloveka*, 2002, no. 2, pp. 6–8.
27. Zoncu S., Pigliaru F., Putzu C., Pisano L., Vargiu S., Deidda M., Mariotti S., Mercurio G. Cardiac Function in Borderline Hypothyroidism: A Study by Pulsed Wave Tissue Doppler Imaging. *Eur. J. Endocrinol.*, 2005, vol. 152, no. 4, pp. 527–533.
28. Sapronov N.S., Masalova O.O. Neyrofiziologicheskie efekty tireoidnykh gormonov [Neurophysiological Effects of Thyroid Hormones]. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*, 2007, vol. 7, no. 2, pp. 1533–1541.
29. Salvatore D., Tu H., Harney J.W., Larsen P.R. Type 2 Iodothyronine Deiodinase Is Highly Expressed in Human Thyroid. *J. Clin. Invest.*, 1996, vol. 98, no. 4, pp. 962–968.
30. Ambrogini P., Cuppini R., Ferri P., Mancini C., Ciaroni S., Voci A., Gerdoni E., Gallo G. Thyroid Hormones Affect Neurogenesis in the Dentate Gyrus of Adult Rat. *Neuroendocrinology*, 2005, vol. 81, no. 4, pp. 244–253.
31. Bates J.M., St. Germain D.L., Galton V.A. Expression Profiles of the Three Iodothyronine Deiodinase, D1, D2, and D3, in the Developing Rat. *Endocrinology*, 1999, vol. 140, no. 2, pp. 844–851.

32. Glinoz D., De Nayer P., Delange F., Lemone M., Toppet V., Spehl M., Grün J.P., Kinthaert J., Lejeune B. A Randomized Trial for the Treatment of Mild Iodine Deficiency During Pregnancy: Maternal and Neonatal Effects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995, vol. 80, no. 1, pp. 258–269.
33. Moreau X., Jeanningros R., Mazzola-Pomietto P. Chronic Effects of Triiodothyronine in Combination with Imipramine on 5-HT Transporter, 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} Receptors in Adult Rat Brain. *Neuropsychopharmacology*, 2001, vol. 24, no. 6, pp. 652–662.
34. Bernal J., Nunez J. Thyroid Hormones and Brain Development. *Eur. J. Endocrinol.*, 1995, vol. 133, no. 4, pp. 390–398.
35. Fedotova Yu.O., Saponov N.S. Effekty tireoidnykh gormonov v tsentral'noy nervnoy sisteme [Effects of Thyroid Hormones on the Central Nervous System]. Shalyapina V.G., Shabanov P.D. (eds.). *Osnovy neyroendokrinologii* [Fundamentals of Neuroendocrinology]. St. Petersburg, 2005, pp. 204–249.
36. Marangell L.B., Ketter T.A., George M.S., Pazzaglia P.J., Callahan A.M., Parekh P., Andreason P.J., Horwitz B., Herscovitch P., Post R.M. Inverse Relationship of Peripheral Thyrotropin-Stimulating Hormone Levels to Brain Activity in Mood Disorders. *Am. J. Psychiatry*, 1997, vol. 154, no. 2, pp. 224–230.
37. Schwartz J.M., Baxter L.R. Jr., Mazziotta J.C., Gerner R.H., Phelps M.E. The Differential Diagnosis of Depression: Relevance of Positron Emission Tomography Studies of Cerebral Glucose Metabolism to the Bipolar-Unipolar Dichotomy. *JAMA*, 1987, vol. 258, no. 10, pp. 1368–1374.
38. Bauer M., Szuba M.P., Whybrow P.C. Psychiatric and Behavioral Manifestation of Hyperthyroidism and Hypothyroidism. Wolkowitz O.M., Rothschild A.J. (eds.). *Psychoneuroendocrinology: The Scientific Basis of Clinical Practice*. Washington, 2003, pp. 419–444.
39. Frenkel' G.M. Elektricheskaya aktivnost' golovnogo mozga pri endokrinnykh narusheniyakh i ee vozrastnye osobennosti [Brain Electrical Activity in Endocrine Disorders and Its Age-Related Features]. Moscow, 1994. 360 p.
40. Bauer M., Whybrow P.C. Thyroid Hormone, Neural Tissue and Mood Modulation. *World J. Biol. Psychiatry*, 2001, vol. 2, no. 2, pp. 59–69.
41. Haas M.J., Mreyoud A., Fishman M., Mooradian A.D. Microarray Analysis of Thyroid Hormone-Induced Changes in mRNA Expression in the Adult Rat Brain. *Neurosci. Lett.*, 2004, vol. 365, no. 1, pp. 14–18.
42. Wiens S.C., Trudeau V.L. Thyroid Hormone and Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) Interactions in Neuroendocrine Systems. *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.*, 2006, vol. 144, no. 3, pp. 332–344.
43. Sintzel F., Mallaret M., Bougerol T. Potentializing of Tricyclics and Serotonergics by Thyroid Hormones in Resistant Depressive Disorders. *Encephale*, 2004, vol. 30, no. 3, pp. 267–275.
44. Shimokawa N., Yousefi B., Morioka S., Yamaguchi S., Ohsawa A., Hayashi H., Azuma A., Mizuno H., Kasagi M., Masuda H., Jingu H., Furudate S.I., Haijima A., Takatsuru Y., Iwasaki T., Umezumi M., Koibuchi N. Altered Cerebellum Development and Dopamine Distribution in a Rat Genetic Model with Congenital Hypothyroidism. *J. Neuroendocrinol.*, 2014, vol. 26, no. 3, pp. 164–175.
45. Liu B., Yang H., Gao F., Wang Q., Zhao B., Gong T., Wang Z., Chen W., Wang G., Edden R.A. Investigation of Brain GABA+ in Primary Hypothyroidism Using Edited Proton MR Spectroscopy. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2017, vol. 86, no. 2, pp. 256–262.
46. Brent G.A. Mechanisms of Thyroid Hormone Action. *J. Clin. Invest.*, 2012, vol. 122, no. 9, pp. 3035–3043.
47. Báñez-López S., Guadaño-Ferraz A. Thyroid Hormone Availability and Action During Brain Development in Rodents. *Front. Cell. Neurosci.*, 2017, vol. 11. Art. no. 240.
48. Broedel O., Eravci M., Fuxius S., Smolarz T., Jeitner A., Grau H., Stoltenburg-Didinger G., Plueckhan H., Meinhold H., Baumgartner A. Effects of Hyper- and Hypothyroidism on Thyroid Hormone Concentrations in Regions of the Rat Brain. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2003, vol. 285, no. 3, pp. E470–E480.
49. Freitas B.C.G., Gereben B., Castillo M., Kalló I., Zeöld A., Egri P., Liposits Z., Zavacki A.M., Maciel R.M., Jo S., Singru P., Sanchez E., Lechan R.M., Bianco A.C. Paracrine Signaling by Glial Cell-Derived Triiodothyronine Activates Neuronal Gene Expression in the Rodent Brain and Human Cells. *J. Clin. Invest.*, 2010, vol. 120, no. 6, pp. 2206–2217.
50. Muñoz-Cruzado Poce M.J., García Navas A.J., Moreno Gómez M.L., Garratón Juliá R., Marcelo Martínez A., Madueño Caro A.J. Prevalence of Thyroid Disorders in Patients Diagnosed with Depression. *Aten. Primaria*, 2000, vol. 26, no. 3, pp. 176–179.

51. Garbutt J.C., Mayo J.P. Jr., Gillette G.M., Little K.Y., Mason G.A. Lithium Potentiation of Tricyclic Antidepressants Following Lack of T3 Potentiation. *Am. J. Psychiatry*, 1986, vol. 143, no. 8, pp. 1038–1039.

52. Kalra S., Balhara Y.P. Euthyroid Depression: The Role of Thyroid Hormone. *Recent Pat. Endocr. Metab. Immune Drug Discov.*, 2014, vol. 8, no. 1, pp. 38–41.

DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.2.115

*Denis B. Demin**

*N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research,
Russian Academy of Sciences
(Arkhangelsk, Russian Federation)

EFFECTS OF THYROID HORMONES IN THE DEVELOPMENT OF THE NERVOUS SYSTEM (Review)

The hypothalamic-pituitary-thyroid axis plays an important role not only in the regulation of the developing nervous system in children, but also in the functioning of nervous processes in adults. Especially important is the preservation of thyroid function in people living under unfavourable climatic conditions of the European North of Russia. The review shows a wide action spectrum of thyroid hormones during the antenatal and postnatal periods, including their effect on the metabolism and formation of organs and systems, with the emphasis on the physiological responses of the cardiovascular system. In addition, the ecological aspect of goiter endemia in the northern territories is considered. Further, this review covers the neurophysiological effects of thyroid hormones and the receptor mechanisms of their interaction with certain morphological brain structures. The influence of these hormones on neuroblast division and neuronal migration as well as on maturation and differentiation of neurons is also demonstrated. Of particular interest are the data about the regulatory effect of thyroid hormones on the genes controlling the synthesis of proteins in different types of nerve cells and brain regions. Further, the literature data describing the influence of thyroid hormones on the intensity of tissue respiration in nervous tissue cells is presented. This effect is produced through the regulation of the activity of numerous respiratory chain enzymes. Moreover, the effect of these hormones on neurotransmission is demonstrated. In addition, the review covers the results of the studies on the changes in autoregulatory brain mechanisms in excess or deficiency of thyroid hormones, as well as on the role of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in the mechanisms of neuroregulatory disorders and depression.

Keywords: *thyroid system, nervous system, hypothyroidism, thyroxine, triiodothyronine.*

Поступила 10.10.2017
Received 10 October 2017

Corresponding author: Denis Demin, *address:* prosp. Lomonosova 249, Arkhangelsk, 163000, Russian Federation; *e-mail:* denisdemin@mail.ru

For citation: Demin D.B. Effects of Thyroid Hormones in the Development of the Nervous System (Review). *Journal of Medical and Biological Research*, 2018, vol. 6, no. 2, pp. 115–127. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.2.115