

УДК 616.441-002:546.172.6-03

**ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС ОРГАНИЗМА И  
ОКСИД АЗОТА**

**Бондарь Т.Н.**

**ГУ "Институт микробиологии и иммунологии им.  
И.И. Мечникова АМН Украины"**

Нарушения функции щитовидной железы - распространенная эндокринная патология [1], сопровождающаяся значительными изменениями гемодинамических показателей, функций сердца и почек [2-4]. Нарушение регуляции системного артериального кровяного давления отмечено как при гипо-, так и при гипертиреодном состоянии у человека и животных [3-5]. При гипертиреозе наблюдается гипердинамическая циркуляция с увеличенным сердечным выбросом, повышенным сердечным ритмом и сниженным периферическим сопротивлением, тогда как гипотиреодное состояние связано с низким сердечным выбросом, брадикардией и повышенным периферическим сопротивлением [2-4]. Гипертиреоз сопровождается увеличением реакции сосудов на эндотелийзависимый вазодилататор - ацетилхолин, тогда как при метимазол-индуцированном гипотиреозе эндотелийзависимый ответ уменьшается [5]. Эндотелий-независимая вазодилатация, как правило, остается в пределах нормы и при гипо-, и гипертиреодном состояниях [6, 7, 8]. Вместе взятые, эти результаты предполагают, что статус щитовидной железы прежде всего затрагивает сосудистый эндотелий. Поскольку одним из ключевых регуляторов функции сосудистого эндотелия является оксид азота (NO), вероятно, что сердечно-сосудистые эффекты при нарушениях функции щитовидной железы непосредственно или косвенно связаны с влиянием на метаболизм оксида азота.

Известно, что образование NO происходит при ферментативном окислении аминокислоты L-аргинина, конечным продуктом этого процесса является молекула L-цитрулина и радикал NO [9]. Эта окислительная реакция осуществляется семейством цитохром P-450-подобных гемопротеинов - NO-синтаз (NOS) при участии ряда кофакторов: тиолатсвязанного гема, никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADPH), флавинадениндинуклеотида (ФАД), флавиномононуклеотида (ФМН), 5,6,7,8-тетрагидрибиоптерина и, возможно, глутатиона [9]. Доступность кофакторов является исключительно важной, так как при низких концентрациях L-аргинина и тетрагидрибиоптерина, параллельно с NO, образуется перекись водорода, которая даже может стать единственным продуктом реакции [10].

NO - высокорекреационная молекула с коротким периодом жизни, которая сохраняет свою активность лишь несколько секунд, быстро инактивируется в оксидазной реакции с превращением в нитрит ( $\text{NO}_2^-$ ) или нитрат ( $\text{NO}_3^-$ ), которые не обладают вазодилаторными свойствами [11]. NO также легко вступает в реакцию с супероксидным анион-радикалом с образованием пероксинитрита. Следует отметить, что константа скорости этой реакции в 3 раза выше, чем реакции супероксиддисмутазы с су-

пероксидным анион-радикалом [12]. При физиологических условиях образование  $\text{NO}_2^-$  эффективно контролируется супероксиддисмутазой (СОД). Пероксинитрит, который образуется в этих условиях в пико-молярных концентрациях, имеет все свойства оксида азота [10, 12]. При высоких нано- и микромолярных концентрациях пероксинитрит - агрессивное высокотоксичное соединение, которое индуцирует апоптоз, вызывает фрагментацию белков, а также необратимо угнетает тканевое дыхание [12, 13, 14].

По локализации, зависимости от кофакторов, функциям и характеру активации NO-синтазы относятся к двум типам: конститутивные кальций- и кальмодулин-зависимые - эндотелиальная и нейрональная NOS (eNOS, nNOS), которые выявляются в эндотелиоцитах, тромбоцитах, нейтрофилах, нейронах и ряде других клеток [9, 15]. Конститутивные изоформы синтезируют пико- и наномолярные концентрации NO и активируются на протяжении нескольких минут в присутствии  $\text{Ca}^{2+}$  и кальмодулина; индуцибельная кальций-независимая NOS (iNOS) преимущественно присутствует в макрофагах и нейтрофилах, активируется цитокинами, липополисахаридами и их комбинациями на протяжении нескольких часов (от 12 до 72) за счет синтеза фермента de novo и синтезирует NO в концентрациях, которые на несколько порядков выше, чем способны синтезировать конститутивные изоформы [9, 13].

Изоферменты NOS являются продуктами разных генов и осуществляют разные функции (деление на индуцибельный и конститутивный синтез NO является достаточно условным), в результате образуется один продукт - молекула NO, которая легко диффундирует через клеточные мембраны и не требует рецепторов для реализации своих эффектов. Кроме того, индуцибельная и конститутивная NOS могут быть представлены в одних и тех же клетках, причем зависимость активности фермента от  $\text{Ca}^{2+}$  не является абсолютной [9, 16]. Баланс между физиологическими, регуляторными и/или цитотоксическими свойствами в значительной степени обусловлен локальной концентрацией NO, а также оксидантным статусом тканей, в которых синтезируется и реализуется свои эффекты оксид азота [11, 12, 14].

Конститутивный синтез NO является одним из ключевых факторов регуляции сосудистого тонуса, нейротрансмиссии и ряда других физиологических функций. NO признан одним из наиболее мощных вазодилаторов. Проникая из эндотелиальных в гладкомышечные клетки сосудистой стенки, он активирует растворимую гуанилатциклазу, что ведет к повышению уровня цГМФ, активации цГМФ-зависимых протеинкиназ (PKG), снижению концентрации кальция и расслаблению сосудов. Кроме того, он опосредует сосудорасширяющие эффекты эндотелийзависимых вазодилаторов (ацетилхолина, брадикинина, гистамина и др.), тормозит образование эндотелиального сосудосуживающего фактора эндотелина-1 и высвобождение норадреналина окончаниями симпатических нейронов, препятствует осуществлению чрезмерных эффектов других вазоконстрикторов (ангиотензина, тромбксана A2) [17].

Благодаря этому NO принимает активное участие в регуляции сосудистого тонуса и кровотока (в том числе базального), уровня артериального давления (АД), системной и региональной гемодинамики [10, 16, 18]. NO обладает противовоспалительным и антитромбогенным эффектами: тормозит транскрипцию провоспалительного ядерного фактора каппа-B (NF-κB) путем индукции и стабилизации NF-κB-ингибитора IκB-β [13], блокирует стимулируемую цитокинами экспрессию адгезивных молекул эндотелия ICAM-1, VCAM-1, E-селектина [19] и хемотаксических пептидов моноцитов [20], уменьшает прилипание, инфильтрацию, агрегацию нейтрофилов и моноцитов, превращение последних в макрофаги [12], тормозит агрегацию и адгезию тромбоцитов [16], экспрессию активирующего тромбоциты фактора [16]. NO также обладает антиоксидантными свойствами [14], препятствует патогенным влияниям липопротеидов низкой плотности [21].

Производство оксида азота индуцибельной изоформой NO-синтазы (iNOS) играет основную роль как медиатор антимикробного и противоопухолевого действия макрофагов [22-24]. Индуцибельная NOS экспрессируется во многих типах клеток в ответ на широкий диапазон воспалительных цитокинов T1-хелперов (Th1), включая интерлейкин 1β, интерферон-γ, фактор некроза опухолей-β, и бактериальные липополисахариды (LPS) [25, 26]. Активация iNOS, приводит к мощному выбросу NO, который является цитостатическим и цитотоксическим по отношению ко многим патогенам и опухолевым клеткам; эти эффекты опосредуются через ингибирование ряда ферментов в клетках-мишенях, включая комплексы I и IV митохондриальной дыхательной цепи [27, 28, 29], рибонуклеотид редуктазы [30], аконитазы [24] и глицероальдегид-6-фосфат дегидрогеназы [31] и через модификацию ДНК [32, 33].

Установлено, что NO играет основную роль в регуляции генной экспрессии [34], ключевым аспектом которой может быть контроль индукции iNOS [35]. NO оказывает двухфазный эффект на активность ядерного фактора NF-κB в макрофагах и, следовательно, обладает способностью к повышающей и понижающей регуляции экспрессии ряда провоспалительных белков, включая такие ферменты, как iNOS и циклооксигеназа-2 [36]. Двойственный эффект NO на NF-κB оказывает выраженное влияние на активацию профиля иммунных клеток и, следовательно, имеет большое значение как для инициации, так и для супрессии иммунного/воспалительного ответа. В частности, показано, что наномолярные концентрации NO, которые могут быть произведены конститутивной изоформой NOS увеличивали активацию макрофагов и экспрессию провоспалительных белков в ответ на LPS; наоборот, низкие микромолярные концентрации NO, подобные производимым индуцибельной изоформой NOS, ингибируют генную экспрессию [36]. Эти данные легли в основу гипотезы [36] о том, что конститутивная изоформа NOS может играть такую же важную роль в макрофагах, предоставляя источник низкоуровневого NO, который облегчает клеточный ответ на соответст-

вующие воспалительные стимулы через положительное влияние на активность NF-κB.

Контроль индукции iNOS, как недавно показано, может также осуществляться на уровне доступности субстрата NOS – L-аргинина [37, 38]. При этом определенную роль играет аргиназа 1 – фермент, который утилизирует аргинин в орнитин и мочевину [39]. В миелоидных клетках классические провоспалительные цитокины IL-1, TNF-α, IFN-γ и IL-2 вызывают экспрессию iNOS, тогда как гуморальные противовоспалительные цитокины IL-4, IL-10, IL-13 и TGF-β вызывают экспрессию аргиназы 1. Эндотоксин индуцирует оба фермента: iNOS, и аргиназу 1 [40, 41]. При индукции iNOS оказывает регулирующее влияние на аргиназную активность через продукцию гидрокси-L-аргинина, промежуточного продукта в образовании NO. Аргиназа 1, в свою очередь, регулирует образование NO через истощение доступности аргинина [42]. Регуляция iNOS и аргиназы 1 противоположными стимулами дает возможность исследователям гипотетически делать выводы о характере воспалительного процесса при изучаемом заболевании [39, 41]. Если наблюдается экспрессия iNOS и высокое производство NO, клеточное звено воспалительной реакции является преобладающим. Напротив, если наблюдается существенная экспрессия аргиназы 1 с незначительной экспрессией iNOS или вовсе без таковой, считают, что преобладает гуморальный ответ.

В серии экспериментальных работ установлено, что как NO-синтезирующая способность, так и чувствительность к оксиду азота связаны с состоянием щитовидной железы [5, 8, 43, 44]. Гипертиреозное состояние связано с увеличенной способностью образования оксида азота, но сниженной способностью реагировать на NO по сравнению с гипотиреозным состоянием. Способность образовывать NO, оцениваемая по активности NOS, прежде всего принадлежит сосудистому эндотелию. Способность реагировать на воздействие NO, оцениваемая по стимулированной донорами NO концентрации цГМФ, принадлежит сосудистой гладкомышечной ткани. Эти данные указывают, что функциональное состояние щитовидной железы оказывает влияние не только на эндотелиальный, но и на гладкомышечный слой сосудистой стенки. При исследовании активности и экспрессии белка eNOS и pNOS получены результаты, подтверждающие связь этих показателей с изменениями эндотелийзависимой вазодилатации при гипо- и гипертиреозе [43]. Также установлено, что активность eNOS выше в большинстве тканей, связанная с контролем кровяного давления у крыс с гипертиреозом [44]. Механизм, ответственный за повышение активности NOS при гипертиреозе не известен и может включать один или более факторов. Полагают, что наблюдаемый эффект может быть связан со следующими факторами: компенсаторным ответом на высокое артериальное давление у этих животных [45]; увеличенным выбросом вазоактивных веществ, таких как ангиотензин II [46] или эндотелин [47], которые увеличивают продукцию NO и являются увеличенными у крыс с гипертиреозом [48,

49]; или механизмом, связанным с напряжением сдвига, обусловленным гипердинамической циркуляцией у этих животных. Напряжение сдвига регулирует экспрессию NOS [50] и предполагаемый элемент, чувствительный к напряжению сдвига, был описан в промоторной последовательности гена NOS [51]. Наоборот, гипердинамическая циркуляция при гипертиреозе может быть вторичной по отношению к прямому влиянию гормонов щитовидной железы на активность NOS. Стимуляцию активности NOS через негеномную передачу сигнала (в пределах 10-30 сек) наблюдали в синапсоматах из коры головного мозга после добавления Т3 [52]. Обработка эндотелиальных клеток Т3 повышала ассоциацию тиреоидного рецептора альфа 1 с р85альфа субединицей PI3-киназы с последующим фосфорилированием и активацией Akt и eNOS [53]. Однако, добавление Т3 было неспособно стимулировать индуцибельную активность NOS в мезангиальных клетках и тубулярных эпителиальных клетках [54]. Эти результаты указывают, что прямые эффекты гормонов щитовидной железы изменяются в зависимости от изоформ NOS и изучаемой ткани. Гетерогенный профиль активности NOS в тканях животных с гипотиреозом трудно согласовать с каким-либо общим объяснением или гипотезой, но это может быть результатом изменений в экспрессии различных изоформ NOS или даже быть связанным с изменениями активности NOS в субклеточных фракциях. Действительно, недавно опубликовано сообщение, что активность митохондриальной NOS в печени и скелетной мышце увеличена при гипотиреозе и обратно пропорционально коррелирует с сывороточным Т3, тогда как в нейтральных тканях гипотиреоз ассоциируется со сниженной активностью NOS [55, 56].

Что касается индуцибельного синтеза оксида азота показано, что, в отличие от эндотелиальной и нейрональной изоформ, Т3 не способен регулировать активность iNOS ни в мезангиальных клетках, ни в почечных тубулярных эпителиальных клетках, ни в макрофагах [54]. Кроме того, iNOS не индуцируется и в Т-лимфоцитах, что является отмеченным различием между этими клетками и миелоидными клетками [57].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о связи между функциональным состоянием щитовидной железы и метаболизмом оксида азота, по меньшей мере с конститутивным звеном синтеза NO, что позволяет считать NO одним из ключевых звеньев сердечно-сосудистых осложнений при гипо- и гипертиреозе. Дальнейшие исследования влияния дефицита или избытка оксида азота на функциональное состояние щитовидной железы позволят глубже понять взаимодействие этих двух компонентов (тиреоидных гормонов и оксида азота) в реализации их функций в организме в норме и при различных видах патологии.

#### Список литературы

1. Larsen P.R., Davis T.F., Hay I.D. The thyroid gland. In Williams Textbook of Endocrinology, edn. 6, p. 389–

515. Eds. Wilson J.D., Foster D.W., Kronenberg H.K., Larsen P.R. London: WB Saunders and Co., 1998.
2. Bradley S.E., Stephan F., Coelho J.B., Reville P. The thyroid and the kidney //Kidney International.-1974.-V. 6.-P. 346–365.
3. Dagne A.G., Lekakis J.P., Protogerou A.D., et al. Abnormal endothelial function in female patients with hypothyroidism and borderline thyroid function //Int. J. Cardiol.-2007.-V. 114(3).-P. 332-338.
4. Klein I., Ojamaa K. Thyroid hormone and blood pressure regulation. In Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management, edn. 2, p. 2247–2262. Eds. Laragh J.H., Brenner B.N.. New York: Raven Press Ltd, 1995.
5. Vargas F., Fernandez-Rivas A., Garcia Estan J., Garcia R.C. Endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation in hyperthyroid and hypothyroid rats //Pharmacology.-1995.-V. 51.-P. 308–314.
6. Delp M.D., McAllister R.M., Laughlin M.H. Exercise training alters aortic vascular reactivity in hypothyroid rats //Am. J. Physiol. – Heart and Circulatory Physiology.-1995.-V. 268.-P. H1428–H1435.
7. McAllister R.M., Luther K.L., Pfeifer P.C. Thyroid status and response to endothelin-1 in rat arterial vessels //Am. Journal Physiol. - Endocrinology and Metabolism.-2000.-V. 279.-P. E252–E259.
8. McAllister R.M., Grossenburg V.D., Delp M.D., Laughlin M.H. Effects of hyperthyroidism on vascular contractile and relaxation responses. //American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism.- 1998.-V.274.-P. E946–E953.
9. Farrell A.J., Blake D.R. Nitric oxide //Annals of the Rheumatic Disease.-1996.-V. 55.-P. 7-20.
10. Сидоренко Б.А., Затеищikov Д.А. Дисфункция эндотелия в патогенезе атеросклероза и его осложнений //Кремлевская медицина.-1999.-№ 2.-С. 51-54.
11. Wolin M.S. Interactions of oxidants with vascular signaling systems //Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.-2000.-V. 20.-P. 1430-1442.
12. Саприн А.Н., Калинина Е.В. Окислительный стресс и его роль в механизмах апоптоза и развития патологических процессов //Успехи биол. химии.-1999.-№ 39.-С. 289-326.
13. Стокле Ж.-К., Мюлле Б., Андрианцитохайна Р., Клещев А. Гиперпродукция оксида азота в патофизиологии кровеносных сосудов // Биохимия.-1998.-№ 7.-С. 967-983.
14. Beltran B., Orsi A., Clementi E., Moncada S. Oxidative stress and S-nitrosylation of proteins in cells //Br. J. Pharmacol.-2000.-V. 129 (5).-P. 953-960.
15. Ignarro J. Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide //Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.-1990.-V. 30.-P. 535-560.
16. Ткаченко М.М. Оксид азоту та судинна регуляція //Журн. АМН України.-1997.-Т. 3.-С. 241-254.
17. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия //Кардиология.-2005.-№ 12.-С. 65-68.
18. Реутов В.П. Медико-биологические аспекты циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала //Вестник РАМН-2000.-N 4.-С. 35-41.

19. Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс при воспалении //Успехи совр. биол.-1997.-№ 117(2).-С. 155-165.
20. Реутов В.П. Цикл окиси азота в организме млекопитающих //Успехи биол. хим.-1995.-Т. 35.-С. 189-228.
21. Bloodworth A., O'Donnell V.B., Freeman B.A. Nitric oxide regulation of free radical- and enzyme-mediated lipid and lipoprotein oxidation //Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.-2000.-V. 20(7).-P. 1707-1715.
22. Stuehr D.J., Nathan C.F. Nitric oxide. A macrophage product responsible for cytostasis and respiratory inhibition in tumor target cells //J. Exp. Med.-1989.-V. 169.-P. 1543-1555.
23. Nathan C.F., Hibbs J.B., Jr. Role of nitric oxide synthesis in macrophage antimicrobial activity //Curr. Opin. Immunol.-1991.-V. 3.-P. 65-70.
24. Hibbs J.B., Taintor R.R., Vavrin Z., Rachlin E.M. Nitric oxide: a cytotoxic activated macrophage effector molecule //Biochem. Biophys. Res. Commun.-1988.-V. 157.-P. 87-94.
25. MacMicking J., Xie Q.W., Nathan C. Nitric oxide and macrophage function //Annu. Rev. Immunol.-1997.-V. 15.-P. 323-350.
26. Xie Q., Nathan C. The high-output nitric oxide pathway: role and regulation //J. Leukocyte Biol.-1994.-V. 56.-P. 576-582.
27. Xie Q.W., Kashiwabara Y., Nathan C. Role of transcription factor NF-kappa B/Rel in induction of nitric oxide synthase //J. Biol. Chem.-1994.-V. 269.-P. 4705-4708.
28. Clementi E., Brown G.C., Feelisch M., Moncada S. Persistent inhibition of cell respiration by nitric oxide: crucial role of S-nitrosylation of mitochondrial complex I and protective action of glutathione //Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.-1998.-V. 95.-P. 7631-7636.
29. Lizasoain I., Moro M. A., Knowles R. G., et al. Nitric oxide and peroxynitrite exert distinct effects on mitochondrial respiration which are differentially blocked by glutathione or glucose //Biochem. J.-1996.-V. 314.-P. 877-880.
30. Lepoivre M., Fieschi F., Coves J., et al. Inactivation of ribonucleotide reductase by nitric oxide //Biochem. Biophys. Res. Commun.-1991.-V. 179.-P. 442-448.
31. Dimmeler S., Lottspeich F., Brune B. Nitric oxide causes ADP-ribosylation and inhibition of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase //J. Biol. Chem.-1992.-V. 267.-P. 16771-16774.
32. Nguyen T., Brunson D., Crespi C. L., et al. DNA damage and mutation in human cells exposed to nitric oxide in vitro //Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.-1992.-V. 89.-P. 3030-3034.
33. Wink D. A., Kasprzak K. S., Maragos C. M., et al. DNA deaminating ability and genotoxicity of nitric oxide and its progenitors //Science.-1991.-V. 254.-P. 1001-1003.
34. Perez-Sala D., Cernuda-Morollon E., Diaz-Cazorla M., et al. Posttranscriptional regulation of human iNOS by the NO/cGMP pathway //Am. J. Physiol. Renal Physiol.-2001.-V. 280.-P. F466-F473.
35. Peng H. B., Spiecker M., Liao J. K. Inducible nitric oxide: an autoregulatory feedback inhibitor of vascular inflammation //J. Immunol.-1998.-V. 161.-P. 1970-1976.
36. Connelly L., Jacobs A.T., Palacios-Callender M., et al. Macrophage Endothelial Nitric-oxide Synthase Auto-regulates Cellular Activation and Pro-inflammatory Protein Expression //J. Biol. Chem.-2003.-V. 278.-P. 26480-26487.
37. Morris S.M. Jr. Arginine: beyond protein //Am. J. Clin. Nutr.-2006.-V. 83.-P. S508-S512.
38. Efron D.T., Barbul A. Modulation of inflammation and immunity by arginine supplements //Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.-1998.-V. 1.-P. 531-538.
39. Holan V., Pindjakova J., Krulova M., et al. Production of nitric oxide during graft rejection is regulated by the Th1/Th2 balance, the arginase activity, and L-arginine metabolism //Transplantation.-2006.-V. 81.-P. 1708-1715.
40. Bronte V., Zanovello P. Regulation of immune responses by L-arginine metabolism //Nature Rev. Immunol.-2005.-V. 5.-P. 641-654.
41. Chatterjee S., Premachandran S., Bagewadikar R.S., et al. Arginine metabolic pathways determine its therapeutic benefit in experimental heatstroke: role of Th1/Th2 cytokine balance //Nitric Oxide.-2006.-V. 15.-P. 408-416.
42. Morris S.M. Jr. Enzymes of arginine metabolism //J. Nutr.-2004.-V. 134 (10).-P. S2743-S2747.
43. McAllister R.M., Albarracin I., Pricel E.M., et al. Thyroid status and nitric oxide in rat arterial vessels //J. Endocrinol.-2005.-V. 185.-P. 111-119.
44. Quesada A., Sainz J., Wangenstein R., et al. Nitric oxide synthase activity in hyperthyroid and hypothyroid rats //Eur. J. Endocrinol.-2002.-V. 147.-P. 117-122.
45. Vaziri N.D., Zhenmin N., Oveisi F. Upregulation of renal and vascular nitric oxide synthase in young spontaneously hypertensive rats //Hypertension.-1998.-V. 31.-P. 1248-1254.
46. Hennington B.S., Zhang H., Miller M.T., et al. Angiotensin II stimulates synthesis of endothelial nitric oxide synthase //Hypertension.-1998.-V. 31.-P. 283-288.
47. Hirata Y., Hayakawa H., Suzuki E., et al. Direct measurement of endothelium-derived nitric oxide release by stimulation of endothelin receptors in rat kidney and its alterations in salt induced hypertension //Circulation.-1995.-V. 91.-P. 1229-1235.
48. Marchant C., Brown L., Sernia C. Renin-angiotensin system in thyroid dysfunction in rats //J. Cardiovasc. Pharmacol.-1993.-V. 22.-P. 449-455.
49. Singh G., Thompson E.B., Gulati A. Altered endothelin 1 concentration in brain and peripheral regions during thyroid dysfunction //Pharmacology.-1994.-V. 49.-P. 184-191.
50. Xiao Z., Zhang Z., Diamond S.L. Shear stress induction of the endothelial nitric oxide synthase gene is calcium dependent but not calcium-activated //J. Cell Physiol.-1997.-V. 171.-P. 205-211.
51. Marsden P.A., Heng H.H., Scherer S.W., et al. Structure and chromosomal location of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene //J. Biol. Chem.-1993.-V. 268.-P. 17478-17488.

52. Chakrabarti N., Ray A.K. Rise of intrasynaptosomal Ca<sup>2+</sup> level and activation of nitric oxide synthase in adult rat cerebral cortex pretreated with 3-5-30-L-triiodothyronine //Neuropsychopharmacology.-2000.-V. 22.-P. 36–41.
53. Hiroi Y, Kim HH, Ying H, et al. Rapid nongenomic actions of thyroid hormone //Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.- 2006.-V. 103(38).-P. 14104-14109.
54. Trachtman H., Jacques C., Citron J., Futterweit S. Effect of triiodothyronine on nitric oxide production in mesangial cells and renal tubular epithelial cells //Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.-1996.-V. 93.-P. 69–78.
55. Carreras M.C., Peralta J.G., Converso D.P., et al. Modulation of liver mitochondrial NOS is implicated in thyroid-dependent regulation of O<sub>2</sub> uptake //Am. J. Physiol.-2001.-V. 281.-P. H2282–H2288.
56. Ueta Y., Levy A., Chowdrey H.S., Lightman S.L. Hypothalamic nitric oxide synthase gene expression is regulated by thyroid hormones //Endocrinology.-1995.-V. 136.-P. 4182–4187.
57. Popovic P.J., Zeh H.J., Ochoa J.B. Arginine and Immunity //J. Nutr.-2007.-V. 137.-P. 1681S–1686S.
58. Dorshkind K., Horseman N.D. The roles of prolactin, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and thyroid hormones in lymphocyte development and function: insights from genetic models of hormone and hormone receptor deficiency //Endocr. Rev.-2000.-V. 21.-P. 292–312.
59. Fabris N., Mocchegiani, Provinciali M. Pituitary-thyroid axis and immune system: a reciprocal neuroendocrine-immune interaction //Hormone Research.-1995.-V. 43.-P. 29–38.
60. Fabris N. Immunodepression in thyroid-deprived animals //Clin. Exper. Immunol.-1973.-V. 15.-P. 601–611.
61. Weetman A.P., McGregor A.M. Autoimmune thyroid disease, further developments in our understanding // Endocr. Rev.-1994.-V. 15.-P. 778–803.
62. Volpe R. Evidence that the immunosuppressive effects of antithyroid drugs are mediated through actions on the thyroid cell, modulating thyrocyte-immunocyte signalling: a review //Thyroid.-1994.-V. 4.-P. 217–223.
63. Brostoff J., Hall T. Immunity against tumours. In: Immunology, Roitt I.M., Brostoff J., Male D.K. eds. Edn. 2, ch. 19, p. 5–11. London: Gower Medical Publishing, 1991.
64. Papamichail M., Perez S.A., Gritzapis A.D., Baxevanis C.N. Natural killer lymphocytes: biology, development and function //Cancer Immunol. Immunother.-2004.-V. 53.-P. 176–186.
65. Janeway C.A., Travers P., Walport M., Shlomchik M.J. Immunobiology: the Immune System in Health and Disease, edn. 5. New York: Garland Publishing, Taylor and Francis Books Inc., 2001.
66. Botella-Carretero J.I., Prados A., Manzano L., et al. The effects of thyroid hormones on circulating markers of cell-mediated immune response, as studied in patients with differentiated thyroid carcinoma before and during thyroxine withdrawal //Eur. J. Endocrinol.-2005.-V. 153.-P. 223–230.

УДК 616.441-002:546.172.6-03

### ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС ОРГАНИЗМА И ОКСИД АЗОТА

**Бондарь Т.Н.**

Сердечно-сосудистые осложнения при гипо- и гипертиреозе связаны с нарушением функционального состояния сосудистого эндотелия, ключевым регулятором которого является оксид азота. Представлены данные об источниках синтеза, физиологических эффектах оксида азота, механизмах регуляции активности NO-синтаз. Обсуждаются возможные механизмы изменения активности NO-синтаз при гипо- и гипертиреозе.

**Ключевые слова:** тиреоидные гормоны, оксид азота, сосудистый эндотелий.

УДК 616.441-002:546.172.6-03

### ТИРЕОЇДНИЙ СТАТУС ОРГАНІЗМУ ТА ОКСИД АЗОТУ

**Бондар Т.М.**

Серцево-судинні ускладнення при гіпо- та гіпертиреозі пов'язані з порушенням функціонального стану судинного ендотелію, ключовим регулятором якого є оксид азоту. Представлено дані про джерела синтезу, фізіологічні ефекти оксиду азоту, механізми регуляції активності NO-синтаз. Обговорюються можливі механізми змін активності NO-синтаз при гіпо- та гіпертиреозі.

**Ключові слова:** тиреоїдні гормони, оксид нітрогену, судинний ендотелій.

УДК 616.441-002:546.172.6-03

### AN ORGANISM THYROID STATUS AND NITRIC OXIDE

**Bondar T.N.**

Cardiovascular complications at hypo- and hyperthyroidism are connected with dysfunction of vascular endothelium which key regulator is nitric oxide. Data about sources of synthesis, nitric oxide physiological effects, mechanisms of regulation of NO-syntases activity are presented. Possible mechanisms of changes of NO-syntases activity at hypo- and hyperthyroidism are discussed.

**Key words:** thyroid hormones, nitric oxide, vascular endothelium.