

- 2004. – Vol. 11. – P. 399-411. – DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.07.040.
23. Day, H.E. W. Distinct neurochemical populations in the rat central nucleus of the amygdala and bed nucleus of the stria terminalis: evidence for their selective activation by interleukin-1b / H. E.W. Day, E.J. Curran, Jr. S.J. Watson [et al.] // *J Comp Neurol.* – 1999. – Vol. 413. – P. 113-128.
24. Dubuis, J.M. Human recombinant interleukin-1 beta decreases plasma thyroid hormone and thyroid stimulating hormone levels in rats / J.M. Dubuis, J.M. Day, C.A. Siegrist-Kaiser [et al.] // *Endocrinology.* – 1988. – Vol. 123. – P. 2175-2181.
25. Engblom, D. Prostaglandins as inflammatory messengers across the blood brain barrier / D. Engblom, M. Ek, S. Saha [et al.] // *J Mol Med.* – 2002. – Vol. 80. – P. 5-15. – DOI: 10.1007/s00109-001-0289-z.
26. Galiano, M. Interleukin-6 (IL6) and cellular response to facial nerve injury : effects on lymphocyte recruitment, early microglial activation and axonal outgrowth in IL6-deficient mice / M. Galiano, Z. Q. Liu, R. Kalla [et al.] // *Eur J Neurosci.* – 2001. – Vol. 14. – P. 327-341.
27. Ganong, W.F. Circumventricular organs: definition and role in the regulation of endocrine and autonomic function / W.F. Ganong // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* – 2000. – Vol. 27. – P. 422-427. – DOI: 10.1046/j.1440-1681.2000.03259.x.
28. Gustafsson, J.A. Biochemistry, molecular biology, and physiology of the glucocorticoid receptor / J.A. Gustafsson, J. Carlstedt-Duke, L. Poellinger // *Endocr Rev.* – 1987. – Vol. 8, No 2. – P. 185-234. – DOI: 10.1210/edrv-8-2-185.
29. Hökfelt, T. Immunohistochemical evidence for the existence of adrenaline neurons in the rat brain / T. Hökfelt, K. Fuxe, M. Goldstein [et al.] // *Brain Res.* – 1974. – Vol. 66. – P. 235-261. – DOI: 10.1016/0006-8993(74)90143-7.
30. Knowles, R.G. Anti-inflammatory glucocorticoids inhibit the induction by endotoxin of nitric oxide synthase in the lung, liver and aorta of the rat / R.G. Knowles, M. Salter, S.L. Brooks [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1990. – Vol. 172 (3). – P. 1042-1048. – DOI: 10.1016/0006-291x(90)91551-3.
31. Koulakoff, A. Neurons and brain macrophages regulate connexin expression in cultured astrocytes / A. Koulakoff, W. Mème, C.F. Calvo [et al.] // *Cell Commun Adhes.* – 2003. – Vol. 10. – P. 407-411.
32. Li, S. Intracerebroventricular interleukin 6, macrophage inflammatory protein 1b, and IL-18: pyrogenic and PGE(2)-mediated? / S. Li, S. Goorha, L.R. Ballou [et al.] // *Brain Res.* – 2003. – Vol. 992. – P. 76-84. – DOI: 10.1016/j.brainres.2003.08.033.
33. Lu, J. Systemic inflammatory response following acute traumatic brain injury / J. Lu, S.J. Goh, P.Y. Tng [et al.] // *Front Biosci (Landmark Ed).* – 2009. – Vol. 14. – P. 3795-813. – DOI: 10.2741/3489.
34. Mayhan, W.G. Effect of lipopolysaccharide on the permeability and reactivity of the cerebral microcirculation: role of inducible nitric oxide synthase / W. G. Mayhan // *Brain Res.* – 1998. – Vol. 792. – P. 353-357. – DOI: 10.1016/j.brainres.2004.05.102.
35. McCann, S.M. The mechanism of action of cytokines to control the release of hypothalamic and pituitary hormones in infection / S.M. McCann, M. Kimura, S. Karanth [et al.] // *Ann N Y Acad Sci.* – 2000. – Vol. 917. – P. 4-18. – DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05368.x.
36. McKenna, N.J. Nuclear receptor coregulators: cellular and molecular biology / N.J. McKenna, R.B. Lanz, B.W. O'Malley // *Endocr Rev.* – 1999. – Vol. 20, No 3. – P. 321-344. – DOI: 10.1210/edrv.20.3.0366.
37. Moore, R.Y. Noradrenaline-containing neuron systems. Handbook of Chemical Neuroanatomy. Classical Transmitters in the CNS / R. Y. Moore, J. P. Card; eds A Björklund, T Hökfelt. – Elsevier : Amsterdam. – 1984. – Vol. 2, P. I. – P. 123-156.
38. Morley, J.E. Neuroendocrine control of thyrotropin secretion / J.E. Morley // *Endocr Rev.* – 1981. – Vol. 2. – P. 396-436. – DOI: 10.1210/edrv-2-4-396.
39. Murray, K. The cholinergic anti-inflammatory pathway revisited / K. Murray, C. Reardon // *Neurogastroenterol Motil.* – 2018. – Vol. 30, No 3. – DOI: 10.1111/nmo.13288.
40. Papadopoulos, M.C. Faecal peritonitis causes edema and neuronal injury in pig cerebral cortex / M.C. Papadopoulos, F.J. Lamb, R.F. Moss [et al.] // *Clin Sci (Lond).* – 1999. – Vol. 96. – P. 461-466. – DOI: 10.1042/CS19980327.
41. Paterson, D. Nitric oxide and the autonomic regulation of cardiac excitability. The G.L. Brown Prize Lecture / D. Paterson // *Exp Physiol.* – 2001. – Vol. 86, No 1. – P. 1-12. – DOI: 10.1113/eph8602169.
42. Qian, Y.S. Effect of $\alpha 7$ nAChR mediated cholinergic anti-inflammatory pathway on inhibition of atrial fibrillation by low-level vagus nerve stimulation / Y.S. Qian, Q.Y. Zhao, S.J. Zhang [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2018. – Vol. 98, No 11. – P. 855-859. – DOI: 10.3760/cma.j.isn.0376-2491.2018.11.013.
43. Reichlin, S. Neuroendocrinology of infection and the innate immune system / S. Reichlin // *Recent Prog Horm Res.* – 1999. – Vol. 54. – P. 133-181.
44. Reyes-Lagos, J.J. Neuroautonomic activity evidences parturition as a complex and integrated neuro-immune-endocrine process / J.J. Reyes-Lagos, C.I. Ledesma-Ramírez, A.C. Pliego-Carrillo [et al.] // *Ann N Y Acad Sci.* – 2018. – Vol. 1437, No 1. – P. 22-30. – DOI: 10.1111/nyas.13860.
45. Sheng, J.G. Enlarged and phagocytic, but not primed, interleukin-1 alpha-immunoreactive microglia increase with age in normal human brain / J.G. Sheng, R.E. Mrak, W.S. Griffin // *Acta Neuropathol.* – 1998. – Vol. 95. – P. 229-234. – DOI: 10.1007/s004010050792.
46. Sita, L.V. Connectivity pattern suggests that incerto-hypothalamic area belongs to the medial hypothalamic system / L.V. Sita, C.F. Elias, J.C. Bittencourt // *Neuroscience.* – 2007. – Vol. 148, No 4. – P. 949-969. – DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.07.010.
47. Spath-Schwalbe, E. Endocrine effects of recombinant interleukin 6 in man / E. Spath-Schwalbe, H. Schrezenmeier, S. Bornstein [et al.] // *Neuroendocrinology.* – 1996. – Vol. 63. – P. 237-243. – DOI: 10.1159/000126963.
48. Watkins, A.D. Hierarchical cortical control of neuroimmunomodulatory pathways / A.D. Watkins // *Neuropathol Appl Neurobiol.* – 1994. – Vol. 20. – P. 423-431.
49. Yamada, M. The cholinergic anti-inflammatory pathway: an innovative treatment strategy for respiratory diseases and their comorbidities / M. Yamada, M. Ichinose // *Curr Opin Pharmacol.* – 2018. – Vol. 40. – P. 18-25. – DOI: 10.1016/j.coph.2017.12.003.

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.26

УДК [612.44-055.1:612.616.31]
(470.1/.2)(045)

И.Н. Молодовская

ФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ МУЖЧИН

За последние несколько десятилетий гормоны щитовидной железы были хорошо изучены на предмет их значимости для мужского репродуктивного здоровья. Гипертиреоз и гипотиреоз влияют на функции яичек и нейроэндокринную регуляцию репродуктивных функций, что может привести к снижению уровня тестостерона, ухудшению качества спермы и поставить под угрозу мужскую репродуктивную функцию. Понимание этих процессов актуально как никогда, учитывая непрерывное снижение количества и качества сперматозоидов, наблюдаемое у людей в течение последних десятилетий. В обзоре литературы представлены краткая концепция регуляции мужской репродуктивной функции гормонами щитовидной железы и возможный механизм, с помощью которого дисфункция щитовидной железы влияет на функции яичек.

Ключевые слова: гормоны щитовидной железы, гипотиреоз, гипертиреоз, стероидогенез, сперматогенез, бесплодие.

Over the past few decades, thyroid hormones have been studied thoroughly for their relevance to male reproductive health. Hyperthyroidism and hypothyroidism affect testicular function and neuroendocrine regulation of reproductive functions, which can lead to decreased testosterone levels and poor sperm quality and compromise male fertility. Understanding these processes is more relevant than ever in view of the continuing decline in sperm count and quality that has been observed in humans over the past decades. The literature review presents a brief

МОЛОДОВСКАЯ Ирина Николаевна – к.б.н., с.н.с. ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН, pushistiyy-86@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3097-9427

concept of the regulation of male reproductive function by thyroid hormones and a possible mechanism by which thyroid dysfunction affects testicular function.

Keywords: thyroid hormones, hypothyroidism, hyperthyroidism, steroidogenesis, spermatogenesis, infertility.

Гормоны щитовидной железы играют важную роль в росте, развитии и термогенезе млекопитающих. Хорошо изучена роль гормонов щитовидной железы в развитии центральной нервной системы, в регуляции метаболизма и физиологии сердца [1, 12, 20]. Однако присутствие рецепторов к гормонам щитовидной железы в большинстве типов клеток и эффекты, наблюдаемые исследователями, свидетельствуют о широком действии этих гормонов на ткани. Несколько клинических и экспериментальных исследований показали тесную связь между изменённым статусом щитовидной железы и репродуктивной недостаточностью [24, 45].

Ряд работ был посвящен изучению влияния гормонов щитовидной железы на развитие и функцию яичек [45], а также взаимосвязи между измененным статусом щитовидной железы и бесплодием [44]. Нормальная функция щитовидной железы важна для поддержания репродуктивной системы. Гормоны щитовидной железы, в первую очередь биологически более активный трийодтиронин (T_3), регулируют созревание и рост семенников, контролируя пролиферацию и дифференцировку клеток Сертоли и клеток Лейдига во время развития семенников и стимулируют стероидогенез у крыс и других видов млекопитающих [28, 41].

Как гипотиреоз, так и гипертиреоз связаны с изменениями концентрации секс-стероид-связывающего глобулина (СССГ) и половых гормонов (тестостерона и эстрадиола) у обоих полов, нарушениями овуляторной функции у женщин и эректильной дисфункцией у мужчин [13]. Гипертиреоз вызывает нарушения подвижности сперматозоидов, тогда как гипотиреоз связан с аномалиями морфологии сперматозоидов [24]. В то же время заместительная терапия гормонами щитовидной железы пациентов с гипотиреозом возвращает уровни СССРГ и тестостерона к нормальным концентрациям [21] и устраняет сексуальную дисфункцию [6].

Поскольку нормальная функция щитовидной железы важна для поддержания здоровья мужской репродуктивной системы, целью настоящего обзора было обсуждение соответствующей информации о влиянии гипер- и гипотиреоза на репродуктивную функцию у мужчин.

Механизм действия гормонов щитовидной железы. Долгое время считалось, что действие йодтиронинов регулируется преимущественно за счет модуляции концентраций их свободных фракций в крови, активности ядерных рецепторов и внутриклеточного разрушения дейодирующим ферментом. Однако в последнее десятилетие произошел некоторый отход от этой классической модели. Известно, что йодтиронины действуют как центрально, регулируя симпатический выброс, так и периферически, регулируя метаболизм в тканях-мишенях, при этом их центральное действие может одновременно изменять эффекты на периферические ткани. На современном этапе учёные признают, что помимо T_3 физиологической активностью обладают такие производные тиреоидных гормонов, как реверсивный T_3 (rT_3) и дийодтиронин (T_2), которые могут действовать как через традиционные геномные пути регуляции транскрипции, действуя на ядерные рецепторы, так и через более прямой, быстродействующий негеномный механизм [25].

Как производные аминокислот гормоны щитовидной железы нуждаются в транспортерах плазматической мембраны, чтобы достичь ядерных рецепторов. Так, T_3 , секретируемый щитовидной железой в кровотоке, проникает в клетку-мишень с помощью специфических транспортеров клеточной мембраны, среди которых транспортер *монокарбоксилат 8* (MCT8), также присутствующий и в тканях яичек, показывает самое высокое сродство к T_3 [15]. Мутации MCT8 у людей связаны с тяжелой психомоторной отсталостью и повышенными уровнями T_3 .

Установлено, что ядерные рецепторы тиреоидных гормонов экспрессируются в эмбриональных и зрелых клетках Сертоли [31]. Связывание трийодтиронина с его рецепторами в клетках семенников активирует транскрипцию генов и синтез белка, а также пролиферацию и дифференцировку клеток Сертоли [16]. Помимо геномных эффектов гормоны щитовидной железы демонстрируют и негеномные, к которым относят способность йодтиронинов связываться с неядерными рецепторами, влияя на структуру клетки, скорость метаболизма и пролиферацию клеток. Было продемонстрировано, что связывание с неядер-

ными рецепторами усиливает синтез циклического аденозинмонофосфата, высвобождение кальция и улучшение кинетики сперматозоидов [11].

Помимо ядерных рецепторов и транспортеров регуляцию действия тиреоидных гормонов в клетках обеспечивают различные паттерны метаболизма йодтиронинов. Йодтиронин дейодиназы составляют семейство селеноферментов, которые избирательно удаляют йодид из тироксина (T_4) и его производных, таким образом активируя или инактивируя эти гормоны [29]. Известно, что T_3 может образовываться в периферических тканях из T_4 , который вырабатывается щитовидной железой в большем количестве, чем T_3 , и считается прогормоном, поскольку его сродство к рецепторам тиреоидных гормонов в 10 раз меньше, чем у T_3 . Превращение T_4 в T_3 осуществляется дейодиназами 1-го и 2-го типа, чья активность определяет локальную доступность T_3 , а также вносит существенный вклад в уровень тиреоидных гормонов в крови [17]. Дейодиназа 2-го типа присутствует в сперматиде семенников развивающихся и взрослых крыс [43]. Дейодиназа 3-го типа превращает как T_3 , так и T_4 в метаболиты с очень низким сродством к рецепторам тиреоидных гормонов. Учитывая эту ферментативную активность, дейодиназа 3-го типа предназначена для уменьшения доступности T_3 в тканях, в которых он экспрессируется, и, следовательно, для снижения местного действия гормона щитовидной железы [35]. Дейодиназа 3-го типа играет важную роль в развитии семенников, поддерживая доступность тиреоидных гормонов в пределах уровней, которые соответствуют развитию [40].

Таким образом, действие T_3 зависит не только от циркулирующих уровней гормона, но и от набора ряда молекулярных детерминант, включая транспортеры, ферменты и рецепторы, присутствующие в конкретной клетке или ткани. Этот набор факторов имеет решающее значение для локальной биодоступности тиреоидных гормонов и может заметно усиливать или уменьшать местное действие гормонов щитовидной железы.

Влияние гипертиреоза на половые гормоны и параметры спермы. Дисфункция щитовидной железы - одно из наиболее распространенных

эндокринных нарушений, наблюдаемых в клинической практике. Распространенность дисфункции щитовидной железы зависит от возраста, пола, этнической принадлежности и района проживания из-за различий в потреблении с пищей йода. Нарушение функции щитовидной железы имеет серьезные последствия для здоровья людей, включая сердечно-сосудистую аритмию, нарушения метаболизма и психического здоровья [32]. Распространенность гипертиреоза среди населения в целом составляет 1,3% при соотношении мужчин и женщин 1:7. Бесплодные мужчины с гипертиреозом обычно имеют сниженное либидо, эректильную дисфункцию, преждевременную эякуляцию или симптомы повышения эстрогенов, такие как гинекомастия [10].

Влияние изменений гормона щитовидной железы на репродуктивную систему широко изучалось на животных и в целом показало, что отклонения от нормальной функции щитовидной железы приводят к снижению сексуальной активности и фертильности. Индукция гипертиреоза у взрослых крыс с помощью L-тироксина вызывала значительное снижение сывороточных уровней лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона и тестостерона наряду со значительным увеличением сывороточного уровня эстрадиола по сравнению с эутиреоидными крысами [5]. Кроме того снизились количество сперматозоидов и их подвижность. После индукции гипертиреоза также было отмечено увеличение концентрации восстановленного глутатиона, малонового диальдегида и оксида азота, связанное со значительным снижением активности супероксиддисмутазы и каталазы. Авторами было высказано предположение, что гипертиреоз может влиять на фертильность путем прямого воздействия на яички через механизмы окислительного стресса. Установлено, что гипертиреоз связан с усилением митохондриальной активности и одновременным высвобождением электронов из митохондриальной электронтранспортной цепи вследствие усиленной выработки тироксина [2].

В другом исследовании, проведенном на крысах, было продемонстрировано повышение не только уровней T_3 и T_4 , но и тестостерона после введения L-тироксина; а одновременное введение таких антиоксидантов, как фолиевая и аскорбиновая кислоты, показало, что уровни гормонов щитовидной железы, тестостерона, глутати-

она, а также маркёров окислительного стресса приблизились к значениям, очень близким к нормальным диапазонам [7].

В исследованиях на людях гипертиреоз был связан с повышением уровня СССГ, что приводило к увеличению циркулирующих уровней общего тестостерона и снижению скорости его метаболического клиренса [46]. Эти данные, вероятно, объясняются способностью тироксина увеличивать уровень мРНК СССГ путем стимуляции транскрипции ядерного фактора гепатоцитов 4 α (HNF4 α) [36]. У мужчин с гипертиреозом были повышены концентрации общего и свободного эстрадиола, уровни свободного тестостерона были даже ниже нормы и ниже значения индекса свободный тестостерон / свободный эстрадиол по сравнению с эутиреоидными субъектами [33, 38]. Повышение свободного эстрадиола у мужчин с гипертиреозом может способствовать снижению либидо и более высокой частоте гинекомастии [27].

Клинические исследования спермограммы показали, что повышение уровня гормонов щитовидной железы сопровождается астено-, олиго-, тератозооспермией и уменьшением объема семенной жидкости [17, 22]. Abalovich M. с соавт., исследуя влияние гипертиреоза на сперматогенез у 21 пациента, выявили следующую частоту аномальных параметров спермы: астеноспермия 85,7%, гипоспермия 61,9, олигоспермия 42,9, некротоспермия 42,9 и тератоспермия 19,0% [18].

Krassas G.E. и соавт. в проспективном исследовании с участием 23 мужчин с гипертиреозом изучали параметры спермы, сравнивая с данными 15 эутиреоидных мужчин, использованными в качестве контроля. Результаты показали небольшое снижение плотности сперматозоидов, изменения морфологии сперматозоидов и значительное снижение подвижности сперматозоидов по сравнению с контролем. Они продемонстрировали улучшение количества сперматозоидов и подвижности сперматозоидов после курса лечения одним метимазолом или в сочетании с радиоактивным йодом [3].

Влияние гипотиреоза на половые гормоны и параметры спермы. Гипотиреоз - это патологическое состояние пониженного уровня циркулирующих T_4 и T_3 и повышения уровня тиреотропного гормона. Гипотиреоз у мужчин встречается реже, чем у женщин, и имеет менее выраженное влияние на репродуктивную функцию [14]. Ги-

потиреоз поражает до 5% населения в целом, более 99% больных страдают первичным гипотиреозом. Во всем мире дефицит йода в окружающей среде является наиболее частой причиной всех заболеваний щитовидной железы, включая гипотиреоз [8].

Первичный гипотиреоз приводит к снижению концентрации СССГ, общего и свободного тестостерона [19], чьи концентрации могут повыситься после терапии L-тироксином [4]. Первичный гипотиреоз также связан с гиперпролактинемией и гипогонадотропным гипогонадизмом, которые обратимы при заместительной гормональной терапии гормонами щитовидной железы [27].

Среди мужчин с гипотиреозом, как и в случае с гипертиреозом, широко распространена эректильная дисфункция, а терапия гормонами щитовидной железы восстанавливала нормальную эректильную функцию [37]. Поэтому авторы клинических исследований рекомендуют всем мужчинам с нарушением эрекции проводить скрининг на дисфункцию щитовидной железы.

Любой дефицит гормона щитовидной железы на ранней стадии развития влияет на созревание яичек и воспроизводство в более позднем возрасте [42]. Так, тяжелый и продолжительный гипотиреоз, возникающий в раннем возрасте, приводит к умеренной недостаточности секреции гонадотропинов гипофизом, что, в свою очередь, может влиять на морфологию и функции яичек [26].

Аномалии сперматозоидов, связанные с гипотиреозом, частично аналогичны тем, о которых сообщается при гипертиреозе [19]. У крыс, щитовидная железа которых была заблокирована антигипотиреодными препаратами, наблюдается значительное снижение общего количества сперматозоидов в придатке яичка, что сопровождалось значительным повышением процента поврежденных сперматозоидов [9]. Отмечалось также значительное снижение веса семенных пузырьков и вентральной доли простаты по сравнению с эутиреоидным контролем. Гипотиреоз также уменьшал общее и суточное производство сперматозоидов и увеличивал время прохождения сперматозоидов через придаток яичка, в то время как прогрессивная подвижность сперматозоидов снижалась [30]. Это снижение жизнеспособности сперматозоидов может быть результатом дисбаланса между повышенным окислительным стрессом, вызванным, например, перекисным окислением

липидов, и сниженными антиоксидантными системами, такими как каталаза и супероксиддисмутаза. По мнению ряда авторов, гормоны щитовидной железы регулируют антиоксидантную защиту яичек, и любое изменение их уровня может повлиять на физиологию яичек из-за окислительного стресса. Так, снижение уровня гормонов щитовидной железы может нарушать функции яичек, особенно сперматогенез, за счет снижения уровня восстановленного глутатиона в яичках, который играет важную роль в пролиферации и дифференцировке сперматогенных клеток, защищая их от вредного воздействия активных форм кислорода [9].

У людей наиболее частым нарушением семенной жидкости у пациентов с гипотиреозом является тератозооспермия [23]. Также сообщалось о снижении доли сперматозоидов с прогрессивным движением [34, 39]. Подобно гипертиреозу, изменения спермы при гипотиреозе обратимы и в основном исчезают при достижении эутиреоза.

Заключение. Работы последних лет существенно продвинули наше понимание механизмов, регулирующих действие тиреоидных гормонов на тканевом и клеточном уровне. Исследования все чаще показывают, что действие гормонов щитовидной железы зависит не только от сыровоточных концентраций гормонов, но и от локального набора транспортеров, дейодиназ и рецепторов. Наличие рецепторов гормонов щитовидной железы в различных типах клеток яичек было продемонстрировано как у животных, так и у людей. Соответственно, гипертиреоз и гипотиреоз оказывают заметное влияние на функцию яичек и, в большей степени, на фертильность. Гипертиреоз и гипотиреоз связаны с изменениями, влияющими на эндокринную и репродуктивную функции. В частности, пациенты с гипертиреозом имеют более высокий уровень СССГ в сыворотке и более низкие концентрации свободного тестостерона, более высокий уровень астено-, олиго- и тератозооспермии, а также более высокую распространенность сексуальных нарушений, таких как преждевременная эякуляция. У пациентов с гипотиреозом часто наблюдается тератозооспермия и снижение доли сперматозоидов с прогрессивным движением, а гормональные изменения связаны со снижением концентраций СССГ, общего и свободного тестостерона. Гормоны щитовидной железы также помогают поддерживать окислительно-вос-

становительный статус тканей яичка, регулируя баланс между активными формами кислорода и элементами антиоксидантной защиты. Большинство пациентов с нарушениями функции щитовидной железы испытывают некоторые сексуальные дисфункции, которые можно устранить путем нормализации уровня йодтиронинов.

Работа выполнена в соответствии с планом ФНИР ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН по теме «Выяснение модулирующего влияния содержания катехоламинов в крови на гормональный профиль у человека и гидробионтов Европейского Севера» (номер гос. регистрации АААА-А19-119120990060-0).

Литература

1. Артыкбаева Г.М. Роль дейодиназ 1-го и 2-го типа в метаболизме тиреоидных гормонов (обзор литературы) // Г.М. Артыкбаева // Проблемы эндокринологии. – 2016. 2:46–51. Doi: 10.14341/probl201662246-52
2. Artykbaeva GM. Role of type 1 and 2 deiodinases in thyroid metabolism (review) // Issues of Endocrinology. 2016; 62(2):46–52. (In Russ) Doi: 10.14341/probl201662246-52
3. Баженов И.В. Роль окислительного стресса в патогенезе мужского бесплодия / Баженов И.В., Филиппова Е.С. // Эффективная фармакотерапия. – 2018; 29:50–8.
4. Bazhenov IV, Filippova YS. A role of oxidative stress in the male infertility pathogenesis // Effective Pharmacotherapy. 2018; 29:50–8.
5. A prospective controlled study of the impact of hyperthyroidism on reproductive function in males / Krassas GE, Pontikides N, Deligianni V. [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87(8):3667–71. Doi: 10.1210/jcem.87.8.8714
6. Altered sperm parameters and subclinical hypothyroidism; A cross sectional study in Karachi, Pakistan / Rehman R, Zafar A, Fatima SS. [et al.] // International Journal of Clinical Practice. 2020; 74(9):e13555. Doi: 10.1111/ijcp.13555
7. Asker ME, Hassan WA, El-Kashlan AM. Experimentally induced hyperthyroidism influences oxidant and antioxidant status and impairs male gonadal functions in adult rats // Andrologia. 2015; 47(6):644–54. Doi: 10.1111/and.12312
8. Bates JN, Kohn TP, Pastuszak AW. Effect of thyroid hormone derangements on sexual function in men and women // Sex Med Rev. 2020; 8(2):217–30. Doi: 10.1016/j.sxmr.2018.09.005
9. Beneficial role of ascorbic and folic acids antioxidants against thyroxine-induced testicular dysfunction in hyperthyroid rats / Beltagy DM, Mohamed TM, El Said AS. [et al.] // Environ Sci Pollut Res Int. 2016; 23(17):17246–54. Doi: 10.1007/s11356-016-6876-x
10. Chiovato L, Magri F, Carlé A. Hypothyroidism in context: where we've been and where we're going // Adv Ther. 2019; 36:47–58. Doi: 10.1007/s12325-019-01080-8
11. Choudhury S, Chainy GB, Mishro MM. Experimentally induced hypo- and hyper-thyroidism influence on the antioxidant defence system in adult rat testis // Andrologia. 2003; 35(3):131–40. Doi: 10.1046/j.1439-0272.2003.00548.x
12. Consequences of hyperthyroidism in male and female fertility: pathophysiology and current management / Mintziori G, Kita M,

Duntas L. [et al.] // J Endocrinol Invest. 2016; 39:849–53. Doi: 10.1007/s40618-016-0452-6

11. Davis PJ, Goglia F, Leonard JL. Nongenomic actions of thyroid hormone // Nat Rev Endocrinol. 2016; 12(2):111–21. Doi: 10.1038/nrendo.2015.205

12. Fliers E, Kalsbeek A, Boelen A. Beyond the fixed setpoint of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis // Eur J Endocrinol. 2014; 171(5):R197–208. Doi: 10.1530/EJE-14-0285

13. Gabrielson AT, Sartor RA, Hellstrom WJG. The impact of thyroid disease on sexual dysfunction in men and women // Sex Med Rev. 2019; 7(1):57–70. Doi: 10.1016/j.sxmr.2018.05.002

14. Gender differences in symptoms of hypothyroidism: a population-based DanThyr study / Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N. [et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). 2015; 83(5):717–25. Doi: 10.1111/cen.12787

15. Heuer H, Visser TJ. The pathophysiological consequences of thyroid hormone transporter deficiencies: Insights from mouse models // Biochim Biophys Acta. 2013; 1830(7):3974–8. Doi: 10.1016/j.bbagen.2012.04.009.

16. Holsberger DR, Cooke PS. Understanding the role of thyroid hormone in Sertoli cell development: a mechanistic hypothesis // Cell Tissue Res. 2005; 322(1):133–40. Doi: 10.1007/s00441-005-1082-z

17. Hypothalamic-pituitary-testicular axis and seminal parameters in hyperthyroid males / Abalovich M, Levalle O, Hermes R. [et al.] // Thyroid. 1999; 9(9):857–63. Doi: 10.1089/thy.1999.9.857

18. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis / Ortiga-Carvalho TM, Chiamolera MI, Pazos-Moura CC. [et al.] // Compr Physiol. 2016; 6(3):1387–428. Doi: 10.1002/cphy.c150027

19. Impact of thyroid disease on testicular function / La Vignera S, Vita R, Condorelli RA. [et al.] // Endocrine. 2017; 58:397–407. Doi: 10.1007/s12020-017-1303-8

20. Janssen R, Muller A, Simonides WS. Cardiac thyroid hormone metabolism and heart failure // Eur Thyroid J. 2017; 6:130–7. Doi: 10.1159/000469708

21. Krassas GE, Markou KB. The impact of thyroid diseases starting from birth on reproductive function // Hormones (Athens). 2019; 18(4):365–81. Doi: 10.1007/s42000-019-00156-y

22. Krassas GE, Pontikides N. Male reproductive function in relation with thyroid alterations // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2004; 18(2):183–95. Doi: 10.1016/j.beem.2004.03.003.

23. Krassas GE, Poppe K, Glinioer D. Thyroid function and human reproductive health // Endocr Rev. 2010; 31(5):702–55. Doi: 10.1210/er.2009-0041

24. La Vignera S, Vita R. Thyroid dysfunction and semen quality // Int J Immunopathol Pharmacol. 2018; 32:2058738418775241. Doi: 10.1177/2058738418775241

25. Little AG. Local regulation of thyroid hormone signaling // Vitam Horm. 2018; 106:1–17. Doi: 10.1016/bs.vh.2017.06.004

26. Male hypogonadism in hypothyroidism: A study of six cases / De La Balze FA, Arrillaga F, Mancini RE. [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. 1962; 22:212–22

27. Meikle AW. The interrelationships between thyroid dysfunction and hypogonadism in men and boys // Thyroid. 2004; 14(1):S17–25. Doi: 10.1089/105072504323024552

28. Mendis-Handagama SM, Siril Ariyaratne HB. Leydig cells, thyroid hormones and steroidogenesis // Indian J Exp Biol. 2005; 43(11):939–62.

29. Mondal S, Mughesh G. Biomimetic de-

iodination of thyroid hormones and iodothyronamines - a structure-activity relationship study // *Org. Biomol. Chem.* 2016; 14:9490–9500. Doi: 10.1039/C6OB01375A

30. New insights for male infertility revealed by alterations in spermatogenic function and differential testicular expression of thyroid-related genes. Romano RM, Gomes SN, Cardoso NC. [et al.] // *Endocrine*. 2017; 55(2):607–17. Doi: 10.1007/s12020-016-0952-3

31. Ontogenetic pattern of thyroid hormone receptor expression in the human testis / Jannini EA, Crescenzi A, Rucci N. [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(9):3453–7. Doi: 10.1210/jcem.85.9.6803

32. Prevalence and risk factors of thyroid dysfunction in older adults in the community / Diab N, Daya NR, Juraschek SP. [et al.] // *Sci Rep*. 2019; 9:13156. Doi: 10.1038/s41598-019-49540-z

33. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The health study of Nord-Trøndelag (HUNT) / Bjoro T, Holmen J, Krüger O. [et al.] // *Eur J Endocrinol*. 2000; 143(5):639–47. Doi: 10.1530/eje.0.1430639

34. Relationship between thyroid profile with reproductive hormones and semen quality / Vaghela K., Ozab H., Mishrac V. [et al.] // *American Scientific Research Journal for Engineering, Technology, and Sciences (ASRJETS)*. 2016; 21(1):250–8

35. Russo SC, Salas-Lucia F, Bianco AC. Deiodinases and the metabolic code for thyroid hormone action // *Endocrinology*. 2021; bqab059. Doi: 10.1210/endo/bqab059

36. Selva DM, Hammond GL. Thyroid hormones act indirectly to increase sex hormone-binding globulin production by liver via hepatocyte nuclear factor-4alpha // *J Mol Endocrinol*. 2009; 43(1):19–27. Doi: 10.1677/JME-09-0025

37. The association between subclinical hypothyroidism and erectile dysfunction / Chen D, Yan Y, Huang H. [et al.] // *Pak J Med Sci*. 2018; 34(3):621–5. Doi:10.12669/pjms.34.3.14330

38. The influence of hyperthyroidism on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis / Zähringer S, Tomova A, von Werder K. [et al.] // *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2000; 108(4):282–9. Doi: 10.1055/s-2000-7756

39. The role of hypothyroidism in male infertility and erectile dysfunction / Nikoobakht MR, Aloosh M, Nikoobakht N. [et al.] // *Urol J*. 2012; 9(1):405–9.

40. The type 3 deiodinase is a critical determinant of appropriate thyroid hormone action in the developing testis / Martinez ME, Karaczyn A, Stohn JP. [et al.] // *Endocrinology*. 2016; 157(3):1276–88. Doi: 10.1210/en.2015-1910

41. Thyroid hormones, Sertoli cell proliferation and differentiation in progenies from carbamazepine-treated rat dams during pregnancy and lactation / Oliva SU, Andretta RR, Simas JN. [et al.] // *Andrologia*. 2021; 53(3):e13969. Doi: 10.1111/and.13969

42. Transient hypothyroidism: dual effect on adult-type Leydig cell and Sertoli cell development / Rijntjes E, Gomes MLM, Zupanič N. [et al.] // *Front Physiol*. 2017; 23(8):323. Doi: 10.3389/fphys.2017.00323

43. Type 2 iodothyronine deiodinase is highly expressed in germ cells of adult rat testis / Wajner SM, dos Santos Wagner M, Melo RC. [et al.] // *J Endocrinol*. 2007; 194(1):47–54. Doi: 10.1677/JOE-07-0106

44. Wagner MS, Wajner SM, Maia AL. The role of thyroid hormone in testicular development and function // *J Endocrinol*. 2008; 199(3):351–65. Doi: 10.1677/JOE-08-0218

45. Wajner SM, Wagner MS, Maia AL. Clinical implications of altered thyroid status in male testicular function // *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009; 53(8):976–82. Doi: 10.1590/s0004-27302009000800011

46. Winters SJ. SHBG and total testosterone levels in men with adult onset hypogonadism: what are we overlooking? // *Clin Diabetes Endocrinol*. 2020; 6:17. Doi: 10.1186/s40842-020-00106-3

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.27

УДК 575.1:616.33

Ю.Р. Сагадатов, А.Г. Хасанов, И.Р. Гилязова,
А.Ф. Бадретдинов, Р.Р. Фаязов, И.Ф. Суфияров

ГЕНЫ-МАРКЕРЫ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Представлен анализ литературы по исследованиям, посвященным изучению генов-кандидатов язвенной болезни. Все материалы данных публикаций можно объединить в две большие группы: исследования, посвященные изучению генов-индукторов язвенной болезни, и исследования, посвященные генам-протекторам.

Ключевые слова: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гены-маркеры язвенной болезни.

The review presents the analysis of the literature on genetic studies devoted to candidate genes for peptic ulcer disease. All the materials of these publications can be combined into two large groups: studies devoted to investigation of peptic ulcer inducer genes and studies devoted to protective genes. The main groups of ulcer inducer genes (ABO, HLA, PSCA, IL-1B, IL1RN, IL-6, IL-8, IL-10, TNFα, TGF-β1, B1,2,3, CYP2C19, MMP-2, MMP-3, MMP-9, Toll, TLR4, TLR9, MIF, MPO) and protectors (IL-1, IL-1RN, TNF, LTA, IL-1b, MMP-3) were identified, but most of the results obtained to date are inconsistent, poorly reproduced in ethnically diverse populations, which makes it relevant to study this problem among different groups living in the Russian Federation.

Keywords: peptic ulcer in women, peptic ulcer of the stomach and duodenum, genes, genes-markers of peptic ulcer disease, literature review.

Распространенность язвенной болезни (ЯБ) желудка и двенадцати-

перстной кишки (ДПК), по данным мировой статистики, составляет 5-15% населения земного шара [25]. К тому же язвенная болезнь с локализацией в двенадцатиперстной кишке встречается в 4-13 раз чаще, чем язвы желудка. В настоящее время наблюдается рост числа язвенной болезни среди женщин. Соотношение мужчин и женщин по заболеваемости ЯБ ДПК составляет 1,9 :1 в США, 2,2:1 в Европе и 3,6:1 в Китае. Однако осложненные формы язвенной болезни у женщин наблюдаются в 2-4 раза реже, чем у мужчин. Обращает на себя внимание тот факт, что пик заболеваемости ЯБ у мужчин приходится на 20 лет с постепенным снижением к 40 годам [8]. У женщин же

показатель заболеваемости, наоборот, повышается с увеличением возраста патологии [2].

Общеизвестно, что язвенный дефект слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки возникает за счет преобладания факторов агрессии над факторами защиты. Однако позже, в ходе многолетних исследований, ученые обнаружили неизвестную в то время бактерию, которая получила название *Helicobacter pylori* [2]. Микроорганизм впервые был выделен в 1982 г. Б. Маршаллом и Р. Уорреном. На своем примере они показали, что данная бактерия играет основную роль в формировании язвы слизистой оболочки желудка. Тем не менее, не-

Башкирский ГМУ, г. Уфа: **САГАДАТОВА Юлия Рязоновна** – аспирант, orcid.org/0000-0002-2922-7087, **ХАСАНОВ Анвар Гиниятович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, orcid.org/0000-0001-5870-8894, **БАДРЕТДИНОВ Азамат Фуатович** – к.м.н., доцент, orcid.org/0000-0003-2738-393X, **ФАЯЗОВ Радик Радифович** – д.м.н., проф., orcid.org/0000-0003-1890-2865, **СУФИЯРОВ Ильдар Фанусович** – д.м.н., проф., декан педиатрич. факультета, orcid.org/0000-0001-8688-8458, **ГИЛЯЗОВА Ирина Ришатовна** – к.б.н., доцент, с.н.с. Института биохимии и генетики УФИЦ РАН, г. Уфа, orcid.org/0000-0001-9499-56322