

УДК 616.44: 612.44: 616.71-008.09

© О.В. Деньга, К.А. Колесник, 2012.

РОЛЬ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ В ИНТЕГРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА В НОРМЕ И ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ (обзор литературы)

О. В. Деньга, К. А. Колесник

*Кафедра детской стоматологии, (зав. кафедрой - проф. Деньга О.В.), Одесский национальный медицинский университет, ГУ «Институт стоматологии АМН Украины»;
Кафедра детской стоматологии (зав. кафедрой - доц. Колесник К.А.), Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь.*

Ключевые слова: тиреоидные гормоны, гипотиреоз, костный метаболизм, пародонт.

Важную роль в нормальном росте, развитии и формировании костной системы у детей, в дальнейшей стимуляции костного метаболизма у взрослых играют тиреоидные гормоны. Гормоны щитовидной железы - трийодтиронин (Т3) и тироксин (Т4)-оказывают многовекторное влияние на органы и системы, различные виды метаболизма, являясь транскрипционными факторами для всех клеток организма, с рецепторами, которые выполняют роль репрессоров генов.

Исследования последнего десятилетия доказали дуализм эффектов тиреоидных гормонов на костный метаболизм. С одной стороны, Т3 путем прямого воздействия на остеобласты и хондроциты стимулирует остеогенез. С другой стороны, через опосредованные механизмы влияния на остеокласты Т3 инициирует резорбцию костной ткани. Тиреоидные гормоны стимулируют остеобластическую и остеокластическую активность, как в трабекулярной, так и в кортикальной костной ткани, участвуют в регуляции интрастициальной и энхондральной оссификации [50, 35, 45].

Главными клетками-рецепиентами для Т4 и Т3 являются остеобласты и хондроциты. Влияние этих гормонов реализуется в пролиферации остеобластов, их дифференцировке и процессах апоптоза, что активирует остеосинтез. Биологическое действие тиреоидных гормонов осуществляется посредством связывания с рецепторами TR α и TR β . Данные виды рецепторов относятся к семейству ядерных и действуют как индуцибельные факторы транскрипции. [48]. Каждый из рецепторов тиреоидных гормонов экспрессируется в множестве изоформ. Рецепторы TR α и TR β кодируются у человека различными генами: TRHA (ген тиреоидных гормонов α) и TRHB (ген тиреоидных гормонов β), которые располагаются на хромосомах 17 и 3 соответственно [1, 21, 24]. Т4 обладает в 100 раз меньшей аффинностью к ядерным рецепторам в сравнении с Т3 и не вызывает актива-

цию транскрипции. В опытах in vivo было показано, что в костной ткани преобладает экспрессия TR α , тогда как рецептор TR β экспрессируется в 10 раз меньше по сравнению с TR α [21, 45]

Gouveia С.Н. с соавторами [47] изучали фармакологические эффекты GC-1 (аналог тиреоидных гормонов, в 10 раз более селективный к в-субъединице рецептора тиреоидных гормонов (TR β)) на клетки остеосаркомы у крыс ROS 17/2. Эти исследования позволили сделать вывод о том, что TR α 1 необходимы для организации роста костных пластинок, а TR β оказывает важные эффекты на гипертрофическую дифференцировку хондроцитов.

G. Williams с соавторами [28] представили данные о том, что кости скелета мышей, у которых отсутствовали все продукты генов TR α и TR β , а также у мышей с мутациями по типу сдвига рамки считывания (PV) генов как α 1-, так и β -рецепторов тиреоидных гормонов (TR α 1 и TR β) начинают экспрессировать дефектные рецепторы тиреоидных гормонов (TR-PV).

Было показано, что у мышей с мутацией гена TR α развивается задержка роста, замедляется эндохондральное окостенение, уменьшается минерализация кости в процессе постнатального развития. У мышей с мутацией TR β формируется другой фенотип, при котором отмечается ускоренное развитие кости, в результате которого уменьшается рост мышей и усиливается минерализация кости в процессе роста [20].

Анализ экспрессии генов-мишеней для Т3 показал, что при мутации TR α 1 состояние скелета характеризуется гипотиреозом, а при мутации TR β — тиреотоксикозом. Эти данные позволили высказать гипотезу о том, что основные эффекты тиреоидных гормонов на кости опосредованные TR α , осуществляются через TR α 1. С другой стороны, изменения в костях у мышей с мутацией гена TR β , судя по всему, обусловлены повышением системного уровня тиреоидных гормонов, поскольку эта мутация, помимо всего, обуславливает нарушение отрицательной об-

ратной связи на уровне гипофиза. Кроме того, на моделях мышей с мутацией R384C в TR α и TR β , авторами было показано, что TR α имеет большое значение для поддержания костного метаболизма у взрослых. [21, 37]. Экспериментальные исследования D. Bassett с соавторами на моделях с мутацией гена б2 рецептора тиреоидных гормонов (TR α 2) продемонстрировало, что у животных развиваются изменения, характерные для синдрома ключично-черепного дизостоза у человека [25].

В настоящее время установлено, что механизм действия тиреоидных гормонов связан с внутриклеточной конвертацией прогормона Т4 в активный метаболит 3,5,3'-L- трийодтиронин (Т3) при участии дейодиназы типа 1 (D1) и типа 2 (D2). При этом инактивацию тиреоидных гормонов осуществляют дейодиназы типа 3(D3). [49] На опытных моделях было показано, что D2 действует как местный гомеостатический регулятор, нейтрализуя воздействия на костную ткань при изменении уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови. Высказано предположение, что негативные последствия дефицита Т3 на минерализацию костной ткани снижаются за счет увеличения D2-опосредованной генерации Т4 в активный Т3 в остеобластах. При избытке гормона происходит внутриклеточное ингибирование процесса конвертации в активный метаболит. Однако, емкость этой буферной системы обратной связи в остеобластах недостаточна для компенсации выраженного гипо- и гипертиреоза. [23]

В результате взаимодействия активного Т3 через TR α -рецепторы, запускающего каскад биологических реакций, стимулируется синтез остеокальцина, коллагена 1-го типа, изофермента щелочной фосфатазы [1, 21, 35]. Экспериментальные исследования показали, что после действия Т3 на культуру остеобластоподобных клеток, повышается экспрессия мРНК, ответственной за синтез белков-рецепторов фактора роста фибробластов-1. Последний регулирует интрамембранозную оссификацию, энхондральный и периостальный остеосинтез. Опосредованное влияние Т3 проявляется в регуляции ответа остеобластов на паратгормон (ПТГ), через изменение синтеза рецепторов к ПТГ; в увеличении темпов дифференцировки и апоптоза остеобластов и в стимуляции синтеза RANKL [47, 21].

В настоящее время остается дискуссионным вопрос о прямых и непрямых механизмах действия тиреоидных гормонов на остеокласты. В опытах *in vitro*, при культивировании клеток, остеокласты не реагировали на действие Т3, повышение функциональной активности наблюдалось в присутствии других костных клеток. [17]. Доказано, что воздействие Т3 на остеокласты осуществляется через паракринные факторы, посредством усиления продукции интерлейкина-1 (IL-1), интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли (TNF), простагландина E2 и других цитокинов и ростковых факторов, модулирующих остеокластогенез и, следовательно процессы резорбции

костной ткани [39, 33]. Помимо стимулирующего действия Т3, увеличение выработки IL-6 может быть связано с непосредственным влиянием ПТГ [33].

Уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови регулируется механизмом обратной связи по гипоталамо – гипофизарно - тиреоидной оси. [41, 46]. Было высказано предположение, что ТТГ может модулировать костное ремоделирование независимо от тиреоидных гормонов через связывание с рецепторами на остеобластах и остеокластах. [27].

Однако, экспериментальные исследования Bassett JH, Williams AJ, и соавт. [19] на мутантных мышях подвергли сомнению эту гипотезу. В настоящее время влияние ТТГ на костный метаболизм не изучено полностью, исследования в данном направлении продолжаются. В работе Ma R, Morshed S и соавт. [42] показано протекторное действие ТТГ на костную ткань посредством торможения остеокластогенеза при экспериментальном гипертиреозе.

Тиреоидные гормоны играют одну из ключевых ролей в процессах энхондральной оссификации путем регуляции дифференциации хондроцитов, активации их пролиферации и гипертрофии, а также процессов ангиогенеза. [44] Механизм влияния связан с модификацией Ihh-PTHrP, которые контролируют темп дифференциации хондроцитов с помощью FGF-сигнализации, а также с Т3 зависимым распадом хрящевого матрикса и высвобождением секвестрированных FGFs и VEGFs. В развивающейся ростковой пластинке, а именно, в резервной, пролиферативной и прегипертрофической зоне, обнаружена экспрессия рецепторов тироксина и Т3. [41, 35] В опытах *in vitro* показано, что в остеобластах Т3 увеличивает количество рецепторов к IGF-I и повышает способность IGF-I стимулировать пролиферацию остеобластов. [29]. Кроме этого, ген гормона роста содержит компонент, ответственный за действие тиреоидного гормона, благодаря этому транскрипция мРНК с гена гормона роста начинается в ответ на действие Т3. Таким образом, у детей Т3 опосредованно стимулирует линейный рост через паракринную ось - гормон роста/IGF-I. Это объясняет, почему при не леченном ювенильном гипотиреозе наблюдается задержка темпов формирования пика костной массы, отсроченное развитие эпифизов и запаздывание линейного роста костей [40].

Снижение функции щитовидной железы существенно влияет на структурно-метаболическое состояние костной ткани. При уменьшении концентрации тиреоидных гормонов понижается активность как остеобластов, так и остеокластов. Это приводит к замедлению костного ремоделирования: в 2–3 раза снижается скорость обеих составляющих ремоделирующего цикла — костной резорбции и костного формирования, [5, 6, 36, 19]. Были зафиксированы однонаправленные изменения структурно-функционального состояния костной ткани при диффузном зобе, аутоиммунном тиреоидите, раке щитовидной желе-

зы: преобладали процессы резорбции с выраженным снижением костеобразования. [7, 8].

Нарушение качества костной ткани при дефиците тиреоидных гормонов может быть связано не только со снижением прямого стимулирующего действия ТЗ на остеобласты и остеокласты, но и с имеющимся при этом гормональным дисбалансом в организме. [14,15]. Уменьшение активности метаболических процессов при гипотиреозе изменяет чувствительность рецепторных систем к гормональным воздействиям на различных уровнях регуляции. Декомпенсированный первичный гипотиреоз нередко сопровождается гиперпролактинемией, которая опосредованно через нарушения секреции лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов гипофиза приводит к уменьшению секреции эстрогенов. Это, в свою очередь, вызывает стимуляцию синтеза остеобластами биологически- активных веществ, которые активизируют резорбцию костной ткани: IL-1, IL-6, TNF- β , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора. [11, 31]

Наиболее чувствительной к изменению уровня гормонов щитовидной железы является нижняя челюсть. Учитывая данный факт, авторы предлагают оценивать структурно - функциональное состояние костной ткани нижней челюсти для ранней диагностики остеопении.

Исследования Мельник Н.С. [16] свидетельствуют о снижении минеральной плотности предплечья и альвеолярного отростка (с прямой корреляционной связью средней силы между показателями) у пациентов с гипотиреозом. Автор рассматривает этот факт, как один из патогенетических механизмов развития хронического генерализованного пародонтита у данного контингента.

В работе Козловой М.В. [19] были изучены причины атрофии альвеолярной части и отростка челюстей при остепеническом синдроме у больных с патологией щитовидной железы. Было продемонстрировано, что низкая активность тиреоидных гормонов у пациентов тормозила костеобразование опосредованно, вызывая тенденцию к снижению уровня кальцитонина и умеренно повышая выделение ПТГ, что способствовало усиленной продукции TNF- α , провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1, активирующих остеокластогенез и снижающих функцию остеобластов. Также при гипотиреозе напрямую подавлялась функция остеобластов, о чем свидетельствовала низкая концентрация (в 2 раза ниже нормы) маркера костеобразования остеокальцина и IL-2. Торможение анаболических процессов прослеживалось и при изучении биоптатов альвеолярной кости. При анализе гистоморфометрических показателей отмечалось снижение общего объема костной массы, объема трабекул, объема остеócита, средней ширины трабекулы и увеличение общей резорбируемой поверхности трабекул. На гистологических пре-

паратах определялось, что в зоне лакунарной резорбции идет замедленное восстановление поврежденных костных структур. Незначительная активация фазы резорбции опережала темпы остеосинтеза, что клинически проявлялось убылью объема альвеолярной кости.

Исследователи отмечают, что изучить влияние гипотиреоидного статуса на костный метаболизм, минеральную плотность костной ткани в динамике трудно ввиду малого числа наблюдений. Это связано с тем, что больным с выявленным гипотиреозом сразу же проводится заместительная терапия тиреоидными гормонами. Поэтому большое значение в изучении механизмов развития патологических процессов при гипотиреозе имеет экспериментальное моделирование. На экспериментальных моделях гипотиреоза отечественными и зарубежными авторами изучаются патоморфологические изменения в тканях пародонта, патогенетические механизмы их формирования.

Изменения в тканях пародонта при экспериментальном гипотиреозе имеют стереотипный характер: дистрофические, атрофические и деструктивные изменения паренхиматозных структур, муцинозный отек стромы, слабо выраженные репаративные процессы. [13] Данные изменения при дефиците гормонов щитовидной железы обусловлены снижением уровня основного обмена, замедлением окислительно-восстановительных процессов, «метаболической депрессией» и как следствие гипоксией тканей. В результате нарушения роста и дифференцировки клеток и тканей, происходит замедление физиологической регенерации. Избыток гликозамингликанов изменяет коллоидную структуру тканей, усиливает их гидрофильность, что приводит к набуханию и разрыхлению коллагеновых волокон. При этом хромотропные вещества высвобождаются из связей с белками и накапливаются преимущественно в межклеточном веществе с последующим замещением коллагеновых волокон слизеподобными массами. В результате муцинозного отека межклеточного вещества происходит сдавливание клеток, дистрофия, некробиоз, некроз и атрофия. Эти изменения имеют место в эпителии и собственной пластинке слизистой оболочки, в слое одонтобластов, в пульпе зуба, в тканях периодонта [12, 26,13].

Feitosa DS, и соавт [42] изучили влияние тиреоидных гормонов на качество альвеолярной кости на модели лигатуро - индуцированного экспериментального пародонтита. Выявлено, что при гипотиреозе увеличивались «потери» костной массы и увеличивалось число TRAP-положительных клеток на линейную поверхность костного гребня. Однако, никаких существенных различий по сравнению с контролем не было выявлено в отношении качества трабекулярной кости альвеолярного отростка и числа TRAP-положительных клеток в ее структуре.

Исследования Рымарь С.С. [17] продемонстрировали, что у крыс с гипотиреозом воспалительные

и репаративные процессы в десне после экспериментального повреждения были вялотекущими, на 7-е сутки процент нагноения был ниже, чем у интактных животных, однако на 14-е сутки он увеличивался в 1,5 раза. Определение кислород зависимой биоцидности показало, что на фоне гипотиреоза были снижены функциональные резервы по результатам НСТ-теста, активность кислой фосфатазы в сыворотке крови и активность антиоксидантной защиты в сыворотке крови и гомогенатах десны по сравнению с эутиреоидными животными. В биоптатах десны при гипотиреозе было выявлено снижение активности митохондриальных дыхательных ферментов (оксидоредуктазы), ферментов гликолиза особенно при средней степени тяжести пародонтита [32].

Представляют интерес исследования Кореневской Н.А., Городецкой И.В. [10] показавшие, что экспериментальный стресс на фоне угнетения функции щитовидной железы мерказолилом вызывал выраженные нарушения состояния тканей пародонта – повышение степени рецессии десны, атрофию альвеолярного отростка, подвижность зубов. Было обнаружено защитное действие малых доз тироксина по отношению к околозубным тканям при хроническом стрессе. В основе этого, по мнению авторов, лежит стимуляция йодтиронидами синтеза высокоспецифических клеточных белков, в том числе, входящих в состав локальных стресс-лимитирующих систем, прежде всего – белков теплового шока. Кроме этого имеет значение антиоксидантное действие йодтиронинов, снижение йодтиронидами интенсивности стресс-синдрома, нормализация баланса протеиназы/ингибиторы, стимулирующее влияние тиреоидных гормонов на гемодинамику, иммунную систему организма [2,3,4].

Исследования Шнейдер О.В. [18] показали, что хронический генерализованный пародонтит у пациентов с первичным гипотиреозом характеризуется пролонгированным латентным течением с клиническими проявлениями в виде сочетания генерализованной рецессии десны, выраженной потери клинического прикрепления. В пародонтальных карманах у пациентов с гипотиреозом определялись все пять маркерных пародонтопатогенов. Достоверно выше была частота выявления пародонтопатогена *Prevotella intermedia*. Цитологическая картина при этом характеризовалась умеренной лейкоцитарной инфильтрацией, отсутствием иммунокомпетентных клеток. Определялись нарушения в иммунном гомеостазе: угнетение факторов защиты фагоцитарного звена иммунной системы в виде снижения показателей НСТ-теста и фагоцитарного индекса, недостаточность клеточного звена иммунитета в виде снижения уровня CD4-лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса; недостаточность гуморального звена в виде уменьшения концентрации IgM и IgA в сыворотке крови, уменьшения концентрации IgM, повышения IgA и IgG в ротовой жидкости. Цитокиновый

статус характеризовался повышением в ротовой жидкости концентрации IL-1, повышением концентрации IL-8 и снижением уровня IL-4 в сыворотке крови.

Таким образом, нарушения костного метаболизма, состояния тканей пародонта при гипофункции щитовидной железы может негативно отразиться на процессах костного моделирования при ортодонтическом перемещении зубов. Необходимо углубленное исследование биоморфологических изменений в тканях пародонта, возникающих под действием ортодонтических сил на фоне экспериментального гипотиреоза. Требуют изучения биохимические, биофизические аспекты перестройки костной ткани в процессе ортодонтического лечения детей с нарушением функции щитовидной железы. Исследования в данном направлении позволят разработать лечебно-профилактические комплексы, оптимизирующие процессы тканевых преобразований при ортодонтическом лечении данного контингента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белая Ж. Е. Современные представления действия тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона на костную ткань / Ж. Е. Белая, Л. Я. Рожинская, Г. А. Мельниченко // Проблемы эндокринологии. - 2006. -Т. 52. №2. -С. 48–54.
2. Божко А.П. Ограничение стрессорной активации перекисного окисления липидов малыми дозами тиреоидных гормонов / А.П. Божко, И.В. Городецкая, А.П. Солодков // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 1998. - Т. 125, № 2. - С. 80 – 83.
3. Городецкая И.В. Роль локальных стресс-лимитирующих систем миокарда в протекторном кардиальном эффекте малых доз тиреоидных гормонов при иммобилизационном стрессе / И.В. Городецкая // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. - 2000. - Т. 86, № 1. - С.62 – 67.
4. Городецкая, И.В. Влияние малых доз тиреоидных гормонов на активность протеиназ при иммобилизационном стрессе / И.В. Городецкая, Н.И. Кирпиченок, О.И. Кирпиченок // Вопр. мед. химии. - 2000. - Т. 46. - Вып.5. - С.519– 520.
5. Гринспэн С.Л. Влияние тиреоидных гормонов на костную ткань / С.Л. Гринспэн, Ф.С. Гринспэн // Международный журнал медицинской практики. - 2001. - №1. - С. 47 - 55.
6. Данилова Л.И., Гормоны щитовидной железы и метаболизм костной ткани / Л.И. Данилова, А.В. Матвеева // Медицинские новости. - 2001.- №9. - С. 3 - 7.
7. Каладзе Н.Н. Биохимические маркеры костного метаболизма у детей с патологией щитовидной железы / Н.Н.Каладзе, Ф.Е.Иванова // Клінічна педіатрія. -2011.-№4 (31).-С
8. Каладзе Н.Н. Ультразвуковая денситометрия, как метод наблюдения за структурно-функциональным состоянием костной ткани у детей с заболеваниями щитовидной железы / Н.Н.Каладзе, Ф.Е.Иванова //Вестник физиотерапии и курортологии. -2010.- №3.- С. 92-95.

9. Козлова М. В. Атрофия альвеолярной части и отростка челюстей при остепеническом синдроме у больных с патологией щитовидной железы и гипогонадизмом (современные методы диагностики и лечения): автореф. дис. на соискание уч. степени док. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» 14.00.03 «Эндокринология»/М.В. Козлова - Москва.- 2009.- 32 с.
10. Корневская Н.А. Состояние тканей маргинального периодонта при хроническом стрессе зависит от тиреоидного статуса организма / Н.А. Корневская, И.В. Городецкая // Вестник ВГМУ.-2010.-Т.9, №1.-С.1-11.
11. Красас Дж. Е. Репродуктивная функция у пациентов с заболеваниями щитовидной железы / Дж. Е. Красас, П. Перрос // Международный эндокринологический журнал.-2005.-№1.-С.71-76.
12. Мельниченко Г. А. Гипотиреоз / Г.А. Мельниченко // РМЖ. - 1999. - Т.7, № 7. - С. 89-93.
13. Оганян А.В. Клинико - морфологические изменения зубо-челюстной системы при гипотиреозе: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» 14.03.02 «Патологическая анатомия»/А.В.Оганян - Ставрополь – 2010 -22 с.
14. Остеопороз у детей: проблемы и решения /Л.А.-Щеплягина, И.В.Круглова, Т.Ю.Моисеева [и др.]// Российский педиатрический журн. – 2007. – № 2. – С.4-7.
15. Роль гормонов щитовидной и паращитовидной желез в патогенезе глюкокортикоидного остеопороза и заболеваний пародонта (экспериментальное исследование) / С.Е. Золотухин, Г.С. Аусси, Н.Н. Шпаченко [и др.] // Укр. морфол. альманах.-2008.- №2.-С.10-13.
16. Структурно-функціональний стан кісткової тканини у хворих на генералізований пародонтит з супутнім захворюванням щитовидної залози / Н.С. Мельник, І.П. Мазур, В.М. Рижик [та ін.] // Архів клінічної медицини. – 2008. ? №2. – С. 31-34.
17. Функциональная активность нейтрофилов у крыс с воспалительным процессом в пародонте на фоне пониженной функции щитовидной железы / А.В. Вохминцева, С.С. Рымарь, Н.Н. Маянская и [др.] / Стоматология.-2009.-№2.-С.4-7.
18. Цитоморфометрические показатели при хроническом генерализованном пародонтите у пациентов с первичным гипотиреозом / О.Л. Шнейдер [и др.] // Институт стоматологии.- 2008. – № 3. – С. 78 – 79.
19. A lack of thyroid hormones rather than excess thyrotropin causes abnormal skeletal development in hypothyroidism/ [J.H. Bassett, A. J. Williams, E. Murphy et al]//Molecular Endocrinology.-2008.-Vol. 22.-P. 501–512.
20. A point mutation in the activation function 2 domain of thyroid hormone receptor alpha 1 expressed after CRE-mediated recombination partially recapitulates hypothyroidism/ [L. Quignodon, S. Vincent, H. Winter et al.] //Molecular Endocrinology.-2007.- Vol. 21.- P. 2350–2360
21. Bassett J. H. D. The molecular actions of thyroid hormone in bone/ J. H. D. Bassett, G. R. Williams//TRENDS in Endocrinology and Metabolism. - 2003.- Vol. 14(8). - P. 356–364.
22. Bassett J. H. Thyroid hormone excess rather than thyrotropin deficiency induces osteoporosis in hyperthyroidism/ J.H. Bassett et al // Mol Endocrinol.- 2007.- Vol.21.- P.1095–1107.
23. Bianco A.C., Kim B.W. Deiodinases: Implications of the local control of thyroid hormone action / A.C. Bianco, B. W. Kim //J. Clin. Invest. – 2006.- Vol.116.-P.2571–2579.
24. Boelaert K. Thyroid hormone in health and disease / K. Boelaert, J. A. Franklyn // Journal of Endocrinology. - 2005. - Vol. 187.- P. 1–15.
25. Characterization of skeletal phenotypes of TRalpha1 and TRbeta mutant mice: implications for tissue thyroid status and T3 target gene expression / P.J. O’Shea, J.H. Bassett, S.Y. Cheng// Nuclear Receptor Signaling.-2006.-Vol. 4 e011
26. Diseases of the Thyroid / Edited by Lewis E Braverman. - New Jersey: Humana Press, 2000. - 432 с
27. Expression of thyrotropin receptor on clonal osteoblastlike rat osteosarcoma cells / [M. Inoue, M. Tawata, N. Yokomori et al] //Thyroid.- 1998. –Vol. 8(11).- P. 1059-1064.
28. Genetic analysis reveals different functions for the products of the thyroid hormone receptor locus / [K. Gauthier, M. Plateroti, C.B. Harvey et al.]//Mol. Cell. Biol. - 2001.- Vol. 21.- P. 4748–4760
29. Insulin-like growth factor I production is essential for anabolic effects of thyroid hormone in osteoblasts / [B.K. Huang, L.A. Golden, G. Tarjan et al] // Journal of Bone and Mineral Research.-2000.-Vol. 15.-P. 188–197
30. Integrative study of hypothalamus-pituitary-thyroid-immune system interaction: thyroid hormone-mediated modulation of lymphocyte activity through the protein kinase C signaling pathway / [A. J. Klecha et al.] // J Endocrinol. – 2006.– Vol. 189, N1. – P. 45 - 55.
31. Karragiannis A.F. Harsoulis Gonadal dysfunction in systematic diseases/ A.F. Karragiannis // European J. of Endocrinol.-2005.-Vol.152.-P. 501-513.
32. Kerimov E.E, Binnatov RS. The metabolic and structural changes in periodontal tissue in patients with hypothyroidism/ E.E. Kerimov, R. S. Binnatov // Georgian Med News. – 2009. - Vol.177.-P. 23-27.
33. Miura, M. A novel interaction between thyroid hormones and 1,25(OH)(2)D(3) in osteoclast formation / M. Miura et al.// Biochem. Biophys. Res. Commun.- 2002. -Vol. 291. - P. 987–994.
34. Molecular mechanisms of thyroid hormone effects on bone growth and function / [C. B. Harvey et al.] // Molecular and Genetic Metabolism. 2002.- Vol. 75.- P. 17–30.
35. Murphy E. The thyroid and the skeleton / E. Murphy, G. R. Williams // Clinical Endocrinology. - 2004. - Vol. 61.- P. 285–298.
36. Musculoskeletal manifestations in patients with thyroid disease / [M. Cakir, N. Samanci, N. Balci et al.] / Clin. Endocrinol (Oxf). - 2003.- Vol. 59, №2.- P. 162-167.
37. O’Shea P.J. Contrasting skeletal phenotypes in

mice with an identical mutation targeted to thyroid hormone receptor alpha1 or beta / [P.J. O'Shea et al] // *Mol Endocrinol.*-2005.- Vol. 19.- P. 3045–3059.

38. O'Shea PJ, Guigon CJ, Williams GR & Cheng SY 2007 Regulation of fibroblast growth factor receptor-1 by thyroid hormone: identification of a thyroid hormone response element in the murine Fgfr1 promoter. *Endocrinology*

39. Serum interleukin-6 and bone metabolism in patients with thyroid function disorders / [P. Llakatos et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* 1997. - Vol. 1. - P. 78–82.

40. Shao Y.Y. Thyroid hormone and the growth plate/ Y.Y. Shao, L. Wang, R. T. Ballock // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.*-2006.- Vol. 7.-P. 265–271

41. The effects of recombinant TSH on bone turnover markers and serum osteoprotegerin and RANKL levels/ [G. Martini, L. Gennari, P. V. De et al] // *Thyroid.*- 2008.- Vol. 18(4). – P.455-460. .

42. The influence of thyroid hormones on periodontitis-related bone loss and tooth-supporting alveolar bone: a histological study in rats/ [D.S. Feitosa, M. R. Marques, M. Z. Casati et al] // *J Periodontal Res.* – 2009.- Vol.44(4)/-P.472-478

43. The influence of thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor antibodies on osteoclastogenesis/ [R. Ma, S. Morshed, R. Latif et al] // *Thyroid.* - 2011. -Vol. 21(8).- P. 897-906.

44. Thyroid hormones regulate fibroblast growth factor receptor signaling during chondrogenesis/[J. C. Barnard, A. J. Williams, B. Rabier et al] // *Endocrinology.*-2005.- Vol. 146.-P. 5568–5580

45. Thyroid status during skeletal development determines adult bone structure and mineralization. / [J.H. Bassett, K. Nordstrom, A. Boyde et al.] // *Mol Endocrinology.* -2007.- Vol. 21.-P. 1893–1904

46. Thyroid-stimulating hormone, thyroid hormones, and bone loss / [M. Zaidi, T. F. Davies, A. Zallone et. al] / *Curr. Osteoporos Rep.* – 2009.- Vol. 7(2).- P. 47-52.

47. Thyroid hormone stimulation of osteocalcin gene expression in ROS 17/2.8 cells is mediated by transcriptional and posttranscriptional mechanisms/ [C. H. Gouveia, J. Schultz, A. C. Bianco et. al.] // *J Endocrinology.*- 2001.- Vol. 170.- P. 667–675

48. TR expression and function in human bone marrow stromal and osteoblast-like cells / [A. Siddiqi, M.P. Parsons, J. L. Lewis et al] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – Vol. 87.- P. 906–914

49. Williams A.J. Iodothyronine deiodinase enzyme activities in bone/ A.J. Williams // *Bone.*-2008.- Vol. 43.- P. 126–134.

50. Yen P.M. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. /P.M. Yen // *Physiol. Rev.*-2001.- Vol. 81.-P.1097–1142